

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE STANDART TEDAVİ PROTOKOLÜ İLE SAĞLANAN KOMPLET REMİSYON ORANI VE BU ORANI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Serkan GÜVENÇ*, Günçag DİNÇOL*, Yüksel PEKÇELEN*, Tanju ATAMER*, Deniz SARGIN*, Murat DİLMENER**

ÖZET

Sitozin-arabinozid ve antrasiklinden (daunorubisin veya idarubisin) oluşan standart remisyon-indüksiyon tedavi protokolleri ile akut myeloid lösemide (AML), %60-70 oranında komplet remisyon bildirilmektedir. Bu çalışmada, Hematoloji servisimizde yatan erişkin AML'li hastalarda, standart remisyon-indüksiyon tedavisi ile elde edilen komplet remisyon oranı ve bu oran üzerine etkili faktörler değerlendirildi. Yaşları 16-73 arasında değişen 218 hasta çalışmaya alındı. Standart remisyon-indüksiyon tedavisi ile 156 (%71.6) hastada komplet remisyon elde edildi. 34 hasta (%15.6) tedaviye cevapsız iken, 28 hastada (%12.8) tedavinin ilk ayında ölüm görüldü. Komplet remisyon sağlanan olguların 117'sinde (%75) bir kür, 39'unda (%25) ise iki kür standart tedavi ile komplet remisyon sağlandı. Standart remisyon-indüksiyon tedavisinde, 169 olguya (%77.5) daunorubisin (DNR), 49 olguya (%22.5) ise idarubisin (IDA) uygulanmıştır. DNR uygulanan olgularda komplet remisyon oranı %70.4 iken, IDA uygulanan olgularda %75.5 bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında, komplet remisyon sağlama açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.46). Splenomegali varlığı, tedavi öncesi lökosit sayısı ve Laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyinin yüksek olması, kemik iliğinde dishematopoez bulgularının olması komplet remisyon oranını azaltan faktörler olarak bulundu. Sonuç olarak, erişkin AML'li hastalarda elde ettiğimiz komplet remisyon oranı, dünya standartları ölçüsündedir ve bu tedavi protokolleri standart tedavi olarak uygulanmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, komplet remisyon, standart tedavi.

SUMMARY

Complete remission rates and factors that influence the complete remission rates with standard therapy protocols in acute myeloid leukemia. Complete remission (CR) induction rates achieved by standard remission-induction protocols including cytosine arabinoside (Ara-c) and anthracyclines (daunorubicine or idarubicine) have been reported to be 60-70% in acute myeloid leukemia (AML). We evaluated the CR rates and factors that influence the rates which were obtained by standard remission-induction protocols in our hematology clinic. The number of the patients studied was 218 and their ages ranged from 16 to 73. CR was achieved in 156 patients (71.6%). Thirty four patients (15.6%) were unresponsive, and 28 patients died in the first month of treatment. CR was achieved in 117 patients (75%) with one course of treatment and in 39 patients (25%) with two courses. Daunorubicine (DNR) was used in 169 patients (77.5%) and idarubicine (IDA) in 49 (22.5%) as anthracycline. CR was 70.4% with DNR and 75.5% with IDA. CR rates were inversely correlated with the presence of splenomegaly, high leukocyte counts, high LDH levels and findings of dishematopoiesis. In conclusion our CR rates in patients with AML were compatible with results reported in the literature and these chemotherapy protocols remain to be the standard therapy for AML.

Key words: Acute myeloid leukemia, complete remission, standard therapy.

GİRİŞ

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğinde miyeloid seri hücrelerinin maturasyonlarındaki duraklama sonucu artan olgunlaşmamış (blastik) hücrelerin kemik iliği, çevre kanı

ve diğer dokuları istila etmesi ile karakterize, tedavisiz bırakılırsa haftalar ve aylar içinde ölümlü sonlanan malign bir hastalıktır. Yeni tedavi yaklaşımları ve destek tedavilerindeki (antibiyotikler, transfüzyonlar

Mecmuaya geldiği tarih: 20.02.2002

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

vb.) gelişmeler sonucunda, 1960'lı yıllarda %20' nin altında olan uzun dönem hastaliksız sağ kalım oranı, 1990'lı yıllarda %40'lara ulaşmıştır (8). Tüm bu gelişmelere rağmen AML, ölümcül hastalıklar listesinde halen en üstlerdeki sırasını korumaya devam etmektedir.

