

D.E.Ü.T.F. PEDIATRİK HEMATOLOJİ - ONKOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFLOBLASTİK LÖSEMİ VAKALARINDA TEDAVİ SONUÇLARI

Gülersu İRKEN *, Hale ÖREN **, Nür OLGUN *, Kamer UYSAL ***,
Öznur DÜZOVALI***, Namık ÇEVİK *

D.E.Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı**
D.E.Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı***

ÖZET

Mart 1986- Aralık 1996 yılları arasında bilim dalımız tarafından tam konularak takip ve tedavi edilen, yaşları 1 ay ile 18 yaş olan (median 6 yaş) 42 akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakası (23 erkek, 19 kız) uygulanan kemoterapi protokollü, sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar uygulanan kemoterapi protokollüne göre 3 gruba ayrılmış. 1. gruptaki 11 vaka induksiyon tedavisi PDN + VCR + L-Asp, konsolidasyon tedavisi ARA-C + ADR, idame tedavisi ise profilaktik kranial radyoterapiden sonra MTX + 6-MP + VCR olarak sürdürülmüştür. 2. gruptaki 9 hastaya CCG 1901 Regimen B (New York II) protokollü, 3. gruptaki 22 hastaya ise ALL BFM 90-ve 95 kemoterapi protokollü uygulanmıştır. 1., 2. ve 3. grupta median izlem süreleri sırasıyla 55,7± 41,0 ay, 29,2± 20,9 ay ve 19,8± 15,5 aydır. Kaplan Meier yaşam analizi ile sağkalım % 22,7, %66,7 ve % 100 ; hastalıksız sağkalım ise % 18,1, % 66,7 ve % 75,9 olarak saptanmıştır. Gruplara düşen vaka sayısı az olduğu için yaşam analizlerinde prognoz kriterleri açısından hastalar değerlendirilmemiştir. İzlem süresi kısa ve hasta sayısı az olmakla birlikte 3. grupta sağkalımın daha iyi olduğu ($p=0,001$), hastalıksız sağkalım açısından ise 2. ve 3. grubun 1. gruba göre daha iyi olduğu ($p<0,01$), ancak 2 ve 3. grup arasında önemli bir fark olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. Sonuç olarak ALL'de uygulanan kemoterapi protokollünün sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerden birisi olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler : Akut lösemi, kemoterapi, sağkalım, hastalıksız sağkalım

SUMMARY

From March 1986 to December 1996, 42 pediatric cases (23 male, 19 female) with acute lymphoblastic leukemia (ALL) aged 1 month to 18 years (median 6 years) who were diagnosed and treated in our center were investigated for chemotherapy protocols, overall survival (OS), and disease free survival (DFS) in this study. The patients were divided into 3 groups according to their chemotherapeutic regimens, and OS and DFS of those groups were examined. The first group had induction chemotherapy consisting PDN + VCR + L-Asp, consolidation therapy with ARA-C + ADR, and maintenance therapy involving MTX + 6-MP + VCR after prophylactic cranial irradiation. The second group received CCG 1901 Regimen B (New York II) protocol, and the third group received ALL BFM 90- 95 protocol. The median follow-up of the patients was 55.7± 41.6 months in the first group, 29.2± 20.9 months in the second group, and 19.8±15.5 months in the third group. OS with Kaplan- Meier survival analysis was 22.7%, 66.7%, and 100% ; DFS was 18.1%, 66.7%, and 75.9% respectively. The patients were not evaluated according to prognostic criteria since the number of patients were not sufficient. The OS rate was significantly different in group 3 ($p=0.001$), DFS rates were not significantly different between groups 2 and 3 ($p>0.05$) but better than group 1 ($p<0.01$). As a conclusion the chemotherapy regimen is one of the important factors effecting OS and DFS in ALL.

Key words : Acute leukemia, chemotherapy, disease free survival, overall survival

Çocukluk çağı lösemilerinin % 75-80'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluşturur (1). Önce leri kür şansı az olan bu hastalıkta son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri, risk faktörlerinin göz önüne alınması ve destek tedavideki gelişmeler ile uzun süreli hastalıksız sağkalım % 70'in üzerine çıkmıştır (2- 7).

