

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Tanım

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) lenfoid progenitör hücrelerin farklı gelişim aşamalarının birinde meydana gelen çok aşamalı somatik mutasyonlar sonucu immatür lenfoid hücrelerin klonal, kontrolsüz çoğalması, maturasyon duraklaması ve kemik iliği ile lenfoid organlarda birikimi ile karakterize, fatal seyirli, hematopoetik dokunun heterojen malign bir hastalığıdır.

Hastalık tek klondan CFU-L (Koloni oluşturucu ünite-lenfoid)'den köken alır. Hücreler B veya T lenfoblast kökenli olabilir. Tanı esnasında genellikle lösemik hücreler kemik iliğinde normal hücrelerin yerini alırlar. Lösemik hücreler ekstramedüller bölgeye de yayılabilir. Blastlar olgunlaşma (maturasyon) ve fonksiyon (diferansiasyon) yönünden yetersizdirler.

Epidemiyoloji

ALL insidansı 60 yaş üzeri için 1.2/100,000'dir. Erişkin akut lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. Erkeklerde daha siktir. Çocuklarda ve özellikle 15 yaş altı en sık görülen malignitedir. Tüm kanserlerin % 23'ünü ve bu yaş grubundaki tüm lösemilerin %76'sını oluşturmaktadır.

- **ALL; çocuklarda en sık akut lösemidir.**

Etiyoloji/Risk faktörleri

İyonize radyasyon ve kimyasal mutajenler gibi çevresel ajanlar ALL gelişiminden sorumlu tutulsa da hastaların çoğunda altta yatan neden saptanamaz. Vakaların sadece %5'i kalıtsal predispozan genetik sendromlar ile ilişkilidir. Down sendromlu çocuklarda 10 ila 30 kat daha fazla lösemi riski vardır; akut megakaryoblastik lösemi 3 yaşından küçük hastalarda baskındır, ALL ise daha büyük yaş gruplarında baskındır. Intrauterin dönemde röntgenlere maruz kalma, maruz kalma sayısı ile pozitif korelasyon gösteren hafif bir ALL riski taşır.

I. Konjenital

1. Genetik faktörler

- Lösemik hastanın monozigot ikizinde lösemi gelişme riski 4 kat artmıştır. ALL'li bir hastanın ikizinde %20-25 oranında ilk 6 ay-1 yıl içinde ALL görülür
- Trizomi 21 (Down sendromu), Fankoni anemisi, Bloom sendromu, ataksi telenjektazi. Down sendromunda ALL gelişme riski 30 artmıştır.

2. Parenteral maruziyet:

- İntrauterin radyasyona maruziyet
- Mesleki faktörlere bağlı parenteral maruziyet
- Annenin sigara içmesi

3. İmmünolojik faktörler

- Konjenital immün yetmezlik sendromları:** Ataksi telenjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezliği ve agamaglobulinemi

II. Akkiz

1. Viral ajanlar

- EBV:** Matur-B ALL (ALL-L3)'e yol açar.
- HTLV-I:** Erişkin T hücreli lösemi-lenfomaya yol açar.

2. İyatrojenik faktörler

Özellikle yaşlı hastalarda önemli rol oynar.

- Alkilleyici ajanlar:** Klormetin, klorambusil ve prokarbazin başlıcalarıdır.
- İyonize radyasyon:** Özellikle büyük alanlara maruz kalınmışsa, çocuklarda timusa uygulanmışsa lösemiye yol açabilir.
- Diğer ilaçlar:** Fenil butazon, kloramfenikol ve metoksipsoralen

3. Çevresel faktörler

- En önemli çevresel faktörler iyonize radyasyon ve benzendir. Organik çözücüler, petrol ürünleri, eksoz gazı da suçlanmaktadır. İnsektisitler, herbisitler, etilen oksit, sigara, elektromagnetik alanlar diğer suçlanan çevresel faktörler arasında yer alır.

4. Malign hastalara sekonder

- KML'li olguların blastik fazında %25 oranında ALL görülür.
- KLL ve lenfomalarda alkile edici ajanlar ile tedavi sonucunda ALL gelişebilmektedir.

Sınıflama

ALL öncelikle immünofenotipe göre B hücreli ve T hücreli olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklarda %85 B-ALL, %15 T-ALL görülürken, erişkinlerde %75 B-ALL, %25 T-ALL görülür. 2016'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan ALL sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir. Kemik iliğinde \leq % 25 blast ise lenfoma $>$ % 25 blast ise lösemi tanısı konur.

- **En sık görülen** Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma

Lenfoid lösemiler sınıflaması (WHO)

- Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Burkitt lösemi/lenfoma

Tablo 1. WHO Lenfoblastik Lösemi Sınıflaması

Lenfoblastik Lösemi Sınıflaması
B-lenfoblastik lösemi <ul style="list-style-type: none">➤ B-lenfoblastik lösemi, NOS➤ Tekrarlayan genetik anormalliklerin eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1'in eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlenmesinin eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1'in eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ Hiperdiploidinin eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ Hipodiploidinin eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH 'in eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1'in eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi➤ Provizyonel Antite: BCR-ABL1 benzeri B-lenfoblastik lösemi➤ Provizyonel Antite: iAMP21'in eşlik ettiği B-lenfoblastik lösemi

T- lenfoblastik lösemi

- Provizyonel Antite: Erken T hücre prekursor lenfoblastik lösemi
- Provizyonel Antite: Doğal Öldürücü (NK) hücre lenfoblastik lösemi

Daha eski bir sınıflama ise Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflamasıdır (Tablo 2). WHO; L1 ve L2'yi prekürsor B lenfoblastik lösemi/lenfoma veya prekürsor T lenfoblastik lösemi/lenfoma olarak sınıflandırır iken L3 alt tipini Burkitt lösemi/lenfoma gibi matür B hücreli neoplazi olarak sınıflandırmıştır.

