

FLAG-Ida'ya Karşı FLAG-Dauno: Relaps/Refrakter Akut Lösemi Olgularında Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi

Fazıl Çağrı HUNUTLU¹, Beyzanur ERCAN², Hikmet ÖZTOP², Tuba GÜLLÜ KOCA¹, Sinem ÇUBUKÇU¹, Şeyma YAVUZ¹, Tuba ERSAL¹, Vildan ÖZKOCAMAN¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

FLAG-Ida protokolü (Fludarabin- Sitarabin- Granülosit Koloni Stimülan Faktör- İdarubisin) relaps/refrakter akut lösemi olgularında sıklıkla uygulanan bir kemoterapi rejimidir. Özellikle ilaç erişiminde olan aksaklıklar nedeniyle, antrasiklin ajan olarak idarubisin yerine daunorubisin kullanılabilir. Çalışmamızda, Bursa Uludağ Üniversitesi Hematoloji kliniğinde relaps/refrakter akut lösemi tanısı ile FLAG-Ida ya da FLAG-Dauno protokolü alan hastaların etkinlik ve yan etki verilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya toplam 94 hasta dahil edildi. On hasta FLAG-Dauno grubunda iken 84 hasta FLAG-Ida grubundaydı. Çalışma grubunun medyan yaşı 46.5 yıldır. Hastaların %45.7'si Akut Myeloid Lösemi (AML), %54.3'ü Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılıydı. Hasta karakteristikleri, sitogenetik risk profilleri, primer tanıları ve primer refrakter hastalık varlığı açısından FLAG-Ida ve FLAG-Dauno grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. İki grupta da komplet yanıt oranı ve allojeneik nakle köprülenen hasta sayıları benzer orandaydı. Toplam yaşam süreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup arasında yan etki karşılaştırmasında; iki grupta da en sık görülen rejim ilişkili toksisite febril nötropeniydi. Grade 3-4 yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak FLAG-Dauno protokolü relaps/refrakter akut lösemi olgularında etkin ve güvenli bir kurtarma rejimidir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi. FLAG-Ida. Kurtarma Tedavisi.

FLAG-Dauno vs FLAG-Ida: Bursa Uludağ University Experience in Relaps/Refractory Acute Leukemia Cases

ABSTRACT

FLAG-Ida protocol (Fludarabine- Cytarabine- Granulocyte Colony Stimulating Factor- Idarubicin) is a chemotherapy regimen frequently used in relapsed/refractory acute leukemia cases. Daunorubicin can be used instead of idarubicin as an anthracycline agent, especially due to problems in drug access. In our study, we aimed to evaluate the efficacy and side effect data of patients with relapsed/refractory acute leukemia who received FLAG-Ida or FLAG-Dauno protocol in the haematology clinic of Bursa Uludag University. A total of 94 patients were included in the study. Ten patients were in the FLAG-Dauno group and 84 patients were in the FLAG-Ida group. The median age of the study group was 46.5 years. Acute Myeloid Leukemia (AML) was diagnosed in 45.7% and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in 54.3% of the patients. There was no significant difference between FLAG-Ida and FLAG-Dauno groups in terms of patient characteristics, cytogenetic risk profiles, primary diagnoses and presence of primary refractory disease. Complete response rate and the number of patients bridged to allogeneic transplantation were similar in both groups. There was no significant difference in total survival between the two groups. In the side effect comparison between the two groups, the most common regimen-related toxicity in both groups was febrile neutropenia. No significant difference was found between the two groups in terms of Grade 3-4 side effects. In conclusion, FLAG-Dauno protocol is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory acute leukaemia patients.

Keywords: Acute leukemia. FLAG-Ida. Salvage Regimen.

Geliş Tarihi: 01.Şubat.2024

Kabul Tarihi: 03.Nisan.2024

Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0553 267 44 92
E-posta: fazilhunutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830

Beyza Nur ERCAN: 0000-0002-5721-7214

Hikmet ÖZTOP: 0000-0002-0199-3791

Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821

Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096

Şeyma YAVUZ: 0000-0003-1250-644X

Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221

Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398

Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Akut Myeloid Lösemi (AML) myeloid kök hücreden köken alan; başta kemik iliği olmak üzere diğer organları da etkileyebilen hızlı klinik seyir gösteren bir malignitedir¹. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalar refrakter AML olarak tanımlanmakta olup tüm olguların yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır. İlk tedavi ile remisyona giren hastaların yaklaşık yarısında ise geçici bir remisyon sonrası relaps gelişmektedir. Relaps refrakter (R/R) AML olgularının prognozları kötü olup medyan sağkalım süresi 6 aydan kısadır²⁻⁵.

