

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

1. TANI

Akut promiyelositik lösemi (APL), t(15;17)(q22;q21) sonucunda oluşan PML (promiyelositik lösemi protein)-RARA (retinoik asit reseptör alfa) füzyon geni ve promiyelosit morfolojisi ve immünofenotipi ile karakterize akut miyeloid lösemilerin (AML) özel bir grubudur. Çocukluk çağı AML'lerinin %5-10'unu oluşturmakla birlikte prevalansı yaşla birlikte artar. All-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) tedavileriyle %95 genel, %90 olaysız sağkalım ile çocuklarda en yüksek kür oranına sahip AML grubudur. Ancak bazı APL hastalarında, özellikle yüksek riskli olanlarda tedavi başlanmadan önce ya da başladıktan hemen sonra komplikasyonlar ve mortalite gelişebilir. Bu sebeple APL, hızlı tanısal değerlendirme ve özel tedavi gerektiren hematolojik bir acildir.

a) Öykü ve Fizik Muayene

Çocukluk çağında APL gelişimine zemin hazırlayabilecek durumlar henüz saptanmamış olmakla birlikte, hastanın ve ailesinin önceki hastalıkları sorgulanmalı, tümör predispozisyon sendromları açısından dikkatli olunmalıdır. Başta etoposid ve doksorubisin olmak üzere kemoterapötiklerin erişkin dönemde APL riskini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle erişkin hastalarda önceki malignite, kemoterapi ve radyoterapi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; genel durum, kilo-boy (çocuk hastalarda persentiller), vital bulgular, solunum sıkıntısı, nörolojik durum (oryantasyon, ataksi, görme...), organ tutulumları (lenf nodları, dalak, karaciğer, testisler), kanama ve enfeksiyon bulguları değerlendirilmelidir.

b) Tanısal İncelemeler (morfoloji, immün fenotip, genetik incelemeler)

• Tam kan sayımı ve formül lökosit

Tanı sırasındaki beyaz küre (BK) sayısı APL'de en önemli risk faktörüdür. Beyaz küre sayısının 10 000 / μ l ve üzerinde olması nüks ve koagülopati ilişkili erken ölüm sebebi ile yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Trombosit sayısının 40 000 / μ l altında olması da mortalite ile ilişkilidir.

• Koagülasyon testleri

Koagülopati APL'nin özgün bulgusudur ve özellikle tanı sırasında kanama riski yüksektir. Yalnızca laboratuvar anormalliklerinden yaşamı tehdit eden kanama epizodlarına kadar değişen şiddette koagülopati gözlenebilir. Tam kan sayımındaki trombositopeni yanında koagülasyon testlerinde; düşük fibrinojen, yüksek D-dimer seviyeleri ile birlikte uzamış protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları saptanır.

• Kemik iliği aspirasyonu

Morfoloji: Akut promiyelositik lösemide karakteristik morfolojik görünüm; miyeloid seri farklılaşmasında promiyelosit aşamasında duraklamış, büyük azurofilik granüller, Auer rodlar içeren, çift loblu-böbrek biçimli çekirdekleri olan, miyeloperoksidaz pozitif blastik hücrelerdir. Kemik iliğinde demetler şeklinde Auer rodlar içeren "faggot hücreleri" görülebilir. Mikrogranüler variant (AML M3v) ise APL'nin granülsüz ya da az sayıda granül içeren morfolojik özel bir formu olup sıklıkla yüksek BK sayısı ile birliktedir.

İmmünofenotiplendirme: Tipik APL hücreleri, yüksek granül oranına sahip, ılımlı CD45 ekspresyonu gösteren, CD33 parlak pozitif, MPO, CD13, CD117 ve miyeloperoksidaz pozitif hücrelerdir. CD7, CD11b, CD11c, CD15 ve CD65 negatifken; CD34 ve HLA DR ekspresyonu yok

ya da düşüktür. Çoğu vakada CD64 soluk olarak saptanır. Mikrogranüler APL'de ise granül oranı düşük, ılımlı CD45 ekspresyonu mevcuttur. Bu varyantta; CD2, CD4, CD13, CD33, CD34 ve CD117 pozitifken HLA-DR, CD10, CD11b ve CD11c negatiftir. APL'de CD2 ve CD34 ekspresyonu FLT3-ITD mutasyonu ile ilişkilidir. Daha çok mikrogranüler varyantta bulunan CD56, yüksek beyaz küre sayısı ve erişkin hastalarda yüksek relaps riski ile ilişkilidir.

Genetik incelemeler: PML-RARA onkojenik füzyon geni oluşumu ile sonuçlanan dengeli t(15;17)(q22;q21), APL'nin ayırt ettirici özelliğidir ve vakaların %95-98'inde saptanır. Spesifik floresan in situ hibridizasyon (FISH) problemleri ile ve daha hızlı olarak revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile saptanabilir. PML genindeki bcr olarak belirtilen 3 farklı kümedeki kırılma noktaları farklı PML-RARA izoformları ile sonuçlanır. En sık bcr1, takiben bcr3 ve bcr2 saptanır. Bcr kümelerinin risk gruplamasında kullanımıyla ilgili henüz yeterince tecrübe yoktur. Vakaların az bir kısmında (<%5) ise ZBTB16, NPM1, STAT5B, BCOR, PRKAR1A, FIP1L1 ve NABP1 gibi farklı RARA füzyon partnerleri bulunur. Bu durumda; FISH ile t(15;17) ve PCR ile PML-RARA saptanamaz. Bu nadir "APL varyantları" klasik APL ile benzer klinikte olmakla birlikte; tanı yaşı düşük olabilir, morfolojik olarak Auer rodlar saptanmayabilir, diferansiye edici ajanlara daha az yanıtı olabilirler. Bu varyantlardan t(17;17)(q21;q21) STAT5B-RARA ve t(11;17)(q23;q21) ZBTB16-RARA, ATRA ve ATO tedavilerine dirençlidir. Morfolojik, immünofenotipik veya klinik bulgularla APL şüphesi uyandırıp PML/RARA saptanmayan vakalarda; karyotip analizi, FISH ve moleküler genetik testler ile RARA füzyon partnerleri ve NPM1 mutasyonu (NPM1- mutant AML APL'ye benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile prezente olabilir) araştırılmalıdır.

