**ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (APL DIŞI) TANI VE TEDAVİ KLAVUZU**

**Giriş:**

Akut miyeloid lösemi (AML) miyeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize heterojen hematolojik bir malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup yaşa uyarlanmış insidansı popülasyonda 3.6/100.000’dir. Tanı anında medyan yaş 66 olup, yaşlı grupta insidans artar. Yeni teşhis AML olgularının %70’i 55 yaş üstüdür. Bu klavuz son Amerika ve Avrupa rehberleri de göz önüne alınarak yeniden düzenlenmiştir. Akut promiyelositik lösemi (APL) önceki klavuz serisinde olduğu gibi davranışındaki ve tedavisindeki farklılıklar nedeni ile ayrı olarak ele alınmıştır.

**Tanı:**

1. Periferik kan yaymasında en az 200, partiküllü bir kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 500 hücre sayılmalıdır.
2. t(15;17), t(8;21), inv 16 veya t(16;16) hariç tanı için periferik kan veya kemik iliği blast yüzdesi ≥%20 olmalıdır.
3. Miyeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast yüzdesi içine dahil edilmelidir.
4. Monositik ve Miyelomonositik lösemilerde monoblast ve promonositler blast eşdeğeri olarak sayılmalı ancak anormal monositler dahil edilmemelidir.
5. Yeni teşhis AML’lerin %30-50’sinde bulunan Auer çubukları (primer granüllerin bir araya gelmesi ile oluşmuş çubuk benzeri filamentler) AML teşhisi için ayrırt edici morfolojik bir özelliktir.
6. Morfolojik olarak blastların >%3’ünün sitokimyasal MPO pozitif olması ve/veya Auer çubuklarının varlığı AML için tanısaldır. Ancak bu özelliklerin olmaması AML’yi dışlamaz.
7. Morfolojik olarak %60 olguda tanı koyulabilirken tanının desteklenmesi ve netleştirilmesi için immünfenotiplemeden yararlanılmalıdır (flow sitometri).

**AML hastası için tanı aşamasında yapılması gereken testler:**

İlk değerlendirmede hastalığı karakterize eden faktörlerin (toksik madde maruziyeti, önceden var olan miyelodisplastik sendrom, karyotipik ya da moleküler anomaliler gibi kemoterapiye yanıtı ve nüks riskini etkileyebilecek prognostik değerlendirme sağlayan veriler) ve hastanın kemoterapiye tolerabilitesini etkileyebilecek hasta ilişkili faktörlerin değerlendirmesi hedeflenir.

Potansiyel germ dizi yatkınlığı yaratabilecek miyeloid neoplazileri ve miyeloid neoplazilere öncülük edebilecek önceden var olan trombosit bozukluklarını tanımlayabilmek için ayrıntılı bir aile öyküsü ve kanama diyatezi öyküsü alınmalıdır.

Hastanın performans durumu değerlendirilmelidir (ECOG).

Eşlik eden ko-morbid hastalıklar açısından ayrıntılı medikal öykü alınmalıdır.

Ardından aşağıdaki testler yapılmalıdır:

1. Tam kan sayımı, periferik yayma
2. Kemik iliği aspirasyonu (partiküllü, iliği temsil edici)
3. Yeterli partiküllü aspirasyon materyalinin çekilememesi durumunda kemik iliği biyopsisi, imprint
4. İmmünfenotipleme
5. Konvansiyonel sitogenetik (normal karyotipi ve anormal karyotipi net tanımlayabilmek için en az 20 metafaz değerlendirilmeli) ± FISH
6. Gen mutasyonları için moleküler tarama [NPM1, CEBPA, FLT3 (ITD ve TKD), IDH1/IDH2, TP53, c-KİT] (yanlış negatifliği dışlamak adına periferik kanda minimum %10 blast var ise periferik kan da moleküler testlerin yapılması için kullanılabilir)

Not: Moleküler tetkiklerin yapılamadığı merkezlerde DNA saklanması uygun olacaktır.

1. Biyokimya (LDH, ürik asit dahil), pıhtılaşma testleri (PT, aPTT, fibrinojen), idrar analizi
2. Gebelik testi
3. Hepatit A, B, C, HIV
4. PA AC grafisi
5. EKG ve EKO
6. HLA doku tiplendirmesi
7. Lomber ponksiyon (nörolojik bulgular varlığında)
8. Ekstramedüller hastalık varlığından şüpheleniyor ise PET-BT
9. Periferik damar yolu problemi olan olgularda santral venöz kateter
10. Lösemik menenjitten şüpheleniliyor ise beyin MRI

Tablo1: AML ve miks fenotipik akut lösemi teşhisinde kullanılan hücre-yüzey ve sitoplazmik belirteçler (2017 ELN AML önerilerinden çevrilmiştir).

|  |  |
| --- | --- |
| **AML teşhisi (Avrupa Lösemi Ağı önerilerine göre)** | |
| Prekürsörlera | CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR |
| Granülositik belirteçlerb | CD65, sitoplazmik miyeloperoksidaz (MPO) |
| Monositik belirteçlerc | CD14, CD36, CD64 |
| Megakaryositik belirteçlerd | CD41 (glikoprotein IIb/IIIa), CD 61(glikoprotein IIIa) |
| Eritroid belirteçler | CD235a (glikoforin A), CD36 |
| **Miks fenotipik Akut Lösemi (MFAL)e** | |
| Miyeloid dizi için | MPO (flow sitometri, immünhistokimya veya sitokimya)  Veya  Monositik farklılaşma için (aşağıdakilerden en az ikisi:  Non-spesifik esteraz (NSE), CD11c, CD14, CD64, lizozim) |
| T-dizisi için | Güçlüf sitoplazmik CD3 ekspresyonu (CD3 epsilon zincire karşı olan antikorlar)  Veya  Yüzey CD3 ekspresyonu (sCD3) |
| B-dizisi için | Güçlüf CD 19 eskpresyonu ile birlikte aşağıdakilerin en az birisinin güçlü ekspresyonu:  Sitoplazmik CD79a, cCD22 veya CD10  Veya  Zayıf CD19 ekspresyonu ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin güçlü ekspresyonu:  CD79a, cCD22 veya CD10 |

a CD38 ve CD123 veya CD133 gibi diğer belirteçler tanıya katkıda bulunması için değil ancak lösemik kök hücreleri tanımlamak için eklenebilir.

