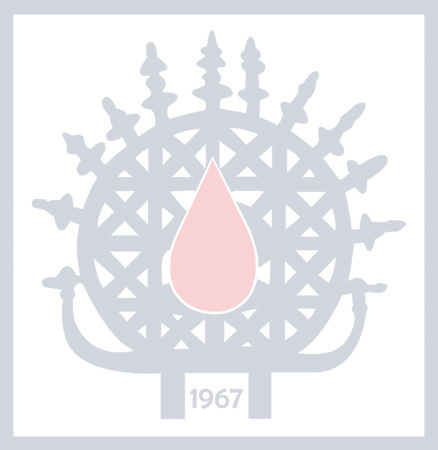
V



# ÇOCUKLUK ÇAĞI

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TANı VE TEDAVI KILAVUZU

## GİRİŞ

Akut lösemi çocukluk çağı kanserlerinin en sık tipi olup, tüm çocukluk çağı malign hastalıklarının %30’unu oluşturur. Akut lösemiler içinde en sık görülen tip akut lenfoblastik lösemi (ALL) olup; akut myeloid lösemiden (AML) 5 kat daha sık gözükür. En sık 2-5 yaş arasında görülen ALL’de sıklık 3-4/100.000 olarak bildirilmektedir.

ALL tanısı öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği (Kİ) aspirasyon incelemeleri ile konur.

**Öykü:** Kemik ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği, çabuk yorulma, kolay morarma, uzun süren kanama, sık ve uzamış enfeksiyon, sebebi bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine rağmen uzun süren ateş ve bulguların ortaya çıkış süresi sorgulanmalıdır.

## FİZİK MUAYENE

* 1. Ateş
  2. Solukluk
  3. Halsizlik
  4. Kanama (peteşi, purpura, ekimoz)
  5. Solunum sıkıntısı
  6. Karın şişliği / Hepatosplenomegali
  7. Lenfadenomegali
  8. Görme bozukluğu
  9. Testislerde sertlik ve şişlik
  10. Merkezi sinir sistem bulguları (kraniyal sinir sistem tutulumu,konvülsiyon vb.)
  11. Böbrek yetmezliği
  12. Eklemlerde şişlik

## TANIDA YAPILACAK İNCELEMELER

### Tam kan sayımı:

* Lökosit sayısı, lökosit formülü, mutlak blast sayısı (bazı cihazlarda ölçülebilir), hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı değerlendirilir.

### Periferik yayma:

* İnceleme ile lökosit tiplerinin dağılımı ve atipik lökosit/blast varlığı ve yüzdesi belirlenir. Eritrosit morfolojisi ve trombositler değerlendirilir.

### Kemik iliği aspirasyon incelemesi

* Kemik iliği aspirasyon yaymaları doğrudan alınan örneklerden yapılmalı, EDTA’lı tüp ve/veya heparinli tüplere alınan örnekler kullanılmamalıdır. Tanısal Kİ aspirasyonunda ilk enjektöre alınan örnek az miktarda (<0,5 ml) çekilip yaymalar için kullanılmalıdır (periferik kan ile dilüsyonu önlemek için).
* İncelenecek Kİ preparatı hücre çekirdek ve sitoplazmalarının tam değerlendirilebileceği şekilde iyi boyanmış olmalıdır.
* En az 500 çekirdekli hücre incelenmeli ve morfolojiye göre FAB sınıflandırması yapılmalıdır.
* Kİ preperatlarının konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile boyanarak tanının desteklenmesi uygundur/önerilir (PAS, Sudan Black/MPO).
* Kemik iliğinde tüm çekirdekli hücreler içinde lenfoblast oranı ≥%25 ise ALL tanısı konur.
* **İmmünfenotipleme:** Kemik iliği aspirasyon örneğinden bunun için örnek alınır. İmmunfenotipleme akış sitometrisi ile yapılır. Ayrıca DNA indeksi (hipo/hiperdiploidi) çalışılabilir. İlk tanıda önerilen akut lösemi immünfenotiplendirme paneli tabloda verilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1 Akut lösemi paneli

|  |  |
| --- | --- |
| FITC/PE |  |
| CD45/CD14 | cIgM |
| CD10/CD19 | sIgM/CD20 |
| CD13/HLA DR | CD79a |
| CD7/CD33 | CD34/CD117 |
| cMPO | CD61 |
| TdT | Gly-A |
| CD65 | CD58 |
| cCD3/cCD22 | Sitoplazmik CD16 |
| CD4/CD8 |  |
| Canlılık ölçen cCD16 dişinda başka bir belirteç de kullanılabilir. | |