R/R AML vakalarında sitarabin bazlı kurtarma protokolleri önemli bir yer tutmaktadır⁶. Sıklıkla kullanılan AML kurtarma protokollerinin başlıcaları ; sitarabin- granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)-fludarabin (FLAG); sitarabin-G-CSF-kladribin (CLAG); sitarabin- etoposid-mitoksantron (MEA)'dir⁷. FLAG protokolü antrasiklin içermeyen bir rejim olup R/R AML ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) vakalarında kullanılmaktadır. FLAG protokolüne antrasiklin bir ajan olan İdarubisin eklenmesi ile oluşan FLAG-İda protokolü ile antilösemik etkinlik artmakta ve tedavi yanıtları iyileşmektedir⁸. FLAG-İda alan R/R AML vakaları ile ilgili bir çalışmada, komplet remisyon oranı %44 olup remisyon elde edilen hastalarda medyan toplam sağkalım süreleri nakil yapılmayan hastalarda 19 ay, nakil yapılan hastalarda ise 37 ay olarak bulunmuştur⁹.

ALL hastalarında tedavideki güncel değişiklikler sonucunda prognoz ve hastaliksız sağkalım oranları iyileşmekle birlikte, hala hastaların önemli bir kısmında relaps ve indüksiyon tedavi başarısızlığı görülmektedir^{10,11}. R/R vakalarda standart yaklaşım kurtarma tedavisi sonrası remisyon elde edilen hastalarda allojeneik kemik iliği nakline ilerlenilmesidir^{10,12}. Fludarabin gibi nukleozid analogu kemoterapi ajanları; lenfoproliferatif hastalıklar ve AML dışında ALL hastalarının tedavisinde de etkili ajanlardır¹³⁻¹⁵. FLAG-İda protokolü ALL kurtarma tedavileri arasında sık kullanılan ve etkin bir tedavi rejimidir. Literatüre bakıldığında hastaların %30-40'ında tedavi yanıtı elde edilmekte olup yanıt verenlerde medyan toplam sağkalım 6 ay olarak bulunmuştur¹⁶.

Antrasiklin ajanlar hematopoetik sistem malignitelerinin tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Özellikle AML hastalarının ilk sıra tedavisinde kullanılan 7+3 protokolünde standart olarak antrasiklin ajanlardan daunorubisin ya da idarubisin kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada değişen dozlarda kullanılan daunorubisinin idarubisinle benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Yapılan bir meta analizde sitarabin ile kombine kullanılan idarubisinin, daunorubisinle olan kombinasyona göre genç hastalarda sağkalımı iyileştirdiği ancak yan etki açısından benzer olduğu gösterilmiştir²⁰.

Bu çalışmadaki amacımız, AML ve ALL hastalarında sıklıkla kullanılan bir kurtarma rejimi olan FLAG-İda protokolünün ilaç erişiminde aksaklık yaşanan dönemlerde FLAG-Dauno olarak da kullanıma devam edebileceği ile ilgili verilerimizi sunmaktır. Aynı zamanda literatürdeki çalışmalar eşliğinde idarubisin ve daunorubisinin etkinlik ve güvenilirlik verilerini ortaya koymaktır. Çalışmamız, literatürde görebildiğimiz kadarıyla kurtarma rejimi olarak FLAG-İda ve FLAG-Dauno protokollerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniğinde Ocak 2010-Mayıs 2023 tarihleri arasında R/R AML ya da ALL tanısıyla FLAG-İda ya da FLAG-Dauno protokolü uygulanan 18 yaş ve üzeri 94 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmadaki hastalardan AML tanılı olanlara ilk tedavilerinde indüksiyon amaçlı 7+3 protokolü uygulanırken, ALL tanılı olgulara indüksiyon amacıyla Hypercvad protokolü (Siklofosfamid- Vinkristin- Doxorubisin- Dexametazon-Metotreksat-Sitarabin) uygulanmıştır. Philadelphia kromozomu pozitif olan olgulara indüksiyon ve kurtarma tedavisi sırasında kemoterapi ile kombine Tirozin Kinaz İnhibitörü verilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2023 tarih ve 2023-2/6 nolu karar ile onay alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu kararlarına uygun olarak planlanmıştır.

