

Akut Miyeloid Lösemi Remisyon İndüksiyon Kemoterapisinde Farklı Antrasiklinlerin Rolü

Hakan YORULMAZ*, Fahir ÖZKALEMKAŞ**, Tülay ÖZÇELİK**,
Vildan ÖZKOCAMAN**, Celal ACAR*, Latif VEYSELOĞLU*, Murat PEKGÖZ*,
Şengül CANGÜR***, Rıdvan ALİ**, Ahmet TUNALI**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Akut miyeloid lösemi (AML), hemopoetik kök hücrelerinin neoplastik hastalığıdır. AML insidansı yaş ile birlikte artış gösterir ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla oranda tespit edilmektedir. Remisyon induksiyon kemoterapisi, AML tedavisinin birinci basamağıdır. Standart induksiyon tedavisinde sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu kullanılır. Bu çalışmada amacımız, AML remisyon induksiyon kemoterapisinde farklı antrasiklin tiplerinin remisyon elde etmede ve destek tedavi gereksiniminde fark yaratıp yaratmadığını belirlemektir. Bunun için Ocak 2004–Aralık 2009 arasında toplam 6 yıllık sürede Uludağ Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yatarak tedavi gören, AML tanısıyla 3+7 remisyon induksiyon kemoterapisi alan 123 olgudan tam remisyonla giren 96 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Alınan 96 hastanın 44'ü (%45,8) kadın, 52'si (%54,2) erkekti. En sık FAB alt tipleri: M2 (%29,3), M3 (%15,4) ve M4 (%13,0) idi. Hasta sayıları ve aldıkları antrasiklin tipleri: idarubisin (72 hasta, %75), doxorubisin (12 hasta, %12,5), daunorubisin (9 hasta, %9,4) veya mitoksantron (3 hasta, %3,1) idi. Nötropeni süresi en kısa doxorubisin alan grupta idi (ortanca 16,5 gün; aralık 5-23). Antibiyotik kullanılan gün sayısı en uzun idarubisin alan grupta (ortanca 27 gün; aralık 10-45) idi. Hastalarımızın ortalama izlem süresi 25,7 ay, ortanca 15 ay (2-70 ay) idi. Bu hastaların 33'ünün (%34,4) takiplerinde nüks ettiği görüldü. 21 hastada erken nüks (%21,9) (<12 ay) ve 12 hastada geç nüks (%12,5) (>12 ay) bulundu. Hastalarımızın 54'ü (%56,2) hayatta olup, 42'si (%43,8) hayatını kaybetmişti. Sonuç olarak, farklı antrasiklin içeren induksiyon kemoterapileri tedavi başarıları açısından benzer özellikler gösterirken destek tedavi ihtiyacı açısından farklılıklar gösterebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi. Remisyon induksiyon kemoterapisi. Antrasiklin.

The Role of Different Anthracyclines in Remission Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplastic disorder of hematopoietic stem cells. Its incidence increases with advancing age and is higher in men than in women. Remission induction therapy is the first step in AML treatment. Cytarabine and anthracycline combination is used for standart induction therapy. In this study, we aimed to determine the effects of different anthracycline types on achieving remission and supportive therapy. Therefore, we evaluated retrospectively complete remissions in 96 of 123 patients who were hospitalized in the clinic of Hematology of Uludag University Hospital in a 6-year period from January 2004 to December 2009, and received 3+7 induction therapy for the diagnosis of AML. Of 96 patients included, 44 (45.8%) were women and 52 (54.2%) were men. The most frequent FAB subtypes were M2 (29.3%), M3 (15.4%) and M4 (13.0%). The anthracycline types and the patient numbers receiving the drugs were as follows: idarubicin (72 patients, 75%), doxorubicin (12 patients, 12.5%), daunorubicin (9 patients, 9.4%) or mitoxantrone (3 patients, 3.1%). The patients treated with doxorubicin had the shortest period of neutropenia (median 16.5 days, range 5 to 23 days). The duration of antibiotic use was mostly prolonged in patients treated with idarubicin (median 27 days, range 10 to 45 days). The average follow-up period of our patients was 25.7 months with a median of 15 months (range 2 to 70 months). Of these patients, 33 (34.4%) relapsed during follow-up. Early relapse (<12 months) was found in 21 patients (21.9%) and late relapse (>12 months) was found in 12 patients (12.5%). Of our patients, 54 (56.2%) are still alive and 42 (43.8%) died. As a result, while the induction chemotherapies containing different anthracycline types may have similarities in terms of treatment success, they may cause differences in supportive therapy.

