

Akut Non-Lenfoblastik Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom ile Kronik Myelositik Löseminin Akut Blastik Dönüşüm Fazında Düşük Doz Cytosine Arabinoside Uygulaması

Osman Manavoğlu*

ÖZET. Son yıllarda akut non-lenfoblastik lösemi (ANLL) ve myelodisplastik sendrom (MDS) ile kronik myelositik löseminin (KML) akut myeloblastik dönüşüm fazındaki olgularda düşük doz cytosine arabinoside (ARA-C) tedavisi ile alınan sonuçların ümit verici olduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada da 21 ANLL'li ve 8 KML'li akut myeloblastik dönüşüm fazındaki olgu ile 2 MDS'li olguda (refrakter anemi ve blast fazlalığı) düşük doz ARA-C uygulandı.

21 ANLL'li olgunun % 28.6'sında tam remisyon, 8 KML-blastik dönüşümlü olgunun 3'ünde ise kısmi remisyon elde edilebildi. MDS'lu olgularda remisyon elde edilememiş olmakla birlikte, bu olguların tümünde transfüzyon ihtiyacı belirgin olarak azaldı.

Bütün olguların tedaviye tahammülleri çok iyi oldu ve daha da önemlisi remisyon elde edilemeyenlerde de yaşam kalitelerinin belirgin olarak yükseldiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler. Akut Non-Lenfoblastik Lösemi. Myelodisplastik Sendrom. Kronik Myelositik Löseminin Akut Blastik Dönüşüm Fazı. Cytosine Arabinoside.

Low Dose Cytosine Arabinoside Therapy in Acute Non Lymphoblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome and Acute Blastic Transformation Phase of Chronic Myeloid Leukemia

SUMMARY. In recent years, therapy with low dose cytosine arabinoside in acute non lymphoblastic leukemia (ANLL) and myelodysplastic syndrome and in patients with blastic transformation phase of chronic myeloid leukemia (CML-B) is reported to be promising.

In this study low dose ARA-C is performed in 21 ANLL and 8 CML with acute myeloblastic transformation and 2 MDS (with refractory anemia and excess blast) cases.

Complete Remission is achieved in 28 % of 21 ANLL cases, partial remission is achieved in 3 of 8 CML blastic transformation cases. In cases with MDS remission is not achieved but in all cases the need for transfusion is decreased significantly.

Tolerance to the therapy was very well in all cases and more importantly life quality was increased among patients in which complete remission can not be achieved.

Key Words. Acute Non-Lymphoblastic Leukemia. Myelodysplastic Syndrome. Chronic Myelositic Leukemia with blastic transformation phase. Cytosine Arabinoside.

ANLL tedavisinde elde edilen büyük ilerlemelere rağmen hastaların ancak % 65-75'inde tam remisyon sağlanabilmekte ve bu hastalarında sadece % 15-25'i 2 yıl yaşayabilmektedir¹.

Sitoredüktif standart kemoterapi programlarının yol açtığı toksik etkiler ve kemik iliği aplazileri etkin

tedaviyi sınırlayıcı ana faktör olarak rol oynamaya devam etmekte ve hastaların % 25-30'u tedavi komplikasyonu olarak gelişen kemik iliği aplazilerine bağlı, kanama ve enfeksiyonlardan kaybedilmektedir¹.

Standart kemoterapi programlarının etkisiz veya kontrendike olduğu durumlar yeni tedavi yöntemlerinin aranmasına yol açmıştır. Bunlardan biri de düşük doz ARA-C (Sitosin-Arabinoside)

* Doç. Dr. Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hst. ABD. Hematoloji BD.
Geliş Tarihi: 9.11.1992
Kabul Tarihi: 31.12.1992

tedavisi olmuştur. 1978 yılında SACHS ve ark. ile 1980'de HARRIS ve ark. tarafından yapılan invitro çalışmalarda, 100nM luk Ara-C (invivo 200 mg/m²-G) konsantrasyonunun lösemik hücre DNA sentezini inhibe ederek sitotoksik etki gösterdiği, bunun onda biri olan 10 nM (invivo 20 mgr/m²-G)'luk konsantrasyonda ise DNA sentezini inhibe etmeyip, lösemik hücrelerin olgunlaşmasını sağladığı gösterilmiştir². Bu in vitro çalışmalardan sonra ilk kez 1979 yılında, BACCARINI ve ark. tarafından blast fazlalığı olan, refrakter anemili bir hastaya düşük doz ARA-C uygulanmış ve blastlarda olgunlaşmayı uyarıcı etkisi gösterilmiştir³.

