

Relaps ve Refrakter Akut Myeloid Lösemide Tedavi

Ercüment OVALI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarı

Son on yılda tedavideki gelişmeleri takiben akut myeloid lösemilerde(AML), remisyon oranlarını %60-80'e 5 yıllık yaşam sürelerini %40'ların üzerine çıkartmak mümkün olmuştur (1,2). Bu düzeltmede hasta riskinin belirlenerek 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 (3,4).

Bu konunun bilinmesi gereken 4 önemli noktası bu bölümde tartışılacaktır:

1. Olguların relaps riskini neler belirlemektedir?
2. Relapsta rol oynayan faktörler nelerdir?
3. Relaps sonrası 2.CR nun sağlanmasını etkileyen faktörler nelerdir?
4. Relaps yapmış ve rezistan olgularda nasıl bir tedavi rejimi kullanılmalıdır ve bu konuda ufukta neler görülmektedir?
5. Ekstramedüller relapslar

Olguların Risk Değerlendirmesi

Değişik merkezlerden AML'li olguların risk be-

lirlenmesi ile ilgili bir dizi sonuç mevcut olmakla birlikte bu gün için geniş olarak kabul edilen ve en önemli risk faktörü sitogenetik işaretlerdir. t 8;21, t 15;17, inv 16 iyi gelecekle birlikte iken 5q,7q, 5 ve 3 nolu kromozomların uzun kollarındaki anormallikler ve kompleks kromozom anomalileri kötü gelecekle yakın ilişki içindedirler (5,6). İkinci sırada görülen en önemli risk faktörü de indüksiyon tedavisine verilen cevap olup, yavaş kemoterapi cevabı relaps oranını direk olarak etkilemektedir. Diğer önemli kötü risk faktörleri arasında FAB klasifikasyonunda yer alan M₀, M₅, M₆, M₇ (Down sendromlu çocuklar bu grubun dışındadır. Çünkü bu çocukların relaps oranları düşüktür), Auer body'nin saptanamadığı M₁, beyaz küre sayısı 20000/ml'nin üzerinde olan M₂, eozinofil oranı %3'ün altında olan M₄ dikkati çekmektedir. Ayrıca yüksek beyaz küre sayısının varlığı, sekonder lösemi, serum LDH oranlarının 600ü/ml'nin üstünde olması ve yaşı ileri olması (50yaş ve yukarısı) kötü geleceğe işaret etmektedir (7,8). CR sağlandıktan sonra reziduel olarak kalan lösemik hücre sayısının %0.5'in üzerinde olması durumunda da önemli relaps riski olduğu bilinmektedir (9). Bu risk faktörlerinden sitogenetik ve indüksiyon tedavisine verilen cevaplar baz alınarak MRC-10 AML (medical research council) verilerine göre yapılan bir analizde ; olgular iyi orta ve kötü risk gruplarına ayrıldığında 5 yıllık yaşam süresinin iyi grupta %70, orta grupta %48 ve kötü grupta sadece %15 olduğu saptanmıştır. Bu veriler açıkça hastalarda risk hesaplamasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. CR süresi ve uygulanan kemoterapi rejimlerine cevap ilişkisi¹⁶

1.CR süresi(ay)	HDAC içeren rejimler n	CR(%)	Deneysel diğer rejimler* n	CR(%)	P değeri
12 aydan kısa	175	11	168	4	0.006
12-24 ay	43	51	27	7	0.001
24 aydan uzun	25	56	5	20	0.15

*: deneysel rejimler (CR oranı /alınan hasta sayısı): Topotecan(0/18), topotecan+etapos.(1/14), topotecan+endoksan(0/15), endoksan+vicris.+adria.+dex (2/14), 2CDA(0/12), 9 aminocaptotetecin(0/10), talimustine(1/9), CMA676(3/8), BCH(0/7), CI973(0/7), talidomide(1/16), trimetrexate(0/6), gemcitabine(0/4), PZDH(0/3), endok.+etopo.+carboplat.(0/3), carboplat+gemcitabine(0/3), Taxol(0/2), merbarone(0/2).

Relaps ve Tedavi Direncinde Rol Oynayan Faktörler

Bu gün tedavi direnci ve relapsta rol oynadığı düşünülen en önemli faktörlerin başında çoklu ilaç direnci yer almakta(multi drug resistance= MDR) olup özellikle MDR1 geninin kodladığı bir efluks pompa proteini olan P glicoprotein (Pgp), MRP (MDR-ile ilişkili protein), LRP (Lung resistance protein)ve BCRP (breast cancer resistance protein) hücre içine giren ilaçların dışarıya hızla pompalandığı bir ortamı yaratmaktadırlar. Ayrıca lösemik hücrelerin sitotoksititeye karşı direncini artıran topoizomerase enzim aktivitesi ve glutathione sentetaz enzim aktivitelerinde artış, apoptozis direnç genlerinden özellikle bcl-2 gen aktivitesindeki artış gelmektedirler. Özellikle Pgp relaps yapan lösemilerde en önemli sorun olarak karşımızda durmaktadır (10).

Relaps Sonrası 2.CR oranını Belirleyen Faktörler

İkinci komplet remisyona oranlarını etkileyen faktörler; ilk CR'nun süresi, olgunun risk grubu, yaşı, primer tedaviye yanıtı ve serum LDH düzeyleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu faktörlerden en önemlisi 1. CR'dan sonra relapsa kadar geçen süredir. Çünkü erken bir relaps sonrasında uygulanacak kurtarma rejimine CR cevabı ve hastalıksız yaşam süresi o kadar az olmaktadır (Tablo 1). Böylece CR sonrası 6. ayda relaps yapan bir olgunun geleceği 5. ayda relaps yapan bir olgudan daha iyi olabilmektedir. Bugün prognozu belirlemede en sık kullanılan süre 6 ve 12 aylık sürelerdir. Eğer olgular 24 aydan uzun sürede relaps olmuşlarsa daha önce aldıkları Ara-C içeren bir rejime %60'la CR cevabı verirken; relaps süresi 12-24 ay arasında ise CR oranı %40'lara; 12 aydan da kısa ise cevap %10-20'lere düşmektedir (11). Bu durum allojenik transplant sonrası görülen relapslar-

da da böyledir ve post transplant relaps süresi bir senenin altında olan olgularda başarı oldukça düşüktür (12). Ayrıca ilk transplant sonrası GVHD varlığı, yeni indüksiyon tedavisine rezistans, ileri yaş, kötü performans skoru da ikinci transplantın sonucunu olumsuz etkileyen faktörler arasındadır (12).

Dirençli ve Relaps AML Olgularında Tedavi

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, remisyona genellikle kısa süreli olmakta ve nadiren küratif karakter taşımaktadır (13). Bu nedenle allojenik kök hücre nakli hastalıksız 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 (14).

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 problemli kısım 2. remisyona sağlanması için optimum bir protokolün olmayışıdır. Yapılan çalışmalar CR süresinin bir senenin altında olan olgularda ilk remisyona indüklemek için kullanılan rejimin reindüksiyon için kullanılması halinde cevap olasılığının %1'in altında olduğunu göstermektedir (11). Relaps ve refrakter AML olgularında son yıllarda uygulanan rejimler incelendiğinde ise protokollerin çoğunun yüksek doz Ara-C içerdiği görülmektedir.

