

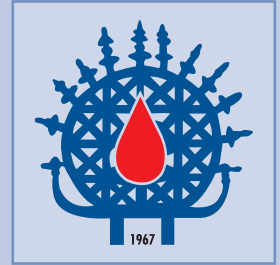
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018

ERİŞKİN AKUT
MYELOİD LÖSEMİ
(AKUT PROMYELOSİTİK
LÖSEMİ DIŞI)

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

I.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİN AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ DIŞI) TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Akut myeloid lösemi (AML) myeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize heterojen hematolojik bir malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup yaşa uyarlanmış insidansı popülasyonda 3.6/100.000'dir. Tanı anında medyan yaş 68 olup, yaşlı grupta insidans artar. Yeni tanı AML olgularının %70'i 55 yaş üstüdür. Günümüzde kanser nedeni ile tedavi gören ve kür elde edilen olgularda aldıkları hücre toksik tedavilere ikincil gelişen, tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi prevalansı da artmaktadır. Bu kılavuz son Amerika ve Avrupa rehberleri de göz önüne alınarak yeniden düzenlenmiştir. Akut promyelositik lösemi (APL) önceki kılavuz serisinde olduğu gibi davranışındaki ve tedavisindeki farklılıklar nedeni ile ayrı olarak ele alınmıştır.

TANI

1. Periferik kan yaymasında en az 200, partiküllü bir kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 500 hücre sayılmalıdır.
2. AML'ye spesifik t(15;17), t(8;21), inv 16 veya t(16;16) hariç tanı için periferik kan veya kemik iliği blast yüzdesi \geq %20 olmalıdır.
3. Blast yüzdesinden bağımsız t(15;17), t(8;21), inv 16 veya t(16;16) varlığında, tek başına miyeloid sarkom varlığı durumunda AML tanısı konulabilir.
4. Myeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast yüzdesi içine dahil edilmelidir.
5. Monositik ve myelomonositik lösemilerde monoblast ve promonositler blast eşdeğeri olarak sayılmalı ancak anormal monositler dahil edilmemelidir.



6. Yeni tanı AML'lerin %30-50'sinde bulunan Auer çubukları (primer granüllerin bir araya gelmesi ile oluşmuş çubuk benzeri filamentler) AML tanısı için ayırt edici morfolojik bir özelliştir.

7. Morfolojik olarak blastların >%3'ünün sitokimyasal myeloperoksidaz (MPO) pozitif olması ve/veya Auer çubuklarının varlığı AML için tanısaldır. Ancak bu özelliklerin olmaması AML'yi dışlamaz.

8. Morfolojik olarak %60 olguda tanı koyulabilirken tanının desteklenmesi ve netleştirilmesi için immünofenotiplemeden yararlanılmalıdır (akış sitometrisi).

AML Hastası İçin Tanı Aşamasında Yapılması Gereken Testler

İlk değerlendirmede hastalığa zemin hazırlayan faktörlerin (toksik madde maruziyeti, önceden var olan myelodisplastik sendrom, karyotipik ya da moleküler anomaliler gibi kemoterapiye yanıtı ve nüks riskini etkileyebilecek prognostik değerlendirme sağlayan veriler) ve hastanın kemoterapiyi tolere etmesini etkileyebilecek hasta ile ilişkili faktörlerin değerlendirmesi hedeflenir.

Potansiyel germ dizi yatkınlığı yaratabilecek myeloid neoplazileri ve myeloid neoplazilere öncülük edebilecek önceden var olan trombosit bozukluklarını tanımlayabilmek için ayrıntılı bir aile öyküsü ve kanama bozukluğu öyküsü alınmalıdır.

Hastanın performans durumu değerlendirilmelidir (ECOG).

Eşlik eden hastalıklar açısından ayrıntılı tıbbi öykü alınmalıdır.

Ardından aşağıdaki testler yapılmalıdır:

1. Tam kan sayımı, çevresel kan yayması.
2. Kemik iliği aspirasyonu (partiküllü, iliği temsil edecek şekilde).
3. Yeterli partiküllü aspirasyon materyalinin çekilememesi durumunda kemik iliği biyopsisi, imprint.
4. İmmünofenotipleme.

5. Konvansiyonel sitogenetik (normal karyotipi ve anormal karyotipi net tanımlayabilmek için en az 20 metafaz değerlendirilmeli) ± floresan in situ hibridizasyon (FISH).



6. Gen mutasyonları için moleküler tarama [NPM1, CEBPA, FLT3 (İTD ve TKD), IDH1/IDH2, TP53, c-KİT] (yanlış negatifliği dışlamak adına çevresel kanda minimum %10 blast var ise çevresel kan da moleküler testlerin yapılması için kullanılabilir).

