

AKUT MYELOİD LÖSEMİ

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Akut lösemiler, hematopoetik kök ve/veya progenitör hücrelerde meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikler sonucunda gelişen klonal hematolojik malignitelerdir. Farklılaşma yeteneğini kaybetmiş, kendini yenileme kapasitesi kazanmış ve apoptoza dirençli lösemik hücrelerin kemik iliğinde kontrolsüz çoğalması, normal hematopoezin baskılanmasına yol açar. Bunun sonucunda anemi, enfeksiyonlara yatkınlık ve kanama eğilimi gibi kemik iliği yetmezliğine bağlı klinik bulgular ortaya çıkar.

Akut miyeloid lösemi (AML), erişkinlerde en sık görülen akut lösemi alt tipidir. Tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen, lösemiye bağlı ölümlerin önemli bir bölümünden sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yıllık insidansı yaklaşık 3–5/100.000 kişi olup yaşla birlikte belirgin şekilde artmaktadır. Tanı anındaki medyan yaş yaklaşık 68–70'tir. AML gelişiminde benzen ve diğer organik çözücülere maruziyet, iyonizan radyasyon, sigara kullanımı ve özellikle alkileyici ajanlar ile topoizomera II inhibitörleri gibi sitotoksik tedaviler önemli çevresel ve tedaviyle ilişkili risk faktörleri arasında yer almaktadır.

AML olgularının bir bölümü miyelodisplastik neoplaziler, miyeloproliferatif neoplaziler, MDS/MPN örtüşme neoplazileri, aplastik anemi, belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) veya belirsiz öneme sahip klonal sitopeni (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS) gibi öncül klonal hematopoetik durumların zemininde gelişmektedir. Özellikle yaşlanmayla birlikte sıklığı artan CHIP olgularında en sık mutasyonlar DNMT3A, TET2 ve ASXL1 genlerinde saptanmaktadır. Bu bireylerde miyeloid malignite gelişme riski mutasyonun türüne, varyant alel sıklığına ve eşlik eden mutasyonlara bağlı olarak artmaktadır.

AML nadiren Down sendromu, Fanconi anemisi, Li-Fraumeni sendromu, Bloom sendromu ve diğer kalıtsal kanser veya kemik iliği yetmezliği sendromlarıyla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca CEBPA, DDX41, RUNX1, GATA2, ANKRD26 ve ETV6 gibi genlerdeki germline patojenik varyantlar ailesel miyeloid malignite yatkınlığına neden olmakta ve AML gelişme riskini artırmaktadır. Güncel sınıflandırmalarda germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplaziler ayrı klinik ve biyolojik kategoriler olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, AML olgularının büyük çoğunluğunda somatik mutasyonların ortaya çıkmasına ve lösemik dönüşüme yol açan temel mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Çocukluk çağında lösemiler en sık görülen malignite grubudur. Olguların yaklaşık %70'ini ALL, %20–25'ini AML oluşturmakta; bu dağılım yaşa ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir.

Çocukluk çağı AML insidansı yaşamın ilk yılında görece yüksek olup daha sonra azalmakta ve adölesan dönemde yeniden hafif artış göstermektedir.

Günümüzde akut lösemilerin tek bir nedene bağlı olarak gelişmediği, genetik yatkınlık, prenatal gelişim sırasında ortaya çıkan klonal olaylar ve postnatal çevresel veya biyolojik etkilerin etkileşimi sonucunda gelişen heterojen hastalıklar olduğu kabul edilmektedir. Sitogenetik ve moleküler genetik alanındaki gelişmeler, ALL ve AML'nin farklı biyolojik özelliklere, prognoza ve tedavi yanıtına sahip çok sayıda moleküler alt gruptan oluştuğunu göstermiştir.

Lösemi gelişiminin prenatal dönemde başlayabilen klonal genetik olayların postnatal dönemde edinilen ek genetik ve epigenetik değişikliklerle ilerlediği çok basamaklı bir süreç olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı ALL ve AML olgularının büyük çoğunluğunda prenatal dönemde ortaya çıkan başlangıç olayına ek olarak postnatal dönemde kazanılan ikincil genetik veya epigenetik değişikliklerin gerekli olduğu kabul edilmektedir.

Lösemi gelişiminde yüksek doz iyonizan radyasyon, benzen ve diğer organik çözücüler ile alkilleyici ajanlar ve topoizomera II inhibitörleri gibi sitotoksik tedavilerin rolü güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Buna karşın çocukluk çağı lösemilerinin büyük bölümünde kesin etiyoloji belirlenmemektedir.

Son yıllarda germline genetik yatkınlığın önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır. Kalıtsal yatkınlığın çocukluk çağı akut lösemilerinin klinik olarak anlamlı bir bölümünde rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte, bildirilen oranlar hasta seçimine, kullanılan genetik inceleme yöntemine ve çalışmaya alınan lösemi alt tiplerine göre değişmektedir. Down sendromu, Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis tip 1, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, GATA2 eksikliği ve RUNX1, ETV6, CEBPA, PAX5 ve ANKRD26 genlerindeki germline patojenik varyantlar lösemi yatkınlığıyla ilişkilidir. Diamond-Blackfan anemisi, Shwachman-Diamond sendromu, diskeratozis konjenita ve ağır konjenital nötropeni gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarında da miyeloid malignite gelişme riski artmıştır.

Down sendromu, çocukluk çağında lösemi gelişimi açısından en güçlü kalıtsal risk faktörlerinden biridir. Trizomi 21'e bağlı fetal hematopoez değişiklikleri sonucunda özellikle fetal karaciğerde megakaryositik ve eritroid progenitör hücrelerde artış, B-lenfoid farklılaşmada ise bozulma meydana gelmektedir.

Down sendromlu çocuklarda hem miyeloid lösemi hem de ALL gelişme riski genel çocuk popülasyonuna göre belirgin şekilde artmıştır. Risk artışı özellikle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan Down sendromuyla ilişkili miyeloid lösemi için belirgindir. Down sendromlu çocuklarda miyeloid lösemi gelişme riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 100–150 kat, ALL gelişme riskinin ise yaklaşık 20 kat artabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, risk oranları yaş gruplarına ve incelenen popülasyona göre değişmektedir.

Down sendromuyla ilişkili miyeloid lösemilerin gelişiminde, trizomi 21'e ek olarak GATA1 geninde edinilmiş varyantlar da temel biyolojik olaylardan biridir. Bu değişiklikler, yaşamın erken döneminde geçici anormal miyelopoez gelişmesine ve olguların bir bölümünde ek moleküler değişikliklerin kazanılmasıyla miyeloid lösemiye ilerlemeye neden olabilir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Erişim tarihi: 11 Temmuz 2026.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724–3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632.
3. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012;119(1):34–43. doi:10.1182/blood-2011-04-347872.
4. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(6). doi:10.1101/cshperspect.a034819.
5. 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(26):2477–2487. doi:10.1056/NEJMoa1409405.
6. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–2498. doi:10.1056/NEJMoa1408617.
7. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472–1478. doi:10.1038/nm.3733.
8. 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(7):1703–1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
9. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016;128(14):1800–1813. doi:10.1182/blood-2016-05-670240.
10. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381(9881):1943–1955. doi:10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
11. National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Güncelleme tarihi: 21 Nisan 2025.
12. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi:10.3322/caac.21219.
13. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia, Ages 0–19. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
14. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2018;18(8):471–484. doi:10.1038/s41568-018-0015-6.
15. Eden T. Etiology of childhood leukemia. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):286–297. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.004.
16. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2020;13(1):55–70. doi:10.1080/17474086.2020.1685866.
17. 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(10):1226–1231. doi:10.1038/ng.2754.
18. Baruchel A, Bourquin JP, Crispino J, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica* 2023;108(10):2570–2581. doi:10.3324/haematol.2023.283225.
19. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiol* 2014;38(5):479–489. doi:10.1016/j.canep.2014.07.006.
20. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle A, de Oliveira Araujo I B, Berti E, ... & Xiao W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720-1748.

21. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H. M., ... & Tefferi, A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data.
22. Liu, Y. C., Eldomery, M. K., Maciaszek, J. L., & Klco, J. M. (2025). Inherited predispositions to myeloid neoplasms: pathogenesis and clinical implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 20(1), 87-114.
23. de Smith, A. J., & Spector, L. G. (2024). In utero origins of acute leukemia in children. *Biomedicines*, 12(1), 236.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

1. Tanı

a. Öykü ve Fizik Muayene

Tanıda ayrıntılı özgeçmiş, soygeçmiş ve aile öyküsü alınmalıdır. Daha önce geçirilmiş malignite, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, çevresel ve mesleki toksik maruziyetler (özellikle benzen), sigara kullanımı, daha önce geçirilmiş hematolojik hastalıklar ve ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Ailede hematolojik malignite veya erken yaşta kanser öyküsü bulunması, germline miyeloid malignite yatkınlık sendromları (RUNX1, CEBPA, DDX41, GATA2, ETV6, ANKRD26, TP53 vb.) açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca konjenital kemik iliği yetmezliği sendromları, immün yetmezlikler ve DNA tamir bozukluklarını düşündürebilecek klinik özellikler araştırılmalıdır.

Fizik muayene bulguları lösemik hücre yüküne, ekstramedüller tutulum varlığına ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastaların büyük çoğunluğunda anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlı semptom ve bulgular ön plandadır. Halsizlik, yorgunluk, solukluk, ateş, enfeksiyon bulguları, mukozal veya cilt kanamaları, peteşi ve ekimozlar en sık görülen klinik bulgulardır. Kemik ve eklem ağrıları ile kemik hassasiyeti özellikle çocuk hastalarda daha belirgin olabilir.

Ekstramedüller tutulum açısından lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali değerlendirilmelidir. Lenfadenopati AML'de görülebilmekle birlikte akut lenfoblastik lösemiye göre daha seyrektrir. Özellikle monositik farklılaşma gösteren AML olgularında diş eti hipertrofisi ve diş eti infiltrasyonu karakteristik bulgular olabilir.

Hastalar hiperlökositoz ve lökostaz açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Dispne, hipoksemi, baş ağrısı, konfüzyon, görme bozukluğu veya fokal nörolojik defisit varlığı lökostazı düşündürülebilir ve acil tedavi gerektirir. Ayrıca özellikle akut promiyelositik lösemi düşünülen hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) bulguları açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Görme bozukluğu, retinal hemoraji şüphesi veya belirgin hiperlökositoz saptanan hastalarda göz dibi muayenesi önerilir. Rutin fundus değerlendirmesi tüm hastalarda zorunlu değildir.

Santral sinir sistemi (MSS) tutulumu erişkin AML'de tanı anında nadirdir ve çoğu seride %1–3 oranında görülmektedir. Baş ağrısı, kusma, kraniyal sinir felçleri, nöbet, bilinç değişikliği veya görme bozukluğu gibi nörolojik semptomlar mevcut olduğunda MSS tutulumu araştırılmalıdır. Bu hastalarda kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme tercih edilir. Tanı beyin omurilik sıvısının sitolojik ve akım sitometrik incelemesi ile doğrulanır. Rutin tanısal lomber ponksiyon önerilmez; yalnızca nörolojik semptomu olan veya yüksek riskli seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır.

Miyeloid Sarkom

Miyeloid sarkom (granülositik sarkom, kloroma), miyeloid blastlardan oluşan ekstrapredüller tümördür. Kemik iliği veya periferik kanda AML bulgusu olmaksızın izole ekstrapredüller kitle şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, AML tanısı sırasında, relaps döneminde veya nadiren tedavi sonrasında da gelişebilir. Tümör dokusunun yüksek miyeloperoksidaz içeriğine bağlı olarak kesit yüzeyinde yeşilimsi bir görünüm oluşturabilmesi nedeniyle "kloroma" olarak adlandırılmıştır.

En sık deri, yumuşak doku, kemik, periost, lenf nodu, orbita, santral sinir sistemi, meme ve testiste görülür. Orbital tutulum çocuklarda daha sık görülür. Tanı histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal olarak miyeloid belirteçlerin (MPO, CD33, CD117, CD68, lizozim vb.) gösterilmesi ile konur.

Miyeloid sarkom özellikle t(8;21) (RUNX1::RUNX1T1), inv(16)/CBFB::MYH11 ve KMT2A yeniden düzenlemeleri ile ilişkilidir. Prognostik önemi, eşlik eden sitogenetik ve moleküler özelliklere bağlı olarak değişmekte olup tek başına bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu kesin olarak gösterilememiştir. İzole miyeloid sarkom olguları dahi sistemik AML olarak kabul edilerek AML tedavi protokollerine göre yönetilmelidir.

Sweet Sendromu

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz), hematolojik malignitelerle ilişkili en sık paraneoplastik dermatolojik sendromlardan biridir ve malignite ilişkili olguların önemli bir kısmını AML oluşturur. Ateş, ağrılı eritematöz plaklar veya nodüller ve deri biyopsisinde yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. En sık baş-boyun ve üst ekstremitelerde görülür. AML hastalarında nötropeni bulunmasına rağmen Sweet sendromunun gelişebileceği unutulmamalıdır. Ayırıcı tanıda leukemia cutis, enfeksiyonlar ve piyoderma gangrenozum düşünülmelidir. Tedavide sistemik kortikosteroidlere genellikle hızlı yanıt alınır.

Leukemia Cutis

Leukemia cutis, lösemik blastların deri infiltrasyonu sonucu gelişen ekstrapredüller tutulum şeklidir. AML'de ALL'ye göre daha sık görülür ve olguların yaklaşık %2–13'ünde saptanır. Özellikle monositik ve miyelomonositik alt tiplerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak papül, nodül, plak veya tümöral kitle şeklinde mor, kırmızı-kahverengi ya da mavimsi lezyonlar görülebilir. Tanı deri biyopsisinde dermal lösemik blast infiltrasyonunun gösterilmesi ve immünohistokimyasal inceleme ile doğrulanır. Leukemia cutis varlığı ekstrapredüller hastalık göstergesi olup, tedavi sistemik AML tedavisine göre planlanmalıdır.

b. Morfoloji (AML'de Morfolojik Değerlendirme ve Sitokimyasal Boyamalar)

Akut miyeloid lösemi (AML) tanısında morfolojik değerlendirme temel basamaklardan biri olmakla birlikte, günümüzde tanı; morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Tanısal incelemeler tercihen kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi örneklerinden yapılmalıdır. Ancak periferik kanda yeterli sayıda blast bulunan olgularda akım sitometrik, sitogenetik ve moleküler analizler periferik kan örneğinden de yapılabilir.

Morfolojik incelemede blast yüzdesi, blast morfolojisi, farklılaşma derecesi, displazi varlığı ve eşlik eden hematopoetik seriler değerlendirilmelidir. AML blastları genellikle orta veya büyük boyutlu, yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, ince kromatinli, belirgin nükleolus içeren ve bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Sitoplazmik granüller değişken miktarda bulunabilir.

Auer çubukları, blast sitoplazması içerisinde görülen iğne şeklindeki azurofilik inklüzyon cisimcikleridir ve miyeloid farklılaşmayı destekleyen önemli morfolojik bulgulardır. En sık akut promiyelositik lösemide görülmekle birlikte, t(8;21) (RUNX1::RUNX1T1), inv(16)/t(16;16) [CBFB::MYH11] ve NPM1 mutasyonlu AML olgularında da izlenebilir.

WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları, AML tanısında geleneksel ≥ 20 blast eşiğinin rolünü azaltarak sitogenetik ve moleküler özellikleri tanısal sınıflamanın merkezine yerleştirmiştir. WHO 2022'de NPM1 mutasyonu ile KMT2A, MECOM ve diğer bazı tanımlayıcı yeniden düzenlenmelerin varlığında sabit bir minimum blast eşiği belirtilmezken, BCR::ABL1 pozitif AML ve CEBPA mutasyonlu AML için ≥ 20 blast gerekliliği korunmuştur. ICC 2022'de AML-tanımlayıcı rekürren genetik anomalilerin çoğu ve in-frame bZIP CEBPA mutasyonu için ≥ 10 blast yeterli kabul edilmekte; BCR::ABL1 pozitif AML için ise ≥ 20 blast aranmaktadır. AML-tanımlayıcı genetik anomalisi bulunmayan $10-19$ blastlı olgular ICC 2022'de MDS/AML, WHO 2022'de ise MDS-IB2 olarak sınıflandırılır. Bu yaklaşım, morfolojik blast oranının yanı sıra sitogenetik ve moleküler verilerin tanısal karara entegre edilmesini ve düşük blastlı ancak AML biyolojisi taşıyan olguların daha uygun şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

KMT2A'nın yeniden düzenlenmesi olan erişkin hastalarda sıklıkla yüksek blast sayısı ve monositik farklılaşma görülür. Çocukluk çağı AML'sinde ise KMT2A::MLLT3 ve KMT2A::MLLT10 yeniden düzenlenmeleri megakaryoblastik farklılaşma veya düşük blast oranı ile ilişkili olabilir.

Tanımlayıcı genetik değişiklik göstermeyen, önceden miyelodisplastik neoplazi veya miyeloproliferatif neoplazi tanısı bulunmayan, tedavi ilişkili AML ve karışık fenotipli akut lösemi tanı kriterlerini karşılamayan olgularda morfolojik bulgular, immünofenotipik özellikler ve genetik analizler birlikte değerlendirilerek tanıya ulaşılır.

Sitokimyasal boyamalar (miyeloperoksidaz [MPO], Sudan Black B ve nonspesifik estera), geçmişte AML alt tiplerinin ayırımında yaygın olarak kullanılmakla birlikte günümüzde akım sitometri ve moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması nedeniyle rutin tanının temel bileşeni olmaktan çıkmıştır. Bununla birlikte, immünofenotipik incelemenin yapılamadığı durumlarda veya morfolojik ayırıcı tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. MPO ve Sudan Black

B granülositik farklılaşmayı gösterirken, nonspesifik esteraz boyası monositik farklılaşmanın gösterilmesinde yararlıdır.

Geçmişte yaygın olarak kullanılan French-American-British (FAB) sınıflaması (M0–M7), morfolojik ve sitokimyasal özelliklere dayanmakta olup günümüzde tarihsel ve eğitim amaçlı önemini korumaktadır. Güncel WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamaları ise esas olarak sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri temel almakta, morfolojik değerlendirme bu sınıflamaları destekleyen önemli bir bileşen olarak kullanılmaktadır.

Akut Lösemide Sitokimyasal Boyamalar

Sitokimyasal boya	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Myeloperoksidaz (MPO)	–	+	±	–	–
Sudan black (SB)	–	+	±	–	–
Periyodik asit-Schiff (PAS)	+	–	– / granüler +	+++	– / granüler +
Asit fosfataz	T-ALL'de +	±	+	–	Bölgesel +
Kloroasetat esteraz	–	+	±	–	–
Alfa naftil asetat esteraz	±	±, florürle inhibe olmaz	+, florürle inhibe olur	–	Bölgesel +
Alfa naftil bütirat esteraz	–	–	+	–	–

Açıklamalar:

- Myeloperoksidaz (MPO), lenfoblastlarda negatiftir.
- Periyodik asit-Schiff (PAS), normal eritroblastlarda blok tarzında pozitif boyanabilir.
- Nonspesifik esterazlar (alfa naftil asetat esteraz ve alfa naftil bütirat esteraz), monoblastların ayırımında kullanılabilir.
- Alfa naftil asetat esteraz pozitifliği sodyum florür ile inhibe oluyorsa, monositik farklılaşmayı destekler.

c. İmmünofenotip

İmmünofenotipleme, akut miyeloid lösemi (AML) tanısında morfolojik değerlendirmeyi destekleyen temel yöntemlerden biridir. Tanının doğrulanması, blastların kökeninin belirlenmesi, AML alt tiplerinin ayırıcı tanısı, karışık fenotipli akut lösemilerin dışlanması, prognostik değerlendirme, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) izlenmesi ve tedaviye bağlı immünofenotipik değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır.

İmmünofenotipik inceleme tercihen taze kemik iliği aspirasyonu örneğinden yapılmalıdır. Ancak kemik iliği örneğinin elde edilemediği veya periferik kanda yeterli sayıda blast bulunan olgularda periferik kan örneği de kullanılabilir. Örnekler EDTA'lı tüplere alınmalı, mümkün olan en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve dondurulmamalıdır. Uygun koşullarda oda sıcaklığında veya 4–8 °C'de kısa süreli taşınabilir; uzun süre bekletilmesi antijen ekspresyonunu olumsuz etkileyebilir.

Günümüzde çok renkli akım sitometrisi (8–12 veya daha fazla renkli panel) kullanılmakta olup, değerlendirmenin EuroFlow standartlarına göre yapılması önerilmektedir. Analizde blastlar öncelikle CD45/yan saçılım (SSC) özelliklerine göre tanımlanır ve ardından antijen ekspresyon profilleri değerlendirilir.

AML tanısında kullanılan temel belirteçler şunlardır:

- Blast belirteçleri: CD34, CD117, HLA-DR, CD38, CD123, TdT (bazı olgularda)
- Myeloid belirteçler: Sitoplazmik miyeloperoksidaz (cyMPO), CD13, CD33, CD15, CD65, CD11b, CD11c
- Monositik belirteçler: CD14, CD64, CD36, CD4, CD11b, CD11c, lizozim
- Eritroid belirteçler: CD71, Glikoforin A (CD235a), CD36
- Megakaryositik belirteçler: CD41, CD42b, CD61
- Kök hücre ve öncül hücre belirteçleri: CD34, CD117, CD133, CD90
- Lenfoid belirteçler (aberran ekspresyon değerlendirmesi için): CD2, CD5, CD7, CD19, CD10, CD22, CD56

Sitoplazmik miyeloperoksidaz (cyMPO), granülositik farklılaşmayı gösteren en özgül belirteçlerden biridir ve AML tanısında önemli yer tutar. CD13, CD33 ve CD117 erken miyeloid farklılaşmayı destekleyen belirteçlerdir. Monositik farklılaşmada CD64 ve CD14 en güvenilir belirteçler arasında yer alırken, eritroid farklılaşmada CD235a ve CD71, megakaryoblastik farklılaşmada ise CD41, CD42b ve CD61 kullanılır.

AML blastlarında normal hematopoetik öncüllerde beklenmeyen antijen ekspresyonları (aberran immünofenotip) sık görülmektedir. En sık görülen aberran ekspresyonlar CD7, CD19, CD56, CD2 ve TdT pozitifliği'dir. Bu özellikler yalnızca tanıda değil, aynı zamanda ölçülebilir kalıntıların hastalığın izlenmesinde de önemli bir rol oynar.

Günümüzde MRD değerlendirmesinde iki temel yaklaşım kullanılmaktadır:

- LAIP (Leukemia-Associated Immunophenotype): Tanı anında saptanan lösemiye özgü immünofenotipin tedavi sonrasında izlenmesi.
- DfN (Different-from-Normal): Normal kemik iliği maturasyon paterninden sapma gösteren hücre popülasyonlarının saptanması.

Modern laboratuvarlarda bu iki yaklaşım birlikte kullanılarak MRD değerlendirilmektedir. EuroFlow tarafından standardize edilen çok renkli akım sitometri panelleri ile çoğu AML olgusunda 10^{-4} (%0,01), deneyimli merkezlerde ise 10^{-5} düzeyine kadar duyarlılık sağlanabilmektedir.

İmmünofenotipik bulgular tek başına AML alt tipini belirlemek için yeterli değildir. Nihai tanı; morfolojik, sitogenetik ve moleküler genetik bulgular ile birlikte değerlendirilerek konulmalıdır.

Spesifik Genetik Anomalilerde Sık Görülen İmmünofenotipik Özellikler

Akut miyeloid lösemide bazı genetik anomaliler karakteristik immünofenotipik özelliklerle ilişkili olabilmektedir. Bununla birlikte, immünofenotip tek başına genetik alt tipi belirlemek

için yeterli değildir ve tanı mutlaka sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle doğrulanmalıdır. Aynı genetik alt tip içerisinde immünofenotipik heterojenite görülebileceği unutulmamalıdır.

t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1::RUNX1T1

Genellikle CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD117 ve sitoplazmik miyeloperoksidaz (cyMPO) pozitifdir. CD33 ekspresyonu çoğu olguda diğer AML alt tiplerine göre daha düşük yoğunlukta olabilir. Aberan CD19 ekspresyonu karakteristik olup olguların önemli bir bölümünde CD56 pozitifliği de izlenebilir. Nötrofilik farklılaşma gösteren hücrelerde CD15 ve CD65 ekspresyonu görülebilir.

inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFB::MYH11

CD13, CD33, CD34, CD117 ve cyMPO pozitifliği sıktır. Monositik farklılaşmayı gösteren CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36 ve CD64 ile granülositik farklılaşmayı gösteren CD15 ve CD65 birlikte eksprese edilebilir. CD2 aberan ekspresyonu karakteristik ancak zorunlu olmayan bir bulgudur.

NPM1 mutasyonlu AML

Güçlü CD33 ekspresyonu tipiktir. CD34 ve HLA-DR çoğu olguda negatif veya zayıf eksprese olmakla birlikte değişkenlik gösterebilir. cyMPO genellikle pozitifdir. Monositik farklılaşma gösteren olgularda CD11b, CD14 ve CD64 ekspresyonu görülebilir. Aberan CD7, CD4, CD19 ve CD56 ekspresyonu eşlik edebilir. FLT3-ITD eşlik eden olgularda CD7 ekspresyonu daha sık görülmektedir.

FLT3-ITD mutasyonlu AML

FLT3-ITD mutasyonuna özgü bir immünofenotip bulunmamaktadır. CD33 ve CD123 ekspresyonu sıklıkla yüksektir. CD7 aberan ekspresyonu diğer AML alt tiplerine göre daha sık görülebilir. CD34 ve HLA-DR ekspresyonu değişken olup tanısıl bir özellik olarak kabul edilmez.

CEBPA mutasyonlu AML

Özgül bir immünofenotipik profil bulunmamaktadır. Blastlar genellikle CD13, CD33, CD34, CD117 ve cyMPO pozitifdir. CD7 ekspresyonu sık görülebilir. HLA-DR, CD56 ve diğer belirteçlerin ekspresyonu olgular arasında değişkenlik göstermektedir.

t(6;9)(p22;q34.1); DEK::NUP214

Özgün bir immünofenotipik profil bulunmamakla birlikte, CD34, CD117, CD13, CD33 ve cyMPO ekspresyonu sıktır. CD9 ve CD38 ekspresyonu görülebilir.

KMT2A yeniden düzenlenmeli AML [ör. t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A::MLLT3]

Genellikle monoblastik veya miyelomonositik farklılaşma gösterir. CD33, CD64, CD4, CD11b, CD11c ve lizozim ekspresyonu sıktır. CD34 ekspresyonu değişken olabilir. cyMPO pozitifliği monositik farklılaşmanın derecesine göre değişkenlik gösterebilir.

inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); MECOM yeniden düzenlenmeli AML

CD34 ve CD117 sıklıkla pozitifdir. CD13 ve CD33 eksprese edilir. CD7, CD11c ve CD123'ün aberan ekspresyonu görülebilir. Megakaryoblastik farklılaşma bulunan olgularda CD41, CD42b ve CD61 pozitifliği saptanabilir.

t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15::MKL1

Özellikle infantil akut megakaryoblastik lösemide görülür. CD41, CD42b ve CD61 pozitifliği ile karakterizedir. CD36 ve CD71 ekspresyonu eşlik edebilir.

BCR::ABL1 pozitif AML

CD7 ve CD19 aberan ekspresyonu görülebilir. CD19 pozitifliği saptanan olgularda karışık (mixed) fenotipli akut lösemi ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

Bu immünofenotipik özellikler tanıya destek sağlamakla birlikte, AML'nin güncel sınıflandırılmasında belirleyici değildir. Kesin sınıflandırma, morfolojik değerlendirme, çok renkli akım sitometrisi, sitogenetik analiz ve moleküler genetik incelemelerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Ayrıca tanı sırasında belirlenen lösemiye özgü immünofenotip (LAIP) ve normalden farklı immünofenotip (DfN) özellikleri, tedavi sonrası ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) izlenmesinde kullanılmaktadır.

Farklılaşma ile Tanımlanan AML Tiplerinin İmmünofenotipik Özellikleri

Her ne kadar günümüzde AML sınıflaması esas olarak genetik ve moleküler özelliklere dayansa da, blastların immünofenotipik farklılaşma özellikleri tanıda, ayırıcı tanıda ve ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Aşağıda belirtilen immünofenotipik özellikler tipik olmakla birlikte, olgular arasında değişkenlik gösterebilir ve tek başına tanı koydurucu değildir.

Minimal farklılaşmalı AML

Blastlar genellikle CD34, CD117, HLA-DR, CD13 ve CD33 eksprese eder. Sitoplazmik miyeloperoksidaz (cyMPO) ekspresyonu yoktur veya oldukça zayıftır. CD7 ve TdT gibi aberan lenfoid belirteçler eksprese edilebilir. Tanıda akım sitometrik inceleme ile miyeloid farklılaşmanın gösterilmesi önemlidir.

Matürasyon göstermeyen AML

Blastlar sıklıkla cyMPO, CD13, CD33 ve CD117 pozitif olup CD34 ve HLA-DR ekspresyonu değişkenlik gösterebilir. Granülositik maturasyon belirgin değildir. Sitokimyasal boyamalar günümüzde yardımcı yöntem olarak kullanılmakta olup tanı esas olarak akım sitometrisi ve genetik incelemeler ile desteklenmektedir.

Matürasyon gösteren AML

Blastlar cyMPO, CD13, CD33 ve CD117 eksprese eder. Olgunlaşan granülositik hücrelerde CD15, CD65 ve CD11b ekspresyonu görülür. CD34 ekspresyonu değişken olup olgunlaşma derecesi arttıkça azalabilir.

Akut miyelomonositik lösemi

Granülositik ve monositik farklılaşma birlikte izlenir. Blastlar genellikle cyMPO, CD13, CD33, CD11b, CD11c, CD14, CD36 ve CD64 eksprese eder. Monositik farklılaşmanın derecesine göre lizozim ekspresyonu da görülebilir.

Akut monoblastik/monositik lösemi

Blastlar sıklıkla CD33, CD64, CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36 ve lizozim pozitiftir. cyMPO ekspresyonu monoblastik olgularda zayıf veya negatif, daha olgun monositik hücrelerde ise değişken olabilir. CD34 çoğu olguda negatif olmakla birlikte pozitif olgular da görülebilir.

Akut eritroid lösemi (Eritroid lösemi)

WHO 2022 sınıflamasında akut eritroid lösemi, proeritroblast baskın eritroid neoplazi olarak tanımlanmaktadır. Eritroid hücreler CD71, Glikoforin A (CD235a) ve E-cadherin eksprese eder. CD36 ve CD117 değişken oranlarda pozitif olabilir. Tanı yalnızca immünofenotipe değil, morfolojik, sitogenetik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır.

Akut megakaryoblastik lösemi

Blastlar megakaryositik belirteçlerden CD41, CD42b ve CD61'den en az birini, çoğu olguda ise birden fazlasını eksprese eder. CD36 ve CD71 eşlik edebilir. Megakaryoblastlarda sitoplazmik ekspresyonun gösterilmesi tanıda önemlidir.

Akut bazofilik lösemi

Oldukça nadir görülen bu alt tipte blastlar CD13, CD33, CD123, CD203c ve CD9 eksprese edebilir. Toluidin mavisi ile metakromatik boyanma görülebilir. Tanıda immünofenotipik bulgular, morfolojik özellikler ve genetik incelemeler birlikte değerlendirilmelidir.

d. Genetik

Akut miyeloid lösemi (AML), sitogenetik ve moleküler düzeyde belirgin heterojenite gösteren klonal bir hematolojik malignitedir. Son yıllarda genomik teknolojilerde yaşanan gelişmeler, AML'nin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış; genetik incelemeler tanı, sınıflandırma, prognostik risk belirlenmesi, tedavi seçimi, hedefe yönelik tedavilerin uygulanması, ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) izlenmesi ve relaps sırasında klonal evrimin değerlendirilmesinin temel bileşeni haline gelmiştir. Güncel WHO 2022 ve ICC 2022 sınıflamalarında AML'nin tanımlanması büyük ölçüde genetik değişikliklere dayanmaktadır.

Genetik değerlendirme aynı zamanda germline miyeloid malignite yatkınlık sendromlarının tanınmasına, aile bireylerinin değerlendirilmesine ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlanan hastalarda uygun verici seçiminin yapılmasına da katkı sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle genç yaşta AML gelişen, aile öyküsü bulunan veya kalıtsal yatkınlığı düşündüren klinik özellikleri olan hastalarda germline genetik değerlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.

AML'de kullanılan başlıca genetik inceleme yöntemleri şunlardır:

Yöntem	Açıklama
Konvensiyonel sitogenetik analiz (karyotipleme)	Sayısal ve yapısal kromozomal anomalilerin değerlendirilmesinde temel yöntemdir. Dengeli translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, monozomiler, trizomiler, kompleks karyotip ve monozomal karyotip gibi prognostik öneme sahip kromozomal değişikliklerin saptanmasını sağlar.
Floresan in situ hibridizasyon (FISH)	Karyotiplemenin yetersiz kaldığı veya hızlı sonuç alınmasının gerekli olduğu durumlarda kullanılır. Özellikle RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA, KMT2A yeniden düzenlenmeleri, MECOM yeniden düzenlenmeleri ve diğer seçilmiş kromozomal anomalilerin gösterilmesinde yararlıdır.
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli yöntemler	Füzyon genleri ile tekrarlayan gen mutasyonlarının yüksek duyarlılıkla gösterilmesini sağlar. Ayrıca RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA ve NPM1 mutasyonları gibi moleküler belirteçler, ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) takibinde standart yöntemlerden biridir.
Yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS)	NGS günümüzde AML'nin moleküler karakterizasyonunda temel yöntemlerden biri hâline gelmiştir. Tek analiz ile çok sayıda gen eşzamanlı değerlendirilebilmekte; tanısal sınıflandırma, ELN 2022 risk sınıflaması, ko-mutasyon analizleri, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, klonal hematopoezin değerlendirilmesi ve relaps sırasında gelişen klonal evrimin gösterilmesine olanak sağlamaktadır.

Tanı anında mümkün olan tüm hastalarda sitogenetik analiz ile birlikte kapsamlı moleküler inceleme yapılması önerilmektedir. Günümüzde moleküler analizlerde başta FLT3 (ITD ve TKD), NPM1, CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1, IDH1, IDH2, WT1, KIT, DNMT3A, TET2, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3, KRAS, NRAS, PTPN11, PHF6 ve CSF3R olmak üzere prognostik ve tedavi açısından önem taşıyan genler değerlendirilmektedir. Ayrıca RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA, KMT2A, MECOM ve NUP98'in yeniden düzenlenmeleri uygun yöntemlerle incelenmelidir.

Moleküler genetik bulgular yalnızca tanısal sınıflandırmada değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedavilerin planlanmasında da belirleyicidir. FLT3 mutasyonu bulunan hastalarda FLT3 inhibitörleri, IDH1 veya IDH2 mutasyonu bulunan hastalarda ise ilgili IDH inhibitörleri kullanılabilir. Ayrıca NPM1 mutasyonu ile RUNX1::RUNX1T1 ve CBFB::MYH11 füzyonları, tedavi sonrası moleküler MRD takibinde uluslararası standardizasyonu bulunan belirteçler arasında yer almaktadır.

Son yıllarda kalıtsal miyeloid malignite yatkınlık sendromlarının önemi giderek artmıştır. Özellikle genç yaşta AML gelişen, aile öyküsü bulunan veya birden fazla aile bireyinde hematolojik malignite öyküsü saptanan hastalarda RUNX1, CEBPA, DDX41, GATA2, ANKRD26, ETV6, TP53 ve ilişkili diğer germline genler açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım hem hastanın tedavi planlaması hem de aile bireylerinin genetik danışmanlığı açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, günümüzde genetik değerlendirme AML tanısının ayrılmaz bir parçası olup, morfolojik değerlendirme ve çok renkli akım sitometrisi ile birlikte hastalığın doğru sınıflandırılması, risk belirlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi planının oluşturulması ve tedavi sonrası izlemin temelini oluşturmaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Günümüzde hematolojik malignitelerde minimal kalıntı hastalığının (MRD) önemi açıkça ortaya çıkmıştır.

Şu an için AML hastalarında MRD ölçümünde yararlanılabilecek yöntemler multiparametre akım sitometrisi (MFC) ve gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR)'dir.

Digital PCR (dPCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) temelli MRD değerlendirmesi giderek yaygınlaşmakta olup özellikle seçilmiş merkezlerde ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte, standardizasyon ve klinik eşik değerleri konusundaki farklılıklar nedeniyle rutin klinik uygulamada henüz standart bir yöntem olarak kabul edilmemektedir.

Günümüzde MRD takibi için kullanılan RT-qPCR özellikle NPM1 mutasyonu, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11 ve PML::RARA pozitif AML olgularında uluslararası düzeyde standardize edilmiş ve kılavuzlar tarafından önerilen güvenilir bir yöntemdir.

Kalıtsal Yatkınlık

Hematolojik maligniteleri olan hastaların kalıtsal yatkınlığına ilişkin bilgiler giderek artmaktadır. Kalıtsal yatkınlığı olan bireylerin tanınması hem tedavi seçeneği olan allojenik hematopoietik kök hücre nakli kararını etkilemekte hem de hasta yakınlarının takibi açısından son derece önemli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca uygun donör seçiminde, germline mutasyon taşıyan aile bireylerinin verici olarak kullanılmasının önlenmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda yayımlanan uluslararası kılavuzlar, germline yatkınlık açısından değerlendirilecek hasta gruplarını daha ayrıntılı biçimde tanımlamış ve uygun hastalarda genetik danışmanlık verilmesini önermiştir.

Özellikle genç yaşta AML gelişen, ailede hematolojik malignite öyküsü bulunan, açıklanamayan uzun süreli sitopenileri olan, birden fazla primer malignitesi bulunan veya kalitatif/kantitatif trombosit bozukluğu, konjenital anomaliler, immün yetmezlik, ekzokrin pankreas yetmezliği ya da kemik iliği yetmezliği sendromlarını düşündüren klinik özellikleri bulunan hastalarda germline yatkınlık araştırılması önerilmektedir.

En sık ilişkili germline genler arasında DDX41, RUNX1, CEBPA, GATA2, ANKRD26, ETV6 ve TP53 yer almaktadır.

Germline mutasyon araştırması mümkün olduğunca remisyon döneminde elde edilen deri fibroblastı, saç kökü veya benzeri lösemik hücre içermeyen örneklerden yapılmalıdır. Pozitif sonuç saptanan bireylerde genetik danışmanlık verilmesi ve uygun aile bireylerinin taranması önerilmektedir.

Genetik Yatkınlık Açısından Kimler Değerlendirilmelidir?

Klinik veya genetik özellik
Biri hematolojik malignite olmak üzere iki veya daha fazla primer malignite öyküsü
Hastada hematolojik maligniteye ek olarak iki kuşak içinde hematolojik malignite bulunan akraba öyküsü
İki kuşak içinde açıklanamayan sitopeni, trombosit bozukluğu, makrositoz veya kemik iliği yetmezliği öyküsü
Ailede erken yaşta gelişen veya kümelenme gösteren solid tümörler
Hematolojik malignitenin beklenen yaş ortalamasından daha erken ortaya çıkması
Uzun süreli açıklanamayan trombositopeni, nötropeni, monositoz veya pansitopeni
Konjenital anomaliler, kısa boy, iskelet anomalileri, immün yetmezlik, ekzokrin pankreas yetmezliği veya telomer biyolojisi bozukluğu düşündüren bulgular
Tümör NGS analizinde germline kökeni düşündüren, kalıcı ve yüksek varyant alel frekanslı patojenik/olası patojenik varyant saptanması
DDX41, RUNX1, CEBPA, GATA2, ANKRD26, ETV6 veya TP53 gibi yatkınlık genlerinde şüpheli varyant bulunması
Allojenik nakil planlanan ve özellikle akraba verici düşünülen hastalar
Remisyonda tümör profiline uyan germline varyantın hematopoetik örnekte devam etmesi

Not: Germline yatkınlık riski yalnızca genç hastalarla sınırlandırılmamalıdır. ELN hematolojik malignite tanısı alan tüm hastalarda yaşa bakılmaksızın bu olasılığın klinik olarak değerlendirilmesini önermektedir. Kesin doğrulama tercihen kültüre alınmış deri fibroblastı gibi hematopoetik olmayan dokudan yapılmalıdır.

Germline Yatkınlıkla İlişkili Miyeloid Neoplaziler

WHO-HAEM5 kategorisi	Başlıca genler veya sendromlar
Önceden mevcut trombosit bozukluğu veya belirgin organ disfonksiyonu olmayan miyeloid neoplaziler	CEBPA, DDX41, TP53
Önceden mevcut trombosit bozukluğu ile ilişkili miyeloid neoplaziler	RUNX1, ANKRD26, ETV6
Potansiyel organ disfonksiyonu ile ilişkili miyeloid neoplaziler	GATA2, Fanconi anemisi genleri, SBDS, DNAJC21, EFL1, SRP54, şiddetli konjenital nötropeni genleri, telomer biyolojisi bozuklukları, SAMD9, SAMD9L, Noonan sendromu/RASopatiler, nörofibromatozis tip 1
Kemik iliği yetmezliği ve DNA onarım bozukluğu sendromları	Fanconi anemisi, dyskeratosis congenita/telomeropatiler, Shwachman–Diamond sendromu, ERCC6L2, Bloom sendromu, Nijmegen kırılma sendromu
Çoklu kanser yatkınlığı sendromlarıyla ilişkili olabilecek durumlar	TP53, Lynch sendromu genleri, BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, RECQL4, NBN
Kanıtı gelişmekte olan veya nadir bildirilen genler	MECOM, SRP72, RBBP6, ERCC6L2 ve yeni tanımlanan diğer aday genler

Kaynak: WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5. baskı; ICC 2022; ELN 2022 ve güncel germline yatkınlık literatüründen uyarlanmıştır

Kaynaklar

1. Redner A, Kessel R. Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7. baskı. Elsevier, United Kingdom; 2022:439–459.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan J, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross N, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–1719.
3. Galere PK, Jiang C, Braylan R. Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia. In: Immunophenotyping Methods and Protocols. 1. baskı. Springer, United Kingdom; 2019:281–297.
4. Bain BJ, Béné MC. Morphological and Immunophenotypic Clues to the WHO Categories of Acute Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol* 2019;141:232–244.
5. Gorczyca W. Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Changes. In: Flow Cytometry in Neoplastic Hematology. 3. baskı. Taylor & Francis, New York; 2017:392–412.
6. Berman JN, Look AT. Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8. baskı. Elsevier, United Kingdom; 2015:1555–1613.
7. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, Della Porta MG, Ireland R, Johansson U, Matarraz S, Ogata K, Orfao A, Preijers F, Psarra K, Subirá D, Valent P, van der Velden VH, Wells D, Westers TM, Kern W, Béné MC. 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* 2014;28:1793–1798.
8. Padmakumar D, Chandrababha VR, Gopinath P, Vimala Devi ART, Anitha GRJ, Sreelatha MM, Padmakumar A, Sreedharan H. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2021;111:106727.
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;149:418–424.
10. Kishtagari A, Levine RL, Viny AD. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2020;27:49–57.
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140:1345–1377.
12. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J* 2021;11:41.
13. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, DiNardo CD, Godley LA, Iacobucci I, Jaiswal S, Malcovati L, Vannucchi AM, Patel KP, Arber DA, Arcila ME, Bejar R, Berliner N, Borowitz MJ, Branford S, Brown AL, Cargo CA, Döhner H, Falini B, Garcia-Manero G, Haferlach T, Hellström-Lindberg E, Kim AS, Klotz JM, Komrokji RS, Loh ML, Loghavi S, Mullighan CG, Ogawa S, Tefferi A, Papaemmanuil E, Reiter A, Ross DM, Savona MR, Shimamura A, Skoda RC, Sole F, Stone RM, Orazi A, Walter MJ, Wu D, Ebert BL, Cazzola M. Genomic Profiling for Clinical Decision Making in Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood* 2022; (Epub ahead of print, 21 Eylül 2022). doi:10.1182/blood. 2022015853.

14. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H. M., ... & Tefferi, A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data.
15. Cloos, J., Valk, P. J., Thiede, C., Döhner, K., Roboz, G. J., Wood, B. L., ... & Heuser, M. (2026). 2025 update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the ELN-DAVID MRD Working Party. *Blood*, 147(11), 1147-1167.
16. Zwaan, C. M., Tasian, S. K., Aplenc, R., Brodersen, L. E., Buldini, B., De Moerloose, B., ... & Cooper, T. M. (2026). Diagnosis and management of AML in pediatric patients: consensus recommendations from an international expert panel. *Blood*, 147(14), 1532-1561.
17. Liu, Y. C., Eldomery, M. K., Maciaszek, J. L., & Klco, J. M. (2025). Inherited predispositions to myeloid neoplasms: pathogenesis and clinical implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 20(1), 87-114.

2. AML Tanısı Alan Hastalarda Yapılması Gereken İşlemler

AML Tanısı Konulmuş Olguda Yapılması Gereken İncelemeler

Anamneze ve fizik muayeneye ek olarak AML tanısı alan hastalarda aşağıdaki laboratuvar ve destekleyici değerlendirmelerin yapılması önerilir.

Laboratuvar İncelemeleri

- Tam kan sayımı, lökosit formülü, periferik yayma
- Elektrolitler (Na, K, Cl, Ca, Mg, P), gerektiğinde kan gazı
- Böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin), LDH, ürik asit, albumin, total protein, glukoz
- Koagülasyon testleri: Protrombin zamanı (PT), INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, D-dimer (gerektiğinde FDP, plazminojen ve antitrombin III)
- Enfeksiyon taraması: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, HIV-1/2, CMV, EBV ve VZV serolojisi (gerektiğinde HSV, HHV-6, Parvovirüs B19, HAV, fungal belirteçler ve kültürler)
- Kan grubu (ABO/Rh)
- Sitogenetik ve moleküler incelemeler: Konvansiyonel karyotip analizi, gerekli olgularda FISH, tüm hastalarda FLT3-ITD/TKD, NPM1 ve CEBPA mutasyon analizleri ile mümkünse kapsamlı yeni nesil dizileme (NGS) paneli
- HLA tiplendirmesi (allojenik hematopoietik kök hücre nakli adayları olabilecek hastalarda tanı anında)
- Vitamin B12 (gerektiğinde folat)
- β -hCG (üreme potansiyeli bulunan kadın hastalarda)
- Klinik endikasyon varsa TSH ve serbest T4 (FT4)
- Gerektiğinde fertilité değerlendirmesi amacıyla FSH, LH, estradiol, testosteron ve anti-Müllerian hormon (AMH)

- Hastanın aşılama öyküsünün değerlendirilmesi (gerektiğinde serolojik bağışıklık değerlendirmesi)

Görüntüleme ve Diğer İncelemeler

- Elektrokardiyografi (EKG)
- Ekokardiyografi (özellikle antrasiklin tedavisi planlanan hastalarda)
- Batın ultrasonografisi (klinik endikasyon varlığında)
- Akciğer grafisi (solunum semptomu veya enfeksiyon şüphesi olan hastalarda)
- Toraks ve/veya abdomen BT (organ infiltrasyonu, enfeksiyon veya ekstramedüller hastalık şüphesinde)
- Kraniyal BT (intrakraniyal kanama şüphesinde)
- Kraniyal MR (nörolojik semptom veya MSS tutulumu şüphesinde)
- Solunum fonksiyon testi (pulmoner hastalık öyküsü veya allojenik kök hücre nakli planlanan hastalarda)
- Oftalmolojik değerlendirme (görme semptomu, retinal hemoraji veya hiperlökositoz varlığında)

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK)

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), özellikle akut proilositik lösemide sık görülmekle birlikte, diğer AML alt tiplerinde de gelişebilir. Tanı anında PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri değerlendirilmeli, gerektiğinde seri olarak izlenmelidir.

Hiperlökositoz

Hiperlökositoz ve özellikle lökostaz bulguları bulunan hastalarda sitoredüktif tedavi başlanmalı, lomber ponksiyon sitoredüksiyon sağlanıncaya kadar ertelenmelidir. Lomber ponksiyon kararı belirli bir lökosit eşik değerinden ziyade hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu

AML'de merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez; yalnızca nörolojik bulguları bulunan veya MSS tutulumu açısından yüksek riskli seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. Nörolojik semptom varlığında kraniyal MR tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Ekstramedüller Miyeloid Sarkom

Ekstramedüller miyeloid sarkom en sık yumuşak doku, kemik, periost, lenf nodu, deri ve testiste görülür. Tanıda biyopsi ile histopatolojik doğrulama esastır. Toraks veya abdomen BT, gerektiğinde FDG-PET/BT hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde ve radyoterapi planlamasında yararlı olabilir. Merkezi sinir sistemi yerleşiminde manyetik rezonans görüntüleme tercih edilir.

Fungal Enfeksiyonların Değerlendirmesi

Persistan ateşi olan yüksek riskli nötropenik hastalarda yüksek çözünürlüklü toraks BT önerilir. Akciğer infiltrasyonunun saptanması halinde bronkoalveoler lavaj yapılabilir. Gerekğinde serum galaktomannan, β -D-glukan ve mantar PCR testleri kullanılabilir.

Fertilitenin Korunması

Üreme potansiyeli olan tüm hastalarda, tedavi başlamadan önce fertilite korunmasına yönelik danışmanlık verilmelidir. Günümüzde en sık uygulanan yöntemler sperm, oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu olup seçilmiş olgularda over veya testis dokusu kriyoprezervasyonu da uygulanabilir.

Destekleyici Bakım ve Multidisipliner Yaklaşım

AML tedavisi hematolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, kardiyolog, nefrolog, göğüs hastalıkları uzmanı, eczacı, deneyimli hemşire ve gerektiğinde diğer disiplinlerin katılımını gerektiren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tanı anında ECOG performans durumu, komorbiditeler (HCT-CI veya CIRS), beslenme durumu, tümör lizis sendromu riski ve uygun hastalarda geriatrik değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi süresince transfüzyon desteği, enfeksiyon profilaksisi, semptom kontrolü, beslenme desteği ve psikososyal destek standart bakımın ayrılmaz bileşenleridir. Hastaların ve ailelerinin tanıdan itibaren psikososyal açıdan değerlendirilmesi ve gerektiğinde profesyonel destek sağlanması önerilir.

3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Açısından Değerlendirilmesi

Yeni Tanı

Yeni tanı akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu nadirdir ve erişkinlerde tanı anında $<5\%$, çocuklarda ise daha yüksek oranlarda görülebilir. MSS tutulumu; tanı anında, tedavi sırasında veya izole ya da kemik iliği relapsı ile birlikte gelişebilir.

MSS tutulumunun patogenezinde lösemik blastların kan-beyin bariyerini aşmasını sağlayan adezyon molekülleri ve kemokin reseptörleri (CXCR4/CXCL12, VLA-4, CD44, CD56 vb.) rol oynamaktadır. CD56 ekspresyonu ekstrapredüller ve MSS tutulumu ile ilişkili olmakla birlikte tek başına belirleyici değildir.

Klinik

MSS tutulumu asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği, nöbet, kraniyal sinir felçleri, görme bozukluğu, parestezi, güçsüzlük, spinal kord basısı bulguları veya intrakraniyal kanama ile başvurabilir. Monositik farklılaşma gösteren AML, hiperlökositoz, yüksek LDH, FLT3-ITD, KMT2A yeniden düzenlenmeleri, inv(16), CD56 ekspresyonu ve ekstrapredüller hastalık MSS tutulumu açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Tanı

MSS tutulumunun değerlendirmesi; ayrıntılı nörolojik muayene, beyin görüntülemesi, BOS incelemesi ve gerektiğinde akım sitometrisini içerir. Nörolojik semptomu bulunan hastalarda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MR) tercih edilen yöntemdir; bilgisayarlı tomografi (BT) ise özellikle intrakraniyal kanama veya acil değerlendirme gereken durumlarda kullanılmalıdır.

Erişkin AML'de lomber ponksiyon rutin olarak tüm hastalarda önerilmez; nörolojik semptom, MSS tutulumu şüphesi veya yüksek riskli seçilmiş olgularda uygulanmalıdır. Çocuk AML hastalarında ise lomber ponksiyon ve intratekal tedavi uygulanacak tedavi protokolüne göre planlanmalıdır.

Lomber ponksiyon öncesinde intrakraniyal kitle, belirgin kafa içi basınç artışı ve kanama riski değerlendirilmelidir. Hiperlökositoz, lökostataz veya ciddi koagülopati bulunan hastalarda sitoredüksiyon ve hemostatik düzelme sağlanıncaya kadar lomber ponksiyon ertelenmelidir. Akut promiyelositik lösemide lomber ponksiyon koagülopatinin düzelmesinden sonra uygulanmalıdır.

BOS örneğinde hücre sayımı, biyokimyasal inceleme, sitolojik değerlendirme ve mümkün olan merkezlerde akım sitometrisi yapılmalıdır. BOS akım sitometrisi, sitolojik incelemeye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olup düşük düzeyli MSS tutulumunun saptanmasında önemli katkı sağlar.

Ekstramedüller Miyeloid Sarkom

Ekstramedüller miyeloid sarkom en sık yumuşak doku, kemik, periost, lenf nodu, deri ve testiste görülür. Tanıda biyopsi ile histopatolojik doğrulama esastır. Toraks veya abdomen BT, gerektiğinde FDG-PET/BT hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi ve radyoterapi planlamasında yararlı olabilir. MSS yerleşiminde manyetik rezonans görüntüleme tercih edilir.

Tedavi ve İzlem

MSS tutulumu saptanan hastalarda sistemik AML tedavisine ek olarak uygulanan tedavi protokolüne uygun intratekal kemoterapi (metotreksat, sitarabin ve/veya kortikosteroid) uygulanmalıdır. İntratekal tedavi şeması erişkin ve çocuk hastalarda kullanılan tedavi protokolüne göre farklılık gösterebilir. Yanıt değerlendirmesi BOS sitolojisi ve/veya akım sitometrisi ile yapılmalı, gerektiğinde seri lomber ponksiyonlarla izlem sürdürülmelidir. Bası semptomlarına neden olan ekstramedüller lezyonlarda seçilmiş olgularda radyoterapi düşünülebilir.

Relaps Döneminde MSS Değerlendirmesi

Kemik iliği relapsı, ekstramedüller relaps veya yeni gelişen nörolojik semptom ve bulgular varlığında MSS tutulumu yeniden değerlendirilmelidir. BOS sitolojisi, akım sitometrisi ve kraniyal MR birlikte değerlendirilerek MSS relapsı tanısı konulmalı ve uygun sistemik ve intratekal tedavi planlanmalıdır.

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;64: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;9:68.
3. 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 CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26459.
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;64:doi:10.1002/pbc.26664.
5. Alrobaian MA, Henderson AD. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e584–e590.
6. Reinhardt D, Dworzak M, Rasche M. Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML). 2019;V1.0_19.07.2019.
7. 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;14:240–245.
8. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, Rizzo JD, Theil K, Wang SA, Smith AT, Rumble RB, Thomas NE, Vardiman JW. 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.
9. 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;99:1472–1478.
10. 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;5:4560–4568.
11. Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic Lumbar Puncture. *Ulster Med J* 2014;83:93–102.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Beif B, Bernard O, Bueso-Ramos C, Cazzola M, Cheng JXC, Chen XH, Devita VT, Demeter J, Dunlap JB, Ebert BL, Estey EH, Foucar K, Gangat N, Hirsh-Ginsberg CF, Hsi ED, Kadia TM, Kamel-Reid S, Kanagal-Shamanna R, Khoury HJ, Kim AS, Kline JM, Kowalski P, Ladanyi M, Lee SE, Levis M, Loghavi S, Lu C, Luger SM, Maciejewski JP, Malcovati L, Mehrotra M, Menendez NP, Meshinchi S, Miraki-Moud F, Molenaar RJ, Narayanan D, Odenike O, Olopade OI, Patel KP, Peker D, Pemmaraju N, Piersanti K, Puente XS, Qin D, Rogers HJ, Ruvolo PP, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt A, Shao L, Tyner JW, Wierzbowska A, Yoshida K, Zhang YY, Cazzola M, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200–1228.
13. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Luceri C, Busca A, Barrett A, Martinelli G, Falini B, Cicci F, Passweg J, Rea D, Hernani R, Candoni A, Le Cesne A, Turlure P, Pautas C, Chastagner P, Ebeling P, Giagounidis A, Germing U, Haus O, Hildebrandt B, Kobbe G, Krauter J, Lübbert M, Ottmann O, Nolte F, Parovichnikova E, Pflüger KH, Reiter A, Ritter M, Schlenk RF, Scholl S, Spaeth D, Stadler M, Stauder R, Trümper L, Wang ES, White T, Wörmann B, Zuckermann D, Ganser A, Döhner H, Ehninger G. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697–712.
14. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K,

Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF, Bullinger L, Campbell PJ. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2016;374(23):2209–2221.

15. Feurstein S, Trottier AM, Estrada-Merly N, Pozsgai M, McNeely K, Drazer MW, Ruhren T, Blundell JR, Feurstein FG, Joshi N, Homan S, Bartnik TB, Aboellail A, Phillips J, Pastore F, Hylkema T, Rastogi S, Walker B, Gerber J, Pitel B, Powers JA, Noorani I, Zhang L, Reeder R, Davis S, Lenz D, Connelly M, Cowden H, Carter E, Calceta JA, Gerez J, Waye J, Chinnai P, Kamel-Reid S, Aung T, Hadrill C, Cheng S, Sample RT, Basrai Y, Lenz T, Klco JM, Dybedal I, Fishbein A, Heim S, Hoyer K, Lotfi S, Meusers F, Pena T, Scrivner J, Shaffer LG, Spinelli J, Treadwell M, Vialat P, Wandrey KE, Williams B, Wiedl C, Wlodarski MW, Wu D, Godley LA. Germ line predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. Blood 2022;140(24):2533–2548.

4. AML Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

WHO 2022 AML 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 • AML, myelodysplasia-related (AML-MR) • AML with other defined genetic alterations
Farklılaşma ile tanımlanan AML	• Minimal farklılaşmalı AML • Maturasyonsuz AML • Maturasyonlu AML • Akut miyelomonositik lösemi • Akut monositik/monoblastik lösemi • Saf eritroid lösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi
Diğer myeloid neoplazmalar	• Myeloid sarkom
Sekonder myeloid neoplazmalar	• Sitotoksik tedavi sonrası myeloid neoplazmlar (MN-pCT) • Germline yatkınlıkla ilişkili myeloid neoplazmalar

Down sendromu ile ilişkili myeloid proliferasyonlar	• Geçici anormal miyelopoez (Transient Abnormal Myelopoiesis, TAM) • Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi (Myeloid Leukemia Associated with Down Syndrome, ML-DS)
--	--

MDS İlişkili AML'yi Tanımlayan Sitogenetik Anomaliler

Tanımlayıcı sitogenetik anomaliler	• Kompleks karyotip • del(5q) veya dengesiz translokasyona bağlı 5q kaybı • -7, del(7q) veya dengesiz translokasyona bağlı 7q kaybı • del(11q) • del(12p) veya dengesiz translokasyona bağlı 12p kaybı • -13 veya del(13q) • del(17p) veya dengesiz translokasyona bağlı 17p kaybı • i(17q) (izokromozom 17q) • idic(X)(q13)
Tanımlayıcı somatik mutasyonlar	• ASXL1 • BCOR • EZH2 • SF3B1 • SRSF2 • STAG2 • U2AF1 • ZRSR2

Sekonder Miyeloid Neoplazmlar

Sekonder miyeloid neoplaziler, bilinen belirli bir yatkınlık durumunda ortaya çıkan hastalıkları kapsayan bir kategoridir. Bu grup, sitotoksik tedavi sonrası gelişen miyeloid neoplazmlar (myeloid neoplasms post-cytotoxic therapy, MN-pCT) ile germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplazmaları içerir.

a. Sitotoksik Tedavi Sonrası Miyeloid Neoplazmlar (MN-pCT)

Bu kategori, ilişkili olmayan bir malignite veya daha nadiren malign olmayan bir hastalık nedeniyle DNA hasarı oluşturan sitotoksik tedaviye maruz kalan hastalarda gelişen AML, MDS ve MDS/MPN'yi kapsar. Günümüzde bu hastalıkların yalnızca tedaviye bağlı olarak oluşan yeni mutasyonlar sonucu değil, aynı zamanda tedavi öncesinde mevcut olan klonal hematopoezin, özellikle TP53 mutant klonlarının, sitotoksik tedavinin seçici baskısı altında genişlemesi sonucu geliştiği kabul edilmektedir.

MN-pCT tanısı için:

- İlişkili olmayan bir hastalık nedeniyle DNA hasarı oluşturan kemoterapi, geniş alan radyoterapisi veya uygun hedefe yönelik tedavilere maruz kalındığının belgelenmesi,
- Buna ek olarak, AML, MDS veya MDS/MPN tanı kriterlerinin karşılanması gereklidir.

Sitotoksik tedavi öyküsü bulunan hastalarda NPM1 mutasyonu veya core-binding factor (CBF) yeniden düzenlenmeleri (RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11) gibi AML'yi tanımlayan genetik değişikliklerin saptanması durumunda, olgu ilgili özgül AML alt tipi olarak sınıflandırılır ve 'post cytotoxic therapy (MN-pCT)' niteliği tanıya eklenir.

PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) inhibitörlerine maruziyet, MN-pCT gelişimi açısından tanımlanmış risk faktörleri arasında yer almakta olup metotreksat tek başına tipik bir neden olarak kabul edilmemektedir. MN-pCT olgularında TP53 mutasyonları, kompleks karyotip, kromozom 5 ve 7 anomalileri başta olmak üzere yüksek riskli sitogenetik değişiklikler sık görülür.

b. Germline Yatkınlıkla İlişkili Miyeloid Neoplazmalar

Germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplazmalar, artmış miyeloid malignite riski ile ilişkili kalıtsal patojenik varyantlara sahip bireylerde gelişen AML, MDS, MPN ve MDS/MPN'yi kapsar. WHO 2022 sınıflamasında bu hastalıklar, miyeloid neoplazm fenotipi ile altta yatan germline genetik bozukluğun birlikte belirtilmesini esas alan bir yaklaşımla sınıflandırılmaktadır. Örneğin, "germline RUNX1 patojenik varyantı ile ilişkili AML" veya "germline DDX41 patojenik varyantı ile ilişkili MDS" şeklinde adlandırılır.

Germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplazmalar en sık ilişkili klinik özelliklerine göre üç alt grupta sınıflandırılır:

- Önceden trombosit bozukluğu veya diğer hematolojik bulgularla seyreden sendromlarla ilişkili olanlar
- Diğer organ sistemlerini etkileyen kalıtsal sendromlarla ilişkili olanlar
- Belirgin öncül klinik bulgusu olmayan germline yatkınlık sendromları

Bu sınıflama, kalıtsal yatkınlığın erken tanınmasını, uygun genetik danışmanlığın sağlanmasını ve özellikle allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlanan hastalarda uygun donör seçiminin yapılmasını kolaylaştırmaktadır.

Germline Yatkinlıkla İlişkili Miyeloid Neoplazmaların Güncel Sınıflaması

1. Önceden trombosit bozukluğu veya organ disfonksiyonu olmayan germline yatkinlıkla ilişkili myeloid neoplazmalar	- Germline CEBPA patojenik / olası patojenik (P/LP) varyantı (ailel AML) - Germline DDX41 P/LP varyantı - Germline TP53 P/LP varyantı (Li-Fraumeni sendromu)
2. Önceden trombosit bozukluğu ile ilişkili germline yatkinlık gösteren myeloid neoplazmalar	- Germline RUNX1 P/LP varyantı (Ailel trombosit bozukluğu ile ilişkili myeloid malignite, FPD-MM) - Germline ANKRD26 P/LP varyantı (Trombositopeni 2) - Germline ETV6 P/LP varyantı (Trombositopeni 5)
3. Potansiyel organ disfonksiyonu ile ilişkili germline yatkinlık gösteren myeloid neoplazmalar	- Germline GATA2 P/LP varyantı (GATA2 eksikliği) - Kemik iliği yetmezliği sendromları (Şiddetli konjenital nötrojeni, Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi) - Telomer biyolojisi bozuklukları - RASopatiler (Nörofibromatozis tip 1, CBL sendromu, Noonan sendromu) - Down sendromu - Germline SAMD9 P/LP varyantı (MIRAGE sendromu) - Germline SAMD9L P/LP varyantı (Ataksi-pansitopeni sendromu) - Bialelik germline BLM P/LP varyantı (Bloom sendromu)

Kısaltmalar: P = Patojenik; LP = Muhtemel (Likely) Patojenik; FPD-MM = Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancy.

Notlar:

- Bazı germline yatkinlık sendromlarında lenfoid neoplazmalar da gelişebilir (özellikle TP53, RUNX1, DDX41, GATA2 ve diğer bazı sendromlarda).
- SAMD9L ile ilişkili olgularda ataksi her hastada bulunmayabilir.

5. Risk Değerlendirmesi ve Prognoz

Son yıllarda, özellikle genomik teknolojilerdeki gelişmeler ve yeni moleküler verilerin ortaya çıkması, AML'de risk sınıflandırmasının yeniden düzenlenmesini gerekli kılmıştır. Tanı anındaki sitogenetik ve moleküler özelliklere ek olarak, bireysel risk değerlendirmesinde tedaviye erken yanıtın ve ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesinin önemi giderek artmaktadır. Günümüzde MRD, yalnızca prognostik bir belirteç olmanın ötesinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve özellikle allojenik hematopoietik kök hücre nakli kararında önemli bir rol oynamaktadır.

Klinik uygulamada, iyi risk grubunda yer alan bir AML hastası, tedavi sonrası MRD pozitifliği nedeniyle daha yüksek nüks riski taşıyabilir; benzer şekilde orta risk grubundaki MRD negatif hastalarda prognoz daha iyi olabilir. Bununla birlikte, ELN 2022 risk sınıflaması genetik özelliklere dayanmaya devam etmekte olup, MRD bulguları genetik risk grubunu değiştirmemekte, tedavi planlamasında kullanılan dinamik bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmektedir.

FLT3-ITD alelik oranı artık risk sınıflandırmasında dikkate alınmamaktadır. FLT3-ITD pozitif tüm AML olguları, alelik oranından ve eşzamanlı NPM1 mutasyonundan bağımsız olarak orta risk grubunda sınıflandırılmaktadır.

Myelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip AML olguları ELN 2022 sınıflamasında olumsuz risk grubunda yer almaktadır. Bu grupta ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve ZRSR2 genlerindeki patojenik mutasyonlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu mutasyonlar, advers-risk sitogenetik anormalliği bulunmayan NPM1-mutasyonlu AML, RUNX1::RUNX1T1 veya CBFB::MYH11 füzyonlu core-binding factor AML ya da CEBPA bZIP in-frame mutasyonlu AML gibi ELN favorable-risk alt tipleriyle birlikte bulunduğu, ELN 2022 sınıflamasında favorable-risk kategorisini tek başlarına geçersiz kılmaz ve hastayı otomatik olarak olumsuz risk grubuna taşımaz. Bununla birlikte, özellikle NPM1-mutasyonlu AML'de bu eş mutasyonların bağımsız prognostik etkisine ilişkin veriler gelişmekte olup sonuçlar tamamen tutarlı değildir.

CEBPA geninin basic leucine zipper (bZIP) bölgesini etkileyen in-frame mutasyonlar, monoallelilik veya bialelik olmalarından bağımsız olarak iyi prognozla ilişkilidir ve ELN 2022 risk sınıflamasında uygun (favorable) risk grubunda değerlendirilmektedir. Buna karşılık, bZIP bölgesi dışında yer alan tek başına CEBPA mutasyonları olumlu risk olarak kabul edilmez.

t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP, inv(3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM, t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM, MECOM yeniden düzenlenmeleri ve ELN 2022 tarafından advers risk olarak tanımlanan diğer sitogenetik anomaliler olumsuz risk grubunda yer almaktadır.

TP53 mutasyonu AML'de en olumsuz prognostik belirteçlerden biri olarak kabul edilmekte olup, özellikle kompleks veya monozomal karyotip ile birlikte bulunduğu tedaviye direnç,

yüksek relaps riski ve kısa sağkalım ile ilişkilidir. Buna karşılık, trizomiler veya polizomilere bağlı hiperdiploid karyotipler, kompleks karyotip kriterlerini karşılamadıkları sürece ELN 2022 sınıflamasında tek başına advers risk olarak değerlendirilmemektedir.

Akut Miyeloid Lösemide ELN 2022 Genetik Risk Sınıflaması

İYİ RİSK	- t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1::RUNX1T1 - inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB::MYH11 - NPM1 mutasyonu, FLT3-ITD olmaksızın - CEBPA bZIP bölgesinde in-frame mutasyon
ORTA RİSK	- NPM1 mutasyonu ile birlikte FLT3-ITD - NPM1 wild-type ve FLT3-ITD; kötü riskli başka bir genetik değişiklik bulunmaması koşuluyla - t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A::MLLT3 - İyi veya kötü risk grubuna girmeyen diğer sitogenetik ve moleküler anomaliler
KÖTÜ RİSK	- t(6;9)(p22.3;q34.1); DEK::NUP214 - t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlenmesi; KMT2A::MLLT3 hariç - t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3); KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2::MECOM - t(3q26.2;v); MECOM yeniden düzenlenmesi -5/del(5q), -7 veya -17/abn(17p) - Kompleks karyotip - Monozomal karyotip - Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 veya ZRSR2 - TP53 mutasyonu

Dipnotlar:

- Esas olarak yoğun tedavi edilen hastalarda gözlemlenen sonuçlara dayanmaktadır. Başlangıç risk değerlendirmesi, ölçülebilir kalıntı hastalık analizlerinden elde edilen sonuçlara dayalı olarak tedavi sırasında değişebilir.
- KIT ve/veya FLT3 gen mutasyonlarının 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: İki 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 alelik durumundan bağımsız olarak en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda TP53 mutasyonu (tek veya bialelik mutasyon) anlamlı kabul edilir. TP53 mutasyonları, kompleks ve monoizomal karyotipli AML ile önemli ölçüde ilişkilidir.

6. Tedavi

AML tedavisinde temel hedef, hastalık kontrolünü sağlamak ve mümkün olduğunda tam remisyon elde ederek uzun dönem sağkalımı artırmak ve hastalığı eradike etmektir. Tedavi, indüksiyon tedavisi ile bunu takiben uygulanan konsolidasyon ve uygun hastalarda idame tedavisinden oluşur. Son yıllarda hedefe yönelik tedavilerin ve ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesinin klinik uygulamaya girmesiyle tedavi yaklaşımı giderek daha bireyselleştirilmiş hâle gelmiştir.

Tedaviye başlanmadan önce hastanın performans durumu, komorbiditeleri, sitogenetik ve moleküler özellikleri ile tedavi hedefleri değerlendirilmelidir. Yoğun kemoterapiye uygun (fit) hastalarda temel amaç küratif tedavi iken, yoğun tedaviye uygun olmayan (unfit) hastalarda yaşam süresini uzatmak, hastalık kontrolünü sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak hedeflenir. Hastanın tedaviye uygunluğu yalnızca kronolojik yaşa göre değil, biyolojik yaş, performans durumu, komorbiditeler ve gerektiğinde kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları da dikkate alınarak belirlenmelidir. Tedavi planı her hasta için bireyselleştirilmelidir.

Hedefe yönelik tedavilerin uygun şekilde planlanabilmesi amacıyla moleküler ve genetik analizler mümkün olan en kısa sürede sonuçlandırılmalıdır. Özellikle FLT3, IDH1, IDH2 ve NPM1 mutasyon analizlerinin ilk tedavi kararını doğrudan etkileyebilmesi nedeniyle tanıdan sonraki ilk birkaç gün içerisinde tamamlanması önerilmektedir. TP53 başta olmak üzere diğer prognostik ve prediktif moleküler belirteçlerin, tanı sürecinde mümkün olan en kısa sürede sonuçlandırılması ve tedavi planlamasında dikkate alınması önerilir. Tedavi gerektiren acil klinik durumlar dışında, moleküler analiz sonuçlarının beklenmesi, uygun hastalarda hedefe yönelik tedavilerin ilk indüksiyon tedavisine eklenmesine olanak sağlayabilir ve kısa süreli gecikmenin genel sağkalımı olumsuz etkilemediği gösterilmiştir.

a. İndüksiyon Tedavisi (Fit Hasta Grubu)

■ İyi risk grubu

Standart indüksiyon (7+3):

- Daunorubisin 60–90 mg/m² veya idarubisin 12 mg/m², 1–3. günler
- Sitarabin 100–200 mg/m²/gün sürekli intravenöz infüzyon, 1–7. günler

Core-binding factor (CBF) AML [t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 veya inv(16)/t(16;16)/CBFB::MYH11]:

- Daunorubisin 60 mg/m², 1–3. günler
- Sitarabin 200 mg/m²/gün sürekli intravenöz infüzyon, 1–7. günler
- Gemtuzumab ozogamisine (GO) 3 mg/m² (maksimum 4,5 mg/doz), 1. günde veya fraksiyone olarak 1., 4. ve 7. günlerde uygulanabilir.

GO, CD33 pozitif CBF-AML olgularında önerilmektedir; CD33 ekspresyonu için kesin bir eşik değeri tanımlanmamıştır.

FLAG-İda + GO:

- Fludarabin 30 mg/m² IV, 2–6. günler
- Sitarabin 2 g/m² IV (3 saatlik infüzyon, fludarabinden yaklaşık 4 saat sonra), 2–6. günler
- İdarubisin 8 mg/m² IV, 2–4. günler
- G-CSF 5 µg/kg/gün SC, 1–5. günler
- GO 3 mg/m² ilk siklusta tek doz

Bu rejim rutin ilk seçenek olmayıp, özellikle genç ve seçilmiş CBF-AML hastalarında deneyimli merkezlerde tercih edilebilir.

■ Orta risk grubu

Standart 7+3 rejimi:

- Daunorubisin 60–90 mg/m² veya idarubisin 12 mg/m², 1–3. günler
- Sitarabin 100–200 mg/m²/gün sürekli intravenöz infüzyon, 1–7. günler

CD33 pozitif AML:

- Standart 7+3 tedavisine Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (maksimum 4,5 mg/doz) eklenebilir.

GO özellikle uygun riskli ve seçilmiş orta riskli CD33 pozitif AML olgularında önerilmektedir.

