

KLİNİK ARAŞTIRMA**YİNELEYEN VE İNATÇI AKUT LÖSEMİLERDE
FLAG-İDA KEMOTERAPİ SONUÇLARI****FLAG-IDA IN THE TREATMENT OF REFRACTORY/RELAPSED ADULT
ACUTE LEUKEMIAS****Abdullah ALTINTAŞ
Semir PAŞA
Yüksel KÜÇÜKZEYBEK
Cengiz DEMİR
Orhan AYYILDIZ****ÖZET**

AMAÇ: Yineleyen ve inatçı akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olgularımızda, FLAG-İDA (Fludarabin, cytarabin, idarubisin, G-CSF) kemoterapisi sonuçlarımızı inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Fludarabine 30 mg/m² tek doz, sitarabin 2 gr/m² 5 gün, idarubicin 10 mg/m² 3 gün verildi. Kemoterapi tamamlandıktan sonra nötrofil düzeyi yükselinceye kadar koloni uyarıcı faktör (G-CSF) 5µg/kg/gün dozda uygulandı. ALL ve AML olguları arasında cinsiyet, yaş ortalaması, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi, trombosit sayısı, laktat dehidrogenaz düzeyi, fibrinojen düzeyi, PTZ düzeyi, INR düzeyi ve aPTT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

BULGULAR: Mayıs 2005 ve Nisan 2008 tarihleri arasında, yineleyen/inatçı 10 ALL, 37 AML olgusu FLAG-İDA protokolü ile tedavi edildi. ALL grubunda 3 hasta inatçı, 7 hasta yineleyen ALL olgusu oldu. 3'ü erken (%42), 4'ü (%58) geç yineleyen olgular. FLAG-İDA rejimi sonrası ALL hastalarının hiçbirinde tam gerileme elde edilemedi, tedavi sonrası toplam yaşam süresi 4,2 ± 1,6 ay bulundu. AML olgularının 20'si yineleme, 17'si inatçı AML hastalarıydı. İnataçı/yineleyen hasta sayıları gruplar arasında benzerdi (p=0,157). Olguların 15'inde (%40,5) tam gerileme elde edildi. Gerileyen olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi 11,64 ± 9,6 ay, girmeyen olgularda 6,36 ± 5,9 ay olarak saptandı (p=0,003). 17 primer inatçı AML'li hastanın 5'i (%29,4) geriledi. 20 yinelemeli AML olgusunun 10'unda (%50) tam gerileme oldu. 12'si erken, 8'i geç yineleyen olgular. Erken yineleyen olgularda gerileme oranı 4/12 (%33), geç yineleme olgularda 6/8 (%75) olarak bulundu (p=0,157). Primer dirençli hastalar (5/17) ile yinelemeli hastalar (10/20) arasında FLAG-İDA protokolü ile gerileme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,09). FLAG-İDA uygulaması esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaçlara bağlı toksik ölüm izlenmedi.

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji/Onkoloji Kliniği

(Doç. Dr. A. Altıntaş, Uz. Dr. Y. Küçükzeybek)

Ergani Devlet Hastanesi, İç Hastahkları Kliniği, DİYARBAKIR

(Uz. Dr. S. Paşa)

Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, VAN

(Yard. Doç. Dr. C. Demir)

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

(Prof. Dr. O. Ayyıldız)

Yazışma: Uz. Dr. Y. Küçükzeybek

SONUÇ: AML olgularında gerileme gözlenmesi dikkate değer ölçüdeydi. Bu bulgular bize yineleyen veya inatçı AML olgularında FLAG-İDA tedavisinin iyi bir seçenek olduğunu, buna karşın ALL olgularında yeterli olmadığını telkin etmektedir. Etkinliğin FLAG-İDA rejiminin Yineleyen/inatçı ALL olgularında daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar Sözcükler: FLAG-İDA, Fludarabin, Yineleyen/inatçı akut lösemi.

SUMMARY

AIM: We evaluated the efficacy and toxicity of FLAG-IDA (fludarabine, cytarabine, idarubicine, G-CSF) salvage regimen in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML).

MATERIAL AND METHOD: Relapsed/refractory ALL (n=10) and AML (n=37) patients were treated with FLAG-IDA regimen between May 2005 and April 2008. Fludarabine 30 mg/m², cytarabine 2 gr/m² for 5 days, idarubicine 10 mg/m² were administered for 3 days.

FINDINGS: After completion of chemotherapy G-CSF was administered 5µg/kg/day until neutrophil recovery. There was no statistically significant difference in terms of gender, age, white blood cell count, neutrophil count, hemoglobin levels, platelet count, lactat dehydrogenase level and fibrinogen levels, PTZ, INR and aPTT levels between patients with AML and ALL. Three patients were refractory, and 7 patients were relapsed ALL. Three patients with early (42%), and 4 patients (58%) were late relapses. None of the patients with ALL achieved complete remission after FLAG-IDA regimen administration. Median survival of patients with ALL was 4.2 ± 1.6 months.

Twenty patients were relapsed and 17 were refractory in AML group. Number of patients in relapsed and refractory group were similar (p=0.157). Complete remission was achieved in 15 (40.5%) cases and median duration of complete remission was 6 months. Mean overall survival was 11.64 ± 9.6 months for patients with achieved complete remission and 6.36 ± 5.9 months for patients with refractory to FLAG-IDA regimen (p=0.003). Five of seventeen (29.4%) patients with primary refractory and 10 out of 20 patients (50%) with relapsed AML achieved complete remission. Twelve out of 20 patients had early and 8 patients had late relapse. Complete remission was achieved in 4/12 (33%) in early, and 6/8 (75%) in patients with late relapse (p=0.157). There was no statistically significant difference in terms of achieving complete remission with FLAG-IDA regimen between patients with primary refractory and relapsed (p=0.09). There were no death caused from the specific toxic effect of drugs used in FLAG-IDA regimen.

CONCLUSION: The remission rate in AML group with FLAG-IDA is considerable. These results suggested that FLAG-IDA therapy can be an alternative in primary refractory, early and late relapsed patients with AML, in contrast to the inefficiency in ALL cases. However, large-scale studies are warranted to determine the efficacy of FLAG-IDA in relapsed or refractory patients with ALL.

Key words: FLAG-IDA, fludarabine, Relaps/refractory acute leukemia.

