

GİRİŞ

Akut lösemiler, hematopoietik kök ve/veya progenitör hücrelerdeki genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan klonal hastalıklardır. Olgun hücrelere farklılaşamayan kendi kendini yenileme kapasitesine sahip ve apoptoza dirençli lösemik hücreler kemik iliğini istila ederek normal hematopoezi baskılar, bunun sonucunda anemi, enfeksiyonlar ve kanama gibi klinik bulgular meydana gelir.

Akut myeloid lösemi (AML) erişkinde en sık görülen akut lösemi alt tipidir, bununla birlikte akut lösemi tüm kanserlerin %1'ini, kansere bağlı ölümlerin %2'sini oluşturmaktadır. 10 yaş altındaki çocuklarda akut lösemilerin %10'undan azını AML oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidans 100.000'de 3-5 vaka olarak bildirilmektedir. Ortalama tanı yaşı 67'dir ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır.

AML kimyasallar (benzen), iyonize radyasyon, tütün, kemoterapi (alkilleyici ve topoizomera II inhibitörleri), retrovirüs maruziyeti gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda ise AML gelişmeden önce miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif neoplazmalar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, aplastik anemi, belirsiz prognozlu klonal hematopoez (CHIP) veya önemi bilinmeyen klonal sitopeni (CCUS) gibi klonal hematopoetik hastalıklar bulunmaktadır. CHIP yaşla birlikte artar ve en yaygın olarak DNMT3A, TET2 veya ASXL1 gibi miyeloid malignitelerle ilişkili mutasyonlar içerir.

Nadiren tümör süpresör gen kaybı veya mutasyon ve/veya trizomi 21, Fanconi anemisi, Li-Fraumeni sendromu, Bloom sendromu, CEBPA, DDX41, RUNX1'in ailesel mutasyonları gibi DNA tamir geni mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu AML vakası için altta yatan somatik mutasyonların nedeni ise bilinmemektedir.

Çocuklarda ise lösemi en sık kanser türüdür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin 1/3'ünü oluşturur. Çocukluk çağı lösemilerinin hemen hepsi akut lösemidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), AML'ye göre 5 kat daha sık görülür. %85'i B, %10-15'i T hücreli ALL'dir.

Amerikada her yıl 2500-3500 çocuk ALL tanısı almaktadır ve insidans ortalama 3.4/100000'dir. Çocukluk çağı lösemisinin yıllar içinde sıklığının arttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. 2000-2016 yılları arasında lösemi insidansında yıllık ortalama %1'lik artış olduğu gösterilmiştir. 1975 yılında insidans milyonda 25 vaka iken, 2015 yılında milyonda 41 vaka olarak bildirilmiştir. Siyahi ve Asyalı ırkta, latin ve beyaz bireylere göre daha az görülür.

Hispaniklerde lösemi insidansı diğer ırklara ve etnik gruplara göre daha fazladır. ALL 2-5 yaş arasında pik yapar ve erkeklerde hafifçe daha sık görülür. AML çocuklardaki ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir ve ilk 1 yaşta pik yapar.

Çocukluk dönemi lösemilerinde tek bir neden yoktur, birçoğunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği gereklidir. Sitogenetik, moleküler çalışmaların artmasıyla çocukluk çağı lösemisinin tek bir homojen hastalık olmadığı, lösemi alt gruplarının karakteristik özelliklerinin ve potansiyel farklı etyolojilerinin olduğu düşünülmektedir.

Lösemi gelişiminde antenatal ve postnatal 'birden çok vuruş' hipotezi geçerlidir. Genetik faktörlerin yanında iyonize radyasyon, kanserojen kimyasallara maruziyet ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. Infant MLL pozitif ALL'de antenatal genetik değişikliğin gelişmesi lösemi oluşumu için yeterli iken, diğer tüm ALL ve AML olgularında postnatal kazanılmış genetik değişiklikler gereklidir. Bir çok çevresel faktör lösemi gelişiminde suçlanmıştır. Ancak sadece iyonize radyasyon, benzen ve sitotoksik ajanların (alkilleyici ve topoizomera II inhibitörleri) lösemi özellikle AML etyolojisindeki rolü dogrulanmıştır.

Lösemiye yatkınlık oluşturan germ-line mutasyonlar tüm lösemilerin %5'inden azını oluşturmaktadır. AML'de bu oran daha fazladır. Bu germ-line mutasyonların varlığında lösemiye dönüşüm için daha minor bir çevresel faktörün katkısı yeterlidir. Down sendromu (DS), Li Fraumeni sendromu, Nörofibromatozis, Fankoni aplastik anemisi, Bloom sendromu gibi DNA tamir defektleri, Kostman Sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, diskaratozis konjenita ve Schwachman-Diamond sendromu gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları lösemi yatkınlığı olan genetik sendromlardır. DS çocuklarda özellikle fetal dönemde hematopoez farklılık gösterir. Fetal dönemde karacigerde megakaryopoez ve eritropoez artmıştır ve B lenfosit gelişiminde kısmi duraklama mevcuttur. DS'lu kişilerin %2,1'i 5 yaşından önce, %2,7'si 30 yaşından önce lösemi geliştirirler. Sağlıklı bireylere göre 20 kat artmış lösemi riski taşırlar. 5 yaş altında AML daha sık iken, 5-30 yaşta ALL hafifçe daha sık görülür. Tüm ALL'li çocukların %2'si, AML'li çocukların ise % 2-14' DS'ludur.

Enfeksiyonların lösemi gelişimindeki rolü net değildir. 'Greaves gecikmiş enfeksiyon hipotezine' göre sık karşılaşılan enfeksiyon ajanları ile gecikmiş karşılaşma anormal immün yanıt ve ALL gelişimine neden olmaktadır. Bu hipoteze göre antenatal kazanılan gizli prelösemik klon, postnatal kazanılan ikinci bir vuruş ile lösemiye neden olmaktadır. Erken yaşta enfeksiyonlara maruz kalınarak gelişen immunolojik uyarının çocuklarda lösemi gelişimine karşı koruyucu olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.

Kaynaklar

- 1-Siegel RL, Miller KD, Jemal ACancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7 **2020; 70:7.**
- 2-Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116:3724.
- 3-Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119:34.
- 4-Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014; 371:2477.
- 5-Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014; 371:2488.
- 6-Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. Nat Med 2014; 20:1472.
- 7-Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119:34.
- 8-Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
- 9-Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381:1943.
- 10-Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45:1226.
11. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):286-97. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.004. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20223594.
12. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Jun 1;10(6):a034819. doi: 10.1101/cshperspect.a034819. PMID: 31727680; PMCID: PMC7263093.

13. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiol.* 2014 Oct;38(5):479-89. doi: 10.1016/j.canep.2014.07.006. Epub 2014 Aug 10. PMID: 25113940.
14. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83.
15. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
16. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD 2015.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

1. Tanı

a. Öykü ve Fizik Muayene

Ayrıntılı bir şekilde öz ve soygeçmiş değerlendirmesi yapılmalıdır. Ailede kanser tanısı, akraba evliliği varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca hasta immün yetmezlikler açısından değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede bulgular çeşitlidir ve lösemik hücre yüküne göre farklılık gösterebilir. Genellikle sitopeni (anemi, nötropeni, trombositopeni) ilişkili semptomlar mevcuttur. Halsizlik, solukluk, ateş, kanama bulguları görülebilir. Kas ve iskelet ağrıları, kemiklerde hassasiyet izlenebilir. Lösemik infiltrasyona bağlı lenfadenopati, hepatosplenomegali ve testislerde şişlik olabilir. Ayrıca cildin lösemik tutulumuna bağlı lökemia cutis veya miyeloid sarkom (kloroma) görülebilir. En sık olarak monositik ya da miyelomonositik bileşeni olan AML hastalarında görülen bu lezyonlar genellikle nodüler ve morumsu/gri-mavi renktedirler. Her hastada göz dibi değerlendirmesi yapılmalıdır. Santral sinir sistemi tutulumunda; baş ağrısı, kranial sinir felçleri ve görme bozukluğu olabileceği gibi, hasta tamamen asemptomatik de olabilir. Menigeal lösemi %5-7 hastada görülür. BOS incelemesi ile tanı konur. Dural tutulum için MR tercih edilir. Asemptomatik SSS tutulumunun gösterilmesi prognozu etkilemez.

Miyeloid sarkom (granülositik sarkom, kloroma, myeloblastom, monositoma): Miyeloblastlar, monoblastlar veya megakaryositlerden oluşan bir tümördür. Kan veya kemik iliğinde lösemi kanıtı olmadan ekstramedüller kitle olarak görülebilir ve bu durum lösemik olmayan miyeloid sarkom olarak adlandırılır. Miyeloid hücrelerin miyeloperoksidaz enzimi içermelerine bağlı olarak kesit yüzeyleri yeşil renk verdiği için kloroma adı verilmiştir. En sık cilt altı, kemik, orbita, meme ve testiste oluşur. En sık kosta ve orbita kemiklerinin subperiostal bölgesinden başlar ve yumuşak dokulara yayılır. Göz tutulumu, menigeal löseminin göstergesidir. Yüksek nüks riski ve kısa sağkalım ile birliktedir. Genellikle kötü prognostik özellik gösterir ancak bu daha sıklıkla eşlik eden genetik bozukluklarla ilişkili olabilir. Kromozom 8'deki anormallikler miyeloid sarkomlarda

en sık görülen sitogenetik bozukluktur. Ayrıca t(8;21) veya inv16'nın eşlik ettiği AML hastalarında ekstramedüller lösemi eğilimi vardır.

Sweet sendromu: Olgularının %10'unu AML hastaları oluşturur. Paraneoplastik bir sendromdur. Ateş, nötrofili ve ağrılı eritematöz cilt lezyonları ile seyreder. Sıklıkla baş-boyun ve ekstremitelerde görülür. En sık monositik tipte görülür. AML tanısından önce görülebilir. Lökosit sayısından bağımsız görülür. Ayrıca tanıda cilt lösemisi ve piyoderma gangrenozum düşünülmelidir. Tanı cilt biyopsisi ile konur. Tedavide kortikosteroidlere iyi yanıt görülür.

Leukemia cutis: Lösemilerdeki cilt infiltrasyonlarına "leukemia cutis" denir. AML'de ALL'ye oranla daha sık izlenir. AML olgularının yaklaşık %10'unda görülür. Ciltte döküntü veya ciltte tümöral kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Tanı, biyopside dermiste blast infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur. Tedavide sistemik kemo-radyoterapi uygulanmalıdır.

b. Morfoloji (AML'de morfolojik değerlendirme ve FAB sınıflaması ve sitokimyasal boyamalar)

AML'de tanı koymak için gerekli morfolojik, immunofenotipik, sitogenetik ve moleküler incelemeler kemik iliği örneğinden yapılmalıdır. Miyeloid seriye ait, farklılaşmamış atipik blastlar görülebilir. Morfolojik değerlendirme French American British (FAB) sınıflamasına göre yapılır.

Tanımlayıcı genetik değişikliklerin varlığında %20 blast gereksinimi yoktur. BCR::ABL1 füzyonlu AML ve CEBPA mutasyonlu AML'de ise tanı koyulurken hala %20 blast sınırı kullanılır.

KMT2A yeniden düzenlenmesi olan erişkin hastalar, sıklıkla yüksek sayıda ve monositik farklılaşma gösteren blastlar ile başvururlar. Çocuklarda ise, KMT2A::MLLT3 ve KMT2A::MLLT10 translokasyonu varlığında megakaryoblastik farklılaşma gösteren ve/veya düşük blast sayıları görülür.

Tanımlayıcı genetik değişiklikleri ve daha önce miyeloproliferatif neoplazm tanısı olmayan, karışık fenotipli akut lösemi kriterlerini karşılamayan ve sitotoksik tedavi ardından gelişen AML tanısı olmayan olgularda tanı koymak için; farklılaşma, morfolojik ve immunofenotipik özellikler kullanılır. Bu durumda tanı için kemik iliği ve/veya kanda $\geq$ %20 blast varlığı gereklidir.

Auer çubukları, iğne şeklindeki sitoplazmik azurofilik inklüzyon cisimcikleridir. t(8;21), inv16, t(6;9) ve NPM1 mutasyonlu AML'de görülebilir.

Sitokimyasal boyalar:

Akut Lösemide Sitokimyasal boyamalar					
	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Miyeloperoksidaz (MPO)*	-	+	±	-	-
Sudan Black (SB)	-	+	±	-	-
Periyodik Asit Schiff (PAS)§	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit fosfataz	T-ALL+	±	+	-	Bölgesel +
Kloroasetat esteraz	-	+	±	-	-
Alfa naftil asetat esteraz[¶]	±	±floridle inhibe olmaz	+ floridle inhibe olur	-	Bölgesel +
Alfa naftil bütirat esteraz[¶]	-	-	+	-	-

* MPO, lenfoblastlarda negatiftir.

§PAS, sağlıklı eritroblastlarda blok olarak pozitif boyanabilir.

¶Nonspesifik esterazlar (NSE) (alfa naftil asetat esteraz ve alfa naftil bütirat esteraz), monoblastları ayırt etmede kullanılabilir. Alfa naftil asetat esteraz pozitif boyanmış iken, florid ile inhibe oluyorsa bu hücre monoblasttır.

c. İmmünofenotip

İmmünofenotipleme; tanı koymak, prognozu belirlemek, ölçülebilir kalıntı hastalık saptamak, tedavi hedeflerini belirlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek, tedaviye bağlı gelişen anomalileri belirlemek amacıyla kullanılır.

AML'de immünofenotipleme, kemik iliğinden yapılmalıdır. Hücrelerin floresan işaretli antikolar ile işaretlenmesi ve tiplendirilmesi sağlanır. Kemik iliği örneği EDTA'lı tüplere alınmalıdır. Ayrıca örnek buzdolabında saklanmamalı, +4,-20 veya -80 °C'de taşınmamalıdır.

AML immünofenotipik değerlendirmesinde mutlaka bulunması gereken belirteçler: CD45, CD34, HLA-DR, CD117, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD64, CD65, CD41, CD61. Ayrıca farklı serilere ait immünofenotipik belirteçler ve özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

- Blastik belirteçler: CD34, CD117, TdT, HLA-DR
- Miyeloid belirteçler: Sitoplazmik miyeloperoksidaz (MPO), CD13, CD133. İmmünofenotiplemeye göre miyeloid diyebilmek için yüzey belirteçlerinden CD13 ve CD33 pozitifliğinin %20 'den fazla olması gerekir. MPO pozitifliğinin sınırı $\geq 3\%$ 'tür. CD117, CD13 ve CD33 miyeloid seriye ait gösterilebilen en erken belirteçlerdir. MPO, lizozim ve triptaz miyeloid hücrelerin en önemli belirteçleridir. MPO granülositik seriye ait bir belirteç iken triptaz mast ve bazofil hücrelerine farklılaşmanın bir göstergesidir.
- Monositik belirteçler: CD11b, CD11c, CD14, CD64. CD15 de olgun monositler tarafından ifade edilir.
- Eritroblastlar: CD71, Glikoforin-A. Glikoforin A oldukça özgün bir eritroid belirteç olmakla birlikte geç evrelerde ifade edilmektedir.
- Megakaryositler: CD41, CD42, CD61
- Spesifik genetik anomalilerin immünofenotipik özellikleri
 - **t(8;21); RUNX1-RUNX1T1:** CD13⁺, CD33⁺, CD117⁺, MPO⁺, CD11b^{neg}. Aberan B (CD19, PAX5, CD79a) ve NK (CD56) belirteçleri ifade edilebilir. Nötrofilik seriye doğru olgunlaşan bazı blastlarda CD15 ve/veya CD65 bir miktar eksprese edilebilir ancak CD11b mevcut değildir. CD56 ekspresyonu görülebilir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.
 - **FLT3-ITD+:** CD7⁺, HLA-DR^{neg}, CD34^{neg}, CD123⁺, CD133^{neg}, CD25^{+/-}

- **NPM1 mutasyonu:** CD13^{+/neg}, CD33⁺, CD34^{neg}, CD117^{neg/+}, MPO⁺, CD64⁺, CD14⁺ CD15^{+/neg}, CD16^{neg}, CD11b⁺, HLA-DR^{neg/+}, CD56⁺, . Aberan CD4 ya da CD19 ifade edebilirler. FLT3 mutasyonu olanlarda CD7 ifade edilebilir.
- **inv(16)/t(16;16); CBFβ-MYH11:** CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, MPO⁺, CD11b⁺. CD4, CD36, CD38 gibi monositik belirteçler, CD15 ve/veya CD65 gibi nötrofilik belirteçler ifade edebilirler. CD2 genellikle pozitifdir.
- **CEBPA Mutasyonu:** CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, MPO⁺, CD15⁺, CD65⁺, CD16^{+/neg}, CD11b⁺, HLA-DR⁺. CD105, CD7 ve CD56 ile daha düşük oranda CD36 ve/veya CD71 ifade edilebilir.
- **t(6;9); DEK-NUP214:** Özgül fenotip yoktur. CD9⁺, CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD38⁺, CD117⁺, MPO⁺.
- **t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3:** Özgül fenotip yoktur. MPO (<%3) negatiftir. CD33⁺, CD13^{-neg} ve CD34^{neg}, CD15 ve/veya CD65 zayıf pozitif, CD14^{neg} olarak ifade edilir.
- **inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM:** CD34⁺, CD117⁺, CD13⁺, CD33⁺, MPO^{neg}. CD7, CD11c, CD11b ve CD123 pozitifliği sık görülürken CD56 pozitifliği daha az sıklıktadır. Megakaryositik farklılaşma varlığında, CD41, CD42 ve/veya CD61 pozitifliği olabilir. CD14 ifade edilebilir.
- **t(1;22) (p13.3;q13.1); RBM15-MKL1:** CD41, CD42 ve/veya CD61 pozitifliği mevcuttur.
- **t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1:** CD7 ve CD19'un aberran ekspresyonu yaygındır. CD19 pozitifliğinde, karışık fenotipli akut lösemi tanısı dışlanmalıdır.

- **Farklılaşma ile tanımlanan AML tiplerinin immünofenotipik özellikleri**

- Minimal farklılaşma gösteren AML: Blastlarda MPO <%3 oranında ifade edilir yani blastlar MPO negatiftir. Ayrıca, SB negatiftir. CD13, CD33, CD117 gibi iki ya da daha fazla miyeloid antijen ifade edilir.
- Maturasyon göstermeyen AML: MPO (≥%3) ve SB pozitifdir. NSE negatiftir. Granülositik serinin olgunlaşan hücreleri, çekirdekli kemik iliği hücrelerinin <%10'unu oluşturur. MPO, CD13, CD33 ve CD117 gibi iki ya da daha fazla miyeloid antijen ifade edilir.
- Maturasyon gösteren AML: MPO (≥%3) ve SB pozitifdir. Granülositik serinin olgunlaşan hücreleri, çekirdekli kemik iliği hücrelerinin ≥%10'unu oluşturur.

Monositik seriye ait hücreler kemik iliği hücrelerinin < %20'sini oluşturur. MPO, CD13, CD33 ve CD117 gibi iki ya da daha fazla miyeloid antijen ifade edilir.

- Akut basofilik lösemi: Blastlar, olgunlaşmamış ve olgun bazofiller toluidin mavisi ile metakromatik boyanırlar. MPO (<%3), SB ve NSE negatiftir. Güçlü CD117 ifadesi yoktur.
- Akut miyelomonositik lösemi: Morfolojik olarak, $\geq$ %20 monosit ve öncülleri, $\geq$ 20 olgunlaşan granülositik hücreler görülür. MPO ($\geq$ %3) pozitifdir.
- Akut monositik lösemi: Morfolojik olarak $\geq$ %80 monosit ve/veya öncülleri (monoblastlar ve/veya promonositler), <%20 olgunlaşan granülositik hücreler görülür. Blastlar ve promonositler CD11c, CD14, CD36 ve CD64 gibi en az iki tane monositik belirteç veya NSE pozitifliği ifade ederler.
- Akut eritroid lösemi: Kemik iliği selülaritesinin $\geq$ %80'ini eritroid hücreler oluşturur. $\geq$ %30 olgunlaşmamış eritroid hücreler (proeritroblastlar) mevcuttur.
- Akut megakaryoblastik lösemi: CD41 (glikoprotein Ib), CD61 (glikoprotein IIIa) veya CD42b (glikoprotein Ib) gibi en az bir ya da daha fazla megakaryosit belirteci ifade edilir.

d. Genetik

AML hakkında son yıllarda elde edilen bilgiler sayesinde klinik pratikte önemli değişiklikler olmuştur. Özellikle genetik alanında yaşanan ilerlemeler sayesinde kalıtsal yatkınlık oluşturan durumların saptanmasından, tanı, prognoz, tedavi ve hastalık takibi de dahil olmak üzere birçok noktada genetik tetkikler hayati önem taşımaktadır. Günümüzde AML'de mutasyonların tespiti için karyotip analizi, Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH), Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) temelli testler ve son dönemde dünyada kullanımı yaygınlaşmaya başlayan yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri kullanılmaktadır.

Karyotip analizi

AML'de karyotip analizi halen en önemli prognostik ve tanısal belirteç olarak tartışmasız bir şekilde yerini korumaya devam etmektedir. Erişkin yaş grubundaki AML hastalarında yaklaşık olarak %60 oranında karyotip anormallikleri mevcuttur. Bu karyotip anormallikleri dengeli translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, monozomiler ve trizomiler şeklinde kazanılmış klonal kromozomal anormalliklerden

oluşmaktadır. Tablo 1’de AML’de kullanılan sitogenetik ve moleküler testlerin detayları gösterilmiştir.

FISH

Karyotip analizinin teknik sebeplerle yetersiz kaldığı durumlarda FISH yöntemi ile değerlendirmeler yapılmalıdır. Rutin pratikte ise AML hastalarında FISH panelleri karyotip analizlerine kombine edilmektedir. Bu sayede prognostik önemi olan tekrarlayan sitogenetik anormalliklerin saptanması hedeflenmekte olup tespit edilen anormallikler tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. FISH yönteminin bir diğer avantajı karyotip analizine göre daha fazla hücrenin incelenmesine olanak sağlamasıdır. Ek olarak karyotip analizinde tespit edilemeyen kriptik anormalliklerin saptamasında da üstünlük sağlar. Günümüzde FISH yöntemi ile RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, KMT2A (MLL), MECOM (EVI1) gen füzyonları, 5q, 7q gibi myelodisplazi ilişkili anormallikler ve del 17p gibi anormallikler saptanabilmektedir. Tablo 1’de AML’de kullanılan sitogenetik ve moleküler testlerin detayları gösterilmiştir.

Moleküler incelemeler

AML’de moleküler incelemeler özellikle karyotip normal olan hastalarda önemli prognostik bilgiler vermektedir. Günümüzde hedefe yönelik inhibitör tedavilerine erişim imkanının olması bu mutasyonların araştırılmasını daha da önemli bir hale getirmiştir. Yeni nesil dizileme yöntemleri sayesinde AML hastalarının %90’ından fazlasında somatik mutasyon taşıdığı saptanmıştır. Sıklıkla tespit edilen bu mutasyonlar FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1/2, TET2, RUNX1, TP53, RAS, CEBPA, WT1 şeklindedir. Tablo 1’de AML’de kullanılan sitogenetik ve moleküler testlerin detayları gösterilmiştir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Günümüzde hematolojik malignitelerde minimal kalıntı hastalığının (MKH) önemi aşikâr bir şekilde ortaya çıkmıştır. Şu an için AML hastalarında MKH ölçümünde yararlanılabilecek yöntemler multiparametre flow sitometri (MFC) ve qPCR temellidir. dPCR ve NGS temelli MKH ölçümü halen standart bir hal alamamıştır ve geliştirilme aşamasındadır. Günümüzde MKH takibi için kullanılabilen qPCR ise bazalde NPM1 ve CBF mutasyonu saptanmış AML hastalarında güvenilir sonuçlar

vermektedir. Tablo 1’de AML’de kullanılan PCR temelli testlerin detayları gösterilmiştir.

Kalıtsal yatkınlık

Hematolojik maligniteleri olan hastaların kalıtsal yatkınlığı ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Kalıtsal yatkınlığı olan bireylerin tanınması hem tedavi seçeneği olan allojenik nakil kararını etkilemekte hem de hasta yakınlarının takibi açısından son derece önemli bilgiler sunmaktadır. Ancak bu hastalık grupları ile ilgili deneyim eksikliği, hangi hastaların test edileceği ve yapılacak testlerin standardizasyon eksikliği nedeniyle klinisyen açısından zorluklar oluşmaktadır. Bugün için hematolojik malignitesi olan her hastanın (özellikle kalitatif ve kantitatif trombosit defekti olan, iskelet anomalili veya ekzokrin pankreas yetmezliği gibi vs.) yaştan bağımsız olarak kalıtsal yatkınlık riski açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 2 ve 3’te kalıtsal yatkınlık ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

Tablo: AML genetik testler ve önerilen erişim süreleri

Test Yöntemi	Çalışılması önerilen belirteçler	Önerilen erişim süresi
Karyotip analizi		5-7 gün
FISH	- t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA - t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 - inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged - t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 - inv(3)(q21.3q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged - t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p)	5-7 gün
Moleküler testler	- FLT3, IDH1, IDH2 - NPM1 - in-frame bZIP mutated CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2	3-5 gün 3-5 gün Tedavinin 1. siklusu içinde

Tanı anında bakılması önerilen ek moleküler incelemeler	<i>ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1</i>	
qPCR	MKH'da takipte kullanılan valide edilmiş belirteçler • <i>NPM1</i> • <i>inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</i> • <i>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</i> MKH'da takipte kullanılabilen ancak valide edilmemiş belirteçler • <i>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</i> • <i>t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</i> • <i>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</i> • <i>WT1</i>	Tanı anında PCR ile MKH takibi yapılabilecek belirteç varlığında PCR ile bazal düzeyinin değerlendirilmesi uygun görülmektedir.

