

FLAG Kurtarma Tedavisine Refrakter Akut Lösemi Vakalarında FLAG-İdarubisin-Siklosporin Tedavisi Sonuçları

Mehmet SÖNMEZ*, Mustafa YILMAZ*, Murat ERKUT**, Elif AKDOĞAN*, Ahmet DURMUŞ*,
Serdar B. OMA Y*, Ercüment OVALI*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Primer tedaviye dirençli veya relaps yapmış akut lösemi vakalarında kurtarma rejimleri ile komplet remisyona sağlanabilmekle birlikte, bu genellikle kısa süreli olup, nadiren tam kür sağlanmaktadır. Kurtarma tedavilerine refrakter vakalarda tedavi yaklaşımının nasıl olacağı konusu halen belirsizliğini sürdürmektedir. Çoklu ilaç direncinin gelişimi kullanılan tedavi protokollerini etkisiz kılmaktadır. Siklosporin çoklu ilaç direncini yenmek için kullanılan ajanlardan biridir. Bu çalışmada FLAG tedavi rejimine dirençli olgularda hibrid bir rejim olarak geliştirdiğimiz FLAG-İda-Siklosporin etkinliğini test etmeyi planladık. FLAG kurtarma protokolüne cevapsız, primer tedaviye refrakter veya relaps, 5 AML, 3 ALL ve 1 T-lenfoblastik lenfoma olmak üzere toplam 9 hastaya FLAG-İda-Siklosporin tedavisi uyguladık. 5 AML vakasının 3'ünde komplet remisyona gözlenirken, ALL ve T-lenfoblastik lenfoma vakalarının remisyona girmediği gözlemlendi. Bu bulgular bize FLAG kurtarma tedavisine yanıtız, primer tedaviye refrakter veya erken relaps AML vakalarında FLAG-İda-Siklosporin tedavisinin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini, buna karşın ALL vakalarında etkili olmadığını telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Relaps/refrakter AML, ALL, FLAG-İda-Siklosporin

ABSTRACT

Results of Treatment Regime of FLAG-Ida-Cyclosporine in Acute Leukemia Patients Refractory to FLAG Salvage Regime

Although the salvage regimens can induce complete remission in refractory acute leukemia patients, it is generally short and rarely cure is achieved. The plan for refractory patients with respect to salvage regimens is problematic. The emergence of multidrug resistance cause the inefficiency of chemotherapy protocols. Cyclosporine is one of the agents to overcome the drug resistance. In this study, we planned to test the efficiency of hybrid regime FLAG-Ida-Cyclosporine in the refractory cases to FLAG. 9 patients who were primary refractory or relapsed to FLAG salvage regime comprising 5 AML, 3 ALL and 1 T-lymphoblastic lymphoma were enrolled. In 3 out of 5 AML patients, complete remission was observed, however none of ALL and T-lymphoblastic lymphoma patients entered remission. These results suggested that FLAG-Ida-Cyclosporine therapy can be an alternative in the AML patients primary refractory or early relapsed to FLAG salvage regimen, in contrast to the inefficiency in ALL cases.

Key Words: Relapsed/refractory AML, ALL, FLAG-Ida-Cyclosporine

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağ kalım oranlarını belirgin olarak artırırken, tedaviye dirençli veya relaps yapmış akut lösemi olgularında aynı durum söz konusu olmamaktadır. Bu hastalarda uygulanan kurtarma rejimleri ile komplet remisyona sağlanabilmekle birlikte, bu genellikle kısa süreli olup, nadiren tam kür sağlanmaktadır. Bu olgularda ancak remisyonu takiben yapılan allojeneik kök hücre nakli (AKHN) kürativ olabilmektedir (1,2). Ancak kurtarma tedavilerine refrakter vakalarda tedavi yaklaşımının nasıl olacağı konusu halen belirsizliğini sürdürmektedir. Çoklu ilaç direncinin gelişimi kullanılan tedavi protokollerini etkisiz kılmaktadır. Klinik çalışmalar kapsamında çeşitli kurtarma rejimleri uygulanmakta olup, bunlardan birisi olan FLAG (Fludarabin 30 mg/m² 5 gün, sitozin arabinosid (Ara-C) 2 g/m² 5 gün, granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) 5 µg/kg/gün) ve buna idarubisin (İda) ilavesi (FLAG+İda) tedavisi bu olgularda kullanılmaktadır (3,4). Aynı zamanda çoklu ilaç direncinin yenilmesinde etkili olan siklosporinin çeşitli tedavi protokollerine eklenmesinin tedavi başarısını artırdığı belirtilmektedir (5,6). Biz de FLAG tedavi rejimine dirençli olgularda hibrid bir rejim olarak geliştirdiğimiz FLAG-İda-Siklosporin (Fludarabin 30 mg/m² 5 gün, Ara-C 2 g/m² 5 gün, G-CSF 5 µg/kg, idarubisin 15 mg/m²/3 gün, siklosporin 6 mg/kg 1 saat takiben 7.5 mg/kg 11 saat) tedavisinin etkinliğini test etmeyi planladık.