b Granülositik olgunlaşma içine dahil olan hücreler değişik flöresan seviyelerinde CD13 ve CD33 ekspresyonunu taşıyacaklardır. CD15 ve CD11b ekspresyonunun araştırılması ileri bilgi sağlayabilir. CD16 sadece normal olgun granülositlerde bulunur. Miyeloid belirteçler ile birlikte MPO yokluğu akut farklılaşmamış (undiferansiye) lösemiden farklı olarak, minimal farklılaşmış AML’yi tanımlar.

c Monositik farklılaşmaya giden hücreler CD13 ve CD33 ifadesini koruyacaktır. CD64 ve CD11b ifadesinin araştırılması özellikle promonositler için ek bilgi sağlayabilir.

d CD42 (glikoprotein 1b) de kullanılabilir.

e MFAL kategorisi bir seriden fazla antijen ifadesi taşıyan lösemileri içerir. Bu kategori içerisinde, ya farklı serilerin belirli blast popülasyonlarını bir arada bulunması, ya aynı hücre üzerinde farklı serilerin antijenlerinin aynı anda ifade olması, ya da ikisi bir arada bulunabilir.

f Güçlü; örnek içerisindeki normal B veya T hücrelerinden daha parlak ya da eşit ifadeyi içerir.

Tablo2: AML sitogenetik risk değerlendirmesi

|  |  |
| --- | --- |
| RİSK DURUMU | GENETİK ANOMALİLER |
| İyi-risk grubu | t(8;21)  inv 16 veya t(16;16)  t(15;17)  Normal sitogenetik: NPM1pozitif ve FLT3-ITD negatif  NPM1 pozitif ve FLT3-ITD düşük allel oranı(<0.5)  İzole biallelik CEBPA mutasyonu |
| Orta-risk grubu | NPM1 pozitif ve FLT3-ITD yüksek allel pozitif (≥0.5)  Doğal NPM1 ve FLT3-ITD negatif  Doğal NPM1 ve FLT3-ITD düşük allel oranı(<0.5)  t(9;21)  İyi ya da kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik anomaliler |
| Kötü-risk grubu | Kompleks karyotip (≥3 klonal kromozomal anomali)  Monozomal karyotip  -5 veya del(5q); -7; 7q- ; -17/17p anomali  11q23 (t(9;11) olmayacak)  inv (3), t(3;3)  t(6;9)  t(9;22)  Doğal NPM1 ve FLT3-ITD yüksek allel pozitif (≥0.5)  TP53 mutasyonu  RUNX1 mutasyonu, ASXL1 mutasyonu (iyi-risk grubu AML olgularında kötü rik faktörü olarak ele alınmazlar) |

**Destek Bakım:**

1. **Kan ürünleri :** Tüm eritrosit ve trombosit süspansiyonları allosensitizasyon ve CMV geçişini önlemek için lökosit filtresi kullanılarak transfüze edilmelidir.

Kök hücre nakli yapılmış ya da planı olanlarda (tüm akut lösemi hastalar adaydır), immünsüpresif tedavi alanlarda (fludarabin …) kan ürünleri ışınlanmalıdır.

Tranfüzyon sınırları:

Hb<8 gr/dL veya merkezlerin transfüzyon protokolleri veya anemi bulguları esas alınarak eritrosit süspansiyonu ile yerine koyma yapılmalı (sepsiste, ileri koroner arter hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği olanlarda transfüzyon sınırı <10 g/dL tutulmalı)

Trombosit < 10.000/mm3 veya herhangi bir kanama durumunda (asparaginaz, ATG tedavisi, sepsis durumlarında sınır daha yüksek tutulabilir)

1. Tümör lizis profilaksisi : Diürezin sağlanarak hastanın hidrasyonu, allopurinol, rasburikaz kullanımı. Yüksek ürik asit ve hızlı blast yüksekliği gözlenen veya bozuk renal fonksiyonu olan hastalarda rasbürikaz gündeme gelebilir.
2. HIDAC alan veya 60 yaş üstü orta doz sitarabin alan olgular serebellar toskisite riski taşırlar. Bu hastaların tedavi süresince günlük nörolojik muayeneleri yapılmalıdır (nistagmus, disartri, dismetri her sitarabin öncesi değerlendirilmeli). Serebellar toksisite gelişen hastalarda sitarabin durdurulmalı ve hasta bir sonraki kürlerde sitarabine maruz bırakılmamalıdır.
3. Yüksek doz sitarabin uygulanan hastalarda sitarabinin son dozundan 24 saat sonrasına kadar tüm hastalara her iki göze günde dört kez salin ya da steroidli göz damlası uygulanmalıdır.
4. Post-remisyon tedavisi için destek tedavisinin bir parçası olarak G-CSF kullanılabilir. G-CSF almakta olan hastalarda remisyonun dökümente edilmesi için yapılacak olan kemik iliği aspirasyonundan en az 7 gün önce G-CSF kesilmelidir.
5. Kök hücre transplantasyon adaylarında CMV taraması yapılmalıdır.
6. Antibiyotik seçimi, genel kurallara uyulması koşulu ile kliniklerin üreme paternleri ve direnç durumlarına göre yapılabilir.

**Tablo 3:** AML için yanıt değerlendirmesi

|  |  |
| --- | --- |
| **Yanıt tipi** | **Tanım** |
| **Tam yanıt (TY)** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan Kİ’de blast yüzdesinin < %5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması;   * Mutlak nötrofil sayısının ≥ 1000/μL olması * Trombosit sayısının ≥ 100.000 /μL olması |
| **Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile birlikte TY** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan Kİ’de blast yüzdesinin < %5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması;   * Mutlak nötrofil sayısının < 1000/μL olması * Trombosit sayısının < 100.000 /μL olması |
| **Morfolojik lösemisiz durum** | Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan Kİ’de blast yüzdesinin < %5 olması; periferik kanda blast olmaması |
| **Minimal kalıntı hastalıksız (MKH) TY** | Tedavi öncesi çalışılmış olan genetik belirtecin RT-qPCR ile negatifliği ile birlikte TY veya çok renkli flow (MCF) negatifliği ile TY |
| **Primer refrakter hastalık** | 2 kür indüksiyon tedavisi sonrası TY elde edilememiş durum |
| **Nüks hastalık** | TY sonrası periferik kanda yeniden blast görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast yüzdesinin %5 üzerine çıkması |
| **Parsiyel yanıt (PY)** | TY’taki tüm hematolojik kriterler mevcut olmakla birlikte kemik iliği aspirasyonundaki blast oranının %5-25 olması veya, başlangıçtaki blast oranının en az %50 azalması |

**AML TEDAVİSİ**

1. **60/65 yaş altı, yoğun indüksiyon/konsolidasyon tedavisine uygun hastalar**

**Remisyon İndüksiyon Tedavisi ‘3+7’**

1. Sitarabin (ara-c) 7 gün süresince 100-200 mg/m2/gün uygulanmalıdır.
2. Antrasiklin (3 gün) olarak daunorubisin dozu 60-90\* mg/m2/gün veya

idarubisin 12 mg/m2/gün veya

mitoksantron 12 mg/m2/gün olmalıdır.

