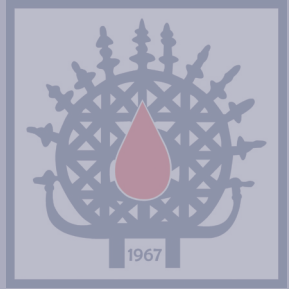


ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

AKUT
PROMİYELOSİTER
LÖSEMİ (APL)
TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ (APL) TEDAVİ KILAVUZU

GENEL ÖNERİLER

APL şüphesi varsa tedaviye gecikmeksizin başlanması önerilir.

All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi 45mg/m²/gün (dozu ikiye bölerek) başlanır.

Lökosit sayısı $\geq 10.000/\text{mm}^3$ ise yüksek risk, lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $< 40.000/\text{mm}^3$ ise orta risk ve lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $\geq 40.000/\text{mm}^3$ ise düşük risk olarak kabul edilmektedir.

Antrasiklinlerin kullanılmadığı olgularda ATRA'ya ATO (0.15mg/kg) eklenmesi önerilir.

ATRA sendromu göz ardı edilmemelidir.

Tam yanıt değerlendirilmesi diğer AML alt tiplerinden farklıdır: değerlendirme 50 günden önce yapılmamalıdır.

YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA TEDAVİ

İndüksiyon

1. ATRA 45 mg/m² + daunorubicin 60 mg/m² × 3gün + cytarabin 200 mg/m² 7 gün devamlı infüzyon veya
2. ATRA 45 mg/m² + idarubisin 12 mg/m² 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir.

* Antrasiklinin, tedavinin ilk günü ATRA'dan birkaç saat sonra ATRA sendromunu engellemek için başlanması önerilir.



Konsolidasyon

1. Daunorubicin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra cytarabin $1.5-2 \text{ gr/m}^2$ 12 saatte bir $\times 5 \text{ gün} + \text{daunorubicin } 45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ ve 5 doz intratekal tedavi veya
ATO $0.15 \text{ mg/kg/gün} \times 5 \text{ gün } 5 \text{ hf} \times 2 \text{ kür}$,
sonra ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} + \text{daunorubicin } 50 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 2 \text{ kür}$
2. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5 \text{ mg/m}^2 + \text{cytarabin } 1 \text{ g/m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ doz} + \text{cytarabin } 150 \text{ mg/m}^2/8 \text{ saat} \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ önerilir.

DÜŞÜK/ORTA RİSKLİ GRUPTA TEDAVİ

İndüksiyon

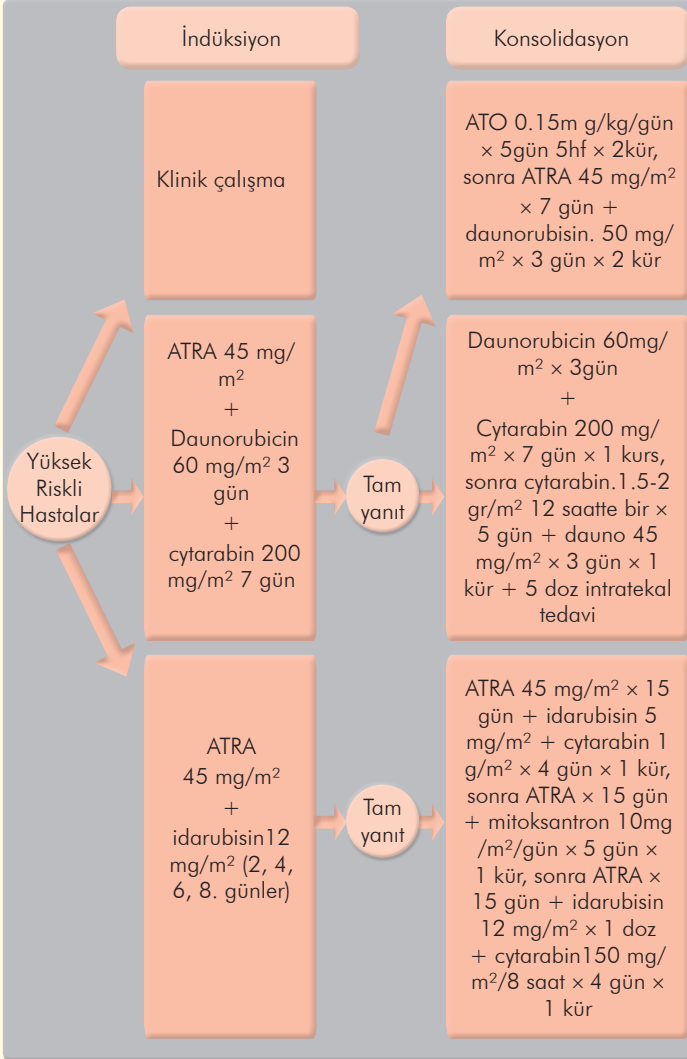
1. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2$ 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir.
2. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 + \text{daunorubicin } 60 \text{ mg/m}^2 + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2$ 7 gün devamlı infüzyon veya