Tablo 2. ALL Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) morfolojik sınıflaması

Alt Grup	Oran	Özellik
L1	%25-30	Hücreler küçük Kromatin homojen Düzenli çekirdek şekli Nukleolus yok ya da küçük Sitoplazma az
L2	%70	Hücreler büyük ve heterojen Heterojen kromatin Düzensiz çekirdek şekli Nukleolus büyük
L3	%1-2	Hücreler büyük, homojen ve çok çekirdekli Koyu mavi sitoplazma, vakuolizasyon

ALL immünolojik sınıflaması

Akım sitometre ile saptanan belirteçlere göre B ve T ALL immünolojik alt gruplara ayrılabilir (Tablo 3). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde en sık görülen alt grup erken pre B ALL'dir.

Tablo 3. B ve T ALL immünolojik alt grupları

Alt gruplar	Belirteçler
B-hücre prekursor	CD19+, CD22+, CD79a+, cIg+/-, HLA-DR+
Pro-B	CD10-
Erken pre-B (common B)	CD10+
Pre-B	CD10+/-, cIg+
Matür B hücre (Burkitt)	CD19+, CD22+, CD79a+, cIg+, slg+(kappa veya lambda+)
T hücre	CD2+, CD1+/-, CD4+/-, CD8+/-, HLA-DR-, TdT +/-
Pre-T	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR+/-, TdT +
Erken T hücre prekursor	CD1-, CD8-, CD13+, CD33+, CD11b+, CD117+, CD65+, HLA-DR+

cIg: sitoplazmik immunglobulin; slg: yüzey immunglobulin; TdT: terminal deoksinukleotidil transferaz.

- **En sık görülen ALL- B hücrelidir (%75-80)**

I. B-ALL

B-ALL'de genel olarak CD19, CD79a ve CD22'den en az ikisi pozitifdir. Çoğu vaka TdT+ ve HLA-DR+'dir (Pro-B ALL hariç; çoğunlukla TdT-'dir).

1. **Pro-B ALL (%11):** TdT(+), CD19/22/79A(+), CD10(-), stoplazmik IgM(-), yüzey IgM(-).
2. **Common ALL (% 51):** CD10(+); TdT(+), CD19/22/79A(+), stoplazmik IgM(-), yüzey IgM(-).
3. **Pre-B ALL (% 10):** CD 10 +/-; stoplazmik IgM (+), CD19/22/79A (+)

4. **Matür B ALL (% 4):** CD10 +/-; yüzey IgM+ ya da yüzey ya da stoplazmik hafif zincir (kappa ya da lambda) (+), TdT(-), CD19/22/79A (+). Burkitt ALL (matür B ALL) aşağıdaki gibi tanımlanır:

1) L3 morfolojisi veya

2) Karakteristik sitogenetik translokasyonların [t(8;14)(q24;q32)/ t(2;8)(p12;q24)/ t(8;22)(q24;q11)] ya da sitogenetik verisi olmayan vakalarda moleküler analizde c-myc yenidiziliminin varlığı; ve

3) Yüzey IgM pozitifliği ya da CD19 veya CD20 ile birlikte klonal kappa/lambda hafif zincir ekspresyonu

- Bu 3 kriterden yalnızca birisinin varlığı da Burkitt ALL için yeterli kabul edilebilir

II. T-ALL

T-ALL genel olarak stoplazmik ya da yüzey CD3 (+)'dir. Ek pozitiflikler aşağıdaki alt gurupların tanınmasına olanak sağlar:

- 1) Pro-T ALL (%..): CD7(+), CD2(-), CD5(-), CD8(+), CD1a(-), TdT(+), stoplazmik CD3 +
- 2) Pre-T ALL (%7): TdT(+), sitoplazmik CD3 +; CD7(+); CD2(+) ve/veya CD5(+) ve/veya CD8(+); CD1a (-),
- 3) Kortikal T: CD1a (+), yüzey CD3 (±)
- 4) Matür T: yüzey CD (+), CD1a (-), CD2/5/7 (+), TdT (+/-), CD4(+) veya CD8(+), CD1a(-)

T-ALL (T-II, III, IV): CD7 +; CD2+; ve/veya CD5 + ve/veya CD8+; CD1a +/- (% 17).

Patogenez/patofizyoloji

Akut lenfoblastik löseminin malign hücreleri, gelişimin erken bir aşamasında duraklayan lenfoid öncü hücreleridir (lenfoblastlar). Bu duraklama, genellikle kromozomal translokasyonların veya kromozom sayısı anormalliklerinin bir sonucu olarak genlerin anormal ekspresyonundan kaynaklanır. Blastlar tek hücreden transforme olurlar. Yani klonal bir çoğalma vardır. Klonalite, lenfoblastlarda immunglobulin veya T hücre antijen reseptör

gen rearranjmanının gösterilmesi ile ispatlanmıştır. Sitogenetik çalışmalar da klonaliteyi göstermektedir. Lösemik hücre topluluğu proliferatif aktiviteye sahiptir.

Patogenez 2 alt başlık halinde toplanabilir:

- 1) Çoğalma, farklılaşma ve apoptozu kontrol eden genlerdeki mutasyonlar
- 2) Kromozomal translokasyonlar sonucu
 - a) Protoonkogenlerin aktifleşmesi
 - b) Kimerik proteinlerin oluşması

Klinik

ALL'nin başlangıcı genellikle anidir. Tanı anında ALL klinik özellikleri AML olgularına benzerdir. Klinik çocuklardan belirgin farklılık göstermez. Semptom ve bulguların en önemli nedeni kemik iliğinde normal hemapoezin baskılanması sonucu kandaki normal hücrelerin yetmezliğidir (kemik iliği yetmezliği). Tanı genellikle ilk 6 hafta içinde konur. Ayrıca AML'ye göre daha kısadır. Başka bir deyişle ALL olgularında prodromal dönem yoktur.