Ancak tek başına uygulanan yüksek doz Ara-C rejimleri sadece %20 oranında CR sağlarken antraksilin ilavesinin bu oranları %50'lerin üzerine yükselttiği görülmektedir (15). Tablo-1'de görüleceği gibi bu dönemde uygulanan tedavileri de iki ana kısma ayırmak mümkündür. Birincisi yüksek doz Ara-C(HDAC) içeren standart kombinasyon rejimleri, ikincisi ise araştırma kapsamındaki rejimlerdir. Relaps süresi 1 yıl ve daha uzun olan olgularda HDAC içeren rejimler oldukça tatmin edici sonuçlar verirken (%50 ve üzeri) araştırma kapsamındaki nonstandart rejimlerin o kadar başarılı olmadığı görülmektedir. Ancak relaps süresi 1 senenin altında olan olgularda ve özellikle primer rezistan hastalarda HDAC içeren rejimlerin CR oranları belirgin olarak düşmekte, ortalama %30 oranında kalmaktadır (13). Bu nedenle refrakter ve relaps AML tedavisinde yapılan klinik araştırmaların çoğunu HDAC 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 (17). 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/m² 5 gün, Ara-C 2gr/m² 5 gün(fludarabinden 4 saat sonra uygulanır), G-CSF 30MÜ/gün 0. günden nötropeni sonuna kadar] erişkinlerde ortalama %60-80 (18-20), çocuklarda %80 (21) oranında 2. CR sağlamaktadır. Ancak bu rejiminde en önemli sorunu erken relapsta ve primer refrakter olgularda başarısının %30'lara ve 12 aylık yaşam oranlarının %20'lere düşmesidir (19). Bu durumda da araştırmacılar FLAG rejimine antraksilinlerin eklenmesi yoluna gitmişlerdir (22-24). FLAG, antraksilin kombinasyonların da ise kardiyak toksitesi daha az olan mitoxantron (24) ve idarubicin tercih edilirken, özellikle de idarubicinin MDR en dayanıklı antraksilin olması (17) ve daunorubicine göre CR ve yaşam süresine daha olumlu etkilerinin gösterilmiş olması nedeniyle (18)

Flag-İda kombinasyonu en çok çalışılan kombinasyondur, Bu kombinasyonun CR oranları, relaps olgularında FLAG kombinasyonuna benzer şekilde %50-80 oranlarında verilirken (22,23) refrakter AML'li erişkinlerde daha başarılı olduğunu söylemek henüz mümkün görünmemektedir. Çünkü refrakter AML çalışmalarında %7 (25) ile %67 (23) gibi farklı rakamlar rapor edilmektedir. Ancak FLAG-İda kombinasyonu artan toxite ile beraber karşımıza çıkmaktadır (23,26). Bu durumda da FLAG, FLAG-İda rejimlerini yan etki, CR oranları, hastalıksız ve total yaşam sürelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya gereksinim açığa çıkmakta olup böyle bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Refrakter-relaps AML olgularında başarılı olan diğer rejimler tablo 2'de özetlenmiş olup, bu protokoller irdelendiğinde bazı noktalar dikkati çekmektedir. Çok çalışılmış bir protokol olan EMA rejiminde (Etaposide 200mg/m²/ 8-10. günler, mitoxantron 12mg/m²/ 1-3günler, Ara-C 500 mg/m² devamlı infüzyon /1-3 ve 8-10 günler) yüksek doz mitoxantron (45mg/m²/1. gün) uygulamasının toksite açısından bir fark taşımadığı ancak daha iyi sonuçlar alınabileceği vurgulanmaktadır (27). Bir diğer reindüksiyon rejimi olarak ADE(Ara-C 100 mg/m²/12 saat infüz./1-10gün, Daunorubicin 50 mg/m²/1,3,5.günler, Etoposide 100 mg/m²/1-5.gün) sık kullanılan bir rejim olup bu rejimin daha yüksek doz uygulandığı sıralı(sequential) ADE protokolü ile farksız sonuçlar taşıdığı hatta CR oranlarının standart ADE protokolünde daha iyi olduğu MRC AML-R çalışmasında gösterilmiştir (28) (Tablo 2). Bu alanda dikkat çeken bir kombinasyonda HDAC+Mitoksantron rejimi olup yapılan bir araştırmada tek başına HDAC rejimi ile sonuçları karşılaştırılmış CR oranlarının daha iyi olabileceği vurgulanmıştır (29). Ancak tüm bu çalışmalar erken, geç relaps, refrakter olgularla birlikte sekonder AML olgularını da içeren heterojen gruplardan oluşan çalışmalar olup CR oranları bu olgular üzerinden verilmektedir. Alt grup analizlerine baktığında ve özellikle refrakter olgular'ın CR oranları incelendiğinde olgu sayılarının az ve CR oranlarının %30'lar düzeyinde (FLAG-İda Çalışmasında (22) %67 gibi oran verilmişse de bu oran sadece 6 hasta üzerinden verilmiştir) kaldığı görülmektedir. Bu anlamda önemli çalışmadan biri Tavernier ve ark (30) henüz yeni yayınladığı ve 91 refrakter hasta üzerinde uygulanan HDAC+ Amsacrin protokolüdür(Ara-c 3gr mg/m²/12 saat infüzyon 1-4 gün-

Tablo 2. Relaps ve Refrakter AML olgularında sık çalışılan reindüksiyon tedavileri ve sonuçları.

Referans	N	Tdv. Şekli Relaps CR (%)	Refrakte ve/veya AML CR (%)	Geç Relaps (%)	Genel CR	Yaşam Analizi
20 Ratip S-2001	14	FLAG	-	-	%64	CR olan olgularda 1 yıllık yaşam %44
19 Jakson G-2001	89	FLAG	%30	%81	-	Geç relapsta 1 yıllık yaşam süresi %67 erken relapsta %20
18 Carella AM-2001	41	FLAG	-	-	%80	-
26 Yalman N*-2000	9	FLAG-Ida	-	-	%22	-
22 Rubia J-2002	45	FLAG-Ida	%67	%31	%53	12 aylık yaşam süresi %40
25 Steinmetz HT-1999	57	FLAG-Ida	%17	%80	%49	20 haftalık yaşam süresi refrakter olgularda %24, relaps olgularında %78
23 Fleischhack*-1998	23	FLAG-Ida	-	-	%81	Ortalama 13,5 ay hastalıksız yaşam süresi mevcut
24 Hanel M-2001	29	Mito- FLAG	%41	%70	%59	1 yıllık yaşam süresi %53
33 Özcan M-1996	24	EMA	%33	%87	%60	-
27 Thomas X-2000	24	EMA	-	-	%67	Ortalama yaşam süresi %41 hafta
28 Liu Yin JA-2001	235(54)	ADE	%38	%83	%54	3 yıllık yaşam süresi %12
29 Karanes C -1999	81	HDAC+Mitox.	-	-	%44	6 ay ortalama yaşam süresi
	81	HDAC	-	-	%32	8 ay ortalama yaşam süresi
30 Tavernier E-2002	91	HDAC+Amsac.	%49	-	-	Hastalıksız yaşam süresi 11,5 ay

* Pediatrik olgulardaki çalışmalar

ler, Amsacrin 90 mg/m² /5-7 günler) Bu çalışmada genel CR oranı %49 iken sitogenetik risk grubu belirlenen 75 olgu analiz edildiğinde iyi sitogenetik risk grubunda %92, orta risk grubunda %57 ve kötü risk grubunda %40 CR elde edildiği ve bu olgularda da sırasıyla 23.9, 11.5, 3.7 ay hastalıksız yaşam süresi olduğu rapor edilmektedir. Bu haliyle refrakter AML olgularında verilen en iyi sonuçlardan biri gibi durmaktadır. Ancak daha önce de novo AML olgularında yapılan bir çalışmada standart doz Ara-C+amsacrin veya daunorubicin arasında belirgin bir CR farkının bulunmaması (31) ve bu çalışmadaki %10'luk toksiteye bağlı ölüm rapor edilmesine dikkat etmek gerekmektedir.