FLAG-İda protokolü; Fludarabin 30mg/m² (1-5.gün), Sitarabin 2000mg/m² (1-5.gün), İdarubisin 8mg/m² (1-3.gün), Granülosit Koloni Stimülan Faktör (G-CSF) 5 µg/kg/gün olarak 0. Günden itibaren nötropeniden çıkana kadar uygulandı.

FLAG-Dauno protokolü; Fludarabin 30mg/m² (1-5.gün), Sitarabin 2000mg/m² (1-5.gün), Daunorubisin 40mg/m² (1-3.gün), G-CSF 5 µg/kg/gün olarak 0. Günden itibaren nötropeniden çıkana kadar uygulandı.

Her iki gruptaki hastalara da deksametazon göz damlası, pantaprozol, granisetron profilaktik olarak uygulandı. AML hastalarına posakanazol (peroral), ALL hastalarına flukanazol (peroral) ile fungal profilaksi yapıldı. Komplet yanıt kurtarma tedavisinin 4-5. haftasında yapılan kemik iliği değerlendirmesinde blast oranının <%5 olması ve periferik kanda nötrofil sayısı>1000/mm³, trombosit sayısı>100,000/mm³ olması olarak tanımlandı. Hematolojik toparlanması olmayan ancak blast oranı<%5 olan hastalar da remisyon olarak değerlendirildi. Bu kriterleri karşılamayan hastalar yanıtız/refrakter hasta olarak değerlendirildi. Toplam sağkalım (OS) kurtarma tedavisinin ilk gününden itibaren, tüm nedenlere bağlı ölüm olması ya da son vizit tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

FLAG-Ida'ya Karşı FLAG-Dauno

İstatiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edildi. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Fisher'in kesin ki-kare testi ve Continuity Correction testi kullanıldı. Genel sağkalım süresine göre farklılıkları araştırmak amacıyla Kaplan-Meier analizi yapıldı ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 46.5 yıldır. Hastaların 50'si erkek (%53.2), 44'ü kadındır (%46.8). Tanılara göre hastalara bakıldığında 51 hasta ALL (%54.3), 43 hasta AML (%45.7) tanılıydı. Çalışma grubunun demografik özellikleri ve hastalık karakteristikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta Karakteristikleri

Özellikler	Sayı (n=94)	%
Yaş (Medyan)	46.5 (19-81)	
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	44	46.8
<i>Erkek</i>	50	53.2
Tanı		
<i>AML</i>	43	45.7
<i>ALL</i>	51	54.3
Komorbidite		
<i>Diabetes Mellitus</i>	10	10.6
<i>Hipertansiyon</i>	9	9.6
<i>Kardiak Patoloji</i>	1	1.1
Önceki Tedaviler		
<i>7+3 Protokolü</i>	45	47.9
<i>Hypercvad Protokolü</i>	49	52.1
Tanı Anı Sitogenetik Risk		
<i>İyi Risk</i>	5	5.5
<i>Standart Risk</i>	65	69.1
<i>Kötü Risk</i>	24	25.5
Primer Refrakter Hastalık	28	29.8
Kurtarma Öncesi Allojeneik Nakil	12	12.8
Kurtarma Rejimi		
<i>FLAG-Ida</i>	84	89.4
<i>FLAG-Dauno</i>	10	10.6

AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi.

Çalışma grubundaki hastaların 10'una (%10.6) kurtarma protokolü olarak FLAG-Dauno uygulanırken, 84'üne (%89.4) FLAG-Ida protokolü uygulanmıştır. Kurtarma protokolüne göre hasta karakteristiklerine bakıldığında FLAG-Dauno grubunda medyan yaş 57.5 yıl iken FLAG-Ida grubunda medyan yaş 46 yıl idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.15$). FLAG-Dauno grubundaki hastaların %50'si AML tanılı iken, FLAG-Ida grubundaki hastaların %45.2'si AML tanılı idi ve iki grup arasında hastalık tanısı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=1$).

