



# NÜKS/DİRENÇLİ AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

**Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ**

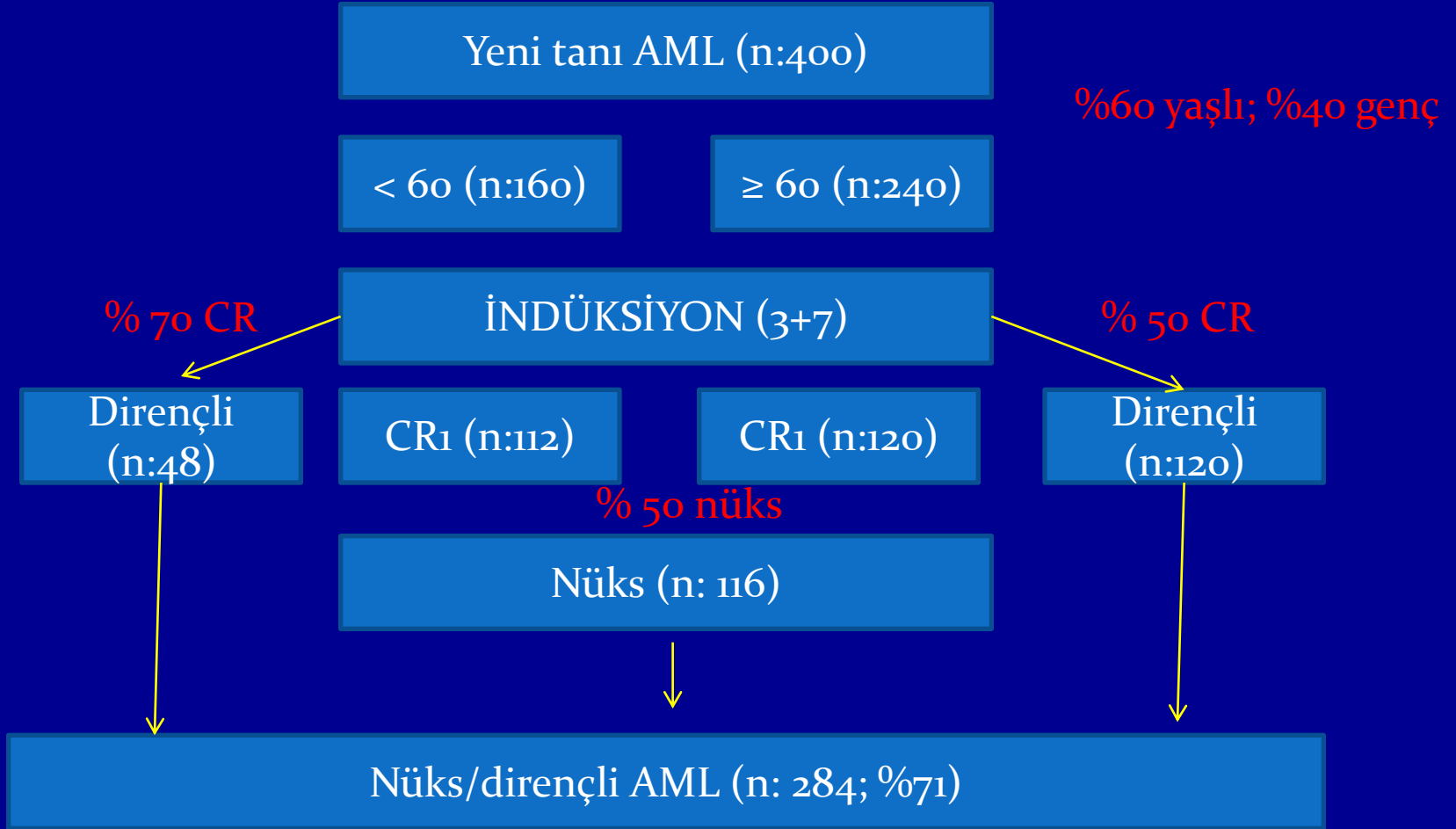
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Sorumlusu

# Nüks/dirençli hastalar AML olgularının büyük çoğunluğunu oluşturur





# AML-YANIT VE TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI TANIMLARI



KATEGORİ	TANIM
CR	Kİ blast < %5, Auer rod ve ekstramedüller hastalık yok ANC > 1000/μL, PLT > 100000/μL, ES transfüzyon ihtiyacı yok
CRi	CR ancak ANC < 1000/μL veya PLT < 100000/μL
Morfolojik lösemisiz durum	Kİ blast < %5, Auer rod ve ekstramedüller hstalık yok, hematolojik kriter gerekmez
Sitogenetik CR	Tanı anında anormal karyotip taşıyan CR/CRi sağlananlarda en az 20 metafazda normal karyotip
Moleküler CR	Standard tanımı yok. Moleküler hedefe göre değişir.
Dirençli hastalık	KT tamamlandıktan sonra ≥ 7 gün yaşayanlarda CR veya CRi sağlanamaması (çevre kanı veya Kİ örneğinde AML bulguları)
Aplazik ölüm	KT tamamlandıktan sonra ≥ 7 gün yaşayanlarda, ölümden önceki 7 gün içinde değerlendirilen Kİ'nde aplazi (+), lösemi (-)
Belirsiz	1. KT tamamlanmadan veya tamamlandıktan sonra < 7 günde ölenler 2. KT sonrası > 7 günde ölen, çevre kanında blast olmayan fakat Kİ değerlendirilmeyen
Morfolojik nüks	Tam remisyon sonrası çevre kanı veya Kİ'nde blastların belirmesi
Moleküler veya sitogenetik relaps	Moleküler veya sitogenetik anormalliğin tekrar belirmesi



# REMİSYON KARARI



- Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra genellikle 10-14. günde kemik iliği kontrolü yapılır.
- Bulgular:
  - Kİ Blast sayısı %5'den az
  - Kİ normosellüler
  - Lokosit sayısı ve formülü normal (nötrofil >1.000)
  - Hb/Htk normal
  - PLT >100.000
  - Hastalığa bağlı semptomlar kaybolmuşsa ve
  - SSS veya başka bir extramedüller infiltrasyona ait semptom ve bulgular yoksa

Hematolojik tam remisyonunda kabul edilir



# REMİSYON KARARI



- Morfolojik TR= transfüzyon bağımlı olmayan hasta
- Sitogenetik TR= Sitogenetik Normal
- Moleküler TR= Moleküler çalışmalar negatif (APL, Ph+AML için)
- Tam remisyon PLT= Hematolojik TR ancak  $PLT < 100.000$

# REMİSYON KARARI

- MRC çalışmalarında;
- %5'den az blastlı normosellüler Kİ ve
- sitogenetik anomalilerin olmaması

TR olarak değerlendirilir

*TR*

# REMİSYON KARARI

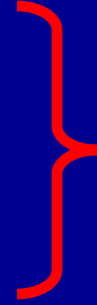
- NCI tedavi kriterleri
- Periferik kanda blast yokluğu ile birlikte nötrofil sayısının 1500/L, trombosit sayısının 100,000/L olması,
- Kemik iliği biyopside tüm serilerin tam maturasyonu ile birlikte blast oranının %5' in altında olması (28 gün devam etmesi)
- Ekstramedüller löseminin olmaması

