

Tek Merkez Deneyimi: Relaps / Refrakter Akut Lösemi ve Lenfoblastik Lenfomalı Olgularda İda-FLAG Kemoterapisi

SINGLE CENTER EXPERIENCE: İDA-FLAG TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPS / REFRACTORY ACUTE LEUKEMIA AND LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA

Abdullah KATGI¹, Tuğba BAŞOĞLU², Selda KAHRAMAN¹, Özden PİŞKİN¹,
Mehmet Ali ÖZCAN¹, Güner Hayri ÖZSAN¹, Fatih DEMİRKAN¹, Bülent ÜNDAR¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Primer refrakter ve/veya relaps akut lösemi olgularının yönetimi son derece zor olup sınırlı sayıda tedavi seçenekleri vardır ve bu hastalarda tam remisyon oranı düşük ve remisyon süreleri çok kısadır. İda-FLAG rejimi erişkin relaps, refrakter ve sekonder Akut Myeloblastik Lösemi, yüksek riskli Myelodisplastik Sendrom ve relaps/refrakter Akut Lenfoblastik Lösemi olgularında yaygın olarak kullanılmakta ve bu hastalarda ikincil remisyon için iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

Gereç ve yöntem: Bu yazıda, merkezimizde İda-FLAG kemoterapisi uygulanan, yaş ortalaması 43,5 (21-61) olan 13 relaps ve/veya refrakter akut lösemi ve 1 B hücreli lenfoblastik lenfomalı 14 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastalardan 11'i ex olmuş (%78,6) 3 hastada (%21,4) ise komplet remisyon sağlanmıştır. Hastaların mortalite nedenleri incelendiğinde; 7 hasta sepsis, 2 hasta hastalık progresyonu, 1 hasta kanama ve 1 hastada Tip I solunum yetmezliği nedeni ile ex olmuştur. Bizim çalışmamızda en sık yan etki enfeksiyon olup, 10 hastada (%71) Grade III-IV olmak üzere hastaların tümünde enfeksiyon gelişmiştir.

Sonuç: Bizim sonuçlarımız literatür verileri ile karşılaştırıldığında hastalarımızda komplet remisyon oranı düşük, toksisite profili ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla Relaps/Refrakter Akut Lösemi olgularında ikincil remisyon indüksiyonu amacı ile kullanılan İda-FLAG rejiminin iyi bir seçenek olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: İda-FLAG, Relaps/Refrakter AML, ALL, NHL

SUMMARY

Objective: Management of primary refractory and/or relapsed patients with acute lymphoid and myeloid leukemias is difficult. Treatment options are limited and response rates and duration are not satisfactory. İda-FLAG regimen is generally accepted as a good therapeutic option in adult patients with relapsed and/or refractory leukemias in order to obtain remission.

Material and method: In this paper, we have analyzed 13 patients with relapsed and/or refractory acute leukemia and one patient with B-cell lymphoblastic lymphoma

Abdullah KATGI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Erişkin Hematoloji BD
35340 İnciraltı, İZMİR
Tel: (505) 3510803
e-posta: drakatgi@gmail.com

who were treated with İda-FLAG regimen retrospectively. Median age of the patients was 43.5 year (min. 21 and max. 61).

Results: Three patients had complete hematological remission (21.4%). Eleven of the patients died (78.6%). Mortality reasons were sepsis in 7, disease progression in 2, severe disseminated bleeding in 1 and type one respiratory insufficiency in 1. The most frequent side effect of the regimen was grade III-IV infections in 10 (71%) patients.

Conclusion: Regarding both our results and data complete remission rate was very low and toxicity was very high with İda-FLAG regimen. These results indicate that İda-FLAG is not a favorable regimen in this group of patients and there is a great need for improving new treatment options.

Key words: İda-FLAG, relaps/refractory AML, ALL, NHL

Akut lösemiler, olgunlaşma ve farklılaşma özelliğini kaybetmiş hematopoietik öncül hücrelerin, kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Tedavilerinde konvansiyonel kemoterapiler oldukça efektif olmakla beraber remisyon süreleri kısa, relaps gelişimi siktir.

