

Erişkin Refrakter ve Erken Relaps Akut Lösemilerde Yeni Kemoterapi Yaklaşımları

Orhan Seyfi ŞARDAŞ*

Osman İLHAN*

Hamdi AKAN*

Önder ARSLAN**

Erişkinlerde akut lösemilerin %15-20'sini oluşturan Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) indüksiyon tedavisi ile %70-80 remisyon sağlanabilmekte ve bunların %40'ında bir kısım vakalar nüks göstermekte, nüks sonrası reindüksiyon tedavisi ile remisyona giren vakalarda bile sürvi kısa olmaktadır. Erişkinlerde akut lösemilerin %80-85'ini oluşturan Akut Nonlenfoblastik Lösemide (ANLL) tek ajan sitozin arabinozid (ARA-C) kullanılarak %20-30 remisyon sağlanmaktadır. ARA-C'e antrasiklinlerin ilavesi ile bu oranlar %60-70'lere çıkmaktadır. Tedavideki ilerlemelere rağmen vakaların %70'i 9-16 ay içerisinde nüks etmektedir. İlk relapsta tam remisyona (TR) girme oranı aynı tedavi ajanları ile %30'dan az, daha sonraki relaplarda ise %10'dan azdır. Relaps sonrası uzun süreli yaşam ise %5'in altındadır (16). Tüm bu nedenlerden dolayı erken relaps ve refrakter akut lösemilerde yeni tedavi ajanları ve kombinasyonları bulmak gereklidir. Burada dikkat edilecek nokta; çapraz rezistans içermeyen, toksisitesini arttırmayan fakat sinerjistik etki gösteren kombinasyonların seçilmesi gerektiğidir.

Hangi vakaların refrakter ve erken relaps olarak kabul edilebileceği Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bugün refrakter ve relaps ANLL'lerde kullanılan tedavi ajan ve kombinasyonları Tablo 2'de görülmektedir.

Uygulanan tedaviler ile elde edilen cevabı değerlendirme kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tüm çalışmalarda sürvi tedavi başlangıcından itibaren, remisyonda kalma süresi ise TR elde edilmesinden relapsa kadar geçen süre olarak kabul edilmektedir.

Relaps ve refrakter akut lösemilerde kullanılan ajanların en önemlilerinden biri MİTOK-SANTRON (MİTOK)dur. MİTOK sentetik bir anthracenedion derivativesidir. Aktivitesi daha önce klinik çalışmalarda gösterilmiş, kardiotoksitesi düşük olan ancak DNA kırıklarına neden olabilen bir ajandır. MİTOK tek başına kullanıldığında akut relaps ve refrakter ANLL'de 20-40 TR sağlayabilmektedir. Buna ilişkin çalışmalar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tek başına veya diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında relaps ve refrakter akut lösemilerde etkili ajanlardan bir diğeri yüksek doz sitozin arabinoziddir (YD ARA-C). ARA-C riboz yerine arabinoz içeren anormal bir nükleotiddir. Primidin türevi doğal bir metabolit olan deoksisitidine yapıca benzer. Organizmada deoksisitidin kinaz enzimi ile aktif hale gelir. Bu enzime karşı sitidin nükleotid ile yarışarak deoksitidin nükleotid oluşmasını engeller. Bunun sonucu olarak DNA polimeraz oluşumu ve DNA sentezi durur. Buna

Tablo 1. Erken Relaps ve Refrakter Lösemi Kabul Edilme Kriterleri

1. 2 kür konvansiyonel TAD* tedavisine rağmen TR** elde edilemeyen vakalar,
2. TR'a girdikten sonra 6 ay içerisinde relaps gösteren vakalar,
3. 6 aydan daha sonra relaps göstermesine rağmen 1 kür reindüksiyon tedavisi ile TR elde edilemeyen vakalar,
4. 2. ve daha sonraki relapslar,
5. İdame tedavisi altındaki vakalarda ilk relaps.

