

■ Orjinal Makale

Akut lenfoblastik lösemi olgularının klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden retrospektif değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

Retrospective analysis of prognosis and treatment response in acute lymphoblastic leukemia patients: Single center experience

Senem Maral* , Murat Albayrak , Hacer Berna Afacan Ozturk 

Ankara Diskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Merkezimize başvuran erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının demografik özelliklerini, sağkalım verilerini incelemek ve prognoza etkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2009-2018 yılları arasında merkezimize başvuran ve ALL tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Veriler ışığında hastaların laboratuvar verileri, uygulanan tedaviler, tedaviye yanıt oranları, genel ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamıza toplamda 30 hasta (16 erkek ve 14 kadın) dahil edildi. Hastaların 5'i T hücreli, 23'ü B hücreli ve 2'si bifenotipik alt tipe sahipti. Ortalama takip süresi ortanca 31,5 ay (1-90 ay) olarak bulundu. Hastalarda genel sağkalım (OS) 26 ay (1-87ay), hastaliksız sağkalım (PFS) 21.5 ay (13-84 ay) idi.

Sonuç: Tanı ve takipte ALL hastalarının risk grubunun prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının hastaya yönelik belirlenmesi prognoz açısından önemlidir. Her hastada yaşına, performans durumuna, prognostik faktörlerine uygun olabilecek bir tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi; erişkin; sağkalım

Sorumlu yazar*: Senem Maral, Sehit Halis Omer Cad. Diskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Altındağ/Ankara, 06100 Turkey

E-mail: senemmaral@gmail.com.tr

ORCID:

Gönderim: 08/06/2020 Kabul: 10/10/2020

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is analyze the characteristics, survival and the prognostic factors of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients admitted to our center.

Material Methods: The ALL patients who admitted to our center between 2009 and 2018 and were retrospectively analyzed. The data of laboratory and treatment approaches of patients were reviewed. Also the response rates, overall and disease-free survival rates were calculated.

Results: Totally thirty ALL patients (16 male, 14 female) were included. Subtypes of patients were T-cell (5 patients), B-cell (23 patients) and biphenotypic (2 patients) ALL. During median 31.5 months (1-90 months) of follow-up time, overall survival (OS) was 26 months (1-87 months) and progression free survival (PFS) was 21.5 months (13-84 months).

Conclusion: Determine of prognostic risk factors of ALL patients is important during treatment decision. The treatment approaches should be assessed according to age, performance status and prognostic risk profile for each patient.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; adult; survival

Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid öncül hücrelerin aşırı proliferasyonu, kemik iliği ve diğer organlarda birikimi ile karakterize bir malign hastalıktır. Hastalar malign hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve buna bağlı olarak normal hematopoezin baskılanması ile solukluk, yorgunluk, ateş, kemik ve eklem ağrısı, organomegali ve lenfadenopati bulguları ile karşımıza gelmektedir. ALL, çocukluk çağı lösemileri arasında ilk sırayı alırken, erişkin çağı lösemilerin %20 sini oluşturmaktadır. Temel olarak, köken aldığı lenfoid hücreye göre T ve B hücreli olarak sınıflandırılır. Tüm dünyada insidansı 1-5/100.000 iken, vakaların 2/3 ünden fazlası B hücre kökenlidir (1-2).

ALL hastalarında tedavi hedefimiz en az toksisite ile en iyi yanıt oranlarını elde edebilmektir. Geçmiş yıllarda hastalıkta nadiren kür sağlanabilirken, total sağ kalım oranı çok düşük iken, günümüzde özellikle pediatrik hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesi ve prognostik faktörlerin tanımlanması ile yanıt oranları ve sağ kalım verileri üzerinde olumlu gelişmeler izlenmiştir. Fakat halen 40 yaş üstü erişkin hastalarda ve relaps-refrakter vakalarda prognoz kötüdür.

Bu çalışmada; kliniğimizde erişkin ALL tanısıyla takip edilen hastalarımızın demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymak, verilen farklı tedavi seçeneklerine yanıtı değerlendirmek ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler

Çalışmamıza kliniğimizde 2009-2018 yıllarında 18-89 yaş aralığında ALL tanısıyla takip edilen toplam 30 hasta dahil edildi. ALL tanısı 2008 Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazmların sınıflandırılması ve 2016 revizyonuna göre konuldu (3).

Hastaların demografik, klinik özellikleri ve yaşamsal verileri

poliklinik takip kayıtlarına dayanarak retrospektif olarak incelendi. Tanı anındaki hematolojik parametrelerinden; hemoglobin (Hb) düzeyi, hematokrit (Hct) düzeyi, platelet (plt) sayısı, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (Neu) sayısı, lenfosit (lenf) sayısı, monosit (mono) sayısı ile biyokimyasal parametrelerden laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin ve B12 vitamin düzeyleri belirlendi. Toplam sağ kalım (OS); tanı anından ölüme veya son vizite kadar hesaplandı. Hastalıksız sağ kalım (PFS); teşhisten ölüme, hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesinden hangisi daha önce olduysa veya son vizite kadar hesaplandı.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (SPSS 20.0 Inc, Chicago, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalama \pm standart sapma (ss), ortanca (aralık; minimum-maximum) ve kategorik değişkenler sayı (n), yüzde (%) olarak sunuldu.