Semptomların çoğu anemiye bağlıdır. Halsizlik, çabuk yorulma, taşikardi, eksersiz toleransında azalma ve solukluk görülebilir.

Kanama

Kanama hastaların yarısında görülür. Kanama diyatezi hastayı hekime getiren en önemli yakınma olabilir. Genellikle trombositopeniye bağlıdır. Kanamalar genellikle mukozaldır. Ciltte kolay berelenme, morarma, spontan kanamalar dikkati çeken özelliklerdir. Epistaksis görülür. Hematüri ve GIS kanamaları görülebilir. DIK gelişimine bağlı olabilir.

Ateş

Akut lösemilerde en sık ölüm nedeni infeksiyonlardır. Nötropeni sebebiyle gelişen infeksiyonlar sıktır. Tanı anında olguların 1/3'ünde ateş veya infeksiyon vardır. İnfeksiyonlar sıklıkla bakteriyeldir. İnfeksiyonlar fokal (pnömoni, sinüzit, otit, farenjit) veya sistemik sepsis şeklinde olabilir. ALL'de ateş aksi ispat edilene kadar infeksiyon göstergesi kabul edilir.

- Akut lösemilerde en sık ölüm nedeni infeksiyonlardır.

Ağrı

Ağrı, olguların %25'inde görülür. En sık kemik ve eklem ağrısı şeklinde kendini gösterir. Medüller boşluğun malign hücrelerin istilasıyla genişlemesi sonucu ortaya çıkar. Sternum hassasiyeti hastaların 1/3'ünde mevcuttur. Kol, bacak, sırt ağrıları olabilir. Bazen de ekleme lokalize artrit ve atralji şeklinde olabilir Karın ağrısı beklenen bir bulgu değildir. Karın ağrısı varsa, intraabdominal infeksiyonu gösterir.

Organomegali

Lösemik hücrelerin organ infiltrasyonu sonucu lenfadenopati (LAP) ve hepatosplenomegali (HSM) gelişebilir. Organomegali sonucu bası semptomları görülebilir. Mediastinal LAP trakea bası ve solunum sıkıntısı ve vena cava superior sendromu (VCSS) yol açabilir.

Hiperlökositozla giden ALL'de lökostaz sendromuna ait bulgular izlenebilir. AML'ye göre daha nadirdir.

Fizik muayenede hastaların yarısında ateş ve akut bir hastalık tablosu vardır. Ateş infeksiyona veya infeksiyon olmadan lösemik hücrelerin pirojen salınımına bağlı oluşabilir. Ateş varsa mutlaka bir infeksiyon kaynağı araştırılmalıdır. Solukluk vardır ve az sayıda hastada ağır anemi nedeniyle KKY gelişebilir. Olguların %75'inde peteşi ve ekimoz görülür. Ağır kanamalar şok tablosuna yol açabilir.

Organomegali olguların %75'inde LAP ve splenomegali saptanır. Karaciğer olguların %50'sinde ele gelir. Splenomegali genellikle masif değildir genellikle kot kenarını 6 cm'den fazla geçmez. HSM akut lösemiler içinde en sık ALL'de görülür.

LAP, T-hücreli ALL'de mediastinal genişleme (%85); trakea bası ve bunun sonucu stridor, VCSS sebep olabilir. ALL-L3 (Burkitt tipi) abdominal LAP kitleleri daha sık görülür.

Mediastinal kitleye bağlı olarak solunum sistemi bulguları saptanabilir. Özellikle T hücreli ALL'de büyük mediastinal kitle sonucu CVSS gelişebilir.

T-ALL'de başlangıçta testis tutulumu çok nadirdir (<%1). Erkeklerde sık nüks yerlerinden biridir. Testiküler tutulum testislerin ağrısız şişliği şeklinde görülür. Sistemik olarak tedavi edilmezse kısa süre içinde kemik iliği nüksü gelişir. Erkek cinsiyette prognozun kötü olmasının sebeplerinden biridir.

Ekstramedüller tutulum

Retina, cilt, tonsil, akc, böbrek tutulumu tanı anında nadir gözlenir ve genellikle matur B ALL olgularıdır. Kötü prognozla ilişkilidir.

Nörolojik bulgular

Nörolojik bulgular; lösemik tutulum, kanama, lökostat sendromu, infeksiyon sonucu olabilir.

Kanama sonucu veya yer işgal eden kitle sonucu KIBAS gelişen hastalarda papil ödemi ve retinal hemoraji görülebilir.

Baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji, ense sertliği, kranial ve periferik sinir felçleri SSS tutulumunu gösterir. Kafa çiftlerinden en sık VI ve VII sinir tutulur. Tanı anında SSS tutulumu matür B hücreli ALL dışında nadirdir. SSS tutulumu en sık matür B hücreli ve T hücreli ALL'de görülür. Tanı anında olguların %5-10'unda BOS'da SSS tutulumu ve %4-5'inde SSS semptomları vardır. Profilaksi yapılmayanlarda %30-60 SSS nüksü gelişir.

