



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

PRİMER DİRENÇLİ VE RELAPS AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA EMA  
KEMOTERAPİ REJİMİNE SİKLOSPORİN EKLENMESİNİN TEDAVİ YANITLARI,  
SAĞKALIM VE TOKSİSİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. H. İSMAİL SARI

Danışman

Doç. Dr. MUSTAFA ÇETİN

KAYSERİ 2006

## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| KISALTMALAR.....                                      | i   |
| TABLO LİSTESİ.....                                    | ii  |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                    | iii |
| ÖZET.....   | iv  |
| SUMMARY.....  | v   |
| GİRİŞ VE AMAÇ.....                                    | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....                                   | 2   |
| Akut Myeloid Lösemi.....                              | 2   |
| Tanım.....  | 2   |
| Etyoloji.....   | 2   |
| Epidemiyoloji.....                                    | 2   |
| Sınıflama.....  | 3   |
| Klinik Özellikler.....                                | 6   |
| Laboratuar Bulguları.....                             | 7   |
| Prognostik faktörler.....                             | 9   |
| Akut Myeloid Lösemide Standart Tedavi.....            | 11  |
| Relaps veya dirençli AML tedavisi.....                | 19  |
| Akut Myeloid Lösemide ilaç direnci.....               | 21  |
| Çoklu İlaç Direnci ve P-glikoprotein ekspresyonu..... | 22  |
| HASTALAR VE YÖNTEM.....                               | 23  |
| BULGULAR.....   | 28  |
| TARTIŞMA.....   | 35  |
| SONUÇLAR.....   | 40  |
| KAYNAKLAR.....  | 42  |
| TEZ ONAY SAYFASI.....                                 | 52  |

## KISALTMALAR

|             |  |
|-------------|--|
| AML         | : Akut Myeloid Lösemi                    |
| ABD         | : Amerika Birleşik Devletleri            |
| FAB         | : French-American-British                |
| WHO         | : Dünya Sağlık Örgütü                    |
| ALL         | : Akut Lenfoblastik Lösemi               |
| LDH         | : Laktat Dehidrogenaz                    |
| MDS         | : Myelodisplastik Sendrom                |
| SSS         | : Santral Sinir Sistemi                  |
| MDR         | : Çoklu ilaç direnci                     |
| CBF         | : Core binding faktör                    |
| YDAC        | : Yüksek Doz ARA-C                       |
| OKHT        | : Otolog Kök Hücre Transplantasyonu      |
| AKHT        | : Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu   |
| CR          | : Tam remisyon                           |
| PR          | : Kısmi remisyon                         |
| G-CSF       | : Granulosit-Koloni stimule edici faktör |
| DLI         | : Donör lökosit infuzyonu                |
| P-gp        | : P-glikoprotein                         |
| Siklosporin | : CyA                                    |
| NCI         | : Ulusal Kanser Enstitüsü                |
| DFS         | : Hastalıksız Sağkalım                   |
| OS          | : Toplam Sağkalım                        |

## TABLO LİSTESİ

Sayfa No

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo-1.</b> AML gelişiminde rol oynayan durumlar.....   | 4  |
| <b>Tablo-2.</b> AML’de FAB sınıflaması.....   | 5  |
| <b>Tablo-3.</b> AML’lerde WHO sınıflaması.....  | 6  |
| <b>Tablo 4:</b> AML’de morfolojik alttipler ve<br>genetik değişimler arasındaki ilişkiler .....         | 9  |
| <b>Tablo 5:</b> AML’li hastalarda risk değerlendirilmesi.....   | 12 |
| <b>Tablo 6:</b> AML’de tedavi planı.....  | 13 |
| <b>Tablo 7:</b> AML tedavisinde karşılaşılabilecek bazı sorunlar.....                                   | 15 |
| <b>Tablo 8:</b> Akut myeloid lösemide kullanılan induksiyon tedavisi örnekleri .....                    | 17 |
| <b>Tablo 9.</b> Remisyon sonrası tedavileri.....  | 18 |
| <b>Tablo-10:</b> EMA induksiyon rejimi (A kolu).....  | 24 |
| <b>Tablo-11.</b> EMA-CyA induksiyon rejimi (B kolu).....  | 24 |
| <b>Tablo-12:</b> Doz azaltılmış EMA konsolidasyon rejimi (A kolu).....                                  | 25 |
| <b>Tablo 13:</b> Doz azaltılmış EMA-CyA induksiyon rejimi (B kolu).....                                 | 25 |
| <b>Tablo-14.</b> EMA (n=27) ve EMA-CyA (n=25) rejimi alan<br>hastaların genel özellikleri.....          | 29 |
| <b>Tablo 15:</b> EMA ve EMA-CyA grubundaki tedavi<br>yanıtlarının karşılaştırılması .....               | 30 |
| <b>Tablo 16:</b> EMA ve EMA-CyA grubundaki hastaların nötropeni ve trombositopeni<br>süreleri.....      | 33 |
| <b>Tablo 17:</b> EMA ve EMA-CyA grubundaki hastalarda görülen non-hematolojik<br>toksikitelemeler ..... | 34 |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1:</b> Tüm hastalar için hastalıksız sağkalım.....        | 30 |
| <b>Şekil 2:</b> EMA ve EMA-CyA grubunda hastalıksız sağkalım ..... | 31 |
| <b>Şekil 3:</b> Tüm hastalar arasında toplam sağkalım .....        | 32 |
| <b>Şekil 4:</b> EMA ve EMA-CyA grubunda toplam sağkalım .....      | 32 |

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı EMA ve EMA-CyA kemoterapi rejimlerinin etkinlik ve toksisitesini karşılaştırarak EMA kemoterapi protokolüne ilaç direnci modulatoru eklenmesinin tedavi yanıtlarına etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Relaps veya primer dirençli 52 AML hastası çalışmaya alındı. EMA-CyA kemoterapi protokolü alan 25 hasta ile EMA kemoterapi protokolü alan 27 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** EMA kolunda tam yanıt oranı %33.3 iken EMA-CyA kolunda bu oran %64 idi ( $\chi^2 = 9.760$ ,  $P=0.014$ ). İki-yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) EMA grubundaki hastalarda %12 iken EMA-CyA grubundaki hastalarda %29 olarak saptandı ( $p=0.034$ ). Her iki grup hastalar arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. EMA-CyA kolunda hematolojik toksisite daha fazla izlendi. Bununla birlikte mukozit, hiperbilirubinemi, ishal, kardiyotoksisite, nörotoksisite, serum kreatinin düzeylerinde artış gibi hematolojik olmayan toksisiteler her iki grup arasında benzerdi. EMA-CyA kolunda iki hasta

pnomoni ve serebral kanama nedeniyle kaybedilirken, EMA kolunda sadece bir hasta septik şok nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** EMA rejimi ile birlikte ilaç direnci modulatoru olarak CyA kullanılması hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. EMA-CyA rejimi kullanan hastalarda yanıt oranları ve hastalısız sağkalımlarda iyileşme gözlenirken, toplam sağkalımda değişiklik izlenmemiştir. EMA-CyA rejiminin OS'a etkisinin olmaması nedeniyle bu rejimle remisyona sokulan hastalar zaman kaybedilmeden allojenik kök hücre transplantasyonuna alınmalıdır.

## SUMMARY

**Aim:** The objectives of this study were to compare the efficacy and toxicity of the combination regimens of EMA with EMA plus cyclosporine-A (CyA) and to assess any benefit of cyclosporine (CyA) as a multidrug resistance modulator in relapsed/refractory AML patients.

**Patients and Methods:** A retrospective study was performed using CyA plus EMA (EMA-CyA) (n=25) versus EMA (n=27) to treat patients with relapsed or refractory AML.

**Results:** For the EMA-CyA versus EMA arms, complete response (CR) was achieved in 64% versus 33.3% of patients, respectively ( $\chi^2 = 9.760$ ,  $P=0.014$ ). Two-years-median disease-free survival (DFS) were 12% and 29% in EMA and EMA-CyA arm, respectively ( $p=0.034$ ). There was no statistical significance in terms of overall survivals (OS) between the two groups. Greater hematologic toxicity was observed with EMA-CyA. However, non-hematologic toxicities included mucositis, hyperbilirubinemia, diarrhea, , cardiotoxicity, neurotoxicity, and reversible increases in serum creatinine and bilirubin levels were similar in the two treatment arms. Two



patients experienced treatment-related deaths from pneumonia, and cerebral hemorrhage in EMA-CyA arm, and there is one treatment-related death because of septic shock for EMA arm.

**Conclusion:** CyA combined with EMA is relatively well tolerated. The use of EMA-CyA regimen may improve the response rates of patients with relapsed or refractory AML. Since CyA had not any effect on OS, allogeneic stem cell transplantation should be considered in early post-remission period for those patients complete remission achieved.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia, multidrug resistance, Cyclosporine A

## GİRİŞ-AMAÇ

Son 20 yıldaki tedavideki büyük gelişmeleri takiben akut myeloid lösemiler (AML)'de başlangıç tedavisinde %60-80 tam remisyon sağlanmakla birlikte bu hastaların %80'i ilk 2 yıl içerisinde nüks etmektedir. Bu nedenle primer tedaviye dirençli ve relaps hastaların tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Primer dirençli ve relaps AML'nin tedavisinde çoklu ilaç direnci (MDR)'ne yönelik ilaç çalışmaları son 10 yılda hız kazanmıştır. Direnç modulatoru olarak bilinen bu ajanların en önemlilerinden birisi siklosporin (CyA)'dir. Siklosporin + kemoterapi kombinasyonları bu amaçla kullanılmış genel olarak iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Etoposid+Mitoksantron+ARA-C'den oluşan EMA kemoterapi protokolu relaps ve dirençli hastalarda sık kullanılan bir kemoterapi rejimidir. Bu protokol ile hastaların %25-50'sinde remisyon sağlanmaktadır. Bu retrospektif çalışmada EMA kemoterapi protokolüne siklosporin eklenmesinin bu protokolün tedavi yanıtlarına ve sağkalıma olan etkisini ve güvenliğini araştırmaya çalıştık.

## GENEL BİLGİLER

### I- AKUT MYELOİD LÖSEMİ

#### I-1. Tanım

Akut Myeloid Lösemi (AML) kemik iliğinde anormal lösemik blast hücrelerinin birikimi ve normal kan hücrelerinin yapımının bozulmasıyla karakterize hematopoietik dokunun klonal heterojen bir hastalığıdır.

#### I-2. Etiyoloji

Etiyolojisinde kromozomal bozukluklar ön planda yer almakta olup bu bozukluklardan sorumlu tutulan belli başlı faktörler iyonize radyasyon, kimyasal maddeler (Benzen), ilaçlar (kemoterapi ajanları) ve retrovirüslerdir. AML gelişiminde rol oynayan durumlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

#### I-3. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde AML’nin yıllık insidansı yaklaşık olarak 100.000’de 2,4’dür. AML her yaşta görülebilmekle birlikte temel olarak ileri yaş

erişkin hastalığıdır. İnsidans yaşla birlikte artar ve 65 yaş üzerinde 100.000'de 12,6'ya ulaşır. Çocuklarda tüm akut lösemilerin %15-20'sini oluştururken, erişkinlerde bu oran %80'e ulaşmaktadır.

#### **I-4. Sınıflama**

AML'nin standart sınıflaması olgunlaşma derecesi ve seri farklılaşmasına dayalı tanımlanmış 8 alttipten oluşan FAB sınıflamasıdır (Tablo 2). FAB sınıflaması büyük ölçüde standart morfoloji ve basit sitokimyasal boya yöntemlerine dayanır ancak AML için prognostik sayılabilecek sitogenetik anomaliler, displastik değişikliklerin varlığı veya daha önceden kemoterapi görmüş olmak gibi faktörleri göz önüne almaz. FAB sınıflaması için temel kriter kemik iliğindeki hücrelerin en az %30'unun myeloblastlardan oluşmasıdır. Belli FAB alttipleri ile bazı tekrarlayan kromozomal translokasyonlar arasında da ilişki gösterilmiştir ancak FAB sınıflamasının prognostik değeri sınırlıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması (Tablo 3) prognostik ve tedaviye yönelik anlamı olan translokasyonların varlığına göre AML'leri ayırır. Aynı şekilde bu sınıflamada myelodisplastik bulguların varlığı ve daha önce kemoterapi görmüş olmak (tedaviye bağlı AML) gibi faktörlerde dikkate alınmaktadır. WHO sınıflamasının FAB'dan önemli bir farkı da FAB'da %30 olan kemik iliğindeki blastik infiltrasyon oranının bu sınıflamada %20'ye indirilmiş olmasıdır. FAB sınıflamasında kemik iliğindeki myeloblast sayısı %20-30 arasında olan olgular myelodisplastik sendrom (RAEB-T) olarak adlandırılırken, WHO sınıflamasında bu olgular AML tanısı almaktadır.

