

# Allojeneik Kök Hücre Nakli Sonrası Nüks Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Etoposid, Mitoksantron ve Sitarabin (EMA) Ardışık İntensif Kurtarma Kemoterapisi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Intensive Sequential Chemotherapy with Etoposide, Mitoxantrone and Ctarabine (EMA) as Salvage in Patients with Acute Myeloid Leukemia Relapsing After Allogeneic Stem Cell Transplantation a Retrospective Analysis

Ayla GÖKMEN<sup>1</sup>, Ender SOYDAN<sup>1</sup>, Zafer GÖKGÖZ<sup>1</sup>, Ozan ÖZKUMUR<sup>1</sup>, Şahika ŞEN<sup>1</sup>, Önder ARSLAN<sup>2</sup>, Muhit ÖZCAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında, hastalığa ve nakil öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişimle birlikte kök hücre nakli sonrası nüksler en önemli tedavi başarısızlığı sebebidir. Allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks AML hastalarında standart bir tedavi yaklaşımı olmayıp prognoz kötüdür. Allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks etmiş AML hastalarında remisyon sağlanabilmesi amacıyla kliniğimizde uygulanmış etoposid, mitoksantron ve sitarabin (EMA) intensif kemoterapi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Medicana International Ankara Hastanesi'nde allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks nedeniyle 2015-2018 yılları arasında hematoloji kliniğinde EMA ile kurtarma tedavisi verilmiş olan 16 yüksek riskli AML hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks olan 16 AML hastasından 7 (%43.7)'sinde tedavi sonrası tam remisyon elde edilmiştir. Tüm hastalarda grade 4 nötropeni ve trombositopeni, nötropenik ateş gözlenmiştir. Beş (%31.3) hasta tedavi sırasında enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Tam remisyon sağlanan yedi hastaya verici kaynaklı hücresel tedaviler ile devam edilmiş ve bu hastalarda bir yıllık toplam sağkalım %57 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Allojeneik kök hücre nakli sonrası hastaların bir kısmında verici hücre temelli tedaviler ile uzun süreli sağkalım sağlanabilir. Ancak tolere edebilecek hastalarda öncesinde sitoredüktif tedavi ile remisyon sağlanması sağkalımı olumlu etkileyebilir. Ardışık intensif EMA kemoterapi rejimi remisyon sağlamak için etkin bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut miyeloid lösemi; Allojeneik kök hücre nakli; Relaps; Kurtarma tedavisi; EMA

**Makale atfı:** Gökmen A, Soydan E, Gökgöz Z, Özkumur O, Şen Ş, Arslan Ö, Özcan M. Allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks akut miyeloid lösemi hastalarında etoposid, mitoksantron ve sitarabin (EMA) ardışık intensif kurtarma kemoterapisi sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi. LLM Dergi 2019;3(3):51-4.

## Yazışma Adresi

Doç. Dr. Ayla GÖKMEN

Medicana International Ankara Hastanesi,  
Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi,  
Ankara-Türkiye

Geliş: 12.11.2019 - Kabul: 29.11.2019

E-posta: ayla.akoz@hotmail.com

**ABSTRACT**

**Objective:** Disease relapse following allogeneic stem cell transplantation which depends on the type of the disease and the status at the time of procedure, remains the major cause of treatment failure in patients with acute myeloid leukemia (AML). The optimal treatment strategy for patients with AML relapsing after stem cell transplantation remains controversial and the prognosis is generally poor. We retrospectively analysed the efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) to achieve remission in patients with AML relapsing after allogeneic stem cell transplantation in our hematology department.

**Patients and Methods:** Sixteen AML patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation who were treated with EMA chemotherapy between 2015-2018 were analysed retrospectively.

**Results:** Complete remission was achieved in 7 (43.7%) of 16 patients. All patients suffered grade 4 neutropenia, thrombocytopenia and neutropenic fever. Five (31.3%) patients were died during treatment due to infection. Further treatment with donor cell based therapies was given in seven patients who achieved complete remission after EMA. One-year survival rates in responding patients was %57.

**Conclusion:** Long term survival can be achieved with donor cell based treatment strategy in patients with AML relapsing after stem cell transplantation. Induction of complete remission with cytoreductive therapy can influence the survival of patients who are suitable for intensive therapy. Intensive sequential EMA chemotherapy is an efficacious option to induce remission in these patients.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia; Allogeneic stem cell transplantation; Relapse; Salvage treatment; EMA

**GİRİŞ**

Allojeneik kök hücre nakli (KHN), özellikle orta ve yüksek riskli akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde uzun süreli sağkalım potansiyelinin yüksek olması ve günümüzde daha fazla vericiye ulaşılabilmesi sebebiyle önemi giderek artan bir tedavi yaklaşımıdır. Son yıllarda hazırlık tedavisinde, infeksiyonların monitörizasyonu ve tedavisinde, HLA testlerinde ve donör seçimindeki gelişmelere bağlı olarak KHN'de tedavi ilişkili ölüm oranlarında belirgin azalma sağlanmıştır. Ancak hastalığa ve nakil öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişimle birlikte KHN sonrası nüksler halen en önemli tedavi başarısızlığı sebebidir (1). Allojeneik KHN sonrası nüks AML hastalarında standart bir tedavi yaklaşımı olmayıp prognoz kötüdür (1,2). Donör lenfosit infüzyonu (DLI) ve ikinci allojeneik KHN gibi donör kaynaklı hücrel tedavi seçenekleri ile hastaların az bir kısmında uzun süreli sağkalım elde edilebilir (3). Verici kaynaklı hücrel tedaviler sonrası sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri tedavi öncesi hastalık durumudur (4-7).

