

# Çocukluk Çağı Akut Lenfositik Lösemi Olgularımız\*

Ünsal GÜNAY\*\*  
Mehmet OKAN\*\*\*

## ÖZET

Oniki yıllık sürede Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 72 olguya Akut Lenfositik Lösemi (ALL) tanısı kondu. İndüksiyon tedavisi uygulanabilen 54 olgudan 51'inde tam remisyon elde edildi (% 94.4). Bu olgulardan 44'üne tedavi protokolümüz eksiksiz uygulandı. İdame tedavisi olarak Methotrexate ve 6-Mercaptopurin uygulanan 8 olgudan 1'inde tedavi sonlandırıldı ve bu hasta 66 aydır izlenmektedir. Methotrexate ve 6-Mercaptopurine ilave olarak 3 ay ara ile Vincristin ve Prednisolon verilen 25 olgudan 3'ünde uzun süreli yaşam elde edildi ve bu hastalar 38-44 aydır izlenmektedir. Bu son gruptan 15 olgumuz komplikasyonsuz olarak ilk remisyonlarında median 15 aydır izlenmekte ve tedavileri devam etmektedir.

## SUMMARY

### Our Childhood Lymphocytic Leukemia Cases

Within last 12 years 72 acute lymphocytic leukemia (ALL) cases were diagnosed in the Department of Pediatrics of Uludağ University Medical Faculty. Complete remission achieved in 51 of 54 cases who could be given induction treatment (94.4 %). Forty-four of these 51 cases could be given maintenance treatment. Prolonged survival obtained in 4 cases. One of them was in the group of 8 patients who were methotrexate and 6-mercaptopurin as maintenance therapy. The other 3 were in the group of 25 cases who were given 3 monthly pulses of Vincristine and Prednisolon in addition to above mentioned maintenance regimen. Another 15 cases from the last group are in their initial remission for the median duration of 15 months. Isolated meningeal leukemia.

\* 23-25 Şubat 1987'de Bursa'da toplanan XIX. Ulusal Hematoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\* Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araş. Gör.

Modern kemoterapediklerin uygulanmasından önce, lösemi belirtilerinin başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 3-4 ay arasındaydı. Fakat kemoterapi uygulamasının başlaması, özellikle yoğun kombinasyon kemoterapisi ile hastaların prognozu hızlı bir şekilde iyiye doğru gitmiştir. Bu özellikle ALL olguları için geçerlidir. Batı ülkelerinde yapılan araştırma sonuçlarına göre hastalarda % 90-95 tam remisyona sağlanmakta ve bunların % 50'sinden fazlasında remisyona 5 yıl veya daha uzun sürmektedir<sup>1</sup>.

Ancak ülkemizde durum böyle olmayıp, bizim koşullarımızda uygulanan ALL tedavisinde bu kadar yüksek güldürücü sonuçlar alınmamaktadır. Değişik Üniversitelerimizde yapılan araştırmalarda tam remisyona oranları Batı ülkelerindeki gibi yüksek bulunmakla birlikte, tedavisi sonlandırılmış ve tam şifa elde edilmiş hastaların oranı maalesef o kadar yüksek değildir<sup>2,3</sup>. Alınan bu yüksek güldürücü olmayan sonuçların nedenlerinin ortaya çıkarılması ve düzeltilmesi için her üniversitede elde edilen sonuçların tartışılması uygun olur kanısındayız.

## MATERYAL VE METOD

Şubat 1975 ile Şubat 1987 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tanısı konan ve tedavi edilen olgular bu çalışmaya alındılar. Olguların tanısı klinik, hematolojik ve kemik iliği (Kİ) bulgularına göre konmuştu<sup>2-4</sup>. Tanısı kesinleşen olgularımıza uygulanan tedavi protokolünde induksiyon tedavisi için prednisolon ve vincristin (VCR) kullanıldı. Remisyona sağlanan olgulara meningeal lösemi profilaksisi için 4 hafta süreyle haftada bir defa olmak üzere 5 doz intratekal (IT) metotrexate (MTX) verildi. Aynı zamanda idame tedavisine geçildi<sup>1</sup>. Olgularımıza olanaksızlıklar nedeniyle kranial ışınlama yapılmadı.