*ELN 2022 AML tanı ve tedavi önerilerinden uyarlanmıştır.

Tablo 2: Genetik yatkınlığı kimlerde tarayalım?

• Biri hematolojik malignite olmak üzere ≥ 2 kanser öyküsü
Hematolojik malignite öyküsüne ek olarak • 2 kuşak akrabası içinde hematolojik malignite olması • 2 kuşak akrabası içinde hematolojik anormallik olması • 50 yaşından veya daha genç 2 kuşak akrabası içinde solid tümör olması
• Özellikle remisyon esnasında tümör profiline uyan germline allel olabilecek zararlı varyant saptanması
• Hematolojik malignite tanısını beklenen yaş ortalamasından daha erken alanlar

*ELN 2022 AML tanı ve tedavi önerilerinden uyarlanmıştır.

Tablo 3: Genetik yatkınlığı olan Myeloid Neoplaziler

Organ disfonksiyonu ve trombosit defekti olmayan Myeloid Neoplaziler
CEBPA, DDX41, Li-Fraumeni Sendromu (TP53)
Trombosit defekti olan Myeloid Neoplaziler
RUNX1, ANKRD 26, ETV6

Organ disfonksiyonu olan Myeloid Neoplaziler
GATA2, Fanconi anemisi (FANC A-W), Shwachman Diamond (SBDS [>90%], DNAJC21, EFL1, SRP54), Şiddetli konjenital nötropeni (ELANE, G6PC3GFI 1, HAX1, JAGN, TCRG1, VPS45A), Telomer bozuklukları, CBL sendromu, Noonan sendromu (PTPN11, NRAS, KRAS), Nörofibromatozis tip 1 (NF1), SAMD9, SAMD9L, Bloom Sendromu
Myeloid neoplazileri içeren çeşitli kanserler ile seyreden genetik yatkınlıklar
CHEK2, MPL, RECQL4, BRCA1, BRCA2, Lynch Sendromu (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), Nijmegen Breakage Sendromu (NBN), Wiskott-Aldrich (WAS)
Literatürde sınırlı sayıda tanımlanmış genetik yatkınlıklar
CSFR3, ERCC6L2, JAK2, MBD4, MECOM/EVI1, NPM1, RBBP6, SRP72, TET2

*ELN 2022 AML tanı ve tedavi önerilerinden uyarlanmıştır.

Kaynakça

1. Redner A., Kessel R., (2022), “Acute Myeloid Leukemia”, Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology, (7. Baskı), içinde (439-459), Elsevier, United Kingdom.
2. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N., De Jong, D., Elghetany, M. T., Takahashi, E., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719.
3. Galere P. K., Jiang C., Braylan R., (2019), “Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia”, Immunophenotyping Methods and Protocols, (1. Baskı), içinde (281-297), Springer, United Kingdom.
4. Bain BJ, Béné MC. Morphological and Immunophenotypic Clues to the WHO Categories of Acute Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol.* 2019;141(4):232-244.
5. Gorczyca W., (2017), “Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Changes”, Flow Cytometry in Neoplastic Hematology”, (3. Baskı), içinde (392-412), Taylor & Francis, New York.
6. Berman J. N., Look A. T., (2015), “Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease”, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, (8. Baskı), içinde (1555-1613), Elsevier, United Kingdom.

7. Porwit, A., van de Loosdrecht, A. A., Bettelheim, P., Brodersen, L. E., Burbury, K., Cremers, E., Della Porta, M. G., Ireland, R., Johansson, U., Matarraz, S., Ogata, K., Orfao, A., Preijers, F., Psarra, K., Subirá, D., Valent, P., van der Velden, V. H., Wells, D., Westers, T. M., Kern, W., ... Béné, M. C. (2014). Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*, 28(9), 1793–1798.
8. Padmakumar D, Chandrababha VR, Gopinath P, et al. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2021;111:106727. doi:10.1016/j.leukres.2021.106727
9. Wheeler FC, Kim AS, Mosse CA, Shaver AC, Yenamandra A, Seegmiller AC. Limited Utility of Fluorescence In Situ Hybridization for Recurrent Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia at Diagnosis and Follow-up. *Am J Clin Pathol.* 2018;149(5):418-424. doi:10.1093/ajcp/aqy002
10. Kishtagari A, Levine RL, Viny AD. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2020;27(2):49-57. doi:10.1097/MOH.0000000000000567
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
12. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):41. Published 2021 Feb 22. doi:10.1038/s41408-021-00425-3
13. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al. Genomic Profiling for Clinical Decision Making in Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia [published online ahead of print, 2022 Sep 21]. *Blood.* 2022;blood.2022015853. doi:10.1182/blood.2022015853

2. ALL Tanısı alan hastalarda yapılması Gereken İşlemler

Fizik muayenede kapsamlı bir değerlendirmeye(performans durumu, komorbiditeler, geriatrik değerlendirme puanları) dikkat edilmeli ve ayrıntılı bir anamnez (hastalık ve aile öyküsü) sonrası alınmalıdır. Sonrasında yapılması gereken çeşitli laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

Laboratuvar İncelemeleri

- Tam kan sayımı, lökosit formülü
- Kan gazı
- Elektrolitler (Na, K, Ca, P)
- Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, bilirubin, ürikasit, LDH
- Protrombin zamanı(PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT)
- Plazminojen, fibrinojen, D-dimer, FDP
- Enfeksiyon durumu (bakteriyoloji, mikoloji, viroloji): EBV, CMV, HSV, HHV6, PV B19, HIV1/2, HBV, HCV, HAV, VZV
- Kan grubu
- HLA-tiplendirmesi
- Lomber ponksiyon
- Endokrinolojik incelemeler: FT3, FT4, TSH, LH, FSH, E2 (kızlarda)
- B12, Ferritin, Folat
- Gerekirse beta-HCG (gebelik testi)
- Duruma göre üreme ile ilgili testler (puberte durumuna göre)
- Aşı titresi MMR, Boğmaca, Çocuk Felci 1/2/3, difteri, Tetanoz, HIB

Cihazlarla Yapılan Tetkikler

- Ultrasonografi (zorunlu): Batın, mediasten, organomegali, böbrek, barsak, timus tutulumu, lenf düğümleri, testisler
- Röntgen (zorunlu): İki yönlü akciğer grafisi, sol el bilek grafisi, lomber vertebra yan grafi
- Kranial BT/MR : Nörolojik bulgu varlığında
- Toraks-Abdomen BT: Şüpheli organ infiltrasyonu ve kitle varlığında
- EKG (zorunlu)
- Ekokardiyografi (zorunlu)
- Solunum fonksiyon testi (pulmoner semptom kaydı veya öyküsü varsa)

Kadın hastalara gebelik testi yapılmalı ve tüm erkek hastalar, skrotal ultrason dahil olmak üzere, hastalığın testis tutulumu açısından değerlendirilmelidir; testis tutulumu özellikle T-ALL vakalarında yaygındır. Semptoml varlığında boyun, toraks, karın ve pelvis BT taramaları önerilir ve herhangi bir ekstramedüller tutulum şüphesi varsa tanı ve takip için PET/CT düşünülebilir.

Kemoterapi sürecinde antrasiklinler ALL tedavisinin önemli bileşenleri olduğundan, olası kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler için tedavi planlama sürecinin bir parçası olarak ekokardiyogram veya kardiyak nükleer tıp taraması düşünülmelidir. Oluşabilecek ekstramedüller tutulumun (Retina, cilt, tonsil, akciğer, böbrek tutulumu) değerlendirilmesi için görüntüleme tetkikleri kullanılmalıdır.

Tanı anında majör nörolojik belirti veya semptomları olan hastalarda meningeal hastalık, kloroma veya merkezi sinir sistemi (MSS) kanamasını saptamak için uygun görüntüleme (CT/MR taraması) yapılmalıdır. Ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekirse EEG çekilmelidir.

Lumber ponksiyon (LP):

MSS tutulumunu tespit etmek için yapılmalıdır. Ağır trombositopeni nedeniyle kanama riski olan veya yüksek periferik blast sayısı nedeniyle BOS kontaminasyon riskinin arttığı durumlarda LP deneyimli klinisyenler tarafından yapılmalıdır. Gerekli örnekler alındıktan hemen sonra ihtiyatlı bir şekilde intratekal kemoterapi yapılmalıdır. BOS sitoloji, immünfenotip çalışmalar yapılmalıdır. MSS tutulumu olan hastalar 3. bölümde ayrıntısıyla anlatılacaktır

Fungal enfeksiyon değerlendirmesi: Mantar enfeksiyonunun klinik şüphesi üzerine (uygun antibiyotik tedavisi sırasında >72 saat devam eden ateş), hastalara YRBT taraması yapıldı. YRBT'de görülen bir akciğer infiltratı varsa, bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj düşünülebilir, mantar antijenleri bakılabilir.

Kriyoprezervasyon: Fertilitenin korunması; kemoterapi, radyoterapi gibi nedenlerden dolayı, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için gonad hücrelerinin (oosit ya da sperm) ya da dokularının (over, testis) gonadotoksisite maruziyetinden korunmasıdır. Güncel olarak fertilitenin korunması için en sık kullanılan metotlar; sperm ve oosit kriyoprezervasyonu, radyoterapi öncesi overin transpozisyonudur. Yumurtalık dokusu dondurma, GnRH analog kullanımı, testiküler doku kriyoprezervasyonu ve izole spermatogonyal kök hücre transplantasyonu, xenotransplantasyon ve invitro sperm matürasyonu üzerinde çalışmaların devam ettiği diğer metotlardır. Fertilite koruyucu yaklaşımlarla ilgili hastaların yeterli düzeyde yönlendirilmesi, hasta ve hekimlerinin, toplumun konu hakkında bilgi ve farkındalığının artırılması, önemi giderek artan güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

İmmünolojik Tarama: Serum immünglobülin seviyeleri, C3, C4.

HLA (insan lökosit antijeni) testi: Yeni tanı alan tüm ALL hastalarında HLA tiplemesi yapılmalıdır. Allojenik kök hücre nakli (AKHN) için (HLA) testi yapılmalıdır.

Birçok solid kanser tedavisinin aksine, hematolojik malignitelerin tedavisi genellikle yoğun rejimleri, yüksek düzeyde teknik tedavileri, uzun hastanede yatışları, yüksek enfeksiyon riski epizodlarını, öngörülemeyen dönemlerini ve hastanın durumunun sürekli ayaktan izlenmesini içerir.

Tanı sonrası hastalarda görülen psikososyal sorunlar, tedavi ve hastalık seyri boyunca sürekli olarak izlenmeli ve destekleyici psikoterapötik önlemler alınmalıdır. Her bireyin kendine özgü özelliklerine, psikososyal profillerine, ihtiyaçlarına ve isteklerine saygı duyarak çeşitli uzman bakış açılarından gerekli bilgileri sağlamaya özen gösterilmelidir.

Tüm kanser tedavisi boyunca uygun psikososyal sağlık hizmetlerinin sağlanması, hastaların en azından duygusal problemler açısından taranması ve ek hizmetler için değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- NCCN GuidelinesVersion 1.2022 AcuteLymphoblasticLeukemia
- TheLeukemia&LymphomaSociety® <https://www.lls.org/booklet/acute-lymphoblastic-leukemia-all-adults>
- HoffmanHematologyBasicPrinciplesandPractice
- Newton HL, Picton HM, Friend AJ, et al. Inconsistencies in fertilitypreservationforyoungpeoplewithcancer in the UK. ArchDis Child. 2022 Mar;107(3):265-270.

3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Açısından Değerlendirilmesi

Yeni Tanı

Yeni tanı akut miyeloid lösemi (AML) hastasında merkezi sinir sisteminin (MSS) tutulumu nadir görülürken, nüks AML hastalarında daha sık görülmektedir. Children's Oncology Grup tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada, AML tanısı konulan 1344 çocuk hastanın ilk tanı sırasında MSS tutulumunun %29 olduğu bildirilmiştir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından gerçekleştirilen 3240 erişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada, tanı anında MSS tutulumu %1.11 (34 hastada) tespit edilmiştir, relaps anında ise bu oran %2,9 'a yükselmiştir.

MSS tutulumu patogenezinde, bazı hücre yüzey adhezyon moleküllerinin lösemik kök hücrelerde artmış ekspresyonu (VLA-4, ICAM-1, VCAM, L-selectin, PECAM-1, CD18, LFA-1, CD58, CD44, CXCL12) ve bu hücrelerin kan beyin bariyerini geçebilme yeteneği kazanması sorumlu tutulmuştur. CD56/NCAM patogenezinde sorumlu tutulan en önemli hücre yüzey molekülüdür.

Klinik

MSS, AML'de ekstramedullar tutulumun en sık görüldüğü yerlerden birisidir. MSS tutulumu olan çocuk hastaların yarısından fazlası nörolojik semptom ve bulgularla başvururken, daha nadiren de asemptomatik olabilirler. Özellikle erişkin hastalarda klinik olarak sıklıkla asemptomatik iken, lösemik menenjit, kranial sinir tutulumu ya da granulositik sarkom gibi kitle lezyona bağlı bulgular ile başvurabilirler. MSS tutulumu, tanı anında tespit edilebileceği gibi, tedavi sırasında ya da tedavi sonrası herhangi bir dönemde izole MSS nüksü olarak karşımıza çıkabilir. Artmış kafa içi basıncına bağlı bilinç değişikliği, letarji, konfüzyon, sürekli baş ağrısı, parestezi ve paralizi ile başvurabilirler. Kranial sinir tutulumuna bağlı bulgular görülebilir. Sıklıkla III., V., VI. ve VII. kranial sinirlerin tutulumu görülmektedir. Löseminin doğasından kaynaklanan trombositopeni ve koagülopatiyeye sekonder intrakraniyal kanama bulguları ile başvurabilirler. Kloroma gibi ekstramedüller blast kitlelerinin oluşturduğu spinal kord kompresyonuna bağlı olarak; sırt ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlük veya parestezi, mesane disfonksiyonu görülebilir.

Tanı

AML'de MSS tutulumu açısından tanıya yönelik incelemeler, nörolojik muayene, lomber ponksiyon (LP) ile sitolojik ve akım-sitometrik analiz ve (manyetik rezonans/bilgisayarlı tomografi (MR/BT) görüntülemelerini içerir.

Görüntüleme yöntemleri ile leptomeningeal tutulum, kanama ya da beyin ve spinal kord yerleşimli kitleler tespit edilebilir. Nörolojik bulgusu olan tüm hastalarda kitle ya da kanamanın dışlanması için MR ya da BT ile kranial görüntüleme yapılmalıdır. Kranial sinir tutulumlarında, LP incelemesi negatif sonuç verebileceğinden MR ile kranial sinir tutulumları tespit edilebilir. Yine bu hasta grubunda, ayrıntılı retina muayenesi retinal tutulum, iskemi bulguları ve intrakranial basınç artışı konusunda bilgi vericidir.

Tanı konulabilmesi için kesitsel görüntülemeler ile kitle ya da kanama varlığı dışlandıktan sonra tüm hastalara LP yapılması gerekmektedir.

Hiperlökositoz ile tanı alan hastalarda, lökosit sayısı (WBC) $<50000/\text{mm}^3$ olana dek ve koagülopatiyeye neden olabilecek diğer laboratuvar anormallikler (trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ ve fibrinojen $>50 \text{ mg/dl}$) kontrol altına alınana kadar LP ertelenmelidir. Akut promyelositik lösemi hastalarında ilk LP (tanısal ve terapötik), kanama riskinin azaldığı 10. günde önerilir. Ayrıca spinal travma varlığı, epidural kitle, abse şüphesi, kanama diyatezi ya da anti-koagulan kullanımı LP öncesi mutlaka sorgulanmalıdır.

LP travmatize oldu ve makroskopik olarak BOS kanla kontamine oldu ise; LP farklı bir giriş yerinden yapılabilir veya bir sonraki güne ertelenebilir, ancak mümkünse 3 günden fazla ertelenmemelidir.

AML'de MSS tutulum riskini arttıran faktörler şunlardır;

- Bir yaş altında olmak
- Hiperlökositoz ($>100,000/\text{mm}^3$)
- Yüksek laktat dehidrogenaz aktivitesi ($>25,000/\text{mm}^3$)
- Akut monoblastik/monositik lösemi ya da akut myelomonositik lösemi
- Akut promyelositik lösemi (APL) (PML:RARA pozitifliği relaps hastada)
- FLT3-internal tandem duplikasyonunu pozitifliği
- inv (16) yada kromozom 11 anormallikleri,
- Kompleks karyotip,
- Lösemik blastlarda CD56 ekspresyonu olması.

LP sırasında izlenmesi gereken adımlar:

1 – Hastaya uygun pozisyon verilmesi: İşlem hastanın özelliklerine göre dik oturur, prone ya da yan yatar pozisyonda gerçekleştirilebilir. Sıklıkla tercih edilen pozisyon, dizler kıvrılmış, baş nötral pozisyonda, vertebra horizontal çizgide ve hastanın sol lateral pozisyonda yatırılması ile elde edilir. Her iki iliak kanat palpe edildikten sonra, işlemin gerçekleşeceği alan en doğru şekilde belirlenebilir. Bu nokta özellikle L1-L2-L3-L4 aralığını işaret edecektir. Cinsiyet ve vücut-kitle endeksine göre spinal seviyenin değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

2- Uygun iğne seçimi: Hastanın özelliklerine göre belirlenmekle beraber, atravmatik 22-G çapta spinal iğneler öncelikli olarak tercih edilmelidir.

3- Aseptik teknik: LP mutlaka asepsi kuralları ile gerçekleştirilmelidir. Steril örtü ve steril eldiven kullanımı ile birlikte işlem gerçekleştirilecek alanın uygun anti-septik ile işlem öncesi temizliği gerçekleştirilmelidir. LP ilişkili enfeksiyöz komplikasyonların en aza indirilmesi, tedavi sürecinde önemlidir.

4- Örneğin alınması ve inceleme teknikleri: BOS alındıktan sonra doğrudan mikroskopik inceleme (Thoma lamı vb.) ile mm³'te kaç hücre görüldüğü tespit edilmeli, sitosantrifüje (5 dakika- 1000 rpm) örnek gönderilmeli ve patoloğa direk mikroskopide mm³'te kaç hücre görüldüğü bildirilmeli, BOS biyokimyası (glukoz, protein) ve BOS hücre sayımı (çekirdekli ve çekirdeksiz hücre sayımı) çalışmalıdır. MSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda immunfenotiplemede pozitif olan belirteçler BOS örneğinde akım sitometrisi ile araştırılabilir.

Aşağıdaki kriterlere göre MSS tutulumu değerlendirilmektedir;

- Travmatik LP durumunda, BOS WBC >5/μL ve sitosantrifüjde ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması ve sitosantrifüj preparatında eritrosit/lökosit sayısı oranının <100:1 veya BOS'ta lösemi hücreleri oranının kandakinden fazla olması tutulum lehine değerlendirilir.
- Kan bulaşı olmayan bir BOS örneğinde; sitosantrifüjde WBC >5/ μL ve bu hücrelerin çoğunluğunun blastlardan oluşması ve/veya
 - ve/veya başka bir hastalık ile ilişkisi olmayan nöbet, kraniyal sinir felci ve artmış kraniyal basınç semptomları gibi klinik belirti ve bulguların eşlik etmesi
 - MSS'de radyolojik olarak belirgin leptomeningeal infiltrasyon ve/veya kitle gibi bulguların olması (LP'den sonra oluşan meningeal kontrastlanmadan ayırt edilmelidir)

- Başka bir nedene bağlanamayan kraniyal sinir felci
- Retina infiltrasyonunun gösterilmesi (göz doktoru muayene bulgusudur, görme semptomları ya da papil ödem saptanan hastada yapılabilir)

MSS tutulumu saptanan hem çocuk hem de erişkin hastalarda sistemik kemoterapi devam ederken, BOS'da sitolojik ya da akım sitometrik incelemeler ile blastlar kadar, haftalık olarak sitozin arabinozid /metotreksat/prednizolon ile üçlü intratekal tedavi (İT) yapılması önerilmektedir, çocuklarda tedavinin devamı kullanılan protokole uygun olarak devam edilmesi önerilir. Bu uygulama erişkin hastalarda, haftada 2 kere sitarabin ve/veya MTX tek ya da kombine olacak şekilde gerçekleştirilebilir, ardından BOS'da blastlar temizlendikten 4 ya da 6 hafta boyunca haftalık IT olarak da devam edilebilir. Sistemik sitozin arabinozid kan-beyin bariyerini geçebildiğinden İT'nin kontrendike olduğu durumlarda, MSS tutulumu açısından gerekli İT indüksiyon tedavisinin sonuna ertelenebilir. MSS tutulumu olan hastalarda, ilk remisyon sonrası ve ilk konsolidasyon tedavisi öncesi LP ile yanıt değerlendirilmesi yapılması gereklidir. Ayrıca bazı durumlarda tedavi sürecinde de MSS tutulumu gerçekleşebilir. Bu nedenle ekstramedüller hastalık, FLT-3 pozitifliği, monositik morfoloji ve farklılaşma, yüksek risk APL, WBC : 40.000/mcL ve miks fenotipik akut lösemi olan hastalarda yeni gelişen her nörolojik bulgu MSS tutulumunu akla getirmelidir.

MSS tutulumu şüphesi olan fakat LP gerçekleştirilemeyen durumlarda, eğer kitlesel bir lezyon tespit edilir ise biyopsi gerçekleştirilebilir. Bası bulgularına sebep veren kitlesel lezyonlar için acil müdahalede radyoterapi uygulanması ya da yüksek doz deksametazon uygulanması, bası bulgularının ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir.

Tüm semptomatik hastalarda MR yapılmalıdır. MR'ın LP'den önce yapılması; hem LP yapmayı engelleyecek bir kafa içi basınç artışına neden olan kitle veya kanama gibi bulguları önceden tespit etmek, hem de LP sonrasında girişim yapılan yerde oluşacak meningeal kontrastlanma ile lösemiye ait tutulumun ayırt edilmesinde önem arz etmektedir. Ancak tedaviyi geciktirecek ise MR ertelenebilir.

Relaps hastada MSS tutulumunun değerlendirilmesi

AML'de MSS tutulumu ilk tanı sırasında görülebildiği gibi, ilk tanı sırasında MSS tutulumu olup MSS bulguları remisyona giren (BOS'u blastlardan temizlenen) hastalarda veya tanı sırasında

MSS tutulumu hiç saptanmayan hastalarda, tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra kemik iliği relapsı ile birlikte ve/veya izole MSS relapsı şeklinde de görülebilir. Remisyonda tedavisi devam eden veya tedavisi tamamlanmış remisyonda olarak izlenen hastalarda kemik iliği relapsı sırasında ve/veya diğer ekstrasmeduller relaps bulguları varlığında veya MSS relapsını düşündüren nörolojik semptom ve bulgular varlığında BOS tutulumu olup olmadığı LP yapılarak değerlendirilmelidir.

MSS relapsı tanısı için aşağıdaki kriterler değerlendirilmelidir;

- Sitosantrifüjde WBC $\geq 5/\mu\text{L}$ ve bu hücrelerin çoğunluğunun blastlardan oluşması,
 - ve/veya başka bir hastalık ile ilişkili olmayan nöbet, kraniyal sinir felci ve artmış kraniyal basınç semptomları gibi klinik belirti ve bulguların eşlik etmesi,
 - ve/veya MSS’de radyolojik olarak lösemik infiltrasyon bulgularının olması,
 - Travmatik LP durumunda, BOS WBC/ BOS eritrosit $> 2 \times$ kan WBC/ kan eritrosit ve sitosantrifüj preparatında blastların görülmesi MSS tutulumu olarak kabul edilir.

Kaynaklar

1-Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, Gamis AS. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12):10.1002/pbc.26612. doi: 10.1002/pbc.26612.

2- Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, Pasca S, Hotea I, Turcas C, Moisoiu V, Zimta AA, Galdean S, Steinheber J, Rus I, Rauch S, Richlitzki C, Munteanu R, Jurj A, Petrushev B, Selicean C, Marian M, Soritau O, Andries A, Roman A, Dima D, Tanase A, Sigurjonsson O, Tomuleasa C. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):68. doi: 10.21037/atm-20-3140.

3- Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Hasle H, Jahnukainen K, Heyman M, Harila-Saari A, and on behalf of the Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Presenting features and imaging in childhood acute myeloid leukemia with CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26459. doi:10.1002/pbc.26459.

4- Creutzig U, Dworzak MN, Zimmermann M, Reinhardt D, Sramkova L, Bourquin JP, Hasle H, Abrahamsson J, Kaspers G, van den Heuvel MM, Reedijk AMJ, De Moerloose B, Locatelli F, Masetti R. Characteristics and outcome in patients with central nervous system involvement

treated in European pediatric acute myeloid leukemia study groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26664.

5- Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Hasle H, Jahnukainen K, Heyman M, Harila-Saari A; Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Presenting features and imaging in childhood acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26459.

6- Alrobaian MA, Henderson AD. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *J Neuroophthalmol*. 2021 Dec 1;41(4):e584-e590. doi: 10.1097/WNO.0000000000001071.

7- Reinhardt D, Dworzak M and Rasche M (2019). Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019. V1.0_19.07.2019.

8- Bharucha J, Cao Q, Sachs Z, Smith A, Williams S, Amin K, Bachanova V, Warlick E, Brunstein C, Weisdorf D, Bejanyan N. Prognostic factors for clinical outcomes of patients with central nervous system leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021 Sep;14(3):240-245. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.11.004.

9- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:1342.

10- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Gibson B, Tamminga R, Abrahamsson J, Ha SY, Hasle H, Maschan A, Bertrand Y, Leverger G, von Neuhoff C, Razzouk B, Rizzari C, Smisek P, Smith OP, Stark B, Reinhardt D, Kaspers GL. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):1472-8. doi: 10.3324/haematol.2014.104182.

11- Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM, Lazarus HM, Cripe LD, Douer D, Wiernik PH, Rowe JM, Tallman MS, Litzow MR. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Adv*. 2021 Nov 23;5(22):4560-4568. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004999.

12 - Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic Lumbar Puncture. *Ulster Med J*. 2014 May;83(2):93-102.

4. AML Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Tanımlayıcı genetik anormallikler ile birlikte olan AML
PML::RARA füzyonlu AML
RUNX1::RUNX1T1 füzyonlu AML
CBFB::MYH11 füzyonlu AML
DEK::NUP214 füzyonlu AML
RBM15::MRTFA füzyonlu AML
BCR::ABL1 füzyonlu AML
KMT2A yeniden düzenlenmeli AML
MECOM yeniden düzenlenmeli AML
NUP98 yeniden düzenlenmeli AML
NPM1 mutasyonlu AML
CEBPA mutasyonlu AML
Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations
Farklılaşma ile tanımlanan AML
Minimal farklılaşmanın eşlik ettiği AML
Maturasyonun olmadığı AML
Maturasyonun olduğu AML
Akut myelomonositik lösemi
Akut monositik lösemi
Saf eritroid lösemi

Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Miyeloid Sarkom
İkincil Myeloid Kanserler
Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar
Geçici Anormal Myelopoezis (TAM)
Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

MDS ilişkili AML'yi tanımlayan sitogenetik ve moleküler anomaliler
Tanımlayıcı sitogenetik anomaliler
Kompleks karyotip
5q delesyonu veya dengesiz 5q translokasyonu sonucu kaybı
Monozomi 7, 7q delesyonu veya dengesiz 7q translokasyonu sonucu kaybı
11q delesyonu
12p delesyonu veya dengesiz 12p translokasyonu sonucu kaybı
Monozomi 13 veya 13q delesyonu
17p delesyonu veya dengesiz 17p translokasyonu sonucu kaybı
İzokromozom 17q
idic(X)(q13)
Tanımlayıcı somatik mutasyonlar
ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2

5. Risk Değerlendirmesi ve Prognoz

Son zamanlarda özellikle genetik alanlarındaki yeni verilerin ortaya çıkması AML de risk sınıflandırmasında yeniden düzenleme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Tanı anında genetik özelliklere ek olarak, bireysel risk atamasında ilk tedaviye yanıtın ve erken MRD değerlendirmesinin önemi vurgulanmıştır.

Klinik uygulamada, iyi-risk grubunda AML'si olan bir hasta MRD yanıtına göre orta -riskli olarak yeniden sınıflandırılabilir veya bunun tersi de geçerlidir. FLT3-ITD alelik oranı artık risk sınıflandırmasında dikkate alınmamaktadır. FLT3-ITD'li tüm AML'ler, alelik orana veya eşzamanlı NPM1 mutasyon varlığından bağımsız olarak artık orta risk grubunda kategorize edilmektedir. Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip AML, artık olumsuz risk grubunda sınıflandırılmaktadır. Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlar kategorisinde ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 veya ZRSR2 genlerinden en az birinde patolojik varyantları içermektedir. CEBPA'nın temel lösin fermuar bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonların, bialelik veya monoalelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarından bağımsız olarak olumlu sonuç verdiğini ve bu nedenle artık uygun risk grubunda kategorize edilmiştir. t(8;16)(p11;p13) içeren t(3q26.2;v)/MECOM dahil olmak üzere, hastalığı tanımlayan ek tekrarlayan sitogenetik anormallikler olumsuz risk grubunda değerlendirilmiştir. Trizomilere (veya polizomilere) sahip hiperdiploid karyotipler artık olumsuz risk olarak kabul edilmemektedir.

Akut myeloid lösemi sitogenetik risk değerlendirmesi	
Risk grupları	Genetik anomaliler
İyi-risk grubu	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1:RUNX1T1 ^{a,b} inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB:MYH11 ^{a,b} NPM1 pozitif, FLT3-ITD negatif CEBPA'nın temel lösin fermuar (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar ^d
Orta-risk grubu	NPM1 pozitif ^{a,c} ve FLT3-ITD pozitif Wild-type NPM1 pozitif ve FLT3-ITD pozitif t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3:KMT2A ^e İyi ya da kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik anomaliler

Kötü-risk grubu	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK:NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-yeniden düzenlenmesi ^f t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1 t(8;16)(p11;p13)/KAT6A:CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1) 5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p) Kompleks karyotip (≥3 klonal kromozomal anomali) ve Monozomal karyotip ^g ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, veya ZRSR2 mutasyonları (iyi-risk grubu akut myeloid lösemi olgularında kötü risk faktörü olarak ele alınmazlar) ^h TP53 mutasyonu ^j
------------------------	--

- Esas olarak yoğun tedavi edilen hastalarda gözlemlenen sonuçlara dayanmaktadır. Başlangıç risk değerlendirilmesi, ölçülebilir kalıntı hastalık analizlerinden elde edilen sonuçlara dayalı olarak tedavi sırasında değişebilir.
- KIT ve/veya FLT3 gen mutasyonunun eşzamanlı olması risk sınıfını değiştirmez.
- NPM1 mutasyonlu AML ve olumsuz risk sitogenetik anormallikler, olumsuz risk olarak kategorize edilir.
- CEBPA'nın temel lösin fermuar (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar, monoalelik veya bialelik mutasyonlar olarak ortaya çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın, olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.
- t(9;11)(p21.3;q23.3)'ün varlığı, nadir görülür, eşzamanlı kötü riskli gen mutasyonlarına göre önceliklidir.
- KMT2A kısmi tandem duplikasyon (PTD) hariç.
- Monozomal karyotip: iki veya daha fazla farklı monozomi (X veya Y kaybı hariç) veya en az bir yapısal kromozom anormalliği ile kombinasyon halinde tek bir otozomal monozomi (core-binding- faktör AML hariç) varlığı.
- Şimdilik, bu belirteçler, olumlu riskli AML alt tipleri ile birlikte ortaya çıkarlarsa, olumsuz bir prognostik belirteç olarak kullanılmamalıdır.
- TP53 allelik durumundan bağımsız olarak en az %10'luk bir varyant allel fraksiyonunda TP53 mutasyonu (tek veya bialelik mutasyon) anlamlı kabul edilir. TP53 mutasyonları, kompleks ve mono zomal karyotipli AML ile önemli ölçüde ilişkilidir.

6. Tedavi

AML tedavisinde hedef hastalık kontrolü ve mümkünse eradike etmektir. Tedavi basamaklarını indüksiyon tedavisi (tam yanıt elde edebilmek için) ve konsolidasyon/idame (remisyonu derinleştirmek ve yanıt süresini en üst düzeye çıkarabilmek için) tedavileri oluşturur.

Tedaviye başlamadan önce hastanın performans durumu, komorbiditeleri, sitogenetik/moleküler verileri ve hastanın tedaviye isteği değerlendirilmeli genç/fit bir hasta ise hedef küratif tedavi olurken, yaşlı/unfit hastada hastalık kontrolü ile yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır. Hastanın fitlik durumu yaşa bağımlı olmamalıdır ve tedavi planı bireyselleştirilmelidir. Hedefe yönelik tedaviler açısından moleküler/genetik çalışmalar en kısa sürede (3-5 gün) sonuçlandırılmalıdır.

a. İndüksiyon tedavisi (fit hasta grubunda):

- İyi Risk grubunda:
 - Daunorubisin 60-90 mg/m² veya İdarubisin 12 mg/m² d1-3 + 100–200 mg/m² sitarabin sürekli infüzyon d1-d7
 - Daunorubisin 60 mg/m² d1-3+ Sitarabin 200 mg/m² sürekli infüzyon d1-7+ gemtuzumab ozogamisin (GO) 3 mg/m² (max 4,5 mg/doz) d1 veya d1, d4, d7 (CD33 eşiği net tanımlanmamıştır, ≥%1) (CBF-AML (inv16, t (8:21) olan grupta)
 - Genç hastalarda FLAG-İda+ GO tercih edilebilir (CD33+ AML'de): Fludarabin 30 mg/m² IV d2-6; sitarabin 1500-2000 mg/m² IV 3 saatte, fludarabin infüzyonundan 4 saat sonra başlanır, d2-6; idarubisin 8-10 mg/m² IV d2-4; G-CSF 5 mg/kg SC d1-5 + GO 3 mg/m² tek doz ilk siklusta.
- FLT3 ITD/TKD mutasyonlu AML orta-kötü risk grupta:
 - Daunorubisin 60mg/m²* d1-3 + Sitarabin 200 mg/m² sürekli infüzyon d1-7 + Midostaurin 50 mg 12 saatte bir PO d8-21
 - *FLT3 pozitif grupta FLT3 inhibitörü kullanılamıyorsa 90 mg/m² Daunorubisin tercih edilebilir.
 - Orta ve kötü risk grubunda:
 - Daunorubisin 60-90 mg/m² veya İdarubisin 12 mg/m² d1-3 + 100–200 mg/m² sitarabin sürekli infüzyon d1-d7
 - Daunorubisin 60 mg/m² d1-3+ Sitarabin 200 mg/m² sürekli infüzyon d1-7+ gemtuzumab ozogamisin 3 mg/m² (max 4,5 mg/doz) d1 veya d1, d4, d7 (CD33 eşiği net tanımlanmamıştır, ≥%1) (CD33 pozitif orta risk grubunda)
 - Fludarabin 30 mg/m² IV d2-6; sitarabin 1500-2000 mg/m² IV 3 saatte, fludarabin infüzyonundan 4 saat sonra başlanır, d2-6; idarubisin 8-10 mg/m² IV d2-4; G-CSF 5 mg/kg SC d1-5
- Sekonder veya Tedavi ilişkili AML(t-AML), Myelodisplazi ilişkili AML tedavisi:

CPX-351: 5:1 oranında sitarabin ve daunorubisinin lipozomal kapsülüne edilmiş formudur. Yan etkisi az, kemik iliğine penetrasyonu ve kalıcılığı daha iyidir. FDA tarafından yeni tanı tAML veya Myelodisplazi ilişkili AML'de onay almıştır.

- CPX-351 100 U/m² (daunorubisin 44 mg/sitarabin 100 mg) IV d1, 3, 5
- Daunorubisin 60-90 mg/m² veya İdarubisin 12 mg/m² d1-3 + 100–200 mg/m² sitarabin sürekli infüzyon d1-d7

b. Fit hastada hedefe yönelik Tedavi Yaklaşımları:

FLT3 inhibitörleri: FLT3 ITD %25, FLT3 TKD %10 oranında görülmektedir ve oldukça kötü prognoz ile ilişkilidir.

- Tip I inhibitörler (Midostaurin, Sunitinib, Lestaurtinib, Gilteritinib*, Crenolanib*) hem FLT3 TKD hem de ITD mutasyonlarını hedefler.

Midostaurin: İndüksiyon tedavisinde kemoterapilerle kombine kullanımda onayı var. Erken dönemde başlandığında etkinlik gösterilmiştir. Allojeneik kök hücre nakli sonrası midostaurin idamesinde OS avantajı elde edilememiştir. Relapsta etkili değildir.

- Tip II inhibitörler (Sorafenib, Ponatinib, Quizartinib*) yalnızca FLT3-ITD mutasyonunu hedefler.

*İkinci kuşak FLT3 inhibitörleri.

Gemtuzumab Ozagamisın: Kalikeamisin ile konjuge Anti CD33 monoklonal antikor. Özellikle CBF-AML grubunda genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda orta risk grubunda daha az da olsa sağkalım avantajı sağlamıştır.

*Karaciğer disfonksiyonu, venookluziv hastalık, uzamış trombositopeni, hemoraji açısından dikkat. Allojeneik kök hücre nakli planlanan hastalarda son doz GO ile nakil arasında 2 aylık bir periyod önerilmektedir ancak 8 hafta içerisinde GO verilmişse nakil ertelenmesi önerilmemektedir.

Venetoklaks: Oral BCL-2 inhibitörü. Her risk grubunda, her yaşta kullanılabilecek ve her protokole uyarlanabilecek etkin bir tedavidir.

c. Post-remisyon konsolidasyon tedavisi (fit):

İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği değerlendirmesi 14-21.günlerde yapılmalı, kemik iliğinde $\geq$ 5 blast varlığında ya ilk indüksiyon tekrarlanmalı ya da FLAG-İda gibi orta doz sitarabin içeren bir tedaviye geçilmelidir.

1 veya 2 indüksiyon sonrası TR/TRi (tam remisyon/tam remisyon inkomplet hematolojik iyileşme) elde edilmesi halinde konsolidasyon tedavisine geçilmelidir. 2 indüksiyon sonrası TR/TRi elde edilemedi ise refrakter hastalık tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

Kemik iliğinde İndüksiyon tedavisi sonrası hasta ELN risk grubu, indüksiyon tedavisine yanıtı, kalıntı hastalık varlığı ve kök hücre donör varlığına göre

değerlendirilmelidir. Allojeneik kök hücre nakli endikasyonu mevcut ise (bakınız AML'de nakil endikasyonları) konsolidasyon tedavi planı ona göre yapılmalıdır.

▪ İyi risk grubunda konsolidasyon tedavisi:

İyi risk grubunda indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edildi ise kemoterapi ile konsolide edilmelidir.

- 1000-1500 mg/m² Sitarabin IV (IDAC) 12 saatte bir d1, d3, d5 veya d1, d2, d3*
*Ardışık gün verilen hastalarda enfeksiyon riski daha düşük ve hematolojik iyileşme daha erken saptanmıştır.
- CBF-AML hastalarında 3 siklus orta doz sitarabin ile konsolidasyon önerilmektedir. GO 1 ve 2. konsolidasyona eklenmesi opsiyoneldir.
*2-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 3 saatte, 12 saatte bir, d1-3 veya d1, d3, d5 ±GO 3 mg/m² maksimum 2 siklus d1 eklenebilir.
- Otolog kök hücre nakli iyi veya orta risk grubunda kabul edilebilir MRD yanıtı elde edildi ise veya allojeneik kök hücre nakli endikasyonu var ancak uygun donör bulunamıyorsa post-remisyon tedavi olarak düşünülebilir.

▪ Orta-Kötü risk grubunda konsolidasyon tedavisi:

Kötü risk grubundaki ve orta risk grubundaki hastaların çoğunda (kabul edilebilir transplant ilişkili mortalite varlığı ve uygun donör varlığında) allojeneik kök hücre nakli önerilmektedir.

- Nakil açısından uygun değil ya da uygun donör yok ise;
3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 12 saatte bir 3 saatte, d1-3 veya d1, d3, d5
2-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 3 saatte inf, 12 saatte bir, d1-3. GO 3 mg/m² maksimum 2 siklus d1 eklenebilir. (Orta risk grubunda)
**Allojeneik kök hücre nakli planı olanlarda mümkünse GO 8 hafta öncesinden sonlandırılmalıdır.
- FLT3 mutasyonlu AML: 3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 12 saatte bir 3 saatte, d1-3 veya d1, d3, d5 ve Midostaurin 50 mg 12 saatte bir PO d8-d21 (tüm sikluslarda)
- CPX-351 ile indüksiyon tedavisi alanlarda allojeneik kök hücre nakli için uygun değil ya da uygun donör bulunamıyorsa CPX-351 ile 2 siklus konsolidasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir.

CPX-351 65 U/m² (daunorubisin 29 mg/sitarabin 65 mg) IV d1, 3

d. İndüksiyon tedavisi (kırılğan):

- Azasitidine 75 mg/m² SC/IV d1-7 (veya d1-5+ d8-9) ±Venetoklaks*:100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO günde 1, d3-28

- Desitabine 20 mg/m² IV d1-5 ±Venetoklaks*: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO günde 1, d3-28
 - Sitarabin 20 mg/m²/gün SC, d1-10 ±Venetoklaks*: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 PO
 - Düşük doz sitarabine 20mg/m²/gün SC, 12 saatte bir d1-10 28 günde 1
 - Düşük doz sitarabine 20mg SC, 12 saatte bir d1-10+ Glasdegib (Hedgehog sinyal yolağı inhibitörü) 100 mg PO d1–28
 - CPX-351 (Tedavi ilişkili AML ve Myelodisplazi ilişkili AML hastalarında)
 - Glasdegib (ileri yaş hastalarda)
 - Destek tedavi (Hidroksiüre, transfüzyon desteği)
- * Beraberinde güçlü CYP3A4 inhibitörü kullananlarda doz redüksiyonu yapılmalı: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (veya daha az) PO d 4-28

e. Postremisyon tedavisi (kırılğan):

İntensif tedaviler için uygun olmayan bu grupta venetoklaks tedavilerin ana kolonunu oluşturmaktadır. Beraberinde eklenen hipometile edici ilaçlar veya düşük doz sitarabin ile hem az toksisite (%3-7 mortalite) hem de yüksek etkinlik (CR/CRi %54-73) elde edilebilmektedir. Ancak bu tedavilerin ne kadar süre devam edilmesi hususunda netlik olmayıp ortak görüş hastalık progresyonuna veya tedavi intoleransa kadar devam edilmesidir. Venetoklaks hipometile edici ilaçlar (azasitidin veya desitabin) veya düşük doz sitarabin kombinasyon tedavileri sonrası allojeneik kök hücre nakli yapılabilen hastalarda bu tedavilerin güvenli, etkin ve nakil için köprü oluşturacak tedaviler olduğu da gösterilmiştir.

f. Unfit hastada hedefe yönelik Tedavi Yaklaşımları:

IDH1/2 mutasyonu olan grupta: IDH1/2 inhibitörü (Ivosidenib, Enasidenib) ± Hipometile edici ilaçlar±Venetoklaks

FLT3 mutasyonu olan grupta: FLT3 inhibitörü +Hipometile edici ilaçlar ±Venetoklaks

CD33 pozitif: Gemtuzumab ozogamisin 6 mg/m² d1 ve 3 mg/m² d 8.

İntensif tedavi (Fit hastalar için)	İndüksiyon	Konsolidasyon	İdame
AML, FLT3 +	Daunorubisin 60 mg/m² IV d1-3; or idarubisin 12 mg/m² IV d1-3; ve sitarabin 100-200 mg/m² /d sürekli infüzyon d1-7; ve midostaurin 50 mg 12 saatte bir PO d8-21 Re-indüksiyon: Tekrardan 3+7 veya yüksek doz sitarabin içeren rejimler (yanıt alınamayan hastalarda tercihen ikincisi)+ midostaurin	3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 12 saatte bir 3 saatlik inf d1-3 veya d1,d3,d5 ve midostaurin 50 mg 12 saatte bir d8-d21(tüm sikluslarda)	Midostaurin 50 mg 12 saatte bir PO d1-d28, 28 günlük sikluslar, toplam 12 siklus
AML FLT3 -	Daunorubisin 60 mg/m² IV d1-3, idarubicin 12 mg/m² IV d1-3, or mitoksantron 12 mg/m² IV d1-3;ve sitarabin100-200 mg/m² sürekli inf d1-7 Re-indüksiyon: Tekrardan 3+7 veya yüksek doz sitarabin içeren rejimler (yanıt alınamayan hastalarda tercihen ikincisi)	3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m²) 3 saatte inf, 12 saatte bir, d1-d3	Oral azasitidine 300 mg/gün PO d1-14, 4 haftada bir, hastalık progresyonuna kadar

Gemtuzumab ozogamisın (GO) (CD33 pozitif AML) iyi sitogenetik risk (veya orta) grubunda	Daunorubisin 60 mg/m ² IV d1-3 ve sitarabin 100-200 mg/m ² /sürekli inf d1-7; + GO 3 mg/m ² (max 4.5 mg) IV, d1, 4, 7 veya d1. Re-indüksiyon: daunorubisin 60 mg/m ² IV d1-2 ve sitarabin 1000 mg/m ² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m ²) 3 saatte inf, 12 saatte bir d1-d3, GO eklemeyen	2-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (>60 yaş 500-1000 mg/m ²) 3 saatte inf, 12 saatte bir, d1-3. GO 3 mg/m ² maksimum 2 siklus d1 eklenebilir. *Allojeneik kök hücre nakli planı olanlarda mümkünse GO 8 hafta öncesinden sonlandırılmalı.	
CPX-351, t-AML veya myelodisplazi ilişkili AML hastalarında	CPX-351 100 U/m ² (daunorubisin 44 mg/sitarabin 100 mg) IV d1, 3, 5 Re-indüksiyon: CPX-351 100 U/m ² IV d1, 3	1-2 siklus CPX-351 65 U/m ² (daunorubisin 29 mg/sitarabin 65 mg) IV d1, 3	
İntensif tedavi için uygun olmayan (Unfit)	İndüksiyon	Konsolidasyon/İdame	
Azasitidine veya desitabine + venetoklaks	Azasitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatif olarak d1-5+ d8-9) veya desitabine 20 mg/m ² IV d1-5; venetoklaks doz arttırılarak: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO günde 1, d3-28 Beraberinde güçlü CYP3A4 inhibitörü kullananlarda doz redüksiyonu yapılmalı:	Hastalık progresyonuna veya intoleransına kadar	

	: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (veya daha az) PO d 4-28	
Düşük doz sitarabin+ venetoklaks	Sitarabin 20 mg/m2/gün SC , d1-10; venetoklaks doz arttırımı ile: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 PO Beraberinde güçlü CYP3A4 inhibitörü kullananlarda doz redüksiyonu yapılmalı: : 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (veya daha az) PO d4-28	Hastalık progresyonuna veya intoleransına kadar

KAYNAKLAR

1. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., ... & Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: Acute myeloid leukemia, version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411> Accessed 14 June 2022.
3. Heuser, M., Ofran, Y., Boissel, N., Mauri, S. B., Craddock, C., Janssen, J., ... & Buske, C. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 31(6), 697-712.
4. Daver, N., Wei, A. H., Pollyea, D. A., Fathi, A. T., Vyas, P., & DiNardo, C. D. (2020). New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: The next chapter. Blood cancer journal, 10(10), 1-12.
5. Voso, M. T., Larson, R. A., Jones, D., Marcucci, G., Prior, T., Krauter, J., ... & Lo-Coco, F. (2020). Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. Blood advances, 4(19), 4945-4954.
6. DiNardo, C. D., Jonas, B. A., Pullarkat, V., Thirman, M. J., Garcia, J. S., Wei, A. H., ... & Pratz, K. W. (2020). Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 383(7), 617-629.

