

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

Dr. Elif Akdoğan , Dr. Serdar Bedii Omay

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji BD

Trabzon

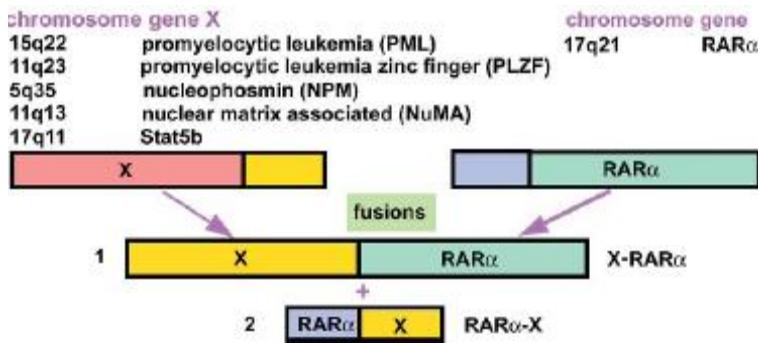
Akut promyelositik löseminin (APL) all-trans retinoik asit (ATRA) ile tedavisi, akut lösemilerin hedefe yönelik tedavisi konusundaki ilk örnektir. ATRA'nın keşfinden önce APL, fatal kanamalara sebep olması nedeniyle yüksek oranda ölüm ile ilişkili iken, şimdi akut lösemilerin en iyi tedavi edilebilir alt tipini oluşturmaktadır.

Bu tedavi yaklaşımının son zamanlarda klinik uygulamaya girmesinin nedenleri şunlardır:

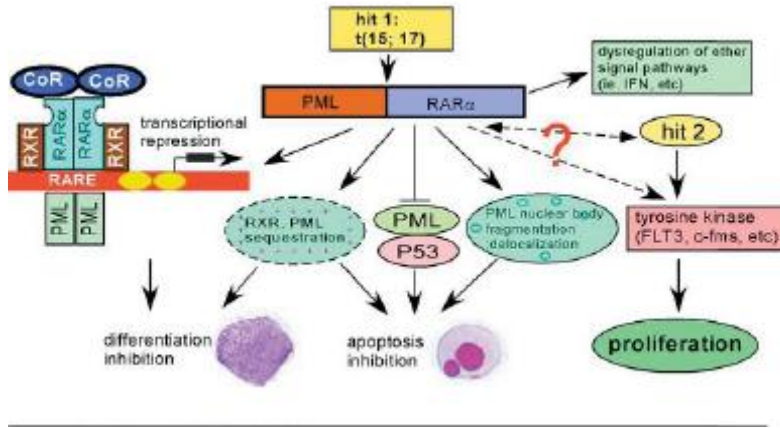
1. APL için karakteristik olan translokasyon t(15;17) ve moleküler karşılığı PML / RAR α nın, tedavi için spesifik hedefi oluşturması,
2. Retinoidlerin sporadik vakalarda diferansiasyonu indükleyerek remisyonu sağlaması,
3. İn vitro deneylerde ATRA'nın diğer retinoidlere göre APL blastlarını daha fazla diferansiye etme potansiyeline sahip olması.

Diferansiye edici ajanlardan önce kullanılan antrasiklin temelli tedavi protokolleri ile komplet remisyon oranı %60-74 iken, beş yıllık olaysız sağkalım oranı %23-35 idi.

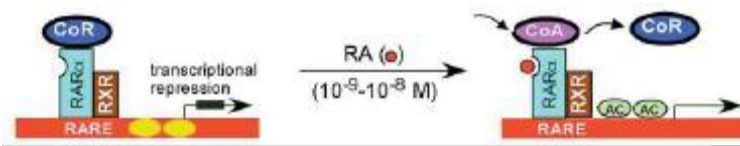
APL'de spesifik translokasyon, 15 ve 17. kromozomun uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyondur [t(15;17)(q22;q21)]. 17q21'in t(15;17)'nin varyant formları olan t(11;17) (q23;q21), t(5;17) (q35;q21), t(11,17) (q13;q21), dup (17)(q11;q21)'de de bulunması bunun normal hematopoez için önemli olduğunu ve 17q21 kopmasının APL patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir.