GİRİŞ

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağkalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Dirençli veya yineleyen akut lösemi olgularında aynı durum söz konusu değildir. Genç akut myeloblastik lösemi (AML) olgularının %70-80'inde antrasiklin ve sitozin-arabinozid (ARA-C) içeren protokoller ile gerileme elde edilmesine rağmen hastaların %50'sinden fazlasında yineleme görülür (1-3). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) prognozu ise AML'ye nazaran daha iyidir. ALL tedavilerinde uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri ile çocuk ALL olgularının %98'inde tam gerileme elde edilmekte, 5 yıllık hastalıksız yaşam

oranları (HYO) %80'lere ulaşmaktadır. Erişkin ALL vakalarında ise %60-90 oranında gerileme elde edilmesine rağmen HYO'ları ancak %30-40'lara ulaşmaktadır. Bu oran kötü risk faktörü olan hastalarda %10'lara düşmektedir (4-5). AML olgularında yinelemeler çoğunlukla ilk 2 yılda olmakla birlikte, özellikle ilk 1 yılda daha fazla olmaktadır. Hem ALL hem de AML olgularında yineleme sonrası tedaviler yetersizdir. İdeal bir kurtarma rejimi yoktur. İkinci tam gerileme oranları düşük olmakla birlikte, gerileme süreleri de oldukça kısadır. AML olgularının yineleme geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 3-12 ay kadardır. Bu nedenle gerileme elde edildikten sonra

mümkünse allojenik kemik iliği aktarımı uygulanmalıdır. Aktarım uygulanmayan ikinci tam gerilemedeki olgularda uzun süreli yaşam ancak %5-10 olarak bildirilmektedir. İkinci tam gerileme sağlanan hastalarda aktarım yapıldığında 3 yıllık yaşam %10-41 olarak bildirilmiştir (6). ALL tedavisinde ilk tam gerilemeden sonra riskli hastalarda standart kemoterapi ve allojenik kök hücre aktarımıyla alınan sonuçlar benzerdir. Yüksek risk grubundaki ALL olgularında ise bazı çalışmaların sonuçlarına göre allojenik aktarım yapılması daha uygun görülmektedir (7-8). Yineleyen ve dirençli akut lösemi olgularında yeniden verilen indüksiyon tedavilerinin asıl amacı başarılı kök hücre aktarımı için köprü oluşturmaktır. Buna ilaveten, uzun süreli tam gerileme, uzun süreli yaşam oranları, yakınmaların hafifletilmesi de arzu edilen sonuçlardır. Yineleyen-dirençli akut lösemi olgularında klinik çalışmalar kapsamında çeşitli kurtarma rejimleri kullanılmaktadır. Bu olgularda kullandığımız başlıca ilaç ARA-C'dir. ARA-C ile oluşan apoptoz gelişiminde serbest radikallerin aracılık ettiği mekanizmaların varlığı gösterilmiş ve bu etkinin doz artımıyla daha da belirginleştiği gözlenmiştir (9-10). Laboratuvar verilerinin bir pürin nükleozid analogu olan fludarabin kullanımının ribonükleotid redüktaz baskılaması ile hücre içi ARA-C trifosfat birikimine neden olarak ARA-C'nin sitotoksik etkisini artırdığını göstermesinin ardından fludarabin ile ARA-C bileşimini içeren rejimlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu tedaviye idarubisin eklenerek FLAG-İDA kurtarma rejimi elde edilmiştir. Bu bileşimin uygulandığı hastalarda tedavi ile ilişkili toksisite-mortalite kabul edilir düzeydedir. Kurtarma tedavisi olarak uygulandığında yineleyen-inatçı AML'de %50, ALL'de %40 civarında tam gerileme sağlandığı bildirilmektedir (11-12).

Biz bu çalışmamızda yineleyen-inatçı AML ve ALL olgularımızda uyguladığımız FLAG-İDA kurtarma kemoterapisi sonuçlarımızı inceledik. Tedavinin etkinliğini, gerileme oranlarını, tedavi ile ilişkili toksisiteyi inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde akut lösemi tanısı konmuş hastalarda Mayıs 2005 ile Nisan 2008 yılları arasında

yürütülmüştür. Çalışmaya remisyon indüksiyon tedavilerini almış olan yineleyen-inatçı 37 AML ve 10 ALL tanılı 47 akut lösemi hastası alındı. Tüm hastalara periferik kan ve/veya kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik, sitokimyasal incelemesi, imünfenotiplendirmesi ve sitogenetik analizi yapılarak tanı kondu. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak morfolojik incelemede, kemik iliğindeki blast sayısının % 20'nin üzerinde olması ile birlikte miyeloid farklılaşmanın durduğunun gözlemlenmesi tanısal kabul edildi.

Akut lösemi tanısının konulmasından sonra blastların miyeloid ya da lenfoid olduğunun ayırımı için sitokimyasal boyanma özellikleri, sitogenetik yapı ve imünfenotipik özellikler araştırıldı. Blastların % 3'den fazlasında miyeloperoksidaz veya Sudan siyahı B pozitif saptanması durumunda AML, peroksidaz pozitif ancak nonspesifik esteraz pozitif olması halinde monositik lösemi tanısı konuldu. İmünfenotiplendirmeye göre CD13, CD33 pozitifliğinin % 20'nin üzerinde olması ile miyeloid lösemi tanısı desteklendi. Kemik iliğindeki hücrelerin % 80'den fazlasının monositoid olması durumu monositik lösemi olarak tanımlandı. Kemik iliği hücrelerinin % 50'den fazlasının normoblast olması ve eritrosit dışı hücrelerde % 30'u aşan blast oranının saptanması eritrolösemi olarak tanımlandı. Miyeloid lösemiler FAB sınıflandırmasına göre; enaz farklılaşma gösteren miyeloblastik lösemi (M0), olgunlaşma göstermeyen miyeloblastik lösemi (M1), olgunlaşma gösteren miyeloblastik lösemi (M2), promiyelositik lösemi (M3), miyelomonositik lösemi (M4), monositik lösemi (M5), eritrolösemi (M6) ve megakaryositik lösemi (M7) olarak sınıflandırıldı. Miyeloid veya monositik seriye ait morfolojik ve sitokimyasal özelliklerin yokluğunda ve PAS pozitifliğinin varlığında ALL tanısı düşünüldü. ALL tanısı primitif lenfoid hücre belirteci olan Tdt varlığı ve akım hücre ölçer çalışmalar ile doğrulandı. B lenfoid markerler olan CD19, CD79a, CD22, CD20, yüzey Ig ve T lenfoid belirteçler olan CD2, yüzey veya sitoplazmik CD3, CD7, CD5, CD4, CD8 pozitifliği durumunda lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. ALL tanılı hastalar imünolojik fenotiplerine göre ortak, ön ve pre B ve T hücre olarak sınıflandırıldı. Moleküler yöntemler ile tüm AML olgularında t(15;17), t(8;21), t(9;22) ve inv 16 ve tüm ALL olgularında t(9;22) varlığı araştırıldı.