MATERYAL ve METOD

2002-2004 yılları arasında kliniğimizde izlenen FLAG kurtarma protokolüne cevapsız primer tedaviye refrakter veya relaps, 5 Akut Miyeloid Lösemi (AML) (2 hasta birinci relaps, 1 hasta ikinci relaps ve 2 hasta tedavi refrakter), 3 Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (hepsi birinci relaps) ve 1 T-lenfoblastik lenfoma (tedavi refrakter) olmak üzere toplam 9 hastaya FLAG-İda-Siklosporin tedavisi uyguladık. Hasta özellikleri Tablo 1'de tanımlandığı gibiydi.

SONUÇLAR

Tedaviye alınan 5 AML vakasının 3'ünde komplet remisyona gözlenirken, 1 vakada remisyona gözlen-

medi, 1 vaka tedavinin 3. gününde dissemine intravasküler koagülasyona bağlı intraserebral kanamadan öldü. Remisyona gözlenen vakaların 2'si primer tedaviye refrakter, 1 tanesi ise ikinci relaps gözlenen vaka idi. Remisyona gözlenen vakalardan birinde 3. ayda relaps gelişirken (ikinci relaps gösteren vaka), bir vaka akraba dışı donörden AKHN nakli için başka bir merkeze gönderildi. Remisyona gözlenen diğer vakaya ise AKHN yapıldı ve halen remisyonda izlenmektedir. Bunlara karşın FLAG-İda-Siklosporin tedavisi uygulanan ALL ve T-lenfoblastik lenfoma hastalarının hiç birinin remisyona girmediği gözlemlendi. Tüm hastalarda nötropeni ve takiben nötropenik ateş gelişti ve ortalama nötropeni sürecinin 25,88±6.09 gün olduğu belirlendi. Hastalarda tedaviye ilişkin mortalite gözlenmedi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Relaps veya refrakter akut lösemi olgularında tedavinin başlıca ilacı bir deoksisisitidin 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 apoptoza gitmesine yol açar (7,8). Farmakokinetik çalışmalarda fosforilasyonu sağlayan deoksisisitidin kinase enzimi 0.5-1 g/m² Ara-C infüzyonu ile satüre olduğundan, Ara-C'nin artan dozlarda kullanımında normalde artan lösemik hücre ölümü beklenmez. Ancak Ara-C ile oluşan apoptozis gelişiminde serbest radikallerin aracılık ettiği mekanizmaların varlığı gösterilmiş ve bu etkinin doz artımıyla dahada belirginleştiği gözlenmiştir (9,10). Laboratuvar verilerinin bir pürin nükleosid analogu olan fludarabin kullanımının ribonükleotid redüktaz inhibisyonuyla hücre içi Ara-C trifosfat birikimine neden olarak Ara-C'nin sitotoksik etkisini artırdığını göstermesini takiben, fludarabin ile Ara-C kombinasyonunu içeren rejimlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlardan fludarabin+yüksek doz Ara-C+G-CSF (FLAG) kombinasyon tedavisi ile relaps olgularında erişkinlerde ortalama %50-68 oranında cevap gözlemlendiği belirtilmektedir. Burada kullanılan G-CSF'nin öncelikle hücre siklusuna giren blast sayısını artırarak blastik hücrelerde Ara-C hassasiyetinin artmasına yol açtığı

Tablo 1. Tedaviye alınan hastaların demografik özellikleri, tanıları, tedavi esnasındaki hastalık durumları, daha önce aldığı tedaviler ve FLAG-Ida-Siklosporin tedavi sonuçları .

