

60 YAŞ ÜZERİ AKUT NONLENFOSİTER LÖSEMİ OLGULARIMIZDA TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Oral NEVRUZ (*), Dr. Cengiz BEYAN (*), Dr. Şefik GÜRAN (**),
Dr. Ahmet IFRAN (*), Dr. Yusuf TUNCA (***), Dr. Kürşat KAPTAN (*),
Dr. Türker ÇETİN (*), Dr. Ali Uğur URAL (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 276 - 279 (2004)

ÖZET

Akut Nonlenfositer Lösemiler (ANLL), yaşla birlikte sıklığı artan, prognozu kötüleşen lösemilerdir. Bu çalışmada, Ocak 1999 - Mart 2004 tarihleri arasında ANLL tanısı konularak tedavi edilen 60 yaş ve üzeri 29 olgu sunulmaktadır. Bunların 21'i de novo, 8'i sekonder olgulardır. Sekonder olguların 3'ü Kronik Myelositik Lösemi (KML), 4'ü Myelodisplastik Sendrom (MDS), 1'i Polisitemia Vera (PV) tanılıları ile kliniğimizde takipleri sırasında gelişti. Olguların yaş ortalaması 68.4 yıl(60-80) idi ve 16'sı erkek 13'ü kadındı. FAB sınıflamasına göre olguların 10'u M2, 6'sı M4, 2'si M1, 1'er tanesi de M0, M3 ve M5 idi. Tanı anında ortalama Hb: 8.06 gr/dl (6.5-11.9), lökosit: 32,900 mm³ (800-195,000), trombosit: 60,500 /mm³ (8,000-203,000). Olguların 15 tanesinin daha önceden bilinen diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı (İKH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi başka bir kronik hastalığı vardı. Periferik yayma, kemik iliği ve immünofenotiplendirme ile tanı konulduktan sonra remisyon indüksiyonu olarak idarubicin +Sitozin arabinosid, mitoxantron +Sitozin arabinosid, FLAG kemoterapilerinden birisi uygulandı. AML-M3 olan olgumuz sitogenetik olarak t(15-17) anomalisine sahipti ve ATRA kemoterapisi uygulandı. Olguların tamamında febril nötropeni gelişti. 18 olgu bu dönemde enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. İki olgumuz, intraserebral kanama, bir olgumuz kardiyak aritmi, bir olgumuz ise, lökostat sendromu nedeniyle kaybedildi. Remisyon sağladığımız 7 olgunun biri MDS'den transforme, bir diğeri de tüm olgular arasındaki tek M3 olgusu idi. Remisyondaki olgularımızdan dördü relaps olurken, bunlara orta-yüksek doz sitozin arabinosid içeren remisyon reindüksiyonu uygulandı. İki enfeksiyon nedeniyle kaybedilen olguların diğer ikisinde tekrar remisyon sağlandı. Halen ilk remisyonunda üç ve ikinci remisyonunda iki olgunun takipleri devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Nonlenfositer Lösemi, Yaşlı Hasta.

(*) GATA Hematoloji Bilim Dalı

(**) GATA Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı

(***) GATA Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Reprint Request: Dr. Oral NEVRUZ, GATA Hematoloji BD., 06018, Etlik/ANKARA