Not: Moleküler tetkiklerin yapılamadığı merkezlerde DNA saklanması uygun olacaktır.

7. Biyokimya [laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit dahil], pıhtılaşma testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen), idrar analizi.

8. Gebelik testi.

9. Hepatit A, B, C, HIV.

10. PA AC grafisi.

11. Elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO).

12. İnsan lökosit antijen (HLA) doku tiplendirmesi.

13. Lomber ponksiyon (nörolojik bulgular varlığında).

14. Ekstramedüller hastalık varlığından şüpheleniyor ise PET/BT.

15. Periferik damar yolu sorunu olan olgularda santral venöz kateter.

16. Lösemik menenjitten şüpheleniliyor ise beyin MRI.



Tablo 1. Akut myeloid lösemi ve miks fenotipik akut lösemi tanısında kullanılan yüzeye ait ve sitoplazmik belirteçler (2017 ELN AML önerilerinden çevrilmiştir).

AML tanı (Avrupa Lösemi Ağı önerilerine göre)

Prekürsörler ^a	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
Granülositik belirteçler ^b	CD65, sitoplazmik myeloperoksidaz (MPO)
Monositik belirteçler ^c	CD14, CD36, CD64
Megakaryositik belirteçler ^d	CD41 (glikoprotein IIb/IIIa), CD 61(glikoprotein IIIa)
Eritroid belirteçler	CD235a (glikoforin A), CD36

Miks fenotipik akut lösemi (MFAL)^e

Myeloid dizi için	MPO (akış sitometrisi, immünhistokimya veya sitokimya) veya Monositik farklılaşma için (aşağıdakilerden en az ikisi: Non-spesifik esteraz (NSE), CD11c, CD14, CD64, lizozim)
T-dizisi için	Güçlü ^f sitoplazmik CD3 ekspresyonu (CD3 epsilon zincire karşı olan antikörler) veya Yüzey CD3 ekspresyonu (sCD3)
B-dizisi için	Güçlü ^f CD19 ekspresyonu ile birlikte aşağıdakilerin en az birisinin güçlü ekspresyonu: Sitoplazmik CD79a, cCD22 veya CD10 veya Zayıf CD19 ekspresyonu ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin güçlü ekspresyonu: CD79a, cCD22 veya CD10

^aCD38 ve CD123 veya CD133 gibi diğer belirteçler tanıya katkıda bulunması için değil ancak lösemik kök hücreleri tanımlamak için eklenebilir.

^bGranülositik olgunlaşma içine dahil olan hücreler değişik floresan seviyelerinde CD13 ve CD33 ekspresyonunu taşıyacaklardır. CD15 ve CD11b ekspresyonunun araştırılması ileri bilgi sağlayabilir. CD16 sadece normal olgun granülositlerde bulunur. Myeloid belirteçler ile birlikte myeloperoksidaz yokluğu akut farklılaşmamış (undiferansiye) lösemiden farklı olarak, minimal farklılaşmış akut myeloid lösemiye tanımlar.

^cMonositik farklılaşmaya giden hücreler CD13 ve CD33 ifadesini koruyacaktır. CD64 ve CD11b ifadesinin araştırılması özellikle promonositler için ek bilgi sağlayabilir.

^dCD42 (glikoprotein 1b) de kullanılabilir.

^eMFAL kategorisi bir seriden fazla antijen ifadesi taşıyan lösemileri içerir. Bu kategoride; ya farklı serilerin belirli blast popülasyonları bir arada bulunabilir, ya aynı hücre üzerinde farklı serilerin antijenleri ifade edilebilir, ya da ikisi bir arada bulunabilir.

^fGüçlü; örnek içerisindeki normal B veya T hücrelerinden daha parlak ya da eşit ifadeyi içerir.



Tablo 2. Akut myeloid lösemi sitogenetik risk değerlendirmesi

Risk durumu	Genetik anomaliler
İyi-risk grubu	t(8;21) inv 16 veya t(16;16) t(15;17) Normal sitogenetik: NPM1 pozitif ve FLT3-İTD negatif NPM1 pozitif ve FLT3-İTD düşük allel oranı (<0,5) İzole biallelik CEBPA mutasyonu
Orta-risk grubu	NPM1 pozitif ve FLT3-İTD yüksek allel pozitif ($\geq 0,5$) Doğal NPM1 ve FLT3-İTD negatif Doğal NPM1 ve FLT3-İTD düşük allel oranı (<0,5) t(9;11) İyi ya da kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik anomaliler
Kötü-risk grubu	Kompleks karyotip (≥ 3 klonal kromozomal anomali) Monozomal karyotip -5 veya del(5q); -7; 7q-; -17/17p anomali 11q23 inv (3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) Doğal NPM1 ve FLT3-İTD yüksek allel pozitif ($\geq 0,5$) TP53 mutasyonu RUNX1 mutasyonu, ASXL1 mutasyonu (iyi-risk grubu akut myeloid lösemi olgularında kötü risk faktörü olarak ele alınmazlar)