(\*FLT3 pozitif olgularda FLT3 inhibitörü kullanılamıyor ise 60 mg/m2 daunorubisin yerine 90 mg/m2 daunorubisin tercih edilebilir. 50 yaş altı iyi risk grubunda da bu doz seçilebilir.)

1. Tedavi sırasında G-CSF rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda uygulanabilir.
2. İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirme için Kİ aspirasyonu hematolojik toparlanma olduktan sonra yapılmalı, tedavi başlangıcından sonra 30 günü geçmemelidir.

Erken değerlendirme yapmak isteyen merkezlerde 14-17. günlerde yapılabilir.

1. Remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 200 (200-500) hücre değerlendirilmelidir.
2. İndüksiyon tedavisi sırasında G-CSF kullanılmış ise kemik iliği değerlendirmesi ilaç kesildikten en az 7 gün sonra yapılmalıdır.
3. Orta ve yüksek risk grubu olgular, varsa çalışma protokollerine yönlendirilmelidir.

**GÜNCEL TEDAVİLERİN YERİ (merkezlerin isteğine bağlı olarak)**

**Öneri 1: FLT3 inhibitörleri:**

**AML olgularında %27 FLT3 ITD mutasyonu saptanmakta olup TY oranını etkilemekle birlikte relaps ve uzun dönem sağ kalımı etkilemektedir.**

FLT3 mutasyonu olan hastalarda bakanlık onayı alınarak FLT3 inhibitörleri (midastaurin) erken erişim programına başvurulabilir.

* Günde 2 kez oral 50 mg 8-21. Günlerde eklenebilir.

**Öneri 2:** **Gemtuzumab Ozogamisin**

CD 33 pozitif AML’lerde özellikle iyi risk AML’de indüksiyon tedavisinin 1.,4.,7. günlerinde 3 mg/m2 (en fazla 5mg olacak şekilde) eklenebilir. İlacın kullanımı için Sağlık Bakanlığı indikasyon dışı ilaç kullanımı onayı alınması gerekmektedir.

**B: >60/65 yaş üstü Yoğun indüksiyon tedavilerine uygun olmayan hastalarda AML tedavisi**

Bu olgularda tedavi seçimlerine sadece hastanın yaşına göre karar verilmemeli, hastanın performans durumu, ko-morbit hastalıkların varlıkları birlikte değerlendirilmelidir.

Ciddi ko-morbiditesi olan hastalarda sadece destek tedavisi tercih edilebilir.

1. Azasitidin: 75 mg/m2 SC, 1-7. Günlerde, 4 haftada bir, progresyona kadar
2. Desitabin: 20 mg/m2 SC, 1-5. Günlerde, 4 haftada bir, progresyona kadar
3. Düşük doz sitarabin: 20 mg x 2/gün SC, 1-10. Günler, progresyona kadar ( kötü risk faktörü olanlarda önerilmez)
4. Anti-lösemik tedaviyi alamayacak durumda olanlar için hidroksiüre ve destek tedavisi
5. Uygun hastalar güncel ajanlar için var olan klinik çalışmalara alınabilirler.

Öneri:

İleri yaş olgularda GO’nin OS üzerindeki etkisine ilişkin farklı sonuçlar bulunmakla birlikte (1,2,3,4);

GO: 6 mg/m2 1. Gün ve 3 mg/m2 8. Gün indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir.

**Konsolidasyon tedavisi**

1. **İyi risk hasta grubu**: 1000-1500 mg/m2 x 2 (1,3,5. günler) Ara-C (TR elde edildikten sonra 3 kür, tek indüksiyon verilecekse 3 kür yüksek doz, 2 indüksiyon verilecek ise 2 kür yüksek doz Ara-C yeterli olacaktır).

**Veya**

3000 mg/m2 x 2 (1,3,5. Günler) Ara-C (TR elde edildikten sonra 3 kür, tek indüksiyon verilecekse 3 kür yüksek doz, 2 indüksiyon verilecek ise 2 kür yüksek doz Ara-C yeterli olacaktır).

1. **Orta risk hasta grubu:** Yukarıdaki kemoterapi ile konsolide edilebilir**.**

**Veya**

Allojenik kök hücre nakli uygulanabilir:

\*Transplantasyon mortalite riski düşük-orta olan

\*HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda tercih edilebilir.

**Veya**

1 kür yüksek doz Ara-C ile konsolidasyon tedavisi sonrasında otolog kök hücre

nakli uygulanır (Literatürde iyi RFS sağlarken OS yararı gösterilememiş olmakla

birlikte uzun süre konsolidasyon tedavisi alamayacak durumda olan olgularda

merkezin uygulaması da göz önüne alınarak tercih edilebilir.)

1. **Kötü risk hasta grubu:** Akraba veya akraba dışı kök hücre nakli, uygun donör bulunamadığında haploidentik nakillere yönlendirilmeli.

**Veya**

Varsa çalışma protokollerine alınmalı.

1. İleri yaş indüksiyonda HMA almış olguların Kİ kontrolleri 3 kürden sonra yapılmalı yanıt alınmış ise progresyona dek 4-6 haftada bir uygulanmalı.

**Lomber ponksiyon/ İntratekal tedavi**

AML hastalarında standart LP önerilmez. Ancak miks fenotip akut lösemilerde, monositik farklılaşması olan lösemilerde ekstramedüler hastalığı olanlarda, FLT3 pozitif olgularda konsolidasyon öncesi yapılması uygun olacaktır.

