

LÖSEMİDE HÜCRE KİNETİĞİ VE KEMOTERAPÖTİK UYGULAMA

Doç. Dr. Aydoğan ALBAYRAK*

Özet :

Son yıllarda lösemi konusunda yapılan araştırmalarda, hücre kinetiğinin tedavi yönünden büyük önem taşıdığı ortaya çıkmıştır. İlaçların hücre siklusundaki fazlar üzerine olan etkilerinin bilinmesi, onları ne sıklıkta kullanmak ve kombinasyonları nasıl yapmak gerektiği konularında bize faydalar sağlar. Hücrelerin kemoterapiye en duyarlı oldukları dönem mitotik siklus içinde oldukları dönemdir. Go fazındaki hücreler ise tedaviye en dirençli olanlardır. Bu günkü bilgilerimize göre tedavinin başarısı, Go fazındaki hücreleri mitotik siklusa en fazla sokabilecek ilaç veya ilaç kombinasyonlarının bulunup kullanılabilmesine bağlıdır.

Son onbeş yıl içinde, lösemi tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. Meselâ tedavi uygulanmayan akut lösemi vak'alarında ortalama ömür üç ay olduğu ve ancak nadir vak'alar altı ay kadar

yaşıyabildiği halde, çeşitli ilaç ve metodlarla bu gün ortalama ömür bir yılın üzerine çıkarılabilmektedir. Bu hastaların halen % 25 i bir buçuk yıl kadar yaşıyabilmektedir. Literatürde üç ve dört yıldan fazla yaşatılabilen vak'lara ait raporlara sıklıkla rastlamak mümkündür. Halen 5 yıldan fazla yaşatılan vak'a sayısı 200 dolaylarında olup, tamamen şifaya kavuşturulanlarda bir hayli vardır¹.

Bu ilerlemeler, yeni bazı ilaçların bulunması, yeni bazı tedavi rejimlerinin uygulanmaya başlaması ve bu hastalığın biolojik özellikleri hakkında bilgilerimizin kısmende olsa artmasına bağlıdır. Ayrıca bu hastalara sağlanan supportif tedavinin de başarımız üzerine etkisi çoktur.

Halen elimizde akut lösemi tedavisinde kullanılmak üzere yarım düzineden fazla ilaç vardır. Bunlar gerek tek başlarına, gerekse kombinasyonlar halinde olsun akut lösemi tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği Yöneticisi.

Bu ilâçlarla hastaların vücudundaki lösemik hücrelerin % 99,99'unu yok etmek mümkündür. Fakat bütün bu tedavilerin bize rakam olarak getirdikleri netice hücre sayısını 10^{12} den 10^8 e yani 1000.000.000.000 dan 100.000.000 a indirmiş olmaktadır. Bu geriye kalan yüz milyon hücre tedavide yüz yüze kalınan asıl problem olup, her an çoğalma potansiyeline sahip olmaları nedeni ile büyük önem şatırlar². Akut lösemilerde kesin şifanın imkân dahiline girmesi ancak bu yüz milyon hücrelerin öldürülmesi ile sağlanabilecektir. Bu, diğer bir deyimle hastanın lösemik hücrelerden tamamen arındırılması demektir.

Lösemi konusunda yapılan araştırmalar sırasında, bizim lökositlerin çoğalma ve «hücre siklusu» özellikleri hakkındaki bilgilerimizde de ilerlemeler olmuştur. Bu hastalık artık beyaz hücrelerin ister miyeloid, ister lenfoid olsun hızlı ve azgın bir çoğalması şeklindeki basit bir tanımlamanın çok dışına çıkmıştır. Bilhassa akut lösemilerdeki durumu hücre çoğalması yönünden «Bölünen hücrelerin jenerasyon zamanındaki kısalma» şeklinde tanımlamak eksik ve yanlışır.

Burada, normal ve lösemik hücreler arasındaki «Jeneratif dinamizm» farklarını anlatmadan önce «Hücre siklusu» kavramı üzerinde kısaca durmakta fayda vardır. Lökosit kinetiğine ait bilgilerimiz, 3 HT nin (Tritiumlanmış timidin) bu hücreleri DNA sentezi fazında spesifik olarak işa-

retlemek amacı ile kullanılmasına başlandıktan sonra bir hayli aydınlığa kavuşmuştur.³ Bu madde I. V. olarak injekte edildikten sonraki ilk 20 dakika içinde DNA sentezi fazında bulunan hücrelerin nukleuslarına inkorpore olur. Bundan sonra da hücre dışına çıkmız ve mitoz sırasında hasıl olan yavru hücrelere paylaşılır. Böyle işaretlenmiş olan hücrelerin geçirdikleri evrimler, seri halinde kan ve kemik iliği örnekleri alınarak otoradyografik olarak takibedilir. Bir popülasyon içindeki DNA sentezi yapan hücrelerin yüzde nisbetleri, örneği 3 HT ile işaretlendikten sonra inkübe ederek ve sonra işaretlenmiş hücrelerin sayısını tayin için otoradyograflar hazırlayarak öğrenilir. Bu şekildeki çalışmalar bölünen hücrelerin mitatik suklu-sunda 4 ayrı fazın bulunduğunu göstermiştir. Bunlar G_1 , S, G_2 ve M fazlarıdır (Şekil: 1).

