

Akut Promyelositik Lösemide Tedavi

Treatment Approaches in Acute Promyelocytic Leukemia

Dr. Fatih KURNAZ,^a
Dr. Mustafa ÇETİN^a

^aHematoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mustafa ÇETİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Kayseri, TÜRKİYE
mcetin@erciyes.edu.tr

ÖZET Akut promyelositik lösemi (APL) moleküler olarak hedefe yönelik tedavinin kullanıldığı ilk malignitedir. Kanama diyatezi APL için karakteristiktir ve klinik olarak en sık görülen durumlarından biridir. İndüksiyon tedavisinde kanama diyatezinin mortalitesi yüksektir. APL tanısından şüphelenildiğinde genetik olarak tanı doğrulaması yapılmadan ATRA tedavisine başlanmalıdır. Kanama diyatezine bağlı erken ölümlerin önlenmesinde destek tedavisi çok önemlidir. Arsenik trioksit hedefe yönelik tedavide etkin bir ajandır. Bu yazıda APL’de tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, promyelositik, akut; tedavi; arsenik trioksit

ABSTRACT Acute promyelocytic leukemia (APL) is the first malignant disease which is highly curable with targeted therapy to molecular abnormality. The characteristic bleeding diathesis is the most common clinical manifestation of the disease, which was with a high mortality rate during induction therapy. Early administration of all-trans retinoic acid (ATRA) at the first suspicion of the disease before genetic confirmation of the diagnosis is of great importance. Aggressive supportive treatment is critical to reduce early mortality due to coagulopathy. Arsenic trioxide is one of the effective agent as a targeted therapy. In this review treatment approaches to APL is discussed.

Key Words: Leukemia, promyelocytic, acute; therapy; arsenic trioxide

Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2010;3(2):78-84

Akut promyelositik lösemi (APL) ilk kez 1957’de Hillestad tarafından tanımlanmıştır.¹ 1973’te ilk kez antrasiklin ile başarılı sonuçlar alınırken all-trans retinoik asit (ATRA) ise ilk kez 1988’de kullanılmıştır.^{2,3} APL akut myeloid lösemisinin hedefe yönelik tedavi ile yüksek oranda kür sağlanan bir alt tipidir. APL’de 15 ve 17. kromozomlar arasındaki (resiprokal) translokasyondan kaynaklanan PML (promyelosit) ve RAR-alfa (retinoik asit reseptör) transkript füzyonu vardır.^{4,5} Genç yaşda görülme sıklığı fazladır, AML tanısı almış hastaların yaklaşık %10-15’ini oluşturmaktadır. Lökopeni tablosu sık olmasına rağmen çocuklarda genellikle beyazküre yüksekliği ile seyreder, bilinen en önemli klinik özelliği hayatı tehdit edici koagülopatidir. APL’de yaklaşık %80-90 oranında indüksiyon tedavisine cevap ve tam remisyon (TR) vardır.⁶ Kan sayımında genellikle lökopeni tespit edilirken periferik yaymada çok sayıda Auer rod ihtiva eden promyelositler görülebilir. M3V’de de (mikrogranüler varyant) ciddi kanama diyatezi olabilir ve uygun tedavi ile sonuçlar iyidir. Primer azurofilik granüller büyük oranda APL düşündürse de spesifik değildir AML’nin diğer alt-tiplerinde de benzer durum ola-