Konsolidasyon

1. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5-7 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra
ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra
ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ doz} \times 1-2 \text{ kür}$ veya
2. Daunorubicin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra cytarabin 1 gr/m^2 12 saatte bir $\times 4 \text{ gün} + \text{daunorubicin } 45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ verilmesi önerilir.

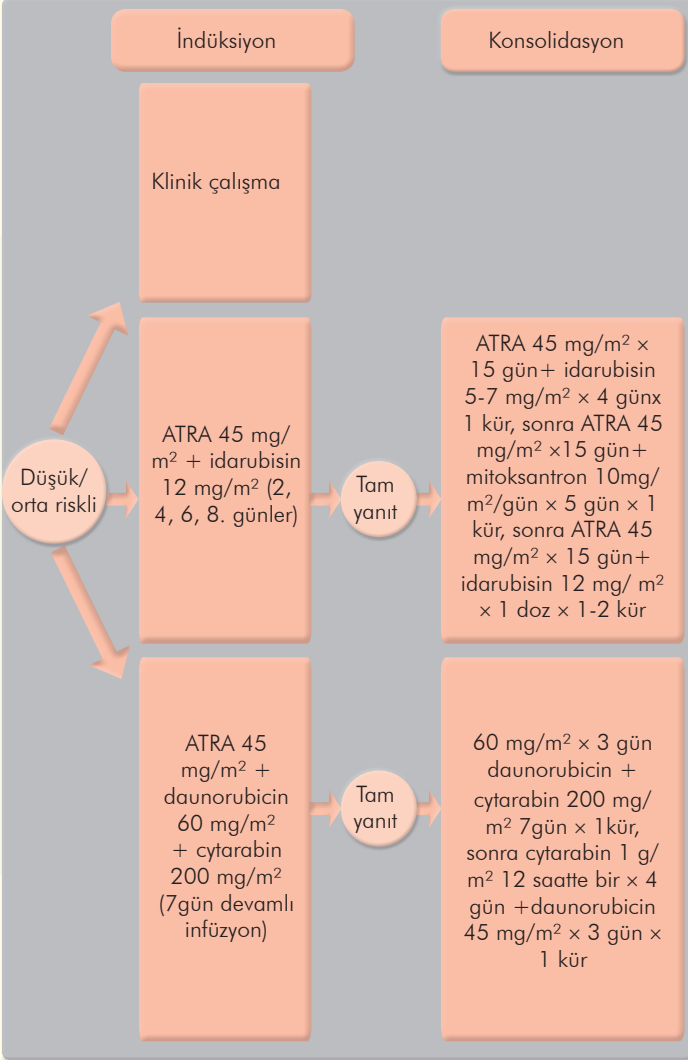


AKIŞ ŞEMASI 4. Yüksek riskli APL olgularında tedavi



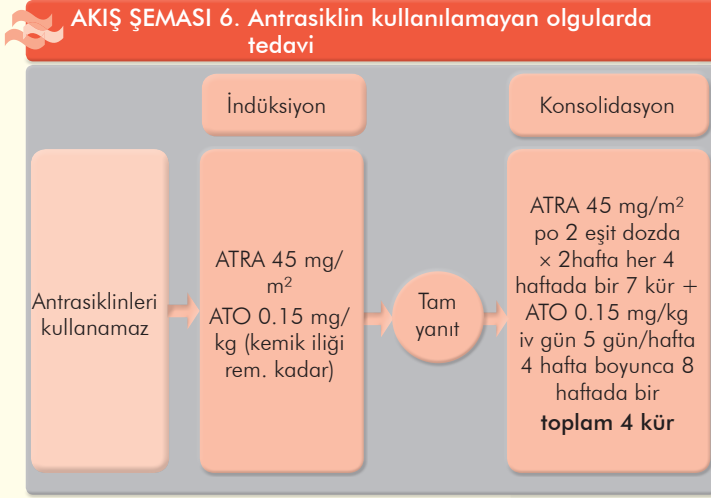


AKİŞ ŞEMASI 5. Düşük ve orta riskli APL olgularında tedavi





Antrasiklin kullanılmayacak olgularda tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Uygulanabilecek bir yöntem akış şeması 6 verilmiştir.