Bu çalışmada D.E.Ü.T.F. Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğinde tanı konan, takip ve tedavileri merkezimizde sürdürülen ALL'li hastalar uygulanan kemoterapi protokollü, sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 1986- Aralık 1996 tarihleri arasında kliniğimizde ALL tanısı konarak tedavi edilen vakalar retrospektif olarak incelendi. Tanı tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, tanı anındaki lökosit sayıları, FAB sınıflaması ve immunfenotipleme sonuçları, tutulum yerleri, sitogenetik özellikler, uygulanan kemoterapi protokolü, relaps yeri ve zamanı, izlem sonundaki durumları araştırıldı. Hastalar uygulanan kemoterapi protokolüne göre 3 gruba ayrıldı. İndüksiyon tedavisi PDN+VCR+L-Asp, konsolidasyon tedavisi ADR+ARA-C, idame tedavisi profilaktik SSS radyoterapisinden sonra MTX +6-MP+ VCR olarak sürdürülen vakalar 1. grup, CCG 1901 Regimen B (New York II) kemoterapi protokolü (8) alan vakalar 2. grup, ALL BFM 90 ve 95 kemoterapi protokolü uygulanan vakalar ise 3. grup olarak sınıflandırıldı. 3. grupta yer alan 13 hastaya ALL BFM 90 non-B (9), 4 hastaya ALL BFM 90 B-cell (10), 5 hastaya ise ALL BFM 95 non-B (11) protokolü uygulandı. ALL BFM 90 ve 95 kemoterapi protokolünde MTX 1 g/ m² dozunda verildi. İndüksiyon tedavisinin 15. gününde tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu yapılarak remisyon durumu araştırıldı; tam remisyona girmemiş hastalarda kemik iliği aspirasyonu 30. gün tekrarlandı.

Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS programı (MS Windows Release 5.0) kullanıldı. Sağkalım ve hastalısız sağkalım Kaplan Meier yaşam analizi ile incelendi. Grupların verilerinin karşılaştırılması logrank testi ile yapıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde tanı konarak takip ve tedavisi yapılan ve tedavi protokollerine göre 3 grupta incelenen 42 ALL vakasının özellikleri tablo I'de görülmektedir. Buna göre 1. grupta 11, 2. grupta 9, 3. grupta 22 hasta olup, hastaların tanı sırasında yaşları 1 ay -18 yaş (median 6 yaş) idi. 19'u erkek (%45,2), 23'ü kızdı (%54,8). FAB sınıflamasına göre 31'inde (%73,8) L1, 6'sında (%14,2) L2, 5'inde (%12,0) L3 morfolojisi saptandı. Lökosit sayısı 15'inde (%35,7) 20x 10⁹/L'nin üzerindeydi. İmmunfenotipleme 28 hastaya yapılabildi. 17 hasta (%40,5) B öncül, 4 hasta (%14,3) B, 7 hasta (%25) T hücreli ALL idi. Tanı sırasında vakaların 5'inde (%11,9) SSS tutulumu, 2'sinde (%4,8) testis tutulumu mevcuttu. Sitogenetik çalışma ile kemik iliği değerlendirilebilen 9 hastada sitogenetik anomali saptanmadı. Bir hastada BCR-ABL müspet, 1 hastada t(11;?), relapsta 1 hastada ise 47 XY, 21 duplikasyon 1q, t(5;?) anomalisi tespit edildi.

Hastaların tümünde indüksiyon tedavisi ile tam remisyon sağlandı. Birinci grupta 3 hasta, 3. grupta 1 hastada relaps yeri başlangıçta izole SSS relapsı şeklinde idi. Exitus olan toplam 11 hastadan (%26,2) 3'ü indüksiyon tedavisi sırasında remisyonda iken tedaviye bağlı komplikasyonlardan (İntrakranial kanama, hepatik yetmezlik, nötropenik sepsis), diğerleri primer hastalıktan kaybedildi. Hastalar 1-139 ay (median 31,9±29,0 ay) izlendi (Tablo II). Tedavi sonuçlarına göre 1. grubun sağkalımı % 22,7, 2. grubun % 66,7, 3. grubun tümü (Şekil 1), hastalısız sağkalımı

ise 1. grubun %18,1, 2. grubun % 66,7, 3. grubun % 75,9 olarak bulundu (Şekil 2). Gruplara düşen vaka sayısı az olduğu için yaşam analizlerinde yaş, cinsiyet ve tanı sırasındaki laboratuvar bulguları değerlendirilmeye alınmadı.

