## 

# ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMILERDE

DESTEK BAKIM VE TEDAVI SONRASI IZLEM ÖNERILERI

## AKUT LÖSEMİLERDE DESTEK TEDAVİSİ

## Tanı görüşmesi, onam formu

* Hastanın tanısı konulduktan sonra aileye ve hastaya yaşına ve psikososyal durumuna uygun bir şekilde hastalık ve tedavi hakkında bilgi verilmelidir. Tedavi öncesinde de mutlaka aileye bilgilendirilmiş onam formu verilmesi, okunması için yeterli zaman tanındıktan sonra imzalatılması, imzalı bir kopyanın mutlaka saklanması gerekmektedir.

## Kan ürünleri

* Tüm eritrosit ve trombosit süspansiyonları allosensitizasyon ve CMV geçişini önlemek için lökosit filtresi kullanılarak transfüze edilmelidir. Kök hücre nakli yapılmış ya da planı olanlarda (**tüm akut lösemi hastalar adaydır**), immünsüpresif tedavi alanlarda (fludarabin vb.) kan ürünleri mutlaka ışınlanmalıdır.
* Transfüzyon endikasyonları; hastanın kan değerleri, klinik durumu, myelosupresyon süresi göz önüne alınarak merkezlerin transfüzyon protokollerine göre belirlenmektedir. Birçok merkez aktif tedavi alan hastalarda Hb < 7-8 gr/dL veya trombosit <10-20.000/mm3 olması durumunda kan ürünü transfüzyon desteği sağlamaktadır.
* Sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, akciğer enfeksiyonu, kanama gibi durumlarda eritrosit/trombosit süspansiyonu transfüzyon eşiği daha yüksek tutulabilir.

## Tümör lizis profilaksisi :

* Tümör lizis sendromu; tanıda yüksek lösemik yükten dolayı KT öncesi ve/veya KT sonrası hücre yıkımına bağlı çeşitli metabolik bozukluklardan oluşan hayati tehdit eden ciddi bir durumdur.
* Tüm olgulara tanı konulur konulmaz hidrasyon (3000 ml/m2/gün) başlanmalı, aldığı çıkardığı yakın takip edilerek etkin diürez sağlanmalıdır. Ürik asit oluşumunu engellemeye yönelik
* allopurinol başlanmalı; yüksek ürik asit ve hızlı blast yüksekliği gözlenen veya bozuk renal fonksiyonu olan hastalarda ise rasbürikaz kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

## Febril nötropeni:

* Febril nötropeni hemen müdahale edilmesi gereken acil bir durumudur. Antibiyotik seçimi, genel kurallara uyulması koşulu ile kliniklerin üreme paternleri ve direnç durumlarına göre yapılabilir.

## Hiperlökositoz:

* ALL tanısı alan hastaların %10’unda hiperlökositoz (BK: >100.000/mm3) mevcuttur. Lökosit sayısının belirgin yüksekliği mikrodolaşımda bozukluğa ve hipoksemi, kanama ve enfarkt gibi lökostaz bulgularına neden olabilir. Hiperlökositozda alınacak en önemli önlem; etkin ve yeterli hidrasyonun sağlanmasıdır.
* Belirgin hiperlökositoz varlığında (ALL için > 400.000/mm3; AML için > 100.000/mm3 ) ya da özellikle hiperlökositoza ait solunum sistemi (hipoksi, solunum sıkıntısı, pulmoner infiltrat vb. ) , SSS bulguları (kanama, enfarkt) ya da semptomatik koagülopati varlığında exchange transfüzyon/lökosit aferezi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yapılabilir. Hiperlökositozlu myelomonositik ve monositik lösemide (AML M4 ve M5) ve akut promyelositik lösemide lökostaza bağlı ölüm riski yüksektir.
* Exchange transfüzyon/lökosit aferezi yapılmasına karar vermede esas yol gösterici olan hastanın lökosit sayısından çok lökostaza ait klinik bulguların varlığıdır. Zira bu işlemleri gerçekleştirmek kimi yerlerde teknik olarak mümkün olamamakta bazen de kemoterapi başlanmasında gecikmeye neden olabilmektedir.
* Belirgin hiperlökositoz olan olgularda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, hiperviskoziteyi artırarak klinik durumu kötüleştirilebilir. Bu nedenle lökosit sayısı düşürüldükten sonra transfüzyon yapılması daha güvenli olacaktır.