FLT3-ITD/TKD mutasyonlu AML:

- Daunorubisin 60 mg/m², 1–3. günler
- Sitarabin 200 mg/m²/gün sürekli intravenöz infüzyon, 1–7. günler
- Midostaurin 50 mg oral, günde iki kez, 8–21. günlerde
veya
- Daunorubisin 60 mg/m², 1–3. günler
- Sitarabin 200 mg/m²/gün sürekli intravenöz infüzyon, 1–7. günler
- Quizartinib 35,4 mg oral, günde bir kez, 8–21. günlerde (FLT3-ITD pozitif hastalarda)

Midostaurin, yoğun kemoterapiye uygun FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonlu hastalarda standart tedavidir. Quizartinib, uygun ülkelerde ve erişilebilir olduğu durumlarda FLT3-ITD pozitif AML hastalarında yoğun indüksiyon tedavisi ile kombinasyon halinde alternatif bir FLT3 inhibitörü olarak kullanılabilir.

■ Kötü risk grubu

Klinik çalışma varsa, klinik çalışma önceliklidir.

- Yoğun tedaviye uygun hastada 7+3 kullanılabilir.
- Uygun hastalarda ilk remisyonda allojenik hematopoietik kök hücre nakli temel stratejidir.
- AML-MR veya tedavi ilişkili AML'de CPX-351: daunorubisin 44 mg/m² + sitarabin 100 mg/m² liposomal kombinasyon, IV 1., 3. ve 5. Gün önemli bir seçenektir.

CPX-351, özellikle 60–75 yaş arası, yoğun kemoterapiye uygun, yeni tanı tedavi ilişkili AML veya AML-MR hastalarında 7+3'e alternatif standart indüksiyon seçeneklerinden biridir. Daha genç hastalarda veya farklı alt gruplarda kullanım ülke onayı, kılavuz ve merkez pratiğine göre değişebilir.

- FLT3 mutasyonu varsa FLT3 inhibitörü eklenir.

TP53 mutasyonu / kompleks karyotip gibi çok kötü riskli alt gruplarda standart yoğun kemoterapi sonuçları kötüdür; klinik çalışma özellikle vurgulanmalıdır.

b. Fit Hastada Hedefe Yönelik Tedavi Yaklaşımları

FLT3 inhibitörleri: FLT3-ITD yaklaşık %20–%30, FLT3-TKD ise yaklaşık %5–10 oranında görülür ve prognozu etkiler.

Tip I inhibitörler: midostaurin, gilteritinib, crenolanib; hem FLT3-ITD'yi hem de FLT3-TKD'yi inhibe eder.

Tip II inhibitörler: quizartinib ve sorafenib; esas olarak FLT3-ITD'yi hedefler.

Midostaurin: Yoğun indüksiyon tedavisi ile birlikte FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonlu AML'de standart tedavidir. (Relapsta standart tedavi değildir; relaps/refrakter FLT3-mutasyonlu AML'de tercih edilen ajan gilteritinibdir.)

Quizartinib: FLT3-ITD pozitif AML'de 7+3 ve konsolidasyon ile birlikte, ardından idame tedavisi uygulanabilir.

Gemtuzumab ozogamisin (GO): CD33 hedefli antikor-ilaç konjugatıdır. Özellikle CBF-AML'de, seçilmiş orta riskli CD33 pozitif AML'de yarar sağlar. (CD33 için kesin ekspresyon eşiği tanımlanmamıştır.)

Venetoklaks: oral BCL-2 inhibitörüdür. (İlk basamak yoğun tedaviye uygun hastalarda rutin standart değildir; triplet kombinasyonlar araştırma aşamasındadır.) Yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda HMA standarttır.

c. Post-Remisyon Konsolidasyon Tedavisi (Fit Hasta)

Kemik iliği yanıtı, yoğun indüksiyon tedavisi sonrasında genellikle tedavinin 14–21. Günlerinde değerlendirilir; ancak kullanılan tedavi rejimi ve hematolojik toparlanma dikkate alınarak değerlendirme zamanı bireyselleştirilebilir. Minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi, konsolidasyon tedavisinin planlanması, allojenik hematopoietik kök hücre nakli kararı ve tedavi sonrası izlemin en önemli prognostik belirteçlerinden biridir.

- İyi risk: 3–4 siklus ara veya yüksek doz sitarabin (IDAC/HiDAC) konsolidasyonu uygulanır. Core-binding factor (CBF)-AML olgularında uygun hastalarda gemtuzumab ozogamin (GO) eklenmesi düşünülebilir.
- Orta ve olumsuz risk: Birinci tam remisyonunda (CR1), uygun hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli önerilir. FLT3-mutasyonlu AML: Midostaurin kullanılan hastalarda konsolidasyon sırasında midostaurin tedavisine devam edilir. Quizartinib ile tedavi edilen FLT3-ITD pozitif AML olgularında ise konsolidasyon ve ardından idame tedavisi quizartinib ile sürdürülür.

- AML-MR veya tedavi ilişkili AML: CPX-351 ile indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon elde edilen ve allojenik kök hücre nakli uygulanamayan hastalarda en fazla iki kür CPX-351 konsolidasyonu uygulanabilir.

d. Yoğun Tedaviye Uygun Olmayan Hastada İlk Basamak Tedavi

- **Azasitidin + venetoklaks:** Yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında standart ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir.
- **Desitabin + venetoklaks:** Azasitidin + venetoklaks alternatif bir hipometilleyici ajan–venetoklaks kombinasyonudur.
- **Düşük doz sitarabin + venetoklaks:** Hipometilleyici ajanların uygun olmadığı veya kullanılmadığı seçilmiş hastalarda değerlendirilebilir. Venetoklaks uygulama süresi: İlk kürde genellikle 28 gün içinde uygulanır. Kemik iliği yanıtı, hematolojik toparlanma, enfeksiyonlar ve tedaviye bağlı sitopenilere göre sonraki kürlerde 21, 14 veya daha kısa süreye indirilebilir. Azol grubu antifungallerle birlikte kullanıldığında CYP3A etkileşimi nedeniyle venetoklaks dozunun uygun şekilde azaltılması gerekir.
- **IDH1-mutasyonlu AML:** Yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda ivosidenib + azasitidin standart hedefe yönelik seçeneklerden biridir. Ivosidenib monoterapisi, kombinasyon tedavisinin uygun olmadığı seçilmiş hastalarda düşünülebilir.
- **FLT3-mutasyonlu AML: Azasitidin + gilteritinib.** Faz III LACEWING çalışmasında, azasitidin monoterapisine göre genel sağkalım açısından avantaj göstermediğinden, rutin standart ilk basamak tedavi olarak önerilmez. Kullanımı tercihen klinik çalışmalarla sınırlandırılmalıdır. **Azasitidin + venetoklaks + gilteritinib:** Yeni tanı AML’de FLT3 mutasyonlu hastalarda umut verici yanıtlar bildirilmiş olmakla birlikte, henüz standart tedavi değildir ve tercihen klinik çalışma kapsamında uygulanmalıdır.
- **AML-MR veya sitotoksik tedavi sonrası AML:** CPX-351, yalnızca yoğun tedaviyi tolere edebilecek seçilmiş hastalarda değerlendirilmelidir; gerçek anlamda kırılğan hastalarda standart düşük yoğunluklu tedavi değildir.
- **Destek ve komplikasyonların önlenmesi:** Eritrosit ve trombosit transfüzyon desteği, tümör lizis sendromu risk değerlendirmesi ve profilaksisi ile uygun antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksi, enfeksiyonların erken tanı ve tedavisini içerir. Belirgin lökositoz veya lökostaz riski bulunan hastalarda hidroksiüre, hastalığa yönelik tedavi başlanıncaya kadar geçici sitoredüksiyon amacıyla kullanılabilir.

e. Post-Remisyon Tedavisi (Kırılğan / Yoğun Tedaviye Uygun Olmayan Hasta)

Venetoklaks ile hipometilleyici ajan (azasitidin veya desitabin) ya da düşük doz sitarabin kombinasyonu sonrasında yanıt elde edilen hastalarda tedavi, hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite veya tedavinin kesilmesini gerektiren başka bir klinik durum gelişinceye kadar sürdürülmelidir. Tedavi süresi sabit olmayıp hematolojik iyileşme, kemik iliği yanıtı ve tedaviye bağlı sitopenilerin derecesine göre bireyselleştirilmelidir. Uzamış sitopeni gelişen hastalarda sonraki siklularda venetoklaks uygulama süresi 28 günden 21 veya 14 güne kısaltılabilir; gerektiğinde hipometilleyici ajan dozu veya siklus aralığı da bireyselleştirilebilir.

Tedaviye derin yanıt veren ve performans durumu uygun olan seçilmiş hastalarda venetoklaks temelli tedaviler, allojenik hematopoietik kök hücre nakline etkin bir köprü (bridging) tedavisi olarak değerlendirilebilir. Tedavi sürecinde ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi, prognoz belirlenmesi ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli

planlamasında dikkate alınmalıdır. MRD değerlendirmesi, özellikle NPM1 mutasyonlu AML ve core-binding factor AML olgularında yüksek prognostik değere sahiptir ve moleküler yöntemler veya yüksek duyarlıklı akım sitometrisi ile yapılabilir.

IDH1-mutasyonlu AML'de azasitidin ile ivosidenib kombinasyonu, yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda uygun bir hedefe yönelik tedavi seçeneğidir. FLT3-mutasyonlu AML'de venetoklaks ile FLT3 inhibitörlerinin (özellikle gilteritinib ve quizartinib) kombinasyonları umut verici sonuçlar göstermiş olmakla birlikte, bu yaklaşımlar henüz rutin post-remisyon tedavisi olarak önerilmemekte ve tercihen klinik araştırmalar kapsamında uygulanmaktadır.

Oral azasitidin (CC-486), yoğun indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi sonrasında ilk tam remisyonunda bulunan ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanmayacak hastalarda idame tedavisi için onaylıdır. Ancak hipometilleyici ajan–venetoklaks kombinasyonu ile tedavi edilen yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda rutin idame tedavisi olarak önerilmemektedir. CC-486, parenteral azasitidin ile biyoeşdeğer olmadığından birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

f. Kırılgan (Yoğun Tedaviye Uygun Olmayan) Hastada Hedefe Yönelik Tedavi Yaklaşımları

IDH1 mutasyonu olan hastalarda: İvosidenib + azasitidin veya uygun hastalarda ivosidenib monoterapisi uygulanabilir.

IDH2 mutasyonu olan hastalarda: Enasidenib, özellikle relaps/refrakter hastalıkta onaylı olup, seçilmiş olgularda hipometile edici ajanlarla kombinasyonu değerlendirilebilir.

FLT3 mutasyonu olan hastalarda: FLT3 inhibitörleri (özellikle gilteritinib) hipometile edici ajanlarla tek başına veya venetoklaks ile kombinasyon halinde seçilmiş hastalarda değerlendirilebilir; ancak bu kombinasyonlar ilk basamakta henüz standart tedavi olarak kabul edilmemekte ve tercihen klinik araştırmalar kapsamında uygulanmaktadır.

CD33 pozitif AML'de: Gemtuzumab ozogamisin, yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda rutin olarak önerilmemektedir. Bu hasta grubunda etkinlik kanıtlarının sınırlı olması ve standart bir doz rejiminin tanımlanmamış olması nedeniyle yalnızca seçilmiş olgularda bireyselleştirilerek kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röhlig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2022;140:1345–1377.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2022. Erişim: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411> (Erişim tarihi: 14 Haziran 2022).
3. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:697–712.

4. Daver N, Wei AH, Pollyea DA, Fathi AT, Vyas P, DiNardo CD. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer J* 2020;10:1–12.
5. Voso MT, Larson RA, Jones D, Marcucci G, Prior T, Krauter J, Lo-Coco F. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. *Blood Adv* 2020;4:4945–4954.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Pratz KW. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:617–629.
7. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Panayiotidis P. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020;135:2137–2145.
8. Lee JH, Kim H, Joo YD, Lee WS, Bae SH, Zang DY. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:2754–2763.
9. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Medeiros BC. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2684–2692.
10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Milligan D. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3360–3368.
11. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, Arellano M, Frattini MG, Kantarjian H, Popovic R, Chyla B, Xu T, Dunbar M, Agarwal SK, Humerickhouse R, Mabry M, Potluri J, Konopleva M, Pollyea DA. 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* 2018;19:216–228.
12. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, Enjeti A, Tiong IS, Savona M, Lee S, Chyla B, Popovic R, Salem AH, Agarwal S, Xu T, Fakouhi KM, Humerickhouse R, Hong WJ, Hayslip J, Roboz GJ. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019;37:1277–1284.
13. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Castaigne S. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104:113–119.
14. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, Schlenk RF. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2017;7:e564.
15. Cortes JE, Heidel FH, Heuser M, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Chan G. 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* 2016;128:99.
16. Khoury JD, Solary E, Abla O, Abukhiran IA, Bader P, Bejar R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200–1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
18. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Kantarjian HM, Wang ES, Altman JK, et al. Quizartinib plus chemotherapy in patients with newly diagnosed FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2023;388(26):2413–2424. doi:10.1056/NEJMoa2302364.
19. Kantarjian HM, DiNardo CD, Kadia TM, Daver NG, Altman JK, Stein EM, et al. Acute myeloid leukemia management and research in 2025. *CA Cancer J Clin* 2025;75(1):46–67. doi:10.3322/caac.21873.

g. Relaps/Refrakter Akut Miyeloid Lösemi Tedavisi

Relaps AML, daha önce tam remisyon sağlanmış bir hastada kemik iliğinde yeniden $\geq 5\%$ blast saptanması, periferik kanda blastların yeniden ortaya çıkması veya yeni ekstramedüller lösemi gelişmesi olarak tanımlanır. Refrakter AML ise yeterli ve uygun başlangıç tedavisine rağmen tam remisyon (CR) veya hematolojik toparlanmalı tam remisyonun (CRh) elde edilememesidir.

Yoğun kemoterapi uygulanan hastalarda refrakterlik genellikle bir veya iki uygun indüksiyon tedavisine rağmen CR/CRh sağlanamaması olarak değerlendirilir. Düşük yoğunluklu, venetoklaks temelli veya hedefe yönelik tedavilerde ise refrakterlik için sabit bir süre sınırı bulunmamakta; yanıt değerlendirmesi uygulanan tedavinin türü, erken kemik iliği değerlendirmesi, blast dinamiği, hematolojik toparlanma, klinik yarar ve tedaviye bağlı toksisite dikkate alınarak yapılmaktadır.

AML'de nüks riski, hastalığın genetik ve moleküler özellikleri, ELN risk grubu, ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) durumu, uygulanan tedavi ve hasta özelliklerine göre önemli ölçüde değişmektedir. Relaps/refrakter AML heterojen ve genel olarak olumsuz prognozlu bir hastalık grubu olmakla birlikte, güncel hedefe yönelik tedaviler ve nakil yaklaşımları nedeniyle sağkalımın tek bir oranla ifade edilmesi uygun değildir. Hastalar mümkün olduğunda klinik araştırmalara yönlendirilmelidir.

Tedavi planlamasında temel amaç; hastalık kontrolünü sağlarken tedaviye bağlı toksisiteyi ve performans kaybını en aza indirmek, uygun hastalarda ikinci tam remisyonu sağlamak ve allojenik hematopoietik kök hücre nakline ulaşmaktır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, uygun relaps/refrakter AML hastalarında uzun dönem hastalık kontrolü ve kür sağlayabilen en önemli tedavi yaklaşımıdır. Nakil kararı; hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri, hastalık yükü, moleküler özellikleri, önceki tedavileri, önceki nakil öyküsü, donör bulunabilirliği ve nakil merkezinin deneyimi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Relaps/refrakter hastalıkta klonal evrim olasılığı nedeniyle kemik iliği morfolojisi, akım sitometrisi, sitogenetik incelemeler ve kapsamlı moleküler analizler mümkün olduğunca tekrarlanmalıdır. Özellikle FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, TP53 ve KMT2A yeniden düzenlenmeleri gibi tedavi seçimini etkileyebilecek moleküler değişiklikler yeniden değerlendirilmelidir. Tanı sırasında bulunmayan hedeflenebilir klonların relaps sırasında ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Tedavi seçimi: hedeflenebilir moleküler değişikliklerin varlığına, hastanın yoğun tedaviye uygunluğuna, ilk remisyon süresine, önceki tedavilere ve bu tedavilere verilen yanıtı, daha önce venetoklaks veya hedefe yönelik ajan kullanılıp kullanılmadığına, önceki allojenik nakil öyküsüne ve hastanın tedavi hedeflerine göre belirlenmelidir.

Hedeflenebilir moleküler değişiklik saptanması durumunda uygun hedefe yönelik tedaviler öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Hedeflenebilir bir değişiklik bulunmayan yoğun tedaviye uygun hastalarda FLAG-IDA, FLAG-M, MEC veya yüksek doz sitarabin içeren kurtarma rejimleri uygulanabilir. Seçilmiş olgularda CPX-351 de değerlendirilebilir. Daha az yoğun tedavi gerektiren hastalarda hipometilleyici ilaçlar – venetoklaks kombinasyonları veya klinik araştırmalar kapsamında yeni ilaçlar değerlendirilebilir. Bununla birlikte, venetoklaks temelli

tedavi sırasında gelişen relapsta aynı venetoklaks temelli yaklaşımın tekrarından beklenen yarar sınırlıdır.

Tedaviye yanıt alınan uygun hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli planlanmalıdır. Her hastada morfolojik tam remisyon elde edilmesi zorunlu olmamakla birlikte, mümkün olduğunda düşük hastalık yükü ve MRD negatifliği hedeflenmelidir. Seçilmiş hastalarda hedefe yönelik veya düşük yoğunluklu tedaviler nakle köprü (bridging) tedavisi olarak kullanılabilir.

Donör araştırması tedavi sürecinin erken döneminde başlatılmalı; tam uyumlu kardeş, tam uyumlu veya kısmi uyumsuz akraba dışı donör, haploidentik donör ve uygun durumlarda kord kanı seçenekleri birlikte değerlendirilmelidir.

Kısa ilk remisyon süresi, primer refrakter hastalık, olumsuz genetik özellikler, yüksek hastalık yükü, ileri yaş, kötü performans durumu, önceki allojenik nakil ve çoklu kurtarma tedavisi öyküsü olumsuz prognostik faktörlerdir. Bununla birlikte yalnızca kronolojik yaşa dayalı kesin sınırlar kullanılmamalı; fizyolojik uygunluk, komorbiditeler, hastanın tedavi hedefleri ve beklenen yaşam kalitesi birlikte değerlendirilmelidir.

Hedefe Yönelik Tedaviler

■ Nüks/Refrakter AML – FLT3-ITD mutasyonu

- Gilteritinib (tercih edilen tek ajan)
- Quizartinib* (özellikle daha önce kullanılmamış seçilmiş olgularda veya klinik çalışma kapsamında)

İzlem: Farklılaşma sendromu, QT uzaması, miyelosupresyon, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES, nadir), hepatotoksisite, pankreatit ve kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği açısından dikkat edilmelidir.

■ Nüks/Refrakter AML – FLT3-TKD mutasyonu

- Gilteritinib

Not: Quizartinib FLT3-TKD mutasyonunda etkili değildir.

■ Nüks/Refrakter AML – IDH1 mutasyonu

- Ivosidenib*

İzlem: Farklılaşma sendromu, QT uzaması, lökositoz ve hepatotoksisite açısından dikkat edilmelidir.

■ Nüks/Refrakter AML – IDH2 mutasyonu

- Enasidenib*

İzlem: Farklılaşma sendromu, lökositoz ve indirekt hiperbilirubinemi açısından dikkat edilmelidir.

■ Nüks/Refrakter AML – CD33 pozitif

- Gemtuzumab ozogamisin*

İzlem: Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS/VOD), özellikle allojenik kök hücre nakli öncesi ve sonrasında dikkatle izlenmelidir.

Nüks/Refrakter AML- KMT2A yeniden düzenlenmesi veya NPM1 mutasyonu

- Revumenib* (uygun endikasyonda veya klinik araştırma kapsamında)

İzlem: Farklılaşma sendromu, QT uzaması ve sitopeniler.

İntensif Tedaviye Uygun Hastalarda Kurtarma Tedavileri

- FLAG ± İdarubisin (FLAG-IDA)
- FLAG-IDA + Venetoklaks
- CLIA + Venetoklaks
- CLAG-M (Kladribin + Sitarabin + G-CSF + Mitoksantron)
- CLIA (Kladribin + Yüksek doz sitarabin + İdarubisin)
- Yüksek doz sitarabin (HiDAC) ± idarubisin, mitoksantron veya daunorubisin (daha önce yüksek doz sitarabin almamış seçilmiş hastalarda)
- MEC (Mitoksantron + Etoposid + Sitarabin)
- Klofarabin ± sitarabin ± idarubisin (günümüzde daha sınırlı kullanım)

Düşük Yoğunluklu Tedaviler

- Azasitidin + Venetoklaks
- Desitabin + Venetoklaks
- Hipometile edici ajanlar (azasitidin veya desitabin) (Venetoklaks kullanılamayan veya uygun olmayan hastalarda)
- Düşük doz sitarabin ± Venetoklaks
- Hedeflenebilir mutasyonu olan hastalarda uygun hedefe yönelik tedaviler (örn. gilteritinib, ivosidenib, enasidenib)

Nüks/Refrakter AML'de Gelişmekte Olan İmmün ve Hedefe Yönelik Yaklaşımlar

Antikor–ilaç konjugatları (ADC)

- CD33 hedefli ajanlar (gemtuzumab ozogamisin)
- CD123 hedefli ADC'ler
- CLL-1 (CLEC12A) hedefli ADC'ler

T-hücresi yönlendirici tedaviler

- Bispesifik antikorlar (CD3 × CD123, CD3 × CLL-1 vb.)
- Trispesifik antikorlar (erken faz klinik çalışmalar)

Hücresel tedaviler

- CAR-T hücre tedavileri (CD33, CD123, CLL-1 ve diğer hedeflere yönelik)
- CAR-NK hücre tedavileri (erken faz klinik çalışmalar)

Makrofaj kontrol noktası inhibitörleri

- Anti-CD47 tedavileri (örn. magrolimab ve benzeri ajanlar)

Not: Magrolimab ile yürütülen faz III çalışmalar beklenen klinik yararı göstermemiş olup günümüzde rutin kullanım önerilmemektedir. CD47 eksenini hedefleyen yeni moleküller ise klinik araştırmalar kapsamında değerlendirilmektedir.

Yeni hedefe yönelik ajanlar

- Menin inhibitörleri (özellikle KMT2A yeniden düzenlenmiş ve NPM1 mutasyonlu AML'de)
- Yeni FLT3 inhibitörleri ve kombinasyon tedavileri
- Yeni CD123 hedefli immünoterapiler

Hastalar uygun olduklarında klinik araştırmalara yönlendirilmelidir.

Kurtarma Tedavileri — İntensif Tedavi İçin Uygun Hastalar

Tedavi / Rejim	Doz ve uygulama
Gilteritinib (FLT3+ AML)	Gilteritinib 120 mg p.o., günde 1 kez, gün 1–28; 4 haftalık sikluslar hâlinde, hastalık progresyonuna kadar
Orta doz ARA-C (sitarabin) ± antrasiklin‡	Sitarabin 1.000–1.500 mg/m ² IV, 3 saatte, 12 saatte bir, gün 1–3. ≥60 yaşta: 500–1.000 mg/m ² . Gerektiğinde; daunorubisin 60 mg/m ² IV gün 1–3, idarubisin 8–10 mg/m ² IV gün 3–5 veya mitoksantron 8–10 mg/m ² IV gün 1–3
FLAG-IDA*	Fludarabin 30 mg/m ² IV gün 2–6; sitarabin 1.500–2.000 mg/m ² IV, 3 saatte, fludarabin infüzyonundan 4 saat sonra başlanarak gün 2–6; idarubisin 8–10 mg/m ² IV gün 2–4; G-CSF 5 µg/kg SC gün 1–5. ≥60 yaşta doz azaltımı düşünülmelidir: fludarabin 20 mg/m ² ; sitarabin 500–1.000 mg/m ² ; idarubisin 8 mg/m ²
MEC	Mitoksantron 8 mg/m ² IV gün 1–5; etoposid 100 mg/m ² IV gün 1–5; sitarabin 1.000 mg/m ² IV gün 1–5
CLAG-M	Kladribin 5 mg/m ² IV/SC gün 1–5; sitarabin 2.000 mg/m ² IV gün 1–5, kladribin infüzyonundan 2 saat sonra başlanır; mitoksantron 10 mg/m ² IV gün 1–3; G-CSF 300 µg SC gün 0–5
CLIA	Kladribin 5 mg/m ² IV/SC gün 1–5; sitarabin 1.000–1.500 mg/m ² IV gün 1–5; idarubisin 10 mg/m ² IV gün 1–3
Gemtuzumab ozogamisin (GO)	GO 3 mg/m ² , gün 1, 4 ve 7

Kurtarma Tedavileri — İntensif Tedavi İçin Uygun Olmayan Hastalar

Gilteritinib (FLT3+ AML)	Gilteritinib 120 mg p.o., günde 1 kez, gün 1–28; 4 haftalık sikluslar hâlinde, 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

Dipnotlar:

- ‡ Yüksek doz 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 sonrasındaki ilk 6 ay içinde nüks eden hastalarda kullanılmamalıdır.
- * İdarubisin, mitoksantron 10 mg/m² IV gün 2–4 ile değiştirilebilir (FLAG-MITO); veya amsakrin 100 mg/m² IV gün 2–4 kullanılabilir (FLAG-AMSA).

Kaynaklar

1. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood* 2020;136:1023–1032.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140:1345–1377.
3. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:697–712.
4. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J* 2021;11:1–25.
5. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Löwenberg B. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:1969–1978.
6. Perl AE, Martinelli G, Cortes J, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Levis M. 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* 2019;3:392–393.
7. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, Kantarjian HM. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386–2398.
8. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, De Revel T, Thomas X, Contentin N, Castaigne S. 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* 2007;21:66–71.
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:1368–1398.
10. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol* 2022;29:6245–6259.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2022. Erişim: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411> (Erişim tarihi: 14 Haziran 2022).
12. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Levis MJ. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:984–997.
13. Gallazzi M, Ucciero MAM, Faraci DG, Mahmoud AM, Al Essa W, Gaidano G, Crisà E. New frontiers in monoclonal antibodies for the targeted therapy of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Mol Sci* 2022;23:7542.
14. Reville PK, Kantarjian HM, Borthakur G, Yilmaz M, Montalban-Bravo G, DiNardo CD, Kadia TM. Cladribine, idarubicin, cytarabine (ara-C), and venetoclax in treating patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2020;136:7–9.

h. Akut Miyeloid Lösemide Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Akut miyeloid lösemi (AML), allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (allo-HKHN) en sık uygulandığı hematolojik malignitelerden biridir. Hazırlama rejimlerindeki gelişmeler, azaltılmış yoğunluklu (reduced-intensity conditioning, RIC) ve non-miyeloablatif (non-myeloablative, NMA) rejimlerin yaygınlaşması, destek tedavisindeki ilerlemeler ve enfeksiyon yönetimindeki başarılar sayesinde allo-HKHN günümüzde yalnızca kronolojik yaş temelinde değerlendirilmemektedir. Performans durumu, biyolojik yaş, komorbiditeler, organ fonksiyonları, kırılabilirlik ve geriatrik değerlendirme sonuçları uygun olan seçilmiş ileri yaş hastalarda da allo-HKHN uygulanabilmektedir.

Allo-HKHN, hazırlama rejiminin sitotoksik etkisinin yanı sıra graft-versus-lösemi etkisiyle güçlü bir antileösemik tedavi sağlar. Bununla birlikte, nüks dışı mortalite, graft-versus-host hastalığı (GVHH), enfeksiyonlar ve geç dönem toksisiteler önemli risklerdir. Bu nedenle nakil kararı, hastalığın beklenen nüks riski ile transplantın ilişkili morbidite ve mortalite arasındaki denge gözetilerek verilmelidir. AML’de yoğun indüksiyon tedavileriyle yüksek tam remisyon oranları elde edilebilmesine karşın, özellikle orta ve olumsuz genetik risk grubundaki hastalarda nüks riski yalnızca kemoterapi sonrasında devam etmektedir. Sitogenetik ve moleküler genetik belirteçlerin yanı sıra ölçülebilir kalıntı hastalık (measurable residual disease, MRD) değerlendirmesi, allo-HKHN’den en fazla yarar görebilecek hastaların belirlenmesine ve nakil zamanlamasının planlanmasına katkı sağlar.

Nakil endikasyonu bulunan hastalarda allo-HKHN’nin mümkünse birinci tam remisyonda (CR1) uygulanması önemlidir. Naklin relaps sonrasına bırakılması, yeniden remisyon sağlanamaması, enfeksiyonlar, tedaviye bağlı organ toksisiteleri veya performans durumunun bozulması nedeniyle transplant şansının kaybedilmesine yol açabilir. AML tanısı konulduğunda, indüksiyon tedavisini geciktirmeksizin mümkün olan en erken dönemde hastanın ve uygun kardeşlerinin yüksek çözünürlüklü HLA tiplmesi yapılmalı ve gerekli durumlarda akraba dışı ve alternatif verici araştırması eş zamanlı olarak başlatılmalıdır. Allo-HKHN kararı; ELN genetik risk sınıflaması, indüksiyon ve konsolidasyon tedavisine yanıt, MRD durumu, performans ve kırılabilirlik düzeyi, yaş, organ fonksiyonları, komorbiditeler, donör uygunluğu ve transplant merkezinin deneyimi birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

Nakil Endikasyonları Güncel EBMT önerilerine göre CR1’de allo-HKHN:

* Olumsuz riskli AML’de standart yaklaşım olarak önerilmektedir.

* Orta riskli AML hastalarının büyük bölümünde değerlendirilmelidir.

Özellikle kalıcı veya tekrarlayan MRD, yavaş hastalık klirensi ya da ek klinik ve moleküler risk faktörlerinin bulunması nakil lehine değerlendirilir.

* İyi riskli ve MRD-negatif AML’de rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, kalıcı veya yükselen moleküler MRD, yetersiz moleküler yanıt ya da hastaya özgü ek yüksek risk özelliklerinin varlığında allo-HKHN gündeme gelebilir.

CR1 dışındaki durumlarda, uygun kurtarma tedavisi sonrasında ikinci tam remisyona (CR2) ulaşan hastalarda allo-HKHN güçlü şekilde önerilmektedir.

Primer refrakter veya aktif relapslı AML’de sonuçlar, remisyondayken yapılan nakle göre daha olumsuz olmakla birlikte, seçilmiş ve transplantla ilişkili mortalite riski kabul edilebilir hastalarda allo-HKHN potansiyel olarak küratif olabilir. Bu hastalarda mümkün olduğunda transplant öncesinde hastalık yükünün azaltılması hedeflenmeli; dirençli hastalıkta klinik araştırma seçenekleri öncelikle değerlendirilmelidir.

Donör Seçimi Tam uyumlu kardeş verici (matched sibling donor, MSD) ve tam uyumlu akraba dışı verici (matched unrelated donor, MUD) genel olarak öncelikli donör seçenekleridir. Bununla birlikte post-transplant siklofosfamid (PTCy) temelli GVHH profilaksisinin yaygınlaşmasıyla haploidentik akraba vericiler ve HLA uyumsuz akraba dışı vericiler (mismatched unrelated donor, MMUD) etkin ve kabul edilebilir alternatifler hâline gelmiştir. Seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde kord kanı da kullanılabilir.

Donör seçiminde yalnızca HLA uyum derecesi değil, donör yaşı, hücre kaynağının zamanında temin edilebilirliği, donör-spesifik anti-HLA antikorları, CMV serolojik durumu, ABO uyumu, donörün sağlık durumu ve merkezin ilgili donör platformundaki deneyimi de dikkate alınmalıdır. Uygun alternatif donör mevcutken tam uyumlu verici arayışının transplantı gereksiz biçimde geciktirmesinden kaçınılmalıdır.

Hazırlama Rejiminin Yoğunluğu Hazırlama rejiminin yoğunluğu; hastanın yaşı, performans durumu, HCT-CI skoru, organ fonksiyonları ve transplant öncesi hastalık yüküne göre belirlenmelidir. Miyeloablatif hazırlama rejimleri genellikle daha düşük nüks riski sağlamakla birlikte daha yüksek toksisite ve nüks dışı mortalite riski taşır. RIC ve NMA rejimleri ise ileri yaşlı veya komorbiditesi bulunan hastalarda allo-HKHN uygulanabilmesini sağlar; ancak bazı hasta gruplarında nüks riski daha yüksek olabilir. Transplant öncesinde MRD saptanan ve miyeloablatif rejimi tolere edebilecek hastalarda miyeloablatif hazırlama rejimi değerlendirilmelidir.

Transplant Riskinin Değerlendirilmesi Hematopoietik Hücre Transplantasyonu Komorbidite İndeksi (HCT-CI), transplant öncesi komorbiditelere göre nüks dışı mortalite ve genel sağkalım riskini öngörmeye yardımcı olur. Hastalık Risk İndeksi (Disease Risk Index, DRI), hastalık tipi, hastalık durumu ve sitogenetik risk özelliklerine göre transplant sonrası nüks ve sağkalım olasılığını sınıflandırır. EBMT risk skoru, hasta, hastalık, donör ve transplantla ilişkili değişkenleri bir araya getirerek ek prognostik bilgi sağlayabilir. Bu skorlar klinik kararı desteklemek amacıyla kullanılmalıdır; hiçbir risk skoru tek başına nakil endikasyonunu veya naklin yapılmaması gerektiğini belirlemek için yeterli değildir. Allo-HKHN kararı; ELN genetik riski, MRD durumu, HCT-CI, DRI, performans ve kırılabilirlik değerlendirmesi, donör özellikleri ve hastanın tercihleri birlikte ele alınarak verilmelidir.

Nakil Öncesi MRD’nin Klinik Önemi Transplant öncesi MRD negatifliği, daha düşük transplant sonrası nüks riski ve daha iyi uzun dönem sağkalımla ilişkilidir. Bununla birlikte

MRD pozitifliği allo-HKHN için kontrendikasyon değildir ve tek başına naklin ertelenmesine neden olmamalıdır. MRD-pozitif hastalar, devam eden kemoterapi veya yalnızca izleme kıyasla allo-HKHN'den yarar görebilir. MRD pozitif hastalarda, transplant anlamlı biçimde geciktirmeyecekse moleküler olarak hedeflenmiş tedavi, klinik araştırma veya hastalık yükünü azaltmaya yönelik ek tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Ancak yalnızca MRD negatifliği elde etmek amacıyla rutin ek sitotoksik tedavi verilmesinin sağkalımı iyileştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir.

MRD değerlendirmesi, deneyimli laboratuvarlarda valide edilmiş yöntemlerle yapılmalıdır. Çok parametrelili akım sitometrisinde lösemiyle ilişkili immün fenotip ve normalden farklılaşmış fenotip yaklaşımları birlikte kullanılmalıdır. Uygun moleküler belirteci bulunan hastalarda NPM1 mutasyonu veya rekürren füzyon transkriptleri için RT-qPCR/dPCR; FLT3-ITD için ise valide edilmiş ultra yüksek duyarlılıklı yeni nesil dizileme yöntemleri kullanılabilir. DNMT3A, TET2 ve ASXL1 gibi klonal hematopoezle ilişkili kalıcı mutasyonlar, transplant öncesi MRD pozitifliğini tek başına tanımlamak için kullanılmamalıdır.

Nakil Sonrası MRD İzlemi ve Relapsın Önlenmesi Nakil sonrasında MRD izlemi, relapsın morfolojik hastalık gelişmeden önce saptanabilmesi açısından önemlidir. İlk değerlendirmenin genellikle nakilden sonraki ilk 30–60 gün içinde yapılması ve izlemin hastalığın moleküler özelliğine göre belirlenen aralıklarla ilk iki yıl boyunca sürdürülmesi önerilmektedir. Kalıcı, yeniden ortaya çıkan veya yükselen MRD saptandığında, sonuç uygun örnek ve yöntemle doğrulanmalı; MRD kinetiği, donör kimerizmi ve GVHH durumu birlikte değerlendirilmelidir. Uygun hastalarda immünosüpresyonun azaltılması, donör lenfosit infüzyonu, hedefe yönelik tedaviler, hipometile edici ajanlar veya klinik araştırmalar kapsamında diğer preemptif yaklaşımlar düşünülebilir.

Nakil Sonrası İdame Tedavisi Nakil sonrası idame tedavisine ilişkin en güçlü kanıt, FLT3-ITD mutasyonlu AML'de bulunmaktadır. Randomize çalışmalar, sorafenib idamesinin transplant sonrası nüksü azalttığını ve sağkalımı iyileştirebildiğini göstermiştir. Bu nedenle uygun FLT3-ITD-mutasyonlu hastalarda, toksisite ve ilaç etkileşimleri dikkate alınarak sorafenib idamesi önerilebilir. Gilteritinib ile gerçekleştirilen MORPHO çalışmasında tüm çalışma popülasyonunda primer sonlanım noktası açısından istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilememiş; ancak transplant öncesinde veya erken transplant sonrasında yüksek duyarlılıklı yöntemlerle FLT3-ITD MRD'si saptanan hastalarda belirgin yarar gözlenmiştir. Bu nedenle gilteritinib özellikle peri-transplant MRD-pozitif hastalarda MRD yönlendirmeli bir idame seçeneği olarak değerlendirilebilir. Quizartinib, QuANTUM-First tedavi programında indüksiyon ve konsolidasyon sonrasında devam tedavisi olarak kullanılmış; bazı hastalarda ise transplant sonrasında yeniden başlanmıştır. Bununla birlikte, quizartinibin yalnızca transplant sonrası idame etkisini bağımsız olarak gösteren randomize kanıt sınırlıdır ve düzenleyici onaylar ülkelere göre farklılık göstermektedir.

FLT3 dışındaki moleküler alt gruplarda IDH inhibitörleri, hipometile edici ajanlar, venetoklaks ve menin inhibitörleriyle yürütülen idame veya preemptif tedavi yaklaşımları ümit verici olmakla birlikte henüz rutin standart kabul edilmemektedir.

Nakil sonrası idame tedavisinin seçimi; moleküler özellikler, MRD durumu, daha önce kullanılan hedefe yönelik ajanlar, GVHH, sitopeniler, organ fonksiyonları, ilaç etkileşimleri ve ülkeye özgü ruhsatlandırma koşulları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. AML, allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (allo-HKHN) en sık uygulandığı hematolojik malignitelerden biridir.

Hazırlama rejimlerindeki gelişmeler (azaltılmış yoğunluklu ve non-myeloablatif rejimler), destek tedavisindeki ilerlemeler ve enfeksiyon yönetimindeki başarı sayesinde allo-HKHN günümüzde yalnızca kronolojik yaşa göre değil; hastanın performans durumu, biyolojik yaşı, komorbiditeleri ve geriatrik değerlendirme sonuçları dikkate alınarak ileri yaş hastalarda da güvenle uygulanabilmektedir.

AML'de yoğun indüksiyon tedavileri ile tam remisyon oranları yüksek olmakla birlikte, özellikle orta ve yüksek genetik risk grubundaki hastalarda tek başına kemoterapi sonrasında nüks riski önemli ölçüde devam etmektedir. Günümüzde sitogenetik ve moleküler genetik belirteçlerin yanı sıra ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) değerlendirmesi sayesinde allo-HKHN'den en fazla yarar görecektir hastalar daha doğru şekilde belirlenebilmektedir. Özellikle birinci tam remisyonda (CR1) transplant kararı verilmesi, relaps sonrasına bırakılmasına göre daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Relaps gelişen hastalarda yeniden remisyon elde edilemeyebilmesi, enfeksiyonlar ve tedaviye bağlı organ toksisiteleri nedeniyle birçok hasta transplant şansını kaybedebilmektedir.

AML tanısı konulduğunda, tedaviye başlanmadan önce mümkün olan en erken dönemde HLA doku gruplaması yapılmalı ve uygun verici aranmalıdır. Allojenik kök hücre nakli kararı; ELN 2022/2025 genetik risk sınıflaması, MRD durumu, indüksiyon tedavisine yanıt, hastanın performans durumu, komorbiditeleri (özellikle HCT-CI), yaş, donör uygunluğu ve transplant merkezinin deneyimi birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

Birinci tam remisyonda allo-HKHN özellikle advers risk AML, MRD pozitif kalan orta risk AML, primer refrakter hastalık, erken relaps ve uygun kurtarma tedavisi sonrası ikinci tam remisyona ulaşan hastalarda güçlü şekilde önerilmektedir. Buna karşın MRD negatif iyi risk AML hastalarında rutin olarak CR1'de allo-HKHN önerilmemekte, karar hastaya özgü risk faktörlerine göre verilmelidir.

Donör seçiminde günümüzde tam uyumlu kardeş verici (MSD), tam uyumlu akraba dışı verici (MUD), uygun olgularda tek allel uyumsuz akraba dışı verici (MMUD), haploidentik verici ve seçilmiş hastalarda kord kanı nakli benzer algoritmalar içerisinde değerlendirilmektedir. Özellikle post-transplant siklofosfamid (PTCy) uygulamalarının yaygınlaşması ile haploidentik nakiller birçok merkezde standart seçeneklerden biri hâline gelmiştir.

Birinci tam remisyonda alojenik hematopoietik kök hücre nakli kararı verilirken hastalığın nüks riski ile transplant ilişkili mortalite birlikte değerlendirilmelidir. Karar sürecinde hastanın performans durumu, biyolojik yaşı, komorbiditeleri, kırılabilirlik düzeyi, organ fonksiyonları ve psikososyal destek durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Rehberler standart nakil endikasyonlarını tanımlasa da, nakil kararı hasta, hastalık, donör ve transplantla ilişkili faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle bireyselleştirilmelidir.

Hematopoietik Hücre Transplantasyonu Komorbidite İndeksi (HCT-CI), transplant öncesi komorbiditelere göre nüks dışı mortalite ve genel sağkalım riskini öngörmeye yardımcı olur. Hastalık Risk İndeksi (Disease Risk Index, DRI) ise hastalık tipi, evresi ve rafine modelde sitogenetik özelliklere göre transplant sonrası prognozu sınıflandırır. Modifiye EBMT risk skoru; hasta, hastalık ve transplantla ilişkili faktörleri bir araya getirerek transplant sonuçlarının öngörülmesine katkı sağlar. Bununla birlikte, günümüzde hiçbir risk skoru tek başına nakil kararını belirlemek için yeterli değildir. AML'de allojenik kök hücre nakli kararı; ELN genetik risk sınıflaması, transplant öncesi MRD durumu, HCT-CI, donör uygunluğu ve hastanın klinik özellikleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Allo-HKHN Endikasyonları

1. ELN Genetik Risk Sınıflamasına Göre

İyi risk AML: Birinci tam remisyonda (CR1) MRD negatif hastalarda rutin olarak allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) önerilmez. Post-remisyon tedavisinde konsolidasyon kemoterapisi, uygun hastalarda ise otolog kök hücre nakli değerlendirilebilir.

Orta risk AML: Allo-HKHN kararı bireyselleştirilmelidir. Özellikle MRD pozitifliği, ek yüksek risk moleküler özellikler veya yetersiz tedavi yanıtı olan hastalarda CR1'de allo-HKHN önerilir.

Yüksek (advers) risk AML: Transplant ilişkili mortalite kabul edilebilir düzeyde ise CR1'de allo-HKHN önerilir. Donör seçenekleri arasında tam uyumlu kardeş (MSD), tam uyumlu veya uygun uyumsuz akraba dışı donör (MUD/MMUD), haploidentik donör ve uygun olgularda umbilikal kord kanı yer almaktadır.

2. MRD Pozitifliği (ELN Risk Grubundan Bağımsız)

- İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi sonrasında MRD pozitifliğinin devam etmesi, relaps riskini artırdığından uygun hastalarda allo-HKHN açısından değerlendirilmelidir.
- Core-binding factor (CBF) AML'de iki konsolidasyon siklusu sonunda füzyon transkriptlerinde ≥ 3 log azalma sağlanamaması veya moleküler persistans yüksek relaps riski ile ilişkilidir ve allo-HKHN düşünülmelidir.
- NPM1 mutasyonlu AML'de konsolidasyon sonrası periferik kanda RT-qPCR ile MRD pozitifliğinin devam etmesi yüksek relaps riski ile ilişkili olup uygun hastalarda allo-HKHN değerlendirilmelidir.

3. Primer Refrakter veya Nüks AML

Primer refrakter AML'de uygun hastalarda kurtarma tedavisini takiben mümkün olan en kısa sürede allo-HKHN önerilir. Faz III ASAP çalışması, nakil öncesi yoğun kurtarma tedavisiyle remisyon elde edilmesinin erken allo-HKHN'ye göre sağkalım üstünlüğü sağlamadığını göstermiştir. Seçilmiş hastalarda, düşük hastalık yükü olanlarda aktif hastalık döneminde nakil de değerlendirilebilir.

4. Sekonder (MDS İlişkili) ve Tedavi İlişkili AML

MDS ile ilişkili veya tedavi ilişkili AML'de, özellikle orta ve yüksek genetik risk grubundaki uygun hastalarda, CR1'de allo-HKHN önerilir.

5. Diğer Yüksek Riskli Klinik Durumlar

Kalıcı MRD pozitifliği, kompleks veya monozomal karyotip, TP53 mutasyonu ve ekstramedüller hastalık relaps riskini artıran önemli özelliklerdir ve transplant kararında dikkate alınmalıdır. Hiperlökositoz ise kötü prognostik bir belirteç olmakla birlikte tek başına allojenik kök hücre nakli endikasyonu oluşturmaz; diğer genetik, moleküler ve MRD bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140:1345–1377.
2. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Kröger N. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation* 2022;57:1–23.
3. Tien FM, Hou HA, Tsai CH, Tang JL, Chen CY, Kuo YY, Tien HF. Hyperleukocytosis is associated with distinct genetic alterations and is an independent poor-risk factor in de novo acute myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol* 2018;101:86–94.
4. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, Boissel N. 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. *J Clin Oncol* 2017;35:185–193.
5. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, Russell NH. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and identifies patients who benefit from allogeneic stem cell transplantation: an analysis of the NCRI AML17/MRC trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1487–1497.
6. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, Niederwieser D. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML. *Blood* 2012;120:2542–2551.
7. Stelljes M, Middeke JM, Bug G, Wagner-Drouet EM, Müller LP, Schmid C, et al. Remission induction versus immediate allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or poor-responsive acute myeloid leukaemia (ASAP): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2024;11:e324–e335. doi:10.1016/S2352-3026(24)00065-6

7. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tanım	Ölçüt
Tam yanıt	Kemik iliğinde blast <%5, periferik kanda blast ve ekstramedüller hastalık olmaması, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.000/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 100.000/\mu\text{L}$.
Kısmi hematolojik toparlanma ile tam yanıt	CR ölçütlerine ek olarak mutlak nötrofil sayısı $\geq 500/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 50.000/\mu\text{L}$.
Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile tam yanıt	CR ölçütlerinin sağlanmasına karşın nötrofil ve/veya trombosit sayısının yeterli düzeye ulaşmamasıdır.
Morfolojik lösemisiz durum	Kemik iliğinde blast <%5, periferik kanda blast ve ekstramedüller hastalık olmaması; hematolojik toparlanma aranmaz.
Kısmi yanıt	Kemik iliğinde blast oranının %5–25 arasında olması veya başlangıç değerine göre en az %50 azalmasıdır.
Cevapsızlık durumu	İki uygun yoğun indüksiyon tedavisine rağmen CR, CRh veya CRi elde edilememesidir. Daha düşük yoğunluklu veya hedefe yönelik tedavilerde refrakterlik, uygulanan tedaviye göre belirlenen değerlendirme zamanına ve klinik yanıtla göre tanımlanmalıdır.
Nüks hastalık	Tam yanıt sonrası kemik iliğinde yeniden $\geq 5\%$ blast saptanması, periferik kanda blastların yeniden ortaya çıkması veya yeni ekstramedüller hastalık gelişmesidir.
Yanıt tipi (MRD değerlendirmesini içeriyorsa)	
MRD olmadan tam yanıt	MRD olmadan tam yanıt qPCR veya çok parametrelili akış sitometrisi tarafından bir genetik işaretleyici için tanımlanmış bir eşğin 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 eşğin altında olduğu ilk tarihtir.
MRD nüksü (MRD olmadan tam yanıttan sonra)	1.Yöntemden bağımsız olarak MRD negatifliğinden MRD pozitifliğine dönüşüm 2.qPCR ile herhangi iki pozitif numune arasında MRD kopya sayısında 1 logluk artış Birinci veya 2.sonucu aynı doku kaynağından, ardışık ikinci bir örnekte hızlıca doğrulamak gerekir.

Ölçülebilir Kalıntı Hastalık (MRD)

MRD, morfolojik değerlendirmenin saptama sınırının altında kalan lösemik hücreleri ifade eder. AML'de MRD; remisyon derinliğinin belirlenmesi, relaps riskinin öngörülmesi, allojenik kök hücre nakli zamanlaması, post-transplant izlem ve seçilmiş hastalarda tedavi kararlarının bireyselleştirilmesinde önemli bir biyobelirteçtir. Bununla birlikte MRD sonucu tek başına tedavi kararını belirlemez; hastanın genetik riski ve klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Günümüzde MRD değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemler şunlardır:

- Gerçek zamanlı kantitatif PCR (RT-qPCR)
- Çok parametrelili akım sitometrisi (MFC-MRD)
- Seçilmiş hastalarda dijital PCR (dPCR) ve yeni nesil dizileme (NGS)

Çok parametrelili akım sitometrisi ile MRD değerlendirmesinde lösemi ilişkili immünofenotip (LAIP) ve normalden farklı (DfN) yaklaşımları kullanılmaktadır. Standart yöntemlerle yaklaşık 10^{-4} – 10^{-5} düzeyinde duyarlılık sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140:1345–1377.
2. Wood BL. Acute myeloid leukemia minimal residual disease detection: The difference from normal approach. Cytometry B Clin Cytom 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 J. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2018;378:1189–1199.
4. Cloos J, Valk PJM, Thiede C, et al. 2025 update on measurable residual disease in acute myeloid leukemia: A consensus document from the ELN-DAVID MRD Working Party. Blood 2026;147:1147–1167.
5. Short NJ, et al. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. Am J Hematol 2025.

8. Destek Tedavisi

a. Transfüzyon Desteği

Akut lösemi hastalarında uygun transfüzyon desteği, tedavi protokolünün temel bileşenlerinden birini oluşturur. Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarında alloimmünizasyon ve sitomegalovirüs bulaşma riskini en aza indirmek amacıyla lökositlerden arındırılmış kan ürünleri tercih edilmelidir.

Işınlanmış hücresel kan ürünleri; allojenik veya otolog hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalarda, HLA-uyumlu trombosit transfüzyonlarında, birinci veya ikinci derece akraba vericilerden yapılan transfüzyonlarda, granülosit transfüzyonlarında ve belirgin T-hücre baskılanmasına yol açan tedavi rejimleri alan hastalarda kullanılmalıdır. Bazı hematoloji merkezlerinde kurumsal politika olarak akut lösemi tanılı tüm hastalara ışınlanmış kan ürünü uygulanabilmektedir.

Transfüzyon kararı yalnızca laboratuvar eşik değerlerine dayandırılmamalı; hastanın klinik durumu, komorbiditeleri ve aktif semptomları birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda eritrosit transfüzyonu için hemoglobin düzeyinin 7–8 g/dL'nin altında olması uygun bir eşik olarak kabul edilmektedir. Aktif kanama, semptomatik anemi, ciddi kardiyovasküler hastalık, hipoksemi veya miyokard iskemisi olan olgularda daha yüksek hemoglobin hedeflerinin benimsenmesi önerilir.

Aktif kanaması ve ek risk faktörü bulunmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değeri 10.000/ μ L olarak kabul edilmektedir. Ateş, sepsis, dissemine intravasküler

koagülasyon, ciddi mukozit, planlanan invaziv girişim veya aktif kanama varlığında daha yüksek trombosit hedeflerine başvurulmalıdır. Aktif kanamada transfüzyon kararı, trombosit sayısının yanı sıra kanamanın lokalizasyonu ve şiddeti de göz önünde bulundurularak verilmelidir.

b. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)

Akut miyeloid lösemide remisyon indüksiyon tedavisi sırasında rutin granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) profilaksisi önerilmemektedir. G-CSF nötropeni süresini kısaltabilmekle birlikte tam remisyon oranı, nüks riski veya genel sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamamaktadır.

Akut promiyelositik lösemide de indüksiyon tedavisi sırasında rutin G-CSF kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, ağır enfeksiyon, septik şok veya uzamış nötropeni gelişen seçilmiş olgularda bireysel değerlendirmeyle uygulanabilir.

FLAG, FLAG-IDA, CLAG ve CLAG-M gibi fludarabin veya kladribin içeren kurtarma rejimlerinde G-CSF tedavi protokolünün standart bileşeni olarak yer almaktadır.

G-CSF kemik iliğinde rejeneratif değişikliklere yol açarak morfolojik remisyon değerlendirmesini güçleştirebilmektedir. Bu nedenle planlanan kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinden yaklaşık 5–7 gün önce ilacın kesilmesi önerilmektedir.

Konsolidasyon tedavisi sırasında G-CSF kullanımının uzun dönem sonuçlar üzerindeki etkisi kesin olarak ortaya konulmamıştır. Bununla birlikte, seçilmiş hastalarda hematolojik toparlanmayı hızlandırmak ve enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılabilir.

c. Antibakteriyel, Antiviral ve Pneumocystis jirovecii Profilaksisi

Enfeksiyon profilaksisi planlanırken ilgili merkezin mikrobiyolojik florası, lokal antimikrobiyal direnç paternleri, hastanın daha önce geçirdiği enfeksiyonlar ve bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Mutlak nötrofil sayısının 500/ μ L'nin altında olmasının 7 günden uzun sürmesi beklenen yüksek riskli hastalarda florokinolon profilaksisi değerlendirilebilir. Bu karar, lokal florokinolon direnci, Clostridioides difficile enfeksiyonu riski, önceki kolonizasyon durumu ve hastanın bireysel toksisite riski dikkate alınarak verilmelidir. Konsolidasyon veya düşük yoğunluklu tedaviler sırasında rutin profilaksiden ziyade beklenen nötropeni süresine dayalı risk temelli yaklaşım tercih edilmelidir.

HSV-seropozitif hastalarda yoğun indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi süresince asiklovir, valasiklovir ile antiviral profilaksi uygulanmalıdır. Profilaksinin süresi yalnızca nötropeni dönemine göre değil, hücrel immünsüpresyonun süresine göre de belirlenmelidir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında profilaksi süresi uzatılabilir. Dirençli HSV enfeksiyonlarında foskarnet bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisinde ilk tercih trimetoprim-sülfametoksazoldür. Standart AML indüksiyon tedavisi alan tüm hastalarda rutin PJP profilaksisi gerekli değildir. Profilaksi özellikle allojenik kök hücre nakli alıcılarında, ≥ 4 hafta süreyle ≥ 20 mg/gün prednizon eşdeğeri kortikosteroid kullananlarda, fludarabin veya kladribin

içeren tedavi rejimleri alanlarda ve belirgin T hücre baskılanması bulunan hastalarda önerilmektedir.

d. Antifungal Profilaksi

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), AML tedavisi sürecinde önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Uzun süreli ve derin nötropeni, ileri yaş, yoğun miyelosüpresif kemoterapi, pürin analogları, santral venöz kateter varlığı, ciddi mukozit, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve önceki İFE öyküsü başlıca risk faktörleridir.

AML indüksiyon veya reindüksiyon tedavisi alan ve uzamış nötropeni beklenen hastalarda küf etkili antifungal profilaksi önerilmektedir. Posakonazol gecikmeli salımlı tablet formu için önerilen doz, ilk gün 300 mg'yi 12 saat arayla iki kez, ardından günde bir kez 300 mg olarak uygulanır. Profilaksi nötrofil iyileşmesine veya immünsüpresyonun sona ermesine kadar sürdürülmelidir.

Venetoklaks tedavisi alan hastalarda posakonazol veya vorikonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri venetoklaks maruziyetini belirgin biçimde artırdığından uygun doz azaltımı yapılmalıdır. Gilteritinib, midostaurin ve quizartinib gibi FLT3 inhibitörleriyle eş zamanlı azol kullanımında CYP3A4 aracılı ilaç etkileşimleri, QT uzaması ve ilaç toksisiteleri açısından yakın klinik ve laboratuvar izlem gereklidir.

Konsolidasyon döneminde antifungal profilaksi kararı, beklenen nötropeni süresi, önceki İFE öyküsü, mukozit derecesi ve diğer bireysel risk faktörleri temelinde alınmalıdır.

Otolog kök hücre nakli sürecinde nötropenik dönem boyunca flukonazol veya uygun olgularda ekinokandin kullanılabilir. Allojenik nakil sonrasında profilaksi; engrafman durumu, nötropeni süresi, graft-versus-host hastalığı (GVHD) varlığı ve immünsüpresif tedavinin yoğunluğuna göre planlanmalıdır. Aktif GVHD veya yoğun sistemik immünsüpresyon bulunan hastalarda küf etkili profilaksi, immünsüpresyon devam ettiği sürece sürdürülmelidir.

e. AML'de Yeni Ajanlarla İlişkili Profilaksi ve Destek Tedavisi

Hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilen AML hastalarında antimikrobiyal profilaksi stratejisi, kullanılan ilaca ek olarak nötropenin derinliği ve süresi, önceki tedaviler, eş zamanlı kortikosteroid kullanımı, transplantasyon durumu, mukozal hasar ve lokal enfeksiyon epidemiyolojisi temelinde planlanmalıdır.

Gemtuzumab ozogamisin

Gemtuzumab ozogamisin, yoğun kemoterapiyle kombine edildiğinde ilgili indüksiyon veya kurtarma rejimi için geçerli olan antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksi ilkelerine uyulmalıdır. Monoterapi uygulamalarında profilaksi gereksinimi nötropenin derinliği ve süresine göre belirlenmelidir. Hepatotoksite ve hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) riski nedeniyle özellikle nakil öncesinde ve sonrasında karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

İvosidenib ve enasidenib

İvosidenib ve enasidenib monoterapisinde belirgin ve uzamış nötropeni bulunmadığı sürece ilaca özgü rutin antibakteriyel veya antifungal profilaksi gerekmemektedir. Bununla birlikte, başlangıç sitopenileri, önceki tedaviler, aktif enfeksiyon ve eşzamanlı immünsüpresyon durumu dikkate alınmalıdır. Her iki ajanla farklılaşma sendromu gelişebileceğinden, ateş, dispne, hipoksi, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon, hızlı kilo artışı, periferik ödem, hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu açısından yakın klinik izlem sürdürülmelidir.

Gilteritinib

Gilteritinib monoterapisinde ilaca özgü rutin profilaksi zorunlu değildir. Ancak relaps veya refrakter AML olgularında derin ve uzamış nötropeni gelişebileceğinden antibakteriyel ve küf etkili antifungal profilaksi gerekebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri gilteritinib maruziyetini artırabilmektedir. Azoller ve diğer QT uzatan ilaçlarla eş zamanlı kullanımda elektrokardiyografi ile serum potasyum ve magnezyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Midostaurin

Midostaurin, yoğun indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisiyle birlikte uygulandığında, yoğun AML tedavisine ilişkin standart profilaksi ilkeleri geçerlidir. Posakonazol ve vorikonazol, midostaurin ve aktif metabolitlerine maruziyeti artırabilmektedir. Bu nedenle gastrointestinal toksisite, pulmoner toksisite ve QT uzaması açısından yakın izlem yapılmalıdır. İlaç etkileşimi nedeniyle gerekli antifungal profilaksiden tamamen vazgeçilmemeli; antifungal ajan seçimi bireyselleştirilmelidir.

Quizartinib

Quizartinib yoğun kemoterapiyle birlikte kullanıldığında, standart AML enfeksiyon profilaksisi uygulanmalıdır. Belirgin QT uzatma potansiyeli nedeniyle azoller, florokinolonlar, ondansetron ve diğer QT uzatan ilaçlarla eş zamanlı kullanım dikkatle değerlendirilmelidir. Elektrolit bozuklukları tedavi öncesinde düzeltilmeli, seri elektrokardiyografi ile izlem sürdürülmeli ve güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımda doz düzenlemesi yapılmalıdır.

Glasdegib

Glasdegib, düşük doz sitarabin veya diğer tedavilerle kombine edildiğinde profilaksi gereksinimi, nötropenin derinliği ve süresine göre belirlenmelidir. CYP3A4 aracılı ilaç etkileşimleri ve QT uzaması açısından eş zamanlı kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Azasitidin veya desitabin ile venetoklaks

Azasitidin veya desitabin ile venetoklaks kombinasyonu, özellikle ilk sikluslarda derin ve uzamış nötropeni, febril nötropeni ve ciddi enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Yedi günden uzun süreli derin nötropeni beklenen hastalarda antibakteriyel profilaksi, HSV-seropozitif hastalarda antiviral profilaksi ve İFE açısından yüksek riskli hastalarda küf etkili antifungal profilaksi değerlendirilmelidir.

AML'de venetoklaksın standart hedef dozu 400 mg/gün iken, posakonazol ile eş zamanlı kullanımda genellikle 70 mg/gün önerilmektedir ve doz artırımı 10-20-50-70 mg şemasıyla

yapılır; diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle ise 100 mg/gün düzeyine indirilmesi önerilmektedir. Orta derecede CYP3A inhibitörleriyle birlikte kullanımda venetoklaks dozu en az %50 oranında azaltılmalıdır. CYP3A inhibitörü kesildikten 2 ila 3 gün sonra önceki venetoklaks dozuna geri dönülebilir.

f. Demir Yükünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Çoklu eritrosit transfüzyonları, akut lösemi ve hematopoietik kök hücre nakli sürecinde demir birikiminin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200–250 mg elementer demir içerir. İnsan fizyolojisinde fazla demirin aktif olarak uzaklaştırılmasını sağlayan bir mekanizma bulunmaması nedeniyle tekrarlayan transfüzyonlar sonucunda başta karaciğer olmak üzere kalp ve endokrin organlarda demir birikimi gelişebilmektedir.

Nakil öncesi dönemde yüksek ferritin düzeyleri; enfeksiyon, hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, karaciğer toksisitesi ve nüks dışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, ferritin; aktif lösemi, inflamasyon, enfeksiyon ve karaciğer hasarından etkilenebilen, özgüllüğü sınırlı bir akut faz reaktanıdır. Bu nedenle izole ferritin yüksekliği, doku demir yükünün kesin göstergesi olarak kabul edilmemelidir.

Demir yükünden klinik olarak şüphelenildiğinde, seri serum ferritin düzeyleri, transferrin satürasyonu, kümülatif eritrosit transfüzyon sayısı, karaciğer fonksiyon testleri ve eşlik eden inflamasyon veya enfeksiyon durumu birlikte değerlendirilmelidir. Ferritin düzeyinin kalıcı olarak 1.000 ng/mL'nin üzerinde seyretmesi demir yükü olasılığını desteklemekle birlikte, tek başına şelasyon tedavisine başlama ölçütü olarak kullanılmamalıdır.

Karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile ölçülmesi, klinik olarak anlamlı demir yükünün doğrulanmasında tercih edilen noninvaziv yöntemdir. Kardiyak demir birikiminden şüphelenilen seçilmiş hastalarda kardiyak T2* MR kullanılabilir. Karaciğer biyopsisi rutin olarak önerilmemektedir.

Akut lösemili tüm hastalarda veya tüm nakil adaylarında rutin demir şelasyonu önerilmemektedir. Tedavi kararı, devam eden transfüzyon gereksinimi, beklenen yaşam süresi, altta yatan hastalığın kontrol altında olup olmadığı, transplantasyon zamanlaması, doku demir yükünün derecesi, uç organ hasarı varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile eş zamanlı tedavilerin toksisite profili dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Acil nakil endikasyonu bulunan hastalarda demir azaltıcı tedavi, transplantasyon sürecini geciktirmemelidir.

Hematolojik iyileşme sağlanmış, transfüzyon ihtiyacı sona ermiş ve yeterli hemoglobin düzeyine ulaşmış hastalarda flebotomi tercih edilebilir. Genellikle 3 ila 4 haftada bir 5–7 mL/kg (erişkinlerde yaklaşık 250–500 mL) kan alınabilir. Uygulama sıklığı; hemoglobin düzeyi, kardiyovasküler tolerans, ferritin trendi ve doku demir yüküne göre ayarlanmalıdır.

Anemisi devam eden veya flebotomiyi tolere edemeyen hastalarda demir şelasyon tedavisi değerlendirilmelidir. Deferasiroksun başlangıç dozu farmasötik formülasyona göre değişmektedir. Dispersible tablet formunda genellikle 20 mg/kg/gün, film kaplı tablet veya granül formunda ise yaklaşık 14 mg/kg/gün dozunda başlanır. Doz, transfüzyon yükü, ferritin trendi, tedavi yanıtı ve toksisite profiline göre ayarlanmalıdır.

Deferasiroks tedavisi süresince serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), proteinüri, serum transaminazları, bilirubin düzeyleri, tam kan sayımı ve gastrointestinal yan etkiler düzenli olarak izlenmelidir. Ağır enfeksiyon, ciddi mukozit, akut böbrek hasarı veya belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiğinde tedaviye geçici olarak ara verilebilir.

Deferoksamin, subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilen etkili bir şelatördür. Ancak uzun süreli infüzyon gereksinimi, uygulama güçlüğü ve bazı fırsatçı enfeksiyonların riskini artırabilmesi nedeniyle akut lösemi ve erken nakil döneminde dikkatle kullanılmalıdır.

g. Diğer Destek Tedavisi Önerileri

Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu (TLS) riski, başlangıç lökosit ve blast sayısı, laktat dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit düzeyi, böbrek fonksiyonları, hastalığın proliferasyon hızı ve uygulanacak tedavinin etkinliği dikkate alınarak tedavi öncesinde sınıflandırılmalıdır.

Profilaksi: uygun intravenöz hidrasyon, sık elektrolit ve böbrek fonksiyonu izlemi ile ürik asit düşürücü tedaviyi kapsamaktadır. Düşük veya orta riskli hastalarda allopurinol; yüksek riskli, başlangıç ürik asit düzeyi yüksek olan veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ise rasburikaz tercih edilebilir. Diüretikler rutin profilaksi amacıyla kullanılmamalı; yalnızca yeterli hidrasyona rağmen gelişen sıvı yüklenmesi gibi uygun klinik koşullarda değerlendirilmelidir.

Rasburikaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği bulunan hastalarda hemoliz ve methemoglobinemi riski nedeniyle kontrendikedir. Klinik durum izin verdiğinde, tedavi öncesinde G6PD eksikliği araştırılmalıdır.

Hiperlökositozu bulunan veya venetoklaks temelli tedavi uygulanacak hastalarda TLS riski özellikle yüksektir. Bu olgularda tedavi öncesinde lökosit sayısının azaltılması, çoğu venetoklaks protokolünde lökosit sayısının $25 \times 10^9/L$ 'nin altına indirilmesi, venetoklaksın kademeli doz artırımı ve ilk dozlar sırasında yakın biyokimyasal izlem önerilmektedir. CYP3A inhibitörü kullanılan hastalarda venetoklaks doz artırma şeması, eş zamanlı ilaca göre düzenlenmelidir.

Farklılaşma Sendromu

Farklılaşma sendromu, all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) yanında ivosidenib, enasidenib ve gilteritinib gibi hedefe yönelik ajanlarla da gelişebilmektedir. Açıklanamayan ateş, dispne, hipoksi, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon, hızlı kilo artışı, periferik ödem, hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu açısından hastalar yakın klinik izleme alınmalıdır.

Farklılaşma sendromundan şüphelenildiğinde deksametazon 10 mg intravenöz yolla 12 saatte bir, gecikmeden başlanmalı ve semptomlar belirgin biçimde düzelene kadar sürdürülmelidir. Enfeksiyon olasılığı eş zamanlı olarak araştırılmalı; ancak enfeksiyon şüphesi kortikosteroid tedavisinin başlanmasını geciktirmemelidir. Lökositoz gelişmesi hâlinde hidroksüre ile sitoredüksiyon uygulanabilir. Ağır organ disfonksiyonu veya tedaviye yanıtız klinik tablo varlığında sorumlu ajan geçici olarak kesilebilir.

Yüksek ve Orta Doz Sitarabin Toksisitesi

Yüksek veya orta doz sitarabin tedavisi sırasında ileri yaş, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, önceden mevcut nörolojik hastalık ve yüksek kümülatif sitarabin dozu serebellar toksisite riskini artırmaktadır.

Özellikle yüksek doz sitarabin tedavisinde, her doz öncesinde hasta; bilinç veya davranış değişikliği, konuşma bozukluğu, nistagmus, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi ve el yazısında bozulma gibi nörotoksisite bulguları yönünden sistematik nörolojik muayene ile değerlendirilmelidir.

Yeni bir nörolojik bulgunun gelişmesi hâlinde sitarabin uygulaması durdurulmalı; tedaviye yeniden başlama kararı, toksisitenin şiddeti, böbrek fonksiyonları ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınarak alınmalıdır. Klinik olarak belirgin sitarabin ilişkili serebellar toksisite gelişen hastalarda sonraki tedavi sikluslarında yüksek doz sitarabinin yeniden uygulanması genellikle önerilmemektedir.

Böbrek fonksiyonlarında akut bozulma geliştiğinde sitarabin dozu ertelenmeli veya uygulanan protokol ve organ fonksiyonlarına göre azaltılmalıdır.

Yüksek dozda sitarabin uygulanan hastalarda korneal toksisiteyi önlemek amacıyla kortikosteroid içeren göz damlası kullanılmalıdır. Profilaktik göz damlasına ilk sitarabin dozundan önce başlanmalı, tedavi süresince ve son sitarabin dozundan sonra en az 24–48 saat devam edilmelidir. Uygulama sıklığı, kullanılan preparata ve kurumsal protokole göre genellikle günde 4 ila 6 kez olarak belirlenmektedir.

Kaynaklar

1. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJM, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. Primary antifungal prophylaxis in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplantation: updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Leukemia* 2025.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:3043–3054.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–e93.
4. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019;3:4043–4049.
5. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax–posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther* 2017;39:359–367.
6. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722–731.
7. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:2386–2398.
8. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:1728–1740.
9. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–464.

10. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia (QuANTUM-First): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1571–1583.
11. Angelucci E. How I manage iron overload in the hematopoietic cell transplantation setting. *Blood* 2025;145.
12. Leitch HA, Buckstein R. How I treat iron overload in adult myelodysplastic syndrome. *Blood* 2025;145:383–395.
13. Coates TD. Management of iron overload: lessons from transfusion-dependent hemoglobinopathies. *Blood* 2025;145:359–371.
14. Leitch HA. Management of iron overload in adult myelodysplastic syndrome. *Hematology: ASH Education Program* 2025;2025:87–95.
15. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3–11.
16. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844–1854.
17. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;113:775–783.
18. Fong CY, et al. Cerebellar toxicity with high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. [Tam künne eklenmelidir.]
19. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2022;140:1345–1377.

9. Akut Miyeloid Lösemide Tedavi İlişkili Erken ve Geç Yan Etkiler ve İzlemi

a. Tedavi İlişkili Erken Yan Etkilere Genel Bakış

Akut miyeloid lösemide (AML) tanı anında hastalığa veya uygulanan tedaviye bağlı ciddi komplikasyonlar görülebilir. Tedavi ilişkili erken yan etkiler aşağıdaki başlıklar altında ele alınır:

- Enfeksiyonlar (febril nötropeni, invaziv fungal enfeksiyon, viral reaktivasyon, nötropenik enterokolit)
- Hiperlökositoz ve lökostaz
- Tümör lizis sendromu (TLS)
- Kanama ve koagülasyon bozuklukları
- Nörolojik komplikasyonlar
- Kemoterapiye bağlı organ toksisiteleri (sitarabin, antrasiklin)
- Hedefe yönelik tedavilerin yan etkileri (venetoklaks, FLT3, IDH, menin inhibitörleri, gemtuzumab ozogamisın, arsenik trioksit)

Günümüzde AML tedavisinde venetoklaks, FLT3 inhibitörleri, IDH inhibitörleri, menin inhibitörleri, gemtuzumab ozogamisın ve arsenik trioksit (ATO) gibi ajanların kullanımının artması nedeniyle erken toksisite izlemi yalnızca klasik kemoterapi komplikasyonlarıyla sınırlı değildir; bu nedenle bu bölümde her ilaç sınıfı kendi toksisitesiyle birlikte ele alınmıştır.

b. Enfeksiyonlar

AML tanısı alan hastaların önemli bir bölümünde tanı sırasında ateş ve nötropeni bulunabilir. Yoğun indüksiyon tedavisinden sonra ve tedavi döngüleri arasında gelişen derin ve uzamış nötropeni, bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyon (IFI) riskini belirgin olarak artırır. Enfeksiyonlar, özellikle indüksiyon dönemindeki erken mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir.

Enfeksiyona bağlı mortalite; yaş, komorbidite, tedavi yoğunluğu, hastalık durumu ve merkezin destek tedavisi olanaklarına göre önemli ölçüde değişmektedir; tek bir yüzde ile ifade edilmemelidir.

b.1. Febril Nötropeni

Febril nötropeni hematolojik acil durum olarak kabul edilmelidir.

Hasta klinik olarak değerlendirilmeli; en az iki set kan kültürü ve klinik odağa yönelik kültürler alındıktan sonra, kültür sonuçları beklenmeden antipsödomonal etkili geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

İlk antibiyotik dozu, kültür işlemleri tedaviyi geciktirmeden, mümkün olan en kısa sürede ve tercihen ilk 60 dakika içinde verilmelidir.

Başlangıç seçenekleri yerel direnç durumuna göre piperasilin-tazobaktam, sefepim veya meropenem gibi antipsödomonal beta-laktamlardır.

Vankomisin veya diğer gram-pozitif etkili ajanlar rutin olarak eklenmemeli; kateter enfeksiyonu, cilt-yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, hemodinamik instabilite veya dirençli gram-pozitif enfeksiyon şüphesi gibi seçilmiş durumlarda eklenmelidir.

b.2. Antibakteriyel Profilaksi

Yoğun kemoterapi sonrasında uzun süreli nötropeni beklenen hastalarda antibakteriyel profilaksi düşünülebilir. Beklenen mutlak nötrofil sayısı (ANC) $<500/\mu\text{L}$ ve nötropeni süresi 7 günden uzun olan yüksek riskli hastalarda, merkezin florokinolon direnç oranları ve bireysel riskler dikkate alınarak levofloksasin profilaksisi uygulanabilir. Rutin profilaksi kararı yerel epidemiyolojiye göre verilmelidir.

b.3. Antifungal Profilaksi

Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında posakonazol, invaziv fungal enfeksiyon profilaksisi için tercih edilen ajanlardan biridir.