**Öneri:**

1. FLT3 pozitif AML’de oral Midastaurin konsolidasyon tedavisinde orta-yüksek doz Ara-C tedavisinin 8-21. Günlerinde 2x50 mg olarak eklenebilir.
2. 60 yaş üstü indikasyon dışı onam ile indüksiyonda GO almış olgularda konsolidasyonda yanıt var ise 2 mg/m2 her 4 haftada bir 1. Gün uygulanabilir. 8 kür olarak uygulanır.

**Tedavi Sonrası İzlem**

* İlk 2 yıl 1-3 ayda bir, daha sonra 5. Yıla kadar 3-6 ayda bir tam kan sayımı yapılır.
* Periferik yaymada şüpheli hücre varlığında veya sitopeni geliştiğinde kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılmalıdır.

**Nüks AML ve Primer refrakter AML tedavisi**

İlk TR süresinin kısa olması, nüks anındaki ileri yaş, tanı anında kötü sitogenetik faktöre sahip olmak, allojenik nakil öyküsünün olması nüks anındaki prognozu belirler.

İndüksiyon tedavileri ile TR elde edilemeyen olgularda (refrakter) kurtarma protokollerine geçilir.

Gerek nüks hastalıkta, gerekse refrakter hastalıkta standart bir kurtarma tedavisi yoktur. Bu nedenle bu hastaların öncelikle var olan çalışmalara yönlendirilmesi uygundur.

**Kurtarma tedavileri:**

1. IDA-FLAG
2. MEC (mitoksantron/ etoposid/ sitarabin)
3. Kloforabin + Sitarabin
4. FLAMSA (fludarabin, sitarabin, amsacrin)

Kurtarma tedavisi ile TR elde edilenler allojenik kök hücre nakline yönlendirilir.

NOT: Hastanın tanı anından itibaren uygun akraba donör taraması yapılmaya başlanmalıdır.

**<60/65 yaş, Erken Nüks (<12 ay)**

1. Yukarıdaki kurtarma tedavilerinden merkezin alışık olduğu protokol seçilerek, remisyon sonrası hasta allojenik kök hücre nakline yönlendirilir.
2. Var ise klinik çalışmaya dahil edilebilir.

**<60/65 yaş, Geç nüks (>12 ay)**

1. İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar edilir veya
2. Başka bir kurtarma tedavisi uygulanır.
3. Ardından allojenik kök hücre nakline yönlendirilir.
4. Var ise klinik çalışmaya dahil edilebilir.

**≥60/65 yaş, Erken nüks (<12 ay)**

1. Devam eden klinik çalışma protokolüne alınır veya
2. Destek tedavisi uygulanır.
3. Hastanın performans durumu, komorbiditeleri göz önüne alınarak, kurtarma tedavisi ardından düşük yoğunluklu allojenik kök hücre nakli uygulanabilir.

**≥60/65 yaş, Geç nüks (>12 ay)**

1. Var olan klinik çalışmaya alınır veya
2. İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar edilebilir veya
3. Başka bir kurtarma protokolü ardından düşük yoğunluklu allojenik kök hücre nakli uygulanabilir.
4. Destek tedavisi verilebilir.

**ALLO sonrası nüks olgularda:**

1. Var olan klinik çalışmaya hastanın dahil edilmesi öncelikle önerilir.
2. Re-indüksiyon tedavisi
3. Destek tedavisi

**AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ (APL)**

Tüm AML’lerin %10’unu oluşturan nadir bir alt gruptur. Patofizyolojik, klinik ve terapötik özellikleri diğer AML tiplerinden farklılık gösterir. Tüm AML’ler içinde en iyi prognoza sahip gruptur. Ancak, katastrofik kanama olayları (koagulopati, trombositopeni), farklılaşma (diferansiyasyon) sendromu, veya enfeksiyöz komplikasyonlar erken yüksek mortalite ile sonlanabilir (%20-%30). Olguların %80’inde, APL hücreleri pek çok Auer çubukları içeren hipergranüler hücrelerdir. Mikrogranüler varyant sıklıkla lökositoz ile birliktelik gösterir. APL hücreleri MPO ile güçlü boyanırlar, CD34 ve HLA-DR ifade etmezler.

Tanı için morfolojiye ek olarak sitogenetik ile t(15;17)’nin veya moleküler olarak PML/RARA’nın gösterilmesi gerekir. Sitogenetik veya moleküler olarak APL ile uyumlu olup morfoloji atipik olsa bile APL gibi tedavi edilmelidir.

APL şüphesi varsa tedaviye gecikmeksizin başlanılması önerilir. All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi 45mg/m²/gün (dozu ikiye bölerek) başlanır.

Lökosit sayısı ≥ 10.000/mm3 ise yüksek risk, lökosit sayısı < 10.000/mm3 ve trombosit sayısı < 40.000/mm3 ise orta risk ve lökosit sayısı < 10.000/mm3 ve trombosit sayısı ≥ 40.000/mm3 ise düşük risk olarak kabul edilmektedir.

Antrasiklinlerin kullanılamadığı olgularda ATRA’ya ATO (0.15mg/ kg) eklenmesi önerilir. ATRA sendromu göz ardı edilmemelidir.

ATRA sendromunu önlemek için, ATRA antrasiklinden birkaç saat sonra başlanmalıdır.

**Destek Tedavisi:**

1. Kanamaya eğilim nedeni ile trombosit sayısı >30.000/mikroL olacak şekilde trombosit transfüzyonu ve fibrinojen>1 g/dL olacak şekilde kriyopresipitat infüzyonu önerilir.
2. Yakın hemogram ve koagulasyon takibi önerilir (yüksek risk olgularda olgularda her 6 saatte bir)
3. Kanama ve tromboz risklerine karşı LP yapılması, kateter takılması, invaziv girişimler önerilmez.
4. Ani gelişen nefes darlığı ve kilo artışı durumunda ATRA sendromundan şüphelenilmeli (günlük kilo takibi yapılmalı) ve dekzametazon 2x10 mg başlanmalıdır.
5. Arsenik trioksit kullananlarda seri EKG takibi yapılmalı, QTc uzaması açısından dikkatli olunmalıdır.
6. Günlük K+ ve Mg++ replasmanı yaparak normal-yüksek düzeylerde tutulmalıdır.
7. G-CSF uygulanmamalıdır.
8. Yüksek risk APL: WBC sayısı > 10.000/mikroL
9. ATRA 45 mg/m2 (iki bölünmüş dozda) + (3 gün x daunorubisin 60 mg/m2 veya idarubisin 12 mg/m2 + Ara-C 200 mg/m2x 7 gün) veya
10. ATRA 45 mg/m² + idarubisin 12 mg/m² 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir.

