

YENİ TANILI AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA HASTALIK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DISEASE CHARACTERISTICS AND FACTORS INFLUENCING TREATMENT RESPONSE IN NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Songul ŞEREFHANOĞLU, Yahya BÜYÜKAŞIK, Salih AKSU, Hakan GÖKER, Nilgun SAYINALP, Deniz ÇETİNER, İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU, Osman İlhami ÖZCEBE*

ÖZET

Giriş: Akut lösemi tedavisi ile ilgili klinik çalışmalara genellikle önemli komorbiditeleri olmayan hastalar alınmaktadır. Bu nedenle literatürde bildirilen tedavi sonuçları gerçek hayattaki klinik gerçeklerle bağdaşmayabilmektedir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasına ünitemizde yeni tanı konulan 147 AML hastası retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortanca yaşı 48 (16-85), 11 (%7,5) tanesi CBF tipi AML, 18 (%12,2) tanesi APL ve 118 (%80,3) tanesini de diğer AML hastaları oluşturmaktaydı. AML hastalarının %74,8'ine idarubisin-sitarabin (3+7), %13,6'sına mitoksantron-sitarabin (3+7), %2,9'una yüksek doz sitarabin-mitoksantron, %0,9'una sitarabin, %0,9'una etoposid-mitoksantron-sitarabin, %1,9'una idarubisin-sitarabin (2+5) ve %4,8'ine (akut promiyelositik lösemi hastaları) modifiye AIDA kemoterapi protokolü verildi.

Bulgular: Ortalama hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri sırasıyla 8,6 g/dl (3,5-14), 41 359/mm³ (600-300,000) ve 64,086/mm³ (3000-459,000) idi. Toplam 12 (%8,1) hastaya allojeneik kök hücre nakli uygulanmıştı. İndüksiyon tedavisi ile %52,4 tam yanıt, %27,2 indüksiyon esnasında eks ve %5,4 oranında da yanıtız olarak bulundu. Tüm hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29 ve indüksiyonla remisyon sağlanan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %44 idi.

Sonuç: Tam yanıtı etkileyen faktörler sırasıyla yaş ve ECOG performans durumu bulundu. Total sağkalımı etkileyen faktörler ise yaş (≤ 30 yaş %32 sağkalım, 30-59 yaş %37, ≥ 60 yaş %13, $p = 0,003$), ECOG performansı (ECOG ≤ 1 %33 sağkalım, ECOG > 1 %17, $p = 0,001$) ve AML tipi (CBF tipi AML'de %72 sağkalım, APL hastalarında %41, diğer AML hastalarında %24, $p = 0,043$) olarak bulundu. Çok değişkenli analiz yapıldığında sadece ECOG performans durumu anlamlı değişken olarak bulunmuştur ($p = 0,003$).

Anahtar kelimeler: Erişkin akut miyeloblastik lösemi, total sağkalım, hastalıksız sağkalım

ABSTRACT

Objective: Generally, patients who have no important co-morbidities are evaluated in acute leukemia studies. Because of this reason, the treatment results in literature may be incompatible with real life.

Materials and methods: Data of 147 newly diagnosed adult AML patients followed in our institute between January 2003 and December 2008 were retrospectively reviewed. Median age was 48 (range 16-85) and, 11(7.5%) had Core-Binding-Factor (CBF) AML, 18(12.2%) had Acute Promyelocytic AML (APL) and 118 (80.3%) had other AML. The 74.8% of patients received idarubicine+cytarabine (3+7), 13.6% received mitoxantrone+cytarabine (3+7), 2.9% received high dose cytarabine+mitoxantrone, 0.9% received cytarabine, 0.9% received mitoxantrone+cytarabine+etoposide, 1.9% received idarubicine+cytarabine (2+5) and 4.8% received AIDA protocols.

Results: The mean hemoglobin, white blood cell and platelet counts were 8.6 g/dl (3.5-14), 41 359/mm³ (600-300.000) and 64 086/mm³ (3000-459.000), respectively. 12 (8.1%) of the patients received allogeneic stem cell transplantation. The response rates in patients after the induction regimens: 52.4% achieved complete remission (CR), 27.2% died during induction (induction mortality) and 5.4% had resistant disease. The OS rate at 5.9 years was 29%. DFS rate at 5 years was 44% in patients of remission obtained with induction.