Akut Myeloblastik Lösemi (AML)'de standart indüksiyon kemoterapisi 7 gün sitarabine (ARA-c) ve 3 gün antrasiklin kombinasyon kemoterapisidir (1).

Bu indüksiyon tedavileri ile de novo AML olgularının %50-90 kadarında Tam Remisyon (TR) elde edilmekle beraber, tanı anında hastaların %10-25'i primer refrakter hastalıktır ve TR elde edilen hastalarında çoğu tanının 3. yılında relaps olmaktadır (2).

Relaps yapmış hastaların reindüksiyon tedavisine ve receği yanıtın en önemli göstergeleri; yaş, karyotip, ilk remisyon süresi ve daha önce kök hücre nakli yapılmış olmasıdır (3).

Benzer şekilde erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) olgularında da son yıllardaki indüksiyon tedavilerindeki gelişmelerle hastaların %25-35'inde uzun süreli hastalısız sağkalım elde edilebilmekle beraber, yinede çoğunda relaps gelişmekte veya indüksiyon tedavisine yanıtız olmaktadır (4).

Primer refrakter ve/veya relaps akut lösemi olgularının yönetimi son derece zor olup bu hastalarda tam remisyon oranı düşük ve remisyon süreleri çok kısadır.

İda-FLAG rejimi erişkin relaps, refrakter ve sekonder AML, yüksek riskli Myelodisplastik Sendrom (MDS), ve relaps/refrakter ALL olgularında yaygın olarak kullanılmaktadır (4,5).

Biz de bu çalışmada merkezimizde izlenen, öncesinde çoklu kemoterapiler uygulanmış olan, relaps/refrakter akut lösemi ve non-hodgkin lenfoma tanılı 14 olgumuzda uyguladığımız İda-FLAG tedavi protokolünün sonuçlarını irdledik.

HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya Nisan 2007 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi uygulanan, 9 AML, 4 ALL ve 1 B hücreli lenfoblastik lenfomalı hasta alındı. İlk remisyon indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalar primer refrakter hastalık olarak kabul edildi. Relaps hastalık ise akut lösemili olgular için remisyonunda izlenirken kan ve / veya kemik iliğinde blast oranının >%5 olması, lenfoblastik lenfomalı olgu içinse, sistemik görüntülemelerinde yeni lenfadenopatilerin ortaya çıkması olarak değerlendirildi. Relaps gelişen olgularda, komplet remisyonundan sonra ilk 6 ay içindeki relapslar erken relaps olarak kabul edildi.

İda-FLAG ile Reindüksiyon

Fludarabin 25 mg/m²/gün (d1-5) 30 dakika IV infüzyon, Ara-C 2 gr/ m²/gün (d1-5) IV infüzyon, İdarubicin 12 mg/ m²/gün (d1-3) İV infüzyon ve G-CSF 0. günden nötrofil sayısı 1x10⁹/L olana kadar uygulandı.

İzlemde Yanıt Kriterleri

1. Tam Remisyon (TR): Periferik kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast < %5.
2. Parsiyel Remisyon (PR): Periferik kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast oranı %5 ile %20 arasında.
3. Dirençli Hastalık (DH): Periferik kan sayımı

ve/veya kemik iliğinde düzelme yok.

İstatistik Analiz

İstatistik analizde SPSS 15 programı kullanıldı.

Sonuçlar

Toplam 14 hastaya toplamda 16 İda-FLAG reindüksiyon kemoterapisi uygulandı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların karakteristik özellikleri

Tanı	Sayı (n)
AML	9
Relaps	5
Primer refrakter	4
Erkek	7
Kadın	2
Median yaş	51 (36-61)
ALL	4
Relaps	4
Primer refrakter	0
Erkek	2
Kadın	2
Median yaş	31 (21-47)
B hücreli lenfoblastik lenfoma	1
Toplam	14 hasta