**Tablo-1. AML gelişiminde rol oynayan durumlar**

---

**Çevresel Faktörler**

Radyasyon

Benzen

Alkilleyici ajanlar ve diğer sitotoksik ilaçlar

**Kazanılmış hastalıklar**

Klonal myeloid hastalıklar

    Kronik myeloid lösemi

    İdyopatik myelofibrozis

    Primer Trombositemi

    Polistemia vera

    Klonal sitopeniler

    Paroksizmal nokturnal hemoglobinopatiler

Diğer hematopoitik hastalıklar

    Aplastik anemi

    Myeloma

**Kalıtımsal hastalıklar**

Kardeş AML

Konjenital amegakaryositik trombositopeni

Bloom sendromu

Konjenital agranülositoz

Diamond-Blackfan Sendromu

Down Sendromu

Dubowitz sendromu

Diskeratozis konjenita

Ailesel platelet hastalığı

Fanconi anemisi

Noonan Sendromu

Shwachman sendromu

---

**Tablo-2. AML’de FAB sınıflaması**

| Altıtip   | Özellikler   | Yorum  |   |
|---|--|--|---|
| Mo: Minimum farklılaşma gösteren AML  | Blastların <math><3\%</math>’ünde MPO veya SB pozitifdir, ancak akım sitometrisinde myeloid antijen ekspresyonu vardır.                              | AML’lerin %5-10’unu oluşturur; morfolojik olarak ALL’ye benzer; Auer cisimcikleri ve lenfoid antijen ekspresyonu olmamalıdır.  |   |
| M1: Olgunlaşma göstermeyen AML  | Myeloid hücrelerin >math>90\%</math>’ı blastik hücrelerden oluşur; blastların >math>3\%</math>’ü MPO ve SB ile boyanır.                              | AML’lerin %10-20’sini oluşturur.   |   |
| M2: Olgunlaşma gösteren AML   | Myeloid hücrelerin >math>10\%</math>’u promyelosit düzeyi veya daha geç evrelere olgunlaşmıştır; myeloblastların oranı $\geq 30\%$ ’dur.             | AML’lerin %30-45’ini oluşturur; t(8;21) olguların %25’inde görülür.  |   |
| M3: Akut promyelositer lösemi (APL)   | <ul style="list-style-type: none"><li>Hipergranüler varyant</li><li>Mikrogranüler varyant (M3v)</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>Baskın olan hücre grubu büyük stoplazmik granüller veya Auer cisimcikleri içeren promyelositlerdir.</li><li>Küçük granülleri ve katlanmış çekirdekleri olan promyelositler</li></ul> | AML’lerin %5-10’unu oluşturur; 17.kromozom üzerindeki RAR a ile ilişkilendirilmiştir. Yaygın damariçi pıhtılaşması sıktır; her iki varyant da all-trans-retinoik aside (ATRA) yanıtlıdır. |
| M4: Akut Myelomonositik lösemi  | Periferik kanda monositöz; kemik iliği hücrelerinin $\geq 20\%$ ’si monositik hücrelerden oluşur   | AML’lerin %15-25’ini oluşturur; diş etleri ve MSS’de dahil olmak üzere doku invazyonuna eğilim vardır.   |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Alt tip: İlikte anormal eozinofillerin varlığı ile karakterize (M4Eo)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Kemik iliğinde büyük bazofilik granüllü anormal eozinofiller bulunur.</li></ul>                                | <ul style="list-style-type: none"><li>M4Eo varyant inv(16) veya t(16;16) ile ilişkilendirilmiştir; AML-M4’lerin yaklaşık %15-30’unu oluşturur.</li></ul>   |   |
| M5: Akut monositik lösemi   | <ul style="list-style-type: none"><li>M5A</li><li>M5B</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>Kemik iliğindeki hücrelerin &gt;math&gt;80\%&lt;/math&gt;’i monoblastlardan oluşmuştur.</li><li>Promonositler ön plandadır.</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>AML’lerin %5-8’ini oluşturur; genç erişkinlerde daha sık görülür.</li><li>AML’lerin %3-6’sını oluşturur; daha çok ileri yaşlarda görülür.</li></ul> |
| M6: Akut eritrolösemi   | Kemik iliği çekirdekli hücrelerinin >math>50\%</math>’si eritroid öncüllerden ve noneritroid hücrelerin >math>30\%</math>’u myeloblastlardan oluşur. | AML’lerin %5’ini oluşturur; ileri yaşlarda daha sıktır.  |   |
| M7: Akut megakaryositik lösemi  | Myeloblastların >math>50\%</math>’si akım sitometri incelemesinde megakaryositik antijenleri ekspresye eder.   | AML’lerin %8-10’unu oluşturur; tanı için akım sitometrik inceleme gerekir; sıklıkla ilik fibrozu ile beraberdir.   |   |

### **Tablo-3. AML'lerde WHO sınıflaması**

#### **Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler**

t(8;21); AML1 (CBF $\alpha$ )/ETO ilişkili AML. İyi prognozlu

APL (t(15;17) (q22;q11-12) ilişkili AML ve varyantları; PML/RAR $\alpha$ ). İyi prognozlu

İlikte anormal eozinofillerle karakterize AML (inv(16)(p13;q22) veya

t(16;16)(p13;q11);CBF $\beta$ /MYH11X). İyi prognozlu

11q23 (MLL) anomalileriyle ilişkili AML: Kötü prognozlu

**Çoklu dizi displazisi gösteren AML:** Genellikle kötü prognozludur.

Öncesinde MDS olan AML

Öncesinde MDS olmayan AML

**İlaça bağlı AML ve myelodisplastik sendromlar: Genellikle kötü prognozludur.**

Alkilleyici ajanlarla ilişkili

Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili

#### **Tanımlanan gruplara girmeyen AML**

Minimal farklılaşma gösteren AML

Olgunlaşma göstermeyen AML

Akut myelomonositik lösemi

Akut monoblastik ve monositer lösemi

Akut eritroid lösemi

Akut megakaryoblastik lösemi

Akut bazofilik lösemi

Myelofibroza giden akut panmiyeloz

Myeloid sarkom

### **I-5. Klinik özellikler**

Genel semptom ve bulgular arasında solukluk, halsizlik, çarpıntı ve dispne gibi anemiye bağlı semptom ve bulgular sayılabilir. Bu bulgular aneminin şiddeti ile orantılı değildir (1). Genellikle trombositopeniye bağlı olarak gelişen peteşi, epistaksis, diş eti kanamaları, konjonktival kanamalar ve deri yaralanmaları sonrası durmayan kanamalar hastalığın en sık ve en erken bulgularındandır. Nadir olarak, gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner veya SSS kanamaları hastalığın başlangıç bulguları olarak karşımıza çıkabilir.

Minör kesi ve yaralanmalar sonrası ortaya çıkan püstüller ve minör piyojenik infeksiyonlar oldukça sıktır. Sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit gibi majör

infeksiyonlar başlangıç bulguları olarak daha az görülmekte ve sıklıkla kemoterapi sonrası mutlak nötrofil sayısı  $<500/\mu\text{l}$  olduğunda ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi sonrası nötropeninin uzamasına bağlı olarak majör bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar daha sık izlenir. İştahsızlık ve kilo kaybı sık görülen bulgulardır. Tanı sırasında genellikle ateş bulunmakta, hepatomegali ve splenomegali olguların yaklaşık 1/3'ünde izlenmektedir. Lenfadenopati AML'nin monositik tipleri dışında oldukça nadirdir (2).

Lösemik hücreler dolaşıma geçerek dokulara yerleşebilirler. Bu hücrelerin dokularda birikimi fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. Ekstrameduller tutulum en sık monositik ve myelomonositik lösemide izlenir. Başlıca tutulum bölgeleri sırasıyla deri (3), duyuşal organlar (4,5), gastrointestinal sistem (6), solunum sistemi (7), kalp (8), genitoüriner sistem (9), eklemler (10) ve SSS'dir (11).

#### **I-6. Laboratuvar bulguları**

**Periferik kan bulguları:** Üretim azlığı ve eritrositlerin yaşam ömrünün azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan anemi en belirgin laboratuvar özelliğidir. Eritrosit morfolojisi genel olarak anormaldir. Değişik büyüklükte ve şekilde eritrositlerin yanı sıra çekirdekli eritrositler de periferik yaymada görülebilir.

Tanı sırasında genellikle trombositopeni bulunur. Trombositopeninin oluşum mekanizması yetersiz üretim ve trombositlerin yaşam sürelerinin kısalmasıdır. Hastaların yarısından daha fazlası tanı sırasında  $50.000/\mu\text{l}$  trombosit sayısı ile gelir. Trombositlerdeki sayı, şekil ve granulasyon bozukluklarına ek olarak fonksiyon bozuklukları da olabilir (12).

Beyaz küre sayısı değişkendir. Olguların yarısından fazlasında yüksek olmakla birlikte lökositlerin yükselmediği ve mutlak nötrofil sayısının  $1.000/\mu\text{l}$ 'den daha az olduğu olgular da bulunmaktadır. Hipersegmente, hiposegmente ve hipogranüler yapıda nötrofiller bulunabilir. Nötrofillerde myeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktivitesi düşük olabilir. Fagositoz bozukluğu oldukça sıktır (13).



Blastlar periferik kan yaymasında kolayca saptanabilirler. Nadiren periferik kana geçmeyebilirler. Dolaşımdaki blastların görülebilmesi için yaymanın dikkatle incelenmesi gerekir. AML'de blastlar ALL'de saptananlara göre daha büyük ve değişken olup nukleusları düzensizdir. AML'yi kesinlikle düşündüren tek morfolojik özellik blast stoplazmasında izlenen azurofilik granüllerin oluşturduğu, genellikle 0.5 µm uzunlukta ve 1.5 µm genişlikte saptanan Auer cisimleridir (14).

**Kemik iliği bulguları:** AML olarak değerlendirilebilmesi için kemik iliğindeki blast oranının %20'nin üzerinde olması gerekir. Peroksidaz, Sudan Black B ve naftil AS-D-kloroastetat esteraz ile pozitif histokimyasal reaksiyon verirler. Kemik iliği biyopsisinde; çekirdek fragmentasyonları gösteren eritroblastlar, küçük veya tek loblu megakaryositler veya hipogranüle, bilobule nötrofiller gibi hematopoietik hücrelerde dismorfik değişiklikler izlenebilir. Kemik iliği fibrozisi tüm AML tiplerinde izlenebilmekle birlikte özellikle megakaryoblastik lösemide daha belirgindir.

**Sitogenetik bulgular:** Anormal sayı ve/veya yapıda kromozomal anomaliler olguların %75'inde bulunur. En sık izlenen anomaliler; trizomi 8, monozomi 7, monozomi 21, trizomi 21 ve X veya Y kromozomu yokluğudur. AML FAB alttiplerine göre en sık görülen anomaliler ve translokasyonlar ile bunlara karşılık gelen moleküler değişiklikler Tablo 4'de görülmektedir.

**Biyokimyasal bulgular:** Tedavi öncesi serum ürik asid ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde hafif veya orta şiddette artış oldukça sıktır. Her iki düzeydeki artış özellikle myelomonositik ve monositik lösemilerde daha belirgindir (1). Elektrolit dengesizlikleri daha az görülür ve genel olarak daha hafiftir (15).

**Tablo-4. AML’de morfolojik alttipler ve genetik değişimler arasındaki ilişkiler**

| FAB alt tipi          | Sitogenetik değişim         | Moleküler değişim   |
|-----------------------|-----------------------------|---|
| M0, M1                | t(10;11)                    | CALM-AF10   |
| M1                    | Trizomi 21                  | MLL duplikasyonu  |
| M2                    | t(8;21)                     | AML 1-ETO   |
| M3                    | t(15;17), t(11;17), t(5;17) | PML-RARA, PLZF-RARA, NPM-RARA                                   |
| M4Eo                  | inv(16)                     | CBFB-MYH11  |
| M4 ve eritrofagositoz | t(8;16)                     | MOZ-CBP   |
| M5                    | 11q23 translokasyonları     | MLL diğer partner genleri ile karşılıklı füzyon geni oluşturur. |
| M6                    | t(3;5)                      | NPM-MLP1  |
| M1, M2, M4            | t(6;9)                      | DEK-CAN   |
| M2, M4                | t(7;11)                     | NUP98-HOXA9   |

### **I-7. Prognostik Faktörler**

**Klinik:** İki yaşın altında ve 60 yaş üzerinde prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. İki yaşın altındaki hastalarda inutero ve daha primitif hücrelerden gelişen lösemilerin sıklığı nedeniyle, 60 yaş altındaki hastalarda ise sıklıkla MDS veya myeloproliferatif hastalıklardan transformasyonun olması, kompleks sitogenetik bozuklukların varlığı ve performanslarının diğer hastalara göre daha bozuk olmaları nedeniyle remisyon elde etme oranları ve tüm yaşam süresi kısa olarak elde edilmiştir.

Hastanın daha önce kemoterapi almış olması sitogenetik açıdan kötü risk grubunu oluşturan bozuklukların sıklıkla eşlik ettiği ikincil lösemilerin gelişmesine neden olur. Bu nedenle tedaviye yanıt oranları bu olgularda daha düşüktür.

Kemik iliği dışında özellikle cilt (16) SSS’de lösemik tutulumun varlığı bazı çalışmalarda kötü prognostik olarak tesbit edilmiştir. Etnik kökene göre prognoz belirlenmeye çalışılmış ve Avrupa orijinli Yahudilerde uzun süreli yaşamın daha yüksek oranda olduğu gösterilmiş ancak bunun genetikten çok sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (17). Sigara içmenin remisyon oranlarına etkisi olmamakla birlikte remisyon süresi ve sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (18).

**Laboratuvar:** Özellikle 100.000/mm<sup>3</sup> üstü lökositöz kötü prognostik faktör olarak bilinmekle birlikte bazı çalışmalarda bu değer 30.000/mm<sup>3</sup> düzeyine kadar çekilmiştir (19). Özellikle 100.000/mm<sup>3</sup> üstündeki lökosit sayısının mikrodolaşımda tıkanmalara neden olarak pulmoner ve nörolojik komplikasyonlara ve erken hasta kaybına yol açtığı gösterilmiştir (20).

Yaşlılarda LDH düzeyi >400 IU/L üzerinde ise hastaliksız yaşam süresi ve tüm yaşam süresinin kısa olduğu gösterilmiş, lökosit sayısı, lösemi hücre yükü ile paralel olduğu gösterilmiştir (21). Normal düzeyin üstü ve altı olarak incelendiğinde fark olmamakla birlikte sınır 700 IU/L'ye çekildiğinde özellikle genç hastalarda tüm yaşam ve hastaliksız yaşam süresinin düştüğü saptanmıştır (22).