1. G_1 Fazı : Mitozun sonu ile DNA sentezinin başlaması arasında geçen dönemdir. Ortalama 30 35 saattir,

2. S Fazı : DNA sentezinin, nukleer DNA replikasyonunun yapıldığı dönemdir. G_1 in sonunda, G_2 nin başına kadar geçen süre olup ortalama 20 saattir.

3. G_2 Fazı : S fazının sonu ile M fazının başlangıcı arasındaki dönemdir. Bu dönemde ne gibi olayların meydana geldiği pekiyi bilinmemektedir. Ortalama iki saat sürer.

4. M Fazı : Mitoz olayının

KOMPARTIMAN D

Hücrelerin Lizis, rezorbsiyon v.s. gibi nedenlerle ölmesi

KOMPARTIMAN A

Bölünme yapan lösemik hücreler

KOMPARTIMAN B

Bölünme gücü gelip geçici olarak durmuş olan hücreler. (uzun veya çok uzun G_1 yahut G_0 fazları)

KOMPARTIMAN C

Çoğalma gücünü döñüşsüz olarak kaybetmiş olan hücreler

Kemoterapötik ajanlara çok duyarlı.

Kemoterapötik ajanlara kısmen veya tamamen duyarlı

Tedavi yönünden pratik önemi yoktur

SEKİL 2: Lösemik hücrelerin çoğalma yönünden davranışları ve bunun tedaviye duyarlılıkla ilişkileri.

meydana geldiği dönem olup ortalama süresi iki saattir.

Bütün bir siklusun tamamlanması için geçen zamana «jenerasyon zamanı» denir ve bir mitozun başından bir sonraki mitozun başına kadar geçen zaman olarak ölçülür³.

Çoğalan hücre popülasyonları içinde, o anda istirahatte olup, proliferasyon fonksiyonu yönünden aktivite göstermeyen, fakat uygun uyarımlar sonucunda mitotik sıklusa girebilen, yani çoğalmaya başlayan hücreler vardır ki, bunlar Go fazında olarak kabul edilir. «Dormant Cells», yani uyuyan hücrelerde denilen bu dinlenme durumunda ki hücrelerin hızlı bir şekilde mitotik sıklusa girmesi olayı, hücre kinetiğinde «recruitment» olarak adlandırılır. Tam ve eşit anlamda olmamakla beraber biz bunu türkçeye «katılım» şeklinde çevirebiliriz³.

✕ Killiğinde, normal miyeloid ana hücreden olgun granulositin oluşumuna kadar geçen süre ortalama 1 ile 3 gün arasındadır. Olgunlaşan hücreler, killiğinde aşağı yukarı 2-3 gün daha kalır ve «olgun granulosit» rezervi»ni teşkil ederler. Killiğindeki ana hücrelerin sadece belirli bir fraksiyonu aktif proliferasyon durumundadırlar. Rezervdeki hücrelerin periferik kana geçişleri ise killiğinin iyi anlaşılmamış bir özelliği olan ve «K. iliği bırakım mekanizması» diye türkçeye çevirebileceğimiz «B. Marrow release mechanism» in kontrolü altındadır Normalde, killiğinden çevre

kanına dakikada 8×10 granulosit geçer. Bu hücrelerin çevre kanında yarılanması için geçen zaman, yani $t_{1/2} = 6,6$ saattir. Dokulara girmek üzere vasküler sistemi terkeden granulositler, tekrar sirkulasyona katılmak, üzere intravaskular kompartımana geçemezler⁴.

Lenfasit kinetiğinde durum da değişiktir. Bunlar lenf düğümlerinde meydana getirilir ve hem de küçük lenfatik damarlarla sistemik kan dolaşımına geçerler. Puktus torasikustan sistemik kan dolaşımına saatte ortalama 100 cc lik bir lenf akımı vardır. Bu lenf içindeki hücre sayısı mm^3 te 2000 ile 20 000 arasındadır. Bu hücrelerin % 10 ile 20 si büyük lenfositler olup DNA sentezi döneminde yani S fazındadırlar⁵.

Akut lösemilerde I.V. olarak 3 HT verildikten sonra çeşitli yerlerden alınan K. iliği örneklerin incelenmesinde, ilacın dağılımının ve proliferatif aktivitenin her tarafta hemen hemen aynı olduğu görülmüştür. Bununla beraber periferik kandaki lösemik, hücrelerin 3 HT ile işaretlenme indeksleri pek düşüktür ve bunlar primer olarak çoğalan popülasyon değildir.