İDAME VE İZLEM

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR negatif ise 1-2 yıl ATRA ± 6 merkaptopurin+ metotreksat ile idame önerilir. İlk iki yıl her 3 ayda bir PCR ile monitorizasyon yapılmalı. PCR negatif ise izleme devam edilmelidir. PCR pozitif saptanırsa 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu doğrulanmalı; negatif ise izleme devam edilmesi, pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmesi ve nüks tedavisine geçilmesi önerilir.

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR pozitif ise 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu doğrulanmalı; negatif ise izleme devam ediliş pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmeli ve nüks tedavisine geçilmelidir.



NÜKS TEDAVİSİ

İlk nükste ATO ve/veya ATRA verilmeli, yanıt yine yanıtızlık durumunda klinik çalışma veya HLA uyumlu kardeş veya alternatif verici ile transplantasyon önerilir.

İlk nükste ATO ve/veya ATRA verilmeli yanıt varsa SSS profilaksisi göz arđ edilmemelidir. Bu grupta PCR negatif saptanmışsa transplant adayı ise otolog transplantasyon, transplant adayı değilse ATO ile 6 kürlük konsolidasyon önerilir. Sözü geçen grupta PCR pozitif saptanırsa, transplant adayı ise, HLA uyumlu kardeş veya alternatif verici ile transplantasyon önerilir. Transplant adayı değilse klinik çalışma önerilir.

DESTEK TEDAVİSİ

1. Klinik olarak belirgin kanama veya koagülopati varsa trombosit sayısı $\geq 50000/\text{mm}^3$ ve fibrinojen $> 150\text{mg/dl}$ olacak şekilde trombosit, kriyopresipitat ve Taze Donmuş Plazma (TDP) ile yerine koyma tedavisi önerilir. Günlük kanama ve koagülopati izlemi yapılmalıdır.
2. APL diferansiyasyon (farklılaşma) sendromu şüphesi varsa (ateş, nefes darlığı, hipoksemi, plevra veya perikard effüzyonu) sıvı yüklenmesi ve akciğerler açısından değerlendirilmelidir. Hipoksi, akciğer infiltratı, perikard veya plevra sıvısı varsa $2 \times 10\text{mg}$ deksametazon'un 3–5 gün verilip 2 haftada azaltılarak kesilmesi önerilir. Hipoksi düzelene kadar ATRA tedavisine ara verilebilir.
3. ATO monitorizasyonu:
Tedaviye başlamadan önce EKG'de QTc aralığı değerlendirilmesi, serum elektrolitleri (Ca, K, Mg) ve kreatinin düzeylerine bakılmalıdır.
Tedavi esnasında ise $K > 4\text{mEq/dl}$, $\text{Mg} > 1.8\text{mg/dl}$ olarak tutulmalı QTc aralığı > 500 milisaniye olan hastalar tekrar değerlendirilmelidir.



4. Miyeloid büyüme faktörleri kullanılmamalıdır.
5. ATRA tedavisinden sonra nüks eden APL veya hiperlökositoz gösterenler MSS (Merkezi Sinir Sistemi) hastalığı açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir ve profilaktik intratekal tedavi önerilir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.2.2010 Acute Myeloid Leukemia.
2. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, Pierce S, Blamble D, Estrov Z, Wierda W, Ferrajoli A, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(4):504-510.
3. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, Ogden A, Weinstein H, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood.* 2002;100(13):4298-4302.
4. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F, Rayon C, Stoppa AM, de la Serna J, Cahn JY, Meyer-Monard S, Pabst T, Thomas X, de Botton S, Parody R, Bergua J, Lamy T, Vekhoff A, Negri S, Ifrah N, Dombret H, Ferrant A, Bron D, Degos L, Fenaux P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood.* 2008;111(3):1078-1084.
5. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, de Lisa E, Brunet S, Rubio V, Ribera JM, Rivas C, Krsnik I, Bergua J, González J, Díaz-Mediavilla J, Rojas R, Manso F, Ossenkoppele G, González JD, Lowenberg B. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood.* 2010 Apr 14. [Epub ahead of print]



6. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, Taksin AL, Réa D, Buzyn A, Tibi A, Lebbé G, Cimerman P, Chomienne C, Femand JP, de Thé H, Degos L, Hermine O, Dombret H. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003; 15; 21: 2326-2334.