bilir. Morfolojik özellikler APL'nin acil tedavi başlanması gereken bir lösemi tipi olması nedeniyle tanı açısından kritik önem arz etmektedir. Klinik olarak ve periferik yayma ile APL ön tanısı düşünüldüğünde sitogenetik veya moleküler doğrulama yapılmadan ATRA tedavisine başlanmalı ve kanama diyatezi açısından dikkatli olunmalıdır. Erken tedavi ile kanamaya (özellikle MSS, akciğer, GİS gibi) bağlı ölümler azaltılabilir. APL'de kanama diyatezi erken ölüm sebebinin ana sebebidir.⁷ Erken ölüm oranı %10'nun üzerindedir kanamalar erken ölümlerin %50-60'ını oluşturmaktadır.^{7,8} Nüks için risk değerlendirilmesinde beyaz küre (BK) ve trombosit değerleri kullanılmaktadır; BK $\leq 10000/\mu\text{l}$ ve trombosit $>40000/\mu\text{l}$ ise düşük riskli, BK $\leq 10000/\mu\text{l}$ ve trombosit $= 40000/\mu\text{l}$ ise orta riskli ve BK $>10000/\mu\text{l}$ ise yüksek riskli kabul edilir ancak bu sınıflama her hasta için kullanılmayabilir.⁹ Yüksek riskli hastalar hem indüksiyon tedavisinde yüksek mortalite oranına hem de tedavi sonrası yüksek nüks oranına sahiptir. Yüksek riskli hastalarda tek başına ATRA tedavisi lökositöze neden olabileceği için tedaviye kemoterapi ile birlikte başlanır.¹⁰ Moleküler prognostik faktörler yeni sınıflamada ve tedavi yöntemlerinde etkili olacaktır.

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

ATRA akut lösemide moleküler hedefe yönelik ilk tedavidir. Lösemik promyelositler ATRA (tedavisi) sonrası diferansiyasyon gösterirken arsenik trioksit (ATO) sonrası ise hem diferansiyasyon hem de apopitoz görülmektedir.^{11,12} Çok düşük oranda da olsa PML-RAR-alfa eksprese eden hücrelerin varlığı nüksü kolaylaştırmaktadır. ATRA ile "lösemiye başlatıcı" hücreler tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Bu nedenle tedaviye kemoterapi eklenmelidir.¹³ Tek ajan ATRA ile ilk kez 1988'de Shanghai'de yapılan çalışmada %85 oranında tam remisyona (TR) gözlenirken, North American Intergroup yaptığı çalışmada ise tek ajan ATRA ile %70 oranında TR elde edilmiştir.^{3,14} APL'de günümüzdeki tedavi yaklaşımı ATRA+antrasiklin temelli kemoterapi şeklindedir.¹² European APL grubunun yaptığı çalışmada ATRA ile birlikte kemoterapi verilen grup ile ATRA sonrası kemoterapi verilen grup karşılaştırıldığında her iki grupta TR oranının %92 olduğu görülürken iki yıl içerisinde nüks oranının birlikte tedavi alan grupta %6 ardışık tedavi alan grupta ise %16 olarak tespit edilmiştir.^{15,16} GIMEMA çalışmasında ATRA+idarubisin tedavisi ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir.^{17,18} Genç AML hastalarında idarubisinin daunorubisine göre hafif bir sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen APL'de bununla ilgili randomize çalışma yoktur.¹⁹ PET-

HEMA LPA94 çalışmasında indüksiyon tedavisinde sadece ATRA + İdarubisin kullanılmış ve %95 oranında TR elde edilmiştir.²⁰ Bu durum ARA-C'nin APL indüksiyon tedavisinde gerekli olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Fransız APL2000 çalışmasında ise ARA-C alan yüksek riskli grupta ARA-C almayan gruba göre TR oranının ve 3 yıllık sağ kalım oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.^{21,22} GAMLCG çalışmasında da yüksek doz ARA-C'nin yüksek riskli hastalarda olumsuz faktörlerin önüne geçtiği bildirilmiştir.²³

