

HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI



AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Prof. Dr. Fevzi Altuntaş

Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

Doç. Dr. Rafiye Çiftçiler

İÇİNDEKİLER

I.BÖLÜM

TANIM.....	5
EPİDEMİYOLOJİ.....	5
ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
TEDAVİYLE İLİŞKİLİ AML.....	8
PATOGENEZ.....	9
MOLEKÜLER ÖZELLİKLER.....	11
KLİNİK.....	18
LABORATUVAR.....	25
GENETİK.....	36
TANI.....	40
AYIRICI TANI	44
GERMLİNE YATKINLIK.....	45
SINIFLANDIRMA.....	52
PROGNOZ.....	73
YANIT DEĞERLENDİRMESİ	80
SONUÇ ÖLÇÜTLERİ	87

II.BÖLÜM

DESTEK TEDAVİSİ	92
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ.....	93
FLT-3 İNHİBİTÖRLERİ.....	100
GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN	105
CPX-351.....	108
RİSK TEMELLİ YOĞUN İNDÜKSİYON TEDAVİ STRATEJİLERİ.....	110
KONSOLİDASYON TEDAVİSİ.....	116
KARDİYAK BOZUKLUĞU OLANLARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ.....	143
60 YAŞ ÜZERİ POST REMİSYON TEDAVİLERİ	148
İDAME TEDAVİLERİ	153

III. BÖLÜM

YOĞUN REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İÇİN UYGUN OLMAYAN HASTALAR	155
HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR.....	158
DÜŞÜK DOZ SİTARABİN.....	163

VENETOKLAKS	164
GLASDEGİB	176
HEDEFE YÖNELİK AJANLAR.....	178
İDAME TEDAVİ.....	183

IV.BÖLÜM

NÜKS VE DİRENÇLİ AML TEDAVİSİ.....	185
PROGNOZ	187
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER.....	190
FLT3 İNHİBİTÖRLERİ.....	190
ALLOJENİK HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU	205
YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	212
AML HASTALARINDA CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ.....	214
DESTEK TEDAVİSİ.....	216
ÖLÇÜLEBİLİR REZİDÜEL HASTALIK (MRD).....	227

V.BÖLÜM

BLASTİK PLASMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZM.....	232
İKİNCİL AML (TEDAVİ İLİŞKİLİ AML).....	242
MİKS FENOTİP AKUT LÖSEMİ (MPAL).....	246
AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ (APL)	252

KAYNAKLAR.....	270
-----------------------	------------

I.BÖLÜM

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Tanım

Akut miyeloid lösemi (AML), periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda miyeloid blastların klonal genişlemesi ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir. AML, hematopoietik prekürsör hücrelerdeki genetik ve epigenetik değişikliklerin (nokta mutasyonları, gen yeniden düzenlemeleri, delesyonlar, amplifikasyonlar ve gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik değişikliklerdeki düzenlemeler) bir sonucudur. Miyeloid blastlar olgun hematopoietik hücrelere farklılaşamaz veya programlanmış hücre ölümünü gerçekleştiremez. Ani başlangıçlıdır ve eğer tedavi edilmezse birkaç hafta veya ay içinde ölümle sonuçlanabilir.

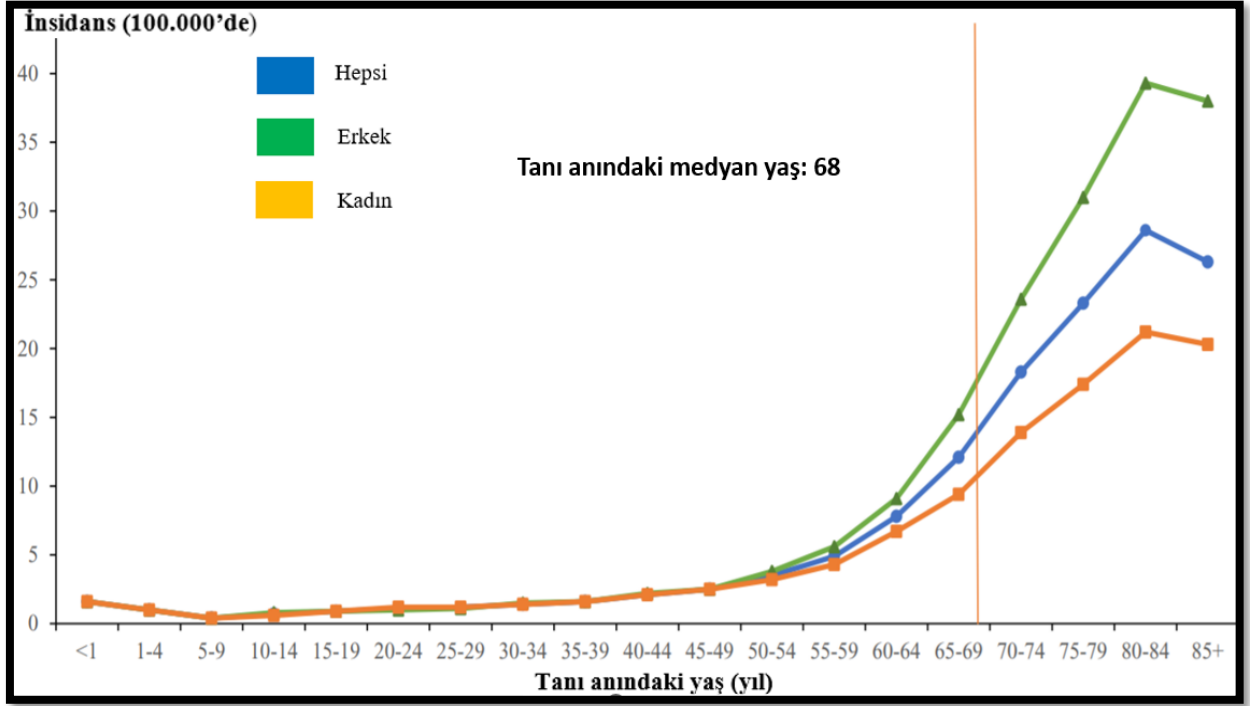
- **AML periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda miyeloid blastların klonal genişlemesi ile karakterize malignitedir.**
- **Miyeloid blastlar olgun hematopoietik hücrelere farklılaşamaz veya programlanmış hücre ölümünü gerçekleştiremez.**

Epidemiyoloji

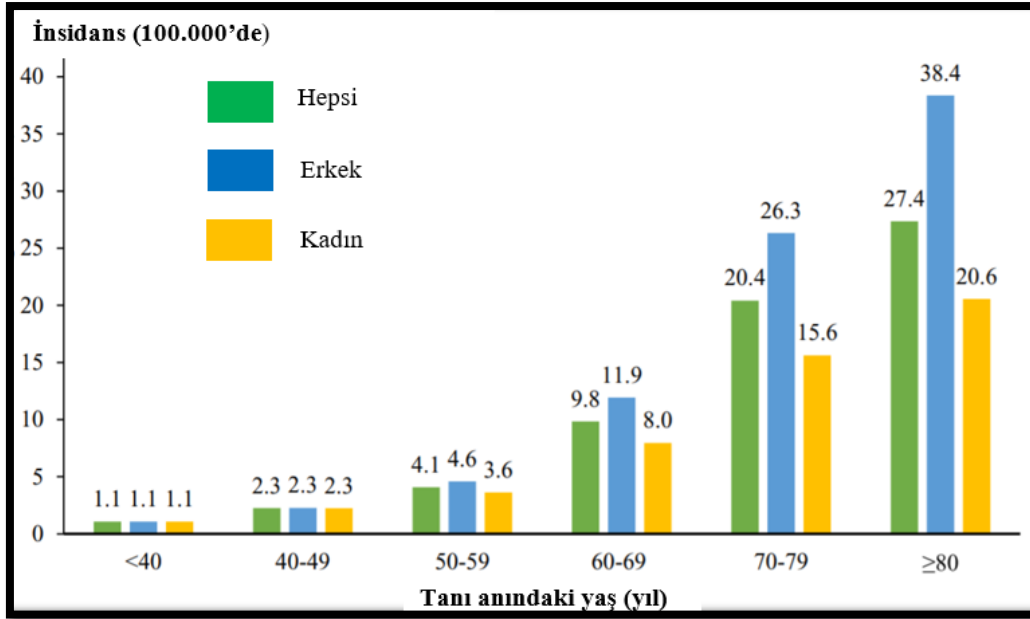
AML, erişkinlerde en yaygın görülen akut lösemi tipidir ve bu yaş grubundaki vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Buna karşılık AML, 10 yaşından küçük çocuklarda akut lösemilerin %10'undan daha azını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidans, 100.000'de 3 ila 5 vaka olarak bildirilmektedir. SEER Kanser İstatistikleri İncelemesine göre, tanı anındaki medyan yaş 68'dir. İnsidans yaşla birlikte artmaktadır. Dolayısıyla, dünya popülasyonu yaşlandıkça AML insidansı da artıyor gibi görünmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (oran yaklaşık 5:3).