TR olarak değerlendirilir

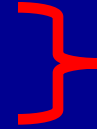
TR

# Yanıt kriterleri

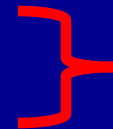
- TR 'nun birinci kriteri ile birlikte kemik iliğinde blast oranının %5-20 olması
- Ayrıca kemik iliği blast oranı %5 altında olmakla birlikte auer rodların ve anormal blast morfolojisinin olması
- Periferik kanda yeniden blastların izlenmesi veya kemik iliğinde %5' in üzerinde blast tesbit edilmesi
- Yukarıdaki kriterlerin hiçbirini karşılamayan hastalar



*PR*



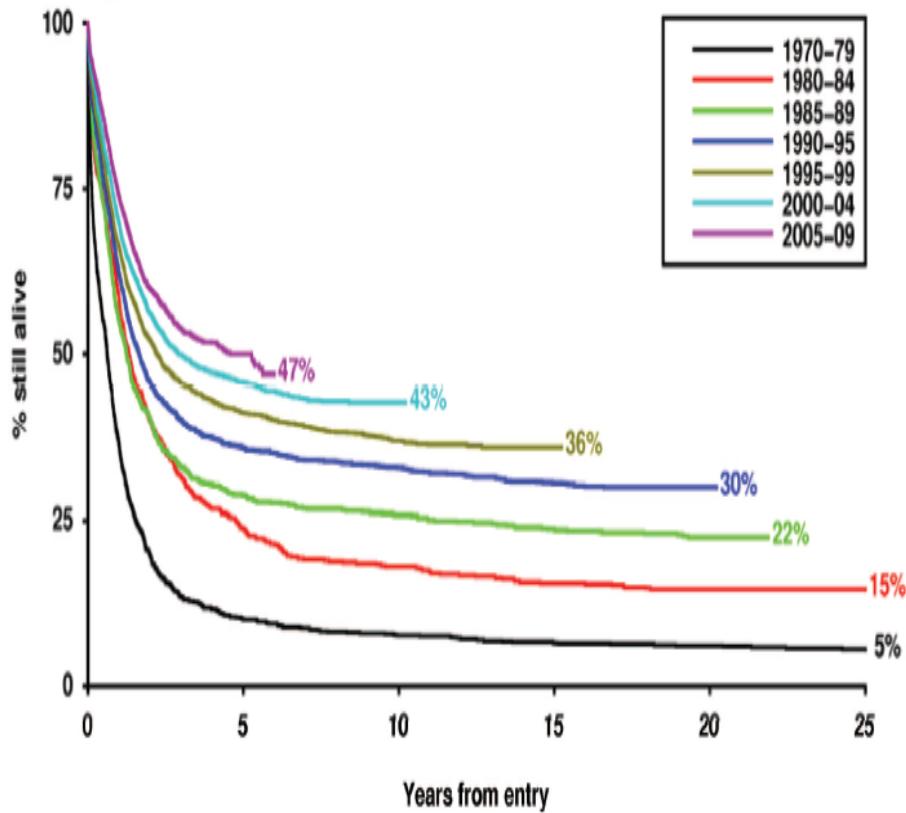
*RELAPS*



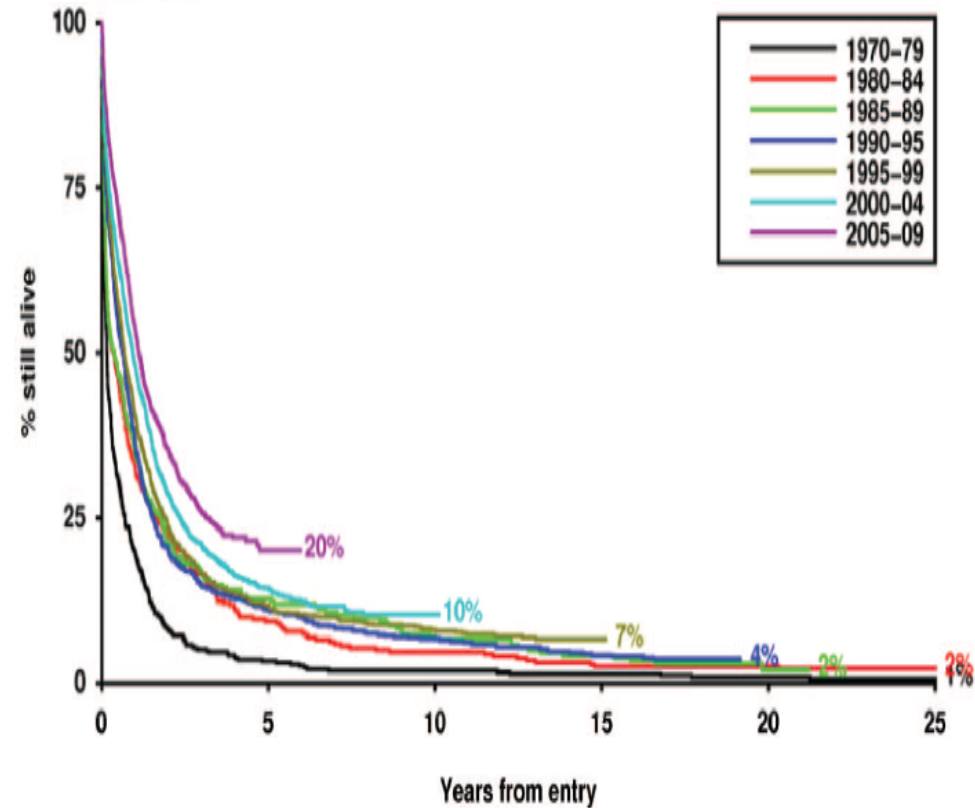
*DİRENÇLİ*



MRC AML Trials: Overall Survival  
Age 15-59



MRC AML Trials: Overall Survival  
Age 60+





# ERKEN DEĞERLENDİRME



- KT sonrası 7-10. gün Kİ değerlendirilmelidir
- Aplazi (sellülarite  $< \%10-20$ ; blast  $< \%5-10$ ): bekle
- Blast  $\geq \%10$ : reindüksiyon
- Erken reindüksiyon hayat kurtarır



# REMİSYON KARARI



- İlk indüksiyon tedavisi ile belirgin sitoredüksiyon sağlanmazsa veya 2. Re-indüksiyon tedavisi ile TR elde edilmezse refrakter kabul edilir.
- Bu durumda alternatif tedavi yöntemleri araştırılmalıdır.



# REMİSYON KARARI



- Kemik iliği hiposellüler değilse ve blast oranı %5'den fazla ise benzer bir KT rejimi ile yeniden indüksiyon tedavisi başlanır.
  - Sonuç reindüksiyon kürü ile TR elde edilse bile dahi kötüdür.
  - Reindüksiyonla hastaların %25-40'ında hematolojik TR elde edilebilir.
    - 5 yıllık DFS %10'dur.
- Remisyonda ise post-remisyon tedavisine başlanır.