* **Genetik incelemeler:**

1. Konvansiyonel sitogenetik: Karyotip analizi ile sayısal anomaliler (hipodiploidi, hiperdiploidi, trizomi/tetrazomi) ve yapısal anomaliler (bazı translokasyonlar) saptanabilir.
2. Moleküler sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler:

**t(12:21) *ETV6-RUNX1*, t(9:22) *BCR-ABL1*, t(v:11q23.3) *KMT2A (MLL)*** yeniden düzenlenmesi ve mümkünse iAMP21, FISH ile **mutlaka** bakılmalı; eş zamanlı olarak da olanak varsa PCR ile bu translokasyonlara ait füzyon proteinlerinin varlığı araştırılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2 Kemik iliği aspirasyon örneğinden FISH ve PCR için gönderilecek tetkikler

|  |  |
| --- | --- |
| FISH | PCR |
| t(12:21) | *ETV6-RUNX1* |
| t(9:22) | *BCR-ABL1(*p190 *ve* p210*)* |
| t(v:11q23.3) | t4;11), t(9;11, t(10;11), t(1;11) ve t(11;19) ile oluşan *KMT2A (MLL)* füzyon proteinleri |

\*Ek olarak t(1;19) *PBX1-TCF3* ve kötü prognostik anomali olan t(17;19) ’un da FISH ve PCR ile değerlendirilmesi önerilir.

* ***Minimal kalıntı hastalık***:

Minimal kalıntı hastalık (MKH) ALLde tedaviye yanıt ve klinik seyrin belirlenmesinde çok önemli bir göstergedir. Bu amaçla kemik iliğinden tanıda ve tedavi sırasında belli dönemlerde örnekler gönderilmesi gerekmektedir. MKH akış sitometri ya da PCR yöntemleri ile ölçülebildiği gibi yakın zamanda yeni nesil sekanslama yöntemi ile de ölçülmeye başlanmıştır ancak ülkemizde teknik altyapı eksikliğinden dolayı birçok merkezde rutin olarak bakılamamaktadır. Birçok güncel tedavi protokolü risk sınıflamasını ve kök hücre nakli dahil tedavinin yönlendirilmesini MKH takibine dayandırmaktadır.

### Lomber Ponksiyon (LP):

* Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olup olmadığını belirlemek için kemoterapi öncesi LP yapılmalıdır. LP, ancak yaşamı tehdit eden kontrendikasyon varlığında ertelenebilir.
* LP’nin travmatik olma riskini azaltmak için girişimi yapan kişinin deneyimli bir uzman olması önerilir. Hastanın trombosit değerleri düşük (<30.000/mm3) ise öncesinde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Tanısal LP için trombosit alt sınırının 100.000/mm3 olması gerektiğini savunan görüşler de vardır.
* ALL tanısı konulmuşsa BOS örneği alındıktan sonra yaşa uygun dozlarda ilk intratekal metotreksat tedavisi yapılabilir. Doğrudan mikroskopik inceleme (Thoma lamı vb.), BOS sitosantrifüj preparatının incelenmesi ve BOS protein düzeyinin biyokimyasal inceleme ile belirlenmesi mutlaka gereklidir. BOS örneği ayrıca patoloji laboratuvarına da gönderilmelidir. Her intratekal tedaviden sonra olgu; baş aşağıda (yastıksız) ayaklar yukarıda olacak şekilde en az 2 saat süreyle yatırılmalıdır. Ayrıntılı BOS değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir (Ek 1).

### Görüntüleme Yöntemleri:

### Tüm olgulara;

* Akciğer grafisi (ön-arka ve yan)

Mediasten genişliği, ön-arka ve yan akciğer grafisinde 5. torasik vertebra seviyesindne ölçülür. Genişleme saptanan olgular toraks MRG veya tomografi ile değerlendirilir.