* TAD: 6-tioguanin + Sitozin Arabinozid + Daunorubisin

** TR: Tam remisyon

* A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hast. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

** A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi İç Hastahkları A.B.D.

Tablo 2. Refrakter ve Relaps Akut Nonlenfoblastik Lösemilerde Kullanılan İlaçlar

ARA-C
 Sitarabisin + Daunorubisin
 Yüksek doz ARA-C + L-Asparaginaz
 Yüksek doz ARA-C + Daunorubisin
 Yüksek doz ARA-C + Amsakrin
 Mitoksantron
 Yüksek doz ARA-C + Mitoksantron
 Mitoksantron + Vepesid
 Aklosinomisin
 Sitarabin analogları
 Haringintonin
 Yüksek doz Methotreksat + L-Asparaginaz
 Piperazinedion
 Neokarsinostatın

Tablo 3. Akut Refrakter ve Relaps Lösemilerde Tedaviye Cevap Kriterleri

1. Tam remisyon: Normosellüler kemik iliğinde blast sayısının %5'in altında ve periferik kanda Hb > 10 gr/dl, granülosit > 1000mm³, trombosit > 1000mm³ olması.
2. Kısmi remisyon:
 - a) Kemik iliğinde blast sayısının %5'in altında olması fakat periferik kan tablosunun düzelmemesi,
 - b) Periferik kan tablosunun düzelmesine rağmen kemik iliğinde blast sayısının %5-25 olması.
3. Primer rezistans: Kemik iliğinde blast sayısının hiçbir zaman %10'un altına indirilememesi.
4. Sekonder rezistans: Tedavi ile kemik iliğindeki blast sayısının %10'nun altına indirilmesine rağmen daha sonra lösemik infiltrasyonun tekrarlaması ve yeniden remisyon elde edilememesi.
5. Erken ölüm: Tedavi başlangıcından sonraki ilk 2 haftadaki ölümler.
6. Aplastik ölüm: Tedavi başlangıcından 2 hafta sonraki %10'dan az blast içeren hiposellüler kemik iliği ile ölümler.

karşın hücrede ARA-C'nin deaktivasyonunu sağlayan enzimlerin çoğalması sellüler rezistansa yol açmaktadır. Ayrıca deoksitidilat deaminazlar plazma ve hücrelerdeki deoksitidin kinazı bloke ederek rezistans gelişmesini kolaylaştırırlar. Bu ilaca karşı rezistansı yenebilmek amacıyla YD ARA-C kullanılması önerilmiştir.

YD ARA-C'nin uygulanış şeklide bir takım özellikler göstermektedir. Tek başına yüksek doz-

Tablo 4. Refrakter ve Relaps Akut Nonlenfoblastik Lösemilerde Tek Ajan Mitoksantron İle elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Doz (mg/m ² /iv)	Süre (gün)	Cevap (%TR)
Prentice ve ark. (17)	10	5	24
Arlin ve ark. (1)	12	5	3

larda bolus tarzında verilmesinin, ilacın döneme spesifik olması ve çabuk inaktive edilmesinden dolayı lethal toksite oluşturmadığı gösterilmiştir. Uzun süreli infüzyonlarla daha etkin miyelosupresyon elde edilmektedir. Örneğin 600mgr/m²/iv ARA-C bolus tarzında uygulandığında belirgin miyelosupresyon oluşturmazken, aynı doz 24-48 saat infüzyonla verildiğinde belirgin Kİ'i supresyonu oluşturur. Bu nedenle çabuk proliferen olan dokular ilacın pik plazma konsantrasyonundan çok infüzyon süresinden etkilenirler. Bolus dozlar ile toksite görülmezken, uzun süreli artmış pik plazma konsantrasyonları rezistans hücreler üzerinde daha efektif olmaktadır (4).