AML tedavisinin ilk basamağı olan remisyon-indüksiyon tedavisinde halen tüm dünyada, 1960'lı yıllarda çalışmalarına başlanan ve 1970'li yılların başlarında klinik uygulama alanına giren, sitozin arabinozid ve daunorubisinden oluşan tedavi protokolü uygulanmaktadır (12). Bu standart tedavi ile hastaların %60-70'inde komplet remisyon elde edilmektedir (6). Son yıllarda daunorubisin yerine benzer bir antrasiklin olan idarubisin uygulanması ile daha yüksek oranlarda komplet remisyon oranları bildirilmiştir (3).

Bu çalışma, 1993-2000 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı servisimizde yatan ve AML tanısı konarak standart remisyon-indüksiyon tedavisi uygulanan 218 hastanın komplet remisyon oranlarını belirlemek amacıyla yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile prognostik faktörler ayrı ayrı değerlendirildi ve remisyon girme süreleri, komplet remisyon oranları değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

1993-2000 yılları arasında İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Ana Bilim Dalı servisinde AML tanısı ile yatan, daha önce tedavi görmemiş, yaşları 16-73 arasında değişen, remisyon-indüksiyon tedavisi olarak sitozin arabinozid ve daunorubisin veya idarubisin uygulanan 218 hasta çalışmaya alındı. Hastaların başvuru şikayetleri, tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan remisyon indüksiyon tedavisi, komplet remisyon oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların şikayetleri ve fizik muayene bulguları (solukluk, kanama bulguları,

ateş, hepatosplenomegali, lenfadenomegali, diş eti hipertrofisi, sternal hassasiyet, cilt tutulumu ve nörolojik defisit) belgelendi. Tedavi öncesi laboratuvar bulgularından şunlar değerlendirmeye alındı: Tam kan sayımı, serum laktat dehidrogenaz düzeyi, elektrolitler, ürik asit, kalsiyum, fosfor. AML tanısı FAB kriterlerine göre kondu (2). Tüm olgularda, periferik kan ve kemik iliği aspirasyonu örneklerindeki blastik hücrelerin morfolojisi, May-Grünwald-Giemsa metoduyla boyanarak, ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Ayırıcı tanı için aynı örnekler, peroksidaz boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. De novo AML, tanıdan 2 ay öncesine kadar herhangi bir hematolojik hastalık saptanmamış olgular olarak tanımlandı. Myelodisplastik sendrom (MDS) veya kemoterapotiklere bağlı sekonder AML'li olgular çalışmaya alındı. Morfolojik alt gruplar FAB sınıflandırılmasına göre belirlendi (2).

Remisyon indüksiyon tedavisi olarak sitozin-arabinozid (Ara-C) 100-200 mg/m² (7 gün süreyle sürekli infüzyon) ile birlikte daunorubicin (DNR) 45-60 mg/m² veya idarubicin (IDA) 12 mg/m² (3 gün süreyle IV bolus) uygulanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Komplet remisyon elde edilmeyen olgulara aynı ilaçlarla ikinci kez uygulandı. İki kür standart remisyon-indüksiyon tedavisine rağmen komplet remisyon sağlanmayan olgular tedaviye yanıtız kabul edildi.

Komplet remisyon, extrameduller hastalık belirtilerinin kaybolması yanısıra, periferik kanda nötrofil sayısının 1500 mm³'ün, trombosit sayısının 100,000 mm³'ün üstünde olması, kemik iliğinde ise blast oranının %5'in altında, normal granülosit prekürsörlerinin %25'in üstünde olması, hipoplazinin olması, auer cisminin görülmemesi olarak tanımlandı (5). Bu kriterlerin dışındaki olgular tedaviye yanıtız kabul edildi. Komplet remisyonu değerlendirmek amacıyla tedavi

başlangıcından 14-30 gün sonra kemik iliği aspirasyonu yapıldı.