**Antrasiklin kullanamayacak olgularda:**

ATRA 45 mg/m² + ATO (0.15 mg/ kg…kemik iliğinde remisyon elde edilene dek

uygulanmalıdır.)

İndüksiyon tedavisinden sonra 28. Günde kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılır.

TR elde edilen olgularda konsolidasyon tedavisine geçilir. Yüksek risk olgularda İT tedavi ile SSS profilaksisi uygulanmalıdır (her konsolidasyonda iki doz uygulanabilir. Toplam 4-6 kür yeterli olabilir)

1. Düşük risk APL: WBC sayısı ≤ 10.000/mikroL
2. ATRA 45 mg/m2 (iki bölünmüş dozda) + idarubisin 12 mg/m2 (2,4,6,8)

Öneri: ATRA 45 mg/m² + ATO (0.15 mg/ kg…kemik iliğinde remisyon elde edilene dek

uygulanmalıdır.) (İndikasyon dışı başvuru ile kullanılabilir).

**Konsolidasyon Tedavisi:**

1. ATRA + KT alan düşük risk olgularda TR elde edildiğinde :
2. ATRA 45 mg/m2 x 15 gün + İdarubisin 5 mg/m2 x 4 gün 1 kür, ardından ATRA 45 mg/m2 x 15 gün + Mitoksantron 10 mg/m2/gün x 3 gün 1 kür, sonrasında ATRA 45 mg/m2 x 15 gün + İdarubisin 12 mg/m2 tek gün

Olmak üzere 3 kürlük konsolidasyon tedavisi uygulanır.

1. 1 kür daha 3+7, ardından sitarabin 1 g/m2 x 2, 1-4 gün + ATRA 45 mg/m2 x 15 gün
2. ATRA + Arsenik trioksit indüksiyon tedavisi olarak kullanılmışsa :
3. Arsenik trioksit 0.15 mg/kg/gün IV (haftada 5 gün, 4 hafta süre ile 8 haftada bir= 1 kür; 4 kür uygulanması) + ATRA 45 mg/m2 x 15 gün 4 haftada bir, toplamda 7 kür uygulanması önerilir.

**İDAME TEDAVİSİ:**

Konsolidasyon sonrası (3 aylık ATRA’lı tedavi) PCR ile moleküler remisyon eldesi gözden geçirilir. Başlangıçta Kİ’den PCR ile PML-RAR alfa bakılmış ise ilk örneklemenin hem kemik iliğinden hem de periferik kandan yapılması uygun olacaktır. İzlemde periferik kandan PCR ile 3 ayda bir 2 yıl süre ile PML-RARA takip edilir.

PCR negatif ise idame tedavisine geçilir.

PCR pozitif ise 4 hafta içinde tekrar edilir. PCR negatif ise idame tedavisine geçilir.

İzlemde PCR pozitifliği varsa nüks hastalık olarak kabul edilir.

**RELAPS APL TEDAVİSİ**

Relaps hastalık morfolojik ya da moleküler olabilir. **6 aydan önce nüks olan erken nükslerde,** ilk sırada ATO uygulanmamışsa**:**

1. ATO: 0.15 mg/kg IV ± ATRA 45 mg/m2 kemik iliğinde remisyon elde edilesiye kadar uygulanır.
2. Morfolojik ikinci remisyonda IT SSS profilaksisi düşünülmelidir (MTX veya AraC ile)
3. PCR negatifliği elde edilmiş ise transplant adayı olanlar otolog kök hücre nakline yönlendirilebilir.
4. Transplant uygun değil ise ATO konsolidasyonu toplam 6 kür olarak uygulanabilir.
5. PCR hala pozitif ise transplant adayı ise allojenik kök hücre nakline yönlendirilir
6. PCR pozitif ve transplant adayı değil ise klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

**6 aydan sonra olan nüksler geç nüks** olup aynı indüksiyon tedavisi kullanılabilir. Ancak ülkemizde ilk sırada ATO indikasyon dahilinde olmadığı için ilk indüksiyondaki antrasiklin temelli rejimler yerine ATO seçilmelidir.

Remisyon elde edilmese de ATO sonrası allojenik kök hücre nakline yönlendirilebilir.

Moleküler kontrol yanlış pozitifliklerden kaçınmak için ATO dan 2-3 hafta sonra yapılmalı

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ**

Akut lenfoblastik lösemi lenfoid blastların kan, kemik iliği ve diğer organlarda ekspansiyonu ile oluşan saldırgan heterojen bir hastalıktır. Bimodal dağılım gösterir. İlk pikini 4-5 yaşlarında ikinci pikini 50 yaşlarında yapar. Çocuklarda sık görülen bir lösemi olup (çocukluk çağı lösemilerinin %80’ini, erişkin çağı lösemilerinin %20’sini oluşturur), erişkin yaş grubunda insidansı 1-2/100.000 arası değişmektedir. Erkek kadın oranı: 1.4/1’dir.

ALL etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Olguların %5’ten azında genetik sendromlar etyolojide rol oynamaktadır (Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Fankoni Anemisi, Bloom Sendromu, Ataksia-Telenjieltazi ve Nijmegen Kırılma Sendromu). Diğer risk faktörleri arasında artan yaş (>70 yaş) ve radyasyon maruziyeti yatabilir. EBV virüsü ile olgun B-hücre ALL, insan T-lenfotropik virüs tip 1 ile erişkin T-hücre lösemi/lenfoma, ve HIV ile lenfoproliferatif hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur.

Kür oranları çocuklarda %80’lerde iken erişkinlerde bu oran %35-40 civarlarındadır. Ancak son yıllarda çocukluk çağı protokollerinin erişkin yaş grubunda uygulanmaya başlaması ile kür oranları %50-60’lara ulaşmıştır. Minimal toksisite ile kür oranlarını arttırabilmek için öncelikle prognostik grupların iyi belirlenmesi gerekir.

Minimal kalıntı hastalığın (MKH) izlemi pediyatrik protokollerin önemli bir parçasını oluştururken, erişkinlerde henüz standardizasyonun sağlanamaması nedeni ile MKH hedefli tedavi yönlendirme henüz yapılamamaktadır.