Posakonazol kullanılmadığında karar algoritması:

Alternatif ajan seçimi: beklenen küf riski, önceki fungal enfeksiyon, karaciğer fonksiyonları, QT aralığı, ilaç-ilac etkileşimleri, oral emilim ve yerel epidemiyolojiye göre bireyselleştirilmelidir.

Vorikonazol, isavukonazol veya ekinokandinler belirli klinik durumlarda alternatif olabilir; bu ajanlar birbirinin doğrudan eşdeğeri değildir.

b.4. Antiviral Profilaksi

HSV: Seropozitif olan veya daha önce sık herpes simpleks enfeksiyonu geçiren hastalarda asiklovir ya da valasiklovir profilaksisi önerilebilir.

Hepatit B reaktivasyonu: Tedavi öncesinde HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs bakılmalıdır. HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalarda, ayrıca anti-HBc pozitif olup yoğun AML kemoterapisi ya da allo-HKHN planlananlarda entekavir veya tenofovir profilaksisi uygulanmalıdır.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP): Standart AML indüksiyon tedavisinde rutin olarak gerekli değildir. Aşağıdaki ek risklerin bulunduğu hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol ile profilaksi uygulanmalıdır:

- Prednizon ≥ 20 mg/gün (veya eşdeğeri) ≥ 4 hafta
- Fludarabin veya alemtuzumab maruziyeti
- Belirgin T-hücre baskılanması
- Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (alo-HKHN)
- Uzun süreli immünosupresyon (örneğin GVHH tedavisi)

b.5. Persistan Ateş ve Ampirik Antifungal Tedavi

Persistan veya tekrarlayan ateşi olan nötropenik hastalarda klinik durum, toraks BT, serum fungal belirteçleri ve mikrobiyolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir. Uygun antibakteriyel tedaviye rağmen 4–7 gün devam eden ateş ve uzamış nötropeni varlığında, hastanın profilaksi öyküsü ve olası etken dikkate alınarak ampirik veya tanı odaklı antifungal tedaviye başlanabilir. İnvaziv aspergilloz şüphesinde vorikonazol veya isavukonazol; seçilmiş durumlarda ise lipozomal amfoterisin B tercih edilebilir. Ekinokandin monoterapisi olası invaziv aspergillozun standart ilk basamak tedavisi değildir.

b.6. G-CSF Kullanımı

G-CSF AML indüksiyon tedavisi sonrasında rutin olarak önerilmez. Aşağıdaki seçilmiş durumlarda değerlendirilebilir:

- Yaşamı tehdit eden enfeksiyon
- Ağır sepsis
- Uzamış nötropeni
- Nötrofil toparlanmasının hızlandırılmasının klinik açıdan gerekli olduğu durumlar

G-CSF, nötrofil toparlanmasını hızlandırabilse de AML'de rutin kullanımının genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmemiştir; kullanım kararı klinik bağlama göre verilmelidir.

b.7. Nötropenik Enterokolit (Tiflit)

Ateş, karın ağrısı, diyare veya ileus bulguları ile seyreden ve yaşamı tehdit edebilen bir komplikasyondur.

Tedavi: Bağırsak istirahati, intravenöz sıvı desteği, gram-negatif, anaerobik ve gerektiğinde gram-pozitif mikroorganizmaları kapsayan geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi.

Cerrahi: Yalnızca perforasyon, kontrol edilemeyen gastrointestinal kanama, peritonit, nekroz veya medikal tedaviye rağmen kötüleşme gibi durumlarda düşünülmelidir. Cerrahinin mutlaka

nötrofil sayısının yükselmesi beklenerek ertelenmesi önerilmez; klinik karar multidisipliner değerlendirmeyle verilir.

c. Hiperlökositozla İlişkili Komplikasyonlar

Hiperlökositoz çoğunlukla periferik kandaki lökosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması şeklinde tanımlanır. Bununla birlikte lökostaz, özellikle monositik veya miyelomonositik AML'de daha düşük lökosit değerlerinde de gelişebilir. Hiperlökositozla başvuran hastalar lökostaz, tümör lizis sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve erken mortalite açısından yüksek risk altındadır.

c.1. Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Tümör hücrelerinin kendiliğinden veya tedavi sonrasında hızla yıkılması sonucu hücre içi potasyum, fosfat ve nükleik asit metabolitlerinin dolaşıma geçmesiyle oluşur.

Klinik sonuçlar: Hiperürisemi ve kalsiyum-fosfat birikimi akut böbrek hasarına; hiperkalemi kardiyak aritmilere; hipokalsemi ise nöbetlere, kas spazmına ve aritmilere neden olabilir.

Risk sınıflandırması tedavi öncesinde aşağıdaki değişkenlere göre yapılmalıdır:

- Başlangıç lökosit ve blast sayısı
- LDH düzeyi
- Ürik asit düzeyi
- Böbrek fonksiyonları
- Hastalık proliferasyon hızı
- Uygulanacak tedavinin etkinliği

Profilaksi:

Tümör lizis sendromu profilaksisi: uygun intravenöz hidrasyon, sık elektrolit ve böbrek fonksiyonu izlemi ile ürik asit düşürücü tedaviyi kapsamalıdır. Düşük veya orta riskli hastalarda allopurinol; yüksek riskli, başlangıç ürik asit düzeyi yüksek veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rasburikaz tercih edilmelidir. Rutin idrar alkalinizasyonu önerilmemektedir (kalsiyum-fosfat çökmesini ve allopurinol kullanımı sırasında ksantin kristalizasyonunu artırarak böbrek hasarını ağırlaştırabilir). Sabit $3.000 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$ hidrasyon her hasta için uygun olmayıp, hidrasyon miktarı; hastanın yaşı, kardiyak ve renal fonksiyonları, sıvı dengesi ve TLS riskine göre bireyselleştirilmelidir. Diüretikler rutin profilaksi amacıyla kullanılmamalı; yalnızca yeterli hidrasyona rağmen gelişen sıvı yüklenmesinde ve uygun klinik koşullarda değerlendirilmelidir. Rasburikaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği bulunan hastalarda hemoliz ve methemoglobinemiye neden olabileceğinden kontrendikedir; klinik durum izin verdiğinde rasburikaz uygulanmadan önce G6PD eksikliği araştırılmalıdır.

c.2. Lökostaz ve Sitoredüksiyon

Lökostaz, dolaşımdaki blastların mikrovasküler dolaşımı bozması, endotelial hasara ve doku hipoksisine neden olması sonucunda gelişen klinik bir sendromdur. En sık santral sinir sistemi (SSS) ve akciğerler etkilenir.

Klinik belirtiler: dispne, hipoksemi, pulmoner infiltrasyon, baş ağrısı, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgu, görme bozukluğu, intrakraniyal kanama.

Yönetim:

Lökostaz düşünülen hastalarda sitoredüksiyon gecikmeden başlatılmalıdır. Hidroksiüre, hızlı sitoredüksiyon amacıyla en sık kullanılan ilaçtır.

Uygun olan hastalarda hastalığa yönelik esas AML tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

Lökoferrez:

- Yalnızca lökosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması nedeniyle rutin olarak uygulanmamalıdır. Semptomatik lökostaz, hızlı kötüleşen pulmoner veya nörolojik bulgular ya da diğer tedavilerle yeterli sitoredüksiyon sağlanamayan seçilmiş hastalarda düşünülebilir.
- Lökoferrezin erken mortaliteyi veya genel sağkalımı kesin olarak iyileştirdiği gösterilememiştir.
- APL'de lökoferrez, koagülopati ve kanama riskini artırabileceğinden genellikle önerilmez.

Transfüzyon kararı:

Hiperlökositozlu hastalarda eritrosit transfüzyonu kan viskozitesini artırabileceğinden dikkatli uygulanmalıdır. Sabit hemoglobinin eşiği yerine semptomlar, aktif kanama, hemodinamik durum, kardiyak hastalık ve lökostaz bulgularına göre bireyselleştirilmelidir. Stabil ve aktif kanaması olmayan hastalarda restriktif transfüzyon yaklaşımı (örneğin Hb <7 g/dL) tercih edilir; ağır semptomatik anemi varlığında eritrositler yavaş ve kontrollü şekilde verilmelidir.

Trombosit transfüzyonu, kan viskozitesini belirgin şekilde artırmadığından klinik gereklilik halinde uygulanabilir.

d. Kanama Problemleri

Akut lösemide kanama erken mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Risk: trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, mukozal hasar ve koagülopati ile artar.

d.1. Profilaktik Trombosit Transfüzyonu

Aktif kanaması olmayan, klinik olarak stabil hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu genellikle trombosit sayısı $<10.000/\mu L$ olduğunda önerilir.

Aşağıdaki ek risklerin varlığında transfüzyon eşiği $20.000/\mu L$ veya daha yüksek değerlere çıkarılabilir:

- Ateş, sepsis
- Hızlı trombosit düşüşü
- Belirgin mukozit
- Koagülopati
- Yoğun tedavi sonrası ilk günler

İnvaziv girişimler:

Aktif ciddi kanamada hedef trombosit değeri kanamanın niteliğine göre belirlenmelidir. Lomber ponksiyon ve intratekal tedavi öncesinde $\geq 50.000/\mu L$ tercih edilir.

AML ve eşlik eden koagülopati varlığında $\geq 50.000/\mu\text{L}$ hedefi pratik ve güvenli bir yaklaşım olarak korunabilir; daha düşük eşiklerle ilgili sınırlı veriler kişiselleştirilmiş kararı destekler.

d.2. Akut Promiyelositik Lösemi ve Koagülopati

AML hastaları, özellikle APL hastaları, DİK ve hiperfibrinoliz tablosuyla başvurabilir.

APL şüphesi varsa, moleküler doğrulama beklenmeden all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine başlanmalıdır.

İzlem:

Koagülasyon parametreleri başlangıçta ve aktif koagülopati devam ettiği sürece sık aralıklarla (ilk 48–72 saatte 6–8 saatte bir; stabilizasyon sonrası 12 saatte bir) izlenmelidir.

Destek tedavisi:

- Fibrinojen $>100\text{--}150\text{ mg/dL}$ düzeyinde tutulmalıdır
- Trombosit hedefi çoğunlukla $30.000\text{--}50.000/\mu\text{L}$; aktif kanama, SSS kanaması veya invaziv işlem varlığında $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ya da daha yüksek düzeyde tutulmalıdır.
- INR'nin $< 1,5$ düzeyinde tutulması amaçlanmalıdır.

Önerilmeyen uygulamalar: Heparin, traneksamik asit veya diğer antifibrinolitiklerin rutin profilaktik kullanımı önerilmez. Bu ajanlar yalnızca seçilmiş klinik durumlarda uzman değerlendirmesiyle kullanılmalıdır.

e. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi Komplikasyonları

e.1. Sitarabin

Konjonktivit

Yüksek dozda sitarabin (doz başına $\geq 1\text{ g/m}^2$) kimyasal konjonktivitteye neden olabilir.

Profilaksi: Her infüzyondan önce ve son infüzyondan sonra 24–48 saat boyunca deksametazon içeren göz damlası (örneğin %0,1 deksametazon, günde 4 kez). Suni gözyaşı destek amacıyla eklenebilir.

Serebellar ve Santral Nörotoksiste

Bulgular: Serebellar disfonksiyon (ataksi, dizartri, nistagmus), ensefalopati, nöbet.

Risk faktörleri: ileri yaş, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, önceden nörolojik hastalık.

İzlem: Her yüksek doz uygulamasından önce konuşma, parmak-burun testi, hızlı ardışık hareketler, yürüyüş ve nistagmus değerlendirmesini içeren kısa bir serebellar muayene yapılmalıdır.

Yeni bir nörolojik bulgu geliştiğinde sitarabin durdurulmalı; yeniden başlama kararı ayrıntılı nörolojik değerlendirme sonrasında alınmalıdır.

Sitarabin Sendromu

Ateş, miyalji, kemik ağrısı, döküntü ve konjonktivit ile seyredebilir. Nötropenik hastada ateş öncelikle enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

e.2. Bulantı ve Kusma

AML indüksiyon rejimleri çoğunlukla çok günlük, orta veya yüksek emetojenik tedavilerdir. Yüksek emetojenik rejimlerde 5-HT₃ antagonisti, NK1 antagonisti, deksametazon ve olanzapin; orta emetojenik rejimlerde ise genellikle 5-HT₃ antagonisti ve deksametazon temelli profilaksi uygulanmalı, diğer ajanlar bireysel riske göre eklenmelidir.

Deksametazon AML'de kesin olarak kontrendike değildir; ancak uzamış nötropeni, fungal enfeksiyon, hiperglisemi ve ilaç etkileşimleri dikkate alınarak doz azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Kullanılması halinde en düşük etkili doz ve en kısa süre tercih edilmelidir.

e.3. Antrasiklinler ve Kardiyotoksisite

Antrasiklinler akut miyoperikardit, aritmi, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ve geç dönemde kalp yetmezliğine neden olabilir.

Tedavi öncesi değerlendirme:

- Kardiyovasküler öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF).
- Yüksek riskli hastalarda troponin, natriüretik peptidler (NT-proBNP/BNP) ve global longitudinal strain (GLS) ölçümü düşünülebilir.

Tedavi sırasında izlem (aşağıdaki kriterlerden herhangi biri varsa kardiyo-onkoloji konsültasyonu):

- LVEF'de başlangıca göre >10 puan azalma ve değer normal alt sınırın altına inmesi
- GLS'de >%15 rölatif azalma
- Troponin veya NT-proBNP'de anlamlı yükselme

Deksrazoksan:

- Erişkin AML hastalarında rutin olarak önerilmemektedir.
- Önceden yüksek kümülatif antrasiklin maruziyeti bulunan veya kardiyotoksisite riski çok yüksek olan seçilmiş hastalarda kardiyo-onkoloji görüşü alınarak değerlendirilebilir.
- Pediatrik AML çalışmalarında koruyucu etkisi bildirilmiş olmakla birlikte, erişkinlerde standart uygulama değildir.

e.4. Venetoklaks

Venetoklaks temelli rejimlerin başlıca erken komplikasyonları tümör lizis sendromu (TLS), uzamış nötropeni ve trombositopeni, febril nötropeni ve enfeksiyonlardır. Tedavi öncesinde lökosit sayısı $<25 \times 10^9/L$ 'ye düşürülmeli; TLS riski değerlendirilerek uygun hidrasyon, allopurinol veya gerektiğinde rasburikaz profilaksisi ile yakın metabolik ve renal izlem uygulanmalıdır.

Venetoklaks, hipometile edici ajanlarla 100→200→400 mg, düşük doz sitarabinle ise 100→200→400→600 mg şeklinde kademeli olarak artırılır. Azol grubu antifungallerle birlikte

kullanımında CYP3A inhibisyonu nedeniyle doz azaltılmalıdır; posakonazol ile venetoklaks 10→20→50→70 mg şeklinde artırılarak 70 mg/gün, diğer güçlü CYP3A inhibitörleriyle 100 mg/gün uygulanmalı, orta güçlü inhibitörlerle doz en az %50 azaltılmalıdır.

İlk kemik iliği değerlendirmesi tercihen birinci döngünün 21. günü civarında yapılmalıdır. Aktif hastalık varlığında sitopeni tek başına tedavinin kesilme nedeni olmamakla birlikte, blast temizliği veya remisyon sağlanan hastalarda uzamış sitopeni gelişirse bir sonraki döngü ertelenebilir, venetoklaks süresi 21 veya 14 güne—seçilmiş olgularda daha kısa süreye—indirilebilir ve nötrofil toparlanmasını desteklemek amacıyla G-CSF kullanılabilir.

e.5. FLT3 İnhibitörleri

Midostaurin: Bulantı, kusma, döküntü, pulmoner toksisite ve ilaç etkileşimleri (güçlü CYP3A4 substratı).

Quizartinib ve gilteritinib: QT uzaması, karaciğer enzim yüksekliği, sitopeniler ve nadiren diferansiyasyon sendromu.

Tedavi öncesi ve sırasında: EKG, potasyum, magnezyum ve eşzamanlı QT uzatan ilaçların gözden geçirilmesi zorunludur.

Azollerle birlikte kullanımda ilaç–ilaç etkileşimi ve QT riski ajan bazında değerlendirilmelidir. Midostaurin için otomatik doz azaltımı her kılavuzda standart değildir; yakın toksisite izlemi gerekir. Quizartinib için güçlü CYP3A inhibitörleriyle doz düzenlemesi ürün bilgisine göre yapılmalıdır.

e.6. IDH İnhibitörleri

Diferansiyasyon sendromu riski (ivosidenib, enasidenib, olutasidenib):

Klinik belirtiler: Ateş, dispne, kilo artışı, ödem, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon, hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu.

Şüphe halinde deksametazon 10 mg IV 12 saatte bir gecikmeden başlanmalı ve hemodinamik destek sağlanmalıdır.

Diğer toksisiteler:

- İvosidenib QT uzamasına neden olabilir; EKG ve elektrolit izlemi gereklidir.
- Enasidenib indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir.

İlaç kesilmesi veya doz düzenlemesi toksisitenin derecesine ve protokole göre yapılmalıdır.

e.7. Gemtuzumab Ozogamisın (GO)

Toksisite profili: infüzyon reaksiyonları, uzamış trombositopeni, hepatotoksisite ve hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS/VOD) riski artışı.

Özellikle tedavi sonrasında allojenik nakil planlanan hastalarda kümülatif GO dozu ve nakle kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. Bazı protokollerde nakilden önceki "wash-out" süresini korumak için ilaç zamanlaması ayarlanır.

e.8. Menin İnhibitörleri

Menin inhibitörleri moleküler endikasyona ve ruhsat durumuna göre relaps/refrakter akut lösemilerde kullanılabilir. Revumenib, FDA tarafından 15 Kasım 2024'te ≥1 yaşındaki

hastalarda KMT2A translokasyonlu relaps/refrakter akut lösemi; 24 Ekim 2025'te ise tatmin edici alternatif tedavisi bulunmayan ≥ 1 yaşındaki hastalarda duyarlı NPM1 mutasyonu taşıyan relaps/refrakter AML endikasyonlarıyla onaylanmıştır. Ziftomenib ise 13 Kasım 2025'te tatmin edici alternatif tedavisi bulunmayan erişkin hastalarda duyarlı NPM1 mutasyonu taşıyan relaps/refrakter AML için FDA onayı almıştır. Bleximenib, KMT2A yeniden düzenlenmesi veya NPM1 mutasyonu bulunan AML'de faz I–III monoterapi ve kombinasyon çalışmalarında değerlendirilmekte olup henüz ruhsatlı değildir; enzomenib ve BN104 gibi yeni nesil menin inhibitörleri de erken faz klinik geliştirme aşamasındadır.

Toksiste: Diferansiyasyon sendromu, sitopeniler, enfeksiyonlar, karaciğer enzim yüksekliği; bazı ajanlarda QT uzaması.

Hastalar, özellikle tedavinin ilk haftalarında, diferansiyasyon sendromu açısından yakından izlenmelidir.

f. APL Tedavisine Özgü Komplikasyonlar

f.1. Psödötümör Serebri

ATRA'ya bağlı intrakraniyal hipertansiyon özellikle çocuklar, genç erişkinler ve obez hastalarda görülür. Baş ağrısı, bulantı-kusma, papilödem, diplopi, altıncı sinir paralizisi ve görme bozukluğuyla seyredebilir.

Hafif ve özgül olmayan baş ağrısında ATRA yakın izlemle sürdürülebilir; papilödem veya görme bulgularının bulunduğu şüpheli ya da doğrulanmış olgularda ATRA geçici olarak kesilmeli ve asetazolamide başlanmalıdır. Semptomlar düzeldikten sonra ATRA azaltılmış dozda yeniden başlanarak tam doza yükseltilebilir.

Terapötik lomber ponksiyon yalnızca dirençli olgularda ve koagülopati düzeltildikten sonra düşünülmelidir. Eşzamanlı azol, tetrasiklin ve vitamin A kullanımı gözden geçirilmelidir.

f.2. Diferansiyasyon Sendromu (DS)

ATRA, ATO, IDH inhibitörleri ve diğer farklılaştırıcı ajanlara bağlı olarak gelişebilen, yaşamı tehdit edici bir inflamatuvar tablodur.

Klinik: Ateş, kilo artışı, periferik ödem, dispne, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon, hipotansiyon, böbrek yetmezliği.

Tedavi:

- DS'den şüphelenildiğinde deksametazon 10 mg IV 12 saatte bir gecikmeden başlanmalı; en az 3 gün boyunca ve bulgular tamamen düzelinceye kadar sürdürülerek daha sonra kademeli olarak azaltılmalıdır.
- Kesin tanı veya tüm bulguların ortaya çıkması beklenmemelidir.
- Lökosit artışı varsa, hidroksiüre veya protokole uygun diğer sitoredüktif tedaviler uygulanmalıdır.
- ATRA/ATO'nun rutin olarak her şüphede kesilmesi gerekmez; ağır solunum yetmezliği, hipotansiyon, böbrek yetmezliği veya yoğun bakım gereksinimi olan ciddi olgularda geçici olarak durdurulabilir. Klinik düzelme sonrasında yeniden başlanabilir.

- Profilaksi: Yüksek riskli APL'de veya tedavi sırasında hızlı lökosit artışı beklenen hastalarda, protokole göre profilaktik kortikosteroid düşünülebilir. Profilaksi uygulanmış olması DS'yi tamamen önlemez.

f.3. Arsenik Trioksit (ATO) ve QT Uzaması

ATO, QTc uzaması ve torsades de pointes dahil yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere yol açabilir.

İzlem: Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında EKG ve elektrolit izlemi yapılmalıdır.

Hedefler:

- Potasyumun $>4,0$ mEq/L düzeyinde tutulması
- Magnezyumun normal aralığın üst bölümünde tutulması (çoğu merkezde $\geq 1,8-2,0$ mg/dL hedeflenir)
- QT uzatan diğer ilaçlar mümkünse kesilmeli ya da değiştirilmelidir.

QTc belirgin uzadığında ATO geçici olarak durdurulmalı ve elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir.

g. Nörolojik Komplikasyonlar

AML'de santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ALL'ye göre daha nadirdir. Tutulum leptomeningeal hastalık, parankimal lezyon veya miyeloid sarkom şeklinde görülebilir. Leptomeningeal tutulum, BOS'ta miyeloid blastların sitomorfoloji ve tercihen akım sitometrisiyle gösterilmesiyle tanımlanır. Başlıca risk faktörleri genç yaş, monositik/miyelomonositik AML, hiperlökositoz, yüksek LDH, ekstramedüller hastalık, inv(16)/CBFB::MYH11, KMT2A yeniden düzenlenmesi ve FLT3-ITD'dir. Bu risk faktörlerinin varlığı erişkin AML'de tek başına rutin lomber ponksiyon veya intratekal profilaksi gerektirmez.

g.1. Tanı ve Tedavi

Tanıda BOS'un sitolojik ve akım sitometrik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Tedavi: İntratekal sitarabin veya metotreksat temelli uygulamalar ve sistemik hastalık kontrolü.

Kitle oluşturan veya lokal semptomatik hastalarda radyoterapi değerlendirilebilir.

g.2. Miyeloid Sarkom (Ekstramedüller Tutulum)

Miyeloid blastlardan oluşan ekstramedüller tümördür; meninkslerde ve daha nadiren beyin parankiminde yerleşebilir.

g.3. Diğer Komplikasyonlar

- İntrakraniyal kanama
- Serebral lökostaz
- Enfeksiyon
- İlaç ilişkili ensefalopati
- Yüksek doz sitarabine bağlı serebellar toksisite

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES): Baş ağrısı, bilinç değişikliği, nöbet ve görme bozukluklarıyla seyreden klinik-radyolojik bir sendromdur. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, sepsis, takrolimus veya siklosporin kullanımı ve endotel hasarıyla ilişkili olabilir. Tanıda beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, sıklıkla pariyeto-okspital bölgelerde vazojenik ödem saptanır. Tedavide sorumlu ajanın kesilmesi, kan basıncının kontrollü olarak düşürülmesi ve nöbet tedavisi yer alır.

h. Tedavi İlişkili Geç Yan Etkiler ve Genel İzlem

Moleküler risk sınıflandırması, ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) izlemi, hedefe yönelik ajanlar, allojenik hematopoetik kök hücre nakli ve destek tedavisindeki gelişmeler sağkalım sonuçlarını iyileştirmiştir. Bununla birlikte, sağkalım; yaş, hastalık biyolojisi, tedavi yoğunluğu, nakil uygulanması ve komorbiditelere göre büyük farklılık gösterir. Tek bir sağkalım oranı yerine yaşa ve risk grubuna göre sonuçların verilmesi daha uygundur.

Uzun dönemde görülebilen kronik sorunlar:

- Kronik yorgunluk
- İnfertilite ve cinsel işlev bozukluğu
- Sekonder maligniteler
- Osteoporoz
- Katarakt
- Endokrin bozukluklar
- Nöropati
- Pulmoner komplikasyonlar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Psikososyal sorunlar (depresyon, anksiyete, bilişsel yakınmalar, sosyal izolasyon, mali toksisite, iş/eğitime dönüş güçlükleri)

Allojenik nakil yapılan hastalarda kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çocuklarda büyüme-gelişme, puberte ve nörokognitif fonksiyonlar ayrıca takip edilmelidir.

1. Nüks ve Ölçülebilir Rezidüel Hastalık (MRD) İzlemi

Tedavi sonrasında klinik değerlendirme ve tam kan sayımı ilk iki yıl daha sık, sonraki yıllarda ise klinik gereksinime göre yapılmalıdır.

Rutin kemik iliği değerlendirmesinin sıklığı hastanın moleküler alt tipi, MRD yöntemi, tedavi türü ve nüks riski dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

1.1. MRD Yöntemleri

- **NPM1 mutasyonlu AML:** NPM1 transkriptleri tercihen RT-qPCR veya dijital PCR ile izlenir.
- **Core-binding factor (CBF) AML:** RUNX1::RUNX1T1 veya CBFB::MYH11 füzyon transkriptleri RT-qPCR ile izlenir.
- **APL:** PML::RARA transkripti RT-qPCR ile değerlendirilir.

- **Diğer AML alt tipleri:** Uygun moleküler belirteci bulunmayan hastalarda lösemi ilişkili immünofenotip ve farklı-normal yaklaşımını birlikte kullanan multiparametrik akım sitometrisi (MFC) temel yöntemdir.
- **NGS tabanlı MRD:** Yeterli duyarlılığı ve validasyonu olan yöntemler, özellikle FLT3-ITD gibi belirteçlerde kullanılabilir. Standart tanısal NGS panelleri MRD değerlendirmesi için yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir.
- **Klonal hematopoez mutasyonları:** DNMT3A, TET2 ve ASXL1 mutasyonlarının tedavi sonrasında devam etmesi tek başına AML-MRD pozitifliği olarak kabul edilmemelidir.

Moleküler ve akım sitometrik yöntemler birbirinin alternatifi olmaktan çok tamamlayıcıdır. Yöntem seçimi tanıda saptanan genetik ve immünofenotipik özelliklere göre yapılmalıdır.

1.2. MRD Sonucunun Yorumlanması

Tek bir düşük düzey pozitif sonuç doğrudan klinik nüks olarak yorumlanmamalıdır. Seri ölçümlerde yükselen MRD, moleküler nüks veya hematolojik nüks riskini artırır; bu durumda doğrulama testi ve erken tedavi değerlendirmesi gerekir.

Moleküler nüks saptandığında immünolojik/hedefe yönelik tedavi (varsa), klinik çalışma veya nakil köprüsü seçenekleri gözden geçirilmelidir.

j. Yorgunluk

AML tedavisini tamamlamış hastalarda yorgunluk yaygındır ve aylar-yıllar boyunca sürebilir.

j.1. Değerlendirme

Anemi, enfeksiyon, kardiyak veya pulmoner hastalık, tiroid bozukluğu, uyku bozukluğu, ağrı, depresyon, kullanılan ilaçlar ve fiziksel dekondisyon araştırılmalıdır.

j.2. Yönetim

Düzenli fiziksel aktivite, bireyselleştirilmiş egzersiz programları, uyku düzeninin sağlanması, enerji koruma yöntemleri, beslenme desteği ve psikososyal girişimler öncelikli olmalıdır.

Antidepresanlar yalnızca eşlik eden depresyon veya uygun psikiyatrik endikasyon varsa kullanılmalıdır.

Metilfenidat gibi psikostimülanların kanserle ilişkili yorgunlukta rutin kullanımı önerilmez; seçilmiş, ağır ve diğer yöntemlere dirençli olgularda uzman değerlendirmesiyle kullanılabilir.

k. İnfertilite ve Cinsel İşlev Bozukluğu

AML tedavisi, özellikle alkilleyici ajanlar ve allojenik nakil hazırlama rejimleri, gonadal yetmezlik ve infertiliteye neden olabilir.

k.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Üreme çağındaki tüm hastalarda fertilite isteği sorgulanmalı ve mümkünse acil olarak üreme tıbbı uzmanına yönlendirme yapılmalıdır.

k.2. Erkek Hastalarda

- Sperm kriyoprezervasyonu, standart bir fertilite koruma yöntemidir.

- Tedavi başlangıcına kadar geçen süre kısıtlı olsa bile, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

k.3. Kadın Hastalarda

- Embriyo veya oosit kriyoprezervasyonu standart yöntemlerdir.
- Random-start ovaryen stimülasyon protokolleri sayesinde menstrüel döngünün belirli bir fazı beklenmeden işlem başlatılabilir.
- Uygun hastalarda ovaryen doku kriyoprezervasyonu değerlendirilebilir; canlı doğum başarı oranları gelişmekte olan bir alan olup seçilmiş merkezlerde uygulanmalıdır.
- Oositlerin in vitro maturasyonu (IVM), standart stimülasyon için yeterli zamanı olmayan seçilmiş hastalarda gelişmekte olan bir yöntem olarak kabul edilmektedir
- GnRH agonistleri kemoterapi sırasında over fonksiyonunu korumak amacıyla kullanılabilirse de, embriyo, oosit veya ovaryen doku kriyoprezervasyonunun yerine geçen güvenilir tek başına fertilitte koruma yöntemi olarak kabul edilmemelidir.

k.4. Aciliyet–Fertilite Dengesi

AML tedavisinin aciliyeti nedeniyle fertilitte işlemleri tedaviyi klinik açıdan tehlikeli biçimde geciktirmemelidir. Ancak random-start stimülasyon protokolleri birçok hastada menstrüel döngüyü beklemeyi gerektirmez.

k.5. Cinsel Sağlık

Cinsel işlev bozukluğu; hormonal yetmezlik, kronik GVHH, mukozal hasar, ağrı, yorgunluk, depresyon ve ilişki sorunlarıyla ilişkili olabilir.

İzlem sırasında hastalara cinsel sağlık konusunda aktif olarak soru sorulmalı ve gerekli durumlarda ilgili uzmanlıklara yönlendirilmelidir.

1. Sekonder Kanser Gelişimi

AML tedavisini tamamlayan hastalarda sekonder primer malignite riski, kullanılan kemoterapi, radyoterapi, hematopoetik kök hücre nakli, kronik GVHH, immünosupresif tedaviler, sigara ve diğer çevresel risklere göre değişir. Risk, yaş, takip süresi, uygulanan tedavi ve nakil durumuna göre belirgin farklılık gösterir; tek bir oranla ifade edilmemelidir.

1.1. İzlem Önerileri

- Yaşa, cinsiyete ve ulusal tarama programlarına uygun olarak meme, serviks, kolon, akciğer ve prostat kanseri taramaları yapılmalıdır.
- Allojenik nakil yapılan, kronik GVHH bulunan veya uzun süreli immünosupresyon alan hastalarda ağız boşluğu ve deri kanserleri başta olmak üzere sekonder solid tümörler açısından yıllık ağız, cilt ve lenf nodu muayenesi önemlidir.

Tüm AML hastalarında genel popülasyondan daha erken tarama başlatılması için yeterli kanıt yoktur. Daha erken veya daha yoğun tarama, hastanın aldığı radyoterapi, nakil, kronik GVHH ve ailesel risk gibi bireysel faktörlere göre planlanmalıdır.

m. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

m.1. Risk Faktörleri

Antrasiklinlerin kümülatif dozu, yaş, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, sigara, böbrek hastalığı, önceden var olan kalp hastalığı ve hematopoetik kök hücre nakli.

m.2. Başlangıç ve Tedavi Sırasında Değerlendirme

Tedavi öncesinde kardiyovasküler risk faktörleri belirlenmeli ve kontrol altına alınmalıdır.

Başlangıçta EKG ve ekokardiyografi yapılmalı; yüksek riskli hastalar kardiyoloji veya kardiyonkoloji birimi ile birlikte izlenmelidir.

LVEF $<40\%$ olan hastalarda etkili bir alternatif bulunduğu sürece antrasiklinlerden kaçınılmalıdır.

EF $40-49\%$ arasında karar yalnızca ejeksiyon fraksiyonuna göre verilmemeli; AML'nin tedavi gereksinimi, alternatif rejimler, global longitudinal strain (GLS), biyobelirteçler ve kardiyoloji değerlendirmesi birlikte ele alınmalıdır.

m.3. İzlem

Antrasiklin tedavisi sırasında LVEF'de başlangıca göre >10 puan azalma ve değerin normal alt sınırın altına inmesi klinik açıdan anlamlı kabul edilir. Ancak tedavinin otomatik olarak kesilmesi yerine kardiyonkoloji değerlendirmesi, semptomlar, strain ve biyobelirteçlerle birlikte karar verilmelidir.

Antrasiklin kardiyotoksitesi, kümülatif maruziyetle artan ve tamamen güvenli bir doz eşiği bulunmayan sürekli bir risktir. Doksorubisin için bildirilen $450-550 \text{ mg/m}^2$ 'lik kümülatif doz aralığı, AML'de kullanılan daunorubisin ve idarubisine doğrudan uygulanmamalıdır.

Yaşam boyu toplam antrasiklin maruziyeti, mümkün olduğunda doksorubisin eşdeğeri üzerinden değerlendirilmelidir. $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ doksorubisin eşdeğeri yüksek riskli maruziyet kabul edilmekle birlikte, otomatik tedavi kesme sınırı değildir. Tedaviye devam veya ara verme kararı, kümülatif doz, semptomlar, LVEF/GLS, kardiyak biyobelirteçler ve AML tedavisinin beklenen yararı birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Antrasiklinin gerekli olduğu yüksek riskli seçilmiş hastalarda deksrazoksan veya lipozomal antrasiklinler düşünülebilir; ancak erişkin AML'de rutin kullanımını destekleyen veriler sınırlıdır.

Hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi tedavi edilmeli; düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması ve uygun vücut ağırlığının korunması teşvik edilmelidir.

Nakil sonrasında kardiyovasküler komplikasyonlar yıllar sonra ortaya çıkabileceğinden, yaşam boyu risk temelli izlem gerekebilir.

n. Kemik Sağlığı ve Endokrin Komplikasyonlar

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, erken menopoza, hipogonadizm, düşük fiziksel aktivite, D vitamini eksikliği ve allojenik nakil osteopeni ve osteoporoz riskini artırır.

Riskli hastalarda:

D vitamini, kalsiyum, böbrek fonksiyonları ve gerektiğinde kemik mineral yoğunluğu (DEXA) değerlendirilmelidir.

Tiroid:

Nakil yapılan veya boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalarda tiroid fonksiyon testleri periyodik olarak izlenmelidir.

Gonadal:

Yetmezlik şüphesinde FSH, LH, östradiol veya testosteron düzeyleri değerlendirilmelidir.

o. Akciğer Komplikasyonları

AML tedavisi sonrasında enfeksiyon sekelleri, ilaç toksisitesi, kronik GVHH, bronşiolitis obliterans ve nakil ilişkili pulmoner komplikasyonlar gelişebilir.

Açıklanamayan dispne, öksürük veya egzersiz kapasitesinde azalma durumunda pulmoner fonksiyon testleri ve toraks görüntülemesi yapılmalıdır.

Nakil yapılan hastalarda asemptomatik dönemde de seri pulmoner fonksiyon testleri uygulanmalı; kronik GVHH varlığında spirometri 3–6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir.

p. Aşılama ve Enfeksiyondan Korunma**p.1. İnaktif Aşılar**

Kemoterapi tamamlandıktan ve immün sistem toparlandıktan sonra inaktif aşılar yeniden planlanmalıdır.

- Yıllık influenza aşısı, güncel COVID-19 aşıları, hepatit B aşısı ve yaşa veya bireysel risk durumuna uygun diğer inaktif aşılar uygulanmalıdır. Pnömonokok aşılamaında, nakil yapılmamış hastalarda PCV20 veya PCV15'i takiben PPSV23 uygulanabilirken, nakil alıcılarında çok dozlu konjuge pnömonokok yeniden aşılama şeması uygulanmalıdır.
- RSV aşısı, yaş ve bireysel risk faktörlerine göre güncel ulusal/uluslararası öneriler çerçevesinde değerlendirilebilir.

p.2. Canlı Aşılar

Aktif AML tedavisi sırasında ve belirgin immünosupresyon varlığında kontrendikedir.

Allojenik nakil sonrasında aşılama programı baştan uygulanmalı; canlı aşılar (MMR, varicella) genellikle nakilden en az 24 ay sonra, aktif GVHH ve immünosupresif tedavi bulunmadığında değerlendirilebilir.

p.3. Diğer Önlemler

- Hipogamaglobulinemi (IgG < 400 mg/dL) + tekrarlayan/ağır sinopulmoner enfeksiyon seçilmiş hastalarda IVIG değerlendirilebilir.

Toksoplazmoz profilaksisi rutin AML tedavisinde CD4 sayısına göre verilmez; özellikle allojenik nakil alıcılarında seroloji, immünosupresyon ve kullanılan PJP profilaksisinin kapsamı dikkate alınarak nakil protokolüne göre değerlendirilir.

q. Psikososyal İzlem ve Yaşam Kalitesi

AML tedavisini tamamlayan hastalarda:

- Depresyon, anksiyete, travma sonrası stres belirtileri, bilişsel yakınmalar, sosyal izolasyon, aile içi rol değişiklikleri, mali sorunlar ve işe dönüş güçlükleri sık görülebilir.

İzlem:

Psikolojik sıkıntı düzenli olarak değerlendirilmeli; gerekli olanlar psikiyatri, psikoloji, sosyal hizmet, fizik tedavi, beslenme ve palyatif bakım birimlerine yönlendirilmelidir.

Hastanın yaşam kalitesi, fonksiyonel durumu ve tedavi hedefleri yalnızca hastalık kontrolü kadar önemli takip ölçütleri olarak ele alınmalıdır.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO; Patient-Reported Outcome) klinik izlemde artan sıklıkta kullanılmalıdır.

Ek 1. İlk 60 Dakika Ateşli Nötropeni Yönetimi

Zaman	İşlem
0–15 dk	Hasta stabilizasyonu (ABC), vital bulgular, hızlı sepsis değerlendirmesi (qSOFA).
15–30 dk	En az iki set kan kültürü (periferik + kateter varsa kateterden), klinik odağa yönelik kültürler; görüntüleme planı.
30–60 dk	Antipsödomonal beta-laktam başlanması (piperasilin-tazobaktam, sefepim veya meropenem); gerekiyorsa vankomisin eklenmesi kararı.
60 dk – 6 saat	Destek tedavisi (sıvı, elektrolit), fungal risk değerlendirmesi, izlem yeri kararı.

Ek 2. Venetoklaks + Azol Etkileşim Tablosu

Antifungal	Venetoklaks yaklaşımı
Posakonazol	Güçlü CYP3A inhibitörü; belirgin doz azaltımı gerekir. Güçlü CYP3A inhibitörüdür. Hedef venetoklaks dozu 400 mg/gün ise doz genellikle 70 mg/güne düşürülür.
Vorikonazol / itraconazol	Güçlü CYP3A inhibitörleri; Hedef doz 400 mg/gün ise venetoklaks genellikle 100 mg/güne düşürülür..
Flukonazol / isavukonazol	Orta CYP3A inhibisyonu; Orta CYP3A inhibitörleridir. Venetoklaks dozu en az %50 azaltılır; 400 mg/gün yerine genellikle 200 mg/gün uygulanır.
Ekinokandinler	Klinik açıdan anlamlı CYP3A inhibisyonu beklenmez; venetoklaks açısından rutin etkileşim doz azaltımı gerekmez.

Ek 3. Antrasiklinlerin Doksorubisin Eşdeğer Dozları

Ajan	Yaklaşık doksorubisin eşdeğeri / açıklama
Doksorubisin	1
Daunorubisin	Yaklaşık 0,5–0,6; dönüşüm yöntemi kaynağa göre değişebilir.
İdarubisin	Yaklaşık 2–4; geç kardiyotoksisite eşdeğerliği için belirsizlik vardır.
Epirubisin	Yaklaşık 0,7
Mitoksantron	Yüksek geç kardiyotoksisite potansiyeli; basit dönüşüm faktörleri dikkatle kullanılmalıdır.

NOT: Bu katsayılar yaklaşık risk hesaplaması amacıyla kullanılmalı; ilaçlar arasında doz ikamesi veya kesin güvenli kümülatif doz sınırı olarak yorumlanmamalıdır.

Kaynaklar

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasslerjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. 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.
2. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(6):697–712.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2026.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1443–1453.
6. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111–v118.
7. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–359.
8. Pagano L, Cordonnier C, Cesaro S, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies: updated recommendations of the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 2025.
9. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(19):1844–1854.
10. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS): an expert panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578–586.
11. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Cells* 2020;9(10):2310.
12. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15):1630–1643.
13. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111–121.
14. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020;383(7):617–629.
15. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–464.
16. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Kantarjian HM, Wang ES, Altman JK, et al. Quizartinib plus Chemotherapy in Newly Diagnosed FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2023;388(26):2413–2424.
17. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386–2398.
18. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory AML. *Blood* 2017;130(6):722–731.
19. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de novo acute myeloid leukemia (ALFA-0701). *Lancet* 2012;379(9825):1508–1516.
20. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 update on MRD in acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;138(26):2753–2767.

21. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022;43(41):4229–4361.
22. Su HI, Lacchetti C, Letourneau JM, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2025;43(12):1488–1515.
23. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong FL, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2008;26(34):5537–5543.
24. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(3):348–371.

10. Acil Durumlar ve Tedavi Yaklaşımları

Giriş

Hematolojik Aciller

Akut miyeloid löseminin (AML) klinik seyri komplekstir. Hastalığın biyolojik özelliklerine veya uygulanan tedavilere bağlı olarak yaşamı tehdit eden klinik ve laboratuvar bulguları gelişebilir. Sitopeniler, kanama, yaygın damar içi pıhtılaşma, hiperlökositoz ve lökostaz, tümör lizis sendromu, febril nötropeni, nötropenik enterokolit, solunum yetmezliği ve farklılaşma sendromu acil tanı ve tedavi gerektiren başlıca tablolardır.

Bu komplikasyonların erken tanınması, destek tedavisinin gecikmeden başlanması ve hastalığa yönelik tedavinin uygun zamanda uygulanması mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir. Klinik olarak instabil, organ yetmezliği gelişen veya yakın izlem gerektiren hastalar multidisipliner değerlendirme ve yoğun bakım desteğinin sağlanabildiği merkezlerde izlenmelidir.

Bu bölümde AML’de karşılaşılan başlıca acil durumların klinik özellikleri ve güncel tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

a. Anemi

AML hastalarında kemik iliği yetmezliği, kanama, enfeksiyon, hemoliz, böbrek fonksiyon bozukluğu ve tedaviye bağlı miyelosupresyon sonucunda çoğunlukla normositik ve normokromik anemi gelişir.

Eritrosit transfüzyonu kararı yalnızca hemoglobin düzeyine göre verilmemeli; semptomlar, hemodinamik durum, aktif kanama, hipoksemi, kardiyopulmoner komorbiditeler ve planlanan tedavi birlikte değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil ve aktif kanaması olmayan erişkin hematoloji-onkoloji hastalarında restriktif yaklaşım benimsenerek hemoglobin <7 g/dL olduğunda transfüzyon planlanır. Semptomatik anemi, aktif kanama, akut koroner iskemi, kardiyopulmoner hastalık veya doku hipoksisinde eşik bireyselleştirilmelidir. Hiperlökositoz veya lökostaz varlığında eritrosit transfüzyonu, kan viskozitesini artıracığından, zorunlu olmadıkça sitoredüksiyon öncesinde uygulanmamalıdır.

Eritrosit ve trombosit ürünleri lökositten arındırılmış olmalıdır. Tüm AML hastalarında hücrel kan ürünlerinin rutin olarak ışınlaması gerekli değildir. Işınlanmış ürünler; allojenik kök hücre nakli sürecinde, HLA seçilmiş trombosit kullanımında, birinci veya ikinci derece akraba bağışlarında, granülosit transfüzyonunda ve purin analogu veya alemtuzumab gibi belirgin T-hücre baskılayıcı tedavilerden sonra kullanılmalıdır.

Eritropoez uyarıcı ajanların yeni tanı alan veya aktif tedavi alan AML hastalarındaki aneminin rutin tedavisinde yeri yoktur.

b. Kanama ve trombositopeni

AML'de kanama; trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, mukozal hasar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.

Aktif kanaması bulunmayan, klinik olarak stabil AML hastalarında trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$ olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonu önerilir. Bu eşik, ateş, sepsis, hızlı trombosit düşüşü, koagülopati, ağır mukozit, kontrolsüz hipertansiyon veya başka kanama risklerinin bulunması halinde $10-20 \times 10^9/L$ düzeyine yükseltilebilir. APL veya aktif DİK bulunan hastalarda daha yüksek transfüzyon hedefleri uygulanmalıdır.

Aktif klinik olarak anlamlı kanamada çoğunlukla trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9/L$ düzeyinde tutulması hedeflenir. Merkezi sinir sistemi veya göz kanaması, nöroşirürjik girişim ya da kritik anatomik bölgelerdeki kanamalarda $\geq 100 \times 10^9/L$ gibi daha yüksek hedefler düşünülebilir. İnvaziv girişimler için eşik, işlemin kanama riski ve hastanın klinik özelliklerine göre belirlenmelidir.

Trombosit transfüzyonuna rağmen yeterli trombosit artışı sağlanamayan hastalarda ateş, sepsis, splenomegali, aktif kanama ve DİK gibi nonimmün nedenler araştırılmalıdır. Tekrarlayan yetersiz yanıt durumunda düzeltilmiş sayım artışı hesaplanmalı; HLA veya trombosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon düşünülüyorsa HLA uyumlu veya çapraz karşılaştırması uygun trombosit ürünleri değerlendirilmelidir.

Antifibrinolitik tedaviler trombosit transfüzyonunun yerine kullanılmamalıdır. Traneksamik asit, rutin primer profilaksi amacıyla tüm AML hastalarına verilmemelidir; tromboz, hematüri ve DİK bulunmayan, dirençli mukozal kanaması olan seçilmiş hastalarda bireysel olarak değerlendirilebilir.

c. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK)

Yaygın damar içi pıhtılaşma, koagülasyon sisteminin sistemik ve kontrolsüz aktivasyonu sonucunda fibrin oluşumu, mikrovasküler tromboz, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimiyle seyreden edinsel bir klinik tablodur. Ağır olgularda yaşamı tehdit eden kanama, doku iskemisi ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir.

DİK, özellikle akut promiyelositik lösemide (APL) sık görülmekle birlikte monositik farklılaşma gösteren AML, hiperlökositoz, ağır enfeksiyon ve sepsis durumlarında da ortaya çıkabilir.

Klinik bulgular arasında peteşi, purpura, ekimoz, mukozal kanama, gastrointestinal kanama, hematüri, kateter veya ven giriş yerlerinden kanama, pulmoner hemoraji ve merkezi sinir sistemi kanaması yer alır. Bazı hastalarda venöz veya arteriyel tromboz, pulmoner emboli, ekstremité iskemisi veya organ disfonksiyonu gelişebilir.

Laboratuvar incelemelerinde trombositopeni, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde artış, fibrinojen düzeyinde azalma ve protrombin zamanında uzama görülebilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal veya uzamış olabilir. Periferik yaymada parçalanmış eritrositler bulunabilmekle birlikte şistosit görülmemesi DİK'i dışlamaz. Tanı ve izlemde seri trombosit, PT/INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimer ölçümleri tek bir ölçümden daha değerlidir.

Tedavinin temelini altta yatan löseminin ve varsa enfeksiyonun gecikmeden tedavi edilmesi oluşturur. Kan ürünü replasmanı yalnızca laboratuvar sonuçlarına göre değil; aktif kanama, planlanan girişim, laboratuvar eğilimi ve klinik risk birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır.

Aktif kanaması bulunan veya invaziv girişim planlanan hastalarda trombosit sayısı genellikle $\geq 50 \times 10^9/L$ düzeyinde tutulmalıdır. Aktif kanaması olmayan hastalarda profilaktik eşik klinik duruma göre $10\text{--}20 \times 10^9/L$ olarak belirlenebilir.

Kanaması olan, invaziv girişim planlanan veya belirgin pıhtılaşma faktörü tüketimi saptanan hastalarda uzamış PT/aPTT'nin düzeltilmesi için taze donmuş plazma kullanılabilir. Fibrinojen düşüklüğünde kriyopresipitat veya fibrinojen konsantresi uygulanmalıdır. Fibrinojen replasmanı için 50 mg/dL düzeyi beklenmemelidir; kanaması bulunan veya yüksek riskli hastalarda fibrinojenin en az 100–150 mg/dL, APL'de çoğunlukla 150 mg/dL civarında veya üzerinde tutulması hedeflenir.

APL şüphesinde moleküler doğrulama beklenmeden ATRA başlanmalı ve koagülopati agresif biçimde desteklenmelidir. APL'de trombosit sayısının genellikle $30\text{--}50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde, fibrinojenin 100–150 mg/dL'nin üzerinde ve INR'nin $< 1,5$ düzeyinde tutulması önerilir. Aktif veya kritik bölge kanamasında daha yüksek hedefler uygulanabilir.

Traneksamik asit, epsilon-aminokaproik asit, heparin veya rekombinant faktör VIIa'nın APL ilişkili DİK'te rutin profilaktik kullanımı önerilmez. Heparin, yalnızca trombozun baskın olduğu ve kanama riskinin kabul edilebilir olduğu seçilmiş hastalarda uzman değerlendirmesiyle düşünülebilir.

d. Hiperlökositöz ve Lökostaz

Hiperlökositöz çoğunlukla lökosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlanır; ancak lökostaz belirli bir lökosit eşğine bağlı değildir. Monositik veya miyelomonositik AML'de daha düşük lökosit sayılarında da klinik lökostaz gelişebilir. Buna karşılık bazı hastalar çok yüksek lökosit değerlerine rağmen lökostaz bulgusu göstermeyebilir.

Lökostaz tanısı kliniklidir. En sık merkezi sinir sistemi ve akciğerler etkilenir. Dispne, takipne, hipoksemi, difüz pulmoner infiltrasyonlar, baş ağrısı, konfüzyon, somnolans, fokal nörolojik defisit, görme bozukluğu, ataksi, nöbet veya koma görülebilir. Daha nadiren miyokard iskemisi, ekstremité iskemisi, retinal kanama, priapizm ve böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

Hiperlökositoz; lökostazın yanı sıra tümör lizis sendromu, DİK ve erken ölüm riskini artırır. Semptomatik lökostaz hematolojik acildir ve tanısal işlemlerin tamamlanması beklenmeden tedavi başlanmalıdır.

Hastalar klinik durumlarına göre yoğun bakım veya yakın monitörizasyon sağlanabilen bir üniteye izlenmelidir. Vital bulgular, nörolojik durum, oksijen satürasyonu, sıvı dengesi ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, potasyum, fosfor, kalsiyum, ürik asit, kreatinin, LDH ve koagülasyon testleri başlangıçta ve klinik gereksinime göre genellikle 4–6 saat aralıklarla değerlendirilmelidir.

Akciğer semptomlarında akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografisi; nörolojik bulgularda ise uygun beyin görüntülemesi yapılmalıdır. Hipoksemik hastalarda oksijen desteği ve gerektiğinde mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

Tümör lizis profilaksisi amacıyla izotonik sıvı ile dikkatli hidrasyon uygulanmalı; aşırı hidrasyon ve pulmoner ödemden kaçınılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda rasburikaz, daha düşük riskli hastalarda allopurinol başlanabilir.

İdrar alkalinizasyonu rutin olarak önerilmez. Alkali idrar kalsiyum-fosfat ve ksantin çökelmesini artırarak böbrek hasarını ağırlaştırabilir.

Hızlı sitoredüksiyon için hidroksiüre ile başlanabilir. Erişkinlerde sıklıkla toplam 50–100 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda kullanılmakla birlikte, doz hastanın lökosit sayısı, organ fonksiyonları ve klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Hidroksiüre, esas AML tedavisinin yerini almamalı; uygun hastalık yönelimli tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

Lökaferrez, asemptomatik hiperlökositozda rutin olarak önerilmez. Semptomatik lökostazı ve özellikle ağır pulmoner veya nörolojik bulguları bulunan seçilmiş hastalarda, sitoredüktif tedaviyi geciktirmemek koşuluyla düşünülebilir. Lökaferrezin erken mortaliteyi veya uzun dönem sağkalımı iyileştirdiğine ilişkin kanıtlar tutarlı değildir.

Exchange transfüzyonu erişkin AML hastalarında standart yaklaşım değildir. Küçük çocuklarda lökaferrezin teknik olarak uygulanmadığı özel durumlarda pediatrik hematoloji ve yoğun bakım ekiplerince değerlendirilebilir.

Hiperviskoziteyi artırabileceğinden, ağır hiperlökositoz ve lökostaz bulunan hastalarda eritrosit transfüzyonu dikkatli yapılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda mümkünse önce sitoredüksiyon sağlanmalıdır. Bununla birlikte yaşamı tehdit eden semptomatik anemi veya doku hipoksisi varlığında gerekli eritrosit transfüzyonu tamamen ertelenmemeli, düşük hacimli ve dikkatli bir strateji uygulanmalıdır.

Metabolik Aciller

Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu (TLS), çok sayıda tümör hücresinin spontan olarak veya tedavi sonrasında hızla parçalanması ve hücre içeriğinin dolaşıma geçmesi sonucunda gelişen metabolik bir acildir. Hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, sekonder hipokalsemi, akut böbrek hasarı, kardiyak aritmi, nöbet ve ani ölüm gelişebilir.

Risk değerlendirmesinde lökosit ve blast sayısı, LDH,  rik asit, kreatinin ve elektrolit düzeyleri, böbrek fonksiyonu, AML'nin proliferasyon hızı ve uygulanacak tedavinin beklenen sitoredüktif gücü dikkate alınmalıdır. Hiperlökositoz, yüksek LDH, böbrek fonksiyon bozukluğu, başlangıç hiper risemisi ve venetoklaks içeren hızlı etkili tedaviler yüksek riskle ilişkilidir.

Yüksek riskli hastalar yakın monitörizasyon sağlanabilen bir ünitede izlenmelidir. Potasyum, fosfor, kalsiyum, ürik asit, kreatinin, LDH, sıvı dengesi ve idrar çıkışı başlangıçta ve tedavi sırasında risk düzeyine göre genellikle 4–6 saat aralıklarla değerlendirilmelidir.

Kontrendikasyon yoksa izotonik sıvı ile hidrasyona başlanmalıdır. Hidrasyon miktarı yaşa, vücut ağırlığına, kardiyak duruma, böbrek fonksiyonuna ve idrar çıkışına göre bireyselleştirilmelidir. Diüretikler rutin profilaksi amacıyla kullanılmamalı; yalnızca yeterli intravasküler hacim sağlandıktan sonra gelişen sıvı yüklenmesinde veya seçilmiş olgularda değerlendirilmelidir.

Allopurinol, yeni ürik asit oluşumunu azaltır; ancak mevcut ürik asidi düşürmez. Erişkinlerde sıklıkla 300 mg/gün, bölünmüş dozlarda uygulanır; yüksek riskli durumlarda daha yüksek dozlar kullanılabilse de böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanmalıdır. Tedavi, sitoredüktif tedaviden 24–48 saat önce veya en geç tedavi başlangıcında başlatılmalı ve risk ortadan kalkıncaya kadar sürdürülmelidir.

Rasburikaz mevcut ürik asidi hızla suda  z nen allantoina dönüştürür. Yüksek TLS riski, başlangıç hiper risemisi, böbrek fonksiyon bozukluğu veya klinik TLS saptanan hastalarda allopurinol tercih edilir. Onaylanmış doz çoğunlukla 0,15–0,20 mg/kg/gün olup 5–7 gün uygulanır; ancak erişkinlerde tek sabit doz veya tek ağırlığa dayalı dozdan sonra ürik asit düzeyine göre tekrar doz uygulanması birçok merkezde kullanılan bir yaklaşımdır.

Rasburikaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan hastalarda hemoliz ve methemoglobinemi riski nedeniyle kontrendikedir. Riskli etnik kökene sahip hastalarda klinik durum izin veriyorsa uygulamadan önce G6PD düzeyi değerlendirilmelidir.

Rasburikaz sonrası ürik asit  rneği, önceden soğutulmuş heparinli tüpe alınmalı, hemen buzlu su içerisinde taşınmalı ve en geç 4 saat içinde çalışılmalıdır; aksi h lde rasburikaz, t p içinde ürik asidi parçalamaya devam ederek yanıtıcı düşük sonuçlar verebilir.

 drar alkalinizasyonu TLS profilaksisinde veya tedavisinde rutin olarak uygulanmamalıdır. Rasburikazın kullanılması bu uygulamaya olan gereksinimi ortadan kaldırdığı gibi, alkalinizasyon kalsiyum-fosfat ve ksantin nefropatisi riskini artırabilir.

Semptomatik hipokalsemi dışında kalsiyum replasmanı dikkatli yapılmalıdır; asemptomatik hipokalseminin düzeltilmesi kalsiyum-fosfat  okelmesini artırabilir. Ağır veya dirençli hiperpotasemi, ciddi hiperfosfatemi, semptomatik hipokalsemi, ilerleyen akut böbrek hasarı, oligüri, sıvı yüklenmesi veya üremik komplikasyonlarda erken nefroloji değerlendirmesi ve renal replasman tedavisi planlanmalıdır.

TLS gelişmesi, AML tedavisinin otomatik olarak kesilmesi veya belirsiz bir süreyle ertelenmesi anlamına gelmez. Yaşamı tehdit eden metabolik bozukluklar hızla kontrol altına alınırken, lösemiye yönelik sitoredüktif tedavinin başlanma veya sürdürülme zamanı hastanın klinik durumu, böbrek fonksiyonları ve TLS şiddetine göre multidisipliner olarak belirlenmelidir.

Solunum ve Dolaşım Sistemiyle İlgili Aciller

e. Süperior Vena Kava Sendromu, Üst mediastinal Sendrom

Süperior vena kava sendromu, süperior vena kavanın dıştan bası, tümör invazyonu veya tromboz nedeniyle kısmen ya da tamamen tıkanması sonucunda gelişir. Özellikle mediastinal kitleye bağı süperior vena kava obstrüksiyonuna trakea veya ana bronş basısının eşlik etmesi, üst mediastinal sendrom olarak tanımlanır.

AML'de nadir görülmekle birlikte, mediastinal miyeloid sarkom, santral venöz kateterle ilişkili tromboz veya eşlik eden başka bir malignite sonucunda ortaya çıkabilir.

Klinik bulgular arasında öksürük, dispne, ortopne, stridor, hışıltılı solunum, yüzde ve boyunda ödem, üst ekstremitelerde şişliği, boyun ve göğüs duvarı venlerinde belirginleşme, baş ağrısı, konfüzyon, senkop, siyanoz ve hemodinamik bozulma yer alır.

Stabil hastalarda kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi obstrüksiyonun yerini, nedenini ve kollateral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilir. Kateter trombozu şüphesinde Doppler ultrasonografi veya venografi gerekebilir. Kardiyak bası veya perikardiyal efüzyon düşünülüyorsa, ekokardiyografi yapılmalıdır.

Hastanın başı yaklaşık 30–45 derece yükseltilmeli, oksijen desteğı sağlanmalı ve sıvı dengesi dikkatle yönetilmelidir. Ağır hava yolu basısı bulunan hastalarda sedasyon, genel anestezi ve düz pozisyonda yapılan girişimler kardiyopulmoner kollapsa yol açabileceğinden deneyimli anestezi ve yoğun bakım ekibi olmadan uygulanmamalıdır.

Tedavi etiyolojiye yöneliktir. Lösemiye veya miyeloid sarkoma bağı basıda uygun sistemik tedavi; yaşamı tehdit eden hava yolu basısı, serebral ödem veya hemodinamik bozulmada endovasküler stent en hızlı semptomatik düzelmeyi sağlayan seçenektir. Radyoterapi, lokal kontrol gereksinimi olan veya sistemik tedaviye uygun olmayan seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Kateter ilişkili trombozda kanama riski ve trombosit sayısı dikkate alınarak antikoagülasyon değerlendirilmelidir. Doku tanısı elde edilmeden kortikosteroid veya radyoterapi uygulanması tanısal verimi azaltabileceğinden, yaşamı tehdit eden hava yolu veya dolaşım bozukluğu bulunmadıkça mümkünse tanı önceliklendirilmelidir.

f. Kapiller Kaçak Sendromu

Kapiller kaçak sendromu, sistemik inflamasyon, ağır enfeksiyon, sepsis, bazı kemoterapiler, büyüme faktörleri veya hedefe yönelik tedaviler sonucunda damar geçirgenliğinin artmasıyla gelişebilir. Hipotansiyon, taşikardi, hemokonsantrasyon, hipoalbüminemi, periferik ödem, plevral veya perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem ve çoklu organ yetmezliği görülebilir.

Ayırıcı tanıda sepsis, anafilaksi, kardiyojenik şok, böbrek veya karaciğer yetmezliği, adrenal yetmezlik ve farklılaşma sendromu değerlendirilmelidir.

Tedavide sorumlu olabilecek ilaçlar geçici olarak durdurulmalı, oksijen desteğı sağlanmalı ve hemodinamik monitörizasyon yapılmalıdır. İntravasküler volüm eksikliği dikkatli kristalloid tedavisiyle düzeltilmeli; aşırı sıvı verilmesinin pulmoner ödemi artırabileceğı unutulmamalıdır. Vazopressör gerektiren hastalarda norepinefrin genellikle ilk seçenek olarak kullanılır. Solunum yetmezliğinde noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon gerekebilir.

Kortikosteroidler bazı ilaç ilişkili veya inflamatuvar kapiller kaçak tablolarında kullanılabilir; ancak etkinlikleri nedene göre değişmektedir.

Enfeksiyon olasılığı klinik olarak dışlanamıyorsa, kültürler alındıktan sonra ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Bununla birlikte, bütün kapiller kaçak sendromu hastalarına enfeksiyon kanıtı olmaksızın rutin antibiyotik verilmesi zorunlu değildir.

g. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

AML hastalarında akut solunum sıkıntısı sendromu: pnömoni, sepsis, lökostaz, pulmoner kanama, kapiller kaçak, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, farklılaşma sendromu ve ilaç toksisitesi sonucunda gelişebilir.

Dispne, takipne, hipoksemi veya yeni solunum bulgusu gelişen hastalarda oksijen satürasyonu, arteriyel kan gazı analizi ve erken dönem akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Stabil hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi akciğer grafisinden daha duyarlıdır.

Tedavi altta yatan nedene yöneliktir. Hipoksemiye uygun oksijen desteği verilmeli; ağır olgularda yoğun bakım değerlendirmesi yapıp akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Sıvı yüklenmesi, enfeksiyon, pulmoner kanama ve lökostaz eş zamanlı olarak araştırılmalıdır.

Enfeksiyöz Aciller

h. Enfeksiyon

AML indüksiyon tedavisi ve bazı düşük yoğunluklu kombinasyonlar uzamış ve derin nötropeniye yol açabilir. Mukozal bariyer hasarı, santral venöz kateterler, kortikosteroid kullanımı, önceki antimikrobiyal maruziyet ve hastanede yatış bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini artırır. Herpes simpleks, varicella-zoster, sitomegalovirüs ve hepatit B gibi viral enfeksiyonların reaktivasyonu, kullanılan tedaviye ve hastanın serolojik durumuna göre ortaya çıkabilir.

Enfeksiyondan korunmada el hijyeni, santral venöz kateter bakımı, çevresel temizlik ve güvenli gıda hazırlama uygulamaları esastır. Uzamış derin nötropeni beklenen AML hastalarında koruyucu çevre ve HEPA filtrasyonu özellikle inşaat veya yoğun Aspergillus maruziyeti riski bulunan merkezlerde yararlı olabilir.

Sıkı bir "nötropenik diyetin" enfeksiyonları azalttığı kesin olarak gösterilememiştir. Hastalara çiğ veya az pişmiş et, yumurta ve deniz ürünlerinden; pastörize edilmemiş süt ürünlerinden ve güvenilir biçimde yıkanmamış gıdalardan kaçınmaları önerilmeli; esas olarak güvenli gıda işleme kuralları uygulanmalıdır.

Antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksi, beklenen nötropeni süresi, tedavi rejimi, lokal direnç özellikleri ve hastanın önceki enfeksiyonlarına göre planlanmalıdır. Uzamış derin nötropeni beklenen AML hastalarında florokinolon profilaksisi ve küf etkili antifungal profilaksi düşünülebilir. Azol antifungallerin venetoklaks ve bazı FLT3 inhibitörleriyle güçlü ilaç etkileşimleri bulunduğu için, doz ayarlaması yapılmalıdır.

HSV seropozitif hastalarda lösemi indüksiyonu sırasında asiklovir veya valasiklovir profilaksisi önerilir. Hepatit B serolojisi tedavi öncesinde değerlendirilmeli; reaktivasyon riski bulunan hastalarda entekavir veya tenofovir profilaksisi uygulanmalıdır.

i. Febril Nötropeni

Febril nötropeni tıbbi bir acildir. Ateş, tek bir oral ölçümde $\geq 38,3$ °C veya en az 1 saat süreyle devam eden $\geq 38,0$ °C vücut sıcaklığı olarak tanımlanır. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının $< 500/\mu\text{L}$ olması veya 48 saat içinde bu düzeyin altına düşmesi şeklinde tanımlanır.

Ateş bulunmaması enfeksiyonu dışlamaz. Kortikosteroid kullanan, yaşlı veya ağır immünsüprese hastalarda hipotermi, hipotansiyon, mental durum değişikliği, taşipne veya organ disfonksiyonu enfeksiyonun tek bulgusu olabilir.

Hızlı öykü alınmalı; ağız ve orofarinks, akciğerler, cilt, perine, kateter giriş yerleri ve karın dikkatle değerlendirilmelidir. Derin nötropenisi bulunan hastalarda mukozal travma ve bakteriyel translokasyon riskini artırabileceğinden, dijital rektal muayene, rektal termometre kullanımı, lavman ve rektal supozituar uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Tam kan sayımı, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve sistemik bozulma saptanıyorsa laktat ve koagülasyon testleri de değerlendirilmelidir. Periferik venden ve santral venöz kateterin her lümeninden en az iki set aerobik ve anaerobik kan kültürü alınmalıdır. Mantar kan kültürlerinin rutin olarak her hastadan alınması gerekli değildir; kurumun yöntemine ve klinik şüpheye göre planlanmalıdır.

İdrar yakınması, kateter varlığı veya idrar yolu enfeksiyonu şüphesi varsa, idrar tahlili ve kültürü yapılmalıdır. Solunum semptomlarında solunum yolu viral PCR paneli ve akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Stabil hastada erken toraks bilgisayarlı tomografisi, özellikle akciğer grafisi normal olsa bile, fungal pnömoni veya diğer pulmoner enfeksiyonları göstermede yararlı olabilir.

Kan kültürleri mümkünse antibiyotik öncesinde alınmalı, ancak kültür işlemleri tedaviyi geciktirmemelidir. Ampirik antibakteriyel tedavi triyajdan sonraki ilk 60 dakika içinde başlanmalıdır.

AML indüksiyonu alan hastalar genellikle yüksek risklidir ve hastaneye yatırılarak intravenöz antipsödomonal beta-laktam antibiyotiği ile tedavi edilmelidir. İlk seçenekler lokal direnç özelliklerine göre piperasilin-tazobaktam, sefepim veya meropenem olabilir.

Vankomisin veya başka bir glikopeptid rutin olarak başlangıç tedavisine eklenmemelidir. Hemodinamik instabilite, pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyon, ciddi cilt-yumuşak doku enfeksiyonu, bilinen dirençli Gram-pozitif kolonizasyon veya güçlü klinik şüphe durumunda eklenebilir.

Hemodinamik instabilite, sepsis veya septik şokta dirençli Gram-negatif mikroorganizmalar ve önceki kolonizasyonlar dikkate alınarak antibiyotik kapsamı genişletilmeli; kaynak kontrolü ve yoğun bakım desteği geciktirilmemelidir.

Persistan ateş tek başına, klinik olarak stabil bir hastada başlangıç antibiyotiğinin hemen değiştirilmesini gerektirmez. Ateşin 4–7 gün sürmesi ve nötropeninin devam etmesi halinde invaziv fungal enfeksiyon açısından toraks BT, fungal biyobelirteçler ve gerekirse bronkoskopi

değerlendirilmelidir. Küf etkili profilaksi almayan yüksek riskli hastalarda ampirik veya tanıya dayalı antifungal tedaviye başlanabilir.

j. Nötropenik Enterokolit (Tiflit)

Nötropenik enterokolit (NE; tarihsel olarak tiflit), en sık çekum ve terminal ileumu etkileyen; sitotoksik tedaviye bağlı bağırsak mukozası hasarı, nötropeni ve mikrobiyal invazyonun birlikte rol oynadığı; nekroz, perforasyon ve sepsise ilerleyebilen, yaşamı tehdit edici bir tablodur.

Klasik bulgular ateş, nötropeni, çoğunlukla sağ alt kadranda belirgin karın ağrısı ve görüntülemeye bağırsak duvar kalınlaşmasıdır. İshal, bulantı, kusma, abdominal distansiyon, gastrointestinal kanama, ileus, peritonit ve sepsis görülebilir. Özellikle ağır nötropenide inflamatuvar yanıt baskılanabileceğinden ateş, ishal veya belirgin periton irritasyon bulgularının bulunmaması tanıyı dışlamaz.

Tanı, klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Uygun hastalarda intravenöz kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi tercih edilir.

Bağırsak duvar kalınlaşması, mukozal kontrastlanma, pnömatozis, mezenterik veya perikolik inflamasyon, barsak dilatasyonu, apse, nekroz veya perforasyon bulguları araştırılır. Ultrasonografi kontrast verilemeyen veya tekrarlayan değerlendirme gereken hastalarda kullanılabilir. Kolonoskopi ve baryumlu incelemeler perforasyon riski nedeniyle akut dönemde genellikle önerilmez.

Tedavi başlangıçta konservatiftir. Oral alım klinik şiddete göre azaltılmalı veya geçici olarak kesilmeli, intravenöz sıvı ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. Uzamış ağır olgularda parenteral beslenme düşünülmelidir. Nazogastrik dekompresyon yalnızca belirgin kusma, gastrik distansiyon veya ileus varlığında uygulanmalıdır.

Başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere gram-negatif basilleri ve anaeroplari kapsayan geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisine gecikmeden başlanmalıdır. Piperasilin-tazobaktam veya karbapenem tek başına kullanılabilir; sefepim tercih edilirse anaerop kapsamı sağlamak amacıyla metronidazol eklenmelidir. Klinik duruma ve lokal mikrobiyolojiye göre dirençli mikroorganizmalar da kapsanmalıdır.

Persistan ateş, uzamış nötropeni veya invaziv fungal enfeksiyon şüphesinde antifungal tedavi değerlendirilmelidir. Ağır trombositopeni ve koagülopati düzeltilmelidir. Analjezi dikkatli uygulanmalı; bağırsak hareketlerini baskılayan antidiyareik ilaçlardan, rektal girişimlerden ve nötropenik hastada klinik kötüleşmeyi maskeleyebilecek aşırı ve gereksiz opioid kullanımından kaçınılmalıdır.

Cerrahi tedavi; serbest perforasyon, bağırsak nekrozu veya iskemi, kontrol edilemeyen gastrointestinal kanama, drenajla kontrol edilemeyen apse, peritonit, kontrolsüz sepsis ya da optimal medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme durumlarında düşünülmelidir. Cerrahi konsültasyon, komplikasyon gelişene kadar ertelenmemeli; tanı anından itibaren hematoloji, enfeksiyon hastalıkları, radyoloji, gastroenteroloji ve genel cerrahi ekiplerinin katılımıyla multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

Tedaviyle İlişkili Aciller

k. Farklılaşma Sendromu (Diferansiyasyon Sendromu)

Farklılaşma sendromu en sık APL'de ATRA veya arsenik trioksit tedavisi sırasında görülür. Bununla birlikte, IDH1/2 inhibitörleri olan ivosidenib, olutasidenib ve enasidenib; menin inhibitörleri ve daha nadiren bazı FLT3 inhibitörleriyle de gelişebilir.

Klinik bulgular arasında açıklanamayan ateş, hızlı kilo artışı, periferik ödem, dispne, hipoksemi, pulmoner infiltrasyonlar, plevral veya perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek hasarı bulunur. Lökositoz sık görülmekle birlikte tanı için zorunlu değildir. Bulgular enfeksiyon, kalp yetmezliği, sıvı yüklenmesi, pulmoner hemoraji veya lökostazla karışabilir. Tanıyı doğrulayan özgül bir test bulunmadığından, değerlendirme klinik bulgulara ve diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır.

Farklılaşma sendromundan şüphe edildiğinde, tanısız doğrulama beklenmeden deksametazon 10 mg intravenöz olarak 12 saatte bir başlanmalıdır. Tedavi en az üç gün ve klinik bulgular tamamen düzelinceye kadar sürdürülmeli, ardından nüksü önlemek amacıyla kademeli olarak azaltılmalıdır. Enfeksiyon olasılığı eş zamanlı olarak değerlendirilerek gerekli antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır.

