

Akut Promiyelositik Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: A Single-Center Experience

Nergiz ERKUT¹, Osman AKIDAN², Derya Selim BATUR¹, Volkan KARABACAK³, Mehmet SÖNMEZ¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut promiyelositik lösemi (APL), farklı klinik ve biyolojik özelliğe sahip akut miyeloid lösemi (AML)'nin bir alt tipidir. Günümüzde all-trans retinoik asit (ATRA) ve antrasiklin bazlı kemoterapi APL tedavisinde standart tedavi yaklaşımıdır. Bu çalışmanın amacı APL'li hastaların klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada kliniğimizde Eylül 2008-Eylül 2016 tarihleri arasında APL tanısı ile tedavi edilen 28 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 48 (yaş aralığı 28-70) yılıdır. Beş (%18)'i düşük risk, 17 (%61)'si orta risk, 6 (%21)'si yüksek risk grubunda idi. Yirmi sekiz hastanın 26 (%93)'sında tam yanıt elde edildi. Yirmi sekiz hastanın 6 (%21)'sında diferansiyasyon sendromu (DS) izlendi. Tanı ve relaps sonrası indüksiyon tedavisini takiben gelişen erken ölüm oranları sırasıyla %4 (1/28) ve %14 (4/28) idi. Erken ölüm nedenleri iki hastada intrakraniyal kanama, iki hastada pulmoner kanama ve bir hastada hiperlökozast idi. Relaps oranı %35 (9/26) idi ve ortalama relaps süresi 23.1 (± 15.4) aydı. Hastaların yıllık toplam sağkalım oranı %76, hastalısız sağkalım oranı %68 idi. Log-Rank analizinde DS ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) varlığının toplam sağkalım üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmedi.

Sonuç: APL erken ölüm riskini azaltmak için hızlı tanı gerektiren ve zaman kaybetmeden tedavi başlanması gereken bir lösemidir. APL'de ATRA ve arsenik trioksit (ATO) kombinasyonu sonuçların düzelmesi için iyi bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Sözcükler: Akut promiyelositik lösemi; Yan etki; Erken ölüm; Yaşam süresi

ABSTRACT

Objective: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) with distinct clinical and biologic features. Currently, all-trans retinoic acid (ATRA) and anthracycline-based chemotherapy have become standard treatment of APL. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics and outcome of patients with APL.

Patients and Methods: This study was a retrospective review of 28 patients with APL at our department from September 2008 to September 2016.

Results: The median age of the patients was 48 (28-70) years. In all, there were 5 (18%) low-risk group, 17 (61%) intermediate-risk group and 6 (21%) high-risk group. 26 of 28 (93%) patients achieved complete remission. In 6 of 28 (21%) patients developed differentiation syndrome (DS).

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Nergiz ERKUT

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon-Türkiye

Geliş: 11.04.2017 - Kabul: 14.06.2017

E-posta: drnusta@hotmail.com

Following induction therapy after diagnosis and relaps, early death rates were observed in %4 (1/28) and %14 (4/28), respectively. The causes of death were intracranial hemorrhage (2 patients), pulmonary hemorrhage (2 patients) and hyperleukostasis (1 patient). The relaps rate was 35% (9/26) at a mean follow-up of 23.1 (\pm 15.4) months. The 2 year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates were 76% and 68%, respectively. On log-rank test, no effect was observed in term of DS and disseminated intravascular coagulation (DIC) on survival.

Conclusion: APL is a malignancy requiring early diagnosis, prompt treatment and supportive management in order to reduce the risk of early deaths. A combination of ATRA and ATO is a good treatment option for improve the outcome.

Key Words: Acute promyelocytic leukemia; Side effect, Early death; Survival

GİRİŞ

Akut promiyelositik lösemi (APL), farklı klinik ve biyolojik özelliğe sahip akut miyeloid lösemi (AML)'nin bir alt tipidir. Hastalığın oluşumunda 15. kromozomdaki promiyelositik (PML) gen ile 17. kromozomdaki retinoik asit reseptör α (RARA) geninin füzyonuna yol açan dengeli resiprokal translokasyon t(15;17) (q22;q11-12) sorumludur (1). APL erişkinlerde AML'nin %5-10'unu oluşturur ve batı ülkelerindeki görülme sıklığı 0.1/100.000'dir (2).