Tedavi uzun soluklu bir tedavi olup genellikle indüksiyon, yoğunlaştırıcı, pekiştirici tedavi basamaklarından ve ardından olan en az 1.5-2 yıllık idame tedavilerinden oluşmaktadır.

ALL’de en iyi indüksiyon tedavisi merkezlerin en iyi yönetebildiği tedavidir.

**Klinik ve laboratuar anomaliler:**

* Hastalar non-spesifik semptom ve bulgular ile başvurabilir (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)
* Enfeksiyon, kolay morarma/kanama, dispne, halsizlik
* Fizik muayenede solukluk, peteşi, purpura, ekimozlar olabilir.
* Olguların %20’sinde dalakta ve/veya karaciğerde infiktrasyon olabilir (hepatomegali/splenomegali)
* Diğer ekstramedüller tutulum alanları testis, cilt veya mediastinum (özellikle T-hücreli ALL’de) olabilir.
* Olgun B-hücreli ALL (Burkitt Lösemi) abdominal kitle veya yüksek hastalık yüküne bağlı tümör lizis ile başvurabilir.
* %8 olguda tanı anında SSS tutulumu (kraniyal nöropatiler ve meninjeal infiltrasyon) olabilir.
* Burkitt-benzeri ALL olguları kraniyal sinir tutulumuna ikincil çenede uyuşukluk tarifleyebilirler.

**Tanıda:**

1. Aile öyküsü dahil ayrıntılı bir öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı.
2. Hemogram, kapsamlı metabolik profil, karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri, LDH, ürik asit, Hepatit B/C,HIV gönderilmeli
3. Koagulasyon profili istenmeli
4. Nörolojik bulgular var ise beyin BT/MRI görülmeli
5. İT kemoterapi ile birlikte LP
6. Kemik iliği aspirasyon materyalinden morfolojik değerlendirme, sitogenetik+/-FISH değerlendirme ve moleküler değerlendirme yapılmalı
7. B-ALL için PCR ile bcr-abl veya sitogenetik/FISH ile t(9;22) ilk 1 hafta içinde elde edilmeye çalışılmalıdır. Çünkü indüksiyon tedavisini etkileyecektir.
8. Kemik iliği aspirasyonundan yeterli materyal elde edilemez ise Kİ biyopsisi yapılmalı, immünfenotipleme, sitogenetik ve moleküler çalışmalar için periferik kan kullanılmalıdır.
9. Tanı için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi materyallerinde %20 blast varlığının gösterilmesi gereklidir. WHO 2008 sınıflamasında ALL ve lenfoblastik lenfoma aynı hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalık nodal ya da ekstranodal bölgelere sınırlı ise periferik kan ve kemik iliği aspirasyon materyallerinde blast yüzdesi az (<%20) ise olgu lenfoblastik lenfoma olarak tanımlanmalıdır.
10. Antrasiklin temelli tedaviler tercih edilecek ise EKG/EKO mutlaka yapılmalıdır.
11. Transplanta uygun hastalar için HLA taraması başlatılmalıdır (hastadan transfüzyon yapılmadan HLA için örnek ayrılmalıdır).
12. PA AC grafisi veya toraks BT
13. Lomber ponksiyon (Tanısal LP sırasında yeterli örnek elde edildikten sonra intratekal kemoterapi uygulanmalıdır.)
14. Fizik muayenede testiste ele gelen kitle durumunda skrotal USG yapılmalıdır.
15. Kriyoprezervasyon: Sterilite riski nedeni ile hastanın durumu uygun ise (tedavide gecikme yaşanmayacak ise) ovum ya da sperm kriyoprezervasyonu yapılabilir.

Tablo1:

|  |
| --- |
| **Akut Lenfoblastik Lösemide WHO sınıflaması (2016)** |
| B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü tanımlanmamış  Tekrarlayan genetik anomaliler ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  Hipodipiodili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  Hiperdiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  t( 9;22)(q34;q11.2) [BCR-ABL1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  t(v;11q23) [MLL yeniden düzenlenmesi] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  t(12;21)(p13;q22) [ETV6-RUNX1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  t(1;19)(q23;p13.3) [TCF3-PBX1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  t(5;14)(q31;q32) [IL3-IGH] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  Kromozom 21’in intrakromozomal amplifikasyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (iAMP21)a  Tirozin kinazları ya da sitokin reseptörlerini içeren translokasyonlar ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (‘BCR-ABL-benzeri ALL’)a |
| T-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  Erken T-hücreli prekürsör lenfoblastik lösemia |

Kısaltmalar: ALL, akut lenfoblastik lösemi; WHO, Dünya Sağlık Örgütü

a Geçici tanımlama

Tablo2: B ve T lenfosit Progenitörlerin immünfenotipik özellikleri

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B dizisi** | **CD10** | **CD19** | **CD22** | **CD79a** | **TdT** | **CyIgμ** |  |
| Erken prekürsör (pro-B) | - | + | + | + | + | - |  |
| Common | + | + | + | + | + | - |  |
| Pre-B | +/- | + | + | + | + | + |  |
| **T dizisi** | **CD1a** | **CD2** | **CD3** | **CD4** | **CD7** | **CD8** | **CD34** |
| ETPa | - | +/- | C | +/- | +/- | - | + |
| Pro-T | - | - | C | - | + | - | +/- |
| Pre-T | - | + | C | - | + | - | +/- |
| Kortikal T | + | + | C | + | + | + | - |
| Medüller T | - | + | C,S | b | + | b | - |

a ETP (erken T prekürsörü): CD5-/düşük, CD1a-, CD8-, kök hücre miyeloid belirteçler+ (CD34,CD117,CD33, ve CD13)

b Medüller T lenfositler: CD4 ya da CD8’den birisi pozitif, ikisi bir arada değil.

C: Sitoplazmik, CyIgμ: sitoplazmik μ ağır zincir, S: Yüzey

TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz

**Prognostik Faktörler**

Tanımlanan risk faktörlerine sahip olmayan hastalar standart risk olarak tanımlanır. Farklı çalışma grupları bu risk faktörlerini birbirinden küçük farklılıklarla tanımlamış olmalarına rağmen, WBC sayısı, sitogenetik anomaliler (hipodiploidi, t(4;11), t(9;22), kompleks anomaliler>5 anomali), 60 yaş üstü olmak, pro-B fenotipi, TR’a ulaşma süresinin 4 haftadan uzun sürmesi başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bunlardan birine sahip olmak hastayı yüksek risk sınıfına sokar.

