

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hast. Anabilim Dah
BAŞKANI :
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

YETİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

TEZİ YÖNETEN :
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Hasan İMAMOĞLU

DİYARBAKIR — 1988

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u> :
- ÖNSÖZ.....	1
- GİRİŞ.....	2
- GENEL BİLGİLER.....	3-25
- MATERYAL ve METOD.....	26-30
- BULGULAR.....	31-41
- TARTIŞMA.....	42-44
- ÖZET.....	45
- LİTERATÜR.....	46-53

ÖNSÖZ

Yakın zamanımıza kadar hastayı kısa sürede ölüme götüren lösemilerin tedavisinde son yıllarda hızlı ilerlemeler olmuş, bazı şekillerinde kür dahi sağlanmıştır.

Sayın hocam Prof.Dr.Ekrem Müftüoğlu'nun Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde göreve başlamasından sonra, tüm hematolojik hastalıkların teşhis ve tedavisinde olduğu gibi, lösemilerinde teşhis ve tedavisinde Fakültemiz büyük ilerlemeler kaydederek bölgemizin ihtiyacına cevap veren bir merkez haline gelmiştir.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, bilimselliği ile beni yönlendiren, yetişmemde büyük katkıları olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde genel dahiliye nosyonu almamda emeği geçen diğer hocalarım Sn.Prof.Dr.Fikri CANORUÇ'a, Sn.Doç.Dr.Halil DEĞERTEKİN'e, Sn.Doç.Dr.M.Salih YILDIRIM'a, Sn.Doç.Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU'na, Sn.Yrd.Doç.Dr.Alaaddin S.AYDIN'a, Sn.Yrd.Doç.Dr.Vedat GÖRAL'a, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Başkanı Sn.Prof.Dr.Kemal BALCI'ya ve Sn.Doç.Dr.Mehmet COŞKUNSEL'e, Biokimya Birim Bşk.Sn.Doç.Dr.Güneri ERDEM'e, Radyoloji Birim Bşk.Sn.Yrd.Doç.Dr.Masum ŞİMŞEK'e, İntaniye Kliniği Bşk.Sn.Yrd.Doç.Dr.Celal GÜRKAN'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Diyarbakır, Ocak 1988

Dr.Hasan İMAMOĞLU

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

GİRİŞ

ALL'de tedavinin amacı remisyon temin edip, bunu idame ettirerek mümkünse hastalığı tamamen ortadan kaldırmak, relaps olgularında ise yeniden remisyon sağlamaktır.

Son yıllarda ALL'de tedavi sonrası tam remisyonda kalma süresi giderek uzamaktadır. Maksimum lösemik hücre öldürmek için ilk ilke ; tanıdan hemen sonra tedaviye başlamaktır. Böylece hücreleri daha erken jenerasyonlarda yakalayıp yok etme şansı elde edilir. Efektif ilaçların kombinasyonlarını kullanarak yüksek oranda ve uzun süreli remisyonlar elde edilebilmektedir. (7,9,12,14,37).

Çocukluk çağı ALL'sinde kemoterapi ile oldukça iyi neticeler alınmakta, hastaların % 90'ında remisyon elde edilmekte ve remisyona giren hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi % 40-50 arasında değişmektedir. Adult ALL'de ise hastaların ancak % 60-85'inde remisyon elde edilmekte ve remisyon süresi 9-25 ay arasında değişmektedir.

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde Haziran 1983- Aralık 1987 tarihleri arasında tedavi ve takipleri yapılan 36 yetişkin Akut Lenfoblastik Lösemi'li hastada alınan kemoterapi sonuçları retrospektif olarak incelenerek uygulanan 4 farklı tedavi protokolünün etkinlikleri ve birbirleriyle mukayesesi tartışıldı.

GENEL BİLGİLER

Lösemiler, lökositlerin veya diğer kan hücreleri - nin, neoplastik bir proliferasyonu sonucu, kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve çoğunlukla periferik kan- da birikmesi ile karakterize, etyolojisi tam bilinmeyen ve genellikle ölümlü sonuçlanan geniş bir hastalık grubu- dur.

Lösemiler, sınırsız ve kontrolsüz bir şekilde ço - ğalan kan hücrelerinin genç yada olgun oluşuna göre ikiye ayrılırlar ;

1- Akut Lösemiler ; Burada genç, olgunlaşmamış hücrelerin neoplastik proliferasyonu söz konusudur.

2- Kronik Lösemiler ; Burada çoğalan hücreler kıs- men yada tamamen olgun hücrelerdir.

Akut Lösemilerde çoğalan hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa ayrılır ;

- a) Akut Lenfoblastik Lösemiler,
- b) Akut Nonlenfoblastik Lösemiler.

- AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLER :

ALL ensık çocukluk yaşlarında görülen, perife- rik kanla kemik iliğinde lenfositlerin ana hücrelerinin ve diğer genç lenfoid hücrelerin ileri derecede çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla 3-4 yaşlarında görü- lür. 40 yaşından sonra ortaya çıkması oldukça nadirdir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır.

- Etyoloji ;

ALL'nin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemekte- dir. Ancak hastalığa predispozan olduğu bilinen faktörler

vardır (8,22,37,53). Bunlar ;

1- Radyasyon ; Radyasyonun ALL etyolojisinde rol oynadığı açık bir gerçektir. Atom bombasına maruz kalan kimselerde 3 yıl sonra lösemi görülmeye başlanmış ve 5 ile 7 yıl sonra maksimal düzeye çıktığı gözlenmiştir. Radyologlar arasında lösemi insidansı yüksektir. Radyasyona maruz kalan kimselerde lösemi insidansının artması hastalığın neoplastik olduğuna dair bir delildir. Ayrıca radyasyon kromozom değişikliği yaparakta lösemi insidansını arttırmaktadır.

2- Viruslar ; Virusların hayvanlarda akut lösemiye neden olabildiği bir gerçektir. Tip C viruslarda bulunan DNA polimerase yada revers transkriptazın hücrenin genomuna girip virus yönetiminde sonsuz genetik determinant üretebilen bir DNA üretimini sağladığı bilinmektedir.

Viral lokomogeneze, retroviral ve hücresel onkojenlerin tanımlanması ve ilk insan retrovirusunun gösterilmesiyle büyük aşamalar sağlanmıştır. Henüz kesin olarak neoplazilerdeki rolü gösterilememiş olmasına rağmen, onkojenlerin malign dönüşümü başlatabileceği bilinmektedir.

3- Genetik Faktörler ; Familial lösemi olgularının tahmin edilenden daha sık olması etyolojide genetik faktörün lehine bir delildir. Aynı şekilde idantik ikizlerin birinde lösemi görüldüğünde ilk 5 yıl içerisinde diğerinde de lösemi meydana gelme ihtimali oldukça yüksektir. Mongoloidlerde, Fanconi anemisinde lösemi insidansının normale oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

4- Kimyasal Ajanlar ; Uzun süre "benzen" ile temas eden kimselerde lösemi insidansının arttığı gösterilmiştir. Fenil butazon, kloramfenikol ve sitostatik ilaçlar ile alkilleyici ajanları alanlarda lösemi insidansı yüksektir.

- Sınıflandırma :

Akut lösemilerin sınıflandırılmasında, blastik hücrelerin morfolojik görünümü, cinsi ve olgunlaşma derecesi göz önüne alınarak Fransız, Amerikan ve İngiliz çalışma grubunun yaptığı FAB klasifikasyonuna göre ;

1- L₁ : Küçük üniform hücreli

2- L₂ : Büyük polimorfik hücreli

3- L₃ : Burkitt hücreli

olmak üzere üç sınıfa ayrılır (10,26,41,51).

Akut lenfoblastik lösemiler, lenfoblastın immüno-
lojik özelliklerine göre aşağıdaki alt gruplara ayrılır
(8,19,31,38).

1- C-ALL : Lenfoblastlar genellikle küçük, sitoplazmaları dar ve granülsüzdür. Çekirdek kromatini ve nükleoller iyi seçilmez. PAS ile geniş bloklar halinde boyanır. C-ALL çocuklarda sık görülür. Erişkinlerde nadirdir. Lenf adenopati sıktır. Diş eti ve deri infiltrasyonu nadirdir. Prognozu en iyi tiptir.

2- T hücreli ALL : Morfolojik olarak C-ALL'den ayırt edilemez. PAS ile bloklar halinde boyanabilir. T hücre antijeni ihtiva ederler. En sık 10-20 yaşları arasında görülür. Mediastinal lenfadenopati, SSS infiltrasyonu sıktır. Blast sayısı yüksek olup, prognozu C-ALL ile B-ALL arasındadır.

3- B hücreli ALL : Lenfoblastlar büyüktür. Sitoplazma koyu bazofiliktir ve vakuollüdür. Hücreler yüzey immunoglobulinleri ihtiva eder. Tedaviye iyi cevap vermez. Prognozu en kötü tiptir.

4- Ne T, ne B Hücreli ALL : Blastik hücreler peroksidaz, sudan ve PAS negatiftir. Ortak ALL antijeni, T ve B lenfosit belirleyici işaretleri yoktur. Daha çok erişkinlerde görülür. Prognozu kötüdür. Tedaviye iyi cevap vermez (11,18).

- Klinik Belirti ve Bulgular ;

ALL'nin en önemli klinik belirti ve bulguları kemik iliğinin lösemik hücrelerle infiltrasyonu nedeniyle normal kan yapımının baskılanması sonucu ortaya çıkar. Diğer organların lösemik hücrelerle infiltrasyonunda bu organlarda mekanik ve fonksiyonel birtakım bozukluklara yol açarak, vakadan vakaya değişen klinik belirti ve bulguların gelişmesine neden olur.

Özellikle çocuklarda herhangi bir prodromal belirti olmadan, birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında birkaç gün veya haftalık kısa bir süre vardır. Erişkinlerde başlangıç daha sinsi olabilir. Hastalarda aylar veya yıllar sürebilen ve izah edilemeyen subfebril ateş, tekrarlayan enfeksiyonlar, kanama belirtileri veya refrakter anemi belirtilerinden oluşan prodromal bir dönem bulunabilir.

Hastalar anemiye bağlı olarak, halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesinden yakınırırlar. Muayenede deri ve mukozalar soluktur. Dinlemekle kalpte aneminin derecesine bağlı olarak çeşitli üfürümler duyulabilir. Anemi ; lösemik infiltrasyon sonucu kemik iliğinden kan yapımının azalmasına ve eritrosit yıkımının artmasına bağlıdır. Ayrıca kanamalarda aneminin derinleşmesine neden olur.

Kanamalar daha ziyade deri ve mukoza kanaması şeklindedir. Deride peteşi ve ekimoz tarzında purpurik kanamalar, epistaksis, diş eti kanaması, konjunktiva kanamaları sıktır. Daha az sıklıkla gastrointestinal, ürogenital ve SSS kanamaları, hemoptizi ve retina kanamaları görülebilir.

Kanamaların ana nedeni trombositopenidir. Ayrıca bazı vakalarda damar içi pıhtılaşma ve fibrinolitik aktivitede artma da kanama nedeni olabilir. Ateş, çoğunlukla enfeksiyona bağlı isede hastaların 1/3'ünde enfeksiyon olmadan da ateş görülebilir.

