

# İnfant Lösemi

**Dr. Elif İnce**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji**

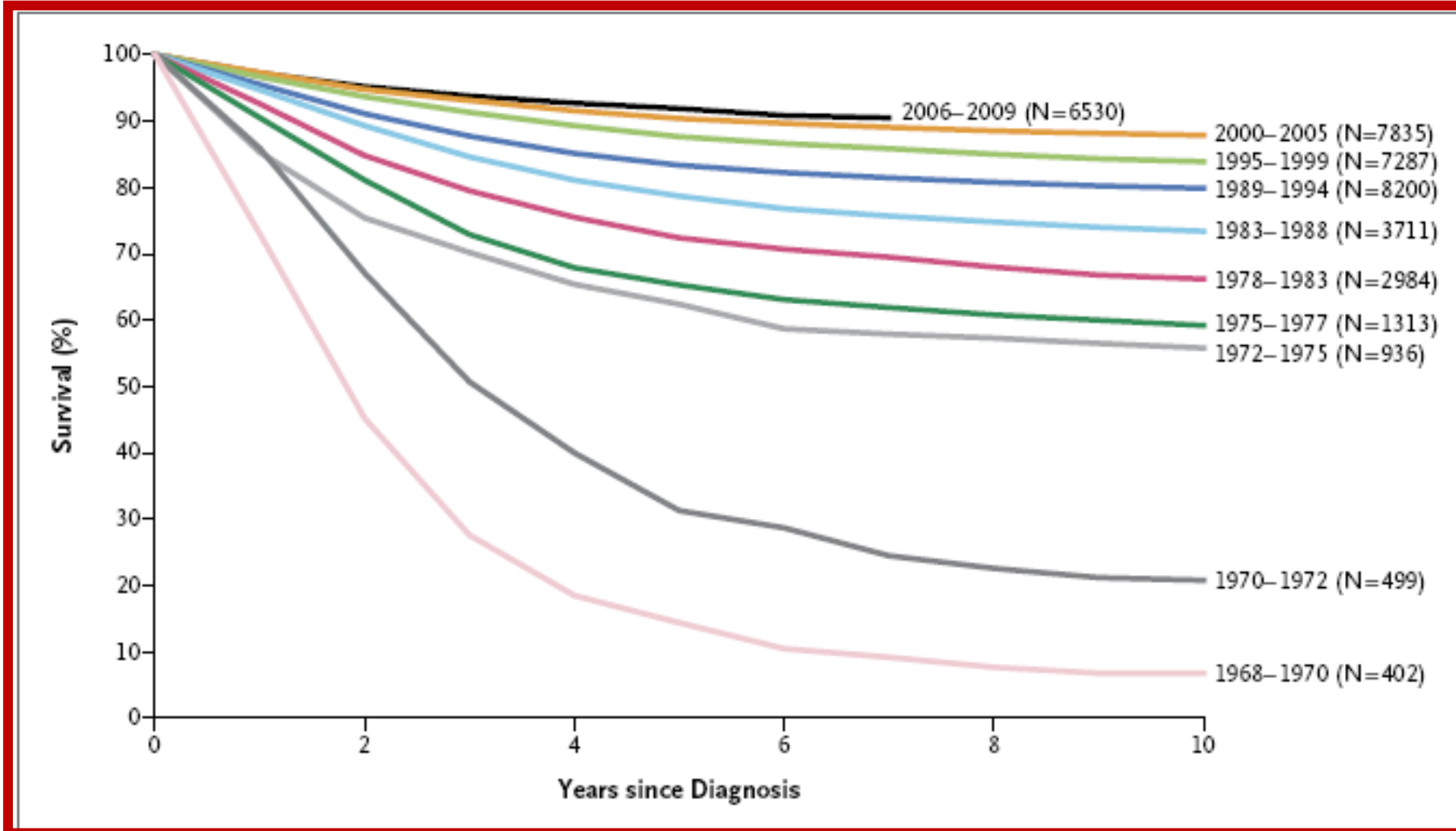
# İnfant Lösemi

- İlk 1 yıl içinde tanı alan akut lösemi
  - Farklı klinik ve biyolojik özellikler
- İnfant AML
- İnfant ALL

# İnfant Lösemi

- İlk 1 yıl içinde tanı alan akut lösemi
  - Farklı klinik ve biyolojik özellikler
- İnfant AML
- **İnfant ALL**