K. iliğindeki lösemik hücreler morfolojik olarak üniform değildirler. Bunlar büyük ve küçük lösemik hücreler şeklinde iki gruba ayrılabilirler. İri hücreler çoğalan, ve küçük hücreler de dinlenme durumun da olan yani Go fazındaki «Dormant» hücreleri temsil ederler. 3 HT nin I.V. enjeksiyonun-

dan sonra, sadece ince bir nukle-
ar kromotin ağı olan iri blast ha-
lindeki hücrelerin işaretlenebildiği
görülmüştür. Yani bu iri hücreler
o anda S fazında olup aktif DNA
sentezi yapan hücrelerdir. Bundan
sonra bu hücrelerin bir veya iki
defa bölündükleri bilinmektedir.
Daha sonra küçülür ve prolifera-
tif aktivitelerini durdurarak Go
dönemindeki istirahat eden löse-
mik hücreler halinde gelirler.
Bunlar daha koyu ve kaba bir
nuklar kromatine sahiptirler.⁶

Gavosto ve arkadaşlarının göz-
lemleri «ÇOĞALMA YAPAN LÖ-
SEMİK HÜCRE KOMPARTIMA-
NI'nın kendi kendini devam etti-
ren bir sistem olmadığını göster-
miştir. Bu kompartımana kaynak
teşkil eden ana hücrelerin, yani
«Stem Cell» lerin Go fazında ya-
ni dinlenme durumundaki küçük
hücreler papulasyonu olduğu he-
men hemen kesindir.

Lösemnin ilk tanısını takiben
ölçülen proliferatif aktivite, hec-
me sırasındaki proliferatif aktivi-
teden çok azdır. Buda populasyo-
nun kitlesi arttıkça proliferatif
aktivitesinin azaldığını göstermek-
tedir. Lösemik hücrelerin prolife-
rasyonlarını hangi mekanizmalar-
ın kontrol ettiği henüz anlaşıla-
bilmiş değildir. Bu hücrelerde ba-
zı kontrol mekanizmalarına karşı
verilen cevaplar tıpkı normal lö-
kositlerde olduğu gibidir. Meselâ
lösemik hücrelerin mitotik indeks-
lerindeki günlük ritim normal lö-
kositlerinkine çok benzer⁷.

Lösemik hücrelerin «HÜCRE
SİKLUSU ÖZELLİKLERİ» hak-

kındaki bilgilerimiz tam ve yeter-
li değildir. Fakat bir çok araştır-
maların sonucunda saptanmış o-
lan bazı kesin bulgular vardır.
Bunlar şunlardır :

1. Lösemik hücrelerin «Hücre
Jenerasyon Zamanı» normal, ya-
da normalden biraz uzundur.

2. Blast halindeki hücrelerin
çoğu bölünmeyen (Go) yada çok
uzun bir G₁ fazında olan hücre-
lerdir.

3. Lösemik hücrelerin intra-
vasküler kompartımandaki kalış
süreleri normalden uzundur.

Burada lösemiye, bir zamanlar
Dameshek'in tarif etmeye çalış-
tığı gibi, «Büyük çoğunluğu aktif
proliferasyon göstermeyen bir çok
hücresinin akümüle olduğu bir has-
talık» şeklinde tanımlayabiliriz.
Bu, çoğalma durumunda olmayan,
yani daha doğrusu «ÇOĞALMA
YAPMIYAN KOMPARTIMAN»
içinde bulunan hücreler ya steril-
diler yahut çok uzun bir G₁ veya
Go fazındadırlar². Bu son durum-
da yani Go fazındaki hücreler uy-
gun şart ve uyarımlar sonucunda
proliferasyon başlayabilirler. Nor-
mal ve lösemik hücreler arasında-
ki genel dinamik fark birincide
hücre prodüksiyonu ile hücre ölü-
mü arasında bir denge, ikinci du-
rumda ise, prodüksiyon lehine bir
dengesizlik şeklinde olduğuna ve
her iki haldede hücre jenerasyon
zamanları arasında önemsenecek
bir fark bulunmadığına göre löse-
middeki hücre artışları ancak şu
yollarla açıklanabilir:

1. Çoğalma yapan komparti-

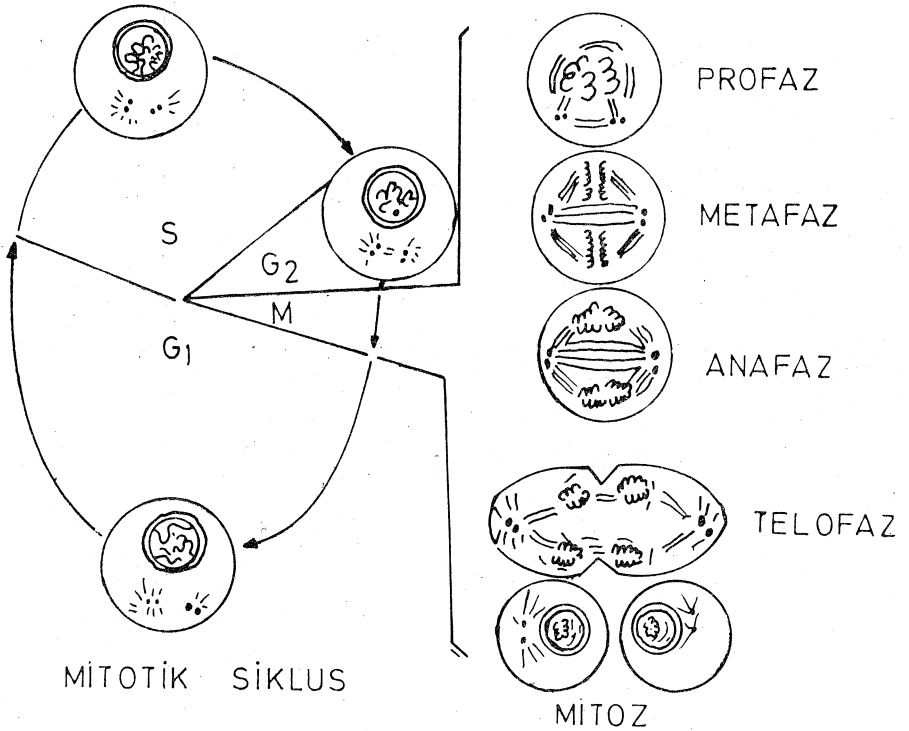
mana birim zamanda sokulan lösemik hücrelerin sayısı, normal lökosit kolonisininkinden fazladır.

2. Lösemik hücrelerin ölüm ve resorbsiyon hızlarında rölâtif azalma vardır.

3. Her iki faktör beraber çalışmaktadır.

Lösemik hücreleri, çoğalma özellikleri yönünden A, B, C ve D diye dört kompartımana ayırmak mümkündür. Kompartıman A da bölünme yapan lösemik hücreler, kompartıman B de bölünme yapma gücü gelip geçici olarak durmuş olan ve her an için kompartıman A ya dönebilen hücreler, kom-

partıman C de de çoğalma gücünü dönüşsüz olarak kaybetmiş olan hücreler vardır. Kompartıman D hücrelerin lizis ve rezorbsiyon gibi nedenlerle kaybolduğu bölümü temsil eder şekil II. Bu şekildeki bir gruplamada, hemopoetik ana hücrelerin yani «Stem cell» lerin en çok kompartıman B de ve az olarakta kompartıman A da bulunacakları, buna karşılık kompartıman C de sadece olgunlaşmış, bölünme ve çoğalma gücü kaybetmiş, yani steril duruma gelmiş hücrelerin bulunacağı anlaşılar. Şekil: 3 ten anlaşılabileceği üzere organizmadaki total lökosit sayısı veya ölümünü besleyen yegâne kaynak, kompar-



SEKIL 2 : MITOTİK SIKLUSUN FAZLARI

tıman A dır. Bu kompartımanlardan her birine düşen hücre miktarı, tedavi yönünden, büyük önem taşır. Hastalığın lösemik hücre völümü bakımından şiddeti, kompartıman, A da yapılan hücre miktarı ile, kompartıman D içinde kaybedilen hücre miktarı arasındaki farka bağlıdır. Yani kompartıman A daki yapım daha fazla olduğu müddetçe, lösemik durum devam edecek, buna karşılık Kompartıman A = kompartıman D durumu sağlanınca lösemik durum kaybolacaktır. Yani «Remisyon indüksiyonu» hali, D yoluyla olan kaybın A yoluyla olan yapıma ulaşmasıyla mümkündür².

Neoplastik hastalıklardaki hücre kinetikleri konusunda yapılan bir çok çalışma ve gözlemlerle elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir :

1. Tümör kitlesi ne kadar büyük ise tümörün «iki misli olma süresi» o kadar uzundur.

2. Hastalık ne kadar ilerlemiş ise kemoterapiye cevap verme ihtimali de o kadar azdır.

3. Tümörün, tedaviye başlandığı sıradaki «iki misli olma süresi» ile kemoterapiye alınan cevap arasında zıt bir ilişki vardır. Yani tümörün iki misli olaması için gereken zaman ne kadar uzun ise tedaviye alınan cevap o kadar azdır.

4. Thymidine indeksi ile kemoterapiye duyarlılık arasında direkt bir ilişki vardır. Yani bu indeks ne kadar yüksek ise tedaviye alınan cevapta o kadar iyidir⁸.

5. $TG_1 + TM + TG_2$ toplam süresi ile kemoterapiye duyarlılık arasındaki ilişki zıddır.

Buraya kadar açıklanmaya çalışılan hususların ışığı altında; kematolojik ve klinik olarak tam remisyon elde ettiğimiz bir vak'adaki durumu şu şekilde ifade edebiliriz: Kompartıman A = Kompartıman D dengesinin sağlanmış olması. Bu denge genellikle şu yollarla sağlanabilir:

1. Kompartıman A daki hücreleri öldürmek
2. Kompartıman A daki hücreleri kompartıman B ve C ye aktarmak.
3. Her iki hali beraberce meydana getirmek.