Her türlü bakteri, mantar, protozoon enfeksiyonları görülebilir. Hastalığın başlangıcında daha ziyade deride, enfekte kesitlerde ve küçük yaralarda piyojenik enfeksiyonlar sık görülür. Daha az oranda üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, pyelonefrit, menenjit ve diğer enfeksiyonlara rastlanır. Bu enfeksiyonlar nötropeniye bağlıdır. Ayrıca tedavide kullanılan sitostatik ilaçların immunosupresif etkisi ve lenfopenide enfeksiyonu kolaylaştırır.

ALL'de iştahsızlık, kilo kaybı gibi genel belirtiler bulunabilir. Fizik muayene bazan tamamen normal bulunabilir. Herhangi bir organomegali tespit edilmeyebilir. Vakaların bir kısmında hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati tespit edilmektedir.

Kemik ve eklem ağrıları, lösemik infiltrasyon sonucu synovitis ve ona bağlı eklem şişlikleri sık görülür. Bazan hiperürisemiye bağlı akut gut artriti görülebilir. Sternum palpasyonla ağrılı olabilir.

Lösemik infiltrasyona bağlı diş eti hipertrofisi görülebilir. Hipertrofik diş etleri genellikle iltihablı, enfekte ve nekroze olup kolaylıkla kanar.

Çeşitli deri lezyonları saptanabilir. Bunlar makül, makülopapül, peteşi, eksploratif dermatit ve tümoral oluşumlar şeklindeki lezyonlardır.

SSS infiltrasyonuna bağlı belirtiler saptanabilir. Bunlar baş ağrısı, görme bozukluğu, bulantı, kusma, ense

sertliği ve kafa çiftleri felci gibi belirti ve bulgularla kendini belli eder.

Nadir olarak hipofizin lösemik infiltrasyonu sonucu diabetes insipitus tablosu ortaya çıkabilir. Myokardın ve perikardın tutulumu sonucu çeşitli aritmiler ve perikardit bulguları ortaya çıkabilir.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda ürik asit yapımı ve idrarla itrahi artmış olduğundan özellikle dehidrate hastalarda ürik asitin böbrek tübülüslerinde, pelvis ve ureterlerde çökmesi sonucu obstrüktif tipte bir akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

- Laboratuvar Bulguları ;

Akut lenfoblastik lösemide ileri derecede anemi, trombositopeni ve periferik yayma preparatında atipik blastik hücreler mevcuttur.

Anemi genellikle normokrom normositerdir. Hemoglobin 3-8 gr. arasında değişir. Anizopoikilositoz ve polikromazi bulunabilir.

Trombositopeni genellikle hastalığın başlangıcından itibaren bulunur. Vakaların yarısında mm^3 'te 50.000'in altındadır. Trombositopeniye bağlı olarak kanama zamanı uzar.

Lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Genellikle vakaların % 60'ında 10.000'in üzerinde, % 15'inde 100.000'in üzerinde, % 25'inde ise normal seviyededir. T hücreli ALL'de lökosit sayısı genellikle çok yüksektir. ALL'de ana laboratuvar bulgusu çevre kanında blast adı verilen lösemik hücrelerin bulunmasıdır. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler birarada bulunur. Çevre kanında blast sayısı % 15 - 95 arasında değişir.

Kemik iliği lösemik hücrelerle infiltredir. Hiper-selüler olan kemik iliği yaygın bir şekilde tek tip löse-mik hücrelerle infiltredir. Hücrelerin % oranı iliğin alındığı bölgeye göre % 20-100 arasında değişir. Bazı vaka-larda ponksiyonla kemik iliği alınamaz. Kemik iliği biopsi-si yapılır ve yaygın blastik infiltrasyon tespit edilir. Bazı ALL'li vakalarda ilikte belirgin fibrozis saptanabi-lir ve kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.

Serum ve idrarda muramidaz (lizozim) düzeyi ALL'de normal veya normalin altındadır.

ALL'li hastalarda ve özellikle T hücreli ALL'de mediastinal genişleme ve bazan plevral epanşman saptanabi-lir. Çocuklarda yaygın osteoporoz, periost reaksiyonu, osteolitik lezyonlar veya radyolüsen metafiz bantları şek-linde kemik lezyonları saptanabilir.

ALL'li hastalarda çeşitli kromozom anomalileri sap-tanmıştır. Özellikle 21 ve 14 numaralı kromozomlarda bir veya iki kollarında artma şeklinde anomaliler mevcuttur.

Beyin omurilik sıvısında yüksek protein düşük şeker konsantrasyonu ve blastik hücreler bulunabilir. SSS infilt-rasyonu olduğu halde likör normal bulunabilir. Bazanda bu-nun tersine pleositoz varken nörojenik bulgu vermeyebilir.

- Tanı ;

Anemi ve trombositopeninin yanında periferik kanda blast hücrelerin saptanması tanıyı koydurur. Daha sonra yapılan kemik iliği aspirasyonu ile tanı kesinleşmiş olur. Şüphede kalınan vakalarda kemik iliği biyopsisine başvuru-lur. Tanıda önemli olan husus lösemnin tipini tayin etmek-tir (8,37,53).

- Ayırıcı Tanı ;

ALL gerek klinik gerekse meydana getirdiği kan tablosu yönünden birçok hastalıkla karışır. Bu hastalıkları şu şekilde sıralayabiliriz ; İnfeksiyöz Mononükleozis, Agranulositozis, Septisemi, Tifo, Brusella, Lenfoma, ITP, Osteomyelitis, SBE, Akut ateşli romatizma ve benzeri hastalıklar klinik bakımdan ALL'yi taklit ederler. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu yapılmasıyla kolaylıkla bu hastalıklardan ayırt edilebilir. İnfeksiyöz mononükleoz, tüberküloza bağlı lökemoid reaksiyonlar ve diğer pansitopeni nedenleri de meydana getirdikleri kan tablosu yönünden ALL'yi taklit edebilirler. Lökemoid reaksiyonlarda periferik kandaki immatür hücreler daha olgundur. Kemik iliği normaldir, anemi, trombositopeni seyrekdir. Boğmaca ve infeksiyöz mononükleoz'daki lenfositler bazan lenfoblastlarla karışabilir ve kemik iliği tetkiki gerekebilir. Ayrıca ; Paul-Bunnell testi ve E.Barr virusu antikor testine de bakılabilir.

Aplastik anemide ilik hipoplastikse veya rejeneratif fazda ise akut lösemi ile karışabilir. Tanı için kemik iliği biopsisi yapmak şarttır (9,16,41).

- Akut Lenfoblastik Lösemi'de Tedavi ;

ALL'nin tedavisi küratiftir. Eğer küratif netice elde edilemezse hastaya daha rahat ve uzun bir hayat sağlamak için semptomları kontrol altına almak gerekir. Kür tedavisi indüksiyon ve idame tedavilerinden ibarettir. Tedavi esnasında meydana gelecek olan komplikasyonlara da zamanında müdahale edilmelidir. Trombositopeni ve buna bağlı olarak husule gelen kanamalar, trombosit transfüzyonları ile önlenmelidir. Ateş kontrol altında tutulmalı ve meydana gelen enfeksiyonlar uygun antibiyotik kombinasyonları ile hemen tedavi edilmelidir. Hastalar iyi hidrate edilmeli ve urat nefropatisine karşı profilaktik olarak Allopurinol verilmelidir. (8,22,37,52,53).

ALL'li hastalarda kortikosteroidler, vincristine, asparaginase remisyon-indüksiyon tedavisi için yararlıdır. Ve bunlar genellikle normal kan hücrelerinde depresyon oluşturmaz. Kullanılan diğer sitostatik ajanlar ise lösemik hücrelerde olduğu kadar normal hücrelere de etkilidir.

Remisyon kriteri iki türdür ;

1- Komplet remisyon (CR) : Klinik olarak normal, asemptomatik hastadır. Hemoglobin, lökosit ve trombositler normal değerlerde ve kemik iliği normal görünümündedir.

2- Parsiel remisyon (PR) : Hastalığın rezidüel bazı delillerinin olduğu, fakat belirgin düzelmenin husule geldiği olgulardır.

Bu terimler farklı merkezler için değişik kriterlere sahiptir. Komplet remisyonunda, karaciğer ve dalakta olduğu gibi meninks ve testislerde de lösemik hücrelerin varlığı dikkatli çalışmalarla gösterilebilir.

Nonlösemik bir kemik iliğinin sürekli varlığı olan hematolojik remisyon süresi ilikte olduğu kadar ekstranodal

bölgelerde bir relapsın olmayışı ile ifade edilen tam remisyon süresinden sıklıkla ayırd edilir. Komplet remisyon durumunda splenomegali bir istisna olarak devam edebilir. Çünkü normal yetişkinlerin % 1-2'sinde dalak ele gelir.

ALL'de remisyon sağlama ihtimali yüksek ve hastalık hızla ilerleme eğiliminde olduğundan tanı konar konmaz kemoterapiye başlanmalıdır. ALL tedavisinde etkili olan kemoterapotik ilaçların başlıcaları ve özellikleri iki grup altında incelenmiştir (13,34).

1- Kemik iliği üzerine toksik etki göstermeyen ilaçlar ;

a) Kortikosteroidler (Prednizon, Prednizolon) :

Günlük doz 2 mg/kg verilir. Günlük maksimal doz 60 mg'ı geçmemelidir. Daha yüksek dozlar remisyonun başlangıç zamanını hızlandırır, fakat remisyon sıklığına etkili değildir. Prednizon ile intermitant tedavi günlük tedaviden daha toksik olmasına rağmen komplet remisyon indüksiyonu için daha az etkilidir (25).

Genellikle Prednizon tedavisi ile % 75 oranında komplet remisyon yada parsiel remisyon sağlanmaktadır. Tedavi süresi 4 haftadır. En fazla 6 hafta verilebilir. Yapılan çalışmalarda devamlı Prednizon tedavisinin idave tedavisi üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. ALL'li hastalarda lenfoblastlar üzerine belirli steroid reseptörlerinin bulunduğu, prednizona çok iyi cevap alınan vakalarda bu reseptörlerin yüksek konsantrasyonda bulunduğu düşünülmüştür. Steroide cevap alınamayan vakalarda muhtemelen steroid reseptör negatif hücrelerin çoğunlukta olduğu zannedilmektedir.

b) Vincristine (Oncovin) :

Mitozu durdurur. RNA sentezini inhibe eder. Haftada bir 1.4 mg/m² (azami 2 mg) IV olarak uygulanır. Lökopeni hallerinde kullanılabilir. Ayrıca trombosit sayı-

sını arttırıcı etkisi vardır. En önemli yan etkisi nörotoksisitedir. % 20 vakada alopecia, seyrek olarak da kusma yapabilir. 4 hafta müddetle uygulanan bu ajanla komplet remisyondan ziyade parsiel remisyon elde edilir.

c) Asparaginase (L-Asparaginase) :

ALL'ye " Ya hep ya hiç " etkisinden söz edilir. Bu ilaçla % 50 oranında komplet remisyon sağlanır. Günde 500 IU/m² IV olarak 10 gün süreyle uygulanır. Anafilaksiye kadar gidebilen allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Diğer önemli yan etkisi hepatotoksisite'dir. Ayrıca immunosupresyon etkisi de vardır. Yapılan çalışmalarda bu ilacın tek başına idame tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Bazı vakalarda normal myeloid hücreler üzerine şiddetli depresyon yaptığı gösterilmiştir.