FLAG-Dauno grubundaki hastalar içinde primer refrakter hastaların oranı %40 iken, FLAG-Ida grubunda bu oran %28.6 olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.478$). Uygulanan kurtarma rejimine göre hasta karakteristikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. FLAG-Ida ve FLAG-Dauno Alan Hastaların Özellikleri

	FLAG-Ida n (%)	FLAG-Dauno n (%)	p-değeri
Yaş (Medyan)	46	57.5	0.15 ^a
Tanı			
<i>AML</i>	38 (%45.2)	5 (%50)	1 ^b
<i>ALL</i>	46 (%54.8)	5 (%50)	
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	40 (%47.6)	4 (%40)	0.746 ^b
<i>Erkek</i>	44 (%52.4)	6 (%60)	
Nükste Sitogenetik			
<i>Standart Risk</i>	68 (%81)	8 (%80)	1 ^b
<i>Yüksek Risk</i>	16 (%19)	2 (%20)	
Primer Refrakter Hastalık			
<i>Var</i>	24 (%28.6)	4 (%40)	0.478 ^b
<i>Yok</i>	60 (%71.4)	6 (%60)	

a: Mann-Whitney U, b: Fisher's Exact Test; AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

FLAG-Ida ve FLAG-Dauno alan hastalar primer tanılarına göre değerlendirildiğinde, AML, ALL tanılı hastalarda etkinlik ve yan etki açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Primer tanılarına yönelik analizler Tablo III'de gösterilmiştir. Kurtarma rejimi öncesinde yapılan genetik değerlendirme sonucunda saptanan mutasyonlar AML, ALL tanılı hastalarda ayrı ayrı değerlendirilerek Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo III. FLAG-Ida ve FLAG-Dauno Alan Hastaların Primer Tanılarına Yönelik Analizi

	FLAG-Ida n (%)	FLAG-Dauno n (%)	p-değeri
AML	38	5	
Yaş (Medyan)	52	57	0.426 ^a
Nükste Sitogenetik			
Standart Risk	33 (%86.8)	4 (%80)	0.547 ^b
Yüksek Risk	5 (%13.2)	1(%20)	
Primer Refrakter Hastalık	14 (%36.8)	3 (%60)	0.369 ^b
Tedavi Sonu Yanıt Durumu			
Remisyon	23 (%60.5)	3 (%60)	1 ^b
Refrakter	15 (%39.5)	2 (%40)	
Fen Atağı	35 (%92.1)	5 (%100)	1 ^b
Septik Şok	10 (%26.3)	0 (%0)	0.320 ^b
Trombosit<20.0 00/mm ³ Gün Sayısı (medyan)	15	26	0.393 ^a
Toplam Sağkalım (Medyan) Ay	5	6.4	0.432 ^c
ALL	46	5	
Yaş (Medyan)	40.5	58	0.288 ^a
Nükste Sitogenetik			
Standart Risk	35 (%76)	4 (%80)	1 ^b
Yüksek Risk	11 (%24)	1 (%20)	
Primer Refrakter Hastalık	10 (%87)	1(%20)	1 ^b
Tedavi Sonu Yanıt Durumu			
Remisyon	28 (%61)	3 (%60)	1 ^b
Refrakter	18 (%39)	2 (%40)	
Fen Atağı	43 (%93.4)	5 (%100)	1 ^b
Septik Şok	11 (%24)	1(%20)	1 ^b
Trombosit<20.0 00/mm ³ Gün Sayısı (medyan)	14	10	0.324 ^a
Toplam Sağkalım (Medyan) Ay	7.6	12.7	0.218 ^c

a: Mann- Whitney U, b: Fisher's Exact Test, c: Log-Rank Analizi

Çalışmamızda uygulanan kurtarma rejimlerinin etkinlik verilerine bakıldığında zaman; FLAG-Dauno grubundaki 10 hastanın 6'sında (%60) bu rejim ile remisyon elde edilirken, FLAG-Ida grubundaki 84 hastanın 51'inde (%60.7) remisyon elde edildi. İstatistiksel olarak iki grup arasında remisyon elde edilmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=1). Etkinlik analizi Tablo V'de gösterilmiştir. Remisyon