En sık FLT3 mutasyonları olmak üzere RARA rearanjmanlarının yanında eşlik eden mutasyonlar ve sitogenetik değişiklikler gözlenebilir. FLT3 mutasyonu olan çocuk ve erişkin hastalarda tanı sırasında BK sayısı daha yüksektir ve ölüm riskleri daha fazladır. Henüz FLT3 mutasyonunun varlığı APL de risk sınıflamasında kullanılmamaktadır.

- **Görüntüleme yöntemleri**

Diğer AML tiplerinden farklı olarak ekstramedüller tutulum APL'de nadirdir. **Kanama riski oluşturacağı için tanısal lomber ponsiyondan APL'de kaçınılmalıdır.** İlk tanısal ve terapötik lomber ponsiyon kanama riskinin ortadan kalktığı 10. günden sonra yapılmalıdır.

Akut miyeloid lösemi tanısı alan çocuk hastalarda;

- Akciğer grafisi
- Abdomen ve testis ultrasonografisi
- Elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)
- Nörolojik semptom varlığında ve santral sinir sistemi tutulumu şüphesinde; intrakranial kanama, leptomeningeal hastalık veya kitle lezyonlarını saptamak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

önerilen görüntülemelerdir.

KAYNAKLAR

- 1) Conneely SE, Stevens AM. Advances in pediatric acute promyelocytic leukemia. Children (2020) 7:11. doi:10.3390/children7020011

- 2) Gurnari C, Voso MT, Girardi K, Mastronuzzi A, Strocchio L. Acute promyelocytic leukemia in children: a model of precision medicine and chemotherapy-free therapy. *Int. J. Mol. Sci.* (2021) 22:642. doi: 10.3390/ijms22020642
- 3) Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, Divona M, Savi A, Travaglini S, et al. Atypical rearrangements in APL-like acute myeloid leukemias: molecular characterization and prognosis. *Front. Oncol.* (2022)12:871590. doi: 10.3389/fonc.2022.871590
- 4) Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019, AML-BFM Study Group
- 5) Gorczyca W. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic changes. In: *Flow cytometry in neoplastic hematology morphologic-immunophenotypic correlation*, 3rd ed, Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2017: 392-411.

2. APL Tanısı Konulmuş Hastada Yapılması Gereken İncelemeler

Tedaviden önce meydana gelen çok erken ölümleri önlemek için, APL şüphesi olan kişiler derhal hastaneye yatırılmalı ve tıbbi bir acil durum olarak yönetilmelidir. Teşhis, deneyimli referans laboratuvarları tarafından genetik düzeyde doğrulanmalıdır. Bununla birlikte, doğrulama beklenmeden, ATRA ve koagülopatiyi önlemeye yönelik destek tedaviler APL şüphesi varlığında derhal başlatılmalıdır.

1. APL teşhisinden şüphelenildiğinde, hastalık tıbbi bir acil durum olarak yönetilmelidir.
2. Hastalar, genetik tanı, kan ürünleri ve ATRA, ATO ve kemoterapi gibi spesifik ilaçlara hızlı erişimi olan merkezlerde deneyimli ve multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir.
3. Tanı, PML-RARA füzyonunun (veya nadir moleküler varyantların) moleküler tespiti ile doğrulanmalıdır.
 - a. APL'li hastaların küçük bir kısmında (<5%) RARA'nın farklı füzyon partnerleri olan varyantlar vardır; bazıları ATRA'ya yanıt vermez. ATRA'ya dirençli alt tipler şunları içerir: ZBTB16-RARA (önceden PLZF-RARA, t(11; 17)(q23; q21)) ve STAT5B-RARA füzyon geni (konvansiyonel sitogenetik ile normal bir kromozom 17 varlığında). ZBTB16-RARA ve STAT5B-RARA pozitif APL'lerin de arsenik trioksite (ATO) dirençli olması muhtemeldir. Özellikle bu alt tipler, genel olarak bu alt tiplerin uzun dönem sağ kalımları daha düşüktür.
 - b. Öneri: APL'nin füzyon partnerleri belirlenmelidir. Sitogenetiğe ek olarak, FISH ve moleküler genetik gereklidir. ATRA'ya dirençli alt tipleri olan hastalar, bir STAT5B-RARA füzyon geni veya ZBTB16-RARA füzyonu tespit edilir edilmez, AML'nin orta risk grubu olarak yeniden sınıflandırılmalıdır. ATRA tedavisine devam edilebilir. STAT5B-RARA- pozitif APL ile TR1'de bir HKHT de düşünülebilir. NPM-RARA füzyon geni olan hastalar, artan nüks riskinden dolayı uzun süreli MRD izlemine alınmalıdır (yüksek riskli hastalarla karşılaştırılabilir).
 - c. Mikro granüler varyant (AML M3v), ağırlıklı olarak artan lökosit sayıları ile ilişkili olan morfolojik olarak tanımlanabilir özel bir APL formudur. Bu APL'nin hastalık paterni, hemen tanısal bir değerlendirme ve spesifik terapötik önlemler gerektiren hematolojik bir acil durumdur.
4. FISH'e ek olarak, APL'nin hızlı teşhisi için RT-PCR, RQ-PCR, RT-QLAMP ve anti-PML antikoru ile immün boyama kullanılabilir.
5. APL de diğer AML hastalarında yapılması gereken Kemik iliği aspirasyonu, Morfoloji, sitoloji ve sitokimya, immünofenotipleme ve konvansiyonel sitogenetik analizler yapılmalıdır.