11- Normal myeloid seri ve diğer hücre sistemleri üzerine doza bağlı etki gösteren ilaçlar ;

a) 6-Merkeptopurin : Purin antagonistidir. Purin sentezini ve buna bağlı olarak DNA sentezini inhibe eder. Oral yolla günde 90 mg/m² veya 5 gün süre ile günde 500 mg/m² olarak kullanılır. Başlıca yan etkisi kemik iliği depresyonu, bulantı, kusma, ishal ve mukozalarda ülserasyon ve bazan kolestatik sarılık şeklinde beliren hepatotoksisitedir.

b) Daunorubicine (Daunomycine) :

Bir antibiotik olup, DNA ve DNA'ya bağımlı RNA sentezini inhibe eder. Günde 30-60 mg/m² 3 gün süreyle IV olarak uygulanır. Kemik iliği için çok toksiktir. Şiddetli kemik iliği depresyonu yapar. Bulantı, kusma, stomatit gibi gastrointestinal toksisite belirtileri ve alopesi sık görülür. En önemli yan etkisi kardiotoksisitesidir. Taşikardi ve ritim bozuklukları, hipertansiyon, kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Kardiotoksisite ilacın birikici etkisi ile ilgilidir. Total dozun 550 mg/m²'yi geçtiği durumlarda görülmeye ihtimali artar.

c) Metotreksat (MTX) :

Folik asit antagonistidir. DNA sentezini inhibe eder. Oral ve parenteral kullanılabilir. 25 mg/m^2 haftada bir veya iki defa oral, $15 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ iki haftada veya ayda bir 5 gün süreyle oral, IM veya IV yolla kullanılabilir. Kemik iliği toksisitesi, trombositopeni, anemi önemli toksik belirtileridir. Gastrointestinal toksisite (bulantı, kusma, ağız mukozasında ülserasyon ve ishal), dermatit, alopesi, nefrotoksisite de görülür.

d) Sitozin Arabinosid (CA) :

DNA sentezini bozan bir primidin antagonistidir. Günde 100 mg/m^2 sürekli infüzyon veya 8 saatte bir deri altı enjeksiyonu şeklinde kullanılır. Başlıca yan etkisi kemik iliği depresyonudur. Bulantı, kusma, seyrek olarak da karaciğer fonksiyon bozuklukları ve immunosupresyon görülebilir.

e) Siklofosfamid (CY) :

Alkilleiyici ajanlardandır. Dokularda, özellikle karaciğerde bulunan fosfataz ile fosforamidaz enzimlerinin etkisiyle aktif duruma geçer. Günde 100 mg/m^2 oral yolla verilir. Belli başlı yan etkileri kemik iliği depresyonu, alopesi, tırnaklarda ve deri renginde koyulaşma, hemorajik sistit, amenore ve sterilitedir. Uzun süre kullanıldığında immunosupresyon ve nadiren ikinci bir neoplazi gelişebilir. Yüksek dozlar kullanıldığında kalp, karaciğer ve SSS toksisitesi gelişir.

f) Doksorubisin (Adriamisin) :

Daunorubisinin 14-Hidroksi türevidir. Etki mekanizması ve yan etkileri aynıdır. Günde $30-45 \text{ mg/m}^2$ 3 gün süreyle IV olarak uygulanır.

- ALL kürü için düzenlenen terapötik rejimler ;

Terapötik ajanların 1948 yılından beri kullanılması nedeniyle ALL için uzun bir remisyon periyodu tesbit edilememiştir. Vakaların % 5'inde spontan remisyon tesbit edilmiş olup, son zamanlarda yapılan tedavilerle SSS relapsında azalma sağlanmıştır.

Eğer bir hasta tedavi ile 2.5 yıl ve ilave olarak tedaviden sonra 2 yıl daha devamlı remisyonda kalırsa, kür ihtimali çok yüksektir (% 90). Eğer devamlı komplet remisyon ilave olarak 2 yıl daha sürerse relaps çok nadirdir, fakat tamamen ihtimal dışı değildir. Hatta 11,12 ve 16 yıl sonra görülen relapslar rapor edilmiştir. Bu gecikmiş relapsların orjinal lösemik hücrelerin uzun bir istirahat döneminden sonra yeniden ortaya çıkmasını mı yansıttığı yoksa hastalığın reindüksiyon mu olduğu bilinmemektedir.

ALL'de spesifik tedavi 4 bölümde incelenir ;

I- Komplet remisyon indüksiyonu

II- İdame tedavisi

III- SSS hastalığını önlemeye yönelik tedavi

IV- İdame tedavisinin kesilme zamanının belirlenmesi.

I- KOMPLET REMİSYON İNDÜKSİYONU ;

ALL tedavisi için çok sayıda tedavi şeması ve protokolü mevcuttur. Remisyon indüksiyonunda sıklıkla kullanılan ilaçlar Tablo-1'de, remisyon indüksiyonunda kullanılan ilaç kombinasyonları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Aşağıda Tablo-1'de belirtilen ilaçlar tek başına kullanıldıkları zaman da etkili olmakla birlikte birkaç ilaç kullanıldığında daha etkili olmakta ve remisyon daha uzun süre devam etmektedir.

Tablo-1 : ALL'de remisyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlar

İLAÇ	DOZU	VERİLME YOLU
Prednizon	2 mg/kg/gün	Oral, IM, IV
Vincristin	1.4 mg/m ² /hafta	IV
L-asparaginase	500 IU/m ² /gün(10 gün süreyle)	IM, IV
Daunorubisin	30-60 mg/m ² /gün(3 gün süreyle)	IV

Prednizon + Vincristin kombinasyonu 4-6 hafta uygulandığında değişik serilerde komplet remisyon oranı % 84-93 arasında bulunmuştur. Bununla beraber % 67 gibi düşük remisyon gösteren serilerde rapor edilmiştir(15,25).

VM-26 (Tenifoside) + Ara-C ile kombine tedavi uygulanan iki çalışmanın birinde % 90 komplet remisyon (33), diğerinde (ki çalışma yüksek risk grubunda yapılmıştır) komplet remisyon oranı % 79 olarak rapor edilmiştir(28).

Zuelzer ve Flatz 6-MP + Prednizon ile % 95 komplet remisyon sağlanmıştır. SWOG, P + 6-MP ve P + CY kombinasyonlarının mukayeseli çalışmasında % 63 oranında komplet remisyon elde edilmiştir. Değişik çalışmalar en yüksek komplet remisyon oranının P + V ve P + 6-MP ile elde edildiğini göstermiştir. Bu tabloya ek olarak ASP'nin eklenmesi komplet remisyon oranını daha da arttırmıştır (4,17, 24,30,49,50).

P + V kombinasyonunun, yapılan çalışmalarda P + V + CY + ASP kombinasyonuna üstün olduğu bulunmuştur. D'nin P + V'y eklenmesi ölüm oranında artış olmaksızın daha iyi remisyonun elde edilmesini sağladığını göstermiştir (1,23).

Tablo-2 : ALL remisyon indüksiyonunda kullanılan ilaç kombinasyonları

İLAÇLAR	TAM REMİSYON %'si	
	ÇOCUK	ERİŞKİN
1- Prednisone + Vincristine	88	50
2- Prednisone + Daunorubicine	65	?
3- Prednisone + Vincristine L-Asp.	87	74
4- Prednisone + Vincristine Dau.	89-100	80-88
5- Prednisone + Siklofosfamid	59	?
6- Prednisone + Metotreksat	57	?
7- Prednisone + Vincristine MTX MP	50-90	45-60

M.J.Barnet ve arkadaşları 112 kişilik adult ALL serisinde P + V + A + L-asp. uygulayarak % 66 komplet remisyon elde etmişlerdir (4).

Fiere ise 218 kişilik serisinde P + Ara-C + V Ribidosone rejimi uygulayarak yüksek toksisite oluştuğunu ve % 40-50 oranında komplet remisyon elde edildiğini bildirmiştir (17).

Kamen Barton A. 1986 yılında yaptığı çalışmada P + V + L-asp. rejimi uygulayarak % 90'ın üzerinde remisyon elde ettiğini, bu kombinasyona VM-26 ile Ara-C ilave ederek tam remisyon sağlandığını rapor etmektedir (30).

Hiddemann ve arkadaşları tedaviye dirençli ALL vakalarında yüksek doz Ara-C + MTX kombinasyonu kullanarak % 64 oranında komplet remisyon sağlamış ve ortalama remisyon süresini 2.3 ay olarak rapor etmiştir (24).

Yüksek doz Ara-C ile VM-26 kombine edilerek kullanıldığında 24 aydan uzun süren remisyon elde edilmektedir. (49).

11- ALL'de İDAME TEDAVİSİ ;

Remisyona girmiş ALL vakalarında idame tedavisi verilmezse kısa zamanda relaps meydana gelmektedir. İdame tedavisine 2 yıl devam edilir. Dünya Sağlık Örgütü 3-5 yıl devam etmeyi önermektedir. İdame tedavisi sırasında ilaçların dozu birkaç haftada bir tekrarlayan kan sayımları ile ayarlanır.

ALL'li hastalarda remisyon idamesi için kullanılan ilaçlar Tablo-3'te gösterilmiştir.

Komplet remisyonun sağlanması ve idamesi için ve özellikle 6-MP, CY, intermitant MTX önerilmektedir (25, 44,46).

Sürekli idame tedavisi ;

6-MP (2.5 mg/kg/gün), MTX (30 mg/m² her hafta yada haftada iki kez) verilmektedir. Yapılan çalışmalarda 6-MP + MTX, tek başına MTX tedavisine üstün bulunmuştur(2).

Tablo-3 : ALL'de remisyon idamesi için kullanılan ilaçlar

İLAÇ	DOZ	VERİLME YOLU
Methotrexate	a) 20-30 mg/m ² /hafta	Oral,IM,IV
	b) 1 gr/m ² /24 H.infüzyon	IV
Mercaptopurine	75 mg/m ² /gün	Oral
Ara-C	a) 10-200 mg/m ² infüzyon	IV
	b) 30-50 mg/m ² Haftada bir	Intratekal
Siklofosfamid	a) 75 mg/m ² /12 saatte bir	IV
	b) 200-300 mg/m ² Haftada bir	Oral, IV
	c) 100-150 mg/m ² /gün (7 gün)	Oral, IV

- Konsolidasyon Tedavisi ;

Buna remisyon sağlama tedavisi veya hücre sayısını azaltıcı tedavi de denir. Tam remisyon sağlandıktan sonra hastanın hiçbir şikayeti veya patolojik bulgusu olmasa bile remisyonu sağlama amacıyla belli aralıklarla uygulanan tedavidir (8,22,14,31,37).