Key Words: Acute myeloid leukemia. Remission induction chemotherapy. Anthracycline.

Geliş Tarihi: 17.03.2010

Kabul Tarihi: 30.04.2010

Dr. Hakan YORULMAZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
16059, Görükle, Nilüfer, BURSA
Tel: 0224 2951212
GSM: 0505 3298609
E-posta: hyorulmaz@uludag.edu.tr

Akut lösemiler, hematopoietik progenitor hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişirler. Farklılaşma yeteneklerini kaybeden lösemik hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalarak kemik iliğini, çevre kanını ve takiben diğer dokuları istila ederler; normal hematopoiez aksadığı için kemik iliği yetersizliği gelişir. Akut lösemiler köken aldıkları hücre tipine göre akut miyeloid ve akut lenfoid lösemi (AML, ALL) olmak üzere iki ana gruba ayrılır^{1,2}.

Fransız, Amerikalı ve İngiliz hematologlardan oluşan bir grup 1976'da akut lösemileri morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre sınıflamıştır (FAB sınıflaması). Dünya Sağlık Örgütü 2001 yılında akut lösemilerde büyük önem taşıyan immünofenotiplendirme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerin de dikkate alındığı yeni bir sınıflama yapmıştır (WHO sınıflaması). Bu yeni sınıflamada akut lösemi tanısı için kemik iliğindeki blastik hücre oranı %30'dan %20'ye indirilmiş ve nadir lösemi tipleri de sınıflamaya alınmıştır³⁻⁵.

ALL çocuklarda sık görülürken AML daha çok erişkinlerin hastalığıdır. AML erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülmektedir^{1,6}.

AML tedavisinin birinci basamağı remisyona indüksiyondur. Remisyon kemik iliğindeki blastik hücre infiltrasyonunun ortadan kalkması, hematopoiezin normale dönmesi ve eğer varsa kemik iliği dışındaki tutulumların kaybolması olarak tanımlanır. AML'de en sık kullanılan remisyon indüksiyon kemoterapisi sitozin arabinozid (ara-C) ile bir antrasiklinin kombinasyonudur. Antrasiklin 3 gün (intravenöz, kısa süreli infüzyon), ara-C ise 7 gün (100-200mg/m², intravenöz, 24 saatlik infüzyon) şeklinde uygulandığından bu tedavi "3+7 tedavisi" olarak isimlendirilmektedir. Antrasiklin olarak daunorubisin, doksorubisin, idarubisin'den biri seçilebilmekte ve genelde tedavi başarıları arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmektedir. Diğer antrasiklin ya da antrasendion grubu ilaç olarak mitoksantron ve daha seyrek olarak amsakrin, aklarubisin de kullanılmaktadır⁷⁻¹⁰.

Hematoloji kliniğinde antrasiklin olarak yoğun şekilde idarubisin kullanılmakla birlikte, ilaç teminindeki güçlük nedeni ile bazı hastalarda daunorubisin ve doksorubisin -daha az olarak mitoksantron da- kullanılmaktadır. Ara-C tedavisi tüm hastalarda standart olup 100mg/m²/gün, 24 saatlik infüzyon şeklindedir. Hasta kayıtlarımızı inceleyerek AML remisyon indüksiyon kemoterapisinde antrasiklin tipine göre remisyon elde etmede fark olup olmadığını test etmeyi amaçladık. İkincil amaç ise antrasiklin tipinin destek tedavi gereksinimine etki edip etmediğini belirlemektir. Ayrıca mümkün olduğunca homojen hasta gruplarında hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım oranlarını belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem

09 Haziran 2009 tarih, 2009-11/118 no'lu etik kurul kararı ile onay verilen "Akut Miyeloid Lösemi Remisyon İndüksiyon Kemoterapisinde Farklı Antrasiklinlerin Rolü" isimli bu çalışmada, Ocak 2004-Aralık 2009 arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kliniği'nde yatarak tedavi gören ve akut miyeloid lösemi tanısıyla 3+7 remisyon indüksiyon kemoterapi-

si almış olan 123 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada arşivden elde edilen kayıtlardan yaş, cinsiyet, tanı tarihi, yandaş hastalık, akut miyeloid lösemisinin alt tipi, tanıdaki lökosit sayısı, varsa rutin biyokimyasal patolojiler, sitogenetik inceleme sonuçları, kullanılan antrasiklin ve dozu, indüksiyon sonrasında nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olduğu gün sayısı; 100/mm³'ün altında olduğu gün sayısı; trombosit sayısının 50000/mm³'ün altında olduğu gün sayısı, ateşli gün sayısı, antibiyotik kullanılan gün sayısı, antifungal kullanıp kullanmadığı, toplam trombosit süspansiyonu gereksinimi, tek veya gerektiğinde reindüksiyon ile remisyon elde edilip edilmediği, ay olarak hastaliksız ve toplam sağkalım sürelerini içeren bilgiler kaydedildi.

Yaş aralığı 19-66 (ortanca: 41) olan toplam 123 olgunun 54'ü (%43,9) kadın, 69'u (%56,1) erkekti. Olguların AML alt tipi Tablo-I'de, aldıkları antrasiklin tipleri Tablo-II'de görülmektedir. Eşlik eden hastalıkları açısından hastalarımızın 7'sinde (%5,7) tip-2 diyabet, 12'sinde (%9,8) hipertansiyon, 3'ünde (%2,4) koroner arter hastalığı, 6'sında (%4,9) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 7'sinde (%5,7) hepatit B virusu taşıyıcılığı, 1'inde (%0,8) kronik hepatit C, 1'inde (%0,8) sistemik lupus eritematozus, 1'inde (%0,8) remisyonunda meme kanseri ve 1 hastada da (%0,8) epilepsi vardı (Tablo-III).

Tablo I- Altta yatan akut miyeloid lösemi alt tiplerinin oranı

AML alt tipi (FAB)	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
M0	7	5,7
M1	9	7,3
M2	36	29,3
M3	19	15,4
M4	16	13,0
M5	14	11,4
M6	6	4,9
M7	2	1,6
Alt Tipi Belirlenemeyen	14	11,4
TOPLAM (n)	123	100

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz

Tablo II- Çalışma hastalarının aldıkları antrasiklin tipleri

Antrasiklin tipi	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Idarubisin	88	71,5
Doksorubisin	15	12,2
Daunorubisin	16	13,0
Mitoksantron	4	3,3
TOPLAM (n)	123	100

Akut Miyeloid Lösemi Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi

Tablo III- Eşlik eden hastalıklar

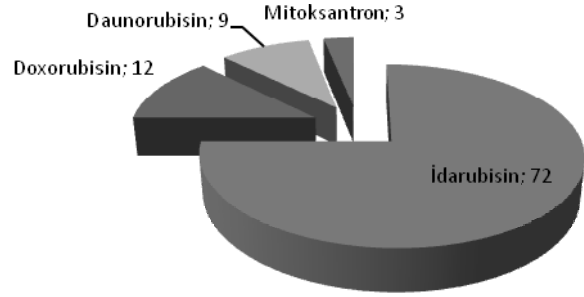
	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Tip-2 diyabet	7	5,7
Hipertansiyon	12	9,8
Koroner arter hastalığı	3	2,4
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	6	4,5
Hepatit B taşıyıcılığı	7	5,7
Kronik hepatit C	1	0,8
Sistemik lupus eritematozus	1	0,8
Remisyonunda meme kanseri	1	0,8
Epilepsi	1	0,8

Hasta gruplarını ve antrasiklin tiplerini karşılaştırmak için, hastaların aldıkları bir remisyon indüksiyon sonrası tam remisyonla girenler tespit edildi. Bunun için, indüksiyon tedavisi alırken hayatını kaybeden 10 hasta (%8,1) ve reindüksiyon ihtiyacı olup tam remisyonla girmeyen 17 hasta (%13,8) değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuç olarak, yalnız bir remisyon indüksiyon tedavisi ile tam remisyonla giren ve indüksiyon tedavisi periyodunu hayatta tamamlamış 96 hasta (%78,0) karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı. $P>0.05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık yok, $p<0.05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık var olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için değişkenlerin özelliklerine göre tanımlayıcı istatistikler ve/veya frekanslar verildi. Değişkenlik ölçüsü olarak ortalamalar ile birlikte standart sapma (SS) verildi. Çalışmada yer alan değişkenlerin (yatış süresi, nötropeniye giriş süresi, nötropeni süresi, ateşli gün sayısı, antibiyotik kullanım süresi, trombosit ihtiyacı, trombositin $<50000/\text{mm}^3$ olduğu gün sayısı) Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile normallik varsayımı sağlayıp sağlamadığı incelendi. Buna göre ilgili değişkenlerin antrasiklin grupları arasında farklılığını saptamada Kruskal-Wallis testi ve varyans analizi (Post-Hoc-Bonferroni testi) kullanıldı.