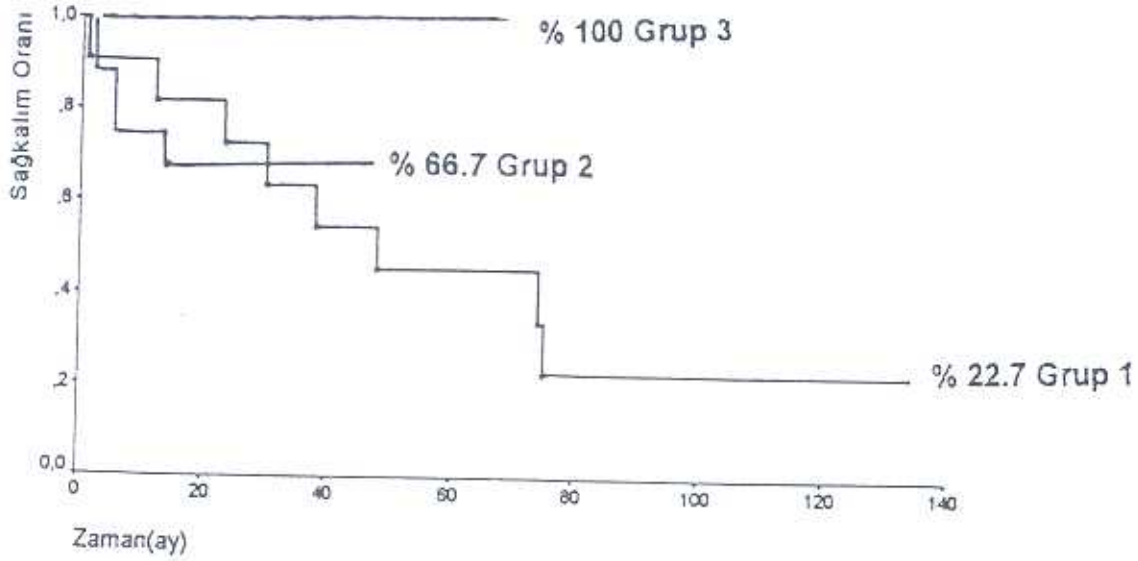
Tablo I: ALL'li 42 vakanın tedavi gruplarına göre özellikleri

	1.Grup n=11	2. Grup n=9	3. Grup n=22	Toplam n=42
Yaş (yıl)	1-12 (median 5,3)	1ay-18 (median 10)	1-16 (median 5,5)	1ay-18 (median 6)
Cinsiyet				
Kız	5	3	11	19 (% 45,2)
Erkek	6	6	11	23 (% 9,1)
FAB				
L1	6 (% 54,5)	9 (% 100)	16(% 72,7)	31 (% 73,8)
L2	4 (% 36,4)	-	2 (% 9,1)	6 (% 14,2)
L3	1 (% 9,0)	-	4 (% 18,2)	5 (% 12,0)
Lökosit sayısı				
< 20x10 ⁹ /L	7	3	17	27 (% 64,3)
> 20x10 ⁹ /L	4	6	5	15 (% 35,7)
İmmunfenotip				
B öncül	-	3	14	17(% 60,7)
T	-	3	4	7 (% 25,0)
B	-	-	4	4 (% 14,3)
Tanıda				
SSS tutulumu	1	1	3	5 (% 11,9)
Testis tutulumu	-	1	1	2 (% 4,8)
Kİ relapsı	5	1	3	9 (% 21,4)
İzole ekstremiteler relaps	3	-	1	4 (% 9,5)

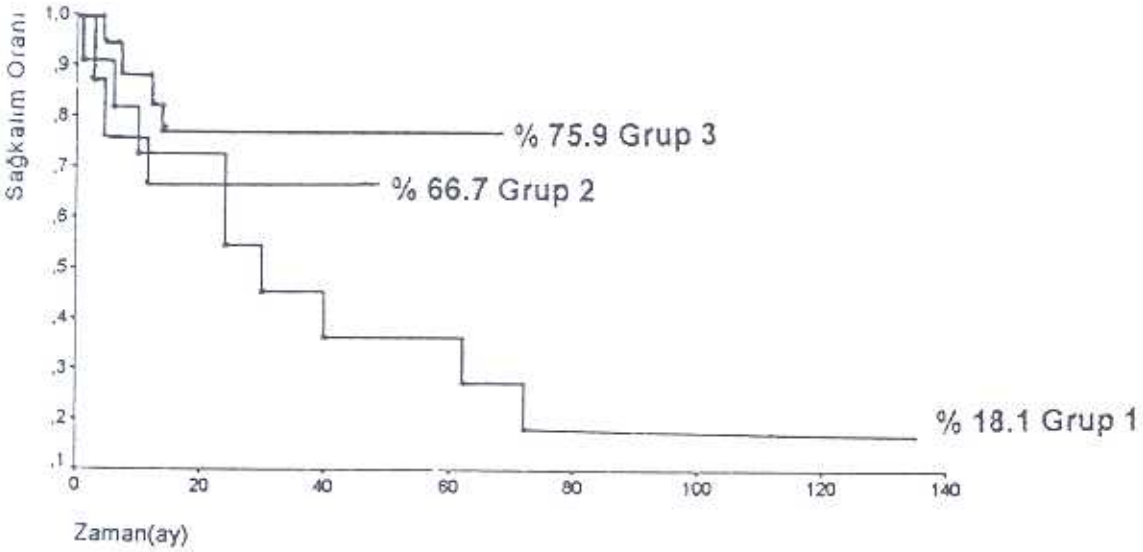
Tablo II: ALL'li 42 vakanın tedavi protokollerine göre izlem süreleri ve sağkalımı