Refrakter-relaps AML tedavisinde Akut promyelositik lösemnin ayrı bir özelliği vardır. Relaps yapmış APL olgularında all-transretinoic acid (ATRA) ile reindüksiyon ile yüksek oranda CR elde edilmesi mümkün isede ilk indüksiyonda kullanılan ATRA-İdarubicin kombinasyonunun reindüksiyon için kullanılması daha mantıklı olacaktır. Ancak ATRA tedavisine refrakter olan olgularda ve hatta relaps yapan olgularda arsenic trioxide(ATO) tedavisi bugün için önerilmektedir. Daha önce ATRA tedavisi alan relaps-refrakter olgularda ATO ortalama 0.16mg/kg/gün remisyon elde edilene kadar kullanıldığında %52-92 oranlarında CR sağlayabildiği tekrarlanan kürlerinde ise PML-RAR alpha füzyon transkriptini negatifleştirdiği rapor edilmektedir (32).

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 (32). Ancak DLI'nin gerçek etkinliği relaps sonrası reindüksiyonla sağlanan CR'nu takiben minimal rezidüel hastalığı kontrol etmesidir.

Refrakter ve relaps AML'de devam eden çalışmalar, yeni ufuklar:

Yukarıda tartışılan kemoterapilerin görüldüğü gibi hala CR oranları ve daha önemlisi hastalıksız yaşam süresine etkisinin kısıtlı olması farklı ve yeni tedavileri gündeme getirmektedir (tablo 3 ve 4).

Tablo 3. AML tedavisindeki yeni ilaçların hedefleri49

Hedef	İlaç
CD33	Myelotarg(GO), Hum195
CD45	I ¹³¹ ile kombine
MDR/Pgp	Cyclosporin-A, PSC833
Angiogenezis	Thalidomide, SU5416
Hipermetilizasyon	Decitabin
Histon deacetylase	Phenylbutyrate, Desipeptid
Bcl-2	Bcl-2 antisense
S-faz	UCN01
20S proteozom	PS-341
Tirozin kinaz	STI-571
Farnesyl transferaz	RH115777,BMS214662

Bu alandaki gelişmeler:

- a- Çoklu ilaç direncinin(MDR) yenilmesi
 - b- Yeni sitostatiklerin gelişimi
 - c- Bazı eski ilaçların bu alanda yeniden kombinasyonlara girmesi veya yeni formülasyonları.
 - d- Tümör spesifik moleküler hedeflere yönelik ilaçlar
 - e- Anti-angiogenezis
 - f- Lösemi hücre yüzeyine spesifik ajanların tedaviye girmesi
 - g- İmmünoterapi
- başlığı altında tartışılacaktır.

MDR'nu değiştiren ilaçlar: Çoklu ilaç direnci AML tedavisinin major ilaçları olan HDAC ve antraksilinlere dirençten sorumlu ajanlardır. Bu alanda kullanıma sunulan iki ajan söz konusu olup bir tanesi cyclosporin-A(CsA) diğeri PSC833(Valdospa) rıdır. Valdospa bu alanda kullanıma sunulan ilk ilaç olup CsA'dan farklı olarak ilaçların hepatik metabolizmasını etkilememektedir (34). Valdospa'nın 60 yaşın üzerindeki hastalarda Ara-C+Daunorubicin+etaposid kombinasyonuna eklendiği CALGB çalışmasında toksite nedeniyle çalışmanın sonlandırılmış olması kullanımına gölge düşürmektedir (35). Ancak 60 yaş altı refrakter-relapslı olgularda EMA rejiminin etkinliğini artırabileceği rapor edilmektedir (36). Bu alanda kullanılan CsA ile yapılan çalışmalar daha umut verici gibi durmaktadır. Alan F ve ark. (37) yayınladığı SWOG çalışmasında 226 hasta randomize edilerek, HDAC+daunorubicin kombinasyonuna daunorubicin'nin uygulandığı 6-8. günlerde 16mg/kg 3 gün devamlı iv infüzyon halinde CsA uygulanmış ve CR oranlarında %16'lık bir artış sağlarken bunun an-

lamlı olmadığı, ancak kemoterapi rezistansının %47'den %31'e düştüğü, bunun yansıması olarak da hastalıksız yaşam süresi ve genel yaşam süresinin anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada 18 refrakter relaps olguda sıralı HDAC+ İda tedavisine CsA, eklendiğinde (13,5mg/kg 12 saatlik infüzyon halinde iki gün) CR oranlarının %61 gibi yüksek rakamlarda olduğu ve bu etkinliğin CsA'ya bağlı olabileceği rapor edilmiştir (38). Ancak 213 hastalık refrakter-relapslı olguda yapılan MRC AML-R çalışmasında ADE tedavisine CsA eklendiğinde CsA'nın beklenen etkinliği göstermediği CsA alan ve almayan olgular arasında fark olmadığı rapor edilmiştir. Fakat bu raporda yazarlar CsA dozlarının optimal olmadığı konusunda görüş bildirmişlerdir (çalışma da önce 5 mg/kg/gün CsA kullanılırken daha sonra 10 mg/kg gün dozuna yükselttikleri her iki dozunda SWOG çalışmasından düşük olduğu belirtilmektedir) (28). Bu alanda CsA ve valdospardan farklı LY-335979, VX-710, VX-853 gibi yeni ilaçlarda üretilmiş olup bu alanda klinik katkılarının ne olacağı bilinmemektedir (34).

Yeni sitostatik ilaçlar: Lösemi tedavisinde yeni kullanıma giren Troxacitabine, formülasyon olarak alışıldık D-nükleozid analoglarından (Ara-C, Fludarabin vb) farklı olarak üretilen ilk L-nükleozid analogu olup, klasik analoglardan farklı olarak deocycytidine deaminaz enziminden etkilenmeden direk DNA ploymeraz vasıtasıyla DNA yapısına girerek DNA zincir yapısının yenilenmesine ve onarımına engel olmaktadır (39,40). Henüz faz I ve faz II çalışmaları yapılan bu ilacın tek başına 8 mg/m²/gün 5 günlük uygulandığı refrakter lösemili 42 hastalık bir çalışmada %12 CR, %6 parsiyel remisyon rapor edilmektedir (39). Kombine tedavilerde klinik çalışmaları devam eden bu ilacın şu an Ara-C, İdarubicin, topotekan ile kombinasyonuna ait faz II çalışma devam etmektedir (40).

Eski ilaçlar yeni kombinasyonlar, yeni formülasyonlar: Bu alanda ilk söz edilecek ilaç bir topoizomeraz I inhibitörü olan topotekan olabilir. Son 10 yıldır refrakter-rezistant AML olgularında Ara-C, Cyclophosphamid(CAT rejimi) (41) veya etoposide 42 ile çalışılmış ancak refrakter-relaps AML olgularında CR sonuçlarının %17-24 gibi oranlarla sınırlı olduğu görülmüştür (41,42). Ancak yeni yapılan çalışmalarda intermediate doz Ara-C ve özellikle idarubicin ile kombinasyonunun %59 oranında 17

hastalık refrakter-relaps AML olgusunda CR sağladığı rapor edilmektedir (43). Yazarlar, saptanan yüksek CR oranlarının idarubicin ile yapılan kombinasyonla ilgili olduğunu ve bu sonuçların idarubicin rejimi ile karşılaştırıldığında daha iyi, toksitenin ise daha az olduğu yorumunu yapmaktadır (43).