7. Wei, A. H., Montesinos, P., Ivanov, V., DiNardo, C. D., Novak, J., Laribi, K., ... & Panayiotidis, P. (2020). Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*, 135(24), 2137-2145.
8. Lee, J. H., Kim, H., Joo, Y. D., Lee, W. S., Bae, S. H., Zang, D. Y., ... & Cooperative Study Group A for Hematology. (2017). Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 35(24), 2754-2763.
9. Lancet, J. E., Uy, G. L., Cortes, J. E., Newell, L. F., Lin, T. L., Ritchie, E. K., ... & Medeiros, B. C. (2018). CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 36(26), 2684.
10. Burnett, A. K., Russell, N. H., Hills, R. K., Hunter, A. E., Kjeldsen, L., Yin, J., ... & Milligan, D. (2013). Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology*, 31(27), 3360-3368.
11. DiNardo, C. D. et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 19, 216–228 (2018).
12. Wei, A. H. et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J. Clin. Oncol*. 37, 1277–1284 (2019).
13. Lambert, J., Pautas, C., Terré, C., Raffoux, E., Turlure, P., Caillot, D., ... & Castaigne, S. (2019). Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*, 104(1), 113.
14. Jaramillo, S., Benner, A., Krauter, J., Martin, H., Kindler, T., Bentz, M., ... & Schlenk, R. F. (2017). Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood cancer journal*, 7(5), e564-e564.
15. Cortes, J. E., Heidel, F. H., Heuser, M., Fiedler, W., Smith, B. D., Robak, T., ... & Chan, G. (2016). A phase 2 randomized study of low dose Ara-C with or without glasdegib (PF-04449913) in untreated patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 128(22), 99.

g. Relaps/Refrakter Akut Myeloid Lösemi Tedavisi:

Relaps hastalık kemik iliğinde $\geq 5\%$ lösemik blastların varlığı, periferik kanda 1 hafta ara ile en az iki örnekte lösemik blastların tekrardan gözlenmesi veya yeni gelişen ekstramedüller hastalık olarak tanımlanmaktadır. Refrakter hastalık ise hedeflenen sonlanım noktasına ulaşamamak, örneğin 2 siklus intensif tedavi sonrası veya

düşük yoğunluklu tedavi alan hastalarda 180 gün sonra istenilen yanıt elde edilememesidir. Akut myeloid lösemili hastalarda tam remisyon elde edilse de %50-70 nüks ile sonuçlanmaktadır. Ve yeni tedaviler ışığında halen toplam sağkalım %10 civarındadır. Relaps/Refrakter hastalar mümkünse var olan klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Bu grupta en etkili tedavi allojeneik kök hücre naklidir. Hastalık kontrolü için en az toksik ve en etkin tedavi planlanmalı, hastanın performansını bozmadan hedef nakle yönlendirmek olmalıdır.

Relaps/refrakter hasta grubunda klonal evölüsyon göz önünde bulundurulmalı ve tanı anında var olmayan ancak takibinde ortaya çıkabilen hedeflenebilir kurtarma tedavileri için moleküler değerlendirme mutlaka tekrardan yapılmalıdır (IDH1/IDH2, FLT3 mutasyonları gibi).

Relaps/Refrakter hastalarda hastalıksız sağkalım <6-12 ay olanlarda, tanı anında iyi risk grubunda olmayanlarda, >45-55 yaş grubunda veya nakil öyküsü olanlarda toplam sağkalım düşüktür. Hastalar öncelikle intensif kemoterapi ve allojeneik kök hücre nakli açısından uygun olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Fit hasta grubunda önerilen tedavi kurtarma kemoterapisi sonrası allojeneik kök hücre naklidir. Tedavi seçimi hedeflenebilir mutasyon varlığı, fitlik durumu, önceden aldığı tedaviler, tedavilere yanıt süresi ve hastanın tercihinine göre planlanmalıdır. Eğer hastanın kardeş veya akraba dışı uygun donörü yok ise hızlıca haploidentik veya kord kanı donörü değerlendirilmelidir.

Hedefe yönelik tedaviler:

Relaps/Refrakter AML FLT3-ITD mutasyonu olanlarda:

-Gilteritinib*

-Quizartinib*/**

*Farklılaşma sendromu, Posterior reversibl ensefalopati (PRES), Karaciğer enzimlerinde yükselme, Pankreatit, **QT uzama, Kreatin Fosfokinaz (CPK) takibi açısından dikkat.

Relaps/Refrakter AML FLT3-TKD mutasyonu olanlarda:

-Gilteritinib

Relaps/Refrakter AML IDH1 mutasyonu olanlarda:

-Ivosidenib

* Farklılaşma sendromu, QT uzaması açısından dikkat.

Relaps/Refrakter AML IDH1 mutasyonu olanlarda:

-Enasidenib

* Farklılaşma sendromu, indirekt hiperbilirubinemi açısından dikkat.

Relaps/Refrakter AML CD33 pozitif olanlarda:

-Gemtuzumab Ozagamisin

*Venookluziv hastalık gelişimi açısından dikkat.

İntensif Tedaviler için uygun olan grupta:

-FLAG±İda (Fludarabin+Sitarabin+G-CSF±İdarubisin)

-FLAG+İda+Venetoklaks

-CLIA+Venetoklaks

-CLAG±M/ CLIA (Kladribin+Sitarabin+G-CSF±Mitoksantron veya İdrarubisin)

-HİDAC (Önceden almadı ise) ±(İdarubisin veya Mitoksantron veya Daunorubisin)

-MEC/EC (Etoposit+Sitarabin±Mitoksantron)

-Klofarabin±Sitarabin±idarubisin

Düşük Yoğunluklu Tedaviler:

-Hipometile edici ilaçlar (Azasitidin veya Desitabin)

-Düşük doz Sitarabin

-Venetoklaks±Hipometile edici ilaçlar/Düşük doz Sitarabin

Relaps/Refrakter hastalarda gelişmekte olan immün yaklaşımlar:

-Antikor ilaç konjugatları: (CD33, CD123, CLL1)

-Adaptif immün tedaviler:

1.Bispesifik antikorlar (T hücre ve AML antijeni) (CD3xCD123.....)

2.İmmün kontrol noktası inhibitörleri (Nivolumab, İpilimumab, Magrolimab*, Sabatolimab)

*Magrolimab (anti-CD47): TP53 mutasyonlu AML oldukça kötü prognoza sahip olup faz 1b çalışması devam etmekte olan magrolimab yanıtları umut verici görünmektedir.

3.CAR-T Hücre

Kurtarma Tedavileri (İntensif tedavi için uygun)	
Gilteritinib (FLT3 + AML)	Gilteritinib 120 mg p.o, günde 1 kez, d1-d28, 4 haftada bir, hastalık progresyonuna kadar
Orta doz ARA-C (Sitarabin) (±Antrasiklin)±	Sitarabin 1000-1500 mg/m ² IV 3 saatte, 12 saatte bir, d1-3 (500-1000 mg/m ² ≥ 60 yaş); ± daunorubisin 60 mg/m ² IV d1-3; idarubisin 8-10 mg/m ² IV d3-5; veya mitoksantron 8-10 mg/m ² IV d1-3
FLAG-İDA*	Fludarabin 30 mg/m ² IV d2-6; sitarabin 1500-2000 mg/m ² IV 3 saatte, fludarabin infüzyonundan 4 saat sonra başlanır, d2-6; idarubisin 8-10 mg/m ² IV d2-4; G-CSF 5 mg/kg SC d1-5 ≥60 yaş hastalarda doz kısıtlaması düşünülmelidir: fludarabin 20 mg/m ² ; sitarabin 500-1000 mg/m ² ; idarubicin 8 mg/m ²
MEC	Mitoksantron 8 mg/m ² IV d1-5; etoposit 100 mg/m ² IV d1-5; sitarabin 1000 mg/m ² IV d1-5
CLAG-M	Kladribin 5 mg/m ² IV/S.C d1-5; sitarabin 2000 mg/m ² IV d1-5 (kladribin infüzyonundan 2 saat sonra başlanır);

	Mitoksantron 10 mg/m ² IV d1–3; G-CSF 300 mg SC d0–5
CLIA	Kladribin 5 mg/m ² IV/SC d1-5; sitarabin 1000-1500 mg/m ² IV d1-5 ve idarubisin 10 mg/m ² IV d1-3.
Gemtuzumab Ozogamisin (GO)	GO 3 mg/m ² d1, d4, d7
Kurtarma tedavileri (İntensif tedavi için uygun olmayan)	
Gilteritinib (FLT3+ AML)	120 mg PO günde 1 kez, d1-28, 4 haftada bir, hastalık progresyonuna kadar
Ivosidenib (IDH1+ AML)	500 mg PO günde 1 kez, d1-28, 4 haftada 1, hastalık progresyonuna kadar
Enasidenib (IDH2 +AML)	100 mg PO günde 1 kez, d1-28, 4 haftada 1, hastalık progresyonuna kadar

‡ Yüksek dozlarda ARA-C içeren rejimler genellikle '3+7' indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalar için en iyi seçenektir. Tek ilaç orta doz ARA-C, yüksek doz ARA-C konsolidasyonu sonrasında ilk 6 ay içerisinde nüks eden hastalarda kullanılmamalıdır.

* Idarubisin mitoksantron 10 mg/m² IV d2-4 ile değiştirilebilir (FLAG-MITO); veya amsakrin 100 mg/m² IV d2-4 (FLAG-AMSA).

KAYNAKLAR

1. DeWolf, S., & Tallman, M. S. (2020). How I treat relapsed or refractory AML. Blood, 136(9), 1023-1032.
2. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., ... & Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 140(12), 1345-1377.
3. Heuser, M., Ofran, Y., Boissel, N., Mauri, S. B., Craddock, C., Janssen, J., ... & Buske, C. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 31(6), 697-712.
4. Kantarjian, H., Kadia, T., DiNardo, C., Daver, N., Borthakur, G., Jabbour, E., ... & Ravandi, F. (2021). Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. Blood cancer journal, 11(2), 1-25.

5. Breems, D. A., Van Putten, W. L., Huijgens, P. C., Ossenkoppele, G. J., Verhoef, G. E., Verdonck, L. F., ... & Löwenberg, B. (2005). Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 23(9), 1969-1978.
6. Perl, A. E. G. M., Martinelli, G., Cortes, J., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S., ... & Levis, M. (2019). S876 Gilteritinib Significantly Prolongs Overall Survival In Patients With Flt3-Mutated (Flt3mut+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (Aml): Results From The Phase 3 Admiral Trial. *Hemasphere*, 3(S1), 392-393.
7. DiNardo, C. D., Stein, E. M., de Botton, S., Roboz, G. J., Altman, J. K., Mims, A. S., ... & Kantarjian, H. M. (2018). Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 2386-2398.
8. Taksin, A. L., Legrand, O., Raffoux, E., De Revel, T., Thomas, X., Contentin, N., ... & Castaigne, S. (2007). High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*, 21(1), 66-71.
9. Estey, E. H. (2020). Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 95(11), 1368-1398.
10. Stubbins, R. J., Francis, A., Kuchenbauer, F., & Sanford, D. (2022). Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current Oncology*, 29(9), 6245-6259.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: Acute myeloid leukemia, version 2.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411> Accessed 14 June 2022.
12. Cortes, J. E., Khaled, S., Martinelli, G., Perl, A. E., Ganguly, S., Russell, N., ... & Levis, M. J. (2019). Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 20(7), 984-997.
13. Gallazzi, M., Ucciero, M. A. M., Faraci, D. G., Mahmoud, A. M., Al Essa, W., Gaidano, G., ... & Crisà, E. (2022). New frontiers in monoclonal antibodies for the targeted therapy of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7542.
14. Reville, P. K., Kantarjian, H. M., Borthakur, G., Yilmaz, M., Montalban-Bravo, G., DiNardo, C. D., ... & Kadia, T. M. (2020). Cladribine, idarubicin, cytarabine (ara-C), and venetoclax in treating patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 136, 7-9.

h. Akut Myeloid Lösemide Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Akut myeloid lösemi allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin en sık endikasyonlarından biridir. Non myeloablatif ve azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri, enfeksiyon tedavisi ve kontrolündeki gelişmeler ile allojeneik kök hücre nakli deneyimli merkezlerde üst yaş sınırı tanımından bağımsız hastanın fit/unfit durumu, biyolojik dinçlik, komorbidite skorlamaları ile yapılabilir hale gelmiştir. Akut myeloid lösemide intensif kemoterapi ile tam remisyon elde etme oranı yüksek olduğu kadar tek başına tedavi ile birçoğunun kaderi nüks ile sonuçlanmaktadır. Artan genetik çalışmalar ve hastalığın değerlendirilmesindeki minimal rezidüel hastalık teknolojileri ile hangi hastaların nakilden daha fazla fayda göreceği bireyselleştirilebilmektedir. Birinci remisyonda nakil kararı dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli nükse bırakıldığında intensif kemoterapilerin beraberinde gelen enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle tam remisyon 2'de hastanın performansı nakil için uygun olmayabilmektedir.

Akut myeloid lösemi tedavisine başlamadan önce mutlaka HLA doku grubu bakılmalı ve birinci remisyonda allojeneik kök hücre nakli kararı hastalığın sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerine göre risk/yarar oranına (non relaps mortalite ve relaps riski gibi), indüksiyon tedavisine yanıtına, hasta- verici ve transplant özelliklerine dayanmalıdır. Relaps riski tahmini >%35-40 (kabul edilebilir seviyenin üstünde olanlarda) olduğu düşünülen durumlarda allojeneik kök hücre nakli düşünülmelidir.

Birinci tam remisyonda riske dayalı yaklaşımda aynı zamanda tedavi ilişkili mortalite de bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hematopoetik komorbidite indeksi (HCT-CI), hastalık risk indeksi, hastanın biyolojik ve sosyolojik durumu/ailesel destek durumu nakil kararı verirken değerlendirilmesi gerekmektedir. Rehberler rutin endikasyonları belirlerler ancak nakil kararı verirken en az endikasyon kadar hasta ilişkili faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hematopoetik komorbidite indeksi hastalıktan bağımsız transplant sonrası ilk 100 gündeki non relaps mortaliteyi (NRM) öngörebilmek için hastanın komorbiditelerini tek bir skorda toplar. Hastalık risk indeksi ise hastanın komorbiditelerinden bağımsız hastalık evresi ve sitogenetiğe dayalı transplant sonrası nüks riskini tahmin eder. Modifiye EBMT risk skoru hem hasta hem de hastalık risk faktörlerini birleştirmekte ve böylece NRM veya relaps riskinden ziyade OS tahmin edebilmektedir.

AML'de allojeneik kök hücre nakil endikasyonları:

1. ELN sınıflamasına göre orta ve yüksek risk grubu

- İyi risk grubundaki hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası minimal rezidüel hastalık varlığı dışında tam remisyon 1'de allojeneik kök hücre nakli önerilmemektedir. Post-remisyon tedavisi kemoterapi/otolog kök hücre nakli önerilmektedir.
- Yüksek risk grubunda olan ve orta risk grubundaki hastaların çoğunda (kabul edilebilir transplant ilişkili mortalite varlığında) allojeneik kök hücre nakli

önerilmektedir. (HLA uyumlu kardeş, MUD, umbilikal kord kanı veya haploidentik donörlerden)

2. Başlangıç tedavisi sonrası minimal rezidüel hastalığın devamı (Risk grubundan bağımsız)

- İyi risk grubundaki hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası minimal rezidüel hastalık varlığında (kabul edilebilir tedavi ilişkili mortalite riski varlığında) tam uyumlu kardeş veya 10/10 uyumlu MUD donörden nakil önerilmektedir.
- Düşük seviyelerde CBF füzyon gen transkriptleri tedavi bitiminden sonra sağkalımı etkilemeden varlığını sürdürebilir. Ancak 2 siklus kemoterapi sonrası CBF füzyon gen transkriptinde 3 log 'lük bir azalma sağlanamazsa bu durum yüksek relaps riski ile ilişkilidir. Bu hastalar allojeneik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir.
- NPM1 mutasyonlu AML'li genç erişkinlerde 2 siklus kemoterapi sonrası periferik kanda RQ-PCR ile bakılan MRD pozitif ise yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğundan allojeneik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir.

3. Primer Refrakter AML

Primer refrakter hastalığı olanlarda allojeneik kök hücre nakli tek küratif tedavidir.

4. MDS veya tedavi ilişkili/sekonder AML

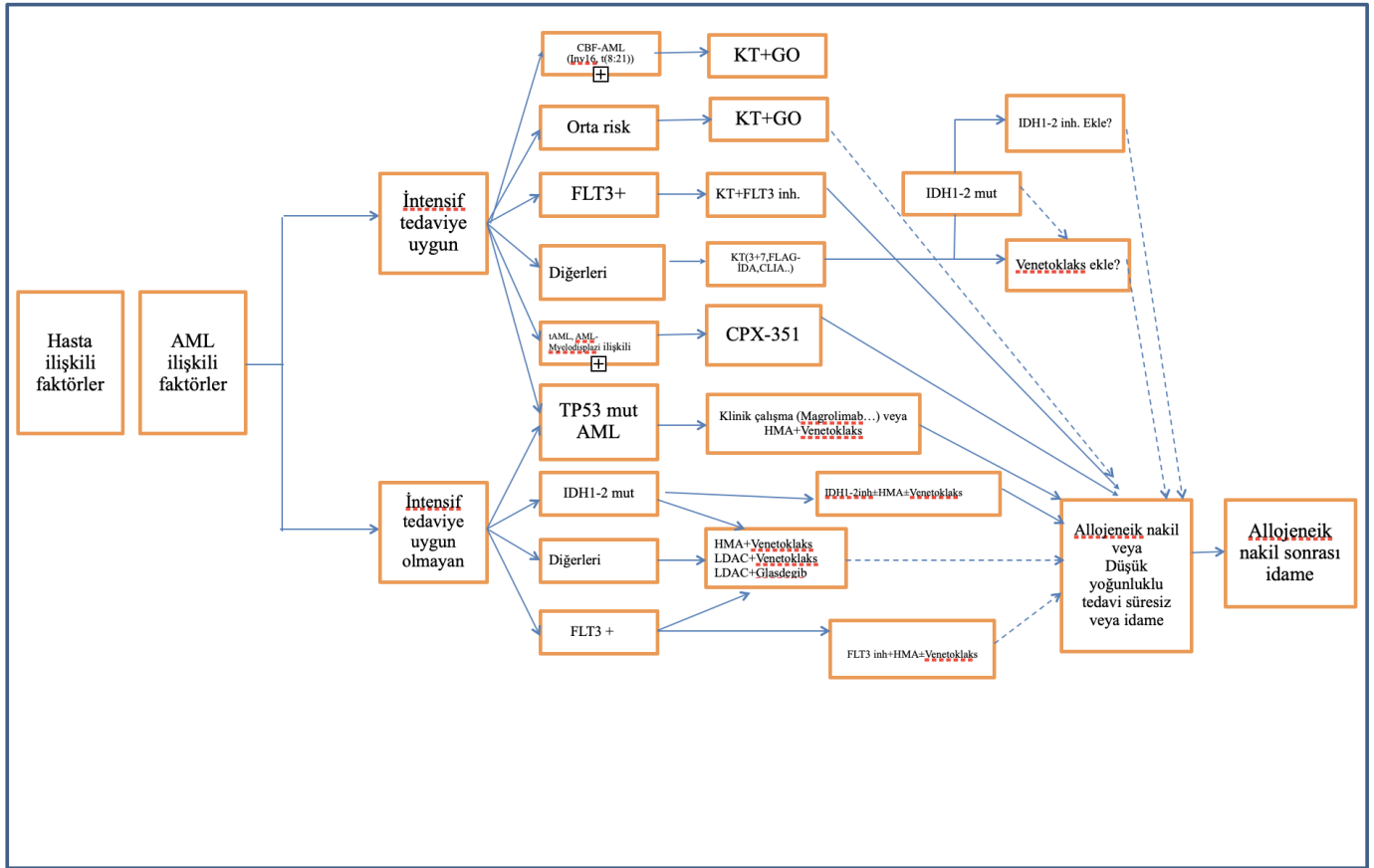
5. Hiperlökositoz (Farklı veriler olmakla birlikte hiperlökositoz toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından bağımsız kötü prognostik bir risk faktörüdür. Ve allojeneik kök hücre nakline yönlendirme konusunda yardımcıdır.)

KAYNAKLAR

1. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., ... & Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(12), 1345-1377.
2. Snowden, J. A., Sánchez-Ortega, I., Corbacioglu, S., Basak, G. W., Chabannon, C., de la Camara, R., ... & Kröger, N. (2022). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation*, 1-23.
3. Tien, F. M., Hou, H. A., Tsai, C. H., Tang, J. L., Chen, C. Y., Kuo, Y. Y., ... & Tien, H. F. (2018). Hyperleukocytosis is associated with distinct genetic alterations and is an independent poor-risk factor in de novo acute myeloid leukemia patients. *European journal of haematology*, 101(1), 86-94.
4. Balsat, M., Renneville, A., Thomas, X., de Botton, S., Caillot, D., Marceau, A., ... & Boissel, N. (2017). Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: a study by the Acute Leukemia French Association Group. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 185-193.

5. Freeman, S. D., Hills, R. K., Virgo, P., Khan, N., Couzens, S., Dillon, R., ... & Russell, N. H. (2018). Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations. Journal of Clinical Oncology, 36(15), 1486-1497.

Tablo. Akut Myeloid Lösemi Tedavi algoritması



7. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Yanıt kriterleri

Yanıt tipi	Tanım
Tam yanıt	Kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; • Mutlak nötrofil sayısının $\geq 1000/\text{ml}$ olması • Trombosit sayısının $\geq 100.000/\text{ml}$ olması
Kısmi hematolojik toparlanma ile tam yanıt	Kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; • Mutlak nötrofil sayısının $\geq 500/\text{ml}$ olması • Trombosit sayısının $\geq 50.000/\text{ml}$ olması
Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile tam yanıt	Kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; • Mutlak nötrofil sayısının $< 1000/\text{ml}$ olması • Trombosit sayısının $< 100.000/\text{ml}$ olması
Morfolojik lösemisiz durum	Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması
Kısmi yanıt	Tam yanıtta tüm hematolojik ölçütler mevcut olmakla birlikte kemik iliği aspirasyonundaki blast oranının %5-25 olması veya başlangıçtaki blast oranının en az %50 azalması
Cevapsızlık durumu	Yanıt değerlendirmesi yapılan ancak yukarıdaki yanıt kriterlerini karşılamayan durumlar

Yanıt değerlendirmesi yapılamayan	Yanıt için değerlendirilemeyenler ve yeterli bir kemik iliği yanıtı değerlendirmesi olmayan hastaları içerir. Bu kategori, erken ölüm veya değerlendirmeyi engelleyen teknik olarak yetersiz kemik iliği numunesi olan hastaları içerir.
Dirençli hastalık	2 kr yoğun indüksiyon tedavisi sonrası veya daha az yoğun tedaviye başladıktan 180 gün sonra tam yanıt elde edilememiş durum
Nüks hastalık	Tam yanıt sonrası en az bir hafta arayla en az 2 periferik kan örneğinde yeniden blast görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast yüzdesinin %5 üzerine çıkması veya ekstramedüller hastalık gelişimi
Yanıt tipi (MRD değerlendirmesini içeriyorsa)	
MRD olmadan tam yanıt	qPCR veya çok parametrelili akış sitometrisi tarafından bir genetik işaretleyici için tanımlanmış bir eşiğin altında MRD ile tam yanıt. MRD'siz yanıt, en az 4 hafta arayla bir sonraki değerlendirme ile teyit edilmelidir. MRD'siz yanıt tarihi, MRD'nin tanımlanan eşiğin altında olduğu ilk tarihtir.
MRD nüksü (MRD olmadan tam yanıtta sonra)	1.Yöntemden bağımsız olarak MRD negatifliğinden MRD pozitifliğine dönüşüm 2. qPCR ile herhangi iki pozitif numune arasında MRD kopya sayılarında ≥ 1 logluk artış 1. veya 2. sonucu, aynı doku kaynağından ardışık ikinci bir örnekten hızla doğrulanmalıdır.

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD)

MRD (minimal rezidüel hastalık), görünüşte başarılı remisyon indüksiyon tedavisinden kurtulan, sitomorfolojik belirleme sınırının altında kalan ve hastalığın nüksetmesinden sorumlu olan lösemi hücrelerini ifade eder. AML'deki MRD değerlendirmesi; daha derin bir remisyon durumu oluşturmak için nicel bir metodoloji sağlamak, remisyon sonrası nüks açısından risk değerlendirmesi yapmak ve yaklaşan nüksü belirlemeyip erken müdahaleyi mümkün kılmak için için kullanılmaktadır [1]. Günümüzde en sık kullanılan iki yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile değerlendirilen moleküler MRD (Mol-MRD) ve çok parametrelili akış sitometrisi tabanlı MRD (MFC-MRD)'dir. Ayrıca yeni nesil dizileme yöntemi ve dPCR gibi teknikler de geliştirilmektedir [1].

Çok parametrelili akış sitometrisi

Çok parametrelili akış sitometrisi, AML hastalarının %90'ından fazlasında neoplastik hücrelerdeki immünofenotipik anormallikleri saptayabilir. Mevcut hassasiyeti $1:10^4$ ile $1:10^5$ arasında bir seviyeye ulaşabilir. MRD'yi akış sitometrisi yoluyla değerlendirmek için geliştirilen 2 ana yaklaşım mevcuttur. Bunlardan biri lösemi ile ilişkili immün fenotip (LAIP) yaklaşımı, diğeri normalden farklı yaklaşımıdır (DfN).

LAIP yaklaşımı, tanı sırasında LAIP'leri tanımlar ve sonraki örneklerde bunları izler. Normalden farklı yaklaşımında ise test için herhangi bir ön numune olmasa bile MRD'yi, belirli olgunlaşma durumlarında belirli hücre soylarında bulunan normal antijen ekspresyon modellerinden sapma gösteren bir hücre popülasyonu olarak tanımlar[2].

