

Akut Promiyelositik Lösemi Hastalarında ATRA ve Arsenik Trioksit ile ATRA ve İdarubisin Tedavilerinin Karşılaştırılması

Comparison of ATRA-Arsenic Trioxide and ATRA-Idarubicin in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia

Serhat ÇELİK¹, Ali ÜNAL², Ruveyda ŞAHİN³, Zeynep Tuğba GÜVEN⁴, Mustafa BAYDAR², Muzaffer KEKİLİK², Mustafa ÇETİN⁵, Leylagül KAYNAR⁶

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁴ Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

⁵ Medstar Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

⁶ Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut promiyelositik lösemi (APL), hem biyolojik hem de klinik olarak farklı bir akut miyeloid lösemi (AML) varyantıdır. Her ne kadar koagülopati nedenli kanamaya bağlı mortalite riski yüksek olsa da all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisinin bulunmasıyla anlamlı yanıtlar elde edilmiş olup tüm AML tipleri içerisinde en iyi prognoza sahiptir. Tedavi protokolünde ATRA ile idarubisin (İda) gibi antrasiklinlerin ya da arsenik trioksit (ATO)'ün verilmesi hâlen tartışmalıdır. Bu nedenle kliniğimizde APL hastalarında ATRA (A)-İda ve A-ATO tedavilerini mortalite, hospitalizasyon, yan etki, etkinlik ve enfeksiyonlar açısından birbirlerine üstünlükleri araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2015-2020 yılları arasında APL tanısı konulan ve en az altı ay takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların dokuzu (%56.25) A-ATO, yedisi (%43.75) A-İda tedavisi aldı. Bu iki grup demografik veriler, enfeksiyon durumu, yatış sayısı ile günü, yan etkiler ve mortalite açısından değerlendirildi.

Bulgular: A-ATO grubunda hastaların hepsinde, A-İda alanların %86'sında tam yanıt elde edildi. Genel sağkalım, A-ATO grubunda 33.2 ± 3.5 (%95 CI 26.3-40.1) ay iken A-İda grubunda 39.2 ± 9.1 (%95 CI 21.4-57.14) aydır ($p=0.35$). Yan etkilerde, A-İda kolunda beş (%71.42) hastada alopesi gözlenirken A-ATO kolunda hiçbir hastada gözlenmedi. A-ATO alanlarda dört (%44.4) hastada, A-İda alanlarda bir (%14) hastada karaciğer fonksiyon testi yüksekliği gözlemlendi ($p=0.3$). Enfeksiyonlardan kateter ve idrar yolu enfeksiyonu A-İda'da beş hastada gözlenirken A-ATO'da bir hastada gözlemlendi (p değerleri 0.035). Pnömoni A-İda'da altı hastada gözlenirken A-ATO'da iki hastada gözlemlendi ($p=0.04$). Viral enfeksiyonlarda A-ATO alanlarda hiç gözlenmezken A-İda alan üç hastada gözlemlendi ($p=0.029$). Hastanede yatış günü A-ATO alanlarda 42 (32-150) gün iken A-İda alanlarda da 70 (36-120) gündü ($p=0.2$).

Sonuç: A-ATO ve A-İda tedavilerinde istatistiksel anlamda yanıt, hospitalizasyon ve mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak A-ATO tedavisi alanlarda yan etkiler ve enfeksiyonların anlamlı derecede daha az olduğu ve bu nedenle A-ATO'nun daha güvenilir bir profil çizdiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi; All-trans retinoik asit; Arsenik trioksit; İdarubisin

Makale atfı: Çelik S, Ünal A, Şahin R, Güven ZT, Baydar M, Keklik M ve ark. Akut promiyelositik lösemi hastalarında ATRA ve arsenik trioksit ile ATRA ve idarubisin tedavilerinin karşılaştırılması. LLM Dergi 2022;6(3):79-84.