SSS tutulumu

En sık görülen bulgu leptomeningeal tutulumdur. Ancak orbital hastalık, kranial sinir tutulumu ve intrakranial kütle gibi diğer bulgularda görülebilir

ALL'de sık görülen semptom ve bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. ALL'de sık görülen semptom ve bulgular

	T	Prekürsör B	Matür B
Cinsiyet (E/K) %	73/27	54/46	78/22
Yaş %-15-20	22	19	8
20-50	67	58	64
>50	11	24	27
Kanama %	28	28	30
İnfeksiyon %	22	29	37
LAP %	77	40	61
HM %	45	41	56

SM %	55	43	47
Mediastinal kitle %	61	1	5
SSS tutulumu %	8	3	13
Diğer organ tutulumu %	15	4	32

Tanı anındaki bulgular genellikle kemik iliği yetmezliğinin derecesini ve ekstramedüller yayılımın derecesini yansıtır. Hastaların yaklaşık yarısı ateş ile başvurur. Sık rastlanan bulgular arasında cilt ve mukozalarda solgunluk, peteşiler, ekimoz ve lösemik infiltrasyon veya periostu geren kanama sonucu kemik hassasiyeti bulunur. Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri ekstramedüller tutulumun en yaygın bölgeleridir ve organomegali çocuklarda yetişkinlere göre daha belirgindir. Çocuk vakaların % 8 ila 10'unda, yetişkin vakaların % 15'inde ön mediastinal (timik) kitle bulunur.

KOMPLİKASYONLAR

ALL'de görülen komplikasyonlar şu şekilde özetlenebilir.

1. Normal hematopoezin baskılanması

Değişmez bir bulgudur. Granülositopeni nedeniyle infeksiyon görülebilir. Trombositopeni nedeniyle kanama olabilir.

2. Metabolik komplikasyonlar

Malign hücrelerin yüksek yaşam döngüsü hiperürisemi, hiperfosfatemi ve hiperpotasemiye neden olur. Kemoterapi sonrası akut böbrek yetmezliğine yol açan tümör lizis sendromu (renal tübüllerde urat kristallerinin birikmesi sonucu) ortaya çıkabilir.

3. Hiperlökositoz ve lokostaz sendromu

Çok yüksek blast sayısı kan vizkositesini artırabilir. Mental durumda bozulma, solunum yetmezliği ve KKY gelişir. Klinik belirtiler; dispne, baş ağrısı, konfüzyon, stupor, göz içi kanamalar, arter kan gazında hipoksi, PA-Akc grafisinde yaygın infiltratlar görülür. Tıbbi acil bir durumdur. Lökoaferez uygulanır.

Laboratuvar

1. Tam Kan Sayımı

Tanı anında anemi, nötropeni ve trombositopeni yaygındır. Lökosit sayısı, 0.1 ile $1500 \times 10^9 / L$ (medyan: $10-12 \times 10^9 / L$) arasında geniş bir aralıkta bulunmaktadır. Hiperlökositoz ($> 100 \times 10^9$ beyaz küre sayısı / L) beyaz çocukların %13'ünde görülür, ancak siyah çocuklarda (%23) ve yetişkinlerde (%16) daha fazla görülür. Derin nötropeni ($<0.5 \times 10^9 / L$) hastaların % 20 ila 40'ında bulunur. Hastaların yüzde 90'ında tanı sırasında dolaşımda lösemik blast hücreleri vardır. Tanıda trombosit sayısında azalma yaygındır (medyan: $48-52 \times 10^9 / L$). Nadir olarak hastalarda trombositoz ($> 400 \times 10^9 / L$) olabilir.

2. Koagülasyon Tetkikleri

Hastaların yüzde 3 ila 5'inde nadiren klinik kanama ile ilişkili olan hafif koagülopati görülebilir.

3. Biyokimya

Çoğu ALL hastasında tanı anında LDH ve ürik asit seviyeleri yüksektir. Tedavi sırasında, öncesinde veya sonrasında tümör lizis görülebilir. LDH tümör yükü ile ilişkilidir. Bunun dışında, hiperfosfatem, hipofosfatem, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipokalem ve hiperkalem gibi elektrolit ve asit baz değişiklikleri görülebilir.

4. Periferik Yayma

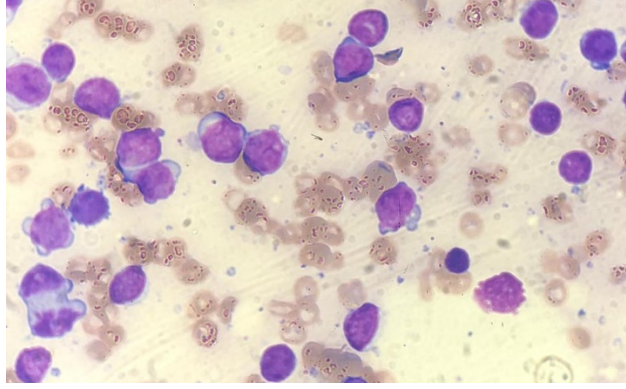
Eritrosit morfolojisi genellikle normal olmakla birlikte bazı hastalarda farklı boyutta ve şekilde eritrositler izlenebilir. Çoğunlukla trombositopeni izlenir. Şekil 1'de FAB sınıflamasında verilen özelliklere göre dolaşımdaki blastlar izlenir.

5. Kemik iliği aspirasyon/biopsi

Kemik iliği aspiratında normal eritropoez, megakaryopoez ve granülopoez azalır veya gözlenmez. Kemik iliğinin lenfoblastlar tarafından infiltrasyonu izlenir (Tablo 5).

Histokimyasal boyalar

Sitokimyasal boyalar tanı ve ayırıcı tanıda gereklidir. Morfolojik özellikleri FAB sınıflamasına göre değerlendirilir. Histokimyasal analizlerde olguların %70'inde PAS boyası stoplazmada bloklar halinde pozitifdir. Terminal-deoksiniukleotid transferaz (TdT) nükleusda pozitif olup hücrelerin %80'inden fazlasında tespit edilebilir. Asit fosfataz boyası T-ALL'de fokal pozitiflik gösterir.