ALL'de tanı anında vücuttaki total lösemik hücre sayısının 10^{12} - 10^{13} civarında olduğu hesaplanmıştır. İndüksiyon tedavisi ile bu sayının 10^9 'a indirilmesi ile klinik ve hematolojik tam remisyon sağlanmaktadır. Demek ki ; tam remisyon sırasında vücutta hala büyük bir lösemik hücre kitlesi bulunmaktadır. Konsolidasyon tedavisi ile lösemik hücre sayısı 10^6 dolayına düşürülmeye çalışılır. Lösemik hücreleri daha da azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak amacıyla uygulanacak tedavi yöntemleri bu aşamadan sonra normal hücreleri de etkileyeceğinden çoğu kez başarısız olmaktadır (37,53).

Yapılan çalışmalar konsolidasyon tedavisinde tek bir ilaç yada P + V kombinasyonunun diğer çok ilaçlı kombinasyonlardan daha iyi netice verdiğini göstermekle beraber son zamanlarda P + V + Asp, 6-MP + MTX + Cy, Ara-C + Cy gibi kombinasyonlar da denenmektedir.

--Reindüksiyon Tedavisi ;

Bugün kabul edilen görüşe göre idame tedavisine ek olarak, periyodik aralıklarla yapılan reindüksiyon tedavisinin rezidüel lösemik hücreleri yok etmede ve rezistans gelişimini geciktirmede etkin olduğu ileri sürülmektedir. P + V ile yapılan reindüksiyon tedavisinin komplet remisyonun ortalama süresine etkili olmadığı bulunmuştur. Bununla beraber, tedavi kesildikten sonra 2.5 yıl içerisinde relaps görülme sıklığı V + P tedavisi uygulananlarda, uygulanmayanlara göre daha az bulunmuştur (39,40,42).

111- SANTRAL SINIR SİSTEMİ HASTALIĞINI ÖNLEMeye YÖNELİK TEDAVİ ;

Merkezi sinir sistemi profilaksisi uygulanmayan ALL'li hastaların % 60'ından fazlasında menengial lösemi görülmektedir. Bu hastalığın erken döneminde lösemik hücrelerin meninkslere yerleşmesi ve indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kan-beyin bariyerini aşamaması nedeniyle bu hücreleri yok edememe görüşü ile açıklanmaktadır. Böylece bu hücreler çoğalarak tam remisyon sırasında kemik iliği normal olduğu halde santral sinir sistemi lösemisi şeklinde nüklere yol açabilmektedir. Bu nedenle tam remisyon sağlandıktan sonra santral sinir sistemi tutulmasını önleyici bir tedavi uygulanır (19,36,48).

Santral sinir sistemi profilaksisi iki şekilde yapılır ;

a) Kranium ışınlanması : İlk iki servikal vertebra ve orbita arkası alanlar da dahil olmak üzere tüm kranium ışınlanır (16 günde toplam 2,400 Rad. uygulanır).

b) İntratekal Methotrexate : 3-4 gün ara ile 12 mg/m² olmak üzere toplam 4-5 kez uygulanır. Tedaviye bağlı yan etkiler olarak kaşıntı, baş ağrısı, bazen da aseptik menen-goensefalit gelişebilir.

114- İDAME TEDAVİSİNİN KESİLME ZAMANININ BELİRLENMESİ ;

Eğer ALL'li hasta küratif tedavi edilmişse idame tedavisi kesilmelidir. İleri sürülen bir görüşe göre herhangi bir primer tümörün mutajenik tedavisinin süresi ve dozuna bağlı olarak, AML ve diğer sekonder tümörler gibi geç etkiler görülebilmektedir.

İlk remisyonda tedavinin kesilme kriterleri ; 2.5 yıl süreli komplet remisyon veya ekstramedüller tutulumlu ve 2.5 yıl süreli hematolojik komplet remisyondur.

- ALL'de DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ ;

ALL'li hastalarda immunoterapi ve kemik iliği transplantasyonu son yıllarda üzerinde en çok durulan ve tartışılan tedavi yöntemleri olmuştur. Kemik iliği transplantasyonu ilk uygulandığı 1950'li yıllarda başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak son yıllarda HLA sisteminin dikkate alınmasıyla yeniden gündeme gelmiş olup son derece başarılı sonuçlar alınan bir yöntem olma yoluna girmiştir (6,7).

ALL'li hastalarda HLA grubu tutan bir yakınından veya kendinden kemik iliği transplantasyonu yapılabilir. Transplantasyondan önce uygulanan radioterapi ve sitostatik tedavi aktarılan kemik iliğinin reddedilme şansını en düşük düzeye indirmektedir. Kemik iliği transplantasyonu şimdilik ancak belli ve gelişmiş merkezlerde yapılmaktadır.

ALL'li hastalarda immunoterapi konusunda geniş çalışmalar mevcut olup bu konuda BCG, MER, Pseudomonas Aşısı, Allogeneik lösemik hücreler gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Ancak bu tür tedavilerin başarı oranı sitostatikler de kullanıldığında daha yüksek olarak görülmektedir. Bunların tek başına tedavideki yeri tartışmalıdır (26,29).

- ALL'de Komplikasyonların Tedavisi ;

1- Kanamalar :

ALL'de hayatı tehdit eden ve bazan da fetal olan kanamalar görülebilir. Kanama nedenleri arasında trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları ve DIC sayılabilir.

En sık görülen kanama nedeni trombositopenidir. Kanamalar genellikle trombosit sayısı 20.000'in altına düşünce başlar. Bu durumlarda trombosit transfüzyonu

yapmak gereklidir. Trombosit transfüzyonu haftada iki defa 6 U olarak yapılır. İzoantikör teşekkül etmemesi için HLA bakımından uyuşur şahıslardan transfüzyon yapılması gereklidir.

2- Enfeksiyonlar :

Enfeksiyonlar ALL'de başlıca ölüm nedenidir. Sıklıkla gram (-) enfeksiyonlar görülür. Enfeksiyonların en önemli nedeni granulositopenidir. Hastalarda gerekli kültürler alındıktan sonra Gentamisin, Sefalosporin ve Carbenesilin kombinasyonları verilmelidir.

3- İntraserebral lökostaz ;

Lökosit sayısı ileri derecede yüksek olan ALL'li hastalarda beyin içi kanamaya bağlı ani ölümler meydana gelir. Bu hastaların beyinlerinin patolojik olarak incelenmesiyle yüksek lösemik blast konsantrasyonuna bağlı lökostazın serebral damarlarda rüptürlere neden olduğu anlaşılmıştır. Kranium ışınlanması ile lökostaz odağı eritilebilir ve hidrokşiüre tedavisiyle de lökosit sayısı hızla düşürülerek bu sorun tamamen ortadan kaldırılabilir.

4- Hiperürisemi ve ürik asit nefropatisi ;

Hiperürisemi ve ürik asit nefropatisi özellikle kemoterapi sırasında aşırı hücre yıkımı sonucu olduğundan kemoterapiye başlamadan 1-2 gün önce profilaktik olarak Allopurinol 300-400 mg/gün verilmeye başlanır, ve hastaların bol sıvı alması sağlanır. Hiperürisemi geliştiğinde hastaya parenteral bol sıvı yüklenerek günde 2 lt'nin üzerinde diürez sağlanır. Allopurinol dozu yükseltilir. IV olarak 36-48 mEq/m²/gün NaHCO₃ verilerek idrar kalevi hale getirilir. Çok yüksek hiperürisemi durumunda ise hemodialize başvurulur.

5- Doku infiltrasyonu ;

ALL'li hastalarda çeşitli dokularda lösemik infiltrasyon görülür. Nefes darlığına neden olabilen medi-

astinal lenfadenopati, retinada eksuda ve kanamalar, lösemik infiltrasyona bağlı kranial sinir felçleri, küçük doz radioterapi ile süratle ortadan kalkabilir. Meninkslerin infiltrasyonuna bağlı meningeal lösemi gelişebilir. Hastalarda baş ağrısı, ense sertliği, görme bozukluğu, bulantı, kusma gelişebilir. BOS'ta basınç artmasıyla birlikte blastik hücreler saptanır. Tedavide intratekal MTX (12 mg/m² 3-4 günde bir) veya sitozin arabinozid (30-50 mg/m² 3-4 günde bir) ve kranium ışınlanmasından (toplam 2.400 rad.) yararlanılır. Testis tutulumu özellikle uzun süre yaşayabilen ALL'li hastalarda görülür.

- REMİSYON ÜZERİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER ;

1- Yaş : Son zamanlarda yapılan bütün çalışmalarda yaşın prognoz üzerine önemli etkisi olduğu bulunmuştur. En iyi prognoz 3-5 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Daha genç ve yaşlılarda kür ihtimali azalmaktadır (25,47).

P,V veya D ile yapılan tek ajanlı terapi sonucunda komplet remisyon sıklığı ALL'li yetişkinlerde daha az görülür fakat ASP'ye cevapta fark olmayabilir. Yetişkinlerde komplet remisyonu indüklemek amacıyla kullanılan ilaçların bütün kombinasyonları çocuklarda elde edilen kadar iyi değildir.

Komplet remisyon süresi için 15 yaş sınır çizgisi olarak öngörülmektedir. Komplet remisyon süresi ve kür şansı yetişkinlerde çocuklardan çok daha azdır.

2- Lökositoz : Hemen hemen bütün geniş seriler aşırı lökositozun (100 x 10⁹/lt üzeri) kısa bir komplet remisyonu düşündürdüğünü bulmuşlardır. Bununla birlikte etkili idame tedavisiyle lökosit sayısının çocuklarda veya yetişkinlerde relaps üzerine etkili olmadığı gözlenmiştir (43).

3- Seks : Son çalışmalar kadınların erkeklerden daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermektedir.

4- Irk : Siyahların beyazlardan daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmektedir.

5- SSS tutulması : Bugüne kadar rapor edilen bütün çalışmalarda SSS tutulumlu hastalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir.

6- Steroid reseptörleri : Blastlarda düşük yoğunlukta steroid reseptörlerinin bulunması nispeten kısa komplet remisyon düşündürmektedir.

7- Mediastinal tutulum : Bütün çalışmalarda kötü prognoz işareti olarak kabul edilmiştir. Fakat en çok T-ALL'li hastalarda önem arzeder.

8- Splenomegali, Hepatomegali ve yaygın lenfadenopati : Bu bulgulara sahip hastalarda prognoz kötüdür.

9- Trombosit sayısı : 100×10^9 /lt'den büyük olanlar 50×10^9 /lt'den az olanlardan daha iyi prognoza sahiptirler.

10- İmmunite : Bu konuda geniş bilgilere sahip değiliz. Fakat teşhisteki immun durum ile prognoz arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Anerjik hastalar, pozitif cilt reaksiyonlu hastalardan daha kısa remisyon eğilimindedirler.

11- İlk remisyonun indüksiyonundaki güçlük : Pekçok çalışmada komplet remisyonu indüklemek için ek tedavi gerektiren hastalarda kısa remisyon süreleri gözlenmiştir.

12- Lenfoblast morfolojisi : ALL'nin morfolojik subgrupları ile komplet remisyon süresi arasındaki ilişki tartışmalıdır.

- PROGNOZ ;

ALL'de prognozu etkileyen en önemli faktörler ilk remisyon-indüksiyon sıklığı ve ilk remisyon süresini etkileyen faktörlerdir (3).