Kabul Tarihi: 03.09.2004

SUMMARY

Our Treatment Results in Patients with ANLL Over 60 Years Old

Acute nonlymphocytic leukemias are a subgroup of leukemias whose incidence is increasing and prognosis getting worse with advancing age. In this study, we present 29 cases over 60 years-old who have a diagnosis and treatment of ANLL between January 1999 and March 2004. Of these patients, 21 were de novo ANLL and 8 were secondary cases. Secondary ANLL cases transformed from CML in 3 patients, MDS in 4 patients and PV in one patient. Mean age of de novo cases was 68.4 years(60-80). 16 patients were men and 13 were women. According to FAB classification, 10 cases were M2, 6 were M4, 2 were M1 and M0, M3 and M5 were 1 each. At the time of diagnosis, mean Hb was 8.06 gr/dl(7.1-11.4), WBC was 38,900 mm³(800-195,000), platelet was 60,500/mm³(8,000-203,000). Fifteen patients have secondary diseases such as DM, hypertension, congestive heart failure and ischemic heart disease. After confirming diagnosis with peripheral blood film, bone marrow aspiration and immunophenotyping, standard induction regimen with idarubicin + cytosine arabinoside or mitoxantron+cytosine arabinoside was started. ANLL-M3 case had t(15-17) anomaly and ATRA was given to this patient. Febrile neutropenia developed in all cases. Eighteen patients died during febrile neutropenia period. Three patients died of intracerebral hemorrhage, heart failure and leucocytosis. One of seven patients who achieved remission was a patient who transformed from MDS, and 1 patient was the only M3 subtype patient. Four of patients who achieved remission relapsed in first 3 months and intermediate or high dose ARA-C containing re-induction regimens were given to these patients. Two of these patients died during this period and remission was re-achieved in the other two. Regular follow-up's are still going on for 3 patients in 1st remission and for 2 patients in 2nd remission.

Key Words: Acute Nonlenfositer Leukemia, Elderly Patient.

GİRİŞ

Akut lösemiler, hematopoetik kök hücrenin heterojen bir grup klonal malign hastalıklardır. Somatik mutasyonla değişen tek hematopoetik kök hücreden çıkarlar. Bu lösemik hücreler, kontrolsüz tarzda proliferasyon olarak kendi serisini yaratırlar ve kusurlu olarak diferansiye olabilirler. Akut lösemiler, lenfoblastik (ALL) ve nonlenfoblastik (ANLL) olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar. Her iki grupta tedavi edilmezlerse tanıdan sonra aylar içinde ölüme neden olurlar(1, 2).

ANLL'nin insidansı, 100,000'de 1 ile 4 arasında rapor edilmiştir. Tüm kanser olgularının %1'ini oluştururken, tüm lösemilerin %30 kadarı ANLL'dir. Kadın-erkek oranı 1/1-1.2'dir. ALL'nin aksine, yaşla birlikte sıklığı artar. Belirgin risk faktörleri benzen ve radyasyona maruziyettir. Sekonder ANLL, PV ve KML gibi kronik myeloproliiferatif hastalıkların, myelodisplastik sendromların doğal seyri sırasında %10-30 oranında gelişebilir. Ayrıca nitrojen mustard, cisplatin ve etoposide gibi kemoterapötiklerde başka malignitelerin tedavilerinde kullanıldıktan yıllar sonra ANLL nedeni olabilirler. Primer neden ne olursa olsun sekonder ANLL'de prognoz daha kötüdür. 60 yaş üzerindeki hastalarda, gerek hastaların farklı kronik hastalıklara sahip olma olasılığının bulunması, gerek kemoterapötik ajanların kullanımına tolerans zorluğu, gerekse kemoterapötiklere artmış hücresel direnç mekanizmaları klinisyenlerin işini daha da zorlaştırmaktadır(2, 3, 4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999-Mart 2004 tarihleri arasında kliniğimizde tanısı konulan ANLL hastalarının tedavi sonuçları incelendi. Hasta seçiminde uyguladığımız tek kriter, hastanın 60 yaş üzerinde olması ve yeni tanı olarak birinci remisyon indüksiyon tedavisini kliniğimizin başlamasıydı. Bu dönemde, kriterlere uygun 29 hasta kliniğimizde takip edildi. Olgularımızın 16'sı erkek, 13'ü kadın olup ortalama yaş 68.4'dü. Olguların genel özellikleri, Tablo-1'de, sağ kalım eğrileri Şekil-1'de sunulmuştur. Olguların 21'i primer ANLL olarak tedaviye alınırken, 3 olgu KML'den, 4 olgu MDS'den, 1 olgu Polisitemia vera'dan transforme olmuştu. Transformasyon gösteren olguların tamamı, öncesinde kliniğimiz tarafından takip edilen hasta-

lardı. Bütün olguların tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikleri, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi, sitogenetik incelemeleri ve immünofenotiplendirme çalışmaları yapıldı. Kardiyak fonksiyonları, ekokardiyografi ile değerlendirildi. Daha sonra santral venöz kateter takılarak kemoterapileri başlandı.