APL tedavisinde sepsis veya hayatı tehdit edici enfeksiyon yoksa myeloid büyüme faktörü önerilmemektedir.²⁴ t(15;17) hariç ek kromozom anomalileri, CD56 ekspresyonu, kısa PML/RAR-alfa izoform varlığı çeşitli kötü prognostik faktörler olmasına rağmen ATRA+kemoterapi (antrasiklin) tedavisi sonrası bu faktörlerin prognoz üzerine etkisi gösterilememiştir.²⁵ Bununla birlikte ileri yaş (özellikle >70 yaş), FLT-3 internal tandem dublikasyon prognozu olumsuz etkilemektedir.^{26,27} Yüksek riskli hastalarda steroid profilaksisi, DMAH uygulaması, tedaviye FLT-3 inhibitörü eklenmesi ve ilk tam remisyona sonrası OKİT yapılması gibi yeni tedavi stratejileri üzerinde durulmaktadır. İkinci tam remisyona sonrası OKİT'in etkin bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir.^{28,29}

DESTEK TEDAVİSİ

APL tedavisinde koagülopati, hiperfibrinoliz, proteoliz ve DİK gibi çeşitli yan etkilere dikkat edilmelidir.³⁰ Erken dönemde özellikle trombositopeni, hipofibrinojenemi açısından destek tedavisi çok önemlidir. Yakın tam kan sayımı, fibrinojen düzeyi, PT, aPTT takibi önerilmektedir. Trombosit değeri $>30.000/\mu\text{l}$, fibrinojen düzeyi >150 mg/dl olacak şekilde trombosit ve kryopresipitat/taze donmuş plazma desteği yapılmalıdır. Hayatı tehdit edici kanama riski yüksekliği nedeniyle yaşlılarda, hiperlökositöz olanlarda ve serum kreatinin değerinde yükselme olan hastalarda destek tedavisi daha yoğun yapılmalıdır.³¹ Fibrin yıkım ürünleri ve D-Dimer düzeyleri çok güvenilir değildir. ATRA tedavisi ile birlikte hiperfibrinoliz hızla düzelirken intravasküler koagülasyon birkaç hafta daha devam etmektedir.³⁰ ATRA tedavisinin geç döneminde aynı zamanda tromboz riski de mevcuttur.³² APL tedavisinde heparin, traneksamik asit, diğer antikoagülan kullanımının ve fibrinolitik tedavinin yeri tartışmalıdır.^{30,33} ATRA tedavisinin klinik pratikte kullanılmaya başlandığı 1988 yılına kadar kanama önemli bir mortalite nedeni iken destek tedavisi ile birlikte kanamaya bağlı ölüm oranlarında azalma olmuştur, bununla birlikte kanamaya bağlı

ölümler halen erken ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.^{34,35}

ATRA kullanan hastalarda ATRA sendromu (AS), Sweet sendromu, döküntü, kemik iliği nekrozu, pankreatit ve hiperkalsemi daha sık olmak üzere çeşitli yan etkiler görülebilir.^{12,25} Düşük-orta risk grubunda APL diferansiyasyon sendromu riski az iken yüksek risk grubunda bu oran daha fazladır/çoktur/yüksektir.³⁶

ATRA SENDROMU (AS)

Kardiyorespiratuvar distres sendromudur %4-26 oranında görülmektedir.^{12,30} ATRA ve ATO'nun tek ajan olarak veya kombine olarak uygulanmasında görülür. Dikkatli olmak ve şüphelenmek tanı koydurur. AS genellikle hipervolemiye bağlı akciğer problemi şeklinde bir tablo olarak düşünülür. Plevral effüzyon, pnömoni, akciğer ödemi veya diffüz alveolar hemoraji ile karışır ve bunların ayrımı zordur/zor olabilir. Ateş, kilo artışı, öksürük, nefes darlığı, akciğerde infiltrasyon, plevral ve perikardiyal mayi, tekrarlayan hipotansiyon varlığında AS tanısından şüphelenilmelidir.^{30,37} Tedavisi günde iki kez 10 mg intravenöz deksametazon uygulamasıdır. ATRA tedavisi ile birlikte kemoterapi uygulanması ve ilk bulgunun varlığında steroid tedavisine başlanması AS sıklığını ve mortalitesini azaltmaktadır. Profilaktik steroid uygulamasının faydası henüz kanıtlanamamakla birlikte bazı çalışmalarda BK sayısı yüksek olan hastalarda profilaktik olarak steroid uygulanmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.³⁸ Ancak BK sayısı 30000/µl, üzerinde olan hastalara herhangi bir kontrendikasyon olmaması durumunda profilaktik olarak deksametazon başlanması önerilir.³⁸ Semptom ve bulgular ciddi ise tüm bulgular düzelinceye kadar ATRA ve/veya ATO kesilmelidir. Daha sonra steroid tedavisi altında ATRA/ATO tedavisine devam edilmelidir.¹² Steroid tedavisi alan hastalarda infeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Fransız APL-93 çalışmasında AS gelişen hastalarda sağ kalımın daha kısa olduğu ve nüks oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁹ Aynı çalışmada ATRA sonrası KT alan hastalarda ATRA ile birlikte KT alan hastalara göre daha fazla/sık AS geliştiği gösterilmiştir.