# Akut Lenfoblastik Lösemi'de Yaşam



# Akut Lenfoblastik Lösemi Alt Grupları

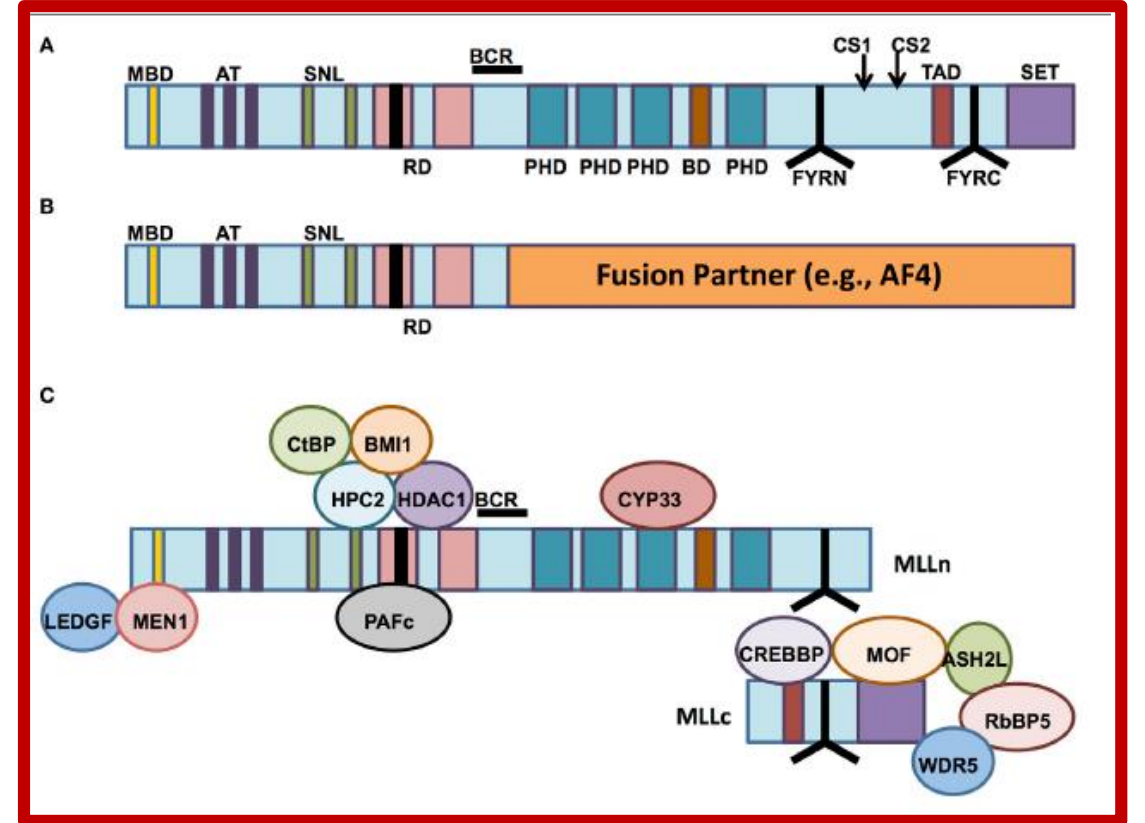
Altgrup	Sıklık	Olaysız sağkalım (5 yıl) (%)
Hiperdiploidi > 50	20-30	85-95
t(12;21)	15-25	80-95
Trizomi 4 ve 10	20-25	85-95
t (9;22)	2-4	80-90
t (8;14)	2	75-85
Hipodiploidi <44	1-2	35-40
iAmp21	2-3	30-40
t (4;11)	1-2	30-40

# İnfant Akut Lenfoblastik Lösemi - Farklılar

	0-1 yaş (%)	1-18 yaş (%)
Beyaz Küre > 100,000/mm <sup>3</sup>	58	6.3
Santral sinir sistemi tutulumu	14	1.5
CD-10 negatifliği	54.7	3.3
Myeloid antijen koekspresyonu	28	5
Fenotip: B kökenli	96	86.5
T kökenli	4	13.5
DNA indeks ≥ 1.16	1.5	24.7
TEL/AML1 yeniden yapılanması	4.5	24.1
MLL yeniden yapılanması	70-80	2-4

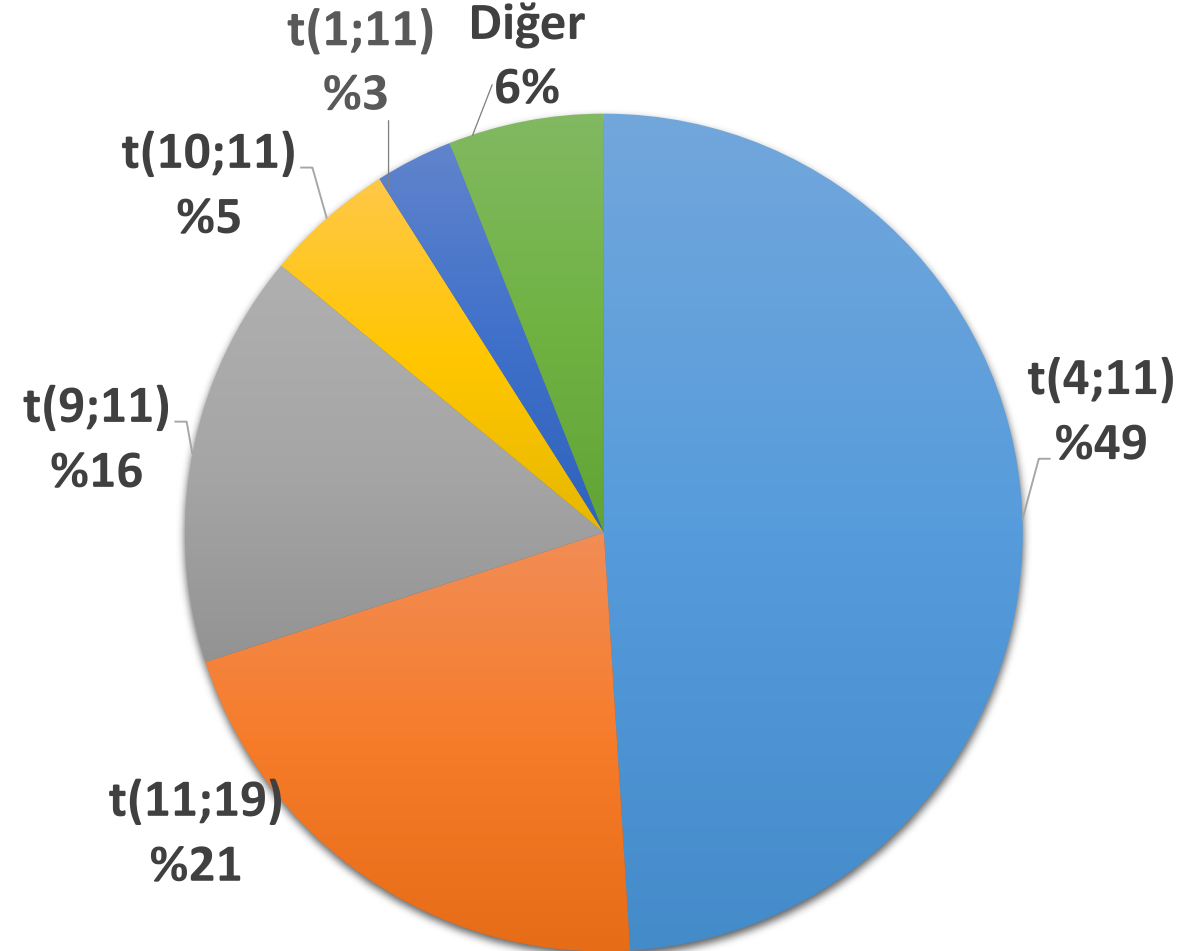
# Mixed Lineage Leukemia 1 (MLL1)