Uygulanan idame tedavisine göre hastalar 3 gruba ayrıldılar. Şubat 1975 — Şubat 1980 yılları arasında remisyona giren olgulara MTX, 6-MP ve buna ilaveten 3 ayda bir 2 hafta süre ile prednisolon ve 3 doz VCR'den oluşan idame tedavisi uygulandı. Bunlar da Grup III olarak kabul edildi.

## BULGULAR

12 yıllık çalışma süresinde 72 ALL olgusunun tanısı konmuştur. Median yaşı 4 olan olgularımızın en küçük olanı 2,5 aylık ve en büyüğü de 12 yaşındaydı. Bunların 46'sı (% 63) erkek ve 26'sı (% 37) kız çocuğu idi.

72 olgumuzdan 8'i tanı konulduktan sonra tedaviyi kabul etmedi, 8'i tanı konulduktan sonraki 1 hafta içinde kaybedildi. Yabancı uyruklu bir olgu tanı konulduktan sonra ülkesine sevk edildi. Çok kısa süre önce tanısı konulan 1 olgumuz da halen induksiyon tedavisindedir. Geri kalan 54 olgunun 51'inde tam remisyona sağlandı. (Remisyona oranı % 94.4). Remisyona giren hastalarımızdan 7'sinde çeşitli nedenlerden idame tedavisi uygulanamadı.

Grup I'deki 11 olgumuzdan 2'si uzun süreli remisyonda kaldılar. Bunlardan 1. olgu idame tedavisi tamamlandıktan sonraki 10. ayda, diğeri de 7. ayda rölaps oldular. Diğerleri ise median 4 ay ilk remisyonda kaldılar. Bunlarda en kısa remisyonda kalma süresi 2 ay ve en uzun remisyonda kalma süresi de 12 aydı. Bu grupta hastala-

rımızın 4 tanesi remisyonda sepsisten, 7 tanesi ise rölöpsta çeşitli enfeksiyonlar ve hemorajiden kaybedilmişlerdir (Tablo: I).

Grup II'deki 8 hastamızdan 1 tanesinin idame tedavisi kesilmiştir ve 66 aydır ilk remisyonda izlenmektedir. Bu gruptan geri kalan 7 olgu kaybedilmiş olup, remisyonda ölen 1 olgu dışındaki 6 olgunun ilk remisyonda kalış süreleri median 8 aydır (en kısa 2 ay, en uzun 19 ay). Kaybedilen hastalardan 1 tanesi ilk remisyonda, diğerleri rölaps olduktan sonra enfeksiyon ve hemorajiden kaybedilmişlerdir (Tablo: II).

Grup III'deki 25 olgumuzdan 3 tanesinde uzun süreli yaşam elde edildi. Bunların tedavisi kesilmiş olup, sırası ile 38-44 ve 49 aydır ilk remisyonda izlenmektedirler. Geri kalan 15 olgumuz median 15 aydır ilk remisyondadır ve idame tedavileri devam etmektedir.

Bu gruptan 1 hastamız 16 ayda rölaps olmuştur. Halen 25 aydır izlenmektedir. Geri kalan 6 hastamız kaybedilmişlerdir. Bunlardan 2'si ilk remisyonda iken ve 4 tanesi de rölaps olduktan sonra sepsis, pnömoni ve hemoraji gibi nedenlerden kaybedilmiştir (Tablo: III).

Meningial lösemi yönünden hastalarımızı inceleyecek olursak Grup I'deki 11 olgunuzun 4'ünde Grup II'deki 8 olgudan 1'inde ve Grup III'deki 25 olgumuzdan 5'inde olmak üzere toplam 10 olgumuzda meningeal tutulum görüldü. Ancak bunlardan 4'ünde izole meningeal lösemi bulundu ve uygulanan IT MTX tedavisi ile tüm Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve klinik bulgular kayboldu. Bu 4 olgudan 1'i Grup I ve 3'ü de Grup III'deydi. Böylece izole meningeal lösemi oranını % 9 olarak belirledi. Bu olgularımızdan 3'ü meningeal lösemi tanısı konulduktan 5-7 ay kadar sonra rölaps oldular ve sepsis, pnömoni ve hemorajiden kaybedildiler. Bir olgu ise meningeal lösemi tedavisi verildikten sonra 11 aydan beri izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Yukarıda belirttiğimiz gibi gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda yoğun kombinasyon tedavisi ile % 90'ın üzerinde remisyon sağlanmakta ve bunlardan büyük bir kısmı da tam şifaya kavuşmaktadır.