HİPERLÖKOSİTOZ

ATRA ve ATO tedavisinde hastaların yaklaşık %50 oranında hiperlökositoz görülmektedir.⁴⁰ M3V'da görülme hiperlökositoz sıklığı fazladır.¹² Lökoaferez esnasında lösemik hücrelerin ve diğer hücrelerin yıkımına bağlı koagülopati artırmaktadır ve buna bağlı ölümlerin görülmesi nedeniyle bu uygulamadan vazgeçilmiştir.⁴¹

ATO TEDAVİSİ

Günümüzde APL olgularının standart tedavisi ATRA + antrasiklin temelli kemoterapidir. APL'de uzun dönem takipte ATRA+antrasiklin kullanım sonrası nüks anında ekstra-medüller tutulum, ikincil malignite, myelodisplastik sendrom ve gecikmiş kardiomyopati görülebilmektedir ki ATRA'ya bağlı reversible kardiyak disfonksiyon rapor edilmiştir.⁴² Yakın zamanlarda antrasiklinin indüksiyon rejiminden çıkarılması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. ATO hem diferansiyasyon hem de apoptotik özelliği olan bir ajandır.⁴³ ATO kullanımı ile ATRA tedavisi esnasında görülen bazı komplikasyonlar engellenebilmektedir. ATO ile ilgili ilk çalışma Çin'de yapılmış bununla ilgili sonuçlar Çince yayınlanmış, daha sonra ise nüks APL vakalarında ATO tedavisi ile ilgili İngilizce yayınlar yapılmıştır. ATO+ATRA kombinasyon tedavisinin nüks ve yeni tanı APL hastalarında farklı etkileri olabileceği düşünülse de her iki grupta da başarılı sonuçlar vardır.^{12,30} Shen ve ark.nın yeni tanı APL hastalarında tek ajan ATRA ve tek ajan ATO ve ATO + ATRA kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada her üç grupta da TR oranı %90'ın üzerinde tespit edilirken kombinasyon tedavisi alan grupta ise PML/RAR-alfa füzyon proteini PCR ölçümünde belirgin bir düşüş izlenmiştir.⁴⁴ Kombinasyon grubunda hematolojik remisyon daha hızlı sağlanırken 18 aylık nüksüz sağ kalım daha iyi idi. MD Anderson'da yapılan bir çalışmada ise yüksek riskli hastalarda veya tedavi esnasında beyaz küre değerleri >10000 olan hastalarda ATRA + ATO + "kemoterapi veya gemtuzumab ozogamisın (GO)" tedavisi sonrası %90 TR, %90 hastalısız sağ kalım, %85 genel sağ kalım görülmüştür.⁴⁵ ATRA + KT ve ATO arasında randomize kontrollü çalışmalar yapılana kadar ATO ilk sıra tedavi seçeneği değildir.³³ Kalp hastalığı varlığında, daha önce maksimal antrasiklin dozunu almış hastalarda, yaşlılarda ATRA + ATO tedavisi uygulanabilir. ATRA + standart KT alan hastalarda olduğu gibi ATO alan hastalarda da FLT-3 mutasyonu varlığı veya ikincil sitogenetik değişiklikler tedavi sonucunu değiştirmektedir.⁴⁶