Hafif olgularda farklılaşmayı sağlayan ajan devam ettirilebilir. Ağır hipoksemi, hipotansiyon, böbrek yetmezliği veya yoğun bakım gereksinimi geliştiğinde sorumlu ajan geçici olarak kesilmeli ve klinik düzelme sonrasında yeniden başlanması değerlendirilmelidir.

Sıvı dengesi dikkatle yönetilmeli, klinik sıvı yüklenmesinde diüretik uygulanmalı ve gerekirse oksijen, vazopressör, mekanik ventilasyon veya renal replasman desteği sağlanmalıdır. APL'de tedavi sırasında gelişen lökositozda sitoredüksiyon için hidroksiüre veya protokole uygun antrasiklin kullanılabilir; yalnızca lökosit artışı nedeniyle ATRA veya ATO rutin olarak kesilmemelidir.

k. Farklılaşma Sendromu (Diferansiyasyon Sendromu)

1. APL'de Erken Ölüm ve Kanama Acili

APL, şiddetli koagülopati ve erken ölümcül kanama riski nedeniyle ayrı bir hematolojik acil durum olarak değerlendirilmelidir. Morfoloji ve klinik bulgular APL'yi düşündürüyorsa, PML::RARA sonucu beklenmeden ATRA'ya başlanmalıdır. PML::RARA veya alternatif bir RARA yeniden düzenlenmesi gösterilemezse ve APL tanısı dışlanırsa, ATRA kesilmelidir.

Trombosit, PT/INR, aPTT, fibrinojen ve D-dimer başlangıçta ve koagülopati düzelinceye kadar klinik duruma göre günde en az bir kez, instabil hastalarda daha sık izlenmelidir. Trombosit sayısı $30-50 \times 10^9/L$ 'nin, fibrinojen $100-150 \text{ mg/dL}$ 'nin üzerinde ve INR 1,5'in altında tutulmalıdır. Aktif kanama, intrakraniyal kanama şüphesi veya invaziv işlemin varlığında bu aralıkların üst sınırları ya da daha yüksek hedefler tercih edilmelidir.

Santral venöz kateter yerleştirilmesi, lomber ponksiyon ve diğer invaziv işlemler koagülopati düzelinceye kadar mümkünse ertelenmelidir. Trombosit, kriyopresipitat veya fibrinojen konsantrisi ve gerektiğinde taze donmuş plazma desteği geciktirilmemelidir. Heparin, traneksamik asit veya diğer antifibrinolitik ilaçların rutin kullanımı önerilmez.

Kaynaklar

1. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023;330(19):1892–1902. doi:10.1001/jama.2023.12914.
2. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2020;191(5):704–724. doi:10.1111/bjh.17015.
3. 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(3):283–299. doi:10.1200/JCO.2017.76.1734.
4. 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. doi:10.1182/blood-2019-01-894980.
5. Hermesen J, Hambley B, Seheult JN, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukemia: an updated review of pathophysiology, risk stratification, and clinical management. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3477. doi:10.3390/cancers15133477.
6. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: can a better understanding of the underlying molecular pathophysiology lead to novel treatments? *Cells* 2020;9(10):2310. doi:10.3390/cells9102310.
7. Bewersdorf JP, Giri S, Tallman MS, Zeidan AM, Stahl M. Leukapheresis for the management of hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020;60(10):2360–2369. doi:10.1111/trf.15994.
8. Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia* 2020;34(12):3149–3160. doi:10.1038/s41375-020-0783-3.
9. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(19):1844–1854. doi:10.1056/NEJMra0904569.
10. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2767–2778. doi:10.1200/JCO.2007.15.0177.
11. Sandherr M, Stemler J, Hentrich M, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur* 2025.
12. Taplitiz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1443–1453. doi:10.1200/JCO.2017.77.6211.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073.
14. Nematollahi S, Nassiri S, Paybast S, et al. Investigating neutropenic enterocolitis: a systematic review of case reports and clinical insights. *BMC Gastroenterol* 2025.
15. Nesher L, Rolston KVI. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):711–717. doi:10.1093/cid/cis998.
16. 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(1):e2011059. doi:10.4084/MJHID.2011.059.
17. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123(18):2777–2782. doi:10.1182/blood-2013-10-512640.

18. 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(16):4280–4288. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0257.
19. Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, et al. Differentiation syndrome associated with enasidenib, a selective inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2. JAMA Oncol 2018;4(8):1106–1110. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4695.
20. 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 European LeukemiaNet. Blood 2022;140(12):1345–1377. doi:10.1182/blood.2022016867.

11. Lösemide Aşılama

Hematolojik malignitesi olan hastalarda altta yatan hastalık ve uygulanan tedavilere bağlı gelişen humoral ve hücrel immün yetmezlik nedeniyle enfeksiyon riski yüksektir. Aşılama enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir destek tedavisidir. Bununla birlikte bağışıklık yanıtı sağlıklı bireylere göre daha düşük olabilmekte, uygulanan tedavi, immünsüpresyonun derecesi ve aşının uygulanma zamanı aşı etkinliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Buna rağmen, aşılama enfeksiyon sıklığını, hastaneye yatış oranlarını ve enfeksiyona bağlı mortaliteyi azaltmaktadır.

Aşılamadaki Genel Öneriler

- Tüm aşılar mümkünse kemoterapi, radyoterapi veya immünsüpresif tedavi başlamadan önce uygulanmalıdır. İnaktif aşılar, tedaviden en az 2 hafta önce; canlı aşılar ise en az 4 hafta önce uygulanmalıdır.
- Akut lenfoid ve akut myeloid lösemi gibi acil tedavi gerektiren hastalarda tanı anında aşılama çoğu zaman mümkün değildir.
- Aktif kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedavi alan hastalarda canlı aşılar kontrendikedir.
- İnaktif aşılar güvenlidir; ancak tedavi sırasında immün yanıt azalabileceğinden mümkünse tedavi öncesinde veya immün iyileşme sağlandıktan sonra uygulanmalıdır.
- Kemoterapi sırasında uygulanan inaktif aşılar yeterli immün yanıt oluşturamayabileceğinden, gerekli durumlarda tedavi tamamlandıktan sonra yeniden uygulanması önerilir.
- Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda standart yeniden aşılama programları uygulanmalıdır.
- Rituksimab, obinutuzumab ve diğer B-hücre baskılayıcı tedaviler alan hastalarda mümkünse aşılama tedavi öncesinde yapılmalı; tedavi sonrasında ise yeterli immün yanıt için genellikle en az 6 ay beklenmelidir.

Önerilen Aşılar

İnaktif influenza aşısı: Hematolojik malignitesi olan uygun tüm hastalara yıllık olarak önerilmektedir. Aşının mümkünse kemoterapiye başlamadan önce uygulanması tercih edilir. Bu mümkün değilse kemoterapi siklusları arasında veya tedavi tamamlandıktan sonra

uygulanabilir. Hastaların aile bireylerinin ve sağlık çalışanlarının da yıllık influenza aşısı olması nozokomiyal influenza enfeksiyonlarını azaltmaktadır.

Pnömokok aşısı: Hematolojik malignitesi olan erişkinlerde pnömokok aşılaması güncel ulusal erişkin immünizasyon önerilerine göre planlanmalıdır. Uygun hastalarda PCV20 tek doz veya PCV15 ardından PPSV23 uygulanması önerilmektedir. ocuk hastalarda ise yaşa ve ulusal aşılama takvimine göre uygun pnömokok aşı şemaları kullanılmalıdır.

Hepatit B aşısı: HBV açısından seronegatif ve risk altındaki hastalarda hepatit B aşısı önerilmektedir. Özellikle anti-CD20 monoklonal antikör tedavisi planlanan hastalarda tedavi ncesi HBV serolojisi değerlendirilmeli ve uygun hastalarda aşılama yapılmalıdır.

COVID-19 aşısı: Bağışıklığı baskılanmış hematolojik maligniteli hastalarda COVID-19 aşıları önerilmektedir. Aşı şeması ve rapel dozları, güncel ulusal ve uluslararası erişkin immünizasyon önerilerine göre planlanmalıdır. Anti-CD20 tedavisi alan veya yoğun immünsüpresyonu bulunan hastalarda aşının zamanlaması bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Diğer aşılar: Difteri-tetanoz-aselüler boğmaca, Hib, meningokok, HPV, inaktif polio ve diğer rutin erişkin aşıları yaş, risk faktörleri ve ulusal aşılama programına göre uygulanmalıdır. Canlı viral aşılar yalnızca immün sistemin yeterli düzeyde düzeldiği seçilmiş hastalarda ve güncel rehber önerilerine uygun olarak uygulanmalıdır.

Sağlık alışanları ve Yakın Temaslılar

Hematoloji hastaları ile yakın temasta bulunan sağlık çalışanları ve ev içi temaslıların yıllık influenza başta olmak üzere önerilen rutin aşılarını yaptırmaları teşvik edilmelidir. Varisella gibi canlı aşılar sonrasında aşıya bağlı döküntü gelişen kişiler, döküntüler düzelene kadar immünsüprese hastalarla yakın temastan kaçınmalıdır.

Akut Lösemili Erişkinlerde Aşılama Önerileri

Aşı	Kemoterapi öncesi	Kemoterapi sırasında	Kemoterapi sonrası
İnaktif influenza	Mümkünse tedaviden ≥ 2 hafta önce; yıllık uygulanır.	Uygulanabilir; immün yanıt düşük olabilir. Sabit bir "kür sonu +2 hafta" kuralı yoktur.	Her yıl güncel sezon aşısı uygulanır.
COVID-19	Güncel aşı şeması mümkünse tedavi öncesinde uygulanır.	Klinik duruma göre uygulanabilir.	Güncel ulusal önerilere göre dozlar tamamlanır.
Pnömonokok	PCV20 veya PCV21 tek doz ya da PCV15 ardından PPSV23 uygulanabilir.	Uygulanabilir; yanıt azalabilir.	Aşı öyküsüne ve ulusal takvime göre seri tamamlanır.
Hepatit B	Seronegatif ve riskli hastalarda önerilir.	Uygulanabilir; yanıt yetersiz olabilir.	Eksik seri tamamlanır; seçilmiş hastalarda anti-HBs kontrolü yapılabilir.
Hepatit A	Seronegatif ve riskli hastalarda uygulanır.	Gerektiğinde uygulanabilir.	Eksik seri tamamlanır.
Tdap/Td	Önceki aşı öyküsüne göre uygulanır.	Uygulanabilir.	Bir doz Tdap sonrasında ulusal takvime göre Td/Tdap rapelleri yapılır.
HPV	≤ 26 yaş rutin; 27–45 yaş ortak kararlar uygulanabilir.	Uygulanabilir; mümkünse yoğun immünsüpresyon dışına zamanlanır.	Eksik seri tamamlanır; immünsüprese hastalarda üç dozluk şema kullanılır.
Hib	Rutin erişkin aşısı değildir; özel risklerde uygulanır.	Rutin önerilmez.	Özellikle HKHN sonrası yeniden aşılama programında uygulanır.
Meningokok	Aspleni, kompleman bozukluğu veya diğer risklerde uygulanır.	Klinik gereklilik varsa uygulanabilir.	Risk devam ettiği sürece rapel uygulanır.
İnaktif polio (IPV)	Eksik seri, seyahat veya epidemiyolojik riskte uygulanır.	Uygulanabilir.	Eksik seri tamamlanır.
Rekombinant zoster (RZV)	İmmünsüprese ≥ 19 yaş erişkinlerde iki doz önerilir; mümkünse tedavi öncesinde başlanır.	Canlı değildir; uygun zamanda uygulanabilir.	İki dozluk seri tamamlanır; genellikle 2–6 ay, hızlı tamamlama gerekirse 1–2 ay arayla uygulanır.
RSV	Tüm ≥ 75 yaş ve ağır RSV riski yüksek 50–74 yaş erişkinlerde tek doz uygulanır.	Stabil döneme ertelenmesi tercih edilebilir.	Uygun hastalarda tek doz uygulanır; yıllık değildir.
Canlı aşılar: KKK, suçiçeği	Yalnızca immünkompetan ve	Kontrendikedir.	Kemoterapiden genellikle ≥ 3 ay sonra, yeterli

Aşı	Kemoterapi öncesi	Kemoterapi sırasında	Kemoterapi sonrası
	seronegatif hastalarda, tedaviden ≥ 4 hafta önce uygulanabilir.		immün iyileşme varsa düşünülebilir. Anti-CD20 sonrası en az 6 ay beklenmeli; aktif immünsüpresyon bulunmamalıdır. Allojenik HKHN sonrası ancak ≥ 24 ay, aktif GVHH ve immünsüpresyon yokluğunda uygulanabilir.

Not: Canlı zoster aşısı artık önerilmemektedir; zoster korunmasında rekombinant zoster aşısı kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. Arch Dis Child 2001;84:496–500.
2. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009;44:521–526.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:309–318.
4. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, Rieger C, Engelhard D, Lehrnbecher T, Ljungman P, Cordonnier C; 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;19:e188–e199.
5. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. Support Care Cancer 1995;3:198–202.
6. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, et al. Response to influenza virus vaccine during chemotherapy in breast cancer patients. Ann Oncol 2011;22:2031–2035.
7. Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccine during chemotherapy in adult patients with solid tumours. Vaccine 2013;31:6177–6184.
8. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 1998;22:193–195.
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;53:967–972.
10. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, Tkaczewski I, Lipscomb M, Ansari Q, Agopian MS. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:451–457.
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;130:96–98.
12. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, Zanardi E, Zupo S, Bruzzzone A, Sertoli MR, Balleari E, Racchi O, Messina M, Caltabiano G, Icardi G, Durando P, Marincola FM, Boccardo F, Ferrarini M, Ansaldi F, De Maria A. 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;186:6044–6055.

13. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer 2000;82:1261–1265.
14. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis 2007;44:635–642.
15. Chung SM, Sohn JH, Kim TY, Yoo KD, Ahn YW, Bae JH, Jeon YC, Choi JH. Fulminant hepatic failure with hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment in a patient with resolved hepatitis B. Korean J Gastroenterol 2010;55:266–269.
16. Dolai TK, Mahapatra M, Pati HP, Mishra P, Seth T, Bhargava R, Rath S, Rathod N, Saxena R. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in acute leukemia. Turk J Haematol 2010;27:156–161.
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: 5 May 2021).
18. Tenforde MW, Patel MM, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, McNeal T, Ghamande S, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekker ME, Erickson HL, Gong MN, Mohamed A, Johnson NJ, Srinivasan V, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Duggal A, Wilson JG, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Exline MC, Botros M, Laurant AS, Shapiro NI, Halasa N, Chappell JD, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Rhoads JP, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Naioti EA, Adams K, Lewis NM, Surie D, McMorro ML, Self WH; IVY Network. 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;71:118–124.
19. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, Jiang Y, Shah DP, Thomas G, Graviss L, Raad I. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. Am J Infect Control 2016;44:1016–1021.

12. Nadir Akut Lösemiler

a. Mikst Fenotip Akut Lösemi (MPAL)

Giriş

Mikst fenotip akut lösemi (MPAL), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 5. Baskı (2022) ve International Consensus Classification (ICC, 2022) sınıflamalarında akut belirsiz soy (acute leukemias of ambiguous lineage, ALAL) başlığı altında yer alan, tek blast popülasyonunda birden fazla hematopoetik soya ait belirteçlerin birlikte ekspresyonu (bifenotipik) veya iki ayrı blast popülasyonunun farklı soy özellikleri göstermesi (bilineal) ile karakterize heterojen bir akut lösemi grubudur.

i. Sınıflandırma

MPAL, genetik ve immünofenotipik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

Genetik olarak tanımlanan MPAL:

- MPAL with BCR::ABL1 fusion
- MPAL with KMT2A rearrangement
- MPAL with ZNF384 rearrangement
- Acute leukemia with BCL11B rearrangement

İmmünofenotipik olarak tanımlanan MPAL:

- Mixed phenotype acute leukemia, B/Myeloid
- Mixed phenotype acute leukemia, T/Myeloid
- Mixed phenotype acute leukemia, nadir tipler
- Acute leukemia of ambiguous lineage, NOS
- Acute undifferentiated leukemia

Soy atama kriterleri WHO 2022 sınıflamasında korunmuş olup mevcut tanısıl kriterler geçerliliğini sürdürmektedir.

Soy (Lineage)	Belirteç	Tanı Kriteri
B-serisi	CD19 güçlü ekspresyonu	CD19 ile birlikte CD10, CD22 veya CD79a belirteçlerinden en az biri güçlü olarak eksprese edilmelidir. ¹
	CD19 zayıf ekspresyonu	CD19 zayıf ise CD10, CD22 ve CD79a belirteçlerinden en az ikisinin güçlü ekspresyonu gereklidir. ²
T-serisi	Sitoplazmik veya yüzey CD3	Akım sitometrisinde yoğunluğu normal olgun T lenfositlerinin ≥ 50 'sine eşdeğer veya immünohistokimyasal olarak non-zeta zinciri reaktifi (cyCD3) pozitifliği gösterilmelidir.
Miyeloid seri	Miyeloperoksidaz (MPO)	Akım sitometrisi, sitokimya veya immünohistokimya ile MPO pozitifliği gösterilmelidir.
	Monositik farklılaşma	Nonspesifik esteraz pozitifliği veya CD11c, CD14, CD64 ya da lizozim belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonu gösterilmelidir.

¹ CD19 ile birlikte CD10, CD22 veya CD79a'dan en az biri.

² CD19 zayıf ise CD10, CD22 ve CD79a'dan en az ikisi.

ii. Epidemiyoloji

MPAL, tüm akut lösemilerin yaklaşık %1–3'ünü oluşturur. Erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür ve ≤ 19 ile ≥ 60 yaş olmak üzere iki yaş pikine sahiptir.

iii. Bulgular

Periferik kan ve kemik iliğinde tek blast popülasyonu veya iki farklı blast popülasyonu izlenebilir. İmmünofenotip hastalık seyri boyunca değişkenlik gösterebilir ve özellikle relaps döneminde soy değişimi (lineage switch) gelişebilir. Bu nedenle relaps hastalarda yeniden immünofenotipleme önerilmektedir.

Değerlendirme

MPAL tanısı, periferik kan veya kemik iliğinde toplam blast oranının ≥ 20 olması, blastların en az iki hematopoetik soy için tanımlayıcı ölçütleri karşılaması ve diğer akut lösemi alt tiplerinin dışlanmasına dayanır. Yalnızca soylar arası aberan antijen ekspresyonu MPAL tanısı için yeterli değildir. Genetik olarak tanımlanmış AML alt tipleri, miyeloid/lenfoid neoplaziler ve BCR::ABL1 pozitif olgularda KML blastik fazı öncelikle dışlanmalıdır.

Akış sitometrisi (Flow sitometri):

Çok parametrelili akış sitometrisi tanıda temel bir yöntemdir. MPO ekspresyonu veya monositik farklılaşma gösterilmeden yalnızca CD13 ve/veya CD33 ekspresyonu miyeloid soy tayini için yeterli değildir.

Enzim sitokimyası:

Enzim sitokimyasında blastların %3'ünden fazlasında MPO pozitifliği miyeloid farklılaşmayı destekleyebilir; ancak bu tarihsel eşik tek başına miyeloid soy atama ölçütü olarak kullanılmamalıdır.

MPO yoğunluğu ve ekspresyon paterni, morfolojik ve diğer immünofenotipik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Sitogenetik:

Karyotip ve FISH analizleri ile özellikle BCR::ABL1, KMT2A, ZNF384 ve gerekli olgularda BCL11B yeniden düzenlenmeleri araştırılmalıdır.

Moleküler değerlendirme:

MPAL tanısında, hem tanımlayıcı füzyonların saptanması hem de altta yatan hedeflenebilir sinyal yolu değişikliklerinin ve klonal yapının değerlendirilmesi amacıyla lezyona uygun moleküler yöntemlerin birlikte kullanılması önerilir: BCR::ABL1 için RT-qPCR ve/veya FISH, KMT2A için break-apart probu FISH ve füzyon ortağını belirlemeye yönelik RNA-tabanlı analiz, ZNF384 ve BCL11B için ise hedefli FISH, RNA dizileme ve gerektiğinde yapısal varyant/kopya sayısı analizleri uygulanabilir.

Tanı anında DNA ve RNA tabanlı kapsamlı NGS paneli ile hastalığın sınıflandırılması, FLT3, IDH1/2, RAS/MAPK ve JAK-STAT yolu değişikliklerinin saptanması ve klonal yapının değerlendirilmesi desteklenir. Ancak MPAL için bağımsız olarak valide edilmiş sabit bir prognostik mutasyon paneli bulunmadığından, NGS bulguları tek başına prognostik sınıflandırma amacıyla kullanılmamalıdır.

Relapsta klonal evrim ve soy değişimi riski nedeniyle moleküler incelemenin tekrarlanması düşünülmelidir.

Ana Kategori	Alt Grup
Genetik anormalliklerle tanımlanan ambigus lineage akut lösemi	BCR::ABL1 füzyonu ile birlikte MPAL
	KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
	Tanımlanmış diğer genetik değişikliklerle birlikte ambigus lineage akut lösemi
	ZNF384 yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
	BCL11B yeniden düzenlenmesi ile birlikte ALAL (Acute Leukemia of Ambiguous Lineage)
İmmünofenotipik olarak tanımlanmış ambigus lineage akut lösemi	Mixed fenotip akut lösemi, B/Myeloid
	Mixed fenotip akut lösemi, T/Myeloid
	Mixed fenotip akut lösemi, nadir tipler
	Ambigus lineage akut lösemi, başka türlü tanımlanmamış (NOS)
	Akut farklılaşmamış lösemi (AUL)

Lomber ponksiyon:

Tüm MPAL hastalarında başlangıç değerlendirmesinde santral sinir sistemi tutulumu araştırılmalı ve mümkün olan en erken dönemde intratekal kemoterapi ile MSS profilaksisi uygulanmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda AML, ALL, kronik miyeloid lösemisinin blastik fazı, FGFR1 yeniden düzenlenmeli neoplaziler ve belirli sitogenetik özelliklere sahip B-lenfoblastik lösemi/lenfoma dikkate alınmalıdır. Özellikle BCR::ABL1 pozitif olgularda p190 ve p210 transkriptlerinin ayrımı kronik miyeloid lösemisinin blastik fazı ile MPAL ayrımında yardımcı olabilir.

Ph(-) MPAL Tedavisi

Güncel veriler, erişkin MPAL hastalarında ilk tercih olarak ALL benzeri indüksiyon tedavisini desteklemektedir. Tedavi yanıtı mutlaka akış sitometrisi ve/veya moleküler yöntemlerle ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalara MSS profilaksisi uygulanmalıdır.

İlk tam remisyonda (TR1), uygun donörü bulunan ve performansı uygun hastalarda alojenik hematopoietik kök hücre nakli önerilmektedir. Nakil için uygun olmayan hastalarda ALL benzeri konsolidasyon tedavisine devam edilebilir.

Ph(+) MPAL Tedavisi

Tedavi, yaşa uygun ALL benzeri bir rejim ile birlikte bir TKİ içermelidir. TKİ seçimi uygulanan protokol, kardiyovasküler risk ve ABL1 mutasyon profiline göre yapılmalı; dasatinib, ponatinib veya diğer uygun TKİ'ler kullanılabilir. MPAL'de belirli bir TKİ'nin üstünlüğü gösterilmemiştir. Yanıt, akış sitometrisi ve BCR::ABL1 RT-qPCR ile izlenmelidir. TR1'de

allo-HKHN kararı, Ph(+) ALL ölçütlerine ve MRD yanıtına göre verilmelidir. Nakil sonrasında TKİ idamesi düşünülebilir.

Relaps/Refrakter MPAL

Relapsta soy değişimi nedeniyle immünofenotipleme ve moleküler değerlendirme tekrarlanmalıdır. Klinik araştırmalar öncelikli olmalıdır. Kurtarma tedavisi immünofenotipe, önceki tedaviye ve moleküler hedeflere göre planlanabilir. CD19 pozitif olgularda blinatumomab, CD22 pozitif olgularda inotuzumab ozogamisin; uygun CD19 pozitif hastalarda CAR-T hücre tedavisi değerlendirilebilir. Ph(+) olgularda ABL1 mutasyon analizi yapılarak uygun TKİ seçilmelidir. Hedeflenebilir moleküler değişikliklerde uygun hedefe yönelik tedaviler düşünülebilir. Yeniden remisyona giren uygun hastalarda allo-HKHN önerilir.

Kaynaklar

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–1719.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating Morphologic, Clinical, and Genomic Data. *Blood* 2022;139(16):2369–2380.
3. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, Attarbaschi A, Hopfinger G, Ashley S, Bene MC, Porwit A, Orfao A, Lemez P, Schabath R, Ludwig WD. 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.
4. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood* 2015;125(21):3273–3282.
5. Shi R, Munker R. Survival of patients with mixed phenotype acute leukemias: A large population-based study. *Leuk Res* 2015;39:606–616.
6. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, Alonzo TA, Mullighan CG, Inaba H, Hunger SP, Raetz EA, Gamis AS, Rabin KR, Carroll AJ 3rd, Heerema NA, Berman JN, Woods WG, Loh ML, Zweidler-McKay PA, Horan JT; Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. 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.
7. George BS, Yohannan B, Gonzalez A, Rios A. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical diagnosis and therapeutic strategies. *Biomedicines* 2022;10(8):1974.

Akut Promiyelositik Lösemi (APL)

1. Tanı

Akut promiyelositik lösemi (APL), çoğunlukla PML::RARA füzyonu [t(15;17)(q24.1;q21.2)] ile karakterize, akut miyeloid löseminin özgün bir alt tipidir. Çocukluk çağı AML'lerinin

yaklaşık %5–10'unu oluşturur ve prevalansı yaşla birlikte artar. Günümüzde all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) temelli tedaviler sayesinde çocukluk çağı APL'sinde risk grubuna bağlı olarak 5 yıllık genel sağkalım %90–95'in üzerine ulaşmıştır. Bununla birlikte, özellikle yüksek riskli hastalarda tanı anındaki koagülopati nedeniyle erken ölüm önemli bir mortalite nedenidir. Bu nedenle APL hematolojik bir acildir ve morfolojik veya klinik olarak APL düşünüldüğü anda moleküler doğrulama beklenmeden ATRA tedavisine başlanmalıdır. PML::RARA negatif APL benzeri olgularda, ATRA ve ATO duyarlılıkları farklı olabilen diğer RARA yeniden düzenlenmeleri araştırılmalıdır.

a) Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın ve ailesinin hematolojik malignite öyküsü, daha önce kemoterapi veya radyoterapi alıp almadığı ve germline miyeloid malignite yatkınlık sendromları açısından değerlendirilmesi önerilir.

Fizik muayenede genel durum, vital bulgular, kanama bulguları, enfeksiyon, nörolojik durum, hepatosplenomegali ve ekstramedüller tutulum araştırılmalıdır.

b) Tanısal İncelemeler

Tam kan sayımı: Tanı anındaki beyaz küre sayısı en önemli prognostik belirteçlerden biridir. Beyaz küre $\geq 10 \times 10^9/L$ ($\geq 10.000/\mu L$) yüksek risk kriteridir. Trombosit sayısı ve koagülasyon parametreleri erken ölüm riski açısından önem taşır.

Koagülasyon testleri: Düşük fibrinojen, yüksek D-dimer ve uzamış PT/aPTT görülebilir. Trombosit sayısı $>30-50 \times 10^9/L$, fibrinojen $>100-150$ mg/dL ve INR $<1,5$ olacak şekilde destek tedavisi uygulanmalıdır.

Kemik iliği aspirasyonu: Tipik APL'de yoğun granüllü promiyelositler, Auer çomakları ve "faggot" hücreleri görülür. Mikrogranüler varyant (M3v) daha yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili olabilir. Kemik iliği incelemesi ATRA'ya başlanmasını veya hızlı genetik doğrulamayı geciktirmemelidir.

İmmünofenotipleme: Klasik APL'de neoplastik promiyelositler karakteristik olarak güçlü MPO aktivitesi ile parlak ve homojen CD33 ekspresyonu sergiler; CD13 ekspresyonu heterojen, CD117 ve CD64 ekspresyonu ise değişkendir. HLA-DR ve CD34 çoğunlukla eksprese edilmez veya yalnızca düşük düzeyde saptanır. Mikrogranüler (hipogranüler) varyantta CD2 ve CD34 pozitifliğine klasik forma kıyasla daha sık rastlanmaktadır. CD56 ekspresyonu, özellikle erişkin hasta serilerinde, tanı anındaki yüksek lökosit sayısı ve artmış nüks riski dâhil olmak üzere olumsuz klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir; ancak bağımsız prognostik değeri kesin olarak ortaya konulmamış olup mevcut risk sınıflandırmaları veya tedavi kararlarında tek başına belirleyici değildir. Çok parametrelili akım sitometrisi APL'nin hızlı tanısal değerlendirmesinde önemli bir destek sağlamakla birlikte, immünofenotipik bulgular hastalığa bütünüyle özgül değildir. Bu nedenle kesin tanı, PML::RARA füzyonunun RT-PCR, FISH veya eşdeğer bir sitogenetik/moleküler yöntemle gösterilmesiyle konulmalıdır.

Belirteç	Ekspresyon / Yorum
CD33	Parlak pozitif (tanımlayıcı)
MPO	Pozitif (miyeloid farklılaşma)
CD13	Pozitif (miyeloid belirteç)
CD117 (c-KIT)	Pozitif
CD64	Zayıf/orta pozitif
HLA-DR	Negatif veya düşük ekspresyon
CD34	Negatif (tipik APL); pozitiflik M3v'de daha sık
CD2	Negatif (tipik APL); M3v'de pozitiflik daha sık
CD56	Pozitiflik kötü prognosis (yüksek BK, artmış nüks riski)

Genetik incelemeler: PML::RARA füzyonu, morfolojik olarak APL ile uyumlu olguların %95'inden fazlasında saptanır. Füzyon RT-PCR/RT-qPCR veya FISH ile gösterilebilir; konvansiyonel karyotipleme ise çoğunlukla t(15;17)(q24.1;q21.2) translokasyonunu ve eşlik eden sitogenetik anomalileri ortaya koyar. RT-qPCR, tanıda transkript tipinin ve başlangıç düzeyinin belirlenmesinin yanı sıra moleküler ölçülebilir kalıntı hastalık izleminin temel yöntemidir. PML kırılma bölgelerinden kaynaklanan bcr1, bcr2 ve bcr3 transkriptlerinin kaydedilmesi MRD takibi açısından önem taşımakla birlikte, bu izoformlar rutin risk sınıflandırması veya tedavi seçiminde kullanılmaz.

Standart yöntemlerle PML::RARA gösterilemeyen, ancak morfolojik ve immünofenotipik bulguları APL'yi düşündüren olgularda öncelikle kriptik veya atipik PML::RARA yeniden düzenlenmeleri dışlanmalıdır. Ardından RNA tabanlı yeni nesil dizileme veya hedeflenmiş füzyon panelleriyle RARA, RARB ve RARG yeniden düzenlenmeleri araştırılmalıdır. Alternatif RARA partnerleri arasında en sık ZBTB16 olmak üzere STAT5B, NPM1, NUMA1, IRF2BP2, TBL1XR1, FIP1L1, BCOR, GTF2I ve PRKAR1A yer alır. Bu nadir füzyonlarda tedaviye duyarlılık partner genine göre değişmekte; özellikle ZBTB16::RARA ve STAT5B::RARA olguları ATRA ve ATO'ya genellikle yetersiz yanıt göstermektedir.

FLT3-ITD mutasyonu yüksek başlangıç lökosit sayısı ve mikrogranüler morfolojiyle ilişkili olmakla birlikte, özellikle ATRA-ATO temelli güncel tedavilerde bağımsız prognostik değeri kesin değildir. Bu nedenle APL'ye özgü risk sınıflandırmasını veya standart tedavi yaklaşımını tek başına değiştiren bir biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır.

Görüntüleme ve MSS değerlendirmesi: APL'de ekstremiteler tutulum nadir olduğundan asemptomatik hastalarda rutin kesitsel görüntüleme veya PET-BT ile evreleme önerilmez. Başlangıç değerlendirmesinde akciğer grafisi çekilebilir; ATO tedavisi öncesinde QTc değerlendirmesi amacıyla EKG, antrasiklin uygulanacak hastalarda ise ekokardiyografi yapılmalıdır. Akut nörolojik bulgular varlığında intrakraniyal kanama açısından öncelikle kontrastsız beyin BT, MSS infiltrasyonu kuşkusunda ise kontrastlı beyin MRG tercih edilir. Rutin tanısal lomber ponksiyon önerilmez; işlem yalnızca MSS tutulumu şüphesinde ve

koagülopati düzeltildikten sonra uygulanmalıdır. Aktif koagülopati süresince lomber ponksiyon, santral venöz kateterizasyon ve diğer gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Conneely SE, Stevens AM. Advances in pediatric acute promyelocytic leukemia. *Children* 2020;7:11.
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.
3. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, Divona M, Savi A, Travaglini S, Falconi G, Panetta P, Rapanotti MC, Voso MT. Atypical rearrangements in APL-like acute myeloid leukemias: molecular characterization and prognosis. *Front Oncol* 2022;12:871590.
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.
6. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–1719.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating Morphologic, Clinical, and Genomic Data. *Blood* 2022;140:1200–1228.

2. APL Şüphesinde Başlangıç Değerlendirmesi ve Acil Yönetim

APL, özellikle hastalığın erken döneminde koagülopatiyeye bağlı yüksek ölüm riskine neden olması nedeniyle hematolojik bir acil durumdur. Klinik, morfolojik veya immünojenotipik bulgularla APL düşünülen hasta derhal hastaneye yatırılmalı; moleküler doğrulama beklenmeden ATRA ve koagülopatinin düzeltilmesine yönelik yoğun destek tedavisine başlanmalıdır. Hasta mümkünse hızlı moleküler tanı, kesintisiz kan ürünü desteği, ATO, kemoterapi ve yoğun bakım olanaklarına sahip deneyimli bir merkezde multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir.

Tanısal İncelemeler

1. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon örnekleri; morfolojik inceleme, gerektiğinde sitokimya, çok parametrelili akım sitometrisi, konvansiyonel sitogenetik ve moleküler yöntemlerle birlikte değerlendirilmelidir. Bununla birlikte kemik iliği örnekleme veya diğer tanısal işlemler ATRA tedavisinin başlanmasını geciktirmemelidir. Ciddi koagülopati veya klinik instabilite varlığında, dolaşımda yeterli sayıda anormal promiyelosit bulunuyorsa hızlı moleküler incelemeler periferik kan örneğinden gerçekleştirilebilir.
2. Tanı, PML::RARA füzyonunun gösterilmesiyle doğrulanmalıdır. Hızlı genetik doğrulamada RT-PCR/RT-qPCR veya FISH kullanılabilir. Konvansiyonel sitogenetik inceleme, t(15;17)(q24.1;q21.2) translokasyonunun ve eşlik eden kromozomal anomalilerin belirlenmesini sağlar. Kantitatif RT-qPCR, başlangıçtaki transkript düzeyinin belirlenmesi ve moleküler MRD izlemi için standart yöntemdir. Anti-PML

antikoru ile immünfloresan inceleme, deneyimli merkezlerde hızlı ön tanıya yardımcı olabilir; ancak moleküler doğrulamanın yerini almaz.

3. Tanı, morfolojik ve immünofenotipik bulguları APL ile uyumlu olmasına karşın standart yöntemlerle PML::RARA gösterilemeyen olgularda öncelikle kriptik veya atipik PML::RARA füzyonları araştırılmalıdır. Bu incelemelerin negatif kalması durumunda RNA tabanlı yeni nesil dizileme veya hedeflenmiş füzyon panelleri kullanılarak RARA, daha nadiren RARB ve RARG yeniden düzenlenmeleri değerlendirilmelidir.
4. Alternatif RARA füzyon partnerleri arasında en sık ZBTB16 olmak üzere STAT5B, NPM1, NUMA1, IRF2BP2, TBL1XR1, FIP1L1, BCOR, GTF2I ve PRKAR1A bildirilmiştir. Bu nadir moleküler alt tiplerde tedaviye duyarlılık füzyon partnerine göre değişmektedir. Özellikle ZBTB16::RARA ve STAT5B::RARA füzyonları ATRA ve ATO'ya genellikle yetersiz yanıtla ilişkilidir.
5. Mikrogranüler varyant (AML M3v) yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülebilen özel bir APL alt tipidir. Morfolojik olarak tanınması güç olabilmekle birlikte, hematolojik acil olarak değerlendirilmeli ve ATRA tedavisi geciktirilmemelidir.
6. APL tanısında RT-qPCR, FISH, konvansiyonel sitogenetik ve immünofenotipleme birlikte değerlendirilmelidir. Anti-PML immünfloresan boyama, deneyimli merkezlerde hızlı tanıya yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir; bununla birlikte moleküler doğrulamanın yerini almaz.

Koagülopatinin Yönetimi

1. APL şüphesi halinde kriyopresipitat ve/veya fibrinojen konsantrisi, trombosit ve gerektiğinde taze donmuş plazma transfüzyonlarına başlanmalıdır. Destek tedavisi ile fibrinojen düzeyi 100–150 mg/dL, trombosit sayısı ise $30-50 \times 10^9/L$ düzeyinde tutulmalıdır. INR < 1,5 olacak şekilde koagülasyon parametreleri korunmalıdır.
2. Trombosit sayısı ile birlikte PT, aPTT, trombin zamanı, fibrinojen ve D-dimer (veya fibrin yıkım ürünleri) koagülopatinin klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelinceye kadar en az günlük, klinik gereksinim halinde ise daha sık izlenmelidir.
3. Heparin, traneksamik asit veya diğer antikoagülan/antifibrinolitik ajanların rutin kullanımı önerilmez. Bu ajanlar yalnızca seçilmiş olgularda ve deneyimli merkezlerde bireysel değerlendirme sonrasında kullanılmalıdır.
4. Koagülopati düzelinceye kadar santral venöz kateterizasyon, lomber ponksiyon, bronkoskopi ve diğer invaziv girişimlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak bu durum ATRA tedavisinin başlanmasını veya gerekli sitoredüktif tedaviyi geciktirmemelidir.
5. Rutin tanısal lomber ponksiyon önerilmez. MSS tutulumu şüphesi bulunan hastalarda lomber ponksiyon koagülopati düzeltildikten sonra güvenli hematolojik koşullar altında uygulanmalıdır.
6. ATRA + kemoterapi uygulanacak hastalarda antrasiklin temelli tedavi (idarubisin veya daunorubisin, gerektiğinde sitarabin ile birlikte) tercih edilir.

ATO ile Tedavi Yönetimi

1. ATRA ve/veya ATO tedavisine başlandıktan sonra lökosit sayısının $10 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkması, tedaviye bağlı farklılaşmanın bir sonucu olarak değerlendirilmeli ve hasta yalnızca bu nedenle tanı anındaki risk grubundan daha yüksek bir gruba yeniden sınıflandırılmamalıdır.
2. ATRA+ATO tedavisi sırasında kalıcı veya artan lökositoz gelişen hastalarda hidroksiüre başlanabilir. Lökosit sayısının hızlı ve belirgin artması, hidroksiüreye yetersiz yanıt veya klinik gereklilik halinde idarubisin ya da gemtuzumab ozogamisin ile sitoredüksiyon düşünülebilir.
3. ATO tedavisi, PML::RARA füzyonu doğrulanmış APL olgularında uygulanmalıdır. APL şüphesinde ATRA moleküler doğrulama beklenmeden başlanmalı; ATO ise tanı doğrulandıktan sonra tedavi protokolüne eklenmelidir.
4. ATO tedavisi öncesinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli; serum potasyum, magnezyum, kalsiyum ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında serum potasyumu $>4,0$ mEq/L, serum magnezyumu $>1,8$ mg/dL düzeyinde tutulmalı ve QT uzamasına yol açabilecek eş zamanlı ilaçlar mümkün olduğunca kesilmelidir.
5. İndüksiyon ve konsolidasyon döneminde EKG ve QT/QTc değerlendirmesi haftada en az iki kez; klinik olarak stabil olmayan veya aritmi riski yüksek hastalarda ise daha sık yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda sürekli kardiyak monitörizasyon düşünülebilir.
6. QTc değerlendirmesinde Bazett formülü yerine Fridericia, Hodges veya Framingham gibi kalp hızından daha az etkilenen düzeltme formüllerinin kullanılması önerilir.
7. QT/QTc ≥ 500 ms saptanması halinde elektrolit bozuklukları düzeltilmeli, QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçlar kesilmeli ve ATO tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Senkop, ventriküler aritmi veya torsades de pointes gelişen hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir.
8. Elektrolit bozuklukları düzeltildikten ve QTc <460 ms düzeyine geriledikten sonra ATO tedavisine azaltılmış dozla yeniden başlanabilir; QT uzaması tekrarlamazsa doz kademeli olarak tam doza çıkarılabilir.
9. Farklılaşma sendromunu düşündüren ateş, dispne, kilo artışı, pulmoner infiltrasyon veya plevral/perikardiyal efüzyon gelişmesi halinde lökosit sayısından bağımsız olarak deksametazon 10 mg intravenöz, günde iki kez başlanmalıdır. Ağır olgularda ATO geçici olarak durdurulabilir; klinik düzelme sonrasında yeniden başlanabilir.

Özel Durumlar

1. Yaşlı Hastalar

Performans durumu iyi olan yaşlı hastalarda tedavi seçimi biyolojik yaş, komorbiditeler ve performans durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Düşük ve orta riskli APL'de ATRA+ATO kombinasyonu, uygun hastalarda standart yaklaşım olarak tercih edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise ATRA+ATO tedavisine sitoredüktif kemoterapi (idarubisin veya gemtuzumab ozogamisin) eklenebilir.

2. Şiddetli Komorbiditeleri Olan Hastalar

Antrasiklin kullanımına uygun olmayan hastalarda ATRA+ATO temelli kemoterapisiz tedavi ön planda düşünülmelidir. Kardiyak hastalık, ileri yaş veya önceki antrasiklin maruziyeti bulunan olgularda tedavi bireyselleştirilmelidir.

3. Gebelik

APL'nin gebelikte yönetimi hematoloji, perinatoloji, neonatoloji ve gerektiğinde yoğun bakım ekiplerinin birlikte değerlendirmesini gerektirir.

- a. ATRA ilk trimesterde teratojenik olduğundan kullanılmamalıdır.
- b. ATRA ikinci ve üçüncü trimesterlerde dikkatli fetal izlem ile uygulanabilir.
- c. ATO gebeliğin tüm dönemlerinde kontrendikedir.
- d. İlk trimesterde tanı alan ve gebeliği sürdürmek isteyen hastalarda antrasiklin temelli tedavi (genellikle daunorubisin) düşünülebilir.
- e. İkinci ve üçüncü trimesterde gerekli kemoterapi uygulanabilir; ancak prematürite, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riski açısından obstetrik takip gereklidir.
- f. Gebelik boyunca fetal büyüme ve özellikle fetal kardiyak fonksiyon düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- g. 36. gebelik haftasından önce doğum öngörülen APL hastalarında, prematüriteye bağlı neonatal solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla, gebelik haftası ve beklenen doğum zamanı dikkate alınarak perinatoloji ekibiyle koordinasyon içinde antenatal kortikosteroid profilaksisi uygulanmalıdır.
- h. ATO veya kemoterapi alan hastalarda emzirme kontrendikedir. ATRA tedavisi sırasında emzirme de önerilmez.
- i. ATRA ve özellikle ATO tedavisi süresince etkili kontrasepsiyon önerilmelidir.

4. Fertilitenin Korunması

Fertilite korunmasına yönelik yaklaşımlar diğer AML hastalarına benzerdir. Ancak APL'nin hematolojik acil olması nedeniyle tedavi geciktirilmemelidir. Fertiliteyi koruyucu girişimler yalnızca tedaviyi geciktirmeyecek durumlarda değerlendirilmelidir.

5. Tedavi İlişkili APL (t-APL)

Tedavi ilişkili APL'nin tedavisi genel olarak de novo APL ile aynıdır ve risk grubuna göre planlanmalıdır. Bununla birlikte önceki sitotoksik tedaviler, özellikle kümülatif antrasiklin maruziyeti, kardiyak fonksiyonlar, organ rezervleri ve eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak tedavi bireyselleştirilmelidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda ATRA + ATO, ilave antrasiklin maruziyetini azaltması nedeniyle özellikle uygun bir seçenek olabilir. Yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedavi seçimi, önceki tedaviler ve kardiyak toksisite riski göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

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;133:1630–1643.

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. Kantarjian HM, DiNardo CD, Kadia TM, Daver NG, Altman JK, Stein EM, et al. Acute myeloid leukemia management and research in 2025. CA Cancer J Clin 2025;75(1):46–67.

3. Tedavi

A. Destek Tedavisi

Akut promiyelositik lösemi (APL), günümüzde en yüksek kür oranına sahip AML alt tiplerinden biri olmakla birlikte, özellikle tanının ilk haftalarında gelişebilen koagülopati ve kanama nedeniyle erken mortalite riski devam etmektedir. Bu nedenle APL, hematolojik acil durum olarak kabul edilmeli ve destek tedavisi tanı şüphesi olduğu anda başlatılmalıdır.

Hiperlökositoz ($BK >10 \times 10^9/L$) Yönetimi

- Sitoredüktif tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır.
- Sitoredüksiyonda hidroksiüre, idarubisin, daunorubisin veya gemtuzumab ozogamisine (GO) kullanılabilir.
- Düşük riskli APL'de ATRA+ATO tedavisi sırasında gelişen lökositozda ilk seçenek hidroksiüre (2–4 g/gün) olup, yetersiz yanıt halinde idarubisin veya GO eklenmesi düşünülebilir.
- Yüksek riskli APL'de sitoredüktif yaklaşım uygulanan tedavi protokolüne göre planlanmalı; gerekirse antrasiklin veya GO kullanılmalıdır.
- Lökoferez, ölümcül kanamayı tetikleyebilme ve APL'ye bağlı koagülopatiyi ağırlaştırabilme riski nedeniyle önerilmez.

Diferansiasyon Sendromunun Önlenmesi ve Yönetimi

Diferansiasyon sendromu (DS), ATRA ve/veya ATO tedavisi sırasında gelişebilen, erken tanı ve tedavi gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Genellikle indüksiyon tedavisinin ilk 1-3 haftasında ortaya çıkar ve tam remisyon sonrasında nadiren görülür.

Tanı için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler bulunmamakla birlikte; açıklanamayan ateş, dispne, kilo artışı (>5 kg), hipotansiyon, akut böbrek hasarı, pulmoner infiltrasyonlar, plevral veya perikardiyal efüzyon en sık görülen klinik bulgulardır. Tanı konulmadan önce enfeksiyon, kalp yetmezliği, sıvı yüklenmesi ve diğer olası nedenler dışlanmalıdır.

Profilaktik kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, yüksek riskli hastalarda (özellikle başlangıçta $BK >10 \times 10^9/L$ olan veya tedavi sırasında belirgin lökositoz gelişen olgularda) profilaktik kortikosteroid uygulanması düşünülebilir.

Profilakside farklı uygulamalar kullanılabilmekle birlikte, herhangi bir rejimin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Kullanılabilecek rejimler:

- Deksametazon 2,5 mg/m², günde iki kez
- Prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün
- Metilprednizolon 50 mg/gün

DS'den şüphelenildiği anda, lökosit sayısından bağımsız olarak deksametazon 10 mg intravenöz olarak 12 saatte bir başlanmalıdır. İlk 24 saat içinde yeterli klinik yanıt alınamazsa deksametazonun 10 mg IV, 6 saatte bir uygulanması düşünülebilir.

Profilaktik steroid almakta olan hastalarda da DS geliştiğinden şüphelenildiğinde tedavi dozu deksametazona (10 mg IV, 12 saatte bir) yükseltilmelidir.

Klinik bulgular düzelinceye kadar deksametazon tedavisine devam edilmeli, ardından doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

ATRA'nın ve/veya ATO'nun rutin olarak kesilmesi önerilmez.

Ancak aşağıdaki durumlarda ATRA ve/veya ATO tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir:

- Şiddetli diferansiasyon sendromu
- Solunum yetmezliği veya mekanik ventilasyon gereksinimi
- Hemodinamik instabilite
- Akut böbrek yetmezliği veya diğer ciddi organ yetmezlikleri
- Yoğun bakım gereksinimi
- Kortikosteroid tedavisine rağmen klinik kötüleşmenin devam etmesi

Klinik bulgular tamamen düzeldiğinde ATRA ve/veya ATO tedavisine yeniden başlanabilir.

Baş ağrısı, ATRA ve/veya ATO tedavisinin bir komplikasyonu olan psödötümör serebrinin belirtisi olabilir. Baş ağrısı, görme bozukluğu veya papilödem düşündüren semptomlar gelişen hastalarda fundoskopik muayene yapılmalı, gerekli durumlarda nörolojik değerlendirme planlanmalıdır.

ATO tedavisi sırasında serum potasyumu >4,0 mEq/L ve serum magnezyumu >1,8 mg/dL düzeyinde tutulmalı; elektrolitler düzenli olarak izlenmelidir.

ATO tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında haftada en az iki kez EKG ile QTc aralığı değerlendirilmelidir. QTc hesaplamasında mümkünse Fridericia, Framingham veya Hodges düzeltme formülleri tercih edilmelidir. QTc $\geq$ 500 ms, senkop veya ventriküler aritmi gelişmesi halinde ATO geçici olarak durdurulmalı; elektrolit bozuklukları düzeltilmeli ve QT uzamasına neden olabilecek ilaçlar gözden geçirilmelidir. QTc normale döndüğünde ATO yeniden başlanabilir ve yakın izlem altında hedef doza çıkarılabilir.

ATO tedavisi sırasında azol grubu antifungaller, makrolid antibiyotikler, siprofloksasin, ondansetron ve QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçların birlikte kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

APL'de gelişen aşırı sıvı yüklenmesi diferansiyasyon sendromunu taklit edebilir. Kapiller kaçış, yoğun kan ürünü replasmanı ve sıvı tedavisi bu tabloya katkıda bulunabilir. Hastalarda günlük vücut ağırlığı, sıvı dengesi (aldığı-çıkarıldığı), böbrek fonksiyonları ve solunum bulguları yakından izlenmelidir.

B. APL'de İndüksiyon ve Konsolidasyon Tedavisi

Güncel ATRA ve ATO temelli tedavilerle APL'de tam remisyon oranları %90–95'in üzerindedir. Genetik olarak doğrulanmış ve indüksiyon dönemindeki komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmeyen hastaların hemen tamamında hematolojik tam remisyon elde edilmektedir. İndüksiyon tedavisinin seçiminde tanı anındaki lökosit sayısı, hastanın yaşı ve komorbiditeleri, antrasiklin tedavisini tolere edebilme durumu, ATO kullanımına engel oluşturabilecek klinik durumlar ve ATO'nun erişilebilirliği dikkate alınmalıdır.

b.1. Düşük Riskli APL — İndüksiyon

Yüksek riskli olmayan APL, tanı anındaki lökosit sayısının $\leq 10 \times 10^9/L$ olmasıyla tanımlanır. Bu grup, klasik Sanz sınıflamasındaki düşük ve orta riskli hastaları kapsamaktadır. Bu hasta grubunda tedavi seçenekleri:

a) ATRA + ATO

- Düşük riskli hastalarda ilk sırada önerilen tedavi protokolüdür.
- ATRA 45 mg/m²/gün ikiye bölünmüş dozda + ATO 0,15 mg/kg/gün (IV).
- **Aralıklı ATO uygulaması:** ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda, 60 gün veya hematolojik tam remisyona kadar + ATO 0,3 mg/kg/gün IV, ilk haftanın 1–5. Günleri; ardından 0,25 mg/kg IV, 2–8. Haftalarda haftada iki kez.
- ATRA ve ATO hematolojik tam remisyon elde edilinceye kadar sürdürülmeli; indüksiyon süresi 60 günü geçmemelidir.
- İndüksiyon sonunda PML::RARA pozitifliğinin devam etmesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemeli; moleküler yanıtın esas değerlendirme zamanı konsolidasyonun tamamlanmasıdır.
- ATRA + ATO tedavisinde mielosüpresyon, hematolojik toksisite ve enfeksiyon riski, ATRA + antrasiklin temelli kemoterapi protokollerine göre daha düşüktür. Buna karşılık, genellikle geri dönüşümlü olan karaciğer enzim yüksekliği ve QTc uzaması daha sık görülmektedir.
- Yüksek riskli olmayan APL'de ATRA + ATO, ATRA + antrasiklin temelli kemoterapiye kıyasla en az eşdeğer sağkalım sağlamakta; uzun dönem çalışmalarda EFS daha yüksek ve kümülatif nüks riski daha düşük bulunurken, OS üstünlüğü tüm çalışmalarda tutarlı olarak gösterilmemiştir.

b) ATRA + İdarubicin (AIDA protokolü)

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

- Yetmiş yaşıñ üzerindeki hastalarda idarubisinin 8. gün dozu uygulanmaz; tedavi 2., 4. ve 6. günlerle sınırlandırılır.
- İdarubisin dozunun kardiyak ve diğerk organ fonksiyonlarına göre uyarlanması bireyselleştirilmelidir.

c) ATRA + GO

- ATRA + GO, yüksek riskli olmayan APL’de rutin veya öncelikli indüksiyon seçeneğidir.
- Hem ATO’nun hem de antrasiklinlerin kaçınılması gereken durumlarda, sınırlı kanıta dayanarak ve deneyimli merkezlerde bireyselleştirilmiş bir alternatif olarak değerlendirilebilir.
- GO dozu ve uygulama günü seçilen protokole göre belirlenmelidir; “6 veya 9 mg/m², 5. gün” aylık aralıklarla moleküler tam yanıt elde edilene kadar uygulanır. Tek ve standart bir doz şeması değildir. ATRA + GO çalışmasında GO 9 mg/m² IV tek doz olarak; başlangıç WBC <10 × 10⁹/L olanlarda 5. Günde, WBC ≥10 × 10⁹/L olanlarda ise 1. günde uygulanmıştır.

b.2. Yüksek Riskli APL — İndüksiyon tedavisi

Yüksek riskli APL’de ATRA tedavisine derhal başlanmalı ve indüksiyon sırasında etkili sitoredüksiyon sağlanmalıdır. Güncel tedavi seçenekleri, ATRA + ATO’ya sınırlı doz antrasiklin veya GO eklenmesine dayanan protokoller ile ATRA + antrasiklin temelli kemoterapi protokolleridir.

a-1) ATRA + ATO + idarubisin (APOLLO Protokolü)

- ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda oral olarak 1. günden hematolojik tam remisyona kadar, en fazla 60 gün uygulanır.
- ATO 0,15 mg/kg/gün IV, protokole göre 5. günden hematolojik tam remisyona kadar, en fazla 60 gün uygulanır.
- İdarubisin 12 mg/m² IV, 1. ve 3. günlerde uygulanır.
- İndüksiyonu dört siklus ATRA + ATO konsolidasyonu izler; rutin idame uygulanmaz.

a-2) ATRA + ATO + idarubisin (APLM4 protokolü)

- ATRA 45 mg/m²/gün PO, ikiye bölünmüş dozda, 1–36. Günlerde uygulanır.
- İdarubisin IV, 2., 4., 6. ve 8. günlerde yaşa göre uyarlanmış dozda uygulanır: ≤60 yaşta 12 mg/m², 61–70 yaşta 9 mg/m² ve >70 yaşta 6 mg/m².
- ATO 0,15 mg/kg/gün IV, 2 saatlik infüzyonla 9–36. Günlerde uygulanır.
- İndüksiyonu iki siklus ATRA + ATO konsolidasyonu verilir.
- Konsolidasyondan sonra ATRA, 6-merkaptopürin ve metotreksattan oluşan iki yıllık idame tedavisi uygulanır.

b: ATRA + ATO + GO

Antrasiklin kullanımının uygun olmadığı veya antrasiklin maruziyetinin azaltılması gerektiği düşünülen hastalarda değerlendirilebilir.

- ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda oral olarak uygulanır.
- ATO 0,15 mg/kg/gün IV olarak hematolojik tam remisyona kadar uygulanır.
- GO, seçilen protokole göre indüksiyonun erken döneminde tek doz 6 veya 9 mg/m² IV, tek doz olarak tedavinin ilk 4 günü içinde uygulanabilir.
- GO kullanılırken uzamış sitopeni, hepatotoksisite ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu riski dikkate alınmalıdır.
- İndüksiyonu ATRA + ATO konsolidasyonu izler: ATO 4 siklus, ATRA ise toplam 7 siklus uygulanır; rutin idame tedavisi verilmez.

Aralıklı ATO şeması

- ATRA 45 mg/m²/gün PO, ikiye bölünmüş dozda, hematolojik tam remisyona kadar veya en fazla 60 gün uygulanır.
- ATO 0,3 mg/kg/gün IV, ilk haftanın 1–5. Günlerinde; ardından 0,25 mg/kg IV, 2–8. Haftalarda haftada iki kez uygulanır.
- GO 6 veya 9 mg/m² IV tek doz olarak 1., 2., 3. veya 4. günlerden birinde uygulanabilir.
- İndüksiyon, aynı aralıklı ATRA + ATO yaklaşımının kullanıldığı dört konsolidasyon siklusu izler.

c) ATRA + antrasiklin temelli kemoterapi

ATO'ya erişilemediği veya ATO'nun kontrendike olduğu hastalarda kabul edilen tedavi seçeneğidir.

ATRA + İdarubicin (AIDA protokolü)

- ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda oral olarak hematolojik tam remisyona kadar uygulanır.
- İdarubisin 12 mg/m²/gün IV, 2., 4., 6. ve 8. günlerde uygulanır.
- Yetmiş yaşın üzerindeki hastalarda 8. gün idarubisin dozu uygulanmaz; idarubisin 2., 4. ve 6. günlerde verilir.
- İdarubisin dozu kardiyak ve diğer organ fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır.

ATRA + 4 doz daunorubisin + sitarabin:

- ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda oral olarak uygulanır.
- Daunorubisin 50 mg/m²/gün IV, 3.–6. günlerde;

- Sitarabin 200 mg/m²/gün sürekli IV infüzyonla, 3.–9. Günlerde uygulanır.

ATRA + 3 doz daunorubisin + sitarabin:

- ATRA 45 mg/m²/gün, ikiye bölünmüş dozda oral olarak uygulanır.
- Daunorubisin 60 mg/m²/gün IV, 3.–5. günlerde;
- Sitarabin 200 mg/m²/gün sürekli IV infüzyonla, 3.–9. Günlerde uygulanır.

d) ATRA + GO

ATRA + GO, yüksek riskli APL’de standart veya rutin bir indüksiyon seçeneği değildir. Ancak uzamış QTcF nedeniyle ATO’nun kontrendike olduğu hastalarda tedavi seçeneklerinden biri olabilir.

ATO’nun bulunmadığı veya kontrendike olduğu ve aynı zamanda antrasiklin kullanımının uygun olmadığı istisnai hastalarda, sınırlı tarihsel verilere dayanarak deneyimli merkezlerde bireyselleştirilmiş bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

ATRA 45 mg/m²/gün PO, ikiye bölünmüş dozda, hematolojik tam remisyona kadar; GO ise 9 mg/m² IV, 1. günde tek doz uygulanmıştır.

Hem ATO’nun hem de antrasiklinlerin kullanılmadığı istisnai hastalarda, sınırlı tarihsel verilere dayanarak deneyimli merkezlerde bireyselleştirilmiş bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Düşük EF: Antrasiklinden kaçınmak amacıyla ATRA + ATO + GO’nun günlük veya aralıklı ATO şemaları tercih edilebilir.

Uzamış QTcF: ATRA + GO, ATRA + daunorubisin + sitarabin veya kardiyak fonksiyon uygun olduğunda ATRA + idarubisin kullanılabilir.

APL İndüksiyon — Doz ve Uygulama

Risk Grubu	Rejim	ATRA / ATO / KT veya Diğer
Düşük Risk	ATRA + ATO	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO, remisyona kadar (≤60 gün) ATO 0,15 mg/kg/gün IV; remisyona kadar
Düşük Risk	ATRA + İdarubisin	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO İdarubisin 12 mg/m ² IV, 2-4-6-8. günler
Düşük Risk	ATRA + GO	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO GO 6–9 mg/m ² IV, 5. gün (ATO/Ant. kontrendike ise)
Yüksek Risk	ATRA + Antrasiklin + ARA-C	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO Daunorubisin 50 mg/m ² (3–6. gün, 4 gün) + ARA-C 200 mg/m ² (3–9. gün, 7 gün); alternatif DNR 60 mg/m ² (3 gün)
Yüksek Risk	ATRA + Antrasiklin	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO İdarubisin 12 mg/m ² IV, 2-4-6-8. günler
Yüksek Risk	ATRA + ATO ± GO	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO ATO 0,15 mg/kg/gün IV ± GO 9 mg/m ² IV, 1. gün; hiperlökostaz için sitoredüktif ekle
Yüksek Risk	ATRA + GO	45 mg/m ² /gün, ikiye bölünmüş PO GO 9 mg/m ² IV, 1. gün (ATO/Ant. kontrendike ise)

b.3. MSS Profilaksisi

- MSS tutulumu ve relapsı düşük riskli APL’de oldukça nadirdir; risk, tanıdaki lökosit sayısı $\geq 10 \times 10^9/L$ olanlarda ve özellikle MSS kanaması gelişen hastalarda artar.
- ATO’nun MSS’ye geçebilmesi, ATO döneminde MSS relapsının çok seyrek görülmesi, intratekal profilaksinin yararını gösteren yeterli kanıt bulunmaması ve lomber ponksiyonun kanama riski taşıması nedeniyle rutin MSS değerlendirmesi ve profilaksisi önerilmez.
- MSS profilaksisi; başta MSS kanaması olmak üzere, seçilmiş yüksek riskli veya retinal/paraspinal kanaması bulunan hastalarda düşünülebilir. Lomber ponksiyon yalnızca hematolojik remisyon sağlandıktan ve koagülopati tamamen düzelttikten sonra yapılmalıdır.
- Uygulama şeması kullanılan protokole göre belirlenmelidir. Pediatrik COG AAML1331 protokolünde metotreksat, sitarabin ve hidrokortizondan oluşan yaşa göre dozlandırılmış üçlü intratekal tedavi, indüksiyon sonunda başlanarak konsolidasyon süresince 4 haftada bir, toplam 6 doz uygulanmıştır.
- Tanıda MSS tutulumu saptanması profilaksi değil, aktif MSS hastalığının tedavisi olarak ele alınmalıdır.

b.4. İndüksiyon Sonrası Yanıt ve Moleküler Değerlendirme

APL’de temel tedavi hedefi, konsolidasyon sonunda PML::RARA negatifliğiyle tanımlanan moleküler tam yanıtın elde edilmesidir. İndüksiyon sonunda rutin moleküler değerlendirme önerilmez ve erken transkript kinetiği, klinik çalışmalar dışında, tedaviyi yönlendirmemelidir. Kemik iliği değerlendirmesi protokole bağlı olarak yaklaşık 28. Günde veya hematolojik

iyileşme sonrasında yapılabilir; biyopsi yalnızca aspirasyonun yetersiz kaldığı durumlarda düşünülmelidir.

İlk 40–50 gün içinde saptanan olgunlaşmakta olan promiyelositler veya PML::RARA pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmemelidir. ATRA ve/veya ATO, morfolojik tam yanıt sağlanıncaya kadar, indüksiyonda en fazla 60 gün sürdürülmeli ve ardından konsolidasyona geçilmelidir.

c. APL'de Konsolidasyon Tedavisi

c.1. Düşük Riskli APL'de ATRA + ATO ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon

Günlük ATO şeması :

Konsolidasyonda toplam dört ATO ve yedi ATRA siklus uygulanır; tedavi takvimi 28 haftada tamamlanır.

ATO 0,15 mg/kg/gün IV, haftada 5 gün, ardışık 4 hafta boyunca uygulanır. Her dört haftalık ATO uygulaması, dört haftalık tedavisiz bir dönem izler; toplam 4 siklus uygulanır.

ATRA 45 mg/m²/gün PO, ikiye bölünmüş dozda, iki hafta tedavi ve iki hafta ara düzeninde toplam yedi siklus uygulanır.

Aralıklı ATO şeması:

İlk üç konsolidasyon siklusu 56 gündür. ATRA 45 mg/m²/gün PO, ikiye bölünmüş dozda, 1–14. ve 29–42. Günlerde uygulanır.

ATO 0,3 mg/kg/gün IV, ilk haftanın 1–5. Günlerinde; ardından 0,25 mg/kg IV, 2–4. Haftada iki kez uygulanır.

Dördüncü konsolidasyon siklusu 28 gündür. ATRA 45 mg/m²/gün, 1–14. Günlerde; ATO 0,3 mg/kg/gün, ilk haftanın 1–5. günlerinde ve ardından 0,25 mg/kg, 2–4. Haftada iki kez uygulanır.

c.2. Düşük Riskli APL'de ATRA + İdarubisin ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon

Protokol	Tedavi detayı
1. kür	ATRA 45 mg/m ² /gün × 15 gün + İdarubisin 5 mg/m ² /gün × 4 gün
2. kür	ATRA 45 mg/m ² /gün × 15 gün + Mitoksantron 10 mg/m ² /gün × 3 gün
3. kür	ATRA 45 mg/m ² /gün × 15 gün + İdarubisin 12 mg/m ² /gün × 1 gün

c.3.1 Düşük Riskli APL’de ATRA + Daunorubisin + ARA-C ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon (C9710)

Protokol	Tedavi detayı
İndüksiyon	ATRA 45 mg/m ² /gün + daunorubisin 50 mg/m ² /gün, 3–6. günler + Ara-C 200 mg/m ² /gün sürekli IV infüzyon, 3–9. günler
Konsolidasyon 1	ATO 0,15 mg/kg/gün IV, haftada beş gün × 5 hafta; yedi haftada bir, toplam iki siklus
Konsolidasyon 2	ATRA 45 mg/m ² /gün × 7 gün + Daunorubisin 50 mg/m ² /gün × 3 gün — 2 kür

c.3.2 Düşük Riskli APL’de ATRA + Daunorubisin + ARA-C ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon (APL2000)

Protokol	Tedavi detayı
İndüksiyon	ATRA 45 mg/m ² /gün + daunorubisin 60 mg/m ² /gün, 3–5. günler + Ara-C 200 mg/m ² /gün sürekli IV infüzyon, 3–9. günler
Konsolidasyon 1	Daunorubisin 60 mg/m ² /gün × 3 gün + Ara-C 200 mg/m ² /gün sürekli IV infüzyon × 7 gün
Konsolidasyon 2	Daunorubisin 45 mg/m ² /gün × 3 gün + Ara-C: <50 yaşta 2 g/m ² /doz, 12 saatte bir × 5 gün; 50–60 yaşta 1,5 g/m ² /doz, 12 saatte bir × 5 gün; >60 yaşta 1 g/m ² /doz, 12 saatte bir × 4 gün

NOT: APL2000 yüksek risk kolunda ayrıca tarihsel olarak beş doz intratekal tedavi uygulanmıştır.

c.4. Düşük Riskli APL’de ATRA + Gemtuzumab Ozogamisin (GO) ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon

ATRA + GO kombinasyonu ile indüksiyon alan hastalarda konsolidasyon: 7 kür ATRA (45 mg/m²/gün × 2 hafta tedavi — 2 hafta boş döngülerden oluşur) ve CR elde edildikten sonra ayda bir tek doz 9 mg/m² GO — ayda bir 6 veya 9 mg/m², moleküler tam remisyona kadar.

c.5. ATRA + ATO + GO ile İndüksiyon Sonrası Konsolidasyon (Yüksek Riskli APL’de)

Protokol	Tedavi detayı
Standart kol	4 kür ATO 0,15 mg/kg/gün (5 gün/haftada × 4 hafta tedavi — 4 hafta boş döngüleri) + 7 kür ATRA 45 mg/m ² /gün × 2 hafta tedavi — 2 hafta boş döngüleri
Toksosite nedeniyle ATRA/ATO kullanılamıyorsa	4–5 haftada bir tek doz GO 9 mg/m ² /gün — 28 hafta boyunca

c.6. MRD Takibi — Konsolidasyon Sonrası

Konsolidasyonun tamamlanmasından sonra tedavi yanıtı kemik iliğinde morfolojik ve moleküler olarak değerlendirilmelidir. Temel tedavi hedefi, en az 10^{-4} duyarlılığa sahip RT-PCR veya kantitatif RT-PCR yöntemiyle kemik iliğinde PML::RARA negatifliğinin gösterilmesiyle tanımlanan moleküler tam yanıtıdır.

Kemik iliği, periferik kana göre daha duyarlı olduğundan, konsolidasyon sonu değerlendirmede tercih edilen örnektir. Konsolidasyon sonunda PCR negatifliğinin saptanması, otomatik olarak idame tedavisine geçileceği anlamına gelmez; idame kararı uygulanan protokole göre verilmelidir.

Konsolidasyon sonunda PML::RARA pozitifliği saptanırsa:

- Kemik iliği incelemesi, tercihen referans laboratuvarının da katılımıyla, 2 hafta içinde tekrarlanmalıdır.
- İkinci örnekte PCR negatifleşirse, hasta risk grubuna uygun şekilde izlenir.
- Bağımsız iki kemik iliği örneğinde stabil veya artan düzeyde PML::RARA pozitifliğinin gösterilmesi moleküler persistan hastalık olarak kabul edilir ve kurtarma tedavisi geciktirilmeden planlanır.

APL'de İdame Tedavisi ve Özel Durumlar

İdame tedavisi tüm APL hastalarında rutin değildir ve indüksiyon-konsolidasyon protokolüne göre belirlenmelidir.

- Yüksek riskli olmayan APL'de standart ATRA + ATO indüksiyon ve konsolidasyonu sonrasında idame tedavisine gerek yoktur.
- APOLLO protokolüyle ATRA + ATO ve sınırlı doz idarubisin alan yüksek riskli hastalarda da rutin idame uygulanmaz.
- ATRA + kemoterapi protokollerinde idame, yalnızca yararının gösterildiği protokolün bir parçası olarak uygulanmalıdır.
- APLM4 protokolünde iki ATRA + ATO konsolidasyonundan sonra 2 yıllık ATRA + 6-merkaptopürin + metotreksat idamesi bulunmaktadır.

Bu nedenle “ATRA ve/veya ATO alanlarda idame verilmez” veya “ATO dışındaki tüm hastalara idame verilir” şeklindeki genellemeler doğru değildir.

İdame Tedavi Seçenekleri

Protokol	Tedavi detayı
C9710	ATRA 45 mg/m ² /gün PO, iki doza bölünerek, 7 gün; iki haftada bir, toplam 1 yıl. Çalışmada ATRA'ya 6-MP 60 mg/m ² /gün ve metotreksat 20 mg/m ² /hafta eklenmesi ayrıca araştırılmıştır.
AIDA/APL2000	ATRA 45 mg/m ² /gün, genellikle her 3 ayda 15 gün + 6-MP yaklaşık 50–90 mg/m ² /gün + metotreksat 15–20 mg/m ² /hafta; protokole göre toplam 2 yıl.
APML4	Doksan günlük sikluslar hâlinde toplam 2 yıl: ATRA, 6-MP ve haftalık metotreksat; dozlar kan sayımı ve hepatotoksisiteye göre protokole uygun biçimde ayarlanır.
APL0406/APOLLO (ATRA + ATO)	Rutin idame uygulanmaz.

İdame Sırasında MRD Takibi

- Yüksek riskli olmayan ve konsolidasyon sonunda kemik iliği PCR negatifliği sağlanan hastalarda rutin uzun süreli moleküler izlemten vazgeçilebilir.
- Yüksek riskli hastalarda kemik iliği PML::RARA PCR incelemesi, konsolidasyonun tamamlanmasından sonra 3 ayda bir, 3 yıla kadar yapılmalıdır.
- Periferik kan kullanılacaksa, daha düşük duyarlılığı nedeniyle daha sık değerlendirme (4–6 haftada bir) düşünülebilir.
- İzlem sırasında PCR pozitifliği saptanırsa kemik iliği PCR incelemesi 2 hafta içinde tekrarlanmalı ve mümkünse referans laboratuvarında doğrulanmalıdır.
- Ardışık iki bağımsız örnekte stabil veya yükselen PML::RARA pozitifliği moleküler nüks olarak kabul edilir ve preemtif kurtarma tedavisine başlanır.

Gebelerde Tedavi

Tedavi yaklaşımı gebelik trimesterine bağlıdır:

- ATRA — 1. trimesterde kontrendikedir. İkinci ve 3. trimesterde ise tedaviye eklenebilir.
- ATO — güçlü embriyotoksik etkilidir. Gebelikte tüm trimesterlerde kontrendikedir.
- ARA-C — gebeliğin ilk trimesterinde kontrendikedir.
- Antrasiklinler gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde güvenli görünseler de düşük ve erken doğum riskini artırabilmektedir.
- İlk trimesterde APL tanısı konulduğunda gebeliğin sonlandırılması seçeneği hasta ile ayrıntılı olarak görüşülmelidir. Gebeliğin sürdürülmesi tercih edilirse, ATRA ve ATO'dan kaçınılarak, sınırlı klinik deneyim ve uzman görüşüne dayanarak daunorubisin monoterapisi düşünülebilir. Antrasiklin kullanılması gerektiğinde, gebelikte daha fazla deneyim bulunması ve idarubisine göre daha düşük plasental geçiş/fetal toksisite potansiyeli nedeniyle daunorubisin genellikle tercih edilir.

- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde, maternal ve fetal riskler multidisipliner olarak değerlendirilerek ATRA + antrasiklin temelli kemoterapi uygulanabilir.
- Emzirme döneminde de ATO, ATRA ve kemoterapi verilmemelidir.

Yaşlılarda Tedavi

APL olgularının %30'u >60 yaş ve %1–3'ü >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:

- İdarubisin — 61–70 yaş: 9 mg/m²/gün
- İdarubisin — >70 yaş: 6 mg/m²/gün (2, 4, 6 ve 8. günlerde IV)
- ± ATO en çok önerilen kemoterapi protokolüdür.