Conclusion: In univariate analysis, age and ECOG performance status were associated with complete response. The age (≤ 30 32%, 30-59 37%, ≥ 60 13%, $p = 0.003$), ECOG performance status (ECOG ≤ 1 33%, ECOG > 1 17%, $p = 0.001$) and AML karyotype (CBF AML 72%, APL 41%, other AML 24%, $p = 0.043$) were associated with overall survival. In multivariate analysis, only ECOG performance status ($p = 0.003$) was found associated with overall survival.

Key words: Adult acute myeloblastic leukemia, overall survival, disease-free survival

GİRİŞ

AML, tek bir hastalık olmayıp kan ve kemik iliğinde immatür hematopoietik hücrelerin çoğalması ile karakterize heterojen neoplastik bir hastalıktır. AML erişkin dönem hastalığıdır. AML'de kötü prognostik faktörler olarak; ileri yaş (> 60), sekonder AML varlığı, beyaz küre sayısının $> 100,000/mm^3$ olması, M0, M5a, M5b, M6, M7 alt grubu, 5, 7 ve 8. kromozom

anormallikleri, Ph kromozomu varlığı, ekstremiteler hastalık ve Auer-rod varlığı, CD34 pozitifliği, kemik iliğinde fibrozis varlığı, sitoredüksiyonun yavaş olması, tam yanıt elde etmek için uygulanan kemoterapi sayısı > 1 olması, anormal pronormoblast varlığı ve kemik iliğinde displazi varlığı kabul edilmektedir (13). Yeni tanı konulan AML hastalarında yaş ve kromozom durumu prognozu

Date received/Dergiye geldiği tarih: 07.09.2010 - Dergiye kabul edildiği tarih: 07.12.2010

* Hacettepe University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ankara (İletişim kurulacak yazar: drsongul1978@yahoo.com)

Akut miyeloblastik lösemi

belirleyen en önemli faktörler olup uygulanacak tedavinin seçimini belirlemektedir.

AML tedavisi indüksiyon ve postindüksiyon (konsolidasyon) olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. AML tedavisinde genellikle bir antrasiklin ve sitozin arabinozid kombinasyonu kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisinin amacı tam yanıt elde etmektir. Remisyon sağlandıktan sonra, uzun süreli hastaliksız sağkalımı elde edebilmek için ilave tedaviler gerekmektedir. En etkili anti-lösemik tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir. İyi prognoz göstergesi olan kromozom anomalilerinde (t(8;21), inversiyon 16), remisyonundan sonra yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi, uygulanan en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (3) ve genellikle 3 siklus uygulanması önerilmektedir (5).

Antrasiklinler ve sitarabin kombinasyonundan oluşan indüksiyon kemoterapisi ile 60 yaş altındaki hastalarda tam remisyon oranı %65-73 iken 60 yaş üzerindeki hastalarda %38-62 oranına inmektedir (7,9,14,15,19,22). Çok yaşlı hastalarda remisyon oranı %30 olup bir yılın sonunda yaşayan hasta sayısı %7 olarak bulunmuştur (21). Uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları genç hastalarda %30-45 iken 60 yaş üstü hastalarda %5-15 oranındadır (7,9,14,15).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi, Hematoloji Ünitesi'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 184 AML hastası alındı. Bunlardan 37 tanesi yeni tanı olmayıp daha önceden de dış merkezde kemoretaپی aldığından çalışmadan çıkarıldı. AML hastalarının %74,8'ine idarubisin+sitarabin (3+7), %13,6'sına mitoksantron+sitarabin (3+7), %2,9'una yüksek doz sitarabin-mitoksantron+sitarabin %0,9'una sitarabin, %0,9'una etoposid+mitoksantron+sitarabin, %1,9'una idarubisin+sitarabin (2+5) ve %4,8'ine (akut promiyelositik lösemi hastaları) modifiye AIDA kemoterapi protokolü verildi.

APL dışı AML hastalarında uygulanan kemoterapi protokolleri indüksiyon için; idarubisin-ARA-C (3+7), mitoksantron-ARA-C (3+7), mitoksantron-ARA-C (2+5), konsolidasyon için; yüksek doz ARA-C protokolü uygulandı. Yeterli sayıda yüksek doz konsolidasyon tedavisi uygulanmadığı düşünülen ya da yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon uygun bulunmayan hastalarda TAD (6-tiyoguanin+sitarabin+daunorubisin) ya da düşük doz sitarabin ile idame izleyen hekimin kanaatine bağlı olarak uygulandı. Belirtilen tedavi protokolleri aşağıda özetlenmiştir.