ATRA + ATO muhtemelen antrasiklin temelli kemoterapinin yerini almaya ve standart tedavi seçeneği olmaya adaydır. Çin'de yapılan çalışmada oral tetra arsenik tetra-sülfid kullanımında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁴⁷ ATO kullanımında QT uzaması ve buna bağlı Torsa de Pointes tipi fatal ventriküler taşikardi görülebilir. ATO kullanan hastalarda K⁺ ve Mg⁺⁺ değerleri normal sınırın üzerinde tutulmalıdır bu hastalarda hipokalemi, hiperglisemi de görülebilir.^{25,48}

KONSOLIDASYON TEDAVİSİ

Konsolidasyon tedavisinin temel amacı morfolojik ve sitogenetik remisyonun kalıcı moleküler remisyonu sağlamaktır. Tanı anındaki risk sınıflamasına göre konsolidasyon tedavisi uygulanmaktadır. Fransız APL 2000 çalışmasında hastalara ARA-C içeren ve içermeyen konsolidasyon tedavisi verildiğinde 2 yıllık hastalıksız sağkalımın ARA-C alan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.²² 1. TR'da olan düşük ve orta riskli hastalar için 2 veya 3 siklus antrasiklin temelli kemoterapi uygulanmaktadır. Her konsolidasyon siklusu için 1-2 hafta ATRA tedavisi uygulanır. North American Intergroup çalışmasında TR'a girmiş ve en az iki kür ATRA + daunorubisin almış yüksek riskli hastalarda 25 günlük (5 gün/hafta) 2 kür ATO tedavisi belirgin olarak yüksek olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranı sağlamıştır.⁴⁹

İDAME TEDAVİSİ

Aralıklı veya devamlı idame tedavisinin faydası gösterilmekle birlikte sürekli ATRA idame tedavisi belirgin toksisite ile ilişkilidir.³³ GIMEMA çalışmasına göre ise moleküler 1.TR sonrası ATRA tedavisi, ATRA + düşük doz KT, düşük doz KT veya takip arasında sağ kalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır.⁵⁰ Yüksek riskli hastalarda 1-2 yıl aralıklı ATRA ve düşük doz KT + 6 merkaptopürin + metotreksat tedavisinin olumlu sonuç verdiği gösterilmiştir.³⁸ Tedavi süresi ile ilgili randomize çalışma yoktur bu nedenle toksisite gelişmediği sürece idame tedavisi 2 yıl uygulanır. İdame tedavisinin indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinden fayda görenlerde daha az etkili olduğu öne sürülmektedir.³³

CEVAP DEĞERLENDİRİLMESİ/MONİTORİZASYON

PML/RAR-alfa transkripsiyon varlığı karyotip analizi ile veya RT-PCR ile tespit edilmektedir. RT-PCR ile PML/RAR-alfa monitorizasyonunun klinik önemi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Konsolidasyon tedavisi veya yoğun indüksiyon tedavisi sonrası PML/RAR-alfa %90-95 oranında negatifleşmektedir. Kemik iliği (Kİ) morfolojik değerlendirmesi yapılabilmekle birlikte esas değerlendirme moleküler olarak yapılmaktadır. İndüksiyon tedavisi sonrası, lösemik hücrelerde maturasyon tamamlanmadığı için, genellikle moleküler olarak pozitif sonuç elde edilmektedir bu nedenle tedavi sonrası değerlendirme 4-6 hafta sonra yapılmalıdır.^{12,30,33} İndüksiyon tedavisi sonrası moleküler olarak pozitif sonucun prognostik bir önemi olmamakla birlikte konsolidasyon tedavisi sonrası moleküler remisyonun prognostik önemi

vardır.⁵¹ Konsolidasyon tedavisi sonrası RT-PCR ile PML/RAR-alfa'nın pozitif tespit edilmesi hematolojik nöks ile ilişkili bulunmuştur.⁵² İdame tedavisi sırasında orta ve yüksek riskli hastalar için 3 aylık periyotlarla 2 yıl boyunca RT-PCR ile PML/RAR-alfa monitorizasyonu önerilmektedir. Tedavi sonrası moleküler nöks otolog veya allojeneik kök hücre nakli için yol gösterici olabilir. GIMEMA çalışmasına göre moleküler nöks bakılarak %70 oranında hematolojik nöksü tahmin etmek mümkündür.⁵²