# REMİSYON KARARI- SSS tutulumu

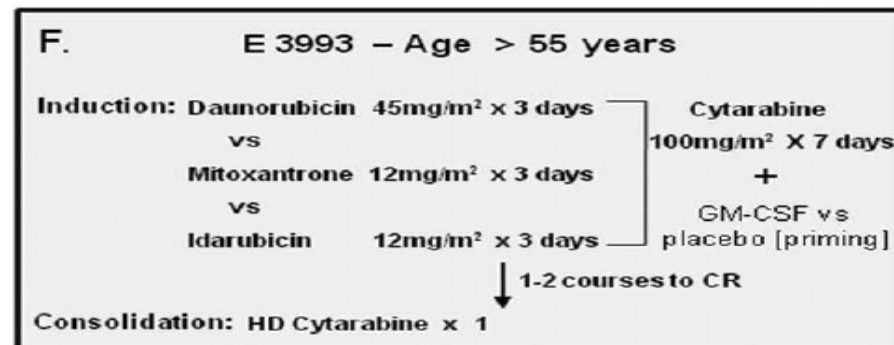
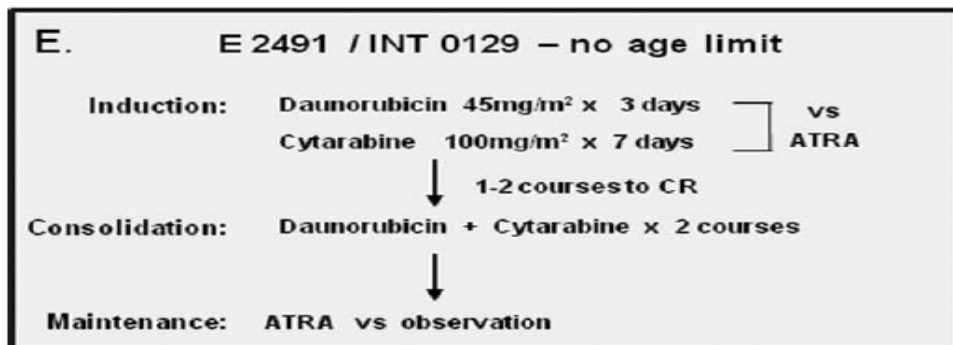
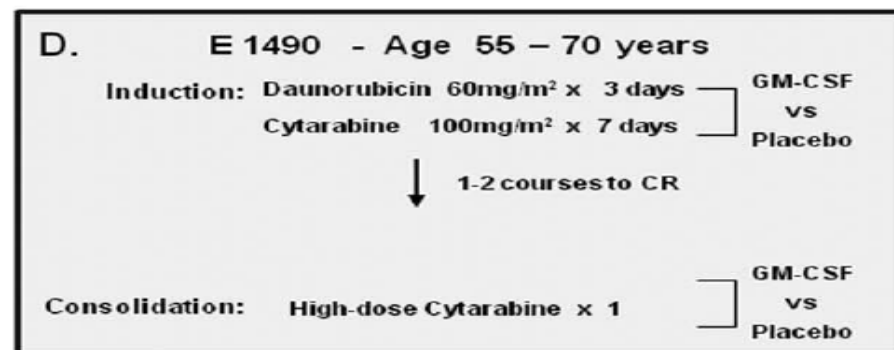
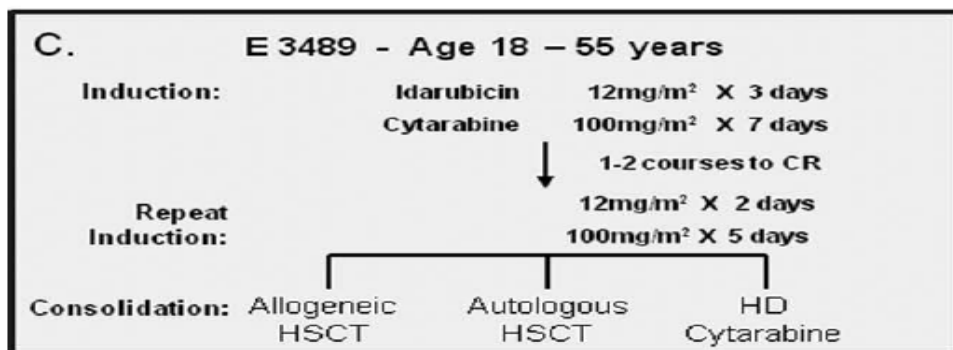
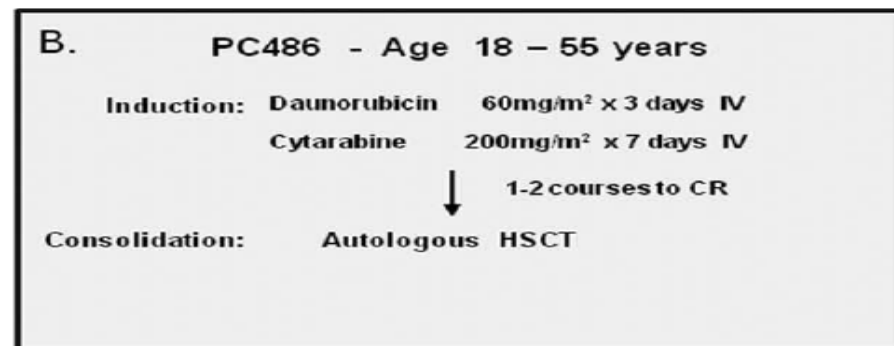
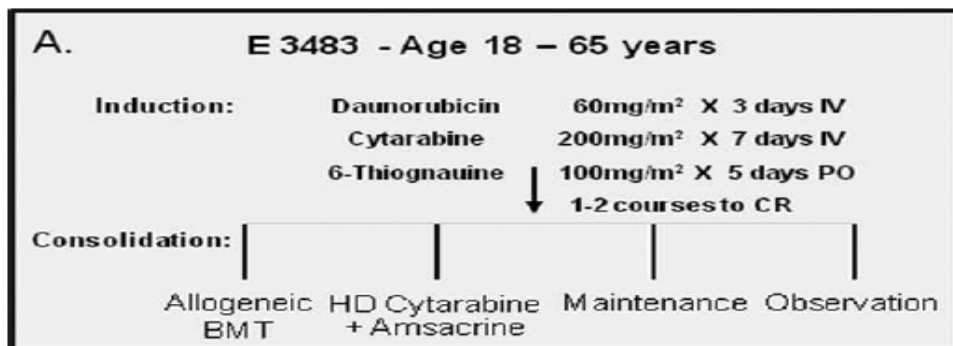