Son yıllarda ANLL'li hastaların tedavisinde düşük doz ARA-C artan sıklıkta kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{4,5,6}. Düşük doz ARA-C tedavisi ile sağlanan olgunlaşmayı başlatıcı etki standart kemoterapi programlarının sitoredüktif etkisine potansiyel bir avantaj sağlamakta, bu tedavi şemasıyla toksik etkiler azalmakta, hastaların tedaviye tahammülleri artarak yaşam kalitesi yükselmektedir.

Akut myeloblastik dönüşüm fazında olan KML'li hastalarda da sitoredüktif standart kemoterapi programlarına cevap zayıf olmakta ve hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Bu hastalarda akut blastik dönüşümünün sellüler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücrelerde olgunlaşma yeteneğinin kaybolmuş olabileceği belirtilmektedir⁷. Düşük doz ARA-C tedavisi ile bu hastalarda blastik hücrelerde olgunlaşmanın başlayabileceği ve hastaların remisyona sokulabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Biz de bu çalışmada ANLL'li, MDS'li ve KML'nin akut myeloblastik dönüşüm fazında olan, standart kemoterapi programlarının etkisiz veya çeşitli sebeplerle kontrendike olduğu hastalarda düşük doz Ara-C kullanarak remiyon sağlamayı, tedavinin etkinliğini ve yan etkilerini literatür verileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 1989-1992 yılları arasında tanı konmuş 21 ANLL, 8 KML (akut blastik dönüşüm fazında), 2 blast fazlalığı olan refrakter anemili, toplam 31 olgu çalışmaya alındı.

Olguların 12'si kadın, 19'u erkek idi. Yaş ortalaması 41.7 (18-68) idi.

Çalışmadaki olguların bazı özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olgu seçimleri aşağıdaki kriterler gözönüne alınarak yapıldı.

1. ANLL'de (ilk) başlangıç tedavisi olarak,
2. Standart kemoterapi şemalarıyla kemik iliği hipoplazisi gelişmiş, fakat çevre kanında blastik

- hücreler kaybolmamış veya kemik iliğinde % 5'den fazla blastik hücresi bulunan ANLL'li olgular,
3. Relaps gösteren fakat uygulama güçlüğü nedeniyle standart kemoterapi şemaları uygulamayan ANLL'li olguların ayaktan tedavilerinde,
4. KML (akut blastik dönüşüm fazında) hastalarda ilk tedavi olarak,
5. Blast fazlalığı olan refrakter anemili olgularda ilk tedavi olarak, düşük doz Ara-C tedavisi başlandı.