Destek Bakım

1. Kan ürünleri: Tüm eritrosit ve trombosit süspansiyonları allosensitizasyon ve sitomegalovirüs (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...) kan ürünleri ışınlanmalıdır.

2. Tranfüzyon sınırları: Hb<8 gr/dl veya merkezlerin transfüzyon protokolleri veya anemi bulguları esas alınarak eritrosit süspansiyonu



ile yerine koyma yapılmalıdır (sepsiste, ileri koroner arter hastalığı ya da konjestif kalp yetersizliği olanlarda transfüzyon sınırı >10g/dl'de tutulmalıdır).

Trombosit <10.000/mm³ veya herhangi bir kanama durumunda (asparaginaz kullanımı, anti-timosit globulin tedavisi, sepsis durumlarında sınır daha yüksek tutulabilir) trombosit süspansiyonu verilmelidir.

3. Tümör lizis profilaksisi: Profilaksi için diürezin sağlanarak hastanın hidrasyonu, allopurinol, rasburikaz kullanımı uygun olacaktır. Yüksek ürik asit seviyesi ve hızlı blast yüksekliği gözlenen veya bozuk renal fonksiyonu olan hastalarda rasburikaz gündeme gelebilir.

4. HIDAC alan veya 60 yaş üstü orta doz sitarabin alan olgular serebellar toksisite riski taşırlar. Bu hastaların tedavi süresince günlük nörolojik muayeneleri yapılmalıdır (nistagmus, disartri, dismetri her sitarabin öncesi ve sonrası değerlendirilmelidir). Serebellar toksisite gelişen hastalarda sitarabin durdurulmalı ve hasta bir sonraki kürlerde sitarabine maruz bırakılmamalıdır.

5. Yüksek doz sitarabin uygulanan hastalarda sitarabinin son dozundan 24 saat sonrasına kadar tüm hastalarda her iki göze günde dört kez salin ya da steroidli göz damlası uygulanmalıdır.

6. Post-remisyon tedavisi için destek tedavisinin bir parçası olarak granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) kullanılabilir. G-CSF almakta olan hastalarda remisyonun belgelenmesi için yapılacak olan kemik iliği aspirasyonundan en az 7 gün önce G-CSF kesilmelidir.

7. Kök hücre nakli adaylarında CMV taraması yapılmalıdır.

8. Antibiyotik seçimi, genel kurallara uyulması koşulu ile kliniklerin üreme paternleri ve direnç durumlarına göre yapılabilir.



Tablo 3. Akut myeloid lösemi için yanıt değerlendirilmesi

Yanıt tipi	Tanım
Tam yanıt	Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; <ul style="list-style-type: none">• Mutlak nötrofil sayısının $\geq 1000/\text{ml}$ olması• Trombosit sayısının $\geq 100.000/\text{ml}$ olması
Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile birlikte tam yanıt	Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması ve Auer cisimciği içeren blast olmaması; ekstramedüller hastalık olmaması; <ul style="list-style-type: none">• Mutlak nötrofil sayısının $< 1000/\text{ml}$ olması• Trombosit sayısının $< 100.000/\text{ml}$ olması
Morfolojik lösemisiz durum	Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliğinde blast yüzdesinin <%5 olması; periferik kanda blast olmaması
Minimal kalıntı hastaliksız tam yanıt	Tedavi öncesi çalışılmış olan genetik belirtecin RT-qPCR ile negatifliği ile birlikte tam yanıt veya çok renkli akış negatifliği ile tam yanıt
Primer dirençli hastalık	2 kür indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilememiş durum
Nüks hastalık	Tam yanıt sonrası periferik kanda yeniden blast görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast yüzdesinin %5 üzerine çıkması
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

AML TEDAVİSİ

A. Yoğun İndüksiyon/Konsolidasyon Tedavisine Uygun Hastalar

Remisyon İndüksiyon Tedavisi '3+7'

1. Sitarabin (ara-c) 7 gün süresince $100-200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ uygulanmalıdır.



2. Antrasiklin (3 gün) olarak daunorubisin dozu 60-90* mg/m²/gün veya

idarubisin 12 mg/m²/gün veya

mitoksantron 12 mg/m²/gün olmalıdır.