Koagülopatinin yönetimi

1. APL teşhisinden şüphelenildiğinde hemen ATRA ile tedaviye başlanmalıdır.
2. APL şüphesi üzerine fibrinojen ve/veya kriyopresipitat, trombositler ve taze donmuş plazma transfüzyonları fibrinojen düzeyini 100-150 mg/dL'nin üzerinde, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ ila $50 \times 10^9/L$ un üzerinde ve INR $<1,5$ tutmak için günlük veya gerekirse günde bir defadan fazla verilmelidir.
3. Trombosit sayıları ve rutin pıhtılaşma parametreleri, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanı ile fibrinojen ve fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerinin seviyeleri, koagülopatinin tüm klinik ve laboratuvar bulguları kaybolana kadar en az günlük ve gerekirse daha sık izlenmelidir.
4. Heparin, traneksamik asit veya diğer antikoagülan antifibrinolitik tedavinin yararı şüphelidir ve klinik araştırmaların kapsamı dışında rutin olarak kullanılmamalıdır
5. Yüksek hemorajik komplikasyon riski nedeniyle remisyon indüksiyon tedavisi öncesinde ve sırasında santral venöz kateterizasyon, lomber ponksiyon ve diğer invaziv prosedürler (örn. Moleküler sonuçlar hala beklemede olsa bile) sitoredüktif kemoterapiyi geciktirmeden başlanmalıdır.
6. İlk lomber ponksiyon (teşhis ve tedavi) kanama riski ortadan kalktıktan sonra genellikle 10. günde önerilir.
7. ATRA/kemoterapi ile tedavi edilecek hastalar için, idarubisin veya daunorubisin tek başına veya sitarabin ile kombine verilmelidir
8. ATRA/ATO ile tedavi edilecek hastalar için sitoredüksiyon yapılabilir (idarubisin veya GO ile).
9. Ölümcül kanamayı hızlandırma riski nedeniyle lökoferezden kaçınılmalıdır.
10. APL farklılaşma sendromu riskini azaltmak için profilaktik kortikosteroidler verilebilir (özellikle lökositoz ile gidenlerde).
11. Koagülopati aktif olduğu sürece tanı ve başlangıç tedavisi sırasında santral venöz kateterizasyon, lomber ponksiyon ve bronkoskopi gibi invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır.

ATO ile tedavi yönetimi

1. ATRA ve/veya ATO ile tedaviye başlandıktan sonra WBC düzeylerinin $10 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkması, ATRA/ATO'nun neden olduğu farklılaşmanın bir işareti olarak yorumlanmalı ve hastanın yüksek riskli hastalığa sahip olarak yeniden sınıflandırılmasına yol açmamalıdır.
2. ATRA+ATO tedavisi başlanmasının ardından hiperlökositoz gelişen hastalarda tedaviye hidroksiüre eklenebilir. Lökosit sayısının çok artması durumunda idarabucin ya da gentuzumabın da tedaviye eklenmesi değerlendirilebilir.
3. ATO ile tedavi, PML/RARA doğrulanan vakalarla sınırlandırılmalıdır.
4. ATO ile tedavi, elektrolitleri normal aralıkta tutmak, serum potasyumunu 4.0 mEq/L'nin üzerinde ve serum magnezyumunu 1.8 mg/dL'nin üzerinde tutmak için dikkatli izleme gerektirir.
5. ATO ile tedavi, haftada en az iki kez QT/QTc interval'in izlenmesini gerektirir:
 - a. QT aralığı uzamasının rutin EKG gözetimi için, klasik Bazett düzeltmesi dışındaki alternatif hız ayarlama formülleri (örn. Fridericia, Hodges veya Sagie/Framingham) kullanılmalıdır.
 - b. Önemli QT uzaması veya torsades de pointes epizodları olan, baş dönmesi ve senkop gibi klinik semptomları olan veya diğer risk faktörleri olan hastalar yakından izlenmelidir.
 - c. Çok yüksek risk altındaki bazı hastalarda sürekli EKG izlemesi kuvvetle düşünülebilir.

- d. QT (veya kalp hızı 60 atım/dakika olan hastalar için QTc) aralığı 500 ms'den uzunsa, ATO durdurulmalı, elektrolitler (potasyum ve magnezyum) replase edilmeli, ve uzun QTc aralığına yol açabilecek diğer ilaçla kesilmelidir. QT/QTc 460 ms'ye döndüğünde, ATO'ya devam edilebilir.

Özel Durumlar

1. Yaşlı hastalar: Klinik durumu iyi olan ve kemoterapiye dayalı rejimlerle tedavi edilen yaşlı hastalar, genç hastalarda kullanılabilecek benzer, ancak doz yoğunluğu biraz azaltılmış bir tedavi yaklaşımıyla yönetilmelidir; bu ortamda kemoterapisiz yaklaşımlarla ilgili deneyim çok sınırlı olsa da, yüksek riskli olmayan APL li hastalar için benzer bir stratejiyi takip etmek makul görünmektedir.
2. Şiddetli komorbiditeleri olan hastalar: Kemoterapi (özellikle antrasiklinler) için uygun olmayan ciddi komorbiditeleri olan daha yaşlı ve daha genç hastalar, ATO tabanlı tedavi programlarını almaya adaydır.
3. Gebelik:
 - a. APL'nin gebelikte yönetimi hasta, hematolog, gerli ise doğum uzmanı ve neonatologun katılımını gerektirir.
 - b. Retinoidler oldukça teratojeniktir ve hasta gebeliği sonlandırmaya karar vermedikçe ilk trimesterde kullanılmamalıdır.
 - c. ATRA hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanılabilir.
 - d. Arsenik türevleri oldukça embriyotoksiktir ve hamileliğin herhangi bir aşamasında kontrendikedir.
 - e. İlk trimesterde başvuran ve gebeliği sonlandırmak istemeyen hastalarda, tek başına daunorubisin ile indüksiyon tedavisi önerilebilir (plasentayı geçtiği ve gebelik toksitesi oluşturabileceği unutulmamalıdır).
 - f. Kemoterapi gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde oldukça güvenli görünse de, düşük ve erken doğum riskinde artış ile ilişkilidir ve kemoterapi döngüleri arasında doğum indüksiyonu düşünülmelidir.
 - g. Hamilelik sırasında kemoterapili veya kemoterapisiz ATRA alan hastalarda özellikle kardiyak fonksiyon olmak üzere sıkı fetal izleme önerilir.
 - h. 36. gebelik haftasından önceki doğumlarda, respiratuar distres sendromuna bağlı fetal morbidite ve mortalite riskini azaltmak için erken doğumdan önce antenatal kortikosteroidler önerilir.
 - i. Başarılı doğumdan sonra, kemoterapi veya ATO gerekiyorsa emzirme kontrendikedir.
 - j. APL'li kadın hastalara, konsolidasyon ve idame tedavisi için ATRA veya ATO'ya maruz kaldıklarında gebe kalmamaları önerilmelidir.
4. Kriyopreservasyon yönetimi, APL'li hastalarda diğer AML hastalarında olduğu gibidir. Ancak APL'nin acil bir durum olması ve ATRA/ATO gibi tedavilere acil başlama gereksiniminin olması durumlarında bu ilaçların teratojenik etkiye sahip olduğu unutulmamalıdır.
5. Tedaviyle ilişkili APL'nin yönetimi tAPL'li hastalar, de novo APL'li hastalar gibi tedavi edilmelidir, ancak kardiyak toksisite ve önceden antrasikline maruz kalma öyküsü dikkate alınarak modifikasyonlar gerekli olabilir.