Komplet remisyonun sağlanmasında etkili olabileceği düşünülen parametreler, ki kare testi ve t-testi ile değerlendirildi. Mann-Whitney U testi ile doğrulandı.

du. Geriye kalan 197 olguda komplet remisyon oranı ise %72.6 saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında komplet remisyon açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Sekonder AML'li olgu sayısı sadece üçtü. Bu üç olgunun hepsinde komplet remisyon sağlan-

BULGULAR

1993 ve 2000 yılları arasında AML tanısı konarak standart remisyon-indüksiyon uygulanan 218 olgu çalışmaya alındı. Olguların 104'ü kadın, 114'ü erkek idi (K/E: 0.91) ve yaşları 16 ile 73 yaş arasında değişmekteydi (ortalama: 39 ± 14 yaş).

Olguların tedavi öncesi klinik özellikleri tablo-1'de, laboratuvar özellikleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Standart tedavi uygulanan 218 olgunun 156'sında (%71.6) komplet remisyon sağlandı. Geriye kalan olguların 34'ünde (%15.6) tedaviye cevapsızlık, 28'inde (%12.8) ise tedavi başlangıcının ilk ayında ölüm görüldü. Komplet remisyon sağlanan olguların 117'sinde (%75) bir kür, 39'unda (%25) ise iki kür standart tedavi ile komplet remisyon sağlandı. Komplet remisyonun sağlanma süresi ortalama 1.2 ay (0.5-3.1 ay arası) olarak bulundu.

Komplet remisyon oranını etkileyebilecek faktörler içinde, splenomegali varlığı, tedavi öncesi lökosit sayısının yüksek olması, periferik kan blast oranının fazla olması, kemik iliğinde dishematopoez bulgularının olması ve LDH düzeyinin yüksek olması, remisyon giren ve girmeyen olgular arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Altmış yaş ve üzeri 21 olguda elde edilen komplet remisyon oranı %61.9 bulun-

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

Özellik	Olgu Sayısı	%
<i>Demografik</i>		
Kadın	104	47.7
Erkek	114	52.3
<i>Şikayet</i>		
Halsizlik	201	92.2
Kanama	67	30.7
Ateş	66	30.3
Kilo kaybı	30	13.8
Diğer (kemik ağrısı, iştahsızlık vb.)	71	32.5
<i>Fizik muayane bulguları</i>		
Solukluk	192	88.1
Peteşi/purpura	66	30.3
Splenomegali	77	35.3
Hepatomegali	69	31.7
Sternal hassasiyet	57	26.1
Lenfadenomegali	60	27.5
Dişeti hipertrofisi	38	17.4
Cilt tutulumu	11	5.0
SSS tutulumu	5	2.3
<i>Morfoloji</i>		
De novo AML	208	95.4
MDS'den transforme AML	7	3.2
Sekonder AML	3	1.4
FAB alt tipi		
M0	10	4.6
M1	42	19.3
M2	75	34.4
M3	5	2.3
M4	54	24.8
M5	16	7.3
M6	7	3.2
M7	2	0.9
Bifenotipik	7	3.2
Auer Cismi	78	35.8
Kemik iliğinde dishematopoez	32	14.7

SSS; Santral Sinir Sistemi

dı. Olgu sayısının az olması nedeniyle sekonder AML'nin komplet remisyona ulaşma üzerindeki etkisi, istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Remisyona giren ve girmeyen olgularda karşılaştırılan faktörler ve istatistiksel verileri tablo-3'de özetlenmiştir.

Standart remisyona-indüksiyon tedavisinde, 169 olguya (%77.5) DNR, 49 olguya (%22.5) ise IDA uygulanmıştır. DNR uygulanan olgularda komplet remisyona oranı %70.4 iken, IDA uygulanan olgularda %75.5 bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında, komplet remisyona sağlama açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.46$).

Alt grupların komplet remisyona oranları ayrı ayrı değerlendirildi. Olguların çoğunluğunu oluşturan M2'de komplet remisyona oranı %73,3, ikinci sıklıkta bulunan M4'de %79,6, M1'de %69, M5'de %75, M0'da ise %60 olarak saptandı. Alt gruplar arasında tedaviye cevap açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.1$).