Tablo: I- Olgularımızın bazı özellikleri

Hasta no.	Yaş	Cins	Tanı	Yaşam Süresi	Ölüm Nedeni
1. R.A	41	E	M ₃	6 ay	Evinde öldü
2. Y.Y	28	K	M ₄	6 ay	İntrakraniyal hemoraji
3. M.T	33	E	AML(M ₁)	9 ay	İntrakraniyal hemoraji
4. H.Y	63	K	KML-AML	36ay/3ay	Sepsis
5. H.B	46	E	KML-AML	72ay/2ay	GIS kanaması
6. S.E	18	K	KML-AML	16ay/4ay	GIS kanaması
7. F.Ç	25	K	KML-AML	24ay/3.5ay	Sepsis
8. F.Ç	60	K	KML-AML	60ay/4ay	?
9. Ş.T	33	E	KML-AML	72ay/4ay	Akut pulmoner yetersi.
10. B.A	49	E	KML-AML	36ay/5ay	İntrakraniyal hemoraji
11. H.K	64	E	AML(M ₂)	17 ay	Bronkopnömoni+Sepsis
12. M.Ü	68	E	AML(M ₁)	10 gün	İntrakraniyal hemoraji
13. R.E	41	E	M ₄	3 ay	Sepsis
14. A.B	29	E	AML(M ₁)	9 ay	D.I.C
15. İ.G	58	E	AML(M ₁)	10 ay	Sepsis
16. H.D	31	E	AML(M ₁)	17 ay	İntrakraniyal hemoraji
17. N.K	19	K	AML(M ₁)	16 ay	Evinde öldü
18. H.D	30	E	M ₄	7 ay	İntrakraniyal hemoraji
19. S.A	41	K	AML(M ₁)	18 ay	İntrakraniyal hemoraji
20. M.S	26	E	M ₃	40 ay	Sepsis
21. R.S	44	E	M ₅		
22. H.K	23	E	M ₆	12 ay	Sepsis
23. H.E	65	E	AML(M ₆)		İntrakraniyal hemoraji
24. E.A	24	K	MDS(RAEB)		
25. Ş.K	64	K	MDS(RAEB)		
26. E.K	48	K	KML-AML	6yıl/16ay	Sepsis
27. Z.S	28	K	AML(M ₁)		
28. R.Y	64	E	M ₄		
29. İ.A	57	E	M ₄		
30. M.Ü	55	E	ANLL(M ₂)		
31. A.E	66	E	ANLL(M ₆)		

Çalışmaya alınan olgulara başlangıç olarak çevre kanı sayımları, lökosit formülü, sedimantasyon, kemik iliği aspirasyonu, peroksidaz boya tekniği böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Tedavi olarak ARA-C 20 mg/m² gün subkutan enjeksiyonlar şeklinde eşit dozlarda her 12 saatte bir 21 gün süreyle verildi. Aynı tedavi protokolü gerekli oldukça 15 gün arayla tekrarlandı. Standart bir kür 21 gün kabul edilmesine rağmen lökosit ve trombosit sayılarında tedrici bir düşme ve kemik iliği hipoplazisi veya aplazisi bulguları varsa tedavi kesildi.

Lösemili olgularda çevre kanında blastik hücre kaybolmuş ise veya çevre kan sayımlarında aplazi bulguları var ise, blast fazlalığı olan refrakter, anemili vakalarda da her kürden önce ve kür sonunda, kemik iliği incelendi. Her olguya destekleyici tedavi olarak semptomatik anemi için tam kan veya eritrosit süspansiyonu, trombosit

sayıları 20000 mm³ altında ise trombosit süspansiyonu, enfeksiyon varsa ve/veya nötrofil sayısı 500 mm³ altında ise uygun antibiotik tedavisi uygulandı.

Tam cevap olarak çevre kanı sayımlarının normale dönmesi ve çevre kanından blastların kaybolması kemik iliğinde blast sayısının % 5'in altında olması kabul edildi. Çevre kanında en az 1 ay süreyle diğer hücre serilerinde bozulma olmaksızın, bir hücre serisinde anlamlı düzelme olması kısmi cevap kabul edildi.

Düzelmiş bir hücre serisinin tedavi öncesi seviyeye düşmesi veya kemik iliğinde blast sayısının % 5'in üstüne çıkması relaps olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 21 ANLL'li olgunun 10'u (1,2,3,11,13,18,19,22,28,29 no'lu hastalar) ilk tedavi olarak TAD kürü uygulanmış kemik iliği hipoplazisi gelişmiş ve remisyona sokulamamış hasta, 6 tanesi ilk tedavi olarak (12,15,21,23,30,31) düşük doz ARA-C tedavisi başlanmış hasta, 4 tanesi de daha önce TAD kürüyle remisyona girmiş, 1.relapsla gelmiş ve yine TAD kürü uygulanmış ancak remisyona sağlanamamış fakat kemik iliği hipoplazisi gelişmiş hasta idi. Olguların 1 tanesi de (20 nolu hasta) 2.relapsda olan, hiposellüler kemik iliği bulguları gösteren lökopenik M₃ tipli ANLL'li hasta idi. Bu olguya da 2.relapsda ilk tedavi olarak düşük doz Ara-C başlandı.