Yazışma Adresi

Serhat ÇELİK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı
Kırıkkale-Türkiye

Geliş: 04.08.2022 - Kabul: 02.11.2022

E-posta: serhatcelikmd@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a different acute myeloid leukemia variant, both biologically and clinically. Although there is a high risk of mortality due to coagulopathy bleeding, meaningful responses have been obtained with all-trans retinoic acid (ATRA). The administration of anthracyclines such as idarubicin (Ida) or arsenic trioxide (ATO) with ATRA in the treatment protocol is still controversial. For this reason, the superiority of ATRA (A)-Ida and A-ATO treatments to each other in terms of mortality, hospitalization, side effects, efficacy and infections in APL patients was investigated.

Patients and Methods: Patients diagnosed with APL in Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Hematology between 2015-2020 and followed up for at least six months were evaluated retrospectively. Nine (56.25%) of the patients received A-ATO and seven (43.75%) A-Ida treatment.

Results: Complete response was obtained in all patients in the A-ATO group and in 86% of those in the A-Ida group. In adverse effects, alopecia was observed in five (71.42%) patients in the A-Ida arm, while it was not observed in any patient in the A-ATO arm. Elevated liver function tests were observed in four (44.4%) patients who received A-ATO and 1 (14%) patients who received A-Ida ($p=0.3$). Catheter and urinary tract infections were observed in five patients in A-Ida, and in one patient in A-ATO (p values 0.035). While pneumonia was observed in six patients in A-Ida, it was observed in two patients in A-ATO ($p=0.04$). The day of hospitalization was 42 (32-150) days in A-ATO patients and 70 (36-120) days in A-Ida patients ($p=0.2$).

Conclusion: In A-ATO and A-Ida treatments, there was no statistically significant difference in response, hospitalization and mortality. However, it was observed that side effects and infections were significantly less in those receiving A-ATO treatment, and therefore A-ATO had a more reliable profile.

Key Words: Acute promyelocytic leukemia; All-trans retinoic acid; Arsenic trioxide; Idarubicin

GİRİŞ

Akut promiyelositik lösemi (APL), promiyelositik aşamada miyeloid hücrelerin olgunlaşmasını önleyen kimerik bir protein üretiminin neden olduğu klinik ve biyolojik olarak farklı bir akut miyeloid lösemi (AML) tipidir (1). Akut promiyelositik lösemi, eski Fransız-Amerikan-İngiliz sınıflama sisteminde AML-M3 olarak adlandırıldı ancak Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasında ise t(15;17) (q24.1; q21.1); PML-RARA (promiyelositik lösemi/retinoik asit reseptör alfa) olarak sınıflandırıldı (2). Promiyelositik lösemi/retinoik asit reseptör alfa füzyon geni, 15. ve 17. kromozomlar arasındaki bir dengeli karşılıklı translokasyondan kaynaklanır ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile birincil fibrinolitik potansiyel olarak yıkıcı bir koagülopatiyeye yol açar (3).

Akut promiyelositik lösemide koagülopati nedeniyle mortalite yüksek olsa da all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisinin bulunmasıyla anlamlı yanıtlar elde edilmiş olup tüm AML tipleri içerisinde en iyi prognoza sahiptir. Ancak tek başına ATRA tedavisi ile APL’de ortalama yanıt süresi 3.5 ay olup oldukça kısadır (4). Bu nedenle ATRA ile kombinasyon tedavileri gerekmektedir. Kombinasyon tedavisinde en sık idarubisin (İda) gibi antrasiklinler ya da arsenik trioksit (ATO) kullanılmaktadır.