Aur ve arkadaşlarının<sup>5</sup> yapmış oldukları bir araştırmada toplam 282 ALL olgusundan 268'inde yani % 95'inde tam remisyon elde edilmiştir. Bu olgulardan 228'ine meningeal lösemi profilaksisi ve idame tedavisi uygulamışlardır. Bunlardan 5 yıl izlendikten sonra ilk remisyonda kalanların oranı % 52 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar hastalara 4 ayrı idame tedavisi uygulamışlardır. Bunlardan 5 yıl izlendikten sonra ilk remisyonda kalanların oranı % 52 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar hastalara 4 ayrı idame tedavisi uygulamışlardır. Yalnızca MTX olan grubun dışında, diğer üç gruptaki hastalardan hemen aynı sonuçlar alınmıştır. Ancak MTX ve 6-MP'e ilave olarak CYC ve CYC + Ara-C uygulanan gruplarda ilaç toksisite oranı yükselmiştir. Araştırmacılar bu nedenle MTX ve 6-MP'den oluşan ikili idame tedavisinin daha uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu 3 gruptaki hastaların median tam remisyonunda kalma süresi 3.6 yıl olarak verilmiştir.

Diğer bir araştırmada ise 76 olgudan 41'i yani % 54'ü 8-10 yıl süreyle izlenmiş bunlardan yalnızca 1'inde rölaps ortaya çıkmıştır. Geri kalan olguların tam şifaya kavuştukları kabul edilmiştir<sup>1</sup>.

Tablo: I  
Grup I'deki 11 Olgunun Tedavi Sonuçları

	Olgu Sayısı	E/K	Kötü Prognozlu Olgu Sayısı*	Meningeal Lösemili Olgu Sayısı	Rölaps Olan Olgu Sayısı	Median İlk Remisyon Süresi (Ay)	Median İzleme Süresi (Ay)
Uzun süre yaşayıp ölenler	2	1/1	—	2	2	43 (38-48)	65 (61-69)
İlk Remisyonunda Tedavisi Devam Edenler	—	—	—	—	—	—	—
Tedavisi Devam Edenler	—	—	—	—	—	—	—
Ölenler	9	7/2	2	2	6	4 (2-12)	8 (5-26)
Toplam	11	8/3	2	4 (% 36)	8	7 (2-48)	11 (5-69)

(\* ) Kötü Prognozlu Hastalarda Yaş 1 Yıl ve Lökosit Sayısı da  $100 \times 10^9 / L$  Arandı.

Tablo: II  
Grup II'deki 8 Olgunun Tedavi Sonuçları

	Olgu Sayısı	E/K	Kötü Prognozlu Olgu Sayısı*	Meningeal Lösemili Olgu Sayısı	Rölaps Olan Olgu Sayısı	Median İlk Remisyon Süresi (Ay)	Median İzleme Süresi (Ay)
Uzun Süre Yaşayanlar	1	0/1	—	—	—	—	> 66
İlk Remisyonunda Tedavisi Devam Edenler	—	—	—	—	—	—	—
Tedavisi Devam Edenler	—	—	—	—	—	—	—
Ölenler	7	4/3	1	1	6	8 (2-19)	16 (3-28)
Toplam	8	4/4	1	1 (% 12.5)	6	8 (2-19)	18 (3-> 66)

Tablo: III  
Grup III'deki 25 Olgunun Tedavi Sonuçları

	Olgu Sayısı	E/K	Kötü Prognozlu Olgu Sayısı*	Meningeal Lösemili Olgu Sayısı	Rölaps Olan Olgu Sayısı	Median İlk Remisyon süresi (Ay)	Median İzleme Süresi (Ay)
Uzun Süre Yaşayanlar	3	1/2	—	—	—	—	44 (38-49)
İlk Remisyonunda Tedavisi Devam Edenler	15	6/9	2	1	—	—	15 (9-31)
Tedavisi Devam Edenler	1	1/0	—	1	1	16	25
Ölenler	6	4/2	—	3	4	11 (6-25) 2 olgu remisyon- da kaybedildikle- rinden buraya alın- madılar.	24 (17-32)
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>12/13</b>	<b>2</b>	<b>5 (% 20)</b>	<b>5</b>	<b>12 (6-25)</b>	<b>21 (9-49)</b>

Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise 536 olguluk bir seride, remisyon oranı % 83 olarak verilmiştir. Bu seriden düzenli olarak 3 yıl idame tedavisi uygulanabilen 299 olgunun 43'ünde yani % 14.4'ünde tedavi sonlandırılabilmiştir. Bunlardan 28 (% 9.3)'i 5 yılını bitirmiştir.

Bizim olgularımıza gelince induksiyon tedavisi uygulayabildiğimiz 54 olgumuzdan 51'inde, yani % 94'ünde remisyon sağlandı. Bu 51 olgumuzdan 44'üne düzenli olarak idame tedavisi uygulayabildik. Bunlardan 6'sında yani % 13.6'sında, 3 yıllık idame tedavisi kesilebilmiştir. Bu olgulardan 4'ünü tanı konulduğundan beri 38-66 aydır izlemekteyiz. Fakültemizin yeni kurulduğu dönemlerde tanısını koyduğumuz ve tedaviye aldığımız Grup I ve II'deki hastaların median ilk remisyonunda kalış süreleri 7 ve 8 aydı. Grup III'deki olgularımızın ise median ilk remisyonunda kalış süreleri 12 aydır. Ancak burada rölaps olan 5 olgumuzun remisyon süreleri gözönüne alınmıştır. Remisyonunda iken kaybedilen 2 olgu dışında 18 olgumuzu 9-49 aydır izlemekteyiz. Bunlar gözönüne alınırsa bu grubun median ilk remisyonunda kalış süresinin daha da artabileceği söylenebilir<sup>6</sup>.

CNS lösemisi yönünden ise, maalesef toplam 10 hastamızda meningeal tutulum ortaya çıkmıştır. Ancak bu olgulardan 4'ünde izole meningeal lösemi bulunmuştur. Diğer 6'sında ise meningeal tutulum kemik iliği rölapsı ile birlikte ortaya çıkmıştır. Profilaksi için IT-MTX'a ilave olarak kranial ışınlama verebilseydik belki de meningeal tutulumlu olgu sayısı daha az olacaktı.

Bu bulgularla remisyon oranımızın ülkemizin ve hatta gelişmiş ülkelerin bu konuda ileri gitmiş merkezlerinde alınan sonuçlarla kıyaslanabileceği söylenebilir. Ancak uzun süreli yaşam elde etme yönünden gelişmiş ülkelerde alınan sonuçlara kıyasla aynı şeylerin söylenmesi oldukça güçtür.

Grup III'deki 25 olgumuzun 18'inin ilk remisyonunda olmak üzere 19'unun, 9-49 ay süreyle izlenmekte olması uzun süreli yaşam yönünden bizi ümitlendirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. PINKEL, D.: Treatment of childhood acute lymphocytic Leukemia. Modern Trends in Human Leukemia III, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979, s. 25.
2. HIÇSÖNMEZ, G., ÖZSOYLU, ř., YETKİN, S., ZAMANİ, V., GÜRGEY, A., ATAHAN, İ.: Prognosis in 262 Turkish children with acute lymphocytic leukemia. Türk J. Pediatr 24: 159, 1982.
3. HIÇSÖNMEZ, G., DEMİRİSOY, D., ZAMANİ, V.: Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi ve İzlemi. Katkı, 7: 199, 1986.
4. GÜNAY, Ü., SAPAN, N.: Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisinde İlk Tanı Bulguları. U.Ü. Tıp Fak. Der. 10: 295, 1985.

5. AUR, R.J., SIMONE, J., VERZOSA, M., HUSTU, O., BARKER, L., PINKEL, D., RIVERA, G., DAHL, G., WOOD, A., STAGNER, S., MASON, C.: Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII. *Cancer* 42: 2123, 1978.
6. PALMER, M.K., HANN, I.M.: A score at diagnosis for predicting length of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Cancer* 42: 841, 1980.

Doç. Dr. Ünsal GÜNAY

Uludağ Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı

BURSA