APL'nin klinik sonuçları all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) ile dramatik olarak düzelmiştir (1,3). ATRA kemik iliğinde sitotoksisite yapmadan lösemik promiyelositlerin nötrofillere farklılaşmasını sağlayarak etki gösterir (4). ATRA ve kemoterapi kombinasyonlu indüksiyon tedavisi ile %90'ın üzerinde tam yanıt elde edildiği, hastalısız ve toplam sağkalımın düzeldiği gösterilmiştir (5). Apoptoz ve lösemik promiyelositlerin farklılaşmasını sağlayan ATO ise, relaps APL tedavisinde oldukça etkindir (6,7).

APL'de tedavi yetersizliğinin en önemli nedenlerinden biri erken ölümdür ve sıklıkla kanama, diferansiyasyon sendromu (DS) ve enfeksiyon sonucunda gelişir. Kanamadan diseminine intravasküler koagülasyon (DİK), anormal fibrinolizis ve spesifik olmayan proteolitik aktivite sorumludur (8). Hayatı tehdit eden bir diğer komplikasyon olan DS, indüksiyon tedavisi esnasında ATRA ve ATO gibi diferansiyasyon ajanlarının kullanımı sonucunda gelişir ve nefes darlığı, ateş, akciğer infiltrasyonu, plevral ve perikardiyal efüzyon, kilo alma, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir (9,10). APL'de erken ölüm riski yüksek olduğundan dolayı, bu hastalık için klinik şüphe durumunda sitogenetik ve moleküler genetik tanı teyidi beklemeden ATRA ve destek tedavisi acilen başlanmalıdır (11).

Bölgemizde APL hastalarında klinik ve tedavinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışmada son sekiz yılda merkezimizde tanı alan ve tedavi edilen APL'li hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada kliniğimizde Eylül 2008-Eylül 2016 tarihleri arasında APL tanısı ile tedavi edilen 28 hastayı ret-

rospektif olarak değerlendirdik. Tanı sitogenetik analiz ile t(15;17) kromozomal translokasyonu ya da RT-PCR analiz ile PML-RARA rearanjmanının tespit edilmesiyle konuldu. Çalışma lokal etik kurulu tarafından onaylandı.

Hastaların tam kan sayımı, koagülasyon laboratuvar parametreleri, başvuru anındaki klinik özellikleri, tedaviye başlangıç tarihi, tedavi rejimi, tedavi cevabı, tedavi yan etkileri, erken ölüm, hastalısız sağkalımı ve toplam sağkalımı değerlendirildi.

Hastalar lökosit ve trombosit sayısına göre üç farklı risk grubuna ayrıldı. Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $> 40 \times 10^9/L$ düşük risk, lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $< 40 \times 10^9/L$ orta risk, lökosit sayısı $> 10 \times 10^9/L$ yüksek risk olarak sınıflandırıldı (12).

Hastalar PETHEMA LPA 99 protokolüne göre tedavi edildi. İndüksiyon tedavisinde ATRA (45 mg/m²/gün tam remisyona ulaşana kadar, günde iki kez, oral) ve idarubisin (12 mg/m²/gün 2, 4, 6, 8. günlerde, intravenöz) uygulandı. Konsolidasyon tedavisinde hastanın risk sınıfına göre üç kür antrasiklin bazlı kemoterapi (idarubisin 5-7 mg/m²/gün 4 gün; mitoksantron 10 mg/m²/gün 3 gün ve idarubisin 12 mg/m²/gün 1 ya da 2 gün, intravenöz) ve ATRA (45 mg/m²/gün ilk 15 gün, günde iki kez, oral) verildi. İdame tedavisinde yüksek riskli hastalara 6-merkaptopürin (50 mg/m²/gün, oral), metotreksat (15 mg/m²/hafta, oral) ve ATRA (45 mg/m²/gün, 3 ayda 15 gün, oral), düşük ve orta riskli hastalara ATRA (45 mg/m²/gün, 3 ayda 15 gün, oral) iki yıl süre ile verildi. Trombosit sayısı $> 30-50 \times 10^9/L$ olacak şekilde trombosit süspansiyonu, fibrinojen düzeyi > 150 mg/dL olacak şekilde taze donmuş plazma infüzyonu uygulandı.