Tedavi edilmeyen ALL'li hastalarda ortalama yaşam süresi sadece 3 aydır. Tedavi edilen 2-10 yaşları arasındaki çocuklarda 5 yıllık hastaliksız survive ortalama % 50'nin üzerindedir. Bu çocukların bir kısmında 3 yılın sonunda tedavinin bırakılmasına rağmen nüks görülmemektedir. Daha büyük çocuklarda ve erişkin ALL'lilerde ortalama survive 13-24 ay arasında değişmektedir. Hastaların sadece % 10-25'inde 5 yıllık survive elde edilebilmektedir. ALL'de prognozu etkileyen bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Mediastinal lenfadenopati ve SSS ve testis tutulumu olanlarda, B hücreli ALL'lilerde, Lökosit ve blast sayısı çok yüksek olanlarda, Philadelphia kromozomu pozitif olanlarda, zencilerde, 2 yaşın altındaki çocuklarda ve 10 yaşın üzerindeki çocuklarda prognoz daha kötüdür (25,41,45,47,53).

Bazı kombine protokollerle tedavi edilen kötü prognozlu hastalar, çocuklardan daha uzun komplet remisyon ve survive göstermişlerdir. Güçlü idame rejimleri ; yaş ve lökosit sayısı gibi risk faktörlerini elimine etmektedir. Remisyonu indüklemeye etkili bir veya daha fazla ajan P + V'ye eklenmelidir. SSS profilaksisi olarak kranial radyasyon ve intratekal MTX verilmelidir (21).

Yüksek risk gruplarında kemoterapinin kuvvetlendirilmesi veya kemik iliği transplantasyonu endikasyonu vardır (25). ALL'de farklı prognostik grubun belirlenmesi ve uygun tedavi protokolünün seçilmesi ile remisyon oranı yükselmektedir. 5 yıllık survive % 38 olarak bildirilmektedir (35).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği'nde Mayıs 1983-Aralık 1987 tarihleri arasında ALL tanısı ile takip ve tedavi edilen 43 hastayı içermektedir.

Takip ve tedavi edilen hastalarımızdan 7 tanesi değişik nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Bunlardan 3 tanesi kür tedavisine başlamadan, 2 tanesi kür tedavisinin 8.ve 20.günlerinde sosyo-ekonomik nedenlerden dolayı tedaviyi kabul etmedi. 2 hasta ise tedavilerini başka merkezlerde devam ettirdiler. Kalan 36 hastanın değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışma retrospektif olup çalışmada hastaların kısa anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren hematoloji hasta takip kartları ile hastahane genel arşivindeki hasta dosyalarından yararlanılmıştır.

Hastaların tanısı hemogram, periferik yayma, kemik iliği smearı ve bazı vakalarda kemik iliği biopsisi ile konuldu. Preparatlar May Grünwald-Giemsa boyası, Peroksidaz ve Sudan Black ile boyanarak morfolojik ayırıcı tanıya gidildi.

Sınıflandırma Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) klasifikasyonuna göre yapıldı.

Supportif tedavi olarak hastalar hidrate edildi. Taze kan, antibiyotik ve allopurinol verildi. Hiperürisemi gelişen vakalarda 4 gr/m²/gün NaHCO₃ verildi.

Kliniğimizde takip edilen hastalara ALL komplet remisyon tedavisi için 4 değişik tedavi protokolü uygulandı.

- Tedavi Protokolleri :

1.Protokol ; (1) Vincristin 1.4 mg/m^2 (azami 2 mg)
haftada bir 1 defa IV.

(2) Prednison 40 mg/m^2 hergün oral.
SSS profilaksisinde ; IT MTX 12 mg/m^2
+ Prednison 25 mg total haftada bir
2-4 hafta.

İdame tedavisi MTX (Oral) 7.5 mg/m^2
haftada bir 1 gün + 6-Merkaptopürin
(Oral) 200 mg/m^2 haftada 5 gün.

Bu ikili kombinasyon 3 hafta verilip,
1 hafta ara verilerek uygulandı.

2.Protokol ; (1) Vincristin 1.4 mg/m^2 (azami 2 mg)
haftada bir 1 defa.

(2) Prednison 40 mg/m^2 hergün ilk üç hafta
devamlı aynı dozda, 4.hafta azaltılarak
kesildi.

(3) Adriamycine 30 mg/m^2 ilk üç gün verildi,
akabinde idame tedavisi ve reindüksiyon
tedavisi yapıldı. Reindüksiyonda 3 haf-
talık MTX + 6-MP idame tedavisinden
sonra 2 hafta haftada bir Vincristin
2 mg total 1 hafta Prednison 40 mg/m^2
verilerek yapıldı. Reindüksiyondan son-
ra yeniden 3 haftalık MTX + 6-MP idame
tedavisi yapıldı.

3.Protokol ; (1) Vincristin 1.4 mg/m^2 (azami 2 mg)
haftada 1 defa.

(2) Prednison 40 mg/m^2 hergün ilk üç hafta
devamlı aynı dozda, dördüncü hafta azal-
tılarak kesildi.

- (3) Adriamycine 30 mg/m² ilk üç gün verildi.
- (4) L-Asparaginase 500 U/Kg 7-14 gün verildikten sonra 2. protokoldeki idame tedavisi aynen uygulandı.

4. Protokol ; 1. Faz

- (1) Prednison 60 mg/m² oral. 4 hafta süre ile verilip, 2 haftada azaltılarak kesildi.
- (2) L-Asparaginase 5.000 U/m² IV. İlk 14 gün hergün verildi.
- (3) Vincristin 1.5 mg/m² IV. 1 hafta arayla 4 kez uygulandı.
- (4) Daunorubicine 25 mg/m² IV. Bir hafta ara ile 4 kez verildi.

11. Faz

- (1) 6-Merkaptopürin 60 mg/m² oral, 4 hafta süre ile.
- (2) C-Arabinosid 75 mg/m² IV infüzyon. Her haftanın ilk 4 günü, 4 hafta süre ile.
- (3) Cyclophosphamid 650 mg/m² toplam 3 kez, 2. fazın başında, ortasında ve sonunda verildi.
- (4) MTX 10 mg/m² IT. 4 kez her hafta başında uygulandı.

İndüksiyon tedavisinden sonra 2 hafta süre ile tedavi uygulanmadı. 10-18. haftalarda 6-MP, MTX ile idame tedavisi uygulandı. 18-20. haftalar tedaviye tekrar ara verildi. 20-24. haftalar arasında 1. faz, 24-26. haftalar arası 2. faz konsolidasyon tedavisi uygulandı. 26-28. haftalarda tedaviye ara verildi. 28-130. haftalar arası 6-MP 60 mg/m² oral, MTX 20 mg/m² oral haftada bir kez verilerek idame tedavisi yapıldı.

- Yanıt Kriterleri ;

İndüksiyon tedavisinden sonra hemogram, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu yapıldı.

Komplet remisyon ; klinik olarak asemptomatik, lösemi semptom ve bulguları yok, normal hemogram, nötrofiller $2000/\text{mm}^3$ üzerinde, trombositler $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde, periferik yaymada lenfoblast yok, kemik iliği normosellüler, % 5'ten az blast, % 25'ten az lenfosit.

Kısmi remisyon ; hastalığın klinik ve hematolojik belirtileri kısmen mevcuttur fakat belirgin düzelme gözlenmemektedir. Periferik yaymada % 5'ten az blast, kemik iliğinde ise % 25'ten az blast mevcuttur.

Relaps ; Klinik olarak lösemi semptom ve bulguları mevcut olup, kemik iliği ve periferik yayma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) lösemik hücrelerin remisyon sonrası tekrar saptanması halidir.

Hastalarda hemogram ve periferik yayma normal olunca her 6 ayda bir kemik iliği aspirasyonu tekrarlanmalı. Semptomlar görülünce her üç ayda bir BOS sıvısı incelemesi yapıldı.

- Doz Modifikasyonu ve İdamedeki Gecikmeler ;

1. Protokol uygulanan bir hastanın remisyona girmesinin gecikmesi üzerine aynı hastaya ANLL kürü (Oncovin + Prednison + Adriamycine + C-Arabinoside) uygulandı. Bu tedaviyle 1 ay remisyonda kalan hasta daha sonra septisemi nedeniyle eksitus oldu.

3. Protokol uygulanan 1 hastanında remisyona girmemesi nedeniyle ABP kürü (Adriamycine + Bleomycine + Prednisone) uygulandı.

Bir hastaya COP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednisone) kürü uygulanmasına rağmen remisyona girmedi. Bu nedenle 2. protokol uygulanan hasta yine remisyona girmedi,

septisemi nedeniyle eksitus oldu.

İdame tedavisindeki hastaların büyük bir kısmı tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar nedeniyle öldü. Enfeksiyonlar için kültür alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiotik kombinasyonları uygulandı.

- Relaps Olgularında Uygulanan Tedavi ;

İndüksiyon tedavisi sonucu komplet remisyona giren hastalarda tekrar klinik ve hematolojik olarak hastalık belirtilerinin tesbit edilmesi relaps kabul edilerek yeniden reindüksiyon tedavisine başlandı.

Fakat aynı protokole yanıt vermeyen ve tedaviye direnç kazanan vakalarda tedavi kombinasyonlarında değişiklik yapılarak değişik protokoller uygulandı.

1.Protokolle tedavi edilen bir hastaya ANLL kürü, üç hastaya 2.Protokol, bir hastayada 5 kür COP protokolü uygulandıktan sonra Prednisone + Vincristin + MTX + L-Asparaginase kombinasyonu uygulandı.

2.Protokolle tedavi edilen 2 hastaya 4.Protokol ALL tedavisi uygulandı.

3.Protokolle tedavi edilen 2 hastada tedaviye direnç kazanması üzerine COP protokolü uygulandı.

4.Protokolle tedavi edilen ve remisyona giren 8 hastada henüz relaps tespit edilmemiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki 36 hastanın kısa klinik ve hematolojik özellikleri tablo-4'te sunulmuştur.

Hastaların yaşa göre ayrımı yapıldığında ; 35 yaş altında 30 hasta (% 83.3), 35 yaş üzerinde ise 6 hasta (% 16.7) mevcuttur. Hastaların 21 tanesi (% 58.3) erkek, 15 tanesi (% 41.7) kadın idi.

Hastalar FAB (Fransız, Amerikan, İngiliz) klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı. 3 hasta (% 8.3) L₁, 33 hasta (% 91.7) ise L₂ olarak değerlendirildi.

Lökosit sayımı yapıldı. 22 hastada (% 61.1) mm³'deki lökosit sayısı 10.000'den az, 10 hastada (% 27.8) 10-50.000 arası, 4 hastada (% 11.1) ise 50.000'den fazla bulundu.

Hastaların trombosit sayımı yapıldı. 14 hastada (% 38.9) mm³'deki trombosit sayısı 50.000'den az, 17 hastada (% 47.2) 50-200.000 arası, 5 hastada (% 13.9) ise 200.000'den fazla bulundu.

Hastaların 25'inde (% 69.4) yaygın LAP, 25'inde (% 69.4) hepatomegali, 27'sinde (% 75.0) splenomegali, 3'ünde (% 8.3) SSS tutulumu, 4'ünde (% 11.1) diğer organ (Testis, deri, vs...) tutulumu tespit edildi. 19 hastada (% 52.0) çeşitli enfeksiyonlar gözlemlendi.