- **AML, erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir (%80).**

- AML ileri yaşta daha sık görülür: Tanı anındaki medyan yaş 68'dir.



Şekil 1. Yaş gruplarına göre AML insidansı



Şekil 2. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre AML insidansı

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

AML gelişme riskini arttırdığı bilinen çevresel faktörler arasında petrokimyasallara uzun süre maruz kalma; benzen gibi çözücüler, tarım ilacı ve iyonlaştırıcı radyasyon yer almaktadır. AML gelişimine yatkınlık yaratan durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. AML etiyolojisinde yer alan çevresel ve genetik faktörler

AML Gelişimine Yatkınlık Yaratan Durumlar	
Çevresel faktörler • Radyasyon • Benzen • Alkilleyici ajanlar, topoizomera II inhibitörleri ve diğer sitotoksik ilaçlar • Tütün • Obezite Edinilmiş hastalıklar • Klonal miyeloid hastalıklar • Kronik miyeloid lösemi • Kronik miyelomonositik lösemi • Primer miyelofibrozis • Esansiyel trombositemi • Polisitemi vera • Klonal sitopeniler • Miyelodisplastik neoplazi • Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri • Diğer hematopoietik bozukluklar • Aplastik anemi • Eozinofilik fasiit • Multiple Miyelom • NHL/Hodgkin lenfoma • Diğer bozukluklar • İnsan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu • Langerhans hücreli histiyositoz • Tiroid hastalıkları • Poliendokrin bozukluklar	Kalıtsal veya konjenital durumlar • Amegakaryositik trombositopeni • Ataksi telanjektazi • Bloom sendromu • Konjenital agranülositoz (Kostmann sendromu) • Kromozom 21q 22.12 mikrodelsiyonunun eşlik ettiği kronik trombositopeni • Diamond-Blackfan sendromu • Down sendromu • Dubowitz sendromu • Diskeratozis konjenita • Ailesel trombosit bozukluğu • Fankoni anemisi • Klinefelter sendromu • Kombine immün yetmezlik sendromu • Yaygın değişken immün yetmezlik sendromu • Emberger sendromları (GATA2 mutasyonları) • Nörofibromatozis • Noonan sendromu • Poland sendromu • Rothmund-Thomson sendromu • Seckel sendromu • Shwachman sendromu • Werner sendromu (progeria) • Wolf-Hirschhorn sendromu • Wischot Aldrich sendromu • WT sendromu • X'e -bağlı agammaglobunemi

AML, Akut Myeloid Lösemi; NHL, Non Hodgkin lenfoma; HL, Hodgkin lenfoma

Tedaviyle ilişkili AML

Tedaviyle ilişkili miyelodisplastik neoplazi (MDS)/AML (sekonder MDS/AML), solid tümörler veya hematolojik maligniteler için sitotoksik tedavi alan hastaların bir kısmında tedavinin sonucu olarak gelişebilir. Çalışmalar, tedaviye bağlı MDS/AML'nin tüm MDS/AML hastalarının %5 ila %20'sinden sorumlu olabileceğini göstermektedir.

- **Çalışmalar, tedaviye bağlı MDS/AML'nin tüm MDS/AML hastalarının %5 ila %20'sinden sorumlu olabileceğini göstermektedir.**

Tedaviyle ilişkili MDS/AML oranı, meme kanseri, jinekolojik kanserler ve lenfomalar (hem Hodgkin dışı lenfoma hem de Hodgkin lenfoma) dahil olmak üzere belirli primer maligniteleri olan hastalarda daha yüksektir.

Tedaviyle ilişkili MDS/AML'nin gelişimi ile özellikle ilişkili iki sitotoksik ajan alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleridir (örneğin etoposid, mitoksantron, amsakrin). Otolog hematopoietik hücre transplantasyonu (otolog HHT), tüm vücut ışınlaması veya radyoterapinin tedaviyle ilişkili MDS/AML riskini artırabileceği gösterilmiştir.

Tedaviyle ilişkili AML'nin, sitotoksik tedavi ve/veya kemoterapiye dirençli klonların seçimi ile indüklenen mutasyonlar sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu AML olguları olumsuz genetik değişikliklerle ilişkilidir ve %90'dan fazlası anormal bir karyotip gösterir.

Vakaların yaklaşık %75'inde görülen daha yaygın alt tip, tipik olarak alkilleyici ajanlara veya radyasyona ilk maruziyetten 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. Sıklıkla MDS'den sonra gelişir. Kromozom 5 veya 7'nin tamamının veya bir kısmının delesyonu en yaygın sitogenetik değişikliklerdir. Kompleks karyotip ve TP53 mutasyonları sıklıkla eşlik eder. Risk, kümülatif alkilleyici ajan dozu ile ilişkilidir.

- **Alkilleyici ajan veya radyasyon ile ilişkili AML; tedaviden 5-7 yıl sonra, sıklıkla MDS sonrası, kromozom 5 ve/veya 7 anormallikleri, kompleks karyotip ve TP53 mutasyonu ile karakterizedir. Risk, kümülatif alkilleyici ajan dozu ile ilişkilidir.**

Daha nadiren görülen alt tipte topoizomeraz II inhibitörleri ile tedaviden sonra topoizomeraz II bölgelerindeki kırılma, 11q23.3'te KMT2A, 21q22.1'de RUNX1 veya 17q21.2'de RARA içeren dengeli translokasyonlara ve anormal rekombinasyona yol açar. Bu

vakalarda AML ortaya çıkma süresi daha kısadır; genellikle 1-3 yıldır ve öncesi MDS nadirdir. Daha yüksek kümülatif doz ile bir ilişki tespit edilmemiştir.

- **Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili AML; KMT2A, RUNX1, RARA içeren translokasyon ve MDS öyküsü olmaması ile karakterizedir. Kısa sürede (1-3 yıl) gelişir. Daha yüksek kümülatif doz ile bir ilişki tespit edilmemiştir.**

Tablo 2. Sitotoksik ajanlarla ilişkili AML

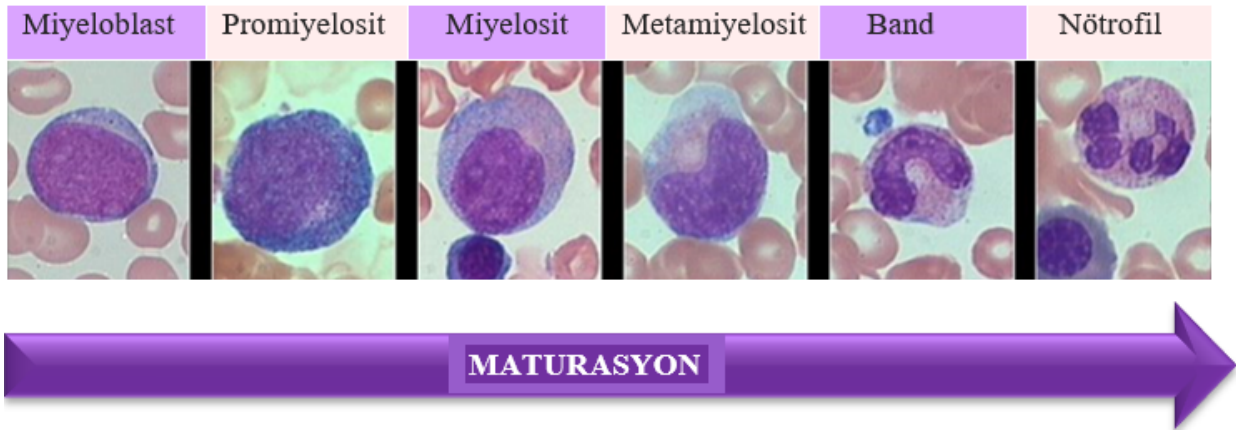
Sitotoksik Ajanlarla İlişkili AML		
	Alkilleyici ajan veya radyasyon ile ilişkili AML	Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili AML
Öncesinde MDS	Sıklıkla MDS'den sonra gelişir.	Sıklıkla öncesinde MDS yoktur.
İlişkili genetik değişiklikler	Kromozom 5 ve/veya 7 anormallikleri, kompleks karyotip ve TP53 mutasyonu	KMT2A, RUNX1, RARA içeren translokasyon
Gelişme süresi	Tedaviden 5-7 yıl sonra	Kısa sürede (1-3 yıl)

AML, akut miyeloid lösemi; MDS, miyelodisplastik neoplazi

Patogenez

AML'de altta yatan patofizyoloji, gelişimin ilk aşamalarında kemik iliği hücrelerinin olgunlaşmalarında duraklama olmasıdır. Hücre çoğalması veya farklılaşmasında yer alan proteinleri kodlayan onkogenler ile bunları frenleyen tümör supresör genler arasında denge bozulmaktadır. Onkogen veya tümör supresör genler içindeki değişiklikler, malign dönüşüme neden olur. Kromozom translokasyonu, nokta mutasyonları, inaktivasyonu, onkogen aktivasyonuna veya tümör supresör gen inaktivasyonuna sebep olmaktadır.

