

Akut Myeloblastik Lösemide Kemoterapi

*Prof.Dr.Orhan Seyfi ŞARDAŞ**
*Yard.Doç.Dr.Osman İLHAN**
*Dr.Günhan GÜRMAN**

Akut myeloblastik lösemi (AML) diğer bir deyim ile akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) inimatür myeloid hücreler ve myeloblastların proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hücrelerin kemik iliğini infiltrasyonu sonucu hematopoezin bozulmasıyla anemi, granülositopeni ve trombositopeni husule gelir. Genellikle akut lösemilerin %70-80'ini teşkil eden ve tedavi edilmediği takdirde kısa sürede enfeksiyon ve hemorajiye bağlı bilhassa serebral komplikasyondan dolayı fetal sonuçlanan bir hastalıktır.

Akut myeloblastik lösemi FAB sınıflandırmasına göre; myeloblastik (M0-M2), promyelositik (M3), myelomonositik (M4), monositik (M5), eritrolösemi (M6) ve megakaryositik (M7) lösemi olarak gruplara ayrılır. Bu gruplar, örneğin myeloblastik grup; undiferansiye myeloblastik (M0), maturasyon göstermeyen myeloblastik (M1), maturasyon gösteren myeloblastik (M2) ve bazofil myeloblastik (M2-Baso) alt gruplarına da ayrılır (Tablo 1) (2).

Undiferansiye myeloblastik (M0) myeloid monoklonal antikör (MoAb) veya ultrastrüktürel peroksidazla belirlenebilir (9). Megakaryoblastik (M7) tanısında trombosit glikoproteinlerine karşı MoAb ve/veya trombosit peroksidaz reaksiyonları kullanılır (11).

FAB sınıflandırılmasında maturasyon göstermeyen (M1), maturasyon gösteren (M2) ve myelomonositik (M4,M5) tipleri sık olarak görülür. Tablo 2'de AML subtiplerinin görülme oranları gösterilmiştir.

AML'li vakalarda kromozom anomalilerinin %50-60 oranlarında olduğu bildirilmektedir (13). En

Tablo 1. A M L Morfolojik Sınıflandırılması

MYELOBLASTİK (M0-M2)

- MO:** Undiferansiye myeloblastik tip
M1: Maturasyon göstermeyen myeloblastik tip
M2: Maturasyon gösteren myeloblastik tip
M2- Baso: Bazofiii gösteren myeloblastik tip

PROMYELOSİTİK (M3)

- M3:** İ hipergranüler promyelositik tip
M3v: Mikro veya hipogranüler promyelositik tip

MYELOMONOSİTİK (M4)

- M4:** Granülositik ve monositik seri diferansiyasyonu ile beraber
M4-E: Kemik iliğinde küçük granülositik granüler olan genç eozinofillerin görüldüğü tip.

MONOSİTİK (M5)

- M5A:** Büyük monoblast (sitoplazmada vakuol olabilir)
M5B: Promonositik-monositik

ERİTROLÖSEMİ (M6): Megaloblastik kırmızı hücre prekürsörlerinin predominant olduğu fakat myeloblastların da görüldüğü tip

MEGAKARYOSİTİK LÖSEMİ (M7): Trombosit antijenlerinin monoklonal tayini ile tanı konan nadir tiptir.

Tablo 2. FAB Sınıflandırmasına Göre A M L Subtiplerinin Görülme Oranı

SUBTİP	ORAN (%)
Myeloblastik; M1	21
M2	32
Promyelositik (M3)	8
Myelomonositik (M4-M4E)	16
Monositik (M5A, M5B)	16
Eritrolösemi (M6)	8
Megakaryositik (M7)	1

'Ankara Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji BD

fazla görülen anormallikler 8., 9., 21., 5., 7., 11. ve 16. kromozomlarda delesyon, 15:17 kromozomlarda translokasyon, 6-5 ve 9-12'de inversiyon görülür. M3 subtipinde vakaların çoğunda 15:17 translokasyon vardır. Kromozom anomalileri ile remisyon ve yaşam süreleri arasında bir ilişki vardır. 9:22 translokasyonu olan AML'lerde prognozun kötü olduğu belirtilmektedir.