YD ARA-C ile refrakter ve relaps ANLL'de TR oranları literatürde %20-80 arasında değişmektedir. Refrakter ve relaps tüm akut lösemilerde bu oranlar %8-56'dır (12). Refrakter ve relaps akut lösemilerde tek başına YD ARA-C kullanarak elde edilen sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Herzig ve ark. (12) yaptıkları çalışmada YD ARA-C ile tolere edilebilecek maksimum dozu ve tedavi süresini araştırmışlar ve 3gr m iv günde 2 kez x 6 günlük tedavi rejiminin en iyi yaklaşım olduğu kanısına varmışlar ve idame tedavisiz ortalama 4 (2-26) ay süren remisyon dönemi elde etmişlerdir. 6 günden daha kısa olan tedavi rejimleri ile daha düşük TR oranları elde etmişlerdir. Kantarjian ve ark. (15) ise yaptıkları çalışmalarında YD ARA-C ile ortalama 3(1-10) ay süren TR dönemi elde etmişler ve tedavi süresi ile TR oranları arasında bir ilişki bulmamışlardır. Örneğin 6 doz ve altında alanlarda TR %27 iken, 12 doz alanlarda TR %21 bulunmuştur. Farklı tedavi dozları alan hastalar rezistans açısından karşılaştırıldığında uzun süreli tedavi alan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen bu grupta erken ve aplastik ölüm oranları yüksek bulunmuştur. Daha önce konvansiyonel doz ARA-C'e

Tablo 5. Refrakter ve Relaps Akut Lösemilerde Tek Ajan YD ARA-C İle Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Doz(gr/m ² /iv/ günde 2 kez)	Süre (gün)	Cevap (%TR)
Her/igveark. (12)	3	6	51
Her/igveark. (12)	3	4	22
Kantarjian ve ark. (15)	3	6	24

duyarlı olanlarda %54 TR elde edilirken, olmayanlarda bu oran %17 olarak bulunmuştur. Hastalar hücre içi aktif metabolitler yönünden değerlendirildiğinde, hücre içi aktif metaboliti >75um olanlarda %44 TR sağlanırken, bu konsantrasyona ulaşamayan vakalarda bu oran %13 olarak bulunmuştur.

YD ARA-C yüksek TR oranları yanında başta SSS ve gastrointestinal sistem toksisiteyi olmak üzere birçok yan etkileride beraberinde getirmektedir.

Oftalmolojik toksisite Kantarjian'nın çalışmasında %46 oranında görülmüştür. Dozla ilgisi yoktur, ancak tedavi süresi uzadıkça toksisite oranı artmaktadır. Tedavi başlangıcından 4-8 gün sonra başlar, 4(2-9) gün sürer ve reversibildir. Kendini fotofobi ve konjonktivil ile belli eder. Histopatolojik olarak korneal hasar mevcuttur. Proflaktik steroidli göz damlaları toksisiteyi anlamlı ölçüde azaltırlar.

Jencralize eritem, makülopapüller, rash bül ve desquamasyonla karakterize deri lezyonları uzun süreli tedaviler ile ortaya çıkar. Tedavi başlangıcından 6 gün sonra başlayan bu deri lezyonlarından yapılan biyopsilerde vakuoler dejenerasyon, bazal epidermiste diskeratoz ve epidermiste lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır.

En ciddi yan etkilerden biri olan SSS toksisitesi tedavi süresinden çok doza bağlıdır. 36 gr/m²'nin üzerindeki dozlarda belirgindir. Kendisini serbral (kognitif bozukluk, kişilik bozukluğu, kalkülasyon yapamama, somnolans ve koma) veya serebellar (dizatri, disdiadokokinezi ve ataksi) sisteme ait semptomlarla gösterir. Tedavi başlangıcından 6-8 gün sonra başlar ve 3-7 gün içinde biter. Histopatolojik düzeyde purkinje hücre kaybı ve serebellumda Bergman glia proliferasyonu

Tablo 6. Refrakter ve Relaps Akut Nonlenfoblastik Lösemilerde YD ARA-C İçeren Kombinasyonlarla Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Kombinasyon	Cevap (%TR)
Walters ve ark. (19)	YD ARA-C + MİTOK	36
Hiddeman ve ark. (13)	YD ARA-C + MİTOK	53
Şardaş ve ark.(21)	YD ARA-C + MİTOK	50
Cappizi ve ark. (4)	YD ARA-C L-ASP*	40
Herzigve ark. (11)	YD ARA-C + DOX**	53
Zittoun ve ark. (22)	YD ARA-C + AMSA***	36

* L-ASP: L-Asparaginaz

** DOX: Doksurubisin

*** AMSA: Amsakrin

ile karakterlidir. Renal yetmezliği olan vakalarda daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (8).