Bu çalışmada yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve / veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin standart bir bakım / eylem belgesi olan hasta kayıtları, tüm hastaların hastaneye yatış anında ve kemoterapi öncesinde ve diğer ilgili tanı / terapötik işlemler için standartlara göre bilgilendirilmiş onam verdiğini doğrulamıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen vakaların yaşları 18-89 arasında değişmekte ve yaş ortalaması $48,03 \pm 21,16$ yıl olarak saptanmıştır. Hastalarımızın 5 tanesi T hücreli, 23 tanesi B hücreli ve 2 tanesi bifenotipik alt tipe sahiptir. Tanı anında genetik inceleme 22 hastada yapılmış, tüm hastaların yarısında (n=15) risk faktörü oluşturan genetik anomali saptanmıştır.

Merkezimizde uygulanan indüksiyon protokolleri hastaların yaşına, komorbidite ve performans durumlarına göre farklılık göstermektedir. Vakalarımızın 17'si (%56) ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiş, 1 hasta tedavi sürecinde ex olmuştur. Tedaviye uygun olmadığı değerlendirilen 1 hasta ise destek tedavisi ile takip edilmiştir. Hastaların demografik verileri, hastalığın alt tipleri, genetik özellikleri, uygulanan protokoller ve yanıt durumu Tablo-1'de gösterilmiştir. Vakalarımızın tanı sırasında laboratuvar verileri Tablo-2'de yer almaktadır.

Tablo-1: Hastaların genel özellikleri (n=30) %

Cinsiyet		Komorbidite	
Kadın (n=14)	% 46.7	Var (n=12)	%40
Erkek (n=16)	% 53.3	Yok (n=18)	%60
Alt tipi		İndüksiyon Tedavi protokolu	
Pro B-ALL (n=3)	%10	BFM95 (n=5)	%17
Common ALL (n=5)	%17	H-CVAD (n=12)	%40
Pre B-ALL (n=3)	%10	CALG-B (n=9)	%30
Olgun B-ALL (n=12)	%39	LİNKER (n=3)	%10
T-ALL (n=5)	%17	Destek (n=1)	%3
Bifenotipik (n=2)	%7		
Genetik Özellikler		İndüksiyona Yanıt Durumu	
Normal (n=15)	% 62.5	Remisyon (n=1)	%57
t(4;11) (n=1)	%13.5	Refrakter (n=12)	%43
t(9;22) (n=5)	%24		
ECOG Performans Skoru		Re-İndüksiyona Yanıt Durumu	
0-1 (n=21)	%70	Remisyon (n= 8)	%67
2-3 (n=9)	%30	Refrakter (n=4)	%33

Tablo-2: Hastaların tanı anında laboratuvar verileri

Parametre ortanca (aralık)	
Hemoglobin (g/dl)	9,65 (4,6 - 13,3)
Beyaz küre (x103)	16100 (800-340.300)
Trombosit (x103)	42.000 (9000-324.000)
Ferritin (ng/L)	410 (19-1500)
Vitamin B12 (ng/L)	171 (73-1537)
Laktat dehidrojenaz (u/L)	644 (113-7053)

İndüksiyon tedavisi ile remisyon elde edemeyen 12 hastada farklı bir protokol ile re-indüksiyon uygulanmıştır. Böylece hastalarımızın 26'sında (%86.6) remisyon elde edilmiştir. Remisyona giren vakalardan 5 tanesi allojenik kök hücre nakli tedavisi ile devam etmiş ve dış merkezde takibe alınmıştır. Hastaların 7 tanesinde idame tedavisi uygulanmıştır.

Tüm hastaların ortanca 31,5 ay (1-90 ay) takip süresi içerisinde hastalarımızdan 21 tanesi ex olmuştur. Remisyonda takip edilen hastalardan 6'sında ortanca 21.5 ay (13-84 ay) sonra nüks gelişmiştir. Uygulanan kurtarma rejimine 3 hastada yanıt alınmıştır. Tüm hastaların toplam sağ kalım süresi ortanca 26 ay (1-87 ay) olarak hesaplanmıştır. Tedavinin ilk 30 gün içerisinde 1 hasta ileri hastalık nedeni ile kaybedilmiştir.

Tartışma

ALL, çocukluk çağı lösemiler arasında ilk sırayı alırken erişkin yaş grubunda daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Bununla birlikte, yeni vakaların %16-31'inin yetişkin hastalarda meydana geldiği, hastaların %7'sinin 55 yaş ve üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (4). Kliniğimizde takip ettiğimiz vakalarımızın yaş ortalaması 48 (20-90) olup, 7 tanesi (% 23.3) 65 yaş üstü hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımızın genç olması performans durumunu olumlu etkilemiştir. Genel durumu nedeni ile yalnızca 1 hastamızda kemoterapi uygulanmayarak, destek tedavisi ile takip edilmiştir.