Bu alanda konuşulması gereken bir diğer ilaç da lipozomal daunorubicin olup yapılan çalışmaların sonuçlarının umut verici olduğu görülmektedir. Lipozomal formülasyonun daunorubicinin farmakokinetiğini daha iyi hale getirdiği, MDR olan tümör hücrelerine etkiliğini artırdığı ve toksitesinin azalmasına yol açtığı bildirilmektedir (44). 28 hastalık refrakter-relaps AML faz I/II çalışmasında tek başına 150 mg/m², 3 gün (takip eden 2. kürde de aynı doz uygulanıyor ve toplam kümülatif doz 750 mg/m²'ye ulaşıyor) lipozomal daunorubicin uygulamasında toksitenin kabul edilebilir olduğu ve tek başına yüksek doz lipozomal daunorubicin uygulamasının %46 CR verdiği ve CR süresinin ortalama 180 gün, yaşam süresinin ise 208 gün olduğu rapor edilmektedir (45). Yapılan bir diğer çalışmada da HDAC+yüksek doz lipozomal daunorubicin (150mg/m²x3 gün) kullanımının HDAC, HDAC+klasik doz daunorubicin uygulamasından başarılı olduğu ancak fludarabin+Ara-C içeren rejimlere eşdeğer etkinlikte olduğu rapor edilmiştir (44).

Bu grupta bahsedilecek diğer ajanların başında da hipometilasyon yapan ilaçlar gelmektedir. Tümör hücrelerinde metilasyonla inaktif hale getirilmiş olan P15 ve P16 gibi tümör supressör genlerin demetile edilerek aktive edilmesini sağlayan bu ajanlardan kimyasal olarak 5 azactadine benzer olan decitabine, 5 azactadine'den çok daha potent hipometilasyon yapan bir ajandır (34). 1993 ve 1997 EORTC (46,47) çalışmalarında relaps ve refrakter AML olgularında 125mg/m²x 6 gün ve sonraki iki gün idarubicin (12 mg/m²) veya amsacrin (120 mg/m²) ile beraber kullanımının geç relaps olgularında %51 oranında CR'nu sağlayabileceği rapor edilmiştir. Daha sonrada Kantarjian ve ark (48) KML blastik fazda 100-200 mg/m² x 5 gün decitabinin CR 'nu indükleyebileceğini göstermiştir. Ancak son yıllarda decitabinin çok daha düşük dozlarda (5-20mg/m²) P15 ve 16 genlerinin demetilasyonunu gerçekleştirirken normalde kapalı (metile) durumda bulunan H19 genini etkilemediği ve CR için bu dozun yeterli olabileceği gösterilmiştir

(34,49). Buda ilacın daha uzun süre myelosupresyon yaratmadan CR oluşturabileceğini göstermektedir. Ayrıca decitabinin bugünlerde gen metilasyondan sorumlu olan histon deaceylase enzim inhibitörü phenylbutyrate, depsipectide gibi ilaçlarla kombinasyonu çalışılmaktadır. Ayrıca decitabinin CD33 ekspresyonunu artırması birazdan anlatılacak CD33 reseptörüne yönelik antikor tedavilerinde de kombinasyonlarda kullanılabileceğine işaret etmektedir (34,49).

Yeni protokoller içine alınan bir diğer ilaçta ATRA'dır. ATRA'nın akut promyelositik lösemideki başarısı (APL), hücre kültür çalışmalarında Bcl-2 sunumunu azaltarak apoptozisi indükleyebilmesi, protein kinaz-C üzerinden gösterilen diferansiye edici yetenekleri ve Ara-C ile sinerjistik etki göstermesinden dolayı Ara-C içeren kombinasyonlarda yer almaya başlamıştır. Yapılan bir çalışmada idarubicin, Ara-C, etaposide ile kombinasyonunun ilk tedavi olarak kullanıldığı yaşlı hastalarda CR oranlarına ve yaşam sürelerine olumlu katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (50). Ancak 95 olguluk relaps ve refrakter AML olgularında yapılan çok yeni bir çalışmada ise intermediate doz Ara-C+idarubicin kombinasyonuna 45 mg/m² ATRA eklenmesinin CR ve yaşam sürelerinde anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna ulaşılmıştır (51). Ancak ATRA'nın yeni sentetik analogu AML'nin (80) ilk sonuçları bu molekülün ATRA'dan daha potent diferansiasyon sağladığı yönündedir. Ayrıca son yıllarda ATRA'nın ATO ile kombinasyonun hücre kültürlerinde apoptozis üzerine sinerjistik özelliklerinin gösterilmesi klinikte bu yeni ATRA formülasyonlarının ve kombinasyonun çalışılması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Bu alanda çok çalışılan bir ilaç olan homoharringtonin refrakter ve relaps AML olgularında denenmekte olup pediatrik grupta yapılan bir faz II çalışmada tek başına 7mg/m² 10 gün uygulandığında %18 gibi cevap oranı olduğu rapor edilmiş ve kombinasyon tedavilerinde etkili bir sonuçlar alınabileceği vurgulanmıştır (52).

Tümör spesifik moleküler hedeflere yönelik ilaçlar: AML'de Fms, Kit, Flt3 tirozin kinaz reseptörlerinde (TKR)'ki mutasyonların tanımlanması, özellikle Flt3 TKR mutasyonlarının %15-30 gibi yüksek oranlarda saptanması, bu mutasyonların yaşlı AML'li olgularda %15-30 gibi oranlarda daha sık olması, pediatrik yaş grubunda tek başına kötü

Tablo 4. Refrakter Relaps AML'de Yeni İlaç ve Kombinasyonların Denendiği Faz I ve II bazı Önemli Çalışmalar

Referans	Olgu sayısı ve Özellikleri	Tedavi Rejimi	Cevap	Yaşam Analizi
³⁹ Giles FJ.-2002	Ref-Relp 42 akut Lösemik olgu	Troxacitabine	%12 CR %6 PR	-
⁴³ Lee ST.-2001	Ref-Relp 13 AML olgusu	İda + Ara-C + Topotekan	%59 CR	CR süresi 6 ay, ortalama yaşam süresi 8 ay
³⁷ List AF.-2001	Ref-Rlp 226 olguda 119'unda CSA uygulanıyor	HDAC+DNR ± CsA	%35 CR CSA (-) %47 CR CSA (+)	CsA (+) grupta yaşam süresi 21 ay, CsA(-) grupta 14 ay.
¹⁷ Bassan R.-2002	Refrakter 18 AML olgusu	HDAC + İda + CsA	%61 CR	-
²⁸ Liu Yin J. – 2001	Ref-Rlp 235 olgu 213 olgu CsA değerlendirilmesine alınıyor	ADE, sequantial ADE ± CsA	%41 CR CSA (+) %45 CR CSA (-)	CSA'nın yaşam analizlerine etkisi yok
³⁶ Visani G. – 2001	Ref-Relp 23 AML olgusu	EMA + Valdospar	%26 CR	Ortalama yaşam süresi 14 ay
⁴⁵ Fassas A.-2002	Ref-Rlp 19 AML olgusu	Lipozomal DNR	%38 CR	-
⁴⁴ Cortes J.-2001	Ref-Rlp 18 AML	HDAC + lipozomal DNR	%29 CR	CR süresi 63 hafta, genel yaşam süresi 25 hafta
⁵² Bell BA. – 2001*	Ref-Rlp 37 AML	Homoharringtonin	%18 PR	Cevap süresi 62 gün
⁵⁵ Karp JE.– 2001	Ref-Rlp 35 AML	R115777	%29 PR + %5 CR	-
⁶⁰ Sivers EL. – 2001	Ref-Rlp 142 AML	Myelotarg (GO)	%30 CR	-