Bulgular

Değerlendirme için alınan 96 hastanın 44'ü (%45,8) kadın, 52'si (%54,2) erkekti. Bu hastaların 72'si (%75) idarubisin, 12'si (%12,5) doksorubisin, 9'u (%9,4) daunorubisin ve 3'ü (%3,1) mitoksantron almıştı (Şekil-1). Hastalar standart olarak; idarubisini $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, doksorubisini $35\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, daunorubisini $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ veya mitoksantronu $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozu ile almışlardı. Değerlendirmeye alınan 96 hasta cinsiyet ve AML alt tipi açısından antrasiklinlerle birlikte yeniden gruplandı (Tablo-IV).



Şekil 1:
Antrasiklinlere göre hasta sayısı

Tablo IV- Kullanılan antrasiklin tiplerinin AML alt tipi, yaş ve cinsiyete göre dağılımları

	İdarubisin	Doksorubisin	Daunorubisin	Mitoksantron	TOPLAM (n)
Hasta sayısı (n)	72	12	9	3	96
Yaş (yıl)					
Ortalama±SS	41,4±13,5	42,5±11,8	41,7±13,8	37,3±14,0	41,6±13,2
Ortanca	41	43,5	40	30	41
Aralık	19-66	19-60	22-61	28-54	19-66
Cinsiyet					
Kadın	32	4	5	3	44
Erkek	40	8	4	0	52
AML alt tipi (FAB)					
M0	3	2	-	1	6
M1	7	-	-	-	7
M2	22	4	1	-	27
M3	14	3	1	-	18
M4	6	1	2	1	10
M5	7	1	3	1	12
M6	4	-	-	-	4
M7	2	-	-	-	2
Belirlenememiş	7	1	2	-	10

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz, SS: Standart sapma

Hastalar aldıkları antrasiklin tipinin indüksiyon tedavisinin yatış süresine ve destek ihtiyacı üzerine olan etkileri açısından karşılaştırıldı. Hasta sayıları sağlıklı bir karşılaştırma için yeterli olmadığından değerlendirme ortalama değerler üzerinden yapıldı. Ortalama nötropeni süresi en kısa doksorubisin (ortalama 15,8 gün), en uzun mitoksantron (ortalama 27,3 gün) alan grupta idi ($p=0,007$). Trombositlerin $50000/\text{mm}^3$ altında olduğu gün sayısı değerlendirildiğinde en kısa sürenin doksorubisin ve daunorubisin (ortalama 15,9 ve 16,1 gün), en uzun sürenin ise mitoksantron (ortalama 28 gün) alan grupta olduğu görüldü ($p=0,070$). Trombosit ihtiyaçları antrasiklin gruplarının tümünde benzer idi (ortalama 6-7 ünite) ($p=0,755$). Ateşli gün sayısı en kısa ortalama 6,1 gün ile daunorubisin alan grupta idi ($p=0,289$). Antibiyotik kullanım süreleri karşılaştırıldığında kullanım süresi ortalama 19,4 gün ile en kısa daunorubisin alan grupta idi ($p=0,017$) (Tablo-V).

Tablo V- Antrasiklinlerin yatış süresi ve destek ihtiyaçları açısından karşılaştırması