Fakat bu, ideal ve kesin bir tedavi şekli olmaktan uzaktır. Çünkü, daha önce de belirtildiği gibi kompartıman B deki hücreler hayattadırlar, kemoteropötik ajanlara dirençlidirler ve her an için kompartıman A ya dönebilme güçleri vardır. Bu da hastalığın nüks etme potansiyeline sahibolduğu anlamına gelir. O halde daha kesin tedavi taktikleri neler olabilir? Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Kompartıman A daki bütün hücreleri kompartıman B ye itmek ve onları orada tutmak veya kompartıman C ye aktarmak,

2. Daha ideal olarak kompartıman A ve B deki bütün hücreleri kompartıman C ye sevk etmek. Burası steril kompartıman olduğundan hücreler mutlaka ölüme mahkumdurlar,

3. Kompartıman A ve B deki hücreleri (10^4 - 10^6) gibi minimal bir seviyeye indirdikten sonra, onları kendi kompartımanları içinde, immunoterapi ile yok etmek.

İLAÇLARIN HÜCRE PROLİFERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ :

Halen lösemi tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu en çok mitotik siklustaki, bilhassa DNA sentezi dönemindeki hücrelere etkilidirler. İstirahattaki hücreler üzerine etkileri, eğer var ise, minimaldir. Bu hücreler ancak mitotik sıklusa girdikten sonra ilaçlara duyarlı duruma gelirler.

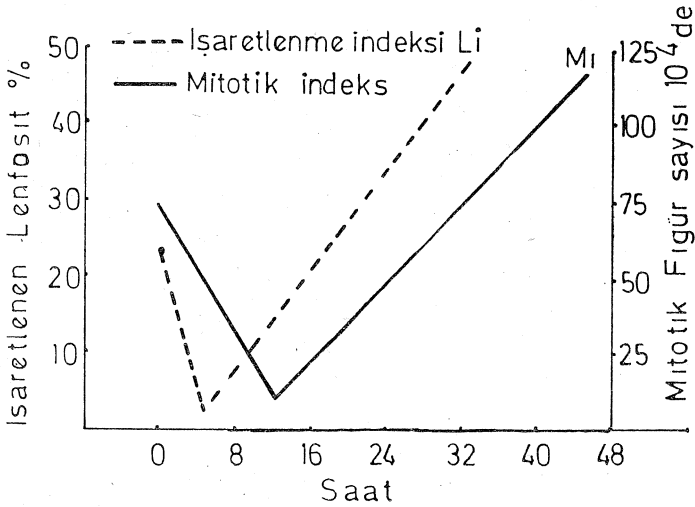
Mevcut kemoterapötik ilaçları en etkili bir şekilde kullanabilmek için onların K. iliğindeki mitotik aktivite gösteren hücreler üzerine olan etkilerini iyi bilmek gerektir. Burada hücrelerin çoğalmaları, yani proliferatif akti-

viteleri ve ilaçlardan ne şekilde etkilendikleri başlıca üç yolla ölçülür³:

1. Mitotik figürlerin sayımı
2. DNA sentezi yapan hücreleri 3 HT veya tritiumlu deoksiuridin ile işaretlemek.
3. K. iliği aspirasyon materyelini santrifüje edip lökosit tabakasının kalınlığının ölçmek.

CYTOSİNE ARABİDOSİDE :

Bu ilacın kg başına 5 mg olarak verilmesinden sonraki ilk 4 saat içinde Lİ % 25 ten çok aşağı değerlere iner ve daha sonraki 24-96 saat zarfında tedricen artarak ilacın verilmesinden önceki değerlerin iki misline çıkar. Aynı şekilde Mİ teki düşme Lİ tekinden daha sonra olup, Mİ artışı da Lİ artışından daha sonra vuku bulur (Şekil III)^{3, 10}. Bu sonuçlara göre;



ŞEKİL 3 : CYTOSİNE ARABİDOSİDE İN VİVO Lİ VE Mİ LER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

1. Cytosine arabinoside in primer in vivo etkisi DNA sentezini inhibe etmektedir.

2. Bu ilaç hücreleri mitotik siklusun S fazında senkronize etmektedir.

3. Bu etkiler en bariz olarak lenfoblastlar ve eritroid prekürsörler üzerinde görülür.

METHOTREXATE : Etkileri Cytosine Arabinoside inkine çok benzer. Yani :