**Morfoloji:** Tanı sırasında yapılan kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde blast oranı %75'in altında olan hastalarda remisyon oranı etkilenmemekle birlikte toplam sağkalım süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir (21). Blastlarında Auer cisimcikleri bulunan hastaların hastaliksız sağkalımları daha uzun bulunmuştur (23). Myeloperoksidaz pozitif blast yüzdesi %50'nin üzerinde ise olaysız ve toplam sağkalımın daha uzun olduğu tesbit edilmiştir (24,25). M2 ve M4 alttiplerine eozinofilinin eşlik etmesi iyi prognozla ilişkilidir. AML M3, M3v, M4Eo ve t(8;21) + AML dışındakiler arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

**İmmunfenotipleme:** Blastik hücrelerin TdT, MDR1, CD7, CD90 ve CD14 eksprese etmelerinin kötü prognozla birlikte olduğu saptanmıştır (26-29). CD15 ekspresyonunun düşük olduğu olgularda tam remisyon oranlarının azaldığı bildirilirken, CD33 ekspresyonunun düşük olduğu olgularda toplam sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. Blastlarda CD56 bulunması da CR oranlarına etki etmemekle birlikte hastaliksız ve toplam sağkalımda kısaltmaya neden olduğu bulunmuştur. CD40, CD11a'nın yüksek düzeyde ekspresyonlarının bu hücrelere antijen sunma özelliği verdiği bu nedenle hastalığın daha agresif seyretmesine yol açtıkları ileri sürülmüştür (30).

**Sitogenetik:** Tam remisyon oranlarının ve hastaliksız yaşam süresinin en iyi olduğu grup iyi prognostik grup olarak tanımlanır. Bu grupta 3 farklı translokasyon tesbit edilmiştir. Bunlar içinde t (15;17) AML-M3 için spesifik ve tedavisi de farklı olduğu için hemen tüm çalışmalarda ayrı tutulmuştur. t (8;21) ve inv 16 ya AML M2 ve M4-Eo'da sık rastlanmaktadır. t(8;21) de Core Binding Factor (CBF)'ün alfa, inv 16 ile de beta subünitesi bozukluğa uğramaktadır. CBF hematopoezle ilgili çeşitli genlerin transkripsiyonlarında rol almaktadır. Her iki translokasyonu taşıyan hücreler kemoterapiye diğer sitogenetik bozukluklara göre daha hassas olduğu gösterilmiş olmakla birlikte prognoza etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kompleks karyotip 3 veya daha fazla klonal bozukluğu olan grup kötü prognostik grup olarak adlandırılır. Bu olgularda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Ancak yaşa göre değerlendirildiğinde 56 yaşın altında 3 klonal bozukluktan çok 5 klonal bozukluk varsa prognoza etken olduğu gösterilmiştir (31).

#### **I-8. Akut Myeloid Lösemide Standart Tedavi**

AML'de lösemik öncül hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmaları yanı sıra olgunlaşma ve farklılaşma özelliklerini kaybetmeleri söz konusudur. Habis karakterli bu hücreler genellikle blastlar ya da ona yakın düzeyde (promyelosit, promonosit gibi) hücrelerdir. Bu hücreler kemik iliğini tamamen infiltre ederek hematopoiezin yetersizliğine yol açarlar. Diğer taraftan çoğalan lösemi hücreleri kanda da artma gösterirler ve seyrek de olsa ekstramedüller dokuları ve merkezi sinir sistemini infiltre edebilirler. Vücuttaki toplam sayısı artmış olan bu lösemi hücre kitlesi ayrıca metabolik yönden olumsuz etkilere de neden olabilir. Akut lösemili hastalarda kemik iliğindeki monoklonal lösemik hücre kitlesinin yanı sıra azalmış sayıda normal hematopoietik kök hücre kitlesi de vardır. Sitotoksik ilaç tedavisinin ana ilkesi lösemik hücre kitlesini kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde görülemeyecek derecede şiddetle baskılamak ve normal hematopoiezin yenilenmesini sağlamaktır. Bu tedavi hastaliksız sağkalımın ya da şifaya kavuşmanın ilk ve en önemli basamağıdır.

Akut lösemi hastanın vücudunda bu olumsuz biyolojik etkilerin yanı sıra, hastada ve yakın çevresinde yine olumsuz psikolojik etkilere de yol açar. Bütün bunlar göz önünde tutulacak olursa akut myeloid lösemili hastalarda tedavi çok yönlü olarak ele alınmalıdır. Burada hastayı bilgilendirme ve tedavi için olurlu almak, tedavinin tasarımı, uygulama planı, komplikasyonların önlenmesi ya da tedavisi ve gereken konsültasyonların belirlenmesi hem iç hastalıkları ya da pediatriğin, hem de hematoloji uzmanının bilgi ve deneyimini gerektirir. Hastanın ve yakınlarının hastalık, tedavisi, yan etkiler, ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi mutlaka gereklidir ve bu işlem hastanın tedaviye uyumunu da kolaylaştırır. Ayrıca imzalanmış onayının alınarak saklanması hem etik yönden hem de hukuksal yönden önemli olduğu unutulmamalıdır. AML tanısı konmuş çok ileri yaşta ve diğer bazı hastalıkları olan hastalar ve kan almayı reddeden hastalarda standart sitotoksik ilaç tedavisi yapılması olası görülmemeyebilir. Bu hastalarda destekleyici tedavi uygulanabilir. Sadece ileri yaş tedavi kararını olumsuz olarak etkilemez.

**Tablo-5. AML’li hastalarda risk değerlendirilmesi**

---

|   |
|---|
| Yaş (>60 olumsuz etki)  |
| Kötü performans durumu (tedaviden önce)   |
| Başlangıç lökosit sayısı (>20.000/mm <sup>3</sup> ise olumsuz etki) veya artmış LDH değeri                                  |
| AML alt tipi  |
| Karyotip verileri (iyi prognozlu, kötü prognozlu ve standart risk taşıyan grupların belirlenmesi)                           |
| Diğer tıbbi özellikler  |
| Mantar enfeksiyonu kuşkusunda: toraks ve karın BT incelemeleri  |
| Hematolojik ve biyokimyasal testler yanı sıra pıhtılaşma testleri de yapılmalı (santral kateter takmadan önce yapılmalıdır) |
| Kalp hastalığı öyküsü varsa ekokardiyografi   |

---

AML’nin tedavisine karar vermeden önce şu basamakların bilinmesi gereklidir:

1. AML tanısı mutlaka çevre kanı ve kemik iliğinin mikroskopik değerlendirilmesi ile koyulmalıdır. Bundan sonra immunofenotipleme, sitogenetik ya da moleküler biyolojik incelemeler için örnek alınmalıdır. Bu ikinci incelemeler tanıya ve prognozu belirlemeye de yardımcı incelemelerdir. Hastalarda performans durumu ve risk değerlendirmeleri en başta yapılmalı, tedavi buna göre tasarlanmalıdır. Tablo-5’de risk değerlendirilmesi özetlenmiştir.

2. AML tedavisi multidisipliner yaklaşıma sahip merkezlerde ve klinik çalışmalar kapsamında yapılmalıdır. Bu merkezlerde yeterli alt yapı bulunmalı, kemik iliği transplantasyon ünitesi ve infeksiyon hastalıkları bölümleri ile sıkı işbirliği yapabilmelidir. Tedavi planı tablo-6’da özetlenmiştir.

3. AML’nin de novo ya da sekonder olup olmadığı araştırılmalıdır. Sekonder AML genellikle yaşlı hastalarda daha sık görülür, tedaviye kötü yanıt vermesi ve prognozunun daha kötü olması nedeniyle de novo AML’den farklılıklar gösterir.

**Tablo-6. AML’de tedavi planı**

---

Tedavi küratif amaçla yapılmalı

İndüksiyon ve konsolidasyon olmalı

Allojenik aday olan hastalar induksiyonun erken döneminde saptanmalı

Küratif tedaviye uygun olmayan hastalara destek tedavisi uygulamalı

-kötü performans

-ek morbiditesi olan hastalık varlığı

-ileri yaş

---

AML’li hastaların tedavisi çok yönlü olup başlıca dört grupta sıralanabilir:

-Genel önlemler ve hazırlıklar

-Komplikasyonlar ve sorunların tedavisi

-Kan hücresi desteği tedavisi

-Sitotoksik ilaç tedavisi

**Genel önlemler ve hazırlıklar:** Hastalara infeksiyonların önlenmesi için bilgiler verilmelidir. Çiğ sebze ve meyve yememeleri, odada toz tutacak eşya tutulmaması, çiçek sokulmaması sağlanmalıdır. Hastalara el temizliğinin çok önemli olduğu, nasıl yapılması gerektiği iyice anlatılmalıdır. Hastalar tam remisyona sağlanıncaya kadar ziyaretten izole edilmelerine dikkat edilmelidir. Hastaya yapılacak her türlü enjeksiyondan önce cilt povidon-iyod çözeltisi ile temizlenmelidir. İlaçların uygulanması için iyi bir damar yoluna gereksinim vardır. Bunun için santral vena kateteri tercih edilmelidir. Kateterin gerekli bakımı bu konuda eğitim almış bir hemşire tarafından yapılmalıdır. Sitotoksik ilaç tedavisine başlanmadan önce lökosit sayısı 20,000/mm<sup>3</sup>'den fazla olan veya serum ürik asid düzeyi 7 mg/dl'den fazla olan hastalarda allopurinol 300 mg/gün başlanmalıdır. Allopurinolun allerjik dermatite neden olabilmesi nedeniyle, bu değerleri göstermeyen hastalarda allopurinol kullanılmasına gerek yoktur ve sadece hidrasyon yeterlidir (= idrar miktarı >150ml/saat).

**Tablo-7.** AML tedavisinde karşılaşılabilecek bazı sorunlar

---

|   |
|---|
| Kanama (trombositopeni, yaygın damariçi pıhtılaşması) |
| İnfeksiyon  |
| Tümör erimesi sendromu                                |
| Lökostaz  |
| Mukozitis (infeksiyon, beslenme zorluğu)              |
| Hiperürisemi  |
| Hiperpotasemi veya hipopotasemi                       |
| Karaciğer işlev bozuklukları (sitotoksik ilaçlar)     |
| Böbrek yetersizliği (antimikrobiyal tedaviler)        |
| Oral beslenememe                                      |
| Ototoksisite  |
| Nörotoksisite   |

---

**Komplikasyonların tedavisi:** AML'li hastalarda tanı sırasında ya da tedaviler sona erip hasta düzeline kadar birçok komplikasyonlarla karşılaşılabilmektedir. Bu

komplifikasyonlar ve sorunlar Tablo 7’de özetlenmiş olup, bunların erkenden tanınması, önlem alınması ya da tedavileri gereklidir.

**Kan hücresi desteği tedavisi:** Kemik iliği yetersizliğine bağlı anemi, trombositopeni ve genellikle nötropeni olan AML’li hastalar, remisyon indüksiyonu tedavisinden sonra daha da sitopenik olurlar. Gerek başlangıçta gerek kemoterapiyi izleyen dönemde trombosit ve eritrosit süspanسیونlarıyla destek tedavisi yapılmalıdır. Bu tedavide hedef kan hemoglobin yoğunluğunun ve trombosit sayısının normale çıkartılması olmamalıdır. Hemoglobin düzeyinin koroner kalp hastalığı olan hastalarda 9 g/dl üzerine, olmayanlarda ise 7,5 ile 8,5 g/dl arasında tutulması yeterli olur.

**Sitotoksik ilaç tedavisi:** Bu tedavi başlıca remisyon indüksiyon tedavisi ve sağlanan remisyonun nüks olmadan sürdürülebilmesi için remisyon sonrası tedavileri olarak iki aşamadan oluşur.

Remisyon indüksiyonu tedavisi: AML’de uzun süre hastalıksız sağkalm ya da şifa elde etmenin birinci basamağı (ön koşulu) tam remisyonun sağlanmasıdır. Diğer habis hastalıklarda kemoterapi ile elde edilen parsiyel yani kısmi remisyonun AML’de prognoz yönünden olumlu etkisi olmadığı iyi bilinmektedir. Birden fazla ilacın birlikte uygulanmasıyla yapılır. Amaç lösemi hücrelerinin kemik iliğinde saptanamayacak düzeye indirilmesi ve normal hematopoiezin sağlanmasıdır. Bu düzey matematiksel olarak ifade edilecek olursa, tamı koyulduğunda vücutta  $10^{12}$  adet olan lösemi hücresi tam remisyon sağlandığında ise  $10^9$  adet veya daha düşük sayıdadır. Standart indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar sitozin arabinozid (ara-C) ve antrasiklin kombinasyonudur. Antrasiklin olarak daunorubisin standart ilaçtır. Diğer antrasiklin ya da antrasendion grubu ilaçlar olarak idarubisin, mitoksantron ve daha seyrek olarak amsakrin, aklarubisin de kullanılmaktadır. İlaça direnç gelişmesi idarubisin ile daha az olmaktadır. Miyelosupresyon daha güçlü ve uzun süreli olduğundan 65 yaşın üzerindeki hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer antrasiklinlerle alınan sonuçlar standart doz daunorubisinden daha iyi düzeydedir. En sık uygulama biçimi “3 + 7” şeklinde gösterilen rejimdir. Burada 3, üç gün üst üste uygulanan antrasiklini; 7 ise yedi gün süreyle uygulanan ara-C’ yi



ifade eder. Her iki ilaç da aynı gün uygulanmaya başlanır. Standart uygulama şekli ve dozlar şu şekildedir:

-Antrasiklin tedavisi: daunorubisin 45-60 mg/m<sup>2</sup>/gün, veya idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>, veya mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>, intravenöz bolus olarak, (3 ardışık gün)

-Ara-C tedavisi: 100 veya 200 mg/m<sup>2</sup>, devamlı intravenöz infüzyon, (7 ardışık gün)

Tablo 8’de AML remisyon induksiyonu tedavisi için kullanılan bazı örnekler verilmiştir. İndüksiyon tedavisi ile 60 yaşın altındaki hastalarda %60-80 oranında tam remisyon elde edilir. 60 yaşın üstünde bu oran %50 civarındadır. İndüksiyon tedavisinde Ara-C’nin yüksek dozlarda kullanılmasının toksisiteyi ve buna bağlı ölüm oranını artırdığı, remisyon oranlarında bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Hematopoitik büyüme faktörlerinin kullanımının da genellikle yarar sağlamadığı bildirilmiştir.