Remisyon sağlanması amacıyla farklı merkezlerde farklı kurtarma tedavileri uygulanmaktadır. Allojeneik KHN sonrası nüks AML hastalarında remisyon sağlanabilmesi amacıyla kliniğimizde uygulanmış ardışık, etoposid, mitoksantron ve sitarabin (EMA) intensif kemoterapisi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

Medicana International Ankara Hastanesi'nde allojeneik KHN yapılan ve nakil sonrası nüks nedeniyle 2015-2018 yılları arasında hematoloji kliniğinde EMA ile kurtarma tedavisi verilmiş olan 16 yüksek riskli AML hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Medicana International Ankara Hastanesinden etik kurul onayı alındı (no: 2019-06, tarih: 21.11.2019).

EMA kemoterapi rejimi, mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> (1-3. gün infüzyon), etoposid 200 mg/m<sup>2</sup> (8-10. gün infüzyon), sitarabin 500 mg/m<sup>2</sup> (1-3. ve 8-10. gün infüzyon) olarak uygulandı. Granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kemoterapi bitimi 24 saat sonra 5 µg/kg dozunda başlandı.

İstatistiksel analizler için "Statistical Packages for the Social Sciences v25 (SPSS)" yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler "ortanca (median)", "minimum-maksimum" kullanılarak verildi. Primer sonlanım tam remisyon oranı ve toplam sağkalımdı. Remisyon değerlendirilmesi için kemik iliği aspirasyon, biyopsi ve akım sitometri incelemesi yapıldı. Toplam sağkalım nüks tanısı ile herhangi bir sebepten ölüm arasındaki süre olarak hesaplandı.

**BULGULAR**

Allojeneik KHN sonrası nüks olan dokuz erkek, yedi kadın olmak üzere 16 AML hastasında median yaş 48 (21-64)'dir. Dokuz hasta tam uyumlu aile içi vericiden, dört hasta tam uyumlu akraba dışı vericiden, üç hasta aile içi haploidentik vericiden KHN sonrası nüks olmuş hastalardır. On iki hasta allojenik KHN öncesi tam remisyonunda (TR1 ve TR2) iken, dört hasta aktif hastalık ile nakile alınmıştır. On hastada azaltılmış yoğunluklu hazırlık tedavisi, altı hastada miyeloablative hazırlık rejimi kullanılmıştır. KHN ve nüks arası median süre 214 gün (62-1138)'dür. Hastaların %50'sinde nakil sonrası remisyon süresi < 6 aydır.

EMA tedavisi sonrası 7 (%43.7) hastada tam remisyon elde edilmiştir. Beş (%31.3) hasta tedavi sırasında pansitopenik dönemde kaybedilmiş olup, ölüm nedenleri iki hastada kandidemi, bir hastada invaziv pulmoner aspergilloz ve iki hastada bakteriyel sepsistir. Bu hastalardan ikisinde uzamış pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde blast artışı olmadan belirgin hiposelüler kemik iliği saptanmıştır. Dört (%25) hastada tedaviye yanıt alınama-

miştir. Tüm hastalarda grade 4 nötropeni, trombositopeni ve nötropenik ateş gözlenmiştir. On (%62) hastada grade 2-3 akut graft versus host hastalığı (aGVHH) gelişmiş, tüm hastalarda kısa süreli steroid tedavisine yanıt alınmıştır.

EMA sonrası tam remisyona sağlanan yedi hastaya verici kaynaklı hücrel tedaviler ile devam edilmiştir. Üç hastaya tam remisyonda ikinci allojeneik KHN, bir hastaya sadece DLİ, iki hastaya azasitidin ve DLİ kombinasyonu, bir hastaya azasitidin-DLİ sonrası ikinci allojeneik KHN uygulanmıştır.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam sağkalım 247 gün (24-1410), bir yıllık toplam sağkalım %25 olarak saptanmıştır. Remisyona sağlanan yedi hasta değerlendirildiğinde bir yıllık toplam sağkalım %57'dir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

AMLde allojeneik KHN sonrası relapslar transplantasyon sonrası tedavi başarısızlığının en önemli nedeni olup, hastalığa ve nakil öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (1). Allojeneik KHN sonrası relaps AML hastalarının tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı olmayıp, rehber olabilecek randomize klinik çalışma olmaması nedeniyle çoğu öneri retrospektif çalışmalara dayanılarak yapılmıştır. Tedavi seçenekleri hastanın genel durumu, eşlik eden komorbiditeleri ve relaps sonrası sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. İntensif tedaviler için uygun olmayan hastalarda destek tedavisi ve palyatif düşük doz kemoterapiler, intensif tedavileri tolere edebilecek hastalarda uzun süreli sağkalımı sağlamaya yönelik kemoterapi ve graft versus lösemi (GVL) etkisini sağlayabilecek donör bazlı hücrel tedavi ile kombinasyon yaklaşımları tercih edilir (8).