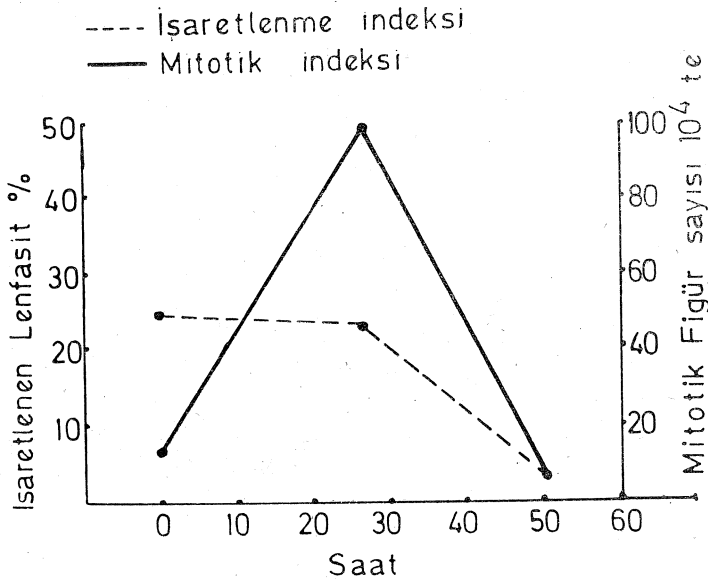
1. DNA sentezini inhibe eder
2. Hücreleri mitotik siklusun S fazında senkronize eder.

VİNCERİSTİNE : Hastalara kg başına 0,075 mg vincristinin I.V. olarak enjeksiyondan sonra su in vivo bulgular tesbit edilir:

1. Mitotik indeksi gittikçe artarak 24 saatte azamiye ulaşır. Bu da bu ilacın hücrelerde mitozu durdurduğunu gösterir.

2. İlk 48 saatte Lİ te bir değiş-

me olmaz. Fakat bu andan itibaren şiddetli bir düşüş başlar. Bu düşüş hücrelerdeki mitotik inhibisyonla ve onların bu fazda bloke edilmeleri ile açıklanamıyacak kadar şiddetlidir. Bu durum şu şekilde açıklanmak istenmiştir: Mitotik siklustaki hücreler M fazında tutulur. Bu arada G₁ fazındaki hücreler 30-35 saatlik bir müddetle S fazına girmeye devam ederler ve dolayısı ile Lİ te değişme olmaz. Fakat G₁ fazındaki hücreler bitince artık S fazına girecek hücre kalmaz. Yani Vincristine Go fazındaki hücrelerin siklusa girmelerini önler. Bu durum in vitra olarak şu testle gösterilebilir: PHA lı lenfosit kültürlerine vincristine ilâve edilirse blastogenez meydana gelmez. Bu da Go fazındaki küçük lenfositlerin mitotik siklusa girmelerinin önlendiğini gösterir (Şekil: 4)⁹.



ŞEKİL 4 : VİNCİSTİNİN İN VİVO Lİ VE MİLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

KORTİKOSTEROİDLER : Bu ilacın verilmesinden sonra şu in vivo bulgular tesbit edilir :

1. Lİ tedricen düşerek 24 saat içinde asgariye iner ve bu saatten sonra tekrar yükselmeye başlar. (Şekil: 5).

2. Mitotik figürlerde aynı şekilde azalır fakat azalma 48 saat devam eder.

3. K. iliği sellülaritesinde ve santrifüje edildiğinde meydana gelen beyaz hücre tabakasında bari azalma görülür.

4. Hücrelerin aldığı 3 HT miktarında azalma yoktur.

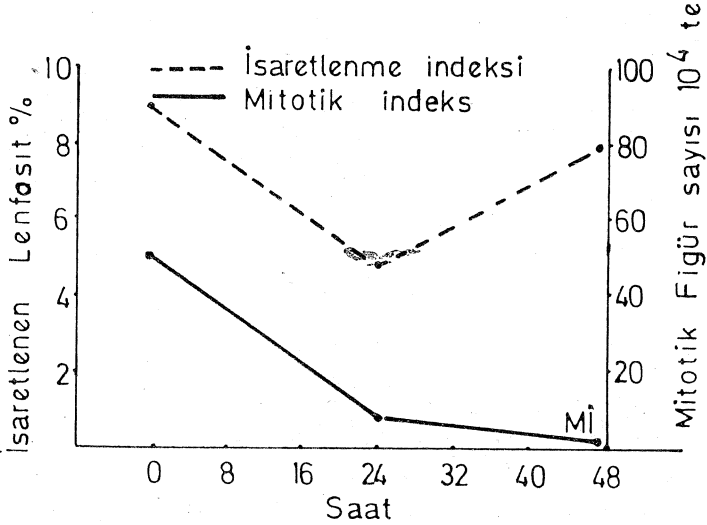
Bunlardan çıkarılacak sonuçlar şunlardır :

a — Kortikosteroidler hücreler üzerine litik etki gösterirler,

b — Hücrelerin S fazına, yani DNA sentezi fazına girmelerini önlerler,

c — Hücrelerin DNA sentezi yapmalarını etkilemezler.

Kortikosteroidler bilhassa lenfositler üzerinde gösterdikleri bu etkileri, myeloblastlar üzerinde gösteremezler³.