elde edilen hastalarda allojeneik nakle ilerlenebilir oranlarına bakıldığında; iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Allojeneik nakil ile ilgili analiz Tablo VI'da gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalar nüks anı sitogenetik riskine göre yanıt durumu için değerlendirildiğinde; standart risk grubuyla yüksek risk grubu arasında kurtarma tedavisi ile remisyon elde edilmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.824). Remisyon elde edilip allojeneik nakle ilerlenen hasta oranları sitogenetik riske göre değerlendirildiğinde; iki grupta arasında nakle köprülenen hasta sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.494).

Tablo IV. Kurtarma Tedavisi Öncesi Hastaların Sitogenetik Özellikleri

Genetik Özellikler	AML n (%)	ALL n (%)
Flt-3 Mutasyonu	4 (%10.5)	-
İnv 16	3 (%7)	-
T (8:21)	2 (%5)	-
MLL Mutasyonu (11q23)	3 (%7)	4 (%8.6)
Philadelphia Kromozomu	1(%2)	8 (%17.3)
Monozomi 7	1(%2)	-
Trizomi 8	1(%2)	-

Flt-3: FMS-Like Tirozin Kinaz, İnv: İnversiyon, T: Translokasyon

Tablo V. FLAG-Ida ve FLAG-Dauno Alan Hastaların Etkinlik Analizi

	FLAG-Ida n(%)	FLAG-Dauno n(%)	p değeri
Remisyon	51 (%60.7)	6 (%60)	1 ^a
Refrakter	33 (%39.3)	4 (%40)	

a: Fisher's Exact Test

Tablo VI. Allojeneik Nakle İlerlenebilir Hastaların Karşılaştırılması

Allojeneik Nakil	FLAG-Ida n(%)	FLAG-Dauno n(%)	p değeri
Var	28 (%54.9)	2 (%33.3)	0.40 ^a
Yok	23 (%45.1)	4 (%66.7)	

a: Fisher's Exact Test

Kurtarma rejimlerinin yan etki karşılaştırmasında; iki grupta da en sık karşılaşılan yan etki febril nötropeniydi. Rejim ilişkili ölüm sebeplerinin başında gelen septik şok iki grupta da benzer oranda saptandı. İki grup arasında majör yan etkiler açısından

FLAG-Ida'ya Karşı FLAG-Dauno

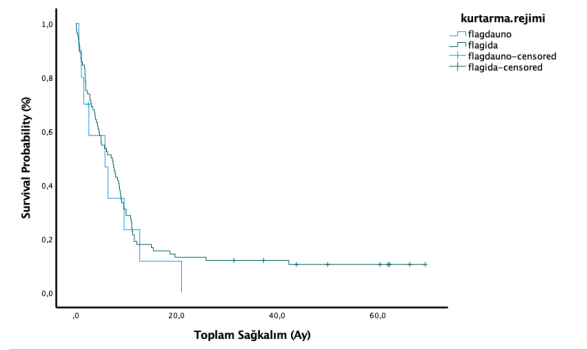
istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da derin trombositopeni süreleri benzer bulundu. Yan etkilerin detaylı analizi Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. FLAG-Ida ve FLAG-Dauno Alan Hastaların Yan Etki Analizi

	FLAG-Ida n(%)	FLAG-Dauno n(%)	p-değeri
Fen Atağı	78 (%92.9)	10 (%100)	1 ^a
Septik Şok	21 (%25)	1 (%10)	0.44 ^a
Akut Kardiak Patoloji	7 (%8.3)	0 (%0)	1 ^a
Renal Yetmezlik	5 (%6)	0 (%0)	1 ^a
Hepatotoksisite	8 (%9.5)	0 (%0)	0.59 ^a
Trombosit<20.00 0/mm ³ Gün Sayısı (medyan)	14	12.5	0,97 ^b

a: Fisher's Exact Test, b: Mann-Whitney U Test

FLAG-Dauno alan grupta medyan toplam sağkalım 5.8 ay iken, FLAG-Ida alan grupta 7 ay, tüm çalışma grubunda ise 6.4 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olup (p=0.523) sağkalım eğrisi Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Kaplan- Meier Analizi.