- **AML'de onkogen aktivasyonu veya tümör supresör gen inaktivasyonu sonucu kemik iliği hücrelerinin olgunlaşmalarında duraklama olmaktadır.**



Şekil 3. Miyeloid seri maturasyonu

Somatik mutasyonlar, AML'nin gelişimini yönlendirmektedir. Lösemi hücrelerinin epigenetik durumu, kemik iliği mikroçevresi, hematopoietik hücrelerin durumu ve diğer özellikler lösemi biyolojisi için önemli olsa da, somatik mutasyonlar AML gelişimine sebep olmakla birlikte günümüzde mevcut tekniklerle kolayca değerlendirilebilir.

- **Somatik mutasyonlar sonradan edinilir, klonun çoğalmasına yol açar, kolayca değerlendirilebilir.**

Lösemi, neoplastik klonun kendi kendini yenileme ve çoğalma kapasitesine sahip hematopoietik kök ve progenitör hücrelerde somatik mutasyonların seri olarak edinilmesinden gelişir. Mekanizmayı başlatan mutasyonlar, periferik kanda belirgin olan, klonal hematopoez olarak adlandırılan, yaşla birlikte prevalansı artan yaygın bir pre-malign durum olan genişletilmiş bir hücre klonuna yol açabilir.

DNMT3A (DNA Metiltransferaz-3A), TET2 (Ten-Eleven Translocation-2) ve ASXL1 (Additional sex combs like 1) gibi bazı mutasyonlar klonal hematopoezde daha yaygın olmasına ve lökomogenezde nispeten erken olaylar gibi görünmesine rağmen, FLT3 (FMS like Tirozin kinaz 3), NRAS ve RUNX1 (runt-related transcription factor 1) gibi diğer mutasyonlar lösemi gelişimi sırasında daha sonra edinilme eğilimindedir. Sonuç olarak lökomogenez yönlendiren mutasyon kombinasyonları, mutasyona uğramış genler arasındaki karşılıklı etkileşimden etkilenir.

- DNMT3A, TET2 ve ASXL1 gibi bazı mutasyonlar klonal hematopoezde daha yaygın olmasına ve lökomogenezde nispeten erken olaylar gibi görünmesine rağmen, FLT3, NRAS ve RUNX1 gibi diğer mutasyonlar lösemi gelişimi sırasında daha sonra edinilme eğilimindedir.

Moleküler özellikler

AML hastalarının %96'sında en az bir somatik mutasyon mevcuttur. FLT3, AML hastalarında en çok mutasyona uğrayan genidir ve tüm hastaların %34'ünde bulunur.

- AML hastalarının %96'sında en az bir somatik mutasyon mevcuttur.

- FLT3, AML hastalarında en çok mutasyona uğrayan genidir ve tüm hastaların %34'ünde bulunur.

Tablo 3. Yeni tanı AML hastalarında görülen mutasyonların sıklıkları

Gen	Sıklık	Gen	Sıklık
FLT3(ITD,TKD)	%37	KIT	%6
NPM1	%29	RUNX1	%5
DNMT3A	%23	MLL-PTD	%5
NRAS	%10	ASXL1	%3
CEBPA	%9	PHF6	%3
TET2	%8	KRAS	%2
WT1	%8	PTEN	%2
IDH2	%8	TP53	%2
IDH1	%7	EZH2	%0

DNMT3A (DNA Metiltransferaz-3A)

DNA (sitozin-5)-metiltransferaz 3A, metil gruplarının DNA'daki spesifik CpG yapılarına transferini katalize eden bir enzimdir. Enzim insanlarda DNMT3A geni tarafından kodlanır. Bu enzim, de novo DNA metilasyonundan sorumludur. DNA metilasyonu, DNA'ya

bir metil grubunun eklenmesidir; örneğin sitozindeki pirimidin halkasının 5 numaralı karbonuna eklenmesi durumunda gen ekspresyonu azalır. DNA metillenmesi embriyonik gelişmeyi yönetir.

- **DNA (sitozin-5)-metiltransferaz 3A, metil gruplarının DNA'daki spesifik CpG yapılarına transferini katalize eden DNA metilasyonundan sorumlu bir enzimdir.**

TET2 (Ten-Eleven Translocation-2)

10-11 translokasyon (TET) gen ailesi, DNA demetilasyonu için anahtar bir enzimdir. Tet metilsitozin dioksijenaz 2 geni, çeşitli miyeloid maligniteleri olan hastalarda tekrarlayan mikrolelesyonlar ve kopya nötr heterozigotluk kaybı gösteren bir bölgede kromozom 4q24'te bulunur. TET genleri, 5-metilsitosini 5-hidroksimetilsitosine hidroksile eder, bu daha sonra birçok mekanizma yoluyla sitozine dönüştürülür.

- **TET2; DNA demetilasyonunda rol alır.**

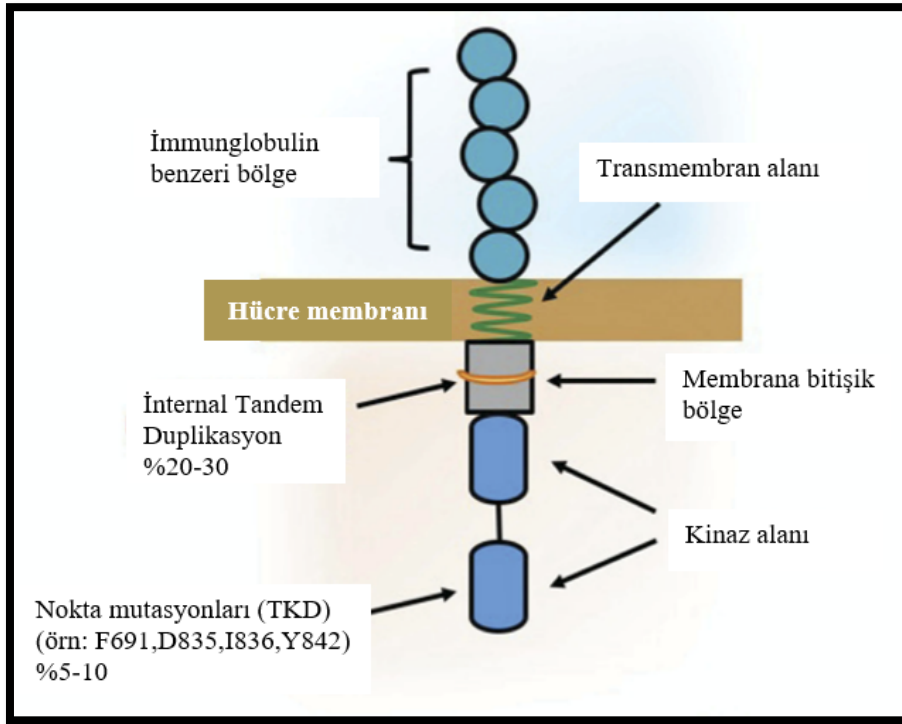
FLT3 (FMS like Tirozin kinaz 3)

FMS benzeri Tirozin Kinaz 3 (FLT3) geni kromozom 13'te bulunmaktadır. Reseptör tirozin kinaz (RTKs) protein ailesinin bir parçası olan FMS benzeri Tirozin Kinaz 3 olarak adlandırılan bir proteinin üretiminde görevlidir. Reseptör tirozin kinazlar, sinyalleri hücrenin yüzeyinden içerisine aktarır.

FLT3 proteini, FLT3 ligandının (FL) bağlanabileceği belirli hücre tipi dış membranında bulunur. Bu bağlanma FLT3 proteinini aktive eder ve bu da hücrenin içinde çeşitli sinyal yollarında rol alan farklı proteinlerin aktive olmasını sağlar. FLT3 proteini tarafından tetiklenen sinyal yolları; hücrenin yaşamasını, çoğalmasını, bölünmesini ve büyümesini kontrol eden birçok basamağı kontrol eder.

FMS benzeri Tirozin Kinaz 3 reseptörü, membrana bağlı reseptörlerin oluşturduğu Reseptör Tirozin Kinaz sınıf III ailesinin bir üyesidir. Hücre yüzeyinde yer alan bir reseptördür ve tirozin kinazın yapısından oluşur. Yapısı;

- Hücre dışı alanda 5 immünglobulin alanı,
- Bir transmembran alanı (TMD),
- Bir bitişik zar alanı (JMD),
- Bir tirozin kinaz alanı (TKD),
- Tirozin kinaz ekine bağlı iki parça içerir.