**Tablo-8.** Akut myeloid lösemide kullanılan induksiyon tedavisi örnekleri

---

Daunorubicin (45-60 mg/m<sup>2</sup>)(1,2,3. Günler) + Cytosine arabinoside ( 100-200 mg/m<sup>2</sup>)(1-7 gün) (3+7)

Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> + Cytosine arabinoside (3+7)

İdarubicin 12 mg/ m<sup>2</sup> + Cytosine arabinoside (3+7)

Antrasiklin + Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, 5 gün)

Mitoxantrone (10 mg/m<sup>2</sup>, 5 gün) + Orta doz Cytosine arabinoside (1 g/m<sup>2</sup>, 3 gün)

---

Remisyon induksiyonu tedavisi ile tam remisyon geç sağlanan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi daha kısa olmaktadır. Birinci induksiyon tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalara ikinci kez aynı tedavi verilmelidir. Bu hastalarda tam remisyon oranı daha düşük olmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli sitogenetik anormallikler saptanan veya sekonder AML’ li hastalarda ikinci induksiyon tedavisini tekrar vermek yerine başka tedaviler veya allojeneik hemopoitik kök hücre transplantasyonu seçilmelidir.

Remisyon sonrası tedavileri: Tam remisyonun sağlandığı, yani iyi değerlendirilebilir hücresellikte kemik iliği aspirasyonunda blast oranının %5’den az olduğu, çevre

kanının düzeldiği ve varsa ekstramedüller tutulum bulgularının kaybolduğu AML’li hastalarda, vücutta toplam lösemik hücre sayısının  $10^{12}$ ’den  $10^9$ ’a veya daha aza indiği bilinmektedir. Bundan sonra ek bir sitotoksik tedavi yapılmazsa hastaların %100’ünde nüks olmaktadır. Remisyon sonrası tedaviler değişik yoğunlukta tedavilerdir ve bunlar Tablo 9’da gösterilmiştir. Tabloda görülen idame tedavisi dışında kalan tedavilerin her biri konsolidasyon tedavisi çeşitlidir. Transplantasyon yüksek ya da orta derecede risk faktörleri taşıyan ve aynı zamanda HLA uygun vericisi olan hastalarda düşünülmelidir. Buna karşılık t(8;21), inv (16), t(15;17) gibi sitogenetik yönden elverişli özellikler gösteren AML’li hastalarda ilk remisyondayken miyeloablative transplantasyon tedavisi genellikle önerilmemektedir. İdame tedavisi olarak ayda bir verilen hafif ya da güçlü miyelosupresif etkileri olan çeşitli tedavi örnekleri önerilmektedir. Bu amaçla bazı merkezlerce ayda bir 5 gün süreli ve düşük dozda 6-tioguanin ile birlikte ara-C kullanılmıştır. Ayda bir 5 gün standart doz ara-C’ye ek olarak antrasiklin veya siklofosfamid ekleyen merkezler de vardır. İdame tedavisinin kullanımı birçok tedavi klavuzunda rutin bir yer almamış olmakla beraber, Büchner ve ark. nın 14 farklı çalışmadan çıkardıkları sonuç, konsolidasyon tedavisinden sonra idame tedavisi uygulanan hastalarda en uzun hastaliksız sağkalım beklentisi olacağını (hastaliksız sağkalımı 4. ve 5. yıllarda %35 ve %42 olmak üzere) ortaya koymuştur. Bu tedaviyle hastaliksız sağkalımın uzadığı, ancak bazı çalışmalarda genel sağkalıma etkisi olmadığı bildirilmiştir.

**Tablo 9.** Remisyon sonrası tedavileri

---

Konsolidasyon tedavisi (intensifikasyon tedavisi)

Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu (OHKT)

Allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHKT)

İdame tedavisi

Mitoxantrone (10 mg/m<sup>2</sup>, 5 gün) + Orta doz Cytosine arabinoside (1 g/m<sup>2</sup>, 3 gün)

---

Konsolidasyon tedavisi: Hemen hemen tüm remisyon giren hastalara uygulanır. Bu amaçla değişik rejimler kullanılmıştır. Bu rejim indüksiyon tedavisinde uygulananın aynısı olabileceği gibi daha az ya da daha çok yoğunluktaki dozlarda da

kullanılmıştır. Bu tedavilerden yüksek doz ara-C (YDAC) tedavisi hastaliksız sağkalımı en yüksek oranda sağlamaktadır. Değişik ara-C dozlarını kullanarak karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada yüksek doz ara-C tedavisiyle 4 yıllık sağkalım %42 oranında, daha düşük dozlarda (400 mg ve 100 mg/gün x 5 gün) kullanıldığında ise bu oran sırasıyla %29 ve %19 olarak bulunmuştur. Bu nedenle bugün için yüksek doz ara-C tedavisi ile yapılan konsolidasyon en etkili olarak gözükmektedir. Kullanılan ara-C dozları 3 g/m<sup>2</sup> bir saat içinde intravenöz yolla, 12 saatte bir ve toplam 12 doz şeklindedir. Bu konsolidasyon tedavisinin toplam ne kadar yapılması gerektiği hakkında kesin bilgiler olmamakla beraber, 60 yaş altı hastalara uygulanması ve toplam 4 kez yapılabileceği bildirilmiştir. Tedavinin serebellar toksisitesi ve %10'a varan mortalitesi olduğu unutulmamalıdır. Karşılaştırmalı tedavilerin yapıldığı bir çalışmada, YDAC tedavisi alan hastalarda lösemi nüksü başlıca sorun olmakta (%61), remisyonda iken hasta ölümü düşük oranda (%3), 4 yıllık sağkalım ise OKHT ve AKHT sonuçlarından anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir.

### **I-9. Relaps veya dirençli AML tedavisi**

Son on yılda tedavideki gelişmeleri takiben AML'de remisyon oranlarını %60-80'e, 5 yıllık yaşam sürelerini %40'ların üzerine çıkartmak mümkün olmuştur (32,33). Bu düzelmede hasta riskinin belirlenerek uygun tedavi rejimlerinin seçilmesi ve yoğun kemoterapi programlarının iyi bir destek tedavi ile birlikte sunulmasının rolü büyük olmuştur. Ancak hala en önemli sorun ilk tedaviye yanıt vermeyen veya relaps yapan hastalarda tedavi protokollerinin ne olacağıdır. Komplet remisyona (CR) giren olguların %50'sinin relaps yapması bu relapsında %60'nın ilk 1 yılda karşımıza çıkması (CR'da geçen dört seneden sonra relaps oranı ise son derece düşüktür) ve ilk tedavilerinde remisyona girmeyen olguların varlığı önemli bir sorundur. Çünkü bu hastaların bugün için 2 yıllık yaşam süreleri %20 dolaylarındadır (34,35).

Bugün dirençli ve relaps yapmış olgularda optimum tedaviden bahsetmek mümkün değildir. Bu hastalarda uygulanacak olan kurtarma rejimlerinin %30-70 oranında 2. CR'nu sağlama yeteneğinden bahsetmek mümkünse de, remisyon genellikle kısa süreli olmakta ve nadiren kürativ karakter taşımaktadır (36). Bu nedenle allojenik

kök hücre nakli hastalüksız yaşam süresini uzatacak veya kür yaratabilecek tek tedavi seçeneği olarak durmaktadır. Bu hastaların mevcut tedavi rejimleri ile iki yıllık yaşam şansları %20 dolaylarında olup, en yüksek 2 yıllık yaşam süresi çocuklarda %35 ve iyi risk grubundaki çoğu genç olgularda %38 oranındadır (37).

Relaps yapan olgularda tedavi 2.CR sağlanması ve takiben kök hücre nakli ile sonlanan konsolidasyon rejimleri olmak üzere iki kısımda planlanmaktadır.

Reindüksiyon tedavileri: Bu noktada en problemlı kısım 2. remisyonun sağlanması için standart bir protokolün olmayışıdır. Yapılan çalışmalar CR süresinin bir senenin altında olan olgularda ilk remisyonu indüklemek için kullanılan rejimin reindüksiyon için kullanılması halinde yanıt olasılığının %1'in altında olduğunu göstermektedir (38). Relaps ve refrakter AML olgularında son yıllarda uygulanan rejimler incelendiğinde ise protokollerin çoğunun YDAC içerdiği görölmektedir. Ancak tek başına uygulanan YDAC rejimleri sadece %20 oranında CR sağlarken bu rejimlere antraksiklin eklenmesinin bu oranları %50'lerin üzerine yükselttiği görölmektedir (39). Bu dönemde uygulanan tedavileri de iki ana kısma ayırmak mümkündür. Birincisi YDAC içeren standart kombinasyon rejimleri, ikincisi ise araştırma kapsamındaki rejimlerdir. Relaps süresi 1 yıl ve daha uzun olan olgularda YDAC içeren rejimler oldukça tatmin edici sonuçlar verirken (%50 ve üzeri) araştırma kapsamındaki standart olmayan rejimlerin o kadar başarılı olmadığı görölmektedir. Ancak relaps süresi 1 senenin altında olan olgularda ve özellikle primer rezistan hastalarda YDAC içeren rejimlerin CR oranları belirgin olarak düşmekte, ortalama %30 oranında kalmaktadır. Bu nedenle refrakter ve relaps AML tedavisinde yapılan klinik araştırmaların çoğunu YDAC içeren yeni kombinasyonlar oluşturmaktadır.

Bu noktada da iki önemli sorun araştırmacıları yönlendirmektedir. Birincisi daha yüksek doza artan eğilimin getirdiği toksite ve özellikle de kombinasyonların temel ilacı antraksilinlerin kardiyak toksitesi(özellikle çocukluk yaş grubunda daha önce kullanılan antraksilin içeren tedavilere ek olarak relapsta tekrar antraksilin kullanımı sorun olabilmektedir) önemli bir sorundur, ikincisi ise çoklu ilaç direncinden en çok etkilenen ilaç grubunun antraksilin antibiyotikler olmasıdır (40). Bu durumda'da

Fludarabin içeren rejimler relaps olgularında Ara-C ile birlikte kullanıma girmiş ve oldukça iyi sonuçlar rapor edilmektedir. FLAG rejimi bu amaçla kullanılan en yaygın kombinasyon olup [Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> 5 gün, Ara-C 2gr/m<sup>2</sup> 5 gün (fludarabinden 4 saat sonra uygulanır), G-CSF 30MÜ/gün 0. günden nötropeni sonuna kadar] erişkinlerde ortalama %60-80 (41-43), çocuklarda %80 oranında 2. CR sağlamaktadır. Ancak bu rejimin de en önemli sorunu erken relapsta ve primer refrakter olgularda başarısının %30'lara ve 12 aylık yaşam oranlarının %20'lere düşmesidir (44). Bu durumda da araştırmacılar FLAG rejimine antraksilinlerin eklenmesi yoluna gitmişlerdir (45-47). FLAG, antraksilin kombinasyonlarında ise kardiyak toksitesi daha az olan mitoxantron (47) ve idarubicin tercih edilirken, özellikle de idarubicinin MDR'a en dayanıklı antraksilin olması ve daunorubicine göre CR ve yaşam süresine daha olumlu etkilerinin gösterilmiş olması nedeniyle FLAG-IDA kombinasyonu en çok çalışılan kombinasyondur. Bu kombinasyonun CR oranları, relaps olgularında FLAG kombinasyonuna benzer şekilde %50-80 oranlarında verilirken (45,46) refrakter AML'li erişkinlerde daha başarılı olduğunu söylemek henüz mümkün görünmemektedir. Çünkü refrakter AML çalışmalarında %7 ile %67 gibi farklı rakamlar rapor edilmektedir (47). Ancak FLAG-IDA kombinasyonu artan toksisite ile beraber karşımıza çıkmaktadır (48,49).

Refrakter–relaps AML olgularında başarılı olan diğer rejimler arasında EMA (Etoposide 200mg/m<sup>2</sup>/ 8-10. günler, mitoxantron 12mg/m<sup>2</sup>/ 1-3günler, Ara-C 500 mg/m<sup>2</sup> devamlı infüzyon /1-3 ve 8-10 günler), ADE (Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/12 saat infüz./1-10gün, Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/1,3,5.günler, Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/1-5.gün), YDAC+Mitoksantron rejimi ve YDAC+ Amsacrin protokolü (Ara-c 3gr mg/m<sup>2</sup>/12 saat infüzyon 1-4 günler, Amsacrin 90 mg/m<sup>2</sup> /5-7 günler) sayılabilir (50-53).

Konsolidasyon Tedavisi: Bir çok çalışmada allojenik veya otolog transplant ile sonlanan iki veya üç kürlük konsolidasyon tedavisinin uygulandığını görmekteyiz. Uygulanan kürlerin sayısını hastanın yaşı ve performans durumu belirlemektedir. Konsolidasyon kürlerinde kullanılan tedavi rejimleri ise genellikle reindüksiyon için kullanılan rejim olmaktadır. Kök hücre transplantında ise en çok tercih edilen relaps

oranının daha düşük olması nedeniyle allojenik transplant olmaktadır (match-related veya unrelated). Ancak allojenik transplantların yüksek mortalitesi özellikle çocukluk yaş dönemindeki sonuçları ve allojenik donörü olmayan erişkin olgularda otolog transplantı öne çıkarabilmektedir. Relaps veya refrakter AML olgularında allojenik transplantı değerli kılan bir noktada donör lenfosit infüzyon (DLI) uygulamalarının inkomplet remisyon durumlarında yapılan transplantlarda tek başına %20 oranında CR sağlayabilme yeteneğinin olmasıdır (54). Ancak DLI'nin gerçek etkinliği relaps sonrası reindüksiyonla sağlanan CR'nu takiben minimal rezidüel hastalığı kontrol etmesidir.