Erken ölüm, indüksiyon tedavisi sonrası 1 ay içinde gelişen ölüm olarak tanımlandı. Tanı ve relaps sonrası indüksiyon tedavisini takiben gelişen erken ölüm şeklinde ayrı olarak değerlendirildi. DS, ATRA ya da ATO indüksiyon tedavisini takiben açıklanamayan ateş, kilo alma, açıklanamayan hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, akciğer grafisinde plevral ve perikardiyal efüzyon ya da akciğer infiltrasyonunun gösterildiği akut solunum sıkıntısı semptom ve bulguları dikkate alınarak konuldu. DİK fibrinojen, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), trombosit sayısı ve D-Dimer değerlerine göre konul-

du. Tam yanıt, kemik iliği aspirasyonunda normal hemato-poez ile birlikte blast ve promiyelositin < %5 ve periferik kanda nötrofil sayısı > 1 x 10⁹/L ve trombosit sayısı > 100 x 10⁹/L olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım, tam yanıt-tan relapsa kadar, toplam sağkalım hastalığın tanısından herhangi bir nedenle ölüm ya da son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS v.23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Çeşitli faktörlerin sağkalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p< 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya alınan 28 hastanın klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 12 (%43)'si kadın, 16 (%57)'si erkek olup ortalama yaş 48 (28-70) yıl idi. Beş (%18)'i düşük risk, 17 (%61)'si orta risk, 6 (%21)'si yüksek risk grubunda idi.

Hastaların 1 (%4)'i karın ağrısı, 1 (%4)'i kilo kaybı, 1 (%4)'i böbrek yetmezliği, 2 (%7)'si hemoptizi, 2 (%7)'si hematüri, 3 (%11)'ü burun kanaması, 3 (%11)'ü menoraji, 3 (%11)'ü ateş, 4 (%14)'ü dış eti kanaması, 5 (%18)'i gastrointestinal sistem kanaması, 7 (%25)'si ekimoz şikayetleriyle başvurdu. Hastaların 15 (%54)'inde DİK tespit edildi.

Tedavi Sonuçları

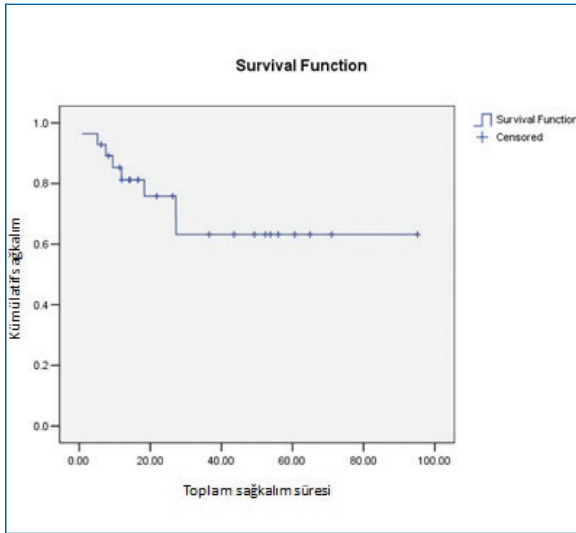
Yirmi sekiz hastanın 26 (%93)'sında tam yanıt elde edildi. İndüksiyon tedavisi esnasında 1 (%4) hastada atriyal fibrilasyon, 1 (%4) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, 1 (%4) hastada lökositoklastik vaskülit, 1 (%4) hastada gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%4) hastada intrakraniyal kanama, 1 (%4) hastada pulmoner kanama, 1 (%4) hastada pnömoni, 1 (%4) hastada zona zoster enfeksiyonu, 2 (%7) hastada böbrek yetmezliği, 3 (%11) hastada invaziv aspergillus, 28 (%100) hastada nötropenik ateş gelişti. Konsolidasyon tedavisi esnasında 12 (%43) hastada nötropenik ateş ve 1 (%4) hastada pnömoni izlenirken, idame tedavisinde herhangi bir yan etki gözlenmedi. İndüksiyon tedavisi esnasında 6 (%21) hastada DS izlendi. ATRA tedavisi kesilip 2 x 10 mg deksametazon tedavisinden sonra tüm hastaların şikayetleri düzeldi ve ATRA tedavisine tekrar başlandı.

Tanı sonrası indüksiyon tedavisi esnasında 28 hastanın 1 (%4)'inde erken ölüm gerçekleşti. Bu hasta yüksek risk grubunda idi ve 23. günde pulmoner kanama nedeniyle kaybedildi. Konsolidasyon tedavisi esnasında bir hasta