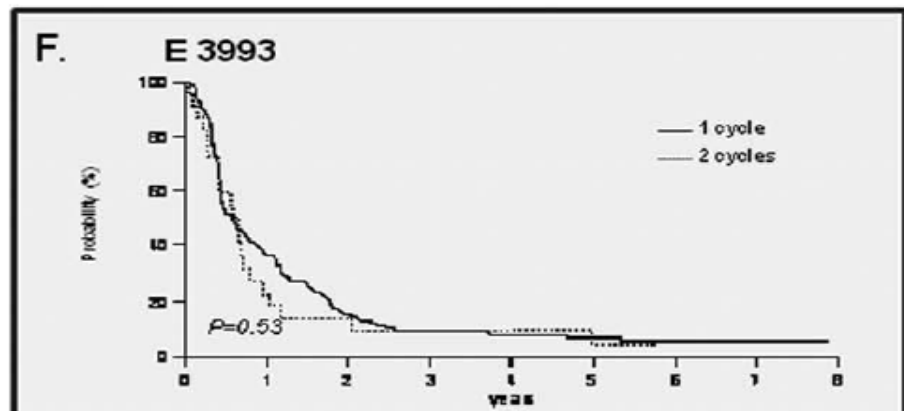
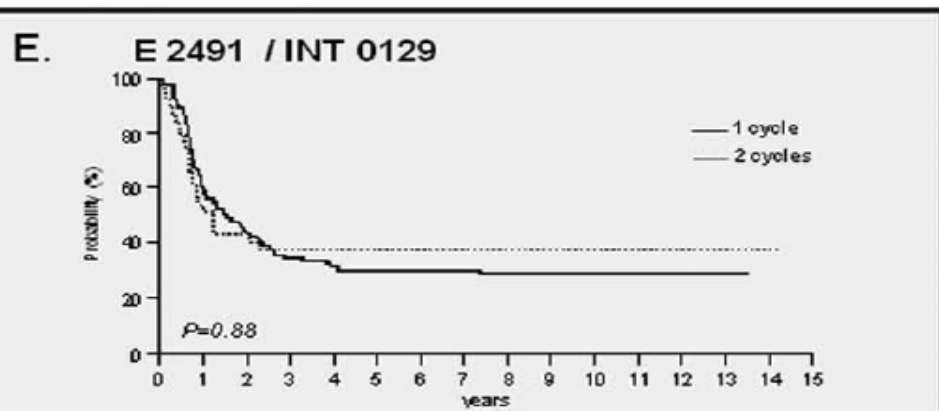
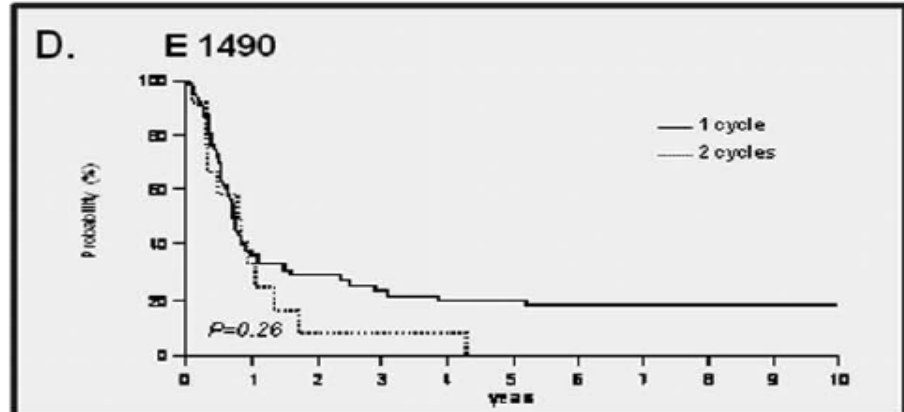
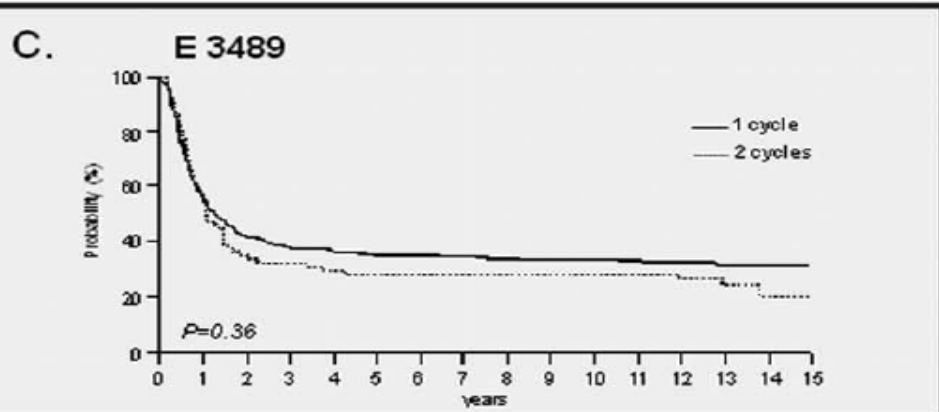
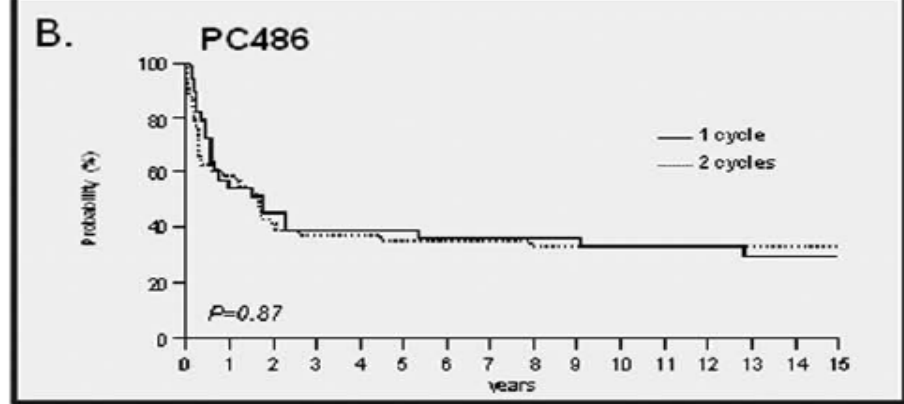
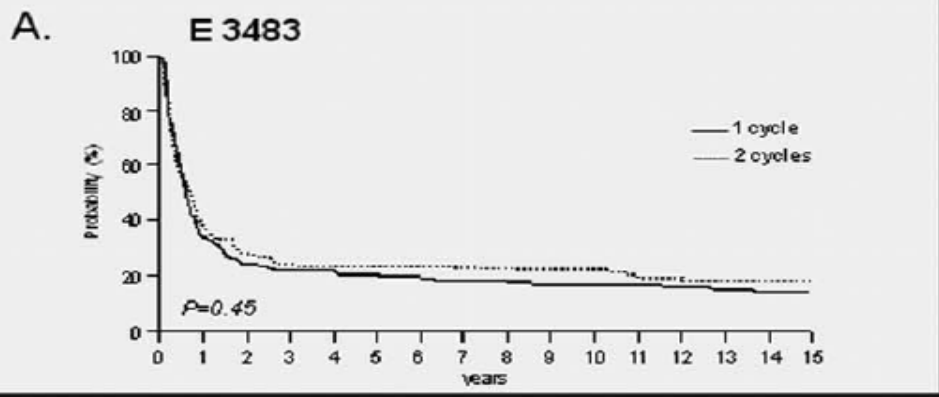
- SSS tutulumu olan hastalarda TR elde edildikten sonra kranial RT ve İT Mtx veya ARA-C verilir
  - SSS hastalığı AML'de %5-10 oranında görülür
  - Daha çok AML-M4 ve M5 tiplerinde görülür
  - Tanı için BOS sitolojisi ve kranial BT veya MR yapılabilir

# Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Remission After 1 or 2 Cycles of Induction Have a Similar Prognosis

A Report on 1980 Patients Registered to 6 Studies Conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group

Jacob M. Rowe, MD<sup>1</sup>; Haesook T. Kim, PhD<sup>2</sup>; Peter A. Cassileth, MD<sup>3</sup>; Hillard M. Lazarus, MD<sup>4</sup>; Mark R. Litzow, MD<sup>5</sup>; Peter H. Wiernik, MD<sup>6</sup>; and Martin S. Tallman, MD<sup>7</sup>





<b>CR1 süresi</b>			
> 18 ay		0	
7-18 ay		3	
≤ 6 ay		5	
<b>Tanı anında sitogenetik</b>			
t(16;16) veya inv16		0	
t(8;21)		3	
diğer		5	
<b>İlk nüks öncesi HCT</b>			
hayır		0	
evet		2	
<b>Nüks anında yaş</b>			
≤ 35		0	
36-45		1	
> 45		2	
<b>TOPLAM PUAN</b>	<b>RİSK GRUBU</b>	<b>OS (%/1 yıl)</b>	<b>OS (%/5 yıl)</b>
0-6	düşük	70	46
7-9	orta	49	18
10-14	yüksek	16	4



PARAMETRE	PUAN
CR1 süresi	
≥ 12 ay	0
< 12 ay	1
FLT3-ITD	
negatif	0
pozitif	1
Sitogenetik	
yüksek risk dışı	0
yüksek risk	1