## **II. AKUT MYELOİD LÖSEMİDE İLAÇ DİRENCİ**

AML gibi malign hematolojik hastalıklarda %85'e varan oranlarda tedavi yanıtı alınmakla birlikte tam remisyon süresi olası minimal rezidüel hastalık nedeniyle oldukça kısadır. Çoğu hastada geçici klinik remisyon sonrası gelişen kemo-rezistan tümör hücrelerinin oluşturduğu relaps klinik refrakter hastalıkla ilişkilidir. Goldie ve Coldman dirençli hücrelerin tanıdan itibaren var olduğunu veya spontan mutasyonlar sonucu geliştiklerini öne sürmüşlerdir. Bu hücrelerin tedavi sonrası duyarlı hücrelerin ortadan kalkmasıyla çoğaldıklarını ve baskın hale geldiklerini düşünmüşlerdir (55). AML'de çoklu ilaç direncinin (MDR) birçok mekanizması olmakla birlikte klasik MDR AML'deki rezistan hastalığın en önemli nedenidir.

### **Çoklu İlaç Direnci ve P-glikoprotein ekspresyonu**

Kanser hücreleri sıklıkla antrasiklinler, vinka alkaloidleri, epipodofilotoksinler, taksanlar ve amsakrin gibi yapısal olarak birbirine benzemeyen çok sayıda sitotoksik bileşene karşı direnç gösterebilirler. Küçük boyutlu, hidrofobik moleküller dışında bu ilaçlar yapısal ve işlevsel olarak benzerlik gösterirler. Bu ilaçların çoğu iki tabakalı lipid membranı pasif difüzyon yoluyla geçerler. Siklofosamid, melfelan ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar, platin türevleri ve anti-metabolitler bu özelliği göstermezler. Bağımsız olarak türetilen çoklu ilaç direncine sahip hücre dizileri farklı dokulardan köken almalarına ve üretimleri için farklı ajanlar kullanılmasına rağmen birbirlerine çok benzerler (56). Çoklu ilaç direncinin en önemli fenotipik belirteci

dirençli hücrelerin plazma membranında yerleşen ve bir transport proteini olan p-glikoprotein (P-gp)'dir. MDR1 geni tarafından kodlanan P-gp 7. kromozom üzerinde yer alır. Klasik MDR çeşitli sitotoksik ajanlara maruz kalmasından dolayı seçilmiş hücre dizilerinin P-gp eksprese etmesiyle saptanır (57). P-gp adı verilen çoklu ilaç direnci proteini, bu proteinin bağladığı sitotoksik ilaçların hücre içine girişini engelleyerek etkinliğini azaltır. Bu durum AML hastalarında kötü prognozla yakından ilişkili bulunmuştur (58). Çok sayıda ajanın Pgp fonksiyonlarını inhibe ederek epipodofilotoksin ve antrasiklinler gibi çeşitli sitotoksik ajanların hücre içine girişini kolaylaştırdıkları bilinmektedir (59,60). Bu ilaçlar arasında en sık kullanılanlar verapamil, kinin, siklosporin ve Valspodar (PSC-833)'dir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Nisan 2002-Haziran 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Onkoloji Hastanesinde AML tanısı konan 52 hasta alındı. Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

### **Çalışmaya alınma kriterleri**

- Morfolojik olarak tanısı konmuş ve FAB sınıflamasına göre sınıflandırılmış AML hastaları
- Remisyon induksiyon tedavisinden sonra hastalığı tekrarlamış veya induksiyon tedavisine dirençli hastalar
- 15-65 yaş arası hastalar
- Tedaviye başlamadan 3 ay içinde myokard infarktüsü geçirmeyen, belirgin kalp yetmezliği, kardiyak aritmisi olmayan ve ejeksiyon fraksiyonu %55 üzerinde olan hastalar
- Daha önceden etoposide ve mitoksantron almayan hastalar
- ECOG performans durumu 0-2 olan hastalar
- Serum kreatinin ve bilirubin düzeyleri normal olan veya normalin 1.5 katını aşmayan hastalar çalışmaya alındı.



## Tedavi protokolleri

### İndüksiyon-Konsolidasyon rejimleri

Hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Bir grup yalnızca EMA (Etoposide, mitoksantron ve ARA-C) tedavisi alırken, diğer grupta bu tedaviye etoposide ve mitoksantron günlerinde siklosporin-A (CyA) eklendi. EMA rejiminde mitoksantrone 12 mg/m<sup>2</sup>/gün 15 dakika intravenöz (IV) infüzyon (1-3. günler), ARA-C 500 mg/m<sup>2</sup>/gün 72 saat IV devamlı infüzyon (1-3 ve 8-10. günler). Etoposide 200 mg/m<sup>2</sup>/gün 2 saat intravenöz infüzyon (8-10. günler) şeklinde uygulandı (61). Diğer gruba (EMA-CyA) EMA tedavisine ek olarak 1-3 ve 8-10. günlerde mitoksantron ve etoposide kemoterapileriyle eş zamanlı olarak 6 mg/kg 2 saatlik yükleme dozunu takiben 16 mg/kg/gün 72 saat infüzyon olacak şekilde CyA eklendi. Bu grupta MDR ilişkili kemoterapi ajanları olan mitoksantron ve etoposide dozu CyA ile etkileşimleri nedeniyle %40 azaltıldı. Tüm ilaç dozları hastaların ideal kilolarına göre ayarlandı (62,63). EMA ve EMA-Cy-A kemoterapi şemaları Tablo 10 ve 11'de özetlendi.

**Tablo-10:** EMA induksiyon rejimi (A kolu)

| Kemoterapi   | Doz                         | Uygulama | Günler   |
|--------------|-----------------------------|----------|----------|
| ARA-C        | 500 mg/m <sup>2</sup> /gün  | IV       | 1-3 8-10 |
| Mitoksantron | 12 mg/ m <sup>2</sup> /gün  | IV       | 1-3      |
| Etoposid     | 200 mg/ m <sup>2</sup> /gün | IV       | 8-10     |
| G-CSF        | 5 mcg/kg/gün                | SC       | 12-----  |

**Tablo-11:** EMA-CyA induksiyon rejimi (B kolu)

| Kemoterapi    | Doz   | Uygulama | Günler   |
|---------------|---|----------|----------|
| ARA-C         | 500 mg/m <sup>2</sup> /gün                                    | IV       | 1-3 8-10 |
| Mitoksantron  | 7 mg/ m <sup>2</sup> /gün                                     | IV       | 1-3      |
| Etoposid      | 120 mg/ m <sup>2</sup> /gün                                   | IV       | 8-10     |
| Siklosporin-A | 6 mg/kg 2 saatlik infüzyon yükleme dozu sonrası, 16 mg/kg/gün | IV       | 1-3 8-10 |
| G-CSF         | 5mcg/kg/gün   | SC       | 12-----  |

İndüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon (CR) sağlanan hastalara başlangıç rejimine benzer şekilde konsolidasyon tedavisi uygulandı. Bu tedavi rejiminde başlangıç rejiminden farklı olarak ARA-C, mitoksantron ve etoposide 2 gün verildi (doz azaltılmış EMA veya EMA-CyA) (1-2 ve 7-8. günler). Bu rejimde de CyA 6 mg/kg 2 saatlik yükleme dozunu takiben 1-2 ve 7-8. günlerde 16 mg/kg/gün 48 saat infüzyon şeklinde uygulandı. Doz azaltılmış EMA veya EMA-CyA konsolidasyon kemoterapi rejimlerinin şemaları Tablo-12 ve 13’de gösterildi.

**Tablo-12:** Doz azaltılmış EMA konsolidasyon rejimi (A kolu)

| Kemoterapi   | Doz                         | Uygulama | Günler  |
|--------------|-----------------------------|----------|---------|
| ARA-C        | 500 mg/m <sup>2</sup> /gün  | IV       | 1-2 7-8 |
| Mitoksantron | 12 mg/ m <sup>2</sup> /gün  | IV       | 1-2     |
| Etoposid     | 200 mg/ m <sup>2</sup> /gün | IV       | 7-8     |
| G-CSF        | 5 mcg/kg/gün                | SC       | 10----- |

**Tablo-13:** Doz azaltılmış EMA-CyA induksiyon rejimi (B kolu)

| Kemoterapi    | Doz   | Uygulama | Günler  |
|---------------|---|----------|---------|
| ARA-C         | 500 mg/m <sup>2</sup> /gün                                    | IV       | 1-2 7-8 |
| Mitoksantron  | 7 mg/ m <sup>2</sup> /gün                                     | IV       | 1-2     |
| Etoposid      | 120 mg/ m <sup>2</sup> /gün                                   | IV       | 7-8     |
| Siklosporin-A | 6 mg/kg 2 saatlik infüzyon yükleme dozu sonrası, 16 mg/kg/gün | IV       | 1-2 7-8 |
| G-CSF         | 5mcg/kg/gün   | SC       | 10----- |

EMA-CyA protokolü uygulanırken CyA ile etkileştiği bilinen ilaçlar kullanılmadı. Spesifik olarak; kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nicardipine, verapamil), antifungaller (flukanazol, itrakanazol, ketakanazol), antibiyotikler (klaritromisin, eritromisin), bromokriptin ve danazol gibi CyA konsantrasyonunu artıran ilaçlar CyA infüzyonundan 48 saat önce, infüzyon sırasında ve CyA infüzyonundan 48 saat sonraya kadar uygulanmadı. Bununla birlikte CyA konsantrasyonunu azalttığı bilinen nafsilin ve rifampisin gibi antibiyotikler, karbamezapin ve fenitoin gibi

antikonvülzan ilaçlar CyA uygulananından 14 gün önce ve uygulama sırasında verilmezken CyA infüzyonunun bitiminden hemen sonra başladı. Ek olarak, digoksinin CyA ile birlikte kullanıldığında klerensinin azalması ve dağılım hacmindeki azalma nedeniyle dikkatli olarak kullanıldı.

Tedavi boyunca tüm hastalar günlük fizik muayene ve tam kan sayımı ile takip edilirken, remisyon sağlandıktan sonra aylık fizik muayene ve tam kan sayımı ile takip edildi.

### **Tedavi kriterleri ve toksisite ölçümleri**

Tedavi kriteri olarak Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nün tedavi kriterleri uygulandı (64). a) Periferik kanda blast yokluğu ile birlikte nötrofil sayısının  $\geq 1500/\mu\text{L}$ , trombosit sayısının  $\geq 100,000/\mu\text{L}$  olması, b) kemik iliği biyopside tüm serilerin tam maturasyonu ile birlikte blast oranının %5'in altında olması, c) ekstramedüller lösemnin olmaması CR olarak değerlendirildi. CR'nun birinci kriteri ile birlikte kemik iliğinde blast oranının %5-20 olması PR olarak değerlendirildi. Ayrıca kemik iliği blast oranı %5 altında olmakla birlikte auer rodların ve anormal blast morfolojisinin olması PR olarak kabul edildi.

Periferik kanda yeniden blastların izlenmesi veya kemik iliğinde %5'in üzerinde blast tesbit edilmesi CR sonrası relaps olarak değerlendirildi. Yukarıdaki kriterlerin hiçbirini karşılamayan hastalar primer dirençli olarak kabul edildi. Toksikite derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) toksisite kriterlerine göre yapıldı.

### **Doz Modifikasyonları**

Başlangıç induksiyon fazında serum bilirubin düzeyi için mitoksantron, etoposide ve ARA-C dozlarında ayarlama yapılmadı. İkinci induksiyon fazında bilirubin konsantrasyonu  $< 1.5 \text{ mg/dL}$  ise tam EMA dozları, bilirubin konsantrasyonu  $1.5-3.0 \text{ mg/dL}$  ise EMA dozunun %50'si, bilirubin konsantrasyonu  $> 3.0 \text{ mg/dL}$  ise EMA dozunun %25'i verildi. İkinci induksiyon fazı veya konsolidasyon fazında bilirubin konsantrasyonu  $< 1.5 \text{ mg/dL}$  ise CyA dozunun tamamı, bilirubin konsantrasyonu

1.5-2.0 mg/dL ise CyA dozu günlük 6 mg/kg yükleme dozunu takiben 12 mg/kg/gün infüzyon, bilirubin konsantrasyonu 2.0-3.0 mg/dL ise CyA dozu günlük 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 8 mg/kg/gün infüzyon, bilirubin konsantrasyonu > 3.0 mg/dL ise CyA dozu günlük 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 8 mg/kg/gün infüzyon olacak Şekilde ayarlandı. Kreatinin klerensi 20-40 ml/dk arasında ise CyA dozu %25 azaltıldı. Serum kreatinini 2.0-2.5 mg/dl ise CyA dozu %50 azaltılırken, 2.5 mg/dl'nin zerine Őektiđinde infüzyon durduruldu.

### **Destek tedavi**

İndüksiyon ve konsolidasyon kemoterapileri sırasında hematopoitik büyüme faktörleri destek amaĉlı kullanıldı. İndüksiyon tedavisinin 12.gününden, konsolidasyon tedavisinin 10. gününden itibaren 5 mg/kg/gün G-CSF subkutan baŐlandı. Ardışık 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısı (ANC)  $0.5 \times 10^9/L$  zerine Őıktıđında kesildi.