Şekil 6. FMS benzeri Tirozin Kinaz 3 reseptörü

AML hastalarında *FLT3* mutasyonu tipleri

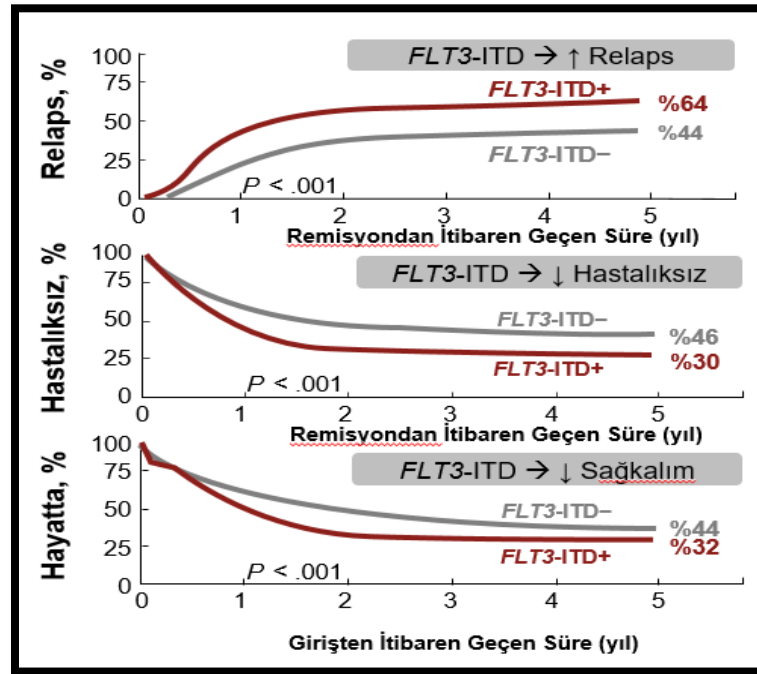
- **FLT3-ITD:** FLT3 internal tandem duplikasyonu (erişkin AML hastalarının %20-34'sinde görülür)
- **FLT3-TKD:** FLT3'ün tirozin kinaz bölgesindeki nokta mutasyonları (Erişkin AML hastalarının %7-14'ü)

- **AML hastalarında iki ana aktive edici FLT3 mutasyonu ve görülme sıklıkları:**
 - **FLT3-ITD (internal tandem duplikasyon)**
 - **FLT3-TKD (tirozin kinaz domain)**

FLT3-ITD mutasyonu

FLT3-ITD mutasyonu, AML vakalarının %34'ünde bulunur. Bu tip mutasyonda, kısa bir DNA sekansı kopyalanır ve direkt olarak asıl sekansın devamındaki yere ilave edilir. Duplike olmuş DNA sekansı boyut olarak farklı olabilir ama tüm FLT3-ITD mutasyonları, membrana bitişik bölgede değişikliklere yol açar. Değişikliğe uğramış bu bölge, FLT3 reseptörünün ve sinyal yolağının FLT3 ligandı olmadan aktive olmasına neden olur. Bu da reseptörün her zaman aktif halde kalmasına neden olur. Sürekli aktif olan reseptör, aktif sinyallere yol açar ve sinyallerin hep aktif olması da anormal, henüz olgunlaşmamış hücrelerin kontrol edilemeyen şekilde çoğalmasına yol açar.

FLT3-ITD mutasyonu, AML hastalarında daha fazla relaps oranı, daha kısa hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım (OS) ile ilişkilidir.



Şekil 7. FLT3-ITD mutasyonu ile ilişkili prognoz

FLT3-TKD mutasyonu

Sitogenetik olarak normal AML vakalarının yaklaşık %14'ünde görülür. Bu mutasyon sonucu tirozin kinaz bölgesinde bir aminoasit değişir. Değişime uğrayan en yaygın aminoasit 835 pozisyonundaki asparajindir ve genellikle tirozin ile değişir. Bu mutasyon Asp835Tyr ya da D835Y olarak gösterilir. FLT3-ITD'deki gibi, FLT3-TKD mutasyonları da FLT3 reseptörünün ve sinyalinin daima aktif olması ile sonuçlanır ve AML'ye neden olur.

- **FLT3-TKD mutasyonu (%14): asparin 835 tirozin değişimi; reseptörün sürekli aktivasyonuna neden olur.**

ASXL1 (Additional sex combs like 1)

Kromatin yeniden modellenmesindeki rolü sayesinde, ASXL1 proteini, doğum öncesi gelişimde önemli rol oynayan *HOX* genleri olarak bilinen bir grup gen de dahil olmak üzere birçok genin ekspresyonunu düzenler. ASXL1 proteini gerektiğinde *HOX* genlerine bağlanarak genleri aktive edebilir veya baskılayabilir. ASXL1 proteini, gen aktivitesini kontrol eden promotör bölgeye metil grubu eklemek için moleküllere sinyal göndererek gen düzenlenmesinde ilave bir role sahip olabilir. Bir promotör bölge metillendiğinde, gen aktivitesi baskılanır, promoter bölge metillenmez ise gen aktif hale gelir.

ASXL1 genindeki somatik mutasyonlar, AML ve MDS ile ilişkilendirilmiştir ve aşırı aktif ASXL1 proteinine yol açtıklarında hücrelerin anormal, kontrolsüz bölünme ve çoğalmasına neden olur.

- **ASXL1; *HOX* dahil bir çok genin ekspresyonunu düzenler.**
- **ASXL1 genindeki somatik mutasyonlar, aşırı aktif ASXL1 proteinine yol açtıklarında hücrelerin anormal, kontrolsüz bölünme ve çoğalmasına neden olur.**

RAS onkogeni

NRAS, diğer iki gen olan HRAS ve KRAS ile birlikte RAS onkogenleri içindedir. Bu üç genden üretilen proteinler GTPazlardır. Bu proteinler hücre bölünmesi, çoğalması, farklılaşmasında ve apoptozisinde önemli roller oynarlar.

- **N-RAS onkogen: Hücre bölünme, çoğalma, farklılaşma ve apoptozisinde rol alır.**

RUNX1 (Runt-related transcription factor 1)

Akut miyeloid lösemi 1 proteini veya çekirdek bağlayıcı faktör (CBF) alfa-2 olarak da bilinen Runt ile ilgili transkripsiyon faktörü 1, insanlarda RUNX1 geni tarafından kodlanan bir

proteindir. Hematopoietik kök hücrelerin olgun kan hücrelerine farklılaşmasını düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Transkripsiyon faktörleri, bir genin ekspresyonunu düzenlemek için özel DNA bölgelerine bağlanan proteinlerdir.

- **RUNX1; farklılaşmayı düzenleyen transkripsiyon faktörüdür.**

CBF (Çekirdek bağlayıcı faktör) β geni

Çekirdek bağlayıcı faktör (CBF) olarak bilinen protein kompleksinin bir parçası olan CBF β protein alt biriminin üretilmesini sağlar. CBF β , CBF'nin farklı versiyonlarını oluşturmak için 3 ilişkili RUNX proteininden birine (RUNX1, RUNX2 veya RUNX3) bağlanır. Bu protein kompleksleri, DNA'nın belirli bölgelerine bağlanır ve bazı genlerin aktive edilmesine yardımcı olur.

- **CBF β , 3 ilişkili RUNX proteininden birine (RUNX1, RUNX2 veya RUNX3) bağlanır.**

CBF β genini etkileyen genetik materyalin yeniden düzenlenmelerinden en yaygın olanı inversiyon 16'dır (inv16). İnversiyon, kromozomun iki yerden kırılmasına neden olur; elde edilen DNA parçası ters çevrilir ve kromozomun içine tekrar yerleşir. Daha az yaygın olarak t(16;16) (kromozom 16'nın iki kopyası arasında oluşan translokasyon olarak bilinen bir yeniden düzenleme) bulunur. Bu translokasyonda, kromozomun her kopyasındaki DNA parçaları kırılır ve birbirleriyle değişir. Her iki genetik yeniden düzenleme türü, kromozom 16, CBF β ve MYH11 üzerinde iki genin parçalarının birleşmesine yol açar. Bu düzenlemeler erişkinlerde AML vakalarının %5-8'i ile ilişkilidir.

Füzyon proteininin MYH11 kısmı, RUNX1'in gen aktivitesini kontrol etmesini önleyen diğer proteinlerle etkileşime girebilir. Gen aktivitesindeki bu değişiklik, kan hücrelerinin olgunlaşmasını (farklılaşmasını) engeller. Inv (16) ve t (16; 16) lösemi gelişimi için önemli olsa da miyeloid blastların lösemi hücrelerine dönüşmesi için tipik olarak bir veya daha fazla ek genetik değişiklik gereklidir.