Çalışmaya alınan olguların 8'i (4,5,6,7,8,9,10,26 no'lu hastalar) KML'nin akut blastik dönüşüm fazında olup 26 nolu hasta dışında hepsine ilk tedavi olarak düşük doz ARA-C başlandı. 26 no'lu hastada lökosit sayısının çok yüksek olması nedeniyle ilk tedavi olarak düşük doz ARA-C yerine TAD kürü başlandı. Remisyona sağlanamayınca ve kemik iliği hipoplazisi ve çevre kanında lökopeni gelişince düşük doz ARA-C tedavisine geçildi. Diğer 2 hasta (24 ve 25 no'lu hastalar) myelodisplastik sendromlu olup blast fazlalığı olan refrakter anemi olarak tanımlandılar. Bu hastalara da ilk tedavi olarak düşük doz ARA-C başlandı. Tam remisyona elde edilen 21 no'lu eritrolösemili olgu halen hayatta olup 3 kür düşük doz ARA-C tedavisi ile remisyona sağlanmıştır. Bu olgu 12 aydan beri remisyondadır. Toplam 6 kür standart şema uygulanmış ve son iki aydır da 8 gün 2x9 mg SC olarak idame şeklinde düşük doz ARA-C uygulanmıştır.

28 no'lu ANLL'li olguya 5 kür düşük doz ARA-C poliklinikten uygulanmıştır. Hematolojik bir düzelme olmayan olgunun son küründe enjeksiyon yerlerinde bilateral kontakt dermatit gelişmiş olup tedavi kesilmiş ve TAD tedavisine geçilmiştir. Hasta halen hayatta olup TAD ile remisyona sağlanamamıştır. 29

no'lu olgu 18 aydır hayatta olup bu zamana dek toplam 8 kez düşük doz ARA-C tedavisi poliklinikten uygulanmıştır. Hematolojik olarak tam remisyona elde edilememiştir. Fakat hastanın trombosit sayıları zaman zaman normal düzeye çıkmaktadır. Tedavi çok iyi tolere edilmekte olup, yaşam kalitesi çok iyidir ve aktif olarak yaşamaktadır.

Çalışmaya alınan 8 KML (akut blastik dönüşüm) li olgunun hepsi çeşitli sebeplerden ölmüş olup, bu 8 hastanın 3'ünde kısa süreli kısmi remisyona sağlanmıştır. Kısmi remisyona sağlanan bu hastalarda trombosit sayıları ve blast oranları normale dönmüş ancak, anemileri düzelmemiştir. Kısmi remisyona süreleri ortalama olarak (1.5-2.5 ay) 2 ay olup hastaların 3'ü de relapsla gelmiştir. Relapsla gelen bu 3 hastaya lökositoz ve yaygın blastik infiltrasyon nedeniyle ilk tedavi olarak TAD kürü uygulanmış ve hiç birisinde cevap alınamamıştır. Yine relaps sonucu kullanılan TAD'ye cevap alınamayan 26 no'lu hastaya adriablastin total dozu dolduğu için, 4 kür, mitoxantrone uygulanmış fakat cevap alınamamış ve hasta kaybedilmiştir. Blast fazlalığı olan 25 no'lu refrakter anemili olgu 2.5 yıldır poliklinik takibimizde olup toplam 9 kür düşük doz Ara-C uygulanmıştır. Hastada kemik iliğinde blast oranı azalmamış