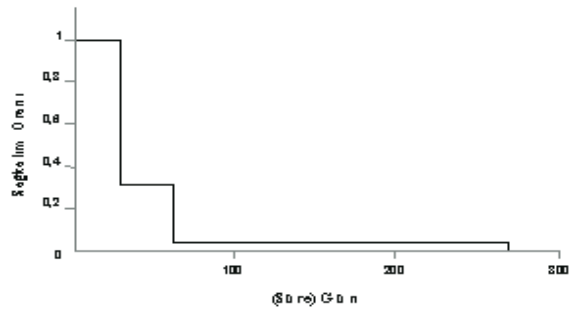
SONUÇLAR

Tanı ve genel değerlendirmeden sonra, hastaların tamamına 1. remisyon indüksiyon kemoterapisi başlandı. 100,000/mm³ üzerinde lökosit sayısı olan 2 hasta ile solunum sıkıntısı yakınması bulunan ve bu yakınması, lökositaze bağlı olarak değerlendirilen 1 hastaya kemoterapi öncesinde hidroksiüre başlanarak lökosit sayıları düşürüldü.

Olguların 4'ü Mitoxantrone+Ara-C tedavisi alırken sitogenetik olarak t(15;17) saptanan M3 tanılı hasta ATRA tedavisi aldı. 23 olgu İdarabucin+Ara-C alırken, bir olguya FLAG kemoterapisi başlandı. Kemoterapi rejimleri sırasında önceden tanısı olan hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar yönünden tedavilerine devam edildi. Olguların 18'i, 1.kür remisyon indüksiyonu tedavisi sırasında kaybedildi. Ölüm nedenleri 1 hasta için lökositaz, 1 hasta için kardiyak aritmi, 1 hasta için intrakraniyal kanama, diğer 15 hasta için enfeksiyon olarak belirlendi. Remisyona girmeyen 6 olguya, orta doz Ara-C kullanılarak remisyon reindüksiyonu kemoterapisi uygulandı. Bu olguların tamamı enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Febril notropeni ataklarında güncel kılavuzlara göre antibiyotik tedavileri randomize olarak düzenlendi. 1 olguda aspergillus, 3 olguda candida türleri, kültürlerde elde edilirken toplam 11 olgunun antifungal kullanımını gerektirecek enfeksiyon bulguları oldu. Remisyona giren 6 olgunun standart konsolidasyon protokollerine devam edildi. Bunların 1 tanesi 9. ayda relaps olduktan sonra remisyon reindüksiyonu tedavisi sırasında enfeksiyon nedeniyle kaybedilirken, diğer 5 tanesi halen remisyonunda olarak takip edilmektedir. Bunların 4'ü primer olgular olup, 1'i MDS'den transforme olarak tedaviye başlanan 76 yaşında bir erkek olgudur. Bir diğeri, AML-M3 tanılı ATRA tedavisi alan olgudur. Diğer 3 vakanın 2'si tedavisiz takip edilirken 1 vakaya da, 6 kür interleukin-2 tedavisi planlanmıştır.

TABLO-I
Olguların Genel Özellikleri

| Yaş ort. (min., mak.) | Olgular | | |
|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| | Kadın 68.5(60-79) | Erkek 68.4(60-80) | Toplam 68.4 (60-80) |
| Cinsiyet | 13 | 16 | 29 |
| FAB Subti | | | |
| | M0 | 1 | 1 |
| | M1 | 1 | 2 |
| | M2 | 5 | 10 |
| | M3 | - | 1 |
| | M4 | 3 | 6 |
| | M5 | 1 | 1 |
| Primer/Sekonder | MDS-t | 3 | 4 |
| | KML-t | 1 | 3 |
| | PV-t | - | 1 |
| Tedavi | Mit.+AraC | 3 | 4 |
| | İda.+AraC | 12 | 23 |
| | FLAG | - | 1 |
| | ATRA | - | 1 |
| Sekonder Hastalık | HT | 3 | 7 |
| | İKH | 4 | 4 |
| | DM | 3 | 6 |
| | KKY | - | 1 |
| | KOAH | 1 | 1 |
| Exitus Nedeni | Enfeksiyon | 10 | 20 |
| | İntrakran. Hem. | 1 | 2 |
| | Aritmi | 1 | 1 |
| | Lökostaz | - | 1 |
| Remisyon | 1 | 4 | 5 |