GİS yan etkilerinden bulantı ve kusma hem doz hemde tedavi süresi ile ilgili bulunmamıştır. Diare her iki parametre ile de ilgili iken, hepatik disfonksiyon daha çok dozla ilgili bulunmuştur.

YD ARA-C tedavisi sırasında antilösemik etki özellikle tedavi süresi uzadıkça belirginleşmiş, dozla ilgili bulunmamıştır.

HLA 60 hücre serilerinde invitro olarak YD ARA-C + MİTOK'un sinerjistik etki gösterdiklerinin saptanmasından ve 100 kat daha fazla hücre öldürdüğüünün gösterilmesinden sonra gerek bu kombinasyon ve gerekse YD ARA-C'in katıldığı diğer kombinasyonlar klinik uygulamadaki yerlerini almaya başlamıştır. Relaps ve refrakter akut nonlenfoblastik lösemili hastalarda YD ARA-C'e çeşitli ajanların kombinasyonu ile elde edilen sonuçlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Walters ve ark. (19) 44 relaps ve refrakter ANLL vakasına 5mgr/m²/iv/1 saat infüzyon x 5 gün MİTOK + 3gr/m²/iv/2 saat infüzyon/günde 2 kez x 3 gün YD ARA-C vermişler ve %36 TR elde etmişlerdir. Hastaların %7'sinde erken ölüm ve %20'sinde aplastik ölüm olmak üzere toplam %27'lik erken mortalite saptanmıştır. Oldukça toksik olan bu kombinasyon için literatürde belirtilen tedaviye bağlı oortalite oranları %20-33 arasında değişmektedir. Konvansiyonel doz ARA-C ile bu oranlar %10-20'dir. Bu çalışmada tüm grup için sürvi 4(1-20) ay, TR elde edilenlerde ise 10 ay olarak bulunmuştur. Ortalama remisyonunda kalma süresi ise 8(1-16) aydır. Tek başına YD ARA-C

uygulanmasına göre pulmoner ve SSS toksitesinde belirgin azalma tesbit edilmiş, buna karşın diğer nonhematolojik toksistelerde fark gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada TR oranına etki eden en önemli faktörün 1. remisyona süresi olduğu belirtilmiştir. Primer rezistans gösteren veya daha önceki TR süresi < 12 ay olanlarda %17 TR sağlanırken, 12-18 ay olanlarda %45, >18 ay olanlarda ise TR oranı %69 olarak bulunmuştur. Başka bir deyişle ilk remisyona süresi uzun olan vakalar daha kolay remisyona girmektedirler. Hastaların daha önce aldıkları YD ARA-C tedavisinin remisyona oranına etki etmediği ayna çalışmada gösterilmiştir.

Hiddeman ve ark. (13) ise 3gr/rt/iv/ günde 2 kez 14 gün YD ARA-C + 12mgr/m²/iv 3-5. günler veya 10mgr/nT/iv 2-5. veya 2-6. günler MİTOK kullanarak relaps ve refrakter ANLL'de ortalama 4.5 ay devam eden %53 TR elde etmişlerdir. Aynı çalışmada ortalama sürvi ise 9 ay olarak bulunmuştur.