Moleküler MRD

qPCR ve dPCR dahil olmak üzere kullanılan teknik, en az 10^{-3} 'lük bir saptama sınırına ulaşmalıdır. Periferik kan ya da kemik iliği kullanılabilir, ancak kemik iliğinde duyarlılık daha yüksektir. qPCR izlemi için uygun lösemi ilişkili anormallikler mutasyona uğramış NPM1, CBFβ::MYH11, RUNX1:RUNX1T1, KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214 ve BCR::ABL1 gen füzyonları ve WT1 ifadesidir[3].

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RPJB, The Journal of the American Society of Hematology: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. 2022, 140:1345-1377.
2. Wood BLJCPiC: Acute myeloid leukemia minimal residual disease detection: The difference from normal approach. 2020, 93:e73.
3. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, Erpelinck-Verschueren CA, Gradowska PL, Meijer R, Cloos JJNEJoM: Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. 2018, 378:1189-1199.

8. Destek Tedavisi

a. Transfüzyon

Eritrosit ve trombosit transfüzyonları için allosensitizasyon ve sitomegalovirüs geçişini önlemek için lökositden arındırılmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Tüm akut lösemi hastalarına eritrosit ve trombosit süspansiyonları mutlaka ışınlanarak verilmelidir.

Transfüzyon için eşik değerde hasta temelli değerlendirme yapılmalıdır. Genel olarak Hb için 7- 8 gr/dl, trombosit için 10.000/ μ L sınır değer kabul edilebilir. Kanama varlığında trombosit düzeyinden bağımsız replasman yapılabilir. Sepsis , dissemine intravasküler koagulasyon, akciğer enfeksiyonu, kanama gibi durumlarda transfüzyon eşiği daha yüksek tutulabilir.

b. G-CSF

AML de remisyon indüksiyon tedavisinde rutin olarak büyüme faktörü (G-CSF) profilaksisi önerilmez. Yanıt değerlendirmesini karmaşıklştırabileceği ve farklılaşma sendromu riskini artırabileceği için akut promyelositik lösemi(APL) hastalarında da indüksiyon sırasında G-CSF önerilmez. AML(APL olmayan)'de septik ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyonu olan hastalarda nötropeni süresini kısaltmak amacıyla indüksiyon sırasında büyüme faktörleri uygulanabilir. FLAG gibi bazı kemoterapi rejimleri, rejime G-CSF'yi dahil etmektedir. Ancak büyüme faktörlerinin kullanımı kemik iliği aspirasyon sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle remisyon durumunu değerlendirmek için planlanmış bir kemik iliği örneğinden en az bir hafta önce G-CSF'in kesilmesi tavsiye edilir.

Konsolidasyon sırasında kullanıldığında büyüme faktörlerinin uzun vadeli sonuç üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi olup olmadığına dair net bir kanıt yoktur. Büyüme faktörleri, postremisyon tedavisinde destek tedavinin bir parçası olarak uygulanabilir.

c. AML enfeksiyonlara yönelik profilaksi

Enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için, öncelikli olarak kurumsal bulaşıcı organizmalar ve bunların ilaca direnç modelleri dikkate alınmalıdır. Yüksek enfeksiyon riski altındaki hastalarda ; AML indüksiyon , konsolidasyon ve idame tedavileri alan hastalarda bakteriel enfeksiyonlar için nötropeni süresince florokinolon profilaksisi verilmelidir.

AML'de antiviral profilaksi aktif tedavi sırasında nötropeni periodlarında verilmelidir. Herpes Simplex Virüs(HSV)'e karşı antiviral profilaksi, akut lösemi için kemoterapi(indüksiyon veya konsolidasyon) alan HSV-seropozitif hastalarda nötropeni döneminde ve nötropeni sonuna kadar ve immünosupresyon derecesine bağlı olarak allojeneik ve otolog kök hücre alıcılarında daha uzun süre tavsiye edilir. Asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir, HSV profilaksisi için ilk tercih edilen ajanlardır. Foscarnet tipik olarak dirençli HSV enfeksiyonu olan hastalar için ayrılmıştır.

Pneumocystis jiroveci (PCP)'ye karşı profilaksi (trimetoprim-sülfametaksazol) AKHN alıcılarında en az 6 ay boyunca ve immunsupresif tedavi alırken kullanılması önerilmektedir.

d. Antifungal profilaksi

Ardışık miyelosüpresif kemoterapi siklusları (sitarabin , antrasiklin vb.) geçiren AML hastalarında, invaziv fungal enfeksiyon (IFI) gelişimi için ileri yaş, uzun süreli ve derin nötropeni , pürin analogları (fludarabin vb.), kalıcı kateterlerin varlığı, mukozit ve bireysel genetik yatkınlıklar gibi birçok risk faktörü vardır.

AML de indüksiyon ve reindüksiyon tedavisi alan hastalarda posakanazol (3*200mg oral süspansiyon veya 1*300mg tablet 12 saat arayla yükleme dozu sonrası 1*300mg/gün) profilaksisi önerilmektedir. Nötropeni düzelene kadar antifungal profilaksiye devam edilmelidir. Konsolidasyon tedavisi , otolog kök hücre nakli (OKHN), allojeneik kök hücre nakli (AKHN) süresince nötropeni dönemlerinde flukanazol veya ekinokandin profilaksisi önerilmektedir. AKHN sonrası +75.güne

kadar antifungal profilaksinin devamı önerilmektedir. Graft versus host hastalığı (GVHD) nedeniyle yoğun immunsupresif tedavi alan hastalarda da tedavi süresince posakanazol profilaksisi önerilmektedir.

e. AML de yeni ajanlar için profilaksi önerileri

İnotuzumab ozagamisın ; enfeksiyon riskini artırmadığı için spesifik bir antimikrobiai profilaksi gerekmez.

Gemtuzumab ozagamisın(GO) ; AML'de, kombinasyon halinde veya nüks için yüksek dozda verildiğinde standart profilaksi uygulamaları yeterlidir. Monoterapi olarak verildiğinde sistemik profilaksi önerilmemektedir.

İvosidenib, enasidenib , gilteritinib için monoterapide profilaksi gerekmez.

Midostaurin 3+7 ile kombinasyon halinde veya monoterapi olarak verildiğinde standard profilaksi önerileri geçerlidir. Midostaurin-azol ilaç etkileşimi açısından dikkat edilmelidir.

Quizartinib , glasdegib; kombinasyon halinde verildiğinde AML standart profilaksi önerileri geçerlidir.

Venetoklaks ve HMA kombinasyonu yoğun kemoterapi ile benzer nötropeni / nötropenik ateş / enfeksiyon oranlarına sahip olduğundan AML tedavisindeki standard profilaksi önerileri geçerlidir. Posakonazol + venetoklaks birlikte kullanımında venetoklaksın %75 oranında doz azaltılması önerilmektedir.

f. Demir Şelasyonu

Aşırı demir yüklenmesi akut lösemi hastalarında yaygın bir komplikasyondur ve bu olasılık tüm kök hücre nakli alıcılarında düşünülmelidir. Hematolojik hastalıkları olan hastalarda aşırı demir yüklenmesinin en yaygın nedeni, bir ünite eritrosit transfüzyonu ile yaklaşık 200 mg demir alımına neden olan çoklu transfüzyonlardır. Akut lösemi nedeniyle tedavi alan hastalarda özellikle transfüzyonlarla ilişkili artan demir seviyeleri, kalp ve karaciğer gibi organlarda birikebilir ve toksik etkilere neden olabilir. Akut lösemi ve aşırı demir yüklenmesi vakalarında transplantasyon sonrası fungal enfeksiyonu riski ve transplantasyona bağlı mortalite ve morbiditede artış olduğu gösterilmiştir. Transfüzyonel aşırı demir yükü aynı zamanda nakil sonrası dönemde enfeksiyon, veno-oklüziv hastalık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu riskini de artırmaktadır. Mevcut veriler, demir yükünün kök hücre nakli sonrasında

takiben nonrelaps mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHD) riskini de artırabileceğini ortaya koymuştur .

Aşırı demir yüklenmesinden şüphelenildiğinde, tarama testi olarak plazma ferritin ve transferrin saturasyonu ölçülür . Genel olarak aşırı demir yükünün saptanması için serum ferritin düzeyi eşiği 1000 µg/L olarak kabul edilir. Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) veya biyopsi ile serum demir konsantrasyonu bakılması da tanıda kullanılabilir.

Tedavide flebotomi ve/veya demir şelasyon tedavisinin başlatılması, hastaların uç organ toksisitelerinden korunmasını sağlamaktadır. Anemisi olmayan hastalarda flebotomi tercih edilirken, anemik hastalarda şelasyon tedavisi tercih edilir. Ayrıca lösemi vakalarında aşırı demir yükünün nakille ilişkili mortalite ve genel sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle, nakil öncesi şelasyon tedavileri, nakil hazırlık aşamasının bir parçası olarak görülmelidir. Literatürde HKHN adaylarında aşırı demir yükünün ne zaman veya nasıl tedavi edileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Aşırı demir yükünün yönetimi, devam eden eritrosit transfüzyon tedavisi ihtiyacı, demir şelasyon tedavisini tolere etme durumu, maliyet etkinliği veya vücut demir depolarını azaltma aciliyeti gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Rutin bir flebotomi programında haftada bir veya iki kez yaklaşık 250 mg demir atılır. Serum ferritin düzeyi <500 ng/mL olana kadar flebotomiler 1-2 haftada bir tekrarlanıp, transaminazların ve serum ferritin düzeylerinin normalleşmesinden sonra bırakılır. Tekrar birikimi önlemek için her 3-6 ayda bir idame flebotomi önerilir. Flebotomi daha iyi uyum, daha az yan etki ve daha düşük maliyet avantajına sahip olsa da etkinliği sınırlıdır.

Deferoksamin, subkutan pompa ile 8-12 saat süreyle en az 5 gecelik önerilen bir programla HKHN alıcılarında etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır. Ancak parenteral uygulama rahatsız edici ve zaman alıcıdır ve de enfeksiyon riskini artırır; bu nedenle oral demir şelatörleri daha güvenlidir. Deferasirox, 2005 yılında onaylanmış ve aşırı demir yüklenmesinde sonuçları iyileştiren bir oral demir şelatörüdür. Etkili deferasiroks dozu 20 ila 40 mg/kg arasındadır. Yaygın yan etkiler arasında deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal ve böbrek fonksiyon testlerinde

bozulma yer alır. Nakil sonrası ortamda flebotomi ile veya flebotomi olmadan oral deferasiroks tedavisinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

g. Diğer destek tedavi önerileri

Tümör lizis sendromu(TLS): Standard TLS profilaksisi diürez ile birlikte hidrasyon , allopurinol veya rasburikaz (hızlı artış gösteren blast sayısı, yüksek ürik asit düzeyi, böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilir) tedavilerini içerir . Rasburikaz tedavisi öncesi glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği mümkün olduğunca kontrol edilmelidir. Hiperlökositozu olan veya venetoklaks bazlı tedavileri olan hastalarda TLS'ye özellikle dikkat edilmelidir.

Açıklanamayan ateş, akciğer ödemi, kilo artışı, pulmoner infiltratlar, hipoksi ve dispne gibi farklılaşma sendromu belirtileri için, özellikle IDH inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda yakın takip gereklidir.

Yüksek doz ARA-C (HIDAC)/Orta doz ARA-C (IDAC) tedavisi sırasında özellikle >60 yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar nörolojik açıdan yakın izlenmelidir. Çünkü renal disfonksiyon serebellar toksisiteyi belirgin olarak artırmaktadır. Hastalar her HIDAC dozundan önce nistagmus, dismetri, konuşma bozukluğu ve ataksi açısından izlenmeli ve değerlendirilmelidir; herhangi bir nörolojik belirti sergileyen hastalarda HIDAC kesilmeli ve sonraki tüm tedavisi standart doz olarak uygulanmalıdır. Serebellar toksisite gelişen hastalara gelecekteki tedavi döngülerinde tekrar HIDAC verilmemelidir. Tümör lizisinin neden olduğu kreatinin hızla yükselen hastalarda da HIDAC kesilmelidir. Tüm hastalarda sitarabin tamamlandıktan 24 saat sonrasına kadar her iki göze günde 4 kez steroid (veya eşdeğeri) göz damlası uygulanmalıdır.

Kaynaklar

- a. Erişkin Akut Myeloid Lösemi (Akut Promyelositik Lösemi dışı) Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
- b. Acute Myeloid Leukemia NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2022 — June 14, 2022

- c. Neerav Shukla, Michael F. Walsh, and Roland B. Walter. Acute Myeloid Leukemia. ashpublications.org/books/book/chapter-pdf/1908718/chapter_19. 13 September 2022
- d. M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2020); 31(0): 0-0.
- e. Hartmut Döhner, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
- f. Georg Maschmeyer, Lars Bullinger, Carolina Garcia-Vidal et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia* 2022 May;36(5):1215-1226.
- g. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018 Feb;97(2):197-207.
- h. Johan A Maertens, Corrado Girmenia, Roger J Brüggemann et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 73, Issue 12, December 2018, Pages 3221–3230,
- i. Malgorzata Mikulska, Diana Averbuch, Frederic Tissot et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J. Infect* 2018 Jan;76(1):20-37.

- j. Andrew J. Ullmann,¹ Martin Schmidt-Hieber,² Hartmut Bertz et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1435–1455.
- k. Erden Atilla, Selami K. Toprak, and Taner Demirer. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *TJH* 2017 Mar; 34(1): 1–9.
- l. Osman Yokus, Celalettin Herek, Tahir Alper Cinli, Hasan Goze and Istemi Serin. Iron overload during the treatment of acute leukemia: pretransplant transfusion experience. *Int J. Hematol Oncol.* 2021 Nov 12;10(3)
- m. Alessandro Isidori, Federica Loscocco, Giuseppe Visani et al. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther.* 2021 May;27(5):371-379.
- n. Byung-Sik Cho , Young-Woo Jeon , A-Reum Hahn et al. Improved survival outcomes and restoration of graft-vs-leukemia effect by deferasirox after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2019 Feb;8(2):501-514.
- o. Wang Z, Jia M, Zhao H, et al. Prognostic impact of pretransplantation hyperferritinemia in adults undergoing allogeneic hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1339-1340.
- p. Guo W, Dong A, He M, et al. A meta-analysis for effects of elevated pre-transplantation serum ferritin on the outcomes in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest.* 2016;34(7):340-347
- q. Vallejo C, Batlle M, Vazquez L, et al. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(10):1632-1637.
- r. Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, et al. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):89-95

9. Akut myeloid lösemide tedavi ilişkili erken ve geç yan etkiler ve izlemi

a. Tedavi ilişkili erken yan etkiler

Akut miyeloid lösemilerde (AML) tanı anında hastalığa bağlı veya tedaviye bağlı yan etkiler görülür. Tedavi ilişkili erken yan etkiler: enfeksiyonlar, hiperlökositozla bağlı komplikasyonlar, kanama problemleri, nörolojik komplikasyonlar ve kemoterapiye bağlı problemler olarak sıralanabilir.

b. Enfeksiyonlar:

AML tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ında tanı anında ateş görülür ve bunların çoğu nötropeniktir. (1) İndüksiyon sonrası dönemde ve kemoterapi döngüleri arasında derin nötropeni yaşarlar ve enfeksiyonlar için risk altındadırlar. (2-4) Remisyonadaki AML hastalarının üçte ikisinin ölüm nedeni enfeksiyonlardır. En sık bakteriyel enfeksiyonlar ikinci sıklıkta viral ve fungal enfeksiyonlar görülür. Bu nedenle destek tedavisi önem kazanmaktadır. (3,5) Kemoterapi sonrası nötrofil sayısı yükselinceye kadar hastanede takip edilmelidir. Pnömosistis jiroveci için profilaksi ve antifungal profilaksi başlanması önemlidir. Sık herpes enfeksiyonu geçiren hastalara profilaktik asiklovir verilebilir. Tiflit yetişkinlere göre çocuklarda daha sık görülmektedir. Hayatı tehdit edici bir durumdur. Geniş spektrumlu antibiyoterapi ve oral alımın kapatılması, nötrofil sayısının yükseldiği dönemde gerekirse cerrahi önerilir.

c. Hiperlökositoz ilişkili komplikasyonlar:

Hiperlökositoz periferik kandaki lökosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olmasıdır. Hiperlökositoz ile başvuran hastalar tümör lizis sendromu, lökostaz ve yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) açısından yüksek risk altındadır. Tümör lizis sendromu; tümör hücrelerinin kendiliğinden veya kemoterapi ile yıkılması sonucu oluşan ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitlerinin dolaşıma katılmasıyla oluşur. Ürik asit yüksekliğine bağlı olarak böbrek yetmezliği, hiperkalemiye sekonder kardiyak aritmiler, hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye bağlı nöbetler oluşur. Önemli olan tümör lizis gelişmesini önleyebilmek için tedavinin iyi yönetilmesidir. Hastanın yeterli hidrasyon (3000 ml/m²/gün) ve alkalinizasyonu, allopurinol, rekombinant urat oksidaz başlanması, idrar çıkışı takibi erken dönemde sağlanmalıdır. (6-8) Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda hipervizkositeyi artırmamak için hgb 7-8 gr/dl seviyelerinin üzerine çıkarılmamalıdır. Hemoglobin <6 gr/dl olan, kalp yetmezliği gelişen hastalara transfüzyon yapılmalı ama hgb düzeyi 10 gr/dl'in üzerine yükseltilmemelidir. Trombosit transfüzyonu vizkositeyi artırmadığından transfüzyon ihtiyacı olduğunda verilebilir. (9) Lökosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ olan hastalar lökostaz için risk altındadır. Lökostaz hipoksi, doku infiltrasyonu ve koagülopatiyeye bağlı organ disfonksiyonu gelişmesidir. Etkilenen temel bölgeler santral sinir sistemi ve akciğerlerdir. İndüksiyon kemoterapisine başlanmadan önce hızlıca lökoferez ve/veya hidroksiüre/düşük-doz kemoterapi ile sitoredüksiyon uygulanmalıdır. Lökoferez dolaşımda bulunan blastları hızla uzaklaştırabilir. Retrospektif olarak lökoferezin akut miyeloid lösemi hastalarında erken mortaliteyi azalttığı, fakat geç dönem prognozu etkilemediği gösterilmiştir.

d. Kanama problemleri:

Akut lösemide kanama problemleri nadir değildir ve erken ölüm nedenlerinden biridir. (10-12) Kanama ile başvuran trombositopenili hastalara transfüzyon yapılmalıdır ancak kanama olmayan hastalarda transfüzyon yapılması gereken trombosit değeri tartışmalıdır. Genel görüş 20.000 / μ L'in altında transfüzyon yapılmasıdır. Ancak hastaya intratekal tedavi yapılacaksa trombosit değeri 50.000 / μ L üzerinde tutulmalıdır. (13,14) AML hastaları (özellikle APL) YDP tablosuyla başvurabilir. APL'de blastlardan salınan annexin -II ile koagülasyon kaskadı bozulur. Bu hastalarda trombosit sayısı 20.000 / μ L-50.000/ μ L, fibrinojen 100-150 mg/dL ve INR<1,5 tutulmalıdır. ATRA tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması hastaları YDP'e bağlı erken ölümden korur. (15)

e. Kemoterapi komplikasyonları:

Yüksek doz sitarabine bağlı kimyasal konjonktivit gelişebilir. Steroid içeren göz damlaları ve suni gözyaşı kullanımı ile bu durum engellenebilir. Aynı zamanda nörotoksisiteye (nöbetlere ve serebellar disfonksiyona) neden olabilir. Tedavi sırasında nörolojik muayene yakın takip edilmeli ve herhangi bir muayene bulgusunda tedavi kesilmelidir çünkü nörolojik bulgular düzelmeyebilir. Sitarabin aynı zamanda enfeksiyondan ayırt edilemeyen yüksek ateşe neden olabilir.

AML tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarının bulantı, kusma etkisi fazla olabilir. Tedavi esnasında güçlü antiemetikler kullanılmalıdır ancak fungal enfeksiyonlar sık olduğu için deksametazon kullanımı önerilmemektedir. (16-18)

AML protokolleri büyük ölçüde antrasiklinlere dayanmaktadır. Bu durum hastaları kardiyotoksisite riski ile karşılaştırmaktadır. (19) Tedavi sırasında yakın izlem ve deksrazoksan kullanımı bu riski azaltabilir. (20) APL tedavisinde kullanılan ATRA'ya sekonder pseudotümör serebri ve diferansiasyon sendromu ve ATO (arsenik trioksit)'ya sekonder QT intervalinde uzama gelişebilir. Pseudotümör serebri sıklığı %6-16 arasında değişmektedir. Sıklıkla tedavinin ilk 15 gününde görülür. Baş ağrısı, papil ödem,6. Sinir felci ve kafa içi basınç artışı ile karakterizedir. Tretionine bağlı oluşur ve geliştiğinde ATRA tedavisine ara vermek gerekir. (21) Diferansiasyon sendromu ATRA kullanımına bağlı hayatı tehdit edici inflamatuvar yanıt sendromudur. Kilo artışı, ateş, ödem, pulmoner infiltrasyonlar, plevral-perikardial efüzyon, hipotansiyon ve bazen böbrek yetmezliği ile bulgu verir. Yüksek riskli çocuk APL hastalarında %31 oranında, düşük risk olanlarda %13 sıklıkla görülürken yetişkinlerde de görülebilen risk faktörüdür. (22,23) Tedavinin 1. ve 3. haftalarında bimodal pik yapar. Yüksek riskli hastalarda diferansiasyon sendromu daha sık olduğu için deksametazon ve ATRA ve/veya ATO verilmesi ile bu komplikasyon önlenir. (23) Standart risk hastalarda tedavi başladıktan sonra lökosit değeri $10 \times 10^9/L$ üzerine çıkarsa deksametazon ve sitoredüktif tedavi eklenebilir. Eğer diferansiasyon sendromu gelişirse geçici süre ile ATRA ve ATO tedavisine ara verilmeli sonra düşük doz başlanıp artırılmalıdır. (24) ATO'ya sekonder gelişen QT uzaması hayatı tehdit edici aritmilere yol açabilir. Bu nedenle elektrolitler yakın takip edilmeli ve potasyum, magnezyum seviyeleri normal aralıkta tutulmalıdır. (25)

f. Nörolojik komplikasyonlar:

Leptomeningeal metastaz: Blastik hücrelerin beyin omurilik sıvısına invazyonu sonucu oluşur. Erişkinlerde daha sık görülür. ALL'de sık olmakla beraber AML'de de görülür. İntratekal tedavilere çok iyi yanıt verir.

İntraserebral granülositik sarkom: Miyeloid blastik hücrelerden oluşan solid tümördür. Yüzde 15'i göz, meninksler ve beyin parankiminde olmak üzere intrakraniyal yerleşimlidir. (26)

Diğer nörolojik komplikasyonlar lökoensefalopati, posterior reverzibl ensefalopati sendromu ve konvulziyonlardır.

g. Tedavi ilişkili geç yan etkiler ve izlemi:

Günümüzde risk sınıflandırmasındaki gelişmelere, tedaviye yanıtı izlemek için minimal rezidüel hastalık kullanımına, hedefe yönelik ajanların kullanımının artmasına, hücresel tedavilerdeki gelişmelere, hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) başarısının artmasına ve destekleyici bakımdaki gelişmelere bağlı olarak AML'de sağkalım oranları giderek artmaktadır. AML tanısı konulan erişkinlerde (18-65 yaş) indüksiyon tedavisi ile hastaların yaklaşık %60- 70'inde tam remisyona elde edilir, ancak bu hastaların %50-70'i 3 yıl içinde nüks eder. Erişkin AML hastalarında beş yıllık sağkalım yaklaşık %20-25'tir. Halen nüks etme ihtimali olsa da 5 yıl hayatta kalanların çoğu iyileşmiş olarak kabul edilir. (27,28) AML'li çocuklar için genel sağkalım oranları ise %65- 70'tir. (29)

AML tedavisinde Allogeneik HKHN'nin yaygın kullanımı ile birlikte tedaviye meydana gelen geç yan etkiler hem kemoterapi hem de HKHN ile ilişkilidir.