ŞEKİL 5 HİDROKORTİZONUN İN VİVO Lİ VE Mİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

L — ASPARAGINASE : Tıpkı kortikosteroidler gibi etki ederler, yani :

1. Hücrelerin G₁ fazından S fazına girmelerini önler,

2. Hücreler üzerine litik etki gösterirler³.

SİKLOFOSFAMİD : Etkileri şu şekilde özetlenebilir :

1. DNA sentezinin inhibisyonu,

2. Hücrelerin mitoz döneminde durdurulması,

3. Hücrelerin DNA sentezi fazına girmesinin önlenmesi,

DAUNORUBİCİNE : Etkileri şunlardır :

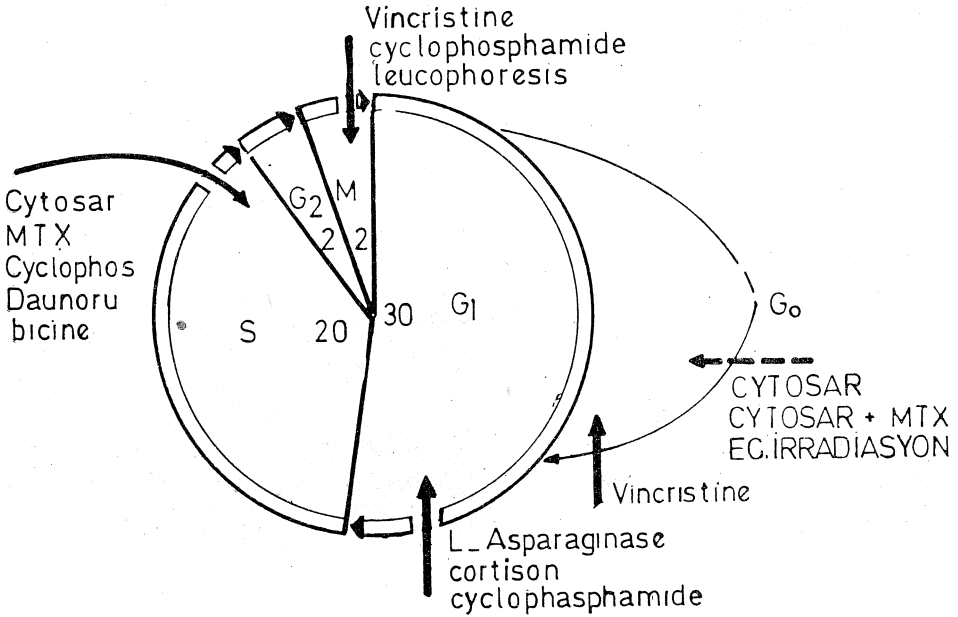
1. Miyeloblastlar üzerine sitidal etkisi vardır.

2. Bilhassa DNA sentezi dönemindeki hücreler üzerine etkilidir.

SONUÇ :

Yapılan çalışmalar, lösemi tedavisinde kullanılan ilaçların bir çoğunun başlıca etkilerinin mitotik siklustaki fazlar üzerine olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaların ortaya çıkardığı diğer bir gerçekte şudur: Hücrelerin mitotik siklustaki birbirini takibeden fazlar boyunca ilerlemeleri bu fazlar arasında sürekli bir ilginin varlığını devam ettirecek şekilde-

dir. Bu nedenle hücrelerin bu fazlardan birinde bloke edilmeleri veya yavaşlatılmaları, onu takibeden diğer fazlarda da değişikliklere sebep olur. Bu yüzden, primer olarak mitotik siklus üzerine etkide bulunan iki veya daha fazla ilacın simultane olarak uygulanması onların etkilerini sınırlandırabilir. Meselâ Cytosine Arabinaside ile Methotrexate i aynı anda yani simultane olarak kullanmak lüzumsuzdur. Çünkü bu her iki ilaçta DNA sentezini inhibe ederler. Aynı şekilde DNA sentezini inhibe eden bir ilaçla birlikte Vincristini aynı zamanda kullanmak doğru olmaz, çünkü öteki ilacın DNA sentezi döneminde inhibe edip alıkoyduğu hücreler bu şekilde vincristinin etkisinden korunmuş olurlar (Şekil: 6).



ŞEKİL 6 : KEMOTERAPÖTİK AJANLARIN MITOTİK SIKLUSTA FAZLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu sonuçlara göre tedavide hiç değilse teorik olarak daha etkili bazı metodların uygulanabileceği düşünülebilir. Meselâ hücrelerin, önce mitotik siklustaki bazı fazlarda senkronize edilmeleri ve bilâhare bu faz üzerine etkili diğer bir ilaçla öldürülmeleri mümkün olabilir. Bu durum Cytosine Arabinoside, Vincristine ve MTX ile yapılan tedavilerde gösterilmiştir. Meselâ, A.L.L. de, Vincristine veya MTX maksimal senkronizasyon sırasında ikinci ilaç olarak verilirse daha fazla hücre öldürmek mümkün olmuştur.