Tablo 4. AML'de Prognostik Faktörler

Faktör	Tercih edilen	Oranı	Süresi
Yaş	Genç	t	t
Seks	Kadın	î	-*
Performans statüsü	Yüksek	î	-*
Karaciğer	Normal	î	-»
Dalak	Normal	î	-»
Blast	<50x10 ⁹ /L	î	->
Trombosit	>70x1 (f/L)	t	
LDH	<400 IU/dl		î
Fibrinojen	>250 mg/dl	->	î
Kreatinin -BUN	<2 mg/dl-< 18 mg/dl	t	î
Kromozom	Normal	î	
Auer Cisimciği	Mevcut	î	î
SSS Lösemi	Olmaması	î	t
Ekstramedüller Lösemi	Olmaması	t	î
İnvitro İlaç Duyarlılığı	Duyarlı	î	î

f. Olumlu etki

—Etkisiz

Tablo 5. AML'de Tek Ajanla Tedavi

İLAC	REMİSYON (%)
Cytarabine	25
Daunorubicin	40-50
Amsacrine	30-40
Mitoxantrone	20
Etoposide	10-20
Thiopurines	10

Tablo6. Akut Myeloblastik Löseminin Remisyon İndüksiyon Tedavisinde ARA-C ve Antrasiklin Antibiyotikleri

ARA-C	ANTRASİKLİN ANTİBİYOTİK	KOMPLET REMİSYON
100 mg/m ² /gün x 7 gün	45 mg/m ² DNR veya DOX x 3 gün	77
100 mg/m ² /gün x 7 gün	45 mg/m ² /gün DNR x 3 gün	60
3 gr/m ² /12st x 6 gün	45 mg/m ² /gün DNR x 3 gün	59
100 mg/m ² /gün x 10 gün	45 mg/m ² /gün DNRx 3 gün	57
130 mg/m ² /12st x 3 gün	12 mg/m ² /gün IDA x 3 gün	56
100 mg/m ² /gün x 7 gün	45 mg/m ² /gün DNR x 3 gün	53
100 mg/m ² /gün x5 gün	45 mg/m ² /gün DNRx 2 gün	53
100 mg/m ² /gün x 7 gün	30 mg/m ² /gün DOX x 3 gün	48

DNR; Daunorubicin, DOX: Doxorubicin, IDA: Idarubicin

Prognostik Özellikler

Yaş önemli bir prognostik faktörü teşkil etmekte olup özellikle 50 yaşın üstünde remisyon oranı ve yaşam süresi çok düşüktür. Yaşın dışında önceden olan hematolojik hastalık hikayesi, ateş, tanı anında enfeksiyon, SSS tutulumu, hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati gibi klinik özellikler tedaviye cevap oranını etkileyen hususlardır. Laboratuvar özelliği olarak Hb<8 gr, lökositin >50.000[mm³, trombositin <70.000/mm³, LDH>400 IU/L oluşu sonucu olumsuz yönde etkiler (5). Monositer konponenti içeren vakalarda (M4-M5) SSS ve ekstramedüller tutulum sık olabileceğinden bu tiplerde prognoz kötüdür. Fakat eozinofili ve genetik olarak 16. kromozomda inervasyon gösteren M4E subgrupunda ise literatürde prognozun iyi olduğu bildirilmektedir (7).

Kemoterapi

Akut myelositer lösemi tedavisinde başlıca Cytarabin (ARA-C), Daunorobicin (DNR), Doxorubicin (DOX), Amsacrine (AMSA), Mitoxantrone (MITOX), Etoposide ve 6-Thioguanin kullanılır. Bu ilaçlar tek ajan olarak kullanıldıkları zaman %10 - %50 arasında değişen remisyon oranları elde edilebilir (5). Rubidizone, Aclarubicin, Idarubicin ve Epidoxorubicin gibi kemoterapötik ajanlar da etkilidir (Tablo 5) (4,5).

Bugün AML remisyon indüksiyon tedavisinde ARA-C ve antrasiklin antibiyotiği ihtiva eden kombinasyonlar sık olarak kullanılır. Genellikle ARA-C 100 mg/m² dozunda 3 ila 7 gün süreli olarak kullanılır. Antrasiklin antibiyotiği olan daunorubicin veya doxorubicin ortalama 45 mg/m² olmak suretiyle 3 gün süre ile uygulanır. Bu tedavi şemalarında literatürdeki kaynaklara göre %48 ile %77 oranında komplet remisyon elde edilir (8). Tablo 6'da kul-

Tablo 7. AML Olgularında Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması

Protokol	Tam Remisyon (%)	Kaynak
DAT (3-10)	65	Reesve ark (1988)
IDA + ARA-C	40	Mandliveark(1988)
IDA + ARA-C	80	Delilere ve ark (1988)
IDA-ARA-C	85	Bermanveark(1988)
IDA-ARA-C	74	Voglerve ark (1988)
IDA-ARA-C	67	Wiernikve ark (1988)
AAT	58	Linkesch ve ark (1988)
ARA-C + DNR + VPI6	69	Bishop ve ark (1988)
ARA-C + ACLA	71	Hansenveark(1988)
ARA-C + DNR+ VPI6	56	Kurrleveark(1988)
ARA-C + DNR	81	Appelbaum ve ark (1988)

DAT: DNR + ARA-C + Tioguanin, IDA: Idarubicin, AAT: Amsacrine + ARA-C + Tioguanin,
AÇLA: Aelarubicin, DNR: Daunorubicin, VP-16: Etoposide.

lanılan kombinasyonlar, ilaç dozları, süreleri ve komplet remisyon oranları görülmektedir.

ARA-C dozu, verilme şekli, verilme süresi uygulamadaki gün sayısı yönünden literatürde tam bir görüş birliği mevcut değildir. ARA-C'nin düşük dozda verilmesi etkisinin sınırlı olduğu, yüksek dozda verildiği zaman da myelosupresyona yol açtığı bilinmektedir. Genellikle 100-200 mg/m² başına ve 12 saatte bir dozu tekrarlamak suretiyle ve mümkün olduğu kadar uzun zaman süreci içinde infüzyon şeklinde verilmesi uygundur. Verilme süreci uzadıkça ilacın serum seviyelerinin etkili düzeyde tutulması mümkün olmakta bu da terapötik etkiyi artırmaktadır (5). Genellikle literatür de 5 veya 7 gün süreyle verilmesinin uygun olacağı vurgulanmakla beraber bazı araştırmacılar 10 güne kadar çıkarılma eğilimini taşımaktadırlar. Yaşlı şahıslarda bu doz ve sürelerle dikkat etmek gerekmektedir (3).

Daunorubicin (DNR) ARA-C ile kombine olarak kullanıldığında günlük doz 30-75 mg/m² olarak değişmekle birlikte genellikle kullanılan doz 45 mg/m² ile aynı günde başlayan protokoller olduğu gibi bazı araştırmacılar DNR'i ARA-C'inin 5 günde başlatmaktadır. Bu uygulama ile komplet remisyon oranının daha yükseldiği ileri sürülmektedir (5). Bazı çalışmalarda DNR yerine aelarubicine veya idarubicin kullanılmaktadır (4,12). Kardiyak problemleri olan vakalara da DNR yerine amsacrine (AMSA), mitoxantrone (MITOX) veya L-asparaginase tercih edilmelidir (3,5). Bazı yayınlar da ARA-C + DNR kombinasyonuna ö.tioguanin ilavesiyle remisyon oranının yükseldiği vurgulayan yayınlar mevcuttur (5). Tablo 7'de AML olgularında

indüksiyon tedavisinde kullanılan protokoller ve remisyon oranları gösterilmiştir.

Kliniğimizde AML'de endüksiyon tedavisinde kullanılan tedavi protokolü:

I. Endüksiyon Tedavisi:

ARA-C : 100 mg/m²/12 saatte bir, infüzyon şeklinde 1,2,3,4,5,6 ve 7. günlerde.

DAUNORUBİCİN: 45 mg/m²/günlük, İV, 30 dakikada 1,2, ve 3. günlerde.

Tedavi başlangıcının 14.ncü gününde kemik iliği ponksiyonu yapılır. Sellülarite normal veya hafif azalmış ve blast %5'in üzerinde ise 15.günde 2.indüksiyon tedavisi olarak aşağıdaki şema uygulanır.

ARA-C: 100 mg/m²/12 saate bir, 1.2.3.4. ve 5. günlerde

DAUNORUBİCİN: 45 mg/m² başına, 1.gün.

Eğer 14. günde yapılan kemik iliği ponksiyonunda blast sayısı %5'in altında, K.İ. sellülarite gösteriyorsa yukarıdaki 2. endüksiyon şeması 21. günde uygulanır.

35. günde K.İ. ponksiyonu yapılarak tedavi değerlendirilir.Remisyon sağlandığı taktirde;

1. 35 yaşın altında ve uygun donörü olan vakalar allojenik kemik iliği transplantasyon programına alınır.

2. 45 yaşın altında uygun donörü yoksa ve klinik performansı uygunsa yüksek doz kemoterapi + olog kemik iliği programına alınır.

Résiduel lösemik klon a ait elemanların diferansiyonu için ROCA TROL (vit D3) 0.5-2.5 mg/gün

doz uygulaması ilave olarak yapılır. İlacın dozu ayarlanmasında kan kalsiyum seviyeleri göz önünde bulundurulur.