4 ayrı tedavi protokolü uygulanan hastaların değerlendirilmesi tablo-5'te yapılmıştır.

Tedaviye alınan hastaların en küçüğü 13, en büyüğü 60 yaşında olup, ortalama yaş 26.2'dir. Hastalar en uzun yaşam süresinden en kısa yaşam süresine göre sıralanmıştır.

	SAYI	%
YAŞ :		
35'ten küçük	30	83.3
35'ten büyük	6	16.7
SEKS :		
Erkek	21	58.3
Kadın	15	41.7
MORFOLOJİ :		
L ₁	3	8.3
L ₂	33	91.7
L ₃	-	-
LÖKOSİT /mm ³ :		
10.000'den az	22	61.1
10-50.000 arası	10	27.8
50.000'den fazla	4	11.1
TROMBOSİT /mm ³ :		
50.000'den az	14	38.9
50-200.000 arası	17	47.2
200.000'den fazla	5	13.9
LAP :	25	69.4
HEPATOMEGALİ :	25	69.4
SPLENOMEGALİ :	27	75.0
SSS Tutulumu :	3	8.3
Diğer Organ Tutulumları	4	11.1
ENFEKSİYON :	19	52.0

Tablo-4 : Hastaların klinik ve hematolojik özelliklerine göre dağılımı.

NO	SEX	YAŞ	DALAK (cm)	LÖKOSİT $\times 10^9/L$.	TROMBO. $\times 10^9/L$.	MORFO- LOJİ	TEDAVİ PROT.	REMİSYON	İLK REMİSYON SÜRESİ (ay)	UYGULA- NAN KÜR SAYISI	ŞİMDİKİ DURUM	YAŞAM SÜRESİ (ay)
1	E	20	5	8	60	L ₂	V.P.	(+)	3	4	RM.İT.	56 ⁺
2	E	19	0	36	60	L ₂	V.P.	(+)	7	6	D.	40 ^D
3	E	14	3	49	30	L ₁	V.P.	(+)	3	4	RM.İT.	25 ⁺
4	K	13	0	6	30	L ₂	V.P.A.	(+)	8	3	RM.İT.	23 ⁺
5	K	20	1	45	30	L ₂	V.P.	(+)	3.5	2	D.	15 ^D
6	E	14	3	26	30	L ₂	V.P.	(+)	3	2	D.	14 ^D
7	K	20	4	62.4	150	L ₂	V.P.A.	(+)	6	3	D.	14 ^D
8	K	26	1	4	30	L ₂	V.P.A Ia	(+)	11	2	D.	13.5 ^D
9	E	40	0	2.8	60	L ₂	V.P.A.Ia	(+)	2	2	RM.İT.	13 ⁺
10	E	21	0	3.5	150	L ₂	V.P.A.	(+)	10	1	D.	10 ^D
11	K	34	4	2.2	30	L ₂	V.P.	(+)	1	3	D.	9 ^D
12	K	25	3	6.8	35	L ₂	V.P.A Ia	(+)	8	1	RM.İT.	9 ⁺
13	K	28	0	10	60	L ₂	V.P.A.	(+)	5	2	D.	8 ^D

NO	SEX	YAŞ	DALAK (cm)	LÖKOSİT $\times 10^9/L.$	TROMBO. $\times 10^9/L.$	MORFO- LOJİ	TEDAVİ PROT.	REMİSYON	İLK REMİSYON SÜRESİ (ay)	UYGULA- NAN KÜR SAYISI	ŞİMDİKİ DURUM	YAŞAM SÜRESİ (ay)
14	E	38	10	69	60	L ₂	V.P.A.	(+)	6	2	D	8 ^D
15	K	16	1	3.3	200	L ₁	P.La V.D.	(+)	7	1	RM.İT.	7 ⁺
16	E	18	2	7	150	L ₂	V.P.A.	(+)	4	2	D.	7 ^D
17	E	22	0	2	200	L ₂	P.La V.D.	(+)	6	1	RM.İT.	6 ⁺
18	E	35	2	90	250	L ₂	P.La V.D.	(+)	6	1	RM.İT.	6 ⁺
19	E	49	1	15	300	L ₂	P.La V.D.	(+)	6	1	RM.İT.	6 ⁺
20	E	16	2	5.5	60	L ₂	V.P.	(+)	4	1	D.	4 ^D
21	E	20	4	13.1	60	L ₂	V.P.A La	(+)	4	1	D.	4 ^D
22	E	25	1	3.2	30	L ₂	P.La V.D.	(+)	4	1	RM.İT.	4 ⁺
23	E	33	2	2.8	30	L ₂	V.P.A La	(+)	3	1	D.	3 ^D
24	E	32	4	50.2	30	L ₂	V.P.	(+)	2	1	D.	3 ^D
25	E	19	5	20	50	L ₁	P.La V.D.	(+)	3	1	RM.İT.	3 ⁺
26	K	45	0	14	30	L ₂	V.P.A.	(+)	3	1	RM.İT.	3 ⁺

NO	SEX	YAŞ	DALAK (cm)	LÖKOSİT $\times 10^9/L.$	TROMBO. $\times 10^9/L.$	MORFO- LOJİ	TEDAVİ PROT.	REMİSYON	İLK REMİSYON SÜRESİ (ay)	UYGULA- NAN KÜR SAYISI	ŞİMDİKİ DURUM	YAŞAM SÜRESİ (ay)
27	K	60	3	29.4	30	L ₂	V.P.A.	(+)	2	1	D.	2 ^D
28	K	27	7	8	60	L ₂	V.P.A.	(+)	2	1	D.	2 ^D
29	E	29	2	5.8	300	L ₂	V.P.A.	(-)	1	1	D.	2 ^D
30	K	31	1	10	200	L ₂	V.P.	(+)	2	1	D.	2 ^D
31	K	33	0	4.8	250	L ₂	P.La V.D	(+)	2	1	RM.İT.	2 ⁺
32	K	25	3	1	30	L ₂	P.La V.D	(+)	2	1	RM.İT.	2 ⁺
33	K	20	0	3.2	250	L ₂	P.La V.D	(-)	2	1	RM.İT.	2 ⁺
34	E	17	1	3.4	60	L ₂	V.P.	(-)	1	1	D.	1 ^D
35	E	26	1	24.6	60	L ₂	V.P.A.	(-)	1	1	D.	1 ^D
36	E	14	3	12	60	L ₂	V.P.A La	(-)	1	1	D.	1 ^D
37	K	38	2	64	30	L ₂	-	(-)	-	-	D.	ÇD
38	E	16	3	79.3	30	L ₂	V.P.A.	(-)	-	-	D.	ÇD
39	K	18	4	7.2	300	L ₂	-	(-)	-	-	D.	ÇD

NO	SEX	YAŞ	DALAK (cm)	LÖKOSİT $\times 10^9/L.$	TROMBO. $\times 10^9/L.$	MORFO- LOJİ	TEDAVİ PROT.	REMİSYON	İLK REMİSYONUN SÜRESİ (ay)	UYGULA- NAN KÜR SAYISI	ŞİMDİKİ YAŞAM DURUM SÜRESİ (ay)
40	K	19	1	12	30	L ₂	-	(-)	-	-	ÇD
41	E	53	5	170	30	L ₂	-	(-)	-	-	ÇD
42	E	45	1	235	30	L ₂	-	(-)	-	-	ÇD
43	E	22	2	2	100	L ₂	P.Ia V.D.	(-)	-	-	ÇD

Tablo-5 : Dört farklı tedavi protokolü uygulanan ALL'li hastaların yaşam süreleri-
ne göre dağılımı.

- V ; Vincristine
- P ; Prednizolon
- A ; Adriamycine
- Ia ; L-asparaginase
- D ; Daunorubicin
- RM.IT. ; Remisyon idame tedavisi
- D. ; Exitus
- ÇD. ; Çalışma dışı

- İndüksiyon Tedavi Protokol Sonuçları :

1. protokol ALL tedavisi uygulanan 10 hastadan biri tedaviye hiç yanıt vermedi. Bu nedenle aynı hastaya ANLL (Oncovin + Prednizon + Adriamisin + Ara-C) kürü uygulandı. Bu tedaviye yanıt vermeyen hasta septisemi nedeniyle kaybedildi.

Kalan 9 hastanın tamamında kür uygulamasından sonra remisyon temin edildi. 1-12 aylık değişik remisyon süreleri gösteren hastaların hepsinde relaps gelişti.

3 hasta birinci remisyondan sonra kontrole gelmedi. Bu hastaların evlerinde eksitus oldukları öğrenildi.

3 hastaya 2. protokol ALL tedavisi uygulandı. Bunlardan birine daha sonra 3. protokol tatbik edildi, fakat bu hasta 15. ayda eksitus oldu. Diğer 2 hasta 14 aylık remisyondan sonra kontrole gelmediler.

1 hastaya 5 kez COP kürü ve daha sonra 4. protokol ALL tedavisi uygulandı ve halen 25 ayını dolduran bu hasta kontrole gelmektedir.

Kalan 2 hastada SSS tutulumu tespit edildi. Bunlardan birine intratekal MTX + P kombinasyonu uygulandı. Bu hasta 40. ayda DIC gelişmesi üzerine kaybedildi. Diğer hasta SSS ışınlanmasına tabi tutuldu. Halen kontrolümüz altında olan ve idame tedavisi alan hasta tüm çalışma grubunda 56 ay ile en uzun yaşam süresine sahiptir.

2. protokol ALL tedavisi uygulanan 11 hastanın 2 tanesi tedaviye hiç yanıt vermedi ve kür sırasında gelişen septisemi nedeniyle eksitus oldu. Kalan 9 hastanın hepsi remisyona girdi. 2-10 aylık remisyon sonrası tamamında relaps gelişti. Üç hasta 1. remisyondan sonra kontrole gelmeyerek izini kaybettirdi.

1 hasta 2.remisyondan sonra SSS tutulumuna bağlı olarak 7.ayda eksitus oldu. 2.remisyondaki 2 hasta 8.aydan sonra kontrole gelmedi. 3 hastada intratekal MTX + P kombinasyonu uygulandı. Bunlardan biri 10., diğeri 14. ayda eksitus oldu. 3.hasta ise 23 ay ile 2.protokol uygulanan hastalar içerisinde en uzun yaşam sũresine sahip olup halen kontrolũmũz altındadır.

3.protokol ALL tedavisi uygulanan 6 hastanın birinde remisyon sağlanamadı, kalan 5 hastanın tamamında 3-9 aylık remisyon elde edildikten sonra relaps gelişti. 2 hastaya tekrar 3.protokol uygulanarak remisyon elde edilmesine rağmen bu hastalar kontrole gelmediler. 2 hastaya COP kũrũ uygulandı. Bunlardan biri septisemiden kaybedildi. Diğeri ise kontrole gelmedi. Diğer hasta 2.remisyondan sonra kontrole muntazam devam etmektedir. 3.protokol uygulanan hastalar içerisinde 14 ay ile en uzun yaşam sũresine sahiptir.

4.protokol ALL tedavisi (Berlin Protokolũ) uygulanan 9 hastanın 8'inde remisyon elde edilmiştir. İlk remisyon sũresi 4-7 ay olup, kliniğimizde yeni uygulanmaya başlanan bu protokol ile tedavi edilen ALL'li hastalarda henũz relaps tesbit edilmemiştir. Hastaların hepsi kontrole dũzenli olarak gelmekte ve idame tedavisi almaktadırlar.