Kaynaklar

- 1) Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, Lengfelder E, Döhner H, Burnett AK, Chen SJ, Mathews V, Iland H, Rego E, Kantarjian H, Adès L, Avvisati G, Montesinos P, Platzbecker U, Ravandi F, Russell NH, Lo-Coco F. Management of acute

promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803991; PMCID: PMC6509567.

- 2) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391–2405.
- 3) Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019

3. Tedavi

a. Destek tedavi:

APL'de kür oranı yüksek olmakla birlikte özellikle tanının ilk ayında erken ölümler görülebilmektedir. İsveç erişkin akut lösemi kayıt verilerine göre erken ölüm oranı 29%'dur. Bunların 35%'ini ATRA almamış hastalardaki kanamaya bağlı ölümler oluşturmaktadır. Bu nedenle destek tedavisinin en önemli basamağını koagülopati yönetimi oluşturur.

Koagülopati yönetimi:

- APL'de koagülopatiyi önlemek için tanıdan şüphelenildiği anda ATRA tedavisi başlanmalıdır. Ancak hiperlökositozu olanlarda ($WBC > 10.000/mm^3$) diferansiasyon sendromu (DS) riski nedeniyle sitoredüktif tedavinin de gecikmeden başlanması gerekir.
- Hemogram ve koagülasyon parametreleri (PT, PTT, fibrinojen, d-dimer) mutlaka en az günlük koagülopati saptananlarda ise daha sık değerlendirilmelidir.
- Trombosit sayısı $> 30-50.000/mm^3$, fibrinojen $> 100-150$ mg/dl ve INR < 1.5 olacak şekilde gerekirse platelet, TDP, kryopresipitat ve/veya fibrinojen replasmanı yapılmalıdır.
- Hemorajik komplikasyonlar nedeniyle LP, santral venöz katater, bronkoskopi gibi invaziv girişimler remisyon indüksiyonu süresince ve öncesinde önerilmez.
- Heparin, transamin ve diğer antikoagülan/antifibrinolitik tedavinin yararı tartışmalıdır ve klinik çalışmalar dışında rutin olarak kullanılmamalıdır.
- Ciddi tromboz durumunda unfraksiyone heparin kanama riskine karşı yakın takip edilerek kullanılabilir. DMAH kullanımında ise doz trombosit sayısına göre ayarlanmalıdır ($< 70.000/mm^3$ ise 70- 80% dozda; $< 50.000/mm^3$ ise 50% dozda; $< 30.000/mm^3$ ise kullanılmamalı).

Hiperlökositoz ($WBC > 10.000/mm^3$) yönetimi:

- Sitoredüktif tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Sitoredüktif tedavide hidroksiüre, antrasiklinler (idarubisin, daunorubisin), cytarabin ve GO kullanılabilir. Genel öneriler;
 - Düşük riskli hastalarda ATRA/ATO sonrası gelişen lökositozda tedaviye hidroksiüre (2-4gr/gün) eğer hidroksiüreye yanıt yoksa idarubisin veya GO eklenmesi
 - Yüksek riskli hastalarda indüksiyon tedavisine ARA-C eklenmeside düşünülebilir.
- Fatal hemoraji riskini artırabileceği için lökoferezden kaçınılmalıdır.

Diferansiasyon sendromu yönetimi:

- ATRA ve/veya ATO tedavisi sırasında gelişebilir. Genellikle indüksiyon tedavisinin 7-12.gününde görülür. Tam bir remisyon elde edildikten sonra görülmez.
- Evrensel bir tanı kriteri yoktur. Dispne, açıklanamayan ateş, kilo artışı (>5kg), açıklanamayan hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon en sık klinik bulgularıdır. Tanısal değerlendirmede mevcut klinik bulguları açıklayacak diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir.
- DS'yi önlemek için profilaktik kortikosteroidlerin yararını gösteren kesin kanıt yoktur.
- Profeksi DS'ye bağlı mortaliteyi %1 oranında azaltmaktadır.
- DS gelişimi için yüksek riskli vakalarda (WBC>5000/mm³ veya Cr>123μmol/L) veya ATRA sonrası lökositoz gelişenlerde profeksi önerilebilir
- WBC> 30.000/mm³ olanlarda ise kontrendikasyon yoksa profeksi düşünülmelidir. Ancak bu yaklaşımı destekleyen veriler sınırlıdır.
- Proflekside farklı uygulamalar mevcuttur;
 - ✓ Deksetazon 2x2,5mg/m²/gün – 1-15.günler
 - ✓ Prednizolon 1mg/kg/gün – 1-10.günler
 - ✓ Prednizolon 0.5–1 mg/kg/gün, 1.gün başlanır indüksiyon tedavisinin sonuna kadar devam edilir
 - ✓ Metilprednizolon 50 mg/gün, 1-5.günler sonra doz azaltılarak kesilir
- DS 'den şüphelenildiği anda acil kortikosteroid (2 x 10mg iv deksametazon) başlanmalıdır. 24 saatlik tedaviden sonra iyileşme olmazsa, deksametazon dozu 6 x 10 mg'a yükseltilebilir. DS çözüldükten sonra ise azaltılarak kesilebilir.
- Profilaktik steroid alanlarda da DS'dan şüphelenildiği anda 2x10mg deksametazon tedavisine geçilmelidir.
- ATRA ve/veya ATO'nun rutin stoplanması önerilmez. Ancak;
 - Ciddi DS gelişen vakalarda (≥ 4 klinik bulgu ve/veya semptom varlığı)
 - Ciddi önemli organ yetmezliği gelişenlerde (böbrek yetmezliği, akciğer yetmezliği gibi)
 - DS nedeniyle YBÜ'de takibi gerekenlerde
 - Deksetazon tedavisine hızlı yanıt yoksa stoplanmalıdır. DS'u çözüldükten sonra yeniden başlatılabilir.
- Baş ağrısı, ATRA ve/veya ATO ile tedavinin bir komplikasyonu olan **psödotümör serebrinin** bir belirtisi olabilir. Baş ağrısı ve/veya görme bozukluğu olanlarda fundoskopik muayene yapılmalıdır.
- ATO ile tedavi serum potasyumunu 4.0 mEq / L'nin üzerinde ve serum magnezyumunu 1.8 mg / dL'nin üzerinde tutmak için dikkatli bir izleme gerektirir.
- ATO ile tedavide QT / QTc aralığının haftada en az iki kez EKG ile izlenmesi gerekir. Senkop, taşiaritmi gelişenlerde ve QT> 500 ms ise ATO stoplanmalı, QT uzaması yapabilecek ilaçlar ve elektrolit bozukluğu açısından hasta yeniden değerlendirilmelidir. QT

460 ms'ye geri döndüğünde ATO yeniden başlanabilir. Bu durumda ATO önce 50% dozda başlanır ve yakın takiple tam doza yükseltilir.