FLT3 Pozitif APL

FLT3 mutasyonları APL'de görece sık olup farklı serilerde yaklaşık %20–40 oranında bildirilmiştir. FLT3 mutasyonlarının prognoza katkısı tartışmalıdır:

- FLT3-ITD mutasyonu — yüksek WBC, düşük trombosit sayısı ve düşük fibrinojen düzeyi ile ilişkilidir. FLT3-TKD'de ise bu ilişki gösterilememiştir.
- ATRA + ATO içeren tedavilerde EFS, OS veya kümülatif nüks insidansı üzerinde bağımsız olumsuz prognostik etkisi gösterilememiştir.
- ATO'nun FLT3-ITD ile ilişkili olası olumsuz prognostik etkiyi azaltabileceği bildirilmiştir.
- ATRA + kemoterapi çalışmalarında olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunabilmekle birlikte, çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik etkisi tutarlı biçimde gösterilememiştir.
- FLT3 alel oranı APL risk sınıflamasında kullanılmaz.
- FLT3 mutasyonu, günümüzde APL tedavisinin değiştirilmesini veya rutin olarak FLT3 inhibitörünün eklenmesini gerektirmez. Tedavi seçimi tanı, lökosit sayısı ve klinik özelliklere göre yapılmalıdır.

Tedavi İlişkili APL

Tedaviyle ilişkili APL, genel olarak de novo PML::RARA pozitif APL ile aynı ilkeler doğrultusunda tedavi edilir. Bununla birlikte, önceki antrasiklin maruziyeti, kümülatif antrasiklin dozu, kardiyak fonksiyon ve önceki malignitenin durumu tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. Belirgin antrasiklin maruziyeti veya kardiyak risk varlığında ATO temelli ve antrasiklin maruziyetini azaltan protokoller tercih edilebilir.

PML::RARA Dışı Varyant RARA Yeniden Düzenlenmeleri.

PML::RARA dışındaki RARA füzyonlarında ATRA ve ATO duyarlılığı füzyon ortağına göre değişir.

- ATRA'ya duyarlı varyantlarda ATRA, genellikle antrasiklin temelli kemoterapiyle birlikte kullanılmalıdır.
- ZBTB16::RARA (PLZF::RARA) ve STAT5B::RARA ATRA ve ATO'ya çoğunlukla zayıf yanıt veren varyantlardır.
- Bu olgularda AML-benzeri tedavi, klinik çalışma ve uygun hastalarda nakil temelli yaklaşımlar değerlendirilmelidir.
- Nadir varyantların yönetimi sınırlı kanıta dayandığından, deneyimli merkezlerde ve moleküler füzyonun özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir

APL'de Moleküler Persistans, Nüks ve Kurtarma Tedavisi

ATO temelli protokollerle nüks oranı çoğu seride %5–10'un altına düşmüştür; ATRA + kemoterapi çalışmalarında ise %10–20 oranları bildirilmiştir.

Nüks tanımları:

Hematolojik nüks: Tam remisyondan sonra kemik iliğinde $\geq$ %5 anormal promiyelosit/blast saptanması, periferik kanda lösemik hücrelerin yeniden ortaya çıkması veya ekstramedüller hastalık gelişmesidir.

Moleküler nüks: Daha önce moleküler remisyon sağlanmış hastada, bağımsız iki örnekte stabil veya artan PML::RARA transkript düzeyiyle PCR pozitifliğinin yeniden gösterilmesidir.

Moleküler persistan hastalık: Konsolidasyon sonunda iki kemik iliği örneğiyle doğrulanan PML::RARA pozitifliğidir.

Doğrulanmış moleküler nüks hematolojik nüks gelişmeden önce tedavi edilmelidir.

MSS değerlendirmesi

Nüks eden her hastaya aktif koagülopati döneminde rutin lomber ponksiyon yapılması önerilmez.

Nörolojik belirti veya bulgu varsa kraniyal/spinal görüntüleme ve BOS değerlendirmesi yapılmalıdır.

Lomber ponksiyon koagülopati düzeldikten ve güvenli trombosit düzeyi sağlandıktan sonra uygulanmalıdır.

İkinci morfolojik remisyonda, özellikle tanıda hiperlökositoz, önceki MSS kanaması veya başka MSS risk faktörleri bulunan hastalarda intratekal profilaksi düşünülebilir.

Kanıtlanmış MSS nüksünde sistemik kurtarma tedavisine ek olarak intratekal tedavi uygulanmalıdır.

Kurtarma rejiminin seçimi

Önceki birinci sıra tedavi	Nüks durumu	Önerilen yaklaşım
ATRA + antrasiklin; daha önce ATO kullanılmamış	Moleküler veya hematolojik nüks	ATO 0,15 mg/kg/gün IV $\pm$ ATRA 45 mg/m ² /gün; gerekli hastalarda GO eklenebilir. Tedavi moleküler remisyona kadar sürdürülür.
ATRA + ATO	Erken nüks veya ATO refrakterliği	ATRA + antrasiklin temelli kemoterapi; uygun hastalarda GO eklenebilir.
ATO içeren tedavi	Geç nüks	ATO $\pm$ ATRA ile yeniden tedavi değerlendirilebilir. Mevcut NCCN bazı algoritmalarda ≥ 6 ayı yeniden ATO kullanımı için operasyonel sınır olarak kullanırken, mevcut ELN özellikle çok geç nükslerde, örneğin CR1 >2 yıl, önceki rejimin yeniden kullanılabileceğini belirtmektedir.
Herhangi bir protokol	Doğrulanmış moleküler nüks	Hematolojik nüks beklenmeden yukarıdaki çapraz geçiş ilkelerine göre preemtif tedavi başlanır.

Not: NCCN'de, ATO içeren tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 6 ay içinde gelişen nüks "erken" nüks, ≥ 6 ay sonra gelişen nüks ise "geç" nüks olarak operasyonel biçimde tanımlanmaktadır. Bu sınır esas olarak ATO ile yeniden tedavi kararında kullanılır. ELN ise önceki rejimin yeniden kullanılabileceği çok geç nüks için örnek olarak CR1 süresinin >2 yıl olmasını belirtmektedir

g. APL'de Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN)

Remisyon sağlandıktan sonra kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisi uzun vadede en iyi yanıt oranına sahiptir. Nakil kararı hastanın MRD durumu, önceki tedavisi, remisyon süresi, MSS tutulumu, yaşı ve komorbiditelerine göre verilmelidir.

Otolog HKHN

İkinci tam remisyonunda kemik iliği PML::RARA PCR negatifliği sağlanan ve nakile uygun hastalarda otolog HKHN genellikle tercih edilen nakil yaklaşımıdır.

Toplanan otolog hücre ürününün de PML::RARA negatif olması tercih edilir.

Tam ATO + ATRA kurtarma ve konsolidasyon sonrasında moleküler remisyon elde eden, MSS hastalığı bulunmayan seçilmiş hastalarda nakilsiz yaklaşım değerlendirilebilir; buna karşılık erken nüks, persistan PCR pozitifliği, MSS/ekstramedüller nüks veya tekrarlayan nükste nakilsiz yaklaşım uygun değildir: bu karar bireyselleştirilmelidir.

Nakil için uygun olmayan adaylar ise 5-6 siklus ATO içeren konsolidasyon tedavisi sürdürülebilir.

Allojenik HKHN

- İkinci moleküler remisyonun sağlanamadığı, persistan MRD saptanan, kurtarma tedavisine dirençli veya birden fazla nüks geçiren nakle uygun hastalarda allojenik HKHN önerilir.
- Allojenik nakil yalnızca tam uyumlu kardeş vericinin bulunmasına bağlı değildir; uygun akraba dışı, haploidentik veya diğer alternatif vericiler de değerlendirilebilir.
- Mümkünse nakil öncesinde ek kurtarma tedavisiyle MRD düzeyinin azaltılması hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Yılmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2021;11:123.
2. 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;133:1630–1643.
3. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, Christ TN, Curran E, Godley LA, Liu H, Thirman MJ, Odenike T, Stock W, Larson RA. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *J Oncol Pract* 2018;14:649–658.
4. Nair R, Radhakrishnan VS. How I Treat Acute Promyelocytic Leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2021;42:286–292.
5. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019;187:157–162.
6. Reyhanoglu G, Hughes B, King KE, Cambridge R. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Cureus* 2020;12:e12042.
7. Tang FF, Lu SY, Zhao XS, Qin YZ, Liu XH, Jia JS, Wang J, Gong LZ, Jiang Q, Zhao T, Shi HX, Chang YJ, Huang XJ, Jiang H. 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. *Br J Haematol* 2021;195:722–730.
8. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, Tetters JM, Bachas C, Baer C, Béné MC, Bücklein V, Czyz A, Denys B, Dillon R, Feuring-Buske M, Guzman ML, Haferlach T, Han L, Herzig JK, Jorgensen JL, Kern W, Konopleva MY, Lacombe F, Libura M, Majchrzak A, Maurillo L, Ofran Y, Philippe J, Plesa A, Preudhomme C, Ravandi F, Roumier C, Subklewe M, Thol F, van de Loosdrecht AA, van der Reijden BA, Venditti A, Wierzbowska A, Valk PJM, Wood BL, Walter RB, Thiede C, Döhner K, Roboz GJ, Cloos J. 2021 Update Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: European LeukemiaNet Working Party Consensus Document. *Blood* 2021;138:2753–2767.
9. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:697–712.
10. Sanz MA, Barragan E. History of Acute Promyelocytic Leukemia. *Clin Hematol Int* 2021;3:142.
11. Klepin HD, Neuendorff NR, Larson RA, Hamaker ME, Breccia M, Montesinos P, Cordoba R. Treatment of acute promyelocytic leukemia in older patients: recommendations of an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *J Geriatr Oncol* 2020;11:1199–1209.
12. Santolaria A, Perales A, Montesinos P, Sanz MA. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2020;12:968.
13. Park J, Jurcic JG, Rosenblat T, Tallman MS. Emerging new approaches for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2011;2:335–352.
14. Hamza H, Taiga N. Role of hematopoietic cell transplantation in relapsed acute promyelocytic leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Clin Transplant* 2020;34:e14009.
15. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared to retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):605–612.
16. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): long-term results. *Br J Haematol* 2022;196:1002–1012.

17. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey EH, Borthakur G, Kadia TM, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide without chemotherapy. *Cancer* 2022;128:3144–3155.
18. Chen MC, Lin CW, Yang CT, Cai Z, Kantarjian H, Andreoli C, et al. Post-induction PML/RARA transcript as a prognostic marker in APL treated with ATRA plus ATO.
19. Kutny, M. A., Alonzo, T. A., Abla, O., Rajpurkar, M., Gerbing, R. B., Wang, Y. C., ... & Gregory Jr, J. (2022). 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 oncology*, 8(1), 79-87.
20. Powell, B. L., Moser, B., Stock, W., Gallagher, R. E., Willman, C. L., Stone, R. M., ... & Larson, R. A. (2010). Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(19), 3751-3757.
21. Ades, L., Sanz, M. A., Chevret, S., Montesinos, P., Chevallier, P., Raffoux, E., ... & Fenaux, P. (2008). Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(3), 1078-1084.
22. National Comprehensive Cancer Network. (2026). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®):Acute Myeloid Leukemia (Version 5.2026). Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive CancerNetwork.RetrievedAugust1,2026,fromhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml
23. Cicconi, L., Divona, M., Ciardi, C., Ottone, T., Ferrantini, A., Lavorgna, S., ... & Lo-Coco, F. (2016). PML–RAR α kinetics and impact of FLT3–ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia*, 30(10), 1987-1992
24. Poiré, X., Moser, B. K., Gallagher, R. E., Laumann, K., Bloomfield, C. D., Powell, B. L., ... & Stock, W. (2014). Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of FLT3 mutations and complex karyotype. *Leukemia & lymphoma*, 55(7), 1523-1532.

b. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm (BPDHN)

Giriş

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm (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 (DSÖ) hematopoietik tümörler sınıflandırmasındaki varlığı tanımlamak için seçilmiştir.

DSÖ Hematolenfoid Tümörler Sınıflaması'nın 5. baskısında (2022) BPDHN, histiyositik/dendritik hücre neoplazmları içinde yer alan "plazmasitoid dendritik hücre neoplazmları" başlığı altına alınmıştır. Aynı başlık altında ikinci bir antite olarak, myeloid neoplazm ile ilişkili matür plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonu (pDC-AMN) tanımlanmıştır. Uluslararası Uzlaşım Sınıflaması'nda (ICC 2022) da BPDHN bağımsız bir antite olarak korunmuştur (1,2). Burada BPDHN'nin epidemiyolojisi, klinik belirtileri, tanısı ve yönetimi sunulacaktır.

i. Epidemiyoloji

BPDHN, primer kutanöz lenfomaların yüzde 0,7'sini temsil eder ve tüm hematolojik malignitelerin yüzde 1'inden azını oluşturur (3,4). Hastaların çoğu yaşlı yetişkinlerdir ve tanı anındaki medyan yaş 65–70'tir. Erkek-kadın oranı yaklaşık 2,5/1'dir. Olguların yaklaşık yüzde 10–20'sinde eş zamanlı ya da öncesinde bir myeloid neoplazm (kronik miyelomonositik lösemi, miyelodisplastik sendrom, akut myeloid lösemi) bulunur; bu birliktelik çoğunlukla ortak bir klonal hematopoez zemininden, özellikle TET2 mutasyonundan kaynaklanır (5,9).

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.

Tanı anında merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, nörolojik bulgu olmaksızın da sık görülür; tarama yapılan serilerde okült MSS tutulumu yüzde 10–69 arasında bildirilmiştir (10). Bu nedenle MSS değerlendirmesi tanısal işlemlerin bir parçası olmalıdır.

iii. Tanı

Deri biyopsisinin histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmesi tanı koymada en önemli laboratuvar aracıdır. BPDHN'li hastaların az bir kısmında deri lezyonları olmaksızın periferde blastlar saptanabilir. İmmünohistokimya ve akım sitometrisi birbirinin yerine değil, birbirini tamamlayacak şekilde kullanılmalıdır.

- **Deri biyopsisi:** Tümör hücreleri genellikle monomorfik, az diferansiye, ince kromatin yapılı, 1–3 nükleol içeren orta büyüklükte blastlardır (3,4,6). Epidermisi tutmayan (Grenz zonu korunmuş) diffüz dermal infiltrasyon tipiktir; anjiyosentrisite ve nekroz genellikle bulunmaz.
- **Periferik kan ve kemik iliği:** Periferik kanda en sık görülen bulgular trombositopeni, anemi ve nötropenidir. Kemik iliği tutulumu hastaların yaklaşık yüzde 75–80'inde mevcuttur ve diffüz tutulum şeklindedir.
- **İmmünohistokimya:** Tümör hücreleri CD4 ve CD56'yı eksprese eder. BPDHN'nin kesin teşhisini koymak için CD123 ile birlikte diğer plazmasitoid dendritik hücre belirteçlerinden (TCF4, TCL1A, BDCA-2/CD303, BDCA-4/CD304; bazı merkezlerde ek olarak SPIB) en az birinin ekspresyonunun gösterilmesi de gerekir. TCF4 ile CD123'ün birlikte (çift) boyanması yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar (7). CD34 ekspresyonu mevcut değildir ve BPDHN'de Epstein-Barr virüsü kodlanmış RNA (EBER) saptanmamıştır. CD56'yı eksprese etmeyen nadir olgular bildirilmiştir; bu olgularda tümör hücreleri CD4, CD123 ve TCL1A'yı eksprese ederse BPDHN

tanısı konulabilir. Olguların yaklaşık yüzde 86'sında CD33, yüzde 30–40'ında ise TdT (genellikle hücrelerin yarısından azında) pozitif bulunur; bu aberran ekspresyonlar tanıyı dışlamaz.

DSÖ 2022'ye göre BPDHN'nin immünofenotipik tanı kriterleri (1)
Beklenen pozitif ekspresyonlar
CD123*
TCF4*
TCL1A*
CD303 (BDCA-2)*
CD304 (BDCA-4)*
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:** Olguların çoğunda genetik anormallik vardır, ancak tipik veya tanısal sitogenetik değişiklik yoktur. Hastaların yüzde 50–66'sında anormal karyotip bildirilmiştir; en sık del(5q), del(6q), del(9p) (CDKN2A/B kaybı), del(12p), del(13q), del(15q) ve 7p kaybı görülür. Ayrıca RB1, CDKN1B, LATS2 ve IKZF1'de aberrasyonlar bildirilmiştir (8). MYC yeniden düzenlenmeleri olguların yaklaşık yüzde 10–15'inde saptanır. Mutasyon profili myeloid neoplazmlarla örtüşür; en sık TET2 (yüzde 21–70), ASXL1 (yüzde 28–46), NRAS/KRAS, SRSF2, ZRSR2 ve TP53 mutasyonları bildirilmiştir. Trunkan TET2 mutasyonları kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (9). Tanı anında konvansiyonel karyotipleme ile birlikte myeloid odaklı yeni nesil dizileme paneli çalışılması önerilir.

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.

Önemli bir nokta, Kikuchi hastalığı gibi bazı reaktif durumlarda ve kronik miyelomonositik lösemi gibi miyeloid malignitelerde görülen olgun plazmasitoid dendritik hücre birikimlerinin CD56 negatif olması ve bu özellikleriyle BPDHN'den ayrılmasıdır. DSÖ 2022 sınıflamasında bu tablo, myeloid neoplazm ile ilişkili matür plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonu (pDC-AMN) adıyla ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. pDC-AMN'de hücreler matürdür (blastik değildir), proliferasyon indeksi düşüktür, CD56 ile birlikte CD34 ve TdT de negatiftir; tablo

sıklıkla kronik miyelomonositik lösemi veya AML zemininde ve RUNX1 mutasyonu ile birlikte görülür. Tedavi altta yatan myeloid neoplazma yönelik olduğundan, bu ayrımın tedaviye başlanmadan önce yapılması gerekir (1).

v. Erişkinlerin tedavisi

BPDHN'li erişkinlerin remisyon indüksiyon tedavisi için, tagraksofusp (CD123'e yönelik sitotoksin) öneriyoruz. Bu öneri, yüksek yanıt oranlarına ve tagraksofusp ile kabul edilebilir toksisiteye dayanmaktadır. Buna karşılık, ALL, non-Hodgkin lenfoma (NHL) veya AML için kullanılan rejimler, daha düşük yanıt oranları, daha fazla toksisite ve kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Tagraksofusp'un bulunmadığı ve ulaşılamadığı durumda, ALL/lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejim ile tedavi kabul edilebilir.

Tedavi almamış 65 erişkin hastayı içeren prospektif çalışmada tagraksofusp ile genel yanıt oranı yüzde 75, tam yanıt/klinik tam yanıt oranı yüzde 57, medyan yanıt süresi 24,9 ay ve medyan genel sağkalım 15,8 ay bulunmuş; yanıt elde eden hastaların yaklaşık yarısı allojeneik HKHN'ye köprülenmiştir (11,12). Etkinlik komorbidite düzeyinden bağımsız olarak gösterildiğinden, tagraksofusp nakil adayı olsun ya da olmasın tüm uygun hastalarda ilk basamakta kullanılabilir (13).

Tagraksofusp, 12 mcg/kg dozunda, 21 günde bir tekrarlanan siklusun 1.–5. günlerinde intravenöz olarak uygulanır. İnfüzyondan önce premedikasyon yapılmalı ve ilk kür yatarak uygulanmalıdır. Tipik olarak hipoalbuminemi, ödem, kilo alımı ve hipotansiyon ile seyreden kapiller kaçak sendromu, yaşamı tehdit edici yan etki olabilir; hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde ve çoğunlukla ilk siklusta görülür. Bu nedenle tedaviye başlamadan ve her dozdan önce serum albümin düzeyi $\geq 3,2$ g/dL olmalı; tedavi boyunca albümin, vücut ağırlığı, kan basıncı, ödem ve karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir.

CD123'e yönelik ikinci bir ajan olan pivekimab sunirin (CD123'e yönelik antikor-ilaç konjugatı), Mayıs 2026'da erişkin BPDHN tedavisi için onaylanmıştır. Üç haftada bir 0,045 mg/kg dozunda intravenöz uygulanır. Tedavi almamış hastalarda tam yanıt/klinik tam yanıt oranı yüzde 70, relaps/refrakter hastalıkta ise yüzde 16 olarak bildirilmiştir (14,15). Hepatotoksisite ve hepatik venooklüzif hastalık açısından uyarı taşıdığından karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Tagraksofusp'a ulaşılamayan, bu tedaviyi tolere edemeyen veya kapiller kaçak sendromu riski nedeniyle uygun olmayan hastalarda seçenek oluşturur.

BPDHN'de MSS tutulumu yaygın olduğundan, tüm erişkinlere MSS profilaksisi yapılmalıdır. Tanı anında ve relapsta, nörolojik bulgu bulunmasa dahi tarama amaçlı lomber ponksiyon yapılmalı; beyin-omurilik sıvısı yalnızca sitolojik olarak değil, akım sitometrisi ile de değerlendirilmelidir (10). Tagraksofusp ve pivekimab sunirin MSS'ye geçmediğinden, bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda intratekal profilaksi ihmal edilmemelidir.

BPDHN'li erişkinler için, tek başına gözlem yerine ilk remisyonda allojeneik HKHN öneriyoruz; remisyon sonrası ek tedavi almayan çoğu erişkin ilk yıl içinde nükseder. Kayıt verilerinde ilk tam remisyonda yapılan allojeneik nakil ile 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık yüzde 50 bildirilmiş; ilk remisyon dışında yapılan nakil ve ileri yaş kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (16,18). Miyeloablatif — tercihen total vücut ışınlaması temelli — allojeneik HKHN'yi tercih ediyoruz (17). Miyeloablatif HKHN için aday olmayan hastalar, azaltılmış yoğunlukta koşullandırma veya otolog transplantasyon için düşünülebilir.

Tagraksofusp ve pivekimab sunirine ulaşılamayan ya da bu tedavilere uygun olmayan fragil hastalarda venetoklaks, tek başına veya hipometilleyici ajanla birlikte bir seçenek olabilir (20). Ancak gerçek yaşam verilerinde bu yaklaşımla elde edilen sağkalım, tagraksofusp ile elde edilene göre belirgin şekilde daha kısadır.

vi. Çocukların tedavisi

Çocuklarda sonuçlar erişkinlerden daha iyidir; yüksek riskli ALL benzeri rejimlerle olaysız sağkalım yaklaşık yüzde 64, genel sağkalım ise yaklaşık yüzde 72 bildirilmiştir (19). BPDHN'li çocuklar için, ilk remisyonda allojeneik HKHN

yerine remisyon indüksiyon tedavisini ve ardından gözlem öneriyoruz. ≥ 2 ile ≤ 18 yaş arası çocuklar için tagraksofusp veya ALL/lenfoblastik lenfoma benzeri rejim kabul edilebilir; AML benzeri rejimlerde yanıtızlık ve erken relaps oranları yüksek olduğundan bu rejimler önerilmez. < 2 yaşındaki çocuklar için ALL/lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejimle tedavi öneriyoruz. Yüksek riskli özellikler taşıyan, indüksiyona yetersiz yanıt veren veya relaps/refrakter seyreden çocuklarda allojeneik HKHN önerilir. Tüm çocuklara MSS profilaksisi uygulanmalıdır.

vii. Relaps/refrakter hastalık

İdeal yaklaşım, mevcutsa bir klinik araştırmaya katılımdır. Daha önce ALL/lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejimle tedavi edilen hastalar için, tagraksofusp veya pivekimab sunirin ile kurtarma tedavisini ve yanıt elde edilmesi hâlinde bunun ardından allojeneik HKHN'yi öneriyoruz. Daha önce tagraksofusp ile tedavi edilen hastalar için pivekimab sunirin, ALL/lenfoblastik lenfoma benzeri bir rejim veya yeniden tagraksofusp ile tedavi ve ardından allojeneik HKHN kabul edilebilir seçeneklerdir (14,22). Ayrıca relaps/refrakter hastalık durumunda venetoklaks (tek başına veya hipometilleyici ajanla birlikte), bendamustin veya CHOP protokolünün kullanımı da bildirilmiştir. CD123'e yönelik CAR-T hücre tedavileri ve CD3×CD123 bispesifik antikorlar araştırma aşamasındadır ve klinik çalışma kapsamında uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Khoury JD, Solary E, Abla 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. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias. *Blood* 2022;140:1200-1228.
3. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasm): a review. *Am J Clin Pathol* 2005;123:662-675.
4. 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.
5. 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.
6. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br J Haematol* 2009;145:624-636.
7. Sukswai N, Aung PP, Yin CC, et al. Dual expression of TCF4 and CD123 is highly sensitive and specific for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2019;43:1429-1437.
8. 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.
9. Künstner A, Schwarting J, Witte HM, et al. Integrative molecular profiling identifies two molecularly and clinically distinct subtypes of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Cancer J* 2022;12:101.
10. Martín-Martín L, Almeida J, Pomares H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget* 2016;7:10174-10181.
11. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637.
12. Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, et al. Long-term benefits of tagraxofusp for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *J Clin Oncol* 2022;40:3032-3036.
13. Pemmaraju N, Herling M, Sweet KL, et al. First-line tagraxofusp leads to durable responses and prolonged survival in adults with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm regardless of fitness level. *Haematologica* 2026;111:2508-2513.
14. Pemmaraju N, Daver N, Sweet KL, et al. Pivekimab sunirine in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (CADENZA). *J Clin Oncol* 2025. doi:10.1200/JCO-25-02083.
15. U.S. Food and Drug Administration. DECNUPAZ (pivekimab sunirine-pvzy) ürün bilgisi ve onay duyurusu, 27 Mayıs 2026.

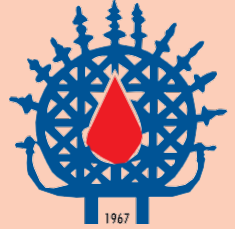
16. Murthy HS, Kharfan-Dabaja MA, Auletta JJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a CIBMTR analysis. *Blood Adv* 2023;7:7007-7016.
17. Bruch PM, Dietrich S, Finel H, et al. Retrospective analysis of hematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: conditioning intensity matters. *Leukemia* 2023;37:465-472.
18. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the EBMT. *Blood* 2013;121:440-446.
19. Cuglievan B, Connors J, He J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. *Leukemia* 2023;37:1767-1778.
20. Montero J, Stephansky J, Cai T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is dependent on BCL2 and sensitive to venetoclax. *Cancer Discov* 2017;7:156-164.
21. Shimony S, Luskin MR, Gangat N, LeBoeuf NR, Feraco AM, Lane AA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): 2025 update on diagnosis, pathophysiology, risk assessment, and management. *Am J Hematol* 2025;100:1408-1422.
22. Kharfan-Dabaja MA, Lane AA, Pemmaraju N. How I treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 2025;145:567-576.

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2026

AKUT LÖSEMİLER

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





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. On yaş altındaki çocuklarda akut lösemilerin %10'undan azını AML oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidans 100.000'de 3-5 olgu olarak bildirilmektedir. Ortalama tanı yaşı 67'dir ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır.

AML kimyasallar (benzen), iyonize radyasyon, tütün, kemoterapi (alkilleyici ve topoizomeras II inhibitörleri), retrovirüs maruziyeti gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda ise AML gelişmeden önce myelodisplastik sendrom, myeloproliferatif kanserler, 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 myeloid malignitelerle ilişkili mutasyonlar içerir.

Nadiren tümör süpresör gen kaybı veya mutasyonu 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 olgusu 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.



Amerika’da her yıl 2.500-3.500 çocuk ALL tanısı almaktadır ve insidans ortalama 3,4/100.000’dir. 2000-2016 yılları arasında lösemi insidansında yıllık ortalama %1’lik artış olduğu gösterilmiştir. 1975 yılında insidans milyonda 25 olgu iken, 2015 yılında milyonda 41 olgu 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 malinedir ve ilk 1 yaşta pik yapar.

Lösemilerinde tek bir neden yoktur, birçoğunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği gereklidir. Sitogenetik, moleküler çalışmaların artmasıyla lösemisinin tek bir homojen hastalık olmadığı, lösemi alt gruplarının karakteristik özelliklerinin ve potansiyel farklı etiyolojilerinin 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. İnfant MLL pozitif ALL’de antenatal genetik değişikliğin gelişmesi lösemi oluşumu için yeterli iken, diğer tüm ALL ve AML olgularında postnatal kazanılmış genetik değişiklikler gereklidir. Birçok çevresel faktör lösemi gelişiminde suçlanmıştır. Ancak sadece iyonize radyasyon, benzen ve sitotoksik ajanların (alkilleyici ve topoizomera II inhibitörleri) lösemi özellikle AML etiyolojisindeki rolü doğrulanmıştır.

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, Li Fraumeni sendromu, Nörofibromatozis, Fankoni aplastik anemisi, Bloom sendromu gibi DNA tamir defektleri, Kostman Sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, diskeratozis konjenita ve Schwachman-Diamond sendromu gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları lösemi yatkınlığı olan



genetik sendromlardır. Down sendromlu çocuklarda özellikle fetal dönemde hematopoez farklılık gösterir. Fetal dönemde karaciğerde megakaryopoez ve eritropoez artmıştır ve B-lenfosit gelişiminde kısmi duraklama mevcuttur. Down sendrom'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. Beş 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'i Down sendrom'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 sonucu gelişen immünolojik uyarının çocuklarda lösemi gelişimine karşı koruyucu olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. 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, Linet MS, Morton LM. 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, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, Chambert K, Mick E, Neale BM, Fromer M, Purcell SM, Svantesson O, Landén M, Höglund M, Lehmann S, Gabriel SB, Moran JL, Lander ES, Sullivan PF, Sklar P, Grönberg H, Hultman CM, McCarroll SA. 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, Manning A, Grauman PV, Mar BG, Lindsley RC, Mermel CH, Burt N, Chavez A, Higgins JM, Moltchanov V, Kuo FC, Kluk MJ, Henderson B, Kinnunen L, Koistinen HA, Ladenvall C, Getz G, Correa A, Banahan BF, Gabriel S, Kathiresan S, Stringham HM, McCarthy MI, Boehnke M, Tuomilehto J, Haiman C, Groop L, Atzmon G, Wilson JG, Neuberg D, Altshuler D,



- Ebert BL. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371:2488.
6. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, McMichael JF, Schmidt HK, Yellapantula V, Miller CA, Ozenberger BA, Welch JS, Link DC, Walter MJ, Mardis ER, Dpersio JF, Chen F, Wilson RK, Ley TJ, Ding L. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20:1472.
 7. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. 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, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-1748.
 9. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943.
 10. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, Wechsler J, Yang J, Hayes J, Klein RJ, Zhang J, Wei L, Wu G, Rusch M, Nagahawatte P, Ma J, Chen SC, Song G, Cheng J, Meyers P, Bhojwani D, Jhanwar S, Maslak P, Fleisher M, Littman J, Offit L, Rau-Murthy R, Fleischut MH, Corines M, Murali R, Gao X, Manschreck C, Kitzing T, Murty VV, Raimondi S, Kuiper RP, Simons A, Schiffman JD, Onel K, Plon SE, Wheeler D, Ritter D, Ziegler DS, Tucker K, Sutton R, Chenevix-Trench G, Li J, Huntsman DG, Hansford S, Senz J, Walsh T, Lee M, Hahn CN, Roberts K, King MC, Lo SM, Levine RL, Viale A, Socci ND, Nathanson KL, Scott HS, Daly M, Lipkin SM, Lowe SW, Downing JR, Altschuler D, Sandlund JT, Horwitz MS, Mullighan CG, Offit K. 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;3:286-297.



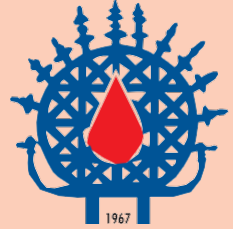
12. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med 2020;10:a034819.
13. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. Cancer Epidemiol 2014;38:479-489.
14. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:83.
15. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. 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 LÖSEMİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2026

AKUT MYELOİD LÖSEMİ

I. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





AKUT MYELOİD 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 derinin lösemik tutulumuna bağlı lökemia cutis veya myeloid sarkom (kloroma) görülebilir. En sık olarak monositik ya da myelomonositik 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, kraniyal 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.

Myeloid sarkom (granülositik sarkom, kloroma, myeloblastom, monositoma): Myeloblastlar, monoblastlar veya megakaryositlerden oluşan bir tümördür. Kan veya kemik iliğinde lösemi kanıtı olmadan ekstramedüller kitle olarak görülebilir ve bu durum lösemik olmayan myeloid sarkom olarak adlandırılır. Myeloid hücrelerin myeloperoksidaz enzimi içermelerine bağlı olarak kesit yüzeyleri yeşil renk verdiği için kloroma adı verilmiştir. En sık deri altı, kemik, orbita, meme ve testiste oluşur. En sık kosta ve orbita kemiklerinin subperiostal bölgesinden başlar ve yumuşak dokulara yayılır. Göz tutulumu, meningeal lösemimin göstergesidir. Yüksek nüks riski ve kısa sağkalım ile birlikte. Genellikle kötü prognostik özellik gösterir ancak bu daha sıklıkla eşlik eden genetik



bozukluklarla ilişkili olabilir. Kromozom 8'deki anormallikler myeloid sarkomlarda en sık görülen sitogenetik bozukluktur.

Sweet sendromu: Olgularının %10'unu AML hastaları oluşturur. Paraneoplastik bir sendromdur. Ateş, nötrofil ve ağırlı eritematöz deri lezyonları ile seyreder. Sıklıkla baş-boyun ve ekstremitelerde görülür. En sık monositik tipte görülür. Ayrıcı tanıda deri lösemisi ve piyoderma gangrenozum düşünülmelidir. Tanı deri biyopsisi ile konur. Tedavide kortikosteroidlere iyi yanıt görülür.

Leukemia cutis: Lösemilerdeki deri infiltrasyonlarına denir. AML'de ALL'ye oranla daha sık izlenir. AML olgularının yaklaşık %10'unda görülür. Deride döküntü veya deride tümöral kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Tanı, biyopside dermiste blast infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur.

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

AML'de tanı koymak için gerekli morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler incelemeler kemik iliği örneğinden yapılmalıdır. Myeloid seriye ait, farklılaşmamış atipik blastlar görülebilir.

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 myeloproliferatif neoplazm tanısı olmayan, karışık fenotipli akut lösemi kriterlerini karşılamayan ve sitotoksik tedavi ardından gelişen AML tanısı olmayan olgularda tanı koymak için; farklılaşma, morfolojik ve immünofenotipik 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
Myeloperoksidaz (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.

¶Non-spesifik 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.

- Myeloid belirteçler: Sitoplazmik myeloperoksidaz (MPO), CD13, CD133. İmmünofenotiplemeye göre myeloid diyebilmek için yüzey belirteçlerinden CD13 ve CD33 pozitifliğinin %20'den fazla olması gerekir. MPO pozitifliğinin sınırı $\geq 3\%$ 'tür. CD117, CD13 ve CD33 myeloid seriye ait gösterilebilen en erken belirteçlerdir. MPO, lizozim ve triptaz myeloid 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'te 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 (<%) 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 myeloid antijen ifade edilir.

◦ **Matürasyon 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 myeloid antijen ifade edilir.



◦ Matürasyon 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 myeloid 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, ≥ 20 monosit ve öncülleri, ≥ 20 olgunlaşan granülositik hücreler görülür. MPO (≥ 3) pozitifdir.

◦ Akut monositik lösemi: Morfolojik olarak ≥ 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 ≥ 80 'ini eritroid hücreler oluşturur. ≥ 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 in 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, CBFβ::MYH11, KMT2A (MLL), MECOM (EV11) 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 aşikar bir şekilde ortaya çıkmıştır. Şuan 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.

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. 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)/<i>PML::RARA</i> • t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> • inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> • t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i> • t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged • t(6;9)(p22.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> • inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> • t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged • t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i> • t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> • -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p)	5-7 gün
Moleküler testler	• <i>FLT3, IDH1, IDH2</i> • <i>NPM1</i> • in-frame bZIP mutated <i>CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i>	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'de takipte kullanılan valide edilmiş belirteçler • NPM1 • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 MKH'de takipte kullanılabilen ancak valide edilmemiş belirteçler • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A • t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • WT1	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. Genetik yatkınlığı kimlerde tarayalım?**

• Biri hematolojik malignite olmak üzere ≥ 2 kanser öyküsü
Hematolojik malignite öyküsüne ek olarak
• İki kuşak akrabası içinde hematolojik malignite olması
• İki kuşak akrabası içinde hematolojik anormallik olması
• Elli 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 tanısı ve tedavi önerilerinden uyarlanmıştır.

Tablo. 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 [$>90\%$], DNJC21, 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 tanısı ve tedavi önerilerinden uyarlanmıştır.

Kaynaklar

1. Redner A, Kessel R. "Acute Myeloid Leukemia", Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7. Baskı. V Elsevier, United Kingdom. 2022;439-459.



2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan J, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross N, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
3. Galere PK, Jiang C, Braylan R. "Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia", *Immunophenotyping Methods and Protocols*. 1. Baskı. Springer, United Kingdom. 2019;281-297.
4. Bain BJ, Béné MC. Morphological and Immunophenotypic Clues to the WHO Categories of Acute Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol* 2019;141:232-244.
5. Gorczyca W. "Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Changes", *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology*". 3. Baskı. Taylor & Francis, New York. 2017;392-412.
6. Berman JN, Look AT. "Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease", *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8. Baskı. Elsevier, United Kingdom. 2015;1555-1613.
7. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, 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 VH, Wells D, Westers TM, Kern W, Béné MC. 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* 2014;28:1793-1798.
8. Padmakumar D, Chandrababha VR, Gopinath P, Vimala Devi ART, Anitha GRJ, Sreelatha MM, Padmakumar A, Sreedharan H. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2021;111:106727.
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;149:418-424.
10. Kishtagari A, Levine RL, Viny AD. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2020;27:49-57.
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140:1345-1377.



12. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. Blood Cancer J 2021;11:41.
13. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, DiNardo CD, Godley LA, Iacobucci I, Jaiswal S, Malcovati L, Vannucchi AM, Patel KP, Arber DA, Arcila ME, Bejar R, Berliner N, Borowitz MJ, Branford S, Brown AL, Cargo CA, Döhner H, Falini B, Garcia-Manero G, Haferlach T, Hellström-Lindberg E, Kim AS, Klco JM, Komrokji RS, Loh ML, Loghavi S, Mullighan CG, Ogawa S, Tefferi A, Papaemmanuil E, Reiter A, Ross DM, Savona MR, Shimamura A, Skoda RC, Sole F, Stone RM, Orazi A, Walter MJ, Wu D, Ebert BL, Cazzola M. 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. AML Tanısı Alan Hastalarda Yapılması Gereken İşlemler

AML Tanısı Konulmuş Olguda Yapılması Gereken İncelemeler

Anamnez ve fizik muayeneye ek olarak AML'de aşağıdaki laboratuvar tetkikleri yapmak gerekir.

Laboratuvar İncelemeleri

- ⇒ Tam kan sayımı, lökosit formülü
- ⇒ Kan gazı
- ⇒ Elektrolitler (Na, K, Ca, P)
- ⇒ Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)
- ⇒ Plazminojen, fibrinojen, D-dimer, FDP
- ⇒ Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, bilirubin, ürik asit, LDH
- ⇒ Enfeksiyon durumu (bakteriyoloji, mikoloji, viroloji): Seroloji: EBV, CMV, HSV, HHV6, PV B19, HIV1/2, HBV, HCV, HAV, VZV
- ⇒ Kan grubu
- ⇒ HLA-tiplendirmesi



- ⇒ Endokrinolojik incelemeler: FT3, FT4, TSH, LH, FSH, E2 (kızlarda)
- ⇒ B12
- ⇒ 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 (kuşku halinde)
- ⇒ Röntgen (zorunlu): İki yönlü akciğer grafisi
- ⇒ Kranial BT (isteğe bağlı)
- ⇒ Toraks-abdomen BT: Şüpheli organ infiltrasyonu ve kitle varlığında
- ⇒ Kranial MR: İsteğe bağlı ancak nörolojik semptomlar olması durumunda zorunlu. MSS tutulumu şüphesi olan klinik semptomları bulunan hastalar, intrakraniyal kanama, leptomeningeal hastalık ve kitle lezyonu için kranial MR ile değerlendirilmelidir.
- ⇒ EKG (zorunlu)
- ⇒ Ekokardiyografi (zorunlu)
- ⇒ Solunum fonksiyon testi (pulmoner semptom kaydı veya öyküsü varsa)
- ⇒ EEG (zorunlu)
- ⇒ Oftalmolojik konsey (isteğe bağlı)

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK): Özellikle AML'nin bazı alt tiplerinde (örneğin, akut promyelositik lösemi) hafif ile şiddetli arasında değişebilir. Tanı sırasındaki lösemik yüke bağlı komplikasyonlar, lökostatza yol açan >100.000/microL'lik yüksek beyaz küreyi de içerebilir.

MSS tutulumu: MSS tutulumu AML'li hastalarda %5'ten az görülür. MSS hastalığı semptomları artmış kafa içi basıncı, kitle etkisi veya kranial sinirlerin infiltrasyonuna bağlıdır. BT ve MR uygun hastalarda yapılmalıdır. Lomber ponksiyon, AML tanılı hastada bir bileşendir. MSS tutulumu olan hastalar 3. bölümde ayrıntısıyla anlatılacaktır.



Hiperlökositoz: $>50.000 \text{ L}/\mu\text{L}$ durumunda ilk lomber ponksiyonu yapılmamalıdır. SSS tutulumu tanısı, ancak hücre sayısının $<50.000 \text{ L}/\mu\text{L}$ 'ye düşürülmesinden sonra yapılacaktır.

Extramedüller myeloid sarkom: En yaygın yerleşim yerleri; yumuşak doku, kemik, periosteum ve lenf düğümlerini içerir. SSS tutulumu nadirdir ve meningeal lösemiden farklı bir antitedir. Lösemik kutis (LK), AML ile eş zamanlı, takip eden dönemde veya öncesinde, tek veya çoklu eritemli papüller ve nodüller ile kendini gösterir. En sık tutulan anatomik yerleşim yerleri; alt ekstremiteler, üst ekstremiteler, sırt, gövde ve yüzdür. Bu hastalarda, biyopsi riskli değil ise, tanıyı doğrulamak için doku örneği almak gerekir.

Ekstramedüller myeloid sarkomda, görüntüleme tanıyı kolaylaştırabilir ve tedavi yanıtı izlenebilir. Bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme, yumuşak doku kütlesini değerlendirmek için gereklidir. Pozitron emisyon tomografisi de kullanılabilir ve özellikle radyoterapi (RT) planlaması ve tedaviye yanıtı izleme için yararlıdır. Ekstramedüller myeloid sarkom, SSS'de geliştiğinde, manyetik rezonans görüntüleme yararlıdır.

Fungal enfeksiyon değerlendirme: 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 için galaktomannan testi veya mantar DNA'sı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışılabilir.

Kriyoprezervasyon: Fertilitenin korunması; kemoterapi, radyoterapi gibi nedenlerden dolayı, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için gonad hücrelerinin (oosit ya da sperm) ya da dokularının (over, testis) gonadotoksiste 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 in vitro 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.

Karmaşıklığı göz önüne alındığında, AML’li hastaların tedavisi hematologlar, eczacılar, iyi eğitilmiş ve kararlı bir hemşire personeli ve çeşitli konsültasyonlar (enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, nefroloji, kardiyoloji) dahil olmak üzere multidisipliner bir çaba gerektirir. Transfüzyon ve semptom kontrolü de dahil olmak üzere destekleyici bakım önlemleri, son on yılda AML’li hastaların sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. AML alt tipinin yanı sıra yaş ve kapsamlı bir fiziksel değerlendirmeye (performans durumu, komorbiditeler, geriatrik değerlendirme puanları) dikkat edilmelidir. Standart yoğun indüksiyon tedavisi için “uygun olmayan” hastaların tedavisi (genellikle 65 yaşından büyük hastalar) sıklıkla genç hastalardan farklı olarak ele alınmaktadır ve bununla birlikte, tek başına yaşın bir hastanın fitness durumunu değerlendirmek için giderek daha yetersiz olduğu anlaşılmaktadır.

Birçok solid kanser tedavisinin aksine, hematolojik malignitelerin tedavisi genellikle yoğun rejimleri, yüksek düzeyde teknik tedavileri, uzun hastanede yatışları, yüksek enfeksiyon riski epizodlarını, öngörülemez 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.



3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Açısından Değerlendirilmesi

Yeni Tanı

Yeni tanı akut myeloid lösemi (AML) hastasında merkezi sinir sisteminin (MSS) tutulumu nadir görülürken, nüks AML hastalarında daha sık görülmektedir.

MSS tutulumu patogeneğinde, 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 patogenezden sorumlu tutulan en önemli hücre yüzey molekülüdür.

Klinik

MSS, AML'de ekstrapredüller tutulumun sık görüldüğü yerlerden birisidir. MSS tutulumu olan çocuk hastaların yarıdan 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 ekstrapredüller 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 intrakraniyal 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 $<50.000/\text{mm}^3$ olana dek ve koagülopatiyeye neden olabilecek diğer laboratuvar anormallikler (trombosit sayısı $>50.000/\text{mm}^3$ 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, apse 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 artıran faktörler şunlardır;

- ◆ Bir yaş altında olmak,
- ◆ Hiperlökositoz ($>100.000/\text{mm}^3$),
- ◆ Yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri,
- ◆ 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 pozisyonunda gerçekleştirilebilir. Sıklıkla tercih edilen pozisyon, dizler kıvrılmış, baş nötral pozisyonunda, vertebra horizontal çizgide ve hastanın sol lateral pozisyonunda 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- 1.000 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) çalışılmalıdır. MSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda immünohistokimya ile pozitif olan belirteçler BOS örneğinde akım sitometrisi ile araştırılabilir.



Aşağıdaki kriterlere göre MSS tutulumu değerlendirilmektedir;

- Travmatik LP durumunda, BOS WBC $>5/\mu\text{L}$ ve sitosantrifüjde ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması ve sitosantrifüj preparatında eritrosit/lökosit sayısı oranının $<100:1$ veya BOS'da lösemi hücreleri oranının kandakinden fazla olması tutulum lehine değerlendirilir.

- Kan bulaşı olmayan bir BOS örneğinde; sitosantrifüjde WBC $>5/\mu\text{L}$ 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 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, İlk remisyon sonrası ve ilk konsolidasyon tedavisi öncesi LP ile yanıt değerlendirilmesi yapılması gereklidir. Ayrıca bazı durumlarda tedavi sürecinde de MSS tutulumu gerçekleşebilir. Bu nedenle ekstrapmedüller hastalık, FLT-3 pozitifliği, monositik morfoloji



ve farklılaşma, yüksek risk APL, yüksek lökosit 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. Başlı bulgularına sebep veren kitlesel lezyonlar için acil müdahalede radyoterapi uygulanması ya da yüksek doz deksametazon uygulanması, başlı bulgularının ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir.

Tüm semptomatik hastalarda MR yapılmalıdır. MR'nin 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 ekstrapredüller 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;64:10.1002/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;9:68.
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.
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;64: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;64.
6. Alrobaian MA, Henderson AD. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e584-e590.
7. Reinhardt D, Dworzak M and Rasche M. 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;14:240-245.
9. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, Rizzo JD, Theil K, Wang SA, Smith AT, Rumble RB, Thomas NE, Vardiman JW. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of AmericanPathologists 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;99:1472-1478.
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;5:4560-4568.
12. Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic Lumbar Puncture. *Ulster Med J* 2014;83:93-102.



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
Myeloid 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

Sekonder Myeloid Neoplazmlar

Bilinen belirli yatkınlık durumunda ortaya çıkan hastalıkları kapsayan yeni ayrılmış bir kategoridir. Sitotoksik tedaviye maruz kalmaya bağlı ortaya çıkan myeloid neoplazmlar (MN-pCT) ve germline yatkınlığına sekonder ortaya çıkan myeloid neoplazmlar bu sınıfta yer alır.

a- Sitotoksik Tedavi Sonrası Myeloid Neoplazmlar (MN-pCT)

Bu kategori; ilişkili olmayan bir neoplazm için sitotoksik (DNA hasarı yapan) tedaviye maruz kalan hastalarda ortaya çıkan AML, MDS ve MDS/MPN'yi içerir. Sitotoksik tedavi ajanlarının kemik iliğinde önceden var olan myeloid klonal hematopoezi etkilemesiyle oluşmaktadır. MN-pCT tanısı;

- 1) İlişkili olmayan bir neoplazm için belgelenmiş bir kemoterapi tedavisi veya geniş alan radyasyon tedavisi geçmişine
- 2) Ek olarak bir myeloid neoplazma kriterlerinin yerine getirilmesini gerektirir.

NMP1 veya CBF (core-binding factor) gibi “de novo” moleküler belirteç pozitifliği olsa bile geçmişe dayalı öyküsü var olan durumlarda



bu astalarda yine sekonder myeloid neoplazm gruba dahil edilmelir. PARP1 (Poli-Adp-Riboz Polimeraz-1) enzim inhibitörlerine maruz kalma, MN-pCT için bir yeterlilik kriteri olarak eklenmiştir ve metotreksat hariç tutulmuştur. AML-pCT ve MDS-pCT'nin çoğu, TP53 mutasyonları ile ilişkilidir.

b- Germline Yatkınlıkla İlişkili Miyeloid Neoplazmalar

Germline yatkınlıkla ilişkili myeloid neoplazmalar, artmış myeloid malignite riski ile ilişkili genetiğe sahip bireylerde ortaya çıkan AML, MDS, MPN ve MDS/MPN'yi içerir. Bu hastalıklar, myeloid hastalık fenotipi ile predispozan germline genotipiyle birleştiren bir yaklaşım kullanılarak sınıflandırılmaktadır örneğin, RUNX1 patojenik varyant içeren germline ilişkili AML. Germline yatkınlıkla ilişkili myeloid neoplazmalar en fazla ilişkilendirilmiş klinik belirtilere göre üç alt tipte gruplandırılmıştır.



Tablo. Germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplazmaların alt tipleri

Germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplazmaların alt tipleri.

1- Önceden bir trombosit bozukluğu veya organ disfonksiyonu olmayan germline yatkınlık ilişkili miyeloid neoplazmalar

• Germline CEBPA P/LP varyantı (CEBPA ile ilişkili ailesel AML)

• Germline DDX41 P/LP varyantı^a

• Germline TP53 P/LP varyantı^a (Li-Fraumeni sendromu)

2- Germline yatkınlığı ve önceden bir trombosit bozukluğu olan miyeloid neoplazmalar

• Germline RUNX1 P/LP varyantı^a (ailesel trombosit bozukluğu ilişkili miyeloid malignite, FPD MM)

• Germline ANKRD26 P/LP varyantı^a (Trombositopeni 2)

• Germline ETV6 P/LP varyantı^a (Trombositopeni 5)

3- Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar

• Germline GATA2 P/LP varyantı (GATA2 eksikliği)

• Kemik iliği yetmezliği sendromları

◦ Şiddetli konjenital nötrojeni (SCN)

◦ Shwachman-Diamond sendromu (SDS)

◦ Fanconi anemisi (FA)

• Telomer biyolojisi bozuklukları

• RASopatiler (Nörofibromatoz tip 1, CBL sendromu veya Noonan sendromu benzeri bozukluklar^{a,b})

• Down sendromu^{a,b}

• Germline SAMD9 P/LP varyantı (MIRAGE sendromu)

• Germline SAMD9L P/LP varyantı (SAMD9L ile ilgili Ataksi Pansitopeni sendromu)^c

• Biallelik germline BLM P/LP varyantı (Bloom sendromu)

^a: Lenfoid neoplazmalar da oluşabilir, ^b: İlgili bölümlere bakın, ^c: Ataksi her zaman mevcut değildir, P: Patojenik, LP: Muhtemel patojenik



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 alellik oranı artık risk sınıflandırmasında dikkate alınmamaktadır. FLT3-ITD’li tüm AML’ler, alellik orana veya eşzamanlı NPM1 mutasyon varlığından bağımsız olarak artık orta risk grubunda kategorize edilmektedir. Myelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip AML, artık olumsuz risk grubunda sınıflandırılmaktadır. Myelodisplazi 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, biallelik veya monoallelik 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 ⁱ

a. Esas olarak yoğun tedavi edilen hastalarda gözlemlenen sonuçlara dayanmaktadır. Başlangıç risk değerlendirilmesi, ölçülebilir kalıntı hastalık analizlerinden elde edilen sonuçlara dayalı olarak tedavi sırasında değişebilir.

b. KIT ve/veya FLT3 gen mutasyonunun eşzamanlı olması risk sınıfını değiştirmez.

c. NPM1 mutasyonlu AML ve olumsuz risk sitogenetik anormallikler, olumsuz risk olarak kategorize edilir.



d. CEBPA'nın temel lösin fermuar (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar, monoalelik veya bialelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmadıklarına bakılmaksızın, olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

e. t(9;11)(p21.3;q23.3)'ün varlığı, nadir görülür, eşzamanlı kötü riskli gen mutasyonlarına göre önceliklidir.

f. KMT2A kısmi tandem duplikasyon (PTD) hariç.

g. Monozomal karyotip: İki veya daha fazla farklı monozomi (X veya Y kaybı hariç) veya en az bir yapısal kromozom anormallliği kombinasyon halinde tek bir otozomal monozomi (core-binding- faktör AML hariç) varlığı.

h. Şimdilik, bu belirteçler, olumlu riskli AML alt tipleri ile birlikte ortaya çıkarlarsa, olumsuz bir prognostik belirteç olarak kullanılmamalıdır.

i. 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 monozomal karyotipli AML ile önemli ölçüde ilişkilidir.

6. Tedavi

AML tedavisinde hedef hastalık kontrolü ve mümkünse eradike etmektir. Tedavi basamaklarını indüksiyon tedavisi ve konsolidasyon/ idame 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 (maks 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 1.500-2.000mg/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 60 mg/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 idarubisin 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 (maks 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 1.500-2.000mg/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.

○ CPX-351 100 U/m² (daunorubisin 44 mg/sitarabin 100 mg) IV d1, 3,5

○ Daunorubisin 60-90 mg/m² veya idarubisin 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 başladığında 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 hedeflerler.

*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.

Bir veya 2 indüksiyon sonrası TY/TYi (tam remisyon/tam remisyon inkomplet hematolojik iyileşme) elde edilmesi halinde konsolidasyon tedavisine geçilmelidir. İki indüksiyon sonrası TY/TYi 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.

• 1.000-1.500 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 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 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 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 mg/m²) 12 saatte bir 3 saatte, d1-3 veya d1, d3, d5

2-4 siklus IDAC 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 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 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 mg/m²) 12 saatte bir 3 saatte, d1-3 veya d1, d3, d5 ve Midostaurin 50 mg 12 saatte bir PO d8-d21 (tüm siklularda)

- 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 20 mg/m²/gün SC, 12 saatte bir d1-10 28 günde 1

- Düşük doz sitarabine 20 mg 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. Post-remisyon 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 (TY/TYi %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. Kırılgan 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 d8.



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 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 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, idarubisin 12 mg/m² IV d1-3, or mitoksantron 12 mg/m² IV d1-3; ve sitarabin 100-200 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 1.000-1.500 mg/m² IV (>60 yaş 500-1.000 mg/m²) 3 saatte bir, 12 saatte bir, d1-d3	Oral azasitidine 300 mg/gün PO d1-14, 4 haftada bir, hastalık progresyonuna kadar



Gemtuzumab ozogamisin (GO) (CD33 pozitif AML) İyi 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 (maks 4.5 mg) IV, d1, 4, 7 veya d1. Re-indüksiyon: daunorubisin 60 mg/m ² IV d1-2 ve sitarabin 1.000 mg m ² IV (>60 yaş 500-1.000 mg/m ²) 3 saatte inf, 12 saatte bir d1-d3, GO eklemeden	2-4 siklus IDAC 1.000-1.500 mg/ m ² IV (>60 yaş 500-1.000 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/idame	
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 d ² , 400 mg PO günde 1, d3-28 Beraberinde güçlü CYP3A4 inhibitörü kullananlarda doz reduksiyonu yapılmalı: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (veya daha az) PO d 4-28	Hastalık progresyonuna veya intoleransına kadar	



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 AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2022;140:1345-1377.
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 SB, Craddock C, Janssen J, Buske C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2020;31:697-712.
4. Daver N, Wei AH, Pollyea DA, Fathi AT, Vyas P, DiNardo CD. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: The next chapter. Blood Cancer J 2020;10:1-12.
5. Voso MT, Larson RA, Jones D, Marcucci G, Prior T, Krauter J, Lo-Coco F. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. Blood Advances 2020;4:4945-4954.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Pratz KW. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. NEJM 2020;383:617-629.
7. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Panayiotidis P. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood 2020;135:2137-2145.
8. Lee JH, Kim H, Joo YD, Lee WS, Bae SH, Zang DY, Cooperative Study Group A for Hematology. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose



- daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:2754-2763.
9. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Medeiros BC. 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* 2018;36:2684.
 10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Milligan D. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3360-3368.
 11. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, Arellano M, Frattini MG, Kantarjian H, Popovic R, Chyla B, Xu T, Dunbar M, Agarwal SK, Humerickhouse R, Mabry M, Potluri J, Konopleva M, Pollyea DA. 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* 2018;19:216-228.
 12. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, Enjeti A, Tiong IS, Savona M, Lee S, Chyla B, Popovic R, Salem AH, Agarwal S, Xu T, Fakouhi KM, Humerickhouse R, Hong WJ, Hayslip J, Roboz GJ. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.
 13. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Castaigne S. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104:113.
 14. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, Schlenk RF. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2017;7:e564-e564.
 15. Cortes JE, Heidel FH, Heuser M, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Chan G. 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* 2016;128:99.



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. AML'li hastalarda TY elde edilse de %50-70 nüks ile sonuçlanmaktadır ve yeni tedaviler ışığında halen toplam sağkalım %10 civarındadır. Nüks/dirençli 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.

Nüks/dirençli 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).

Nüks/dirençli 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:

Nüks/dirençli AML FLT3-ITD mutasyonu olanlarda:

- Gilteritinib*
- Quizartinib*/**

*Farklılaşma sendromu, posterior reversibl ensefalopati (PRES), karaciğer enzimlerinde yükselme, pankreatit, **QT uzama, kreatin Ffosfokinaz (CPK) takibi açısından dikkat.

Nüks/dirençli r AML FLT3-TKD mutasyonu olanlarda:

- Gilteritinib

Nüks/dirençli AML IDH1 mutasyonu olanlarda:

- Ivosidenib

* Farklılaşma sendromu, QT uzaması açısından dikkat.

Nüks/dirençli AML IDH1 mutasyonu olanlarda:

- Enasidenib

*Farklılaşma sendromu, indirekt hiperbilirubinemi açısından dikkat.

Nüks/dirençli AML CD33 pozitif olanlarda:

- Gemtuzumab ozagamisın

*Venookluziv hastalık gelişimi açısından dikkat.

İntensif tedaviler için uygun olan grupta:

- FLAG ± İda (Fludarabin + sitarabin + G-CSF ± idarubisin)

- FLAG + İda + venetoklaks

- CLIA + venetoklaks

-CLAG ± M/CLIA (kladribin + sitarabin + G-CSF± mitoksantron veya idrarubisin)

-HİDAC (önceden almadı ise) ± (idarubisin veya mitoksantron veya daunorubisin)

- MEC/EC (etoposıt + sitarabin ±mitoksantron)

- Klofarabin± sitarabin ± idarubisin

**Düşük yoğunluklu tedaviler:**

- Hipometile edici ilaçlar (azasitidin veya desitabin)
- Düşük doz sitarabin
- Venetoklaks ±hipometile edici ilaçlar/düşük doz sitarabin

Nüks/dirençli hastalarda gelişmekte olan immün yaklaşımlar:

- Antikor ilaç konjugatları: (CD33, CD123, CLL1)
- Adaptif immün tedaviler:
 1. Bispesifik antikorlar (T-hücre ve AML antijeni) (CD3 x CD123.....)
 2. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab, ipilimumab, 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 (intensif 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 1.000-1.500 mg/m ² IV 3 saatte, 12 saatte bir, d1-3 (500-1.000 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 1.500-2.000 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 500-1.000 mg/m ² ; idarubisin 8 mg/m ²
MEC	Mitoksantron 8 mg/m ² IV d1-5; etoposid 100 mg/m ² IV d1-5; sitarabin 1.000 mg/m ² IV d1-5
CLAG-M	Kladribin 5 mg/m ² IV/SC d1-5; sitarabin 2.000 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 Ozogamisın (GO)	GO 3 mg/m ² d1, d4, d7
Kurtarma tedavileri (intensif 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/m ² IV d2-4 ile değiştirilebilir (FLAG-MITO); veya amsakrin 100 mg/m ² IV d2-4 (FLAG-AMSA).	



Kaynaklar

1. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. Blood 200;136:1023-1032.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR., Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Löwenberg B. 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 2022;140:1345-1377.
3. Heuser M, Ofra Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Buske C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2020;31:697-712.
4. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. Blood Cancer J 2021;11:1-25.
5. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Löwenberg B. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2005;23:1969-1978.
6. Perl AEGM, Martinelli G, Cortes J, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Levis M. 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 2019;3:392-393.
7. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, Kantarjian HM. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. NEJM 2018;378:2386-2398.
8. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, De Revel T, Thomas X, Contentin N, Castaigne S. 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 2007;21:66-71.
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk stratification and management. American journal of hematology 2020;95:1368-1398.
10. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. Current Oncology 2022;29:6245-6259.
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 JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Levis MJ. 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 2019;20:984-997.

13. Gallazzi M, Ucciero MAM, Faraci DG, Mahmoud AM, Al Essa W, Gaidano G, Crisà E. New frontiers in monoclonal antibodies for the targeted therapy of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. International Journal of Molecular Sciences 2022;23:7542.
14. Reville PK, Kantarjian HM, Borthakur G, Yılmaz M, Montalban-Bravo G, DiNardo CD, Kadia TM. Cladribine, idarubicin, cytarabine (ara-C), and venetoclax in treating patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood 2020;136:7-9.

h. Akut myeloid lösemide hematopoetik kök hücre nakli

AMLi allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin en sık endikasyonlarından biridir. Myeloablatif olmayan ve azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri, enfeksiyon tedavisi ve kontrolündeki gelişmeler ile allojeneik kök hücre nakli deneyimli merkezlerde üst yaş sınırı tanımından bağımsız hastanın fit/kırılgan durumu, biyolojik dinçlik, komorbidite skorlamaları ile yapılabilir hale gelmiştir. AML'de intensif kemoterapi ile TY elde etme oranı yüksek olduğu kadar tek başına tedavi ile birçoğunun kaderi nüks ile sonuçlanmaktadır. Artan genetik çalışmalar ve hastalığın değerlendirilmesindeki MRD 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 remisyona 2'de hastanın performansı nakil için uygun olmayabilmektedir.

AML 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 nüks dışı mortaliteyi 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 nüks dışı mortalite veya nüks 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 MRD 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 MRD devamı (risk grubundan bağımsız)

- İyi risk grubundaki hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası MRD 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.

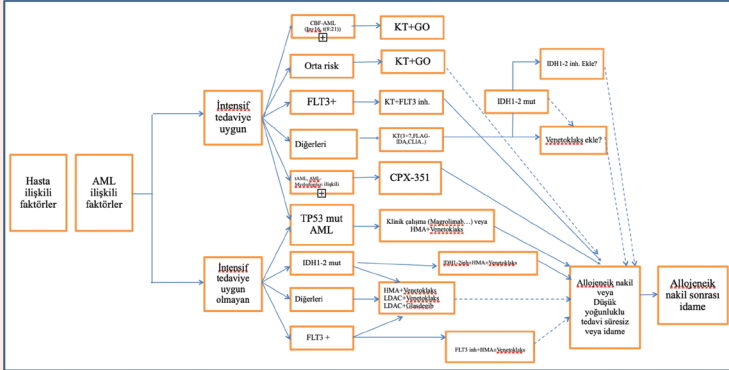
4. MDS veya tedavi ilişkili/sekonder AML

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 AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Löwenberg B. 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 2022;140:1345-1377.
2. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Kröger N. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplantation 2022;1-23.
3. Tien FM, Hou HA, Tsai CH, Tang JL, Chen, CY, Kuo YY, Tien HF. 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 2018;101:86-94.
4. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, Boissel N. 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. J Clin Oncol 2017;35:185-193.
5. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, Russell NH. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



Tablo. Akut myeloid lösemi tedavi algoritması



7. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Yanıt tipi	Tanım
Tam yanıt	Kemik iliğinde blast yüzdesinin $<5\%$ olması; periferik kanda blast olmaması; ekstrapedüller hastalık olmaması; • Mutlak nötrofil sayısının $\geq 1.000/\text{mL}$ 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; ekstrapedüller 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; ekstrapedüller hastalık olmaması; • Mutlak nötrofil sayısının $< 1.000/\text{mL}$ 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; ekstrapedüller 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	İki kür 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 ekstrapedüller hastalık gelişimi
Yanıt tipi (MRD değerlendirmesini içeriyorsa)	



MRD olmadan tam yanıt	qPCR veya çok parametrelili akış sitometrisi tarafından bir genetik işaretleyici için tanımlanmış bir eşğin 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 eşğin 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 Birinci veya 2. sonucu, aynı doku kaynağından ardışık ikinci bir örnekte hızla doğrulanmalıdır.

Yanıt kriterleri

Ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD)

MRD, 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. Günümüzde en sık kullanılan iki yöntem PCR ile değerlendirilen moleküler MRD (Mol-MRD) ve çok parametrelili akış sitometrisi tabanlı MRD'dir (MFC-MRD). Ayrıca yeni nesil dizileme yöntemi ve dPCR gibi teknikler de geliştirilmektedir.

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 immünofenotip (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.

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.

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 işinlanarak verilmelidir.

Transfüzyon için eşik değerlerde 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, DİK, 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 APL hastalarında da indüksiyon sırasında G-CSF önerilmez. AML'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 bakteriyel enfeksiyonlar için nötropeni süresince florokinolon profilaksisi verilmelidir.

AML'de antiviral profilaksi aktif tedavi sırasında nötropeni periodlarında verilmelidir. Herpes Simplex Virüse (HSV) 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. Foskarnet tipik olarak dirençli HSV enfeksiyonu olan hastalar için ayrılmıştır.

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

d. Antifungal profilaksi

Ardışık miyelosüpresif kemoterapi siklusları (ARA-C , 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 posakonazol (3*200 mg oral süspansiyon veya 1*300 mg tablet 12 saat arayla yükleme dozu sonrası 1*300 mg/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 flukonazol veya ekinokandin profilaksisi önerilmektedir. AKHN sonrası +75. güne kadar antifungal profilaksinin devamı önerilmektedir. Graft versus host hastalığı (GVHD) nedeniyle yoğun immünosüpresif tedavi alan hastalarda da tedavi süresince posakonazol profilaksisi önerilmektedir.



e. AML’de yeni ajanlar için profilaksi önerileri

Inotuzumab ozagamisin; enfeksiyon riskini artırmadığı için spesifik bir antimikrobiyal profilaksi gerekmez.

Gemtuzumab ozagamisin (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 standart 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 sahiptir ancak AML tedavisindeki standart profilaksi önerileri bu kombinasyonda geçerli değildir. 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 nedeni 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 olgularında 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-okluziv 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 eşığı 1.000 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 olgularında 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): Standart 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 toksiteyi 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 toksite 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

1. Erişkin Akut Myeloid Lösemi (Akut Promyelositik Lösemi dışı) Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
2. Acute Myeloid Leukemia NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2022-June 14, 2022 .
3. Neerav Shukla, Michael F.Walsh, and Roland B.Walter. Acute Myeloid Leukemia. ashpublications.org/books/book/chapter-pdf/1908718/chapter_19 13 September 2022
4. 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.
5. 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;140:1345-1377.
6. Herbrecht R, Maertens J, Menna P, Pagano L, Thiebaut-Bertrand A, Calandra T. 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;36:1215-1226.
7. Mellnhoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, Hasenkamp J, Kiehl M, Koldehoff M, Krause SW, Lehnert N, von Lilienfeld-Toal M, Löhnert AY, Maschmeyer G, Teschner D, Ullmann AJ, Penack O, Ruhnke M, Mayer K, Ostermann H, Wolf HH, Cornely OA. 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;97:197-207.
8. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely OA, Peter Donnelly J, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary



antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3221-3230.

9. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, Ceppi M, Bruzzi P, Viscoli C; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018;76:20-37.
10. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95: 1435-1455.
11. Atilla E, Toprak SK, Demirel T. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *TJH* 2017;34:1-9.
12. Yokus O, Herek C, Cinli TA, Goze H, Serin İ. Iron overload during the treatment of acute leukemia: pretransplant transfusion experience. *Int J Hematol Oncol* 2021;10.
13. Isidori A, Loscocco F, Visani G, Chiarucci M, Musto P, Kubasch AS, Platzbecker U, Vinchi F. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther* 2021;27:371-379.
14. Cho BS, Jeon YW, Hahn AR, Lee TH, Park SS, Yoon JH, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Lee JW, Min WS, Kim HJ. Improved survival outcomes and restoration of graft-vs-leukemia effect by deferasirox after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2019;8:501-514.
15. Wang Z, Jia M, Zhao H, Cheng Y, Luo Z, Chen Y, Xu X, Tang Y. Prognostic impact of pretransplantation hyperferritinemia in adults undergoing allogeneic hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1339-1340.
16. Guo W, Dong A, He M, Lin X, Yao R, Zhu B, Pan X, Jie J. A meta-analysis for effects of elevated pre-transplantation serum ferritin on the outcomes in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 2016;34:340-347.
17. Vallejo C, Batlle M, Vázquez L, Solano C, Sampol A, Duarte R, Hernández D, López J, Rovira M, Jiménez S, Valcárcel D, Belloch V, Jiménez M, Jarque I; Subcommittee of Non-Infectious Complications of the Grupo Español



de Trasplante Hematopoyético (GETH). Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2014;99:1632-1637.

18. Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, Leismann O, Hubert K, Bug G, Kröger N, Platzbecker U, Stadler M, de Haas K, Altamura S, Muckenthaler MU, Niederwieser D, Al-Ali HK. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2016;51:89-95.



9. Akut Myeloid Lösemide Tedavi İlişkili Erken ve Geç Yan Etkiler ve İzlemi

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. İndüksiyon sonrası dönemde ve kemoterapi döngüleri arasında derin nötropeni yaşarlar ve enfeksiyonlar için risk altındadırlar. 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. Kemoterapi sonrası nötrofil sayısı yükselineceye 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 DİK 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 hiperfosfatemiye bağlı nöbetler oluşur. Önemli olan tümör lizis



gelişmesini önleyebilmek için tedavinin iyi yönetilmesidir. Hastanın yeterli hidrasyon ($3.000 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$) ve alkalinizasyonu, allopurinol, rekombinant ürat oksidaz başlanması, idrar çıkışı takibi erken dönemde sağlanmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda hiperviskositeyi artırmamak için hgb $7-8 \text{ gr/dL}$ seviyelerinin üzerine çıkarılmamalıdır. Hemoglobin $<6 \text{ gr/dL}$ olan, kalp yetmezliği gelişen hastalara transfüzyon yapılmalı ama hgb düzeyi 10 gr/dL 'nin üzerine yükseltilmemelidir. Trombosit transfüzyonu vizkositeyi artırmadığından transfüzyon ihtiyacı olduğunda verilebilir. Lökosit sayısı $>100 \times 10^9/\text{L}$ olan hastalar lökostatiz için risk altındadır. Lökostatiz 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. Kanama ile başvuran trombositopenili hastalara transfüzyon yapılmalıdır ancak kanama olmayan hastalarda transfüzyon yapılması gereken trombosit değeri tartışmalıdır. Genel görüş $20.000 / \mu\text{L}$ 'nin altında transfüzyon yapılmasıdır. Ancak hastaya intratekal tedavi yapılacaksa trombosit değeri $50.000/\mu\text{L}$ üzerinde tutulmalıdır. AML hastaları (özellikle APL) DİK tablosuyla başvurabilir. APL'de blastlardan salınan annexin-II ile koagülasyon kaskadı bozulur. Bu hastalarda trombosit sayısı $20.000/\mu\text{L}-50.000/\mu\text{L}$, fibrinojen $100-150 \text{ mg/dL}$ ve INR $<1,5$ tutulmalıdır. ATRA tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması hastaları YDP'ye bağlı erken ölümden korur.

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.

AML protokolleri büyük ölçüde antrasiklinlere dayanmaktadır. Bu durum hastaları kardiyotoksisite riski ile karşılaştırmaktadır. Tedavi sırasında yakın izlem ve deksrazoksan kullanımı bu riski azaltabilir. APL tedavisinde kullanılan ATRA'ya sekonder pseudotümör serebri ve diferansiyasyon sendromu ve ATO'ya (arsenik trioksit) 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. Diferansiyasyon sendromu ATRA kullanımına bağlı hayatı tehdit edici enflamatuvar 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. Tedavinin 1. ve 3. haftalarında bimodal pik yapar. Yüksek riskli hastalarda diferansiyasyon sendromu daha sık olduğu için deksametazon ve ATRA ve/veya ATO verilmesi ile bu komplikasyon önlenabilir. Standart risk hastalarda tedavi başladıktan sonra lökosit değeri $10 \times 10^9 / L$ üzerine çıkarsa deksametazon ve sitoredüktif tedavi eklenebilir. Eğer diferansiyasyon sendromu gelişirse geçici süre ile ATRA ve ATO tedavisine ara verilmeli sonra düşük doz başlanıp artırılmalıdır. 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.



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.

Intraserebral granülositik sarkom: Miyeloid blastik hücrelerden oluşan solid tümördür. %15’i göz, meninksler ve beyin parankiminde olmak üzere intrakraniyal yerleşimlidir.

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 remisyon 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. AML’li çocuklar için genel sağkalım oranları ise %65-70’tir.

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. 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.

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. Sperm, oosit, embriyo veya ovaryan doku prezervasyonu NCCN ve ASCO kılavuzları tarafından da desteklenmektedir. 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. 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. Çocukluk çağı AML hastalarında



yapılan bir çalışmada, genel nüfusa oranla SPM riskinde 10 kat artış olduğu görülmüştür. AML hastalarının bir kısmına AHKHN 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 başlangıça göre %10'luk düşme olması halinde antasiklinin 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 olgular da bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Choi SI, Simone JV. Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. Med Pediatr Oncol 1976;2:119-146
2. Brunet AS, Ploton C, Galambrun C, Pondarré C, Pages MP, Bleyzac N, Freydière AM, Barbé G, Bertrand Y. Low incidence of sepsis due to viridans streptococci in a ten-year retrospective study of pediatric acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2006;47:765-772.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. 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 2004;22:4384-4393.
4. Gamis AS, Howells WB, DeSwarte-Wallace J, Feusner JH, Buckley JD, Woods WG. 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 2000;18:1845-1855.