	1. Grup n=11	2. Grup n=9	3. Grup n=22
İzlem süresi (ay)	1-139	1-53	1-69
Median izlem (ay)	55,7 ± 41,0	29,2 ± 20,9	19,8 ± 15,5
Sağkalım %	22,7	66,7	Tümü
Hastaliksız sağkalım %	18,1	66,7	75,9

Üç ayrı tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların yaşam analizleri değerlendirildiğinde ALL BFM 90- ve 95 protokolü uygulanan 3. grupta sağkalımın istatistiksel olarak diğerlerine göre daha iyi olduğu görüldü (p=0,001). Hastaliksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise 2. ve 3. grubun 1. gruba göre önemli olarak daha iyi olduğu (p <0,01), ancak 2. ve 3.grup arasında önemli bir fark olmadığı saptandı (p>0,05).



Şekil 1: Grup 1,2 ve 3'te Sağkalım



Şekil 2: Grup 1,2. ve 3'te Hastaliksız Sağkalım

TARTIŞMA

Son yıllarda çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde modern, risk faktörlerine göre yapılan kemoterapi uygulaması ile kür oranı % 70'in üzerine çıkmıştır (2- 7). Başlangıçta tanı sırasında yaş, cinsiyet, organomegali, lökosit sayısı gibi parametreler risk kriterleri olarak ele alınırken, immüntipleme, moleküler ve sitogenetik kromozomal anomalilerin prognozu

önemli oranda etkilediği görülmüştür (12- 19). 10 yıl öncesinde 5 yıllık hastaliksız sağkalım % 30-50 iken 1994-1995'de bildirilen, özellikle iyi risk grubu vakalarda kür oranı %85'e kadar yükselmiştir (3,7,15,18,20,21).

ALL'de uygulanan kemoterapi protokolü en önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır (7,15,18). Bizim hastalarımız sağkalım açısından incelendiğinde ALL BFM

protokolü uygulanan 3. grupta sonuçlar daha iyi görülmektedir. 1. gruptaki hastaların sağkalımlarının düşük olması risk kriterlerine göre tedavi verilmemesi, kemoterapi protokolünün yoğun olmaması, destek tedavinin o dönemde iyi olmamasına bağlanmıştır. Bu grupta 3 vakada izole ekstremiteler relaps (SSS ve testis relapsı) gözlenmesi de bunu desteklemektedir. CCG 1901 tedavi protokolü 9 vakaya uygulanmış ve bunlardan ikisi indüksiyon tedavisi sırasında, remisyonda iken tedaviye bağlı komplikasyonlardan (Hepatik yetmezlik, nötropenik sepsis) exitus olmuştur. Bu dönemde servis koşulları ve destek tedavi olanaklarının yetersiz olması ile erken kayıpların fazla olduğu ve bunların sağkalım oranını etkilediği düşünülmüştür. Erken olmakla birlikte ALL BFM 90-95 protokolünün uygulandığı 3. grupta destek tedavisinin (Servis koşulları ve trombosit süspanasyonu verebilme gibi) daha iyi verilebilmesinin sonucu olumlu etkilemiş olabileceğine inanmaktayız. Vakalarımız hastaliksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde vaka sayısı az olmakla birlikte risk faktörleri göz önüne alınarak uygulanan CCG 1901 ve ALL BFM protokolleri arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak 2. gruptaki hastalarımızda erken kayıpların fazla olması nedeniyle kliniğimizde ALL BFM protokolüne geçilmiş ve halen bu protokol uygulanmaktadır. İzmir'deki diğer bir merkezde VCR + Prednizolon tedavisi uygulanan 42 ALL vakasında 2 yıllık sağkalım

% 45,2, hastaliksız sağkalım % 25; VCR + Prednizolon + CYC / MTX tedavisi uygulanan 29 hastada sağkalım % 65,5, hastaliksız sağkalım % 53,9; ve ALL BFM 90 protokolü uygulanan 20 vakada ise sağkalım % 73,9, hastaliksız sağkalım % 54,2 olarak saptanmış, bu sonuçlarla ALL BFM 90 tedavisinin daha etkin olduğu bildirilmiştir (22). İstanbul'daki bir merkezde yapılan araştırmada ise modifiye ALL BFM 86 protokolü uygulanan 204 hastada 2 yıllık sağkalım % 76,9 olarak rapor edilmiştir ve bu merkezde de halen ALL BFM protokolü uygulanmaktadır (23).