- MLL geni 11q23 lokusunda
- Çok sayıda fonksiyonel bölgesi var ve bağlayıcı partnerleri var
- Birçok dokuda yaygın olarak ifade ediliyor
- Normal hematopoetik farklılaşmada kritik rolü var
- Yeniden yapılanma N terminalinin bir «partner gen» C terminali ile birleşmesi ile oluşur



# MLL Yeniden Yapılanması

- 80 üzerinde partner gen tanımlanmış
- Füzyon proteinleri:
  - FLT3 ifadesi artışı
  - HOXA9 ve MEIS1 gen ifadelerinde artış
  - İkarus geninde parsiyel delesyon
- Lökomogenezdeki rolü bilinmiyor





# İnfant ALL- Risk Faktörleri

- Beyaz ırk
- Kız cinsiyet
- Doğum kilosu > 4 kg
  - İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGH1)
- Çevresel Faktörler
- Polimorfizmler

# İnfant ALL- Risk Faktörleri

- Beyaz ırk
- Kız cinsiyet
- Doğum kilosu > 4g
  - İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1)
- Çevresel Faktörler
- Polimorfizmler
- MLL-r fetal ve yenidoğan döneminde tespit edilmiş
- Konsepsiyon öncesi ve prenatal maruziyetler önemli olabilir
  - İlaç, sigara, alkol gibi
- Doğal DNA topoizomerez II inhibitörleri
  - Flavonoidler, kafein, katekinler (çay, şarap, çikolata)

# İnfant ALL- Risk Faktörleri

- Beyaz ırk
- Kız cinsiyet
- Doğum kilosu > 4g
  - İnsulin growth hormon 1 (IGH1)
- Çevresel Faktörler
- Polimorfizmler
- NAD(P)H : quinon oksidoredüktaz enziminde azalmış fonksiyona neden olan genetik değişiklikler riski ↑
  - Kanserojenlerin detoksifikasyonunda ↓
- MTHFR enziminde azalmış fonksiyona neden olan mutasyonlar riski ↓
  - MTHFR C677T: kromozom translokasyon ve delesyonlarını önleyici

# İnfant ALL-Tedavi

- Prednisolon ve L-asparaginaza daha dirençli
- ARA-C' ye karşı ise daha hassas
  - hENT1 (human equalibrative nucleoside transporter 1)
- Standart ALL protokolları ile tedavi başarısı çok düşük
- 1984 yılından beri infant ALL protokolları özelleştirilmiş
- COG, İnterfant ve JILSG

# İnfant ALL- Tedavi

Protokol	Tarih	Hasta sayısı	Remisyon	Sonuç zamanı	Olaysız sağkalım (%)	OS (%)
CCG 107	1984-1988	98	87.8	5 yıl	32.6	42.8
POG 8493	1984-1990	84	89.3	4 yıl	25	31.6
CCG 1883	1989-1993	135	94.1	5 yıl	37.6	50.2
POG 9107	1991-1993	47	89.4	5 yıl	31.9	40.2
İnfant 87	1987-1999	40	92.5	6 yıl	33	46
İnfant 92		86	94.2	6 yıl	45	-
CCG-1953	1996-2000	115	82.5	5 yıl	41.6	44.8
JILSG MLL96	1995-1998	55	94.1	5 yıl	<b>50.9</b>	60.5
JILSG MLL98	1998-2001	47				
Interfant 99	1999-2005	182	94	4 yıl	47	55
COG P9407	2001-	62	97.7	4 yıl	42.3	52.9
MLL03	2004-2009	62	97.7	4 yıl	43.2	67.2

Relaps ve Toksisite

# İnfant ALL-Relaps

## COG P9407

- Relaps %39 (53/134)
  - Kemik iliği :%64
  - Santral sinir sistemi :%7.5
  - kombine ve diğer :%28.5
- Süre : Ortalama 13 ay
  - İlk 1 yıl: %43.4
  - İlk 6 ay: %17
  - İlk 9

## İnterfant-99

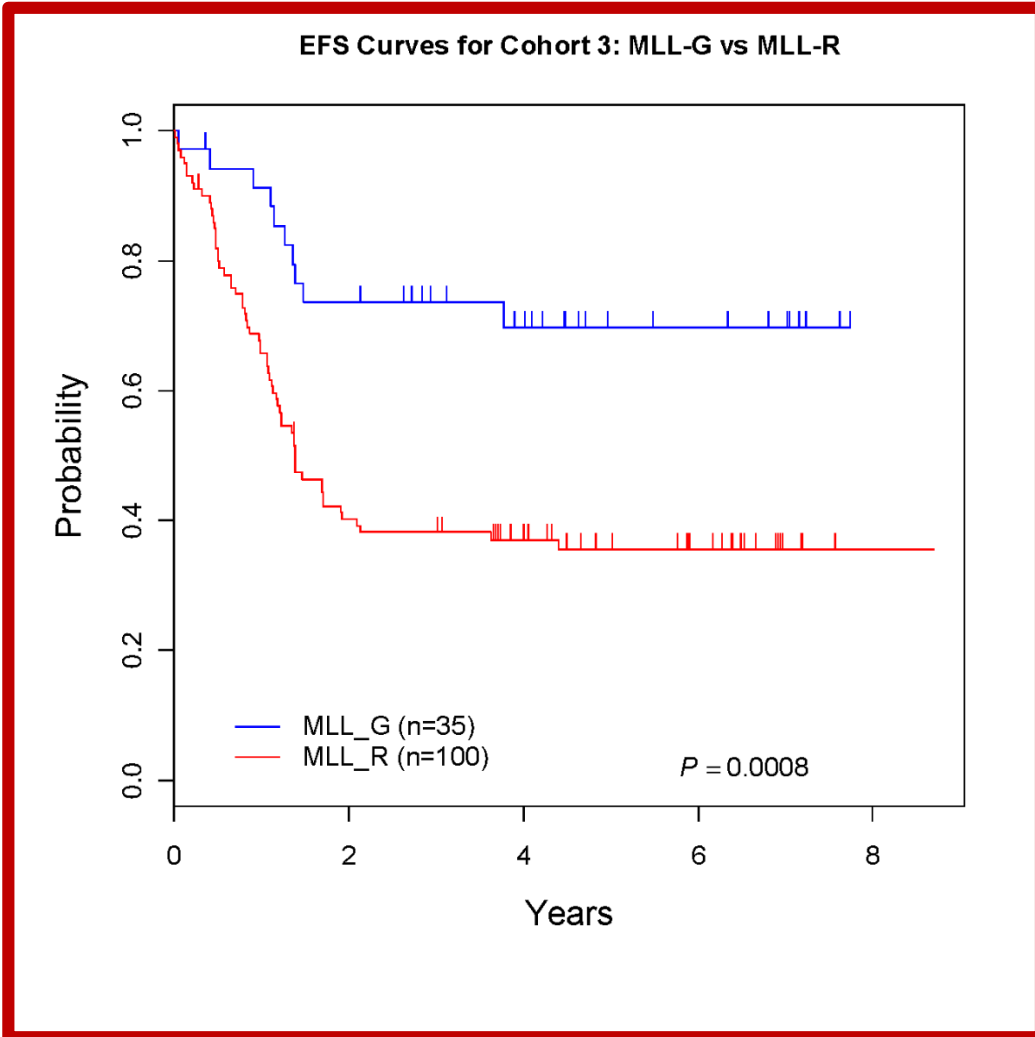
- Relaps: %34 (163/445)
  - Kemik iliği :%75
  - Santral sinir sistemi :%7.3
  - Kombine ve diğer :%17
- Süre : Ortalama 8 ay (0-50 ay)
- Relaps sonrası OS : %26
  - Ortalama 15 aylık izlem