### **İstatistik**

Remisyon süresi (hastalısız sağkalım=DFS) CR tarihinden itibaren hastalığın tekrarlamasına kadar geĉen süre olarak belirlendi. Toplam sağkalım ise hastanın indüksiyon tedavisini aldığı ilk günden lme veya son izleme kadar geĉen süre olarak belirlendi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle belirlenirken (65), eğriler arasındaki fark log rank testiyle hesaplandı (66).

## BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, M. K. Dedeman Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda Nisan 2002 ve Haziran 2006 tarihleri arasında toplam 52 hasta EMA veya EMA-CyA kemoterapi rejimleri ile tedavi edildi. 27 hastaya EMA kemoterapi protokolü uygulanırken, 25 hastaya EMA-CyA rejimi uygulandı. Hastaların 29'u erkek, 23'ü kadındı. EMA rejimi alan hastaların 15'i erkek 12'si kadın iken, EMA-CyA alan hastaların 14'ü erkek 11'i kadın idi. Tüm hastalar arasında medyan yaş 35 (aralık, 18-63 yaş) idi. EMA rejimi alan hastalar arasında medyan yaş 35 (aralık, 18-61 yaş) iken, EMA-CyA kemoterapi protokolü alan hastalar arasında da medyan yaş yine 35 (aralık, 19-63 yaş) idi. EMA grubunda FAB sınıflamasına göre 1 hasta Mo, 8 hasta M1, 3 hasta M2, 1 hasta M3, 9 hasta M4, 3 hasta M5 iken, 2 hasta sınıflandırılmadı. EMA-CyA grubunda ise 6 hasta M1, 6 hasta M2, 4 hasta M4, 2 hasta M5, 1 hasta M6 iken, 4 hasta sekonder AML ve 2 hasta sınıflandırılmayan grupta idi. Tek başına EMA ile tedavi gören gruptaki hastalardan 11'i birinci relaps, 6'sı  $\geq 2$ . relaps ve 10'u dirençli AML idi. EMA-CyA grubunda ise 9 hasta birinci relaps, 9 hasta  $\geq 2$ . relaps ve 7 hasta dirençli AML idi. Her iki grup arasında hasta özellikleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 14).

**Tablo-14.** EMA (n=27) ve EMA-CyA (n=25) rejimi alan hastaların genel özellikleri

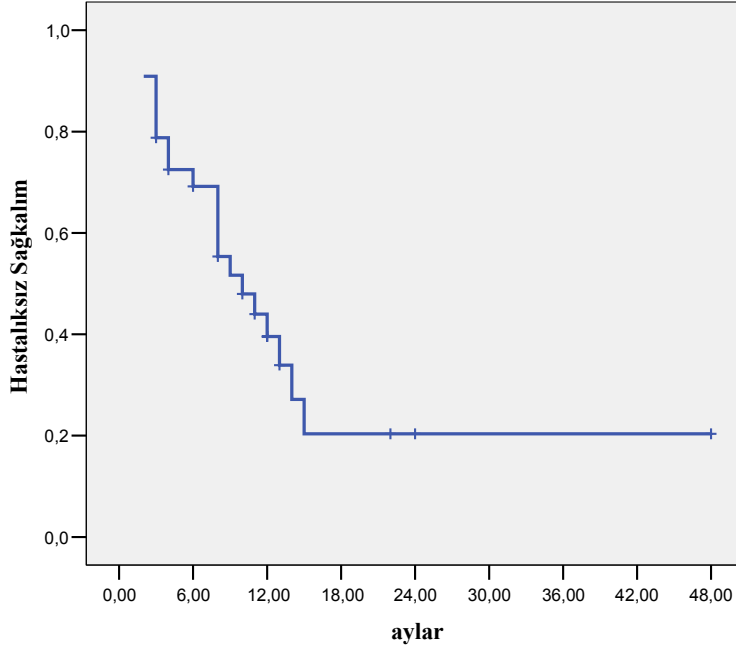
| Hasta özellikleri    | EMA<br>(n=27) | EMA-CyA<br>(n=25) | P-değeri |
|----------------------|---------------|-------------------|----------|
| <b>Hastalar</b>      |               |                   |          |
| Erkek                | 15            | 14                | 1.000    |
| Kadın                | 12            | 11                |          |
| Ortalama hasta yaşı  | 35 (18-61)    | 35 (19-63)        | 0.761    |
| <b>AML alt tip</b>   |               |                   |          |
| M0                   | 1             | 0                 | 0.211    |
| M1                   | 8             | 6                 |          |
| M2                   | 3             | 6                 |          |
| M3                   | 1             | 0                 |          |
| M4                   | 9             | 4                 |          |
| M5                   | 3             | 2                 |          |
| M6                   | 0             | 1                 |          |
| M7                   | 0             | 0                 |          |
| Sınıflandırılmayan   | 2             | 2                 |          |
| Sekonder AML         | 0             | 4                 |          |
| <b>Relaps durumu</b> |               |                   |          |
| Birinci relaps       | 11            | 9                 | 0.606    |
| ≥ 2. relaps          | 6             | 9                 |          |
| Dirençli AML         | 10            | 7                 |          |

EMA alan grupta 9 hastada CR, 7 hastada PR sağlanırken 10 hasta tedaviye yanıt vermedi. EMA-CyA grubunda ise 16 hastada CR elde edilirken 7 hasta tedaviye yanıtızsız idi. EMA grubunda bir hasta septik şok nedeniyle, EMA-CyA grubunda ise 2 hasta pnömoni ve serebral kanama nedeniyle tedavi sırasında kaybedildi. Her iki grupta da birer hastada ikinci induksiyon fazında CR sağlandı. Her iki grup arasında tedavi yanıtları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $\chi^2 = 9.760$ ,  $P=0.014$ ) (Tablo-15).

**Tablo-15.** EMA ve EMA-CyA grubundaki tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

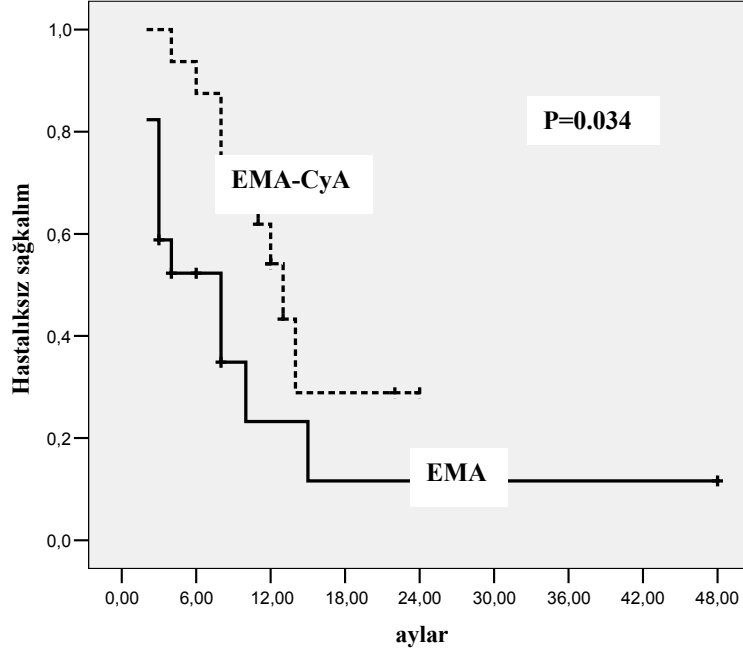
| Tedavi yanıtı | EMA (n=27) | %    | EMA-CyA (n=25) | %    | P-değeri |
|---------------|------------|------|----------------|------|----------|
| CR            | 9          | 33.3 | 16             | 64.0 | 0.014    |
| PR            | 7          | 25.9 | 0              | 0    |          |
| Yanıtsız      | 10         | 37.0 | 7              | 28.0 |          |
| TİÖ*          | 1          | 3.7  | 2              | 8.0  |          |

TİÖ: Tedavi ilişkili ölüm



**Şekil-1.** Tüm hastalar için hastaliksız sağkalım

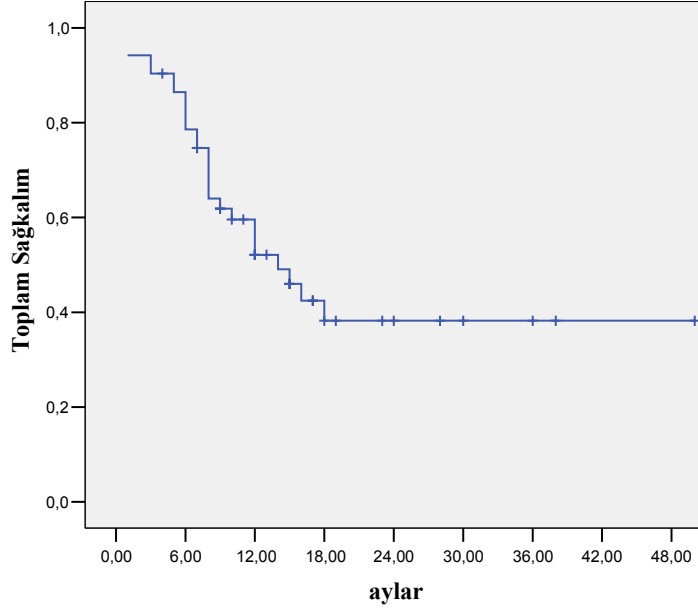
Tüm hastalar arasında medyan DFS 10 ay iken, bu süre EMA grubunda 8 ay, EMA-CyA grubunda ise 13 ay idi. Tüm hastalar arasında 2-yıllık DFS %20 iken (Şekil-1), bu oran EMA grubunda %12, EMA-CyA grubunda ise %29 idi. Her iki grup arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P=0.034) (Şekil 2).



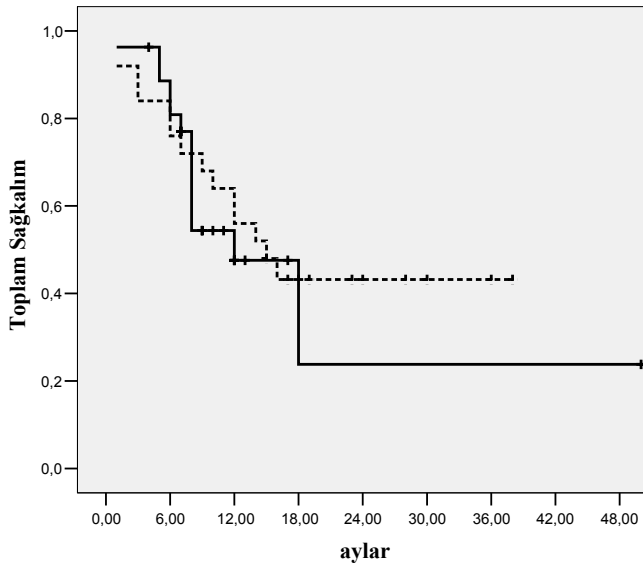
Şekil-2. EMA ve EMA-CyA grubunda hastaliksız sağkalım

Tüm hastalar arasında medyan sağkalım 14 ay iken, bu süre EMA grubunda 12 ay, EMA-CyA grubunda ise 15 ay idi. Tüm hastalar arasında 3-yıllık OS %38 iken (Şekil-3), bu oran EMA grubunda %24 EMA-CyA grubunda ise %43 idi. Her iki grup arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.634) (Şekil 4).





Şekil-3. Tüm hastalar arasında toplam sağkalım



Şekil-4. EMA ve EMA-CyA grubunda toplam sağkalım

### Hematolojik Toksikite

Belirgin sitopeni ile karakterize hematolojik toksisite EMA-CyA kolunda daha belirgin idi. EMA kolunda ortalama nötrofil düzelme süresi  $28.29 \pm 3.62$  gün iken bu süre EMA-CyA kolunda  $37.53 \pm 5.48$  gün idi ( $p < 0.001$ ). EMA kolunda ortalama trombosit düzelme süresi  $34.05 \pm 4.29$  gün iken bu süre EMA-CyA kolunda  $49.37 \pm 8.62$  gün idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo-16).

**Tablo-16.** EMA ve EMA-CyA grubundaki hastaların nötropeni ve trombositopeni süreleri

|                | <b>EMA (gün)</b><br><b>(Ortalama±SD)</b> | <b>EMA-CyA (gün)</b><br><b>(Ortalama±SD)</b> | <b>P-değeri</b> |
|----------------|--|--|-----------------|
| Nötropeni      | $28.29 \pm 3.62$                         | $37.53 \pm 5.48$                             | $<0.001$        |
| Trombositopeni | $34.05 \pm 4.29$                         | $49.37 \pm 8.62$                             | $<0.001$        |

### Non-hematolojik Toksikite

Her iki grupta meydana gelen grade 3-4 non-hematolojik toksisite Tablo-17'de gösterildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte EMA-CyA grubunda özellikle hiperbilirubinemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu daha belirgin idi.

**Tablo-17.** EMA ve EMA-CyA grubundaki hastalarda görülen non-hematolojik toksisiteler

| <b>Toksosite</b>                  | <b>EMA (n=27)</b> | <b>EMA-CyA (n=25)</b> | <b>p-değeri</b> |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
| Kanama                            | 5 (%19)           | 5 (%20)               | 1.000           |
| Mukozit                           | 26 (%96)          | 24 (%96)              | 1.000           |
| İnfeksiyon                        | 23 (%85)          | 22 (%88)              | 1.000           |
| <b>Hiperbilirubinemi</b>          | <b>6 (%22)</b>    | <b>11 (%44)</b>       | 0.169           |
| Bulantı-kusma                     | 18 (%67)          | 18 (%72)              | 0.908           |
| İshal                             | 10 (%37)          | 10 (%40)              | 1.000           |
| <b>Böbrek fonksiyon bozukluğu</b> | <b>3 (11%)</b>    | <b>8 (32%)</b>        | 0.133           |
| Cilt Döküntüsü                    | 0 (0%)            | 1 (4%)                | 0.481           |
| Kardiyak toksisite                | 1 (%3.7)          | 2 (%8)                | 0.603           |
| Nörolojik toksisite               | 0 (0.0%)          | 1 (4%)                | 0.481           |

## TARTIŞMA

AML'nin tedavisinde standart rejimlerle remisyon sağlanabilmekle birlikte remisyon süresinin kısa ve relaps oranının yüksek olması araştırmacıları yeni rejimler geliştirmeye yöneltmiştir. Bu amaçla sık kullanılan rejimler arasında yüksek doz ARA-C, FLAG veya FLAG-IDA ve EMA kurtarma rejimleri bulunmaktadır.