TOPLAM PUAN	RİSK GRUBU	EFS (%/2 yıl)	OS (%/2 yıl)
0	düşük	45	58
1	orta	31	37
2-3	yüksek	12	12



# NÜKS/REFRAKTER AML- JAPONYA DENEYİMİ



- n: 1035
- OS: % 36 (2 yıl); %30 (3 yıl)
- Sağkalıma etkili en önemli bağımsız faktörler:
  1. HCT
  2. CR2
  3. CR1 süresi

Haematologica 2010; 95: 1857-1864

# KURTARMA TEDAVİSİNİN AMAÇLARI

- Küratif
  1. Uzun süreli sürvi ve olası kür için tek seçenek: HCT
  2. KT transplantasyona köprü işlevi görür
  3. CR<sub>2</sub> ideal
- En iyi palyatif tedavi
  1. Kombinasyon kemoterapisi
  2. Düşük yoğunluklu tedaviler (ARA-C, HU, 6-TG)
  3. Semptomatik tedavi
  4. Deneysel tedaviler



# KURTARMA TEDAVİLERİ- SEÇENEKLER



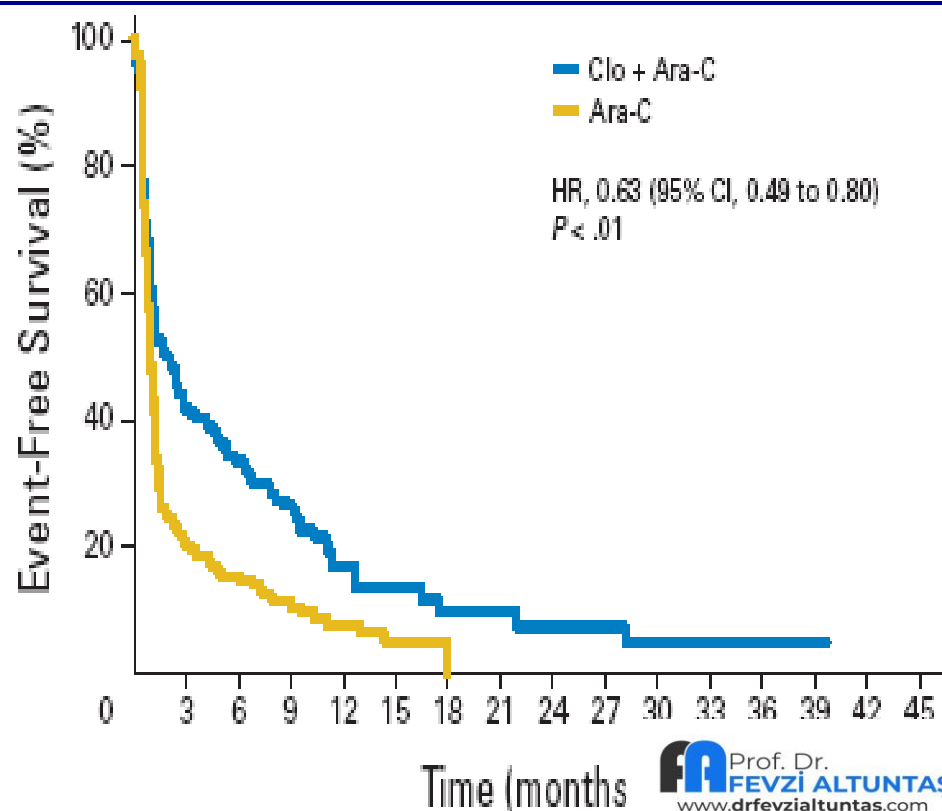
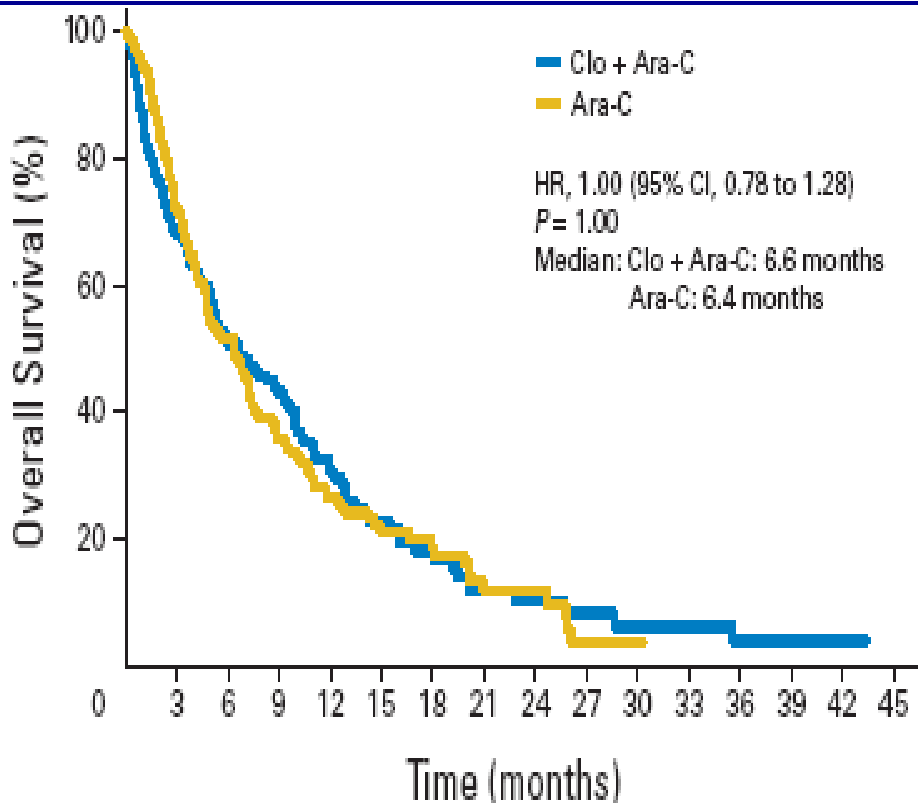
PROTOKOL	YIL	ÇALIŞMA	N	CR (%)	OS (ay)
MEC (1)	1991	Retrospektif	32	66	8.5
FLAG+IDA (2)	2003	Retrospektif	46	53	11
CLAG+M (3)	2008	Faz II	118	58	%14 (4 yıl)
AEG35156 (XIAP)+IDA+ARA-C (4)	2009	Faz I/II	32	47 (91- I° )	NA
TOSEDOSTAT (5)	2011	Faz II	73	12	4
CLOFARABINE+ARA-C (6)	2012	CLASSIC-I Faz III	320	47	6.6
ELACYTARABINE (7)	2010	Faz II	61	18	5.3

(1) JCO 1991; 9: 1210-1214; (2) Ann Hematol 2003; 82: 231-235; (3) Eur J Haematol 2008; 80(2): 115-126

(4) JCO 2009; 27: 4741-4746; (5) Blood 2011; 118: 767a; (6) JCO 2012; 30: 2492-2499; (7) EHA 2010a

## Clofarabine Plus Cytarabine Compared With Cytarabine Alone in Older Patients With Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia: Results From the CLASSIC I Trial

Stefan Faderl, Meir Wetzler, David Rizzieri, Gary Schiller, Madan Jagasia, Robert Stuart, Siddhartha Ganguly, David Avigan, Michael Craig, Robert Collins, Michael Maris, Tibor Kovacsovics, Stuart Goldberg, Karen Seiter, Parameswaran Hari, Jochen Greiner, Norbert Vey, Christian Recher, Farhad Ravandi, Eunice S. Wang, Michael Vasconcelles, Dirk Huebner, and Hagop M. Kantarjian