TARTIŞMA

Sitozin-arabinozid (Ara-C) ve daunorubisinin (DNR) klinik uygulamaya girdiği 1970'li yıllardan sonra, akut miyeloid lösemili hastaların prognozunda önemli gelişmeler olmuştur. Bu yıllardan itibaren Ara-C ve DNR' den oluşan tedavi protokolleri ile yapılan prospektif çalışmalarda %60-70 arasında komplet remisyona oranları belirtilmiştir (3,4,11,12,17). "3+7" protokolü olarak da adlandırılan tedavi protokolü, bu çalışmaların sonucunda AML'de standart remisyona-indüksiyon tedavisi olarak kabul edilmiş ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızın temel unsurunu, 1993 yılından itibaren kliniğimizde standart olarak uygulanan bu tedavi ile sağlanan komplet remisyona oranının belirlenmesi ve komplet remisyona sağlanmasında etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi oluşturmuştur. Standart remisyona-indüksiyon tedavisi uy-

Tablo 2. Olguların laboratuvar özellikleri

Parametre	Ortalama (değer aralığı)
Hemoglobin (g/dl)	7,9 (2,4 - 16,9)
Hematokrit (%)	23 (7 - 43)
Lökosit (/mm ³)	34836 (600 - 285000)
Trombosit (/mm ³)	52985 (3000 - 364000)
Periferik kanda blast (%)	44 (0 - 98)
Kemik iliği blast (%)	73 (31 - 100)
Ürik asit (mg/dl)	5,0 (1,6 - 12,9)
LDH (U/l)	597 (127 - 3400)
Albümin (g/dl)	3,3 (2,1 - 5,0)
Potasyum (mEq/l)	3,9 (1,9 - 6,3)
Kalsiyum (mg/dl)	8,8 (6,3 - 10,9)
Fosfor (mg/dl)	4,1 (1,6 - 7,3)

gulanan 218 olgunun %71,4'ünde komplet remisyona sağlanmıştır. Bu oran, prospektif çalışmalarla sağlanan ve %60-70 olarak bildirilen sonuçlarla uyumludur. Remisyona giren hastaların %75'inde tek kür ile remisyona sağlanırken, %25'inde iki kür gerekmiştir. Bu bulgu, komplet remisyona için iki kür standart remisyona-indüksiyon tedavisi gereken hastaların %20-30 olarak bildirildiği çalışma sonuçlarına benzerdir (14,17).

Komplet remisyona sağlanmasını etkileyen faktörler arasında, lökosit sayısı, serum LDH düzeyi ve kemik iliğinde dishematopoez varlığı, çalışmamızda remisyona girmeyen olgularda, istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi lökosit sayısı ve LDH düzeyi, uzun süredir bilinen ve prognostik kriterler içinde yer alan faktörlerdir (6,7,9). Prognostik kriterler içinde üzerinde en çok durulan yaşır (1). Çalışmamızda 60 yaş üstü olgular ile daha genç olgular karşılaştırıldığında, komplet remisyona oranı yaşlı hastalarda daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışmaya alınan hasta grubunda, 60 yaş üstü olguların sayısının di-

Tablo 3. Komplet remisyon sağlanması ile ilişkili olabilecek faktörler

Değişken	Remisyona Girenler (n=156)	Remisyona Girmeyenler (n=62)	P değeri
<i>Demografik</i>			
Yaş (yıl)	38.52	41.58	0,15
Cins (E:K)	79:77	35:27	0.43
<i>Klinik bulgular</i>			
Splenomegali (%)	31.4	45.2	0,05
Hepatomegali (%)	28.8	38.7	0,16
Lenfadenomegali (%)	25,6	32.2	0,32
Dışeti hipertrofisi(%)	18,5	14,5	0,47
<i>Periferik kan bulguları</i>			
Hemoglobin (g/dl)	8,0	7,8	0,52
Hematokrit (%)	24	23	0,33
Lökosit (/mm ³)	28145	51669	0,001 (Z=2.2)
Trombosit (/mm ³)	51916	55674	0,66
Blast oranı (%)	41	53	0,008 (Z=2.5)
<i>Kemik iliği bulguları</i>			
Auer cisimi (%)	37.2	32.7	0,54
Dishematopoez	10,8	25.8	0,01
Blast oranı (%)	72,2	76,5	0,11
<i>FAB sınıflaması</i>			
M2, M3, M4 (%)	64,7	53,2	0,11
M0, M1, M5, M6, M7 (%)	35,3	46,8	0,11
<i>Biyokimyasal parametreler</i>			
LDH (U/l)	541	737	0.02
Ürik asit (mg/dl)	4,9	5,2	0,32
Albümin (g/dl)	3,3	3,2	0,41

Not: Değerler ortalama olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri koyu ve italik yazılmıştır.