İdarubisin-ARA-C Protokolü: İdarubisin 12 mg/m², 5 dakika iv infüzyon, 1-3. günlerde ve sitozin arabinozid 100 mgr/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1-7. günlerde.

Yüksek Doz ARA-C Protokolü: Sitozin arabinozid 12 saat ara ile günde 2 kez 3 g/m², iv infüzyon, 1, 3 ve 5. günlerde.

Mitoksantron- ARA-C Protokolü (3+7): Mitoksantron 12 mg/m², 30 dakikada iv infüzyon, 1-3. günlerde ve sitozin arabinozid 100 mg/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1-7. günlerde.

Mitoksantron-ARA-C Protokolü (2+5): Mitoksantron 12 mg/m², 30 dakikada iv infüzyon, 1-2. günlerde ve sitozin arabinozid 100 mg/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1-5. günlerde.

APL Hastalarına Verilen Modifiye AIDA İndüksiyon Protokolü: İdarubisin 12 mg/m², 5 dakikada iv infüzyon, 2, 4, 6 ve 8. günlerde ve ATRA (All Trans Retinoik Asit) 45

mg/m²/gün, 2 eşit dozda oral yoldan tam remisyon sağlanıncaya kadar.

APL'de 1. Konsolidasyon: İdarubisin 7 mg/m², 5 dakikada iv infüzyon, 1-4. günlerde ve ATRA 45 mg/m²/gün, 1-15. günlerde.

APL'de 2. Konsolidasyon: Mitoksantron 10 mg/m²/gün, iv bolus, 1-5. günlerde ve ATRA 45 mg/m²/gün, 1-15. günlerde.

APL'de 3. Konsolidasyon: İdarubisin 12 mg/m²/gün, 5 dakikada iv infüzyon, 1-2. günlerde ve ATRA 45 mg/m²/gün, 1-15. günlerde.

APL'de İdame Tedavisi: 6-Merkaptopurin 90 mg/m²/gün, oral; Metotreskat 15 mg/m², haftada bir oral; ATRA 45 mg/m²/gün, 3 ayda bir 15 gün, oral. İdame tedavisi 2 yıl uygulandı.

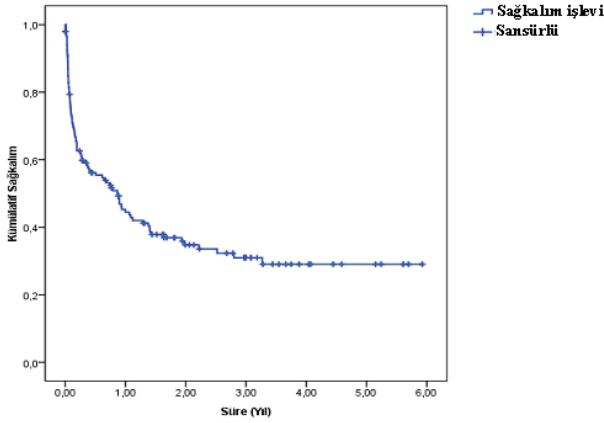
İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Parametrik değerlerin karşılaştırılmasında t-testi, nonparametrik testlerin karşılaştırılmasında x² (Ki-kare) testi kullanıldı. Toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları için Kaplan-Meier metodu kullanıldı, Log-rank testi ile de karşılaştırmalar yapıldı. P<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

