



ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ OLGULARDA YOĞUN İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONUÇLARI

THE RESULTS OF INTENSIVE INDUCTION CHEMOTHERAPY IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Murat TOMBULOĞLU Seçkin ÇAĞIRGAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı , Bornova, izmir

Anahtar Sözcükler: akut lenfoblastik lösemi, indüksiyon kemoterapisi
Key Words: acute lymphoblastic leukemia, induction chemotherapy.

ÖZET

Son 15 yılda yapılan çalışmalarda erişkin akut lenfoblastik lösemili hastaların büyük çoğunluğunda yoğun indüksiyon kemoterapisi ile remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada Hoelzer ve arkadaşlarının önerdikleri protokole uygun olarak yoğun indüksiyon kemoterapisi uygulanan 19 erişkin akut lenfoblastik lösemili hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve aynı dönemde daha az yoğunlukta indüksiyon kemoterapisi uygulanan 23 hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Yoğun indüksiyon uygulanan 19 hastada remisyon oranı % 84.2 olup ortalama 61 aylık izlem sonunda remisyon süresi ortalama 48 ay ve tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi ise 24 ay bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu değerler sırası ile % 60.8, 6 ay ve 9 ay bulunmuştur. Yoğun indüksiyon sırasında erken mortalite görülmemiş olup tüm hastalarda febril nötropenik atak izlenmiştir. Bu sonuçlara göre yoğun indüksiyon kemoterapisi erişkin akut lenfoblastik lösemili hastalarda remisyon oran ve süresini istatistiksel olarak anlamlı artırmakta ancak erken mortalitede artışa neden olmamaktadır.

SUMMARY

In the last 15 years several studies have showed that most of the patients with acute lymphoblastic leukemia can achieve complete remission by intensive induction chemotherapy. In this study we retrospectively investigated the results of the treatment of 19 adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated by intensive induction chemotherapy. The results were compared with the 23 patients who were given less intensive induction chemotherapy during the same period. In the intensive chemotherapy group the remission rate was 84.2 %. After 61 months of follow-up, the median remission duration was 48 months and overall survival was 24 months. In control group, remission rate was 60.8 %, remission duration 6 months and total survival was 9 months. There was no early mortality detected due to intensive induction chemotherapy although all the patients had febrile neutropenic attacks during the treatment period. In conclusion intensive induction chemotherapy can significantly increase the rate and duration of remission even though it does not have any effect on early mortality rates.

Yazışma adresi: Murat Tombuloğlu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, izmir
Makalenin geliş tarihi: 06. 07. 2000; kabul tarihi: 24. 07. 2000

GİRİŞ

Son yıllarda uygulanan yüksek doz kemoterapi rejimleri ile çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında % 60 - 70 lere varan oranlarda 5 yıldan uzun hastaliksız yaşam (kür) sağlandığı bildirilmektedir (1 - 3). Hoelzer ve arkadaşlarının (4) % 77.8 tam remisyon ve 26 aylık orta-

lama yaşam süresi bildirmelerinden sonra birçok merkezde erişkin ALU li hastalara benzer protokoller uygulanmaya başlanmış ve % 90' a ulaşan remisyon oranları elde edilmiştir. Bu çalışmalarda uzun süreli sağ kalım oranları risk gruplarına göre % 10 dan az veya % 50' den fazla olabilmektedir (5 -7). Bugün için ALL' li hastalarda remisyon oran ve süresi üzerine en çok etki eden risk faktörleri tanı anında hastanın 30 yaşın üstünde olması, lökosit sayısının 30000/|l' den yüksek olması, ekstrasmedüller tutuluş varlığı, kötü karyotip (translokasyonlar) ve ilk 4 haftada tam remisyon sağlanamaması ile indüksiyon sırasında düşük yoğunlukta kemoterapi uygulamasıdır.

Bu çalışmada 1992-1997 yılları arasında Hoelzer protokolü benzeri yoğun indüksiyon kemoterapisi alan 19 hastanın sonuçları aynı süre içinde daha az yoğun indüksiyon uygulanan 23 hastanın (kontrol) sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1. de gösterilmiştir. Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde yoğun indüksiyon uygulanan grupta yaş, cinsiyet, FAB subtip, başlangıç lökosit sayısı ve tanı anındaki ortalama LDH düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin farklılık göstermediği görülmüştür. Tanı anında olguların hiç birinde klinik ve BOS sitolojik tetkiki ile santral sinir sistemi (SSS) tutulumu saptanmamıştır.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Yoğun indüksiyon	Kontrol Grubu
Olgu sayısı	19	23
Yaş	27	33
>30	8	13
<30	11	10
Cinsiyet		
K	6	12
E	13	11
FAB tipi:		
L ₁	8	12
L ₂	11	11
Lökosit sayısı		
<10000	10	11
>10000	9	12
LDH	1050	1041
	(257-2720)	(187-2339)