Bi/dc Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde yaptığımız refrakter ve erken relaps akut lösemili 12 hastayı içeren bir çalışmada, MİTOK 10mgr/m²/iv 2-5. günler + YD ARA-C 2gr/m²/iv/ günde 2 kez 14. günler kombine ederek ANLL'ii hast grubunda ortalama remisyona süresi 4.5 (2-10) ay olan %50 TR ve %25 KR elde ettik (21). Allojenik kemik iliği transplantasyonuna hazırlanan fakat blastik krize giren (ANLL tipi) kronik miyeloid lösemili hastamızda da halen 4 aydır devam etmekte olan TR elde ettik. Her hastamızda belirgin miyelosupresyon görülürken, bulantı, stomatit, diare ve hepatik disfonksiyon en çok karşılaştığımız nonhematolojik yan etkiler gözlemlendi.

YD-ARA-C + L-asparaginazın (L-ASP) in-vitro olarak sinerjizm gösterdiklerinin ve 10-100 kat daha fazla oranlarda rezistans çözdüklerinin belirlenmesinden sonra yapılan çalışmalarda bu kombinasyon ile refrakter ve relaps ANLL'ii hastayı içeren çalışmalarında YD ARA-C 3gr/m²/iv/günde 2 kez x 2 gün + L-ASP 6.000 IU/m²/iv (42.saat) uygulamışlardır. Bu çalışmada sadece YD ARA-C alan grupta %24 TR elde edilirken YD ARA-C + L-ASP alan grupta TR oranı %40 olarak bulunmuştur. 60 yaşın altındaki refrakter vakalarda bu oranlar kombine tedavi ile %54'e çıkmaktadır. Relaps vakalarda ise bu oran

Tablo 7. Refrakter ve Relaps Akut Nonlenfoblastik Lösemilerde Mitok + Etap Kombinasyonu İle Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Tedavi süresi (gün)	Doz (mgr/m ² /iv)		Cevap
		MİTOK	ETOP	
Mo ve ark. (14)	1-5	1-3	10	42.6
Ho ve ark. (14)	1-5	1-5	10	48.0
Sardaş ve ark.(21)	1-5	1-5	12	43.0

%37 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak refrakter ANLL vakalarında YD ARA-C + L-ASP daha etkili gibi gözükmemekte, TR oranlarını, remisyonda kalma sürelerini ve sürviyi arttırmaktadır.

Herzig ve ark. (11) YD ARA-C'e antrasiklinleri ilave ederek refrakter ve relaps ANLL'de remisyona oranlarını arttırmaya çalışmışlardır. Bu amaçla 3gr/m²/iv/günde 2 kez x 6 gün YD ARA-C'e, 30mgr/m²/iv 7-9. günler Daunorubisin eklemiş başına YD ARA-C alan grupta, buna ilave Daunorubisin alan grup karşılaştırıldığında, iki grup arasında TR oranları, remisyonda kalma süreleri ve nonhematolojik toksisite yönünden fark bulunmamıştır. Ancak başlangıçta konvansiyonel doz ARA-C'e rezistan olan vakalarda antrasiklin ilavesi TR oranlarını %20'lerden %56'lara çıkarmaktadır. Rezistan olmayanlarda bu kombinasyon bir fayda sağlamamıştır.

Ho ve ark. (14) 10mgr/m²/iv x 5 gün MİTOK + 100mgr/m²/iv x 3 gün ETOP vererek 61 hastayı içeren bir çalışmada %42.6 TR ve %11.5 KR elde etmişlerdir. Aynı çalışma grubunda ETOP 5 gün süre ile aynı dozda verildiğinde %48 TR, %12.2 KR elde edilmiştir. Remisyona süresi 4.7 ay (21 gün-14 ay), sürvi ise 8 ay (86 gün-20 ay) olarak bulunmuştur. Bizde kliniğimizde yaptığımız 10 refrakter ve relaps akut lösemili hasta grubunu içeren bir çalışmada, MİTOK 12mgr/m²/iv x 5 gün + ETOP 100 mgr/m²/iv x 5 gün rejimi ile ANLL'ii vakalarda % 43 TR, %28 KR elde ettik (21).