Erişkin hasta tedavisinde, pediatrik hasta grupları ile benzer protokoller önerilmektedir. Fakat pediatrik hastalara kıyasla tedavi başarısının daha düşük olduğu görülmektedir (5-6). Bu durum yetişkinlerin tanıda daha yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip olması, artmış komorbiditeleri, çoklu medikasyon kullanımı ve ilaç direncinin varlığı ile ilişkili olabilir. Hastaların büyük bir kısmında (%80-90) tam remisyon elde edilmekle birlikte, yaşanan nüksler nedeniyle kür oranı %40-50 civarında kalmaktadır (7-9). Çalışmamızda hastalarımızda \geq %80 remisyon elde edildiğini ve vakaların %20'sinde nüks geliştiğini görüyoruz.

Günümüzde erişkin ALL tedavisinde tüm hastalar için uygun olabilecek ortak standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Tedavide vinkristin ve prednizolon kombinasyonu ile %50 tam yanıt elde edilirken, remisyon kalma süresinin 3-7 ay olduğu gösterilmiştir (10). Bir başka çalışmada ise tedaviye antrasiklin eklenmesinin hem yanıt oranını hem de remisyon kalma süresini arttırdığı gösterilmiştir (11). Erişkin hastaların protokollerine L-Asparajinaz, siklofosamid veya sitarabin gibi ajanların eklenmesinin mortaliteyi artırabileceği düşünülmekle birlikte, remisyon kalma süresine olumlu etkisi olduğunu savunan veriler mevcuttur (12).

Standart tedavi rejimleri ile ileri ALL hastalarında indüksiyon sırasında mortalite oranı (%42) yüksek kaydedilmiştir (13-14). Yaklaşık 1/3 hasta kemoterapi ilişkili komplikasyonlar veya nüks nedeni ile kaybedildiği gösterilmiştir. Vakalarımızın %10'u birbirinden farklı indüksiyon protokolleri alırken, tedavi sırasında ex olmuştur. Laport ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon amaçlı vinkristin, prednizon, daunorubisin ve L-asparajinazdan oluşan tedavi grubundaki hastalarda yanıt oranı %77 ve ortalama sağ kalım 4 ay iken, sadece vinkristine ve prednizondan oluşan daha az yoğunlukta tedavi alan grupta yanıt oranı %53, ortalama sağ kalım 10 ay bulunmuştur (15).

Yoğun kemoterapi rejimlerinin yetişkin gruplarda zor tolere edilmesi ve bu nedenle doz azaltımına gidilmesi, tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Bu nedenle hastalarda doz ayarlaması yapılırken tedavinin etkinliğinin korunmasına özen gösterilmelidir. İndüksiyon sonrasında minimal kalıntılı

hastalık (MRD) pozitifliği, tedavi refrakterliği gösteren kötü prognostik bir faktördür (16-20).

Tanı sırasında saptanan t(4,11) ve t(9,22) kötü prognostik genetik anomaliler arasında yer almaktadır. Özellikle t(9,22) % 23-44 oran ile erişkin ALL hastalarında en sık rastlanan genetik anomalidir. Ph (+) ALL olgularında hastalara tirozin kinaz inhibitörleri ile kombine kemoterapi (TKI+KT) verilmektedir. Çoğu kez bu tedavi ile remisyona elde edilse bile, kısa sürede nüks gelişme riski yüksektir. Genetik özellikleri değerlendirilen vakalarımız içerisinde en sık saptadığımız anomali t(9,22) olmuştur.

Retrospektif dizayna sahip olan çalışmamızda teknik yetersizlik nedeni ile tüm hastalarımızın genetik risk durumunun belirlenememesi ve minimal kalıntılı hastalık (MRD) düzeyi bakılamaması, araştırmamızın kısıtlamaları arasında yer almaktadır. Sonuç olarak erişkin yaş grubunda ALL klinik, biyolojik ve prognostik özellikler açısından farklılık gösteren heterojen bir hematolojik malignitedir. Tanı ve takip esnasında hastanın risk grubunun prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi, tedavi yaklaşımının yönlendirilmesi açısından önemlidir. Her hasta ayrıca değerlendirilerek yaşına, performans durumuna, prognostik faktörlerine uygun olabilecek bir tedavi yaklaşımı belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 83-103.
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 47-60.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
4. National Comprehensive Cancer Network. Acute lymphoid leukemia (version 2.2015).
5. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care* 2005; 14: 53-62.
6. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119: 34-43.
7. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012; 157: 463-71.
8. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517-28.
9. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E et al. American Cancer Society Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
10. Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 1994; 31: 1-15.
11. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, Henderson ES, Terebello H, Rafta S et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1984; 64: 267-74
12. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood* 1995; 85: 2025-37.
13. Gökbuğet N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013; 122: 1366-75.
14. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 113: 2097-101.
15. Laport RP, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 70-82.
16. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153-62.
17. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V et al; GRAALL Group. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2486-96.
18. Gökbuğet N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R et al; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120: 1868-76.
19. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of highrisk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1595-1604.
20. Brüggemann M, Gökbuğet N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol* 2012; 39: 47-57.