Uygulanan tedavi protokollerinin sonuçları tablo-6'da verilmiştir. 1.protokol ile tedavi edilen 10 hastanın 9'unda (% 90.0), 2.protokol ile tedavi edilen 11 hastanın 9'unda (% 81.8), 3.protokol ile tedavi edilen 6 hastanın 5'inde (% 83.3), 4.protokol ile tedavi edilen 9 hastanın 8'inde (% 88.8) komplet remisyon elde edilmiştir.

4 değişik protokolle tedavi edilen toplam 36 hastanın 31'inde (% 85.9) komplet remisyon elde edilmiştir.

Tablo-6 : Kliniğimizde uygulanan tedavi protokol sonuçları.

	HASTA SAYISI	REMİSYON		CEVAPSIZLIK	
		SAYI	%	SAYI	%
1.Protokol	10	9	90.0	1	10.0
2.Protokol	11	9	81.8	2	18.2
3.Protokol	6	5	83.3	1	16.7
4.Protokol	9	8	88.8	1	11.2
TOPLAM	36	31	85.9	5	14.1

- Toksisite ve Ölüm Nedenleri ;

Tedavi sonrası toksisite yönünden değerlendirilen 36 hastanın sonuçları Tablo-7'de sunulmuştur.

Tablo-7 : Toksisiteler ve oranları.

	SAYI	%
- Trombositopeni	20	55.0
- Enfeksiyon	19	52.0
- Hemoraji	4	11.1
- İntestinal toks.	9	25.0
- Hepatotoksisite	1	2.7
- Nörotoksisite	3	8.3
- Nefrotoksisite	2	5.5

Toksik etkileri takip etmek ve azaltmak amacıyla hastaların günlük EKG kontrolleri, refleksleri, KCFT'leri, Ürik asit düzeyleri, 4 saatlik ateş takipleri yapıldı. Gaitada gizli kan bakıldı.

Çalışmamızda en sık ölüm nedenleri arasında hemoraji, enfeksiyonlar (sepsis ve pnömoni) tespit edildi.

Yaşam süresi 1983 yılından 1987 yılı sonuna kadar yapılan takiplerde tespit edilen en kısa yaşam süresi 1 ay, en uzun yaşam süresi ise 56 aydır. Çalışmanın yapıldığı Aralık 1987 yılındaki ortalama yaşam süresi 8.9 ay olarak tespit edildi.

Tablo-8'de uyguladığımız 4 farklı protokol ile elde ettiğimiz ortalama remisyon süresi ve ortalama yaşam süreleri gösterilmiştir.

Tablo-8 : 4 farklı protokol ile elde edilen ortalama remisyon ve ortalama yaşam süreleri.

UYGULANAN PROTOKOL	ORT.REMİSYON SÜRESİ (ay)	ORT.YAŞAM SÜRESİ (ay)
1.Protokol (V + P)	3.15	16.90
2.Protokol (V + P + A)	4.36	7.27
3.Protokol (V + P + A + La)	4.83	7.25
4.Protokol (P + La + V + D-Cy + MTX + 6-MP + Ara-C)	4.22	4.22

1.,2., 3.Protokol remisyon oranları, 4.protokol remisyon oranı ile ikişerli olarak "Student's t Oran testi" ile kontrol edildi. Her üç karşılaştırmada da farklılığın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Tablo-9 : 3 Protokol oranlarının 4. protokol oranı ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

	ORAN(%)	ORAN(%)	t	p
1.Protokol-IV.Protokol	90.0	88.8	0.069	$p > 0.05$
II.Protokol-IV.Protokol	81.8	88.8	0.436	$p > 0.05$
III.Protokol-IV.Protokol	83.3	88.8	0.301	$p > 0.05$

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde Haziran 1983- Aralık 1987 tarihleri arasında tedavi ve takip ettiğimiz 36 yetişkin ALL'li hastanın tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Kliniğimizde uygulanan 4 farklı tedavi protokolü ile 36 hastanın 31'inde (% 85.9) tam remisyon elde edilirken, 5 hastada (% 14.1) ise remisyon elde edilemedi. Sonuçlarımızın literatür verileri ile kıyaslanması yapıldığında başarımızın oldukça yüksek olduğu görüldü.

1.protokol (V + P) ile tedavi ettiğimiz hastalarda % 90 oranında komplet remisyon elde ettik. Literatürde rapor edilen komplet remisyon oranları ise % 66 ile % 93 arasında değişmektedir (5,25,53). Buna göre sonuçlarımız literatür ile uygunluk göstermektedir. Bu grup hastalarda ortalama remisyon süresi 3.15 ay, ortalama yaşam süresi ise 16.90 ay bulundu.

2.protokol (V + P + A) ile tedavi ettiğimiz hastalarda elde edilen komplet remisyon oranı % 81.8 olup literatür ile rapor edilen serilerde ise bu oran % 72-80 arasında değişmektedir.(4,10,25,26). Bundan anlaşılacağı üzere biz literatürde rapor edilen tüm serilerin üzerinde bir komplet remisyon oranı elde ettik. Bu gruptaki hastalarımızda ortalama remisyon süresi 4.36 ay, ortalama yaşam süresi ise 7.27 ay olarak bulundu.

3.protokol (V + P + A + La) ile tedavi ettiğimiz adult ALL'li hastalarda % 83.3 oranında komplet remisyon elde ettik. Literatür serilerinde ise bu oran % 66.0 ile % 83.0 arasında rapor edilmektedir (25,26,32,53). Kliniğimizde 3.protokol ile tedavideki başarı oranımız literatür

verilerine göre üst düzeydedir.

3.protokol ile tedavi ettiğimiz hastalarda ortalama remisyon süresi 4.83 ay, ortalama yaşam süresi ise 7.25 ay olarak tesbit edildi.

4.protokol (P + La + V + D-Cy + MTX + 6-MP + Ara-C) ile tedavi ettiğimiz ALL'li hastalarda ise % 88.8 oranında komplet remisyon elde ettik. Literatürde rapor edilen en yüksek komplet remisyon oranı % 81.0 (27) olup, sonuçlarımız ile literatür verileri arasında anlamlı bir fark görülmektedir. Bu grup hastalarda ortalama remisyon süresi ve ortalama yaşam süresi 4.22 ay olup, hastaların hepsi halen ilk remisyondadırlar.

Genel olarak yetişkin akut lenfoblastik lösemili hastaların tedavisinde kliniğimizde 4 farklı protokol uygulanarak elde edilen ortalama komplet remisyon oranı % 85.9 olup, % 14.1 oranında ise cevapsızlık tesbit edilmiştir. Aynı protokollerin uygulandığı çalışmalarda elde edilen en yüksek komplet remisyon oranlarının ortalaması ise % 84.25 olup, cevapsızlık oranı % 15.75 olarak bildirilmiştir (4, 5,10,25,26,27,32,46,49,53).

Uygulanan 4 farklı protokol ile elde edilen komplet remisyon oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Student's t Oran Testi'ne göre p 0.05 olarak bulundu.

4 farklı protokolün ortalama remisyon süresi dikkate alınarak değerlendirmesi yapıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmemesine rağmen 4.protokol ile tedavi edilen hasta grubunun halen ilk remisyonda olmaları nedeniyle, bu tedavi protokolünün daha uzun bir remisyon süresi temin edeceği açıktır.

4 farklı protokol ile tedavi edilen hastalarda elde edilen ortalama yaşam süreleri incelendiğinde, 1.protokolün uygulandığı hasta grubunda ortalama yaşam süresinin yüksek olduğu görülmesine rağmen, bunun bu gruptaki hastaların daha

genç olmasına ve bir kısmında radioterapiye tabi tutulmuş olmasına bağlı olduğu kanaatindeyiz. 2 ve 3. protokolün uygulandığı hasta grubunda ise ortalama yaşam süresi açısından önemli bir fark tespit edilmedi. 4. protokolün uygulandığı hasta grubunda ise ortalama yaşam süresi 4.22 ay gibi bir değer ile hepsinden az olarak bulundu. Fakat bu grup hastaların hayatta ve ilk remisyonda olmaları bu düşük değerlerin rölatif olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda remisyon ve idame süresine etkili olan faktörleri değerlendirdiğimizde, 35 yaşın altındaki hastaların 35 yaş üzerindeki hastalara oranla tedaviye daha iyi yanıt verdikleri, lökosit sayısı yüksek olanların düşük olanlara oranla, erkeklerin bayanlara oranla daha kötü prognoza sahip oldukları tespit edildi. Trombosit sayısı düşük olanlarda yine prognoz daha kötü idi. SSS profilaksisi uygulanmayan hastalarda SSS tutulumu daha fazla görülmekte ve bu da prognozun daha kötü olmasına yol açmaktadır. Yaygın lenfadenopati ve organ tutulumları remisyonu olumsuz yönde etkilemektedir. 2. ve daha sonraki remisyonlar ilk remisyona oranla daha zorlukla elde edildi.

ÖZET

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Kliniğinde Haziran 1983-Aralık 1987 tarihleri arasında tedavi ve takipleri yapılan 36 yetişkin akut lenfoblastik lösemili hastanın tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Kliniğimizde 36 hastaya 4 farklı tedavi protokolü uygulandı. İndüksiyon için 1.protokolde Vincristin Prednizolone, 2.protokolde Vincristine + Prednizolone + Adriamisin, 3.protokolde Vincristine + Prednizolone + Adriamisin + L-Asparaginase, 4.protokolde Prednizolone + L-Asparaginase + Vincristine + Daunorubicine-6-MP + C-Arabinoside + Siklofosfamid + Methotrexate uygulandı, SSS profilaksisi intratekal Methotrexate, idame için Purinetol + Methotrexate ve reindüksiyon için Vincristine + Prednizolone kullanıldı. Olgularda % 85.9 oranında tam remisyon elde edilirken, % 14.9 oranında ise cevapsızlık gözlemlendi. Ortalama remisyon süresi 4.14 ay, ortalama yaşam süresi 8.91 ay olarak tesbit edildi. Remisyon oranımızın yüksek olmasına rağmen ortalama remisyon süresi ve ortalama yaşam süresi literatür serilerine göre kısa bulundu. Bunda olgularımızın bir kısmının halen remisyonda olduğu dikkate alınırca bu değerlerin relatif olarak düşük olduğu düşünülmektedir.

Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide daha agresif idame ve reindüksiyon tedavisinin yapılması daha uzun remisyon süresi ve ortalama yaşam süresi temin edeceği kanaatini uyandırmaktadır.