AML Olguları

Toplam 9 hastanın 4'ü relaps, 5'i ise primer refrakterdi ve olguların yedisi erkek, ikisi kadın olup yaş ortalaması 51 (36-61) idi. FAB klasifikasyonuna göre 3 olgu AML M1, 4 olgu AML M2 ve 2 olguda AML M0'dı. AML olgularının tedavi öncesi sitogenetik özellikleri incelendiğinde; 5 olguda konvansiyonel sitogenetik incelemede karyotipik anomali yoktu, 1 olguda çoklu karyotipik anomali saptanmıştı ve 3 olgunun sitogenetik özelliklerine ulaşılamadı. Olguların tamamı ilk remisyon indüksiyonunda 7+3 kemoterapi rejimi almıştı. 9 AML hastasından sadece 3 hastaya HIDAC tedavisi uygulanmıştı. 1 hastaya 1 kür, 1 hastaya 2 kür ve diğer hastaya da 4 kür verilmişti.

ALL Olguları

ALL'li olgular 4 hasta olup tamamı relaps idi ve

refrakter olgu yoktu. Olguların ikisi erkek ikisi kadın olup yaş ortalaması 31 (21-47) idi. İmmünofenotipik sınıflamaya göre 3 olgu Pre B ALL iken 1 olgu da B hücreli ALL idi. Tüm ALL olgularında Philadelphia kromozomu negatifti. Olguların tamamı ilk remisyon indüksiyonunda Hyper-CVAD kemoterapi rejimi almıştı.

1 olgu ise, 22 yaşındaki relaps B hücreli lenfoblastik lenfoma hastasıydı.

B lenfoblastik lenfomalı olguda remisyon induksiyonunda Hyper-CVAD kemoterapi rejimi almıştı.

Relapsa Kadar Geçen Süreleri İncelendiğinde

AML'li 5 relaps olgu incelendiğinde; 2 olgu konsolidasyon amaçlı periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (otolog nakil) sonrası olmak üzere 4 olgu ilk remisyon indüksiyonundan 6-12 ay sonra, 1 olgu ise remisyonundan 2 yıl sonra relaps olmuştu.

ALL olguları incelendiğinde; Biri allogeneik kemik iliği nakli sonrası olmak üzere, 2 olgu remisyonundan 3-6 ay sonra ve diğer 2 olgu ise 6-12 ay sonra relaps olmuştu.

B lenfoblastik lenfomalı hasta ise ilk remisyonundan 9 ay sonra uygulanan otolog nakilden 6 ay sonra 2. kez relaps olmuştu.

Hasta grubumuzda performans skorları ortalama 1 (0-2) idi.

İda-FLAG Sonuçları

AML olguları: 9 hastanın sekizine 1 kür, diğer bir olguya ise 2 kür verilmiştir.

Bu olgulardan sadece ikisi tam yanıtı olarak halen tedavilerinin 1. yılında remisyonunda izlenmektedir. Diğer 7 olgu tedavi esnasında exitus olmuştur.

ALL olguları: 4 hastanın üçüne 1 kür, diğer olguya ise 2 kür verilmiştir. Bu olgulardan üçü kemoterapi esnasında exitus olmuş, diğer olgu ise tam uyumlu kardeşten allogeneik nakil yapılmış ve halen 8. ayında tam remisyonunda izlenmektedir.

B lenfoblastik lenfomalı hasta ise ilk kür İda-FLAG tedavisi esnasında exitus olmuştur.

Kemoterapi esnasında gelişen nonhematolojik toksiki-

teler incelendiğinde ise, en sık yan etki enfeksiyon olup, olguların tümünde enfeksiyon gelişmiştir (Grade I/II %28, Grade III/IV %71,4). Enfeksiyon odakları incelendiğinde; 4 hastada akciğer enfeksiyonu, 1 hastada orofarengeal kandidiasis ve 9 hastada da çoklu odak saptanmıştır. İzole edilebilen enfeksiyon ajanları ise; 4 hastada *Aspergillus fumigatus*, 1 hastada *Candida albicans*, 1 hastada gram negatif enterokok, 1 hastada *pseudomonas aeruginosa* ve 4 hastada da herpes labialis idi. Hiçbir hastada CMV enfeksiyonu görülmedi (Tablo II).