* Abdominopelvik ultrason
* Sol el bilek grafisi (kemik yaşı)
* Lomber vertebraların yan grafisi
* Ayrıca kemik ağrısı olan bölgenin fizik muayene bulgularına göre (şişlik, patolojik kırık şüphesi vb) doğrudan grafi ve/veya MRG ile tetkiki gerekebilir.
* Ekokardiyografi, EKG
* Göz dibi incelemesi
* MSS tutulumuna ait klinik bulgular varlığında ve/veya BOS’ta blast saptandığında kraniyal MRG veya BT
* Fizik incelemede testiste ele gelen kitle ya da sertlik varlığında skrotal ultrason

### Tanıda yapılması gereken diğer tetkikler:

* **Biyokimyasal tetkikler:** Na, K, Ca, P, kreatinin, AST, ALT, LDH, bilirubin, ürik asit ve glukoz ; gerekiyorsa ek testler**.**
* **Koagülasyon testleri:** Protrombin zamanı, INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve d-dimer
* **Mikrobiyolojik tetkikler:** Hepatit A, B, C, TORCH, EBV, Varicella zoster, HIV-1, Parvovirus B19.
* **Trombofili testleri:** Hastada tromboz gelişirse veya ailesinde tromboz öyküsü varsa trombofiliye yönelik testlerin yapılması önerilmektedir. Buna yönelik; faktör V Leiden ve protrombin 20210 mutasyonu, antitrombin, protein C, protein S, homosistein, lipoprotein a, antifosfolipit antikorları ve faktör VIII düzeyi çalışılmalıdır.
* **Kriyoprezervasyon:** Sterilite riskinedeniyle uygun durumlarda pubertedeki gençlerden sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılabilir.

## ALL SINIFLANDIRMASI

ALL’nin köken aldığı hücre tipi, farklılaşma evresi ve taşıdığı genetik özelliklere göre tedavi ve prognoz değişiklik gösterebilmektedir. ALL’nin doğru sınıflandırılması bu yüzden önem taşımaktadır. Aşağıdaki tablolarda Avrupa Grubu Lösemi immünolojik sınıflaması (EGIL) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamaları gösterilmektedir (Tablo 3-6).

|  |  |
| --- | --- |
| Tablo 3 İmmunfenotiplendirme sonucuna göre  Değerlendirme (EGIL) | |
| 1. B-Hücre Serisi | CD 19 + ve/veya CD 79a + ve/veya CD22, (en az 2’ si pozitif)  Çoğunlukla TdT + ve HLA-DR + - , olgun B-ALL hariç) |
| Pro-B-ALL | B serisine ait ileri farklılaşma antijeni eksprese edilmiyor. |
| Common-ALL | CD10 + |
| Pre-B-ALL | Sitoplazmik IgM + |
| B-ALL/B-NHL | Ig + (yüzey veya sitoplazmik) yüzeyde kappa veya lambda hafif zincir (+) |
| 2. T-Hücre serisi | Sitoplazmik (yüzey) CD 3 +  Genellikle TdT +, HLA-DR - ve CD 34 - |
| pro T-ALL pre-T-ALL | CD7 +  CD2 + ve/veya CD5 + ve/veya CD8- |
| Kortikal T-ALL | CD 1a + |
| Olgun T-ALL | yüzey CD3 +, CD1a- |
| 𝜶/𝜷 + T-ALL | anti-TCR 𝜶/𝜷 + |
| 𝜸/𝜹 + T-ALL | anti-TCR 𝜸/𝜹 + |
| 3. My + ALL, miyeloid antijen koekspresyonu | Bifenotipik akut lösemi kriterlerini karşılamayan olgular |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tablo 4. Akut lösemilerde histokimyasal boyalara göre  değerlendirme | | | | |
|  | ALL |  | AML |  |
| Boya |  | AML | AMMoL  Eritrolösemi | Megakaryobl. |
| PAS | Değişik oranda blastta kaba granüllü veya blok boyanma | (-) Veya diffüz (+) | (-) veya ince Kuvvetli (+) Granüler granüler | (+) veya (-) |
| Sudan Black | (-) | (+) | (+) (+) | (-) |
| Peroksidaz | (-)\* | (+) | Genellikle (-) (+) | (-) |
| a-naftil- asetat- Esteraz | (-) | (-) | (+++)  (+++) | (+)/(-) |
| Asit Fosfataz | T-ALLde (+) | (-) | (-) (-) | (+) lokalize patern |