- CBF β genini etkileyen genetik materyalin yeniden düzenlenmelerinden en yaygın olanı inv16'dır.
- Daha az yaygın olarak t(16;16) bulunur.
- Her iki genetik yeniden düzenleme türü, kromozom 16, CBFB ve MYH11 üzerinde iki genin parçalarının birleşmesine yol açar.
- Bu düzenlemeler erişkinlerde AML vakalarının %5-8'i ile ilişkilidir.

- CBF β -MYH11: olgunlaşmayı engeller ve anormal, olgunlaşmamış blast artışına neden olur.

KLİNİK

Akut ve gürültülü bir tablo ile başlar. AML hastaları genellikle pansitopeni (örn. anemi, nötropeni ve trombositopeni) veya lökostaz ile ilişkili semptomlarla, değişken şiddette halsizlik ve kolay yorulma, çeşitli enfeksiyonlar, diş eti kanamaları, ekimozlar, epistaksis veya menoraji gibi hemorajik bulgularla başvurabilirler. Yorgunluk hastaların çoğunda mevcuttur ve genellikle tanıdan birkaç ay önce başlar.

Kanama

Kanama bulguları tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde vardır. Kanama en sık ciltte görülür. Diş eti kanamaları, menoraji, retinal kanamalar, pulmoner ve santral sinir sistemi (SSS) kanamaları, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC) görülebilir. Kanama, en sık akut promiyelositik lösemilerde (APL) görülür ancak miyelomonositik ve monositik lösemilerde de görülebilir.

- Akut promiyelositik lösemide en sık ölüm nedeni kanamalardır.

Ateş

AML hastalarında ateş varsa, hemen hemen her zaman enfeksiyonla ilişkilidir. Bu nedenle, ateş varlığında her zaman potansiyel enfeksiyöz bölgeleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeli ve nötropeni (<1000 nötrofil/mikroL) mevcutsa geniş spektrumlu

antibiyotikler ampirik olarak başlanmalıdır. AML'de fonksiyonel nötropenin olup olmadığı kesin değildir ancak periferik kan yaymasında hipogranüler veya displastik nötrofillerin morfolojik olarak tanımlanması böyle bir eksikliği düşündürür ve nötropeni yokluğunda dahi ampirik antibiyotik tedavisinin kullanımını destekleyebilir.

- **Remisyonda olmayan AML’de ateş varlığında, hasta nötropenik olmasa dahi geniş spektrumlu antibiyotikler ampirik olarak başlanmalıdır.**

Hastaların küçük bir bölümünde altta yatan lösemiye bağlı ateş vardır ve uygun kemoterapi ile hafifler; bu durum APL hastalarında daha yaygın görülebilir.

- **AML’de yüksek ateş, aksi ispat edilene kadar enfeksiyonu düşündürmelidir.**

- **AML’de en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır.**

Deri

Hastalarda anemiye bağlı solukluk, trombositopeniye sekonder peteşiler veya ekimozlar veya lösemik tutulumu düşündüren infiltratif lezyonlar görülebilir. Lösemilerdeki cilt infiltrasyonlarına “leukemia cutis” denir. Hastaların yaklaşık %13’üne kadar ortaya çıkar ve en sık olarak belirgin bir monositik veya miyelomonositik bileşene sahip AML hastalarında bulunur. AML’de akut lenfoblastik lösemiye (ALL) oranla daha sık izlenir. Lezyonlar sıklıkla nodüler ve menekşe/gri-mavi renktedir. Biyopside dermiste blast infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur. Nadiren lökositoklastik vaskülit vakaları bildirilmiştir. Eritematöz ve menekşe rengi hassas nodüller ve plakların varlığı, Sweet sendromu gibi akut nötrofilik dermatozun varlığını düşündürür.

- **Derinin lösemik tutulumu hastaların yaklaşık %13’ünde ortaya çıkar ve en sık monositik veya miyelomonositik AML hastalarında bulunur.**



Şekil 8. AML hastasında miyeloid sarkom görüntüsü (*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı arşivinden*)

Sweet sendromu, ateş ve ağrılı eritematöz cilt lezyonları ile karakterize paraneoplastik sendromdur. Sıklıkla baş-boyun ve üst-alt ekstremitelerde görülür. En sık monositik tipte görülür. AML tanısından önce görülebilir. Leukemia cutis ve pyoderma gangrenosum ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanı cilt biyopsisi ile konur. Tedavide kortikosteroidler uygulanır ve genellikle iyi yanıt alınır.



Şekil 9. AML hastasında Sweet sendromu (*Naneishvi T. Sweet syndrome in acute myeloid leukaemia, British Journal of Haematology 2019, 4:(185),635-641*)

- AML hastalarında cilt lezyonları görüldüğünde, ayırıcı tanıda sweet sendromu, leukemia cutis ve pyoderma gangrenosum yer almalıdır.

Göz

Oküler fundusun muayenesinde çoğu hastada kanamalar ve/veya beyazımsı plaklar görülür. Aneminin derinliğine göre konjonktiva soluk olabilir.

Santral sinir sistemi

Belirti veya semptomu olmayan hastalarda rutin değerlendirme önerilmediğinden, tanı anında SSS tutulumunun insidansı tam bilinmemektedir ancak meningeal lösemi AML hastalarının %5-7'sinde görülür.

SSS tutulumu, belirgin bir monositik bileşen (akut monositik lösemi veya akut miyelomonositik lösemi), hiperlökositozu olan AML hastalarında ve 2 yaşın altındaki hastalarda daha yaygın olabilir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyinde belirgin artış ve kromozom 11 ve 16'daki anormallikler tanı sırasında veya nükste SSS hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir.

SSS tutulumu olan hastalar asemptomatik olabilir veya baş ağrısı, kraniyal sinir felçleri veya görme ile ilgili bulgulardan şikayet edebilirler.

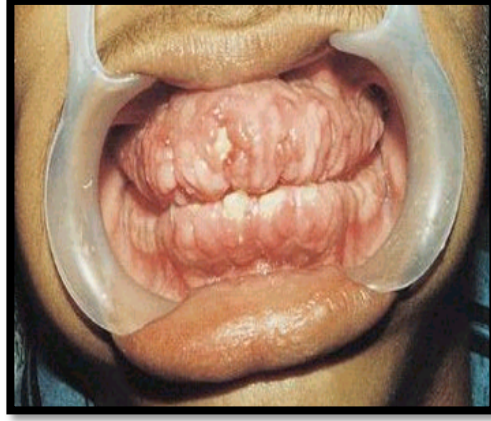
Beyin omirilik sıvı (BOS) incelemesi ile tanı konulur. Dural tutulum için manyetik rezonans görüntüleme (MR) tercih edilir.

- **SSS tutulumu, belirgin bir monositik bileşeni (akut monositik lösemi veya akut miyelomonositik lösemi) veya hiperlökositozu olan AML hastalarında, 2 yaşın altındaki hastalarda, LDH yüksekliği ve kromozom 11 ve 16'da anormallikleri olan hastalarda daha yaygın olabilir.**

Orofarenks

Orofarenkste lösemik tutulum (özellikle monositik alt tiplerde diş eti hipertrofisi, oral kandidiyazis veya herpetik lezyonlar) ortaya çıkarabilir.

- **Diş eti hipertrofisi en sık monositik AML'de görülür.**



Şekil 10. Diş etindeki blastlara bağlı gelişen diş eti hipertrofisi

Lenfadenopati ve Organomegali

AML hastalarında palpabl lenfadenopati nadirdir. Benzer şekilde, hepatomegali ve splenomegali, vakaların yaklaşık %10'unda mevcuttur. Belirgin organomegali olanlarda ALL, önceki bir miyeloproliferatif hastalıklardan AML gelişimi veya bifenotipik lösemi olasılığı akla getirilmelidir.

- **Hepatomegali ve splenomegali, AML hastalarının yaklaşık %10'unda mevcuttur.**

Eklem

AML hastalarının yaklaşık %4'ü simetrik veya gezici poliartrit/artraljinin yanı sıra kemik ağrısı ve hassasiyeti ile başvurabilirler. Özellikle hastalarda bir veya daha fazla eklem ağrısı söz konusu olduğunda, gut, psödogout, enfeksiyon ve/veya lösemik hücrelerle doğrudan sinovyal infiltrasyon akla gelmelidir. Bazı kişilerde sternal rahatsızlık veya hassasiyet görülebilir. Kemik ağrıları, sterunum dışında ek olarak medüller boşluğun lösemik blastlarla genişlemesi nedeniyle özellikle alt ekstremitelerde şiddetli olabilir.