Tablo: II- Olgularımızın düşük doz ARA-C tedavisine cevap oranları

Hasta no.	Önceki Tedavi	Düşük doz AC kür sayısı	Düşük Doz AC CEVABI
1. R.A	TAD	1	Cevapsız
2. Y.Y	TAD	2	Cevapsız
3. M.T	TAD	2	Cevapsız
4. H.Y	-	1	Cevapsız ?
5. H.B	-	1	Cevapsız ?
6. S.E	-	1	Cevapsız
7. F.Ç	-	1	Kısmi remisyona
8. F.Ç	-	2	Kısmi remisyona
9. Ş.T	-	3	Cevapsız
10. B.A	-	3	Cevapsız
11. H.K	TAD	3	Tam remisyona
12. M.Ü	-	1	Cevapsız
13. R.E	TAD	1	Cevapsız
14. A.B	TAD	1	Cevapsız
15. İ.G	-	2	Tam remisyona
16. H.D	TAD	2	Cevapsız
17. N.K	TAD	3	Cevapsız
18. H.D	TAD	2	Tam remisyona
19. S.A	TAD	1	Tam remisyona
20. M.S	TAD,TRAP	7	Cevapsız
21. R.S	-	6	Tam remisyona
22. H.K	TAD	5	Cevapsız
23. H.E	-	1	Cevapsız
24. E.A	-	-	Cevapsız
25. Ş.K	-	-	Cevapsız
26. E.K	TAD	4	Kısmi remisyona
27. Z.S	TAD	2	Tam remisyona
28. R.Y	TAD	5	Cevapsız
29. İ.A	TAD	5	Cevapsız
30. M.Ü	-	5	Cevapsız
31. A.E	-	3	Cevapsız

olmakla birlikte son 6 aydır transfüzyon ihtiyacı belirgin olarak azalmıştır. Blast fazlalığı olan refrakter anemili 24 no'lu olgu ise poliklinik takibinde iken ve 6.kür düşük doz Ara-C uygulanırken perikardiyal effüzyon ve pnömoni ile geldi. Yapılan incelemelerde Akut Lösemik (blastik) dönüşüm kabul edilen olguya TAD kürü başlandı. Halen takibimizde olan bu olguda henüz remisyon sağlanamamıştır (Tablo II, Tablo III, Tablo IV). Bu tedavinin uygulandığı 31 hastanın tedaviye tahammülleri çok iyi olmuştur. Sitoredüktif tedavi programlarında gördüğümüz yan etki ve şikayetler görülmemiş olup sadece 4 hastada rahatsız etmeyecek düzeyde bulantı, 1 hastada allerjik reaksiyon olarak kontakt dermatit gözlenmiştir.

Bu tedavi yöntemlerinden biri de düşük doz ARA-C uygulaması olup, yakın zamanlarda birçok araştırmacı tarafından, başarılı sonuçlar alındığı ve ANLL, MDS ve KML-B olgularının tedavisinde büyük kolaylıklar sağlanabileceği bildirilmektedir^{1,2,3}.

İşte bu tedavi yönteminin etkinliğini klinik olarak araştırmak amacıyla yapılan çalışmamızdaki tüm olgular tedaviyi çok iyi tolere etmişlerdir. En belirgin etki myelosupressif etkidir. Bu genellikle kan değerlerinde hafif bir düşmeyle birlikte olup hastaların sadece bir tanesinde (13 no'lu hasta) düşük doz ARA-C tedavisini kesmeyi gerektirecek düzeydedir. Bunun dışında 4 hastada çok hafif bulantı görülmüş, 1 hastada enjeksiyon yerlerinde kontakt dermatit görülmüştür. Tedavilerin çoğu hastane dışında

Tablo: III- Remisyon elde edilen hastaların remisyon süreleri ve çevre kanı hematolojik değerleri, remisyon elde edilme kür sayıları

Hasta No.	Remisyon Süresi	Kür Sayısı	LÖKOSİT		TROMBOSİT		HB		HTc		ERİTROSİT	
			T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
11. H.K	4 ay	3	2600	4200	46000	186000	7.0	13.2	24	49	2700000	4500000
15. İ.G	6 ay	2	4000	6000	50000	210000	8.0	12.6	25	40	2900000	4400000
18. H.D	3 ay	1	2000	8400	54000	160000	7.4	13.8	24	47	2600000	4500000
19. S.A	13 ay	1	1200	4400	40000	152000	10.2	12.6	37	41	3380000	4200000
21. R.S	12 ay	3	2200	4800	36000	210000	7.0	13.8	24	45	2100000	4200000
26. E.K	1.5 ay	2	1000	5600	42000	186000	6.4	8.0	21	30	200000	3100000
27. Z.S	6 ay	2	1800	6400	36000	224000	7.2	13.4	23	46	2400000	3500000
7. F.Ç	2.5 ay	1	3600	4500	34000	182000	8.0	8.4	26	29	3000000	3100000
8. F.Ç	2 ay	2	4200	7000	56000	320000	7.6	8.0	21	25	2800000	3200000