- ATO ile birlikte siprofloksasin, flukanazol, ondansetron gibi QT uzaması yapan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- APL'de aşırı sıvı yüklenmesi DS ile karıştırılabilen komplikasyonlardan biridir. Endotel hasarına bağlı kapiller kaçış ve koagülopati nedeniyle kan ürünlerinin kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda mutlaka kilo ve AÇT takibi yapılmalıdır.

b. APL 'de indüksiyon tedavisi

- Günümüzde APL'de indüksiyon sonrası 90% CR elde edilmektedir. İndüksiyon tedavisinin seçiminde;
 - Hastanın risk sınıfı
 - Hastanın antrasiklin bazlı tedaviyi tolere etme yeteneği
 - ATO için kontrendikasyon varlığı ve ATO'nun ulaşılabilirliği önemlidir.

Düşük Riskli APL (WBC <10.000/mm³) indüksiyon tedavisi:

a) ATRA + ATO:

- Düşük riskli hastalarda ilk sırada önerilen tedavi protokolüdür
- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + ATO (0,15 mg/kg/gün – IV)
- Remisyonuna kadar uygulanır. Max: 60 günü geçmemelidir.
- Myelosüpresyon ve enfeksiyon riski ATRA + kemoterapi rejimlerine göre daha düşüktür. Ancak genellikle karaciğer enzimlerinde artış izlenir.
- Düşük riskli hastalarda ATRA + KT protokolleri ile karşılaştıran çalışmalarda ATRA + ATO ile EFS ve OS daha yüksek, relaps oranı ise daha düşük bulunmuştur.

b) ATRA + Antrasiklin

- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + idarubisin 12 mg/m²/gün- 2, 4, 6 ve 8.günde IV)

c) ATRA + GO

- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + GO (6-9 mg/m² – 5.gün IV)
- ATO erişiminin olmadığı/ ATO ve antrasiklinlerin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilir.

Yüksek Riskli APL (WBC ≥10.000/mm³) indüksiyon tedavisi:

ATRA + ATO ile yüksek riskli hastalarda deneyimin az olması, hiperlökostaz ve DS riskinin daha fazla olması nedeniyle ATRA + kemoterapi protokolleri yüksek riskli hastalarda öncelikli önerilen tedavidir.

a) ATRA + Antrasiklin + Cytarabin (ARA-C)

- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + daunorubisin (50 mg/m²- 4gün-3-6.günler IV) + ARA-C (200 mg/m²-7 gün -3-9.günler IV)
- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + daunorubisin (60 mg/m²- 3gün IV) + ARA-C (200 mg/m²-7 gün IV)

b) ATRA + Antrasiklin

- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + idarubisin 12 mg/m²/gün- 2, 4, 6 ve 8.günde IV)

c) ATRA + ATO ±GO

- Antrasiklinlerin kontrendike olduğu vakalarda
- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + ATO (0,15 mg/kg/gün – IV) ±GO (9 mg/m² – 1.gün IV)
- ATRA + ATO verilecek yüksek riskli vakalarda hiperlökostaz riski nedeniyle tedaviye sitoredüktif ajan hidroksiüre, antrasiklin veya GO eklenmelidir.

d) ATRA + GO

- ATO erişiminin olmadığı/ ATO ve antrasiklinlerin kontrendike olduğu durumlarda
- ATRA (45 mg/m²/gün – ikiye bölünmüş dozda PO) + GO (9 mg/m² – 1.gün IV)

• **SSS profilaksisi:**

- SSS tutulumu düşük riskli hastalarda nadirdir.
- Yüksek riskli ve SSS kanaması olan APL hastalarında sıklığı artar.
- ATO SSS'e geçer. ATO tedavisi alanlarda profilaksi gerekmez.
- Günümüzde (ATO çağında) nadir görülmesi ve kullanımını destekleyecek önemli verilerin yokluğu nedeniyle rutin SSS profilaksisi önerilmez.
- SSS profilaksisi uygulanacaksa remisyon sağlandıktan sonra ve koagülopati düzeldikten sonra, yüksek riskli, SSS, retina ve/veya parasipinal kanaması olan vakalarla sınırlandırılması önerilmektedir.

- SSS profilaksisi: 4-6 kür (her konsolidasyonda 2 kür- MTX + ARA-C ile intratekal tedavi) uygulanabilir.

İndüksiyon sonrası MRD takibi:

- APL'de amaç moleküler CR elde edilmesidir. **Moleküler değerlendirme konsolidasyon tedavisi tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. İndüksiyon sonrası moleküler değerlendirme önerilmez.** Ancak 212 düşük-orta riskli APL hastasının dahil edildiği bir çalışmada, indüksiyon ve konsolidasyonda ATRA + ATO ile tedavi edilmiş vakalarda medyan 53,6 ay (24,3–85,4 ay) takip sonucunda, indüksiyon sonrası yüksek PML-RARA transkripti $\geq 6,5\%$ varlığının relaps ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- İndüksiyon tedavisi sonrası morfolojik yanıt değerlendirmesi, mutlak nötrofil $>1000/\text{mm}^3$ ve trombosit $> 100.000/\text{mm}^3$ olduğunda, yaklaşık olarak 28-35. günde kemik iliği (Kİ) aspirasyonu ve biyopsisi ile yapılmalıdır. Morfolojik CR elde edilen hastalarda konsolidasyon tedavisine geçilmelidir.

c. APL 'de konsolidasyon tedavisi

ATRA + ATO ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- 4kür ATO + 7 kür ATRA – 28 haftada tamamlanır

4 kür ATO (0,15 mg/kg/gün- 5 gün/haftada x 4 hafta tedavi- 4 hafta stop döngülerinden oluşur) ve 7 kür ATRA (45 mg/m²/gün x 2 hafta tedavi- 2 hafta stop döngülerinden oluşur) (Algoritma)