- **AML hastalarında, medüller boşluğun lösemik blastlarla genişlemesi nedeniyle özellikle sterunum ve alt ekstremitelerde şiddetli kemik ağrıları olabilir.**

Miyeloid sarkom

Miyeloid hücre prekürsörlerinin oluşturduğu ekstramedüller yerleşimli tümörlerdir. Ekstramedüller hastalık, kemik iliği hastalığı ile eş zamanlı veya öncesinde ortaya çıkabilir ve nüks sırasında görülebilir. Hastaların %1'inden daha azı ekstramedüller hastalıkla (granülositik sarkom, miyeloblastom veya kloroma olarak da adlandırılan miyeloid sarkom) prezente olabilir. Miyeloid hücrelerin miyeloperoksidaz enzimi içermelerine bağlı olarak kesit yüzeyleri yeşil renk verdiği için kloroma adı verilmiştir.

Ekstramedüller infiltrasyonlar, en sık monositik lösemilerde (AML-M4 ve M5) görülmesine rağmen tüm alt tiplerde görülebilir.

- **Ekstramedüller infiltrasyonlar, en sık monositik lösemilerde (AML-M4 ve M5) görülmesine rağmen tüm alt tiplerde görülebilir.**

En sık kosta ve orbita kemiklerinin subperiostal bölgesinden başlar ve yumuşak dokulara yayılır. Kan veya kemik iliği tutulumu ile birlikte bulunduğunda, en yaygın olarak lösemik hücreler tarafından kutanöz veya dişeti infiltrasyonu olarak ortaya çıkar. İzole miyeloid sarkom bölgeleri arasında kemik, periosteum, yumuşak dokular ve lenf nodları ve daha az yaygın olarak orbita, bağırsak, mediasten, epidural bölge, uterus ve overler bulunur.

Yanak mukozası ve diş etlerinde ağrılı hiperplazi tespit edilebilir. Rektum ve vajinada ülseratif lezyonlar görülebilir. Lösemik cilt infiltrasyonları gözlenebilir. Meningeal lösemi %5-7 hastada görülebilir.

"Küçük yuvarlak mavi hücreli tümör" ayırıcı tanısında her zaman miyeloid sarkom düşünülmelidir. Miyeloid sarkom ayırıcı tanısında kronik miyeloid lösemisinin (KML) ekstramedüller blastik krizi veya miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN), özellikle primer miyelofibrozis gibi diğer kronik hastalıkların akut lösemik dönüşümleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Ekstramedüller hastalık, yüksek nüks oranı ve daha kısa OS ile birlikte dir. Kromozom 8'deki anormallikler miyeloid sarkomlarda en sık görülen sitogenetik bozukluktur. t(8; 21) veya inv16'nın eşlik ettiği AML hastalarında ekstramedüller lösemi eğilimi vardır.

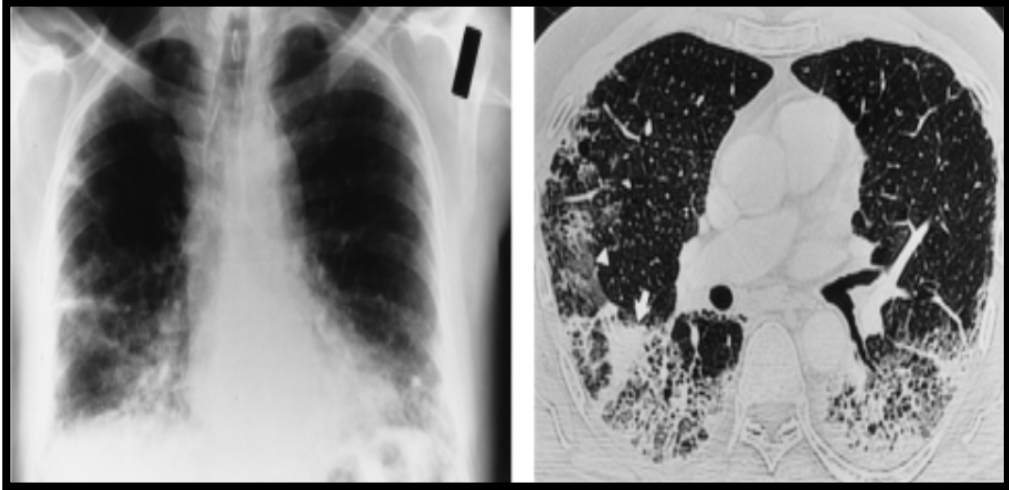
- **Kromozom 8'deki anormallikler miyeloid sarkomlarda en sık görülen sitogenetik bozukluktur.**

- **t(8; 21) veya inv16'nın eşlik ettiği AML hastalarında ekstramedüller lösemi eğilimi vardır.**

AML tedavisi uygulanır. Kemik iliği biyopsisinde AML bulgusu olmayan miyeloid sarkomlu hastaların tedavisine yönelik yaklaşımın, aşık AML'si olan hastalara benzer olduğuna dikkat etmek gerekir.

Lökostaz sendromu

Lökosit sayısının çok yüksek olduğu durumlarda ($>50.000/\mu\text{L}$) görülür. Lösemik hücrelerin mikrovasküler yatakta kümeleşmeler oluşturması ve bunun sonucu gelişen tıkanma ve beslenme bozukluklarına bağlıdır. Akciğerlerde alveoler-kapiller blok ve pulmoner infiltratlar görülebilir. Dispne ile kendini gösterir. SSS semptom ve bulguları görülebilir. Deliryum izlenir. Kanamalar tespit edilebilir. Gözde çift görme gibi görme bozuklukları oluşabilir. Priapizme yol açabilir. Sıklıkla monositik farklılaşma gösteren olgularda görülür. Tıbbi acil bir durumdur. Tedaviye hidrasyon ile başlanıp acil lökoferez yapılmalıdır. Gereksiz kan transfüzyonları klinik tabloyu kötüleştirir. Hidroksiüre, WBC $<100,000/\text{mm}^3$ olana kadar 50 -100 mg/kg/gün ve WBC $<10,000 - 20,000/\text{mm}^3$ olana kadar 50 - 60 mg/kg/gün eklenir. Şekil 11'de lökostaza bağlı PA akciğer grafisindeki ve bilgisayarlı tomografideki (BT) pulmoner infiltratlar gösterilmiştir.



Şekil 11. Lökostaza bağlı gelişen pulmoner infiltratlar

- **Lökostaz sendromu sıklıkla monositik farklılaşma gösteren olgularda görülür.**

LABORATUVAR

Tam kan sayımı

Tanı anında tam kan sayımında genellikle anemi ve trombositopeni vardır. Anemi normokrom, normositiktir. Tam kan sayımında blastlara bağlı lökositoz görülebilmektedir. Fakat lökosit sayısı normal veya düşük de olabilir.

Koagülasyon Testleri

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması, fibrinojen düşüklüğü ve fibrin yıkım ürünlerinde artış (D-Dimer artışı) görülebilir. APL, DIC'in en fazla görüldüğü lösemi türüdür.

- **APL, DIC'in en fazla görüldüğü lösemi türüdür.**

Akut DIC:

- **PT'de uzama**
- **aPTT'de uzama**
- **Hipofibrinojenemi**
- **Fibrin yıkım ürünlerinde artış (D-Dimer artma)**
- **Trombositopeni**
- **Periferik yaymada şistosit**

Biyokimya

AML hastalarının birçoğu çoğalan lösemik hücrelerin yüksek sayısına bağlı olan çeşitli metabolik ve elektrolit anormallikleri gösterebilir. Çoğu AML hastasında tanı anında serum LDH ve ürik asit seviyeleri yüksektir. Lökosit sayısı çok yüksek olgularda böbrek yetmezliği ve hiperürisemi daha fazla gözlenir. Lösemik hücrelerin çok hızlı turnoveri ve artmış metabolik durum serum LDH ve ürik asit artışına neden olur. Tedavi sırasında, öncesinde veya sonrasında tümör lizis sendromunun bir parçası olarak hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Hipokalemi (miyelomonositik ve monositik lösemilerde) görülebilir. Serum ve idrarda lizozim artışı tespit edilebilir. Psodohiperkalemi çok

yüksek lökosit sayısı olması durumunda görülebilir. Antikoagüle plazma örneklerinde doğrulanması gerekir. Psödohipoglisemi blast hücrelerinin glukoz kullanımı sonucu görülebilir. Hiponatremi, miyeloblastların vasopressin benzeri etkisi sonucu olabilir. Hipokalemi, miyeloblastların lizozim etkisi ile gelişebilir, bu durum daha çok monositik tiplerde görülür (muramidaz artışına bağlı renal potasyum kaybı artar). Laktik asidoz lösemik hücrelerin anaerobik glikozine bağlıdır. Lökosit sayısı yüksek, hızlı artıyor ve lökostat sendromu ve ekstramedüller hastalık varsa laktik asidoz gelişme risk artmaktadır. Arteriyel kan gazında hipoksemi çok sayıdaki lökositlerin hızlı oksijen tüketimi nedeniyle görülebilir. Hipokolesterolemi izlenebilir. Hiperkalsemi, parathormon (PTH) benzeri madde salınımı sonucu veya direk kemik invazyonu sonucu görülür. Tümör lizis sendromu, AML’de ALL’ye göre daha nadir tespit edilir. Eritrosit sedimentasyon hızında ve CRP de artış izlenebilir.