Hastalara yoğun destek tedavisi ile birlikte indüksiyonun birinci fazında vinkristin, antrasiklin (daunorubisin), L-asparjinaz ve prednisolon 4 hafta süreyle verilmiştir. Daha sonra remisyon durumuna bakılmaksızın siklofosamid, ara-C, purinethol ve intratekal metotreksattan oluşan faz 2 indüksiyon uygulanmış ve profilaktik SSS ışınlanması ya-

pılmıştır, ilaçların doz ve uygulamaları 1984 yılında Hoelzer ve arkadaşlarının (4) bildirdikleri protokole uygun olarak yapılmıştır. İndüksiyon sonrasında en az iki ay süreyle tam remisyonunda kalan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu olgulara oral metotreksat ve purinetholden oluşan idame tedavisi ile 4 ayda bir olarak vinkristin, antrasiklin ve prednisolondan oluşan reindüksiyon tedavileri relaps anına kadar veya en az iki yıl süreyle ayaktan devam edilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara ise indüksiyonun 1. fazında L-asparjinaz verilmemiş; tedavinin ikinci fazı ise hiç uygulanmamıştır. Diğer tedavileri benzer şekilde verilmiştir.

İstatiksel değerlendirmeler GraphPad Prism yazılım programında (GraphPad Software Inc. San Diego, USA) yapılmıştır. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmelerde "t" testi, remisyon ve ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılmalarında "logrank" test kullanılmıştır.

SONUÇLAR

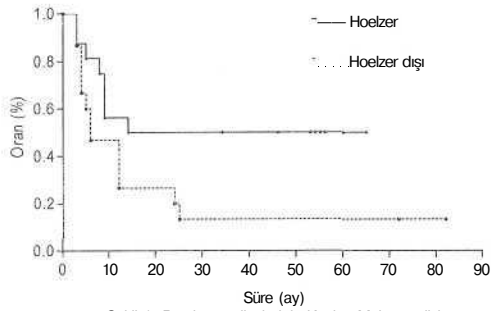
Tüm hastalar ile ilgili sonuçlar Tablo 2. de verilmiştir. Hoelzer tipi yoğun indüksiyon kemoterapisi uygulanan grupta faz 2 tedavi sonunda 19 hastanın 16' sında tam remisyon elde edilmiştir (% 84.2). Miyelosupresyon ve febril nötropenik ataklar kemoterapiye bağlı en önemli yan etkiler olup indüksiyon sırasında kaybedilen hasta olmamıştır. Remisyona giren hastalarda 61 aylık izlem sonunda ortalama remisyon süresi 48 ay olup, 8 hastada relaps gelişmiştir. En erken relaps üçüncü ayda en geç relaps ise 14. ayda olmuştur. Tanı anında hastaların hiç birinde SSS tutulumu yok iken nüks eden iki hastada tutuluş saptanmıştır. Bu hastaların tümü ile başka bir merkezde allojeneik kemik iliği nakli uygulanan bir hasta kaybedilmiştir. Yoğun indüksiyon alan ve remisyona giren hastalarda 5 yıllık lösemisiz yaşam oranı % 50 olup total 19 hastanın 8' i halen hastalısız olarak yaşamını sürdürmektedir.

Tablo 2. Hasta gruplarının tedavi sonuçları

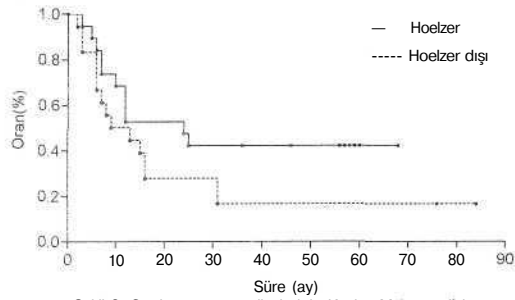
	Hoelzer tipi		Kontrol	
	n	%	n	%
Olgu sayısı	19		23	
Tam remisyon	16	84.2	14	60.8
Yanıtız	3	15.8	9	39.1
Relaps	8	50	11	78.5
Remisyonunda	8	50	3	21.4

Kontrol grubundaki 23 hastanın remisyon oranı % 60.8, remisyon süresi ortalama 6 aydır. Bu değerler yoğun indüksiyon alan hastalara göre oldukça düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (Şekil 1). Tüm hastalar için ortalama sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde

bu oranlar sırası ile 24 ay ve 9 ay olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Şekil 2).