Şekil 1. ALL kemik iliği yayması

Tablo 5. Lenfoblast ve Myeloblast ayırımı

	ALL (Lenfoblast)	AML (Myeloblast)
Blast boyutları	küçük	büyük
Sitoplazma	dar	Orta
Kromatin	yoğun	İnce, Dantelli
Nükleolus	belirsiz	tanınmış
Auer-rod	yok	% 50 mevcut

6. Genetik

Tüm ALL hastalarında hiperdiploidi, hipodiploidi varlığı; B ALL hastalarında t(12;21) (p13;q22) [ETV6-RUNX1]; t(1;19) (q23;p13.3) [TCF3-PBX1]; t(9;22) (q34;q11.2) [BCR-ABL1]; t(4;11) (q21;23); t(8;14) (q24;q32.3), 21. kromozom amplifikasyonu; T ALL hastalarında NOTCH1 mutasyonu, HOX11 aşırı ekspresyonu araştırılmalıdır.

7. Akım sitometri

Blast hücreleri üzerinde mevcut olan antijenler tanımlanır. Löseminin lenfoid veya miyeloid olup olmadığını belirler (özellikle sitokimyasal belirteçleri negatif ya da şüpheli olduğunda önemlidir. Örneğin AML-M0). Özellikle akut myeloblastik lösemiden ayırt etmede çok önemlidir. ALL alt grubunu saptamada ve T-B ALL ayırımını sağlamada gereklidir. Ayrıca tedaviye yanıt izleminde minimal kalıntı hastalığı saptamada kullanılır. Bu yönü ile prognostik öneme sahiptir.

B- ALL	T-ALL
CD 19, CD20, CD22, CD24, CD79a	CD1a, CD2, CD3, CD5, CD7, CD8, TCR-alfa/beta, TCR-gama/delta

8. Lumbar ponksiyon (LP)

SSS tutulumunu tespit etmek için yapılmalıdır. Kanama riski yüksek ise veya fazla blast sayısı nedeniyle kontaminasyon riski yüksek ise ertelenebilir. BOS sitoloji, immünofenotip çalışmalar yapılmalıdır. BOS; Pleositoz (5 lökosit/uL) + lenfoblastların görülmesi ile tanı konur.

9. Radyoloji

T-ALL olgularının yarısında PA-akciğer grafisinde mediastinal kitle tespit edilebilir. SSS tutulumu nöroradyolojik (MR) incelemelerle gösterilebilir.

Tanı

ALL tanısı için periferik kan, kemik iliği, lenf nodu ve / veya diğer tutulu dokularda karakteristik morfoloji ve immünofenotip gösteren lenfoblastların gösterilmesi gerekir. Periferik kan ve/veya Kİ aspirasyon örneklerinin; morfolojik, sitokimyasal incelemesi, immünofenotipik inceleme ve sitogenetik analiz ile tanı konur. Morfolojik olarak akut lenfoblastik lösemi tanısı için Kİ'de en az 500 hücre sayıldığında toplam çekirdekli hücrelerin %25 ve fazlası oranında blast olması (WHO göre) tanıyı koydurur.

- **ALL** tanısı için blast sayısı %25 ve üzerinde olmalıdır.

Bifenotipik lösemi:

Aynı blast popülasyonunda myeloid + lenfoid belirteçlerin olmasıdır. Tanı için immünofenotipleme yardımcıdır. Her hücre dizisinin >2 olması gerekir. WHO göre myeloid+herhangi bir lenfoid dizede skor > 2 olması bifenotipik lösemi olarak adlandırılır. t(9;22) ve 11q23 kromozom anomalileri (MLL gen) sık belirlenebilmektedir. T/myeloid tipinde spesifik genotip söz konusu değilken B/myeloid tipinde sıklıkla t(9;22) ve 11q23 kromozom anomalileri belirlenebilmektedir. Prognozu kötüdür.

Myeloid antijen + ALL:

Toplam skor 2.5 üzerinde değilse myeloid antijen + ALL veya lenfoid antijen+ AML olarak adlandırılır (Tablo 6). Bifenotipik lösemilerin aksine sitogenetik ve prognostik olarak ALL veya AML'den farklı değerlerdir.

Bilineage lösemi:

Myeloid ve lenfoid belirteçler içeren iki farklı blast popülasyonu olmasıdır.