Tedaviye bağlı olarak uzun dönemde kronik yorgunluk, infertilite, sekonder kanser gelişimi, katarakt, osteoporoz, tiroid hastalıkları, nöropati, akciğer ve kardiyak problemler gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca hsct yapılan hastalarda kronik greft versus host hastalığı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bunlara ek olarak çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir ve bu açıdan dikkatle takip edilmeleri gerekir.

h. Yorgunluk:

AML tedavisini tamamlamış hastalarda yorgunluk yaygın olarak görülmektedir. Bir çalışmada AML tedavisini tamamlamış hastalarda 1 yıl sonra bile %79 oranında yorgunluk görülmüştür, hem genç hemde yaşlı hastalarda bu durumun zamanla iyileştiği görülmüştür. (30) Semptomların izlenmesi, fiziksel aktivite, psikososyal destek gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar ve katkıda bulunan etmenlerin tedavisi öncelikle önerilmektedir. Antidepresanlar ve metilfenidat gibi stimulan ilaç tedavileri faydalı olabilir, ancak sadece farmakolojik olmayan yaklaşımların yetersiz olması durumunda önerilir. (31,32)

i. İnfertilite ve cinsel işlev bozukluğu:

AML tedavisi alanlarda yaygındır. Tedaviye başlanmadan önce hastalara üreme ile ilgili klinik danışmanlık ve eğitim verilmelidir. Allogeneik HKHN sonrası infertilite sıktır. Bir meta-analizinde, kadınların %22'sinin gebe kalabildiği bulunmuştur (33). Sperm, oosit, embriyo veya ovaryan doku prezervasyonu NCCN ve ASCO kılavuzları tarafından desteklenmektedir. (34,35) Ancak tedavinin aciliyeti göz önüne alındığında AML hastalarında kriyoprezervasyon için uygun zamanlama konusunda halen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

j. Sekonder kanser gelişimi:

AML tedavisi alan ve uzun süre hayatta kalanlar, sekonder primer maligniteler (SPM) açısından daha yüksek risk altındadır. Ortanca takip süresi 4,2 yıl (6 ay-18.36 yıl) olan ve 11 216 erişkin AML hastasını içeren bir çalışmada 148 (%2,9) hastada SPM geliştiği görülmüştür. AML hastalarında SPM'de %17'lik artış saptanmıştır. SPM, erkeklerde %3,2 kadınlarda %2,6 oranında görülmüştür. AML tedavisi alan gençlerde özellikle oral kavite ve faringeal kanser daha sık iken, yaşlı hastalarda ise gastrointestinal kanserlerde risk artışı daha fazla saptanmıştır. (36) Pagano ve ark. Yaptığı bir başka çalışmada da AML hastalarında genel nüfusa oranla kanser riskinin arttığı, SPM'nin ortaya çıkış süresinin ortalama 50.7 ay olduğu, en sık akciğer ve meme ardından gastrointestinal sistem kanserlerinin görüldüğü saptanmıştır. (37) Çocukluk çağı AML hastalarında yapılan bir çalışmada, genel nüfusa oranla SPM riskinde 10 kat artış olduğu görülmüştür. (38) AML hastalarının bir kısmına AHKN yapıldığı da göz önüne alınacak olursa bu hastalarda kanser taramaları daha erken başlanması uygun olacaktır.

k. Kardiyovasküler komplikasyonlar:

Hastaların aldığı tedavilere ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi) varlığına göre değişir. AML tedavisinde sıklıkla kullanılan antrasiklinler kardiyak toksisitede önemli rol oynayan kemoterapötiklerdir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\leq$ %40 olan hastalarda kullanımından kaçınılması önerilir, hasta asemptomatik ve EF %40-50 arasında ise hipertansif hastalarda iyi tansiyon regülasyonu, antrasiklin başlamadan önce b-bloker ve ACE inhibitörü başlanması ve titrasyonu, sol ventrikül fonksiyonunun yakından izlemi ve başlangıca göre %10'luk düşme olması halinde antrasiklinin kesilmesi önerilir. Doksorubisin alan hastalarda yaşam boyu alınacak toplam doz 450-550 mg/ m² ile sınırlanmaktadır, bazı uzmanlar 300 mg/m² yi aştığında dextrazoksanla birlikte verilmesini önermektedir. HKHN'den sonra kalp yetmezliği çoğunlukla ilk dört yıl içinde ortaya çıkar, ancak HCT'den sekiz yıldan sonra ortaya çıkan vakalar da bildirilmektedir. (39)

Kaynaklar

10. Choi SI, Simone JV: Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med Pediatr Oncol* 2:119–146, 1976
11. Brunet AS, Ploton C, Galambrun C, et al: Low incidence of sepsis because of viridans streptococci in a ten-year retrospective study of pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 47:765–772, 2006.
12. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al: Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 22:4384–4393, 2004.
13. Gamis AS, Howells WB, DeSwarte-Wallace J, et al: Alpha hemolytic streptococcal infection during intensive treatment for acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group study CCG-2891. *J Clin Oncol* 18:1845–1855, 2000.
14. Riley LC, Hann IM, Wheatley K, et al: Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council Acute Myeloid Leukaemia Trial (MRC AML10). The MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 106:436–444, 1999.
15. Jones DP, Stapleton FB, Kalwinsky D, et al: Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 18:283–286, 1990.
16. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, et al: Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 11:1813–1816, 1997.
17. Pui CH: Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol* 38:13–21, 2001.
18. Ruggiero, Antonio, et al. "Management of hyperleukocytosis." *Current treatment options in oncology* 17.2 (2016): 1-10.
19. Athale UH, Chan AK: Hemorrhagic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33:408–415, 2007.
20. Green D: Management of bleeding complications of hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33:427–434, 2007.
21. Heal JM, Blumberg N: Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev* 18:149–165, 2004.
22. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *JAMA* 257:1777–1780, 1987.
23. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, et al: Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 16:34–45, 2002.
24. Sanz, Miguel A., et al. "Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 133.15 (2019): 1630-1643.
25. Flynn PM, Marina NM, Rivera GK, et al: *Candida tropicalis* infections in children with leukemia. *Leuk Lymphoma* 10:369–376, 1993.

26. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al: Fungemia in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 306:225–232, 1993.
27. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, et al: Infectious toxicity of dexamethasone during all remission-induction chemotherapy: report of two cases and literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 21:27–35, 2004. 518. Sala A, Pencharz P
28. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al.: Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 5 (6): 864-871, 2019.
29. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, et al.: Effect of Dexrazoxane on Left Ventricular Systolic Function and Treatment Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 38 (21): 2398-2406, 2020.
30. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, et al.: Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 (3): 146-51, 2016.
31. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol* 35 (26): 3021-3029, 2017.
32. Sanz MA, Montesinos P: How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 123 (18): 2777-82, 2014.
33. Kutny MA, Alonzo TA, Ablu O, et al.: Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol* 8 (1): 79-87, 2022.
34. Barbey JT: Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood* 98 (5): 1632; discussion 1633-4, 2001.
35. Gunaldi, Meral, et al. "Primary intracerebral myeloid sarcoma." *Oncology Research and Treatment* 35.11 (2012): 694-697.
36. Norkin M, Uberti JP, Schiffer CA. Very late recurrences of leukemia: why does leukemia awake after many years of dormancy? *Leuk Res.* 2011 Feb; 35(2):139–144.
37. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, Cassileth PA, Tallman MS, Paietta E, et al. Long-term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer.* 1997 Dec 1; 80(11 Suppl):2205–2209.
38. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:964.
39. Alibhai SMH, Breunis H, Brandwein JM, et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *J Geriatr Oncol.* 2015;6: 262–71.
40. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1:1–104.
41. Thong M, van Noorden C, Steindorf K, et al. Cancer-related fatigue: causes and current treatment options. *Curr Treat Options Oncol.* 2022; 21:17

42. Gerstl B, Sullivan E, Koch J, Wand H, Ives A, Mitchell R, Hamad N, Anazodo A. Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2019;27: 4451–4460. doi: 10.1007/s00520-019-05020-8
43. Oktay K, Harvey B, Partiridge A, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36
44. NCCN Guidelines v.1. In Sexual Function. Accessed June 2022.
45. Ghimire KB, Shah BK. Second primary malignancies in adult acute myeloid leukemia-A US population-based study. *Anticancer Res*. 2014 Jul;34(7):3855-9. PMID: 24982414.
46. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. GIMEMA: Second malignancy after treatment of adult acute myeloid leukemia: cohort study on adult patients enrolled in the GIMEMA trials. *Leukemia* 18(3): 651-653, 2004.
47. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30: 4515, 2012.
48. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26:5537.

10. Acil durumlar ve tedavi yaklaşımları

Giriş

Akut miyeloid lösemnin (AML) klinik seyri komplekstir. Primer hastalığın doğası ve / veya tedavilere bağılı olarak istenmeyen klinik ve laboratuvar bulgular görülebilir. Sitopeniler, kanama, lökostaz, metabolik anormallikler, febril nötropeni, nötropenik enterokolit, farklılaşma sendromu acil tedavi yaklaşımlarının uygulanması gereken tablolardan bazılarıdır.

Acil tabloların erken tanınması ve uygun tedavilerin doğru zamanda yapılması mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması için büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde; AML'li hastalarda görülebilecek acillerin klinik bulguları ve tedavi yaklaşımlarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

10. Hematolojik Aciller

a. Anemi

Akut myeloid lösemili hastalarda tipik olarak, şiddeti değişebilen normositik, normokromik anemi görülür.

Transfüzyonu eşiğı, hastanın yaşı, semptomları ve tıbbi komorbiditelerin varlığına göre değişmektedir.

Klinik bulgular, eritrosit transfüzyonu kararı etkileyen en önemli parametredir.

Bununla birlikte hemoglobin ≤ 8 g/dL olan asemptomatik hastalara transfüzyon önerilmektedir. Alloimmünizasyon ve sitomegalovirüs (CMV) bulaş riskini azaltmak için lökosit filtresi kullanılması önerilir.

Greft versus host hastalığı önlemek için rutin olarak kan ürünlerini ışınlanması önerilmektedir.

Eritropoietin stimüle edici ilaç kullanımının anemi tedavisinde rolü yoktur.

b. Kanama

Akut myeloid lösemili bir hastada kanama, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları veya koagülasyon sistemi ile ilgili bozukluklara bağlı meydana gelebilir.

Kanamayı önlemek için trombosit sayısı 10.000/microL'nin altında ise profilaktik trombosit transfüzyonu önerilir. Aktif kanaması olan hastalarda, ateş, şiddetli enfeksiyon ve / veya koagülopati gibi kanama eğiliminin artıracakları durumlarda daha yüksek trombosit sayıları hedeflenir.

c. Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP)

Pıhtılaşma yollarının kontrolsüz aktivasyonu sonucu aşırı prokoagülan salınımına bağlıdır.

Mikrovasküler alanada tromboz, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak yaşamı tehdit eden kanama ve çoklu organ yetmezlikleri ortaya çıkar.

Klinik belirtiler; mukokutanöz kanamaya bağlı peteşi ekimoz, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, kateter giriş yerinden kanama, pulmoner ve merkezi sinir sistemi kanaması, sinüs ven trombozu ve pulmoner emboliye bağlı olabilir.

Laboratuvar bozukluklar; trombositopeni, protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, fibrinojen düzeyinde azalma, d-dimer düzeyinde artış saptanır.

Ek olarak; trombin zamanı uzar, faktör II, V, VII, antitrombin III, protein C ve S seviyeleri azalır.

Periferik yayma incelemesinde; parçalanmış eritrositler görülebilir.

Hastalar kanama ve trombotik komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir

Kanamamanın engellenmesine yönelik destek tedaviler uygulanmalıdır.

Trombosit sayısının güvenli aralıkta tutulması önerilir.

Kanama riski yüksek olmayan ya da invaziv işlem planlanmayan hastalarda trombosit transfüzyonu için belirlenen trombosit sınırı 20000/mm³ olarak belirtilmektedir. Bazı kaynaklarda bu sınır 10000 / mm³ e kadar indirilmiştir.

Trombosit sayısı <10,000/ mm³ olan hastalara, spontan kanama riskinin artması nedeniyle trombosit transfüzyonu yapılması önerilir.

Pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin giderilmesi gerekmektedir .

Kanaması olan, uzamış PT ve / veya aktive aPTT değeri olan veya fibrinojen seviyesi <50 mg/dL hastalara taze dondurulmuş plazma ve / veya kriyopresipitat replasmanı önerilmektedir.

Traneksamik asit, epsilon-aminokaproik asit, aprotinin gibi antifibrinolitik ilaçlar kullanılması rutin olarak önerilmemektedir.

Heparin, özellikle pediatrik hastalarda yalnızca sınırlı bir role sahiptir. Semptomatik trombozu olan hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir.

Akut promiyelositik lösemili (APL) hastalarda YDİP diğer lösemi alt tiplerinden daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

d. Akut promyelositik lösemi

Akut promyelositik lösemi (APL); koagülopati ilişkili kanamaya bağlı erken ölüm oranı yüksek olması sebebi ile tıbbi bir acildir.

Morfolojik olarak tanıdan şüphelenildiğinde; sitogenetik, moleküler veya immünohistokimyasal olarak doğrulanma beklemeden all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine başlamak gerekir. Tanı doğrulanmazsa, ATRA kesilebilir.

Akut promyelositik lösemi, şiddetli kanamalarla karakterizedir.

e. Akut promyelositik lösemi ve Yaygın damar içi pıhtılaşma

Akut promyelositik lösemili hastalarda YDİP tablosu tanı anında ve / veya sitotoksik kemoterapinin başlatılmasından sonra ortaya çıkabilmektedir.

Akut promyelositik lösemili ile ilişkili koagülopatinin tedavisi dikkatle yönetilmelidir.

Fibrinojen, d-dimer, PT, aPTT ve trombosit sayıları yakından izlenmelidir.

Trombosit transfüzyonu trombosit sayısını 20.000- 30.000/mm³'ün üzerinde tutulmalıdır.

Plazma fibrinojen konsantrasyonunu 150 mg/dL'nin üzerinde tutacak şekilde kriyopresipitat veya taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmalıdır.

Hayatı tehdit eden ciddi kanamanın tedavisi için rekombinant faktör VIIa'nın kullanılan vakalar bildirilmiştir.

Remisyon indüksiyon tedavisi öncesinde ve tedavisi sırasında ciddi kanama riski nedeni ile santral venöz kateter takılması, lomber ponksiyon ve bronkoskopi gibi invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır.

f. Farklılaşma Sendromu

Farklılaşma sendromu (FS), all-trans retinoik asit (ATRA) ve/veya arsenik trioksit, ivosidenib (izositrat dehidrojenaz inhibitörü (IDH)), enasidenib (izositrat dehidrojenaz inhibitörü), gilteritinib(Fms ile ilişkili tirozin kinaz 3 inhibitörü) ile tedavi edilen hastalarda görülebilir.

APL'de ATRA tedavisi alanlarda FS insidansı %2- 48 arasında değişmektedir. ATO ile tedavi edilen APL hastalarda insidansı %7-31 arasında değişmektedir.

İdame tedavisi sırasında FS bildirilmemiştir, çünkü FS lösemik blastların varlığına bağlıdır.

APL'de FS gelişimi için risk faktörleri: başlangıçta yüksek lökosit sayısı, kreatinin yüksekliği, LDH yüksekliği, periferik kandaki blast yükü, blastların CD13 veya CD11b eksprese etmesi, tedavi ile hızla yükselen lökosit sayısı ve yüksek vücut kitle indeksi olarak tanımlanmıştır.

ATRA tedavisi başlandıktan sonra ortalama 7-12. günlerde, enasidenip tedavisi başlandıktan sonra ortalama 19-30. günlerde (1. Gün-129.günde), ivosidenib tedavisi başlandıktan sonra ortalama 20-29.günlerde (1.gün-78.günde), gilteritinib tedavisi başlandıktan sonra 2-75.günlerde görülebilmektedir.

Klinik bulgular; nefes darlığı, açıklanamayan ateş, periferik ödem, hipotansiyon, kilo artışı, plevral/perikardiyal efüzyon, akut böbrek yetmezliği, kas-iskelet ağrısı ve hiperbilirubinemidir. Radyolojik bulgular; akciğerde kardiyotorasik oran artışı, hiler dolgunluk, yaygın buzlu cam opasitesi, parankimal konsolidasyon, nodüler opasiteler, hava bronkogramı, plevral effüzyon saptanabilir.

Hastaların %40'ında akciğer grafisinde bulgu olmayabileceği unutulmamalıdır.

Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kilo artışı (>5 kg), hipotansiyon, nefes darlığı, radyolojik olarak opasitelerin varlığı, plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı, akut böbrek yetmezliği gibi bulgulardan biri görüldüğünde dahi tanıdan şüphelenilmeli ATRA / ATO tedavileri kesilerek sistemik steroid tedavisi başlanmalıdır.

Farklılaşma sendromu riski olan hastalara günlük kilo izlemi yapılmalıdır

Ayırıcı tanıda enfeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner kanama, pulmoner tromboemboli gibi hastalıkların dışlanmasına gereklidir. Ancak belirtilen klinik özelliklerden üç veya daha fazlası varsa FS tanısı olasılığı yüksektir.

Ayırıcı tanı için gerekli olan ilave testler izlemde yapılmalıdır.

10 mg dexametazon 12 saat ara ile uygulanması önerilir (Çocuklarda bu doz 10-15 mg/ m² en az 3 gün süre ile).

ATRA, ATO, ivosidenib , enasidenib veya gilteritinib ile indüksiyon tedavisi sırasında rutin olarak profilaktik steroid tedavisi önerilmez. Bunun yerine, yukarıda açıklandığı gibi FS ile uyumlu klinik bulguların gelişmesi durumunda hemen steroid tedavisinin başlanması önerilir.

Çocuk hastalarda; 1. günden 15. güne kadar prednizon/prednizolon (0,5 mg/kg/gün) ile profilaktik tedavi uygulanabileceği belirtilmektedir.

Bulgular düzelene kadar tam dozda devam edilir, daha sonra azaltılarak kesilmesi önerilir. FS gelişen hastalarda hayati tehdit oluşturan organ disfonksiyonu yoksa (örn., solunum desteği gerektiren hipoksemi, vazopresör tedavisi gerektiren hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği gibi) tedavinin devam edilmesi önerilir.

g. Hiperlökositoz

Hiperlökositoz; kanama, lökostaz, tümör lizis sendromu sendromu riski oluşturur.

Klinik bulgular; peteşi, değişen derecelerde kanama, dispne/takipne, böbrek yetmezliği, ataksi/nistagmus, konuşma bozukluğu, nöbet, görme bozukluğu, priapizmdir.

Blast sayısı $>100.000 /\mu\text{l}$ olan monoblastik lösemi (AML FAB M4/M5) ve diğer AML alt tiplerinde $>150.000 /\mu\text{l}$ 'nin üzerindeyse görülme riski artmaktadır.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde izlemi önerilir.

Vital bulguların sık aralıklarla yakından izlenmesi gereklidir.

Kan sayımı/morfolojisi, kan gazı analizi, pıhtılaşma parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, , elektrolitler 4-6 saat aralıklarla kontrol edilmelidir.

Akciğer grafisi çekilmelidir.

Hiperkökositozu olan hastalarda:

Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu (artık tüm rehberlerde önerilmiyor), ürik asit düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler (allopurinol, rasburikaz) başlanmalıdır.

Klinik; lökostaz semptomları olan hastalarda exchange transfüzyon/lökaferezi yapılması önerilmektedir.

Dikkatli bir şekilde sitoredüktif kemoterapi başlanması düşünülmelidir (örneğin, hidroksiüre, sitarabin, tioguanin).

Eritrosit transfüzyonu yapılması semptomları ağırlaştırabileceği için önerilmez.

11. Metabolik Aciller

Tümör lizis sendromu

Özellikle yüksek tümör yükü ile tedavinin başlangıcında ve/ veya spontan olarak tanı anında, hızlı tümör hücresi lizisi ve hücre içeriklerinin dolaşıma geçmesi ile ortaya çıkmaktadır.

Hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatem, hipokalsemi ve akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir.

Tedavi:

Yoğun bakım ünitesinde vital bulguların veya pıhtılaşma anormalliklerinin izlenmesi önerilmektedir.

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Sıvı dengesi yakından izlenmelidir.

Allopurinol (ksantin analogu)ve rasburikazdır (rekombinant urat oksidaz).

Allopurinol: Ürik asit yapımını azaltarak etki göstermesi sebebi ile varolan ürik asit düzeyini etkilemez. 10 mg/kg/gün PO 3 dozda, 3 - 8 gün süreyle uygulanabilir.

Rasburikaz: Beyaz sayımı $100 \times 10^9 /L$ 'nin üzerinde olan hastalara, tedavinin başlangıcında profilaktik olarak verilebilir.

Rasburikaz, ürik asiti suda daha fazla çözünür olan allantoina dönüştürerek ürik asidi hızla azaltabilir ve önerilen doz 5 güne kadar günde 0.2 mg/kg/dozdur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda kullanılması kontrendikedir.

İdrarın alkalizasyonu, ürik asidin çözünürlüğünün artmasını sağlar. (rasburikaz tedavisi başladıysa gerekli olmadığı belirtilmektedir).

Eşzamanlı olarak tümör yükünü azaltmak için etkili ancak agresif olmayan kemoterapi rejimi başlatılmalıdır.

Küçük çocuklarda lökoferez teknik nedenlerle zorluklara sahiptir. Sağ kalım avantajı sağladığına dair kanıtlar düşük olduğu için genel durumu iyi olan hastalarda, özellikle pıhtılaşma parametreleri ve kan gazı normal ise yapılması önerilmemektedir.

12. Solunum ve Dolaşım Sistemi ile İlgili Aciller

a. Süperior Vena Kava Sendromu (SVC) /Süperior Mediastinal Sendrom

Süperior vena kava sendromu, ana damarlardaki kompresyona baēlı farklı derecelerde tıkanıklık bulgularının gelişmesi olarak tanımlanır.

SVC ve hava yollarının bası nedeniyle obstrüksiyonu süperior mediastinal sendrom olarak tanımlanmaktadır

Klinik bulgular; tablonun şiddetine göre öksürük, stridor veya hırıltılı solunum, siyanoz, baş ve boyun bölgesinde ödem, boyun venöz damarlarda dolgunluk, kan basıncında deēişilikler, ortopne ve senkop olabilir.

Akciēer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (mediastinal kitlenin çevre yapılara yaptığı bası derecesini deēerlendirmek için) ve ekokardiyografik deēerlendirme gereklidir.

Tedavi

Bulguları ağır olan hastalar yoğun bakım ünitesine izlenmesi önerilmektedir.

Hastanın düz yatması engellenmeli (Baş pozisyonu 45 derece olacak şekilde ayarlanabilir).

Kardiyovasküler kollapsa neden olabileceēi için kısa süreli de olsa anestezi, sedasyon verilmesinden kaçınılmalıdır.

Düz yatmasını gerektirecek işlemlerden kaçınılmalıdır.

Optimal sıvı dengesi ayarlanmalıdır

Tedavi: tümörün boyutunu küçültmek için önlemler alınmalıdır.

b. Kapiller Kaçak Sendromu (KKS)

KKS, özellikle enfeksiyon ve bazı kemoterapatik ilaçlara baēlı olarak ortaya çıkabilir.

Normal hidrasyona rağmen, kan basıncında eş zamanlı düşüş ve periferik ödem/akciğer ödemi ile dolaşım ve solunum yetmezliği gelişebilir.

Yaşamsal belirtiler sık aralıklarla izlenmelidir.

Tedavi

Sıvı tedavisi, katekolaminler, entübasyon vb. uygulanması gerekebilir.

Kortikosteroidler damar duvarlarının geçirgenliğini azaltmaya yardımcı olabilir.

Antibiyotik tedavisi (ayırıcı tanıda enfeksiyonlar önemli yer tutar) her zaman başlatılması önerilir.

c. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

Pulmoner kanama, KKS veya kemoterapatlere bağlı toksik etkiler ARDS'ye neden olabilir.

Bu nedenle solunum sistemi belirtileri olan hastalara erken dönemde akciğer röntgeni çekilmelidir.

ARDS bulguları görülürse mekanik ventilasyon dahil olmak üzere yoğun tedaviler kısa sürede başlanması açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir.

13. Enfeksiyöz Aciller

a. Enfeksiyon

Kemoterapi ile ilişkili uzamış derin nötropeni, nötropenik ateşle sonuçlanmaktadır.

Bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve viral reaktivasyon riski artmaktadır.

İndüksiyon tedavisi sırasındaki enfeksiyon kaynağı çoğu zaman endojen floradan kaynaklanır. Eksojen patojenlere maruziyeti azaltmak için uygulanabilecek temel önlemler; el hijyeni, HEPA filtreli oda kullanımı, nötropenik diyet, aynı ortamda taze veya kuru bitkilerin bulundurulmaması ve ziyaretçi sınırlandırmalarını içerir.

Nötropenik ateşı olan hastalarda kan kültürleri alındıktan hemen sonra ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavinin başlanması (30 -60 dakika içinde) önerilmektedir.

b. Febril nötropeni

Nötropeni sırasındaki ateş tıbbi bir acil durumdur; bu nedenle hastaların hemen değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekir.

Ateş tanımı; farklılık gösterebilir. Nötropeni hafif, orta, şiddetli veya derin olarak derecelendirilmektedir. Nötrofil sayısının en düşük değeri genellikle kemoterapinin bitiminden 7-10 gün sonradır.

Nötropenik ateş, mutlak nötrofil sayısı $< 500/\mu\text{L}$ olan bir hastada tek bir ölçümde oral veya aksiller vücut sıcaklığının $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saatten uzun süre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olmasıdır.