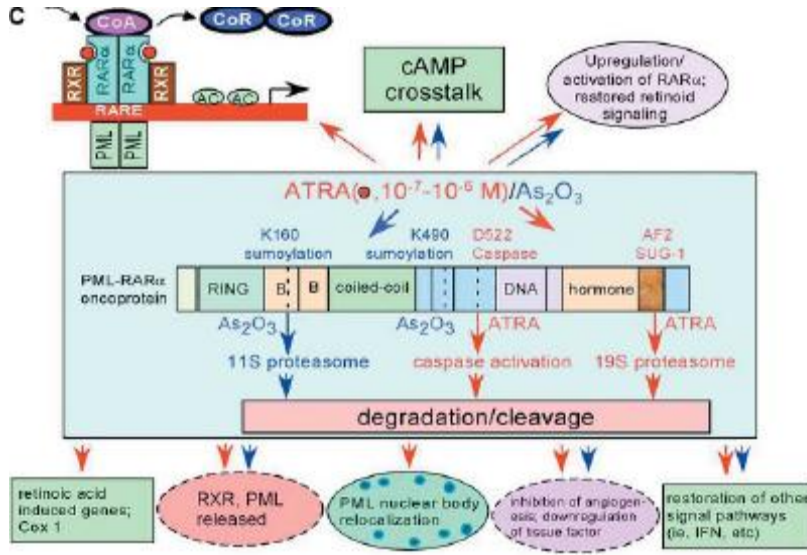
PML/RAR α füzyon proteini üzerine korepresörlerin bağlanması transkripsiyonun engellenmesine ve miyeloid diferansiasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır. PML/RAR α onkoproteini, normal RXR ve PML'nin sekestrasyonuna, PML/P53 apoptotik yolunun inhibisyonuna ve PML ve diğer proteinlerin nükleer body'den ayrılmasına neden olur. Ayrıca interferon ve diğer sinyal yollarını da etkileyebilir. Protein kinazdaki bozukluklar (FLT3, c-fms), PML/RAR α ile birlikte APL gelişimine neden olabilir.



Fizyolojik konsantrasyonda Retinoik asit (RA) varlığında (10^{-9} - 10^{-8} M) transkripsiyon korepresörü uzaklaşır ve koaktivatör RAR α /RXR üzerine yerleşirken histon deasetilasyonu gerçekleşir böylece transkripsiyon blokajı ortadan kalkar.



Farmakolojik dozda ATRA ve arsenik trioksit (ATO), kaspas ve proteasom bağımlı yollarla PML/RAR α füzyonunu degrade eder. PML/RAR α degradasyonu transkripsiyon supresyonunun ortadan kalkmasına ve PML nükleer body yapısının yeniden düzenlenmesine neden olur. Diğer sinyal yollarının blokajı sağlanır. PML/RAR α 'nın anti apoptotik etkisi kaybolur. ATRA ayrıca siklik AMP'yi indükleyerek RA ile indüklenen genlerin ve siklooksijenaz 1'in ekspresyonunu artırır, anjiyogenezi inhibe eder ve doku faktörünün downregülasyonuna neden olur. Son olarak, ATRA terminal hücre diferansiasyonunu indüklerken, ATO, APL hücrelerinin parsiyel diferansiasyonuna ve/veya apoptosisine neden olur.



APL tedavisindeki genel kural teşhisin genetik düzeyde doğrulanmasını gerektirse de, tedavi genetik sonuçlar beklenmeden başlanmalıdır. Morfolojik olarak AML-M3 düşünüldüğünde;

- Koagülopatiyi kontrol altına almak için taze donmuş plazma, fibrinojen, platelet transfüzyonu yapılmalı, platelet sayısı $30-50 \times 10^9/L$, fibrinojen düzeyi 150mg/dl'de tutulmalıdır. Destek tedavisine, D-dimer, protrombin zamanı normale dönene kadar devam edilmelidir.
- AML-M3 teşhisi düşünüldüğü gün, genetik sonuçlar beklenmeden, koagülopatiyi kontrol edebilmek için ATRA tedavisi acilen başlanmalıdır ($45\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$).
- Genetik düzeyde teşhis doğrulanmalıdır. FISH, reverse transkripsiyon-PCR veya konvansiyonel karyotiplendirmeyeyle t(15;17) veya bunun moleküler karşılığı PML/RARα gösterilmelidir. Diğer bir yöntem de anti-PML antikorlarla immün boyama yapılmasıdır.