NÜKS APL HASTALARINDA TEDAVİ STRATEJİLERİ

Düşük ve orta riskli hastalarda nöks beklenmezken yüksek riskli hastalarda nöks halen önemli bir problemdir. Konsolidasyon sonrası moleküler olarak PML/RAR-alfa pozitifliği tespit edilen veya moleküler nöks gelişen hastalarda tek ajan ATO tedavisinin hematolojik ve moleküler remisyon sağladığı gösterilmiştir.^{43,44} Morfolojik olarak nöks tespit edilen hastalarda 25 günlük tedaviler şeklinde en az 2 kür ATO verilmelidir.^{53,54} 2 kür ATO alan hastalarda median 2.TR süresi 8 ay iken median takip süresi ise 17 aydır.⁵⁵ ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada 2.TR elde edilen vakalarda ek olarak 4 kür ATO uygulanmıştır. 18 aylık hastalıksız sağkalım %56, genel sağkalım %66 tespit edilmiştir.⁵⁴ Bazı çalışmalarda ATO tedavisine KT eklenmesinin tek başına ATO tedavisine göre daha iyi sonuç verebileceği bildirilmektedir.⁵³ Nüks APL vakalarında genellikle ATO tedavisine ATRA eklenmesi önerilmemektedir. Moleküler nöks olan vakalarda da yaklaşım benzerdir. 2-4 hafta arayla alınan örneklerde RT-PCR pozitifliği gereklidir. Sadece moleküler nöks olan vakalarda ATO ile 2. moleküler TR remisyon sonrası tedavi gerekmemektedir.¹²

İKİNCİ REMİSYONUN KONSOLİDE EDİLMESİ

2. sıra kemoterapi sonrası moleküler TR sağlanan hastalarda en iyi sonuçlar yüksek doz kemoterapi sonrası OKİT ile sağlanmaktadır; OKİT ile 7 yıllık sağ kalım %75 iken AKİT yapılan grupta %52 sağ kalım elde edilmiştir.²⁸ Moleküler remisyon sağlanan hastalarda OKİT sonrası cevap iyi iken PCR pozitif olan hastalarda OKİT sonrası cevap iyi değildir.³⁰ İkinci moleküler remisyon elde edilemeyen hastalarda AKİT tedavi seçeneğidir.²⁸ Yüksek doz ARA-C ile hücre toplanması aynı zamanda MSS içinde iyi bir koruyucu tedavi seçeneğidir.

APL blastlarında yüksek oranda CD33 ekspresyonunu olması nedeniyle OG (anti CD33) önemli bir tedavi seçeneğidir. Nüks olan hastalarda OG oldukça etkin bir tedavi seçeneği olmasına rağmen kemik iliği nakli yapı-

lacak hastalar için venookluzif hastalık/sinüzoidal obstruksiyon sendromu açısından risk oluşturmaktadır.^{56,57} NCCN klavuzuna göre ATO tedavisi sonrası 6 ay içinde nüks eden vakalarda OG önerilmektedir. Benzer yaklaşımlar morfolojik olarak nüks olan hastalar için de geçerlidir. 2 siklus 25 gün ATO tedavisinin ardından 4 hafta intratekal tedavi uygulanır ve daha sonra OKİT planlanır. OKİT için uygun olmayan hastalara indüksiyon tedavisi sonrası 4 kür daha ATO verilebilir. Sadece ATO alan hastalarda ortalama yaşam süresi 17 ay tespit edilmiştir.⁵⁴