AML'li hastaların FAB sınıflamasına göre dağılımları; 4/37 (% 10.8) M₀, 5/37 (% 13.5) M₁, 10/37 (%27) M₂, 11/37 (% 29.7) M₄, 6/37 (% 16.2) M₅, 1/37 (% 0.02) M₆ olarak bulundu. Bu hastalar standart remisyon indüksiyon tedavisi olan 100 mg/m² c-ARA (7 gün) ve 12 mg/m² idarubicin (3 gün) ile tedavi edildiler. En az 1 ay süren normal periferik yayma bulguları ile birlikte kemik iliğinde % 5'den düşük oranda blast varlığı ve ekstramedüller lösemi olmaması tam gerileme olarak değerlendirildi. Gerilemeyen olgulara benzer şekilde 100 mg/m² sitozin arabinosid (5 gün) ve 12 mg/m² idarubicin (2 gün) tedavileri verildi. Bu tedavi ile gerilemeyen hastalar inatçı kabul edildi. Kurtarma tedavisi olarak FLAG-İDA rejimi verilen 3 inatçı ve 7 yineleyen ALL hastası çalışmaya alındı. ALL hastalarında tanı anında yaş, alt tip (B, preB ve T ALL), beyaz küre sayısı, tedavinin 2-3. haftalarında gerileme sağlanması ve t(9;22) translokasyonu varlığına göre risk sınıflandırması yapıldı. Remisyon indüksiyon amacı ile 8 standart riskli ALL hastasına Hoelzer rejimi ve yüksek riskli (B hücreli, 48 yaşında ve lökositozu olan hasta) ve çok yüksek riskli (t (9;22) pozitif bir hasta) 2 ALL hastasına HiperCVAD rejimi verildi.

Gerileyen hastalarda kemik iliğinde blast sayısının % 5'in üzerine çıkması veya ekstramedüller tutulum olması yineleme olarak kabul edildi. Oniki aydan önce ortaya çıkanlar erken, 12 aydan sonra ortaya çıkanlar geç yineleme olarak değerlendirildi. Tüm olgularda daha önce aldıkları kemoterapiler kaydedildi. Tüm olgular ECOG performans kriterlerine göre değerlendirildi. Performans durumu 0-3 arasında olan hastalar FLAG-İDA kemoterapi protokolüne alındı. Yineleyen 20 ve primer inatçı olan 17 AML olgusuna ve 10 ALL olgusuna FLAG-İDA (fludarabin 30 mg/m² x 5 gün, c-ARA 2 g/m² x 5 gün ve idarubisin 10 mg/m² x 3 gün) rejimi verildi. Fludarabin, c-ARA tedavisinden 4 saat önce uygulandı, c-ARA ortalama 4 saatte uygulandı. Rekombinan insan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) filgrastim, kemoterapi tamamlandıktan sonra tüm hastalara nötrofil sayısı > 1000/μL olana kadar 5μg/kg dozunda verildi. Tüm olgulara önleyici olarak deksametazon göz damlası verildi. Yukarıda belirtilen tam gerileme kriterleri FLAG-İDA tedavisi sonrasında da kullanıldı. Tedavi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonunda % 20'den fazla blast saptanan hastalar yanıtı kabul edildi. FLAG-İDA kemoterapi protoko-

lüne alınan hastaların tamamında serum bilirubin düzeyleri (< 2 mg/dL), kreatinin düzeyi (< 2 mg/dL) ölçüldü ve ekokardiyografi yapıldı. Şiddetli karaciğer, böbrek yetmezliği olan hastalarla, c-ARA, fludarabin ve idarubisin'e duyarlılığı olduğu bilinen olgular çalışmaya alınmadı. FLAG-İDA sonrası toplam ve hastaliksız yaşam süreleri kaydedildi.

Tüm hastalarda gelişen nötropenik bakteriyel ve mantar infeksiyonları uygun geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungal ajanlarla tedavi edildi. Tüm ALL hastaları Pneumocystis carinii profilaksisine alındı. Tüm hematolojik yan etkiler DSÖ kriterlerine göre derecelendirildi. Çalışmaya alınan AML ve ALL hastalarının alt grup, sitokimyasal özellikler, imüfenotipik, sitogenetik özellikleri ve kurtarma tedavisi sonrası gelişen komplikasyonlar tablo 1'de verilmiştir.

İstatistiksel yöntem: Hasta gruplarının karşılaştırılmasında parametrik veriler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı ve student t test ile karşılaştırıldı. Non-parametrik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm değerlendirmelerde p<0,05 değeri istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 10 yineleyen/inatçı ALL hastasının 2'si kadın, 8'i erkekti. ALL hastalarının yaş ortalaması 23,00 ± 10,1 yıl (16 ile 48 yıl); kadın hastalarda 17 ± 1 yıl (16 ile 18 yıl arası), erkek hastalarda 24,71 ± 11,0 (18 ile 48 yıl) olarak saptandı. Çalışmaya alınan 37 AML olgusunun 20'si kadın, 17'si erkekti. AML hastalarının yaş ortalaması 30,78 ± 10,8 yıl (15 ile 55 yıl); kadın hastalarda ise 27,26 ± 11,4 yıl (15 ile 55 yıl), erkek hastalarda 32,4 ± 8,9 yıl (19 ile 48 yıl) olarak bulundu. ALL ve AML hastaları arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0,104, p = 0,057).

ALL olgularında FLAG-İDA protokolü uygulaması öncesinde; ortalama beyaz küre sayısı 62.940 ± 53.987/μL (1.690 ile 254.000/μL arası), ortalama nötrofil sayısı 5.527 ± 4.817/μL (898 ile 12.800/μL arası), ortalama hemoglobin düzeyi 8,48 ± 1,0 g/dL (6,90 ile 9,62 g/dL arası), ortalama hematokrit düzeyi % 25,46 ± 3,4 (%21,6 ile %28,4 arası), ortalama trombosit sayısı 45.200 ± 26.330/μL (10.200 ile 76.400/μL arası), ortalama albümin düzeyi 3,83 ± 0,3 g/dL (3,3 ile 4,1 g/dL arası), ortalama laktat