	İdarubisin	Doksorubisin	Daunorubisin	Mitoksantron	P değeri
Hasta sayısı (n)	72	12	9	3	
Yatış süresi (gün)					
Ortalama±SS	36,0±8,8	33,3±5,7	31,2±4,3	35,0	0,109
Ortanca	33,5	32,5	32	35	
Aralık	24-88	24-45	26-40	30-40	
Nötropeniye giriş süresi (gün)					
Ortalama±SS	2,8±2,1	4,5±3,4	2,2±2,2	3,7	0,181
Ortanca	2,5	5,5	1	3	
Aralık	1-10	1-9	1-7	1-7	
Nötropeni süresi (gün)					
Ortalama±SS	21,4±5,6	15,8±5,4	19,9±4,4	27,3	0,007*
Ortanca	22,5	16,5	19	31	
Aralık	7-40	5-23	16-29	19-32	
Plt<50.000/mm³ süresi (gün)					
Ortalama±SS	19,4±6,3	15,9±4,9	16,1±3,2	28,0	0,070
Ortanca	19,5	15,5	18	28	
Aralık	9-40	7-22	10-19	24-32	
Ateşli gün sayısı (gün)					
Ortalama±SS	9,2±5,7	8,2±5,9	6,1±3,3	7,0	0,289
Ortanca	8,5	6,5	6	2	
Aralık	1-29	2-23	1-11	2-17	
Antibiyotik kullanım süresi (gün)					
Ortalama±SS	26,6±7,5	25,6±5,6	19,4±5,9	27,0	0,017*
Ortanca	27,5	25,5	20	28	
Aralık	10-45	15-35	13-30	21-32	
Trombosit ihtiyacı (ünite)					
Ortalama±SS	7,8±3,8	7,6±3,5	7,4±2,0	7,4	0,755
Ortanca	7,5	7,5	7	5	
Aralık	1-22	2-14	3-10	5-8	

Plt: platelet (trombosit) sayısı, * p<0,05, SS: Standart sapma

Hastalar sitogenetik anormallikler açısından değerlendirildi. Hastaların 12'sinde (%12,5) sitogenetik anormallik saptandı. İyi prognostik olarak bilinen inversiyon 16 (inv 16) üç hastada (%3,1), t(8;21) üç hastada (%3,1); kötü prognostik olarak bilinen trizomi 8 iki hastada (%2,1), t(11q23) bir hastada (%1,0) bulundu (Tablo-VI). Diğer hastalarda metafaz elde edilememiş veya normal karyotip bulunmuştu (normal olanların oranı %87,5 idi).

Tablo VI- Sitogenetik anormalliği olan hastaların antrasiklin alımı, AML alt tipi, prognostik faktörler ve son durumları

No	Yaş	Cins	Alınan antrasiklin	AML alt tipi (FAB)	Başvuruda lökosit sayısı (mm ³)	Sitogenetik anormallik	Son durum
1	37	E	idarubisin	M2	34.800	inv 16 (+)	Sağ
2	28	E	doksorubisin	M0	19.500	tetraploidi	Sağ
3	61	K	idarubisin	ATB	20.500	dry tab	Sağ
4	28	E	idarubisin	M1	6.600	ETO(+),t(8;21)(+)	Sağ
5	39	E	doksorubisin	M3	27.300	dry tab	Ölü
6	49	E	doksorubisin	M4	18.900	inv 16 (+)	Sağ
7	30	K	idarubisin	M2	7.200	t(8;21)(+)	Sağ
8	25	E	idarubisin	M4	112.000	trizomi 8 (+)	Sağ
9	28	K	idarubisin	M2	4.100	t(8;21)(+)	Sağ
10	51	K	daunorubisin	M4	78.200	t(11q23) (+)	Ölü
11	49	E	daunorubisin	M3	850	trizomi 8 (+)	Sağ
12	22	K	daunorubisin	ATB	5.000	inv 16 (+)	Sağ

E: erkek, K: kadın, AML: akut miyeloid lösemi, ATB: alt tipi belirlenememiş, FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz, inv: inversiyon

Çalışmamızda, tam remisyona giren 96 hastanın izlem süresi ortalama 25,7, ortanca 15 ay (2-70 ay) idi. Bu hastaların 33'ünün (%34,4) takiplerinde konsolidasyon tedavisi alıp almadıklarına bakılmaksızın incelendiklerinde nüks ettiği görüldü. Yirmi bir hastada erken nüks (%21,9) (<12 ay) ve 12 hastada geç nüks (%12,5) (>12 ay) bulundu. Nüks eden bu hastaların 26'sı (%27,1) idarubisin, 5'i (%5,2) doksorubisin, 1'i (%1,0) daunorubisin ve 1'i (%1,0) de mitoksantron ile indüksiyon kemoterapisi almışlardı. Çalışmaya alınan 123 hastadan, AML için "1 remisyon indüksiyon + 2 konsolidasyon" kemoterapisi alan toplam 70 hastanın (%72,9) 20'sinde (%28,6) nüks (11'i erken, 8'i geç nüks) tespit edildi. Bu hastaların 16'sı (%22,8) idarubisin, 3'ü (%4,3) doksorubisin ve 1'i (%1,4) mitoksantron ile indüksiyon kemoterapisi almıştı.