**Kemoterapi yoğunluğunda artış**

# İnfant ALL-Toksisite

- Total ve ekstraselüler su oranı ↑
- Sitokrom P450 aktivitesi ↓
- Tübüler ve glomerüler fonksiyon ↓
- VA/VYA oranı ↓
- Toksikiteye bağlı ölüm: %3.5-13.5
  - Enfeksiyon
  - Tümör yıkımı sendromu
  - Pulmoner komplikasyonlar
- Özelleştirilmiş destek tedavi
  - Antifungal profilaksisi
  - IVIG (IgG < 500 mg/dl)
  - Perineal iritasyonun önlenmesi

# Prognostik Faktörler - MLL Yeniden Yapılanması



MLL-g: MLL mutasyonu olmayanlar

EFS	COG-P9407	Interfant-99	MLL96/98
MLL-g	% 69.7	% 74.1	% 95.5
MLL-r	% 35.5	% 36.9	% 38.6

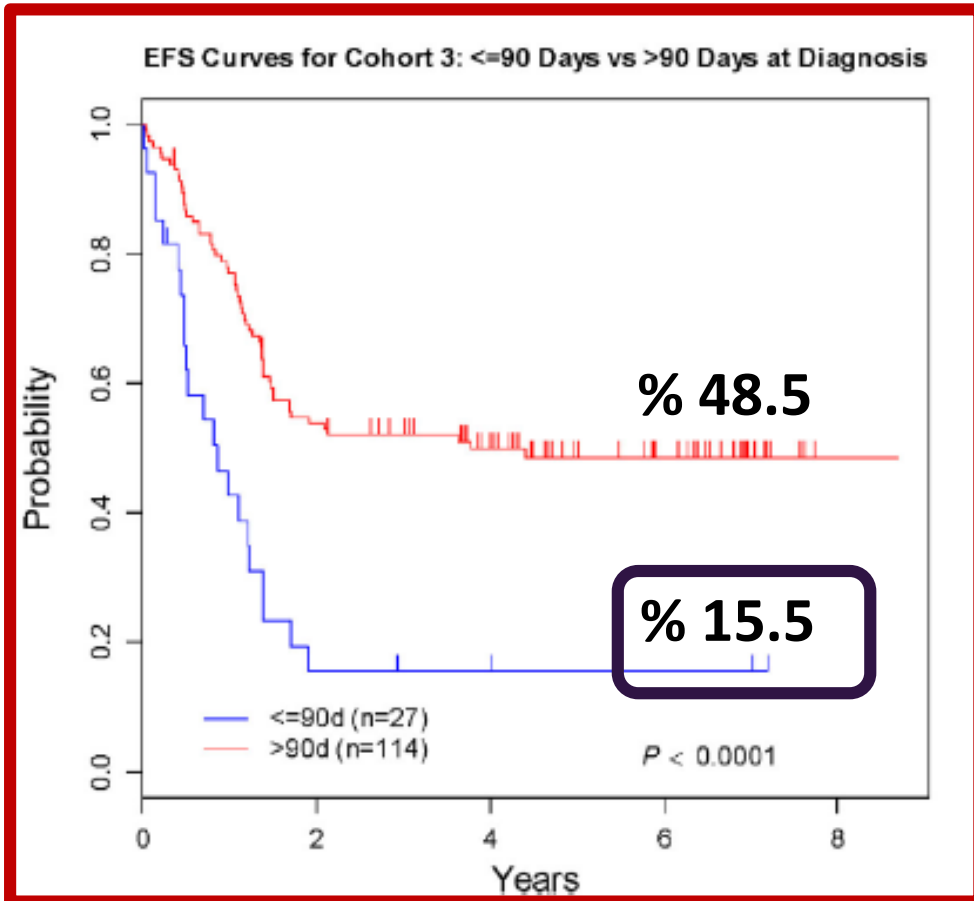
Dreyer ve ark. *Pediatr Blood Cancer* 62:419, 2014  
Pieters ve ark. *Lancet*; 370:240, 2007  
Tomizawa ve ark. *Leukemia*; 21:2258, 2007