Tablo 6. EGIL Lösemi Skorlama Sistemi

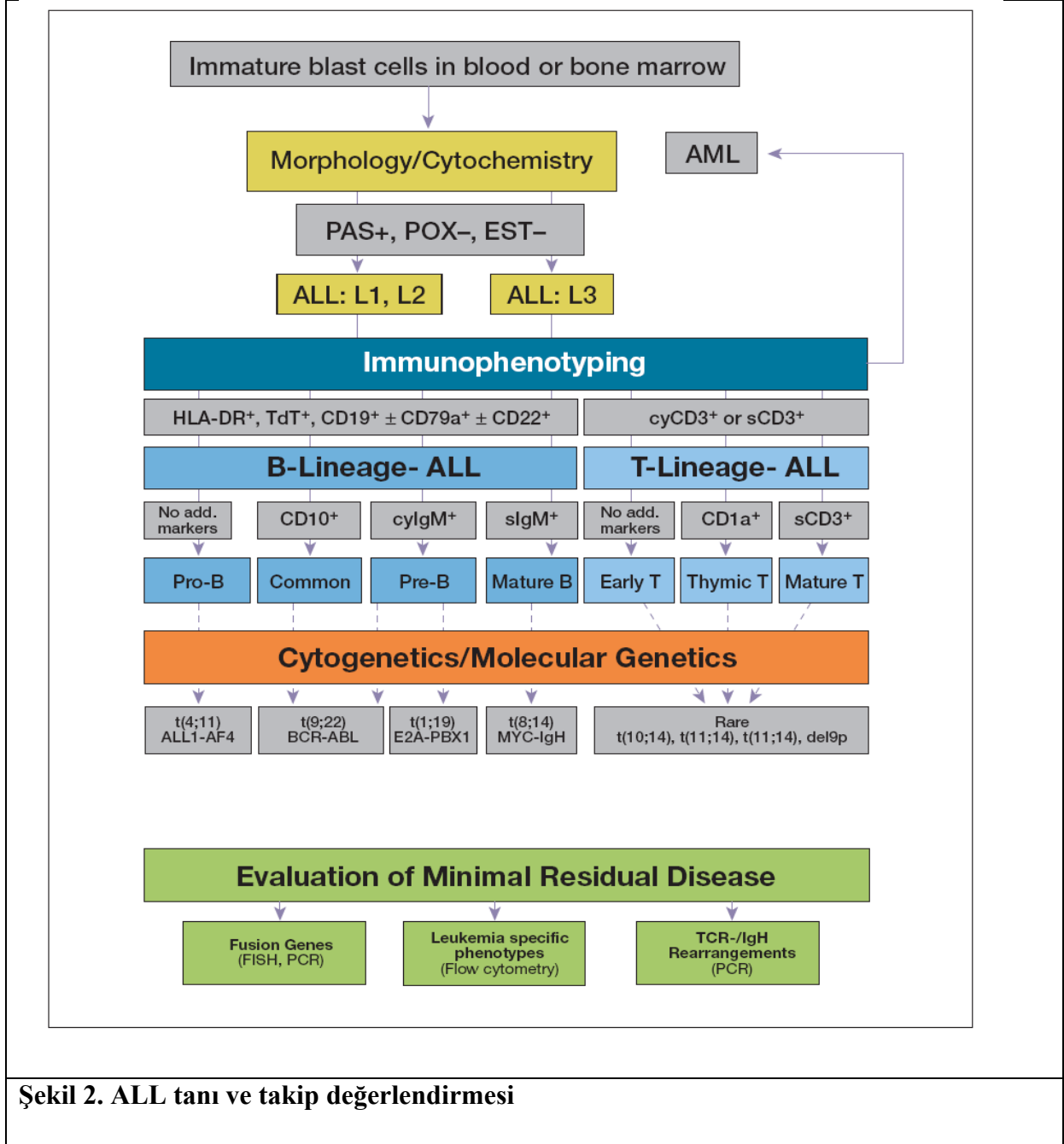
Skor	B	T	Myeloid
2	cCD79a cIgM cCD22	cCD3 anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD65
0.5	TdT CD24	TdT Cd7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Ph-like ALL

Ph kromozomu pozitif olmamasına rağmen, çok benzer bir gen ekspresyonu örneği ve prognoz gösterirler. Ph-like ALL'de, çoğunlukla B hücresi gelişiminde rol oynayan genlerde lezyonlar olduğu tahmin edilmektedir. Bu pre-B ALL prevalans erişkinlerde daha yüksektir. Ph benzeri ALL daha kötü sağkalım ile ilişkili olup bağımsız kötü prognostik bir belirteçtir. Bu grupta imatinib, dasatinib ve rüksolitinib ile başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Ayırıcı Tanı

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), enfeksiyöz mononükleoz, boğmaca, osteomyelit, tüberküloz, ağır metal toksisitesi, timoma, otoimmün hastalıklar gibi lenfositöz yapan hastalıklardan, kronik lenfositler lösemi, akut myeloid lösemi, lenfomalar ve aplastik anemi gibi kemik iliği yetmezlik durumlarından ayıt edilmelidir (Şekil 2).



Şekil 2. ALL tanı ve takip değerlendirme

Evreleme/Risk grupları

T ve B ALL'deki kötü risk faktörleri Tablo 7'te verilmiştir.

Tablo 7. ALL'de kötü risk faktörleri

Faktörler	Prekürsör B hücre	Prekürsör T hücre
Yaş (yıl)	>35	>35
Lökosit sayısı ($\times 10^9/L$)	>30	>100
İmmünofenotip	Pro-B (CD10-)	Pre-T
Genetik	t(9;22)(q34;q11.2) [BCR-ABL1] t(4;11)(q21;23) [MLL-AF4] hipodiploidi	HOX11 aşırı ekspresyonu ERG ekspresyonu
Tedaviye yanıt	Gecikmiş remisyon (>4 hafta) İndüksiyon sonrası MRD $>10^{-4}$	Gecikmiş remisyon (>4 hafta) İndüksiyon sonrası MRD $>10^{-4}$

MRD, minimal kalıntı hastalık

Prognoz

Yetişkin ALL'de, uzun süreli hastalısız sağkalım oranları tek başına kemoterapi ile % 35-50 arası, allojenik kemik iliği nakili ile % 45-60 arası değişmektedir. Çocuklarda 5 yıllık olaysız sağkalım ise düşük risk grubunda >95 , çok yüksek risk grubunda <80 arasında değişmektedir.

Yanıt değerlendirme

İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirme

KT'den 14-28 gün sonra kemik iliği incelenir. Blast sayısı <5 altı, lökosit sayısı ve formülü ile Hb/Htk normal, kemik iliği normosellüler ve hastalığa bağlı semptomlar kaybolmuşsa ve SSS veya başka bir ekstramedüller infiltrasyona ait semptom yada bulgu yoksa hasta remisyonda kabul edilir (Tablo 8). Remisyona giren hastalara; konsolidasyon / intensifikasyon tedavilerine geçilir. Blast sayısı %5-25 arasında ise; ikinci bir remisyon

indüksiyon tedavisi uygulanır. Blast sayısı $>25\%$ 'in üzerinde ise; yeni bir tedavi seçeneği düşünülür.