Genetik olarak APL teşhisi doğrulandığında indüksiyon tedavisi başlanmalıdır.

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Yapılan randomize çalışmalarda ATRA ve kemoterapi kombinasyonunun survival ve remisyon süresi üzerine olumlu etkisinin gösterilmesinden sonra kombinasyonun optimizasyonu için üç ana tedavi yaklaşımı planlanmıştır. İlki, ATRA+ antrasiklin+ standart doz ARA-C ile indüksiyondan sonra 2-3 siklus konsolidasyondan oluşan French/European APL grup, USA Inter-grup, British MRC. İkincisi, indüksiyon tedavisinin yoğunluğunu azaltmak amacıyla ATRA'nın antrasiklin monoterapisi ile kombine edildiği indüksiyon tedavisi ve takiben üç konsolidasyon tedavisinden oluşan İtalyan GIMEMA ve İspanyol PETHEMA protokolü.

Üçüncüsü ise ATRA'nın yüksek doz ARA-C içeren yoğunlaştırılmış çift indüksiyon kemoterapisiyle kombinasyonundan oluşan Alman AMLCG protokolü. Bu tedavi protokolleri ile yeni tanı APL'li hastaların%70-80'i remisyona girmektedir.

Antrasiklin grubundan monoterapide en sık kullanılan idarubisin'dir. Daunorubisin, daha çok Ara-c ile uygulanan kombinasyonlarda kullanılmaktadır.

Antrasiklin temelli tedavi, hastada ciddi organ yetmezliği, 80 yaş üzeri gibi kemoterapinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaz. Hastanın t(15;17) dışında ek kromozom anomalilerinin varlığı, CD56 ekspresyonu, kısa PML/RAR α isoformu gibi kötü prognostik faktörlerinin olması durumunda standart tedavi yaklaşımının değiştirilmesi önerilmemektedir.

Destek tedavisi: Hastada koagülopatiyi kontrol altına almak için gerekli yukarıda bahsedilen destek tedavileri dışında, diğer lösemi tedavileri sırasında gerek görülen uygulamalar APL için de geçerlidir (eritrosit transfüzyonu, antibiyotikler...).

A. ATRA Tedavisi Sırasında Karşılaşılan Durumlar

1. ATRA Sendromu: ATRA tedavisi sırasında ateş, kilo artışı, respiratuar distres, interstisyel pulmoner infiltrasyon, plevral-perikardiyel efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği gibi retinoik asit sendromunu düşündüren bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Bu sendrom başlangıç beyaz küresi yüksek olanlarda daha sık görülse de beyaz küre değeri düşük olanlarda da görülebilir. Sendrom sırasında görülebilen bulgular bakteriyemi, sepsis veya konjestif kalp yetmezliği bulgularıyla karışabilir. Dexametazon 2x10mg IV acil olarak başlanmalı, 4 gün süreyle veya semptomlar gerileyinceye kadar devam edilmelidir. ATRA'nın kesilmesi konusunda görüş birliği sağlanmamış olmasına rağmen, sendrom sırasında kesilmesi önerilmektedir. Hastanın semptomları düzelmeye başladığında ATRA yeniden başlanmalı, semptomlar kaybolduğunda deksametazon kesilmelidir. Sendromun önlenmesinde profilaktik kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Ancak kontrolsüz bir çalışmada beyaz küre değeri 5000/ μ l'in üzerinde olan vakalara profilaktik deksametazon verilmesinin retinoik asit sendromuna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

2. ATRA'ya karşı rezistans gelişimi: Bu fenomen ATRA tedavisinin kısa süre sonra yeniden uygulandığı durumlarda ortaya çıkan bir durumdur. Fransız çalışmasında ATRA kesilmesinden sonra üç aydan daha kısa sürede yeniden uygulandığında ATRA'ya cevabın gözlenmediği bildirilmiştir. Bu yüzden ATRA ile reindüksiyon tedavisine cevap hastanın hala ATRA alıyor olmasına veya ATRA'sız dönemin süresine bağlanmaktadır.