Şekil 1: Olgulara ait sağ kalım eğrisi

TARTIŞMA

Yaşlı ANLL'li hastalarda tedavi çeşitli zorluklar içermektedir. Hastaların yaşla birlikte artan sekonder hastalık sıklığı, tedavi seçiminde kısıtlayıcı olabilirken kemoterapi toksisitesi yönünde sorunda yaratmaktadır. Bizim olgularımızdan 15'inde (%51) sekonder kronik bir hastalık mevcuttu. Ancak bunların hiçbirisinde tedavi seçimini ya da kemoterapi dozunu etkileyecek organ disfonksiyonu yoktu. Aynı zaman-

da hastaların yaş ile birlikte artan kemoterapi direnci, febril nötropenik dönemdeki enfeksiyon direnci de tedavi konusunda sorun çıkarmaktadır. İtalyan akut lösemi çalışma grubunun 1005 hastalık serisinde, 60 yaş üzeri hastalar incelenmiş ve bunlar arasında 70 yaş üzerindekiilerin relatif risklerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir(1). Aynı çalışmaya göre performans değerlendirmesi, (ECOG) 1 ve 2 olanlar, tanı anında lökosit sayısı 10,000/mm³ altında olanlar, öyküsünde kalp hastalığı tanısı bulunmayanlar ve agresif kemoterapi rejimi alanlarda risk daha düşük bulunmuştur. Ayrıca 70 yaş altındaki hastalarda, karaciğer hastalığı öyküsü ve MDS transformasyonu relatif risk faktörü iken, 70 yaş üzerinde bu fark, ortadan kalkmaktaydı. Bizim, bu çalışmaya göre oldukça küçük olgu grubumuzda da benzer şekilde kronik hastalık öyküsü olmayanlarda daha iyi sonuçlar gözlemlendi. Ancak, diğer risk faktörleri için değerlendirme yapılması olgu sayımızın azlığı nedeniyle mümkün olmadı. Sadece bir gözlem olarak tüm olgularımız içerisinde, ilk indüksiyon kemoterapisi ile remisyona giren ve halen 30. ayında takip edilen 72 yaşında bir bayan hastaydı. Yine skonder olgularda,

hızlı bir seyir gözlenirken sadece bir MDS olgusu 8. ayda remisyonda takip edilmektedir. Yaşlı ANLL'lerde prognoz kötü olarak düşünülmeyle birlikte, tam remisyona ulaşan vakalarda bulunmaktadır. Ancak halen optimal kemoterapi rejimi tesbit edilmiş olmayıp tedavi seçimi bireyselleştirilmelidir (1,2,3,4,5).

KAYNAKLAR

1. Pulsoni, A., Pagano, L., Latagliata, R., et al.: *Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia, Haematologica, 2004, 89:296-302.*
2. Yancik, R.: *Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview, Cancer, 1997, 80:1273-1283.*
3. Hiddeman, W., Kern, w., Schoch, C., et al.: *Management of acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients, Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 11 (November), 1999: pp 3569-3576.*
4. Rathnasabapathy, R., Lancet, J.E.: *Management of Acute Myelogeneous Leukemia in the Elderly, Journal of Cancer Control, November/December 2003, Vol.10, No:6,469-77.*
5. Latagliata, R., Alimena, G., Carosino, I., et al.: *Conservative Treatment for Patients Over Years with Acute Myelogenous Leukemia, Am. J. Hem., 2002, 71:256-259.*