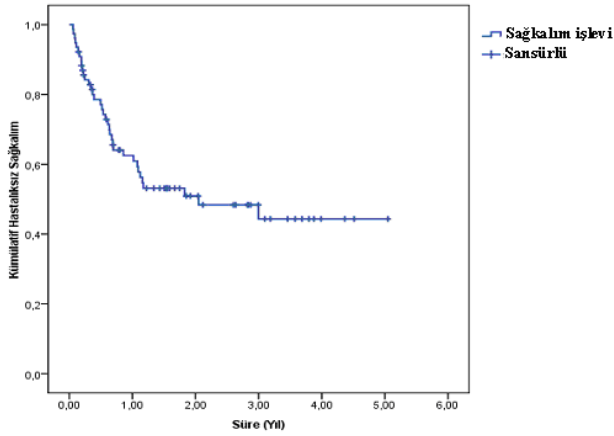
BULGULAR

147 AML hastasının yaş ortalaması 48 (16-85) olup, %58,5'i erkek idi. Başvuru anındaki ortalama hemoglobün değeri 8,6 gr/dL (3,5-14), beyaz küre sayısı 41,359/mm³ (600-300,000) ve ortalama trombosit sayısı 64 086/mm³ (3 000-459 000) olarak tespit edildi. Hastaların toplam izlem süresi ortalama 428 gün (0-2163) olarak belirlendi. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %52,4 tam yanıt, %27,2 indüksiyon esnasında ölüm ve %5,4 oranında da yanıtız olarak bulundu. Hastaların son durum analizinde %37,2'si remisyonunda olup %62,8'i ise kaybedilmişti. 147 hastanın 12 tanesine allojenik kök hücre nakli yapıldı. Yeni tanı konulan 147 hastanın tedavi öncesi özellikleri, indüksiyon tedavisine yanıt oranı ve sağkalım oranları Tablo 1'de verilmiştir. Tüm hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29, total sağkalım süresi ortalama 2 (1,6-2,4) yıl, ortanca 0,8 (0,4-1,2) yıl olarak bulundu (Şekil 1). İndüksiyon ile remisyon sağlanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %44, hastaliksız sağkalım süresi ortalama 2,6 yıl (2-3,1), ortanca 1,8 yıl (0-3,7) olarak bulundu (Şekil 2). AML hastaların yaş dağılımı; %17'si yaş <30, %59'si 30-59 yaş, %24 oranında da yaş ≥60 idi. Bu hastaların total sağkalım oranları sırasıyla %32, %37 ve %13 idi (p=0,003, Şekil 3). ECOG performansı ≤1 olan hasta oranı %69, >1 olan hasta oranı %31 olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %17 idi (p=0,001, Şekil 4). %59 hastanın beyaz küre sayısı <30,000/mm³ iken %41'inde ≥30,000/mm³ olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %22 idi (p=0,08). Hastaların %12'si APL, %8'i diğer CBF tipi AML (t(8;21), inv16) ve %80'i diğer AML olup; bu hastalarda total sağkalım oranları sırayla %41, %72 ve %24 idi (p=0,043, Şekil 6). Hastaların tedavi öncesi özelliklerine göre tam yanıt ve total sağkalım oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre yaş, ECOG performans durumu ve tanı grubu tam yanıt ve total sağkalım oranlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analiz yapıldığında sadece ECOG performans durumu anlamlı değişken olarak bulunmuştur (p=0,003). İndüksiyon ile remisyon sağlanan CBF tipi AML'lerde 3.5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %78 iken diğer AML'ler

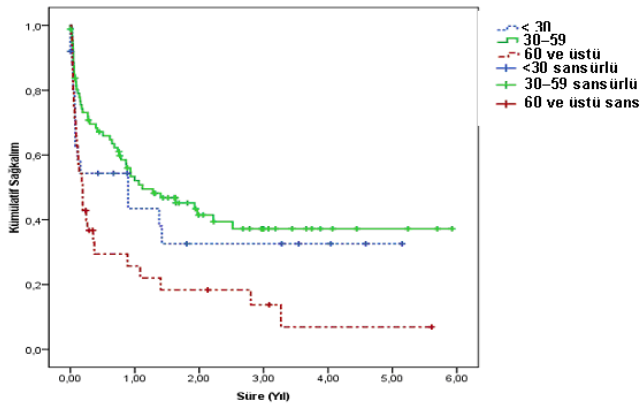
de %37 olarak bulundu ($p=0,080$, Şekil 7).



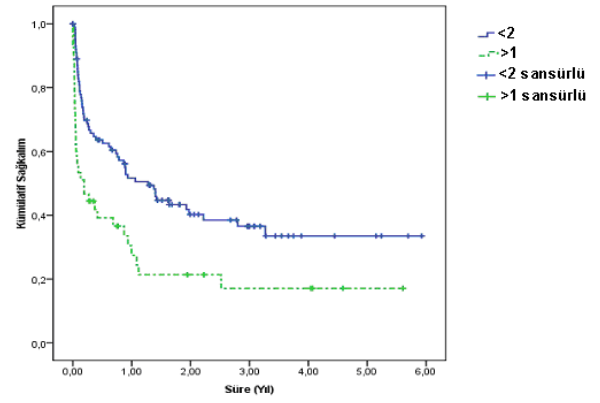
Şekil 1. Tüm AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