*: Pediatrik yaş grubu

DNR: Daunorubicin , İda: İdarubicin CsA: Cylosporin –A , EMA: Etoposide, Mitoxantron, Cytosine Arabinoside, HDAC: Yüksek doz Ara-C

prognoza işaret ediyor olması bu konuda yeni ilaçlar üzerine çalışmayı gerekli kılmıştır (53). Bunun en güzel örneği olan STI571 KML tedavisinde bir devrim niteliği yaratacak sonuçlar vermeye başlamıştır. Ancak STI571'in hedefi olan Bcr-abl, abl ve platelet derived growth faktör(PDGF)'ün AML olgularında etkinliği çok fazla değildir ve STI571'in Flt3, Fms gibi TKR anomalilerine etkisi sınırlı kalmaktadır. Bu açıdan yeni bir tirozin kinaz inhibitörü olan SU5416 vasküler endotelial growth faktör reseptör-2(VEGFR-2) ve stem cell factor(SCF) reseptör aktivitesini(c-kit) bloklamaktadır. Bu ilaç VEGFR-2 ve c-kit pozitif bir refraktör lösemili AML olgusunda tek başına denenmiş ve uzun süreli CR sağlayabileceği rapor edilmiştir (54). Moleküler hedef tedavisinde son yıllarda öne çıkan bir başka hedefte sinyal ileti yollarını kontrol eden gen mutasyonlarıdır. Sinyal iletiminde görev alan mitogen activating protein kinazlar(MAPK), ekstra-cel-lular signal regulated kinazlar(ERK) ve Janus associated kinazlar(JAK), signal transducer and activators of transcription(STAT) genleri ile bu yolağın ortasında bulunan Ras gen ailesi (H,N ve K-ras genleri) en çok dikkati çeken genlerdir. Özellikle Ras mutasyonlarının AML olgularında %15-30 oranında bulunabileceğinin gösterilmesi, tedavide Ras blokörlerinin kullanımını akla getirmiştir (53). Böylece ilk ras blokör grubu olan farnesyltransferaz inhibitörleri AML tedavisinde kullanıma girmeye

başlamıştır. Bu anlamda yapılan ilk faz I çalışmada da 35 refrakter ve relaps AML olgusunda R115777 adlı bir farnesyltransferaz inhibitörü tek başına denenmiş ve %29 oranında klinik cevap, 2 olguda da CR rapor edilmiştir (55). Ancak doz ve diğer sitostatik ajanlarla kullanımı konusunda henüz yeterli veri mevcut değildir.

Bu alanda söz edilebilecek diğer yeni ajanlar UCN-01(hücre siklusunda yer alan bir protein kinaza spesifik inhibitör), PS-341(cyclin dependent kinase aktivasyonu yaparak hücrenin mitotik aktivitesini artıran ve ayrıca P53 gibi apoptozisi kontrol eden proteinleri inaktif hale getiren proteosom'a karşı geliştirilmiş inhibitör) ve Bcl-2 antisense oligonükleotid olup, bu ajanlarla ilgili faz I çalışmaları henüz yapılmaktadır (53).

Angiogenesis inhibitörleri: Bir çok çalışmada lösemilerde mikrovasküler dansitenin arttığı ve CR'nu takiben bu damar yoğunluğunun azaldığı gösterilmiş (56) ve VEGF düzeyinin AML için prognozu belirleyici bir özelliği olduğu bildirilmiştir (57). Bu bulguların sonucunda da AML tedavisinde antiangiogenesis yerini almaya başlamıştır. Alman çalışmasında (58) talidomide'in AML olgularında hemotolojik düzelme sağlıya bileceği rapor edilirken, bir başka 91 hastalık çalışmada talidomidin kombine tedavilerle birlikte kullanılmasının ek bir avantaj getirmediği rapor edilmektedir (59). Ancak

bazı yeni antiangiogenetik ilaçlardan özellikle SU5416'dan (hem VEGFR hemde SCFR blokörü olması nedeniyle) ümit verici sonuçlar beklenmektedir.

Lösemik hücre yüzeyine direk bağlanan ilaçlar
Yeni geliştirilen tedavilerin başında AML hücrelerine spesifik olarak bağlanan yeni ajanlar gelmekte olup bu alanda şu an popüler iki grup ajan vardır

1- Antikor tabiatındaki ajanlar (Humanize edilmiş fare antikorları yapısında)

A. Anti-CD33 antikorları:

- i. CMA767, antraksilin antibiotik olan calicheamicin ile kombine edilerek hazırlanmış olan anti CD33 antikoru olup, gemtuzumab ozogamicin(Myelotarg) adı ile anılmaktadır.
- ii. HuM195'in radyoaktif parçacıklarla (I131, Y90 ve Bi213) kombine edilmiş 3 ayrı tipi bulunmaktadır.

B. Anti-CD45 antikorlarının bugün için I131 ile kombine şekli mevcuttur.

2- Sitoksin-toksin füzyon proteinleri:

- A. GM-CSF+ difteri toksini füzyon proteinleri
- B. IL-3+difteri toksini füzyon proteinleri

Gemtuzumab ozogamicin (GO): Bugün en çok çalışılan anti-lösemik hücre antikoru olup, FDA'dan 60 yaş üstü 1. relapsta kullanım izni almıştır. 142 hastalık 1. relaps CD33 (+) AML olgularında yapılan faz II çalışmada, GO 9mg/m² 1 ve 14. günler verildiğinde CR oranlarının erken relaps olgularında %28 geç relaps olgularında %32 olduğu saptanmıştır(ortalama CR %30) (607). Burada dikkati çeken bir nokta GO'nin etkinliğinin CR süresinden bağımsız olmasıdır. Bu rakamlar multivariate analizle Ara-C içeren (FLAG vb) rejimlerle karşılaştırıldığında ise erken relaps yapan olgularda GO tedavisinin daha başarılı olduğunu ancak geç relaps yapan olgularda etkisinin Ara-C içeren rejimlerden daha kötü olduğu gözlenmiştir (tablo 4) (49). Bu çalışmadan yapılan bir başka subgrup analizinde ise 65 yaş üstü olgularda sonuçların Ara-C içeren rejimlerden daha iyi olabileceği görülmüştür. Bu verilere dayanarak GO tedavisinin yaşlı ve erken relaps olgularında daha başarılı olabileceği sonucu rapor edilmiştir (34). Refrakter-relaps AML olgularında yapılan bir başka çok merkezli çalışmada da 104 olgu iki hafta ara ile 3 kez