dehidrogenaz düzeyi 1.500 ± 494 IU/L (890 ile 2.464 IU/L arası), ortalama fibrinojen düzeyi 274 ± 50 mg/dL (213 ile 328 mg/dL arası), ortalama PTZ düzeyi $12,91 \pm 0,3$ sn (12,6 ile 13,2 sn arası), ortalama INR düzeyi $1,2 \pm 0,8$ (1,1 ile 1,3 arası) ve ortalama aPTT düzeyi $28,34 \pm 0,8$ sn (27,4 ile 28,4 sn arası) olarak bulundu. AML olgularında FLAG-İDA protokolü uygulaması öncesinde; ortalama beyaz küre sayısı $69.351 \pm 97.617/\mu\text{L}$ (1.200 ile 434.000/ μL arası), ortalama nötrofil sayısı $10.535 \pm 15.479/\mu\text{L}$ (111 ile 68.900/ μL arası), ortalama hemoglobin düzeyi $8,71 \pm 2,3$ g/dL (5,17 ile 14,2 g/dL arası), ortalama hematokrit düzeyi $\%25,19 \pm 6,4$ ($\%15,3$ ile 44,2 arası), ortalama trombosit sayısı $86.200 \pm 98.628/\mu\text{L}$ (7.160 ile 405.000/ μL arası), ortalama albümin düzeyi $3,23 \pm 0,5$ g/dL (2,3 ile 4,8 g/dL arası), ortalama laktat dehidrogenaz düzeyi 806 ± 615 IU/L (147 ile 2.538 IU/L arası), ortalama fibrinojen düzeyi 274 ± 103 mg/dL (137 ile 549 mg/dL arası), ortalama PTZ düzeyi $15,12 \pm 5,9$ sn (11,03 ile 9,2 sn arası), ortalama INR düzeyi $1,2 \pm 0,5$ (0,9 ile 3,3 arası) ve ortalama aPTT düzeyi $28,37 \pm 5,5$ sn (22,9 ile 46,0 sn arası) olarak hesaplandı. AML ve ALL olguları arasında ortalama beyaz küre sayısı ($p=0,837$), nötrofil sayısı ($p=0,182$), hemoglobin düzeyi ($p=0,713$), hematokrit düzeyi ($p=0,836$), trombosit sayısı ($p=0,076$), laktat dehidrogenaz düzeyi ($p=0,057$), fibrinojen düzeyi ($p=0,993$), PTZ düzeyi ($p=0,126$), INR düzeyi ($p=0,384$) ve aPTT düzeyi ($p=0,979$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yukarıdaki parametrelerden yalnız ortalama serum albümin düzeyleri ($p=0,005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Çalışmaya alınan 10 ALL hastasının başvuru anında tamamında (% 100) halsizlik ve yorgunluk semptomları, 5'inde (% 50) ateş ve infeksiyon bulguları, 2'sinde (%20) kanama eğilimi ilişkili semptomlar saptanmıştı. Fizik bakıda 4 (%40) hastada hepatomegali ve 5 (%50) hastada splenomegali saptandı. Çalışmaya alınan AML hastalarının 24'ü (%65) halsizlik ve yorgunluk şikayetleri, 11'i (%30) ateş ve infeksiyon bulguları, 9'u (%24) kanama eğilimi ilişkili yakınmalar ile başvurmuştu. Fizik bakıda 22 (%59) hastada hepatomegali ve 20 olguda (%54) splenomegali saptandı. Fizik bakı bulgularından hepatomegali ve splenomegali sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0,407$ ve $p=0,948$).

ALL hastalarının 8'i B hücreli, 2'si T hücreli ALL idi. Bir hasta yüksek riskli ve bir hasta da t(9;22) (+) çok yüksek riskli hasta grubundaydı. Standart riskli hastalar başlangıçta Hoelzer rejimi, yüksek ve çok yüksek riskli hastalar ise HiperCVAD rejimi ile tedavi edilmişler, çok yüksek riskli Ph (+) hasta 400 mg/gün dozunda imatinib kullanmıştı. ALL hasta grubundaki yüksek ve çok yüksek riskli hastalar ile standart riskli gruptan bir hasta olmak üzere toplam 3 hasta primer inatçı, 7 hasta ise yineleyen ALL hastası idi. Yineleyen ALL hastalarında yinelemeye kadar geçen ortalama süre $26,8 \pm 25,1$ ay (8 ile 76 ay) olarak saptandı. Yineleyen 7 olgunun 3'ü erken (%42), 4'ü (%58) geç yineleme olgularıydı. Erken veya geç yineleme olgularında FLAG-İDA ile gerileme açısından farklılık yoktu. FLAG-İDA rejimi verilmesi sonrası yineleyen/inatçı ALL hastalarının hiçbirinde tam gerileme elde edilemedi. FLAG-İDA sonrası tüm ALL olgularında 4. derece nötropeni ($< 0,1 \times 10^9/\text{L}$) ve trombositopeni ($< 25 \times 10^9$) ortaya çıktı. Tedavi başlanmasından itibaren nötropenik olan hastalarda nötrofil sayısı ortalama 17 günde (14 ile 25 gün arası) $500/\mu\text{L}$, 20 günde (18 ile 23 gün arası) $1000/\mu\text{L}$ 'nin üzerine çıktı. Nötropenik dönemde tüm olgularda nötropenik ateş nöbetleri ortaya çıktı. Tüm olgular geniş spektrumlu anti-psödomanal etkili antibiyotiklerle tedavi edildi. Tüm olgulara ateşin 4. gününde antifungal tedavi; amfoterisin B 3-5 mg/kg dozda başlandı. Hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir düzeydeydi. Olguların tamamında mukozit izlendi (%100). Mukozit hastaların 3'ünde 3-4. derece, geri kalan olgularda 1-2.dereceydi. 2 hastada rektal abse ortaya çıktı (%20). Yineleyen/inatçı ALL hastalarımızın hiçbirinde kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi. ALL hastalarından biri remisyon indüksiyon tedavisi esnasında merkezi sinir sistemi lösemisi ve tedaviye yanıtızsızlık sonucu öldü. Yineleyen ve inatçı ALL olgularında ortalama toplam yaşam süresi $23,5 \pm 24,6$ ay (4,5 ile 82 ay arası) olarak bulundu. FLAG-İDA kemoterapi rejimi sonrası gerilemeyen olgularda toplam yaşam süresi $4,2 \pm 1,6$ ay (2 ile 7 ay arası) olarak bulundu. En kısa sürede ölen hasta Ph (+) ALL hastası idi. Diğer yüksek riskli 48 yaşındaki erkek hasta ise merkezi sinir sistemi lösemisi nedeni ile öldü.

AML olgularının 20'si relaps, 17'si primer refrakter AML hastalarıydı. Olguların 3'ünde inv 16 mutas-

yonu, 4'ünde t(8;21) pozitifliği saptandı. İnv 16 pozitif hastaların 2'si relaps, 1'i primer inatçı AML hastası idi. Çalışmaya alınan AML hasta grupları arasında inatçı/yineleyen oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,157). Yineleyen AML hasta grubunda yinelemeye kadar geçen süre ortalama 10,45 ± 9,4 ay (2 ile 41 ay arası) olarak bulundu. Yineleyen ALL ve AML hastaları arasında yinelemeye kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,018). ALL hastaları belirgin olarak daha geç olarak yinelemişlerdi.

AML hastalarında yineleyen ve dirençli olguların toplam 15'inde (%40,5) tam gerileme oldu. Ortanca tam gerileme süresi 6 ay olarak saptandı (2 ile 44 ay arası). FLAG-İDA protokolü ile tedavi edilen yinele-

yen/inatçı tüm AML hastalarında ortalama yaşam süresi 18,97 ± 19,1 ay (0 ile 84 ay arası) olarak bulundu. FLAG-İDA protokolü ile gerileyen tüm olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi 11,64 ± 9,6 ay (1 ile 30 ay arası), gerilemeyen olgularda ise ortalama yaşam süresi 6,36 ± 5,9 ay (1 ile 22 ay arası) olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile gerileyen ve gerilemeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,003). AML hasta grubunda 17 primer inatçı hastanın 5'inde (%29,4) FLAG-İDA rejimi sonrası tam gerileme elde edildi. Primer inatçı olgularda gerileyenlerde yaşam süresi 18,25 ± 12,6 ay (5 ile 30 ay arası), gerilemeyen olgularda ise 8,43 ± 7,9 ay (0 ile 22 ay arası) olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile gerileyen ve gerilemeyen primer inatçı hastaların

Tablo 1. Yineleyen/inatçı ALL ve AML Olgularının Klinik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Sonuçları.