Aynı amaçla kullanılan bir diğer ajan AK-LARUBİSİN (AKLA) dir. AKLA DNA sentezinden çok RNA sentezini bloke etmesi nedeniyle mutajenite göstermez, ayrıca antrasiklinler ile çapraz rezistansı yoktur. AKLA tedavi edilmemiş ANLL olgularında tek başına kullanıldığında %35-

40 TR sağlarken refrakter ve relaps ANLL olgularında bu oranlar %15-20 olarak belirtilmiştir (18). Rowe ve ark. (18) 60mgr/m²/iv x 5 gün AKLA, 100mgr/mm²/iv x 5 gün ETOP ile kombine edilerek 35 refrakter ve relaps ANLL olgusunda %34 TR, %6 KR elde etmişlerdir. Bu çalışmada erken ölüm %29, tüm vakalar için sürvi 90 gün, remisyona elde edilen vakalar için 205 (166-545) gün ve remisyonda kalma süresi ise 99(33-455) gün olarak bulunmuştur.

Son zamanlarda İDARABUSİN (İDR) de aynı amaçla kullanılmaya başlanan bir antirasiklin derivativesidir. Daunorubisinin 4. pozisyonundaki metoksil grubunun uzaklaştırılması ile elde edilir. Daunorubisine göre 8 kat daha potent, kardiyotoksitesi daha az ve oral yoldan kullanılabilen bir ajandır. Refrakter ve relaps ANLL olgularında kullanılan İDR'e ait çalışmalar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Carella ve ark. (5) 25 relaps ve refrakter akut lösemili hastaya 8mgr/m²/iv 1-3 gün İDR vererek %20 TR, %32 KR elde etmişlerdir. Bu çalışmada TR oranları ANLL grubu için %18'dir. Daghestani ve ark. (7) relaps ve refrakter akut lösemili 52 hastada 10-15 mgr/m²/iv 1-3 gün İDR kullanarak ANLL'li hastalarda %18 TR sağlamışlar ve remisyonda kalma süresini ise 10 hafta olarak bulmuşlardır. Berman ve ark. (3) ise İDR'e konvansiyoncu doz ARA-C eklenmesinin TR oranlarında iyileşme sağlamadığını belirtmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada 8mgr/m²/iv 1-3 gün İDR, 1gr/m²/iv/günde 2 kez x 3 gün orta doz ARA-C ile kombine edildiğinde %60 TR, %115 KR elde edilmiş ve remisyonda kalma süresi ise 18(3-67) hafta olarak bulunmuştur. Bu yüksek remisyon oranları yanında yan etkiler oldukça düşük, erken ölüm oranında %115 olarak saptanmıştır (10).

Son zamanlarda bu alanda kullanılan en etkin ajanlardan biride AMSAKRİN (AMSA) dir. AMSA'nın total olarak 450 mgr/m²'den daha yüksek dozlarda kullanılması önerilmektedir. Literatürde relaps ve refrakter akut lösemiler için belirtilen TR oranlarının en yükseğine YD ARA-C + AMSA rejimi ile ulaşılmıştır ve verilen rakamlar %33-70 dolayındadır. Zittoun ve ark. (22) 65 vakalık bir çalışmada 3gr/m³/iv/günde 2 kez x 2 gün YD ARA-C + 90-120mgr/m²/iv x 5 gün AMSA vererek %36 TR elde etmişlerdir. Bu çalışmada %17 erken ölüm tesbit edilmiş, remisyonda kalma süresi ise 7(2-38) ay olarak bulunmuştur.