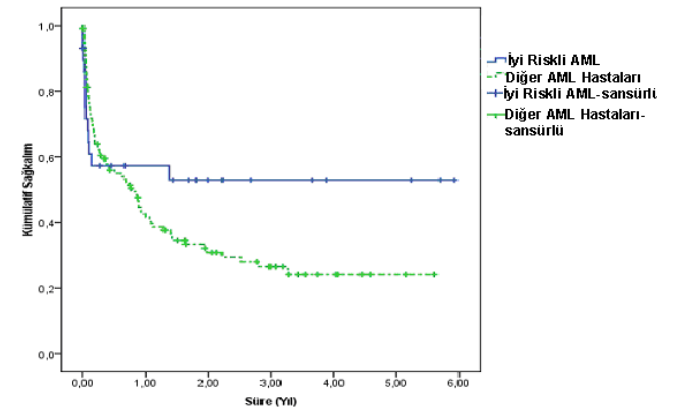
Şekil 2. İndüksiyon ile remisyona sağlanan AML hastalarının hastaliksız sağkalım eğrisi.



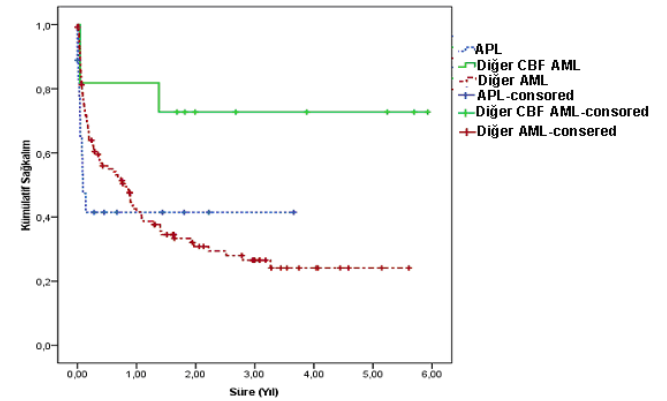
Şekil 3. Tüm AML hastalarında yaşa göre total sağkalım eğrisi.



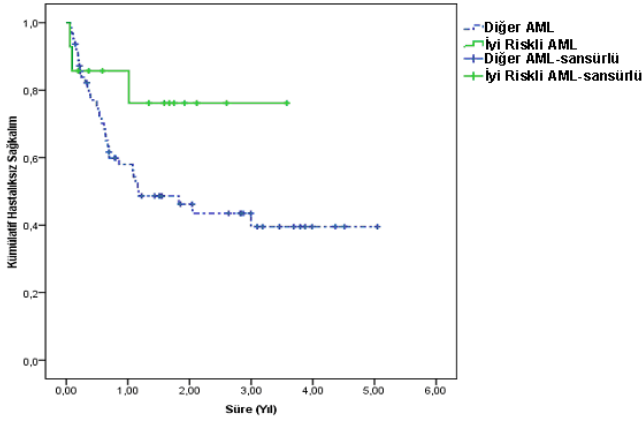
Şekil 4. Tüm AML hastalarında ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrisi.



Şekil 5. CBF tipi AML ile diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



Şekil 6. CBF, APL ve diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



Şekil 7. CBF tipi ve diğer AML hastalarının hastalıksız sağkalım eğrileri.

Tablo 1. AML hastalarının tedavi öncesi özellikleri, yanıt ve total sağkalım oranı

Özellik	Toplam (n=47)
Yaş	
Ortalama	48
Değer aralığı	16-85
Cinsiyet	
Kadın	68 (%41,5)
Erkek	96 (%58,5)
Hemoglobün (gr/dL)	
Ortalama	8,6
Değer aralığı	3,5-14
Beyaz küre (/mm ³)	
Ortalama	41 359
Değer aralığı	600-300,000
Trombosit (/mm ³)	
Ortalama	64 086
Değer aralığı	3,000-459,000
İzlem süresi (gün)	
Ortalama	428
Değer aralığı	0-2163
İndüksiyon yanıtı (%)	
Tam remisyon	%52,4
Eks	%27,2
Yanıtız	%5,4
Son durum (%)	
Remisyon	61 (%37,2)
Eks	103 (%62,8)
Tanı grubu (%)	
CBF	11 (%7,5)
APL	18 (%12,2)
Diğer AML	118 (%80,3)
Total sağkalım oranı (%)	%29
Total sağkalım süresi (gün)	
Ortalama	745
Ortanca	315
Hastalıksız sağkalım oranı (%) (İndüksiyon ile remisyon sağlanan hastalarda)	%44
Hastalıksız sağkalım süresi (gün)	
Ortalama	964
Ortanca	667

Tablo 2. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi özelliklerinin tam yanıt ve total sağkalım etkisi