ATRA + ATO konsolidasyon algoritması														
ATO (0,15 mg/kg/gün- 5 gün/hafta) (4 hafta tedavi-4 hafta stop)	1				2				3				4	
HAFTA	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22	23-24	25-26	27-28
ATRA (45 mg/m ² /gün) (2 hafta tedavi- 2 hafta stop)	1		2		3		4		5		6		7	

ATRA + İdarubisin ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- ATRA 45 mg/m²/gün x 15 gün + idarubisin 5 mg/m²/gün x 4 gün -1 kür, ardından
ATRA 45 mg/m²/gün x 15 gün + mitoksantron 10 mg/m² /gün x 3 gün -1 kür, ardından
ATRA 45 mg/m²/gün x 15 gün + idarubisin 12 mg/m²/gün x 1 gün -1 kür

ATRA + Antrasiklin + ARA-C ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- Daunorubisin 60 mg/m² /gün x 3 gün + ARA-C 200 mg/m²/gün x 7 gün -1 kür, ardından
ARA-C -2x2 g/m²/gün (<50yaş) veya 2 x 1,5 g/m²/gün (50 –60yaş) x 5 gün + daunorubisin 45 mg/m²/gün x 3 gün- 1 kür
- ATO 0,15 mg/kg/gün x haftada 5 gün – 5 hafta tedavi 2 hafta stop – 2 kür, ardından ATRA 45 mg/m²/gün x 7 gün + daunorubisin 50 mg/m²/gün x 3 gün- 2 kür

ATRA + GO ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- 7 kür ATRA (45 mg/m²/gün x 2 hafta tedavi -2 hafta stop) ve ayda bir tek doz 9 mg/m² GO – CR elde edildikten sonra 28 haftaya kadar

ATRA + ATO + GO ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- 4 kür ATO (0,15 mg/kg/gün- 5 gün/haftada x 4 hafta tedavi -4 hafta stop döngülerinden oluşur) ve 7 kür ATRA (45 mg/m² /gün x 2 hafta tedavi -2 hafta stop döngülerinden oluşur)
- Eğer ATRA ve ATO toksisite nedeniyle konsolidasyonda kullanılamayacaksa 4-5 haftada bir tek doz GO -9 mg/m²/gün – 28 hafta boyunca

MRD takibi:

- Konsolidasyon sonrası tedaviye yanıt, Kİ'den morfolojik ve moleküler remisyon için değerlendirilmelidir. Kİ'de PCR ile PML-RARα (-)'nin gösterilmesi MRD (-) için gereklidir. PCR (-) ise idame tedavisine geçilir.

d. APL 'de idame tedavi

- ATRA + ATO ile indüksiyon ve/veya konsolidasyon tedavisi alan düşük – orta riskli APL vakalarında idame tedaviye gerek yoktur. Bu olguların dışında kalan vakalarda ise idame tedavi verilmelidir.
- İdame tedavi:
 1. Tek ajan ATRA – ATRA 45 mg/m²/gün PO, 1 yıl süresince 2 haftada bir tekrarlanan 7 günlük sikluslar
 2. Kombinasyon idame tedavisi
 - ✓ ATRA 45 mg/m²/gün PO (her üç ayda bir 15 gün veya iki haftada bir 7 gün)
 - ✓ 6-merkaptopurin (MP) 60 mg/m²/gün PO
 - ✓ Metotreksat 20 mg /m²/haftada bir PO
- Her üç ilaç da miyelosupresyon ve/veya karaciğer fonksiyon anormalliklerinin varlığına veya yokluğuna göre ayarlanan dozlarla 2 yıl süreyle alınır.
- 6-MP alan hastalarda beklenmedik şekilde şiddetli veya uzun süreli miyelosupresyon varsa, ilaç durdurulmalı ve tiyopurin metiltransferaz aktivitesi için analiz yapılmalıdır.

MRD takibi:

- Düşük riskli APL'de konsolidasyon sonrası Kİ PCR (-) saptananlarda PCR takibi önerilmez.
- Yüksek riskli APL'de konsolidasyon sonrası Kİ PCR (-) saptanan hastalarda ise Kİ PCR 2-3 yıl boyunca 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Alternatif olarak periferik kan (PK) PCR 4-6 haftada bir değerlendirilebilir.
- Takipte Kİ veya PK PCR sonucu (+) ise 4 hafta içinde tekrar edilmelidir. İkinci PCR mutlaka Kİ'den çalışılmalıdır. İkinci tekrarda PCR (-) ise takibe devam edilir. İkinci tekrarda da PCR (+) ise relaps kabul edilir.

e. APL 'de diğer özel durumlarda tedavi

Gebelerde tedavi:

- Tedavi yaklaşımı gebelik trimesterına bağlıdır.
- ATRA – 1.trimesterde kontrendikedir. 2. ve 3. trimesterde ise tedaviye eklenebilir.
- ATO – Güçlü embriyotoksik etkilidir. Gebelikte tüm trimesterlarda kontrendikedir.
- ARA-C gebeliğin ilk trimesterında kontrendikedir.
- Antasiklinler gebeliğin 2.ve 3. trimesterlarında güvenli görülsede abortus ve erken doğum riskini artırmaktadır.
- İlk trimesterde gebelik terminasyonu istemeyen vakalarda antrasiklinlerden özellikle daunorubisin kullanımı öncelikli öneridir.
- Gebeliğin 2. trimesterından sonra ATRA + Kemoterapi kullanılabilir
- Emzirme döneminde de ATO, ATRA ve kemoterapi verilmemelidir.

Yaşlılarda tedavi:

- APL vakalarının 30%'u >60 yaş ve 1-3% ise >70 yaş üzerindedir.
- Yaşlılarda eşlik eden komorbiditeler, polifarmasi ve tedavi ilişkili yan etkiler daha fazladır.
- Komorbiditesi olmayan fit ileri yaş hastalar gençler gibi tedavi edilebilir.
- Yaşlılarda risk sınıfına göre indüksiyonda ATRA + ATO ve ATRA + yaşa göre doz ayarlanmış antrasiklin (idarubisin 61–70 yaş: 9 mg/m² /gün; >70 yaş: 6 mg/m²/gün – 2, 4, 6 ve 8. günlerde IV) ±ATO en çok önerilen kemoterapi protokolüdür.