1987 yılında Hiddeman ve ark. (67) 40 dirençli AML hastasında yüksek doz ARA-C+mitoksantron (3 gr/m<sup>2</sup> ARA-C 1-4. günler; 12 saatte bir, Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> 3-5. günler) kullanmışlar ve CR oranını %53 bulmuşlar ve remisyon giren hastaların hepsini başarılı bir şekilde allojenik kemik iliği transplantasyonuna almışlardır. Arlin ve ark. (68).Yüksek doz ARA-C + amsakrin kullandıkları 7 refrakter AML'li hastanın 2'sinde tam remisyon elde etmişlerdir. Capizzi ve ark.nın (69) yaptığı bir randomize klinik çalışmada yüksek doz ARA-C'nin yanında Asparaginaz kullanılmış ve tek başına yüksek doz ARA-C kullanan grupta yanıt oranı %24 iken ARA-C+Asparaginaz kullanan grupta bu oran %40 olarak saptanmıştır. Toplam sağkalım oranı da yüksek doz ARA-C+Asparaginaz alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Yine yüksek doz ARA-C temel alınarak yapılan bir çalışmada 32 hastada yüksek doz

ARA-C'ye ek olarak etoposid kullanılmış ve 10 hastada tam remisyon sağlanmıştır (70). Yüksek doz ARA-C ve etoposidin ( $3 \text{ gr/m}^2$  ARA-C 12 saatte bir 1 saat infüzyon toplam 6 gün,  $100 \text{ mg/m}^2$  etoposid 1-3. günler) kullanıldığı 13 hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada remisyon oranı %82 bulunmakla birlikte toksisite oranı da oldukça yüksek tesbit edilmiştir (71). Antrasiklin olarak Idarubisin veya mitoksantronun kullanıldığı yüksek doz ARA-C içeren rejime karboplatin eklenerek antrasiklin dozunun azaltıldığı randomize kontrollü bir çalışmada yanıt oranı karboplatinli grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (72). Kuzeybatı Onkoloji Grubunun (SWOG) yaptığı randomize kontrollü çalışmada tek başına yüksek doz ARA-C ile yüksek doz ARA-C+mitoksantronu karşılaştırılmış, mitoksantron alan grupta yanıt oranı %44 bulunurken tek başına ARA-C alan grupta bu oran %32 bulunmuştur. Fakat her iki grupta yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (73).

Yüksek doz ARA-C içerikli rejimlerdeki yüksek başarı fakat aynı zamanda da yüksek toksisite oranları nedeniyle araştırmacılar ARA-C dozundaki kısıtlamanın başarı ve toksisite oranlarını nasıl değiştirdiğini anlamaya çalışmışlardır. Bu konuda yapılan bir randomize klinik çalışmada yüksek doz ARA-C+mitoksantron rejimi ile orta doz ARA-C ( $1 \text{ gr/m}^2$ ) + mitoksantron karşılaştırılmıştır. Yüksek doz ARA-C grubunda CR oranı %52 oranında saptanırken orta doz ARA-C grubunda bu oran %44 tesbit edilmiştir. Her iki grup arasında yanıt oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (74). Relaps ve dirençli akut lösemilerde (ALL ve AML) mitoksantron ile standart doz ARA-C'nin kullanıldığı Türkiye'den bir çalışmada AML hastalarındaki yanıt oranı %60 bulunmuştur (75).

Fludarabin + yüksek doz ARA-C + G-CSF'nin birlikte kullanıldığı FLAG rejimi ilk olarak kötü risk AML'li hastalarda Visani ve ark. tarafından kullanılmış ve 28 hastanın alındığı bu çalışmada tüm hastalar için CR oranı %58 bulunmuştur (76). Bu çalışmada relaps ve primer dirençli hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde relaps hastalarda yanıt oranı oldukça kötü (%11) iken, primer dirençli hastalarda ise oldukça yüksek (%75) bulunmuştur. FLAG rejiminin primer dirençli ve relaps hastalarda kullanıldığı diğer bir çalışmada yanıt oranı %50 bulunmuş ve bu rejimin

hematolojik toksisitesinin oldukça yüksek olduğu tesbit edilmiştir (77). Montillo ve ark. (78) benzer hasta grubunda FLAG rejimi ile yaptıkları çalışmada CR oranını %55 ve kemoterapi ile ilişkili ölüm oranını %10 bulmuşlardır. Yine otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası (OKİT) nükseden 26 hastada yapılan bir çalışmada CR oranı %50 saptanmıştır (79). FLAG rejimi ile yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada CR oranları erken relaps grubunda %30, geç relaps grubunda %81 bulunmuştur (80).

FLAG rejimi ile elde edilen bu sonuçlar aynı rejime antrasiklin eklenerek (FLAG-Ida) yapılan çalışmaları beraberinde getirmiştir. Steinmetz ve ark.nın (81) yaptığı faz II çalışmada 29 relaps veya dirençli AML hastasından 13'ünde CR elde edilmiştir. Ülkemizden FLAG\_Ida ile yapılan tek merkezli bir çalışmada ise relaps ve dirençli AML grubunda CR oranı daha önceki çalışmalara benzer olarak %53.6 bulunmuştur (82).

Yüksek doz ARA-C içeren en önemli rejimlerden biri de 1995 yılında Archimbaud ve ark. tarafından yayınlanan ve “zaman ardışık tedavi” olarak bilinen EMA rejimidir. Bu çalışmada 40 aylık bir izlem süresi içinde 133 relaps veya primer dirençli AML hastasına bu rejim verilmiş ve tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yanıt oranı %60 olarak bulunmuştur. Relaps hastalar için yanıt oranı %76, primer dirençli hastalar için yanıt oranı ise %44 olarak tesbit edilmiştir (61). Thomas ve ark. (83) bu rejimde her iki kemoterapi siklusu arasına (4-7. günler) GM-CSF eklenmesinin prognoz üzerinde herhangi bir etki yapıp yapmayacağına dair yürüttükleri prospektif randomize çalışmada GM-CSF alan grupta yanıt oranını %65 bulurken, diğer grupta yanıt oranını %58 bulmuşlardır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda EMA rejimi verilen grupta tam yanıt oranı %33.3 bulunmuştur. Bu oranın literatürdeki diğer çalışmalara göre daha az olması bu grupta primer dirençli ve  $\geq 2$ . relaps hasta sayısının yüksek olmasına bağlanabilir.

MDR'in ilaç direncinin bağımsız bir mekanizması olduğunun tanımlanmasından beri MDR-1 ekspresyonunu azaltacak anti-MDR1 oligonükleotidlerinin ve protein kinaz

C inhibitörlerinin invitro ortamda eklenmesiyle P-gp ekspresyonunun veya fonksiyonunun geri çevrilmesini sağlayacak girişimler denenmektedir (84,85). P-gp fonksiyonlarını ayarlama yönünde diğer bir yaklaşım da bu proteinin sitotoksik ilaçları hücre membranından taşıma kapasitesini inhibe etmektir. Bazı P-gp modulatörlerinin sitotoksik ilaçların P-gp'e bağlanmasını kompetitif yolla inhibe ettikleri gösterilmiştir (86). Bunun dışında kalsiyum kanal blokerleri, kalmodulin inhibitörleri, immunsuppressive ajanlar, kinolonlar, indol alkaloidleri, deterjanlar, steroidler ve anti-östrojenler gibi bazı non-sitotoksik ilaçların P-gp'in fonksiyonel bölgelerini inhibe ederek sitotoksik ilaçların hücre içinde birikimini artırdıkları saptanmıştır (87-93)P-gp ekspresyonunu geri çeviren ajanlar arasında en umut vaad edenler siklosporin A ve siklosporin D analogu olan Valspodar (PSC-833)'dir.

List ve ark.'nın (94) yaptığı kötü risk AML hastalarında çoklu ilaç direnci modulatoru olarak Cy-A'nın dozu ve başarısını tesbit etmek amacıyla yapılan faz I/II çalışmada cytarabine 3gr/m<sup>2</sup>, daunorubicine 45 mg/m<sup>2</sup>'ye (1-5. günler) ek olarak 6-8.günlerde 72 saat infüzyon şeklinde Cy-A kullanılmıştır. Bu çalışmada, Cy-A yükleme dozu 1.4-6 mg/kg, infüzyon dozu 1.5-20 mg/kg arasında uygulanmıştır. Doz bağımlı toksisite olarak bulantı ve kusma (%22), hipomagnezemi (%61), distezi (%21), geçici hiperbilirubinemia (%62) ve uzamış myelosupresyon izlenmiştir. Siklosporin ile eş zamanlı olarak potansiyel nefrotoksik ajan kullanan 3 hastada geçici azotemi meydana gelmiştir. 16 mg/kg olarak infüzyon alan tüm hastalarda kararlı plazma düzeyine erişilmiştir. %62 hastada CR, 3 hastada PR olmak üzere toplam yanıt %69 tesbit edilmiştir. Hiperbilirubinemili hastalarda yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur.

Liu Yin ve ark.'nın (95) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hastalar standart ADE ve ardışık ADE olmak üzere ikiye ayrılmış ve standart ADE ardışık ADE'ye göre daha üstün bulunmuştur. Bu iki kemoterapi protokolü ayrıca Cy-A'lı ve Cy-A'sız olmak üzere 4 kola ayrılmış ve bu kollar arasında tedavi yanıtları, sağkalım ve toksiste açısından herhangi bir fark bulunamamıştır.

Yine List ve ark.nın kötü risk AML hastalarında yaptıkları çalışmada standart daunorubisin+ARA-C indüksiyon rejimine Cy-A eklenmesinin ilaç direncini azalttığı fakat DFS ve OS'ı değiştirmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi ilişkili ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (96).

Primer dirençli veya relaps AML hastalarında gemzutumab ozagomisin-fludarabin-cytarabin kombinasyonuna Cy-A eklenmesini araştıran faz II çalışmada %28 hastada CR sağlanmış, medyan sağkalım 5.4 ay bulunmuştur. Aynı çalışmada bir-yıllık toplam sağkalım %19 bulunmuştur. Hastaların %44'ünde grade 3-4 hiperbilirubinemi, %9'unda venookluzif hastalık (VOD) izlenmiştir (97).

Pediyatrik hasta grubunda yapılan randomize bir çalışmada daunorubisin, ARA-C ve tioguaninden oluşan DAT konsolidasyon rejimine CyA eklenmesinin remisyon süresi ve sağkalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadiğı bildirilmiştir (98).

Çalışmamızda ise EMA kemoterapi rejimine eklenen CyA'nın remisyon oranlarını belirgin artırdiğı, hastalısız sağkalımı değiştirdiği, bununla birlikte toplam sağkalım üzerinde etkisinin olmadiğı gözlenmiştir. Genel olarak hematolojik toksisite CyA eklenen grupta fazla iken hematolojik olmayan toksisite her iki grupta benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak, EMA-CyA kemoterapi rejimi göreceli olarak tolere edilebilen bir rejimdir. Toplam sağkalım üzerinde net bir etkisi olmaması nedeniyle CR sağlanan hastalar en kısa zamanda AKHT'a hazırlanmalıdır.



## SONUÇLAR

Bu çalışmada relaps veya primer dirençli AML hastalarında EMA kemoterapi protokolüne siklosporin eklenmesinin tedavi yanıtları, sağkalım ve toksisite üzerindeki etkilerini araştırdık.

Elde edilen sonuçlar;

1. EMA alan grupta 9 hastada CR, 7 hastada PR sağlanırken 10 hasta tedaviye yanıt vermedi. EMA-CyA grubunda ise 16 hastada CR elde edilirken 7 hasta tedaviye yanıt vermedi. EMA grubunda bir hasta septik şok nedeniyle, EMA-CyA grubunda ise 2 hasta pnömoni ve serebral kanama nedeniyle tedavi sırasında kaybedildi. Her iki grup arasında tedavi yanıtları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $\chi^2 = 9.760$ ,  $P=0.014$ ).
2. Tüm hastalar arasında medyan DFS 10 ay iken, bu süre EMA grubunda 8 ay, EMA-CyA grubunda ise 13 ay idi. Tüm hastalar arasında 2-yıllık DFS %20 iken (Şekil-1), bu oran EMA grubunda %12 EMA-CyA grubunda ise %29 idi. Her iki grup arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P=0.034$ ).

3. Tüm hastalar arasında medyan sağkalım 14 ay iken, bu süre EMA grubunda 12 ay, EMA-CyA grubunda ise 15 ay idi. Tüm hastalar arasında 3-yıllık OS %38 iken (Şekil-3), bu oran EMA grubunda %24 EMA-CyA grubunda ise %43 idi. Her iki grup arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.634).
4. Belirgin sitopeni ile karakterize hematolojik toksisite EMA-CyA kolunda daha belirgin idi. EMA kolunda ortalama nötrofil düzelme süresi  $28.29 \pm 3.62$  gün iken bu süre EMA-CyA kolunda  $37.53 \pm 5.48$  gün idi (p<0.001). EMA kolunda ortalama trombosit düzelme süresi  $34.05 \pm 4.29$  gün iken bu süre EMA-CyA kolunda  $49.37 \pm 8.62$  gün idi (p<0.001).
5. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte EMA-CyA grubunda özellikle hiperbilirubinemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu daha belirgin idi.