	ALL (s=10)	AML (s=37)	p
Erkek/Kadın oranı	2/8	17/20	0,104
Yaş ortalaması ± SD (yıl)	23,00 ± 10,1	30,78 ± 10,8	0,057
Erkek	24,71 ± 11,0	32,4 ± 8,9	
Kadın	17,00 ± 1,0	27,26 ± 11,4	
İmünfenotip			
B-ALL	8/10		
T-ALL	2/10		
Sitogenetik			
Normal	9/10	30/37	
Ph(+)	1/10		
t(8; 21)		4/37	
inv16		3/37	
Beyaz küre (/µL)	62.940 ± 53.987	69.351 ± 97.617	0,837
Nötrofil (/µL)	5.527 ± 4817	10.535 ± 15.479	0,182
Hemoglobin (g/dL)	8,48 ± 1,0	8,71 ± 2,3	0,713
Hematokrit (%)	25,46 ± 3,4	25,19 ± 6,4	0,836
Trombosit (/µL)	45.200 ± 26.330	86.200 ± 98.628	0,076
Albümin (g/dL)	3,83 ± 0,3	3,23 ± 0,5	0,005
Laktat dehidrogenaz (IU/L)	1500 ± 494	806 ± 615	0,057
Fibrinojen (g/dL)	274 ± 50	274 ± 103	0,993
PTZ (sn)	12,91 ± 0,3	15,12 ± 5,9	0,126
INR	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,5	0,384
aPTT (sn)	28,34 ± 0,8	28,37 ± 5,5	0,979
Yineleyen/inatçı	3/7	17/20	
Erken/geç yineleme (<12 ay/>12 ay)	3/4	12/8	
Yinelemeye kadar geçen süre (ay)	26,8 ± 25,1	10,45 ± 9,4	0,018
FLAG-İDA gerileme oranı	0/10	15/37 (%40.5)	
Tüm hastalar için yaşam (ay)	23,5 ± 24,6	18,97 ± 19,1	
FLAG-İDA sonrası yaşam (ay)			
Gerileyenlerde	---	11,64 ± 9,6	
Gerilemeyenlerde	4,2 ± 1,6	6,36 ± 5,9	
İnatçı hastalarda gerileme	0/3	5/17 (%29.4)	
İnatçı hastalarda gerileme	0/7	10/20 (%50)	
Erken yineleme	0/3	4/12	
Geç yineleme	0/4	6/8	

Tablo 2. AML hastaları alt gruplarında tedavi yanıtları

	İnatçı	Yineleyen	p
Hasta sayısı	17/37	20/37	0,157
FLAG-İDA ile gerileyen hasta sayısı	5/17	10/20	0,09
FLAG-İDA ile gerileyen hastalarda ortalama yaşam (ay)	18,25 ± 12,6	13,44 ± 14,2	
Yineleyen hastaların dağılımı			
Erken		12/20	
Geç		8/20	
Yineleyen olgularda gerileme*			
Erken yineleyen olgularda		4/12	
Geç yineleyen olgularda		6/8	
Yineleyen olgularda tedavi sonrası yaşam (ay)**			
Gerileyenlerde		13,44 ± 14,2	
Gerilemeyenlerde		3,86 ± 2,4	
İnatçı olgularda tedavi sonrası yaşam (ay)***			
Gerileyenlerde		18,25 ± 12,6	
Gerilemeyenlerde		8,43 ± 7,9	

* Erken ve geç yineleyen olgular arasında gerileme oranları için p=0,157

** Yineleyen olgular içinde gerileyen ve gerilemeyen hastalar arasında ortalama yaşam süreleri için p=0,022.

*** İnatçı olgularda gerileyen ve gerilemeyen hastalar arasında ortalama yaşam süresi için p=0,032.

ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,032). Gerileyen primer inatçı 5 hastanın 2'si halen iyi durumdadırlar. Bir hasta kemik iliği aktarımı sonrası halen izleniyor. 3 hastada yineleme oldu ve bu ikinci yineleme sonrası 2 hasta ölüyor. 1 hasta hastalığı ile 14 aydır halen yaşıyor. Yineleyen AML olgularında yinelemeye kadar geçen ortalama süre ALL olgularından daha kısa olmasına rağmen 20 yineleyen AML hastasının 10'unda (%50) verilen FLAG-İDA rejimi sonrası gerileme oldu. Yineleyen 20 olgunun 12'si erken, 8'i geç yinelemeydi. Erken yineleyen olgularda gerileme oranı 4/12 (%33), geç yineleyen olgularda ise 6/8 (%75) olarak bulundu. Erken ve geç yenileyen olgularda gerileme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,157). Yineleyen olgulardan FLAG-İDA rejimi ile gerileyenlerde tedavi sonrası ortalama yaşam süresi 13,44 ± 14,2 ay (1 ile 44 ay arası) olarak saptanırken, gerilemeyenlerde FLAG-İDA protokolü sonrası ortalama yaşam süresi 3,86 ± 2,4 ay (1 ile 7 ay arası) olarak saptandı. Yineleyen olgularda FLAG-İDA indüksiyon rejimi ile gerileyen ve gerilemeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,022). Primer inatçı hastalar (5/17) ile yineleyen hastalar (10/20) arasında FLAG-İDA protokolü ile gerileme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,09). FLAG-İDA indüksiyon protokolü esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaç

toksitesine bağlı ölüm izlenmedi. Buna karşın, 3 hastada (%8) erken ölüm saptandı. Bu olgulardan biri tedaviye yanıtızsız merkezi sinir sistemi lösemisi sonucu, ikincisi tedavi sırasında ortaya çıkan hemotoraks, üçüncüsü de apandisit ve intestinal perforasyon sonucu kaybedildi. FLAG-İDA protokolü sonrası tüm AML olgularında 4. derece nötropeni ($< 0,1 \times 10^9/L$) ve trombositopeni ($< 25 \times 10^9$) ortaya çıktı. Tedavi başlanmasından itibaren nötropenik olan hastalarda nötrofil sayısı ortalama 19,5 günde (16 ile 25 gün arası) $500/\mu L$, 23 günde (19 ile 28 gün arası) $1000/\mu L$ 'nin üzerine çıktı. Nötropenik faz esnasında tüm olgularda nötropenik ateş atakları ortaya çıktı. Tüm olgular geniş spektrumlu anti-*psödömanal* etkili antibiyotiklerle tedavi edildi. Tüm olgulara ateşin 4. gününde antifungal tedavi; amfoterisin B 3-5 mg/kg dozda başlandı. Hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir düzeydeydi. Olguların tamamında mukozit izlendi (%100). Mukozit hastaların 7'sinde (%18,9) grade 3-4 düzeyinde, geri kalan 30 olguda (%81,1) grade 1-2 düzeyindeydi.