Tedavi

Öykü hızlıca alınır

Ayrıntılı olarak fizik muayene yapılır

Kan sayımı; biyokimyasal parametreler, koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları, çok lünlü kateterlerin her bir kateterinden kan kültürleri (aerob, anaerob, mantar) alınması önerilmektedir. Sonuçların beklenmesi ile vakit kaybedilmeden uygun antibiyoterapinin 30-60 dakika içerisinde başlanması gerekmektedir.

Solunum semptomları varsa solunum yolu viral paneli

Zayıf öneri; temiz orta akım idrar tahlili ve idrar kültürü alınabilir.

Klinik semptomlara göre ileri tetkikleri planlanabilir (örn. solunum semptomları olan bir hastaya akciğer röntgeni çekilebilir.)

Vital bulguların yakın aralıklarla izlenmesi, düzenli olarak fizik muayenenin tekrarlanması gerekmektedir.

c. Tifilit:

Nötropenik enterokolit, ileoçekumun nadir görülen ciddi inflamatuvar bir durumudur. .

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da kemoterapiye sekonder zayıflayan bağırsak mukozasına bağlı bakterileriyeltranslokasyona bağlı olduğu söylenebilir.

Mortalitesi yüksek bir komplikasyon olması sebebi ile hematolojik malignitesi olan kemoterapi alan nötropenik hastalarda karın ağrısı ishali olan hastalarda dikkatli olmak gerekir.

Tedavi bağırsak istirahati (oral alımın durdurulması) sağlanmalıdır.

İntravenöz geniş kapsamlı antibiyotikler gecikmeden başlanmalıdır.

Komplikasyonlar için cerrahi tedavi gerekli olabilir.

Kaynaklar

1-Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. N Engl J Med 1997; 337:1861.

2-Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. Blood 1991; 78:246.

3- Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2:S105.

4- Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.

- 5- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794.
- 6- Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3799.
- 7- Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:283.
- 8-Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978; 39:122.
- 9-Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145:24.
- 10- Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost* 2016; 115:896.
- 11-Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011; 118:1248.
- 12-Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; 114:5126.
- 13-Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159:189.
- 14-Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99:759.
- 15-Mantha S, Goldman DA, Devlin SM, et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. *Blood* 2017; 129:1763.
- 16- Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105:3019.
- 17-Tallman MS, Brenner B, Serna Jde L, et al. Meeting report. Acute promyelocytic leukemia-associated coagulopathy, 21 January 2004, London, United Kingdom. *Leuk Res* 2005; 29:347.
- 18-Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 2004; 72:455.
- 19-Takitani K, Koh M, Inoue A, et al. Pharmacokinetics of all-trans retinoic acid in adults and children with acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2006; 81:720.
- 20-Camacho LH, Soignet SL, Chanel S, et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2000; 18:2620.

- 21-Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88:1390.
- 22-Mathews V, George B, Chendamarai E, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 2010; 28:3866.
- 23- Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 2015; 29:1084.
- 24- Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999; 94:3015
- 25- Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3:e2011059.
- 26-Jeddi R, Kacem K, Ben Neji H, et al. Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2008; 13:142.
- 27-Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:775.
- 28-Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26:4280.
- 29-McMahon CM, Canaani J, Rea B, et al. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019; 3:1581.
- 30-Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95:90.
- 31- Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, et al. FDA Approval Summary: Ivosidenib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutation. *Clin Cancer Res* 2019; 25:3205.
- 32-Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, et al. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol* 2018; 4:1106.
- 33- Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014; 123:2777.

34-Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? Transfus Apher Sci. 2018;57(1):4-7.

35-Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. West J Emerg Med. 2019;20(2):316-322.

11. Lösemide Aşılama

Hematolojik malignitesi olan hastalarda altta yatan hastalığa ve tedavilere bağlı olarak gelişen humoral ve hücrel immün yetersizlikler nedeniyle enfeksiyon riski yüksektir.¹ Aşılama enfeksiyonların önlenmesi için önemlidir, ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda aşılama ile ilgili bazı zorluklar bulunmaktadır. Bunlar, bağışıklığı baskılanmış bireylerde aşılama ile oluşacak antikör yanıtının yetersiz olması, karmaşık tedavi protokolleri nedeniyle aşının zamanlaması konusunda netlik olmaması, tedavi gördüğü sırada aşılanan hastalarda uzun süreli korumaya ilişkin verilerin yetersiz olması ve canlı virüs aşılarında kullanılan zayıflatılmış suşların aşırı ve kontrolsüz çoğalması ile aşı kaynaklı hastalık riski olmasıdır. İmmün baskılanma derecesi arttıkça aşılama ile oluşacak immün yanıtın azaldığı bilinmektedir. Hematolojik maligniteleri olan hastalar, özellikle akut lösemilerde immün baskılanma derecesi daha yüksektir.

Hematopoetik kök hücre naklinden (HKHN) sonrası hastalarda nakil tarihi bir zaman işaretleyici olarak kullanılır. HKHN yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon riski, immün baskılanma durumu, hastanın yetişkin veya çocuk olması gibi farklılıklar nedeniyle tek bir aşı programı uygulanması zordur. Ayrıca, son yıllarda lösemili hastalarda hedefe yönelik tedavi kullanımı artmakta ve güncel tedaviler değişmektedir. Aşı çalışmalarına daha zayıf immünsüpresif tedavi verilen dönemlerde yapıldığı için çalışma sonuçları güncel risk ve yararları tam olarak yansıtamamaktadır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda çoğu aşı yanıtı sağlıklı popülasyonla kıyasla düşük olmasına rağmen, aşılama ile enfeksiyonlar önlenilmekte veya şiddetleri azalabilmekte ve hastane yatışları azalmaktadır.

Aşılamadaki genel öneriler

- Tüm aşılar, mümkünse kemoterapi, radyoterapi ve splenektomiden önce uygulanmalıdır. İnaktif aşılar kemoterapiden ≥ 2 hafta önce ve canlı virüs aşıları kemoterapiden ≥ 4 hafta önce uygulanmalıdır.
- Akut lenfoid ve myeloid lösemi gibi acil tedavi gerektiren durumlarda tanıda aşı yapılması etkisizdir.
- Kemoterapi veya diğer immünosupresif tedavi alan hastalar, aşı kaynaklı yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar nedeniyle canlı virüs aşıları ile aşılanmamalıdır.

a. İnaktif aşılar: Kemoterapi veya diğer immünosupresif tedavi alan kanserli hastalarda antikor yanıtı yetersiz olabileceği için inaktif aşılarından genellikle kaçınılmalıdır. Bununla birlikte virüslerin dolaşımdaki suşlarına karşı koruma ihtiyacı göz önüne alındığında, COVID-19 aşıları ve yıllık inaktif influenza aşısının yapılması önerilmektedir. Kemoterapi sırasında hepatit B (HBV) bulaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda HBV aşısı yapılmasını ve diğer tüm inaktif aşıların yaşa ve ülke yönergelerine göre kemoterapi bitiminden 3-6 ay sonra yapılmasını önermektedir. İnaktif aşılar kemoterapi sırasında verilirse, koruyucu antikor varlığı belgelenmedikçe aşılama yeterli olarak kabul edilmemeli, immün baskılanma düzeldikten sonra aşılar yeniden uygulanmalıdır.

b. Çocuklarda inaktif aşılar: Bu aşıların indüksiyon veya konsolidasyon tedavileri sırasında yapılması önerilmemektedir, çünkü bu dönemlerde hastaların aşı cevapları zayıftır. İnaktif influenza dışındaki inaktif aşıların ise, çocuklarda sadece idame kemoterapisi alırken uygulanması önerilmektedir. Ancak kemoterapi alırken uygulanan aşılar koruyucu bir antikor düzeyi görülmedikçe geçerli olarak kabul edilmemelidir. Canlı viral aşılar, kemoterapi sırasında kesinlikle uygulanmamalıdır. Rutin çocukluk çağı aşılarının, kemoterapi bitiminden 3 ay sonra yani hücresel ve humoral immünite düzeldiğinde tekrar yapılması önerilmektedir. Diğer yaklaşım ise, yoğun kemoterapi alan hastalara serolojik testlerin yapılması ve yetersiz serum antikor konsantrasyonlarında aşılama yapılmasıdır.

- Hematopoetik kök hücre nakli yapılanlar hariç, aşılama kemoterapiden önce yapılmışsa kemoterapi veya radyoterapi sonrası bireylerin yeniden aşılanması genellikle gereksizdir.

- **Kemoterapi tamamlandıktan sonra aşılama dikkat edilecekler:**

Remisyonadaki lösemilerde hasta rituksimab, alemtuzumab gibi monoklonal antikor tedavisi almadı ise tedavi bitiminden 3 ay sonra inaktive aşılar ve kızamık, kızamıkçık, kabakulak, varisella gibi canlı aşılar yapılabilir. Monoklonal antikor tedavisi alanlarda ise inaktive aşılar ve canlı virüs aşıları uygulanması için en az altı 6 beklenmelidir.

Tablo : Aşı uygulamaları.

	Kemoterapi öncesi veya sırasında		İnaktive aşılar da kemoterapi bittikten 3 ay sonra veya anti-B hücre tedavileri bittikten 6 ay sonra, canlı aşılar da aralıklara göre	
Aşı	Öneri	Güç- Kanıt düzeyi	Öneri	Güç- Kanıt düzeyi
Konjuge HİB	U ^a	Zayıf, düşük	U	Güçlü, orta
Hepatit A	U ^a	Zayıf, düşük	U	Güçlü, çok düşük
Hepatit B	U ^a	Zayıf, düşük	U	Güçlü, orta
Difteri-tetanoz-aselüler boğmaca	U ^a	Zayıf, düşük	U: 0-18 yaş Ö: erişkin	Güçlü, orta Zayıf, çok düşük
HPV	U: 11-26 yaş ^a	Zayıf, çok düşük	U	Güçlü, çok düşük
IIV	U ^a	Güçlü, düşük-orta ^a	U ^b	Güçlü, orta
KKK	X ^c	Güçlü, orta	U: Kt bittikten 3 ay sonra	Güçlü, düşük
Konjuge meningokok	U ^a	Zayıf, düşük	U	Güçlü, düşük
PCV13	Ö: < 6 yaş Ö: ≥ 6 yaş ^d	Güçlü, düşük Güçlü, çok düşük	U	Güçlü, düşük
PPSV23	Ö: ≥ 2 yaş	Güçlü, düşük	U	Güçlü, düşük
İnaktif polio	U ^a	Zayıf, düşük	U	Güçlü, düşük
Rotavirüs	X	Güçlü, çok düşük	Uygulanmaz	
Suçiçeği	X ^c	Güçlü, orta	U ^c : Kt bittikten 3 ay sonra	Zayıf, çok düşük

Ö, önerilir-önceden uygulanmadı ise veya geçerli değilse uygulanmalı; U, uygulanabilir; X, kontrendike

^a Anti B hücre tedavileri veya akut lösemi için indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri alan hastalar hariç hematolojik maligniteli hastalara yıllık uygulanması önerilir. Ancak kanser kemoterapisi alırken uygulanan aşılar yeterli olarak kabul edilmemelidir.

^b IIV kemoterapiden ≤3 ay sonra uygulanabilir, ancak yanıt oranı düşük olabilir.

^c Bu canlı aşılar, yıllık olarak güncellenen enfeksiyon önerilerine göre aşı aksi belirtilmedikçe, hasta bağışıklığı baskılanmadıkça ve kemoterapiye başlamadan önce ≥4 hafta ara verilmedikçe uygulanmamalıdır.

^d İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte, ≥19 yaş üstü ve PPSV23 yapılmış olan hastalar için PCV13, son PPSV23 dozundan ≥1 yıl sonra uygulanmalıdır.

^e Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı kemoterapinin tamamlanmasından 3 ay sonra güvenli bir şekilde verilmiş olmasına rağmen, kemoterapi tamamlandıktan sonra suçiçeği aşısının güvenliği, immünojenitesi ve etkinliği ile ilgili veriler mevcut değildir.

c. İnaktive influenza aşısı

İndüksiyon kemoterapisi uygulanan akut lösemili hastalar, influenza ile ilişkili morbidite ve mortalite açısından en yüksek risk altındadır. Yaşı 6 ay üzerinde olup hematolojik malignite ile takipli olan hastalara (anti B hücre tedavileri alanlar ve indüksiyon veya konsolidasyon tedavileri gibi yoğun kemoterapi alan lösemi hastaları hariç), yıllık inaktif influenza virüs (İİV) aşısı yapılması önerilmektedir. Kemoterapi alan hastalarda İİV aşısına bağışıklık yanıtının bozulması muhtemel olduğundan, optimal olarak kemoterapi başlamadan en az iki hafta önce uygulanması veya hastanın kemoterapiyi grip mevsiminde erken bitirmesi bekleniyorsa kemoterapinin tamamlanmasının ardından uygulanması önerilir. Bu durum mümkün değilse, kemoterapi döngüsünün başlamasından yaklaşık bir hafta sonra aşılama önerilir. Hematolojik maligniteli hastalarda aşı sonrası immün cevap oranları çalışmalarda farklı bulunmuş olup malignite tipine ve alınan tedaviye göre değişmektedir. Tek doz aşı ile serokonversiyon oranı %20'den fazla değilse de, yoğun kemoterapi tedavisi bitiminden sonra bağışıklığın baskılanmış olduğu düşünüldüğü sürece yıllık aşılamaya önerilir, ikinci dozun önemli bir yararı ise gösterilememiştir. Rituksimab tedavisi alan hastalarda tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ayda aşı cevabı genellikle alınamamaktadır. Yoğun kemoterapi alan hastalarda da cevap düşük olmakta ve çoğu influenza virüs enfeksiyonları nazokomiyal enfeksiyon olarak görülmektedir. Bu nedenle aile bireylerinin ve hastane çalışanlarının da aşılama önerilmektedir.

d. Pnömonokok aşısı

13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (PCV13), erişkinlerde yeni tanı hematolojik malignitelerde önerilmektedir. Çocuklarda ise hasta 2-5 yaş arasında ise ve 24 aydan önce 3 doz aşılamaya yapıldı ise tek doz, 24 aydan önce 2 veya daha az doz yapıldı ise 2 doz yapılmasını önermektedir. 6-18 yaş arasında ve 19 yaş üzerinde ise tek doz PCV13 yapılması önerilmektedir. Polisakkarid pnömonokok-23 (PPSV23) aşısının ise 2 yaş üzeri çocuk ve erişkinlere PCV13 aşısından en az 8 hafta sonra yapılması önerilmektedir.

e. Difteri-tetanoz-boğmaca aşısı

Hematolojik malignitesi olan yetişkin hastalarda difteri-tetanoz aşılama yanıtı sistematik olarak çalışılmaması nedeni bilinmemektedir. Çocuk hastalarda ise, kemoterapi tedavisi tamamlandıktan 6 ay sonra çoğunda tetanoza karşı koruyucu antikor düzeyi saptanmakta olup, koruyucu antikor olmayanlarda da tek doz yeterli olmaktadır.

f. Hepatit B aşısı

Hematolojik maligniteli hastalarda, özellikle de anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi alanlarda ve HBV prevalansının yüksek olduğu bazı ülkelerde, tedavi sırasında hepatit B reaktivasyonu görülebilmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonu kemoterapiyi geciktirebileceğinden, yüksek riskli hastalara ve seronegatif olan hastalara, kemoterapi sırasında hepatit B aşısına antikor cevabı zayıf olmasına rağmen aşı yapılması önerilmektedir.

g. Covid 19 aşısı

Bağıışıklığı baskılanmış bireylere COVID-19 aşısı yapılması önerilmektedir. Bu bireylerde aşının etkinliği genel popülasyona kıyasla daha düşük olmasına rağmen, ciddi COVID-19 enfeksiyonu potansiyeli nedeniyle aşılınmaları önerilir. Aktif kemoterapi alan lösemili hastalarda ve immünosupresif ilaç kullananlarda (örneğin, mikofenolat mofetil, rituksimab , prednizon >20 mg/gün >14 gün) iki doz aşından en az 28 gün sonra birincil aşı serisinin bir parçası olarak üçüncü doz aşı yapılması önerilmektedir. Bağıışıklığı baskılanmış bireyler üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda, üç doz mRNA aşısının alınması, iki dozdan daha yüksek aşı etkinliği sağlamaktadır.¹⁸ Çocuklarda COVID-19 aşısı ile ilgili çalışmaların sağlıklı çocuklarda yapılmış olması nedeni ile hematolojik maligniteli çocuklara yapılması ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır.

h. Sağlık çalışanlarına aşı önerileri

Hematoloji hastaları ile ilgilenen tüm sağlık çalışanlarına yıllık olarak İİV aşısı yapılmalıdır. Bu önlem kanser hastalarında nozokomiyal influenza enfeksiyonlarının oranı azaltmaktadır. Kızamık veya varisella zoster için seronegatif olan çalışanlara aşı yapılmalıdır. Varisella aşısı sonrası döküntü olması durumunda, döküntüler geçene kadar hastalarla temastan kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. Arch Dis Child 2001;84(6):496-500.
2. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009;44(8):521-6.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):309-18.
4. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have

transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):188-e199.

5. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995; 3:198.

6. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, et al. Meme kanserli hastalarda kemoterapi sırasında influenza virüsü aşısına yanıt. *Ann Oncol* 2011; 22:2031.

7. Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, et al. Katı tümörlü erişkin hastalarda kemoterapi tedavisi sırasında influenza virüsü aşısına serum antikor yanıtı. *aşı* 2013; 31:6177.

8. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1998; 22:193–5.

9. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:967–72.

10. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:451–7.

11. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol* 2005;130(1):96-8

12. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011; 186:6044–55.

13. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261–5.

14. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44:635–42.

15. Chung SM, Sohn JH, Kim TY, et al. Fulminant hepatic failure with hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment in a patient with resolved hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55:266–9.

16. Kanti Dolai T, Mahapatra M, Pati HP, et al. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in acute leukemia. *Turk J Haematol* 2010;27(3):156-61.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Updated healthcare infection prevention and control recommendations in response to COVID-19 vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-after-vaccination.html> (Accessed on May 05, 2021)

18. Tenforde MW, Patel MM, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalization Among

Immunocompetent and Immunocompromised Adults - United States, August-December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71:118.

19. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. Am J Infect Control 2016;44(9):1016-21.

12. Nadir Akut Lösemiler

a. Mixed-fenotip akut lösemi

Giriş

Mixed fenotip akut lösemi (MFAL), Dünya Sağlık Örgütüne göre, miyeloid ve lenfoid blast popülasyonlarının birlikteliği (bilineal) veya tek bir blast popülasyonunda lenfoid ve miyeloid belirteçlerin birlikte ekspresyonu olan akut lösemileri içeren (bifenotipik) heterojen bir hastalıktır. Bu konuda, MPAL'nin klinik belirtileri, tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.

i. Sınıflandırma

Başlıca Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) MFAL ve Philadelphia kromozomu negatif (Ph-negatif) MFAL olmak üzere 2 gruba ayrılır. 2022 WHO kriterlerine göre kategorize edilmesi tabloda gösterilmiştir.

Tablo Mixed fenotipli akut lösemi için soy atama kriterleri

	Kriter
B lineage	
CD19 güçlü ekspresyonu ¹	CD10, CD22 veya CD79a'nın 1 veya daha fazlası güçlü bir şekilde ifade edilir.
CD19 zayıf ekspresyonu ²	CD10, CD22 veya CD79a'nın 2 veya daha fazlası güçlü bir şekilde ifade edilir.
T lineage	
CD3 ekspresyonu (sitoplazmik veya yüzey)	Akış sitometrisi ile yoğunluk olgun T-hücrelerinin %50'sini aşıyor ya da; Non-zeta zincir reaktifi ile pozitif immünositokimya.
Myeloid lineage	
Miyeloperoksida z	Yoğunluk olgun nötrofil seviyesinin %50'sini aşıyor.
Monositik farklılaşma	Non-spesifik esterasez, CD11c, CD14, CD64 veya lizozim'in 2 veya daha fazlasının ekspresyonu

¹ Akış sitometrisi ile CD19 yoğunluğu normal B hücresi progenitörünün %50'sini aşıyor.

² CD19 yoğunluğu, akış sitometrisi ile normal B hücresi progenitörünün %50'sini geçmez.

ii. Epidemiyoloji

MFAL, yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür ve iki modlu bir yaş dağılımına sahiptir, pikleri 19 ve ≥60 yaşlarında olur. Amerika Birleşik Devletleri epidemiyolojik kayıt verilerine göre yılda 0,35/1 milyon vaka bildirilmiştir.

iii. Bulgular

Periferik yayma ve kemik iliği incelemesi, morfolojik olarak tek tip blastik hücre popülasyonunu veya iki farklı popülasyonu ortaya çıkarabilir. MFAL blastlarının morfolojisi ve immünofenotipi zamanla değişiklik gösterebilir. Relaps veya refrakter lösemi bir soy geçişi gösterebilir ve saf akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya saf akut miyeloid lösemi (AML) olarak saptanabilir.

Değerlendirme

MFAL teşhisi, birden fazla hematopoietik soyun belirteçlerini ifade eden lösemik blastların gösterilmesini ve diğer spesifik lösemi kategorilerinin dışlanmasını gerektirir.

- **Akış sitometrisi:** Çok parametrelili akış sitometrisi, MFAL immünofenotipler için tercih edilen yöntemdir. Antijen ekspresyonunun bilineal veya bifenotipik modellerini ortaya çıkarabilir. Miyeloperoksidaz ekspresyonu veya monositik farklılaşma kanıtı olmadığında, miyeloid belirteçlerin, CD13 ve/veya CD33'ün ekspresyonu MFAL tanısı için yeterli değildir.
- **Enzim sitokimyası:** Blastlarda %3'ten fazla MPO pozitifliği, miyeloid farklılaşması için kanıt oluşturur.
- **Sitogenetik:** Diğer lösemi tanımlarını dışlamak için sitogenetik analiz de gereklidir. Ph kromozomu veya t(v;11q23.3) saptamak için kromozomal analiz gereklidir. Ayrıca sayısal veya yapısal aberrasyonları saptayabilir.

BCR-ABL1 ve KMT2A dışında, daha fazla klinik sınıflandırmaya izin verecek kadar yüksek sıklıkta hiçbir kromozomal/genetik anormallik mevcut değildir. Ancak 2022 WHO'da genetik değişiklikleri tanımlayan iki yeni ambigu lineage akut lösemi (ALAL) alt tipi eklendi: ZNF384 rearanjmanı ile birlikte MFAL ve BCL11B rearanjmanı ile birlikte ALAL.

Kompleks karyotip ve miyelodisplazi ile ilişkili AML'yi tanımlayan sitogenetik (örneğin monozomi 5 veya 7), AML tiplerinden birinin tanısını karşılayacağından MPAL tanısını dışlar.

- **Moleküler Değerlendirme:** Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya yeni nesil dizileme, BCR-ABL1 veya KMT2A'nın saptanmasında kullanılabilir.

MPAL'ın sınıflandırılması:

Genetik anormallikleri tanımlayan ambigu lineage akut lösemi
BCR:ABL1 füzyonu ile birlikte MPAL
KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
Tanımlanmış diğer genetik değişikliklerle birlikte ambigu lineage akut lösemi
ZNF384 yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
BCL11B yeniden düzenlenmesi ile birlikte ALAL
İmmünofenotipik olarak tanımlanmış ambigu lineage akut lösemi
Mixed fenotip akut lösemi, B/miyeloid
Mixed fenotip akut lösemi, T/miyeloid

Mixed fenotip akut lösemi, nadir tipler
Ambigus lineage akut lösemi, başka türlü tanımlanmamış (NOS)
Akut farklılaşmamış lösemi

Lomber ponksiyon (LP): MPAL'li hastanın tedavi öncesi değerlendirmesi, başlangıçta tanısal LP'yi içermelidir. Ancak LP yapmak için kemoterapiyi geciktirmemeniz önerilir. Fokal nörolojik bulguları olan, bilinci kapalı, yakın zamanda nöbet geçiren veya papilödemli olan hastalarda, LP'den önce bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Trombosit sayısı $\leq 20.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda işlemten hemen önce trombosit transfüzyonu önerilir. INR $>1,4$ olan hastalarda ilk önce anormallik düzeltilmelidir. Güvenli trombosit sayısı konusunda ise tartışmalar vardır. İlk intratekal (IT) kemoterapi dozu, ilk tanısal LP sırasında uygulanmalıdır.

Ayırıcı Tanı

MFAL tanısı için bir ön koşul, alternatif bir lösemi tanısını tanımlayacak sitogenetik bulguların olmamasıdır. AML ve ALL'den ayrımı antijen ekspresyonuna bakılarak ayırt edilebilir. Bir istisna hem lenfoid hem de miyeloid antijenleri ifade edebilen t(12;21)(p13.2;q22.1) ile birlikte B-lenfoblastik lösemi/lenfoma'dır. Ancak bu tür vakalar tanısal sitogenetik bulgulara göre B-lenfoblastik lösemi olarak sınıflandırılmalıdır. FGFR1 rearanjmanının saptanması da bu bozukluğu MFAL'den ayırır. Mixed blastik kriz ile birlikte kronik myeloid lösemi (KML) olguları da ayırıcı tanıda değerlendirilebilir. BCR-ABL1 izoformu ayırıcı tanıda yararlıdır. KML genellikle p210 izoformunu ifade ederken MFAL'de yaygın olarak ifade edilen izoform p190'dır.