9mg/m² GO tedavisine alınmış ve etkinlik analizleri daha önce Ara-C+Mitoxantron uygulanmış 22 olgu ile karşılaştırılmış (historical control). Yaşam analizlerinde bir fark bulunamazken tedavilere bağlı komplikasyonların daha az, yatış sürelerinin daha kısa olduğu rapor edilmiştir (61). Yayımlanan bir başka analizde ise kök hücre naklinden sonra relaps yapan 8 hastaya GO uygulanmasının %25 oranında cevap doğurabildiği rapor edilmiştir (62). Refrakter-relaps olmayan 65 yaş üstü yeni AML olgularında yapılan bir çalışmada ise GO tedavisinin Ara-C içeren bir rejimle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 65 yaş üstü yeni 51 AML/MDS olgusuna GO (9mg/m² 1. ve 8. gün) ± IL-11 (15µg/gün 3-28 gün arasında) uygulanmış ve sonuçlar, eski (historical Control) çalışma verilerinden benzer özellikleri bulunarak seçilen 31 Idarubicin + Ara-C (IA) tedavisi alan hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır (637). Bu çalışmada CR oranlarının IA kolunda %48 iken, GO kolunda çok daha düşük olarak ortalama %22 (IL11 +GO grubunda %36 yalnız GO grubunda %8) olduğu saptanmıştır. Ancak iki grup arasındaki farklılıklarda göz önüne alınarak yaşam analizleri yapıldığında, sonuçların GO grubunda daha iyi olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte araştırmacılar 65 yaş üstü yeni AML olgularında GO'nin ilk indüksiyon tedavisi olarak kullanımının tartışılabilir olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada dikkat çeken bir noktada IL-11'in CR oranlarını belirlemede bağımsız değişken olarak ortaya çıkmasıdır (63). Yeni akut promyelositik lösemide yapılan bir çalışmada da OG+ATRA tedavisinin tek başına ATRA tedavisine göre sitogenetik remisyonu daha fazla indükleyebileceği ancak CR oranlarında ATRA ile OG+ATRA arasında fark olmadığı rapor edilmiştir (34). GO tedavisinde bilinmesi gereken bazı önemli yan etkileri vardır ki bunların başında hepatoksite gelmektedir. Araştırmalarda veno-oklusiv hastalığın(VOD) sık görülebileceği bildirilmektedir. GO tedavisinin %3-12 gibi oranlarda VOD neden olabileceği bildirilmektedir (34). Ancak kök hücre transplantları sonrası yapılan OG uygulamalarının VOD için tek başına belirleyici olmadığı rapor edilmiştir (62). Ayrıca APL olgularında yapılan OG uygulamalarında VOD rapor edilmemiştir (34). OG tedavisinin bir başka önemli problemi de çoklu ilaç direncinden sorumlu olan Pgp ekspresyonunu lösemik blastlar üzerinde artırması ve bunun tedaviye yanıtızlık ile korele olmasıdır (53). Buda gelecekte Cs-A ile kombine kullanımının daha etkili sonuçlar verebileceğini telkin etmektedir.

Tablo 5. relaps yapmış olgularda GO etkinliğinin Ara-C içeren rejimlerle karşılaştırılması⁴⁹

Tedavi rejimleri	1.Cr süresi 3ay-<1 sene olan olgularda CR oranları*	1.Cr süresi >1 sene olan olguların CR oranları
Ara-C içeren rejimler	%20	%63
Myelotarg (GO)	%28	%32

*: Burada kullanılan CR oranı içine klasik CR tanımlamasına (blast seviyesinin %5'in altına inmesi, nötrofil sayısının 1500/μL, Hb 9gr/dl'nin üstüne ve Platelet seviyelerin 100.000/μL'nin üstüne çıkması) giren hastalar ile CR tanımlamasındaki şartları yerine getiren ama platelet seviyesi 100.000/μL altında olan ancak transfüzyon ihtiyacı kalmayan olgularda dahil edilmiştir

Mevcut bu verilerin özeti yapılsa şimdilik GO'nin erken relaps yapan ve/veya yüksek doz kemoterapiyi tolere edemeyecek yaşlı olgularda etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Halen değişik kombinasyon tedavilerinde, genç hastalarda idame tedavilerinde, ve pretransplant tümör yükünün azaltılması amacıyla ve özellikle cyclosporin-A ile kombinasyonunu içeren bir dizi çalışma devam etmektedir.

HuM195 ve Anti CD45: Bir anti-CD33 antikoru olan HuM195 radyo aktif parçacıklarla (yitrium⁹⁰, bizmut²¹³, iyot¹³¹) kombine edilerek tedavilerde kullanıma girmiştir. Özellikle I131 ile konjugatı APL'li olgularda çalışılmış klasik ATRA+idarubicin tedavisine Hu195 eklenmesinin hematolojik, sitogenetik CR oranlarını artırdığı, yaşam analizlerini olumlu etkilediği ve indüksiyon sonrası gerekli 2. konsolidasyon kürünü tek küre indirebileceği rapor edilmektedir (64). Relaps yapmış APL olgularında ise CR sağlayabileceği rapor edilmiştir. Hu195'in Bizmut 231 konjugatının ise relaps-refrakter ve transpalant sonrası relaps AML olgularında faz I çalışması devam etmekte olup özellikle minimal rezidual hastalığın ve mikro metastazların kontrolünde umut verici durmaktadır (64). Anti-CD45 antikorunun I¹³¹ ile konjugatı ise transplant öncesi hazırlık rejimlerinde çalışılmaktadır (49).

GM-SCF, IL-3 + diğeri toksini füzyon proteinleri: AML hücrelerinin yüksek oranda GM-CSF reseptörü taşıması nedeniyle üretilen bu ajanlar kliniğe girmiş ve faz bir çalışma sonuçları yayınlanmaya başlamıştır. Rezistan ve relaps yapmış olgularda bu ilaçların bazı olgularda yüksek dozlarda cevap oluşturabileceği rapor edilmektedir (34).

İmmünoterapi: Kök hücre naklinin tedavi programlarına girmesinden bu yana graft versus host hastalığının tanımlanması (GVHD), takiben graft versus löseminin (GVL) bize öğrettikleri, lösemi tedavisinde tümöre spesifik aktif immünizasyonun ve/veya adaptif immünoterapinin yeni tedavi stratejileri içine girmesine neden olmuştur. Lösemide immünoterapi uygulamalarını 3 başlıkta özetlemek mümkündür:

- 1- T hücre tedavileri
- 2- Aşılama programları
- 3- Sistemik immün modülasyon

T hücre tedavilerinin ilk uygulamaya giren şekli donör lenfosit infüzyonları(DLI) olup DLI ile refrakter olgularda %20 oranında remisyonun indüklenmesi mümkün olmaktadır (32). Ancak bugün refrakter-relaps AML olgularında GVL etkinliğinin, GVHD oranını artırmadan, yükseltilebilmesi amacıyla DLI'da sadece lösemik hücrelerde eksprese edilen minör doku uygunluk (histocompatibility) antijenlerine karşı spesifikleşmiş T-lenfositlerin çoğaltılarak, DLI amaçlı kullanımına çalışılmaktadır (65). Diğer T hücre tedavileri arasında ise tümöre spesifik antijenleri tanıyan otolog veya allojenik T-lenfositlerin üretimi yapılmaktadır. Bu amaçla Bcr-abl, DEK-can gibi mutasyonel antijenlerle; PR3(proteinaz 3 nötrofilik granül proteini olup lösemi hücrelerince yüksek oranda eksprese edilmektedir),WT1(Wilm's tümör geninin kodladığı transkripsiyon faktörü olup AML ve KML olgularında yüksek oranlarda eksprese edilmektedir) gibi doğal antijenler kullanılmaktadır (49,53).