5. Riley LC, Hann IM, Wheatley K, Stevens RF. 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 MCR Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1999;106:436-444.
6. Jones DP, Stapleton FB, Kalwinsky D, McKay CP, Kellie SJ, Pui CH. Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:283-286.
7. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, Harrison PL, Struxiano A, Mondesir JM, Ribeiro RC, Sandlund JT, Rivera GK, Evans WE, Mahmoud HH. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-1816.
8. Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyper uricemia: the United States experience. *Semin Hematol* 2001;38:13-21.
9. Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, Riccardi R. Management of Hyperleukocytosis. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17:7.
10. Athale UH, Chan AK. Hemorrhagic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:408-415.
11. Green D. Management of bleeding complications of hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:427-434.
12. Heal JM, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev* 2004;18:149-165.
13. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987;257:1777-1780.
14. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2002;16:34-45.
15. 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;133:1630-1643.
16. Flynn PM, Marina NM, Rivera GK, Hughes WT. *Candida tropicalis* infections in children with leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993;10:369-376.
17. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, Mandelli F. Fungemia in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 1993;306:225-232.



18. Mantadakis E, Danilatos V, Stiakaki E, Kalmanti M. Infectious toxicity of dexamethasone during all remission-induction chemotherapy: report of two cases and literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:27-35.
19. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, Armstrong GT, Aune GJ, Green DM, Hudson MM, Loonen J, Oeffinger KC, Robison LL, Yasui Y, Kremer LCM, Chow EJ. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;5:864-871.
20. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, Leger KJ, Gerbing RB, Pollard JA, Cooper T, Kolb EA, Gamis AS, Ky B, Aplenc R. 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* 2020;38:2398-2406.
21. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, Rowe JM, Tallman MS. Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:146-151.
22. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Hirsch BA, Fu CH, Meshinchi S, Gamis AS, Feusner JH, Gregory JJ Jr. 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* 2017;35:3021-3029.
23. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123:2777-2782.
24. Kutny MA, Alonzo TA, Abl O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, Hirsch BA, Raimondi S, Kahwash S, Hardy KK, Hardy S, Meshinchi S, Gamis AS, Kolb EA, Feusner JH, Gregory J Jr. 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* 2022;8:79-87.
25. Barbey JT. Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood* 2001;98:1632; author reply 1633-1634.
26. Gunaldi M, Kara IO, Duman BB, Ercolak V. Primary intracerebral myeloid sarcoma. *Onkologie* 2012;35:694-697.
27. Norkin M, Uberti JP, Schiffer CA. Very late recurrences of leukemia: why does leukemia awake after many years of dormancy? *Leuk Res* 2011;35:139-144.
28. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, Cassileth PA, Tallman MS, Paietta E, Wiernik PH, Rowe JM. Long-term survival in acute myeloid leukemia:



- the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1997;80:2205-2209.
29. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S; COG Acute Myeloid Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:964-971.
 30. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, Gupta V, Minden MD, Li M, Buckstein R, Brandwein JM. 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;6:262-271.
 31. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009075.
 32. Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21:17.
 33. 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.
 34. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001.
 35. NCCN Guidelines v.1. In Sexual Function. Accessed June 2022.
 36. Ghimire KB, Shah BK. Second primary malignancies in adult acute myeloid leukemia--A US population-based study. *Anticancer Res* 2014;34:3855-3859.
 37. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Caramatti C, Cerri R, Falcucci P, Fazi P, Fianchi L, Martino B, Mattei D, Offidani M, Pacilli L, Pogliani EM, Rotoli B, Specchia G, Visani G, Vignetti M, Voso MT, Leone G, Mandelli F; GIMEMA. Second malignancy after treatment of adult acute myeloid leukemia: cohort study on adult patients enrolled in the GIMEMA trials. *Leukemia* 2004;18:651-653.
 38. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, Metzeler KH, Schwind S, Wu YZ, Kohlschmidt J, Pettenati MJ, Heerema NA, Block AW, Patil SR, Baer MR, Kolitz JE, Moore JO, Carroll AJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:4515-4523.



39. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong FL, Sharp J, Sposto R, Forman SJ, Bhatia S. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2008;26:5537-5543.

10. Acil Durumlar ve Tedavi Yaklaşımları

Giriş

Akut myeloid lösemnin (AML) klinik seyri komplekstir. Primer hastalığın doğası ve/veya tedavilere bağlı 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.

Hematolojik Aciller

a. Anemi

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

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

Klinik bulgular, eritrosit transfüzyonu kararı etkileyen en önemli parametredir.

Bununla birlikte hemoglobn $\leq 7-8$ g/dL olan asemptomatik hastalara transfüzyon önerilmektedir. Alloimmünizasyon ve sitomegalovirüs (CMV) bulaş riskini azaltmak için lökosit filtresi kullanılması önerilir.

Graft versus host hastalığı önlemek için rutin olarak kan ürünlerini ırınlanması 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 artıracağı durumlarda daha yüksek trombosit sayıları hedeflenir.

c. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK)

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 orataya çıkar.

Klinik belirtiler; mukokutanöz kanamaya bağlı peteşi ekimoz, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, kateter girişi 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 azalama, 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.

Kanamanın 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



20.000/mm³ olarak belirtilmektedir. Bazı kaynaklarda bu sınır 10.000/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.

APL hastalarda DİK diğer lösemi alt tiplerinden daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

d. Hiperlökositoz

Hiperlökositoz; kanama, lökostatiz, 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/μL olan monoblastik lösemi (AML FAB M4/M5) ve diğer AML alt tiplerinde >150.000/μL'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.



Hiperkükositozu 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.

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, hiperfosfatemi, 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 başlandıysa 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.

Solunum ve Dolaşım Sistemi ile İlgili Aciller

e. Süperior vena kava sendromu (SVC)/süperior mediastinal sendrom

Süperior vena kava sendromu, ana damarlardaki kompresyona bağlı 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 değişiklikler, ortopne ve senkop olabilir.

Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (mediastinal kitlenin çevre yapılara yaptığı bası derecesini değerlendirmek için) ve ekokardiyografik değerlendirme 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 olabileceği 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.

f. Kapiller kaçak sendromu (KKS)

KKS, özellikle enfeksiyon ve bazı kemoterapötik ilaçlara bağlı 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.

g. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

Pulmoner kanama, KKS veya kemoterapötiklere 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.



Enfeksiyöz Aciller

h. 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 sınırlandırılmalarını içerir.

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

i. 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.

j. Tiflit:

Nötropenik enterokolit, ileoçekumun nadir görülen ciddi enflamatuvar bir durumdur.

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da kemoterapiye sekonder zayıflayan bağırsak mukozasına bağlı bakterileriyel translokasyona 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, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. 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, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). 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, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. 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, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, Omel JL, Rainey JM, Rebulla P, Rowley SD, Troner MB, Anderson KC. 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, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, D'Angelo A, Di Nisio M. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost 2016;115:896.
11. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblatt TL, Altman JK, Douer D, Rowe JM, Tallman MS. 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, Lee JW, Zannino D, Collins M, Douer D, Iland HJ, Litzow MR, Stein EM, Appelbaum FR, Larson RA, Stone R, Powell BL, Geyer S, Laumann K, Rowe JM, Erba H, Coutre S, Othus M, Park JH, Wiernik PH, Tallman MS. 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, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, Liebman H, Raffoux E, Rickles FR. Meeting report. 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, Kawakami C, Kuno T, Tamai H. 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, Ho R, Heller G, Scheinberg DA, Ellison R, Warrell RP Jr. 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, Falda M, Ferrara F, Lazzarino M, Russo D, Petti MC, Mandelli F. 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, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P, Viswabandya A, Thirugnanam R, Abraham A, Shaji RV, Srivastava A, Chandy M. 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, Montesinos P, Grimwade D, Kishore B, Ramadan SM, Pagoni M, Breccia M, Huerta AJ, Nloga AM, González-Sanmiguel JD, Schmidt A, Lambert JF, Lehmann S, Di Bona E, Cassinat B, Hofmann WK, Görllich D, Sauerland MC, Fenaux P, Sanz M; European LeukemiaNet. 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, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J, Bolufer P, Barragán E, Terol MJ, González JD, Colomer D, Chillón C, Rivas C, Gómez



- T, Ribera JM, Bornstein R, Román J, Calasanz MJ, Arias J, Alvarez C, Ramos F, Debén G. 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, Mnif S, Gouider E, Aissaoui L, Ben Amor R, Ben Lakhal R, Ben Abid H, Belhadjali Z, Meddeb B. 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, Rayón C, Parody R, de la Serna J, León A, Esteve J, Milone G, Debén G, Rivas C, González M, Tormo M, Díaz-Mediavilla J, González JD, Negri S, Amutio E, Brunet S, Lowenberg B, Sanz MA. 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, Ward AF, Przepiorka D, Charlab R, Dorff SE, Deisseroth A, Kazandjian D, Sridhara R, Beaver JA, Farrell AT, de Claro RA, Pazdur R. 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, Sargent RL, Qualtieri JN, Watt CD, Morrisette JJD, Carroll M, Perl AE. Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019;3:1581.
30. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Rowe JM, François C, Larson RS, Wiernik PH. 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, Gudi R, Dorff SE, Przepiorka D, Deisseroth A, Shen YL, Sheth CM, Charlab R, Williams GM, Goldberg KB, Farrell AT, Pazdur R. 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, Kenvin L, Gupta I, Attar EC, Stein EM, de Botton S; AG221-C-001 Study Investigators. 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;57:4-7.
35. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. West J Emerg Med 2019;20:316-322.

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 antikor 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. İnaktive 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 aşılar genellikle kaçınılmalıdır. Bununla birlikte virüslerin dolaşımdaki suşlarına karşı koruma ihtiyacı göz önüne alındığında, COVID-19 aşıları ve yıllık inaktive influenza aşısının yapılması önerilmektedir. Kemoterapi sırasında hepatit B (HBV) bulaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda HBV aşısı yapılmasını ve diğer tüm inaktive aşıların yaşa ve ülke yönergelerine göre kemoterapi bitiminden 3-6 ay sonra yapılmasını önermektedir. İnaktive 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 aşılınması genellikle gereksizdir.

- Kemoterapi tamamlandıktan sonra aşılama dikkat edilecekler: Remisyondaki 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 ^e : Kt bittikten 3 ay sonra	Zayıf, çok düşük

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

^aAnti 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.

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

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

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

^eKızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı kemoterapinin tamamlanmasından 3 ay sonra güvenli bir şekilde verilmiş olmasına rağmen, kemoterapi tamamlandıktan sonra suçıçeği 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 aşılanma 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 aşılanma 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 aşılanması önerilmektedir.

d. Pnömonok aşı

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

e. Difteri-tetanoz-boğmaca aşı

Hematolojik malignitesi olan yetişkin hastalarda difteri-tetanoz aşılmasına yanıt sistematik olarak çalışılmaması nedeni bilinmemektedir. Çocuk hastalarda ise, kemoterapi tedavisi tamamlandıktan 6 ay sonra çoğunda tetanoza karşı koruyucu antikor düzeyi saptanmakta olup, koruyucu antikorlu 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

Bağışıklığı baskılanmış bireylere COVID-19 aşısı yapılması önerilmektedir. Bu bireylerde aşının etkinliği genel popülasyona kıyasla daha düşük olmasına rağmen, ciddi COVID-19 enfeksiyonu potansiyeli nedeniyle aşılanmaları 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. Bağışıklığı 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;84:496-500.
2. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521-6.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
4. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, Rieger C, Engelhard D, Lehnbecher T, Ljungman P, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia group. 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;19:188-e199.
5. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreoff M, Bodey GP. 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;22:193-195.
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;53:967-972.
10. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, Tkaczewski I, Lipscomb M, Ansari Q, Agopian MS. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:451-457.
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;130:96-98.



12. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, Zanardi E, Zupo S, Bruzzone A, Sertoli MR, Balleari E, Racchi O, Messina M, Caltabiano G, Icardi G, Durando P, Marincola FM, Boccardo F, Ferrarini M, Ansaldi F, De Maria A. 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;186:6044-6055.
13. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000;82:1261-1265.
14. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44:635-642.
15. Chung SM, Sohn JH, Kim TY, Yoo KD, Ahn YW, Bae JH, Jeon YC, Choi JH. Fulminant hepatic failure with hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment in a patient with resolved hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:266-269.
16. Kanti Dolai T, Mahapatra M, Pati HP, Mishra P, Seth T, Bhargava R, Rath S, Rathod N, Saxena R. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in acute leukemia. *Turk J Haematol* 2010;27:156-161.
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, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, McNeal T, Ghamande S, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekker ME, Erickson HL, Gong MN, Mohamed A, Johnson NJ, Srinivasan V, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Duggal A, Wilson JG, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Exline MC, Botros M, Laurant AS, Shapiro NI, Halasa N, Chappell JD, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Rhoads JP, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Naioti EA, Adams K, Lewis NM, Surie D, McMorrow ML, Self WH; IVY Network. 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, Jiang Y, Shah DP, Thomas G, Graviss L, Raad I. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control* 2016;44:1016-1021.



12. Nadir Akut Lösemiler

a. Mixed-fenotip akut lösemi

Giriş

Mixed fenotip akut lösemi (MFAL), Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, myeloid 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 DSÖ kriterlerine göre kategorize edilmesi tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Mixed fenotipli akut lösemi için soy atama kriterleri

B lineage	Kriter
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	
Miyeloperoksidaz	Yoğunluk olgun nötrofil seviyesinin %50'sini aşıyor.
Monositik farklılaşma	Non-spesifik esteraz, 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 olgu 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 dışlanması gerektirir.

- **Akış sitometrisi:** Çok parametrelili akış sitometrisi, MFAL immünofenotipleme için tercih edilen yöntemdir. Antijen ekspresyonunun bilineal veya bifenotipik modellerini ortaya çıkarabilir. Myeloperoksidaz 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 değildi. Ancak 2022 WHO'da genetik değişiklikleri tanımlayan



iki yeni ambiguous 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.

MFAL'nin sınıflandırılması:

Genetik anormallikleri tanımlayan ambiguous lineage akut lösemi
BCR:ABL1 füzyonu ile birlikte MPAL
KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
Tanımlanmış diğer genetik değişikliklerle birlikte ambiguous lineage akut lösemi
ZNF384 yeniden düzenlenmesi ile birlikte MPAL
BCL11B yeniden düzenlenmesi ile birlikte ALAL
İmmünofenotipik olarak tanımlanmış ambiguous lineage akut lösemi
Mixed fenotip akut lösemi, B/myeloid
Mixed fenotip akut lösemi, T/myeloid
Mixed fenotip akut lösemi, nadir tipler
Ambiguous lineage akut lösemi, başka türlü tanımlanmamış (NOS)
Akut farklılaşmamış lösemi

Lomber ponksiyon (LP): MPAL'li hastanın tedavi öncesi değerlendirmesi, başlangıçta tanısız 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 tanısız LP sırasında uygulanmalıdır.



Ayrıncı 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/lenfomadır. Ancak bu tür olgular 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 ayrıncı tanıda değerlendirilebilir. BCR-ABL1 izoformu ayrıncı 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. Kırk yaşın altındaki hastalar pediyatrik 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'de (TR1) allojenik hematopoietik kök hücre naklini (HKHN) öneriyoruz. Allojeneik 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 remisyon ulaşılmayan 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 remisyon ulaşılan hastalar allojeneik 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 deri lezyonları olmaksızın periferde blastlar saptanabilir.

- **Deri 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 ekspres 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 olgular 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:** Olgularının çoğunda genetik anormallik vardır, ancak tipik veya tanısız 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 malignitelere görülen olgun plazmasitoid dendritik hücre birikimleri CD56 negatiftir bu özelliğiyle BPDHN'den ayrılır.



iv. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı, deri bulgularıyla seyredabilen 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 remisyonda allojeneik 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. Myeloablatif 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 remisyonda 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 infiltrate 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 deri ile sınırlı hastalığa sahiptir.

ii. Klinik bulgular

MCL'nin kliniğinde deride 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 olgular 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 iğ 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 myeloid hastalık ile ilişkisi 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. Deri 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 $VAF \geq 10\%$ 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. Myelofibrozdaki 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., allojeneik 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 $<50.000/\text{mm}^3$ olduğunda intrakranial kanama riski nedeniyle avapritinib verilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Yan etkileri arasında sitopeniler ve yüz/periorbital ödem sayılabilir.

■ **Kladribin:** Tümör kütesinin hızlı bir şekilde azaltılması gerektiğinde, kladribinin midostaurine kabul edilebilir bir alternatif olduğunu düşünüyoruz. Hızla ilerleyen ileri SM'li hastalar, allojeneik 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 $>200/\text{microL}$ olana kadar önerilir. Kladribin bir teratojendir ve hastalar kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

■ **İmatinib:** SM'li hastaların çoğu imatinib ile tedavi edilmemelidir, çünkü en yaygın mutasyon (KIT D816V mutasyonu) imatinib'e dirençlidir (23). İmatinib iyi diferansiyasyon 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'ye 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). Üç-yedi 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 subkütan 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 toksisitelendir.

■ **Hidroksiüre:** Nadiren yüksek lökosit değeri ile başvuran hastalarda kullanılabilir. Başlangıç dozu, 4-6 hafta boyunca günde 500 mg şeklindedir. Tolere edilirse, doz günde 1.000-1.500 mg'ye 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 yanıt 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 olgu 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. Khourey JD, Solary E, Abila O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. 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, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, Attarbaschi A, Hopfinger G, Ashley S, Bene MC, Porwit A, Orfao A, Lemez P, Schabath R, Ludwig WD. 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, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, Alonzo TA, Mullighan CG, Inaba H, Hunger SP, Raetz EA, Gamis AS, Rabin KR, Carroll AJ 3rd, Heerema NA, Berman JN, Woods WG, Loh ML, Zweidler-McKay PA, Horan JT; Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. 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, Beylot-Barry M, Vergier B, Delaunay M, Meijer CJ, Courville P, Joly P, Grange F, De Muret A, Machet L, Dompmartin A, Bosq J, Durlach A, Bernard P, Dalac S, Dechelotte P, D'Incan M, Wechsler J, Teitell MA. 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, Bagot M, Lipsker D, Machet L, Joly P, Dereure O, Wetterwald M, d'Incan M, Grange F, Cornillon J, Tertian G, Maubec E, Saiag P, Barete S, Templeier I, Aubin F, Dalle S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:579-586.
7. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, Lunghi M, Pica G, Onida F, Cattaneo C, Piccaluga PP, Di Bona E, Todisco E, Musto P, Spadea A, D'Arco A, Pileri S, Leone G, Amadori S, Facchetti F; GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party).



Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013;98:239-246.

8. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, Maynadié M, Gressin R, Chaperot L, Arnoulet C, Brignole-Baudouin F, Drénou B, Duchayne E, Falkenrodt A, Garand R, Homolle E, Husson B, Kuhlein E, Le Calvez G, Sainty D, Sotto MF, Trimoreau F, Béné MC. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies. *Blood* 2002;99:1556-1563.
9. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, Biichle S, Trimoreau F, Seilles E, Salaun V, Garand R, Lepelley P, Maynadié M, Kuhlein E, Deconinck E, Daliphard S, Chaperot L, Beseggio L, Foisseau V, Macintyre E, Bene MC, Saas P, Jacob MC; GOELAMS and GEIL study. 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, Riboni R, Fanoni D, Arra M, Venegoni L, Nicola M, Dallera E, Arcaini L, Onida F, Vezzoli P, Travaglino E, Boveri E, Zuffardi O, Paulli M, Berti E. 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, Robson A, Cerroni L, Massone C, Kerl H, Rose C, Chott A, Chimenti S, Hallermann C, Petrella T, Wechsler J, Bagot M, Hummel M, Bullani-Kerl K, Bekkenk MW, Kempf W, Meijer CJ, Willemze R, Sterry W. 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, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, Iriando Atienza A, Arcese W, Beelen DW, Cornelissen JJ, Kröger N, Milone G, Rossi G, Jardin F, Peters C, Rocha V, Sureda A, Mohty M, Dreger P; European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma, Pediatric Diseases, and Acute Leukemia Working Parties. 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, 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.
18. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013;121:1285-1295.
19. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, Ho N, Zhao M, Liu Y, O'Connell MP, Trivedi NN, Nelson C, DiMaggio T, Jones N, Matthews H, Lewis KL, Oler AJ, Carlson RJ, Arkwright PD, Hong C, Agama S, Wilson TM, Tucker S, Zhang Y, McElwee JJ, Pao M, Glover SC, Rothenberg ME, Hohman RJ, Stone KD, Caughey GH, Heller T, Metcalfe DD, Biesecker LG, Schwartz LB, Milner JD. 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, Beaman G, Myers B, Grattan C, Briggs TA, Arkwright PD. 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, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labeled A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.
22. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, Zhu XJ, Schmidt-Kittler O, Wilson D, Wilson K, DiPietro L, Zhang Y, Brooijmans N, LaBranche TP, Wozniak A, Gebreyohannes YK, Schöffski P, Heinrich MC, DeAngelo DJ, Miller S, Wolf B, Kohl N, Guzi T, Lydon N, Boral A, Lengauer C. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Sci Transl Med* 2017;9.
23. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshouri T, Quintás-Cardama A, Luthra R, Kantarjian HM, Verstovsek S. 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, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, Perkins C, Muñoz-González JJ, Meggendorfer M, Kennedy V, Metzgeroth G, Fabarius A, Pfeifer D, Sotlar K, Horny HP, von Bubnoff N, Haferlach T, Cross NCP, Hofmann WK, Sperr WR, García-Montero AC, Valent P, Gotlib J, Orfao A, Reiter A. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019;37:2846-2856.



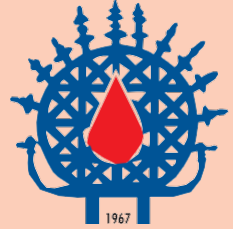
27. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, Elala YC, Guglielmelli P, Lasho TL, Patnaik MM, Gangat N, Ketterling RP, Reichard KK, Hanson CA, Vannucchi AM, Tefferi A. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv* 2018;2:2964-2972.

AKUT LÖSEMİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2026

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ

II. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ

1. Tanı

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 başlandıktan hemen sonra komplikasyonlar ve ölüm 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 etoposit ve doksorubisin olmak üzere kemoterapötiklerin erişkin dönemde APL riskini artırdığı bilinmektedir. Özellikle erişkin hastalarda önceki kanser, 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

- 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 ölüm 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, myeloperoksidaz pozitif blastik hücrelerdir. Kemik iliğinde demetler şeklinde Auer rodlar içeren “faggot hücreleri” görülebilir. Mikrogranüler varyant (AML M3v) ise APL'nin granülsüz ya da az sayıda granül içeren morfolojik özel bir formu olup sıklıkla yüksek BK sayısı ile birlikte dir.

İmmünofenotiplendirme: Tipik APL hücreleri, yüksek granül oranına sahip, ılımlı CD45 ekspresyonu gösteren, CD33 parlak pozitif, MPO, CD13, CD117 ve mieloperoksidaz pozitif hücrelerdir. CD7, CD11b, CD11c, CD15 ve CD65 negatifken; CD34 ve HLA DR ekspresyonu yok ya da düşüktür. Çoğu olguda 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 nüks 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 olguların %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. Olguların 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 olgularda; 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 ortaya çıkabilir) araştırılmalıdır.

En sık FLT3 mutasyonları olmak üzere *RARA* gen yeniden düzenlenmeleri 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 tedavi edici lomber ponsiyon kanama riskinin ortadan kalktığı 10. günden sonra yapılmalıdır.

Akut miyeloid lösemi tanısı alan çocuk hastalarda;

- Akciğer grafisi
- Karın 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.
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.
3. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E, Divona M, Savi A, Travaglini S, Falconi G, Panetta P, Rapanotti MC, Voso MT. Atypical rearrangements in APL-like acute myeloid leukemias: molecular characterization and prognosis. *Front Oncol* 2022;12:871590.
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. Tanı, 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 tanısından 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 incelemede normal bir kromozom 17 varlığında). ZBTB16-RARA ve STAT5B-RARA pozitif APL'lerin de arsenik trioksit (ATO) dirençli olması muhtemeldir. Genel olarak bu alt tiplerin uzun dönem sağkalımları 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. APL'nin bu formu 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 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 halinde fibrinojen ve/veya kriyopresipitat, trombositler ve taze donmuş plazma transfüzyonları fibrinojen düzeyini 100-150 mg/dL'nin üzerinde, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ ile $50 \times 10^9/L$ 'nin 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 anti-fibrinolitik tedavinin yararı şüphelidir ve klinik araştırmaların kapsamı dışında rutin olarak kullanılmamalıdır

5. Artmış kanama riski nedeniyle remisyon indüksiyon tedavisi öncesinde ve sırasında santral venöz kateterizasyon, lomber ponksiyon ve diğer invaziv prosedürler (örn. moleküler sonuçlar hala beklemede olsa bile) sitoreduktif 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 ARA-C ile kombine verilmelidir

8. ATRA/ATO ile tedavi edilecek hastalar için sitoreduksiyon yapılabilir (idarubisin veya GO ile).

9. Ölümcül kanamayı arttırma riski nedeniyle lökoferezden kaçınılmalıdır.

10. APL farklılaşma sendromu riskini azaltmak için profilaktik kortikosteroidler verilebilir (özellikle lökositoz ile başvuranlarda).

11. Koagülopati devam ettiği sürece tanıda 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 başladıktan sonra lökosit 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 GO'nun da tedaviye eklenmesi değerlendirilebilir.

3. ATO ile tedavi, PML/RARA varlığı doğrulanan olgularla sınırlandırılmalıdır.

4. ATO ile tedavi sırasında 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 gerekir.

5. ATO ile tedavi, haftada en az iki kez QT/QTc interval'in izlenmesini gerektirir:

a. QT aralığı udeğerlendirmesinde 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) yerine konmalı, 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 kullanılan 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 kürlerini almaya adaydır.

3. Gebelik:

a. APL'nin gebelikte yönetimi hasta, hematolog, gerekli 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 her 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 yakın fetal izleme önerilir.

h. Otuz altıncı gebelik haftasından önceki doğumlarda, respiratuar distres sendromuna bağlı fetal morbidite ve mortalite riskini azaltmak için erken doğumdan önce antenatal kortikosteroid 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 değişiklikler 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;133:1630-1643.
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 (lökosit $>10.000/mm^3$) 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 $>30.000/\text{mm}^3$, fibrinojen $>100-150 \text{ mg/dL}$ ve INR $<1,5$ olacak şekilde gerekirse platelet, TDP, kryopresipitat ve/veya fibrinojen replasmanı yapılmalıdır.

- Kanama komplikasyonları 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 ($<70.000/\text{mm}^3$ ise 70- 80% dozda; $<50.000/\text{mm}^3$ ise %50 dozda; $<30.000/\text{mm}^3$ ise kullanılmamalı).

Hiperlökositoz ($>10.000/\text{mm}^3$) yönetimi:

- Sitoredüktif tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Sitoredüktif tedavide hidroksiüre, antirasiklinler (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.

- Ölümcül kanama 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 ($>5 \text{ kg}$), açıklanamayan hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, pulmoner infiltrasyon, plevral veya perikardiyal efüzyon en sık klinik



bulgularıdır. Tanısal değerlendirmede mevcut klinik bulguları açıklayacak diğer nedenlerin dışlanması gerekir.

- DS'yi önlemek için profilaktik kortikosteroidlerin yararını gösteren kesin kanıt yoktur.

- Profilaksi DS'ye bağlı mortaliteyi %1 oranında azaltmaktadır.

- DS gelişimi için yüksek riskli olgularda (lökosit $>5.000/mm^3$ veya Cr $>123 \mu mol/L$) veya ATRA sonrası lökositöz gelişenlerde profilaksi önerilebilir

- Lökosit $>30.000/mm^3$ olanlarda ise kontrendikasyon yoksa profilaksi düşünülmelidir. Ancak bu yaklaşımı destekleyen veriler sınırlıdır.

- Profilakside farklı uygulamalar mevcuttur;

- ✓ Deksametazon $2 \times 2,5 \text{ mg}/m^2/\text{gün}$ - 1-15.günler

- ✓ Prednizolon $1 \text{ mg}/kg/\text{gün}$ - 1-10.günler

- ✓ Prednizolon $0,5-1 \text{ mg}/kg/\text{gün}$, 1. gün başlanır indüksiyon tedavisinin sonuna kadar devam edilir

- ✓ Metilprednizolon $50 \text{ mg}/\text{gün}$, 1-5. günler sonra doz azaltılarak kesilir

- DS'den şüphelenildiği anda acil kortikosteroid ($2 \times 10 \text{ mg}$ iv deksametazon) başlanmalıdır. Yirmi dört saatlik tedaviden sonra iyileşme olmazsa, deksametazon dozu $6 \times 10 \text{ mg'ye}$ yükseltilebilir. DS geriledikten sonra dozu azaltılarak kesilebilir.

- Profilaktik steroid alanlarda da DS'den şüphelenildiği anda $2 \times 10 \text{ mg}$ deksametazon tedavisine geçilmelidir.

- ATRA ve/veya ATO'nun rutin stoplanması önerilmez.

Ancak;

- Ciddi DS gelişen olgularda (≥ 4 klinik bulgu ve/veya semptom varlığı)

- Ciddi önemli organ yetmezliği gelişenlerde (böbrek yetmezliği, akciğer yetmezliği gibi)

- DS nedeniyle YBÜ'de takibi gerekenlerde

- Deksametazon tedavisine hızlı yanıt yoksa stoplanmalıdır. DS çözüldükten sonra yeniden başlatılabilir.



- Baş ağrısı, ATRA ve/veya ATO ile tedavinin bir komplikasyonu olan **psödötümör serebrinin** bir belirtisi olabilir. Baş ağrısı ve/veya görme bozukluğu olanlarda fundoskopik muayene yapılmalıdır.

- ATO ile tedavi sırasında serum potasyumunu 4,0 mEq/L'nin üzerinde ve serum magnezyumunu 1, 8 mg/dL'nin üzerinde tutmak için dikkatli bir izlem gerekir.

- ATO ile tedavide QT/QTc aralığının haftada en az iki kez EKG ile izlenmesi gerekir. Senkop, taşiaritmi gelişenlerde ve QT >500 ms ise ATO durdurulmalı, 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 **asırı 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 aldığı-çıkarıldığı takibi yapılmalıdır.

b. APL'de indüksiyon tedavisi

- Günümüzde APL'de indüksiyon sonrası %90 TR 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 (Lökosit <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, 60 günü geçmemelidir.

- Myelosüpresyon ve enfeksiyon riski ATRA+ kemoterapi protokollerine 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, nüks 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 (lökosit $\geq 10.000/\text{mm}^3$) 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 olarak önerilen tedavidir.

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

- ATRA (45 mg/m²/gün - ikiye bölünmüş dozda PO) + daunorubisin (50 mg/m²- 4 gün - 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 olgularda
- 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 olgularda 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)

• MSS profilaksisi:

- MSS tutulumu düşük riskli hastalarda nadirdir.
- Yüksek riskli ve MSS kanaması olan APL hastalarında tutulum sıklığı artar.
- ATO MSS'e geçer. ATO tedavisi alanlarda profilaksi gerekmez.
- Günümüzde (ATO çağında) nadir görülmesi ve kullanımını destekleyecek önemli verilerin olmaması nedeniyle rutin MSS profilaksisi önerilmez.
- MSS profilaksisi uygulanacaksa remisyon sağlandıktan sonra ve koagülopati düzeldikten sonra, yüksek riskli, MSS, retina ve/veya parasipinal kanaması olan olgularla sınırlandırılması önerilmektedir.
- MSS profilaksisi: 4-6 kür (her konsolidasyonda 2 kür- MTX + ARA-C ile intratekal tedavi) uygulanabilir.

İndüksiyon sonrası MRD takibi:

- APL'de amaç moleküler TY 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 olgularda 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 $>1.000/\text{mm}^3$ ve trombosit $>100.000/\text{mm}^3$ olduğunda, yaklaşık olarak 28-35. günde kemik iliği (Kİ) aspirasyonu ve biyopsisi ile yapılmalıdır. Morfolojik TY elde edilen hastalarda konsolidasyon tedavisine geçilmelidir.

c. APL' de konsolidasyon tedavisi

ATRA + ATO ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

- Dört kür ATO + 7 kür ATRA - 28 haftada tamamlanır.

Dört kür ATO (0,15 mg/kg/gün - 5 gün/haftada x4 hafta tedavi - 4 hafta stop döngülerinden oluşur) ve 7 kür ATRA (45 mg/m²/gün x 2 hafta tedavi - 2 hafta boş döngülerinden oluşur).

(Algoritma)



ATO (0,15 mg/kg/gün- 5 gün/hafta) (4 hafta tedavi-4 hafta stop)	1	1-2	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
	2																
	3																
	4																
	HAFTA																
ATRA (45 mg/m ² /gün) (2 hafta tedavi- 2 hafta stop)	1																

ATRA + idarubisin 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 (<50 yaş) veya 2 x 1,5 g/m²/gün (50-60 yaş) 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 boş - 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:

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



ATRA + ATO + GO ile indüksiyon sonrası konsolidasyon:

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

- Eğer ATRA ve ATO toksisite nedeniyle konsolidasyonda kullanılmayacaksa 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-RAR α (-)'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 olgularında idame tedaviye gerek yoktur. Bunların dışında kalan olgularda 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 durdurulabilir.

- 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 nüks kabul edilir.

e. APL’ de diğer özel durumlarda tedavi

Gebelerde tedavi:

- Tedavi yaklaşımı gebelik trimesterine bağlıdır.

- ATRA - 1. trimesterde kontrendikedir. İkinci ve 3. trimesterde ise tedaviye eklenebilir.

- ATO - Güçlü embriyotoksik etkilidir. Gebelikte tüm trimesterlerde kontrendikedir.

- ARA-C - Gebeliğin ilk trimesterinde kontrendikedir.

- Antasiklinler gebeliğin 2.ve 3. trimesterlerinde güvenli görünseler de düşük ve erken doğum riskini artırmaktadır.

- İlk trimesterde gebeliğin sonlandırılmasını istemeyen olgularda antrasiklinlerden özellikle daunorubisin kullanımı öncelikli önerilir.

- Gebeliğin 2. trimesterinden sonra ATRA + kemoterapi kullanılabilir.

- Emzirme döneminde de ATO, ATRA ve kemoterapi verilmemelidir.

Yaşlılarda tedavi:

- APL olgularının %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 trombosit sayısı ve düşük fibrinojen düzeyi ile ilişkilidir. FLT3-TKD’de ise bu ilişki gösterilememiştir
- Esnault ve ark. 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 $\geq 0,5$ 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 değişikliği gerektirebilir.

ATRA dirençli APL:

- STAT5B-RARA ve PLZF/RARA - Standart AML tedavisi
- f. Nüks ve dirençli APL tedavisi
- APL hastalarının yaklaşık %10-20’si ilk tedaviden sonra nüks eder. Nüks hastalık morfolojik ve moleküler olabilir. Hematolojik nüks, kemik iliğinde %5’ten fazla atipik promiyelositlerin yeniden saptanması, moleküler nüks PCR ile PML-RARA füzyon transkriptinin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır. Nüks APL hastalarının MSS tutulumu açısından lomber ponksiyon ile değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nüks sonrası kurtarma tedavisinin amacı, daha kesin bir konsolidasyon tedavisine köprü olarak moleküler remisyona ulaşmaktır. Ancak ikinci remiyon sonrası uygulanacak en iyi konsolidasyon tedavisi hala tartışma konusudur.



- Altı aydan önce olan nüks olan erken nükslerde, ilk sıra tedavide ATRA ve ATO bazlı indüksiyon tedavisi uygulanılmışsa antrasiklin bazlı kemoterapi düşünülmelidir.

- Altı aydan önce nüks olan erken nükslerde, ilk sıra tedavide ATRA ve antrasiklin tedavisi uygulanılmışsa; ATO 0,15 mg/kg $\pm$ ATRA 45 mg/m² $\pm$ gemtuzumab ozagamisın kemik iliğinde remisyon elde edilene kadar uygulanır.

- Altı aydan sonra nüks olan ATO uygulanmış geç nükslerde ATO 0,15 mg/kg $\pm$ ATRA 45 mg/m² $\pm$ (tek ajan gemtuzumab ozagamisın veya antrasiklin) kemik iliğinde remisyon elde edilene kadar uygulanır.

- Morfolojik ikinci remisyonunda intratekal MSS profilaksisi (methotreksat veya Ara-C) 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 çoktur.

- İkinci remisyonunda 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 remisyonunda kemik iliği PCR pozitif sonuçlanan nakil için uygun ve tam uyumlu vericisi olan hastalara allojeneik kök hücre nakli önerilir. Nakil için uygun olmayan ve ikinci remisyon sağlanmayan hastalar klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Yılmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. Blood Cancer Journal 2021;11:123.
2. 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;133:1630-1643.



3. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, Christ TN, Curran E, Godley LA, Liu H, Thirman MJ, Odenike T, Stock W, Larson RA. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *J Oncol Pract* 2018;14:649-658.
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 KE, Cambridge R. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia Cureus* 2020;12:e12042.
7. Tang FF, Lu SY, Zhao XS, Qin YZ, Liu XH, Jia JS, Wang J, Gong LZ, Jiang Q, Zhao T, Shi HX, Chang YJ, Huang XJ, Jiang H. 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. *Br J Haematol*. 2021;195:722-730.
8. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, Tetters JM, Bachas C, Baer C, Béné MC, Bücklein V, Czyz A, Denys B, Dillon R, Feuring-Buske M, Guzman ML, Haferlach T, Han L, Herzig JK, Jorgensen JL, Kern W, Konopleva MY, Lacombe F, Libura M, Majchrzak A, Maurillo L, Ofran Y, Philippe J, Plesa A, Preudhomme C, Ravandi F, Roumier C, Subklewe M, Thol F, van de Loosdrecht AA, van der Reijden BA, Venditti A, Wierzbowska A, Valk PJM, Wood BL, Walter RB, Thiede C, Döhner K, Roboz GJ, Cloos J 2021 Update Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: European LeukemiaNet Working Party Consensus Document. *Blood* 2021;138:2753-2767.
9. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:697-712.
10. Sanz M.A and Barragan E. History of Acute Promyelocytic Leukemia. *Clinical Hematology International* 2021;3:142.
11. Klepin HD, Neuendorff NR, Larson RA, Hamaker ME, Breccia M, Montesinos P, Cordoba R. Treatment of acute promyelocytic leukemia in older patients: recommendations of an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Journal of Geriatric Oncology* 2020;11:1199-1209.
12. Santolaria A, Perales A, Montesinos P, and Sanz M.A. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Cancers* 2020;12:968.

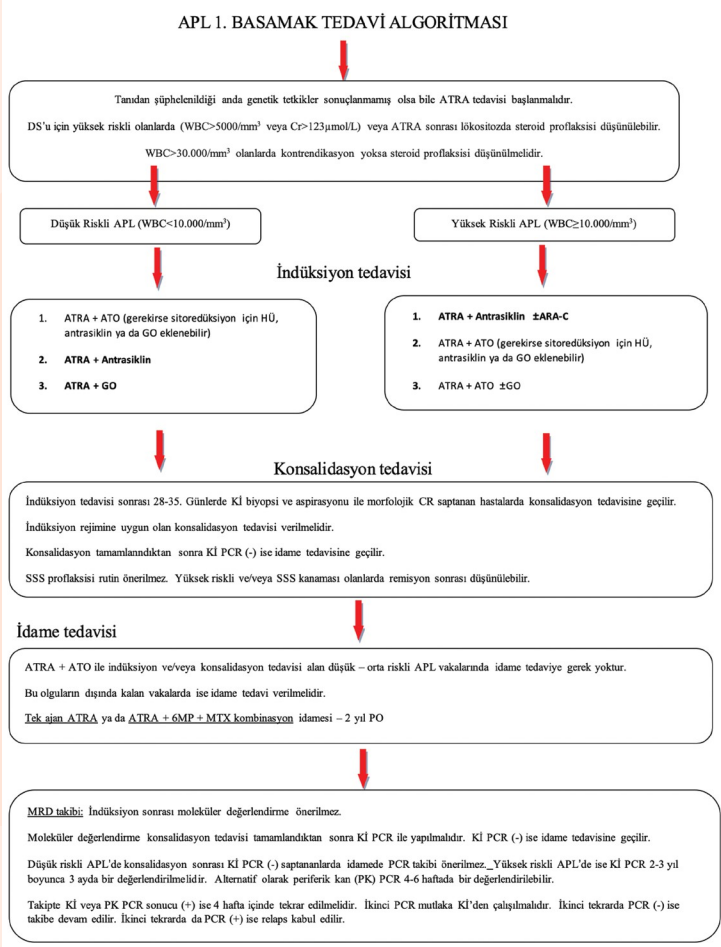


13. Park J, Jurcic JG, Rosenblat T, Tallman MS. Emerging new approaches for the treatment of acute promyelocytic leukemia. Ther Adv Hematol 2011;2:335-352.
14. Hamza H, Taiga N. Role of hematopoietic cell transplantation in relapsed acute promyelocytic leukemia: A Systematic Review of the Literature. Clinical Transplantation 2020;34:e14009.



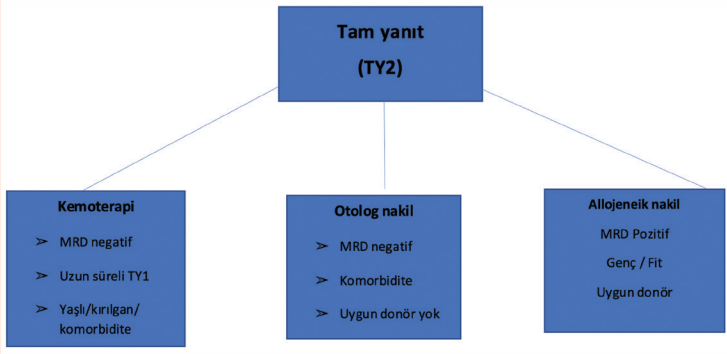
APL 1. BASAMAK TEDAVİ ALGORİTMASI

İndüksiyon tedavisi





İdame tedavisi

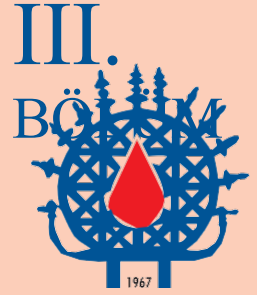


Şekil 1. Nüks ve dirençli APL için tedavi algoritması

AKUT LÖSEMİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2026

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliği, periferik kan ve diğer organlarda immatür lenfoid hücrelerin proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hematolojik hastalıktır. ALL, çocuklarda görülen akut lösemilerin %75-80'ini oluşturarak çocukluk çağıının en sık lösemi tipidir; buna karşın erişkinlerde tüm lösemilerin yaklaşık %20'sini oluşturur. ALL'li hastalarda kür oranları ve sağkalım sonuçları son yıllarda, özellikle çocuklarda, belirgin şekilde iyileşmiştir. Bu gelişmeler büyük ölçüde hastalığın moleküler genetiği ve patogenezinin daha iyi anlaşılması, minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesinin klinik uygulamaya girmesi, risk uyarlanmış tedavi algoritmalarının geliştirilmesi, yeni hedefe yönelik ajanların kullanımı ve allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin uygulanması sayesinde gerçekleşmiştir.

1. ALL Tanı

a. Öykü ve fizik muayene

Yakınmaların süresi genellikle birkaç hafta, nadiren birkaç ay olabilir. Hastaların %5 kadarı asemptomatik olup rastlantısal tanı alabilir. Klinik bulgular; lösemik hücrelerin infiltrasyonu ve lösemi hücrelerinden salınan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) sistemik etkisi nedeniyle olur.

- Kemik iliği infiltrasyonu: Sternum ve tibia üzerinde kemik hassasiyeti, solukluk, baş dönmesi, çarpıntı, nefes darlığı, efor kısıtlılığı, ateş, tekrarlayan veya oral kandida gibi alışılmışın dışında enfeksiyonlar, peteşi, ekimoz, ve burun/diş eti kanamaları gibi mukozal kanamalar.

• Ekstramedüller tutulum:

- o Retiküloendotelyal sistem: Hepatomegali, splenomegali , lenfadenopati

- o Santral sinir sistemi: Baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, kusma, ense sertliği, kraniyal sinir felci (fasiyal, abduzens, okülomotor), konvülsiyon, koma, halüsinasyon, nistagmus, aşırı yeme, spinal kord kompresyonu

- o Solunum sistemi: Nefes darlığı (mediastinel kitle ve/veya lökostatiz ilişkili)

- o Göz: Retinal kanama (en sık), hipopiyon, ani görme kaybı, görmede bulanıklık, fotofobi, göz ağrısı, konjunktivit

- o Testis: Testiste ağrısız büyüme/ele gelen kitle

- o İskelet sistemi: Kemik/eklem ağrısı (gezici), artrit, yürümede

güçlük/yürümeyi reddetme

o Böbrek tutulumu: USG’de nefromegali (lösemik infiltrasyon, hiperürisemi, kanama ya da piyelonefrit nedenli olabilir)

o Lökostaz: Baş ağrısı, inme, nefes darlığı

o Deri tutulumu: Nadir, özellikle konjenital lösemide görülür. Plak veya nodül şeklinde eritemli veya morumsu görünüm



o Diğer: Dissemine intravasküler koagülasyon, Mikulicz sendromu, priapizm, anüri, akut batın

- Sitokinlerin sistemik etkisi: Halsizlik, yorgunluk, ateş, bulantı
- Fizik muayenede lenfadenopati, splenomegali ve/veya hepatomegali varlığı hastaların yaklaşık %20'sinde bulunabilir. Gastrointestinal tutulumdan kaynaklanan abdominal kitleler veya kraniyal sinir tutulumundan kaynaklanan çene uyuşması, matür B-ALL'yi daha fazla düşündürür.

Çocukluk çağında en sık başvuru bulguları; hepatomegali, splenomegali, solukluk, ateş, kolay morarmadır. Erişkinde ise; sıklıkla ani başlayan non-spesifik bulgular söz konusudur. Bulgular; anemi, lökopeni, lökositoz veya trombositopeniye bağlı olabilir. Olguların yarısında semptomlar, lösemi tanısından hemen önce ya da son üç ay içerisinde mevcuttur. En sık yakınmalar halsizlik ve yorgunluktur.

b. Morfolojik değerlendirme

Morfolojik değerlendirme kemik iliğinden yapılmalıdır. Periferik kanda blast olmayabilir ve lösemi tanısı kemik iliğinden konmalıdır. Tanı için B- ve T-lenfoblastlar ekstramedüller bölgede ya da kemik iliğinde %20 üzerinde bulunabilir. Ayrıca lenfoblastik lenfomalar da (blast oranı <%5) artık ALL grubu içinde sınıflandırılmaktadır. Aspirasyon yaymaları EDTA'lı veya heparinli tüplere alınan örneklerden hazırlanmamalıdır.

Sitokimyasal boyalar:

- PAS: Lenfoblastların yaklaşık yarısı PAS ile boyanır.
- TdT: Terminal deoksiniükleotil transferaz nükleer bir enzimdir. Lenfoblastlarda %90 oranında bulunur ve anti-TdT ile boyanma görülür. Önemli bir belirteçtir.
- Myeloperoksidaz, Sudan Black, klorasetat esteraz ve non-spesifik esterazlar ile boyanma görülmez.

c. İmmünofenotipleme

Akım sitometri ile immünofenotipleme yapılması ile tanı kesinleştirilir. Kemik iliğinden ilk alınan örnek EDTA'lı tüpe ayrılarak yapılır.



Belirteçler: B lenfositler için CD19, CD20, CD21, CD22, CD24, HLA-DR ve T-lenfositler için CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 belirteçleri kullanılır.

ALL, immünofenotipe göre, pre B-ALL, matür B-ALL ve T-ALL'yi içeren genel olarak üç gruba ayrılır.

Çocuklarda, B-ALL, olguların yaklaşık %88'ini oluştururken erişkinlerde, %75'ini temsil eder. Kalan %25'i ise T-ALL'yi oluşturur.

B- Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

CD19, cCD79a, cCD22 neredeyse her zaman pozitifdir. CD10, sCD22, PAX5 ve TdT ekspresyonu görülebilir. CD20 ve CD34 değişkendir.

Çoğu çalışmada CD20 eksprese eden blastların %20 veya daha fazlası kullanılmasına rağmen, CD20 pozitifliğinin tanımı belirsizdir. Yetişkinlerde B-ALL olgularının %50'sinde, matür B-ALL olgularında daha yüksek sıklıkta (>%80) CD20 pozitifliği gözlenir.

B lenfoblastlarını hematogonlardan (B-hücre öncülleri) ayırt etmek önemlidir. Hematogonlar genellikle CD10, CD81 ve CD38 ile değerlendirilir.

- Pro-B-hücreli ALL: (CD10⁻, CD19⁺, TdT⁺)
- Erken Pre B-Hücreli ALL (Common ALL): (CD34⁺, TdT⁺, CD10⁻, CD19⁺)

CD34⁺, terminal deoksinükleotidil transferazın (TdT), CD19/CD22/CD79a'nın ekspresyonu ve CD10'un (önceden ortak ALL antijeni olarak adlandırılır) veya yüzey immünoglobulinlerinin yokluğu ile karakterize edilir. CD10 negatifliği, KMT2A yeniden düzenlenmesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

- Pre-B-ALL (TdT^{+/+}, CD10^{+/+}, cIgM^{+/+}, CD34^{+/+})

Sitoplazmik immünoglobulinlerin ve CD10/CD19/CD22/CD79a ekspresyonunun varlığı ile karakterizedir. Daha önceden tanı sırasında CD10 ekspresyonuna göre yaygın B-ALL olarak adlandırılıyordu.

- Matür B-ALL (sIgM⁺, TdT^{-/-}, CD34^{-/-})

Yüzey immünoglobulinleri ve klonal lambda veya kappa hafif zincirleri için pozitiflik gösterir ve TdT için genellikle negatiftir.



Spesifik Sitogenetik Anomalilerin İmmünofenotipik Özellikleri **t(9;22)(q34.1;q11.2) ile olan B-ALL**

p210 veya p190 transkript olabilen BCR ABL1 füzyonu ile sonuçlanan bir translokasyon t(9;22) mevcudiyeti. B-ALL ve yetişkinlerin olgularının %25'ini ve pediatrik olguların daha küçük bir kısmını (%2-4) oluşturur. Bu alt tip çocuklarda yüksek riskli olarak kabul edilir. İmmünofenotip miyeloid belirteçlerin sık birlikte ekspresyonu ile karakterize edilir. Yetişkinlerde CD19+, CD10+, TdT+ ile birlikte CD13 ve CD33 ve CD25 gibi myeloid belirteçlerin ekspresyonu sık görülmektedir.

Hiperdiploidi

Hiperdiploidi, lösemik hücrelerde yapısal sitogenetik değişikliklerin yokluğunda 50'den fazla kromozom bulunması olarak tanımlanır. Genellikle kromozom sayısı >66'dır. En sık 4,14, 21 ve X kromozom polizomileri görülür. Çocuklarda olguların >%90'ında kür sağlanabilir. Prognoz ile ilgili erişkinlerde yeterli veri bulunmamaktadır. İmmünofenotipik olarak CD10+, CD19+, CD34+ olup sıklıkla CD45 negatiftir.

t(v;11q23) (KMT2A yeniden düzenlemesi) ile olan B-ALL

Bir yaş altı bebeklerde en sık görülen alt tiptir. Yüksek WBC (>100x10⁹/l) ve santral sinir sistemi tutulumu tipiktir. Kötü prognozudur. İmmünofenotip olarak CD19+, CD10-, CD24- ve CD15+ dir. 100'den fazla füzyon ortağı vardır.

t(12;21)(p13.2;q22.q) ile olan B-ALL

ETV6-RUNX1 (eski adı TEL-AML1) çocukluk çağı B-ALL'nin %25'ini oluşturmaktadır. B ALL NOS'a benzer özellikte CD19+, CD10+, CD34+ ekspresyon ve CD13+'liği gösterir. Bu alt tip ile çok iyi bir prognoz taşır. Olguların >%90'ında kür sağlanabilir.

t(5;14)(q31.1;q32.1) ile olan B-ALL

IGH-IL3, eozinofili ve sıklıkla kemik iliğinde düşük blast oranı ile ilişkilidir. Prognoz B-ALL NOS olgularına benzer. B-ALL nin <%1'ini oluşturur.



t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 ile olan B-ALL

Alternatif translokasyon t(17;19) TCF3-HLF'i içerir. B-ALL olgularının %6'sı için ve erişkinlerde daha az sıklıkta görünmektedir. Sıklıkla PAX-5 mutasyonları gösterirler. t(17;19), t(1;19) B-ALL'den CD34 negatifliği ve güçlü CD9-pozitifliği ile ayrılmaktadır. Birçok t(1;19) B ALL olgusunda BCL-6 ekspresyonu görülmektedir. Kötü prognozudur. Ancak güncel tedaviler ile prognozun diğer B-ALL olgularına benzer görünmektedir.

BCR-ABL benzeri B-ALL

B-ALL olgularının %10-25' ini oluşturur. Down sendromunda görülmeye sıklığı artar. Philadelphia kromozomu t(9-22) yoktur. Kötü prognoz, yüksek lökosit sayısı ve MRD+'lığı görülür. CRLF2, EPOR ve BCR dışı ABL (ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R ve JAK2) translokasyonları görülür. İmmünotipik olarak CD10+, CD19+ ekspresyonuna ek olarak CRLF2 translokasyonunun protein ürünü lösemik hücreler tarafından güçlü bir şekilde eksprese edilir.

T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

T-lenfoblastik lösemi/lenfoma (T-ALL/T-LBL), pediatrik olguların yaklaşık %15'ini, erişkin olguların ise %25'ini oluşturur. Myeloid lösemilerden farklı olarak, >%20 gibi belirlenmiş bir blast oran kriteri yoktur. T-ALL' de B-ALL'den farklı olarak, alösemik kemik iliği tutulumu beklenilen bir tablo değildir. Blastlar nispeten küçük olma eğiliminde, kromatin ağır kümelenmiş sitoplazmik vakuollere sahip olabilirler. T-LBL'de lenf nodlarının germinal merkezleri korunarak parakortikal alanları korunmuştur. Burkitt lenfomayı taklit eden "yıldızlı gökyüzü" görünümü olabilir. T-LBL'de, eozinofili, miyeloid hiperplazi ve *FGFR1* genini içeren 8p11.2 aberasyonu "8p11 sendromu" olarak tanımlanmıştır.

T-ALL, tipik olarak, CD1a/CD2/CD5/CD7'nin ve TdT'nin değişken ekspresyonuna ek olarak sitoplazmik CD3 (T-hücre lineage) veya yüzey CD3'ünün (matür T-hücre) varlığı ile ilişkilidir. T-ALL'de, CD79a gibi B-hücre belirteçleri ve miyeloid belirteçleri olan CD13, CD33 ve CD117 aberran ekspresyonu görülebilir. Bu olgular FLT3 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur.



-CD52, yetişkinlerde T-ALL'nin %30 ila %50'sinde eksprese edilebilir.

T-ALL'nin üç alt grup arasında dağılımı:

- Kortikal/timik (%56) (CD4+ ve CD8+)

- Medüller/olgun (%21) (CD4 + veya CD8+)

- Erken T-ALL (%23) ETP ALL ve erken olgunlaşmamış T-ALL'den oluşur. Erken olgunlaşmamış T-ALL, pro-T-ALL ve pre-T-ALL' yi içermektedir. Pro-T-ALL ve pre-T-ALL'de CD4 ve CD8'in her ikisi de negatiftir.

ETP ALL,

Pediyatrik T-ALL olgularının %10-13'ünü erişkinlerin %5-10'unu oluşturur. İmmünofenotip olarak kök hücre ve myeloid belirteçler görülür. CD3 (sitoplazmik), CD7, CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b ve CD65 pozitifliği ve CD8 ve CD1a negatifliği görülür. CD2, CD4 ve CD5 ekspresyonu değişkendir CD123, bu alt tipe nispeten spesifik görünmektedir. ETP-ALL olmayan hastalarda karşılaştırılan çalışmalarda 10 yıllık toplam sağkalım daha düşük, remisyon başarısızlığı ve hematolojik relaps anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Sitokin reseptörü ve RAS sinyal yollarında yer alan NRAS, KRAS, FLT3, IL7R, JAK3, JAK1, SH2B3 ve BRAF ve ayrıca, GATA3, ETV6, RUNX1, IKZF1 ve EP300 dahil olmak üzere hematopoietik gelişimsel transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerin inaktive edici mutasyonları gözlenmiştir. Bu mutasyonlar, myeloid neoplazmlarda, diğer ALL alt tiplerine göre daha sık görülür; bu, myeloid türevli tedavilerin ve hedefe yönelik tedavinin, seçili ALL alt tipleri için daha iyi tedavi seçenekleri olabileceğini düşündürür. Veriler, bu alt popülasyonda standart yoğun kemoterapiye alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. ETP-ALL'nin kötü prognozlu olması nedeniyle, ilk remisyonda hematopoetik kök hücre nakli düşünülmelidir.

Karışık fenotip akut lösemiler (MPAL'ler) belirsiz kökene sahip akut lösemileri içerir. MPAL'de, biri akut myeloid lösemi kriterlerini karşılayan iki farklı lenfoblast popülasyonu mevcuttur (diğer lösemiler bölümünde anlatılmıştır).



d. Genetik

Karyotip analizi	• Kemik iliği • Yüksek rezolüsyonlu G-banding (sayısal ve yapısal aberasyonlar) • Kompleks karyotip (3 veya daha fazla aberasyon, en az biri yapısal aberasyon) • Yüksek hiperdiploidi (51-65/67 kromozom) • Düşük hipodiploidi (30-39 kromozom) • Near haploidi (25-29 kromozom)
FISH	• t(9,22) • t(1,19) • t(12,21) • t(4,11) • 11q23=KMT2A rearrangement • iAMP21 • 9p delesyonu (T-ALL)



Moleküler testler	• t(9,22)=BCR/ABL1 • t(1,19)=TCF3-PBX1(E2A-PBX1) • t(12,21)=ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) • t(4,11)= KMT2A-AFF1 • t(17;19)= TCF3-HLF (E2A-HLF) • *ABL-class füzyonları (ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB) • *Kopya sayısı değişiklikleri, NGS (BTG1, CDKN2A/2B, EBF1, ETV6, IKZF1, PAR1, PAX5, RB1) • IKZF1 delesyonu (Tüm Bcp ALL, ancak BCR-ABL1, ETV6/RUNX1, KMT2A rearanjmanı, TCF3 rearanjmanı, hipodiploidi olanlar hariç) • PAX5 delesyonu (IKZF1 plus alt grubunda) • CDKN2A/2B delesyonu (IKZF1 plus alt grubunda) • P2RY8/CRLF2 (PAR1 del) (IKZF1 plus alt grubunda) • ERG delesyonu (IKZF1 plus alt grubunda) • *ABL1 rearanjmanı • *ABL2 rearanjmanı • *CSF1R rearanjmanı • *PDGFRB rearanjmanı • *IGH rearanjmanı • *CRLF2 rearanjmanı • *EPOR rearanjmanı • *ETV6 rearanjmanı • *NTRK3 rearanjmanı • *JAK2 rearanjmanı • *t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3 Transkripsiyon düzenleyici (onkojen) • *TLX1(HOX11), TLX3(HOX11L2), LYL1, TAL1 rearanjmanı • *LMO1 • *MYB	Transkripsiyon düzenleyici (Tümör baskılayıcı) • *BCL11B • *ETV6 (ETP ilişkili) • *RUNX1 (ETP ilişkili) • *LEF1 • *WT1 • *LMO2 • NKX2.1/NKX2.2 NOTCH1 sinyal yolağı• • *NOTCH1 rearanjmanı • *FBXW7 Hücre siklus düzenleyicileri • *CDKN2A/2B • *CDKN1B • *RB1 IL7-JAK-STAT yolağı • *IL7R (ETP ilişkili) • *JAK1 • *JAK3 • *STAT5B PI3K-AKT-mTOR yolağı • *PTEN RAS yolağı • *RAS (ETP ilişkili) • *NF1 (ETP ilişkili) ABL kinaz • ABL1 Epigenetik düzenleyici • *PHF6 • *EZH2 • *DNM2 • *DNMT3A (ETP ilişkili)
* Opsiyonel, + T-ALL hastaları, ETP: Early T-hücreli, T-ALL hastalarında >%10 frekansı olan mutasyonlar tabloda gösterilmiştir.		



Kaynaklar

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc 2005;80:1517-1527.
2. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:168-170.
3. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:532-543.
4. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004;350:1535-1548.
5. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:223-261.
6. Burmeister T, Meyer C, Schwartz S, Hofmann J, Molkentin M, Kowarz E, Schneider B, Raff T, Reinhardt R, Gökbuğet N, Hoelzer D, Thiel E, Marschalek R. The MLL recombinome of adult CD10-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the GMALL study group. Blood 2009;113:4011-4015.
7. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Koller C, Pierce S, Huh Y, Wierda W, Keating MJ, Kantarjian HM. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood 2009;113:6330-6337.
8. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, Cheng C, Su X, Rubnitz JE, Basso G, Biondi A, Pui CH, Downing JR, Campana D. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 2009;10:147-156.
9. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, Peters C, Ebelt W, Zimmermann M, Niggli F, Ludwig WD, Riehm H, Welte K, Schrappe M. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. J Clin Oncol 2006;24:5742-5749.
10. Wenzinger C, Williams E, Gru AA. Updates in the Pathology of Precursor Lymphoid Neoplasms in the Revised Fourth Edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Current Hematologic Malignancy Reports <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0456-8>
11. Acute Lymphoblastic Leukemia NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) (NCCN Guidelines Version 2.2026)



12. Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood* 2017;129:1113-1123.
13. Fattizzo B, Rosa J, Giannotta JA, Baldini L, Fracchiolla NS. The Physiopathology of T- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front Oncol* 2020;10:273.
14. Gökbüget N , Boissel N , Chiaretti S, *et al.* Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-1902

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) 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, ürik asit, 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 gibi.

Cihazlarla Yapılan Tetkikler

• Ultrasonografi (zorunlu): Batın, mediasten, organomegali, böbrek, barsak, timus tutulumu, lenf düğümleri, testisler

• Röntgen (zorunlu): İki yönlü akciğer grafisi, lomber vertebra yan grafi

• Kraniyal 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 olgularında yaygındır. Semptom varlığında boyun, toraks, karın ve pelvis BT taramaları önerilir ve herhangi bir ekstramedüller tutulum şüphesi varsa tanı ve takip için PET/BT 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, deri, 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 (BT/MR taraması) yapılmalıdır. Ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekirse EEG çekilmelidir. Göz muayenesi ilgili uzman tarafından yapılmalıdır.



Lomber 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, immünofenotip 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) gonadotoksiste 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 immünooglobulin seviyeleri, C3, C4.

HLA (insan lökosit antijeni) testi: Yeni tanı alan tüm ALL hastalarında HLA tiplemesi yapılmalıdır. Allojeneik 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, öngörülemez 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

1. NCCN GuidelinesVersion 2.2026 AcuteLymphoblasticLeukemia
2. TheLeukemia&LymphomaSociety® <https://www.lls.org/booklet/acute-lymphoblastic-leukemia-all-adults>
3. Hoffman Hematology Basic Principlesand Practice.
4. Newton HL, Picton HM, Friend AJ, Hayden CM, Brougham M, Cox R, Grandage V, Kwok-Williams M, Lane S, Mitchell RT, Skinner R, Wallace WH, Yeomanson D, Glaser AW; Children's Cancer and Leukaemia Group Late-effects Working Group. Inconsistencies in fertilitypreservationforyoungpeoplewithcancer in the UK. ArchDis Child 2022;107:265-270.



3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Açısından Değerlendirilme

Yeni tanı

Çocuklarda ALL hastalarının tanı sırasında yaklaşık %3-5'inde erişkinde %10 merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu saptanmasına rağmen, MSS ALL'de ekstramedüller tutulumun en sık görüldüğü bölgedir.

ALL'de MSS tutulum riskini artıran faktörler şunlardır;

Tanıda çok yüksek beyaz küre sayısı ($WBC > 100.000/mm^3$), T hücreli immünofenotip, t(1;19) translokasyonu (E2A-PBX1 füzyon geni), t(9;22) translokasyonu (BCR-ABL1 füzyon geni), MLL veya KMT2A yeniden düzenlenmesi olmasıdır.

Klinik

MSS tutulumu olan lösemi hastaları intrakraniyal basınç artışını gösteren; baş ağrısı, kusma, görme problemleri, strabismus, anizokori, parestezi-paralizi, ense sertliği, meningismus/opistotonus, nöbet gibi semptomlarla başvurabilirler. Nadiren de olsa kraniyal sinir tutulumuna ait olabilecek bulgularla prezente olabilirler. Sıklıkla III. - V. - VI. -VII. kraniyal sinirler tutulmaktadır.

Tanı

MSS tutulumu saptanan hastaların çoğunluğu nörolojik sistem muayenesinde asemptomatik olduklarından, bu hastalara tanı koyabilmek için kemoterapi başlanmadan önce mutlaka lomber ponksiyon (LP) değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nörolojik semptomu olan olgularda funduskopi muayenesi, intrakraniyal kitle ve leptomeningeal tutulumu değerlendirmek amacıyla kontrastlı BT/MRG (bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans görüntüleme) yapılması gerekmektedir. Ancak ALL tanısı sırasında LP yapılması hayatı tehdit ediyorsa, glukokortikoid dışında sistemik kemoterapi veya herhangi bir intratekal (IT) tedavi verilmeksizin, glukokortikoid tedavisinin ilk üç gününde yapılması şartıyla ertelenebilir. Glukokortikoid başlanan



ve ilk üç günden sonra IT yapılan hastalarda LP'nin MSS tutulumunu göstermesi açısından klinik anlamı yoktur. ALL tanısı konulduktan sonra tanısal amaçlı LP yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) alındıktan sonra kullanılan protokole uygun olarak, önerilen kemoterapik ajanlar ile hastanın IT tedavisi de eş zamanlı yapılabilir. BOS alındıktan sonra doğrudan mikroskopik inceleme (Thoma lamı vb.) ile mm³'te kaç hücre görüldüğü tespit edilmeli, sitospin inceleme için (5 dakika-1.000 rpm'de sitosantrifüj ile hazırlanmış BOS örneği) örnek gönderilmeli ve direkt mikroskopide mm³'te kaç hücre görüldüğü bildirilmeli (Hasta sitopenik ise blast varlığı belirlenebilir), BOS biyokimyası (glukoz, protein) ve BOS hücre sayımı (çekirdekli ve çekirdeksiz hücre sayımı) çalışılmalıdır. MSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda kemik iliğinde immünofenotiplerede pozitif olan belirteçler BOS örneğinde akım sitometrisi ile araştırılabilir.

Başlangıçta MSS tutulumunun tanımı:

MSS 1: Negatif

Lökosit sayısından ve eritrosit sayısından veya kan kontaminasyonundan bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalıdır;

*Kraniyal sinir paralizi gibi MSS'ye ait hiçbir nörolojik bulgunun olmaması,

*BT/MRG incelemesi ile MSS'de lösemiye ait kitle ya da leptomeningeal tutulumun olmaması,

*Göz dibi muayenesinin normal olması,

*BOS sitospin örneğinde blast saptanmaması.

MSS 2: Negatif

MSS tutulumuna yönelik klinik veya görüntüleme bulgusu yok ve;

MSS 2a:

Eritrosit <10/μL ve kanla makroskopik kontaminasyon yok;

WBC ≤5/μL ve sitospinde blast pozitif saptanan gruptur.

**MSS 2b:**

Kanla makroskopik kontaminasyon ve/veya eritrosit $\geq 10/\mu\text{L}$

WBC $\leq 5/\mu\text{L}$ ve sitospinde blast pozitif saptanan gruptur.

MSS 2c:

Kanla makroskopik kontaminasyon ve/veya eritrosit $\geq 10/\mu\text{L}$

WBC $> 5/\mu\text{L}$ ve sitospinde blast pozitif, ancak aşağıda belirtildiği gibi algoritmaya göre negatif saptanan gruptur (yani, BOS WBC/BOS RBC $< 2x$ kan WBC/kan RBC).

MSS 3: MSS Hastalığı Pozitif

MSS 3a: Eritrosit $< 10/\mu\text{L}$ ve kanla makroskopik kontaminasyon yok;

WBC $> 5/\mu\text{L}$ ve sitospinde blast pozitifliği saptanan gruptur.

MSS 3b: Eritrosit $\geq 10/\mu\text{L}$ ve/veya kanla makroskopik kontaminasyon,

WBC $> 5/\mu\text{L}$ ve sitospinde blast pozitifliği ve aşağıda belirtilen algoritmaya göre pozitif saptanan gruptur (yani, BOS WBC/BOS RBC $> 2x$ kan WBC/kan RBC).

MSS 3c: MSS hastalığının klinik veya görüntüleme bulguları var:

- MRG ve/veya BT'de MSS'de kitle veya leptomeningeal infiltrasyon saptanması
- Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci: BOS'de hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRG'de patolojik bir lezyon olmayabilir.
- Retina tutulumu: (Olgular göz hekimi tarafından değerlendirilmelidir) BOS'de blast görülmeyebilir ve BT/MRG'de patolojik bir lezyon olmayabilir.

Tanı sırasındaki ilk LP'nin travmatik olması durumunda MSS pozitifliğinin sınıflandırılması için algoritma şöyle tanımlanmıştır (MSS 2c veya MSS 3b).

MSS 3 BOS tutulumu olan kişilerde BOS blastlardan temizlenene dek (haftada 1 kez) tedavi amaçlı LP yapılması önerilmektedir. BOS tutulum evresine göre tedavi protokolünde önerilen şekilde IT kemoterapi ve kraniyal RT yapılır.



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 ve/veya diğer ekstrameduller relaps bulguları varlığında veya MSS relapsını düşündüren nörolojik semptom ve bulgular varlığında BOS tutulumu LP yapılarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:173-187.
2. <https://siope.eu/media/documents/escp-acute-lymphoblastic-leukemia-all.pdf>
3. 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;9:68.
4. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmäki PM, Lausen B, Vaitkeviciene G, Asberg A, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1416-1421.
5. Alrobaian MA, Henderson AD. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e584-e590.
6. https://semmelweis.hu/gyermekklinika2/files/2022/05/ALL-IC-REL-2016_v1.1_2019-09-16.pdf.
7. 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;14:240-245.



8. Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Mellgren K, Niinimäki R, Schmiegelow K, Heyman M, Harila-Saari A; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Role of neuroimaging in children with acute lymphoblastic leukemia and central nervous system involvement at diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:64-70.

4. ALL Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

B-ALL
Tekrarlayan genetik anormallikleri olan B-ALL
t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 ile B-ALL
Sadece lenfoid tutulumu olan
Çoklu köken dahil olan
t(v;11q23.3)/KMT2A yeniden düzenlenmiş B-ALL
t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1 ile B-ALL
B-ALL, hiperdiploidi
B-ALL, düşük hipodiploidi
B-ALL, haploide yakın
t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3-IGH ile B-ALL
t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3-PBX1 ile B-ALL
B-ALL, BCR-ABL1 benzeri, yeniden düzenlenen ABL-1 sınıfı
B-ALL, BCR-ABL1 benzeri, etkinleştirilen JAK-STAT
B-ALL, BCR-ABL1-benzeri, Başka Şekilde Sınıflandırılmayan(NOS)
iAMP21 ile B-ALL
MYC yeniden düzenlemeli B-ALL
DUX4 yeniden düzenlemeli B-ALL
MEF2D yeniden düzenlemeli B-ALL
ZNF384(362) yeniden düzenlemeli B-ALL
NUTM1 yeniden düzenlemeli B-ALL
HLF yeniden düzenleme ile B-ALL
UBTF-ATXN7L3/PAN3,CDX2 ("CDX2/UBTF") ile B-ALL
Mutasyona uğramış IKZF1 N159Y ile B-ALL



Mutasyona uğramış PAX5 P80R'li B-ALL
Geçici tanımlama: ETV6-RUNX1 benzeri B-ALL
Geçici tanımlama: PAX5 değişikliği ile B-ALL
Geçici tanımlama: Mutasyona uğramış ZEB2 (p.H1038R)/IGH-CEBPE ile B-ALL
Geçici tanımlama: ZNF384 yeniden düzenlenen like, B-ALL
Geçici tanımlama: KMT2A yeniden düzenlenmiş like, B-ALL

B-ALL, başka şekilde sınıflandırılmayan

T-ALL

BCL11B yeniden düzenlemeli erken T-hücreli prekürsör ALL

Erken T-hücreli prekürsör ALL, NOS

T-ALL, NOS

Natural killer hücreli ALL: Geçici tanımlama

Kaynaklar

1. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian, Michael J. Borowitz, Katherine R. Calvo, Hans-Michael Kvasnicka, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022;140:1200-1228.



5. Risk Değerlendirme ve Prognoz

Hastalık prognozu hasta ilişkili, hastalık ilişkili ve tedaviye yanıt faktörlerine bağlıdır. Bu risk faktörleri yüksek riskli hastaları belirlemede daha etkilidir. İleri yaş, azalmış tedavi tolerabilitesi, yüksek tümör yükünü yansıtan tanı anındaki yüksek beyaz kan hücresi (WBC) evrensel olarak daha düşük tam remisyon (TR) oranı ve daha kısa TR süresi öngören bağımsız risk değişkenleri olarak kabul edilmektedir (Tablo 1). ALL’de kullanılan tedavi protokolüne bağlı MRD bakılma zamanı farklılıklar gösterebilir. MRD ve genetik bazı risk sınıflaması Tablo 2’de özetlenmiştir. Hastanın risk sınıflamasının belirlenmesinde kırılgeçirlik durumunu önemlidir. Kırılgeçirlik, klinik olarak işlevsellik ve fizyolojik kapasitede yaşa bağlı bozulma olarak tanımlanır. Kırılgeçirlik durumunun belirlenmesinde ECOG, Charlson Comorbidite indeksi (CCI), Karnofsky Performans Durumu (KPS), Hematopoetik Hücre Transplantasyon-Spesifik-Komorbidite İndeksi (HCT-CI), Geriatric 8 (G8) skoru kullanılabilir.