Özellik	Tüm AML hastaları (n=164)				
	Hasta Sayısı (%)	Tam yanıt (%)	P değeri	Total sağkalım (%)	P değeri
Yaş (yıl)					
<30	25 (17)	58	0,001	32	0,003
30-59	87 (59)	66		37	
≥60	35 (24)	29		13	
Cinsiyet					
Kadın	60 (41)	55	0,52	23	0,17
Erkek	87 (59)	56		32	
Performans durumu (ECOG)					
≤1	102 (69)	62	0,01	33	0,001
>1	45 (31)	40		17	
Lökosit sayısı (/mm ³)					
<30000	87 (59)	60	0,13	33	0,08
≥30000	60 (41)	49		22	
Trombosit sayısı (/mm ³)					
<20000	39 (27)	59	0,36	31	0,98
≥20000	108 (73)	54		27	
Hemoglobün (gr/dL)					
<10	116 (79)	55	0,46	25	0,38
≥10	31 (21)	58		39	
Karyotipik özellik					
CBF tipi AML	11 (8)	81	0,19	72	0,043
APL	18 (12)	53		41	
Diğer AML	118 (80)	53		24	

TARTIŞMA

AML'nin ABD'deki insidansı 3,6/100000 olup, ortanca yaş 67'dir. AML indüksiyon rejiminde kullanılan protokoller son birkaç onyıdır değişmemiştir. Son yıllarda AML hastalarında sitogenetik en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (3,4). Sitogenetik özelliklerine göre AML hastaları; iyi prognozlu (t(8;21), inversiyon16/t(16;16) veya t(15;17)), kötü prognozlu (monozomi7, inversiyon3/t(3;3), 11q23 veya kompleks karyotip) ve orta prognozlu olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları; iyi prognozlu grupta %55-60, orta prognozlu grupta %24-41 ve kötü prognozlu grupta %5-14 olarak bulunmuştur (4,10,20). Bizim çalışmamızda total sağkalım oranları; APL hastalarında %41, CBF tipi AML (t(8;21), inv16) hastalarında %72 ve diğer AML hastalarında ise %24 olarak bulundu (p=0,043). İndüksiyon tedavisinde en sık kullanılan protokol 45-60 mg/m²/gün dozunda 3 gün boyunca daunorubisin ve 200 mg/m²/gün dozunda 7-10 gün günde iki kez iv bolus veya 12 saat sürekli infüzyon şeklinde sitarabinden (3+10) oluşmaktadır (12). Fakat sitarabin'in 10 gün kullanılmasının 7 gün kullanılmasına bir üstünlüğü gösterilmemiş, toksisite oranları ise daha yüksek bulunmuştur (16). Ayrıca performansı iyi olan 60 yaş altındaki hastalarda 200 mg/m²/gün dozunda uygulanan sitarabin ile, 100 mg/m²/gün dozunda uygulanan sitarabinden daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (8). 1995 yılında yapılan ECOG çalışmasında, 363 AML hastasına indüksiyon tedavisinde sitarabin ile birlikte bir gruba 45 mg/m² dozunda daunorubisin, diğer gruba 12 mg/m² dozunda idarubisin ve bir diğer gruba da 12 mg/m² dozunda mitoksantron 3 gün boyunca verilmiştir. Tam yanıt oranları sırasıyla %40, %43 ve %43 iken ortanca hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla 5.7 ay, 9.7 ay ve 6.9 ay olarak bulunmuştur (17).