Hastalarımızın 54'ü (%56,2) hayatta olup, 42'si (%43,8) hayatını kaybetmişti. İdarubisin alan 72 hastanın 32'si, doksorubisin alan 12 hastanın 7'si, daunorubisin alan 9 hastanın 1'i, mitoksantron alan 3 hastanın 2'si ölmüştü (Tablo-VII).

Tablo VII- Antrasiklinlere göre hastaların sağkalımları

	İdarubisin	Doksorubisin	Daunorubisin	Mitoksantron	TOPLAM
Hasta sayısı (n)	72	12	9	3	96
Sağ	40	5	8	1	54
Ölen	32	7	1	2	42

Tartışma

AML her yaşta görülebilmekle birlikte, genellikle erişkin çağı hastalığıdır¹. On-on beş yaşlarından itibaren 40 yaşına kadar artmaya başlamakta ve 40 yaşından sonra her dekada katlanarak artış göstermektedir. On yaşın altındaki çocuklarda AML, akut lösemi olgularının %12'sini, 10-15 yaş arasında %28'ini, erişkinlerde ise %80-90'ını oluşturmaktadır. Yıllık görülme sıklığı, yaşın artışı ile beraber 100 000'de 2,3 olarak bildirilmekte ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla belirlenmektedir^{1,6}. Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak, ortanca yaş 41 olup, cinsiyet açısından erkeklerde kadınlara göre oran daha yüksekti (E/K: 1,3/1).

Gelişmiş ülkelerde M0, M1, ve M2 alt gruplarının; İspanya, Meksika gibi ülkelerde ise M3 alt grubunun daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir^{1,11}. Çalışmamızda alt grup dağılımı yönünden M2'nin (%29,3), M3'ün (%15,4) ve M4'ün (%13,0) en sık AML alt grupları olduğu görüldü. Bu veriler, 2002 yılında yayınlanan Güney Marmara bölgesinde AML'nin epidemiyolojik özelliklerini değerlendirdiğimiz çalışmamızla da uyumlu idi¹².

Standart remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ara-C (100-200mg/m²/1-7 gün intravenöz sürekli infüzyon) ve bir antrasiklin (3 gün kısa süreli intravenöz infüzyon) kombinasyonudur. Antrasiklin olarak daunorubisin, doksorubisin, idarubisin'den biri seçilebilmekte ve genelde tedavi başarıları arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmektedir^{13,14}. Bizim çalışmamız tam remisyon başarısı açısından incelendiğinde en çoktan en aza doğru; idarubisin, doksorubisin, daunorubisin ve mitoksantron olarak sıralama yapılabilir. Ancak bu farklılığı söyleyebilmek için retrospektif bir çalışma da olması nedeniyle gruplardaki hasta sayılarımız sağlıklı karşılaştırma için yetersizdi. Yatış süreleri ile ilgili de aynı nedenden farklılık olup olmadığı konusunda karşılaştırma yapılamadı.

Hastaların prognozlarını belirlemek açısından bazı sitogenetik anormallikler tespit edilmiştir. Bunlar sadece AML'li hastaların risk değerlendirmesinde esas olarak kullanılırlar¹. Çalışmamızda, iyi prognozla ilişkilendirilmiş olan inv16 ve t(8;21) toplam 6 hastada, kötü prognozla ilişkilendirilen t(11q23) ve trizomi 8 ise toplam 3 hastada tespit edilmişti. Yine kötü prognostik göstergeler açısından belirtilen ileri yaş (>60 yaş) 10 hastada, başvuru >20000/mm³ lökosit sayısı 42 hastada tespit edildi. Remisyon indüksiyon tedavisi ile tam remisyon sağlanamayan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi daha kısa olmaktadır. Birinci indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanamayan hastalara ikinci kez aynı tedavi verilmelidir¹⁵. Reindüksiyon kemoterapisi ihtiyacı olan 17 hastamızdan hiç biri sağ kalanlar arasında yer almamıştır.