Tablo: ALL’de yüksek risk faktörleri

Hasta ilişkili	
• Yaş	• >40/55/65
Hastalık ilişkili	
• WBC ($\times 10^9/L$)	• >30 (B-dizisi için)/>100 (T-dizisi için)
• İmmünofenotipik özellikler	• Pro-B/erken ve olgun-T
• Diğer	• Santral sinir sistemi tutulumu
	• TY’ye ulaşma zamanı (kür sayısı): >1kür
Tedavi ilişkili	
Prefaz kortikosteroid yanıtı	Kötü steroid yanıtı
Erken blast klirensi	8,15.gün yada indükdiyon sonu kemik iliği blast %5 in üstünde
Tam yanıt zamanı	1 kürden uzun olması
MRD	İndüksiyon sonrası $\geq 0,1\%/0,01\%$; konsolidasyon veya allo-NKH öncesi pozitiflik



Tablo: ALL'de MRD ve genetik bazlı risk sınıflaması

Risk parametreleri	Risk grupları			
	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Genetik	Yüksek genetik risk yok	ETV6RUNX1: MRD <%0,1 Hiperdiploidi: MRD <%0,03, iyi genetik profil ^a : MRD <0,005	Yüksek genetik risk var ^b	t(17;19)/TCF3 HLF
İndüksiyon tedavisi sonrası MRD	%0		>%0 ve <%5	≥%5
Konsolidasyon tedavisi sonrası MRD	—		>%0,01 ve <%0,05	≥%0,05

a: İyi-risk genetiği: IKZF1, CDKN2A/B, PAR1, BTG1, EBF1, PAX5, ETV6, RB1 delesyonu olmaması; ETV6, PAX5, BTG1 izole delesyonu; Tek delesyon BTG1, PAX5, CDKN2A/B ile ETV6 delesyonu.

b: Yüksek-risk genetiği: KMT2A rearrajmanı (t[4;11] veya diğer mutasyonlar), t(v;14q32)/IgH, t(9;22)(q34;q11.2): *BCR-ABL*, *BCR-ABL 1-like (Ph-like)* ALL: JAK-STAT mutasyonları (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, mutations of SH2B3, IL7R, JAK1/2/3. ABL gen mutasyonları: (ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR rearrajmanı.

Diğer mutasyonlar: NTRKr, FLT3r, LYNr, PTK2Br, 21 kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21), t(17;19): TCF3-HLF, IKZF1 mutasyonu.

6. Tedavi

ALL, farklı birçok tedavi protokolü ile tedavi edilebilen bir hematolojik kanser olup tedavisi birçok hematolojik hastalıktan daha karmaşık ve zordur. Protokollerde çoklu kemoterapi ajanları değişik zaman ve dozlarda kullanılsa da temelde tedavi indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedaviden oluşur. Bununla birlikte mutlaka merkezi sinir sistemi açısından koruma veya tedaviyi içerir (Bakınız bölüm **Santral sinir sistemi profilaksi ve tedavisi**). ALL protokollerinde GCSF desteği oldukça önemlidir (GCSF kullanım ayrıntıları için **Destek Bakım** bölümüne bakınız).



ALL' de indüksiyon tedavisi ile hızlıca blastik hücrelerin azaltılması hedeflenmektedir. ALL' de indüksiyon amacıyla birçok farklı kemoterapi protokolü kullanılmakla birlikte bu protokoller sıklıkla vinkristin, steroid, antrasiklin ile birlikte bazen L asparajinaz bazen ise siklofosamid kombinasyonlarından oluşur. Günümüzde uzun etkisi nedeniyle birçok protokolde L-asparajinaz yerine pegile formu tercih edilmektedir. Steroid tedavisi ALL'de temel ilaçlardan olup kan beyin bariyerini daha iyi geçmesi nedeniyle deksametazon prednizolona tercih edilebilir. Tüm ALL tedavilerinde santral sinir sistemi korunması amacıyla intratekal tedaviler, yüksek doz santral sinir sistemi geçişi olan ilaçlar ve/veya kranial ışınlama yapılabilir. Erişkin yaş ALL'lerde 40 yaş üstü hastalarda kullanılan protokollerde intratekal profilaksiler öne çıkmaktadır.

ALL hastalarında tanı konulur konulmaz hızlıca tedaviye başlamak gerekir. Steroid yanısıra vinkristin ve/veya siklofosamid ile prefaz tedavi seçeneklerinin olduğu tedavi protokolleri de mevcuttur. Tümör yükünün kontrollü şekilde azaltılmak istendiği hastalarda veya genetik sonuçların kısa sürede toplanabileceği merkezlerde hastanın risk değerlendirmesini yaparak tedaviye başlamak için prefaz tedaviler tümör lizis profilaksisi ile birlikte verilebilir. Diğer yandan prefaz tedavi yanıtının prognostik bir kriter olduğunu gösterir çalışmalar da mevcuttur.

İndüksiyon tedavisinde amaç tam yanıt/tam moleküler yanıt elde etmektir. Hastaya uygun indüksiyon tedavisi verildikten sonra minimal kalıntı hastalık açısından değerlendirilebilen tüm merkezlerde değerlendirilmesi önerilir. Moleküler yanıt günümüzde birçok merkezde değerlendirilebilir olduğundan ve prognostik/tedavinin sonraki basamaklarını belirlemede kullanılan önemli parametrelerden olması nedeniyle indüksiyon tedavisi sonrasında 6-16 hafta sonra bakılması önerilir.

Birçok farklı protokol ile indüksiyon sonrası %80 üstünde tam yanıt elde edilebildiğinden protokolde kullanılan ilaçları dikkatli uygulanması, olası yan etkilerin iyi bilenerek iyi yönetilmesi hastaların tedavi ilişkili ölüm oranlarını azaltmak için göz önünde bulundurulması gereken en önemli konulardır. İndüksiyonda kullanılan L-asparajinaz ile allerjik



reaksiyonlar, hepatotoksisite, koagülopati, pankreatit, hiperglisemi, hiperlipidemi yan etkileri; vinkristin ile nöropati; antrasiklinlerin kardiyotoksiteleri; yüksek doz ARA-C'nin santral sinir sistemi ve göz üzerine olan yan etkileri; yüksek doz metotreksatın nefrotoksitesisi, hepatotoksite riski ile idrar alkalinizasyon ve kalsiyum folinat kullanım gerekliliği; siklofosfamidin kalp-karaciğer-böbrek üzerine olan etkileri, steroidlerin yan etkileri, pürin analoglarının karaciğer enzimlerinden etkilenmesi nedeniyle uzamış sitopeni-miyelosupresyonu unutulmamalı ve dikkatli izlenmelidir.

İndüksiyon tedavisinde başlanan protokole uygun remisyon sonrası tedaviler izlenmelidir. Remisyon sonrası konsolidasyon veya intensifikasyon olarak adlandırılan tedavide amaç rezidüel hastalığın ortadan kaldırılması ve hastalık nüksünün engellenmesidir. Konsolidasyon tedavilerini, indüksiyonda kullanılan temel ALL tedavilerinin farklı doz ve yoğunlukta kombinasyonları oluşturmaktadır. Protokole göre değişmekle birlikte yaklaşık 6 aylık bir tedavi sürecisi olan konsolidasyon tedavileri sıklıkla ARA-C, metotreksat, etoposid, siklofosfamid, L-asparajinaz, vinkristin, antrasiklin, 6-MP içeren farklı kombinasyonlar ve yüksek doz içeren tedavi şemalarından oluşur. Erişkin protokollerde indüksiyon tedavisi sonrası yapılacak kemik iliği aspirasyon sonucuna göre bazı protokollerde ikinci bir indüksiyon tedavisi bulunmaktadır. Tedaviler hasta bazlı ve tamamen seçilen protokollere sadık kalınarak yapılmalıdır. Allojeneik kök hücre nakil kararı dikkatle değerlendirilerek konsolidasyon tedavisine nakil ile devam edilecek hastalar için izlem farklı olacaktır (Bakınız ALL' de nakil endikasyonları bölümü).

İndüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında uygulanan idame tedavideki amaç hastalık nüksünü önlemektir. Çoğu tedavi protokolünde idame günlük 6-MP ve haftalık metotreksat tedavisinden oluşmakla birlikte bazen eklenmiş aylık vinkristin ve steroid dozları olabilmektedir. Konsolidasyon tedavisinde olduğu gibi idame tedavi de verilen indüksiyon tedavi şemasının devamında önerilen uygun tedaviler ile yapılmalıdır. Protokollerde 2-3 yıllık idame süreleri mevcuttur.



a. AYA-ALL:

AYA hastalarında erişkin protokollerine kıyasla pediatrik protokollerle EFS ve OS üstünlük göstermektedir. Erişkin protokollerle MSS relaps riski daha fazladır. Bundaki en önemli katkı ise vinkristin, kortikosterid ve L-asparaginaz gibi ilaçların daha yüksek dozda kullanımıdır. İndüksiyon tedavisi, pediatrik temelli çoklu ajan kemoterapi rejimleridir. Linker rejimi ve hiper-CVAD (rituksimablı veya rituximabsız) dahil olmak üzere çok ajanlı kemoterapi protokolleri önerilir. Tedavi rejimleri, tüm hastalar için yeterli SSS profilaksisini içermelidir ve tedavi rejimine bütünüyle uyulmalıdır. İdame tedavisinde 6-MP alan ve ciddi kemik iliği toksisitesi yaşayanlarda, TPMT gen polimorfizmi için test yapılması düşünülmelidir.

İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirme MRD'yi kapsamalıdır. MRD negatifse, konsolidasyon ve idame için çoklu ajan kemoterapi protokolünün sürdürülmesi uygun olacaktır ancak yüksek riskli olgularda Allo-HKHN ile konsolidasyon düşünülebilir.

MRD pozitifse, Blinatumomab (B-ALL için) veya allo-HKHN düşünülebilir. Blinatumomab tedavisinden sonra uzun süreli remisyon mümkün olsa da allo-HKHN konsolidatif tedavi olarak düşünülmelidir.

MRD durumu bilinmiyorsa ve özellikle yüksek riskli özelliklere sahipse allo-HKHN önerilir, ancak ilk fırsatta MRD değerlendirme yapılmalıdır. Çoklu ajan kemoterapinin devamı da düşünülebilir ancak yine de ilk fırsatta MRD değerlendirme yapılmalıdır.

Her durumda, HKHN'nin optimal zamanlaması belirsizdir. Uygun hastalar için transplant öncesi MRD negatifliği sağlamak için ek tedavi önerilir. İlk indüksiyon tedavisinden sonra tam yanıt (TY) az yanıt elde edilen hastalar relaps/refrakter hastalık gibi yönetilmelidir.



Tedavinin adı	İndüksiyonda kullanılan ilaçlar	İndüksiyon tedavisi süresi	Hasta ortanca yaş	Tam yanıt oranı	Sağkalım oranı
CALGB 8811	Cy, Dauno, Vincristin, Prednizolon, L-Aspa	4 hafta	32	%85	3 yıllık %50
GRALL-2005	Cy, Dauno, Vincristin, Prednizolon, L-Aspa, CD 20 + ise R	4 hafta	36	%91,9	5 yıllık %52,2
Hyper-CVAD	Cy, Dokso, Vinkristin, deksa alterne YD MTX ve ARA-C, CD 20 + ise R	3 hafta	40	%92	3 yıllık %55-60 5 yıllık %44-50
Linker 4 ilaç	Dauno, Vinkristin, Prednizolon, L-Aspa	4 hafta	27	%93	5 yıllık %47
MRC UKALLXII/ ECOG2993	Faz I: Dauno, Vinkristin, Prednizolon, L-Aspa Faz II: Cy, ARA-C, 6-MP	4 hafta 4 hafta	15-59*	%91	5 yıllık %38

*Bu çalışma için hastaların ortanca yaşı belirtilmemiş yaş aralıkları verilmiştir.

**Tedaviler alfabetik sıraya göre verilmiştir.

***Kırk yaş üstü erişkinlerin de alındığı çalışmaları olan sık kullanılan rejimler sunulmuştur.

Cy: Siklofosfamid; Dauno: Daunorubisin; L-Aspa: L-Asparaginaz, R: Rituksimab; Dokso: Doksorubisin; Deksa: Deksametazon, YD: Yüksek Doz, MTX: metotreksat, ARA-C: Sitozin arabinozid.



Tedavinin adı	Tedavinin aşaması-süresi	Kullanılan ilaçlar
CALGB 8811	Erken intensifikasyon - 4 hafta Ara idame - 12 hafta Geç intensifikasyon - 8 hafta	Cy, 6-MP, ARA-C, Vinkristin, L-Aspa 6-MP, Mtx Doxo, Vinkristin, Dexa, Cy, 6-Tio, ARA-C
GRALL-2005	İndüksiyon II * Konsolidasyon blok 1, 4, 7 - 4 hafta Konsolidasyon blok 2, 5, 8 - 4 hafta Konsolidasyon blok 3, 6, 9 - 30 gün Geç intensifikasyon - 4 hafta Blok 6-7 arasında	İdarubin, ARA-C ARA-C, L-Aspa, Dexa Mtx, Vinkristin, L-Aspa, 6-MP Mtx, Cy, Etoposid Vinkristin, Dauno, L-Aspa, Prednizolon, Cy (ilk indüksiyon sonrası TY olanlarda) İda, ARA-C (ikinci indüksiyon sonrası TY olanlarda)
Hyper-CVAD	1,3,5,7. siklus - 3 hafta 2,4,6,8. siklus - 3 hafta	Cy,Doxo,Vinkristin Mtx, ARA-C (CD20 + ALL'de rtiuksimab eklenir)
Linker 4 ilaç	1,3,5,7. siklus - 4 hafta 2,4,6,8. siklus - 4 hafta 9. siklus	Dauno, Vinkristin, Dexa, L-Aspa Tenoposid, ARA-C Mtx
MRC UKALLXII/ ECOG2993	İntensifikasyon - 3 hafta Konsolidasyon 1. Siklus - 4 hafta Konsolidasyon 2. Siklus - 4 hafta Konsolidasyon 3. Siklus - 7 hafta	L-Aspa, Mtx Etoposid, Vinkristin, Dexa ARA-C, Etoposid Dauno, Cy, ARA-C, Tio

Tedaviler alfabetik sıraya göre verilmiştir.

*İlk indüksiyon sonrası hematolojik tam yanıt sağlayamayan hastalar için

Cy: Siklofosfamid; 6-MP: 6 Merkaptopürin, ARA-C: Sitozin Arabinozid; L-Aspa: L asparajinaz; Mtx: Methotreksat; Doxo: Doksorubisin; Dexa: Deksametazon, 6-Tio: 6 Tioguanin, Dauno: Daunorubisin; TY: Tam yanıt; İda: İdarubisin



AYA ve erişkin Ph pozitif ALL:

Ph+ ALL sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir. Ph pozitifliği, 60 yaşın üzerinde B-ALL tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde bulunurken pediatrik ALL hastalarında nadirdir. Ph+ ALL hastalarının tedavisi ve elde edilen yanıtlar, tirozin kinaz inhibitörlerinin ilk sıra tedaviye eklenmesinin ardından son 10 yılda çarpıcı biçimde değişmiştir. Geçmişte kötü prognozlu bir ALL alt tipi olarak bilinen Ph+ ALL'de, BCR::ABL1 tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) geliştirilmesiyle tedavi ve sağkalım sonuçları kökten değişmiştir. TKİ'ların çoklu ajan kemoterapiyle veya daha yeni olarak blinatumomab ile birlikte kullanılması artık standart tedavi yaklaşımı haline gelmektedir. Bu kombinasyonla 5 yıllık sağkalım oranı %80'in üzerine çıkmıştır. Özellikle yeni nesil dizileme (NGS) ile belirlenen tam moleküler remisyonun sağlanması, prognoz açısından büyük önem taşır ve allojenik kök hücre naklinin gereksiz olabileceği hasta grubunu tanımlayabilir.

Ph+ ALL'de AYA ve 65 yaşından küçük, önemli komorbiditesi olmayan yetişkin hastaların mümkünse bir klinik araştırmada tedavi edilmesi önerilir. Uygun bir klinik araştırmanın yokluğunda ise önerilen indüksiyon tedavisi; çoklu ajan kemoterapi + TKİ veya kortikosteroid + TKİ kombinasyonundan oluşacaktır. TKİ'ler TY'ye ulaşmada çok etkili olduğu için, yanıt oranından ödün vermeden indüksiyon kemoterapisinin yoğunluğu azaltılabilir. Böylece tedaviye bağlı oluşacak toksisiteler azaltılmış olur. TKİ'ler ilk sıra tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Yetişkin hastalarda Ph+ ALL tanısı konduktan sonra 5-7 gün içinde TKİ başlanmalıdır. Hangi TKİ kullanılırsa kullanılsın hemen hemen tüm çalışmalarda TR oranları %90'ı aşmaktadır. MRD'yi tek başına kemoterapi ile elde edilenden daha hızlı ve daha düşük seviyelere düşürür. Tek kollu çalışmalar ikinci ve üçüncü kuşak TKİ'lerin HKHN uygulanmayan hastalarda imatinib'den daha üstün olabileceğini öne sürse de optimal TKİ seçimi hala net değildir. İlaç direnci ve yan etki profili ilaç seçiminde önemlidir. Ph+ ALL'de bosutinib için sınırlı veri vardır. İndüksiyon döneminde yüksek bir imatinib dozu (800 mg/gün), 600 mg veya daha düşük dozlardan daha fazla etkinliğe sahip gibi görünmektedir. Üçüncü kuşak TKİ ponatinib, yalnızca BCR-ABL kinaza karşı potent etkisi nedeniyle değil, aynı zamanda T315I tirozin kinaz (TKD) mutasyonuna

da etkilidir. Ponatinib, Ph+ ALL'li hastaların birinci basamak tedavisi için Hyper-CVAD rejimi ile kombine edildiğinde, hastaların çoğunda derin moleküler yanıtlara katkı sağladığı görüldü. Ponatinibi Hyper CVAD rejimi ile kullanarak prospektif olarak değerlendiren, bugüne kadar yayınlanan tek çalışmada, 2 yıllık EFS %81 idi. HKHN yapılmayan hastaların büyük bir kısmında bu kombinasyonun küratif olup olmayacağını belirlemek için daha uzun takip gerekmele birlikte allo-HKHN'nin yüksek risk oluşturduğu yaşlı



hastalarda bu fayda önemlidir. Ph+ ALL için başlangıç tedavisi sırasında ponatinib dozunun 30 mg'ye düşürülmesi, etkinlikten ödün vermeden arteriyel tıkalı olayları büyük ölçüde azaltır. Ph+ ALL için bazı klinik çalışmalarda kemoterapisiz ilk sıra tedaviler ise (blinatumomab ve TKİ kombinasyonu gibi) çalışılmaktadır. Ponatinib + blinatumomab kombinasyonunun , imatinib + kemoterapiye genel sağkalım ve olaysız sağkalım üstünlüğü gösteren faz 3 (GİMEMA 2820) çalışma verileri mevcut olup, ph+ ALL de kemoterapisiz yaklaşım ve nakilsiz tedavi seçenekleri umut vericidir. Sadece kortikosteroid + TKİ kullanan rejimler de araştırılmıştır. Bu rejimler genellikle iyi tolere edilirken, genellikle kısa yanıt süreleri ve yetersiz yanıt oranları ile ilişkilidir.

İndüksiyon tedavisinin etkinliğinin aksine, remisyonun en iyi nasıl sürdürüleceği net değildir. TKİ, postremisyon tedavinin merkezi bir ayağıdır. Konsolidasyonun düşük yoğunluklu kemoterapi, yoğunlaştırılmış kemoterapi veya allo-HKHN seçimlerinden hangisi ile devam edeceği tartışmalıdır. İlk indüksiyon tedavisinden sonra TY elde edilen AYA ve yetişkin (<65 yaş) hastalar için allo-HKHN ile konsolidasyondan önce MRD değerlendirmesi yapılmalıdır. Donör varlığı, remisyon derinliği, komorbiditeler ve sosyal destek gibi pek çok değişken allo-HKHN için uygunluğu belirler. Hastanın allo-HKHN yapılması için en uygun zaman belirsizdir; ancak MRD negatifliği elde etmiş olmak nakil öncesi önemlidir. MRD negatifliği elde eden hastalar için, konsolidasyon tedavisi, hastanın yaşı ve performans durumuna uygun doz modifikasyonları göz önünde bulundurularak, blinatumomab ± TKİ (B-ALL), TKİ+ çoklu ajan kemoterapi, TKİ + kortikosteroid veya allo-HKHN olarak planlanabilir. MRD persistansı veya artışında, blinatumomab ± TKİ (B-ALL), TKİ + çoklu ajan kemoterapi veya TKİ+ kortikosteroid kombinasyonu ile devam edilmeli ardından allo-HKHN yapılmalıdır. Blinatumomab tedavisinden sonra uzun süreli remisyon süreleri mümkün olmakla birlikte, uygun adaylarda MRD pozitifliği varsa HKHN yapılabilir. AYA hastalarında allo-HKHN, TKİ'lerle kombine kemoterapiye göre ek avantaj sağlamamaktadır.

İdame tedavide aylık vinkristin + metilprednizolon + metotreksat ve 6-MP tedavisine (2 yıl) TKİ eklenmesi önerilir. Antimetabolit ajanların hepatotoksisite veya myelosupresyon gibi yan etki durumlarında doz azaltılması gerekebilir. Nakil sonrası veya kemoterapi sonrası idamede

TKİ optimal süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte, minimum süre 1 yıl olmalıdır. Nakil yapılmamış yetişkin hastalar için ise mevcut fikir



birliği, mümkünse TKİ'ye süresiz olarak devam edilmesi gerektiğidir. Tam moleküler remisyonda elde edilse bile, periyodik MRD değerlendirmeleri (3 aydan daha sık olmamak üzere) düşünülmelidir. CD20 pozitif hastalığı olan hastalar için kemoterapiye rituksimab eklenmelidir.

ALL'nin diğer tüm alt tiplerinde olduğu gibi, MSS nüksünü önlemek için MSS'ye yönelik etkili profilaksinin uygulanması kritik öneme sahiptir. Mevcut veriler bu grupta intratekal tedavinin yeterince etkili olduğunu ve kranial ışınlamaya gerek olmadığını göstermektedir. Tüm tedavi rejimleri, yeterli MSS profilaksisini içermeli ve MSS penetrasyonu olan TKİ tercih edilmelidir.

40 yaş üstü fit ALL'de indüksiyon

ALL, farklı birçok tedavi protokolü ile tedavi edilebilen bir hematolojik kanser olup tedavisi birçok hematolojik hastalıktan daha karmaşık ve meşakatlidir. Protokollerde çoklu kemoterapi ajanları değişik zaman ve dozlarda kullanılsa da temelde tedavi indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedaviden oluşur. Bununla birlikte mutlaka merkezi sinir sistemi açısından koruma veya tedaviyi içerir (Bakınız bölüm Santral sinir sistemi profilaksi ve tedavisi). ALL protokollerinde GCSF desteği oldukça önemlidir. Bu bölümde 40 yaş üstü fit ALL hastalarında indüksiyon tedavisinden bahsedilecektir. GCSF kullanım ayrıntıları için Destek Bakım bölümüne bakınız.

ALL'de indüksiyon tedavisi ile hızlıca blastik hücrelerin azaltılması hedeflenmektedir. ALL'de indüksiyon amacıyla birçok farklı kemoterapi protokolü kullanılmakla birlikte bu protokoller sıklıkla vinkristin, steroid, antrasiklin ile birlikte bazen L asparajinaz bazen ise siklofosfamid kombinasyonlarından oluşur. Günümüzde uzun etkisi nedeniyle birçok protokolde L-asparajinaz yerine pegile formu tercih edilmektedir. Steroid tedavisi ALL'de temel ilaçlardan olup kan beyin bariyerini daha iyi geçmesi nedeniyle deksametazon prednizolona tercih edilebilir. Tüm ALL tedavilerinde santral sinir sistemi korunması amacıyla intratekal tedaviler, yüksek doz santral sinir sistemi geçisi olan ilaçlar ve/veya kranial ışınlama yapılabilir. Erişkin yaş ALL'lerde 40 yaş üstü hastalarda kullanılan protokollerde intratekal profilaksiler öne çıkmaktadır.



ALL tedavisinde erken erişkinlik diye tabir edilen AYA grubunda tedavi çocuk hastalarda kullanılan protokollere adapte tedavi rejimleriyle nispeten daha belirli olmakla birlikte bazı çalışmalarda 35 bazılarında ise 40 yaş üstü erişkin hastalar için remisyon indüksiyon tedavisinin standardı henüz netlik kazanmamıştır. Bu konuda iyi tasarlanmış prospektif randomize kontrollü çalışma eksikliği olsa da adolesan ve AYA grupta önerilen çocuklarda kullanılan tedaviler bazı rejimlerin 40 yaş üstü erişkinlerde artmış toksisite ve tedavi ilişkili mortalite nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Özellikle asparajinaz, yoğun steroid ve vinkristin yoğun dozlarının ileri yaş erişkinlerdeki toksisitesi birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer hematolojik kanserleri tedavi ederken olduğu gibi ALL'de hastaların yaşı yanı sıra eşlik eden hastalıkları, organ fonksiyon durumları, performan durumları, sosyal statüleri gibi birçok etken göz önünde bulundurularak hastaların tedavi planı yapılmalıdır.

ALL hastalarında tanı konulur konulmaz hızlıca tedaviye başlamak gerekir. Steroid yanı sıra vinkristin ve/veya siklofosamid ile prefaz tedavi seçeneklerinin olduğu tedavi protokolleri de mevcuttur. Tümör yükünün kontrollü şekilde azaltılmak istendiği hastalarda veya genetik sonuçların kısa sürede toplanabileceği merkezlerde hastanın risk değerlendirmesini yaparak tedaviye başlamak için prefaz tedaviler tümör lizis profilaksisi ile birlikte verilebilir. Diğer yandan prefaz tedavi yanıtının prognostik bir kriter olduğunu gösterir çalışmalar da mevcuttur.

B-ALL tedavisinde %20 ve üstünde CD20 + blastların varlığında rituksimab nüksü azaltması ve toplam sağkalımı artırması nedeniyle indüksiyon tedavisine eklenmelidir.

İndüksiyon tedavisinde amaç tam yanıt/tam moleküler yanıt elde etmektir. Moleküler yanıt günümüzde birçok merkezde değerlendirilebilir olduğundan ve prognostik/tedavinin sonraki basamaklarını belirlemede kullanılan önemli parametrelerden olması nedeniyle indüksiyon tedavisi sonrasında 6-16 hafta sonra bakılması önerilir.

Birçok farklı protokol ile indüksiyon sonrası %80 üstünde tam yanıt elde edilebildiğinden protokolde kullanılan ilaçları dikkatli uygulanması, olası yan etkilerin iyi bilerek iyi yönetilmesi hastaların tedavi ilişkili



ölüm oranlarını azaltmak için göz önünde bulundurulması gereken en önemli konulardır. İndüksiyonda kullanılan L-asparajinaz ile allerjik reaksiyonlar, hepatotoksisite, koagülopati, pankreatit, hiperglisemi, hiperlipidemi yan etkileri; vinkristin ile nöropati; antrasiklinlerin kardiyotoksisite; yüksek doz ARA-C'nin santral sinir sistemi ve göz üzerine olan yan etkileri; yüksek doz metotreksatın nefrotoksisitesi, hepatotoksisite riski ile idrar alkalinizasyon ve kalsiyum folinat kullanım gerekliliği; siklofosfamidin kalp-karaciğer-böbrek üzerine olan etkileri, steroidlerin yan etkileri, pürin analoglarının karaciğer enzimlerinden etkilenmesi nedeniyle uzamış sitopeni-miyelosupresyonu unutulmamalı ve dikkatli izlenmelidir.

40 yaş üstü fit ALL'de konsolidasyon

İndüksiyon tedavisinde başlanan protokole uygun remisyon sonrası tedaviler izlenmelidir. Remisyon sonrası konsolidasyon veya intensifikasyon olarak adlandırılan tedavide amaç rezidüel hastalığın ortadan kaldırılması ve hastalık nüksünün engellenmesidir. Konsolidasyon tedavilerini, indüksiyonda kullanılan temel ALL tedavilerinin farklı doz ve yoğunlukta kombinasyonları oluşturmaktadır. Protokole göre değişmekle birlikte yaklaşık 6 aylık bir tedavi süresi olan konsolidasyon tedavileri sıklıkla ARA-C, metotreksat, etoposid, siklofosfamid, L-asparajinaz, vinkristin, antrasiklin, 6-MP içeren farklı kombinasyonlar ve yüksek doz içeren tedavi şemalarından oluşur. Erişkin protokollerde indüksiyon tedavisi sonrası yapılacak kemik iliği aspirasyon sonucuna göre bazı protokollerde ikinci bir indüksiyon tedavisi bulunmaktadır. Tedaviler hasta bazlı ve tamamen seçilen protokollere sadık kalınarak yapılmalıdır. Allojeneik kök hücre nakil kararı dikkatle değerlendirilerek konsolidasyon tedavisine nakil ile devam edilecek hastalar için izlem farklı olacaktır (Bakınız ALL'de nakil endikasyonları bölümü).

ECOG 1910 çalışması sonuçlarında MRD negatif ph-B-ALL hastalarında bilnatumumab tedavisinin konsolidasyona eklenmesinin genel sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

40 yaş üstü fit ALL'de idame

İndüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında uygulanan idame tedavideki amaç hastalık nüksünü önlemektir. Çoğu tedavi protokolünde

idame günlük 6-MP ve haftalık metotreksat tedavisinden oluşmakla



birlikte bazen eklenmiş aylık vinkristin ve steroid dozları olabilmektedir. Konsolidasyon tedavisinde olduğu gibi idame tedavi de verilen indüksiyon tedavi şemasının devamında önerilen uygun tedaviler ile yapılmalıdır. Protokollerde 2-3 yıllık idame süreleri mevcuttur.

İdame tedavinin temelini oluşturan 6-MP oral olarak kullanılan bir antimetabolit olup biyoyararlanım açısından hastanın diyeti, metabolit dönüşümü nedeniyle karaciğer enzim etkilenimi ve metotreksat ile birlikte kullanımında toksisite artabileceğinden dikkat edilmesi gereken bir ilaçtır. İlacı metabolize eden 3 enzimden biri olan thiopurine methyltransferase (TPMT) enziminin homozigot veya heterozigot mutasyonu durumunda ilacın metabolizmasındaki etkilenim ile hastalarda sitotoksisite ve hepatotoksitenin arttığı gösterilmiştir.

Ph-benzeri/BCR-ABL1-benzeri ALL:

Geleneksel kemoterapiler ile Ph-benzeri/BCR-ABL1-benzeri ALL'de sonuçlar kötüdür. İndüksiyon sonrasında MRD pozitifliği oranı yüksektir. Sıklıkla primer refrakter hastalık veya çok erken relapslar gözlenir. Bu nedenle tedavide yeni yaklaşımlar geliştirmeye ihtiyaç vardır. Önemli bir genetik heterojenite olmasına rağmen, ABL sınıf ve JAK-STAT mutasyonları, tedavi için hedeflenebilecek en yaygın genlerdir. ABL1 inhibitörü imatinib, dual ABL1/SRC inhibitörü dasatinib, JAK1/JAK2 inhibitörü ruxolitinib kullanılabilir. Aynı zamanda tip-2 JAK inhibitörleri CRLF2 yeniden düzenlenmesinde de etkilidir. Bu hastalarda dikkate değer tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavi başarıları bildirilmiştir. İmmünoterapi ise son zamanlarda önem kazanmıştır. Blinatumumab, İnotuzumab ozogamisin, CAR-T-hücre tedavileri kullanılabilir. Ph-benzeri/BCR-ABL1-benzeri ALL için allo-HKHN'nin sonuçlar üzerindeki etkisini gösteren veriler **sınırlıdır**.

g. Unfit ALL'de tedavi

Elli beş-altmış yaş üstü ALL hastaları ideal tedavileri tam olarak alamadıklarında daha kısa yaşam süresi, daha fazla nüks, daha fazla oranda tedavi ilişkili ölüm ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu yaş sınırları klinik araştırmalardan gelen sınırlar olmakla birlikte hastalar için tedavi



seçiminden önce fitlik açısından yaş yanı sıra diğer eşlik eden hastalıklar, hastanın günlük yaşam aktivite durumu, kullandığı ilaçlar gibi birçok değerlendirmeler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hasta grubu için altın standart bir tedavi olmamakla birlikte tedavi kişiselleştirilerek uygulanmalıdır. Temel tedavi prensipleri fit, genç hastalardaki gibi olmakla birlikte toksisitesinden kaçınmak için L-aspa ve steroid için doz ve yoğunluk azaltımı düşünülmeli, antrasiklin-siklofosamid-metotreksat-vinkristin-etoposid gibi diğer temel ALL ilaçları ise ilaç özelinde doz ayarı ile verilmelidir. Tüm protokollere adapte olarak SSS profilaksisi, antimikrobiyal profilaksi ve GCSF profilaksisi verilmelidir. SSS profilaksisinin mümkünse ışınlamadan kaçınılarak intratekal tedaviler ile yapılması önerilir.

Kırılgan hasta grubu için doz azaltılmış klasik ALL kemoterapileri ve bu kemoterapilerin immünoterapiler ile kombinasyonları tedavide kullanılabilir. Tablo 3'te kullanılabilecek tedaviler sunulmuştur.

Tedavi adı	İlaçlar
Mini Hyper-CVAD	Dozu azaltılmış antrasiklin, CY, Mtx, vinkristin, steroid
GMALL	İda, dexta, vinkristin, CY, ARA-C
PETHEMA- ALLOLD07	Vinkristin, dexta, ida, CY, ARA-C, mtx, L-aspa
GRAALL	Doxo, vinkristin, dexta, ARA-C, CY
Modifiye DFCI 91-01	Dexta, doxo, vinkristine, mtx, ARA-C, L-aspa
POMP rejimi	Prednizolon, 6-MP, Mtx, vinkristin
Vinkristin, prenizolon	Vinkristin, prenizolon
İnotuzumab+mini-HyperCVAD	İnotuzumab+ Dozu azaltılmış antrasiklin, CY, Mtx, vinkristin, steroid
ECOG 1910	Siklofosamid, sitarabin, daunorubisin, deksametazon, merkaptopürin, pegaspargaz (55 yaş altı) ve vinkristin/Blinatumumab

%20 ve üstü CD20 + blast durumunda rituksimab eklenmesi bu yaş grubu için de geçerlidir.

İdame tedavi önerisi fit hasta grubu ile aynıdır.

Son yıllarda relaps refrakter hastalıkta kullanılan anti CD 22 monoklonal antikor ve ilaç konjugatı olan inotuzumab ozogamisin'in 60 yaş üstü hastalarda mini Hyper-CVAD ile kombine kullanımında



toplam sağkalım, tam yanıt ve olaysız sağkalımda artış gösterilmiştir. Bu kombinasyona yine relaps refrakter veya MRD pozitifliği durumunda kullanım endikasyonu olan bispesifik CD19-CD3 antikoru olan blinatumumab'ın eklenmesi, idamede bu ajanların kullanımı ve tek başına blinatumumab'ın birinci basamakta kullanımıyla ilgili klinik araştırmaların bir kısmının sonucu yayınlanmış olup bazı araştırmalar devam etmektedir.

Yetmiş-yetmiş beş yaş üstü, Ileri derecede kınlgan hastalarda sadece vinkristin- steroid veya idamede kullanılan POMP rejimi kişiselleştirilerek veya sadece palyatif tedaviler düşünülebilir. Bu hastalar için uygun olanlara SSS profilaksi için intratekal tedaviler düşünülmelidir.

h. Ph pozitif unfit B-ALL tedavisi

ALL'de Ph-pozitifliği, azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte, BCR-ABL'yi hedefleyen TKİ tedavisinin ortaya çıkışı bu olumsuz sonucu hafifletmiştir. Ph-pozitif hastalık insidansı yaşla birlikte artar, bu nedenle bu anormalliğin yönetimi, yaşlı hastalarda sonuçların iyileştirilmesi için hayati önem taşır. Yaşlı hastalarda kemoterapi bazlı rejimlerin kombinasyonlarının kullanımı, çok sayıda devam eden yeni çalışma ile genişlemeye devam etmektedir. ≥65 yaşındaki veya ciddi komorbiditeleri olan Ph-pozitif ALL tanılı yetişkin hastalar mümkünse bir klinik araştırmaya dahil edilmelidir. Uygun bir klinik araştırma yokluğunda, önerilen indüksiyon tedavisi hastanın yaşına ve/veya komorbid durumlarına bağlı olacaktır.

Tedavi TKİ+ kortikosteroid veya TKİ+ kemoterapi olarak planlanmalı ve tüm hastalar MSS profilaksisi almalıdır. Kılavuzlarda yaş sınırı 65 olarak belirlenmiş olsa da kronolojik yaş tek başına uygunluğu tanımlamak için yetersizdir. Hastalar yaş, performans durumu, uç organ işlevi/rezervi gibi faktörlerle bireysel olarak değerlendirilmelidir. Yaş ve performans durumu için gerekli doz değişiklikleri dikkate alınmalıdır. İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirme MRD'yi kapsamalıdır. TY'den az yanıt elde edilen hastalar relaps/refrakter hastalık gibi yönetilmelidir.

İndüksiyon sonrası MRD persistansı ya da artışı varsa Blinatumumab



± TKİ (B-ALL için), TKİ + çoklu ajan kemoterapi ya da tek ajan TKİ tercih edilmeli ve takiben Allo-HKHN için uygunluğu değerlendirilmelidir. Konsolidasyon tedavisi AYA ve yetişkin hastalarınkiyle benzerdir. TKİ idamesi ise nakil olsun ya da olmasın tüm hastalara verilmelidir.

İndüksiyon sonrası MRD negatifliği durumunda ise TKİ+ blinatumumab (B-ALL için), TKİ + multi ajan kemoterapi, tek ajan TKİ ya da uygunsa allo-HKHN düşünülebilir. Aynı şekilde TKİ idamesi ise nakil olsun ya da olmasın tüm hastalara verilmelidir.

I. Santral sinir sistemi tedavisi (profilaksi ve tedavi)

Santral sinir sistemi (SSS), ALL'de sık görülen bir ilik dışı tutulum alanıdır. Tanı anında SSS tutulum saptanma oranı yaklaşık %5-10 iken SSS profilaksisi yapılmaması durumunda ALL hastalarının takibinde %75'e varan oranda SSS tutulumu olabileceğinden her ALL hastasında mutlaka remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerine adapte edilerek BOS örnekleme ve SSS profilaksisi uygulanmalıdır. Erişkin ALL hastalarında tanıda yüksek beyaz küre sayısı, tanı LDH düzeyinin yüksek olması, T- veya olgun B- hücre fenotipli hastalık SSS tutulumu açısından yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Her İTT profilaksisi yapılırken BOS örneklemesinden takip edilen merkezin olanakları doğrultusunda hücre sayımı, akım sitometrik ve sitolojik değerlendirme uygun olacaktır.

Beyin omurilik sıvı (BOS) örneklemesinden yapılacak hücre sayımı, akım sitometrik ve sitopatolojik yöntemler ile hastaların SSS tutulum durumu belirlenmelidir. Hücre sayımı ve blast tespiti göre SSS bulguları üçe ayrılmaktadır. BOS sayımında beyaz küre sayısı <5 ve blastik hücre yok ise SSS 1, BOS sayımında beyaz küre sayısı <5 ve blastik hücre var ise SSS 2, BOS sayımında beyaz küre sayısı ≥5 veya blastik hücre varlığı veya kranial sinir tutulumu durumu ise SSS 3 olarak sınıflandırılmakta olup bu sınıflandırmaya göre önerilen tedavi şemaları mevcuttur. Periferde blast olan veya travmatik BOS örnekleme yapılmış olan hastalarda ise bu algoritma karışıklık yaratacağından bir diğer değerlendirme kullanılabilir. BOS beyaz küre sayısının eritrosit sayısına oranı periferdeki oranın 2 katı veya fazlası ise SSS 3 olarak değerlendirilmelidir. SSS 3 bulgusu olan hastaların SSS tutulumu kabul edip tedavisi buna göre



yapılırken SSS 2 tanımlı hastalar için net tedavi şeması mevcut değildir. Bu değerlendirmeler tedavi sonunda yanıt için de kullanılmaktadır. SSS 2-3 ile SSS tutulumu olan hastaların BOS bulguların SSS 1'e gerilemesi SSS hastalığı için tam remisyon olarak değerlendirilirken ALL tedavisi sırasında yeni gelişen SSS 3 olan BOS bulguları veya klinik olarak başka bir durumla açıklanamayan SSS tutulum klinik bulgusu gelişmesi ise SSS relapsı olarak değerlendirilmelidir.

ALL'de SSS profilaksisi ve tedavisi; intratekal tedaviler, ışınlama veya SSS geçişi yüksek olan yüksek doz metotreksat, ARA-C veya L- Asparajinaz ile yapılabilir. SSS 3 bulgusu olan hastalara veya sinir tutulumu olan hastalar ile İTT veya yüksek doz tedaviler sonrası devam eden tutulum durumunda ışın tedavisi akılcı iken SSS 1 ve 2 hastaları için; ışın tedavisinin nörotoksitesitesi, ek miyelotoksitesitesi ve sekonder beyin tümör riskinden kaçınmak adına, İTT ile birlikte yüksek doz tedavilerin verilmesi uygun olacaktır. Profilaksi amacıyla yapılan İTT için metotreksat +/-deksametazon uygulaması ile metotreksat+ ARA-C +/-deksametazon ile yapılan üçlü uygulama karşılaştırıldığında üçlü tedavi ile nüks oranı bazı çalışmalarda bir miktar daha az görülsede genelde sonuçlarımlar arasından fark gözlenmemiştir. İntratekal steroid tedavisinin amacı araknoid membran enflamasyon ve irritasyonunu önlemektir, bu nedenle bazı protokollerde intratekal tedavide steroid mevcut iken bazısında yoktur. ALL hastalarında SSS profilaksisi amacıyla tedavi şemasına uygun olarak 8-12 İTT yapılması ve her tedavide BOS incelemesi önerilir. Profilaktik amaçlı İTT sırasında metotreksat +/-steroid veya ARA-C +/-steroid tedavisi hastanın aldığı ALL tedavi şemasına göre uygulanması uygun olacaktır. BOS incelemelerinde blast tespiti, SSS 3 skoru olması durumunda haftada 2-3 kere BOS blast negatif hale gelinceye kadar üçlü İTT (metotreksat + ARA-C + steroid), sonrasında 4-6 hafta haftalık İTT yanısıra hasta bazında kişiselleştirilmiş tedavi ile SSS geçişi olan ajanlarla tedaviler verilebilir.

İTT uygulamaları dikkatli şekilde ve travmatik lomber ponksiyonların artmış SSS nüksü ile ilişkili olduğundan deneyimli bir klinisyen tarafından yapılmalıdır. İntratekal tedavi için trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$, fibrinojen



düzeyinin >100 mg/dL olması komplikasyonları önlemek için tercih edilir. Kemoterapinin BOS içindeki dağılımını artırmak ve işlem sonrası baş ağrısını önlemek için işlemden sonra en az 30 dakika hastanın prone pozisyonunda kalması sağlanmalıdır.

8. Nüks/dirençli ALL tedavisi (Ph- B-ALL)

Erişkin ALL hastalarında indüksiyon tedavileriyle %90'a varan tam yanıt görülse de %10 kadar hasta indüksiyon tedavisine refrakter olabilmekte; %40-70 hasta ise relaps hastalık ile karşımıza çıkabilmektedir. Relaps ve refrakter (R/R) hastalıkta ne yazık ki uzun süreli sağkalım oranı %10'a kadar düşmektedir. Hastanın yaşı, remisyonda kalma süresi, relapstaki hastalık yükü ve kurtarma tedavisine olan yanıtı gibi birçok parametre R/R hastalıktaki sağkalımı etkilemektedir. R/R hasta grubunda amaç hızlıca kurtarma tedavisi ile tam yanıt elde edilerek hastayı kür/en kalıcı yanıtı sağlayabilecek allojeneik hematopoetik kök hücre nakline taşımak olmalıdır. Bu durumda hastanın varsa öncelikle klinik araştırmaya alınması yoksa hastanın tedavi öncesi mutlaka yaş, organ fonksiyon durumları, performans statusu, önceki aldığı tedaviler etki ve yan etki ile komplikasyon öyküleri, kemik iliği dışı organ tutulumu, hızlıca donör değerlendirmeleri yapılarak tedavisinin verilmesi önerilir. Son yıllarda hızlanan moleküler düzeyde çalışmalar ile birlikte hastalıkta kilit rol oynayan bu moleküllere yönelik hedeflenmiş tedaviler giderek artan oranda tedavide yerini almaktadır. Bu nedenle R/R hastalık durumunda hedefe yönelik tedavi yapılabilecek hasta grubunun sağlıklı olarak belirlenebilmesi için blastik hücrelerde CD 19, CD20, CD22, CD 38 varlığı araştırılmalı yapılabilen merkezlerde moleküler yöntemler ile bcr-abl, Bcl2, Jak2, Ras, NOTCH gibi mutasyonların varlığına bakılmalıdır.

R/R hastalık için altın standart tedavi yöntemi mevcut değildir. Hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli, yukarıda açıklanan özellikler gözden geçirildikten sonra kurtarma tedavisi seçilmelidir. Relaps hastalık durumunda; hastanın birinci tam yanıt süresi 2 yıldan uzun ise aynı tedavi protokolü tekrar verilebileceği bildirilmiştir. Kısa süreli tam yanıt sonrası relaps veya refrakter hastalık durumunda ise mümkün



olan en güçlü ilaçlar ile hastanın tam yanıtı ulaştırılması gerekir. B-ALL için çok yakın zamanda geliştirilen hedefe yönelik moleküller ve CART tedavileri bu durumda kurtarıcı görünmektedir.

R/R ALL’de kurtarma amacıyla kullanılabilecek konvansiyonel kemoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler tabloda sunulmuştur.

Tedavinin adı	İlaçlar	CR/CRh/CRi oranları
FLAG-Ida	Fludarabin, ARA-C, GCSF, idarubisin	% 25-39
FLAM	Fludarabin, ARA-C, mitoksantron	% 50
Augmented Hyper-CVAD	L-asparajinaz ile yoğunlaştırılmış vinkristin ve deksametazon, Cy, ARA-C, Mtx	% 47
MOPAD Rejimi	Mtx, vinkristin, peg Aspa, deksametazon	% 39
Klofarabin ve klofarabinli kombinasyon tedavileri	Klofarabin veya klofarabin, mitoksantron, etoposid, peg aspa veya klofarabin, Cy, etoposid	%40-50
Blinatumomab	Blinatumomab	% 51
Inotuzumab	Inotuzumab	% 74
CART	Tisagenlecleucel Brexucabtagene autoleucel Obecabtagene autoleucel	% 81 %71 %77

Blinatumomab, CD19/CD3 bispesifik bir monoklonal antikor olup önce ph - R/R B-ALL’de onayı ardından Ph+ R/R B-ALL ve en sonda tam yanıt 1 veya 2’de MRD pozitif hastaların tedavisinde onaylı bir ilaçtır. R/R B-ALL’de randomize kontrollü faz 3 çalışması sonucunda standart kemoterapiye karşılık blinatumomab ile median toplam sağkalım süresi daha uzun, toplam tam yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada blast yüzdesi %50 altında olan grubun bu avantajı daha iyi gösterdiği unutulmamalıdır. Yani, tümör yükü daha düşük hasta grubu blinatumomab tedavisinden daha fazla yarar görmektedir. İlacın kendine has yan etkileri olan sitokin salınım sendromu ve nörotoksitesinin ilacı uygulayan merkezde iyi yönetimi sağlanmalıdır. Klnik araştırmalarda ve ilacın onaylı kullanımında SSS tutulumu olan hastalar dışlandığından



Blinatumomab'ın SSS tutulumu olan hastalardaki etkinlik ve yan etki profili bilinmemektedir. R/R B hücreli akut lenfoblastik lösemi olan genç yetişkinler (AYA) için Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) kılavuzu, kemoterapi yerine blinatumomab kullanımını önermektedir, nüks sırasında yüksek blast sayısına sahip bireyler için blinatumomab tedavisine geçmeden önce tümörün küçültülmesinin potansiyel gerekliliğini vurgulamıştır.

Inotuzumab ozogamisin, R/R B-ALL tedavisinde onaylı bir diğer monoklonal ilaç olup CD22'yi hedeflemektedir. Faz 3 randomize kontrollü çalışması R/R CD22 pozitif B-ALL hastalarında birinci veya ikinci kurtarma tedavisi olarak standart kemoterapi ile karşılaştırma yapılarak yayınlanmıştır. Bu çalışmada inotuzumab kolunda daha yüksek tam yanıt oranları, daha çok MRD negatifliği sağlanmıştır. İlacın kendisine has yan etkisi olan venooklüziv hastalık ve hepatoksisitenin allojeneik hematopoetik kök hücre nakli hedeflenen bu hasta grubunda dikkatle izlenmesi gereklidir. Inotuzumab'ın R/R B-ALL hastalarında mini HYPER-CVAD ile kombine kullanımıyla sağlanan tam yanıt ve toplam sağkalım artışı sonrası inotuzumab ileri yaş R/R hastalarda kombine tedavi önerilerinde yerini almıştır. Inotuzumab'ın intratekal tedavilerle SSS tutulumu olan hastalarda kullanılabilmesi ve blinatumomab'ın aksine tümör yükü fazla olan hasta grubunda etkinliğinin gösterilmiş olması iki ilaç arasında seçim yaparken tümör yükü düşük ve SSS tutulumu olmayan hastalarda blinatumomab tedavisini; tümör yükü yüksek ve/veya SSS tutulumu olan hastalarda inotuzumab'ın tercih edilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Lipozomal vinkristin Ph-negatif ALL'li yetişkin hastalar için ikinci veya daha fazla nükste onaylanmıştır, ancak potansiyel olarak iyileştirici bir yaklaşımda önemli rolü yoktur. Varsa bir klinik araştırma tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

R/R ALL tedavisinde kullanılabilecek son yılların giderek hız kazanan hücresel tedavisi olan CART tedavilerinden Brexucabtagene autoleucel, AYA ve R/R Ph-negatif B-ALL'li yetişkin hastalar için bir seçenektir. Tisagenlecleucel, 25 yaşına kadar (<26 yaş) ve dirençli hastalığı veya en az 2 kez relaps olan hastalar için bir seçenektir. CART kullanılan hastalarda TY2'de konsolidatif Allo-HKHN mutlaka düşünülmelidir.

İlk allo-HKHN'den sonra nüks eden hastalar için, diğer seçenekler ikinci bir allo-HKHN ve/veya DLI'yi içerir. Bununla birlikte, tisagenlecleucel



veya brexucabtagene autoleucel ile tedaviyi takiben allo-HKHN'nin rolü belirsizdir. Periferik kanda tisagenlecleucel'in kalıcılığı ve kalıcı B-hücresi aplazisi, müteakip allo-HKHN olmaksızın kalıcı klinik yanıtlarla ilişkilendirilmiş olsa da kesin önerilerde bulunulmadan önce daha fazla çalışma yapılması gerekecektir.

R/R hastalıkta inotuzumab, blinatumumab CAR-T (Tisagenlecleucel, Brexucabtagene Autoleucel ve Obekabtagene Autoleucel) tedavisi seçimi bireysel hasta değerlendirmesine, hastalık yüküne ve allojenik kök hücre nakli de dahil olmak üzere gelecekteki konsolidasyon tedavisine uygunluğuna göre yapılmalıdır.

R/R ALL tedavisinde bcl2 inhibitörleri, CD38'i hedefleyen ve temel olarak myelom tedavisinde kullanılan daratumumab, mTOR inhibitörleri ve daha birçok hedefe yönelik tedavi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

EKSTRAMEDÜLLER RELAPS ALL TEDAVİSİ

İzole ekstramedüller relapslar ALL'de sıklıkla yumuşak dokuda, lenf nodlarında veya deride görülebilir. Bu durumda evreleme amacıyla pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi çekilebilir. Mutlaka eş zamanlı sistemik nüks açısından perifer blast olmasa bile hastaların kemik iliği değerlendirilmesi dikkatle yapılmalıdır.

İzole testiküler tutulum için testis ışınlaması tercih edilebilir. Önerilen radyoterapi dozu 2 Gy fraksiyonla total 24 Gy'dir.

İzole ekstramedüller relaps durumunda sistemik kemoterapiler ve sonrasında uygun olan hastalara allojeneik kök hücre nakli yapılmalıdır. Relaps refrakter hastalıkta kullanılan blinatumomab ve inotuzumab'ın ekstramedüller hastalıkta etkinliğin kemik iliği tutulumundaki gibi iyi olmadığı bilindiğinden bu ajanların ekstramedüller tutulumunda mümkünse sistemik kemoterapi ile kombinasyonu uygun olabilir. Diğer yandan ise CART hücre tedavilerinin ekstramedüller hastalıkta monoklonal antikor tedavilerine göre daha iyi yanıtlar sağladığı bilinmektedir.

İzole SSS Relapsında Tedavi

İzole SSS relapsı erişkin hastalarda oldukça kötü prognoz ile ilişkilili olup sıklıkla ardından gelecek olan bir sistemik nüksün habercisidir. Kraniyal sinirler sıklıkla etkilenir. Bu nedenle nörolojik fonksiyonu

korumak için tedaviye hızla başlanmalıdır.

İzole SSS relapsı durumunda yüksek doz SSS geçişi olan kemoterapötikler (metotreksat, ARA-C gibi) ile sistemik tedaviler İTT ile



birlikte veya SSS ışınlanması verilebilir. Sistemik tedavi veya ışınlamaya uygun olmayan hastalar için İTT verilebilir. İTT metotreksat + ARA-C+/-deksametazon ile yapılmalıdır. İntratekal tedavi ile beyinde yeterli doz konsantrasyonu sağlanamayabilir bu nedenle daha etkin/kolay uygulamalar için intraventriküler Ommaya rezervuarı uygulaması tercih edilebilir. Önerilen radyoterapi dozu 1,8-2 Gy fraksiyonda toplam 18 Gy' dir.

Relaps refrakter hastalıkta kullanılan blinatumomab ve inotuzumab'ın zayıf kan beyin bariyeri geçişi, blinatumomab çalışmalarında SSS tutulumu hastaları dışlandığından her iki ajan için de SSS tutulumunda kullanılacak ise İTT ile veya sistemik kemoterapi ile kombinasyonu kullanılabilir. CART tedavilerinin SSS geçişi ve SSS etkinliği oldukça iyidir ancak bu hastalarda nörotoksisitenin daha fazla olabileceği de unutulmamalıdır.

Ph+ ALL'de SSS aktivitesine sahip olduğu bilinen TKİ dasatinib tedaviye eklenebilir. Ancak TKİ kullanımı ile SSS'ye yönelik ilave tedaviye duyulan ihtiyaç ortadan kaldırılamaz.

Bu hastalar için allo-HKHN için değerlendirilmelidir. CAR-T- hücre tedavisi gibi hücresel tedavilerin iyi kan-beyin bariyeri penetrasyonuna sahip olduğu ve hastalık yükünden bağımsız olarak SSS tutulumu olan hastalarda yanıtı sağlayabildiği gösterilmiştir. CAR-T- hücre infüzyonundan önce yüksek SSS lösemi yükü, ciddi nörotoksisiteye neden olabilir. CAR-T- hücre kaynaklı remisyonların sürdürülebilirliği, araştırılan hasta sayısının azlığı ve kısa takip süresi nedeniyle belirlenememiştir. Bu nedenle CAR-T- ile elde edilen remisyonlar sonrası AKHN düşünülmelidir.

Relaps/refrakter (R/R) Ph pozitif ALL:

Ph+ ALL'de relaps, tedavi başarısızlığının ana nedeni olmaya devam etmektedir ve TKİ tedavisi sırasında ortaya çıkarsa ABL1-TKD mutasyonu ile ilgili olması muhtemeldir. Mutasyonlar TKİ tedavisinin başlangıcından önce olabilir, ancak tanıda rutin mutasyon analizi önerilmez. R/R Ph+ B-ALL olan tüm hastalar için klinik araştırmaya katılım tercih edilmelidir.



Uygun bir araştırmanın yokluğunda, hastalar tek ajan TKİ (indüksiyon tedavisinde kullanılan TKİ'den farklı), çoklu ajan kemoterapi + TKİ veya kortikosteroid + TKİ (yaşlı hastalarda) ikinci basamak tedavi için düşünülebilir. İlk indüksiyon sırasında uygulanmamış olan alternatif TKİ'den mutasyon durumuna göre seçim yapılması önerilir. Mutasyon verisine ulaşmak mümkün olmayacaksa ponatinib tercihi uygun olacaktır. TKİ ± Blinatumomab ya da TKİ ± Inotuzumab ozogamisin ve CAR-T diğer seçeneklerdir. Inotuzumab ozogamisin ile artmış hepatotoksisite, fatal/hayatı tehdit edici veno-oklüzif hastalık riski ve nakil sonrası non-relaps mortalite riski vardır. Brexucabtagene autoleucel, TKİ'leri içeren tedaviyi takiben R/R Ph-pozitif B-ALL'li AYA ve yetişkin hastalarda kullanılır. Tisagenlecleucel ise 25 yaşına kadar (<26 yaş) + dirençli hastalığı veya 2 kez relaps + 2 TKİ başarısızlığı olan hastalarda kullanılır. TY2 elde edildiğinde ise konsolidatif allo-HKHN şiddetle düşünülmelidir. Bu nedenle eğer daha önce çalışılmadıysa nüks etmiş ve nakil için uygun tüm hastalarda HLA doku tiplendirme hızla yapılmalıdır. İlk allo-HKHN'den sonra relaps olan hastalar için diğer seçenek; ikinci bir Allo-HKHN ve/veya donör lenfosit infüzyonudur (DLI). Tisagenlecleucel veya Brexucabtagene autoleucel ile tedaviyi takiben allo-HKHN'nin rolü belirsizdir.

T-ALL Tedavisi:

T-ALL, yanıt oranlarının ve sonuçların önemli ölçüde daha kötü olduğu ETP ALL dışında, genellikle B-ALL için kullanılan kemoterapi rejimleriyle tedavi edilir. T-ALL için yeni tedavilerin geliştirilmesi B-ALL'de görülen ilerlemelerin gerisinde kalmıştır. Kurtarma tedavisi seçenekleri sınırlıdır, geleneksel kemoterapi ve HKHN'den oluşur. Nelarabin, R/R T hücreleri ALL'de etkinlik gösteren (CR oranları %30-40) ve bazı hastaların uzun süreli sağkalım elde etmesine sağlayan ve HKHN'ye köprü olarak kullanılan T hücrelerine özgü bir pürin analogudur. Pediatrik deneyimde, 31 yaş altı T-ALL hastalarında Augmented-BFM rejimine nelarabin eklenmesi, 4 yıllık DFS oranını %83,3'ten %88,9'a yükseltmiştir. Ancak, bu sonuçlar yetişkinlerde gösterilememiştir. MDACC'den tek kollu bir faz 2 çalışmada, 67 hastada ilk sıra HyperCVAD rejimi ve nelarabin +



HyperCVAD rejimi karşılaştırılmış ve tedaviye nelarabin eklenmesinin CR süresini veya OS oranlarını iyileştirmede başarısız olduğu gösterilmiştir. ASH 2026 önerilerinde nelarabinin eklenmesinin, erken T hücreli öncüsü olmayan (non-ETP) alt tip, CNS3 hastalığı ve/veya yüksek doz metotreksat bazlı geçici idame tedavisi alan diğer AYA'lar dahil olmak üzere AYA alt grupları arasında fayda sağlayabileceği belirtilmiştir.

ETP ALL, belirgin ve agresif bir alt tipidir. ETP ALL, non-ETP ALL ile karşılaştırıldığında daha düşük NOTCH1 mutasyon sıklığı, tedaviye daha düşük yanıt, daha yüksek indüksiyon sonrası MRD pozitifliği ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. ETP hücrelerinin BCL-2 inhibitörü venetoklaks duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı konmuş 10 yaşlı ALL'de düşük yoğunluklu kemoterapiye venetoklaks eklenmesi ile önemli oranlarda tam yanıt ve MRD negatifliği elde edilmiştir. Venetoklaks ve navitoklaks kombinasyonu da bu alt grupta özellikle umut verici olabilir.

R/R Ph-negatif B-ALL için kullanılan rejimler, R/R T-ALL için uygun olabilir; ancak nelarabinin, etoposid ve siklofosamid ile kombinasyonu T-ALL için tercih edilen tedavi yaklaşımlarıdır. Gözönünde bulundurulabilecek diğer önerilen rejimler ise HiDAC, daratumumab, mitoksantron, etoposid, sitarabin, venetoklaktır.

R/R T-Hücreli ALL Tedavisi

B-ALL'deki hedefe yönelik moleküllerin aksine T-ALL için hedeflenebilecek mutasyon azlığı nedeniyle hastalığın tedavisi gelişmeye açık olamamıştır. ALL tedavisi bölümünde bahsedilen indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri bu hasta gruplarında da kullanılabilir.

Relaps refrakter T-ALL tedavisinde onaylı bir pürin analogu olan nelarabinin yeni tanı T-ALL hastalarında Hyper-CVAD tedavisine eklenmesi ile 3 yıllık OS %66 bulunmuş ve tarihsel kontrol ile değerlendirildiğinde tedaviye eklenmiş olmasının bir avantajı gösterilememiştir. Bir diğer çalışmada ise yeni tanı hastalarda BFM protokolüne eklenen nelarabin ile eklenmeyen kola göre 4 yıllık hastalıksız sağkalımın anlamlı olarak iyi olduğu gösterilmiştir (%89,9 karşılık %83,3; $p=0,03$). Çelişkili sonuçlar nedeniyle halen nelarabinin birinci basamak tedavide yeri net değildir.

T-ALL'nin erişkinde %20'lik bir kısmını oluşturan ve diğer alt tiplere göre daha kötü seyri olduğu bilinen ETP-ALL için L-asparajinaz içeren

çoklu-yoğun kemoterapi sonrası remisyonda allojeneik kök hücre nakli ile diğer alt tiplere yakın bir toplam sağkalım elde edilebilir gibi görünmektedir.



Relaps refrakter T- ALL' de venetoklaks monoterapi veya kemoterapi ile kombine kullanım çalışmaları ve olgu raporları umut verici görünmektedir.

NOTCH 1, T-ALL' de %60 oranında tespit edilen bir gen olup NOTCH sinyal yolağını hedefleyen yeni moleküllerin hastalığın tedavisinde çalışmaları devam etmektedir. Yine daratumumabın B-ALL' de de olduğu gibi R/R T-ALL hastalarında klinik araştırmaları sürmektedir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları:

Allo-HKHN, AYA ve yetişkin ALL'de yüksek riskli özelliklerin varlığında (Ph pozitifliği, Ph-benzeri hastalık, MRD persitansı gibi) konsolidasyon sonrası tedavinin birincil parçası olmalıdır. Ph+ ALL ve MLL yeniden düzenlenmesi çok yüksek riskli popülasyonları tanımlar bu nedenle Allo-HKHN için açık bir endikasyon vardır ve remisyon sonrası en iyi seçenektir. TY1'de Allo-HKHN, yüksek risk taşıyan ve MRD pozitifliği olan tüm hastalarda önerilir, OS ve EFS'yi önemli ölçüde iyileştirir. Bu nedenle MRD izlemi zorunludur. MRD pozitif olan tüm hastalarda ise risk durumundan bağımsız Allo-HKHN önerilir. İndüksiyondan sonra kabul edilebilir MRD seviyesi $<10^{-3/4}$ kemik iliği hücresidir, konsolidasyondan sonra ise saptanamaz olmalıdır. Moleküler yanıt devamlılığı olan yüksek risk hastalarda Allo-HKHN endikasyonu net değildir.

Diğer yüksek riskli ALL'lerde ise TY1'de HKHN endikasyonu için çeşitli çalışma grupları arasında farklılıklar vardır. Remisyon sonrası konsolidatif tedavinin bir parçası olarak HKHN ile devam etme veya uzun süreli idame kararı, olguya göre ve hastalık özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Kemoterapi ile erken MRD negatifliğinin, daha önce olumsuz olarak kabul edilen klinik ve genetik risk faktörlerini geçersiz kılabildiği gibi bu hastaların TY1'de transplantla ilişkili mortalite (TRM) riskine maruz kalmaması sağlanmış olacaktır.

Özellikle %60-70'e varan 5 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılan pediatrik protokollere benzer tedavi alan Ph-negatif AYA ALL'de ve/veya standart riskli olgularda MRD, transplantasyon kararını (geleneksel risk faktörlerine karşı) büyük oranda değiştirmiştir. Yoğunlaştırılmış



pediyatrik protokollere benzer kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen ve MRD negatifliği elde edilen hastalarda, *diğer* yüksek risk faktörlerinin varlığına rağmen TY1’de allo-HKHN uygulanması gerekli olmayabilir. Başlangıçta standart risk grubunda olan ancak MRD pozitifliği olan hastalarda ise allo-HKHN düşünülmelidir. Moleküler yanıt devamlılığı olan standart risk hastalarda ise allo-HKHN önerilmez.

HKHN sonuçları ise pretransplant MRD negatif olan grupta daha iyidir. Mevcut MRD tabanlı stratejilerde, MRD negatif hastaların yaklaşık %20 ila %30’u takipte hematolojik nüks yaşayabilir. Bu durumda TY2 elde edildikten sonra allo-HKHN yapılmalıdır. TY2’deki tüm hastalar allo-HKHN için adaydır. İleri yaş tek başına bir kontrendikasyon değildir, ancak daha genç hastalarda nakille ilişkili ölüm oranları daha düşüktür. Yaşa bağlı transplant ilişkili mortalite ve morbiditeye rağmen, transplant dışı stratejilerle tedavi edilen yaşlı hastalardaki kötü sonuçlar nedeniyle olgu bazında HKHN düşünülmelidir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi (RIC) ile düşük TRM elde edilmektedir. Sekiz Gy TBI ile hazırlama rejimi yaşlı hastalarda tolere edilebilir. Yeni tanı almış veya nüks etmiş tüm hastalarda HLA doku tiplendirme hızla yapılmalıdır.

Allo-HKHN için HLA uyumlu kardeş veya HLA uyumlu akraba dışı donörler tercih edilir. HLA uyumlu donörü olmayan yüksek relaps riski olan hastalara, uyumsuz akraba (haploidentik) donörden veya tek HLA alleli/antijen uyumsuzluğu olan akraba dışı donörden transplantasyon önerilebilir. Kordon kanı nakli bir alternatiftir. Genç hastalarda TBI bazı miyeloablatif hazırlama rejimleri tercih edilir. TBI’ya erişimi sınırlı olan merkezlerde, hazırlama rejimi olarak busulfan veya tiotepa düşünülebilir. RIC hazırlama rejimi myeloablatif için uygun olmayan unfit genç hastada ya da yaşlı fit hastada düşünülmelidir.

Özetle HKHN, Ph+ B ALL’de konsolidasyon sonunda tam moleküler yanıt elde edilememişse veya IKZF1plus signature, Ph- B ALL’de IKZF1plus signature, KMT2A yeniden düzenlenmesi, düşük hipodiploidi, kompleks karyotip, BCR-ABL1 benzeri mutasyonlar, erken prekürsör T ALL, indüksiyon ve/veya konsolidasyon sonrası MRD negatifliği elde edilememişse düşünülmelidir.



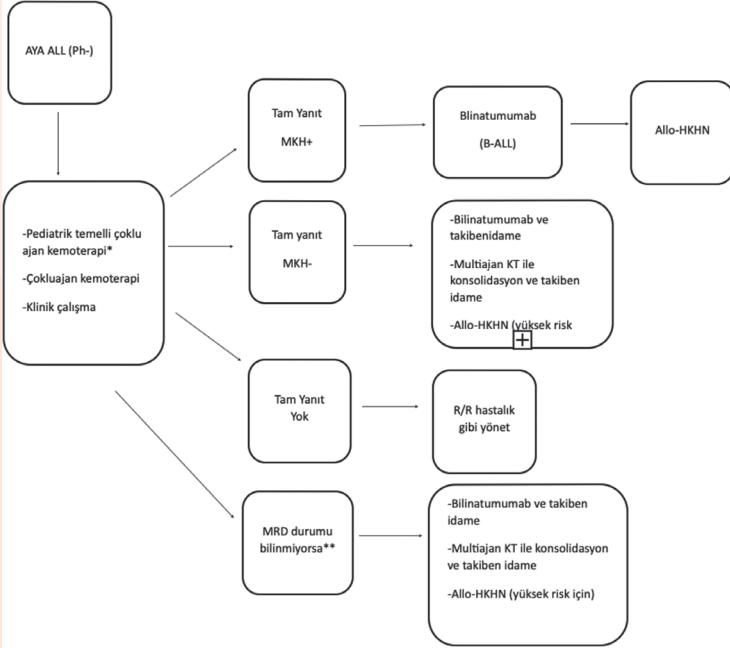
Otolog kök hücre naklinin Ph-negatif ALL'de hiçbir rolü olmamasına rağmen, son zamanlarda sınırlı da olsa bazı veriler moleküler remisyona ulaşan ve allo-HKHN için uygun olmayan hastalarda potansiyel faydası olabileceğini göstermektedir.

Santral Sinir Sistemi Relapsı:

Erişkinlerde SSS relapsı, kötü prognoz ile ilişkilidir ve sıklıkla sistemik relapstan önce gelir. Medyan sağkalım aylarla sınırlıdır. Kranial sinirler sıklıkla etkilenir. Nörolojik fonksiyonu korumak için tedaviye hızla başlanmalıdır. İzole SSS relapsında kranial RT (24-30 Gy) veya metotreksat, sitozin arabinosid gibi sistemik tedaviler ile IT kemoterapi tedavinin temelini oluşturur. Sistemik tedavi veya RT'ye uygun olmayan hastalar için IT verilebilir. İntratekal tedavi ile beyinde yeterli doz konsantrasyonu sağlanamayabilir bu nedenle daha etkin/kolay uygulamalar için intraventriküler Ommaya rezervuarı uygulaması tercih edilebilir. Sistemik tedavide ise yüksek doz metotreksat ve sitozin arabinozid tercih edilir. Ph+ALL'de SSS aktivitesine sahip olduğu bilinen TKİ dasatinib tedaviye eklenebilir. Ancak TKİ kullanımı ile SSS'ye yönelik ilave tedaviye duyulan ihtiyaç ortadan kaldırılamaz. Tüm hastalar Allo-HKHN için değerlendirilmelidir. İnnotuzumab ozogamisine ve Blinotumomabın kan-beyin bariyerine penetrasyonu zayıftır bu nedenle IT tedavi ile kullanılmalıdır. R/R hastalıkta kullanılan blinatumomab ve inotuzumabın zayıf kan beyin bariyeri geçişi, blinatumomab çalışmalarında SSS tutulumu hastaları dışlandığından her iki ajan için de SSS tutulumunda kullanılacak ise IT ile veya sistemik KT ile kombinasyonu kullanılabilir. CAR-T hücre tedavisi gibi hücresel tedavilerin iyi kan-beyin bariyeri penetrasyonuna sahip olduğu ve hastalık yükünden bağımsız olarak SSS tutulumu olan hastalarda TY'yi indükleyebildiği gösterilmiştir. CAR-T-hücre infüzyonu ciddi nörotoksisiteye neden olabilir. CAR-T-hücre kaynaklı remisyonların sürdürülebilirliği, araştırılan hasta sayısının azlığı ve kısa takip süresi nedeniyle belirlenememiştir. Bu, EM-ALL'nin CAR-T ile elde edilen remisyonlarında HKHN'nin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.



Tablo. Ph-AYA ALL tedavisi

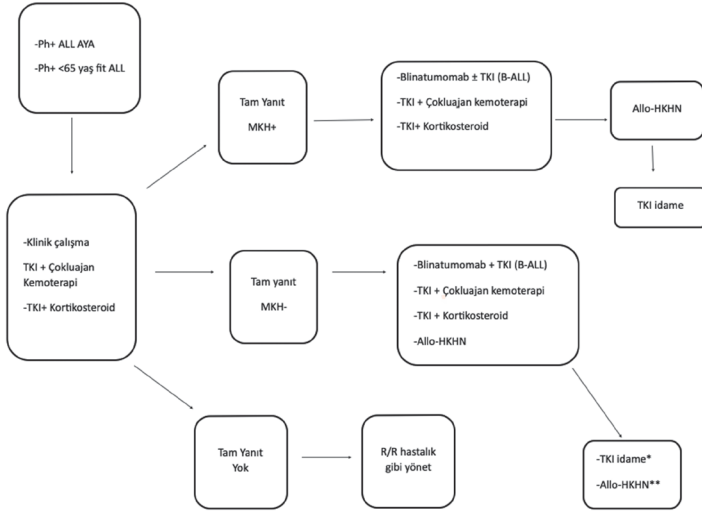


*Tercihen pediatrik temelli protokoller seçilmelidir.

**İlk fırsatta MRD bakılmalıdır.



Tablo. Ph+ AYA ALL ve Ph+ <65 yaş altı fit ALL tedavisi

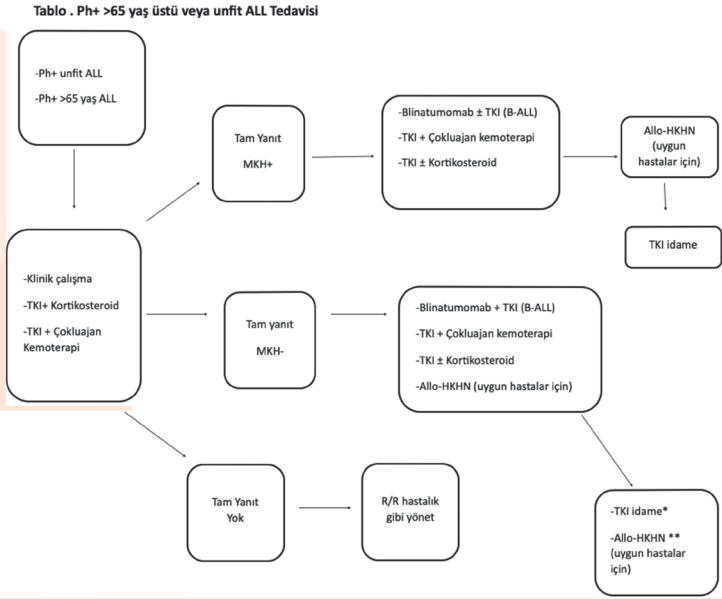


* Tüm gruplar için TKI idame değerlendirilmelidir.