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ NÜKS TEDAVİSİ/PROFLAKSİSİ

APL hastalarında MSS nüksü nadir bir durumdur. Europan APL ve PETHEMA çalışmalarında ATRA bazlı tedavi sonrası 3 yıllık takipte ilk nüksde MSS tutulumu %1 olarak tespit edilmiştir.⁵⁵ Bu çalışmada MSS nüksünün yüksek BK değeri, bcr3 PML-RAR-alfa izoform varlığı ve yaşı 45'den küçük olması ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte multivariate analizlerde MSS nüksünün sadece BK yüksekliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yüksek riskli hastaların tedavisi halen önemli bir problem oluşturmaktadır %5 oranında MSS nüksü görülmektedir.⁵⁵ Yüksek riskli hastalarda veya tedavi esnasında beyazküre değerleri >10000 olan hastalar tam remisyon sağlandıktan sonra MSS proflaksisi açısından değerlendirilmelidir. 4 hafta dönüşümlü olarak intratekal metotreksat ve ARA-C önerilir. İntrakranial belirgin bir

yer kaplayıcı kloroma tespit edilmedikçe RT önerilmez. BOS temizleninceye kadar haftada iki kez daha sonra haftalık 4 hafta ve sonra da aylık 4-6 ay intratekal KT verilir.¹²

ÇOCUKLARDA APL TEDAVİSİ

Çocuklarda ATRA+antrasiklin ile yapılmış bilinen dört çalışma vardır. Sonuçlar erişkindeki sonuçlara benzer özellik göstermiştir.³³ Özellikle psödötümör serebri başta olmak üzere yan etkileri azaltmak amacıyla ATRA dozunun 45 mg/m²'den 25 mg/m²'ye düşülmesi önerilmektedir. Psödötümör serebri gelişmesi durumunda ATRA kesilir veya dozu azaltılır, deksametazon, osmotik diüretik ve analjezik başlanır.³³

GEBELERDE APL TEDAVİSİ

İkinci trimesterden itibaren ATRA ve KT uygulanabilir. Sıkı fetal monitorizasyon yapılmalıdır. ATRA alan gebelerde geri dönüşümlü fetal aritmi görülebilir bu nedenle özellikle fetal kardiyak monitorizasyona dikkat edilmelidir. ATRA ile ilgili spesifik teratojenik aktivite bilinmemesine rağmen retinoik asidin bilinen teratojenik etkisinden dolayı ilk trimesterde kullanılması önerilmez. ATO'nun hayvan çalışmalarında embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. bu nedenle hamile kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebelik potansiyeli olan çiftler ATO kullanırken etkili kontrasepsiyon uygulamalı ve ATO kullanan anneler bebek emzirmemelidir.³³

KAYNAKLAR

- Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957;159:189.
- Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973;41(4):489-96.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72(2):567-72.
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977;1(8010):549-50.
- Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 1993;74(3):423-31.
- Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99(3):759-67.
- de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395-402.
- Jácomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007;92(10):1431-2.
- Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: A joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96(4):1247-53.
- Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103(4):1237-43.
- Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* 1981;57:1000.
- Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;114(25):5126-35.
- Licht JD. Acute promyelocytic leukemia--weapons of mass differentiation. *N Engl J Med* 2009;360(9):928-30.

14. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337(15):1021-8.
15. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94(4):1192-200.
16. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993;82:3241-9.
17. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, Falda M, Ferrara F, Lazzarino M, et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996;88(4):1390-8.
18. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR_α-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy: Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 1997;90(3):1014-21.
19. Kimby E, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 2001;40(2-3):231-52.
20. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR_α-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999;94(9):3015-21.
21. Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is Ara-C required in the treatment of newly diagnosed APL? Results of a randomized trial (APL 2000). *Blood* 2004;104 (suppl 1):391.
22. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111(3):1078-84.
23. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, Haase D, Haeflrich T, Löffler H, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: German AML Cooperative Group. *Leukemia* 2000;14(8):1362-70.
24. Hsu HC, Tsai WH, Chen PG, Hsu ML, Ho CK, Wang SY. In vitro effect of granulocyte-colony stimulating factor and all-trans retinoic acid on the expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in acute promyelocytic leukemia cells. *Eur J Haematol* 1999;63(1):11-8.
25. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2005; 105:3019-25.
26. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, et al. The relationship between FLT3 mutation status, biological characteristics and outcome in patients with acute promyelocytic leukemia (abstr 334). *Blood* 2003;102:2387-94.
27. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, Schwarzingger I, Sperr W, Le T, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J* 2002;3(6):283-9.
28. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 2005;23(1):120-6.
29. Linker CA, Owzar K, Powell B, Hurd D, Damon LE, Archer LE, et al; Cancer and Leukemia Group B. Auto-SCT for AML in second remission: CALGB Study 9620. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(6):353-9.
30. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Büchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56(2):261-74.
31. Tallman MS, Brenner B, Serna Jde L, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, et al. APL coagulopathy workshop, 21 January 2004, London, England. *Leuk Res* 2005;29(3):347-51.
32. Runde V, Aul C, Heyll A, Schneider W. All-trans retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thromboembolic events in patients with M3 leukemia. *Blood* 1992;79(2):534-5.
33. Sanz MA. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *ASH Educational Book* 2006;147-155.
34. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):153-63.
35. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Luce Vegna M, De Sanctis V, Rodeghiero F, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108(4):689-95.
36. de Botton S, Chevret S, Coiteux V, Dombret H, Sanz M, San Miguel J, et al; European APL group. Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial. *Leukemia*. 2003;17(2):339-42.
37. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-5.
38. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, Raffoux E, Guerci A, Thomas X, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2668-76.
39. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features and outcome of all-trans acid retinoid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92:2712-8.
40. Bi KH, Jiang GS. Relationship between cytokines and leukocytosis in patients with APL induced by all-trans retinoic acid or arsenic trioxide. *Cell Mol Immunol* 2006;3(6):421-7.
41. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, lowdose chemotherapy, PMN/RARA isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84(11):3843-9.
42. Manna A, Cadenotti L, Motto A, Ballo P. Reversible cardiac dysfunction without myocytolysis related to all-trans retinoic acid administration during induction therapy of acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2009; 88(1):91-2.
43. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
44. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5328-35.

45. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 2009;27(4): 504-10.
46. Mathews V, Thomas M, Srivastava VM, George B, Srivastava A, Chandy M. Impact of FLT3 mutations and secondary cytogenetic changes on the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with a single agent arsenic trioxide regimen. *Haematologica* 2007;92(7): 994-5.
47. Lu DP, Qiu JY, Jiang B, Wang Q, Liu KY, Liu YR, et al. Tetra-arsenic tetra-sulfide for the treatment of acute promyelocytic leukemia: a pilot report. *Blood* 2002;99:3136-43.
48. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S, et al. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514-6.
49. Powell BL. Effect of consolidation with arsenic trioxide (As₂O₃) on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): North American Intergroup Protocol C9710 (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:1.
50. Avvisati G, Petti M, Lo Coco F, Testi A, Fazi P. AIDA: the Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL), final act. *Blood* 2003; 102(11):142a.
51. Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002;16(10):1959-73.
52. Diviero D, Rossi V, Avvisati G, De Santis S, Pistilli A, Pane F, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR_α fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood* 1998;92:784-9.
53. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Song X, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94(10):3315-24.
54. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3852-60.
55. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 2002;16(4):617-22.
56. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, Noguera NI, Diverio D, Finolezzi E, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;104(7):1995-9.
57. Breccia M, Cimino G, Diverio D, Gentilini F, Mandelli F, Lo Coco F. Sustained molecular remission after low dose gemtuzumab-ozogamicin in elderly patients with advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92(9):1273-4.