FLT3 pozitif APL:

- Yeni tanı APL'de 43% oranında FLT3 mutasyonu bulunur.
- FLT3 mutasyonlarının prognoza katkısı tartışmalıdır. FLT3 -ITD mutasyonu – yüksek WBC, düşük platelet sayısı ve düşük fibrinojen ile ilişkilidir. FLT3-TKD'de ise bu ilişki gösterilememiştir
- Esnault et al. çalışmalarında FLT3-ITD 'nin ATRA yanıtını ciddi oranda azalttığını raporlamıştır.
- FLT3-ITD'nin ATRA direnci ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar da vardır. ATO + ATRA kombinasyon tedavisi ATRA direncinin üstesinden gelebilmektedir.
- ATRA + Kemoterapi ile FLT3 pozitifliğinin prognostik etkisi de tartışmalıdır. FLT3-ITD ≥0,5 allel oranının daha düşük EFS ve OS ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak son yayınlar da ATRA + ATO içeren tedavi ile FLT3'ün kötü prognostik etkisinin olmadığını belirtmektedir.

Tedavi ilişkili APL:

- De novo APL gibi tedavi edilir. Daha önceki antrasiklin maruziyeti ve kardiyotoksisite tedavi modifikasyonu gerektirebilir.

ATRA dirençli APL:

- STAT5B-RARA ve PLZF/RARA – Standart AML tedavisi
-

f. Nüks ve refrakter APL tedavisi

- APL hastalarının yaklaşık %10-20 'si ilk tedaviden sonra nüks eder. Nüks hastalık morfolojik ve moleküler olabilir. Hematolojik nüks, kemik iliğinde % 5 'den fazla atipik promiyelositlerin yeniden saptanması , moleküler nüks PCR ile PML-RARA füzyon transkriptinin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır. Nüks APL hastalarının SSS tutulumu açısından lomber ponksiyon ile değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nüks sonrası kurtarma tedavisinin amacı, daha kesin bir konsolidasyon tedavisine köprü olarak moleküler remisyona ulaşmaktır. Ancak ikinci remisyondan sonra uygulanacak en iyi konsolidasyon tedavisi hala tartışma konusudur.
- 6 aydan önce olan nüks olan erken nükslerde, ilk sıra tedavide ATRA ve ATO bazlı indüksiyon tedavisi uygulanmışsa antrasiklin bazlı kemoterapi düşünülmelidir.
- 6 aydan önce nüks olan erken nükslerde, ilk sıra tedavide ATRA ve antrasiklin tedavisi uygulanmışsa; ATO 0.15 mg/kg -+ ATRA 45 mg/m² -+ tek ajan gemtuzumab ozagamisinin kemik iliğinde remisyona elde edilene kadar uygulanır.
- 6 aydan sonra nüks olan ATO uygulanmış geç nükslerde ATO 0.15 mg/kg -+ ATRA 45 mg/m² -+ (tek ajan gemtuzumab ozagamisinin veya antrasiklin) kemik iliğinde remisyona elde edilene kadar uygulanır.
- Morfolojik ikinci remisyonda intratekal SSS profilaksisi (methotreksat veya AraC) uygulanmalıdır.

g. APL 'de Kök Hücre Nakili

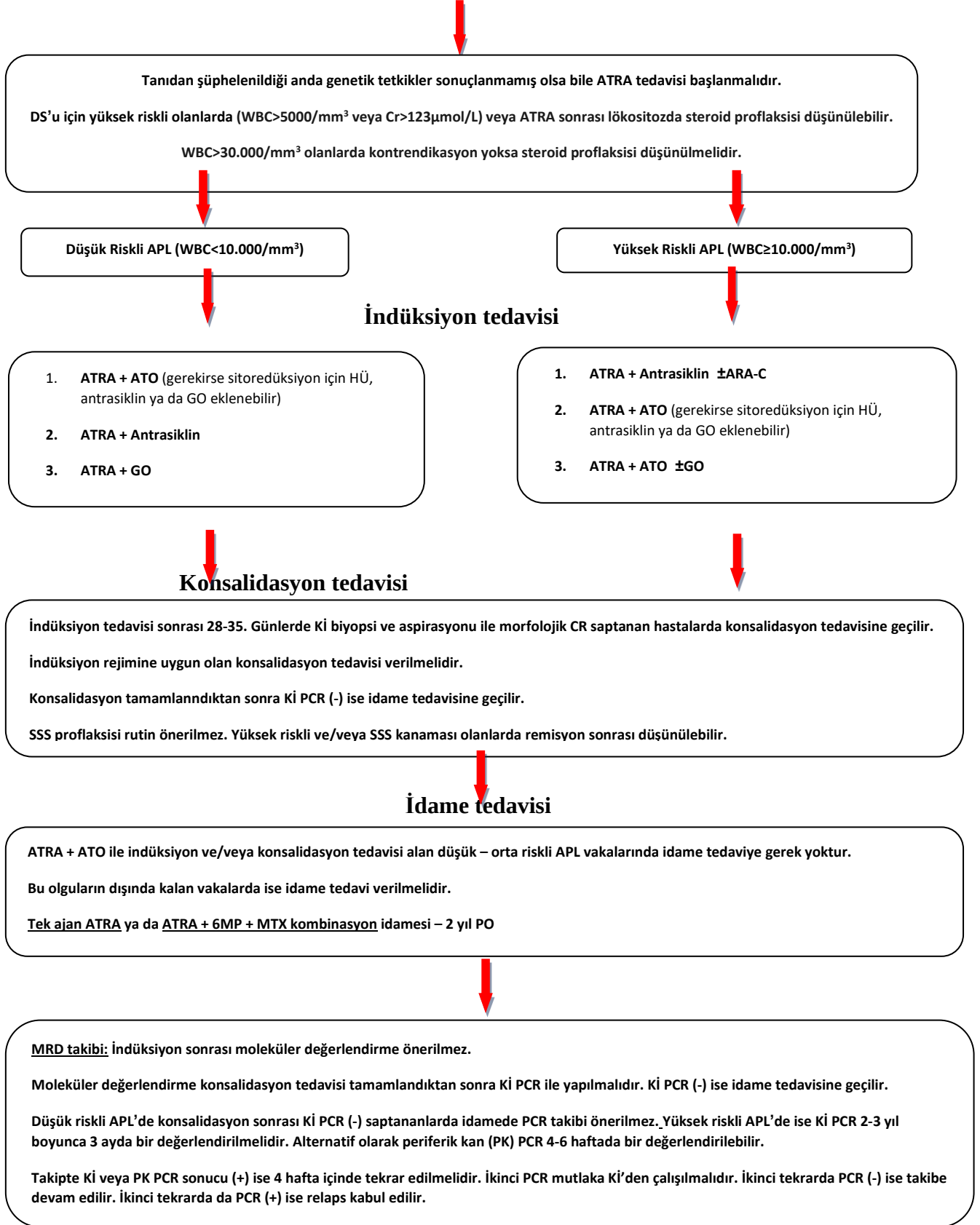
- Remisyon sağlandıktan sonra kök hücre nakili ile konsolidasyon tedavisi uzun vade de en iyi yanıt oranına sahiptir. Nakil öncesi MRD negatifliğinin nakil sonrasındaki yanıt oranlarına katkısı çöktür.
- İkinci remisyonda kemik iliği PCR örnekleme ile negatif sonuç alınan hastalar, nakile uygun ise otolog kök hücre nakili açısından değerlendirilmelidir. Nakil için uygun olmayan adaylar ise 6 siklus ATO içeren konsolidasyon tedavisi ile takip edilmelidir.
- Morfolojik ikinci remisyonda kemik iliği PCR pozitif sonuçlanan nakil için uygun ve tam uyumlu vericisi olan hastalara allogeneik kök hücre nakili önerilir. Nakil için uygun olmayan ve ikinci remisyon sağlanmayan hastalar klinik çalışmalara alınmalıdır. (Şekil 1)