All-trans retinoik asit ile kombinasyonda hangi ilacın seçilmesi gerektiği halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen APL hastalarında ATRA ve İda (A-İda) ile ATRA ve ATO (A-ATO) tedavilerinin etkinlik, mortalite, hospitalizasyon, yan etkiler ve enfeksiyonlar açısından birbirlerine üstünlükleri araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2015-2020 yılları arasında APL tanısı konulan ve en az altı ay takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşı 18’in altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların 9’u (%56.25) A-ATO, 7’si (%43.75) A-İda tedavisi aldı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri, enfeksiyon durumu, hastane yatış günü ve mortalite açısından değerlendirildi. Yan etkilerde, Ulusal Kanser Enstitüsünün üçüncü versiyon kriterlerine göre grade 2 ve üstü olanlar dahil edildi. Tüm hastalarda t(15;17) için karyotipleme veya floresan in situ hibridizasyon ve PML/RARA için eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile genetik çalışma yapıldı ve tanı doğrulandı.

Risk değerlendirmesinde, lökosit $>10.000/mm^3$ yüksek riskli, $\leq 10.000/mm^3$ ise trombosit $\leq 40.000/mm^3$ olduğu durumlarda orta riskli trombosit $>40.000/mm^3$ düşük riskli olarak alındı (5). A-ATO tedavisi, indüksiyonda ATRA 45 mg/m²’den toplam doz ikiye bölünerek oral olarak, ATO ise 0.15 mg/kg/gün’den intavenöz (iv) olarak uygulandı. Ardından 28 haftalık konsolidasyon tedavisinde ATRA 1-2, 5-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22 ve 25-26. haftalarda her gün 45 mg/m² dozunda, ATO ise 1-4, 9-12, 17-20 ve 25-28. haftalarda, haftada beş gün 0.15 mg/kg dozunda uygulandı (6). A-İda tedavisi, indüksiyonda ATRA 45 mg/m²’den toplam doz ikiye bölünerek oral olarak İda 12 mg/m²’den iki, dört, altı ve sekizinci günlerde iv olarak uygulandı. Konsolidasyon birinci ayda ATRA aynı dozda 15 gün ve İda 5 mg/m² 1-4. günlerde, ikinci ayda ATRA aynı dozda 15 gün ve mitoksantron 10 mg/m²’den 1-5. günlerde, üçüncü ayda yine

ATRA aynı doz-sürede ve İda 12 mg/m² bir gün uygulandı. A-İda kolunda üç ayda bir iki yıl boyunca ATRA aynı dozda 15 gün, metotreksat haftada bir, 15 mg/m² ve 6-merkaptopürin 50 mg/m² her gün idame tedavisi verildi (7).

All-trans retinoik asit farklılaşma sendromu (AFS), olası diğer sebeplerin yokluğunda, ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$, kilo artışı (>5 kg), hipotansiyon, nefes darlığı, perikardiyal-plevral efüzyon, akut böbrek yetmezliği, akciğerde radyografik opasitelerden üç ya da daha fazlasının olması olarak tanımlandı (8). All-trans retinoik asit farklılaşma sendromu tanısı konulan tüm hastalara lökosit sayısına bakılmaksızın 2 x 10 mg/gün deksametazon iv verildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Parametrik olmayan verileri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ; parametrik verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Parametrik değişkenler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan değişkenler medyan (aralık) olarak ifade edildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. Sağkalım analizinde, genel sağkalım APL tanısı konulduğundan herhangi bir sebebe bağlı ölüme kadar geçen süre olarak %95 güven aralığı Kaplan-Meier sağkalım analizi ile hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 yazılımı kullanılması planlanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilecektir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları A-İda kolunda 50 ± 16.1 iken A-ATO kolunda 35.7 ± 13.6 yıl idi ($p = 0.09$). A-İda kolundaki hastaların %57.1 ($n = 4$)'i, A-ATO kolunda %44 ($n = 4$)'ü kadındı ($p = 1$). A-ATO alanların tanı anında ortalama lökosit, hemoglobulin (Hb) ve platelet değerleri sırasıyla $3.75 \pm 3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 10.1 ± 1.7 g/dL ve $65.1 \pm 43.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi, A-İda kolunda ise sırasıyla $6.67 \pm 5.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, 8.6 ± 1.36 g/dL ve $67.8 \pm 35.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (p değerleri sırasıyla 0.25, 0.08 ve 0.89) (Tablo 1). A-İda alanlarda tanı anında daha yüksek lökosit ve daha düşük Hb değerleri mevcuttu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Risk değerlendirmesinde A-İda alanların ikisi yüksek riskli, biri orta riskli ve dördü düşük riskli iken A-ATO alanların beşi düşük riskli, dördü orta riskliydi ($p = 0.16$).