Tablo: IV- Remisyon elde edilen hastaların bazı hematolojik parametreleri

HASTA NO.	ÇEVRE KANI BLAST %		KEMİK İLİĞİ BLAST %		KEMİK İLİĞİ SELLÜLARİTESİ	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
7. F.Ç	15	-	41	5	Hiposellüler	Normosellüler
8. F.Ç	17	-	54	4	Hiposellüler	Hiposellüler
11. H.K	58	-	69	4	Hiposellüler	Normosellüler
15. İ.G	15	-	84	3	Hiposellüler	Hiposellüler
18. H.T	5	-	49	4	Hiposellüler	Normosellüler
19. S.A	20	-	80	3	Hiposellüler	Normosellüler
21. R.S	11	-	39	5	Hiposellüler	Normosellüler
26. E.K	24	-	64	4	Hiposellüler	Hiposellüler
27. Z.S	18	-	29	3	Hiposellüler	Normosellüler

Tartışma

ANLL, MDS ve KML akut blastik dönüşümlü olguların tedavisinde uygulanan mevcut protokollerin gerek komplikasyonlarının fazla ve ciddi oluşu, gerekse uygulama sırasında hastada yol açtığı rahatsızlık hissi ve tabii ki sonuçların yani remisyon elde etme ve bunun devam süresi ile toplam yaşam sürelerinin yetersiz oluşu nedeniyle umut verici olmayışı yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına ve uygulanmasına yol açmaktadır.

uygulanmış olup hastaların çoğu yaşamlarına aktif olarak devam etmişlerdir. Bu sonuçlar literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur¹⁻⁵.

ANLL'li vakalarımızın (6/21) % 28.6'sında tam remisyon sağlanmış olup, ortalama remisyon süresi 5.3 ay (3-13 ay) dir. Tam remisyon sağlanan 4 vaka TAD ile hiposellülarite gelişmiş fakat remisyon sağlanamamış, 2 vaka (15,21 no'lu hastalar) ilk tedavi olarak düşük doz ARA-C almış hastalardı. 1983'de Castaigne ve arkadaşları ANLL'li hastalarda Fransa'da yaptıkları çalışmada düşük

doz ARA-C ile % 57 tam remisyon sağlamışlardır⁹. 1984 yılında Tagawa ve arkadaşları 8 kromozom aberrasyonu olan ANLL'li bir hastada düşük doz ARA-C tedavisi ile 5 ay süren tam remisyon sağlamışlar ve in vivo olarak blastlarda olgunlaşmayı başlatıcı etki göstermişlerdir¹⁰. Aynı yıl Roberts ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 7 MDS'li hastanın 4'ünde geçici, ortalama 6 ay süreli (2-14 ay), kısmi remisyon elde etmişlerdir⁵.

1985'de Ganser ve arkadaşları 7 ANLL'li 4 MDS'li hastanın 5'inde tam remisyon elde etmişlerdir⁶.

Bizim hastalarımızla karşılaştırıldığında, tam remisyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu farklılığın sebebi hastalarımızın çoğunun relapslı ve TAD tedavisine dirençli olgular olması, bu çalışmalarda ise düşük doz ARA-C tedavisinin tüm olgularda ilk seçenek olarak kullanılmış olmasıdır. Ayrıca, ırk, bölge ve sosyo-ekonomik farklılıklar da remisyon oranlarındaki farka katkıda bulunabilir.

Bu konuda ülkemizde yapılan ilk çalışma, 1985 yılında İnceman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır ve 17 ANLL'li hastanın 9'unda tam remisyon sağlanmıştır¹¹. MDS'li 2 hastamızda remisyon sağlanamaması vaka sayımızın azlığı nedeniyle yorum yapmayı güçleştirir.