Birçok mekanizma suçlanmaktadır: Metabolize edici enzimlerle (sitokrom p450) intraselüler ATRA konsantrasyonunun hızlı azalması, PML/RAR α füzyon geni üzerindeki ATRA bağlanan bölgede mutasyon bunlardan ikisidir. ATRA'nın intravenöz formu olan Lipozomal

ATRA alternatif olarak kullanılabilir. Rutin kullanımda bulunmayan ATRA'ya göre 10 kat fazla diferansiasyon kapasitesi olan sentetik retinoid AM80 diğerk bir alternatiftir. Daha önceden ATRA rezistansı gelişmiş hastada histon deasetilaz inhibitörü fenilbutirat'ın ATRA ile kombinasyonunun olumlu etkisi bir vakada gösterilmiştir.

3. Psödotümör serebri: İntrakraniyel basınçta artışla karakterize baş ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlarla kendini gösteren görme bozukluğu ve papil ödeminin eşlik ettiği bir tablodur. ATRA'nın kesilmesini gerektirir. Deksametazon, analjezikler ve mannitol tedavi seçeneklerindendir.

B. İndüksiyon tedavisine cevabın değerlendirilmesi:

Diğerk AML tiplerinin aksine kemik iliğinin erken dönemde değerlendirilmesi APL'de önerilmemektedir. İndüksiyondan sonraki 40-50 güne kadar kemik iliğinde anormal promyelositlerin varlığı, blastik maturasyonda gecikme gibi bulgular devam edebildiğinden bu durum yanlış olarak lösemik direnç olarak yorumlanabilir. Terminal blastik transformasyon tamamlanana kadar tedavi sürdürülmelidir. İndüksiyon sonrası erken dönemde sitogenetik değerlendirme de önerilmemektedir.

KONSOLİDASYON TEDAVİSİ

2 veya 3 siklus şeklinde uygulanan antrasiklin temelli tedavi ile moleküler remisyon oranı %90-99'a ulaşmaktadır. Bu tedaviye ATRA'nın eklenmesinin araştırıldığı randomize bir çalışma olmamasına rağmen GIMEMA ve PETHEMA çalışma gruplarında ATRA'nın eklenmesinin sinerjistik etkisinin olabileceği bildirilmektedir.

İndüksiyon tedavisinde olduğu gibi intensif kemoterapi protokollerinin uygulanamayacağı hastalarda ATO ve gemtuzumab ozogamisın (GO) konsolidasyon için alternatif olarak kullanılabilir.

Konsolidasyon sonrası Moleküler Değerlendirme

RT-PCR ile konsolidasyon tedavisi tamamlandıktan sonra cevap değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Pozitif vakalar daha yoğun bir tedaviye yönlendirilirken, negatif vakalar idame tedavisi almalıdır.

İDAME TEDAVİSİ

İdame tedavisi ATRA'nın sürekli veya aralıklı olarak verilmesi şeklinde yapılmaktadır. Sürekli ATRA tedavisi alan hastalarda toksisitenin fazla olması nedeniyle aralıklı tedavi daha fazla tercih edilmektedir. APL93 protokolü, ATRA'ya metotreksat ve 6-merkaptopurin eklenmesinin daha düşük relaps oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Her ne kadar GIMEMA grubu idame tedavisinin etkinliğinin olduğunu göstermemiş olsa da pek çok çalışmada idame tedavisi önerilmektedir.

İdame ve Sonrasında Moleküler İzlem

Başlangıç beyaz küresi yüksek ($> 10.000/\mu\text{l}$) olan vakalarda postkonsolidasyon erken dönemde 2 ayda bir, sonrasında 2 yıl boyunca 6 ayda bir moleküler izlem önerilmektedir. Başlangıç beyaz küresi düşük olan vakalarda moleküler izlemin kost-efektiv olmadığı bildirilmektedir.