2. Remisyon İdame Tedavisi

Remisyon sonrası allojeneik kemik iliği transplantasyonu veya olog kemik iliği transplantasyonu uygulaması yapılmıyan hastalara remisyon idame tedavisi 6 ay süre ile ayda bir uhnak üzere uygulanır.

ARA-C: 100 mg/m²/gün 1,2,3,4 ve 5. günler

İV, enfüzyon şeklinde

DAUNORUBICIN: 45 mg/m²/gün 1. gün, İV uygulanır.

Bu tedavi şemalarının uygulanması esnasında hiperürisemi için (ürik asit 7.0 mg/dl üzerinde) K.İ. yoğun blastik hücre mevcutsa ve periferik lökosit sayısı 20.000 mm³ üzerinde ise, Allopurinol 300-600 mg günlük doz olarak verilir.

III. Erken Relaps ve Refrakter Vakalarda Tedavi

Kemoterapi alanında önemli gelişmelere rağmen AML'li vakaların çoğunda relaps geliştiği bir gerçektir. Bu gerçek karşısında birçok araştırmacılar endüksiyon tedavisinin 2 defa uygulanmasını önermektedirler. Bizim kliniğimizde endüksiyon tedavisinin günlerde kısalma yaparak vakanın klinik ve hematolojik tablosuna göre reendüksiyon uygulamaktayız. Remisyon elde ettikten sonra relaps gösteren vakalara ikinci reendüksiyon uygulandığı zaman birinci remisyon oranlarına nazaran ikinci remisyon oranlarının ileri derecede düşük olduğu saptanmaktadır. Erken relaps ve refrakter vakalarda aşağıdaki protokollerden biri uygulanır (1,6,15).

1. ci seçenek: Yüksek doz ARA-C + MITOXANTRONE protokolü:

ARA-C: 2 gr/m²/12 saatte bir, 1,2,3 ve 4. günlerde devamlı infüzyon şeklinde,

MITOXANTR()NE: 10 mg/m²/gün, 1,2,3,4 ve 5. günlerde 30 dakikalık infüzyonlar şeklinde,

2.seçenek: Mitoxantrone + Etoposide protokolü:

MITOXANTRONE: 10 mg/m²/gun, 1,2,3,4 ve 5. günlerde

30 dakikalık enfüzyon şeklinde.

ETOPOSİDE (VP16): 100 mg/m²/gün, 1,2,3,4, ve 5. günlerde İV uygulanır.

3. seçenek: Yukarıda belirtilen birinci ve ikinci seçenek tedavilerine dirençli kalan refrakter vakalara;

AMSACRINE + ARA-c + ETOPOSİDE protokolü uygulanır.

AMSACRINE 100 mg/m²/gün, 1,2,3,4 ve 5. günlerde İV

ARA-C: 200 mg/m²/gün, 1,2,3,4 ve 5. günlerde İV devamlı enfüzyon.

ETOPOSİDE: 100 mg/m²/gün, 1,2,3,4 ve 5. günlerde İV

IV. 60 Yaşın Üzerindeki AML Vakalarında Tedavi Yaklaşımı

Bu gruptaki hastaların klinik durumu performans statüleri göz önünde bulundurularak 2 değişik kemoterapi protokollerinden biri uygulanır.

1. Performans statüsü düşük olan hasta grubu:

Düşük doz ARA-C: 10 mg/m²/12 saatte bir subkutan uygulanır. 2 veya 3 hafta süresince ve 3 haftada bir tekrarlamak suretiyle uygulanır.

2. Performans statüsü daha iyi olan grupta:

ARA-C: 100 mg/m²/12 saatte bir, 1,2,3,4 ve 5. günlerde

DAUNORUBICIN: 50 mg/m²/gün, 1. gün, İV

6-THIOGUANIN: 50 mg/m²/gün, 1,2,3,4 ve 5. günlerde oral olarak.

Daunorubicin ve doxorubicin gibi antrasiklin antibiyotiki uygulanan vakalarda bu ilaçların kardiyotoksik etkisi daima göz önünde bulundurulmalıdır. Total doz 300 mg/m²'ye ulaştığı zaman kardiyak toksik etkinin olup olmadığı araştırılır. Bilhassa total doz 450-500 mg/m²'ye ulaşan vakalarda QRS kompleksinde voltaj düşüklüğü, ST-T dalgasında değişme, sinusal taşikardi, prematüre ventriküler ve atrial atımlar, T dalgası anormalliği ve QT mesafesi uzaması şeklinde kardiyak bulgular ortaya çıkabilir. Ekokardiyografik inceleme yapılarak sol ventrikül fonksiyonları, arka duvar ve interventriküler septum hareketleri ve ejeksiyon fraksiyonu incelenir. Bu araştırmalarda toksisite yönünden icap ederse radyonükleid anjiyografi yapılır.