Buna rağmen, SR sınıfına giren hastaların dahi %40-50’si eninde sonunda nüks olmaktadır. Son yıllarda erken-T hücre fenotipi, CD20+liği, yeni tanımlanmış bazı gentik mutasyonlar (IKAROS, CRLF2, JAK2) kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.

**Tablo 3: Yüksek risk faktörleri**

|  |  |
| --- | --- |
| Risk Faktörleri |  |
| Yaş  WBC (x109/L)  İmmünfenotipik özellikler  Sitogenetik (karyotip)  Genetik  Diğer  Yanıt kriterleri  TR’a ulaşma zamanı (kür sayısı)  MRD (moleküler/LAIP) | >40/55/65  >30 (B-dizisi için)/>100 (T-dizisi için)  Pro-B/erken ve olgun T  Ph+/t(4;11)+/diğer kötü risk sitogenetikler  BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+  SSS tutulumu  >1 kür (geç TR)  MRD+(post-indüksiyon)a |

TR: Tam remisyon, SSS: Santral sinir sistemi, MRD: Minimal Kalıntı Hastalık, LAIP: lösemi ilişkili immünfenotip, a Farklı çalışmalar farklı dönüm noktalarını MRD için kullanır (≥%0.01,tedavinin 3-6.ayında)

**TEDAVİ**

1. 40 yaş altı AYA (adölesan ve genç erişkin) hastaları ile ve uygun 60 yaş altı Ph (-) hastalar pediyatik temelli protokoller ile tedavi edilmeli
2. Modifiye Dana Farber, BFM-benzeri, GMALL 06/99, GRAALL
3. L-asparaginaz tedavisi için uygun olmayan erişkin hastalara Hyper-CVAD tedavisi uygulanabilir.
4. 60-75 yaş arası ko-morbiditesi olan olgular ve 75 yaş üstü olgularda daha az toksik rejimler seçilebilir: vinkristin+ kortikosteroid+/- düşük doz L-asparaginaz

Öneri:

ALL tedavisinde pek çok protokol olup bu protokollerin karşılaştırıldığı randomize kontrollü prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle öneriler doğrultusunda merkezlerin en iyi deneyiminin olduğu protokollerin seçilmesi uygun olacaktır.

Ph (-) CD 20 (+) B-ALL olgularında tedavi protokollerine Rituximab eklenmesi yararlı olabilir.

**SSS profilaksisi/ İdame tedavisi:**

Tüm tedavi rejimleri sistemik tedaviye ek olarak İT SSS profilaksisi içermelidir:

İT mtx: 12.5 mg veya Ara-C 100 mg veya üçlü : MTX 12 mg + Ara-C 40 mg+ korumasız dexametazon 4 mg, aylık vinkristin (2 mg) ve metilprednisolon

Seçilen rejimlere göre 24-36 ay: Haftalık 20 mg/m2 MTX + 6-MP (2-3 mg/ kg)

Olgun B-ALL (burkit lenfoma/lösemi)’de idame önerilmez.

**Ph(+) ALL tedavisi**

Çocuklarda nadir görülürken (%3), erişkinlerde %25 saptanır. Ph(+) ALL’nin prognozu Ph(-) B hücreli ALL ile karşılaştırıldığında kötü olmakla birlikte son yıllarda kemoterapilere eklenen tirozin kinaz inhibitörleri ile aradaki bu fark kapanmaya başlamıştır. TKİ öncesinde 3 yıllık OS %20 altında iken , TKİ sonrası dönemde %36-44’lere çıkmıştır.

1. Kullanılan kemoterapi protokolüne TKİ (ilk sıra imatinib mesilat 400-600 mg) eklenmelidir.
2. İmatinib intoleran ya da yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda ikinci jenerasyon olan dasatinibe geçilmelidir. Tanı anında SSS tutulumu var ise ilk tercih dasatinib olmalıdır (indikasyon dışı onam ile).
3. 60 yaş üstü olgularda TKİ + Vinkristin + kortikosteroidler ile yükse TR oranları elde edilebilir.
4. Post-indüksiyon tedavisi bireyselleştirilmeli, hastanın performansına göre yönetilmelidir. TKİ ise mutlaka devam edilmelidir.

60 yaş altı olgular moleküler remisyon sonrası ALLO’ya yönlendirilmelidir. Hastalar yakın hastalık progresyonu açısından seri PCR izlemine alınmalıdır.

1. Allojenik kök hücre nakli sonrasında TKİ ile idame tedavisi en az 2 yıl devam etmeli, 3 ayda bir PCR ile moleküler izlem yapılmalıdır.

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:**

1. Ph(-) olgularda aşağıdaki risk faktörleri yok ise TR1’de allojenik kök hücre nakli rutin yapılmamalıdır:
2. MLL rearanjmanı ile birlikte t(4;11)
3. Yüksek WBC sayısı (T-ALL için: >100.000/mikroL, B-ALL için:>30.000/mikroL
4. İlk indüksiyon tedavisi ile TR elde edilememesi
5. Yoğunlaştırıcı tedavi sonunda bakılan MKH’ın pozitif olması
6. Ph(+) 65 yaş altı olgular TR1’de allojenik kök hücre nakline yönlendirilmelidir.

Ancak akraba ya da akraba dışı uygun donörü olmayan hastalarda TKİ ile PCR negatifliği sağlanmış ise tedavi transplanta yönlendirmeden TKİ + KT ile devam edebilir.

**Relaps/ Refrakter ALL tedavisi**

Çalışma protokollerine hastalar yönlendirilmelidir.

1. İlk sıra indüksiyon tedavisi ile remisyon elde edilememiş, transplanta uygun hastalarda çapraz direnç olmayacak kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmeli
2. HAM, İDA-FLAG, klofarabin temelli tedaviler vb
3. İkinci kurtarma protokolleri ile MKH negatifliği elde edilemeyen olgularda transplanta köprü olarak immünoterapiler gündeme gelebilir.
4. Donörü olan, ilk sıra kurtarma tedavisi ile yanıt elde edilememiş olgularda 2 kür Blinatumomab tedavisi geri ödemesini almış bulunmaktadır.
5. Çoklu relapslarda standart tedavi modaliteleri olmayıp aşağıdaki ilaçlar için başvuru yapılabilir:
6. **Nelarabin:** En az 2 tedavi rejimine dirençli T-ALL’de onay almış nükleozid analoğudur. Tek ajan olarak kullanımı ile %31 TR oranları bildirilmiş olup DFS ve OS 20 haftadır.
7. **Lipozomal vinkristin:** Dolaşımda ilacın uzun süreli ve toksisiteyi arttırmadan artmış dozlarda maruziyetini sağlar. Medyan OS 20 hafta olarak bildirilmiştir.