Ph(-) MFAL Tedavisi

Daha olumlu sonuçlar ve daha az toksisite gösteren gözlemsel verilere dayanarak, AML benzeri bir rejim yerine ALL benzeri bir rejimle remisyon indüksiyon tedavisini öneriyoruz. Bu öneri, Çocuk Onkoloji Grubu'nun (COG) bir konsensüs beyanı ile uyumludur. 40 yaşın altındaki hastalar pediatrik tip ALL rejimi ile, ≥ 40 yaş hastalar erişkin tipi ALL rejimi ile tedavi edilebilir. Tüm hastalara merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksi uygulanmalıdır. IT kemoterapinin ilk dozu, ilk tanısal LP sırasında (genellikle remisyon indüksiyon tedavisinin 1. günü) uygulanmalı ve 8. günde tekrarlanmalıdır. Ardından ek 4 IT tedavisi daha uygulanmalıdır. IT tedavisi, 12-15 mg koruyucu içermeyen metotreksat (MTX) veya 30-50 mg sitarabin içermelidir. IT kemoterapisine 50 mg hidrokortizon eklenebilir. Remisyon indüksiyon tedavisini tamamladıktan sonra akış sitometri veya PCR tabanlı ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) için değerlendirme de dahil olmak üzere kemik iliği muayenesi yapılmalıdır.

Kontrol kemik iliğinde tam remisyon (TR) ve tıbbi açıdan uygun hastalar için, üstün sonuçlara ve kabul edilebilir toksisiteye dayalı olarak, konsolidasyon kemoterapisinin devamı yerine ilk TR'da (TR1) allojenik hematopoietik kök hücre naklini (HKHN) öneriyoruz. Allojenik HKHN için uygun olmayan hastalar için, hastanın yaşı ve performansına göre yönlendirilen konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi öneriyoruz.

Ph-negatif MFAL'i idame kemoterapisi ile tedavi etmemeyi öneriyoruz çünkü fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur.

Ph+ MFAL Tedavisi

Remisyon indüksiyonu bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile birlikte yaşa dayalı Ph+ ALL remisyon indüksiyon rejimi içermelidir. Dasatinib'i MSS'ye geçişi için tercih ediyoruz, ancak toksisite profiline ve komorbid hastalığa göre alternatif bir TKI seçilebilir. Remisyon indüksiyon tedavisini tamamladıktan sonra akış sitometri veya PCR tabanlı ÖKH için değerlendirme de dahil olmak üzere kemik iliği muayenesi yapılmalıdır. MSS yönetimi ve IT tedavisi yukarıda anlatıldığı gibi uygulanmalıdır.

Remisyon sağlanan tıbbi açıdan uygun hastalar için, konsolidasyon kemoterapisi + TKI veya tek başına TKI yerine ilk TR'de (TR1) allojenik HKHN'yi öneriyoruz. Allojenik HKHN için uygun olmayan hastalar için konsolidasyon kemoterapisi + TKI öneriyoruz.

Allojenik HCT veya konsolidasyon kemoterapisini takiben Ph+ MPAL'de TKI idame tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Ancak Ph+ ALL verilerine dayanarak remisyon süresini uzatma potansiyeli ve kabul edilebilir toksisite profiline dayalı olarak dasatinib (veya diğer TKI) ile idame tedavisini öneriyoruz.

Relaps/Refrakter MFAL

Bu hastalar için mevcutsa bir klinik araştırmaya katılmayı tercih ediyoruz. AML veya ALL için kullanıldığı şekliyle kurtarma tedavisi, kabul edilebilir bir yaklaşımdır. ALL benzeri bir remisyon indüksiyon rejimi ile remisyonu ulaşamayan hastalar için AML benzeri bir rejim tercih edilebilir. Relaps/Refrakter MFAL bir soy değişimine uğrarsa, kurtarma tedavisi seçimi immünofenotipik bulgulara göre planlanmalıdır. Ph+ MFAL'li, nüks eden veya remisyon sağlayamayan hastalar için, TKI seçimine rehberlik etmesi için BCR-ABL1 mutasyon analizini öneriyoruz. Kurtarma tedavisi ile remisyonu ulaşan hastalar allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu için düşünülmelidir.

b. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm

Giriş

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazma (BPDHN), sıklıkla kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıkan, klinik olarak agresif bir hematolojik malignitedir. BPDHN'nin plazmasitoid dendritik hücrelerden (tip 2 dendritik hücreler) türetildiğinin keşfedilmesinin ardından mevcut terminoloji, 2008'den itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoietik tümörler sınıflandırmasındaki varlığı tanımlamak için seçilmiştir. Burada BPDHN'nin epidemiyolojisi, klinik belirtileri, tanısı ve yönetimi sunulacaktır.

i. Epidemiyoloji

BPDHN, primer kutanöz deri lenfomalarının yüzde 0,7'sini temsil eder.⁵ Hastaların çoğu yaşlı yetişkinlerdir ve tanı anındaki medyan yaş 65-67'dir. Erkek-kadın oranı yaklaşık 2,5/1'dir.

ii. Klinik Bulgular

Deri lezyonları tek veya yaygın şekilde kahverengi-morumsu plak veya tümör şeklinde olabilir. En sık lokalize tutulum alanları yüz, kafa derisi, alt ekstremiteler, gövde ve üst ekstremitelerdir. Hastaların önemli bir çoğunluğunda sitopeni, lenfadenopati ve/veya splenomegali mevcuttur.

iii. Tanı

Deri biyopsisinin histolojik ve immünofenotipik değerlendirmesi tanı koymada en önemli laboratuvar aracıdır. BPDHN'li hastaların az bir kısmında cilt lezyonları olmaksızın periferde blastlar saptanabilir.

- **Cilt biyopsisi:** Tümör hücreleri genellikle monomorfik, az diferansiye, ince kromatin yapılı, 2-3 nükleol içeren orta büyüklükte blastlardır.^{5, 8-10}
- **Periferik kan ve kemik iliği:** Periferik kanda en sık görülen bulgular trombositopeni, anemi ve nötropenidir. Kemik iliği tutulumu hastaların %80'inden fazlasında mevcuttur ve diffüz tutulum şeklindedir.

- **İmmünofenotip:** Tümör hücreleri CD4 ve CD56'yı eksprese eder. BPDHN'nin kesin teşhisini koymak için CD123, BDCA-2/CD303, TCF4, TCL1 ve SPIB antijenlerin bir veya daha fazlasının ekspresyonunun gösterilmesi de gerekir. CD34 ekspresyonu mevcut değildir ve BPDCN'de Epstein-Barr virüsü kodlanmış RNA (EBER) saptanmamıştır. CD56'yı eksprese etmeyen nadir vakalar bildirilmiştir ve tümör hücreleri CD4, CD123 ve TCL1'i eksprese ederse BPDHN tanısı konulabilir.

WHO 2022'ye göre BPDCN'nin immünofenotipik tanı kriterleri:¹

Beklenen pozitif ekspresyonlar
CD123*
TCF4*
TCL1*
CD303 *
CD304*
CD4
CD56
Beklenen negatif ekspresyonlar
CD3
CD14
CD19
CD34
Lizozim
Miyeloperoksidaz
İmmünofenotipik tanı kriterleri:
CD4 ve/veya CD56'ya ek olarak CD123 ve bir diğer işaretlenmiş(*) belirteç varlığı ya da Herhangi üç beklenen pozitif ekspresyon ve tüm beklenen negatif ekspresyonların yokluğu

- **Genetik özellikler:** Vakalarının çoğunda genetik anormallik vardır, ancak tipik veya tanısal sitogenetik değişiklik yoktur. Hastaların %50-66'sında anormal karyotip bildirilmiştir. Sıklıkla RB1, CDKN1B, LATS2, IKZF1'de aberrasyonlar bildirilmiştir.

Önemli bir nokta, Kikuchi hastalığı gibi bazı reaktif durumlarda ve kronik miyelomonositik lösemi gibi miyeloid malignitelerde görülen olgun plazmasitoid dendritik hücre birikimleri CD56 negatiftir bu özelliğiyle BPDHN'den ayrılır.

iv. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı, deri bulgularıyla seyredebilen CD56+ AML, RUNX1 mutasyonu ile birlikte AML, nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfoma, deri altı pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi diğer maligniteleri içerir.

v. Erişkinlerin tedavisi

BPDHN'li erişkinlerin remisyon indüksiyon tedavisi için, tagraxofusp (tagrax; CD123'e yönelik sitotoksin) öneriyoruz. Bu öneri, uzun vadeli sonuçlar iyi tanımlanmamış olsa da, yüksek yanıt oranlarına ve tagrax ile kabul edilebilir toksisiteye dayanmaktadır. Buna karşılık, ALL, Non-Hodgkin lenfoma (NHL) veya AML için kullanılan rejimler, daha düşük yanıt oranları ve daha fazla toksisite ve kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Tagrax'ın bulunmadığı ve ulaşılamadığı durumda, ALL/Lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejimle tedavi kabul edilebilir. Tagrax, 12 mcg/kg dozunda 21 günde bir siklusun 1 ve 5. günlerinde intravenöz olarak uygulanır. İnfüzyondan önce premedikasyon yapılmalı ve ilk kür yatarak uygulanmalıdır. Tipik olarak hipoalbuminemi, ödem, kilo alımı ve hipotansiyon ile seyreden kapiler kaçış sendromu, yaşamı tehdit edici yan etki olabilir.

BPDHN ile MSS tutulumu yaygın olduğundan, tüm yetişkinlere MSS profilaksisi yapılmalıdır.

BPDHN'li yetişkinler için, tek başına gözlem yerine ilk remisyonunda allojenik HKHN öneriyoruz. Diğer yandan remisyon sonrası tedavi almayan çoğu yetişkin iki yıl içinde nükseder. Küçük retrospektif çalışmalarda bildirilen uzun vadeli sonuçlara dayanarak miyeloablatif allojenik HKHN'yi tercih ediyoruz. Miyeloablatif HKHN için aday olmayan hastalar, azaltılmış yoğunluklu koşullandırma veya otolog transplantasyon için düşünülebilir.

vi. Çocukların tedavisi

Çocuklarda sonuçlar erişkinlerden daha iyidir. BPDHN'li çocuklar için, ilk remisyonunda allojenik HKHN yerine remisyon indüksiyon tedavisini ve ardından gözlem öneriyoruz. ≥ 2 ile ≤ 18 yaş arası çocuklar için tagraxofusp (tagrax; CD123'e yönelik sitotoksin) veya ALL/Lenfoblastik lenfoma benzeri rejim kabul edilebilir. < 2 yaşındaki çocuklar için ALL/Lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejimle tedavi öneriyoruz.

vii. Relaps/Refrakter hastalık

İdeal yaklaşım, mevcutsa bir klinik araştırmaya katılmasını tercih ediyoruz. Daha önce ALL/Lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejimle tedavi edilen hastalar için, allojenik HKHN'nin ardından tagrax ile kurtarma tedavisini öneriyoruz. Daha önce tagrax ile tedavi edilen hastalar için, ALL/Lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejim veya yeniden tagrax ile tedavinin ardından allojenik HKHN kabul edilebilir seçeneklerdir. Ayrıca relaps/refrakter hastalık

durumunda venetoclax, bendamustin veya CHOP protokolünün kullanımı da bildirilmiştir.

c. Mast hücreli lösemi

Giriş

Mastositoz, patolojik mast hücrelerinin dokularda biriktiği bir grup bozukluğu tanımlar. Sistemik mastositozda (SM), mast hücreleri ekstrakutan dokuları infiltre eder. Mast hücreli lösemi (MHL) ise SM'nin en nadir ve en agresif alt kategorisidir. Burada MHL'nin tanı, tedavi, yönetimi ve prognozu tartışılacaktır.

i. Epidemiyoloji

Mastositoz, tüm formları için tahmini prevalansı 1/10.000 olan nadir bir hastalıktır. Mastositoz saptanan erişkinlerde, hastalığın persistan eğiliminde olan sistemik formları daha sık görülür. Mastositozlu çocukların %90'ından fazlası ise ergenlik döneminde düzelen veya cilt ile sınırlı hastalığa sahiptir.

ii. Klinik Bulgular

MCL'nin kliniğinde ciltte ürtikerya pigmentoza / makülopapüler kutanöz mastositoz lezyonları tipik olarak bulunmaz. Hastada anemi ve trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir. Kemik ağrısı ve osteoporoz bulunabilir. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali gelişebilir.

iii. Tanı

MHL'de kemik iliği çok sayıda atipik mast hücresi tarafından infiltre edilir. MHL'de, periferik kan beyaz hücrelerinin en az %10'u veya kemik iliği aspiratındaki (spikül olmayan bir alanda) çekirdekli hücrelerin %20'si mast hücreleridir. "Alösemik" MHL terimi, periferik kanda yüzde 10'dan az mast hücresi bulunan vakalar için kullanılır. Kemik iliğindeki mast hücreleri; blastik karakterde, nükleostoplazmik oran artmış, immatür ve hipogranüle olabilir. Mitotik figürler ve çok loblu çekirdekler içerebilir. KIT D816V mutasyonu, SM'nin diğer alt tiplerine kıyasla MHL'de daha az olduğu bildirilmiştir.

Tanı SM tanı kriterlerine ek olarak MCL'nin özelliklerinin varlığı ile konur.

SM	MCL
Majör kriter artı bir minör kriter ya da Üç minör kriter.	Kemik iliği biyopsisi, atipik, immatür mast hücreleri tarafından genellikle kompakt şekilde yaygın bir infiltrasyon gösterir. Kemik iliği aspirasyonunda ≥ 20 mast hücresi saptanmaktadır.
Majör kriter	
Kemik iliği ve/veya diğer ekstrakutan organlarda multifokal, yoğun mast hücre infiltratları (agregatlarda ≥ 15 mast hücresi) saptanması	
Minör kriterler	
1. Kemik iliği veya diğer ekstrakutanöz organların biyopsisinde, infiltrattaki mast hücrelerinin >25'i iç şeklinde veya atipik morfolojiye sahip olması ya da kemik iliği aspiratında tüm mast hücrelerinin >25'i immatür veya atipik olması 2. Kemik iliği, periferik kan veya ekstrakutan organlardaki KIT D816V'de bir aktive edici nokta mutasyonunun saptanması 3. Kemik iliği, periferik kan veya ekstrakutan organlardaki mast hücreleri, normal mast hücre belirteçlerine ek olarak CD25 $\pm$ CD2 eksprese etmesi 4. Serum total triptaz düzeyinin persistan olarak 20 ng/mL'yi aşması (Klonal miyeloid hastalık ile ilişki yoksa, bu parametre geçerli değildir)	

WHO 2022'de SM'nin tanı kriterlerinde değişiklik yapılmıştır. CD30 ekspresyonu ile ligandan bağımsız aktivasyona neden olan herhangi bir KIT mutasyonunun varlığı minör tanı kriterleri olarak kabul edilmiştir. Kalıtsal alfa-triptazemi durumunda bazal serum triptaz düzeyi >20 ng/ml olması minör bir SM kriteridir. Ayrıca kemik iliği mastositozu artık ayrı bir SM alt tipidir. Cilt lezyonları ve B bulgularının olmaması ile bazal serum triptazı 125 ng/ml'nin altında olması ile karakterize edilir. B ve C bulgularında minör değişiklikler yapılmıştır. En önemlisi, kemik iliği hücrelerinde veya periferik kan lökositlerinde VAF ≥ 10 olan KIT D816V mutasyonu B bulgusu olarak nitelendirilmiştir.¹

iv. Ayırıcı Tanı

Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu, kalıtsal alfa-triptazemi, kronik eozinofilik lösemi, primer miyelofibroz ve reaktif mastositoz ile ayırıcı tanı gereklidir. Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromunda hücreler CD2, CD25 ve/veya KIT mutasyonlarını ifade edebilse de, kemik

iliği bulguları SM kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır. Kalıtsal alfa-triptazemideki genetik temel, TPSAB1 genindeki bir kopya sayısı artışıdır.^{19, 20} Kronik eozinofilik lösemide FIP1L1 ve PDGFRA genlerindeki anormalliklerin ortaya konulması önemlidir. Miyelofibrozdaki mast hücre artışı, kümeler oluşturmaktan ziyade genellikle yaygın ve interstisyeldir. Ayrıca mast hücrelerinde patolojik CD25 ekspresyonu ve KIT D816V mutasyonu yoktur. Reaktif mast hücreleri ise genellikle olgun bir görünüme sahiptir. Mast hücrelerinde kümelenme, CD2 ve CD25'in anormal yüzey ekspresyonu veya KIT mutasyonları saptanmaz.

v. Tedavi

Kladribin, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve interferon alfa (IFN-α) yerine midostaurin veya avapritinib ile başlangıç sistemik tedaviyi öneriyoruz.

- **Midostaurin:** SM'deki en yaygın mutasyon olan KIT D816V dahil olmak üzere KIT'nin protein ürününü inhibe eden bir multi-kinaz/KIT inhibitörüdür. Genellikle iyi tolere edilir ve en yaygın yan etkileri düşük dereceli bulantı/kusma ve diyaredir.²¹ Midostaurin 100 mg po., allojenik HCT'ye kadar günde iki kez uygulanır. Günde iki kez 100 mg midostaurin ile başlangıç tedavisini tolere edemeyen hastalarda, yan etkinin şiddetine bağlı olarak, günde iki kez 50 mg midostaurin tedavisi düşünülmelidir. Transplantasyon için aday olmayan hastalar için, hastalık progresyonu veya midostaurin intoleransı kanıtı olmadıkça tedaviye süresiz olarak devam ediyoruz.
- **Avapritinib:** KIT D816V ve PDGFRA'ya karşı oldukça seçici ve güçlü aktivite ve tolere edilebilir bir güvenlik profiline sahip oral, tip I bir multikinaz inhibitörüdür.²² Trombosit sayısı <50.000/mm³ olduğunda intrakranial kanama riski nedeniyle avapritinib verilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Yan etkileri arasında sitopeniler ve yüz/periorbital ödem sayılabilir.
- **Kladribin:** Tümör kütlelerinin hızlı bir şekilde azaltılması gerektiğinde, kladribinin midostaurine kabul edilebilir bir alternatif olduğunu düşünüyoruz. Hızla ilerleyen ileri SM'li hastalar, allojenik HCT'ye köprü olarak 4-8 haftalık aralıklarla 6 küre kadar kladribin alabilir. Bildirilen doz aralıkları, beş gün boyunca iki saat boyunca infüze edilen 0,1-0,14 mg/kg/gün veya günde 5 mg/m²'dir. En yaygın şiddetli yan etkiler lenfopeni, nötropeni ve fırsatçı enfeksiyonlardır. Pneumocystis jirovecii pnömonisini önlemek için profilaksi, tedavi tamamlandıktan sonra en az üç ay boyunca ve CD4 sayısı >200/microL olana kadar önerilir. Kladribin bir teratojendir ve hastalar kontrasepsiyon kullanmalıdır.
- **İmatinib:** SM'li hastaların çoğu imatinib ile tedavi edilmemelidir, çünkü en yaygın mutasyon (KIT D816V mutasyonu) imatinib'e dirençlidir.²³ İmatinib iyi diferansiye SM'li hastalarda başlangıç tedavisi olarak uygundur. SM tedavisi için tedaviye günde 100 mg imatinib ile başlanmalıdır.²⁴ Kısmi hematolojik yanıt için alternatif bir yaklaşıma geçmeden önce imatinib dozunun günde 200-400 mg'a çıkarılmasını öneririz. Moleküler tam yanıt elde eden hastalar için, bu nadir hastalarda genellikle mükemmel uzun vadeli sonuçlar

nedeniyle, midostaurin'e veya HCT'ye geçmek yerine imatinib'e devam edilmesini öneriyoruz.

- **İnterferon alfa:** Genellikle diğer tedaviler için aday olmayan, yavaş ilerleyen, semptomatik ilerlemiş SM hastalarına ayrılmıştır. IFN-a'ya steroidsiz başlandığında anafilaksi raporları olduğundan, IFN-a uygulamasının ilk birkaç günü için prednizon ile gözlem altında uygulanmasını öneriyoruz.²⁵ 3-7 gün prednizon 1 mg/kg uygulayarak IFN-a haftada üç kez 3 milyon ünite başlanabilir. IFN-a dozu tolere edilirse günlük maksimum 5 milyon üniteye çıkarılabilir. IFN-a'ya klinik yanıt olduğu ve tolere edildiği sürece devam edilebilir.

Pegile interferon-alfa-2a için başlangıç dozu subkutan 45 mikrogram/haftadır ve tolere edilebilirlik ve etkinliğe göre kademeli olarak artırılır.

IFN-a, kemik yoğunluğunu artırır ve özellikle şiddetli kemik hastalığı ve çoklu kırığı olan hastalarda faydalı olabilir. Asitli karaciğer ile sınırlı organ tutulumu olan hastalarda da bir seçenektir. Yorgunluk, grip benzeri sendrom, depresyon ve trombositopeni en sık görülen toksisitelere dir.

- **Hidroksiüre:** Nadiren yüksek lökosit değeri ile başvuran hastalarda kullanılabilir. Başlangıç dozu, 4-6 hafta boyunca günde 500 mg şeklindedir. Tolere edilirse, doz günde 1000-1500 mg'a yükseltilebilir. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak izlenmelidir. Teratojen olduğu için hastalar kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır.

vi. Relaps/Refrakter hastalık

Mevcutsa bir klinik araştırmaya katılmalarını öneririz. Midostaurine ilk yanıtı olmayan, midostaurin alırken progresyon saptanan, azaltılmış dozu tolere edemeyen veya yanıt vermeyen hastalar için, allojenik HCT veya alternatif tedavi yöntemlerini değerlendirilmelidir. Başlangıçta midostaurin dışında tedavi verilen hastalar için midostaurin ile tedaviyi öneriyoruz.

vii. Hematopoietik kök hücre nakli

Midostaurin veya başka bir güçlü KIT inhibitörü ile başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ileri SM hastaları için düşünülebilir. Allojenik HCT ile devam etme kararı vaka bazında verilir ve tıbbi uygunluk, uygun bir donörün mevcudiyeti, hastalık durumu ve prognostik faktörleri dikkate alınmalıdır.

viii. Klinik Çalışmalar:

- **Ripretinib:** İlerlemiş SM için günde iki kez 150 mg doz (NCT02571036) içeren bir faz II çalışması mevcuttur.
- ix. **Prognostik Modeller:** SM için birkaç prognostik model geliştirilmiştir, ancak prognozu tanımlamak için tercih edilen yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Burada 2 tanesi açıklanmıştır.

Mutasyona göre düzeltilmiş risk skoru (MARS):²⁶

Prognostik değişkenler	Puan
>60 yaş	1
Hemoglobin <10 g/dL	1
Trombositler <100.000/mm ³	1
SRSF2, ASXL1 veya RUNX1'in birinde mutasyon	1
SRSF2, ASXL1 veya RUNX1'in iki veya daha fazlasında mutasyon	2
Risk grupları	
Düşük risk	0-1
Orta risk	2
Yüksek risk	3-5

✓

Mayo hibrit modeli:²⁷

Prognostik değişkenler	Puan
>60 yaş	1
İleri SM	2
Trombositler <150.000/mm ³	1
Alkalın fosfataz (ALP) >normal aralık	1
ASXL1, RUNX1 veya NRAS mutasyonu	1
Risk grupları	
Düşük risk	≤2
Orta-1 risk	3
Orta-2 risk	4
Yüksek risk	≥5

Kaynaklar

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.
2. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117:3163-3171.
3. Shi R, Munker R. Survival of patients with mixed phenotype acute leukemias: A large population-based study. *Leuk Res*. 2015;39:606-616.
4. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer*. 2020;126:593-601.
5. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:662-675.
6. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169:579-586.
7. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98:239-246.
8. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies. *Blood*. 2002;99:1556-1563.
9. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;145:624-636.
10. Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:392-404.
11. Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood*. 2011;118:4591-4594.
12. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol*. 2007;60:981-989.
13. Pemmaraju N, Konopleva M. Approval of tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Adv*. 2020;4:4020-4027.
14. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendl A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121:440-446.
15. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:283-295.
16. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001;25:519-528.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
18. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandresris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood*. 2013;121:1285-1295.
19. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. 2016;48:1564-1569.
20. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3549-3556.
21. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374:2530-2541.

22. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Sci Transl Med*. 2017;9.
23. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leukemia Research*. 2009;33:1481-1484.
24. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:595-615.
25. Pardini S, Bosincu L, Bonfigli S, Dore F, Longinotti M. Anaphylactic-like syndrome in systemic mastocytosis treated with alpha-2-interferon. *Acta Haematol*. 1991;85:220.
26. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019;37:2846-2856.
27. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018;2:2964-2972.