Tablo 13. İmmunfenotiplendirme sonucuna göre değerlendirme

Tablo 5 DSÖ’ye göre ALL sınıflaması (2016)

|  |
| --- |
|  |
| B LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA |
| B-lenfoblastik lösemi/lenoma, başka şekilde tanımlanmamış |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma tekrarlayan genetik anomaliler ile birlikte |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22) (q34.1;q11.2): *BCR-ABL1* ile birlikte |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23.3); *KMT2A (MLL)* yeniden düzenlemesi ile birlikte |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22) (q34.1;q11.2): *BCR-ABL1* ile birlikte |
| Hiperdiploidi ile birlikte |
| Hipodiploidi ile birlikte |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5;14) (q31.1;q32.3): *IL3-IGH* ile birlikte |
| B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1;19) (q23;p13.3): *TCF3-PBX* ile birlikte |
| *Provisional entity: B lenfoblastik lösemi/lenfoma BCR-ABL1 benzeri* |
| *Provisional entity: B lenfoblastik lösemi/lenfoma iAMP21 ile birlikte* |
|  |
| T LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA |
| *Provisional entity: Erken T hücre prekürsör lenfoblastik lösemi/lenfoma* |

C:\Users\otufekci\Desktop\Resim2.emf

Tablo 6 DSÖ'ye göre belirsiz kökenli akut lösemiler sınıflaması

### ALL’nin diğer alt tiplerinin tanımlanması

### 

### ***Olgun B-ALL:***

### 

### FAB-L3 Morfolojisi

### İmmünolojik olarak membran yüzeyi hafif zincir Ig yapımı (kappa veya lambda), nadiren yalnız intrasitoplazmik Ig hafif zincir ekspresyonu. Çeşitli B-Hücre antijen pozitiflikleri (CD19, CD20, CD22, CD24 gibi).

### t(8;14), t(8;22) veya t(2;8) gösterilmesi

### Olgun B-ALL’li hastalar NHL protokolüne göre tedavi edilirler.

### ***DSÖ 2016’da yeni tanımlamalar:***

* DSÖ yeni sınıflamada (2016), B lenfoblastik lösemi başlığı altına iki yeni grubu eklemeyi planlamıştır. Bunlardan biri 21. kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21) ile birlikte olan B-ALL diğeri de tirozin kinaz ya da sitokin reseptörleri translokasyonları ile birlikte olan (*BCR-ABL1* benzeri) B- ALL’dir. Benzer şekilde; farklı biyolojik yapısından dolayı erken prekürsör T hücre lösemisi/lenfoma alt grubunun T lenfoblastik lösemi/lenfoma başlığı altına eklenmesi planlanmıştır.

**21. kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21) ile birlikte olan B-ALL:**

* 21. kromozomun bir kısmının amplifikasyonu ile karakterize olan bu lösemi türü çocuklarda ALL’nin %2’sini oluşturur. Tanıda 21. kromozom içindeki amplifikasyonu saptamak için *RUNX* genini saptayan FISH probları kullanılabilir. Özellikle daha büyük çocuklarda düşük lökosit sayısı ile birlikte görülür. Prognozu iyi olmadığından tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir.

**Tirozin kinaz ya da sitokin reseptörleri translokasyonları ile birlikte olan (*BCR-ABL1* benzeri) B- ALL:**

* Gen ekspresyon profili *BCR-ABL1*(+) ALL’ye benzemekle beraber *BCR-ABL1* füzyon proteini negatif olan B-ALL grubudur. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %10’unu oluşturur; daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde bu oran %25 olarak saptanmıştır. *BCR-ABL1* benzeri lösemilerin ortak özellikleri; diğer tirozin kinaz (*ABL1, ABL2 PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R ve JAK 2*) translokasyonları içermesi ya da sitokin reseptör benzeri faktör 2’nin (*CRLF2*) artmış ekspresyonunu bulundurması, daha nadir olarak da eritropoetin reseptör (*EPOR*) geni ile ilgili olan yeniden düzenlemeler içermesidir. Bu lösemilerin başka bir özelliği de *IKZF1* ve *CDKN2AB* mutasyonlarının sık görülmesidir ancak bu mutasyonlar diğer lösemi tiplerinde de sık görülmektedir. Prognozun iyi olmaması ve belli translokasyonlarda bazı tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanılabilmesi nedeni ile yeni tanımlanan bu lösemi türünün bilinmesi büyük önem taşır.