Ancak R/R olgularda çoklu sıra tedaviler ile remisyon sürelerinin çok kısa olduğu, TR oranlarının %20-30 civarında olabileceği unutulmamalıdır

**Öneri:**

**İmmünoterapi:**

Blinatumomab Aralık 2014’te relaps/refrakter Ph(-) B-ALL’de , Temmuz 2017’de de R/R Ph (+) B-ALL’de onay almıştır. Ph(+) ALL’de yanıtlar T315I mutasyonundan bağımsızdır.

Antikor tedavisi blinatumomab transplant öncesi köprü tedavisi olarak 2 kür uygulanabilir.

Transplantasyon için uygun donörü yok ise blinatumomab tedavisi 4 küre tamamlanabilir.

İnotuzumab ozogamisin: R/R B-ALL’de FDA onayını almıştır. İndüksiyon tedavisine

yanıtsız B-ALL’de ikinci ve üçüncü sırada kurtarma kemoterapi protokolerine

eklenebilir. İzlemde ALLO’ya yönlendirilen hastalarda VOD açısından dikkatli

olunması, iyi bir profilaksi uygulanması gerekecektir.

**Relaps/refrakter**

**Minimal Kalıntı Hastalık:**

ALL’de MKH konvansiyonel morfolojik yöntemler ile tesbit edilebilen sınırın altında lösemik blast varlığıdır. Lösemik hücreye özgü belirteç ya da belirteçlerin çok renkli flow sitometrik analiz (anormal MKH immünfenotiplerin değerlendirildiği) ile ya da PCR, NGS gibi moleküler yöntemler ile (bcr-abl1 gibi füzyon genlerinin, Ig ağır zincir genlerindeki ve/veya TCR genlerindeki klonal rearanjmanların) tesbitine dayanır. Yöntemler arasında standardizasyonun olmaması en önemli dezavantajı olmakla birlikte, kürün hedeflenebilmesi için bakılması ve tedavilerin buna göre yönlendirilmesi günümüzde ve gelecekte en önemli yaklaşımdır. Bu teknikler kemik iliğindeki mononükleer hücrelerde <1x10-4 (<%0.01) altında lösemik blastı tesbit edebilme duyarlılığına sahiptirler

Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda MKH ile nüks arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Buna ek olarak indüksiyon tedavisi süresince ve sonrasında bakılan MKH prognostik öneme sahiptir.

Pediyatrik protokollerin bir parçası olan MKH’ın erişkin protokollerinde de artık gündeme alınması bunu için çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Sıklıkla zamanlama önerisi indüksiyon tedavisi tamamlandığındadır. Sonrasında protokollere göre uygun zamanlama noktaları belirlenebilir.

**İzlem:**

İlk yıl, ayda bir:

\*Fizik muayene (testiküler muayene dahil)

\*Hemogram, periferik yayma

2. yıl, 3 ayda bir:

\*Testiküler muayene dahil fizik muayene

\*Hemogram, periferik yayma

3. yıl ve sonrası, 6-12 ayda bir:

\*Testiküler muayene dahil fizik muayene

\*Hemogram, periferik yayma

Periferik yaymada saptanan şüpheli hücre varlığında veya herhangi bir sitopeni durumunda kemik iliği aspirasyonu yenilenmeli.

Eğer kemik iliği aspirasyonu yapılacak ise flow sitometri, FISH ve sitogenetik için örneklem alınmalı

\*Ph(+) ALL için periyodik bcr-abl1 transkrip seviyesi izlemi yapılmalı.

**Referanslar:**

Referanslar:

1. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-1259.
2. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-3841.
3. Burnett AK, Russell NH, Hills RK; United Kingdom National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukemia Study Group. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukaemia. *Blood*. 2016;128(3):449-452.
4. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A Phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854- 4860.
5. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):369- 377.
6. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360- 3368
7. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26-28.
8. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study. *Blood*. 2011;117(8):2366-2372
9. Vellenga E, Van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(23):6037-6042.
10. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):207-214.
11. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care  regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.
12. Döhner H, Seymour JF, Butrym A, et al. Overall survival in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with >30% bone marrow blasts treated with azacitidine by cytogenetic risk status: Results of the AZA-AML-001 study [abstract]. *Blood*. 2014;124(21): Abstract 621.
13. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
14. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114–1124.
15. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction therapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3924-3931.
16. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-1516.
17. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, Annino L,Venditti A, Voso MT, Mazzone C, Magro D, De Fabritiis P, Muus P, Alimena G,Mancini M, Hagemeijer A, Paoloni F, Vignetti M, Fazi P, Meert L, Ramadan SM,Willemze R, de Witte T, Baron F. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. J Clin Oncol. 2016;34(9):972-979.
18. Amadori S, Suciu S, Stasi R, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4424-4430.
19. Ravandi F, Cortes J, Faderl S, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to one cycle of high dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood*. 2010;116(26):5818- 5823
20. Price SL, Lancet JE, George TJ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. *Leuk Res*. 2011;35(3):301-304
21. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2492-2499
22. Holtick U, Shimabukuro Vornhagen A, Chakupurakal G, et al. FLAMSA reduced intensity conditioning is equally effective in AML patients with primary induction failure as well as in first or second complete remission. *Eur J Haematol*. 2016;96(5):475-82
23. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108(3):1092-1099.
24. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2011; 29(5): 495–503
25. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M 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): 3171–3179
26. Feanaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all-trans retinoic acid followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 93: 4131–4143.
27. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C 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(25): 5137–5146
28. Jabbour E, O’Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121(15): 2517-2528.
29. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al; American Cancer Society. Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1): 8-29.
30. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down’s syndrome. Lancet Oncol. 2001;2(7):429-436.
31. Gurgey A, Kara A, Tuncer M, Alikas¸ifoglu M, Tunçbilek E. Acute lymphoblastic leukemia associated with Klinefelter syndrome. Pediatr Hematol Oncol. 1994;11(2):227-229.
32. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO

Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.

2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.