FLAG-İDA ile remisyon indüksiyon tedavisine bağlı toplam 4/47 (%8,5) oranında hastada erken ölüm saptanmıştı. Diğer hastalar ise inatçı oldukları dönemde infeksiyonlar sonrası öldüler. İnatçı/yineleyen ALL ve AML olgularının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları Tablo 1'de, AML hastalarının alt grup analizlerine göre tedavi yanıtları Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŐMA

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağkalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Olguların %20 kadarı primer inatçı olup, standart tedavi ile gerilemektedir (1-3). ALL prognozu AML'ye göre kıyasla daha iyidir. ALL tedavilerinde uygulanan çok ilaçlı yoğun kemoterapi rejimleri ile çocuk ALL olgularının %98'inde tam gerileme elde edilmekte, 5 yıllık HYO ise %80'lere ulaşmaktadır. Buna karşın, erişkin ALL olgularında %60-90 oranında tam gerileme elde edilmesine rağmen HYO'ları ancak %30-40 civarındadır. Bu oran kötü risk faktörü olan hastalarda %10'lara düşmektedir (4-5). AML olgularında yinelemeler çoğunlukla ilk 2 yılda olmakla birlikte, özellikle ilk 1 yılda daha fazla ortaya çıkmaktadır. Hem ALL hem de AML olgularında sonrası tedaviler yetersizdir. Seçkin bir kurtarma rejimi yoktur. Elde edilen gerileme oranları düşük olmakla birlikte, ikinci gerileme süreleri de oldukça kısadır. Bu nedenle gerileme elde edildikten sonra mümkünse mutlaka allojenik kemik iliği aktarımı uygulanmalıdır.

İnatçı-yineleyen olgularda karşılaşılan en önemli sorun bu hastalarda ortaya çıkan çoğul ilaç direncidir. Bu durumda ilaç direncini yenebilecek bileşimlerin oluşturulmasıyla aşılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla fludarabin ve yüksek doz C-ARA içeren bileşimler kullanıma girmiş ve oldukça iyi sonuçlar bildirilmektedir. Tedavinin başlıca ilacı deoksistidin analogu olan sitarabindir. C-ARA, insan dengeleyici nükleozid aktarımcısı (human equilibrative nucleoside transporter 1) (hENT-1) aracılığıyla hücre içine girer. Deoksi-sitidin kinaz ve diğer nükleotid kinazların ardışık etkileşmesiyle sitozin arabinozid trifosfata dönüşür (ara-CTP). Temel etkisini nükleer DNA sentezini bozarak yapar. Ara-CTP doğal alt molekülle yarışır ve DNA zinciri içine katılır. Bu metabolit DNA poli-merazları baskılar ve böylece hem DNA zincir uza-ması, hemde DNA tamiri bozulur. En çok S dönemindeki hücreleri etkiler. Direnç oluşmasında ara-CTP'yi oluşturan kinazların, özellikle deoksistidin kinazın azalması ve bu aktif metaboliti yıkan enzimlerin üretimini artırması rol oynar (13-14). Fludarabin bir pürin nükleozid analogudur. Ribonükleotid redüktazı baskılayarak hücre içinde c-ARA trifosfat birikimine neden olur ve C-ARA'nın sitotoksik etkisini artırır. Bu rejimin etkinliği antrasiklinlerin eklenmesi ile artırılmıştır. Antra-

siklin olarak çoğul ilaç direnci proteinine en dayanıklı antrasiklin olan idarubisin yeğlenir (15-16).

"FLAG-İDA tedavi protokolünde fludarabin 30 mg/m² 5 gün, c-ARA 2 gr/m² 5 gün, idarubisin 12 mg/m² 3 gün kullanılır. Randomize olamayan çalışmalarda bu bileşimlere granülosit-koloni uyaran faktör (G-CSF) eklenmesinin yanıt oranlarını artırdığı gözlenmiştir. Ancak G-CSF kullanılmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. MRC çalışmasında ise G-CSF ilavesinin önemli bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (6).

Specchia ve arkadaşları (11) yineleyen/inatçı ALL olgularında allojenik aktarım öncesi yeniden başlanan kemoterapisinde FLAG-İDA protokolünün etkinliğini ve toksisitelerini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan hastaların 5'i primer inatçı, 18'i ise ilk yineleyen ALL olgularından oluşmaktadır. Bu çalışmada tam gerileme oranı 9/18, (% 39.1) bulunmuş, primer inatçı olguların ise hiçbirinde tam gerileme izlenmemiştir. Tam gerileme oranı erken yineleyen olgularda % 46.6, geç yineleyen olgularda ise % 66.6 olarak bulunmuştur. Sadece 1 olguda erken ölüm gözlenmiş, hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuştur. Giebel ve arkadaşları (17) yineleyen/inatçı 50 ALL olgusunda FLAM protokolünün etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada ARA-C 100 mg/m² dozda, antrasiklin olarak da idarubisin yerine mitoksantron kullanılmıştır. Çalışmaya alınan olguların 13'ü primer inatçı, 32'si yineleme ve 5'ide reindüksiyon tedavisi esnasında erken yineleme olan olgulardan oluşmaktaymış. Bu çalışmada inatçı-yineleyen ALL olgularında tam gerileme oranı %50 olarak bulunmuştur. Sekiz hastada erken ölüm, 17 hastada da (% 34) tedaviye yanıtızlık izlenmiştir. Sonuç olarak tam gerileme oranlarının 30 yaştan genç hastalarda daha iyi olduğu (% 78) belirtilmiştir. FLAM tedavisi ile en sık görülen hematolojik olmayan toksisiteler, infeksiyon, bulantı, kusma ve mukozit olarak belirlenmiştir. Yavuz ve arkadaşlarının (18), 56 yineleyen/inatçı akut lösemi olgusunda FLAG-İDA protokolünün etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada AML olgularında % 53.6, ALL olgularında % 42 oranında tam gerileme elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama yaşam süresi AML'de 22 hafta, ALL'de 13 hafta, ortalamada 4 ay olarak bulunmuştur. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında da hematolojik ve hem-

atolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuş, FLAG-İDA protokolü allojenik kök hücre aktarımı adayı yineleyen/inatçı olgularda iyi bir köprü rejim olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda yineleyen/inatçı 10 ALL, 37 AML olgusunda FLAG-İDA protokolünün etkinliği değerlendirildi. ALL ve AML olguları arasında cinsiyet, yaş ortalaması, beyaz küre, nötrofil, trombosit, hemoglobin, hematokrit, laktat dehidrogenaz, fibrinojen, PTZ, INR ve aPTT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yalnız ortalama serum albümin düzeyleri ($p=0.005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

ALL hasta grubunda toplam 3 hasta primer inatçı, 7 hasta ise yineleyen ALL hastası idi. ALL hastalarında yinelemeye kadar geçen ortalama süre $26,8 \pm 25,1$ ay olarak saptandı. Yineleyen 7 olgunun 3'ü erken (% 42), 4'ü (% 58) geç yineleme olgularıydı. Erken veya geç yineleme olgularında FLAG-İDA ile gerileme açısından farklılık yoktu. FLAG-İDA rejimi verilmesi sonrası yineleyen/inatçı ALL hastalarının hiçbirinde tam gerileme elde edilemedi. İnatçı ve yineleyen ALL olgularında ortalama toplam yaşam süresi $23,5 \pm 24,6$ ay olarak bulundu. FLAG-İDA kemoterapi rejimi sonrası gerilemeyen ALL olgularımızda toplam yaşam süresi $4,2 \pm 1,6$ ay olarak bulundu.