## **KAYNAKLAR**

1. Burns CP, Armigate JO, Frey AL, et al. Analysys of presenting features of adult leukemia. *Cancer* 1981; 47: 2460.
2. Boggs DR, Wintrobe MM, Cartwright GE. The acute leukemias. Analysis of 322 cases and review of the literature. *Medicine* 1962; 41:163.
3. Baer MR, Barcos M, Farrel H, et al. Acute myelogenous leukemia in leukemia cutis. *Cancer* 1989; 63: 2192.
4. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophtalmol* 1983; 27:211.
5. Paparella MM, Berlinger NT, Oda M. Otological manifestations of leukemia. *Laryngoscope* 1973; 83:1510.
6. Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 513.
7. Bodey GP, Powel RD, Hersh EM et al. Pulmonary complications of acute leukemia. *Cancer* 1974; 34: 427.
8. Roberts WC, Bodey GP, Wertlake PT, et al. The heart in acute leukemia. A study of 430 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968; 21: 388.
9. Norris NH, Weiner J. The renal lesions in leukemia. *Am J Med Sci* 1961; 241:512.
10. Weinberger A, Schomacher R, Schimmer BM. Arthritis in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1183.
11. Meyer RJ, Ferreria PP, Cuttner J et al. Central nervous system involvement at presentation in acute granulocytic leukemia. *Am J Med* 1980; 68: 691.
12. Woodcock BE, Cooper PC, Brown PR et al. The platelet defect in acute myeloid leukemia. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1339.
13. Suda T, Onai T, Maekawa T. Studies on abnormal polymorphonuclear neutrophils in acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 1983; 73: 459.
14. Glick AD, Paniker K, Flexner JM et al. Acute leukemia of adults: Ultrastructural, cytochemical, and histological observations in 100 cases. *Am J Pathol* 1980; 73: 459.
15. Mir MA, Delamore IW. Metabolic disorders in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1978; 40: 79.

16. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, et al. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Derm* 1999, 40: 966-978.
17. Alcalai R, Ben-Yahuda D, Ronen I, et al. Ethnicity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2003 Feb;72(2):127-34.
18. Chelghoum Y, Danaila C, Belhabri A et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2002; 13: 1621-1627.
19. Giles B, O'Brien S, Cortes J et al. Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. *Cancer* 2005; 104: 547-554.
20. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH, et al. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1364-1372.
21. Ferrara F, Mirto S. Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukemia of the elderly. *Br J Haematol* 1996; 92: 627-31.
22. Haferlach T, Schoch C, Loffler H et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 256-265.
23. Kuriyama K, Tomonaga M, Kobayashi T et al. Morphologic diagnosis of the Japan adult leukemia study group acute myeloid leukemia protocols: central review. *Int J Hematol* 2001; 73: 93-99.
24. Matsua T, Kuriyama K, Miyazaki Y et al. The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia* 2003; 17: 1538-1543.
25. Goasguen J, Matsuo T, Cox C, et al. Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival. *Leukemia* 1992; 6: 520-525.
26. Del Poeta, Venditti A, Stasi R et al. P-glycoprotein and terminal transferase expression identify prognostic subsets within cytogenetic risk classes in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 1999; 23: 451-465.

27. Kim DH, Lee NY, Baek JH, et al. Prognostic scoring model based on multi-drug resistance status and cytogenetics in adult patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 461-467.
28. Chang H, Salma F, Yi QL, et al. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004; 28: 43-48.
29. De Nully Brown P, Jurlander J, Pederson-Bjergaard J, et al. The prognostic significance of chromosomal analysis and immunophenotyping in 117 patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 1997; 21: 985-995.
30. Brouwer RE, Hoefnagel J, Borger Van Der Burg B, et al. Expression of co-stimulatory and adhesion molecules and chemokine or apoptosis receptors on acute myeloid leukemia: high CD40 and CD11a expression correlates with poor prognosis. *Br J Haematol* 2001; 67: 221-229.
31. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC 10 trial. *Blood* 1998; 92: 2322-2333.
32. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Stevens RF. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of MRC AML10 trial. *Br J Haematol* 1998; 101: 130-140.
33. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RF, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission; Results of MRC AML10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700-708.
34. Vignetti M, Orsini E, Petti MC, et al. Probability of long term disease free survival of acute myeloid leukemia patients after first relapse. *Annals of Oncol* 1996; 7: 933-938.
35. Webb DKH, Wheatley K, Harrison G, et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy in the MRC AML 10 trial. *Leukemia* 1999; 13: 25-31.
36. Stanisci S, Kalaycio M. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 287-295.
37. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RF et al. Randomised comparison of addition of autologous bone –marrow transplantation to intensive chemotherapy for

acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351:700-708.

38. Estey E. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1996; 88: 756-60.

39. Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, et al. High dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985; 3: 992-998.

40. Bassan R, Leredi T, Borleri G, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicine and multidrug resistance reversal by short course cyclosporine, sequential high-dose cytosine arabinoside and granulocyte colony-stimulating factor for adult patients with refractory acute leukemia. *Haematologica*. 2002; 87:257-263.

41. Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, et al. Treatment of poor risk acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and GCSF (flag regimen): a single study. *Leuk Lymphoma* 2001; 40: 295-303.

42. Jackson GH, Taylor P, Smith G, 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.

43. Ratip S, Eryuksel E, Odabası Z, et al. Effectiveness of FLAG chemotherapy in refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Turk J Haematol* 2001; 18: 53-58.

44. Webb HK. Treatment of relapsed AML in children. *B J Haematol*. 1999; 104: 420-426.

45. De la Rubia J, Regadera A, Martin G, et al. FLAG-IDA regimen in treatment of patients with high risk myeloid malignancies. *Leukemia Research* 2002; 1490:1-6.

46. Fleishhack G, Hasan C, Graf N, et al. IDA-FLAG, an effective remissioninduction therapy for poor prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone-marrow transplantation: experience of phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102:647-655.

47. Hanel M, Friedrichsen K, Hanel A, et al. MITO-FLAG as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2001; 24:356-360.

48. Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, et al. Phase II trial of Ida-Flag for treatment of refractory, relapsed and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78:418-425.
49. 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.
50. Thomas X, Cambiner N, Taksin AL, et al. Dose-escalation study of single dose mitoxantrone in combination with timed sequential chemotherapy in patients with refractory or relapsing acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 2000; 24:957-963.
51. Liu Yin JA, Wheatley K, Ress JK, et al. Comparison of sequential versus standart chemotherapy as reinduction treatment with or without cyclosporine , in refractory / relapsed acute myeloid leukemia:results of the UK MRC AMLR trial. *B J Haematol* 2001; 113:713-726.
52. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison High dose Ara-C(HDAC) versus HDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group study. *Leuk Res* 1999; 23:784-794.
53. Tavernier E, Le QH, Elhamri M, Thomas X. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: Prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leuk Res* 2002; 1576: 1-10.
54. Webb KH. Manegement of relapsed acute myeloid leukemia. *B J Haem.* 1999; 106:851-859.
55. Goldie JH & Coldman AJ. Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. *Cancer Treatment Reports* 1983; 67: 923-930.
56. Fojo AT, Whang-Peng J, Gottesman MM, Pastan I. Amplification of DNA sequences in human multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci*1985; 82: 7661-5, Lemontt JF, Azzaria M & Gros P. Increased mdr gene expression and decreased drug accumulation in multidrug-resistant human melanoma cells. *Cancer Research* 1988; 48: 6348-6353.
57. Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983; 221: 1285-1288.

58. Slavin S, Naparstek E, Nagler A, et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse post allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:2195-2204
59. Ross DD, Wooten PJ, Sridhara R, et al. Enhancement of daunorubicin accumulation, retention, and cytotoxicity by verapamil or cyclosporin A in blast cells from patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood* 1993;82:1288-1299.
60. Solary E, Witz B, Caillot D, et al. Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemias: a randomized multicenter study. *Blood* 1996;88: 1198-1205.
61. Archimbaud E, Leblond V, Michallet M, et al. Intensive sequential chemotherapy with mitoxantrone and continuous infusion etoposide and cytarabine for previously treated acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991, 77(9):1894-1900.
62. Yahanda AM, Adler KM, Fisher G, et al. A phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1992; 10:1624-34.
63. Lum BL, Kaubisch S, Yahanda AM, et al. Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial of modulation of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1992;10:1635-42.
64. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al: Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-819.)
65. Kaplan EL, Meier R. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
66. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Chapman and Hall Priesler, H.D. Failure of remission induction during the treatment of acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1984; 4: 275-276.
67. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987; 69(3): 744-749.



68. Arlin ZA, Ahmed T, Mittelman A, et al. A new regimen of amsacrine with high-dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5(3): 371-375.
69. Capizzi RL, Davis R, Powell B, et al. Synergy between high-dose cytarabine and asparaginase in the treatment of adults with refractory and relapsed acute myelogenous leukemia--a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1988; 6(3): 499-508.
70. Freund M, Link H, Diedrich H, et al. High-dose ara-C and etoposide in refractory or relapsing acute leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28(6): 487-490.
71. Gryn J, Conroy J, Topolsky D, et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide in the treatment of relapsed or refractory adult leukemia. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(1): 52-54.
72. Bassan R, Lerede T, Buelli M, et al. new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998; 83(5): 422-427.
73. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res* 1999; 23(9): 787-794.
74. Hiddemann W, Aul C, Maschmeyer G, et al. High-dose versus intermediate dose cytosine arabinoside combined with mitoxantrone for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia: results of an age adjusted randomized comparison. *Leuk Lymphoma*. 1993; 10 Suppl: 133-137.
75. Keskin A, Tombuloglu M, Atamer MA, Buyukkececi F. Mitoxantrone and standard dose cytosine arabinoside therapy in refractory or relapsed acute leukemia. *Acta Haematol*. 1994; 92(1): 14-7.
76. Visani G, Tosi P, Zinzani PL, et al. FLAG (fludarabine+cytosin arabinoside+G-CSF). *Br J Hematol* 1994; 86: 394-396.
77. Huhmann IM, Watzke HH, Geissler K, et al. FLAG (fludarabine, cytosine arabinoside, G-CSF) for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 1996; 73(6): 265-271.

78. 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.* 1998; 58(2): 105-109.
79. 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* 1999; 78(8): 380-384.
80. Jackson G, 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 leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol.* 2001; 112(1): 127-137.
81. Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78(9): 418-425.
82. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* 2006; 13(5): 389-393.
83. Thomas X, Fenaux P, Dombret H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA91 Trial). *Leukemia* 1999; 13(8): 1214-1220.
84. Rivoltini L, Colombo MP, Supino R et al. Modulation of multidrug resistance by verapamil or MDR1 anti-sense oligodeoxynucleotide does not change the high susceptibility to lymphokine-activated killers in mdr-resistant human carcinoma (LoVo) line. *International Journal of Cancer* 1990; 46: 727-732.
85. Chaudhary PM, Mechetner EB & Roninson IB. Expression and activity of multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. *Blood* 1992; 80: 2735-2739.
86. Ford JM, Bruggemann EP, Pastan I, Gottesman MM & Hait WN. Cellular and biochemical characterization of thoxanthenes for reversal of multidrug resistance in human and murine cell lines. *Cancer Research* 1990; 50: 1748-1756.

87. Beck WT. Multidrug resistance and its circumvention. *European Journal of Cancer* 1990; 26: 513-515.
88. Zamora JM, Pearce HL & Beck WT. Physical-chemical properties shared by compounds that modulate multidrug resistance in human leukemic cells. *Molecular Pharmacology* 1988; 33: 454-462.
89. Fisher GA & Sikic BJ. Clinical studies with modulators of multidrug resistance. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1995; 9: 363-382. (Abstract).
90. Lehnert M, Dalton WS, Roe D, Emerson S & Salmon SE. Synergistic inhibition by verapamil and quinine of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in a human myeloma cell line model. *Blood* 1991; 77: 348-354.
91. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S & Sakurai Y. Potentiation of vincristine and adriamycin effects in human hemopoietic tumor cell lines by calcium channel antagonists and calmoduline inhibitors. *Cancer Research* 1983; 43: 2267-2271.
92. P. Sonneveld, List Tsuruo T, Iida H, et al. Effects of quinidine and related compounds on cytotoxicity and cellular accumulation of vincristine and vinblastine. *Cancer Research* 1984; 44: 4303-4307.
93. Twentyman PR. A possible role for cyclosporins in cancer chemotherapy. *Anticancer Research* 1988; 8: 983-993. 120. Herweijer H, Sonneveld P, Baas F & Nooter K. Expression of MDR1 and mdr3 multidrug resistance genes human acute and chronic leukemias and association with stimulation of drug accumulation by cyclosporin. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 28: 1133-1140.
94. List AF, Spier C, Greer J, et al. Phase I/II trial of cyclosporine as a chemotherapy-resistance modifier in acute leukemia. *J Clin Oncol.* 1993; 11(9): 1652-1660.
95. Liu Yin JA, Wheatley K, Rees JK, et al. 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.* 2001; 113(3): 713-726.
96. 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.* 2001; 98(12): 3212-3220.

97. Tsimberidou A, Cortes J, Thomas D, et al. Gemtuzumab ozogamicin, fludarabine, cytarabine and cyclosporine combination regimen in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2003; 27(10): 893-897.
98. Becton D, Dahl GV, Ravindranath Y, et al. Randomized use of cyclosporin A (CsA) to modulate P-glycoprotein in children with AML in remission: Pediatric Oncology Group Study 9421. *Blood.* 2006; 107(4): 1315-1324.