APL'de Prognostik Faktörler

- Başlangıç beyaz küre değerinin yüksek olması($> 10.000/\mu\text{l}$)
- İleri yaş
- CD56 ekspresyonu
- Kısa PML-RAR α isoformu
- FLT3 mutasyonu
- Diğer kromozomal anomalilerin varlığının prognoza etkisi net değil.

RELAPS VEYA REFRAKTER VAKALARDA TEDAVİ

ATO: Relaps veya refrakter vakalarda önerilen ATO dozu 10mg/gün veya 0.15mg/kg/gün 60 gün boyunca önerilmektedir. ATO ile moleküler remisyon oranı %83, hematolojik remisyon oranı %80-100 olarak bulunmuştur. ATO sonrası postremisyon tedavisi ATO'nun yeniden uygulanması, kemoterapi, Otolog veya allojeneik transplantasyonun kombinasyonu şeklinde değişiklik göstermektedir. Amerikan çalışmasına göre ATO monoterapisinden sonra oto veya allotransplant uygulanımının relapsız sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir. ATO'ya ATRA tedavisinin eklenmesinin yeni tanı veya relaps vakalardaki sonuçları değiştirmektedir. Sinerjistik etkinin faydalı olduğunun gösterildiği vakalar mevcuttur.

Stem Cell Transplantasyonu:

APL'li hastalarda ATRA+ kemoterapiyle sağlanan yüksek başarı oranı nedeniyle ilk komplet remisyon sonrası tansplantasyon önerilmemektedir.

EBMT sonuçlarına göre ikinci komplet remisyonunda allojeneik SCT yapılanlarda otolog SCT yapılanlara göre relaps oranı daha düşük bulunmuştur. Genç ve uyumlu donörü bulunan vakalarda allojeneik SCT tercih edilmelidir. Donörü olmayanlarda toplanan ürün PCR negatif olduğu takdirde otolog SCT diğer bir alternatif olarak kabul edilmektedir.

Monoklonal Antikorlar

Anti CD33 ve ^{131}I -işaretli M195, antilösemik etkisi gösterilmiş antikorlandandır. Gemtuzumab ozogamisin (Mylotarg, anti-CD33) ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de ileri araştırmalar gerekmektedir.

Özel vakalarda tedavi:

Yaşlı APL'li hastalarda tedavi: 60 yaş üstü normal standart tedavilerle sorunsuz tedavi edilebilir. Ancak 70 yaş üstünde idarubisin dozunda redüksiyon yapılmalıdır.

Ciddi komorbiditesi olan vakalar: Kemoterapi yerine ATRA, ATO, GO monoterapisi uygulanmalıdır.

Çocuklarda APL: Çocuklarda daha sık gözlenebilen psödotümör serebri insidansını azaltmak için ATRA dozu 25mg/m^2 'ye indirilmelidir.

Hamile Vakalarda Tedavi: ATRA tedavisi alan annelerde ve fetusta herhangi ciddi komplikasyon bildirilmemiş olmasına rağmen bu tedavi 2.-3. trimestride daha güvenlidir.

REFERANSLAR

1. Lengfelder E, Saussela S, Weisser A, Büchner T, Hehlmann R. Treatment Concepts of acute promyelocytic leukemia. Critical Reviews in oncology/hematology 56(2005)261-274.
2. Borrow J, Audrey DG, Sheer D, Solomon E. Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. Science 1990;149:1577-80.
3. De The H, Chomienne C, Lanotte M, Degos le, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. Nature 1990; 347:558-61.
4. Fontana JA. Sogers JR, Durham JP. The role of 13 cis-retinoic acid in the remission induction of a patient with acute promyelocytic leukemia. Cancer 1986;57:208-17.
5. Chomienne C, Balerini P, Balitrand N, et al. All-trans retinoic acid in acute leukemias. II. In vitro studies: structure function relationship. Blood 1990;76:1710-7.
6. Huang M, Ye Y, Chen S, et al: Use of all-trans retinoic acid in the treatment acute promyelocytic leukemia. Blood 1998;72:567-72.
7. Zhou GB, Chen SJ. Acute promyelocytic leukemia: a model of molecular target based therapy. Hematology, 2005;10:278-80.
8. Zhou GB, Zhao WL, Wong ZY, Chen SJ. Retinoid Acid and Arsenic for treating acute promyelocytic leukemia. Research in transplantation.2005.2:33-38.
9. Sanz MA, Tallman MS, Coco FL. Practice points, consensus and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The Oncologist 2005;10: 806-814.
10. Falini B, Flenghi L, Fagioli M et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia with monoclonal antibody PG M3 (Anti PML). Blood 1997;90:4046-4053.