Yukarıda verilen çalışmalarda FLAG-İDA protokolünün tam gerileme açısından özellikle yineleyen olgularda görece etkin bir tedavi rejimi olduğu görülmektedir. Buna karşın primer dirençli olgularda etkinliği bulunmamıştır (11). Bizim olgularımızda ise yineleme veya inatçı hiçbir ALL olgusunda tam gerileme izlenmemiştir. Bu sonuç çalışmaya alınan ALL olgu sayısının AML olgularına göre az olmasıyla ilişkili olabilir. ALL tedavisi esnasında gelişen birçok enzimatik değişikliğin ilaç etkinliğinden sorumlu olduğu belirtilmektedir. C-ARA'nın hENT-1 transporter ile hücre içine girişinde azalma, azalmış fosforilasyon, 5'-nükleotidaz veya sitidin deaminazla artmış yıkım c-ARA'ya karşı gelişen dirençten başlıca sorumlu mekanizmalardır. Ayrıca invitro ilaç direnç çalışmalarında erişkin lenfoblastlarının kortikosteroid ve antrasiklinlere çocuklara göre daha dirençli olduğu belirtilmektedir (9). Sönmez ve arkadaşlarının (9) çalışmasında, FLAG-İDA kurtarma tedavisine ilaç direncini

yenmek amacıyla siklosporin eklenmiş, buna karşın erişkin ALL olgularının hiçbirinde tam gerileme elde edilmemiştir. ALL olgularında ikinci tam gerileme girmeyi etkileyen önemli faktörlerden biride birinci gerileme süresinin uzunluğudur. Onsekiz aydan uzun süren gerilemelerde prognozun iyi olduğu belirtilmektedir (19). Bizim ALL hasta grubumuzda yinelemeye kadar geçen ortalama süre $26,8 \pm 25,1$ ay olarak saptanmasına karşın olguların sadece 3'ü 18 aydan sonra yineleyen olgulardı.

Pastore ve arkadaşları (12) benzer şekilde yineleyen/inatçı AML olgularında reindüksiyon kemoterapisinde FLAG-İDA protokolünün etkinliğini ve toksisitelerini araştırmışlardır. Çalışmaya 36'sı yineleyen, 10'u ise primer inatçı toplam 46 AML olgusu alınmıştır. Bu çalışmada tam gerileme oranı $24/46$ (% 52.1) olarak bulunmuş, primer inatçı olguların $5/10$ 'unda (%50), yineleyen olguların ise $19/36$ 'sında (% 52.7) tam gerileme elde edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 3'ünde indüksiyon tedavisi esnasında erken ölüm olmuştur. Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuştur. En sık görülen hematolojik olmayan toksisite 3-4. derece mukozit (% 65.2) olarak bildirilmiştir. Yineleyen/inatçı akut lösemi olgularında FLAG-İDA protokolünün kullanıldığı benzer pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda genel olarak tam gerileme oranları, % 50 ile 70 arasında bildirilmiştir. En sık rastlanan toksik etkiler mukozit, hepatotoksisite ve nötropenik ateş olarak bildirilmiştir. Çalışmaların hemen tamamında gerileyen olguların uygun verici bulunanları allojenik aktarıma alınmıştır. Toksisite kabul edilir düzeyde bildirilmiştir. FLAG-İDA sonrası toplam yaşam süresi ortalama 5 ile 13 ay arasında bulunmuştur (20-23). Son olarak Jackson ve arkadaşları (24) 2004 yılında AML olgularında fludarabin'li tedavi sonuçlarını değerlendirdiği inceleme yazısında fludarabin eklenmiş olgularda tam gerileme oranları % 36-59 olarak bildirilmiştir. Bu makalede primer inatçı olgularda alınan sonuçların yineleyen olgulardan daha iyi olduğu belirtilmektedir. Fludarabin içeren bileşim tedavilerinin ilk remisyon indüksiyonda verildiği yüksek riskli olgularda da yanıt oranı % 34-70 bulunmuştur.

Çalışmamızda, AML olgularının 20'si yineleme, 17'si primer dirençli AML hastalarıydı. Çalışmaya alınan

AML hasta grupları arasında dirençli/yineleyen oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.157$). Yineleyen AML hasta grubunda yinelemeye kadar geçen süre ortalama $10,45 \pm 9,4$ ay bulundu. Yineleyen ALL ve AML hastaları arasında yinelemeye kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.018$). ALL hastaları belirgin olarak daha geç olarak yinelemişlerdir.

AML hastalarında yineleyen ve inatçı olguların toplam $15'$ inde (% 40.5) tam gerileme elde edildi ve ortanca tam gerileme süresi 6 ay olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile gerileyen tüm olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi $11,64 \pm 9,6$ ay, gerilemeyen olgularda ise $6,36 \pm 5,9$ ay olarak bulundu. Gerileyen ve gerilemeyen AML'li hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.003$). Onyediyedi primer inatçı AML'li hastanın $5'$ inde (% 29.4) FLAG-İDA rejimi sonrası tam gerileme elde edildi. Primer inatçı olgularda gerilemeyenlerde yaşam süresi $18,25 \pm 12,6$ ay, gerilemeyenlerde ise $8,43 \pm 7,9$ ay olarak saptandı. Gerileyen ve gerilemeyen primer inatçı hastaların ortalama yaşam süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.032$). Yineleyen 20 AML'li olgunun $12'si$ erken, $8'i$ geç yineleyen olgulardı. Erken yineleyen olgularda gerileme oranı $4/12$ (% 33), geç yineleyen olgularda ise $6/8$ (% 75) olarak bulundu. Erken ve geç yineleyen olgularda gerileme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.157$). Yineleyen olgulardan FLAG-İDA rejimi ile gerileyenlerde tedavi sonrası ortalama yaşam süresi $13,44 \pm 14,2$ ay olarak saptanırken, gerilemeyenlerde ortalama yaşam süresi $3,86 \pm 2,4$ ay saptandı. Yineleyen olgularda da FLAG-İDA indüksiyon rejimi ile gerileyen ve gerilemeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.022$). Primer inatçı hastalar ($5/17$) ile yineleyen hastalar ($10/20$) arasında FLAG-İDA protokolü ile gerileme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.09$). FLAG-İDA reindüksiyon protokolü esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi. Buna karşın, 3 hastada (% 8) erken ölüm saptandı.