**HKHN yapılmamış olan hastalar için



Tablo. Ph+ >65 yaş üstü veya unfit ALL tedavisi



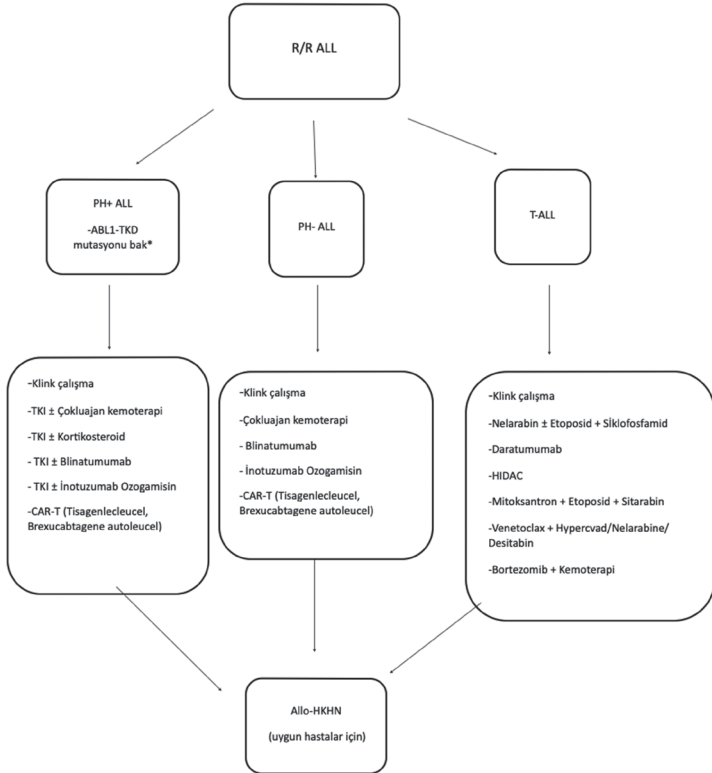
* Tüm gruplar için TKI idame değerlendirilmelidir.

**HKHN yapılmamış ve HKNH için uygun olan hastalarda değerlendirilmelidir.



Tablo 3. R/R Akut lenfoblastik lösemi >40 yaş fit hasta tedavi şeması

Tablo . R/R ALL Tedavisi



* İlgili TKD mutasyon durumuna göre ilk indüksiyon sırasında uygulanmamış olan alternatif TKI tercih edilmelidir.

* İlgili TKD mutasyon durumuna göre ilk indüksiyon sırasında uygulanmamış olan alternatif TKI edilmelidir.



Kaynaklar

1. Altman JK, Mandernach MW, Naik RP, Ulrickson M. American Society of Hematology Self-Assessment Program: American Society of Hematology Washington, DC; 2022.
2. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, Ferrara F, Peta A, Ciolli S, Deplano W, Fabbiano F, Sica S, Di Raimondo F, Cascavilla N, Tabilio A, Leoni P, Invernizzi R, Baccarani M, Rotoli B, Amadori S, Mandelli F; GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871.
3. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, Duggan D, Davey FR, Sobol RE, Frankel SR, et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* 1995;85:2025-2037.
4. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Chevallier P, Hunault M, Vey N, Bonmati C, Lepretre S, Marolleau JP, Pabst T, Rousselot P, Buzyn A, Cahn JY, Lhéritier V, Béné MC, Asnafi V, Delabesse E, Macintyre E, Chalandon Y, Ifrah N, Dombret H; Group of Research on Adult ALL (GRAALL). Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 2018;36:2514-2523.
5. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788-2801.
6. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 2010;28:3880-3889.
7. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20:2464-2471.
8. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, Lazarus HM, Franklin IM, Litzow MR, Ciobanu N, Prentice HG, Durrant J, Tallman MS,



- Goldstone AH; ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767.
9. Gurbuxani S, Wynne JP, Larson RA. Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. In: Faderl SH, Kantarjian HM, Estey E, editors. *Acute Leukemias*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 157-167.
 10. Künz T, Hauswirth AW, Hetzenauer G, Rudzki J, Nachbaur D, Steiner N. Changing Landscape in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2022;14:4290.
 11. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
 12. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7:e577.
 13. Frishman-Levy I, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. 2017;176:157-167.
 14. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, Franklin IM, Tallman MS, Cook L, Buck G, Durrant IJ, Rowe JM, Goldstone AH; Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Adult Leukaemia Working Party of the United Kingdom and the Eastern Cooperative Oncology Group. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472.
 15. Winick N, Devidas M, Chen S, Maloney K, Larsen E, Mattano L, Borowitz MJ, Carroll A, Gastier-Foster JM, Heerema NA, Willman C, Wood B, Loh ML, Raetz E, Hunger SP, Carroll WL. Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2017;35:2527-2534.
 16. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, DeAngelo DJ, Dinner S, Fathi AT, Gauthier J, Jain N, Kirby S, Liedtke M, Litzow M, Logan A, Luger S, Maness LJ, Massaro S, Mattison RJ, May W, Oluwole O, Park J, Przespolewski A, Rangaraju S, Rubnitz JE, Uy GL, Vusirikala M, Wieduwilt M, Lynn B, Berardi RA, Freedman-Cass DA, Campbell M. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1079-1109.



17. Ashwin Kishtagari ASA. Acute Lymphoblastic Leukemia Management of Relapsed and Refractory ALL. In: Stefan H. Faderl HMK, Elihu Estey, editor. Acute Leukemias: Springer Cham; 2021. p. 277-289.
18. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-847.
19. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-753.
20. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol* 2006;85:717-722.
21. Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA, O'Brien S, Estrov Z, Ravandi F, Jabbour E, Pemmaraju N, Daver N, Wang X, Jain P, Pierce S, Brandt M, Garcia-Manero G, Cortes J, Borthakur G. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOPAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2015;90:120-124.
22. Pigneux A, Sauvezie M, Vey N, Raffoux E, Marçais A, Huguet Fo, Rousselot R, Marolleau JP, Leprêtre S, Turlure P, Chevallier P, Hunault M, Bonmati C, Cluzeau T, Leguay T, Ifrah N, Dombret H. Clofarabine Combinations in Adults with Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A GRAALL Report. *Blood* 2011;118:2586.
23. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, Park JH, Subklewe M, Abedi M, Minnema MC, Wierda WG, DeAngelo DJ, Stiff P, Jeyakumar D, Feng C, Dong J, Shen T, Milletti F, Rossi JM, Vezaan R, Masouleh BK, Houot R. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet (London, England)* 2021;398:491-502.
24. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for



- minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:1522-1531.
25. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, Short NJ, Garcia-Manero G, Daver N, Kadia T, Konopleva M, Jain N, Cortes J, Issa GC, Jacob J, Kwari M, Thompson P, Garriss R, Pemmaraju N, Yilmaz M, O'Brien SM, Kantarjian HM. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2019;125:2579-2586.
 26. Abaza Y, M Kantarjian H, Faderl S, Jabbour E, Jain N, Thomas D, Kadia T, Borthakur G, D Khoury J, Burger J, Wierda W, O'Brien S, Konopleva M, Ferrajoli A, Kebriaei P, Dabaja B, Kornblau S, Alvarado Y, Daver N, Pemmaraju N, Bose P, Thompson P, Al Azzawi H, Kelly M, Garriss R, Jain P, Garcia-Manero G, Cortes J, Ravandi F. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93:91-99.
 27. Dunsmore KP, Winter S, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Eisenberg N, Briegel N, Hayashi RJ, Gastier-Foster JM, Carroll AJ, Heerema NA, Asselin B, Rabin KR, Zweidler-McKay P, Raetz EA, Loh ML, Winick NJ, Carroll WL, Hunger S. COG AALL0434: A randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed t-cell malignancy. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):10500.
 28. Bond J, Graux C, Lhermitte L, Lara D, Cluzeau T, Leguay T, Cieslak A, Trinquand A, Pastoret C, Belhocine M, Spicuglia S, Lheritier V, Leprêtre S, Thomas X, Huguet F, Ifrah N, Dombret H, Macintyre E, Boissel N, Asnafi V. Early Response-Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35:2683-2691.
 29. Melissa C. Mackey SC, Hagop M. Kantarjian, Elias Jabbour. Frontline Therapy of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Stefan H. Faderl HMK, Elihu Estey, editor. *Acute Leukemias*: Springer Cham; 2021. p.169-184.
 30. Richard-Carpentier G, Jabbour E, Short NJ, Rausch CR, Savoy JM, Bose P, Yilmaz M, Jain N, Borthakur G, Ohanian M, Alvarado Y, Rytting M, Kebriaei P, Konopleva M, Kantarjian H, Ravandi F. Clinical Experience With Venetoclax Combined With Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2020;20:212-218.
 31. Arora S, Vachhani P, Bachiashvili K, Jamy O. Venetoclax with chemotherapy in relapse/refractory early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2021;62:2292-2294.

32. Gökbuget N , Boissel N , Chiaretti S, *et al.* Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-1902
33. Gökbuget N , Boissel N , Chiaretti S, *et al.* Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel.*Blood* (2024);143(19):1903–1930.
34. Mark R. Litzow, M.D., Zhuoxin Sun, Ph.D., Ryan J. Mattison, M.D. et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2024;**391**:320-333
35. **Kristen O'Dwyer, Lena E. Winestone, Matthew C. Cheung et al. American Society of Hematology 2026 guidelines for management of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Blood advances 2026 • Volume10, Number13**
36. Adam S. DuVall, 1, * Jennifer McNeer, 2, * Matthew C. Cheung, American Society of Hematology 2026 guidelines for frontline management of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults . *Blood Advances* Volume 10, Number 13
37. Gregory W. Roloff, MD, Ibrahim Aldoss, MD , Noam E. Kopmar, MD et al. Outcomes After Brexucabtagene Autoleucel Administered as a Standard Therapy for Adults With Relapsed/Refractory B-Cell ALL. *J Clin Oncol* 43, 558-566(2025)
38. Claire Roddie, M.D. , Karamjeet S. Sandhu, M.D. ,Eleni Tholouli, M.D., Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2024;**391**:2219-2230
39. Kantarjian H, Haddad FG, Jain N, et al. Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01444-2>
40. Kristen M. O'Dwyer Immune targeting in Ph-negative and Ph-positive B-ALL: improving out comes and minimizing chemotherapy in adult B-ALL *ash_education_book_2025* 236-244
41. Robin Foà, M.D. Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – 25 Years of Progress *N Engl J Med* 2025;**392**:1941-52
42. Soumyadeep Datta and Mark R. Litzow Immunotherapy in the up-front treatment of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: when, how, who? *Blood Advances* 2026 Volume 10, Number 4
43. Hagop Kantarjian | Elias Jabbour Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring *American Journal of Hematology* 2025; 100:1205-1231



44. Aldoss I, Advani AS. Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective? *Best Pract Res Clin Haematol* 2021;34:101242.
45. Yadav V, Ganesan P, Veeramani R, Kumar VD. Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:e57-e65.
46. Oliver G, Ottmann and Liora Schultz. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *American Society of Hematology*. 2022.
47. 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;9:68.
48. NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2026.
49. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, Rowe JM, Seftel MD, Stock W, Tallman MS, Fanning S, Inamoto Y, Kansagra A, Johnston L, Nagler A, Sauter CS, Savani BN, Perales MA, Carpenter PA, Larson RA, Weisdorf D. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2113-2123.
50. Sun W, Huang X. Role of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia in the era of immunotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:890-900.
51. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. SOHO State of the Art Updates & Next Questions: Intensive and Non-Intensive Approaches for Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2021).
52. Slayton WB, Schultz KR, Silverman LB, Hunger SP. How we approach Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28543.
53. Lusk MR. Acute lymphoblastic leukemia in older adults: curtain call for conventional chemotherapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:7-14.
54. Jammal N, Kantarjian HM, Haddad F. Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2022;20:161-168.



7. Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen %15-60 hastada relaps görülmektedir. Relaps gelişimi hastanın farmakokinetik özelliklerine ve lösemi hücrelerinin ilaç direncine bağlı olarak oluşabilir. Büyük çoğunluğu (%52'si) orijinal lösemi klonundan köken alır, ancak ilaçlara tedavi başından beri dirençli olan (intrinsik) subklonlar, tedavi sonu oluşan (edinsel) klonlar ve nadiren (%6) genetik olarak farklı bir klondan da relaps oluşabilir.

ALL'de ilk tanıda hematolojik cevap %95 olmasına rağmen relaps gelişen olgularda remisyon zor elde edilir. Relaps sayısının fazla olması da remisyon olasılığını düşürür, bu nedenle hastanın kliniği, risk faktörleri hematolojik ve moleküler remisyon durumu iyi takip edilmelidir. Mümkün olduğunca hastada relaps gelişmesi engellenmeli, olursa da ilk relapsta küratif tedavi yöntemi uygulanmalıdır. Hastalarda tedavi cevabı iyi takip edilmeli, relaps/refrakter hastalarda kemoterapiyle remisyon sağlanıp bir an önce hematopoetik kök hücre nakli yapılmalıdır. Bu nedenle hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve sıkı takip edilmesi çok önemlidir.

Tam yanıt

Periferik yaymada blast yok

İlik dışı hastalık yok (LAP, splenomegali, dış eti infiltrasyonu/testis kitlesi/ SSS tutulumu yok)

Kemik iliğinde her üç seride hematopoez ve blast<%5

Mutlak nötrofil sayısı>1000/mcL

PLT>100000/mcL

4 haftadan kısa sürede nüks yok

Parsiyel hematolojik yanıt ile Tam yanıt(CRh)

Mutlak nötrofil sayısı>500/mcL

PLT>50000/mcL

Yetersiz kan sayımı düzelmesi ile tam yanıt (CRi)

CR tüm kriterleri ile birlikte

PLT<100000/mcL veya MNS< 1000/mcL

MLFS(Morfolojik lösemisiz durum)

Blast<%5, ekstramedüller hastalık yok

Mutlak nötrofil sayısı<500/mcL

PLT<50000/mcL

Aplastik ilik

MLFS kriterleri ile birlikte sellülerite<%10

Dirençli hastalık

İndüksiyon tedavi sonunda tam yanıt sağlanamaması

İlerleyici hastalık

Periferik kan veya kemik iliği blast sayısında >%25 artış veya ilik dışı hastalık gelişmesi

Relaps hastalık

Remisyonda izlenir iken periferik kanda blast saptanması veya kemik iliğinde >%5 blast saptanması

veya ilik dışı alanda hastalık saptanması

Minimal Kalıntı Hastalığı (MRD)

Minimal kalıntı hastalık (MRD) değerlendirmesi, lösemi risk sınıflamasında önemli rol oynamaktadır. MRD değerlendirmesi ve standardizasyonu için birçok yöntem tanımlanmıştır. Moleküler yanıt, MRD yöntemi ile belirli zamanlarda analiz edilir ve tam sitolojik remisyondaki hastalarda değerlendirilir. MRD flow sitometri ile ölçülürse, iyi bir MRD yanıtı genellikle 10^{-3} 'ten az olarak tanımlanır, ancak 8-12 renkli flow sitometride 10^{-4} 'ten düşük MRD seviyeleri de elde edilebilir. Tam moleküler remisyon /moleküler remisyon başarısı, hastalıksız ve yaşam boyu sağkalım için en önemli bağımsız prognostik faktördür.

Yapılan çalışmalarda indüksiyon tedavisinden sonra moleküler tam remisyondaki hastalarda, MRD-pozitif hastalara kıyasla hastalıksız sağkalımda önemli ölçüde iyi sonuçlar elde edilmesi ve indüksiyondan



sonra moleküler başarısızlığı olan hastalarda ise allojenik hematopoietik kök hücre nakline geçilmesi MRD değerlendirmesinin hastalık seyrindeki önemini göstermektedir. MRD ile saptanan tam moleküler remisyona/moleküler remisyona hastalıksız ve yaşam boyu sağkalım için en önemli bağımsız prognostik faktördür.

Tablo. Erişkin ALL’de MRD değerlendirilmesine göre tedavi yanıt parametreleri

Terminoloji:	Tanımlama:
Tam hematolojik remisyona	Kemik iliği/periferik kan/BOS’da ıfık mikroskopisinde lösemik hücrelerin görülmemesi (Kİ <%5 blast)
Tam moleküler remisyona/ MRD negatifliği	Hasta tam hematolojik remisyonda Sensitif moleküler problemlarla MRD negatif (duyarlılık $\geq 10^{-4}$)
Moleküler/MRD cevabı, tam moleküler remisyona olmadan	Hastalar tam hematolojik remisyonda, moleküler tam remisyona sağlanamamış Düşük seviyede ölçülemeyen MRD ($<10^{-4}/\%0,01$, örn: <10.000 ’de 1 lösemik hücre Multiparametre Flow Sitometri ile değerlendirilebilir. (alt tespit sınırı $10^{-3} - 10^{-4}$, 8-12 renkle daha yüksek duyarlılık)
Moleküler cevapsızlık/MRD pozitifliği	Hasta tam hematolojik remisyonda ancak moleküler/moleküler remisyona yok Ölçülebilen MRD ($>10^{-4}/\%0,01$, örn: >10.000 ’de 1 lösemik hücre) Multiparametre flow Sitometri ile değerlendirilebilir (alt tespit sınırı $10^{-3} - 10^{-4}$)



Moleküler/MRD relaps	Hastalar halen tam hematolojik remisyonda (moleküler tam remisyon/moleküler remisyon öncesi) Moleküler tam remisyon/moleküler remisyon kaybı ($>10^{-4}/\%0,01$, örn: >10.000'de 1 lösemik hücre) Multiparametre flow sitometri ile değerlendirilebilir (alt tespit sınırı $10^{-3}-10^{-4}$)
Relaps	Tam hematolojik remisyon kaybı Hematolojik relaps (kemik iliği $>\%5$ blast) Ekstramedüller relaps (santral sinir sistemi, vs)



Tablo. Pediyatrik ALL tedavi protokollerinde remisyon tanımı ve remisyon değerlendirmesinde kullanılan yöntemler ve uygulama zamanları

Anatomik alan	Yöntem	Çalışma grubu	Uygulama zamanı, gün	İstisna durumlar
Kemik iliği: <%5 blast	Sitomorfoloji	AIEOP-BFM ALL-IC BFM CoALL DCOG DFCI JCCG TPOG	33, İS 33, İS 29, İS 33, İS 32, İS 33, İS 35-42, İS	
<%5 blast	Sitomorfoloji+ FCM- / PCR- MRD/genetik	NOPHO SEHOP- PETHEMA SFCE SJCRH	29 İS İS 35-42 İS 35-42 İS	SJCRH'de öncelikli FCM- MRD
<%5 blast	PCR-MRD (±sitomorfoloji)	UKALL	35-42 İS	
<%1 blast	FCM- / PCR-MRD / (±sitomorfoloji)	ALLTogether COG	İS erken tam remisyon KS geç tam remisyon	
		EsPhALL/COG	Konsolidasyon blok 3 sonu	
SSS SSS1	Sitomorfoloji, görüntüleme Fizik muayene	Tüm çalışma grupları	İlgili çalışma grubu için yukarıdakinin aynısı	Şüpheli hücreler görülürse; KS'de değerlendirme (d 71)
SSS1	Sitomorfoloji, +FCM MRD	ALLTogether	İlgili çalışma grubu için yukarıdakinin aynısı	



Ekstramedüller tutulum (EM) Lösemik infiltratların rezolüsyonu	Fizik muayene, görüntüleme, histoloji	ALL-IC COG DCOG JCCG EsPhALL/ COG	İlgili çalışma grubu için yukarıdakinin aynısı	DCOG değerlendirme protokol M sonrası testis tutulumu NOPHO EM tutulum 85. gün
İnisyel lösemik kitlenin 1/3'e azaltılması	Fizik muayene, görüntüleme, histoloji	AIEOP-BFM ALLTogether CoALL DFCI SEHOP- PETHEMA SFCE, UKALL	İlgili çalışma grubu için yukarıdakinin aynısı	UKALL 8. hafta Testis tutulumu

SSS: santral sinir sistemi, FCM-MRD: flow sitometri minimal rezidüel hastalık, PCR-MRD: polimeraz zincir reaksiyonu minimal rezidüel hastalık, İS: indüksiyon sonu, KS: konsolidasyon sonu

Özel Gruplarda Değerlendirme

• 8. gün prednizon yanıtı:

Yedi günlük prednizon ve bir doz intratekal metotreksat ile sitoredüktif ön fazın sonunda değerlendirilir. Sekiz günde periferik kandaki mutlak blast sayısına göre:

- Prednizon İyi Yanıt (PGR): Periferik kanda mutlak blast sayısı <1.000/μL
- Prednizon Kötü Yanıt (PPR): Periferik kanda mutlak blast sayısı ≥1.000/μL

Prednizon yanıtı, T-ALL'deki risk sınıflandırması ve BCP-ALL (prekürsör B-hücreli ALL) ve KMT2A yeniden düzenlemesi olan bebeklerde allo HSCT endikasyonu ile ilgilidir. Ancak, BCP-ALL'li (veya bilinmeyen immünofenotipli) diğer hastalarda, MRD sonuçları mevcut olduğu sürece artık risk sınıflandırması için kullanılmamaktadır.

• Kemik iliği durumu:

Kemik iliğindeki blast sayısı ile ifade edilir.



TABLO 1 (1):

Kİ durumu:	M1	M2	M3
Kİ'de % blast oranı	<%5	3%5-<%25	3%25

Hasta indüksiyon tedavisi sonrası 33. gün değerlendirilir. Tedavi cevabına göre tanımlanan durumlar aşağıdaki şekildedir:

1) Tam remisyon (TR) demek için yeterli hücrenin olduğu ve rejenerasyon bulguları olan bir kemik iliğinde (Kİ) blast sayısının <%5 olması (M1), BOS'ta ≤ 5 nükleuslu hücre/mL veya hücre sayısının >5 hücre/mL olmasına karşın patolojik incelemede blast saptanmaması, ekstrameduller alanda lösemi hücresi olmaması (örn: mediastendeki kitle hacminin başlangıça oranla 2/3 oranında küçülmesi) gereklidir. Aplastik kemik iliğinde <%5 blast hücrelerinin saptanması durumunda, rejeneratif bir Kİ'de erken yanıtı ve CR'yi doğrulamak için bir hafta sonra yeni bir kemik iliği aspirasyonu gerçekleştirilmelidir. Bu hastalar rejenerasyondaki gecikmeye rağmen hala erken yanıt verenler olarak sınıflandırılmaktadır. PCR veya akım sitometrisi ile remisyon değerlendirmesi yapılmamalıdır.

2) Geç yanıt: 33. günde CR girmeyen ancak CR koşullarını protokol 1b veya ilk üç yüksek risk bloklarından (HR) herhangi birinin sonunda yerine getiren olgular olarak değerlendirilir. Bu nedenle protokolü sonlandırmak için HR3 sonu beklenmelidir.

3) Primer rezistan (refrakter) olgular: HR3 sonrasında morfolojik olarak Kİ >%5 blast, veya moleküler olarak PCR MRD³ 5×10^{-4} saptanan olgulardır.

4) Relaps: Daha önce remisyon sağlanmış ancak hastalığın tekrarladığı olgulardır.



Tablo. Relaps zamanına göre tanımlama

Relaps zamanı	Tanıdan sonra geçen süre	Primer tedavi bitiminden sonra geçen süre
Çok erken		≥6 ay
Erken	≥18 ay	<6 ay
Geç	<18 ay	<6 ay

Tablo. Tutulan bölgeye göre relaps tanımı

İzole Kİ	- Ekstramedüller tutulum olmaksızın kemik iliğinde ≥%25 lenfoblast saptanması - Kemik iliğinde ≥%5 ve <%25 lenfoblastlar ve akış sitometrisi ve/veya sitogenetik/FISH ve/veya PCR ile önceki klonal anormalliğin doğrulanması.
İzole SSS	- BOS'ta >5/μL çekirdekli hücreler ve morfolojik olarak kesin lenfoblast kanıtı - BOS'ta blast kanıtı olmadan görüntüleme ile intrakraniyal bir kitle tespit edilirse ve bu tümör şüpheli nüks için tek bölge ise, biyopsi gereklidir.
İzole testiküler	- Tek veya çift taraflı ağsız sert testis kitlesi - Testis şüpheli nüks için tek bölge ise, kitle biyopsisi zorunludur.
Diğer bölgelerin izole tutulumu	Teşhis için görüntüleme ve/veya biyopsi gereklidir
Kombine	Kemik iliğinde ≥%5 lenfoblast ve en az bir ekstramedüller bölge lokalizasyonu

5) Refrakter lösemi ise hiçbir tedaviye rağmen remisyona girmeyen hasta grubunu, çoklu relaps da ikiden fazla relaps olan hasta grubunu tanımlamak için kullanılır.

MRD

Tedavi ile mikroskopik incelemede kemik iliğinde %5'in altında blast saptanan hastalarda relaps gelişmesi, konvansiyonel sitomorfolojik değerlendirme ile saptanamayan lösemik hücrelerin varlığını ortaya



koymuştur. Bu durum tedavi yanıtının değerlendirilmesi, risk grubunun belirlenmesi, kök hücre naklinden önce hastalık yükünün belirlenmesi ve yakın zamanda oluşacak erken relapsın farkedilmesi için daha duyarlı olan minimal ölçülebilir kalıntı hastalık (MKH) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

MRD ölçümü, düşük tedavi yanıtı gösteren hastalar için tedavinin yoğunlaştırılmasını sağlarken, indüksiyon sonunda MRD'si ($<0,01$) olan düşük riskli hastalarda ise tedavi yoğunluğunu azaltarak kemoterapiye bağlı sekellerin oluşmasını önler. Ayrıca nakil öncesi ve sonrası MRD izlemi sağkalım için güçlü bir öngörü oluştururken, nakil sonrası relaps önleyici girişimler (immünosupresyonun kesilmesi +/- donör lenfosit infüzyonu) için de yol göstericidir. Kök hücre nakli (KHN) öncesi PCR ile saptanabilen $>10^{-4}$ MKH daha kötü sonuca yol açarken, bunun altında bir düzeyde MRD saptandığında MRD negatif olanlar ile benzer sonuçlar görülmektedir.

MRD ölçümünde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır ve hepsinin MKH saptama ve ölçümü için bir alt limiti bulunmaktadır. Bu nedenle MRD için ölçülebilir kalıntı hastalık terimini kullanmak daha uygun olur.

Akım sitometri ve kantitatif PCR MRD izlemi için en yaygın kullanılan yöntemler ancak sınırlılıkları var bu nedenle ddPCR, NGS ve NGF gibi yeni tekniklerin standardize edilerek klinik çalışmalarda kullanılabilirler. MRD tespiti için geçerli olan spesifik genetik anormallikler, BCP-ALL'nin yaklaşık %30 ila %40'ında ve T-ALL'nin %10 ila %20'sinde mevcuttur. Hem KMT2A yeniden düzenlemeleri hem de Ph+ ALL, qRT-PCR ile rutin olarak izlenebilir (5). Ayrıca blinatumomab gibi immünoterapi ajanları negatif MRD oranları iyileştirilebilir bu nedenle yeni immünoterapilerde MRD prognostik önemi belirlenmesi ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir.



Tablo. MRD değerlendirme yöntemleri ve özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir

	Avantaj	Dezavantaj
Mutiparametrik Flow Sitometri (MFC)	- Hızlı - Ucuz	- Standardizasyon kısıtlılığı - Değişken sensitivite - Deneyim gereksinimi
RQ-PCR	- Hassas ölçüm - Doğru sonuç	- Standardizasyon kısıtlılığı - Her olgu için uygun değil - Karmaşık metodoloji - Deneyim gereksinimi
RT-PCR	- Hızlı prosedür - Yüksek doğruluklu okuma	- mRNA instabilitesi - Ölçüm hataları
NGS	- Hassas ölçüm - Rölatif hızlı prosedür - Genetik patern ve küçük subklon topluluklarını tanımlayabilir	- Standardizasyon kısıtlılığı - Pahalı - Sınırlı klinik değerlendirme

ALL'de MKH değerlendirmesi standart ve orta riskli hastalarda (SR ve IR) 15., 33., 78. günde, yüksek riskli hastalarda (HR) ise HR3 sonunda ancak MRD 78. gün pozitif olan hastalarda HR1 ve HR2 sonunda ve nakil öncesinde yapılmalıdır. Yetmiş sekizinci gün pozitif olan hastaların hepsi HKHN'ye gider çünkü 78. günde MRD $\geq 10^{-3}$ olması relaps için en önemli prediktif faktördür.

ALL'de MRD hem çocuk hem erişkinde tedavi, KHN öncesi ve sonrasında prognoz için güçlü ve bağımsız bir belirleyicidir. Ancak yetişkinlerde lösemi tedavisine cevabın, çocuklardaki kadar hızlı olmadığı, erişkinlerde MRD pozitifliğinin, sıklıkla tedavi başlangıcından 2 ay sonrasına kadar devam edebildiği bilinmelidir (8).

Kaynaklar

1. ESCP Standard Clinical Practice Recommendations Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) International BFM Study Group 2022.



2. Stanulla M, Schrauder A. Bridging the gap between the north and south of the world: the case of treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009;94:748-752.
3. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood* 2020;136:1803-1812.
4. ALL-REZ BFM 2012, Protocol for the Treatment of Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia.
5. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma Oliver G. Ottmann and Liora Schultz Chapter 20.
6. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, Wang W, Lee R, Gang EJ, Khazal S, Kim YM. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* 2020;21:1054.
7. Correia RP, Bento LC, de Sousa FA, Barroso RS, Campregher PV, Bacal NS. How I investigate minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2021;43:354-363.
8. Neaga A, Jimbu L, Mesaros O, Bota M, Lazar D, Cainap S, Blag C, Zdrenghia M. Why Do Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Fare Better Than Adults? *Cancers (Basel)* 2021;13:3886.
9. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
10. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison CJ, Heyman M, Hunger SP, Kiss C, Liu HC, Locatelli F, Loh ML, Manabe A, Mann G, Pieters R, Pui CH, Rives S, Schmiegelow K, Silverman LB, Stary J, Vora A, Brown P. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2022;139:1785-1793.



8. Destek Tedavisi

ALL tedavisinde kullanılan oldukça karmaşık ve yoğun tedavi protokolleri göz önüne alındığında, hastaların ALL tedavisinden en fazla faydayı elde etmesini sağlamak için destek tedavi önemlidir. Kurumsal standartlar ve uygulamalar arasında farklılıklar olsa da, ALL hastaları için destekleyici bakım önlemleri genellikle bulantı ve kusmanın önlenmesi için antiemetiklerin kullanımı, ciddi sitopeniler için kan ürünü transfüzyonlarını veya sitokin desteğini, kilo kaybını önlemek için beslenme desteğini, ağrı yönetimini, enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesini ve yönetimini ve de tümör lizis sendromu (TLS) için profilaksi uygulamalarını gerektirir. Diğer önemli destekleyici bakım önlemleri arasında kalıcı kateter kullanımı, hasta ve ailesi için psikososyal destek yer alır.

a. Transfüzyon

Eritrosit ve trombosit transfüzyonları için allosensitizasyon ve sitomegalovirüs (CMV) geçişini önlemek için lökositten arındırılmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Tüm akut lösemi hastalarına eritrosit ve trombosit süspansiyonları mutlaka ısıtılarak verilmelidir.

Transfüzyon için eşik değerlerde hasta temelli değerlendirme yapılmalıdır. Genel olarak Hb için 7-8 gr/dL, trombosit için 10.000/ μ L sınır değer kabul edilebilir. Kanama varlığında, yerine ve şiddetine göre trombosit düzeyinden bağımsız replasman yapılabilir. Sepsis, diseminare intravasküler koagülasyon, akciğer enfeksiyonu, kanama gibi durumlarda transfüzyon eşiği daha yüksek tutulabilir.

b. G-CSF

ALL hastalarında G-CSF tedavi ilişkili myelosupresyon durumlarında veya protokolda önerilen şekillerde güvenli olarak uygulanabilir.

ALL'li erişkinlerde hematopoietik büyüme faktörlerinin bazı çalışmalarda genel sağkalım veya hastalıksız sağkalımı etkilemese de indüksiyon ölümlerinin sayısını azalttığı gösterilmiştir. Amaç, indüksiyon sırasında ana ölüm nedeni olan olası enfeksiyonları önlemek için nötropeni süresini kısaltmak ve postremisyon tedavisine daha hızlı



ilerlemeyi kolaylaştırmaktır. 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'nin kesilmesi tavsiye edilir.

c. ALL enfeksiyonlara yönelik profilaksi

Enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için, öncelikli olarak kurumsal bulaşıcı organizmalar ve bunların ilaca direnç modelleri dikkate alınmalıdır.

Yoğun kemoterapi sırasında nötropeni süresince ALL hastalarına antibakteriyel, antifungal, antiviral profilaksi önerilmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, özellikle uzun süreli deksametazon kullanımı, hastaları septisemi ve mantar enfeksiyonlarına yatkın hale getirmektedir. Enfeksiyonlar hem yeni tanı konmuş ALL hastalarında hem de tedavi görmekte olan hastalarda yaygındır. İndüksiyon sırasında ve devam eden tedavi sırasında enfeksiyöz komplikasyonlar ölümcül olabilir.

Yüksek enfeksiyon riski altındaki hastalarda; ALL indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavileri alan hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar için nötropeni süresince florokinolon profilaksisi verilmelidir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ve allojeneik HKHN hastalarında da nötropeni süresince florokinolon profilaksisi verilmelidir.

ALL de antiviral profilaksi aktif tedavi sırasında nötropeni periodlarında verilmelidir. HSV'ye 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. Foskarnet tipik olarak dirençli HSV enfeksiyonu olan hastalar için ayrılmıştır.

Pneumocystis jirovecii'ye (PCP) karşı profilaksi, ALL'li hastalarda anti-lösemik tedavi boyunca , allojenik KHN alıcılarında en az 6 ay boyunca ve immünosupresif tedavi alırken de kullanılmalıdır.



d. Antifungal profilaksi

Remisyon indüksiyon tedavisi gören ALL'li yetişkinlerin önemli bir kısmı invaziv fungal enfeksiyon (IFI) riski taşımaktadır. Küf aktif azollerden (itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) kaçınılmalıdır; çünkü bu ajanlar vinkristin metabolizmasını inhibe ederek artan toksisite şiddetli nörotoksisiteye (gastrointestinal toksisite, periferik ve otonomik nöropati ve nöbet) yol açabilmektedir. Flukonazol 400 mg/gün nötropeni süresince profilaktik olarak uygulanması önerilmektedir.

Konsolidasyon tedavisi, OKHN, AKHN süresince nötropeni dönemlerinde flukonazol veya ekinokandin profilaksisi önerilmektedir. AKHN sonrası +75. güne kadar antifungal profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir. GVHD nedeniyle yoğun immünosupresif tedavi alan hastalarda da tedavi süresince posakonazol profilaksisi (3*200 mg oral süspansiyon veya 1*300 mg tablet 12 saat arayla yükleme dozu sonrası 1*300 mg/gün) önerilmektedir.

OKHN uygulanan hastalar düşük IFI riski altındadır. Primer antifungal profilaksi önerilmez, ancak nötropenik faz sırasında mukozal candida enfeksiyonunu önlemek için flukonazol (400 mg/gün) verilmelidir.

Aktif lösemi, kordon kanı nakli ve daha önceki mantar enfeksiyonu öyküsü IFI için preengraftman dönemde başlıca risk faktörleridir. Ek olarak aşırı demir yüklenmesi, erken veya tekrarlayan CMV enfeksiyonu, akut graft-versus-host hastalığı (GvHD), gecikmiş engraftman (3 haftadan fazla nötropeni), yüksek doz kortikosteroidler (1 haftadan daha uzun süre 2 mg/kg veya daha fazla) yüksek IFI riski oluşturmaktadır.

e. Demir şelasyonu

Aşırı demir yüklenmesi akut lösemi hastalarında yaygın bir komplikasyondur ve bu olasılık tüm KHN 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 nedenli 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 olgularında 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 1.000 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 olgularında 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 şelatördür. 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.

Kaynaklar

1. Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
2. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2026 – July 2026 .
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Busc C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016;(Supplement 5):v69-v82.
4. Oliver G. Ottmann and Liora Schultz. Acute Lymphoblastic Leukemia. ashpublications.org/books/book/chapter-pdf/1908718/chapter_19. 13 September 2022
5. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hasenkamp J, Kiehl M, Koldehoff M, Krause SW, Lehnert N, von Lilienfeld-Toal M, Löhnert AY, Maschmeyer G, Teschner D, Ullmann AJ, Penack O, Ruhnke M, Mayer K, Ostermann H, Wolf HH, Cornely OA. 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;9:197-207.
6. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely OA, Peter Donnelly J, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on



Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). 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* 2018;73:3221-3230.

7. Doan TN, Kirkpatrick CM, Walker P, Slavin MA, Ananda-Rajah MR, Morrissey CO, Urbancic KF, Grigg A, Spencer A, Szer J, Seymour JF, Kong DC. Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit. *J Antimicrob Chemoter* 2016;71:497-505.
8. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, Ceppi M, Bruzzi P, Viscoli C; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018;76:20-37.
9. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95:1435-1455.
10. Atilla E, Toprak SK, Demirel T. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turk J Hematol* 2017;34:1-9.
11. Yokus O, Herek C, Cinli TA, Goze H, Serin I. Iron overload during the treatment of acute leukemia: pretransplant transfusion experience. *Int J Hematol Oncol* 2021;34:1-9.
12. Isidori A, Loscocco F, Visani G, Chiarucci M, Musto P, Kubasch AS, Platzbecker U, Vinchi F. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther* 2021;27:371-379.
13. Cho BS, Jeon YW, Hahn AR, Lee TH, Park SS, Yoon JH, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Lee JW, Min WS, Kim HJ. Improved survival outcomes and restoration of graft-vs-leukemia effect by deferasirox after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2019;8:501-514.
14. Wang Z, Jia M, Zhao H, Cheng Y, Luo Z, Chen Y, Xu X, Tang Y. Prognostic impact of pretransplantation hyperferritinemia in adults undergoing allogeneic hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1339-1340.



15. Guo W, Dong A, He M, Lin X, Yao R, Zhu B, Pan X, Jie J. A meta-analysis for effects of elevated pre-transplantation serum ferritin on the outcomes in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 2016;34:340-347.
16. Vallejo C, Battle M, Vázquez L, Solano C, Sampol A, Duarte R, Hernández D, López J, Rovira M, Jiménez S, Valcárcel D, Belloch V, Jiménez M, Jarque I; Subcommittee of Non-Infectious Complications of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014;99:1632-1637.
17. Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, Leismann O, Hubert K, Bug G, Kröger N, Platzbecker U, Stadler M, de Haas K, Altamura S, Muckenthaler MU, Niederwieser D, Al-Ali HK. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:89-95.



9. Acil Tedavi Yönetimi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kaydedilen olumlu gelişmeler sonucu yaşam oranları yükselmiştir. Hastalar tanı anında ve tedavi sırasında hem hastalık hem de tedavi ile ilişkili acil müdahale edilmesi gereken tablolar ile karşımıza gelebilirler. Klinik belirtiler non-spesifik olabileceği için tanıda gecikmelere neden olabilir. Acil tabloların erken tanınması ve uygun tedavilerin başlanması mortalite ve morbitenin azaltılması için büyük önem taşımaktadır. Acil durumlar hematolojik, metabolik, solunum ve dolaşım sistemi ilişkili, nörolojik ve enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olabilir.

Bu bölümde ALL’li hastalarda görülen acil klinik tabloların klinik bulguları ve tedavi yaklaşımlarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

a. Hematolojik acil durumlar

• Lökostaz:

Akut lösemili hastalarda $100.000/mm^3$ ’ten fazla lökosit sayısı olması hiperlökositoz, tanımlanır. Yüksek lökosit sayısına ikincil lökostaz, DİK ve TLS görülebilir. Hiperlökositoz, yeni tanı konmuş ALL hastaların %10-30’unda görülür. İnsidans, infant ALL, T-ALL ve Philadelphia kromozomu pozitif ALL’de yaygındır. Lökostaz, semptomatik bir hiperlökositozdur. Kan vizkozitesinin artışına bağlı mikrovasküler dolaşım bozukluğu gelişir. Yaşamsal organlarda (merkezi sinir sistemi, akciğer, böbrekler...) hipoksik etkiler ve buna bağlı belirtiler oluşur. Klinik bulgular, görme bozukluğu, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı, bilinç kaybı, böbrek yetmezliği gibi organa ait olabilir.

Hiperlökositoz ve/veya lökostaz yönetiminin temel amacı, indüksiyon kemoterapisine başlamadan önce beyaz kan hücresi sayısını azaltarak klinik bulguların ağırlaşmasını engellemektir. Sitoredüksiyon, lökoferez/exchange transfüzyon, hiroksiüre tek tek veya kombine olarak bu amaçla kullanılabilir. Küçük çocuklardaki teknik zorluklar, lökofereze bağlı komplikasyon oranının yüksek olması ve uzun süreli sağkalım avantajı sağlamaması nedeniyle rutin profilaktik lökoferez önerilmemektedir.



Hipoksi, solunum sıkıntısı gelişimine neden olan pulmoner tutulum ve/veya serebral lökostazi düşündüren bulguları varsa hasta bazında değerlendirme yapılarak lökoferez yapılmasına karar verilmelidir. Sıvı dengesinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Hidrasyon teşvik edilir ve diüretikler önerilmez. Hemodinamik olarak stabil hastalarda kan viskozitesini artırdığı için beyaz küre sayısı azalana kadar eritrosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Transfüzyon gerekliyse, hemodinamik olarak rahatlamayı sağlayacak tek bir ünite kırmızı kan hücresi yavaş olarak veya lökoferez prosedürü sırasında verilmelidir. Hayatı tehdit edici ciddi kanamaları önlemek amacı ile trombosit sayısının güvenli aralıkta tutulması gerekmektedir.

• Yaygın damar içi pıhtılaşma:

Pıhtılaşma yollarının kontrolsüz aktivasyonu sonucu, aşırı prokoagülan salınımına bağlıdır. Mikrovasküler alanda tromboz buna bağlı çoklu organ yetmezlikleri, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak yaşamı tehdit eden kanamalar görülebilir. Şiddetli kanama, küçük ve orta büyüklükteki damarlarda tromboz ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir.

Klinik bulgular, mukokutanöz kanama, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, hemotoraks, sinüs ven trombozuna bağlı nörolojik bulgular ve pulmoner emboliye bağlı solunum sistemine ait bulgular olabilir.

Kanamanın engellenmesine yönelik destek tedaviler uygulanmalıdır. Trombosit sayısının güvenli aralıkta tutulması (gerekli durumlarda trombosit süspansiyonu verilmesi), pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin giderilmesi (gerekli durumlarda taze donmuş plazma verilmesi). Heparin, özellikle pediatrik hastalarda yalnızca sınırlı bir role sahiptir. Semptomatik trombozu olan hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir.

b. Metabolik acil durumlar

• Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Tümör hücrelerinin hızlı ölümü sonucu hücre içi içeriğin dolaşıma ani salınımından kaynaklanan kendiliğinden veya kemoterapinin



başlanmasından 12-72 saat sonra ortaya çıkabilen potansiyel olarak ölümcül bir metabolik acil bir durumdur nadiren tanı anında da vardır. Hücre içi içerikler arasında potasyum, fosfat ve ürik asit bulunur. Hiperkalemi, hiperfosfatem, hipokalsemi ve hiperürisemi nedeni ile ortaya çıkabilecek acil durumların yönetimi dikkatle yapılmalıdır.

Tümör lizis sendromu, tahmini ölüm oranı %29-79 olarak bildirilmektedir. Tümör tipi ve tümör yüküne göre görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Tümörün proliferasyon hızı da ne kadar yüksek ise TLS gelişme ihtimali o kadar artmaktadır.

Laktat dehidrogenaz seviyesi tümörün proliferasyon hızını tahmin etmekte yol gösterici olabilir. Beyaz küre sayısı $>100.000/mm^3$, büyük mediastinal kitle, laktat dehidrogenaz değerinin yüksekliği tümör yükünün fazla olduğunu göstermektedir. Daha önce varolan böbrek hastalığının TLS riskini artırır.

Klinik belirtileri, bulantı, kusma, ishal, kas krampları, parestezi, ödem, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, nöbet ve ani ölümü içerir.

Hemogram, biyokimyasal tetkikler (laktat dehidrogenaz, ürik asit, fosfat), kan gazı (total ve iyonize kalsiyum seviyeleri, laktat) ve idrar tahlilini başlangıç değerlendirme için yapılmalıdır. Laboratuvar değerlendirmenin 4-6 saat aralıklarla tekrar edilmesi önerilmektedir. Elektrokardiyogram (EKG) değerlendirilmelidir.

Klinik ve laboratuvar TLS için Kahire-Bishop kriterleri tanımlanmıştır.

Kahire-Bishop kriterleri

Kemoterapiden üç gün önce veya yedi gün sonra aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlası:

- Ürik asit: ≥ 8 mg/dL veya başlangıca göre %25 artış
- Potasyum: ≥ 6 mEq/L veya başlangıca göre %25 artış
- Fosfor: Çocuklar için $\geq 6,5$ mg/dL veya yetişkinler için $\geq 4,5$ mg/dL veya başlangıca göre %25 artış
- Kalsiyum: ≤ 7 mg/dL veya başlangıca göre %25 azalma



Klinik tümör lizis sendromu

- Laboratuvar tümör lizis sendromu artı aşağıdakilerden biri veya daha fazlası:
- Kreatinin > yaşa göre belirlenmiş referans aralığının üst sınırının 1,5 katı,
- Kardiyak ritim bozukluğu veya ani ölüm,
- Nöbet.

TLS yönetimi

Akut lenfoblastik lösemili tanısı alan tüm hastaların, lökosit sayısından bağımsız olarak TLS riski taşıdığı unutulmamalıdır. TLS saptanan olguların ideal olarak yoğun bakım ünitelerinde izlenmesi önerilmektedir. Elektrolit anormallikleri açısından hasta yakın takip (her 4-6 saatte bir izlenmeli) edilmelidir. Hiperkalemi, hiperfosfatemi, üremi ortaya çıkan hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hidrasyon başlanmalıdır. Başlangıçta intravenöz hidrasyon desteğine potasyum eklenmesi önerilmez. Sıvı dengesi, idrar çıkışı yakın takip edilmelidir. İdrar alkalizasyonu rutin olarak önerilmemektedir. İdrar alkalizasyonu ürik asidin çözünürlüğünü artırır ve atılımını destekler. Ancak kalsiyum fosfatın çözünürlüğünü azaltır ve kalsiyum fosfat çökeltme riskini artırabilir. Ortaya çıkan alkali serum pH'sı albümin-kalsiyum bağlanmasını artırarak hipokalsemiyi şiddetlendirir. Elektrolit bozuklukları (belirlenmiş endikasyonlarda) ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavisi gerekli olabilir.

Hiperfosfatemi

Tümör hücreleri, normal olgun lenfoid hücrelere kıyasla dört kat daha fazla hücre içi fosfat içerebilir. Hiperfosfatemi durumunda bulantı, kusma, ishal, uyuşukluk ve nöbet görülebilir. Fosfat kalsiyuma bağlanarak hipokalsemiye yol açabilir. Oral fosfor alımının kısıtlanması, hidrasyonun sağlanması önerilir.

Hiperürisemi

Parçalanmış tümör hücreleri tarafından salınan pürin nükleik asitleri ksantine metabolize olur. Ksantin hepatik ksantin oksidaz tarafından ürik aside metabolize olur ve hiperürisemi ile ortaya çıkar. Ürik asitin suda çözünürlüğü azdır. Alkali pH çözünürlüğünün artmasını sağlar.



Böbrek tübülleri boyunca artmış ürik asit konsantrasyonuna bağlı olarak ürik asit kristalleri oluşumuna neden olur. Tübüler obstrüksiyon ve ürat nefropatisi ortaya çıkabilir.

Hiperürisemi tedavisinde kullanılan ajanlar, allopurinol (ksantin analogu) ve rasburikazdır (rekombinant ürat 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: Lökosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olan hastalara, tedavinin başlangıcında profilaktik olarak verilebilir. Rasburikaz, ürik asiti suda daha fazla çözünür olan allantoin'e 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.

Hiperkalemi

Hiperkalemi, TLS'nin en hızlı ölümcül olabilen sonucudur. TLS'nin ilk gözlenen etkisidir ve kemoterapinin başlamasından sonraki 6 saat içinde ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği ve asidoz hiperkalemiyi ağırlaştırabilir. Klinik belirtiler, kas zayıflığı ve parestezi gibi nöromusküler etkilerin yanı sıra sivri T dalgaları, uzamış PR ve QRS aralığı gibi elektrokardiyogram anormalliklerini içerir. $K \geq 6$ mmol/L diyaliz için hazırlanan/hastayı diyaliz açısından değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyonları normal bir hastada hidrasyon yapılması sağlanır. Tek tek veya kombine olarak hastanın durumuna göre salbutamol, nötralize mayi, kayeksalat ve bunlara ek olarak yalnızca metabolik asidoz durumunda $NaHCO_3$ kullanılabilir.

Hipokalsemi

Sadece semptomatik hipokalsemi ve/veya EKG değişiklikleri saptanan hastalarda düzeltilebilir. Hiperfosfatemili hastalarda ($P \times Ca > 6,4$) kalsiyum fosfat dokularda çöker. Tübülopati riskini artırır. Bu nedenle asemptomatik hipokalseminin tedavi edilmesi önerilmemektedir. Hipokalsemiye bağlı bulgular ortaya çıkarsa; %10 Ca glukonat 0,5-1 mL/kg IV olarak monitörize edilerek yavaş infüzyonla verilebilir. EKG



izlemi gereklidir. Bu hasalarda hipomagnezemi nöromusküler belirtileri artırabilir. Hipomagnezemi saptanması durumunda $MgSO_4$: 0,2-0,8 mmol/kg IV yavaş infüzyon ile uygulanabilir.

3. Kardiyovasküler/solunum sistemine ait aciller

Süperior Vena Kava Sendromu (SVK)/Süperior Mediastinal Sendrom

Süperior vena kava sendromu, ana damarlardaki kompresyona bağlı farklı derecelerde tıkanıklık bulgularının gelişmesi olarak tanımlanır. SVK ve hava yollarının bası nedeniyle tıkanması 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 değişiklikler, ortopne ve senkop olabilir. Daha çok T-ALL'de görülen mediastinal kitleye bağlı olarak karşımıza çıkar.

Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (mediastinal kitlenin çevre yapıları yaptığı bası derecesini değerlendirmek için) ve ekokardiyografik değerlendirme gereklidir. Hastanın 45 derecelik pozisyonda kalması sağlanır. Anestezi, sedasyon verilmesinden kardiyovasküler kollapşa neden olabileceği için kaçınılmalıdır. Optimal sıvı dengesi ayarlanmalıdır. Belirtileri ağır olan hastalar yoğun bakım ünitesine izlenmesi önerilmektedir. Düz yatmasını gerektirecek işlemlerden kaçınılmalıdır. Üst ekstremiteden damar yolu açılmasından kaçınılmalıdır. Tedavi: tümörün boyutunu küçültmek için steroid tedavisi, radyoterapi, kemoterapi tek tek veya kombine olarak uygulanabilir.

Enfeksiyöz Aciller

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 $<500/\mu L$ 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 için öykü hızlıca alınır. Ayrıntılı olarak fizik muayene yapılır. Kan sayımı biyokimyasal parametreler, koagülasyon parametreleri, akut faz reaktanları, çok lümenli kateterlerin her bir kateterinden kan kültürleri (aerob, anaerob, mantar) alınması önerilmektedir.

Sonuçların beklenmesi ile vakit kaybedilmeden uygun antibiyoterapinin en geç 30-60 dakika içerisinde başlanması gerekmektedir. Solunum semptomları varsa solunum yolu viral paneli gönderilebilir. Temiz orta akım idrar tahlili ve idrar kültürü zayıf öneri olarak önerilmektedir.

Klinik semptomlara göre ileri tetkikleri planlanmalıdır. Vital bulguların yakın aralıklarla izlenmesi, düzenli olarak fizik muayenenin tekrarlanması gerekmektedir. Hızla yaşamı tehdit eden enfeksiyon gelişme riski olması sebebi ile en olası patojenleri kapsayacak şekilde geniş kapsamlı ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Ampirik antibiyotik seçimi merkezlerin bakteriyel direnç tablosuna göre değişiklik gösterebilir. Hipotansiyon, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, florokinolon veya trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi kullanan hastalar ve/veya kalıcı kateteri olan hastalarda gram-pozitif organizmalara yönelik tedaviler için ampirik olarak başlanabilir.

48-72 saat sonra ateş devam ediyorsa:

- Toraks tomografisi çekilmesi önerilmektedir.
- Enfektif endokardit açısından ekokardiyografik değerlendirme yapılabilir.
- Hepatosplenik kandidiyazis açısından abdomen ultrasonografi yapılabilir.
- Gerekirse ampirik antibiyotik tedavisinin değiştirilmelidir.
- Ampirik antifungal tedavi eklenmesi önerilir.
- Rutin granülosit koloni uyancı faktör (G-CSF) kullanımı önerilmez.
- İntravenöz immünoglobulinin sepsis için yararlı etkileri kanıtlanmamaması sebebi ile rutin olarak önerilmemektedir.



Tekrarlayan enfeksiyonlar görülmesi durumunda hipogamaglobulinemi araştırılabilir.

Tifilit

Nötropenik enterokolit, ileoçekumun ciddi enflamatuvar bir durumudur. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da kemoterapiye sekonder zayıflayan bağırsak mukozasına bağlı bakterileriyle translokasyona bağlı olduğu söylenebilir.

Mortalitesi yüksek bir komplikasyon olması sebebi ile hematolojik malignitesi olan kemoterapi alan nötropenik hastalarda karın ağrısı ve/veya 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.

Nörolojik Aciller

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

Şiddetli hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonlar, ilaçlar ve otoimmün hastalıklar PRES'ye neden olabilir. ALL tedavisinde kullanılan ilaçlardan steroidler ve sitotoksik ajanlar PRES risk oluşturan ajanlardır.

Klinik bulgular baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbet, kas gücü kaybı görülmesidir.

Tanı; beynin manyetik rezonans görüntülemeye posterior serebral hemisferleri, özellikle parieto-okspital bölgeleri etkileyen vazojenik ödem görülmesi ile konulur. Kalıcı nörolojik hasarın önlenmesi için hızlı tanı ve tedavi edilmesi gerekir. Tedavi esas olarak semptomların giderilmesine yönelik destek tedavilerin uygulanmasını içermektedir. Hipertansiyonun PRES öncesi seviyesine getirilmesi kademeli olarak sağlanması önerilmektedir. Antikonvülzan tedavi 2 yıla kadar uzatılabilir.

Metotreksat Ensefalopatisi

Metotreksat nörotoksitesi, metotreksata maruz kaldıktan yaklaşık 2 ila 14 gün sonra ortaya çıkar. Klinik belirtiler; baş ağrısı, nöbet, konuşma



bozukluğu, bilinç düzeyinde değişiklik ve nadiren ölümdür. Bulgulara yönelik destekleyici tedaviler uygulanır. Nöbet tedavisi, varsa elektrolit dengesizliklerini düzeltmek ve gerekli olgularda solunum desteği sağlamaktır. Nörolojik bulgular saatler veya günler içinde tamamen düzelmektedir.

Diğer Aciller

Pankreatit

Asparaginaz tedavisi sonrası 6-14 gün sonra ortaya çıkar. Karın ağrısı, bulantı ve kusma, ateş ve sırt ağrısı görülebilir. Klinik ağırlık derecesi kendi kendini sınırlayan hafif bir hastalıktan, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen fulminan hastalık tablosuna kadar değişir. Tanı, pankreatik amilaz ve lipaz değerlerinin yüksekliğinin saptanması ile konulur. Görüntüleme yöntemleri ile doğrulanır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme bu amaçla kullanılabilir. Tedavi, sıvı resüsitasyonu, analjezikler ve uygun antibiyotik tedavileri ile yapılmaktadır.

Inotuzumab Ozogamisin, Blinatumomab, Tisagenlecleucel, Brexucabtagene Autoleucel ve Obekabtagene Autoleucel İçin Toksikite Yönetimi

Inotuzumab Ozogamisin

Mutlak blast sayısı $\geq 10.000/\mu\text{L}$ olan hastalarda sitoredüksiyon düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda bu amaçla hidrokortiye veya steroid + vinkristin kombinasyonu kullanılmıştır. Miyelosupresyon sık görüldüğünden, merkez uygulamalarına uygun profilaktik antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Karaciğer enzimleri, özellikle bilirubin düzeyleri, yakından izlenmelidir. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) veya veno-oklüzif hastalık (VOD) gelişebilir. Risk özellikle Allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası dönemde olanlar, tedavisi iki kürü aşanlar, daha önce veya sonrasında allo-HKHN öncesi çift alkileyici içeren hazırlık rejimi alan hastalarda daha yüksektir. Inotuzumab ozogamisinine bağlı SOS gelişen hastalarda defibrotid tedavisi düşünülmelidir.

Blinatumomab

Mutlak blast sayısı $\geq 15.000/\mu\text{L}$ olan hastalarda sitoredüksiyon düşünülmelidir; yüksek tümör yükü toksisite riskini artırabilir. Klinik çalışmalarda en sık kortikosteroidler kullanılmıştır. Hastalar sitokin salınım

sendromu (CRS) açısından yakından izlenmelidir. Ağır CRS belirtileri gelişen hastalarda, üretici önerileri ve kurum protokollerine uygun olarak infüzyon durdurulmalı, kortikosteroid ve/veya vazopressör tedavisi değerlendirilmelidir. Ağır enfeksiyonlar CRS'yi taklit edebileceğinden, altta yatan enfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalı ve kurum uygulamalarına uygun şekilde ampirik antimikrobiyal tedavi düşünülmelidir.

Hastalar nörolojik toksisiteler açısından izlenmelidir.(Konfüzyon ,Kelime bulmada güçlük ,Somnolans ,Ataksi ,Tremor ,Nöbet ,Senkop). Ağır nörolojik toksisite gelişmesi halinde infüzyon durdurulmalı, gerektiğinde kortikosteroid başlanmalı ve semptomlar yeterince düzeldikten sonra üretici önerilerine uygun doz düzenlemesiyle tedavi yeniden başlatılmalıdır. Down sendromlu hastalarda blinatumomab kullanımı sırasında nöbet riski daha yüksektir; bu nedenle antiepileptik profilaksi düşünülmelidir.

Tisagenlecleucel / Brexucabtagene Autoleucel / Obekabtagene Autoleucel

Ağır CRS ve/veya nörolojik toksisite gelişebilir. CRS tedavisinde tercihen tosilizumab , nörolojik toksisite veya tosilizumaba yanıtızs CRS'de kortikosteroidler önerilmektedir. İlk CAR T-hücre infüzyonu sırasında antiepileptik profilaksi düşünülebilir. Hematolojik ve immünolojik komplikasyonlar gelişebilir: Ağır nötropeni , T-hücre depresyonu , B-hücre aplazisi . Merkez uygulamalarına göre destek tedavileri değerlendirilmelidir: G-CSF (büyüme faktörü) , Profilaktik antimikrobiyal tedavi , İntravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulaması.

Kaynaklar

1. Hough R, Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;8:251-258.
2. Lam WA, Rosenbluth MJ, Fletcher DA. Increased leukaemia cell stiffness is associated with symptoms of leucostasis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2008;142:497-501.
3. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafuni E, Laurenti L, Sica S, Pagano L. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. Expert Rev Hematol 2017;10:147-154.
4. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? Transfus Apher Sci 2018;57:4-7.

5. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-122.
6. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2026 – July 2026



7. Leung KKY, Hon KL, Hui WF, Leung AK, Li CK. Therapeutics for paediatric oncological emergencies. *Drugs Context* 2021;10:11-15.
8. Park KM, Yang EJ, Lee JM, Hah JO, Park SK, Park ES, Lim JY, Kim JY, Park J, Shim YJ, Kong SG, Lim YT. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:275-280.
9. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med* 2019;20:316-322.
10. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8:370-378.
11. Ecrihuella-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* 2019;32 Suppl 2(Suppl 2):55-58.
12. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician* 2018 1;97:741-748.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.

10. ALL Tedavi İlişkili Erken ve Geç Yan Etkiler ve İzlemi

ALL tedavi ilişkili erken yan etkiler

Akut lenfoblastik lösemilerde tanı anında hastalığa bağlı veya tedaviye bağlı yan etkiler görülür. Tedavi ilişkili erken yan etkiler: enfeksiyonlar, metabolik komplikasyonlar, kemoterapiye bağlı komplikasyonlar ve nörolojik komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

Metabolik komplikasyonlar

Blast hücrelerinin hızlı turnover'i ve kemoterapi ile parçalanması sonucu oluşan metabolitler vücuttan atılamadığı için metabolik komplikasyonlar oluşur. Tümör hücrelerinden salınan metabolitler sonucunda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gelişir. Hiperürisemi renal yetmezliğe, hiperkalemi aritmilere ve



hipokalsemi, hiperfosfatemi nöbetlere neden olur. Tedavinin iyi yönetimi ile bu metabolitler vücuttan uzaklaştırılır. Hastanın yeterli hidrasyon (3.000 mL/m²/gün) ve alkalinizasyonu, allopurinol, rekombinant ürat oksidaz başlanması, idrar çıkışı takibi erken dönemde sağlanmalıdır.

Enfeksiyon

ALL hastalarında en sık görülen komplikasyondur. Tedavi ilişkili mortalitenin %3'ünden sorumludur. Febril nötropenik hastanın kültürleri alınıp erken dönemde geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması gerekir. Tedavi yoğunluğu arttıkça fungal enfeksiyon riski de artmaktadır.

Pnömosistis jiroveci ve fungal etkenler için profilaksi verilmelidir. Granülosit stimüle edici faktör kullanımı tartışmalıdır. Özellikle indüksiyon aşamasında görülen tiflit hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Hastalar kusma, karın ağrısı, abdominal distansiyon, rebound hassasiyet ve sepsis bulgularıyla başvurur. Görüntülemelerde kolon mukozasında kalınlaşma bulgusu vardır. Hastalar geniş spektrumlu antibiyoterapi, uygun sıvı tedavi verilmesi, oral alımın kesilmesi ile tedavi edilir. Cerrahi perforasyon geliştiğinde veya durdurulamayan kanama olursa planlanabilir.

Akut nörolojik etkiler

İntratekal tedaviler, yüksek doz metotrexat kullanımı ve kraniyal radyoterapi almak nörolojik yan etkilere (lökoensefalopati, konvulziyonlar gibi) neden olur. ALL tedavisinde kullanılan vinkristine bağlı olarak nöropati görülebilir. Konstipasyon, derin tendon reflekslerinde kayıp, parestezi ve kranial sinir felçleri olabilir. Vinkristine bağlı nöropati genellikle tedavi bittikten sonra geri dönebilir.

Diğer yan etkiler

L-asparaginaz kullanımına bağlı alerjik reaksiyonlar 1/3 oranında görülürken, akut pankreatit %5-10 oranında görülebilir. L-asparaginaz aynı zamanda antitrombin III, fibrinojen ve plasminojen sentezini inhibe ederek koagülopatiyeye ve %2-4 oranında tromboza neden olabilir. Aynı zamanda geçici olarak hiperlipidemi etkisi yapabilir. **Aktif kanama vaarlığı dışında rutin olarak kriyopresipitat replasmanının (veya fibrinojen konsantresinin) kullanılmasını önerilmemektedir.** VTE profilaksisi için rutin olarak fraksiyone edilmemiş heparin (UFH) kullanılması da önerilmemektedir.



Steroidlerin kullanımı hipertansiyon, hiperglisemi, miyopati, davranış değişiklikleri ve kemik kırıklarına neden olabilir.

Kaynaklar

1. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, Pui CH. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 2004;101:1677-1684.
2. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, Lipp T, Busch FW, Schwonzen M, Heil G, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood* 1995;86:444-450.
3. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Synold T, Relling MV, Ribeiro RC, Crist WM, Evans WE. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997;336:1781-1787.
4. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, Riehm H. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Blood* 1996;87:3143-3150.
5. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 1990;65:1041-1047.
6. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI, Pui CH, Sandlund JT. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005;104:380-387.
7. Ojala AE, Lanning FP, Lanning BM. Abdominal ultrasound findings during and after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:266-271.
8. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, Camitta B. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712-1722.
9. Ochs JJ, Bowman WP, Pui CH, Abromowitch M, Mason C, Simone JV. Seizures in childhood lymphoblastic leukaemia patients. *Lancet* 1984;2:1422-1424.
10. Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA, Roach ES, Rollins N, Jacaruso D, Buchanan GR. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:252-256.
11. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986;1:421-427.



12. Stuart MJ, Cuaso C, Miller M, Oski FA. Syndrome of recurrent increased secretion of antidiuretic hormone following multiple doses of vincristine. *Blood* 1975;45:315-320.
13. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993;15:23-27.
14. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Samson Y, Schorin M, Dalton VK, Lipshultz SE, Neuberg DS, Gelber RD, Cohen HJ, Sallan SE, Silverman LB. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
15. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-1218.
16. Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM, Sutor AH. Effect of glucocorticoids, E. coli- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 1999;211:205-210.
17. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003;101:2529-2533.
18. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, Brunzell JD, Otvos JD, Sallan SE, Rifai N. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886-1895.
19. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
20. Högl W, Wehl G, van Staa T, Meister B, Klein-Franke A, Kropshofer G. Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of fracture risk with the General Practice Research Database. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:21-27.
21. Drigan R, Spirito A, Gelber RD. Behavioral effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:13-21.
22. Adam S. DuVall, 1, * Jennifer McNeer, 2, * Matthew C. Cheung, American Society of Hematology 2026 guidelines for frontline management of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults . *Blood Advances* Volume 10, Number 13



Tedavi İlişkili Yan Etkiler

ALL tedavisinde son yıllarda yaşanan gelişmelerle 5 yıllık EFS %85'in, 5 yıllık OS %90'ın üzerine çıkmıştır. Uzun dönem sağkalım oranları son derece yüz güldürücü olmakla birlikte sağ kalan olgular tedavide kullanılan ilaçların yol açtığı geç yan etkilerle baş etmek zorunda kalmıştır. ALL tedavisi sonrası görülen uzun dönem geç yan etkiler, sıklık ve risk faktörleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo. ALL tedavisinden sonra görülen geç yan etkiler, risk faktörleri ve sıklık

Geç yan etki	Risk faktörü	Sıklık
Sekonder malignite	Radyoterapi, alkilleyici ajanların kullanımı, epipodofilotoksinlerin kullanımı	%1-6
Nörolojik/nörokognitif defekt	Kraniyal RT, İntratekal tedaviler, yüksek doz metotreksat kullanımı	%20-40
Kardiyotoksisite	Antrasiklin kullanımı	%10-36
Endokrinopatiler (obezite, metabolik sendrom)	Kraniyal RT, kortikosteroid kullanımı	%12-28
Kemik değişiklikleri (osteoporoz, osteonekroz)	Kortikosteroidlerin kullanımı	%20-50

Sekonder kanserler

Sekonder maligniteler, primer malignite tedavisinin tamamlanmasından en az 2 ay sonra gelişen histolojik olarak farklı neoplazmalar olarak tanımlanır. Akut lösemi tedavisinin en kritik geç etkileri arasında yer almaktadır ve tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonrasında görülebilir. Çocukluk çağı ALL tedavisi alıp sağ kalan olgularda sekonder malignite gelişmesi için risk faktörleri şunlardır:

- Konak faktörleri (örneğin, genetik, bağışıklık fonksiyonu, hormon durumu).
- Primer kanser tedavisi (epipodofilotoksinler ve alkilleyici ajan kullanımı t-AML ve t-MDS riskini artırır, RT almış olmak).
- Çevresel maruziyetler.
- Yaşam tarzı faktörleri.



ALL tedavisi alan olgularda MDS, AML, meme kanseri, melanom, MSS tümörleri ve Hodgkin olmayan lenfomaların yanı sıra parotis ve tiroid bezi karsinomları görülmektedir. En sık deri kanserleri (%43) ve SSS tümörleri (%31) görülür.

Akut lösemi tedavisi alan hastaların izleminde sekonder maligniteler açısından dikkatli olunmalıdır. Sekonder kanser riskini azaltmak için hastalara önerilerde bulunulmalıdır (sigara içilmemesi, alkol kullanımı, diyet ve egzersiz gibi). Hastalar risk faktörlerinin varlığına göre belirli aralıklarla izlenmelidir. t-AML ve t-MDS açısından 10 yıl süreyle pansitopeni bulguları izlenmelidir. Yeni protokollerde RT dozunun azaltılmış olması sekonder malignite riskini azaltabilir.

Nörolojik yan etkiler:

ALL tedavisi alan olgular nörokognitif geç etkiler (dikkat eksiklikleri, görsel-motor fonksiyon bozuklukları, öğrenme güçlüğü gibi) ile karşılaşmaktadır.

Risk faktörleri:

1. Kraniyal RT almış olmak
2. İntratekal tedavi almış olmak
3. Yüksek doz metotrexat ve sitarabin almış olmak
4. Erken yaş ve kız cinsiyet

Yeni protokollerde radyoterapi dozunun düşürülmesi nörolojik etkileri hafifletmiştir. Radyoterapi ve ek intratekal tedavi kararı verirken dikkatli olunması hastaların nörolojik yan etkilerden korunması için önemlidir.

Kardiyak yan etkiler:

ALL tedavisi sonrası gelişen kardiyak yan etkiler, konjestif kalp yetmezliği, aort kapak anormallikleri, kalp krizi ve kalp epiteline enflamasyonu içermektedir. Antrasiklinlerin yüksek doz veya sık aralıklarla kullanımına bağlı oluşan oksidatif radikallerin kalp miyositlerini etkilemesi sonucu gelişir. Antrasiklin <500 mg/m² kümülatif dozda kullanıldığında konjestif kalp yetmezliği riski %10'dan daha azken >600 mg/m² kullanımında bu risk %36 olarak bulunmuştur. Tedavinin ilk yılında bile progresif kardiyomiyopati gelişebilir.



Kardiyak yan etkiler için risk faktörleri şunlardır:

- Kümülatif dozun 250-300 mg/m²'den fazla olması
- Erken yaşta maruziyet
- Maruziyet süresinin artması
- Kız cinsiyet, dislipidemi, HT eşlik etmesi

Koruyucu önlemler: Pediatrik veriler, deksrazoksanın, tedaviden sonraki 5 yıla kadar erken kardiyak toksisitenin bazı belirteçlerini iyileştirebileceğini göstermektedir. Deksraksanın akut miyeloid lösemi ile ilişkisi olduğunu belirten literatür olsa da son çalışmalar böyle bir ilişki olmadığını ortaya koydu. Liposomal antrasiklinlerin kullanımı kardiyak yan etkileri azaltabilir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Antrasiklinlerin daha uzun sürede verilmesinin erişkin hastalarda faydası gösterilmiştir ancak çocuklarda gösterilememiştir. Tedavi başlangıcında ve bitiminden sonra kardiyak yan etkiler açısından hastalar uzun yıllar izlenmelidir. Hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi kardiyak yan etkileri artıran durumlar için önlemler alınmalı, yaşam şartları değişiklikleri açısından hastalar bilgilendirilmelidir.

Endokrin geç yan etkiler:

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinden sonra en sık görülen endokrinopatilerden birisi büyüme hormonu eksikliğidir. Özellikle 24 Gy radyoterapi alan hastalarda daha sık görülürken 18 Gy alan veya TBI alan hastalarda da görülebilir. Diğer bir endokrin yan etki 18-24 Gy Rt alan olgularda puberte prekoks görülmesidir. Kızlarda daha sık görülür. Geç yan etki olarak görülen obezitenin ALL tedavisi ile ilişkisi net değildir. Ancak kontrollerde hastalar beslenme alışkanlıkları ve egzersiz hakkında bilgilendirilmelidir.

İnfertilite ayrı bir bölüm olarak anlatılmıştır.

Kemik değişiklikleri:

Akut lenfoblastik lösemide kemik değişiklikleri lösemik hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak tanı anında olabileceği gibi tedaviye sekonder de görülebilir. ALL tedavisi alan olgularda osteopeni, osteonekroz,



fraktürler ve osteoporoz %30 oranında bildirilmiştir. Kortikosteroid kullanımına bağlı olarak %2-9 arasında osteonekroz görülebilir. Osteonekroz gelişimi için risk faktörleri şöyle sıralanabilir; adölesan dönemde olmak, kız cinsiyet ve deksametazon kullanımı. Osteoporoz ise hareketsizlik, beslenme yetersizlikleri, osteotoksik ilaçların kullanımı ve lösemik infiltrasyona sekonder görülür.

Antilösemik tedavi, sonrasında iyileşebilen veya yıllar sürebilen kemik mineral dansite kaybına neden olur. Kemik mineral kaybını önlemek için kalsiyum ve D vitamini kullanımı çelişkilidir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda plaseboya göre farklılık tespit edilmemiştir. Tedavi süresince ve sonrasında egzersiz ve mobilizasyonun sağlanması KMD kaybından koruyabilir.

Kaynaklar

1. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. N Engl J Med 2009;360:2730-2741.
2. handekizilacak makalesi ve
3. Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? Front Oncol 2021;11:710163.
4. Robison LL. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:238-242.
5. Morton LM, Dore GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni JF Jr, Curtis RE. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. Blood 2013;121:2996-3004.
6. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. Curr Hematol Malig Rep 2011;6:195-205.
7. Krull KR, Okcu MF, Potter B, Jain N, Dreyer Z, Kamdar K, Brouwers P. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. J Clin Oncol 2008;26:4138-4143.



8. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, Kiserud CE, Ruud E, Aakhus S. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1437-1443.
9. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503-512.
10. Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:630-637.
11. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015;108:djv357.
12. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang YS, Kavcic M, Torp K, Bagatell R, Fisher BT, Aplenc R. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:704-709.
13. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, Doody DR, Leisenring WM, Aggarwal S, Baker KS, Bhatia S, Constine LS, Freyer DR, Lipshultz SE, Armenian SH. Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2639-2645.
14. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005008.
15. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002;16:225-243.
16. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-1286.
17. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.
18. Shaw MP, Bath LE, Duff J, Kelnar CJ, Wallace WH. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:231-237.
19. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3066-3072.



ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2026

20. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-3272.
21. Bürger B, Beier R, Zimmermann M, Beck JD, Reiter A, Schrappe M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)--experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:220-225.
22. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018;54:223-233.
23. Brennan BM, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TO, Will AM, Stevens RF, Adams JE. Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:689-694.
24. Kaste SC, Qi A, Smith K, Surprise H, Lovorn E, Boyett J, Ferry RJ Jr, Relling MV, Shurtleff SA, Pui CH, Carbone L, Hudson MM, Ness KK. Calcium and cholecalciferol supplementation provides no added benefit to nutritional counseling to improve bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:885-893.
25. Jayasena A, Atapattu N, Lekamwasam S. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2015;18:287-293.