Tablo 8. ALL tedavi yanıtı

Yanıt Durumu	Tanım
Tam Remisyon (TR)	Aşağıdaki yanıt kriterlerinin tümü en az dört hafta boyunca karşılanmalıdır: <ul style="list-style-type: none">• Kemik iliğinde $<5\%$ blast oranı• Kemik iliğindeki tüm hücresel bileşenlerin normal olgunlaşması• Ekstramedüller hastalık olmaması• Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1,000 / \mu\text{L}$• Trombosit $\geq 100.000 / \mu\text{L}$• Transfüzyon bağımsızlığı
Tam Hematolojik İyileşme Olmayan Tam Remisyon (CRi)	Aşağıdaki yanıt kriterlerinin tümü en az dört hafta boyunca karşılanmalıdır. <ul style="list-style-type: none">• Kemik iliğinde $<5\%$ blast oranı• Kemik iliğindeki tüm hücresel bileşenlerin normal olgunlaşması• Ekstramedüller hastalık olmaması• Transfüzyondan bağımsız
Primer İndüksiyon Başarısızlığı	ALL tedavisine rağmen hiçbir zaman CR veya CRi elde edilememesidir. Tedavi sayısı ile sınırlı değildir.
Nüks	Tam remisyon elde edildikten sonra aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması olarak tanımlanır: <ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği veya periferik kanda $\geq 5\%$ blast• Ekstramedüller hastalık

Tedavi

ALL'de güncel tedavi yaklaşımları ile kür elde edilebilir. Erişkinlerde kür oranı %30-60 arasındadır. Bu nedenle tam yanıt elde edilmesi kür ve uzun sağkalım için önemli aşamalardan biridir. Remisyon indüksiyon tedavisi ile hedef tam remisyonun sağlanmasıdır. Konsolidasyon ve idame tedavilerinde ise hedef rezidüel hastalığın en aza indirilmesi ve ortadan kaldırılmasıdır. SSS proflaksisi, SSS nüksünü önlemek için uygulanır. SSS'de tam yanıt sağlamak kür ve uzun yaşam için şarttır.

ALL, birçok farklı alt tipe sahip heterojen bir hastalık olduğundan, tedavide tek bir yaklaşım yoktur. Genel olarak B ve T ALL tedavisi beş standart aşamadan oluşur: remisyon indüksiyonu, intensifikasyon, konsolidasyon ve uzun süreli devam (idame) tedavisi. Santral sinir sistemine yönelik terapi erken başlar ve hastanın nüks etme riski ve birincil sistemik rejimin yoğunluğuna bağlı olarak farklı sürelerde verilir.

Remisyon İndüksiyonu

Remisyon indüksiyon tedavisinde amaç hematolojik ve moleküler tam yanıtın sağlanmasıdır. Amaç periferik blastların kaybolması ve kemik iliğinde blastların %5'in altına indirmektir. Hedef hematolojik TR olup mikroskopik olarak tespit edilebilir lösemik hücreleri eradike etmektir.

Remisyon indüksiyon tedavisinde en sık kullanılan 4 ilaç; vinkristin, steroid (prednizon, prednizolon veya deksametazon), antrasiklin (daunorubisin, idarubusin, mitoksantron) ve L-asparajinaz'dır. Bu ilaçlara siklofosfamid, ARA-C (konvansiyonel veya yüksek doz), MTX, 6-MP eklendiği tedavi protokolleri de bulunmaktadır. Philadelphia kromozomu pozitif ALL hastaları için imatinib veya dasatinib tedaviye eklenir.

İntensifikasyon Tedavisi

Normal hematopoez başladıktan sonra remisyonadaki hastalara intensifikasyon tedavisi başlanır. Remisyon indüksiyonundan kısa bir süre sonra uygulanan bu tedavi, indüksiyon rejiminin yeniden uygulanmasına veya indüksiyon fazı sırasında kullanılmayan yüksek dozda çoklu ajanlara karşılık gelir. Çocukluk çağı ALL için daha sık kullanılan rejimler merkaptopürin içeren veya içermeyen yüksek doz metotreksat, uzun bir süre boyunca verilen yüksek doz L-asparajinaz, deksametazon, vinkristin ve doksorubisin, ardından tiyoguanin, sitarabin ve siklofosfamidin bir kombinasyonunu içerir.

Konsolidasyon tedavisi

Amaç tümörü tamamen yok etmek, rezidüel lösemnin ortadan kaldırılması ve nükslerin önlenmesidir. Hasta remisyon girerse minimal rezidüel hastalığı yok edebilmek

için çok sayıda yeni ajanların bir arada kullanıldığı yüksek doz veya yoğun tedavi programları konsolidasyon amaçlı verilmektedir. Rezidüel lösemik hücrelerin eliminasyonu ile nüks ve ilaç direnci önlenabilir.

İlaç ve süreleri bakımından standart hale gelmiş bir konsolidasyon programı yoktur. Yüksek doz ARA-C, teniposide, etoposide, amsakrine, mitoksantron, idarubisin, orta-yüksek doz MTX gibi ilaçlar çeşitli kombinasyonlar ve dozlarda konsolidasyon amaçlı kullanılmaktadır. Yüksek doz ARA-C ve/veya orta-yüksek doz MTX, ilaç direncini önlemek ve BOS'daki lösemiye tedavi edici ilaç düzeyi sağlamak için sıklıkla kullanılır. Allo (kardeş veya akraba dışı) yüksek riskli hastalarda yoğun bir konsolidasyon tedavi seçeneğidir.

İdame Tedavisi

Amaç nüksü engellemektir, remisyonu korumaktır ve MRH yok etmektir. Standart olarak MTX ve 6-MP ile idame tedavi yapılır. Konsolidasyon tedavisinden sonra 2-3 yıl önerilir. Erkeklerde testis relapsı nedeniyle süre 3 yıla uzatılabilir.