**Erken Prekürsör T hücre lösemi/lenfoma**

* Erken T hücre farklılaşmasına ait belli özellikleri taşıyan bu lösemi türü bazi myeloid ve kök hücre özelliklerini taşıması dolayısı ile farklılık gösterir. Bu tanıma göre; CD7 pozitif ancak CD1a ve CD8 negatif; CD34, CD117, HLADR, CD13, CD33, CD11b ya da CD65 gibi bazi myeloid/kök hücre belirteçlerinden bir ya da daha fazlası pozitiftir. Blastlarda CD2, CD3 ve bazen CD4 pozitif olabilir ama tanım için şart değildir. CD5 genellikle negatif olup pozitif olması durumunda ise blast popülasyonunun %75’ inin altında izlenir.
* İlk çalışmalarda erken tedavi yanıtının kötü, tedavi direnci ve relaps oranının sık olduğu bildirilmiş ve hematopoetik kök hücre nakli veya deneysel tedavilerin uygulanması önerilmiştir. Ancak 2016’da AIEOP-BFM protokolleri ile bu alt tipin önceki bildirilerden farkı olarak halihazırda kullanılmakta olan risk sınıflamasına göre tedavi verilmesi halinde indüksiyon tedavisine erken yanıtın kötü olmasına karşın, tedavi sonuçlarının diğer T hücreli lenfoblastik lösemiler ile benzer olduğu bildirilmiştir. Erken prekürsör T hücreli akut lenfoblastik lösemide hematopoetik kök hücre naklinin ve yeni tedavilerin yerinin değerlendirilmesine devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir.

### ALL risk grubu siniflandirmasi

* ALL’de risk grubu sınıflandırması tanı yaşı, tanıdaki lökosit sayısı, ekstramedüller tutulum varlığı, immünfenotip, sitogenetik ve moleküler genetik anomaliler ve tedavi yanıtına göre yapılmaktadır. Ek olarak son yıllarda giderek daha artan bir şekilde MKH temelli risk sınıflandırması yapılmaktadır. Risk grubunu belirleyen kriterler merkezlerin uyguladıkları protokollere göre farklılık göstermektedir.

## ALL: TEDAVI

* ALL’de çoklu ajan **kemoterapi protokolleri** ve iyi bir destek bakım sayesinde bir çok hasta başarı ile tedavi edilmektedir. **Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)** relaps riski yüksek olgularda ve remisyon sonrası relaps gelişen bazı hastalarda remisyon sağlandıktan sonra tercih edilen tedavi şeklidir.
* Bunun yanında; son yıllarda kaydedilen en önemli gelişmelerden biri ise **hedefe yönelik tedavilerdir**. *BCR-ABL1* pozitif ALL’de imatinib mesilat ve diğer yeni jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri protokollerin vazgeçilmez elemanı olmuşlardır.

### Kemoterapi protokolleri:

* ALL’de çoklu ajan kemoterapileri ve merkezi sinire sistem profilaksisini kapsayan tedavi protokolleri risk grubuna göre uygulanır. Uygulanan protokoller merkezin altyapısı ve ülke şartlarına göre değişiklik gösterebilir. Avrupa (BFM) ve Amerika (COG, St. Jude) kökenli protokoller genel kabul görmüş; ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan protokollerdir.
* Güncel ALL tedavi protokollerinin dört ana öğesi vardır:

**Remisyon indüksiyon:** Amaç başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %99’undan fazlasını yok etmek ve normal hematopoezin başlamasını sağlamaktır. Indüksiyon tedavisi kortikosteroidler, vinkristin, L-asparajinaz, antrasiklinler ve MSS profilasksisi için intratekal metotreksat ilaçlarının kombinasyonundan oluşan 4-6 hafta süreli bir tedavidir.