Tartışma ve Sonuç

FLAG-Ida protokolü R/R akut lösemi olgularında kurtarma tedavisi olarak sıklıkla kullanılan etkin bir protokoldür⁸. Ülkemizde ve dünyada dönem dönem yaşanan ilaç erişimindeki aksaklıklar nedeniyle alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Antrasiklin ajanların birbirlerinin yerine kullanımı özellikle akut lösemi hastaları üzerinde, çok fazla sayıda çalışma yapılan alanların başında gelmektedir. Çalışmamızda, idarubisine erişim problemi yaşanan dönemde FLAG-Dauno protokolü uygulanan hastalar üzerinden

yapılan değerlendirme sonucunda; FLAG-Dauno'nun FLAG-Ida'ya alternatif olarak etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği ortaya konmuştur. Literatüre bakıldığı zaman özellikle indüksiyon tedavisinde antrasiklinleri karşılaştıran bir çok çalışma göze çarpmaktadır. Wang ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı bir meta-analizde yüksek doz daunorubisin ile idarubisin gruplarında benzer relaps ve benzer ikinci komplet remisyon oranları saptanmıştır. Komplet birinci remisyon oranı ve toplam sağkalım oranı ise idarubisin kolunda daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan yan etki değerlendirmesinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır²¹.

Mandelli ve arkadaşlarının yayınladığı AML olgularının indüksiyon tedavisindeki antrasiklin seçimlerini karşılaştıran çalışmada; idarubisin, daunorubisin ve mitoksantron kolları arasında komplet yanıt oranları benzer bulunmuştur²². Bizim çalışmamızda da FLAG-Ida ve FLAG-Dauno kolları arasında remisyon ve allojeneik nakle köprüleme açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada komplet yanıt sonrası allojeneik nakle köprülenen hastalarda yanıt oranları benzer saptanırken, nakil yapılmayan hastalarda İdarubisin ile toplam yanıt oranları ve sağkalım süreleri daha fazla bulunmuştur²². Çalışmamızda istatistiksel farklılık olmamakla birlikte FLAG-Ida kolunda medyan toplam sağkalım oranı 1.2 ay daha fazla bulunmuştur bu farklılığın sebebini FLAG-Ida kolunda istatistiksel olarak farklılık olmasa da daha fazla hastada allojeneik nakle ilerlenebilmesi olarak değerlendirmekteyiz.

Adige ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı bir çalışmada; idarubisin ve daunorubisinin eşdeğer dozları değerlendirilmiştir. Yapılan meta-analiz ve invitro çalışmalar sonucunda Dauno/Ida eşdeğerlilik oranı 4.1 olarak bulunmuştur²³. Pediatrik Onkoloji Grubunun klavuzunda ise bu oran 5:1 olarak belirtilmektedir²⁴. Çalışmamızda da FLAG-Dauno protokolündeki Dauno dozu 40 mg/m² olarak alınmış olup, orijinal FLAG-Ida protokolündeki Ida dozunun 5 katına karşılık gelmektedir.

Literatüre bakıldığında FLAG-Ida ile FLAG-Dauno protokollerini birebir karşılaştıran çalışma olmamakla birlikte; Daurobisinin bir diğer pürin nukleozit antimetaboliti olan Klofarabin ile kombinasyonunun relaps refrakter AML vakalarında FLAG-Ida ile karşılaştırıldığı bir çalışmada komplet remisyon oranları ve allojeneik nakle köprülenen hasta oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur²⁵.

Mushtaq ve arkadaşlarının 2021 yılında relaps refrakter AML hastalarında kurtarma tedavi yanıtını etkileyen faktörleri değerlendirdiği bir çalışmada; kemoterapi ile tam yanıt elde edilen hasta oranı kötü sitogenetik riske sahip hastalarda daha düşük oranda saptanmıştır. Yanıtı etkileyen diğer faktörler relaps

öncesi nakil varlığı, çoklu tedavi sonrası nüks hastalık olarak belirlenmiştir²⁶. Çalışmamızda yüksek riskli grupta kurtarma tedavisi ile remisyonda elde edilme oranı %55 ile daha düşük oranda saptansa da bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu duruma yol açan faktörleri; yüksek riskli grupta az sayıda hasta olması ve genetik risk değerlendirmesinde geniş mutasyon paneli bakılamaması olarak değerlendirmekteyiz.