ğer gruba kıyasla çok daha az olması ile açıklanabilir. Prognostik kriterler dışında çalışmamızda, splenomegali varlığı, ve periferik kan blast oranı komplet remisyon oranını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Splenomegali ile komplet remisyon oranı arasında bazı çalışmalarda istatistiksel anlam bulunurken (13), bazı çalışmalarda bulunmamıştır (10).

Standart remisyon-indüksiyon tedavisinde kullanılan farklı iki antrasiklin, daunorubisin ve idarubisin karşılaştırıldığında, idarubisin

kullanılan olgularda komplet remisyon oranı daha fazla (%75) olmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Daunorubisin ve idarubisinin prospektif karşılaştırıldığı çalışmalarda, idarubisin, daunorubisine göre komplet remisyon sağlama açısından daha üstün olduğu gösterilmiş bir ilaçtır (3,15,16). Çalışmamızda, bu iki ilaç arasında istatistiksel fark bulunmaması, daunorubisin uygulanan olgu sayısının idarubisin uygulananlara göre yaklaşık üç kat fazla olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, AML tedavisinin ilk basamağı olan remisyon-indüksiyonda elde ettiğimiz sonuçlar dünya standartları ölçüsündedir ve halen standart tedavi olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baudard M, Marie J, Cadiou M, et al.: Acute myelogenous leukemia in the elderly: prospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol* 86:82 (1994).
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative group. *Ann Intern Med* 103:620 (1985).
3. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKanzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreff M, Kolitz J, Gabrilove J.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77:1666 (1991).
4. Bow EJ, Kilpatrick MG, Scott BA, Clinch JJ, Cheang MS.: Acute myeloid leukemia in Manitoba. The consequences of standard "7+3" remission-induction therapy followed by high dose cytarabine postremission consolidation for myelosuppression, infectious morbidity and outcome. *Cancer* 74:52 (1994).
5. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ.: Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 8:813 (1990).
6. Estey EH.: Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 14:476 (2000).
7. Ferrara F, Mirto S.: Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukemia in the elderly. *Br J Haematol* 92:627 (1996).
8. Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GP.: High-dose cytosine arabinoside therapy with or without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 3:992 (1985).
9. Hug V, Keating M, McCredie K, et al.: Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. *Cancer* 52:773 (1983).
10. Passe S, Mike V, Mertelsmann R, et al.: Acute nonlymphocytic Leukemia: Prognostic factors in adults with long-term follow up. *Cancer* 50:1462 (1982).
11. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Glidewell OJ, Weinberg G, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Carey M.: Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 58:1203 (1981).
12. Rees JKH.: Chemotherapy of acute leukemia in UK: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 4:110 (1989).
13. Schwartz RS, Mackintosh R, Halpern J, et al.: Multivariate analysis of factors associated with outcome of treatment for adults with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 54:1672 (1984).
14. Stein AS, O'Donnell MR, Slovak ML, Nademanee A, Dags A, Schmidt GM, Parker PM, Snyder DS, Smith EP, Somlo G, Margolin KA, Nademanee A, Dags A, Schmidt GM, Parker PM, Snyder DS, Smith EP, Somlo G, Margolin KA.: High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin induction therapy for adult patients with de novo non M3 acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetics on achieving a complete remission. *Leukemia* 14:1191 (2000).
15. Vogler WR, Velez-Garcia R, Weiner RS, et al.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 10:1103 (1992).
16. Wiernik PH, Banks PLC, Case Jr DC, et al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79:313 (1992).
17. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leone L, Holland JF.: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 60:454 (1982).