**Remisyon sonrası tedavi:** Konsolidasyon ve geç intensifikasyon fazlarından oluşan bu tedavilerde amaç lösemik hücrelerin tekrar çoğalmasını önlemek, kalıntı lösemik tümör yükünü azaltmak ve ilaca dirençli lösemik

hücrelerin ortaya çıkmasını engelemektir. Risk grubuna göre farklı yoğunlukta uygulanan bu tedavilerde genel olarak indüksiyonda kullanılan ajanlara ek olarak sitarabin, yüksek doz metotreksat, alkilleyici ajanlar (ifosfamid, siklofosfamid) ve epipodofilotoksinler kullanılır.

**MSS profilaksisi:** Geçmişte MSS profilaksisi yapılmayan hastaların büyük çoğunluğunda lösemi MSS tutulumu ile geri gelmiştir. Bu yüzden MSS profilaksisi lösemi tedavisinin en önemli ilkelerinden biridir. Pek çok kemoterapi protokolünde profilaktik SSS ışınlamanın yerini; radyoterapi ciddi toksisitelere yol açtığından (kognitif fonksiyonlarda bozulma, lökoensefalopati, beyaz cevherde küçülme) intratekal kemoterapi almıştır.

İntratekal kemoterapi indüksiyon tedavisinden başlayarak risk grubuna göre tekli (metotreksat) ya da üçlü (metotreksat,sitarabin, hidrokortizon) kemoterapi şeklinde verilir ve tedavi süresince devam eder. Bugün pekçok çalışma grubu kraniyal ışınlamayı yalnızca ilk tanıda MSS tutulumu olan hastalar ve çok yüksek risk grubundaki veya ilk gelişte lökosit sayısı çok yüksek T-hücreli hastalar ile sınırlı tutmaktadır.

**Idame tedavisi:** Güncel tedavi protokollerinin çoğu idame tedavisi ile beraber 2-2,5 yıl sürer. Idame tedavisi oral, günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat tedavilerinden oluşmaktadır. Bu ilaçalrın doz ayarlaması periferik kan lökosit sayısı 2000-3000/mm3 arasında olacak şekilde yapılmaktadır. Bazı protokollerde bu ilaçlara ek olarak vinkristin, prednizon ve intratekal tedavi uygulanmaktadır.

### **Hematopoetik kök hücre nakli:**

* Günümüzde standart kemoterapi protokolleri ile ALL’li çocuklarda %80-90’lara ulaşan başarılı sonuçlar bildirilmektedir. ALL’de allojeneik HKHN genel olarak; relaps riski yüksek olan veya relaps yapmış bazı hasta gruplarına önerilmektedir. Tanı ve tedavi alanındaki hızlı değişimler nedeni ile nakil endikasyonları değişiklik gösterebilmekte ve sıklıkla güncellenmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin uygulamaya girmesi ve relaps riskinin MKH gibi hassas tetkiklerle belirlenmesi nakil endikasyonlarını daraltmıştır.

Ülkemizde ALL için HKHN Sağlık Bakanlı’ğinın belirlediği endikasyonlar dahilinde yapılmaktadır (bkz. <https://organ.saglik.gov.tr/>).

#### **İlk tanida kimlere HLA bakılmalıdır?**

## Yüksek risk grubuna giren veya yüksek olasılıkla görebileceği düşünülen olgulara bakılır. Merkezlerin uyguladıkları protokollere göre farklılık göstermekle beraber kriterler genel olarak aşağıda yazıldığı gibidir:

1. Prednizolon yanıtı kötü olan olgular
2. 15.gün Kİ M3 olanlar
3. 3. 28./33. gün Kİ M2/M3
4. T-ALL Tanı BKH>100.000/mm3
5. Yüksek risk translokasyonu (*MLL*) veya hipodiploidisi (<45) olanlar