ARA-C konvansiyonel dozlarda (100-200 mg/m²/günlük, 5 ile 10 gün) doz sınırlayıcı husus myelosupresyondur. Genellikle ilaç süratli verildiği takdirde bulantı, kusma olur. Yüksek dozlarda verildiği zaman nörolojik, gastrointestinal bozukluk ve karaciğer toksisitesi görülebilir. Nörolojik bozukluk-

lar serobelllar toksisite, gastrointeslinal olarak diyare, bulantı ve kusma, karaciğer toksisitesi olarak transaminazlarda yükselme ve sarılık görülebilir.

AML Tedavisinde Diferansiyasyon Yapan Ajanların Yeri

Akut maturasyon ve diferansiyasyonun azalması ile karakterizedir. Lösemik hücrelerde ve kültürlerde retinoik asidin kullanımı ile maturasyon indüksiyonu demonstre edilmiştir. Bu konuda

Meng-er ve ark. (10), özellikle akut promyelositik lösemide retinoik asit kullanarak yüksek oranda tam remisyon sağlamışlardır. Phorbol esterler, dimetil sulfoksidin (DMSO), düşük doz ARA-C, Harringtonine, aelacynomyein de aynı şekilde etkili olabilmektedir. Maturasyon sağlayan ajanlardan phorbol esterleri ve DMSO gibileri insanlarda kullanılmaz. Ancak vitamin D3 (Rocacrol), retinoik asit ve düşük doz ARA-C kullanılır. Henüz sonuçlar değişkenlik göstermektedir (14).

1. Antony DH, Lipp T, Ehninger G, et al: Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia an active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1988, 6: 213-17.
2. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976, 33: 45-88.
3. Champlin R, Gale RP: Acute myelogenous leukemia. Recent advances in therapy. *Blood* 1987, 6: 1551-62.
4. Deliliers GL, Annoloro C, Cortellara M, et al: Idarubicin (IDR) plus cytarabine (ARA-C) as first the treatment of acute non-lymphoblastic leukemia. XX Congress of Internationale Society of Hematology, Milano, 1988 (abst), p.9.
5. Gale RP, Eoon KA: Acute myeloid leukemia. Recent advances in therapy. *Clin Haematol* 1986,15:781-811.
6. Hiddcman W, Kreutzman II, Sloif K. et al: high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: A highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987, 69:744-49.
7. Larson RA, Williams SE, LcBean MM, et al: Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv (16) or t(16:16) has a favorable prognosis. *Blood* 1986, 6:1242-45.
8. Lichtman MA, Henderson ES: Acute myelogenous leukemia. In *Hematology: Williams WJ, Beuller E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds). McGraw Hill Publication. 4th ed., NewYork, 1990,251-72.*
9. Matutes E. De Olivera MP, Foroni L, et al: the role of ultrastructural cytochemistry and monoclonal antibodies in clarifying the nature of undifferentiated cells in acute leukemia. *Br J Haematol* 1988, 62:205-11.
10. Meng-er II, Yu-chen Y, Shu-rong C. et al: Use of all transretinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988, 72:567-72.
11. Miguel JES, Gonzales M, Canizo MC, et al: Leukemias with megakaryoblastic Involvement: Clinical, Hematologic, and immunologic characteristics. *Blood* 1988, 72: 402-407.
12. Şardaş OS, İlhan O, Koç II, ve ark: Akut non-lenfoblastik lösemi ve kronik myelosiler lösemi blastik krizinde aklosinomisın ve sitozin arabinozid indüksiyonu ile elde edilen sonuçlar. *İç Hastalıkları dergisi* 1989, 1:1-5.
13. Testa JR, Misowa S, Oguma N, et al: Chromosomal alterations in acute leukemia patients studied with improved alture methods. *Cancer Research* 1985,45:439.
14. Tobler A, Koetfler HP: Differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: Therapeutic possibilities. *Acta I laemat* 1987,78:127-35.
15. Walters RS, Kantarjian IIM, et al: Mitoxantrone and high dose cytosine arabinoside in refractory AML. *Cancer* 1988, 62:677.