KML akut myeloblastik dönüşümlü 8 hastanın 3'ünde kısmi remisyon sağlanmıştır. Hastalarımızın hiç birisinde tam remisyon sağlanmamış olup ortalama kısmi remisyon süresi 20 aydır. Gallo ve arkadaşları tarafından KML'li akut blastik dönüşümlü bir hastada 6 hafta süreyle ARA-C 10 mg/m² 2x1 kullanılmış ve hastalık kronik faza sokulmuştur⁷.

Yine Waage ve arkadaşları tarafından KML'nin akselere fazında bulunan bir hastaya düşük doz ARA-C uygulanmış, 5 ay süren bir remisyon elde edilmiştir⁸.

Genellikle akut lösemilerde elde edilen tam remisyonun, lösemik hücre klonlarının normal hücre klonlarına, antilösemik ajanlarla sitoreduksiyonu sonucu sağlandığı kabul edilir. Diğer taraftan Sitozine Arabinoside dahil bazı kemoterapotik ajanların lösemik hücrelerin, fonksiyon gören olgun hücrelere değişimine yol açtığını gösteren in vitro çalışmalarda vardır^{4,10}.

Düşük doz ARA-C tedavisinin blastik hücrelerde proliferasyonu yavaşlatıp olgunlaşmayı başlatıcı etkisi olduğu gösterilmekle birlikte bunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır^{12,13}.

Sonuç olarak düşük doz ARA-C tedavisinin ekonomik ve kolay uygulanabilir olması, tedavi süresince ayaktan takip edilebilmeleri, tam remisyon elde edilemeyen hastalarda da yaşam kalitesini yükseltmesi nedeniyle agresif kemoterapi programlarının kontrendike olduğu hastalara güvenle uygulanabileceği kanaatine varılmıştır.

Doç. Dr. Osman MANAVOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Tel.: 4428400
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Mayer RO: Current chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with denovo acute myelogenous leukemia Semin, Oncol 14:384-396, 1987.
2. Harris AL, Grohove-Smith DG: Variation in sensitivity of DNA Synthesis to Ara-C in Acute myeloid leukemia. Br.O Haematol 45:371, 1980.
3. Baccarini M, Tura S: Differentiation of myeloid leukaemia cells: new possibilities for therapy, Br.O Haematol 42:485, 1979.
4. Inbal A: Atherapeutic Trial with lo-Dose Cytarabine in myelodisplastic syndromes and acute leukemia. Acta haematol 73:71-74, 1985.
5. Roberts OD: Low-dose Cytosine Arabinoside in the myelodysplastic syndromes and Acute Myelogenous leukemia. Cancer 56:1001-1005, 1985.
6. Ganser A: Low dose Cytosine Arabinoside in the treatment of Acute nonlymphoblastic leukemia and myelodysplastic syndromes. Seminars in oncology 12:2,3, 208-211, 1985.
7. Gallo H, John: Control of acute transformation in chronic granulocytic leukemia with low-dose cytosine arabinoside.
8. Schey SA, Greene ML: The blast crisis of chronic granulocytic leukemia: a new approach to treatment British Journal of Haematology 59:190-191, 1985.
9. Costaigne S, Daniel MI, Tilly H, Herait P, Degos L: Does treatment with Ara-C in low dosage cause differentiation of leukemic cells. Blood 62:85-4, 1983.
10. Tagawa M, Shibata J, Tomonoga M, Amenomori T, Voshida Y, Kuriyama K, Matsuo T, Sodamari N: Low-dose cytosine arabinoside regimen induced a complete remission with normal karyotypes in a case with hypoplastic acute myeloid leukemia with No.8-trisomy: in vitro and in vivo evidence for normal haematopoietic recovery Br.O Haematol 60:449-455, 1985.
11. İnceman S, Tangün Y, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Onat H: Akut nonlenfoblastik lösemi tedavisinde düşük doz sitozin arabinosid ile elde edilen sonuçlar. Ankara Tıp Bülteni, 7:61, 1985.
12. Sachs L: Annotation. The Differentiation of Myeloid Leukemia Cells: New Possibilities for Therapy, British Journal of Haematology, 40:509-517, 1978.
13. Baccarani M, Tura S: Correspondence. Differentiation of Myeloid Leukaemic Cells: New Possibilities for Therapy. British Journal of Haematology, 42:485-490, 1979.