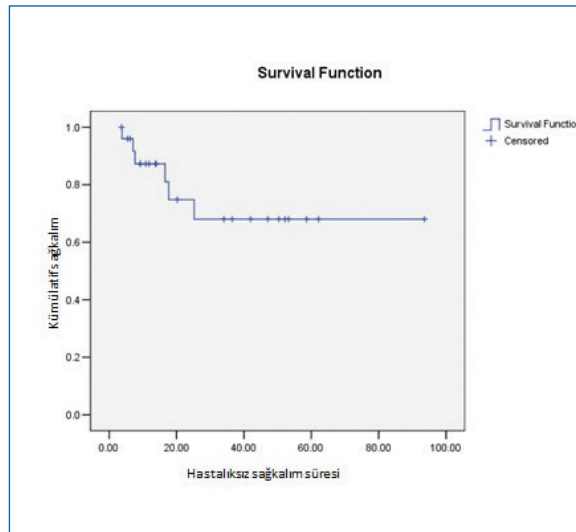
Tablo 1. Akut promiyelositik lösemi hastalarının klinik özellikleri

Özellikler	Değer
Yaş (yıl) median, (range)	48 (28-70)
Cinsiyet (kadın/erkek) n (%)	12 (%43)/16 (%57)
Tanı anında şikayetler n (%)	
Karın ağrısı	1 (%4)
Kilo kaybı	1 (%4)
Böbrek yetmezliği	1 (%4)
Hemoptizi	2 (%7)
Hematüri	2 (%7)
Burun kanaması	3 (%11)
Menoraji	3 (%11)
Ateş	3 (%11)
Dış eti kanaması	4 (%14)
Gastrointestinal sistem kanaması	5 (%18)
Ekimoz	7 (%25)
Beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L)	10 ± 22
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	38 ± 39
Hemoglobin (g/dL)	8.9 ± 1.9
aPTT (saniye)	29.5 ± 3.7
PT (saniye)	16.4 ± 3.1
Fibrinojen (mg/dL)	190.5 ± 108
D-dimer (µg/dL)	21.5 ± 11
DİK n (%)	15 (%54)
Risk sınıflaması n (%)	
Düşük risk	5 (%18)
Orta risk	17 (%61)
Yüksek risk	6 (%21)
Erken ölüm n (%)	
Tanı sonrası indüksiyon tedavisi	1 (%4)
Relaps sonrası indüksiyon tedavisi	4 (%14)
Yan etki n (%)	
İndüksiyon tedavisi	
Atriyal fibrilasyon	1 (%4)
Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme	1 (%4)
Lökositoklastik vaskülit	1 (%4)
Gastrointestinal sistem kanaması	1 (%4)
İntrakraniyal kanama	1 (%4)
Pulmoner kanama	1 (%4)
Pnömoni	1 (%4)
Zona zoster enfeksiyonu	1 (%4)
Böbrek yetmezliği	2 (%7)
İnvaziv aspergillus	3 (%11)
Nötropenik ateş	28 (%100)
Konsolidasyon tedavisi	
Nötropenik ateş	12 (%43)
Pnömoni	1 (%4)
DS n (%)	6 (%21)

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, DS: Diferansiyasyon sendromu.



Şekil 1. Akut promiyelositik lösemi hastalarında toplam sağkalım grafiği.



Şekil 2. Akut promiyelositik lösemi hastalarında hastaliksız sağkalım grafiği.

pnömoni nedeniyle kaybedildi. İdame tedavisi esnasında herhangi bir ölüm gerçekleşmedi.

Tam yanıt elde edilen 26 hastanın 9 (%35)'unda relaps izlendi. Ortalama relaps süresi 23.1 (\pm 15.4) aydı. Relaps olan dokuz hastanın ikisi tam yanıt ulaşıp olup remisyonunda takip edilmektedir. Bir hasta ise relaps sonrasında halen tedavi almaktadır. Bir hastaya tam yanıt gözlemlenirken 10 ay sonra ikinci relaps izlenmesinden dolayı allojenik kök hücre nakli yapıldı ve hasta remisyonunda takip edilmektedir. Bir hastada ise tam yanıt gözlemlenirken altı ay sonra ikinci relaps izlendi ve indüksiyon tedavisinin beşinci gününde hasta hiperlö-kostaz nedeniyle kaybedildi. Bir hasta indüksiyon tedavisine yanıtız olup takip dışı kaldı. Relaps sonrası bir hasta pulmoner kanama ve iki hasta intrakraniyal kanama nedeniyle

kaybedildi. Relaps nedeniyle ATRA ve ATO kombinasyon tedavisi başlanan dokuz hastanın 4 (%44)'ü tam yanıt ulaştı. Hastaların iki yıllık toplam sağkalım oranı %76, hastaliksız sağkalım oranı %68 idi (Şekil 1,2). Şu anda 20 hasta hayatta olup halen takip edilmektedir. Log-Rank analizinde DS ve DİK varlığının toplam sağkalım üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada kliniğimize başvuran 28 APL'li hastanın klinik ve hematolojik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik. Bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta oranı %21 idi. Türkiye ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda yüksek riskli hasta oranı sırasıyla %34.7 ve %39.6 olup, bizim çalışmamızda bu oranın daha düşük olduğu izlendi (13,14). Diğer taraftan bizim çalışmamızdaki yüksek riskli hasta oranı, PETHEMA ve GIMEMA çalışmalarındaki yüksek riskli hasta oranları (%22) ile benzerlik gösteriyordu (12,15).