Hasta adı	Yaş-cinsiyet	Tanı	Hastalık durumu	Önceki tedaviler	Sonuç
1. A.A	34, K	AML-M5	2. relaps	Ara-C+Ida* Ara-C+Ida ** FLAG	Komplet cevap 3. ayda nüks
2. H.U	40, K	AML-M2	1. relaps (erken)	Ara-C+Ida* FLAG	3. gün DIC Eksitus
3. F.K	39, K	AML-M2	1. relaps (erken)	Ara-C+Ida* FLAG	Yanıt yok
4. E.K	24, E	AML-M1	Primer refrakter	Ara-C+Ida FLAG	Komplet cevap AKHN
5. M.S	24, E	AML-M4	Primer refrakter	Ara-C+Ida FLAG	Komplet cevap
6. H.Ö	25, E	T-ALL	1. relaps (erken)	TLG-ALL*** FLAG	Yanıt yok
7. M.S	19, E	T-ALL#	Primer refrakter	TLG-ALL FLAG	Yanıt yok
8. H.K	31, K	T-ALL	1. relaps (erken)	TLG-ALL FLAG	Yanıt yok
9. B.Ç	17, E	B-ALL	1. relaps (erken)	TLG-ALL FLAG	Yanıt yok

T lenfoblastik lenfoma (yüksek dereceli lenfoma otolog kök hücre nakli sonrası T lenfoblastik lenfoma olarak geç relaps)

* Remisyon indüksiyonu+2 konsolidasyon

** Geç relaps reindüksiyonu

*** TLG-ALL: Türk lösemi grubu akut lenfoblastik lösemi tedavi protokolü. (Siklofosamid+daunorubisin+vinkristin+L-asparaginaz+prednisolon)

belirlenmektedir. Aynı zamanda Ara-C farmakodinamiğini etkileyerek veya hasarlı DNA'nın tamirini engelleyerek de etki göstermektedir. Ancak bu rejimin en önemli sorunu erken relaps ve primer refrakter olgularda başarısının %30'lara inmesi ve

12 aylık yaşam oranlarının %20'ler civarında olmasıdır (11-15). FLAG tedavisine idarubisin ilavesiyle sonuçlar relaps olgularında FLAG tedavisine benzer tarzda iken, refrakter olgularda %7-67 oranında değişen farklı sonuçlar

bildirilmektedir (4,16-18). Bu durumda tedaviye refrakter ve relaps olgularda çoklu ilaç direncini yenmek amacıyla siklosporin kullanımı gündeme gelmiştir. Siklosporin özellikle ilaçların hücre dışına çıkmasını sağlayan p-glikoproteini inhibe ederek, kemoterapi etkisini artırmakta ve bu etkinin antrasiklinlerde dahada belirgin olduğu belirtilmektedir (19,20). Bu amaçla yüksek doz Ara-C-daunorubisin ve yüksek doz Ara-C-idarubisin içeren rejimlere siklosporin ilave edildiğinde cevap oranlarının arttığı gözlenmiştir (5,6). Buna karşın AML-R çalışmasında beklenen etkinlik gözlenmemiş, ancak bunun kullanılan dozla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (21). Relaps veya refrakter akut lösemi vakalarında FLAG-Ida tedavisi etkili bir seçenek gibi görülürken, akut lösemilerden lenfoblastik lösemide değişik sonuçlar belirtilmektedir olup, bazı çalışmalarda başarısının daha az olduğu görülmektedir (22,23). Zira akut lenfoblastik lösemi tedavisi esnasında gelişen birçok enzimatik değişikliğin ilaç etkinliğinden sorumlu olduğu belirtilmektedir (24). Ara-C'nin hENT-1 transporter ile hücre içine girişinde azalma, azalmış fosforilasyon, 5'-nükleotidaz veya sitidin deaminazla artmış degregasyon Ara-C'ye karşı gelişen dirençte sorumlu başlıca mekanizmalardır (25,26). Ayrıca in vitro ilaç resistans çalışmalarında erişkin lenfoblastlarının kortikosteroid ve antrasiklinlere pediatrik hastalara göre daha resistant olduğu belirtilmektedir (27).