LITERATÜR

- 1- Amadori S, Mantuoro A, Meloni G, Spiriti M.A.A, Pacilli L, Mandelli F ; Combination chemotherapy for acute lymphocytic leukemia in adults : results of a retrospective study in 82 patients, Am.J.Haematol. 8 : 175, 1980
- 2- Armitage J.O, Burns C.P. ; Remission maintenance of adult acute lymphoblastic leukemia, Med.Pediatr Oncology, 3 : 53, 1977
- 3- Baccarini M., Corbelli G., Amadori S and their friends ; Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia ; prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients, Blood 60 : 677, 1982
- 4- Barnett M.J., Greaves M.F., Amess J.A.L., Gregory W.M, Rohatiner A.Z.S., DHALIWAL H.S., SLEVIN M.L., Biruls R, Malpos J.S., and Lister T.A. ; Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. British Journal of Haematology, 64 : 455-468, 1986
- 5- Blacklock Hilary A., Matthews John R.D, Buchanon John G, Ockelford Paul A, and Hill Roger S ; Improved survival from acute lymphoblastic leukemia in adolescent and adults. Cancer 48 : 1931-1935, 1981
- 6- Bostrom Bruce, Woods William G., Nesbit Mark E., Krivit William, Kersey John, Weisdorf Daniel, Haske Robert, Goldman Anne I., and Ramsay Normo K.C. ; Successful reinduction of patients with acute lymphoblastic leukemia who relapse following bone marrow transplantation. Journal of Clinical Oncology 5 (3) : 376-381, March 1987

- 7- Brody Judith P., Krause John R. and PENCHANSKY Lila ;
Bone marrow response to chemotherapy in acute lympho-
cytic leukemia and acute non-lymphocytic leukemia,
Scand J.Haematol 35 : 240-245, 1985
- 8- Cecil ; Acute lymphoblastic leukemia. Text book of
Medicine 986-992, 1985
- 9- Clarkson B. ; Acute leukemias : Principles of internal
Medicine 798, 1983
- 10- Clarkson B., Ellis S., Little C. and their friends ;
Acute lymphoblastic leukemia in adults. Seminars in
Oncology 12 (2) : 160-179, 1985
- 11- Crist W.M., Grossi C.E., Pullen D.J. and their friends ;
Immunologic markers in acute lymphocytic leukemia.
Seminars in Oncology, 12 (2) ; 105, 1985
- 12- De Gruchy G.C. ; Acute leukemias. Clinical Haematology
in Medical practice, 444, 1978
- 13- Durrant J ; Curing ALL with drugs. Haematology Reviews,
1 : 37, 1986
- 14- Dündar Semra, Sağduyu Kemal ; Akut lösemiler, Türkiye
Klinikleri 7 (4) : 351-360, 1987
- 15- Er-gu Yao, Shi-rong Xu, Zuo-ren Dong and Feng-zhen Liu ;
Low-dose ara-C in acute leukemias. Chinese Medical
Journal, 99 (10) : 832-834, 1986

- 16- Esterhay R.J., Wiernik P.H., Grove W.R. ; Moderate dose methotrexate, vincristine, asparaginase and dexamethosone for treatment of adult acute lymphocytic leukemia, Blood 3 (2) : 334, 1982
- 17- Fiere Denis, Extra Jean P., Gastaut Jean A., Davriac Charles, Pris Jacques and Marty Michel ; Treatment of 218 adult acute lymphoblastic leukemias. Seminars in Oncology 14 (2) : 64-66, June 1987
- 18- Foon K.A., Schroff R.W., Gale P.P. ; Surface markers on leukemia and lymphoma cell : Recent advances, Blood 60 (1) : 1, 1982
- 19- Frei III E., Sallan S.E. ; Acute lymphoblastic leukemia treatment, Cancer 42 : 828-838, 1978
- 20- Ganser A., Hoelzer D. ; Effect of intensified chemotherapy on the pluripotent haematopoietic progenitor cells CFU-GEMM in adult acute lymphoblastic leukemia, British Journal of Haematology 64 : 169-178, 1986
- 21- Guthrie Troy H. : High dose, continuous infusion Cyclophosphamide, Cytarabine, Vincristine and Prednisone for remission induction in refractory adult acute leukemia, Cancer 59 : 1255-1257, 1987
- 22- Harrison ; Acute lymphoblastic leukemia. Principles of internal medicine, 1541-1549, 1987
- 23- Henderson E.S., Scharlav C., Cooper M.R. ; Combination chemotherapy and radiotherapy for acute lymphocytic leukemia in adults : results of CALGB protocol 7113, Leuk. Res. 3 : 395, 1979

- 24- Hiddemann Wolfgang, Kreutzmann Harold, Straif Kurt, Ludwig Wolf-Dieter, Mertelsmann Roland, Planker Manfred, Donhuijsen-Ant Rosemarie, Lengfelder Eva, Arlin Zalmen and Büchner Thomas ; High-dose cytosine arabinoside in combination with mitoxantrone for the treatment of refractory acute myeloid and lymphoblastic leukemia. Seminars in Oncology, 14 (2) : 73-77, June 1987
- 25- Hoelzer D. ; Current status of ALL/AVL therapy in adults, Recent results in cancer research. 93 :182-203, 1984
- 26- Hoelzer Dieter and Gale Robert Peter ; Acute lymphoblastic leukemia in adults : recent progress, future directions. Seminars in Haematology, 24 : 27-39, January 1987
- 27- Hoelzer D., Thiel E., Loffler H. and their friends ; Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. Blood 64 :38-47, Sept. 1984
- 28- Hoelzer D., Thiel E., Loffler H., Buchner T., Ganser A., Heil G., Kurrle E. and their friends ; Temposide (VM-26) and cytosine arabinoside as consolidation therapy in adult high risk patients with acute lymphoblastic leukemia, Seminars in Oncology 14 (2) :92-97, June 1987
- 29- Ifrah Norbert Bouche Claude, Marie Jean-Pierre, Innes Jeanne, Perrat Jean-Yves, Rio Bernard, Cadiou Monique and Zittoun Robert ; Persistence of bone marrow lymphocytosis after induction on treatment in common acute lymphoblastic leukemia. Cancer 58 :2018-2022, 1986

- 30- Kamen A. Barton ; Treatment of refractory acute lymphoblastic leukemia with teniposide and cytarabine, Cancer Treatment Reports 70 : 935-936, July 1986
- 31- Küçüksu M.Necati ; Akut lenfoblastik lösemi, Lenfoproliferatif hastalıklar 9 : 179-192, 1982
- 32- Linker Charles A., Levitt Lee J., O'Donnell Margaret, Ries Curt A., Link Micheal P., Forman Stephan I and Farbstein Mark J : Improved results of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia, Blood 69 : 1242-1248, April 1987
- 33- Linker Charles A., Levitt Lee J., O'Donnell Margaret, Ries Curt A. and Forman Stephen J. ; Teniposide (VM-26) and ara-C in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Seminars in Oncology 14 (2) : 78-85, June 1987
- 34- Lister T.A., Amess J.A.L., Rohotiner A.Z.S., Henry Greaves M.F. ; The treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL), Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2 : 170 (abstract C-661)
- 35- Marcus R.E., Catovsky D., Johnson S.A., Gregory W.M., Talavera J.G., Goldman J.M. and Galton D.A.D. ; adult acute lymphoblastic leukemia : A study of prognostic features and response to treatment over a ten year period, Br.J.Cancer 53 : 175-180, 1986
- 36- Monfardini S., Brunner K., Crowther D ve arkadaşları ; Manuel of cancer chemothrapy, UICC technical report series, 56 : 205-208, 1981

- 37- Müftüoğlu Ekrem ; Leukemialar, Klinik Hematoloji.
311-337, 1986
- 38- Prentice H. Grant, Grob J.P. ; Acute lymphoblastic leukemia in adults, Clinics in Hematology, 15 (3) :
755-779, August 1986
- 39- Reamon G.H., Ladisch S., Echelberger C. and their friends ; Improved treatment results in the management of single and multiple relapses of acute lymphoblastic leukemia, Cancer 45 : 3090-3094, 1980
- 40- Reynoso Edvardo E., Keating Armond and Baker Micheal A : Acute leukemia occurring 19 years after treatment of acute lymphoblastic leukemia, Cancer 59 : 1963-1965, 1987
- 41- Robert K.H., Helleström E., Enhorn S. and their friends ; Acute Myelogenous Leukemia of unfavourable prognosis treated with retinoic acid, vitamin D₃, Arabinoside. Scand I. Haematol. Supp 44, 34 : 61, 1986
- 42- Sanz Gullermo F., Sanz Miguel A., Rafecas Francisco I., Martinez Jesus A., Guillermo Martin Aragones and Marty Maria Luisa ; Teniposide and cytarabine combination chemotherapy in the treatment of relapsed adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia, Cancer Treatment Reports 70 : 1321-1323, November 1986
- 43- Sather H., Coccia P., Nesbit M. and their friends ; Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemias. A report from children cancer study group, Cancer 48 : 370-376, 1981

- 44- Seshadri R., Turner D.R.; Is maintenance therapy necessary for acute lymphoblastic leukemia. The Lancet 23 : 452, August 1986
- 45- Shimuzu Iyoji, Hamashima Yoshihiro, Tsuda Hideo, Akiyama Yulchi, Mikama Haruki and Ikehara Susumu ; Case report ; T-Cell acute lymphoblastic leukemia relapsing as acute myelomonocytic leukemia and terminating possibly chronic myelocytic leukemia. Amerikan Journal of Haematology 24: 199-205, 1987
- 46- Smith Stephen Dale ; Advances in the Pharmacology of cancer chemotherapy, Pediatric Clinics of North America 28 (1) : 145-160, February 1981
- 47- SMITS Paul, Schoots Lia, Pauw Ben E., Witte Theo, Holdrnet Rob S.G., Jonssen Jos T.P. and Haanen Clemens ; Prognostic Factors in adult patients with acute leukemia at first relapse, Cancer 59 : 1631-1634, 1987
- 48- STEWART D.J., Keating M.J., Mc Credie K.B. and their friends ; Natural hystory of central nervous system acute leukemia in adults cancer 47 : 184-196, 1981
- 49- Stryckmans P., De Witte T.H., Bitar N., Marie J.P., Suciv S., Solbu G., Debusscher L., Bury J., Peetermans M., Andrien J.M., Fiere D., Bron D., Dekker A. and Zittoun R. ; Cytosine arabinoside for induction. salvage and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia, Seminars in Oncology 14 (2) :67-72, June 1987
- 50- Terebolo Howart R., Keaven Anderson, Wiernik Peter H., Cuttner Janet, Cooper Robert M., Faso Linda and

- Berenberg Jeffrey L. ; Therapy of refractory adult acute lymphoblastic leukemia with vincristine and prednisone plus tandem methotrexate and L-asparaginase, Am.J.Clin.Oncol. (CCT) 9 (5) : 411-415, 1986
- 51- Thiel E., Rodt H., Huhn D. and their friends ; Multi-marker classification of acute lymphoblastic leukemia ; Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance, Blood 56 (5) : 759, 1980
- 52- Wiernik Peter H., Pawles Raymonde : Treatment of acute leukemia in adults, Clinics in Haematology 7 (2) : 266-271, June 1978
- 53- Wintrobe M.M. : Acute lymphoblastic leukemia, Clinical Haematology 62 : 1507-1531, 1983
- 54- Zonder Axel R., Culbert Steven, Jagonnath Sundar, Spitzer Gary, Keating Micheal, Larry Manette, Cockerill Kevin, Hester Jeane, Horwitz Leonard, Wellekoop Lijda, Swan Forrest, Mc Credie Kenneth and Dicke Karel A. ; High dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. Cancer 59 : 1083-1086, 1987