# KURTARMA TEDAVİLERİ- MESAJLAR



- Standard bir kurtarma tedavisi yok
- CR: % 30-45
- Transplantasyona kadar köprü görevi görebilir
- Küratif tek seçenek allo-HCT

- CR2 sağkalımda belirleyici (Japon deneyimi:HR 3.23)
- Yoğun kurtarma tedavisi için ideal adaylar:
  1. Performansı iyi
  2. Geç nüks
  3. Tümör yükü düşük
  4. Kötü sitogenetik özelliği yok
- Erken nüks, kötü sitogenetik (FLT<sub>3</sub>-ITD): CR2 %20
- Kurtarma tedavileri ile 30 günlük mortalite: ~ %20



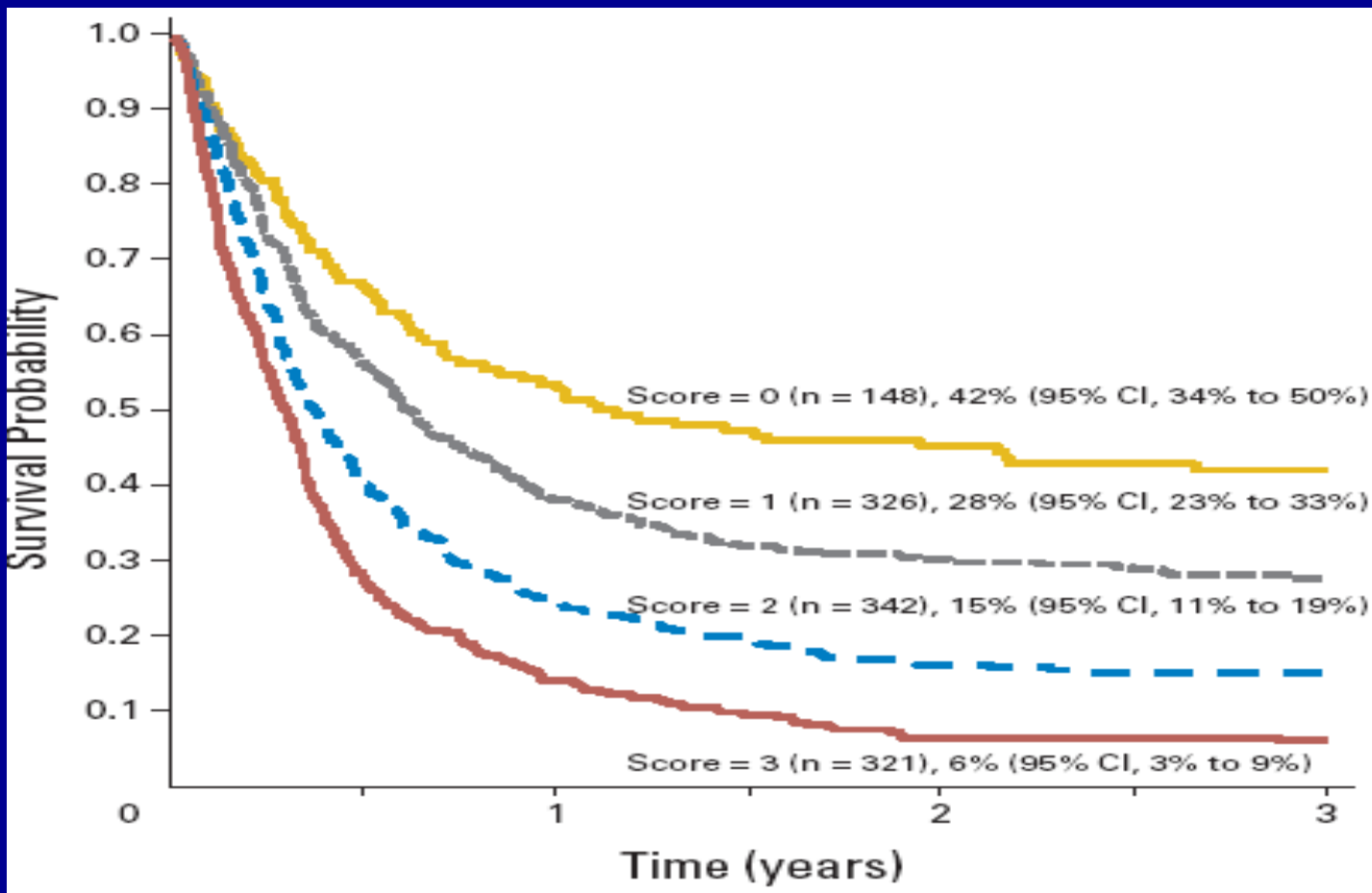
# NUKS/DIRENÇLİ AML- AKTİF HASTALIKTA HCT PROGNOSTİK SKORLAMA



PARAMETRE	PUAN
Hastalığın durumu	
PIF veya CR1 süresi > 6 ay	0
CR1 süresi < 6 ay	1
HCT öncesi sitogenetik	
iyi-orta	0
kötü	1
HLA uyumu	
MSD veya MUD (iyi veya parsiyel)	0
MMUD ( $\geq 2$ allel)	1
MSD dışında akraba	2
Dolaşımda blastlar	
yok	0
var	1
Karnofsky veya Lansky skoru	
$\geq 90$	0
< 90	1



# NÜKS/DİRENÇLİ AML- AKTİF HASTALIKTA HCT



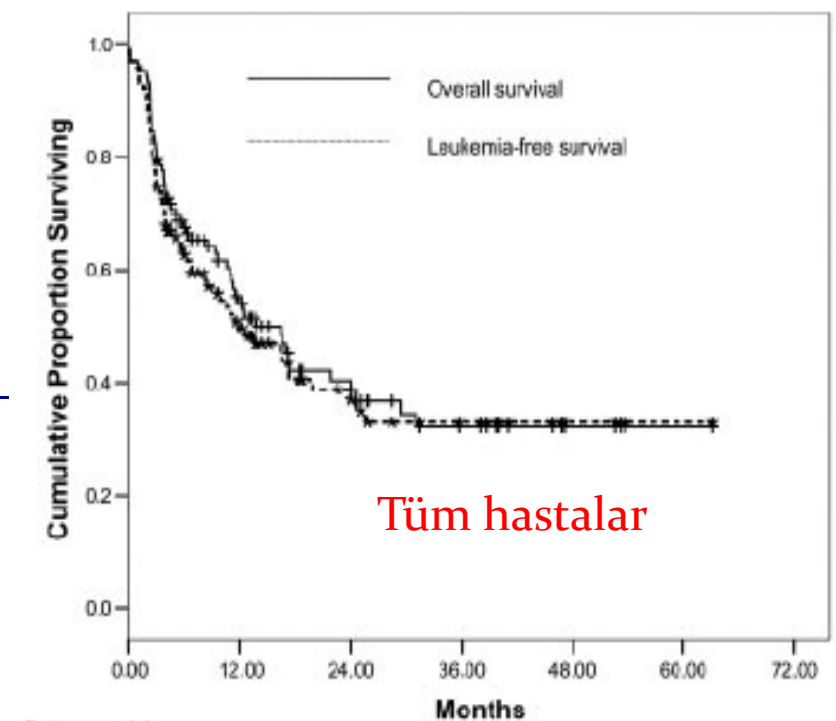
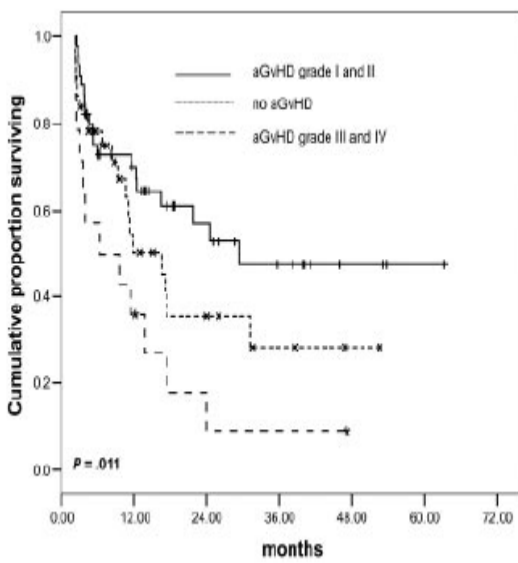
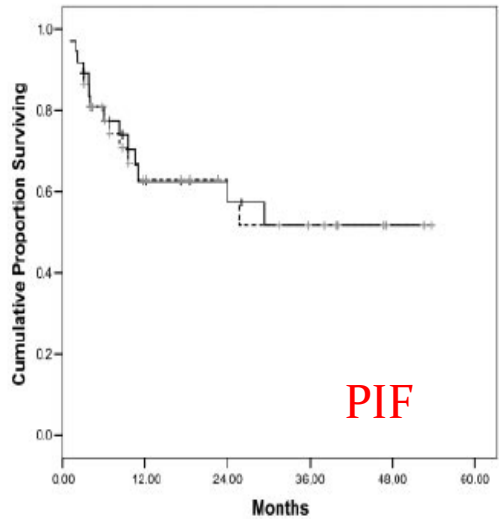