Ortanca takip süresi 15 (6-60) aydır. Bir yıllık sağkalım A-ATO kolunda %87.5 iken A-İda kolunda %71.4 idi. Genel sağkalım (GS), A-ATO grubunda 33.2 ± 3.5 (%95 CI 26.3-40.1) ay iken A-İda grubunda 39.2 ± 9.1 (%95 CI 21.4-57.14) aydı ($p = 0.35$). GS açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi.

Aspartat ya da alanin transaminaz (AST, ALT) yüksekliği A-ATO alanlarda dört (%44.4) hastada, A-İda alanlarda bir (%14) hastada gözlemlendi ($p = 0.3$). Total bilirubin yüksekliği A-ATO alan hiçbir hastada gözlenmezken A-İda alanlarda

Tablo 1. ATRA ve arsenik trioksit ile ATRA ve idarubisin tedavisi alan hastaların demografik verileri ve yan etki profili

	ATRA ve ATO (n= 9)	ATRA ve İdarubisin (n= 7)	p
Yaş	35.7 \pm 13.6	50 \pm 16.1	0.09
Cinsiyet, kadın (n, %)	4, %44	4, %57.1	1
Lökosit (10 ³ / μL)	3.75 \pm 3.9	6.67 \pm 5.7	0.25
Hemoglobulin (g/dL)	10.1 \pm 1.7	8.6 \pm 1.3	0.08
Platelet (10 ³ / μL)	65.1 \pm 43.1	67.8 \pm 35.5	0.89
Yüksek risk (n)	-	2, 28.6	0.35
Hastane yatış günü	52.6 \pm 37.3	65.4 \pm 30	0.47
Exitus (n, %)	1, 11	3, 42.8	0.3
Kcft bozukluğu (n, %)	4, 44.4	1, 14	0.3
Hiperbilirubinemi (n, %)	-	3, 42.8	0.63
Kreatinin bozukluğu (n, %)	-	2, 28.6	0.17
Hipofibrinojenemi (n, %)	8, 88.8	7, 100	1
Alopesi (n, %)	-	5, 71.4	0.02
Baş ağrısı (n, %)	6, 66.6	2, 28.6	0.32
Döküntü (n, %)	1, 11.1	1, 14.3	1
Gastrointestinal yan etkiler (n, %)	2, 22.2	2, 28.6	1
Uzun QT (n, %)	1, 11.1	-	1
Diferansiyasyon sendromu (n, %)	3, 33.3	2, 28.6	0.8

ATO: Arsenik trioksit; Kcft: Karaciğer fonksiyon testi.

Tablo 2. ATRA ve arsenik ile ATRA ve idarubisin tedavisi alan hastaların enfeksiyon durumları

	ATRA ve ATO (n= 9)	ATRA ve İdarubisin (n= 7)	p
Kateter enfeksiyonu (n, %)	1, 11.	5, 71.4	0.035
ÜSYE (n, %)	1, 11.1	-	-
İdrar yolu enfeksiyonu (n, %)	1, 11.1	5, 71.4	0.035
Pnömoni (n, %)	2, 22.2	6, 85.7	0.04
Gastroenterit (n, %)	2, 22.2	2, 28.6	0.77
Viral enfeksiyon (n, %)	1, 11.1	3, 42.8	0.15
Fungal enfeksiyon (n, %)	2, 22.2	2, 28.6	0.77

ATO: Arsenik trioksit; ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ATRA: All-trans retinoik asit.