İki grup arasında hasta sayısının homojen olmaması, akut lösemi hastalarının heterojen bir biyolojiye sahip olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri arasındadır. Homojen hasta sayıları ile yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalar kurtarma tedavisinde FLAG-Dauno kullanımı konusunda literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; FLAG-Dauno protokolü; idarubisine erişim sorunu yaşanan dönemler başta olmak üzere akut lösemi kurtarma tedavisinde kullanılabilir etkili ve güvenli bir alternatif protokoldür. Daunorubisin doz seçiminde meta-analiz ve invitro çalışma sonuçları dikkate alınarak doz belirlemesi yapılmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 17.01.2023

Karar No: 2023-2/6

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.Ç.H., V.Ö., F.Ö.; Veri toplama işleme: F.Ç.H., B.E., H.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.Ç.H., T.G.K., S.Ç., E.E., Ş.Y., T.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.Ç.H.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 373, 1136–1152 (2015).
- Sedov, V. & Stuart, R. K. Vosaroxin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: efficacy and safety in the context of the current treatment landscape. *Ther Adv Hematol* 8, 185–195 (2017).
- Mohty, M. *et al.* Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 102, 184–191 (2017).
- Estey, E. Why are there so few randomized trials for patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol* 29, 324–328 (2016).
- Bose, P., Vachhani, P. & Cortes, J. E. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 18, 1–30 (2017).
- Thiel, A. *et al.* Mito-FLAG with Ara-C as bolus versus continuous infusion in recurrent or refractory AML—long-term results of a prospective randomized intergroup study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) and the Study Alliance Leukemia (SAL). *Annals of Oncology* 26, 1434–1440 (2015).
- [The guidelines for diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia (relapse/refractory) in China (2017)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 38, 183–184 (2017).
- Parker, J. E. *et al.* Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 99, 939–944 (1997).
- Delia, M. *et al.* FLAG-Ida Regimen as Bridge Therapy to Allotransplantation in Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17, 767–773 (2017).
- Atra, A. *et al.* Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol* 112, 965–968 (2001).
- Freund, M. *et al.* Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adults. *Haematol Blood Transfus* 33, 432–436 (1990).
- Martino, R. *et al.* Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 21, 1023–1027 (1998).
- Pastore, D. *et al.* FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 82, 231–235 (2003).
- Estey, E. *et al.* Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 12, 671–678 (1994).
- Schmitt, B. *et al.* Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 3, 26–35 (2002).
- Samra, B. *et al.* Outcome of adults with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 95, E245–E247 (2020).
- Mandelli, F. *et al.* A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Eur J Cancer* 27, 750–755 (1991).
- Vogler, W. R. *et al.* A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 10, 1103–1111 (1992).
- Lee, J. H. *et al.* A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 118, 3832–3841 (2011).
- Wang, J. *et al.* Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Comparing Idarubicin + Cytarabine with Daunorubicin + Cytarabine as the Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia. doi:10.1371/journal.pone.0060699.
- Wang, H., Xiao, X., Xiao, Q., Lu, Y. & Wu, Y. The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 99, E20094 (2020).
- Mandelli, F. *et al.* Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 27, 5397–5403 (2009).
- Adige, S. *et al.* Equipotent doses of daunorubicin and idarubicin for AML: a meta-analysis of clinical trials versus in

FLAG-Ida'ya Karşı FLAG-Dauno

- vitro estimation. *Cancer Chemother Pharmacol* 83, 1105–1112 (2019).
24. Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer. 2013;4:http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.
 25. Russell, N. H. *et al.* A randomised comparison of FLAG-Ida versus daunorubicin combined with clofarabine in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: Results from the UK NCRI AML17 trial. *Br J Haematol* 198, 528–534 (2022).
 26. Mushtaq MU, Harrington AM, Chaudhary SG, Michaelis LC, Carlson KB, Abedin S, Runass L, Callander NS, Fallon MJ, Juckett M, Hall AC, Hematti P, Mattison RJ, Atallah EL, Guru Murthy GS. Comparison of salvage chemotherapy regimens and prognostic significance of minimal residual disease in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021 Jan;62(1):158-166