Yine, kısmen teorik olmakla beraber, diğer önemli bir hususta şudur: Elimizdeki antilösemik ilaçların Go fazındaki hücreler üzerine etkileri ya hiç yok, yada pek azdır. İlk teşhis edilen vak'alarda ulu orta tedaviye başlanırsa bu hücreler Go fazından çıkmaksızın ilaçlara rezistan duruma geçer ve bir daha da onları öldürmek mümkün olmaz. Bu nedenle hastalık tanımlanır tanımlanmaz, tedavide yapılacak ilk iş, eğer mümkün ise, bu hücreleri

Go fazından G_1 fazına aktarmaya çalışmak, yani recruitment yapacak güce sahip ilaçlar vererek bu fazdaki hücreleri minimal miktara indirmektir. AGL de bu sadece Cytosine Arabinoside ile, ALL de ise önce cytosine Arabinoside ile senkronizasyon ve daha sonra vincristine ve M TX tatbiki ile sağlanabilmiştir.

O halde lösemi tedavisinde, mevcut bilgilerimize göre uygulanacak en etkili metod ne olabilir: Bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. Go kompartımanındaki hücrelerin mümkün ise hepsini G_1 fazına aktarmak,
2. Hücreleri mitotik siklustaki belli bir faz'da senkronize etmek,
3. Senkronize edilmiş, hücreleri sensitif oldukları diğer bir ilaçla öldürmek.
4. Geriye kalan minimal miktardaki (10^1 - 10^6) lösemik hücre popülasyonunu immunoterapi ile yok etmeye çalışmak.

SUMMARY

It became evident in recent years that the cell kinetic is one of the most important subjects in regard to therapy of leukemia.

To know the effects of chemotherapeutics on the phases of cell cycle is quite helpful to determine in which frequency they should be given and what sort combinations are rational. The

leukemic cells are most vulnerable to chemotherapeutics when they are in mitotic cycle. However, the cells in Go phase are very resistant to drugs. According to our present knowledge the success of treatment is dependent on our capability to find and use drugs or drug combinations being most potent on recruitment.

+ 15 - Schiffer L.M.: Kinetics of Chronic Lymphocytic Leukemia. Series Haematol. 1:3, 1968.

LITERATUR

- + 1. Burchenal, J.H.: Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumor, Cancer 21: 595-599, 1968.
- + 2. Howard E. Skipper and Seymour Perry. Kinetics of normal and Leukemic Leukocyte Populations and Relevance to Chemotherapy. Cancer Research 30, 1883-1897, June 1970.
- + 3. Beatrice C. Lampkin, Nancy B. Mc Williams, and Alvin M. Mauer.: Cell Kinetics and Chemotherapy in in Acute Leukemia, Seminars in Hematology, Vol 9 No 2 (April) 1972.
- + 4. Craddock, C.G., Jr., Perry, S., Ventzke, L.E. and Lawrence, J.S.: Evaluation of marrow Granulocytic Reserves in Normal and Diseases States. Blood, 15: 840-855, 1960.
- + 5. Perry, S., Irvin, G.L., III. and Whang, J. Studies of Lymphocyte Kinetics in Mann. Blood, 29: 22-28, 1967.
- + 6. Gavosto, F., Pileri, A., Bachi, C and Pegoraro, L.: Proliferation and maturation defect in acute leukaemia Cells. Nature (London) 203: 92, 1964.
- + 7. Lampkin, B.C., and Mauer, A.M.: Variation of proliferative activity in leukemic cell populations of patients with acute leukemia, J. Clin. Invest, 46: 1356, 1967.
- + 8. Skipper, H.E. Kinetic Behavior versus Response to Chemotherapy. Proceedings of the CCORC Symposium on the Prediction of Response to Cancer Therapy, held in Williamsburg, Va, February 19-21, 1970.
- + 9. Mc Williams, N.B., Mauer, A.M., and Lampkin, B.C.: Dose dependent vincristine effects. Clin. Res. 19: 494: 1971.
- + 10. Beatrice C. Lampkin, Takeshi Nagae, and Alvin M. Mauer.: Synechronization and Recruitment in Acute Leukemia, The Journal of Clinical investigation, Volume 50, 1971.
- + 11 - Presscott, D.M.: Regulation of cell Reproduction Cancer Res. 28:1815, 1968
- + 12 - Bruce, W.R., B.E. Meeker, and F.A. Valeriote: comparison of the sensitivity of Normal Hematopoietic and Transplanted Lymphoma Colony-Forming cells to chemotherapeutic Agents Administered in vivo J. Nat. cancer inst. 37: 233, 1966
- + 13 - Laster, W.R., Jr., et al: Success and Failure in the Treatment of Solid Tumors, II. Kinetic Parameters and cell cure of Moderately Advanced Cancer 755. Cancer Chemother Rep 53: 169, 1969
- + 14 - Killmann S-A et al: Return of Human Leukemic myeloblasts from blood to Bone marrow. 223 Acta Med. Scand 189: 137, 1971