Tablo 8. Refrakter ve Relaps Akut Nonlenfoblastik Lösemilerde İDR İçeren Kombinasyonlar İle Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Kombinasyon	Cevap (%TR)
Carella ve ark. (5)	İDR	18
Daghestani ve ark. (7)	İDR	18
Berman ve ark. (3)	İDR + ARA-C	24
Harousseau ve ark. (10)	İDR + OD ARA-C*	60

Orta doz ARA-C

Relaps ve refrakter ALL için ise çalışmalar sınırlıdır. İlk indüksiyon tedavisi için kullanılan ajanlar genellikle remisyon sağlarlar. Prednizolon + Vinkristin tedavisine cevap vermeyen vakaların %50'sinde Tenoposid + ARA-C kombinasyonu etkili olmaktadır (6). Yüksek doz methotreksat, am-sakrin YD ARA-C, MİTOK veya İDR tek basma kullanıldığında %20 TR sağlayabilmektedir (6). Orta doz methotreksat 4- L-ASP kombinasyonu ile %30 TR elde edilmiştir. Arlin ve ark. (2) 36 relaps ve 4 refrakter ALL'li hasta grubunu içeren çalışmalarında, AMSA 200mgr/m²/iv x 3 gün + YD ARA-C 3gr/m²/iv/gün x 5 gün kombinasyonu ile relaps vakalarda %75 (27/36), refrakter vakalarda ise %50 (2/4) TR elde etmişlerdir. Specchia ve ark. (20) ise refrakter ve relaps ALL'li hastalarda MİTOK 12mgr/m²/iv 1-3 gün + ARA-C 200mgr/m²/iv 1-7 gün uygulayarak %50 TR sağlamışlardır. Carella ve ark. (5) 8mgr/m²/iv 1-3 gün İDR ile ALL grubunda %33 TR elde etmişlerdir. Daghestani ve ark. (7) ise 10-15 mgr/m²/iv 1-3 gün İDR ile 7 hafta süren %30 TR sağlamışlardır. Kantarjian ve ark. (15) ise yaptıkları çalışmada YD ARA-C ile ALL'li hasta grubunda %27 TR elde etmişlerdir. Bizde kliniğimizde yaptığımız MİTOK + YD ARA-C çalışmasında ALL'li hasta grubunda %33 TR elde ettik. MİTOK + ETOP alan 3 refrakter ve relaps ALL'li hastamızdan hiçbiri ise remisyona girmedi. Refrakter ve relaps akut ALL olgularında uygulanan tedavi protokolleri ve elde edilen sonuçlar ie Tablo 9'da özetlenmiştir.

Refrakter ve relaps akut lösemilerde TR elde edilmesinde etkili olan en önemli faktörler Tablo 10'da özetlenmiştir. Bunlar içerisinde en önemli faktör, tüm çalışmalarda belirtildiği üzere 1. remisyon süresidir (16).

Sonuç olarak refrakter ve relaps ANLL vakalarında YD ARA-C + MİTOK ve YD ARA-C ETOP kombinasyonlarının suportif bakımın çok

Tablo 9. Refrakter ve Relaps Akut Lenfoblastik Lösemilerde Uygulanan Tedavi Protokolleri ve Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma	Kombinasyon	Cevap (%TR)
Arlin ve ark. (2)	YD ARA-C + AMSA	75-50'
Specchia ve ark. (20)	MİTOK + ARA-C	50
Carella ve ark. (15)	İDR	33
Daghestani ve ark. (7)	İDR	30
Kantarjian ve ark. (15)	YD ARA-C	27
Şardaş ve ark. (21)	MİTOK + YD ARA-C	33

Relaps vakalarda %75, refrakter vakalarda %50.

iyi uygulandığı durumlarda etkili olduğu görülmektedir, fakat bu kombinasyonlardan hangisinin daha iyi olduğuna karar vermek için vakit erkendir. ALL

Tablo 10. Refrakter ve Relaps Akut Lösemilerde Tam Remisyon Oranına Etki Eden Faktörler

1. remisyon süresi,
2. 50 yaşın altında olmak,
3. Performans statüsü iyi olmak,
4. Bazı kromozom anomalileri, lö.kromozom inversiyonu t(8;21) t(15;17) diploid karyotip
5. Promiyelositik blast morfolojisi,
6. İlk kez relaps gösteren vakalar.