Aşılama programlarında ise bugün 4 ayrı yöntem kullanılmaktadır.

a- Sitokin üreten inaktif tümör hücreleri ile aşılama: Tümör hücresinin içine bir sitokin geni sokularak immünojen hale getirilmekte ve antijen prezente edici sistemini (APS) sitokin salgısı ile harekete geçirmesi sağlanmaktadır,

b- Tümör hücre lizatları ile aşılama: Tümör hücre lizatları, direk hastaya verilebildiği gibi, remisyon döneminde hastadan alınan mononükleer hücreler GM-CSF + IL-4 aracılığı ile dendritik hücreye (DH) çevrilmekte ve oluşturulan yeni DH, tümör hücre lizatları ile yüklenerek otolog T lenfosit proliferasyonunu sağlamak üzere exvivo veya invivo kullanılmaktadır.

c- Lösemik hücrelerin dendritik hücreye diferansiasyonu: Lösemi hücreleri exvivo ortamda uygun sitokin desteği ile DH haline çevrilebilmekte ve direk aşılama programlarında kullanılabilmektedir66.

d- Spesifik antijenlerle aşılama: T-hücre tedavilerinde kullanılan spesifik antijenler (Bcr-abl, DEK-can, PR3, WT1) otolog DH yüklenmesinde kullanılarak DH'nin bu antijenleri exvivo veya invivo T-lenfosit serisini uyarması planlanmaktadır.

Bugün aşılama programları post kemoterapi ve özellikle post transplant dönemlerde kullanılmaktadır. Özellikle otolog transplantlardan sonra uygulanan GM-CSF sekrete eden tümör hücresi aşılama programlarının relaps riskini azaltabileceği düşünülmektedir (49,53).

Sistemik immün modülasyon: T hücre cevabının ve APS aktivasyonunun invivo, sistemik olarak yapılmasında en çok kullanılan sitokinler Flt-3 liganı, IL-2, IL-12, IL-15 ve interferon alfa (IFN)'dır. Kolb ve ark 1993'de DLI'larının etkinliğinin IFN ile artırılabilirliğini rapor etmesinden sonra IFN klinik çalışmalarda yerini almaya başlamıştır. Relaps yapmış olgularda post transplant rejimlerde GVHD ve dolayısıyla GVL etkisini indüklemek için kullanıldığında özellikle KML ve daha orta dercede de AML'de yaşam analizlerine olumlu etki yaptığı rapor edilmiştir (68,69). Ancak MRC-11 çalışmasında yaşlı hastalarda remisyon indüksiyonundan sonra idame tedavide kullanılmasının bir üstünlük getirmediği rapor edilmektedir (70). Burada çok çalışılan bir diğer ajanda IL-2 olup lymphokine activated killer hücre tedavisinde (LAK) (71) ve Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) (72) tedavilerinde ki etkisi tanımlandıktan sonra refrakter ve relaps AML tedavisinde bazı vakalarda remisyonu indükleyebileceği 2. CR sağlanmış olgularda da hastalıksız yaşam süresini uzatabileceği rapor edilmiştir (73,74). Ancak daha sonra yayınlanan raporlarda gerek monoterapi olarak relaps yapan ve refrakter AML olgularında CR indüklemeye (75) gerekse, otolog transplant sonrası kullanımının hastalıksız yaşam sürelerine ve total yaşam süresine (76) etkili olmadığı bildirilmektedir. Ülkemizde de Ankara Üniversitesi Tıp fakültesinde refrakter, relaps yapmış olgularda EMA rejimi sonrası IL-2 uygulamasının etkisi çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışma ile test edilmekte olup Dr.Muhit Özcan ile yapılan özel görüşmede verilerin henüz analiz edecek düzeye

gelmediği öğrenilmiştir.

Ekstramedüller relapslar

Relapsların %90'ından fazlası kemik iliğinde veya kemik iliği ile birlikte diğer organlarda meydana gelir. Ancak rapor edilmiş izole ekstramedüller relapsların sayısı oldukça azdır ve buda bu tablonun tedavisinde bir protokol oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. İzole ekstramedüller relapsların çoğu cilt, lenf nodları, göz,orbita, santral sinir sistemi ve testis oluşturmaktadır. Bugün için uygulanan tedavi kemoterapiyi takiben lokal radyoterapiyi içermekte olup post transplant DLI'larında etkili olabilmektedir (32). Bu alanda çalışılmakta olan bir başka ajanda anti-CD33 antikoru vardır.

Sonuç

AML tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen olguların önemli bir kısmı hala ilk bir sene içinde relaps olmaktadır. Relaps-refrakter AML'de kesinleşen tedavi ise remisyon indüksiyonu için çoklu ilaç direncini aşan kombinasyonlar ile yüksek doz tedavi ve takiben allogeneik transplantasyonlar veya relaps riskine rağmen otolog transplant rejimleridir. Kök hücre naklini takibinde immünomodülatuar tedavi, özellikle allojenik transplantlar sonrası ve transplant sonrası relapslarda CR'nu takiben DLI yapılması gereken tedavi rejimleri arasındadır. Gelecekte önümüzde duran yeni ilaçlarla, kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin artırılması, özellikle tümör hücrelerine spesifik moleküler hedeflerin vurulması ve antikor tedavileri önemli yer bulacak, takibinde immünomodülasyon çalışmaları tartışmaların odak noktasını oluşturacak gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stevens RF, et al. Marked improvement in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute myeloid leukemia: results of MRC AML10 trial. B J Haematol. 1998; 101:130-140.
2. Burnett AK, et al. Randomise 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; 351:700-707.
3. Vignetti M, et al. Probability of long term disease free survival of acute myeloid leukemia patients after first relapse. Annals of Oncol.1996; 7:933-938.
4. Webb DKH, et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy in the MRC AML 10 trial. Leukemia .1999; 13:25-31.

5. Martinez-Climent JA, et al. Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia*.1995; 9:95-101.
6. Keating MJ, et al. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia*. 1988; 2:403-412.
7. Keatin S, et al. Prognostic factors of patients with acute myeloid leukemia allografted in first complete remission: an analysis of EORTC-GIMEMA AML 8A trial. The EORTC-GIMEMA Leukemia Cooperative Groups. *BMT*. 1996; 17:993-1001.
8. Stahnke K, et al. Duration of first remission predicts remission rates and long term survival in children with relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1998; 12:1534-1538.
9. San-Miguel JF, et al. Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for predicting relapse in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 1997; 90:2465-2470.
10. Wood P, et al. P-glycoprotein expression on acute myeloid leukemia blast cells at diagnosis predicts response to chemotherapy and survival. *B J Haematol*. 1994; 87:509-514.
11. Estey E, et al. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1996; 88:756-60.
12. Bosi A, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia : multicenter study from the Gruppo Italiano di Midello Osseo. *Leukemia*. 1997; 11:420-424.
13. Stanisic S, Kalaycio M. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002; 2:287-95.
14. Burnet AK, 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.
15. Herzig RH, 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.
16. Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000; 14:476-479.
17. Bassan R, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicin 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.
18. Carella AM, et al. Treatment of poor risk acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF(flag regimen): a single study. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:295-303.
19. Jackson GH, 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.
20. Ratip S, et al. Effectiveness of FLAG chemotherapy in refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Turk. J. Haematol*. 2001; 18:53-58.
21. Webb HK. Treatment of relapsed AML in children. *B J Haematol*. 1999; 104:420-426.
22. De la Rubia J, et al. FLAG-IDA regimen in treatment of patients with high risk myeloid malignancies. *Leukemia Research* 2002; 1490:1-6.
23. Fleishhack G, et al. IDA-FLAG, an effective remission-induction 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.
24. Hanel M, et al. MITO-FLAG as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie*. 2001; 24:356-360.
25. Steinmetz HT, et al. Phase II trial of Ida-Flag for treatment of refractory, relapsed and secondary AML. *Ann Hematol*. 1998; 78:418-425.
26. Yalman N., et al. Flag-IDA for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *T J Pediatr*. 2000; 42:198-204.
27. Thomas X., 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.
28. Liu Yin JA., et al. Comparison of sequential versus standard chemotherapy as reinduction treatment with or without cyclosporine, in refractory / relapsed acute myeloid leukemia: results of the UK MRC AML-R trial. *B J Haematol*. 2001; 113:713-726.
29. Karanes C, 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. *Leukemia Research*. 1999; 23:784-794.
30. Tavernier T., et al. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: Prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leukemia Research*. 2002; 1576:1-10.
31. Keating MJ, et al. A strategy for evaluation of new treatments in untreated patients :application to a clinical trial of AMSA for acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:10-21.
32. Webb KH. Management of relapsed acute myeloid leukemia. *B J Haem*. 1999; 106:851-859.
33. Özcan M, et al. Nüks ve dirençli akut lösemilerde arıdışık sitozin arabinosit, mitoksantron ve etaposid (EMA) uygulaması ilk sonuçlar. XIV. Ulusal Hematoloji Kongresi S41: 1996.
34. Estey EH. New drugs for therapy of AML. *Leukemia* 2002; 16:306-309.
35. Baer MR, et al. Phase III study of PSC-833 modulation of MDR in previously untreated acute myeloid leukemia patients >60 years. (CALGB 9720). *Blood*. 1999; 94(suppl.1):383a(abstr).