Günümüzde ATRA ve antrasiklin bazlı kemoterapi APL tedavisinde standart tedavi yaklaşımıdır. Klinik çalışmalarda bu tedavi ile APL hastalarının %90-95'inde tam yanıt izlendiği gösterilmiştir (1,16). Fakat halen erken ölüm nedeniyle indüksiyon yetersizliği ciddi problem oluşturmaktadır. APL'li hastalarda indüksiyon tedavisi esnasında erken ölümlerin en önemli nedenleri kanama, infeksiyon ve DS'dir. Kanama nedeniyle erken ölüm, gelişmiş ülkelerde APL'li hastaların %5-10'unda izlenirken, gelişmekte olan ülkelerde ise %20-30 oranında görülmektedir (13,17). Bizim çalışmamızda tanı sonrası indüksiyon tedavisini takiben %4 (1/28) oranında erken ölüm izlendi. Relaps sonrası indüksiyon tedavisini takiben gelişen erken ölüm oranı ise %14 (4/28) idi. Hastaların ikisi yüksek risk, üçü orta risk grubunda idi. Şerefhanoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken ölüm %40.8 (20/49) oranında izlenirken, ilk 15 gün içindeki erken ölüm oranı ise %18.3 (9/49) idi. Ayrıca Brezilya'da yapılan çalışmada ilk tanı sonrası 14 gün içinde gelişen erken ölüm oranı %26 (33/134) iken, Pakistan'da yapılan çalışmada %61.5 (16/26) oranında idi (13,18,19). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında erken ölüm oranının daha düşük izlendiği görüldü. Bunun nedeninin kliniğimize hastaların erken başvurusu ve indüksiyon tedavisi esnasında yoğun destek tedavisinin uygulanması olabileceği düşünüldü. Bu erken ölümlerin biri ilk tanı sonrası indüksiyon tedavisinde iken, dördü relaps sonrası indüksiyon tedavisi esnasında idi. Bu nedenle relapsın erken ölümden bir risk faktörü olabileceği düşünüldü. Erken ölümlerin dördü hemoraji, biri ise hiperlö-kostaz nedeniyle idi. de la Serna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, APL'li hastaların en sık ölüm nedeninin intrakraniyal ve pulmoner kanama takibinde de infeksiyon ve DS olduğu gösterilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erken ölümün sıklıkla kanama nedeniyle olduğu izlenirken, infeksiyon ya da DS ile hasta kaybedilmemiştir. APL'de

kemik iliği infiltrasyonu, kemoterapiye bağlı hipoplazi ve DİK'e bağlı trombositopeni kanamaya neden olur (20). Bizim çalışmamızdaki kanama nedeniyle kaybedilen dört hastanın ikisinde DİK mevcuttu. Bu nedenle DİK'i olan hastalarla birlikte diğer hastalar da kanama açısından yakın takip edilmelidir.

Bajpai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APL'de nötropenik ateşin %64 hastada olduğu tespit edilmiştir (21). Hindistan'da yapılan diğer bir çalışmada ise bu oranın %91'e kadar çıktığı gözlenmiştir. Bu çalışmada nötropenik ateşin sık görülme nedeni tedaviye geç başlanmasına bağlanmış, ayrıca erken ölümün en sık nedeninin infeksiyon olduğu gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde indüksiyon tedavisi sırasında nötropenik ateş nedeniyle ampirik tedavi başlanmakla birlikte, klinik ve üreme açısından değerlendirildiğinde önemli bir anormallik izlenmedi ve ayrıca infeksiyona bağlı olarak herhangi bir erken ölüm tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda DS hastaların %21'inde mevcuttu. DS sıklığı PETHEMA çalışmasında %24,8, Sanz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %28 olup, bizim çalışmamız ile benzerlik gösteriyordu. Ayrıca yapılan çalışmalarda DS ile ilişkili mortalite oranı %1 ile %14 arasında iken, bizim çalışmamızda DS ile ilişkili bir ölüm gerçekleşmediği gözlemlendi (12,23).