## ALL: TEDAVI YANITININ DEĞERLENDIRILMESI

### Prednizolon yanıtı

### Tedavinin 8. gününde periferik kan yaymasında blast sayısının

### < 1000/ mm3 olması **iyi yanıt** olarak kabul edilir.

### 8.-15. Gün Kİ Blast Yüzdesi, MKH tayini

* Kİ blast ≤% 5 …..M1

Kİ blast % 5-25…M2

Kİ blast ≥% 25 ….M3

* Protokole göre risk sınıflaması gözden geçirilir.
* MKH izlemi merkezin uyguladığı tedavi protokolüne ve kullanılan yönteme göre değişen zaman, sıklık ve duyarlılıkla çalışılabilmektedir.
* MKH SONUCUNA GÖRE HASTA BİR DÜŞÜK RİSK GRUBUNA ALıNMAz

### İndüksiyon tedavisi (28. / 33. gün) ile remisyonun değerlendirilmesi, MKH tayini:

* Blast ≤% 5 …..M1………….TAM REMİSYON
* Blast % 5-25….M2………….KıSMİ REMİSYON
* Blast ≥% 25 …M3………….PRİMER DİRENÇLİ

MKH izlemi merkezin uyguladığı tedavi protokolüne ve kullanılan yönteme göre değişen zaman, sıklık ve duyarlılıkla çalışılabilmektedir.

* MKH SONUCUNA GÖRE HASTA BİR DÜŞÜK RİSK GRUBUNA ALıNMAz

### Tam remisyon kavrami aşağidaki ölçütlerin tümünü kapsar:

* + 1. **Periferik yaymada blast olmaması ve Kİ Blast ≤% 5 (M1)**
    2. **Fizik muayene ya da radyolojik tetkiklerde lokal lösemik infiltrasyon ya da kitle bulgusunun olmaması**
    3. **28./33. günde yapılan tedavi amaçlı LP’de BOS’da hiç lösemik hücre olmaması**
* Remisyona girmeyen olgular GEÇ YANıT veren gruptadır ve HKHN için adaydır. Yanıtsız olgular ise bireysel olarak tekrar değerlendirilir.
* Remisyon durumunun değerlendirilmesi aşağıdaki durumlarda zor olabilir:

1. Kİ’de % 5-25 şüpheli hücre var;

Bu hücreler lösemik yoksa olgunlaşmamış hematopoetik hücre mi?

Kİ’nde hücresel yapılar yeterli ise tedaviye ara verilmeksizin 1 hafta sonra Kİ tekrar yapılır.

1. Kİ hücreselliğinin azalmasına bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda Kİ 7-10 gün sonra tekrar edilir.
2. Kİ aplazisine bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda tedaviye ara verilir ve Kİ 1 hafta sonra tekrar edilir.
3. Eğer tanı sırasında var olan mediastan ya da testis kitlesinde

indüksiyon bitiminde US/BT ile tamamen kaybolmadıysa; biyopsi alınır. Canlı blast dokusu saptanır ise bu olgular YÜKSEK RİSK olarak tedavi edilir.

* BOS’ta şüpheli hücre var ise;

Lenfoblastlar selim aktive olmuş lenfositlerden ayırt edilmeyebilir. Periferik kan ile karışmamış durumlarda immunfenotiplendirme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

### RELAPS/REFRAKTER ALL TEDAVİSİ

* Relaps hastaların tedavisi merkezin uyguladığı protokole göre yönetilir. Buna göre hücre tipi, tutulum ve relaps zamanına bağlı olarak tedavi sadece kemoterapi veya kemoterapi sonrası HKHN şeklinde planlanabilir.
* Çoklu relaps/refrakter lösemi olgularında ise standart kemoterapi protokolü yoktur. Fludarabin, yüksek doz sitarabin ve/veya idarubisin/mitoksantron içeren kemoterapi protokolleri verilip remisyon sağlandığında kök hücre nakli planlanır. MKH tayini relaps/refrakter hastaların tedavisini yönlendirmede ve HKHN endikasyonunu ve zamanını belirlemede büyük önem taşımaktadır.
* Bunlar dışında relaps/refrakter lösemi hastaları için yeni geliştirilen tedavi ajanları vardır:

**Bilinatumomab:**  T hücre ile tümör hücresi arasında bağlantı kurarak T hücre aktivasyonu ve tümör hücresinin lizisini sağlayan immünolojik bir ajandır. İlk olarak Eylül 2016’da pediatrik relaps/refrakter ve sadece Philadelphia kromozom negatif B-ALL’de kullanımı için FDA onayı almış, Mart 2018’de bu onam genişletilmiş ve ilaç **remisyonda ancak** **MKH (+) olan tüm erişkin ve pediatrik B-ALL** hastaları için de kullanılabilir hale gelmiştir. Mevcut durumda ülkemiz standartlarında; relaps/refrakter lösemide endikasyon dışı ilaç başvurusu ile yurtdışından getitilebilecek ilaca ulaşım mümkündür.