Şekil 1. Remisyon sürelerinin Kaplan-Meier analizi (Logrank test, p=0.04)



Şekil 2. Ortalama yaşam sürelerinin Kaplan-Meier analizi (Logrank test, p=0.12)

TARTIŞMA

Bu çalışmada erişkin ALL tanılı hastalarda Hoelzer protokolüne benzer protokol uygulanan geniş çaplı çalışma sonuçları ile uyumlu remisyon oranı (% 84.2) elde edilmiştir (6-8). Remisyon süresi ise çocukluk çağı tedavi sonuçlarına göre kısa ancak diğer erişkin çalışmalara yakındır. Remisyon süresi 1 yılın üzerinde olan 8 hastanın hiçbirinde nüks görülmemiş olup, yaklaşık 61 aylık ortalama

izlem süresi sonunda sağkalım oranı % 42 dir. Bu sonuç birçok merkezde erişkin ALL' li hastalarda bildirilen % 20-40 arasındaki uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları ile uyumludur (5 - 8).

ALL' li olgularda yaş, başlangıç lökosit sayısı, remisyon girmede geçen süre, sitogenetik ve immunofenotipik özelliklerin prognozda etkili oldukları genel kabul görmektedir (7). Sunulan çalışmada alınan sonuçlar genç erişkinlerde çocukluk çağına göre yaşın önemli bir prognostik gösterge olduğunu desteklemektedir. Yine alınan sonuçlara göre başlangıç yoğun indüksiyon tedavisi ALL' li hastalarda erken ve geç dönemde sonuçları olumlu yönde değiştirmektedir. Hasta sayısının az olması nedeniyle diğer risk faktörlerine göre anlamlı bir değerlendirme yapılamamakla birlikte yoğun indüksiyon tedavisi uygulanan hastalarda FAB tipi, başlangıç lökosit sayısı, tanı anındaki LDH düzeyleri ve immun fenotipik özelliklerin remisyon oran ve süresi üzerine belirgin bir etkisi olmadığı eğilimi görülmektedir.

Sonuç olarak uygulanan bu protokol ile erişkin ALL' li hastalarda yüksek oranda remisyon sağlanmıştır, indüksiyon tedavisine bağlı mortalite görülmemiştir. Uzun süreli hastaliksız yaşam oranları son yıllarda bildirilen diğer serilere benzerlik göstermektedir. Relaps genellikle ilk 12 ay içinde görülmekte olup bu hastalarda prognoz çok kötüdür. Bu gün için erişkin ALL' de Hoelzer tipi standard kemoterapinin tüm hastalar için yeterli olduğu söylenemez (7 - 9). Uygun vericisi olan yüksek riskli hastalarda erken dönemde allojeneik kemik iliği transplantasyonu ilk seçenek gibi görülmektedir. Uygun donorü olmayan yüksek riskli hastalarda otolog transplantasyon, büyüme faktörü eşliğinde yoğun konsolidasyon tedavileri uygulanabilir. Ancak bu tedaviler ile erken mortalitenin daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cortes JE, Kantarjian HM: Acute lymphoblastic leukemia. A Comprehensive Review with Emphasis on Biology and Therapy. Cancer 1995; 76:2393-2417.
2. Pui CH, Joseph VS, Hancock WI et al: Impact of three methods of treatment intensification on acute lymphoblastic leukemia in children: Long-term results of St-Jude total therapy study X. Leukemia 1992; 6:150-157.
3. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML et al: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. The Lancet 1991; 337:61-66.
4. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H et al: Intensified Therapy in Acute Lymphoblastic and Acute Undifferentiated leukemia in adults. Blood 1984; 64:38-47.
5. Larson LA, Dodge RK, Burns CP et al: A Five-Drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. Blood 1995; 85:2025-2037.
6. Linker CA, Levitt LJ, O' Donnell M et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive Cyclical Chemotherapy: A Follow up Report. Blood 1991; 78:2814-2822.
7. Clarkson B, Ellis S, Little C: Acute lymphoblastic leukemia in adults. Semin Oncol 1985; 12:160-179.
8. Copelan EA, Mc Guire EA: The Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Blood 1995; 85:1151-1168.
9. Durrant J, Prentice G and Richards M: Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL X A. Br J Haematol 1997; 99:84-92