Tedavi komplikasyonlarının azaltılması açısından BFM protokolü uygulanan hastalarımıza MTX 1 g/ m² dozunda verilmiştir. Bu dozun hastaliksız sağkalım üzerine etkisi araştırıldığında ALL BFM 90 protokolü yüksek risk grubunda randomize edilen hastalarda 1 g/m² ve 5 g/m²'den MTX alanlarda istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış (11), MTX'in 500 mg/m² dozunda uygulandığı Pakistan'da bir merkezde ise sağkalım oranının olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (24). Çalışmamızda vaka sayısı az ve izlem süresi henüz kısa olduğundan bu konuda bir fikir yürütülemediği. Hasta sayısı ve izlem süreleri arttıkça, prognostik faktörlerin saptanması tüm vakalarda düzenli sürdürüldükçe ileride daha çok verinin karşılaştırılabildiği ve daha çok katkıda bulunabileceğimiz bir ALL serisi sunabileceğimize inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Pui CH, Crist WM. Treatment of childhood leukemias. *Curr Opin Hematol* 1995; 7: 36-44.
2. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia : 30 year 's experience at St Jude Children's Research Hospital. *N Eng J Med* 1993;329:1989- 95.
3. Chessells JM, Bailey C, Richards SM, for the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia : results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet* 1995; 345: 143- 148.
4. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features : a follow- up report of the Childrens Cancer Group Study CCG- 106. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2234- 2242.
5. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana Farber Cancer Institute / Children 's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocol 85- 01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740- 747.
6. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122- 3133.
7. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 124:491-503.
8. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse: The Memorial Sloan- Kettering- New york II protocol. *Cancer* 1993; 72: 3120- 3130.
9. Schrappe M, Reiter A, Sauter S,et al. Conception and interim analysis of trial ALL BFM 90 for the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: significance of therapy response in peripheral blood and bone marrow. *Clin Padiatr* 1994; 206: 208- 221.
10. Vivanco MJL, Garcia GA, Cela de Julian ME, et al. The results of the treatment by the Madrid Pediatric Oncology Group according to the BFM protocols in non-Hodgkin's B-cell lymphoma and acute B-cell lymphoblastic leukemia in pediatric patients. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 11- 16.
11. Riehm H, Schrappe M, Dördelmann M, et al. Therapiestudie ALL-BFM 95: Multizentrische kooperative therapiestudie zur behandlung von kindern und jugendlichen mit akuter lymphoblastischer leukamia. Therapieprotokoll in der Fassung vom November 1995, Hannover.
12. Leith CP, Chir MBB, Willman CL. Prognostic markers in acute leukemia. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 329- 334.
13. Smith M. Towards a more uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *ASCO* 1994; 1: 124- 130.
14. Pui CH. Aute leukemia in children. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 249- 258.
15. Burnett AK, Eden OB. The treatment of acute leukemia. *Lancet* 1997; 349: 270- 275.
16. Imbach P, Fuchs A, Berchtold W, et al. Boys but not girls with T- lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL) are different from children with B- progenitor ALL. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 346- 349.
17. Riberio RC, Pui CH. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Pathol* 1993; 7: 121- 142.
18. Camitta BM, Pullen J, Murphy S. Biology and

- treatment of acute leukemia in children. *Semin Oncol* 1997; 24: 83- 91.
19. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, et al. Incidence and clinical outcome of children with BCR / ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL- 05- 92. *Leukemia* 1996; 10: 957- 963.
20. Koehler M, Behm FG, Shuster J, et al. Transitional pre- B- cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1993; 7: 2064- 2068.
21. Hiçsönmez G, Özsoylu G, Yetgin S, et al. Prognosis in 262 Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr* 1982; 24: 159- 167.
22. Öztop S, Çetingül N, Yener E, et al. Treatment strategy, progress and problems with childhood ALL. *Turk J Cancer* 1997; 27: 66- 73.
23. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L, Devocioğlu Ö, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Is a standart chemotherapy protocol (modified BFM 86) appropriate for all risk groups? *Turk J Haematol* 1995; 14: 525(a).
24. Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, Maqbool S. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia a retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 48- 53.