11. Gomis F, Sanz J, Sempere A et al. Immunofluorescent analysis with the anti-PML monoclonal antibody PG-M3 for rapid and accurate genetic diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2004;83:687-690.
12. Fenaux P, Castaigne S, Dombert H, et al. All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood* 1992;80:2176-81.
13. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1021-8.
14. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood counts and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: results of the randomized MRC trial. *Blood* 1999;90:1041-21.
15. Mandelli F, Diviero D, Avviasti G, et al. Molecular remission in PML-RAR alpha positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicine (AIDA) therapy. *Blood* 1999;101:4-21.
16. Sanz MA, Martin G, Rayon C, 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. *Blood* 1999;94:3015-21.
17. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, et al. Effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000;14:1362-70.
18. Sham RL, Tallman MS. Treatment of acute promyelocytic leukemia in the very elderly: case report and review of the literature. *Leuk res* 2004;28:1347-1350.
19. Vahdat L, Maslak P, Miller WH, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low dose chemotherapy, PML/RAR α isoform and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84:3843.
20. Sanz M, Martin G, Gonzales M 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;103:1237-1243.
21. Wiley JS, Fikrin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group, *Leukemia* 1995;9:774-778.
22. Warrell RP. Retinoic resistance in acute promyelocytic leukemia: new mechanism, strategies, and implications. *Blood* 1993; 82:1949-53.
23. Degos L, Dombert H, Chomienne C et al. All-trans retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995;85:2643-53.

24. Muindi JR, Frankel SR, Miller WH, et al. Continuous treatment with all-trans retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: implications for relapse and retinoid resistance in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:229-303.
25. Delva L, Cornic M, Balitrand N, et al. Resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) therapy in relapsing acute promyelocytic leukemia: study of in vitro ATRA sensitivity and cellular acid binding protein levels in leukemic cells. *Blood* 1993;82:2175-81.
26. Shao W, Bendetti L, Lamph W, Nevri C, Miller WH. A retinoid resistant acute promyelocytic leukemia subclone expresses a dominant negative PML/RAR α mutation. *Blood* 1997;89:4282-9.
27. Ding W, Li YP, Nobile LM, et al. Leukemic cellular resistance and missense mutations in the PML-RAR α fusion gene after relapse of acute promyelocytic leukemia from treatment with all-trans retinoic acid and intensive chemotherapy. *Blood* 1998;92:1172-83.
28. Douer D, Estey E, Santillana S, et al. Treatment of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia with intravenous liposomal all-trans retinoic acid. *Blood* 2001;97:73-80.
29. Tobito T, Takeshita A, Kitamura K et al. Treatment with new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood* 1997;90:967-73.
30. Warrel RP, Li-Zhen GE, Richon V, et al. Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J Nat Cancer Inst* 1998;21:1621-5.
31. Soignet SL, Frankel SR, Douer, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
32. Jing Y, Wang L, Xia L, et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood* 2001;97:264-9.
33. Sanz MA, Arcese W de la Rubai J, et al. Stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in pre-ATRA era: a survey of the European Blood and marrow transplantation group (EBMT). *Blood* 2000;96:522a.
34. Estey EH, Giles FJ, Beran M, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin (mylotarg) and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002;99:4222-4.
35. Scherlinberg DA, Lovett D, Divgi CR, et al. A phase I trial of monoclonal antibody M195 in acute myelogenous leukemia: specific bone marrow targeting and internalization of radionuclide. *J Clin Oncol* 1999;