(*FLT3 pozitif olgularda FLT3 inhibitörü kullanılmıyor ise 60 mg/m² daunorubisin yerine 90 mg/m² daunorubisin tercih edilebilir. Elli yaş altı iyi risk grubunda da bu doz seçilebilir).

3. Tedavi sırasında G-CSF rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

4. İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirme için Kİ aspirasyonu hematolojik toparlanma olduktan sonra yapılmalı, tedavi başlangıcından sonra 30 gün geçmemelidir.

Erken değerlendirme yapmak isteyen merkezlerde 14-17. günlerde yapılabilir.

5. Remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyon yaymasında en az 200 (200-500) hücre değerlendirilmelidir.

6. İndüksiyon tedavisi sırasında G-CSF kullanılmış ise kemik iliği değerlendirmesi ilaç kesildikten en az 7 gün sonra yapılmalıdır.

7. Orta ve yüksek risk grubu olgular, varsa çalışma protokollerine yönlendirilmelidir.

Güncel Tedavilerin Yeri (Merkezlerin İsteğine Bağlı Olarak)

Öneri 1: FLT3 İnhibitörleri

AML olgularında %27 FLT3 İTD mutasyonu saptanmakta olup, bu mutasyonun varlığı TY oranını etkilememekle birlikte nüks ve uzun dönem sağkalımı etkilemektedir.

Günde 2 kez 50 mg PO, indüksiyon tedavisinin 8-21. günlerine ve konsolidasyon tedavisinin 8-21. günlerine eklenir.

**FLT3 inhibitörlerinin (midastaurin) ülkemizde henüz geri ödemesi bulunmamaktadır (10.2018).



Öneri 2: Gemtuzumab Ozogamisın

CD 33 pozitif AML'lerde özellikle iyi risk AML'de indüksiyon tedavisinin 1.,4.,7. günlerinde 3 mg/m² (en fazla 5 mg olacak şekilde) eklenebilir.

*Ülkemizde henüz endikasyon dışı onam alınarak kullanılabilir (10.2018).

B. Yoğun İndüksiyon Tedavilerine Uygun Olmayan Hastalarda AML Tedavisi

Bu olgularda tedavi seçimlerine sadece hastanın yaşına göre karar verilmemeli, hastanın performans durumu, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Ciddi ko-morbiditesi olan hastalarda sadece destek tedavisi tercih edilebilir.

1. Azasitidin: 75 mg/m² SC, 1-7. günlerde, 4 haftada bir, progresyona kadar.
2. Desitabin: 20 mg/m² SC, 1-5. günlerde, 4 haftada bir, progresyona kadar.
3. Düşük doz sitarabin: 20 mg x 2/gün SC, 1-10. Günler, progresyona kadar (kötü risk faktörü olanlarda önerilmez).
4. Anti-lösemik tedaviyi alamayacak durumda olanlar için hidroksiüre ve destek tedavisi.
5. Uygun hastalar güncel ajanlar için var olan klinik çalışmalara alınabilirler.

Öneri

İleri yaş olgularda Gemtuzumab Ozogamisın (GO)'nin toplam sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin farklı sonuçlar bulunmakla birlikte;

GO: 6 mg/m² 1. gün ve 3 mg/m² 8. gün indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir. (Ülkemizde henüz endikasyon dışı onam alınarak kullanılabilir. 10.2018)



Konsolidasyon Tedavisi

1. İyi risk hasta grubu: 1000-1500 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler) Ara-C (TY elde edildikten sonra 3 kür, tek indüksiyon verilecekse 3 kür yüksek doz, 2 indüksiyon verilecek ise 2 kür yüksek doz Ara-C yeterli olacaktır).

veya

3000 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler) Ara-C (TY elde edildikten sonra 3 kür, tek indüksiyon verilecekse 3 kür yüksek doz, 2 indüksiyon verilecek ise 2 kür yüksek doz Ara-C yeterli olacaktır).

2. Orta risk hasta grubu: Yukarıdaki kemoterapi ile konsolide edilebilir

veya

Allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir:

*Transplantasyon mortalite riski düşük-orta olan

*HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda tercih edilebilir.

veya

Bir kür yüksek doz Ara-C ile konsolidasyon tedavisi sonrasında otolog kök hücre nakli uygulanır (Literatürde iyi RFS sağlarken OS yararı gösterilememiş olmakla birlikte uzun süre konsolidasyon tedavisi alamayacak durumda olan olgularda merkezin uygulaması da göz önüne alınarak tercih edilebilir).