2004 yılında Rowe ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada idarubisin veya mitoksantronun uygun dozlarda verildiğinde daunorubisinden daha üstün olmadıklarını göstermişlerdir (18). 1996 yılında yapılan SWOG ve ALSG çalışmalarında indüksiyon tedavisine yüksek doz sitarabin (2-3 g/m²) ilave edilmesinin tam yanıt oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir. ALSG çalışmasında hastaliksız sağkalım oranlarını arttırdığı fakat yanı sıra toksisite oranlarını da arttırdığı gösterilmiştir (1,23). Bishop ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları ALSG çalışmasında, 3+7 protokolüne 75 mg/m² dozunda 7 gün boyunca etoposid ilave edilmiştir. Bu protokol ile tam yanıt ve total sağkalım oranlarında farklılık saptanmazken remisyon süresi daha uzun bulunmuştur (2). Hann ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları ve 1857 hastanın dahil edildiği randomize MRC AML 10 çalışmasında, indüksiyon tedavisine etoposide veya tiyoguanin ilave edilmesi ile standart 3+7 protokolü karşılaştırılmış fakat hastaliksız sağkalım oranlarında farklılık saptanmamıştır (12). AML hastalarının tanı anında ortalama yaşı yaklaşık olarak 65 olup İngiltere’de yapılan bir çalışmada AML tanısı konulan hastaların yaklaşık %70’i 60 yaş üzerinde bulunmuştur (6). Yaşlı hastaların prognozu daha kötü olup, olumsuz sitogenetik anormallikler ve sekonder AML oranı daha fazladır (11). Ayrıca bu yaş grubunda kemoterapi direnci ve tedavi ile ilişkili komplikasyonlar daha fazla olup sonuçlar daha kötüdür. Bu hastalarda, hastalık özellikleri, performans durumu, komorbid durumlar ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Wang ve arkadaşlarının 2010 yayınladıkları bir çalışmada; AML hastalarında tam remisyon oranı %66,5, median sağkalım süresi 18 ay, 3 yıllık total sağkalım oranı %30,8 ve 3 yıllık ortalama relaps oranı %55,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada karyotip en önemli prognostik faktör olarak bulunmuş; APL dışı iyi prognozlu grupta tam remisyon oranı %87,3, orta risk grubunda %61,8 ve kötü risk grubunda %42,9 bulunmuştur. APL hastalarında tam remisyon %91,3 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada karyotip, ileri yaş ve yüksek beyaz küre sayısı en önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (23). Bizim çalışmamızda tam yanıt oranı %52,4 olup yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur. Hastaların %17’si <30 yaş, %59’u 30-59 yaş ve %24’ü ≥60 yaş idi ve bu yaş gruplarına göre tam yanıt oranları sırası ile %58, %66 ve %29 (p=0,001) idi. Yine bu yaş gruplarına göre total sağkalım oranları sırası ile %32, %37 ve %13 (p=0,003) idi. Bu sonuçlarımız da literatür ile benzerdi. ECOG performans durumu ≤1 olan hasta oranı %69 iken >1 olan hasta oranı %31 idi. Bu hastalarda tam yanıt oranları sırası ile %62, %40 (p=0,01), total sağkalım oranları %33, %17 (p=0,001) idi. CBF tipi AML oranı %8, APL oranı %12 iken diğer AML’ler tüm hastaların %80’nini oluşturmaktaydı. CBF tipi AML hastalarında tam yanıt oranı %81, APL hastalarında %53 ve diğer AML hastalarında %53 olarak bulundu (p=0,19). Bu hastalarda total sağkalım oranları sırası ile %72, %41 ve %24 idi (p=0,043). Yaş, ECOG performans durumu ve tanı grubu tam yanıt ve total sağkalım oranlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analiz yapıldığında sadece ECOG performans durumu anlamlı değişken olarak bulunmuştur (p=0,003). Hastaların son durum analizinde %37,2’si remisyonunda olup %62,8’i ise eks idi. 147 hastanın 12 tanesine allojenik nakil yapıldı. Tüm hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29, total sağkalım süresi ortalama 2 (1,6-2,4) yıl, ortalama 0,8 (0,4-1,2) yıl olarak bulundu. İndüksiyon ile remisyon sağlanan hastalarda 5 yıllık

hastaliksız sağkalım oranı %44, hastaliksız sağkalım süresi ortalama 2,6 (2-3,1), ortalama 1,8 (0-3,7) olarak bulundu. İndüksiyon ile remisyon sağlanan CBF tipi AML’ler de 3,5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %78 iken diğer AML’ler de %37 olarak bulundu (p=0,080).