üç (%42.9) hastada gözlemlendi. Fibrinojen düşüklüğü A-ATO alanlarda sekiz (%88.8) hastada varken A-İda alanlarda yedi (%100) hastada gözlemlendi ($p= 1$). Baş ağrısı, A-ATO alanların altı (%66.6)'sında A-İda alanların iki (%28.6)'sinde mevcut idi ($p= 0.32$). Alopesi ise A-ATO kolundaki hiçbir hastada gözlenmezken A-İda kolundaki beş (%71.4) hastada gözlemlendi ($p= 0.02$). AFS ise A-İda grubunda iki (%28.6) hastada gelişirken A-ATO grubunda üç (%33.3) hastada gelişti ($p= 0.8$). Diğer yan etkiler Tablo 1'de listelendi.

İdrar yolu ve kateter enfeksiyonu A-ATO kolunda bir (%11.1) hastada, A-İda kolunda ise beş (%71.4) hastada gözlemlendi ($p= 0.035$). A-ATO grubunda iki (%22.2) hastada santral kalıcı kateter mevcutken A-İda grubunda tüm hastalarda mevcuttu. Pnömoni, A-İda alanlarda altı (%85.7) hastada A-ATO alanlarda ise iki (%22.2) hastada mevcut idi ($p= 0.04$). A-ATO alanların %22.2 ($n= 2$)'sinde A-İda alanların %28.6 ($n= 2$)'sinde fungal enfeksiyon gözlemlendi ($p= 0.77$). A-İda grubunda üç (%42.8) hastada, A-ATO grubunda ise bir (%11.1) hastada viral enfeksiyon gözlemlendi ($p= 0.15$). Fungal enfeksiyonlardan A-ATO alanlarda bir hastada aspergillus pnömonisi diğer hastada ise candida mukoziti gözlemlendi, A-İda alanlarda ise iki hastada aspergillus pnömonisi gözlemlendi. Viral enfeksiyonlarda ise A-İda alanlarda bir hastada varisella zoster enfeksiyonu, iki hastada ise CMV viremi izlendi. A-ATO alanlarda bir hastada SARS-CoV2 pozitifliği ve COVID-19 pnömonisi mevcuttu. Yüksek riskli ($n= 2$) hastalarımızın hepsinde pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu mevcuttu, birinde kateter enfeksiyonu yine birinde gastroenterit gözlemlendi. Viral ve fungal enfeksiyonlar da yüksek riskli hastalarımızın birinde (%50) gözlemlendi. Hastalarda görülen tüm enfeksiyon tipleri Tablo 2'de yer almaktadır.

A-ATO alan hastalarımızın hepsinde tam yanıt elde edildi ancak A-İda tedavisi alanların 6 (%85.7)'sında tam yanıt elde edildi. A-ATO kolunda hiçbir hastada nüks gözlenmedi ancak A-İda kolunda 1 (%14.3) hastada nüks gelişti. A-İda alanlarda üç (%42.9) hasta exitus olurken A-ATO alanlarda bir (%11.1) hasta exitus oldu ($p= 0.3$). A-ATO grubunda olan hasta COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavinin sekizinci ayında kaybedildi. A-İda grubunda ise bir hasta intrakraniyal