## Santral venöz kateter kullanımı:

* Santral venöz kateter (SVK) hem intravenöz tedavilerin ve kan ürünlerinin uygulanmasında hem de sık tekrarlanan kan tetkiklerinde intravenöz yola sürekli erişim sağlanabilmesi nedeni ile çok önemlidir. Ancak enfeksiyon ve tromboz gibi önemli

komplikasyonlara neden olabilmesi ve bu komplikasyonların indüksiyon döneminde daha sık görülmesi nedeni ile SVK’nın erken dönemde takılması ile ilgili bazı endişeler vardır. Öte yandan ideal zamanlamanın ne zaman olacağı henüz netlik kazanmamıştır.

* SVK’nın erken dönemde takılmasına karşı çok güçlü bir kanıt olmamasının yanısıra; ilk başlarda sık tekrarlanan flebotomilerin ağrı ve anksiyeteye neden olması ve SVK varlığının kemoterapi ve diğer kan ürünleri için devamlı ve güvenli damar erişimi sağlaması nedeni ile SVK’nın indüksiyon öncesi takılması tercih edilebilir bir seçenektir.
* SVK bakımı düzenli ve sık aralıklarla steril bir şekilde yapılmalı ve tıkanması durumunda kateter ucuna trombolitik ajan verilmesi ve olası kardiyak trombüs açısından ekokardiyografi yapılması akılda tutulmalıdır.

## Antifungal ve diğer antienfeksiyöz profilaksi

* Relaps ALL ve akut miyeloid lösemili olgularda maya ve küf etkenleri kapsayacak şekilde önerilmektedir. Merkezlerde invazif mantar enfeksiyonu sıklığı fazla ise diğer hastalar da antifungal profilaksi verilmesi açısından değerlendirilmelidir.
* ALL ve AML’li tüm olgulara kemoterapi süresince ve idame bitiminden 3 ay sonraya kadar Pneumocystis jirovecii etkenine yönelik ko-trimoksazol verimesi önerilir.
* Antibakteriyel profilaksi rutin olarak önerilmemektedir ancak: AML’de Streptoccus viridans ve gram negative enfeksiyonları önlemeye yönelik florokinolon kullanımı göz önünde bulundurulabilir.

## Hematopoetik büyüme faktörleri

## ALL’de nötropenik ateşli olgularda ve bazı protokollerde yüksek risk gruplarında blok sonrası profilaktik olarak uygulanabilir.

## AML’de profilaktik kullanım rutin olarak önerilmez. Febril nötropenide kullanımı ise nötrropeni süresini kısaltır.

## AKUT LÖSEMİLERDE TEDAVİ SONRASI İZLEM

## Poliklinik kontrol sıklığı:

* **Tedavi (idame tedavisi) bittikten sonra:**

İlk 1 yıl: Ayda bir

2. yıl: 2 ayda bir

3. yıl: 3 ayda bir

4. yıl: 4 ayda bir

5 .yıl: 6 ayda bir

5. yıldan sonra yılda bir

## Her ziyarette:

* Boy, kilo,büyüme eğrisi, kan basıncı, vücut kitle indeksi
* Tam kan sayımı, periferik yayma
* Glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, T. Bill, D. Bill, Na, K, Cl, Ca, P, ALP ( ilk 6 ay aylık, daha sonra 2 ayda bir, sonraki yıllarda her kontrolde), TİT

## Endokrinolojik değerlendirme:

* Tedavi bittikten sonra bazal değerlendirme için ve sonrasında **yılda bir** endokrinolojik değerlendirme yapılır
* **Büyüme/gelişme/boy kısalığı/obezite**
* **Puberte değerlendirmesi**
* Menarş yaşı, ejakülasyon ..
* Tanner evreleme
* Gerektiğinde FSH, LH, Estradiol, testesteron
* **Osteopeni/osteoporoz açısından**
* Kemik yaşı, kemik dansitesi (Bazal değerlendirme için <10 yaş hastalarda DEXA istenir)
* Kalsiyum, fosfor, ALP, D vitamini düzeyi, paratiroid hormone
* **Tiroid fonksiyon testleri**

## Kardiyolojik değerlendirme:

* **EKG/Ekokardiyografi**
* Yüksek risk ALL hastalarında **yılda bir**, sorun olursa daha sık
* Tüm AML hastalarında ve standart ve orta risk ALL hastalarında **2 yılda bir**, sorun olursa daha sık
* Kardiyak bölgeyi içeren radyoterapi alanlarda **yılda bir,** sorun olursa daha sık

## Göz muayenesi (yılda bir)

## Oral kavite ve diş muayenesi (yılda bir)

## AŞılama:

## Yoğun kemoterapiye devam etmekte olan hastalar dışında yılda bir inaktif influenza aşısının hastaya ve diğer aile bireylerine yapılması önerilmektedir.

## Kemoterapinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra cansız aşıların ve 6-12 ay sonra da canlı aşıların (MMR, suçiçeği) şemaya uygun bir şekilde yapılması önerilmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Guiterrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. IN: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, (eds). Nathan and Oski’s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia, Elsevier saunders, 2015:1527-1552.
2. [Bhojwani D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bhojwani%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25435111), [Yang JJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25435111), [Pui CH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pui%20CH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25435111). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. [Pediatr Clin North Am.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=bhojwani+D%2C+Yang+J%2C+2015) 2015 Feb;62(1):47-60.
3. Onciu M, Pui CH. Diagnosis and classification. In: Pui CH(edr). Childhood leukemias, 3rd ed. New York, Cambridge University Press, 2012: 21-49.
4. European Group For the Immunological Characterisation of leukemias (EGIL): Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783-6.
5. [Karawajew L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Karawajew%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26001791), [Dworzak M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dworzak%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26001791), [Ratei R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ratei%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26001791), et al. Minimal residual disease analysis by eight-color flow cytometry in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia [Haematologica.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001791) 2015 Jul;100(7):935-44.
6. [Gaipa G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gaipa%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23757107), [Basso G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Basso%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23757107), [Biondi A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biondi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23757107), [Campana D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Campana%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23757107). Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia.[Cytometry B Clin Cytom.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757107) 2013 Nov-Dec;84(6):359-69.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. [The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254) Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.
8. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al. [Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853647) Lancet Haematol. 2016 Feb;3(2):e80-6.
9. [Maloney KW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maloney%20KW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29143289), [Gore L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gore%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29143289). Agents in Development for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. [Paediatr Drugs.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=maloney+kw%2C+gore+l%2C+2018) 2018 Apr;20(2):111-120. 7.
10. [Foster JB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Foster%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29176353), [Maude SL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maude%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29176353). New developments in immunotherapy for pediatric leukemia. C[urr Opin Pediatr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=foster+JB%2C+Maude+SL%2C+2018) 2018 Feb;30(1):25-29.
11. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. [Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016537) Leukemia 2010;24(2):320-34.
12. [Schrappe M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schrappe%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25696862). Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia.[Hematology Am Soc Hematol Educ Program.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25696862) 2014 Dec 5;2014(1):244-9.
13. Raffini L. [Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074088) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:228-35.
14. Will A, Tholouli E. [The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554259) Br J Haematol. 2011 Jul;154(1):3-13.
15. [Frediani JN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frediani%20JN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25392201), [Phillips B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phillips%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25392201). Question 2: Does the timing of central line placement in relationship to the initiation of acute lymphoblastic leukaemia therapy change the risk of thrombosis or infection? [Arch Dis Child.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=frediani+JN%2C+Phillips+B%2C+2015) 2015 Jan;100(1):108-11.
16. Children’s Oncology Group: Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, version 4.0. Arcadia, Ca, 2013, Children’s Oncology group.http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines\_40.pdf.
17. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et aL; Infectious Diseases Society of America. [2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421306) Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18
18. [Creutzig U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Creutzig%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22879540), [van den Heuvel-Eibrink MM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20den%20Heuvel-Eibrink%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22879540), [Gibson B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gibson%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22879540), et al; [AML Committee of the International BFM Study Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AML%20Committee%20of%20the%20International%20BFM%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel.[Blood.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879540) 2012 Oct 18;120(16):3187-205.
19. Reinhardt D, Creutzig U. ısolated myelosarcoma in children- update and review. Leul Lymphoma 2002;43:565-74.
20. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. Br J Haematol 2010;149:399-409.
21. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic ımpact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98. J Clin Oncol 2010 [Epub ahead of print].
22. Langebrake C, Creutzig U, Dworzak M, et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM Study Group. J Clin Oncol 2006;24:3686–92.
23. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. Blood 2007;109:936-43.
24. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. ıDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase ıı trial. Br J Haematol 1998;102:647-55