Tablo II. Non-hematolojik yan etkiler

WHO grade	I/II n (%)	III/IV n (%)
Enfeksiyon	4 (28,6)	10 (71,4)
İshal	4 (28,6)	-
Bulantı-kusma	11 (78,6)	-
Mukozit	3 (21,4)	5 (35,7)
Bilirubin yüksekliği	5 (35,7)	-
AST/ALTYüksekliği	5 (35,7)	-
Kanama	2 (14,3)	2 (14,3)
Dermatit	2 (14,3)	-
Böbrek yetmezliği	4 (28,6)	-
Nörotoksite	1 (7,1)	-

Hastaların mortalite nedenleri: Ex olan 11 hastadan, 7 hasta sepsis, 2 hasta hastalık progresyonu, 1 hasta kanama ve 1 hasta da Tip I solunum yetmezliği nedeni ile ex olmuştu.

TARTIŞMA

Akut lösemi vakalarında kombinasyon kemoterapi rejimleri ile tam remisyon oranı oldukça yüksektir. Ancak bu vakaların büyük kısmında relaps olmaktadır.

Primer refrakter ve/veya relaps akut lösemi olgularının yönetimi son derece zor olup, sınırlı sayıda tedavi seçenekleri vardır ve bu hastalarda tam remisyon oranı düşük ve remisyon süreleri çok kısadır.

Bu hastalarda tek küratif seçenek allogeneik kemik iliği nakli olup, transplant öncesi tam remisyon durumu allogeneik nakil sonrası uzun süreli sağkalımın önemli bir belirteçidir (6).

Literatürde relaps/ refrakter akut lösemi olgularında en çok kullanılan ve çalışma yapılan İda-FLAG rejiminin CR oranı incelendiğinde %50'lere varan oranlar bildirilmektedir (4,7).

Relaps ve/veya refrakter akut lösemi olgularında tedavinin başlıca ilacı bir deoksitidin analogu olan sitozin arabinosit (Ara-C)'dir. Ara-C, human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT-1) aracılığıyla hücre içine girer, takiben hücre içindeki

DNA'da fosforilasyon reaksiyonuna neden olur ve sonuçta DNA sentezinin inhibisyonuyla hücrenin apoptozise gitmesine yol açar (8).

Fludarabin bir pürin analogudur ve siklofosamid ile kombinasyon halinde KLL tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. İnvitro çalışmalarda Ara-C ile sinerjistik etki gösterdiği ve böylece Ara-C'ye Fludarabin eklenmesinin lösemik blastlarda Ara-C'nin aktif metaboliti olan AraC-5'Triphosphate (AraCTP) düzeyini artırarak sitotoksik etkisini arttırdığı gösterilmiştir (9, 10).

Burada kullanılan G-CSF'nin, özellikle hücre siklusuna giren blast sayısını artırarak blastik hücrelerde Ara-C hasasiyetinin artışına yol açtığı belirtilmektedir. Aynı zamanda da Ara-C'nin farmakodinamiğini etkileyerek veya hasarlı DNA'nın tamirini engelleyerek de etki göstermektedir (11).

Fludarabin, Ara-C ve G-CSF kombinasyonundan oluşan FLAG rejiminin erken relaps ve/veya primer refrakter olgularda remisyon başarısı %30, 1 yıllık yaşam oranları %20 düzeylerinde kalmaktadır (12).

Tatmin etmeyen bu sonuçlar nedeniyle, FLAG rejimine bir antiasiklin olan İdarubicin eklenerek rejimin terapatik etkinliğinin artırılması amaçlanmış ve böylece en çok çalışılan İda-FLAG rejimi ortaya çıkmıştır. Ancak bu rejimde de cevap oranları farklı serilerde bir miktar daha iyi olmakla beraber, toksisite insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanında (13, 14), yan etki profilinin artmadığını gösteren çalışmalar da vardır (15).