İndüksiyon tedavisi ile 60 yaşın altındaki hastalarda %60-80 tam remisyon elde edilir. Hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalımı daha uzun kılabilmek için remisyon sonrası konsolidasyon (intensifikasyon kemoterapisi, otolog veya allojeneik kök hücre nakli) tedavisi seçimi standart yaklaşımdır¹⁵. Bizim çalışmamızda, bir remisyon indüksiyon sonrası tam remisyon girme oranımız %78,0 ile literatürle uyumlu olup, 1 indüksiyon + 2 konsolidasyon kemoterapisi alan 70 hastanın 20'sinde nüks görüldü. Erken nüks oranımız %15,7 ve geç nüks oranımız %11,4 idi. Hasta sayılarının antrasiklin grupları için homojen olmaması sağkalım açısından karşılaştırma yapmak için sınırlayıcı bir faktör olarak değerlendirildi.

Son yıllarda antrasiklinlerin ve/veya ara-C'nin indüksiyon kemoterapisinde yüksek dozlarının kullanımı ile standart doz tedavilere göre toksik yan etkilerin arttığı, ancak tam remisyon oranlarının ve hastaliksız sağkalımın da arttığına dair çalışmalar çoğalmaktadır¹⁶⁻¹⁹. Çalışmaların çoğu yaşlı AML hastalarında yapılmış olsa da Fernandez HF ve ark.'nın¹⁷ 2009 yılında yayınladıkları 60 yaş altındaki AML hastalarında yüksek doz daunorubisin içeren kombinasyon tedavisinin standart doz tedaviye üstün olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar standart dozlarda antrasiklin/ara-C kullanmışlardı. Yayınların artması ve yüksek doz tedavinin başarısının gösterilmesi ile kliniğimizde biz de yüksek doz tedavileri uygun olgularda kullanmaya başladık.

Sonuç olarak, farklı antrasiklinler içeren indüksiyon kemoterapilerinin tedavi başarıları açısından aralarında anlamlı farklar içermedikleri kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer tedavi başarıları bulunmasına rağmen, destek tedavi ihtiyacı açısından nötropeni süresi ve antibiyotik kullanım süreleri için anlamlı farklar saptandı. Sağkalım, olgu sayıları karşılaştırma için uygun olmadığından değerlendirilemedi. Destek tedavi gereksinimi açısından ortaya koyduğumuz fark klinik uygulama bakımından anlamlı olabilir. Ancak bu bulgunun prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co., 1995, 272-98.
2. Bektaş M. Akut miyeloid lösemi. Türkiye Klinikleri Hematoloji 2004;2:1-9.
3. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004, 2063-76.
4. Schumacher HR. Acute Leukemia: Approach To Diagnosis. Igaku-Shoin Med Pub, Inc: Tokyo, 1990.
5. Özkalemş F. Akut lösemiler, İç Hastalıkları Kitabı, Ed. Dolar E, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul, 2005, 576-80.

6. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging. Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:251-67.
7. Ohno R. How high can we increase complete remission rate in adult acute myeloid leukemia? *Int J Hematol* 2000;72:272-9.
8. Stone RM. Treatment of acute myeloid leukemia: state of the art and future directions. *Semin Hematol* 2002;39:4-10.
9. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Ludwig Wdet al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy is necessary? *Int J Hematol* 2000;72:285-9.
10. Moore JO, George SL, Dodge RK et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood* 2005;105:3420-7.
11. Douer D, Preston-Martin S, Chang E et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308-13.
12. Ali R, Özkalemkaş F, Özkocaman V et al. Güney Marmara bölgesi akut miyeloid lösemnin epidemiyolojik özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2002;28:33-7.
13. Yates J, Glidewell O, Wiernik PH et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982;60:454-62.
14. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC Jr et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously un treated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-9.
15. de Greef GE, van Putten WLJ, Boogaerts M et al. On behalf of The Dutch Belgian Hemato-Oncology Co-operative Group HOVON and The Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukaemia revisited: An analysis of patients treated in HOVON-SAKK co-operative group studies. *Br J Haematol* 2005;128:184-91.
16. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin Ther* 2009;31:2349-70.
17. Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-59.
18. Rowe JM. Is there a role for intensifying induction therapy in acute myeloid leukaemia (AML)? *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:509-15.
19. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:586-95.