Sonuç olarak, AML hastalarımızda uzun süreli yaşam ve hastaliksız sağkalım oranları beklenen düzeylerde bulunmuştur. Fakat AML hastalarındaki indüksiyon mortalite oranları yüksek olup bu durumun da hastalarımıza indüksiyon kemoterapisi sırasında antibiyotik profilaksisi ile azaltılabileceği görüşündeyiz. Ayrıca APL hastalarının indüksiyon mortalitesinin yüksek olmasının olası bir nedeni tanının gecikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalarımız bir kısmının tanısı kanama nedeniyle yaptıkları yoğun-bakım üniterlerinde konulmuştur. Ayrıca bir kısmı da daha önceden B12 tedavisi alan veya miyeloid arrest kabul edilip dahiliye yoğun bakımında takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle erken (ilk bir hafta) mortalite hastalarımızda yüksek bulunmuştur. Geniş bir AML serisinin geriye dönük incelendiği bu çalışmada kemoterapi ile ilişkili mortalitenin yüksek oluşunun diğer olası nedenleri, ülkemizin koşulları, hastaların sosyo-ekonomik durumu ve sağlık bilincindeki eksiklikten de kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobcroft R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson OM, Juneja S. Randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 87 :1710-1717, 1996.
2. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, Whiteside MG, Kronenberg H, Ma D, Dodds A. Etoposide in acute non-lymphoblastic leukemia. *Blood* 75 :27-32, 1990.
3. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 15;58 :4173-4179, 1998.
4. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 100:4325-4336, 2002.
5. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, Qumsiyeh M, Moore JO, Mayer RJ, Davey F, Schiffer CA, Bloomfield CD. Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol*. 17 :3767-3775, 1999.
6. Cartwright RA, Alexander FE, Mc Kinney PA, Ricketts TJ. Leukemia and Lymphoma: An Atlas of Distribution within Areas of England and Wales 1984-88. Leukemia Research Fund, London. 1990.
7. De Angelo DJ, Stone RM, Durrant S, Liu D, Baccarani M, Schiffer CA. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) in combination with induction chemotherapy for the treatment

- of patients with de novo acute myeloid leukemia: two age-specific phase II trials [abstract]. *Blood* 102:100a 2003.
8. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, Kopel S, Preisler H, McIntyre OR, Schiffer C. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 7 :2520-2526, 1991.
 9. Gilliland DG, Griffin JD. The role of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 100 :1332-1342, 2002.
 10. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 92 :2322-2333, 1998.
 11. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 98 :1312-1320, 2001.
 12. Hann IM, Stevens RF, Goldstone A, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukemia. Results of the medical research council's 10th AML Trial (MRC AML 10). *Blood*. 89 :2311-2318, 1997.
 13. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Chapter 60: Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. Hematology Basic Principles and Practice. 1071-1097, Basic Principles and Practice of Hematology, 2009.
 14. Kolitz JE, George SL, Dodge RK, Hurd DD, Powell BL, Allen SL, Velez-Garcia E, Moore JO, Shea TC, Hoke E, Caligiuri MA, Vardiman JW, Bloomfield CD, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B. Dose escalation studies of Ara-C (A), daunorubicin (D) and etoposide (E) with and without multidrug resistance (MDR) Modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia (AML) younger than 60 years: final induction results of Cancer an Leukemia Group B Study 9621. *J Clin Oncol*. 22 :4290-4301, 2004.
 15. Poppe B, Vandesompele J, Schoch C, Lindvall C, Mrozek K, Bloomfield CD, Beverloo HB, Michaux L, Dastugue N, Herens C, Yigit N, De Paeppe A, Hagemeijer A, Speleman F. Expression analyses identify MLL as a prominent target of 11q23 amplification and support an etiologic role for MLL gain of function in myeloid malignancies. *Blood*.103:229-235, 2004.
 16. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, Kopel S, Levy RN, Carey R, Schulman P. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood*. 69 :1441-1449, 1987.
 17. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, Oette D, Cassileth PA, Stadtmauer EA, Wiernik PH. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 86:457-462, 1995.
 18. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, Liesveld JL, Abboud CN, Dewald G, Hayes FA, Tallman MS, Wiernik PH; Eastern Cooperative Oncology. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 103:479-485, 2004.
 19. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Löwenberg B, Dombret H, Karanes C, Theobald M, Bennett JM, Sherman ML, Berger MS, Eten CB, Loken MR, van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR; Mylotarg Study Group. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 19 :3244-3254, 2001.
 20. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96 :4075-4083, 2000.
 21. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf D, Keating A, Gale RP, Geller RB, Laughlin MJ, Lazarus HM, Luger SM, McCarthy PL, Rowe JM, Saez RA, Vowels MR, Horowitz MM. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood*. 96 :1254-1258, 2000.
 22. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, Alyea EP, Antin JH, Stone RM, Soiffer RJ, DeAngelo DJ. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 102 :1578-1582, 2003.
 23. Wang XQ. Sino-US Shanghai Leukemia Cooperative Group. Distribution of WHO subtypes, initial treatment outcomes and prognosis study of 623 unselected adult patients with acute myeloid leukaemia in Shanghai. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 31 :102-107, 2010.
 24. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus Standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in 100 patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 88:2841-2851, 1996.