36. Visani G, et al. Combined action of Valdospar, a novel MDR reversing agent, with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in poor prognosis acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2001; 15:764-771.
37. List AF, et al. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor risk acute myeloid leukemia: a SWOG study. *Blood*. 2000; 98:3212-3220.
38. Bassan R, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicin and multidrug resistance reversal by short course CsA, sequential acute leukemia. *Haematologica*. 2002; 87:257-263.
39. Giles FJ, et al. Phase II study of troxacitabine, a novel diaxolane nucleoside analog, in patients with refractory leukemia. *J Clin Oncol*. 2002; 20:656-664.
40. Giles FJ. Troxacitabine based therapy of refractory leukemia. *Expert Rev Anticancer*. 2002; 2:261-266.
41. Cortes J, et al. Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000; 36:479-484.
42. Vey N, et al. Combination of topotecan with cytarabine or etoposide in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: Results of randomized Phase I/II study. *Invest New Drugs*. 1999; 17:89-95.
43. Lee ST, et al. Idarubicin, cytarabine, and topotecan in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia and high risk MDS. *AJH*. 2001; 68:237-245.
44. Cortes J, et al. High dose liposomal daunorubicin and high dose cytarabine combination in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92:7-14.
45. Fassas A, et al. Safety and early efficacy assessment of liposomal daunorubicin (Daunoxome) in adult refractory or relapsed acute myeloblastic leukemia: a Phase I-II study. *B J Haem*. 2002; 116:308-315.
46. Willemze R, et al. Preliminary results with 5-aza-2-deoxycytidine (DAC) containing chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute leukemia. The EORTC leukemia cooperative group. *Leukemia*. 1993; 7(suppl):49-50.
47. Willemze R, et al. A randomized phase II study on the effects of 5-aza-2-deoxycytidine (DAC) combined with either amsacrin or idarubicin in patients with relapsed acute leukemia. The EORTC leukemia cooperative group phase II study (06893). *Leukemia*. 1997; 11(suppl):S24-27.
48. Kantarjian HM, et al. Results of decitabine therapy in accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1997; 11:1617-1620.
49. Gorin NC, et al. New developments in the therapy of acute myelocytic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program-Review)*. 2000; 69-89.
50. Fröhlig S, et al. Chemotherapy and ATRA in patients >60 years with acute myeloid leukemia: Treatment trial AML HD98-B. *Ann Hematol* 2001; 80(suppl II):S18(abstrct).
51. Belhabri A, et al. ATRA in combination with intermediate dose cytarabine and idarubicin in patients relapsed or refractory non promyelocytic acute myeloid leukemia: a phase II randomized trial. *Hematology J*. 2002; 3:49-55.
52. Bell BA, et al. A phase II study of Homoharringtonine for the treatment of children with refractory or recurrent acute myelogenous leukemia. A pediatric group study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:103-107.
53. Appelbaum FR, et al. Acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program-Review)*. 2001; 62-86.
54. Mesters RM, et al. Stable remission after administration of the receptor tyrosine kinase inhibitor SU5416 in a patient with refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001; 98:241-243.
55. Karp JE, et al. Clinical and biologic activity of farnesyl transferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase I clinical-laboratory correlative trial. *Blood*. 2001; 97:3361-3369.
56. Padro T, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1995; 85:2637-2644.
57. Aguayo A, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1991; 94:3717-3721.
58. Steins M, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2002; 99:834-839.
59. Estey E, et al. Addition thalidomide to chemotherapy did not increase remission rate in poor prognosis AML/MDS. *Blood* 2000; 96:323a.
60. Sievers EL, et al. Efficacy and safety of Gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive Acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3244-3254.
61. Lang K, et al. Outcomes in patients treated with gemtuzumab ozogamicin for relapsed acute myelogenous leukemia. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002; 59:941-948.
62. Cohen AD, et al. Gemtuzumab ozogamicin monotherapy for relapsed after hematopoietic stem cell transplant: efficacy and incidence of hepatic veno-occlusive disease. *BMT*. 2002; 30:23-28.
63. Estey EH, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age older with untreated acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high dose cytosine arabinoside. *Blood*. 2002; 99:4343-4349.
64. Jucic JG. Antibody therapy for residual disease in acute myelogenous leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001; 38:37-45.
65. Mutis T, et al. Feasibility of immunotherapy of relapsed leukemia with ex vivo-generated cytotoxic T lymphocytes specific for hematopoietic system restricted minor histocompatibility antigens. *Blood*. 1999; 93:2336-2341.
66. Choudhury BA, et al. Dendritic cells derived in vitro from acute myelogenous leukemia cells stimulate autologous, antileukemic T cell responses. *Blood*. 1999; 93:780-786.

67. Kolb HJ, et al. Adoptive immunotherapy in human and canine chimeras: the role of interferon alpha. *Seminars in Hematology*. 1993; 30:37-39.
68. Singhal S, et al. Long term follow-up of relapsed acute leukemia treated with immunotherapy after allogeneic transplantation: The inseparability of GVHD and GVL, and the problem of extramedullary relapse. *Leuk Lymphoma*. 1999; 32:505-12.
69. Grigg A, et al. Chemotherapy and granulocyte colony stimulating factor-mobilized blood cell infusion followed by interferon alpha for relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med J*. 2001; 31:15-22.
70. Goldstone AH, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia in older patients :the results of MRC AML-11 trial. *Blood*. 2001; 98:1302-1311.
71. Rosenberg SA, et al. Observation on systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985; 313:1465-1492.
72. Palmer PA, et al. Continuous infusion of recombinant interleukin-2 with or without autologous lymphokine activated killer cells for the treatment of advanced renal carcinoma. *Eur J Cancer*. 1992; 28:1038-1044.
73. Meloni G, et al. Interleukin-2 for the treatment of advanced acute myelogenous leukemia patients with limited disease: update experience with 20 cases. *Leuk lymphoma*. 1996; 21:429-435.
74. Meloni G, et al. Interleukin-2 therapy in relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer J Sci Am*. 1997; 3(suppl1):43-47.
75. Maraninchi D, et al. A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1998; 31:343-349.
76. Blaise D, et al. Randomized study of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Eur Cytokine Netw*. 2000; 1:91-98.