Bizim olgularımızda 3 olguda CR sağlanabilmiş (%21) olup, literatürdeki %30-50 arasında değişen başarı oranlarından daha düşük olarak görülmüştür. Bunda en önemli faktörün, hastalarımızın çoğunun relaps (n:10) olgular

olması ve öncesinde çoklu kemoterapiler almış olmaları nedeni ile kemik iliği rezervlerinin azalmış olması olduğu düşünülmektedir.

Nonhematolojik toksiteler incelendiğinde, %71'inde Grade III-IV olmak üzere, hastalarımızın tümünde enfeksiyon gelişmiştir. Bu oran, şiddetli enfeksiyon sıklığı sırasıyla %21,7 ve %30,4 olarak belirtilen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir (4,15).

Yine benzer şekilde hastalarımızda görülen şiddetli mukozit oranı %35,7 olup, bu oran literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksektir (4,5).

Enfeksiyon ajanları incelendiğinde; 4 hastada *aspergillus fumigatus* ve 1 hastada *candida* olmak üzere 5 hastada fungal enfeksiyon gelişmiş ve bu hastalar enfeksiyon nedeni ile ex olmuşlardı. Hastalarımızın hiçbiri antifungal profilaksi almamışlardı. Literatür incelendiğinde akut lösemi hastalarının remisyon indüksiyon kemoterapileri esnasında, özellikle Ara-C ve antrasiklin içeren rejimlerde antifungal profilaksinin yüzeyel ve invaziv fungal enfeksiyon sıklığını ve fungal enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi azalttığı görülmektedir (16, 17).

Literatür bilgileri ve hasta grubumuzda gelişen fungal enfeksiyonlar nedeni ile İda-FLAG rejiminde antifungal profilaksinin önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak hasta sayımız sınırlı olmakla beraber, relaps/refrakter akut lösemi olgularında, ikincil remisyon indüksiyonu amacı ile kullanılan İda-FLAG rejiminin komplet remisyon başarısı yeterli olmayıp, enfeksiyonlara eğilim başta olmak üzere yüksek toksisite profiline sahip olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle bu grup hastalarda farklı ve yeni tedavi modelleri gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- O'Donnell MR, Appelbaum FR, Baer MR et al. Acute myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:16–36.
- Kell J. Treatment of relapsed acute myeloid leukaemia. *Rev Recent Clin Trials* 2006;1: 103-111.
- Breems DA, Wim LJ, Huijgens PG, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:1969-1978.
- Specchia D, Pastore P, Carluccio A, et al. Liso FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005;84: 792–795.
- de la Rubai J, Regadera I A, Mart'ın G, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leukemia Research* 2002; 725–730.
- Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B, Am J Ther. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther*, 2006;13:389-393.
- Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (İda-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999;78:418–425.
- Damaraju EV, Damaraju S, Young DJ, et al. Nucleoside anticancer drugs: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy *Oncogene* 2003;22: 7524–7536.
- Gandhi V, Estey E, Keating M, Plunkett W. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:116–124.
- Michelutti A, Michieli M, Damiani D, et al. Effect of fludarabine and arabinosylcytosine on multidrug resistance cells. *Haematologica* 1997;82:143–147.
- Saydam G, Yüksel Ş, Şahin F, Omay SB, Büyükkeçeci F. Refrakter-relapsli hematolojik maligniteli olgularda İda-flag kemoterapisi. *Thod* 2002;12; 22-27.
- Jackson GH, Taylor P, Smith GM, et al. A multicentre, open non comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukemia and de novo refractory anemia with excess of blast in transformation. *B J Haematol* 2001;112:127-137.
- Yalman N, Sarper N, Devecioğlu O, et al. Flag-IDA for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *T J Pediatr*. 2000;42:198-204.
- Fleishhack G, Hasan C, Graf N, et al. IDA-FLAG, an effective remission induction therapy for poor prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone-

- marrow transplplantation: experience of phase II trial. *Br J Haematol* 1998;102:647-655.
15. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003; 82:231-235.
 16. Rotstein C, Bow EJ, Laverdière M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based upon purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:331–340.
 17. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002 Jun 15;94:3230-3246.