# FLAMSA-RIC PROTOKOLÜ



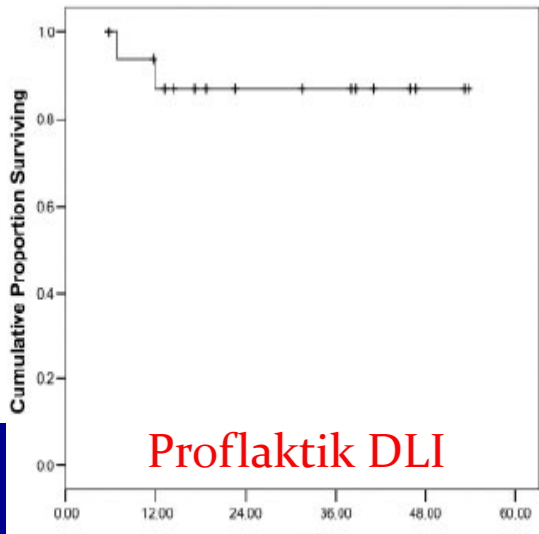
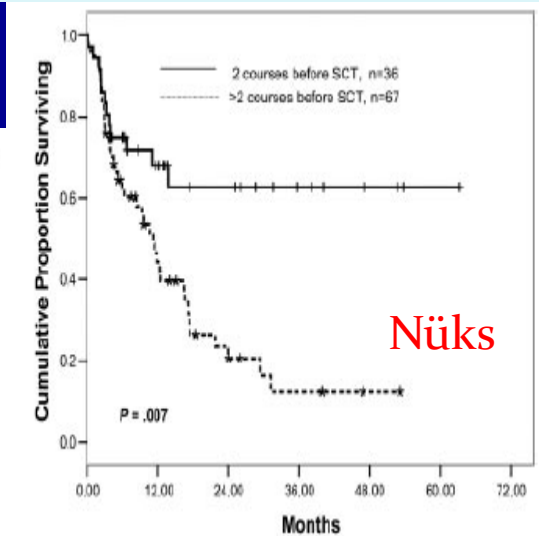
- Sitoreduktif kemoterapi
- RIC-HCT
- Proflaktik DLI
- N: 103; erken relaps ve PIF AML
- OS(4 yıl): % 32

Blood 2006; 108: 1092-1099



Patients at risk

OAS	103	42	23	12	5	5
LFS	103	39	21	12	5	5





# POSTTRANSPLANT NÜKS- PROGNOZ



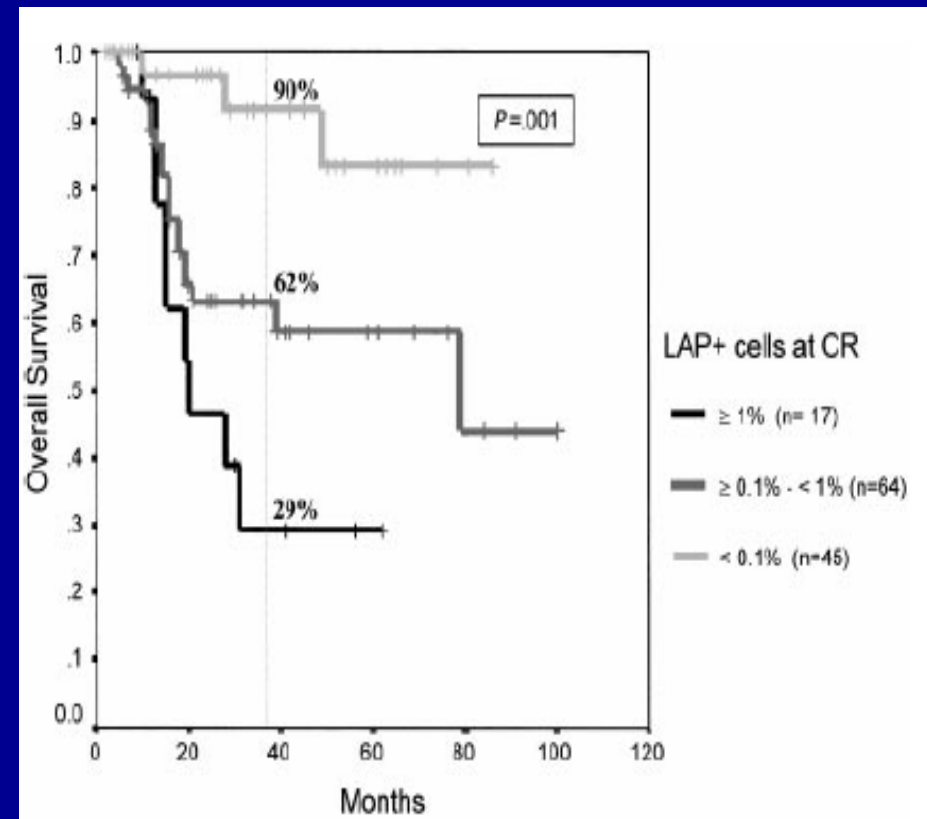
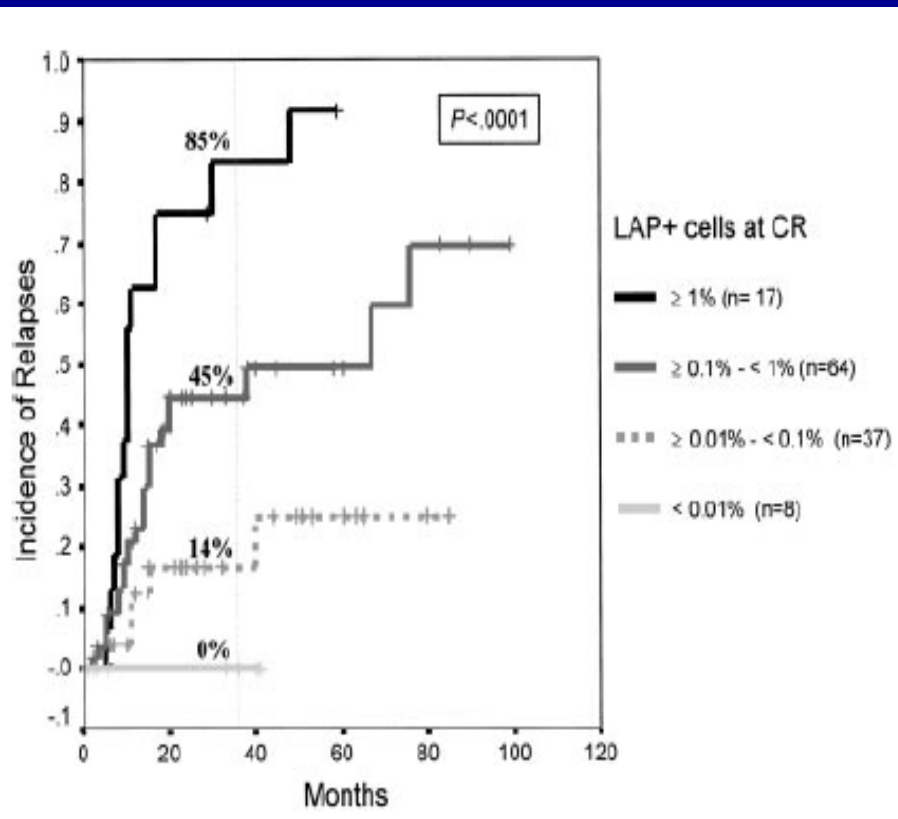
- Performans
- HCT sonrası remisyon süresi
- GvHD varlığı
- Kurtarma tedavilerine yanıt (KT, immunmodulasyon)
- İkinci allo-HCT olasılığı