Kök Hücre Nakli

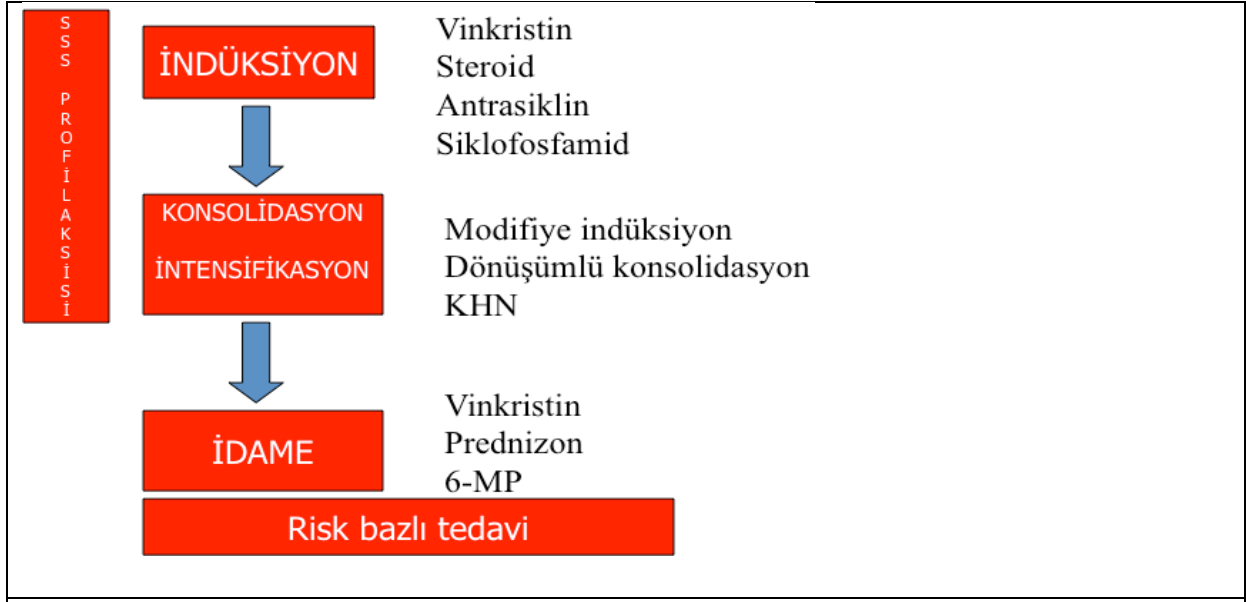
Ph(+) ALL hariç hematopoetik kök hücre nakli ilk remisyonda tartışmalıdır. Primer dirençli, nüks, yada yüksek risk grubundaki hastalarda allojenik KHN yapılmalıdır.

SSS profilaksisi

Remisyona giren hastada olası SSS tutulmasına karşılık profilaktik tedavi yapılmalıdır. Profilaksi yapılmayan ALL olgularında nüks çok sıktır (>%30). İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar bu dozlarıyla kan-beyin bariyerini geçemezler. Bu nedenle standart indüksiyon tedavisine mutlaka SSS profilaksisi eklenmelidir. Bu amaçla SSS geçen ilaçlar sistemik verilir yada kraniospinal ışınlama yapılır.

Destek tedavisi

Tedaviden hemen önce mutlaka ürik asit düzeyine bakılmalıdır. Fazla tümör yükü olan hastalarda serum ürik asit düzeyi artacağı için ksantin oksidaz inhibitörü (allopürinol) mutlaka verilmelidir. Ayrıca yeterli sıvı hidrasyonu sağlanmalıdır. NaHCO₃ tedaviye eklenerek ürikasit nefropatisinin gelişmesi engellenir. Bütün kan ve kan ürünleri transfüzyondan önce ışınlanarak muhtemel transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı engellenir.



Şekil 3. ALL tedavi algoritması

Nüsk/dirençli ALL tedavisi

2 yıldan sonra nükste indüksiyon rejimine benzer reindüksiyon önerilir. Primer dirençli hastalık ve erken nüsk, bir alkilleyci ajan veya sitarabin + antrasiklin veya yüksek doz sitarabin içeren bir kurtarma tedavisi önerilir (FLAG, CLAEG). T-ALL’de Nelarabin kullanılabilir. Ofatumomab, blinatumomab, inotuzumab, epratuzumab, monoklonal antikoları, CAR-T hücre tedavisi, yeni immünoterapi ajanları denenebilir. TR2 veya kısmi remisyonunda Allojenik KHN önerilir.

Takip

İdame tedavisinin tamamlanmasından sonra, klinik TR olan hastalar rezidü veya nüsk hastalığı değerlendirmek için periyodik kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi ile değerlendirilmelidir. Uzun süreli yaşayan ALL’de tedaviyle ilişkili geç olumsuz etkiler gelişebilir: SSS bozukluğu, kardiyotoksisite, infertilite ve ikincil kanser insidansında artış ve yorgunluk, anksiyete, depresyon ve bilişsel fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle bozulmuş bir sağlık durumu. Belirli komplikasyonların ortaya çıkması, hastanın yaşı ve tedavinin tipi ve şiddetine bağlıdır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi iki yıl boyunca her 3-6 ayda bir yapılır.

Hastalar idame tedavisinin tamamlanmasından sonra nüsk hastalık belirti ve bulguları ya da tedavinin geç etkilerinin bakımından takip edilmektedir.

Kaynaklar

1. Pui CH: Acute lymphoblastic leukemia, in Childhood Leukemias, ed 2, edited by Pui CH, p 439. Cambridge University Press, New York, 2006.
2. Freedman AS, Aster JC: Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, in UpToDate, edited by Post TW. UpToDate, Waltham, MA. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-precursor-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma>.
3. Beutler E: Platelet transfusions: The 20,000/microL trigger. Blood 81:1411, 1993.
4. Slichter SJ: Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:172, 2007.
5. Hasle H, Heim S, Schroeder H, et al: Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia (pre-ALL). Leukemia 9:605, 1995.
6. Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al: Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. Leukemia 21:288, 2007.