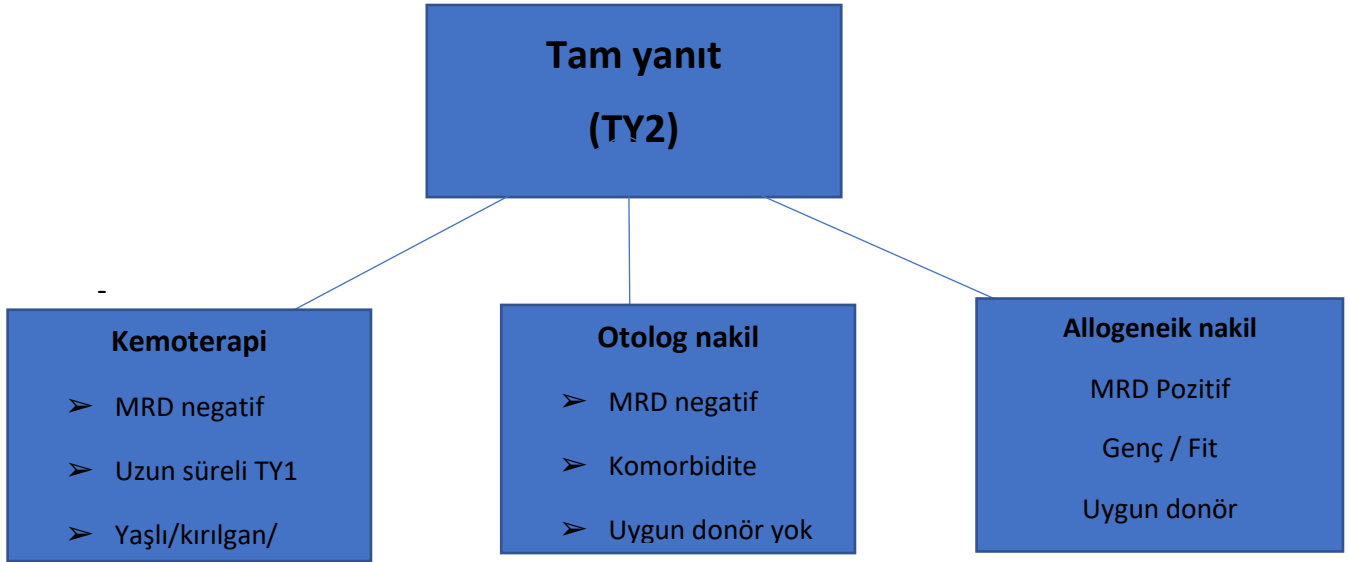
KAYNAKLAR

1. Yılmaz M, Kantarjian H and Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. Blood Cancer Journal, 2021;11: 123; <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>.
2. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019; 133 (15):1630-1643.
3. Osman A.E.G, Anderson J, Churpek J.E et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. Journal of Oncology Practice, 2018; 14(11): 649-658.

4. Nair R and Radhakrishnan V.S. How I Treat Acute Promyelocytic Leukemia. *Ind J Med Paediatr Oncol*, 2021; 42: 286–292.
5. Stahl M and Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2019;187: 157–162.
6. Reyhanoglu G, Hughes B, King K.E. et al. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia*. *Cureus* 2020; 12(12): e12042.
7. Tang F.F, Lu S.Y, Zhao X.S, et al. PML-RARA transcript levels at the end of induction therapy are associated with prognosis in non-high-risk acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid plus arsenic in front-line therapy: long-term follow-up of a single-centre cohort study. *British Journal of Haematology*, 2021, doi: 10.1111/bjh.17752.
8. Heuser M, Freeman S, Ossenkoppele G, et al. 2021 Update Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: European LeukemiaNet Working Party Consensus Document. *Blood*, 2021; 138(26):2753-2767.
9. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Onkology*, 2020 Jun;31(6):697-712.
10. Sanz M.A and Barragan E. History of Acute Promyelocytic Leukemia. *Clinical Hematology International*, 2021; 3(4): 142–15.
11. Klepin H.D, Neuendorff N.R, Larson R.A, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in older patients: recommendations of an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Journal of Geriatric Oncology*, 2020 Nov;11(8):1199-1209.
12. Santolaria A, Perales A, Montesinos P, and Sanz M.A. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Cancers*, 2020 Apr 14;12(4):968.
13. Park J, Jurcic J.G, Rosenblat T and Tallman M.S. Emerging new approaches for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*, 2011; 2(5) 335-352.
14. Hamza H, Taiga N, et al. Role of hematopoietic cell transplantation in relapsed acute promyelocytic leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Clinical transplantation*, 2020 jun;34:e14009

APL 1. BASAMAK TEDAVİ ALGORİTMASI





Şekil 1

Nüks ve dirençli APL için tedavi algoritması