Tablo 4. Tümör lizis sendromu için Cairo-Bishop laboratuvar ve klinik tanı kriterleri

Tümör Lizis Sendromu için Cairo-Bishop Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterleri	
Laboratuvar TLS (≥ 2 tane)	Klinik TLS (≥ 1 tane)
• Ürik asit ≥ 8 mg/dL veya bazale göre %25 artış • Potasyum ≥ 6 mmol/L veya bazale göre %25 artış • Fosfor $\geq 4,5$ mg/dL veya bazale göre %25 artış • Kalsiyum < 7 mg/dL veya bazale göre %25 azalma	• Kreatinin normalin üst sınırının $> 1,5$ katı • Kardiyak aritmi/ani ölüm • Epileptik nöbet

TLS, Tümör Lizis Sendromu

Periferik Yayma

Periferik yaymada en az 200 hücre sayılmalıdır (kemik iliğinde ise 500 hücre).

Eritrosit morfolojisi genellikle normal olmakla birlikte bazı hastalarda farklı boyutta ve şekilde eritrositler izlenebilir. Çekirdekli eritrositler ve retikülositopeni görülebilir.

Trombositopeni ve bazı hastalarda dev trombositler izlenir.

Hipersegmente, hiposegmente ya da hipogranüler nötrofiller görülebilir. Nötrofillerde Pelger hüet anomalisi (iki çekirdekli nötrofil) görülebilir.

Tanı, periferik kanda blastların görülmesine dayanır. Ancak her hastada periferik kanda lösemik hücre bulunmayabilir. Bu durum alösemik lösemi olarak adlandırılır ve tanı kemik iliği incelemesinde blast artışının gösterilmesi ile konur. Ek olarak akut lösemi dışındaki hastalıklarda da periferik kanda blast bulunabileceği unutulmamalıdır (örn, miyelofibrozis, KML).

Periferik kanda blast morfolojisi bazen kemik iliğinden farklı olabilir. Bu nedenle kemik iliği blast morfolojisi görülmeden morfolojik sınıflama yapılmamalıdır.

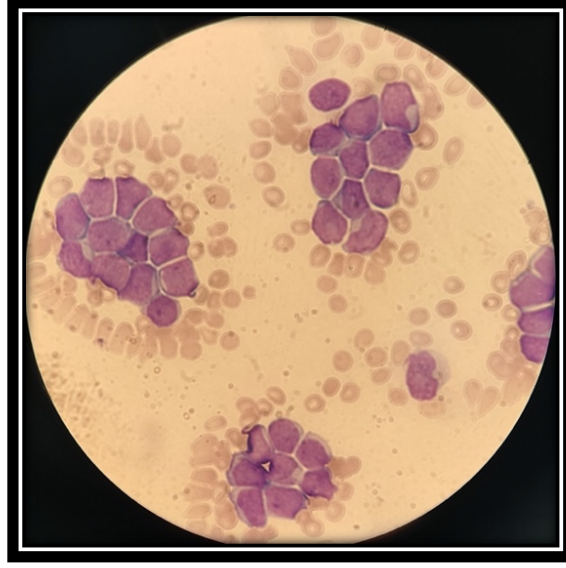
- **Her hastada periferik kanda lösemik hücre bulunmayabilir. Bu durum alösemik lösemi olarak adlandırılır.**

Miyeloblastlar karakteristik olarak büyük çekirdekli, belirgin nükleollü, değişken miktarlarda sitoplazmalı, soluk granülasyonlu olgunlaşmamış hücreler olarak görünür ve Wright Giemsa boyama ile Auer çubuklarına (Auer Rod) sahip olabilir. Blastların mikroskopik görünümü, AML kategorisine göre değişebilir.

Auer çubukları azurofilik granüllerin oluşturduğu yaklaşık 1,0 ila 1,5 µm uzunluğunda ve 0,5 µm genişliğinde eliptik sitoplazmik inklüzyonlardır. AML için patognomiktir. En fazla APL’de tespit edilirler (Faggot hücreleri). Her AML olgusunda görülmez (M0 ve M7’de görülmez). AML olgularının %50’sinde gözlenirler.

Nötrofillerde düşük miyeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktivitesi tespit edilebilir.

- **Blast sitoplazmasında Auer rod (lizozomlar içinde azurofilik granüller) olması AML için patognomiktir (primer granüllerin çizgisel diziliminden oluşur).**
- **En fazla APL’de tespit edilirler (Faggot hücreleri).**
- **Her AML olgusunda görülmez (M0 ve M7’de görülmez).**



Şekil 12. AML, periferik yayma örneği (Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı arşivinden)

Kemik iliği aspirasyonu

Kemik iliği yaymasında en az 500 hücre sayılmalıdır. Kemik iliği genellikle hiperselülerdir ve kemik iliği lösemik blastik hücrelerle doludur. AML tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre blast sayısı %20'nin üzerinde olmalıdır. Fakat t(9;22) harici tekrarlayan genetik anormalilerde AML tanısı koymak için blast sayısının $\geq$ %10 üzerinde olması yeterlidir. Bazı hastalarda nadiren kemik iliği hiposellüler olabilir ancak bunlarda da blast oranı yüksektir. Sitogenetik ve immünofenotipik analizler ile morfolojik tanı doğrulanmalıdır. AML-M7'de kemik iliği aspirasyonu gelmeyebilir. Bu durum kuru ilik (Dry Tap) olarak adlandırılır. Akut megakaryoblastik lösemi dışında aplastik anemi, miyelofibrozis, saçaksı hücreli lösemide de gözlemlenebilir.

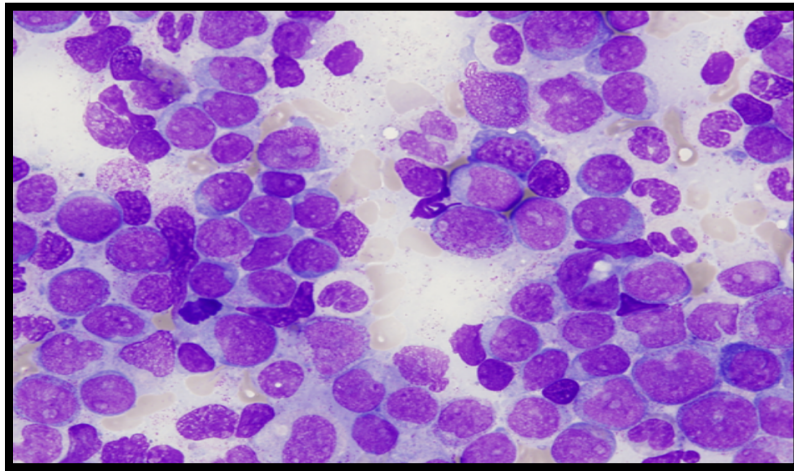
- **AML tanısı için blast sayısı %20'nin üzerinde olmalıdır ama t(9;22) harici tekrarlayan genetik anormalilerde AML tanısı koymak için blast sayısının $\geq$ %10 üzerinde olması yeterlidir.**

- **AML-M7'de kemik iliği aspirasyonu gelmeyebilir.**

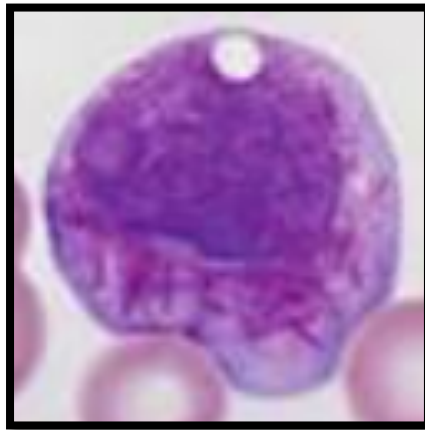
Miyeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast sayısına dahil edilir. Monoblast ve promonositler (ancak anormal monositler değil) monositik veya miyelomonositik farklılaşma gösteren AML'de ve PML::RARA veya varyant RARA yeniden düzenlemesi varlığında blast eşdeğerleri olarak sayılır.

- **Miyeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast sayısına dahil edilir.**
- **Monoblast ve promonositler (ancak anormal monositler değil) monositik veya miyelomonositik farklılaşma gösteren AML'de ve PML::RARA veya varyant RARA yeniden düzenlemesi varlığında blast eşdeğerleri olarak sayılır.**

Bir kemik iliği aspiratının elde edilemediği ve dolaşımdaki blastların olmadığı durumlarda, miyeloid fenotip, immünohistokimya kullanılarak kor biyopsi üzerinde doğrulanabilir.