APL'li hastalarda ATRA ve antrasiklin bazlı kemoterapi sonrasında tam yanıt oranları PETHEMA çalışmasında %90, GIMEMA çalışmasında ise %95 idi (24,25). Bizim çalışmamızda tam yanıt oranları %93 (26/28) olup bu çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. Sanz ve arkadaşlarının PETHEMA ve GIMEMA grubunun birlikte değerlendirildiği çalışmada 27 aylık relaps oranı %12,4 idi (26). Bizim çalışmamızda ise relaps oranı %35 (9/26) olup diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha fazla idi. PETHEMA çalışmasında 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %90, toplam sağkalım oranı %85 iken, GIMEMA çalışmasında ise iki yıllık hastaliksız sağkalım oranı %79, toplam sağkalım oranı %87 idi (24,27). Bizim çalışmamızda ise iki yıllık hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım oranları sırasıyla %68 ve %76 idi. Son yıllarda APL'li hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak ATO ve ATRA kombinasyonu gündeme gelmektedir. Lo-Coco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATO ve ATRA kombinasyonu ile tam yanıt oranı %100 olarak rapor edilmiştir. İki yıllık hastaliksız sağkalım oranı %97, toplam sağkalım oranı %99 iken, iki yıllık relaps oranı sadece %1 olarak izlenmiştir (28). Ülkemizde ATO halen relaps hastalarda kullanılabilmektedir. Bu tedavilerin ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması APL hastalarının klinik sonuçlarının düzelmesini sağlayacaktır.

Bizim çalışmamızda DİK'in sağkalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı izlendi. Dayama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DİK varlığının toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (22). Diğer taraftan Sanz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma-

da ise koagülopati ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (29).

APL erken ölüm riskini azaltmak için hızlı tanı gerektiği ve zaman kaybetmeden tedaviye başlanması gereken bir lösemidir. Ayrıca özellikle erken ölümlerin önüne geçmek için yoğun destek tedavisinin yapılması da oldukça önemlidir. ATO APL'de önemli bir ilaç olup relapsın azalması ve yaşam sürelerinin uzaması için ATRA ile kombinasyonu iyi bir seçenektir.

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: NE, OA, DSB, MS; Veri toplama: NE, OA, DSB; İstatistiğin yapılması: VK; Makalenin yazılması: NE, MS

KAYNAKLAR

1. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-15.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34.
3. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957;159:189-94.
4. Degos L. The history of acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2003;122:539-53.
5. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all trans-retinoic 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;94:1192-200.
6. 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.
7. 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;19:3852-60.
8. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:543-53.
9. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:453-61.
10. Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:153-74.
11. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol* 2016;27:1474-81.

12. Esteve J, Escoda L, Martín G, Rubio V, Díaz-Mediavilla J, González M, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 2007;21:446-52.
13. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, et al. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. *Leuk Res* 2010;34:317-9.
14. Jácómo 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;92:1431-2.
15. Avvisati G, LoCoco 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 Malignedell' Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88:1390-8.
16. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
17. He B, Hu S, Qiu G, Gu W. Clinical characteristics of acute promyelocytic leukemia manifesting as early death. *Mol Clin Oncol* 2013;1:908-10.
18. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
19. Karim F, Shaikh U, Adil SN, Khurshid M. Clinical characteristics, outcome and early induction deaths in patients with acute promyelocytic leukaemia: a five-year experience at a tertiary care centre. *Singapore Med J* 2014;55:443-7.
20. 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;111:3395-402.
21. Bajpai J, Sharma A, Kumar L, Dabkara D, Raina V, Kochupillai V, et al. Acute promyelocytic leukemia: An experience from a tertiary care centre in North India. *Indian J Cancer* 2011;48:316-22.
22. Dayama A, Dass J, Seth T, Mahapatra M, Mishra PC, Saxena R. Clinico-hematological profile and outcome of acute promyelocytic leukemia patients at a tertiary care center in North India. *Indian J Cancer* 2015;52:309-12.
23. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-46.
24. 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 monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2004;103:1237-43.
25. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al; Italian GIMEMA Cooperative Group. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-9.
26. Sanz MA, LoCoco 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;96:1247-53.
27. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, Luciano A, Barbui T, Bernasconi C, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Malignedell' Adulto and Associazione Italianadi Ematologiae Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 1997;90:1014-21.
28. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.
29. 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 alpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999;94:3015-21.