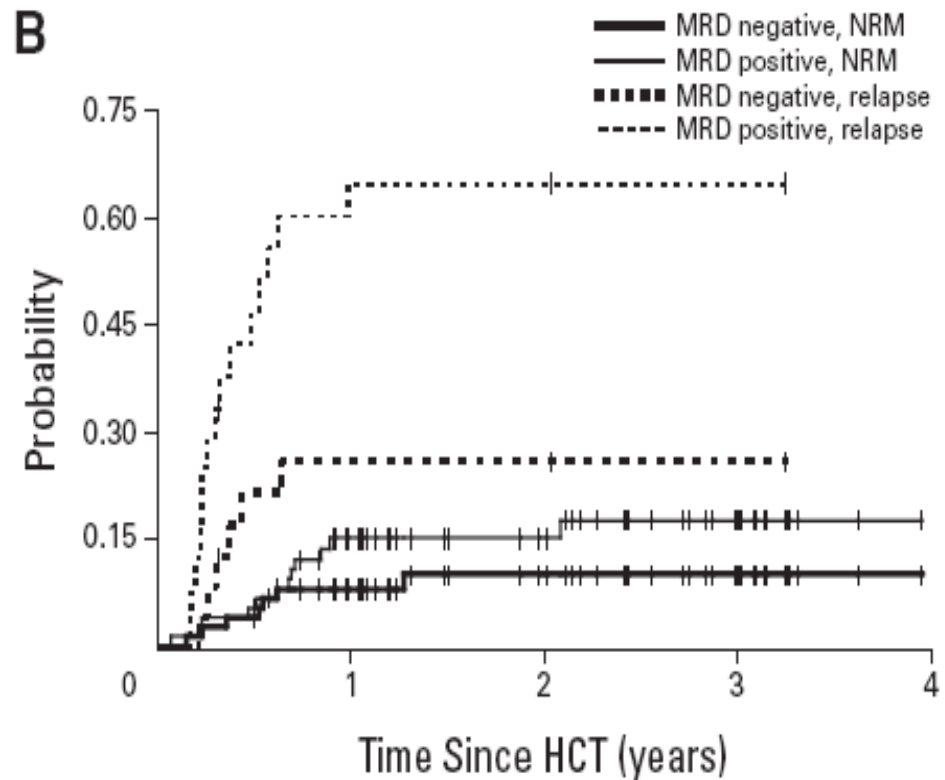
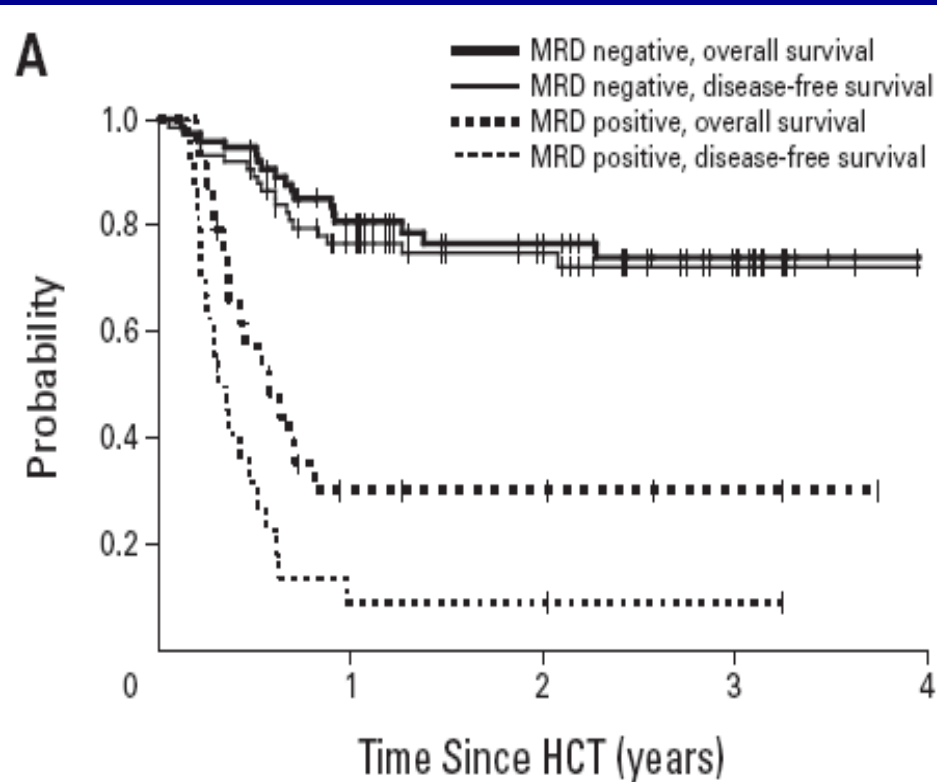
# NÜKS/DİRENÇLİ AML TANIMINDA MRD



- İndüksiyon sonrası MRD değerlendirilmeli mi?
- MRD (+) ise ne yapmalı?
- Optimal değerlendirme zamanı nedir?
- Optimal değerlendirme yöntemi nedir?
- MRD tanımında optimal sınır nedir?
- APL dışı AML olgularında MRD temelli preemptif yaklaşımın rolü belirsiz.



Blood 2001; 98: 1746-1751



JCO 2011; 29: 1190-1197

- N: 143 CR<sub>1</sub>
- CTLA-4 polimorfizmi: AA/AG
- Nüks: %56.4 / %35.6 (p: 0.004)
- OS (3 yıl) : %39.4 / %68.4

Bağışıklık  
sistemi MRD'yi  
ortadan  
kaldırabilir

Leukemia 2009; 23: 486-491



- MCR değerlendirme zamanı indüksiyon tedavisinin seçimine bağlı (ATRA/ATO)
- ATRA temelli tedavide MCR değerlendirme: postkonsolidasyon