kanama nedeniyle sekizinci ayda, bir hasta pnömosepsis nedeniyle on birinci ayda diğer hasta ise fungal pnömoni nedeniyle altıncı ayda kaybedildi. Tüm hastalarda ortalama toplam hastane yatış gün sayısı 43 (32-150) gün idi. A-ATO alanlarda 42 (32-150) gün iken A-İda alanlarda da 70 (36-120) gündü ($p= 0.2$). A-ATO kolunda 1 (%11.1) hastada >2 hastane yatış sayısı var iken A-İda kolunda üç (%42.9) hastada mevcut idi ($p= 0.3$). Hastane yatış günü ve sayısının A-İda grubunda daha fazla olması bu gruptaki hastaların daha fazla enfeksiyonlara sahip olması ile ilişkilili olabilir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Arsenik trioksit, APL'ye özgü olan PML-RARA onkoproteininin PML kısmına spesifik olarak bağlanarak bu onkoproteininin yıkımına neden olur ve lösemik promiyelositlerin hem apoptozisini hem de farklılaşmasını uyarır (9). ATO'nun çift etkinliği doz ilişkili olup düşük dozda farklılaşmayı sağlarken yüksek dozda apoptozisi indükler (10). ATRA içeren tedaviler sonrası nüks gözlenen APL'de ATO monoterapisi ile anlamlı yanıtlar elde edildi (11,12). Ancak daha sonra yapılan bir faz 2 çalışmada ATO'nun yeni tanı APL'de de etkinliği gösterildi (13). Ayrıca ATO, ATRA ile birlikte uygulandığında PML-RARA'nın RARA kısmına da bağlanıp hem biyolojik hem de klinik olarak sinerjistik etki göstermektedir (14).

All-trans retinoik asitin kemoterapi (KT)'ler ile kombinasyonunda genel yanıt oranları oldukça yüksek, kür oranları ise %80'den fazladır (15). A-ATO tedavisi ile de %85'in üzerinde yanıt oranları elde edilmiştir. A-İda ile A-ATO'yu karşılaştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Faz 3, çok merkezli bir çalışmada A-ATO ile A-İda karşılaştırıldı, 77 hastaya A-ATO verilirken 79 hastaya A-İda verildi (9). A-ATO kolunda hastaların hepsinde tam yanıt gözlenirken A-İda kolunda %95'inde tam yanıt elde edildi. İki yıllık GS, A-ATO grubunda %99 iken A-İda grubunda %91 idi. Bu çalışma ATO'nun KT'den daha az etkin olmadığını göstermeyi amaçlamış ancak sonuçları ile hatta daha üstün olduğu gösterildi. Platzbecker ve arkadaşlarının çalışmasında, 127 hastaya A-ATO, 136 hastaya A-KT verildi. KT kolundaki hastaların %97'si, ATO kolundakilerin ise %100'ünde tam yanıt

elde edildi (16). Her iki çalışmada da yüksek riskli APL hastaları çalışmaya dahil edilmedi. AML17 çalışmasında ise yüksek riskli APL hastaları da çalışmaya alındı ancak bu hastalara ayrıca gemtuzumab ozogamisın (6 g/m²) tedavie eklendi (17). A-İda alanların %89'u A-ATO alanların ise %94'ünde tam yanıt elde edildi. Çalışmamızda ise toplamda iki hastamız yüksek riskliydi, A-ATO alanların hepsinde A-İda alanların %86'sında tam yanıt elde edildi ve GS süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Yılmaz ve arkadaşlarının derlemesinde, A-ATO ilk sırada önerilmekte ancak yüksek riskli hastalarda tedaviye GO ya da İda eklenmesi önerilmektedir (18).

Lo-Coco ve arkadaşlarının çalışmasında, A-ATO alanların %63'ünde, A-İda alanların ise %6'sında karaciğer fonksiyon testi (kçft) bozukluğu gözlenmiş (p< 0.001), A-ATO grubunda hastaların %16'sında QTc uzunluğu saptanırken A-İda grubunda hiçbir hastada saptanmamış (p< 0.001) (9). Farklı bir çalışmada ise A-ATO grubunda kçft bozukluğu %40 gözlenirken A-KT grubunda %3 gözlenmiş (p< 0.001), QTc uzunluğu ise A-ATO kolunda %8.5 iken A-KT kolunda %0.7 oranında izlenmiş (p= 0.002) (16). Burnett ve arkadaşlarının çalışmalarında, A-ATO grubunda kçft yüksekliği %49, hiperbilirubinemi %6, alopesi %3 oranında gözlenirken A-İda grubunda sırasıyla %26, %27 ve %59 oranında gözlenmiştir (17). Çalışmamızda da mevcut çalışmalarla uyumlu olarak A-ATO alanlarda kçft bozukluğu daha fazla iken A-İda alanlarda hiperbilirubinemi ve alopesi oranı daha yüksek izlenmiştir.