Bizim çalışmamızda AML vakalarında 3 komplet remisyon gözlenirken, ALL vakalarının hiç birinde remisyon gözlenmedi. Ancak bizim FLAG-Ida-Siklosporin kullandığımız vakaların öncesinde FLAG kurtarma rejimi aldığını göz önüne aldığımızda, tedavi yanıtının olmadığını varsaydığımız AML vakalarında remisyonların gözlenmesi dikkate değer ölçülerdeydi. Bu bulgular bize FLAG kurtarma tedavisine yanıtsız, primer tedaviye refrakter veya erken relaps AML vakalarında FLAG-Ida-Siklosporin tedavisinin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini, buna karşın ALL vakalarında etkili olmadığını telkin etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stanisic S, Kalaycio M. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2(3):287-95, 2002.
2. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Lancet* 7;351(9104):700-8, 1998.
3. de la Rubia J, Regadera A, Martin G, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res* 26(8):725-30, 2002.
4. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, et al. 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* 102(3):647-55, 1998.
5. List AF, Kopecky KJ, Willman CL, et al. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 98(12):3212-20, 2001.
6. Bassan R, Lerede T, Borleri G, 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* 87(3):257-63, 2002.
7. Clarke ML, Mackey JR, Baldwin SA, et al. The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat Res* 112:27-47, 2002.
8. Harrington C, Perrino FW. The effects of cytosine arabinoside on RNA-primed DNA synthesis by DNA polymerase alpha-primase. *J Biol Chem* 270(44):26664-9, 1995.
9. Coleman CN, Stoller RG, Drake JC, et al. Deoxycytidine kinase: properties of the enzyme from human leukemic granulocytes. *Blood* 46(5):791-803, 1975.
10. Hu ZB, Yang GS, Li M, et al. Mechanism of cytosine arabinoside toxicity to the blast cells of acute myeloblastic leukemia: involvement of free radicals. *Leukemia* 9(5):789-98, 1995.
11. Jackson G, Taylor P, Smith GM, et al. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine

- bine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol* 112(1):127-37, 2001.
12. Gandhi V, Estey E, Keating MJ, et al. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol* 11(1):116-24, 1993.
 13. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 58(2):105-9, 1998.
 14. Ferrara F, Melillo L, Montillo M, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of acute myeloid leukemia relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 78(8):380-4, 1999.
 15. Tafuri A, Andreeff M. Kinetic rationale for cytokine-induced recruitment of myeloblastic leukemia followed by cycle-specific chemotherapy in vitro. *Leukemia* 4:826-834, 1990.
 16. Ferrara F, Melillo L, Montillo M, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 82(4):231-5, 2003.
 17. Yalman N, Sarper N, Devcioglu O, ve ark. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Türk J Pediatr* 42(3):198-204, 2000.
 18. Saydam G, Yüksel Ş, Şahin F, ve ark. Refrakter-Relapslı Hematolojik Maligniteli Olgularda Ida-FLAG Kemoterapisi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 12(1):22-27, 2002.
 19. Guerci A, Merlin JL, Missoum N, et al. Predictive value for treatment outcome in acute myeloid leukemia of cellular daunorubicin accumulation and P-glycoprotein expression simultaneously determined by flow cytometry. *Blood* 85(8):2147-53, 1995.
 20. Wuchter C, Leonid K, Ruppert V, et al. Clinical significance of P-glycoprotein expression and function for response to induction chemotherapy, relapse rate and overall survival in acute leukemia. *Haematologica* 85(7):711-21, 2000.
 21. Liu Yin JA, Wheatley K, Rees JK, et al. UK MRC Adult Leukemia Working Party. Comparison of 'sequential' versus 'standard' chemotherapy as re-induction treatment, with or without cyclosporine, in refractory/relapsed acute myeloid leukaemia (AML): results of the UK Medical Research Council AML-R trial. *Br J Haematol* 113(3):713-26, 2001.
 22. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 82(4):231-5, 2003.
 23. Vidarsson B, Abonour R, Williams EC, et al. Fludarabine and cytarabine as a sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia. *Leuk. Lymphoma* 41(3-4): 321-31, 2001.
 24. Aplenc R, Lange B. Pharmacogenetic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukaemia. Review. *British J of Haematology* 125: 421-434, 2004.
 25. Galmarini CM, Thomas X, Calvo F, et al. In vivo mechanisms of resistance to cytarabine in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 117(4):860-8, 2002.
 26. Veuger MJ, Honders MW, Willemze R, et al. Deoxycytidine kinase expression and activity in patients with resistant versus sensitive acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 69(3):171-8, 2002.
 27. Styczynski J, Pieters R, Huismans DR, et al. In vitro drug resistance profiles of adult versus childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 110(4):813-8, 2000.

Yazışma Adresi:

Dr. Mehmet SÖNMEZ
KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
61080 TRABZON

Tel: (0.462) 3775367
Fax: (0.462) 3251246
e-mail: mesonmez@yahoo.com