# Prognostik Faktörler - Yaş

## COG P9407

## İnterfant-99

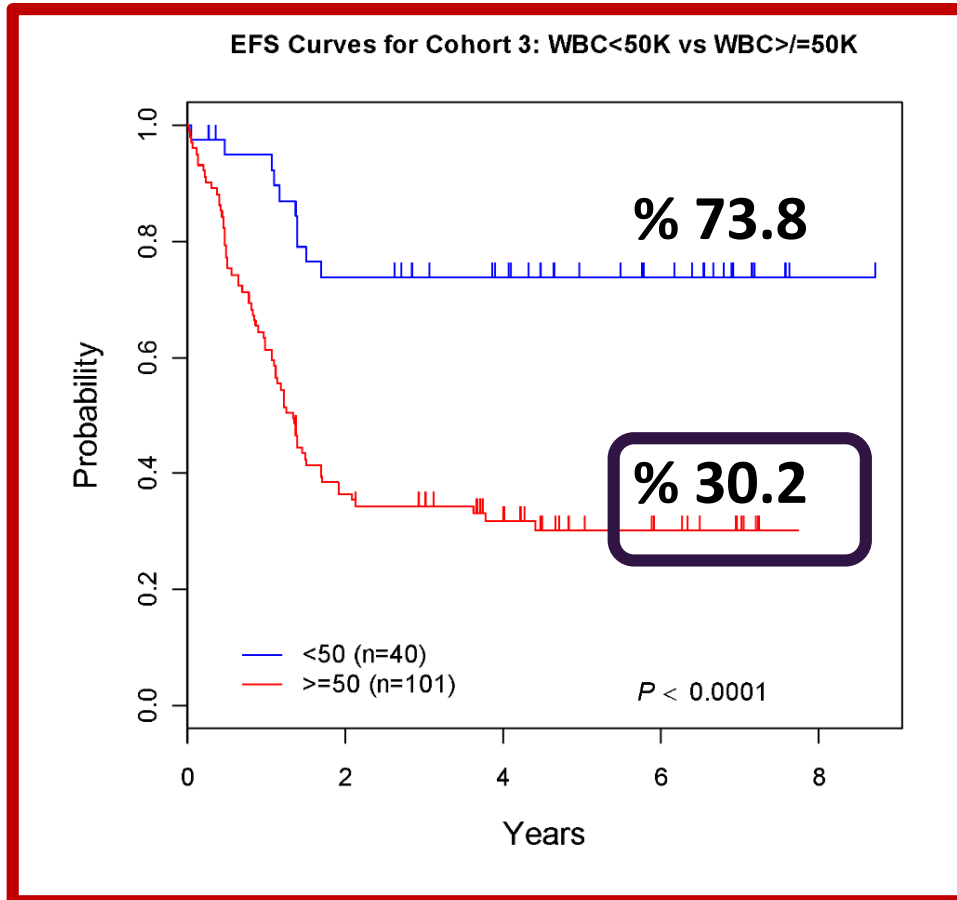


Yaş	EFS
< 3ay	% 28.7
3-6 ay	% 38.8
6-9 ay	% 52.2
9-12 ay	% 65.3

# Prognostik Faktörler – Beyaz Küre

COG P9407

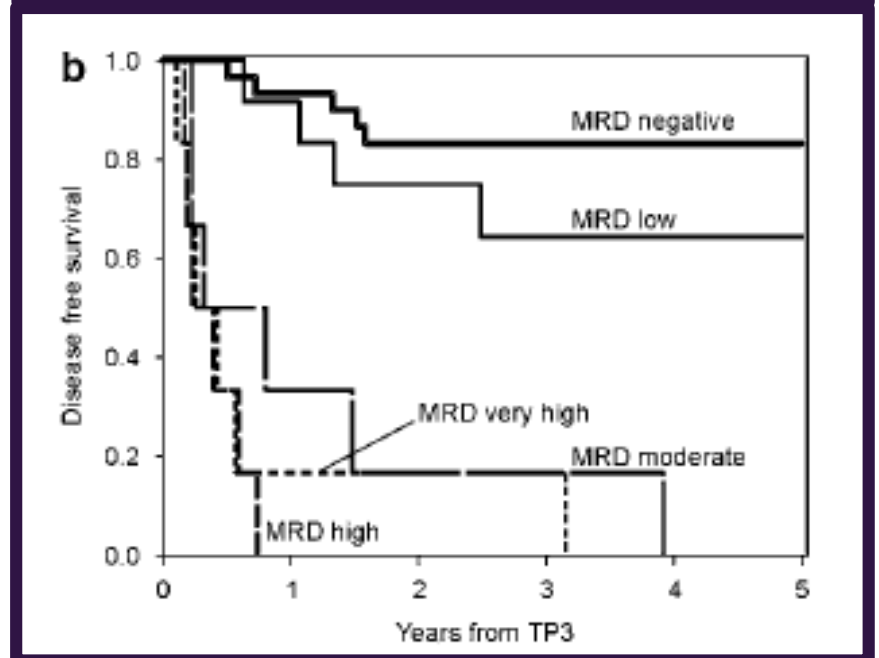
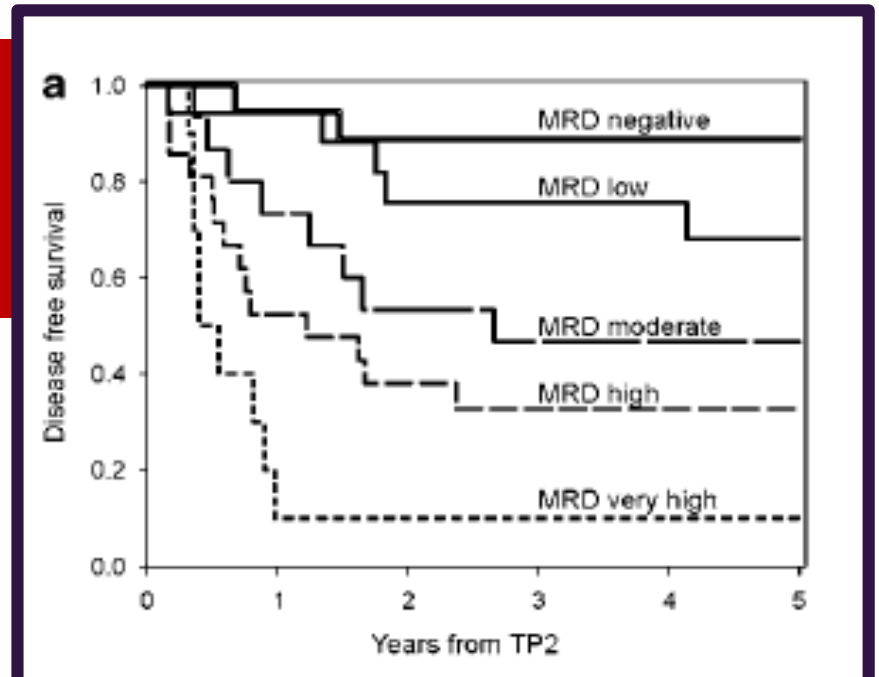
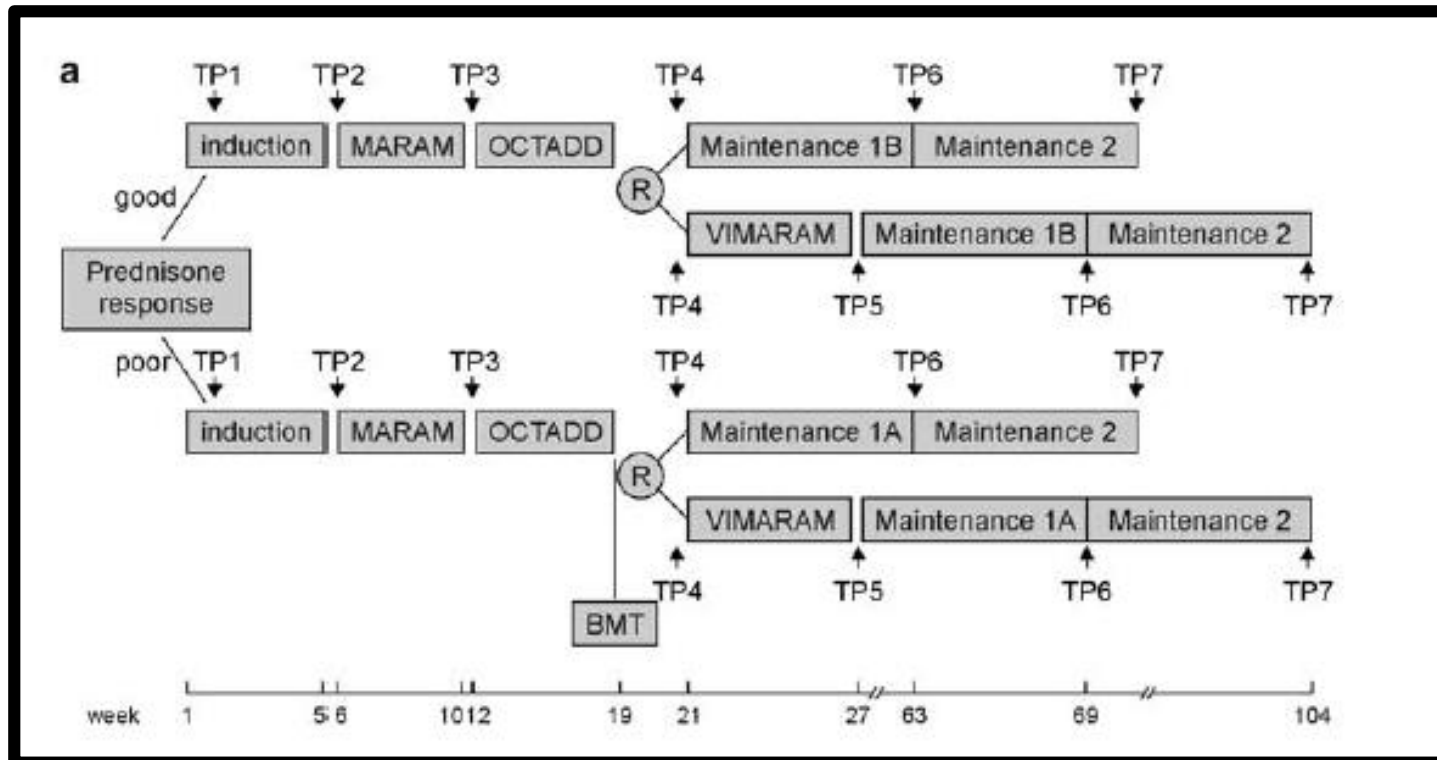
Interfant-99



Beyaz Küre	EFS
< 100,000/mm <sup>3</sup>	% 56.9
100-300,000/mm <sup>3</sup>	% 51.8
≥300,000/mm <sup>3</sup>	% 26.2

# Prognostik Faktörler – MRD

- Interfant-99
- IgG/TCR ve MLL yeniden yapılanması



# İnfant ALL-Prognostik Faktörler

- Santral sinir sistemi tutulumu
- MLL yeniden yapılanmada partner gen
- Cinsiyet