Allojeneik KHN sonrası nüks AML hastalarında prognoz kötü olup, iki yıllık toplam sağkalım %20'nin altındadır (1). Allojeneik KHN sonrası yapılan çalışmalarda kemoterapinin tek başına etkisi sınırlıdır. Yoğun olmayan kemoterapiler sonrası %17, intensif kemoterapiler sonrası %27 oranında remisyona sağlanmakla birlikte tek başına kemoterapi ile remisyona süresi sınırlıdır (4). Kemoterapi sonrası remisyona elde edilen hastalar verici temelli hücrel tedavilerden daha fazla fayda görürler. İki yüz altmış üç hasta içeren geniş bir "European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)" çalışmasında en yüksek uzun süreli sağkalım oranı sitoredüktif tedavi ile remisyona sağlandıktan sonra yapılan DLİ ya da ikinci transplantasyon gibi verici hücre temelli konsolidasyon kombinasyonu ile elde edilmiştir (4). EMA ardışık intensif kemoterapi rejimi daha önce nakil yapılamamış relaps refrakter AML hastalarında etkinliği gösterilmiş bir kemoterapi rejimidir (9). Çalışmamızda EMA kemoterapisi ile nakil sonrası nüks hastalarda %43.7 oranında tam remisyona elde edilmiş olup, bu oran literatürde bildirilen oranlara göre nispeten yüksek bir orandır.

Ancak tedavi sırasında hastaların %31.3'ü tedaviye bağlı enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. EMA tedavisi sonrası hastaların %62'sinde aGVHH gözlenmiş olması, bu tedavinin antitümör etkinliği dışında GVL indükleyici etkisinin de olduğunu düşündürmektedir. Remisyona giren yedi hastanın tamamında uzun süreli remisyona sağlamak amacıyla DLİ ve/veya ikinci KHN ile devam edilmiştir. Verici kaynaklı hücrel tedaviler sonrası sağkalımı etkileyen en önemli faktörler tedavi öncesi hastalık durumu ve nakil sonrası remisyona süresidir (2,4-7,10-13). Çalışmamızdaki tüm hastaların %50'si, EMA ile remisyona sağlanan hastaların %57'si ilk altı ay içinde nüks olmuş kötü prognoza sahip hastalardır. DLİ ya da ikinci KHN yapılan remisyondaki hasta grubunda, kötü prognostik özelliklere sahip olmasına rağmen bir yıllık sağkalım %57 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, allojeneik KHN sonrası hastalarda uzun süreli sağkalım sağlamak amacıyla, verici hücre temelli tedaviler gereklidir. Ancak tolere edebilecek hastalarda öncesinde kemoterapi ile sitoredüksiyon sağlanması sağkalımı olumlu etkileyebilir. Ardışık intensif EMA kemoterapi rejimi sitoredüksiyon sağlamak için etkin bir tedavi seçeneği olabilir.

## ETİK KURUL ONAYI

Medicana International Ankara Hastanesinden etik kurul onayı alındı (no: 2019-06, tarih: 21.11.2019).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: AG, ES; Verilerin Toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin Yazımı: AG; Onaylama: Tüm yazarlar.

## KAYNAKLAR

1. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(1).
2. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhauser M, Finke J, Fassas A, et al; EBMT Acute Leukemia Working Party. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4938-45.
3. Craddock C, Slade D, De Santo C, Wheat R, Ferguson P, Hodgkinson A, et al. Combination lenalidomide and azacitidine: a novel salvage therapy in patients who relapse after allogeneic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37(7):580-8.

4. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, et al; Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(6):1599-606.
5. Hosing C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, Couriel D, Giralt S, et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:157-62.
6. Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang MJ, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:721-7.
7. Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, Finke J, Holler E, Tischer J, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:186-93.
8. Sauer T, Silling G, Groth C, Rosenow F, Krug U, Görlich D, et al. Treatment strategies in patients with AML or high risk myelodysplastic syndrome relapsed after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:485-92.
9. Thomas X, Elhamri M, Chelghoum Y, Reman O, Arnaud P, Raffoux E, et al. Intensive chemotherapy with mitoxantrone administered as a single injection in patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of the EMA 2000 trial. *Ann Hematol* 2005;84(6):376-82.
10. Christopheit M, Kuss O, Finke J, Bacher U, Beelen DW, Bornhauser M, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol* 2013;31:3259-71.
11. Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, Brand R, Mohty M, Dreger P, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease:retrospective analysis of outcome and predictive factors by EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1542-50.
12. Andreola G, Lapobin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow up of  $\geq 10$  years. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1508-12.
13. Lim ABM, Curley C, Fong CY, Bilmon I, Beligaswatte A, Purtill D, et al. Acute myeloid leukaemia relapsing after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and impact of initial therapy of relapse. *Intern Med J* 2018;48(3):276-85.