vakaları için çalışmalar az sayıda olmasına rağmen YD ARA-C + AMSA kombinasyonunun etkili olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arlin Z, Dukart G: PHase I-II traila of mitoxantrone in acute leukemia. Invest New Drugs 3:213-217,1985.
2. Arlin Z, Feldman E, Kempin S, et al: Amsacrine with high dose cytarabine is highly effective therapy for refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 72:433-435,1988.
3. Berman E, Raymond V, Daghestani A, et al: 4-Demethoxy daunorubicin (idarubicin) in combination with 1-B-D Arabinofuranosylcytosine in the treatment adults with relapsed or refractory acute leukemia. Cancer Res 49:477-481,1989.
4. Cappizi 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 6:499-508,1988.
5. Carella AM, Santini G, Martinengo M, et al: 4-Demethoxydaunorubicin (idarubicin) in refractory or relapsed acute leukemias. Cancer 55:1452-1454,1985.
6. Champlin R, Gale RP: Acute lymphoblastic leukemia: Recent advances in biology and therapy. Blood 73:2051-2066,1989.
7. Daghestani A, arlin Z, et al: Phase I and II clinical and pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in adult patients with acute leukemia. Cancer Res 45:1408-1412,1985.
8. Damon EL, Mass R, Linker AC, et al: The association between High dose Cytarabine neurotoxicity and renal insufficiency. J Clin Oncol 7:1563-1568,1989.
9. Gale RP, Foon KA: Acute lymphoblastic leukemia: Recent Advances in Therapy. Clin Haematol 15: 781-810,1986.
10. Harousseau JL, Reiffers J, Hurlteloup P, et al: Treatment of relapsed acute myeloid leukemia with idarubicin and intermediate-dose cytosine arabinoside. J Clin Oncol 7:45-49,1989.
11. Herzig RH, Lazarus HM, Steven N, et al: High dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 7:992-997,1985.
12. Herzig RH, Wolf SN; Lazarus HM; et al: High dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. Blood 62:361-369,1983.
13. Hiddeman W, Kreutzman H, Stroif K, et al: High dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: A highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. Blood 69:744-749,1987.
14. Ho AD; Lipp T, Ehninger G, et al: Mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia. An active and well-tolerated regimen. J Clin Oncol 6:213-217, 1988.
15. Kantarjian HM, Estey EH, Plunkett W, et al: Phase I-II clinical and pharmacologic studies ihgh dose cytosine arabinoside in refractory leukemia. Am J Med 81:387-394, 1986.
16. Keating MJ, Kantarjian HM; Smith TL, et al: Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 7(8): 1071-1080,1989.
17. Prentice HG: The role of mitoxantrone in the treatment of acute leukemia. Acta Haematol 78(suppl D): 136-138,1987.
18. Rowe JM, Chang AYC, Bennett JM: Aclacinomycin A and eEtoposide (VP-16-213): An effective regimen in previously treated patients with refractory acute myelogenous leukemia. Blood 71:992-996,1988.

19. Walters RS, Kantarjian HM, Keating MJ, et al: Mitoxantrone and high dose cytosine arabinoside in refractory acute myelogenous leukemia. *Cancer* 62:677-682, 1988.
20. Specchia O, Pavone V, Caballo S, et al: Mitoxantrone therapy in patients with refractory and relapsed acute lymphoid (ALL) and nonlymphoid (ANLL) leukemia. XXII. Congress of international Society of Hematology Book of Abstracts, Milano 1988.
21. Şardaş OS, Koç H, İlhan O, et al: Refrakter ve erken relaps gösteren akut lösemilerde mitoksantron + etoposid ve yüksek doz sitozin arabinosid + mitoksantron uygulamaları. XXI. Ulusal Hematoloji Kongresi ve I. Ulusal Kemoterapi Kongresi. İstanbul, Ekim 1989.
22. Zittoun Burry J, Stryckmans P et al: Amsacrine with High-Dose Cytarabine in acute leukemia. *Can Treat Rep* 69:1447-1448,1985.