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde (24), yineleyen/inatçı AML olgularımızda FLAG-İDA proto-

kolü ile elde ettiğimiz % 40.5'lik tam gerileme oranıyla, protokolün etkinliği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. AML olgularımızda daha önceki çalışmalara (12) benzer şekilde yineleyen ve inatçı hastalarda gerileme oranları benzerdi ($p=0.09$). Buna ilaveten, geç yineleyen olgularda gerileme oranları (% 75), erken yineleme olgularına göre (% 33) daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Buna göre FLAG-İDA protokolünün hem inatçı, hemde erken ve geç yineleyen AML olgularında benzer etkinlikte bir rejim olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda FLAG-İDA protokolü verilen hastaların hiçbirinde kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmemiştir. Buna karşın, $4/47$ oranında (% 8.5) erken ölümle karşılaşıldı. Nötropenik ateş ve mukozit tüm olgularımızda ortaya çıkan en sık görülen komplikasyonlardı. AML olgularımızda 3-4. derece mukozit % 18.9 oranında görülmüş olup diğer çalışmalardan belirgin olarak daha düşük izlendi (11-12). Ek olarak klasik protokollerle tedavi edilen yineleyen/inatçı olgularda da şiddetli mukozit % 40 civarında görülmektedir (12). Fludarabin gibi pürin analoglarının yaptığı T hücre azalması remisyona giren izlem hastalarında fırsatçı infeksiyonlarda artışla ilişkilendirilmiştir (25). Bu yüzden fırsatçı patojenlere karşı uzun süreli önlem önerilmektedir. Buna karşın çalışmamızda gerileyen AML olgularımızın izleminde fırsatçı patojenlere bağlı infeksiyon izlenmedi.

Sonuç; akut lösemi tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen olguların büyük kısmı izleminde kısa sürede yineleme olmaktadır. Yineleyen ve inatçı akut lösemi olgularında 2. tam gerileme elde edilse dahi bu süre çok kısadır. Bu hasta grubunda kesinleşen tedavi protokolü çoğul ilaç direncini aşan bileşimleri kullanılıp ardından allojenik ilik aktarımlarının yapılmasıdır. Çalışmamızda AML olgularında FLAG-İDA rejimi ile gerilemelere gözlenmesi dikkate değer ölçüdeydi. Bu bulgular bize yineleyen veya inatçı AML olgularında FLAG-İDA tedavisinin etkin bir seçenek olduğunu, buna karşın ALL olgularında yeterli olmadığı izlenimini vermektedir. Bununla birlikte önümüzde duran yeni ilaçlarla etkinliği kanıtlanmış protokollerin bileşimlerinin yapılması, tümör hücrelerine yönelik moleküler hedeflerin vurulması ve antikör tedavileri önemli yer bulacaktır. Ayrıca çalış-

mada yineleyen/inatçı ALL olgularında elde ettiğimiz etkinliğin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, et al. Results of randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 1991; 77: 1666-71.
- Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomised investigation of high dose versus standart dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with untreated acute myeloid leukemia: a southwest oncology group study. *Blood* 1996; 88: 2841-51.
- Wiernick PH, Banks PL, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-20.
- Ottmann OG, Wassmann B. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *American Society Hematology education book* 2005; 118-22.
- Garcia-Manero G, Kantarjian HM. The HYPER-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14: 1381-96.
- Aslan Ö. Relaps akut myeloblastik lösemi tedavisi. *THD Akut lösemi kurs kitabı* 2006; 68-73.
- Hahn T, Wall P, Camitta B. Cytotoxic therapy with stem cell transplantation for adult lymphoblastic leukemia. *Biol of Blood and Marrow Transpl* 2006; 12: 1-30.
- Mac Sweeney PA, Niedewieser D, Shizuru JA, B. M. Sanmaier, A. J. Molina, D. G. Maloney, et al. Hematopoietic transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus tumor effect. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
- Sönmez M, Yılmaz M, Erkut M, Akdoğan E, Durmuş A, Omay SB, ve ark. FLAG kurtarma tedavisine refrakter akut lösemi vakalarında FLAG-İdarubisin-Siklosporin tedavisi sonuçları. 2005; 3: 144-8.
- Clarke ML, Mackey JR, Baldwin SA, Young JD, Cass CE. The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat Res* 2002; 112: 27-47.
- Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Spinosa G, Giannoccaro M, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute leukemias. *Ann Hematol* 2005; 84: 792-5.
- Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2003; 82: 231-5.
- Chabner BA, Wilson W, Supko J. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. In: Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Companies 2001: 249-74.
- Owens JK, Shewach DS, Ullman B, Mitchell RS. Resistance to 1-β-D-arabinofuranosylcystosine in human T-lymphoblasts mediated by mutations within the deoxycytidine kinase gene. *Cancer Res* 1992; 52: 2389-93.
- Bassan R, Lerede T, Borleri G, Chiodini B, Torri V, Borleri G, Rambaldi A, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicin and multidrug resistance reversal by short-course cyclosporin A, sequential high-dose cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor for adult patients with refractory acute leukemia. *Haematologica*. 2002; 87(3): 257-63.
- Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, Melillo L, Sajeve MR, Ladogana S, et al. Treatment of "poor risk" acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF (flag regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma*. 2001; 40(3-4): 295-303.
- Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish adult leukemia group (PALG). *Ann Hematol* 2006; 85: 717-22.
- Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: A single centre experience. *Am J of Therapeutics* 2006; 13: 389-93.
- Aydoğdu İ. Relaps olmuş erişkin akut lenfoblastik lösemilerde tedavi. *THD Akut lösemi kurs kitabı* 2006; 74-5.
- Ku H, Khan B, Ahmed P, Raza S, Hussain I, Mahmood A, Iqbal H, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: single centre experience. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 234-8.
- Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, Glasmacher A, Neufang A, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-flag) for the treatment of refractory, relapsed and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-25.
- Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Hematol* 1997; 99: 939-44.
- Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for-poor prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-55.
- Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5 Suppl 1: S62-7.

25. Goodman ER, Fiedor PS, Fein S, Athan E, Hardy MA.
Fludarabine phosphate: a DNA synthesis inhibitorwith potent
immunosuppressive activity and minimal clinical toxicity. Am
J Surgery 1996; 62: 435-42.

İLETİŐİM

Uz. Dr. Yüksel Küçükzeybek
Van Eğitim Araştırma Hastanesi
Hematoloji-Onkoloji Kliniği
65100 Van-Türkiye
0 432 2157600
0 532 7065577
e-posta: yuksel.kucukzeybek@ege.edu.tr

Başvuru : 11.11.2009
Kabul : 29.01.2010