Prognostik değeri yok

# İnfant ALL- Tedavi

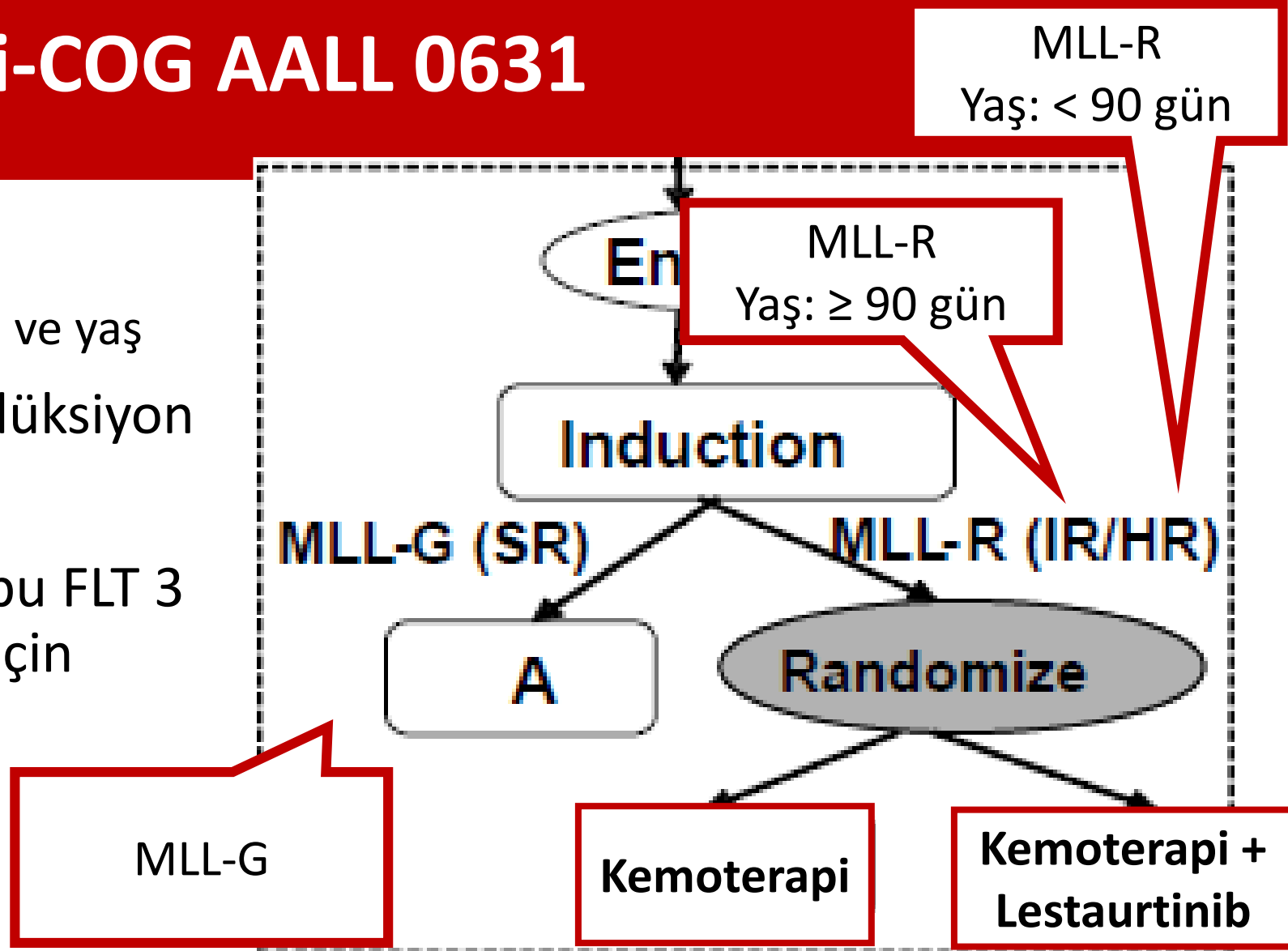
Protokol	Tarih	Hasta sayısı	Remisyon	Sonuç zamanı	Olaysız sağkalım (%)	Yaşam (%)
CCG 107	1984-1988	98	87.8	5 yıl	32.6	42.8
POG 8493	1984-1990	84	89.3	4 yıl	25	31.6
CCG 1883	1989-1993	135	94.1	5 yıl	37.6	50.2
POG 9107	1991-1993	47	89.4	5 yıl	31.9	40.2
İnfant 87	1987-1999	40	92.5	6 yıl	33	46
İnfant 92		86	94.2	6 yıl	45	-
CCG-1953	1996-2000	115	82.5	5 yıl	41.6	44.8
MLL96	1995-1998	55	94.1	5 yıl	<b>50.9</b>	60.5
MLL98	1998-2001	47				
Interfant 99	1999-2005	482	94	4 yıl	47	55
COG P9407	2001-2006	147	91.8	5 yıl	42.3	52.9
MLL03	2004-2009	62	67.7	4 yıl	43.2	67.2

# MLL-r Alt Gruplarında Olaysız Sağkalım

Protokol	Tarih	Hasta sayısı	Olaysız sağkalım (%)	Yıl
<b>BFM</b>	1999	28	18-30	8
<b>UKALL-92</b>	2002	54	26-30	4
<b>CCG-1953</b>	2006	79	33	5
<b>MLL96/98</b>	2007	80	38.6	5
<b>Interfant 99</b>	2007	308	36.9	4
<b>COG P9407</b>	2014	100	35.5	5

# Tedavi Stratejileri-COG AALL 0631

- Risk grupları
  - MLL yeniden yapılanma ve yaş
- İnterfant-99 benzeri indüksiyon
  - Standart ALL + ARA-C
- Orta ve yüksek risk grubu FLT 3 inhibitörü Lestaurtinib için randomize
- HKHT önerilmiyor



# Tedavi Stratejileri-Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Çalışma	Yıllar	HKHT	Kemoterapi	Sonuçlar
Pui ve ark	1983-1995	28	103	HKHT: EFS: %18 KT: EFS: %23
Isoyoma ve ark (JILSG MLL96)	1995-1998	19	8	HKHT: EFS: %58 KT: EFS: %63
Sanders ve ark	1982-2003	40	Yok	HKHT: DFS %76 KT: DFS %42
Mann ve ark (Interfant-99)	1999-2006	37	240	HKHT: DFS %60 KT: DFS %47
Chessels ve ark (Infant-92)	1992-1999	12	57	HKHT: EFS %35 KT: EFS %35
Dreyer ve ark (COG P9407)				KT: EFS %49 HKHT: EFS %49

**HKHT öncesi relaps !**



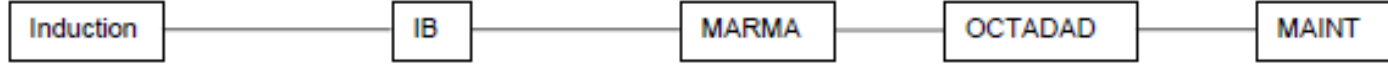
# Tedavi Stratejileri-Hematopoetik Kök Hücre Nakli