3. Kötü risk hasta grubu: Akraba veya akraba dışı kök hücre nakli, uygun donör bulunamadığında haploidentik nakillere yönlendirilmeli

veya

Varsa çalışma protokollerine alınmalı.

4. İleri yaş indüksiyonda hipometile edici ajan almış olguların Kİ kontrolleri 3 kürden sonra yapılmalı yanıt alınmış ise progresyona dek 4-6 haftada bir uygulanmalı.



Lomber Ponksiyon / İntratekal Tedavi

AML hastalarında standart LP önerilmez. Ancak miks fenotip akut lösemilerde, monositik farklılaşması olan lösemilerde ekstramedüler hastalığı olanlarda, FLT3 pozitif olgularda konsolidasyon öncesi yapılması uygun olacaktır.

Öneri

1. FLT3 pozitif AML'de oral midastaurin konsolidasyon tedavisinde orta-yüksek doz Ara-C tedavisinin 8-21. günlerinde 2x50 mg olarak eklenebilir.
2. Altmış yaş üstü endikasyon dışı onam ile indüksiyonda GO almış olgularda konsolidasyonda yanıt var ise 2 mg/m² her 4 haftada bir 1. gün uygulanabilir. Sekiz kür olarak uygulanır.

Tedavi Sonrası İzlem

- İlk 2 yıl 1-3 ayda bir, daha sonra 5. yıla kadar 3-6 ayda bir tam kan sayımı yapılır.
- Çevresel kan yaymasında şüpheli hücre varlığında veya sitopeni geliştiğinde kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılmalıdır.

Nüks AML ve Primer Dirençli AML Tedavisi

İlk TY süresinin kısa olması, nüks anındaki ileri yaş, tanı anında kötü sitogenetik faktöre sahip olmak, allojeneik nakil öyküsünün olması nüks anındaki prognozu belirler.

İndüksiyon tedavileri ile TY elde edilemeyen olgularda (dirençli) kurtarma protokollerine geçilir.

Gerek nüks hastalıkta, gerekse dirençli hastalıkta standart bir kurtarma tedavisi yoktur. Bu nedenle bu hastaların öncelikle var olan çalışmalara yönlendirilmesi uygundur. Kurtarma tedavilerinin amacı tekrar remisyon elde etmek, ya da en azından blast düzeyinde etkin azalma sağlayarak (çevresel kan yaymasında blast görülmemesi, Kİ blast <%10) hastayı allojenik kök hücre nakine yönlendirmektir.



Kurtarma Tedavileri

1. IDA-FLAG
2. MEC (mitoksantron/etoposid/sitarabin)
3. Kloforabin + sitarabin
4. FLAMSA (fludarabin, sitarabin, amsacrin)
5. HAM (yüksek doz ara-c, mitoksantron)

Kurtarma tedavisi ile TY elde edilenler allojeneik kök hücre nakline yönlendirilir.

NOT: Hastanın tanı anından itibaren uygun akraba donör taraması yapılmaya başlanmalıdır.

<60/65 Yaş, Erken Nüks (<12 Ay)

1. Yukarıdaki kurtarma tedavilerinden merkezin alışık olduğu protokol seçilerek, remisyon sonrası hasta allojeneik kök hücre nakline yönlendirilir.

2. Var ise klinik çalışmaya dahil edilebilir.

<60/65 Yaş, Geç Nüks (>12 Ay)

1. İlk başarılı indüksiyon tedavisi tekrar edilir veya
2. Başka bir kurtarma tedavisi uygulanır.
3. Ardından allojeneik kök hücre nakline yönlendirilir.
4. Var ise klinik çalışmaya dahil edilebilir.

≥60/65 Yaş, Erken Nüks (<12 Ay)

1. Devam eden klinik çalışma protokolüne alınır veya

2. Destek tedavisi uygulanır.

3. Hastanın performans durumu, eşlik eden hastalıkları göz önüne alınarak, kurtarma tedavisi ardından düşük yoğunluklu allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir.

≥60/65 Yaş, Geç Nüks (>12 Ay)

1. Var olan klinik çalışmaya alınır veya
2. İlk başarılı indüksiyon tedavisi tekrar edilebilir veya



3. Başka bir kurtarma protokolü ardından düşük yoğunluklu allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir.

4. Destek tedavisi verilebilir.

Allojeneik Nakil Sonrası Nüks Olgularda

1. Var olan klinik çalışmaya hastanın dahil edilmesi öncelikle önerilir.
2. Re-indüksiyon tedavisi yapılabilir.
3. Destek tedavisi uygulanabilir.