**Kimerik antigen reseptör T hücre tedavisi (CAR-T cell)**: Hücresel bir tedavi yöntemi olup, son yıllarda bu alanda geliştirilen en önemli ve umut verici tedavi yaklaşımlarından biridir. Tisagenlecleucel (Kymriah ®) bunlardan biri olup Şubat 2018’de 25 yaş altı refrakter ya da iki ve daha fazla relaps gelişen B-ALL’de FDA onayı almıştır, ancak tedavi maliyeti çok yüksektir.

**İnotuzumab ozogamisin**: Lösemik blastlar üzerinde CD22 antijeni hedeflemeye yönelik geliştirilen ilaç-antikor bileşkesidir. Ağustos 2017’de erişkin B-ALL için FDA onayı alan bu ilaç henüz pediatrik hastalar için onay almamıştır, çalışmalar devam etmektedir.

# EK. MSS TUTULUMU

## TANIDA MSS TuTuLuMuNuN TANIMI:

### MSS 1. Negatif

* Kranial sinir paralizi gibi MSS’ye ait hiçbir nörolojik bulgunun olmaması
* BT/MRG incelemesi ile MSS lösemiye ait hiçbir bulgunun olmaması (Rutin önerilmez. Nörolojik bulgusu olan olguda BT/MRG önerilir)
* Göz dibi incelemesinin normal olması
* BOS direkt mikroskopik incelemesinde lökosit ve BOS sitosantrifüj incelemesinde blast olmaması

**Yukarıdaki ölçütlerin tümü olmalıdır.**

### MSS 2. Negatif

* + TRAvMATİK OLMAYAN LP:

RBC/WBC ≤ 100/1 olan örnekte hücre sayısı ≤ 5/mm3 ve BOS sitosantrifüj yaymada kesin blastlar var.

* + TRAvMATİK LP: (Kan ile karışmış LP)

RBC/WBC >100/1 ve yaymada lenfoblastlar var.

* Travmatik LP ve tanıda lökosit sayısı ≥ 50.000/mm3

##### Yukarıdakilerden birinin olmasıı yeterlidir.

MSS 3. pozitif

* BT/MRG’de beyinde ve/veya meninkslerde yer kaplayan oluşum
* Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci : BOS’da hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRG’de patolojik bir lezyon olmayabilir.
* Retina tutulumu: (Tüm olgular göz hekimi tarafından değerlendirilmelidir) BOS’da hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRG’de patolojik bir lezyon olmayabilir.
* Travmatik olmayan LP :BOS Hücre > 5/mm3 ve BOS sitosanrifüj yaymasında net bir şekilde çoğunluğu blastlar oluşturuyor.
* Travmatik BOS olduğu şüpheli ise aşağıdakilerden birinin pozitif olması;

1. RBC/WBC ≤ 100/1 Hücre sayısı > 5/mm3

Yaymada: Çoğunluğu blast

1. Hücre sayısı > 5/mm3

ve BOS sitosantrifüj yaymasında blast yüzdesi > Periferik kan blast yüzdesi

##### Yukarıdakilerden birinin Olması MSS Tutulumu İçin Yeterlidir.

* MSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda immunfenotiplemede pozitif olan b BOS örneğinde akış sitometrisi ile araştırılabilir.
* MSS 2/3 BOS bulgusu olan kişilerde BOS blastlardan temizlenene dek (HAFTADA 1 KEZ) tedavi amaçlı LP yapılır. Tanıda ya da izlem sırasında şüpheli BOS örneği olanlarda LP ortalama 2. haftadan (protokole göre değişebilir) sonra tekrar edilir. MSS tutulum durumuna göre tedavi protokolünde önerilen şekilde intratekal kemoterapi ve kraniyal ışınlama yapılır.