AML17 çalışmasında, A-ATO alanlar A-İda alanlara göre ortalama 7.4 gün daha az hastanede yatış öyküsü, 4.5 ünite daha az eritrosit süpsansiyonu replasmanı, 4.3 ünite daha az trombosit süpsansiyonu replasmanı ve 10.7 gün daha az iv antibiyotik aldıkları gözlenmiştir (17). Lo-Coco ve arkadaşlarının çalışmasında ise sebebi bilinmeyen ateş ve kanıtlanmış enfeksiyon, A-ATO alanlarda 26 kez A-İda alanlarda ise 59 kez saptanmış (9). Platzbecker ve arkadaşlarının çalışmasında A-İda grubunda anlamlı derecede daha fazla enfeksiyonların olduğunu gözledi (16). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak A-İda alanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla enfeksiyonlar gözlendi. A-İda kolunda olan hastalarımızın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastane yatış günü sayısı daha uzundu. İda, ATO'ya göre daha fazla kemik iliği baskılama potansiyeline sahiptir. Karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif metaboliti olan idarubicinole dönüşür ve bu molekül oldukça güçlü miyelosupresif etkilere sahiptir (19). İda'ya bağlı miyelosupresyon ile kemik iliği iyileşmesi gecikmekte hem enfeksiyonlara daha fazla yakınlık oluşturabilmekte hem de hastanede yatış süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. En önemlisi geriye dönük olması, hasta sayısının az olması ve

tek merkez deneyimi olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda iki yüksek riskli hasta bulunmakta ve ikisi de A-İda kolunda bulunmaktadır. Bu hastaların AFS riski yüksek olduğundan A-İda verilmişti ancak her iki grupta da tam yanıt ve GS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak, A-ATO ve A-İda tedavilerinde istatistiksel anlamda yanıt, hospitalizasyon ve mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak A-ATO tedavisi alanlarda yan etkiler ve enfeksiyonların anlamlı derecede daha az olduğu ve bu nedenle A-ATO'nun daha güvenilir bir profil çizdiği gözlenmiştir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. (Tarih: 06.10.2021, Karar no: 2021/640).

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: SÇ, ZTG; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SÇ, AÜ, ZTG, MB, MK, MÇ, LK; Verilerin toplanması: SÇ, RŞ; Makalenin yazımı: SÇ; Onaylama: AÜ, MÇ, LK.

KAYNAKLAR

1. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111(5):2505-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-102798>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
3. Ferrara F. Acute promyelocytic leukemia: what are the treatment options? *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):587-96. <https://doi.org/10.1517/14656560903505115>
4. Wang ZY, Chen Z. Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet Oncol* 2000;1:101-6. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00017-6)
5. Sanz MA, Coco FL, Martin 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.
6. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107(9):3469-73. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4006>

7. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. 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(17):3171-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276196>
8. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(8):2712-8. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.8.2712>
9. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300874>
10. Zhou GB, Zhang J, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: A paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362(1482):959-71. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2026>
11. Zhang P. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996;17:58-62.
12. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.18.3852>
13. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, Ghaffari SH, Jahani M, Iravani M, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2107>
14. Lallemand-Breitenbach V, Guillemin MC, Janin A, Daniel MT, Degos L, Kogan SC, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1999;189(7):1043-52. <https://doi.org/10.1084/jem.189.7.1043>
15. Ades L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. *Blood* 2010;115(9):1690-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233387>
16. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):605-612. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>
17. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1295-305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00193-X)
18. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2021;11(6):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>
19. Yamashita T, Fukushima T, Ueda T. Pharmacokinetic self-potential of idarubicin by induction of anthracycline carbonyl reducing enzymes. *Leuk Lymphoma* 2008;49(4):809-14. <https://doi.org/10.1080/10428190801947526>