- Bu nedenle HKHT'nin infant lösemi tedavisindeki yeri tartışmalı

Isoyoma ve ark (JILSG MLL96)	1995-1998	19	8	HKHT: EFS: %58 KT: EFS : %63
Sanders ve ark	1982-2003	40	Yok	HKHT: DFS %76 KT: DFS %42
Mann ve ark (Interfant-99)	1999-2006	37	240	HKHT: DFS %60 KT: DFS %47
Chessels ve ark (Infant-92)	1992-1999	12	57	HKHT: EFS %35 KT: EFS %35
Dreyer ve ark (COG P9407)	1996-2000	53	47	KT: EFS %49 HKHT: EFS %49
Koh ve ark (MLL03)	2004-2009	62	19	HKHT EFS: %43.2

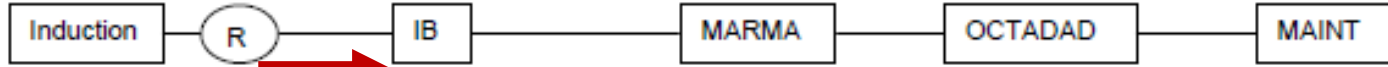
# Tedavi Stratejileri-İnterfant-06

Low Risk



MLL-G

Medium Risk



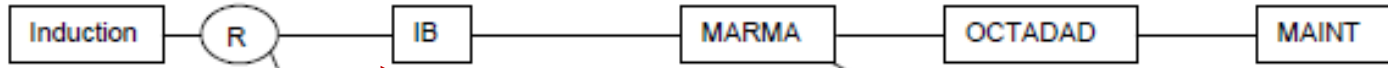
MLL-R

Yaş:  $\geq 6$  ay

BK  $< 300,000/mm^3$



High Risk



MLL-R

Yaş:  $< 6$  ay

BK  $\geq 300,000/mm^3$



Allo SCT

# Diğer Potansiyel Tedaviler

- Yeni nukleozid analogları
- FLT3 inhibitörleri
- Epigenetik modifiye ediciler
- İmmünoterapi
  - CD19 BITE (Blinatumomab)
  - CD19 CAR T-cells (CART19 gibi)

# Diğer Potansiyel Tedaviler

- Yeni nukleozid analogları
- FLT3 inhibitörleri
- Epigenetik modifiye ediciler
- İmmünoterapi
  - CD19 BITE (Blinatumomab)
  - CD19 CAR T-cells (CART19 gibi)
- İnfant ALL hücreleri purin nukleozid analoglarına hassas
- ARA-C Gibi
- Klofarabin yeni bir nukleozid analogu olarak potansiyel

# Diğer Potansiyel Tedaviler

- Yeni nukleozid analogları
- FLT3 inhibitörleri
- Epigenetik modifiye ediciler
- İmmünoterapi
  - CD19 BITE (Blinatumomab)
  - CD19 CAR T-cells (CART19 gibi)
- Lestaurtinib (CEP-701)
- Midostaurin (PKC412)
- Quizartinib (AC220)

# Diğer Potansiyel Tedaviler

- Yeni nukleozid analogları
- FLT3 inhibitörleri
- Epigenetik modifiye ediciler
  - İnfant lösemi hücrelerinde genom metile durumda
  - Demetilasyon bu hücrelerde apoptoza neden oluyor
- İmmünoterapi
  - CD19 BITE (Blinatumomab)
  - CD19 CAR T-cells (CART19 gibi)
- Demetile eden ajanlar
  - Azasitidin
  - Desitabin
- Histon deasetilaz inhibitörleri
  - Vorinostat
  - Panobinostat
- DOT1L inhibitörü (EPZ-5676)
- BET protein inhibitörleri (OXT-15)

# Diğer Potansiyel Tedaviler

- Yeni nukleozid analogları
- FLT3 inhibitörleri
- Epigenetik modifiye ediciler
- İmmünoterapi
  - CD19 BITE (Blinatumomab)
  - CD19 CAR T-cells (CART19 gibi)
- Leukemia-initiating cells (LIC)
- Malign kök hücre
- MLL-r ALL MLL-g' den farklı
- t(4:11):
  - CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>
  - CD34<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>
- t(9;11)
  - CD34<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>

Yeni tedavi yaklaşımları ile infant ALL hastalarının  
yaşam olasılıklarının artırılabilmesi dileğiyle

*Teşekkür Ederim.....*



# İNİFANT LENİFOBLASTİK LÖSEMİ: HACETTEPE DENEYİMİ

İnci Yaman Bajin<sup>1</sup>, Selin Aytaç<sup>1</sup>, Barış Kuşkonmaz<sup>1</sup>,  
Duygu Uçkan Çetinkaya<sup>1</sup>, Şule Ünal<sup>1</sup>, İlhan Altan<sup>1</sup>,  
Mualla Çetin<sup>1</sup>, Fatma Gümrük<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

42. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ, 2016

- 1 Ocak 2008-31 Aralık 2016
- İnfant lösemi: 11/206 hasta (%5,3)
  - 3 tanesi üçüz
- K/E: 2/9
- Ortanca yaş: 8 ay (1-12 ay)
- Ortanca BK:  $202 \times 10^9/L$  ( $37.4-739 \times 10^9/L$ )
- İmmüfenotip:
  - 6/11 B hücre (3 hasta CD10 neg)
  - 2/11 T hücre
- t(4;11) : 4/11 (%36)
- Tedavi:
  - 8 hasta (%73) İnterfant
  - 3 hasta Modifiye St. Jude Total XV
- HKHT: 5/11
  - Aile içi 3/5
  - Aile dışı 2/5
- İzlem süresi: Ortanca 18 ay (4-74 ay)
- Yaşam: 6/11 hasta (%45)
  - 4 hasta HKHT
  - 2 hasta kemoterapi

## SÜT ÇOCUĞU AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGULARI

Emine Zengin<sup>1</sup>, Nazan Sarper<sup>1</sup>, Sema Gelen<sup>1</sup>, Uğur Demirsoy<sup>1</sup>, Meriban Karadoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*

42. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ, 2016

- 6 hasta
- Tanı yaşı: 57 gün-11 ay
- K:E : 3:3
- BK: 17,500/mm<sup>3</sup>-360,000/mm<sup>3</sup>
- SSS tutulumu: yok
- MLL-r: 2 hasta
- Tedavi: İnterfant-99 (3)  
İnterfant-06 (3)
- İzlem: 15 ay-21 ay
- 1 hasta 6 ayda exitus