Şekil 13. AML kemik iliği yayması



Şekil 14. Auer rod

Tablo 5. AML blast tipleri

Blast Tipi	Özellikler
Tip I miyeloblast	• Granülsüz bazofilik sitoplazma • İnce kromatin yapısı • 2-5 adet belirgin nukleolus
Tip II miyeloblast	• <20 Granül içeren bazofilik sitoplazma
Tip III miyeloblast	• >20 Granül içeren bazofilik sitoplazma
Promiyelosit	• Miyeloblastlara göre daha büyük • Miyeloblastlara göre çekirdek sitoplazma oranı düşük • Azurofilik granül içeren hafif bazofilik sitoplazma • Eksantrik nükleus • Belirgin nükleolus • Perinükleer halo

Histokimya

Kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi hem tanı hem de prognoz için kullanılan immünohistokimyasal çalışmalar için gereklidir. AML'deki blastlar; miyeloid, monositik, eritroid veya megakaryositik serinin hücreleri olarak tanımlanmalı ve ALL'de görülen lenfoid serinin blastlarından ayırt edilmelidir.

Başlıca iki tip sitokimyasal boya kullanılır.

- 1) Enzimatik: Peroksidaz (MPO) ve Esteraz (kloroasetat esteraz ve nonspesifik esteraz)
- 2) Non-enzimatik: Sudan Black B (SBB) ve Periodik Asit Şif (PAS).

Miyeloid lenfoid ayırımının bir yolu sitokimyasal boyalarla blastların boyanma özelliklerine bakmaktır. MPO ve esteraz, tanı ve morfolojik sınıflamayı doğrulamak için kullanılır. MPO pozitifliği AML için diagnostiktir. Blastların >%3 MPO/SBB (+) ise miyeloid lösemi tanısı konur. Peroksidaz boyası negatif AML olgularında esteraz boyası yardımcı olabilir. Blastlar MPO/SBB (-) ancak non-spesifik esteraz (+) ise akut monositik lösemi tanısı konur (AML-M5).

MPO ve esteraz negatifliği AML olgusu olmadığını göstermez (AML-M0 ve AML-M7 her ikisinde negatif olabilir).

- **MPO/SBB miyeloblast belirteçidir.**

- **Nonspesifik esteraz monoblast belirteçidir.**

- **İmmunhistokimyasal boyamaya göre miyeloid diyebilmek için MPO/SBB pozitifliğinin %3'ten fazla olması gerekir.**

Miyeloperoksidaz (MPO) boyası

- Çoğu AML olgusunda pozitifdir.
- Primer granüllerde ve auer rodlarda peroksidaz enzimi bulunur.
- Miyeloid farklılaşma için soy spesifiktir.
- Yayma ışıktan korunursa 4 hafta aktivitesini (stabilitesini) koruyabilir.
- Golgi zonu etrafında boyanma vardır.
- Monoblastlar negatif boyanır.
- Lenfoblastlar ve megakaryoblastlar negatif boyanır.

- **MPO/SBB negatifliği AML için kötü prognostik bir durumdur.**

Sudan Black B (SBB) boyası

- Çoğu AML olgusunda pozitifdir.
- Fosfolipid ve lipoproteinleri (yağları) boyar.
- Aylar boyunca boya stabil kalabilir.
- Miyeloid seri için daha az spesifik bir boyadır.
- Eritroid, megakaryosit ve lenfoid prekürsörler negatifdir.
- Auer rodlar SBB pozitifdir.

Periodik Asit Şif (PAS) boyası

- Lenfoid ve eritroid işareti olarak kullanılır.
- ALL olgularında blok tarzında pozitif boyanma paterni görülür.
- Bazı AML olgularında ise difüz stoplazmik PAS reaksiyonu izlenebilir.

- Karbohidratları boyar.
- Eritroblastlar stoplazmik blok boyanma gösterir.
- Geç eritroid öncül hücreler diffüz sitoplazmik boyanma şekli gösterir.

- **ALL olgularında lenfoblastlarda PAS ile kaba blok tarzında pozitif boyanma paterni görülür. Bazı AML olgularında ise difüz stoplazmik PAS reaksiyonu izlenebilir.**

Tablo 6. Akut lösemide sitokimyasal özellikler

	MPO	SBB	PAS	Asit fosfataz	Kloroasetat esteraz	Alfa naftil asetat esteraz	Alfa naftil bütirat esteraz
Miyeloblast	+	+	-	±	+	±floridle inhibe olmaz	-
Monoblast	±	±	-/granüler +	+	±	+ floridle inhibe olur	+
Eritroblast	-	-	+++	-	-	-	-
Megakaryoblast	-	-	/granüler +	Bölgesel +	-	Bölgesel +	-
Lenfoblast	-	-	+	T-ALL+	-	±	-

MPO, Miyeloperoksidaz; SBB, Sudan Black B; PAS, Periyodik Asit Şif

İmmünofenotipleme

AML'nin doğru sınıflandırılması, morfoloji, immünofenotipleme (immünohistokimya ve akım sitometri) ve moleküler genetik analizi içeren multidisipliner tanısal çalışmaları gerektirir.

Akım sitometri özellikle ALL'den ayırt etmede, AML alt grubunu saptamada ve tedaviye yanıt izleminde ölçülebilir kalıntı hastalığı (MRD) (eski adı minimal kalıntı hastalığı) saptamada kullanılır.

Akım sitometri, blast hücreleri üzerinde mevcut olan antijenleri tanımlar. Löseminin lenfoid veya miyeloid olup olmadığını belirler. Özellikle sitokimyasal belirteçleri negatif ya da şüpheli olduğunda önemlidir. Örneğin AML-M0 tanısı akım sitometri ile konur. Mieloid ve lenfoid antijen her ikisi de aynı blast hücrelerinde ise bifenotipik lösemi teşhisi konur. Lösemi alt tipini tanımlamak mümkündür. Örneğin AML M7 blastlarında CD 61 gibi belirli bir yüzey işaretleyici vardır. Bazı antijenler prognostik öneme sahiptir. Bu yüzden akım sitometri prognoz hakkında da bilgi verir.

Tablo 7. Akut lösemide immünofenotipik özellikler

Prekürsor belirteçler	CD34, CD117, HLA-DR
Mieloid belirteçler	Sitoplazmik MPO, CD33, CD13
Mieloid maturasyon belirteçleri	CD11b, CD15, CD64, CD65
Monositik belirteçler	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Megakaryositik belirteçler	CD41 (glikoprotein IIb/IIIa), CD61 (glikoprotein IIIa), CD36
Eritroid belirteçler	CD235a (glikoforin A), CD71, CD36
Miks fenotipik akut lösemi (MFAL) tanısı	
Mieloid seri	MPO (flow sitometri, immunohistokimya veya sitokimya) veya Monositik diferensiasyon (en az 2 tanesi: NSE sitokimya, CD11c, CD14, CD64, lisozim) veya En az 2 miyeloid markır; örneğin CD177, CD33, CD13
T-seri	Güçlü sitoplazmik CD3 (CD3ε zincire karşı antikorlar ile) veya yüzey CD3
B-seri	Güçlü CD19 ile şunların en az birinin güçlü ifadesi: sitoplazmik CD79a, cCD22 veya CD10 veya zayıf CD19 ile birlikte şunların en az ikisinin güçlü ifadesi: CD79a, cCD22 veya CD10
Ana MRD belirteçleri	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR Eğer monositik ise: CD64, CD11b, CD4 (ek olarak)

MRD, ölçülebilir kalıntı hastalık

İmmünofenotiplemeye göre miyeloid diyebilmek için yüzey antijenlerinden CD13 ve CD33 pozitifliğinin %20'den fazla olması gerekir.

AML miyeloblastları CD13 (+), CD33 (+) ve CD133 (+); eritroblastlar CD71 (+), glikoforin-A (+); monoblastlar CD14 (+), CD64 (+); megakaryoblastlar CD41 (+), CD42 (+) ve CD61 (+)'dir.

- Eritroblastlar CD71 (+), Glikoforin-A (+);
- Monoblastlar CD14 (+), CD64 (+);
- Megakaryoblastlar CD41 (+), CD42 (+) ve CD61 (+)'dir.

Tablo 8. AML'de antijen ekspresyonu

Antijen	Tam anında ekspresyon (%)	Nüks anında ekspresyon (%)
CD2	11	22
CD3	2	0
CD4dim	72	78
CD7	22	30
CD8	1	5
CD11b	41	37
CD13	98	97
CD14	12	8
CD15	82	78
CD16	2	3
CD19	5	8
CD32	76	74
CD33	75	78
CD34	64	74
CD38	96	94
CD56	17	21
CD64	50	45
HLA-DR	76	74

Farklılaşma Kökeni Anlaşılamayan (ambiguous) Lösemiler

Miks Fenotipik Akut Lösemi

Bazı blastların morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özellikleri miyeloid ya da lenfoid olarak sınıflanabilmeleri için yeterli değildir (akut differansiye olmamış lösemi) ya da morfolojik ve/veya immünofenotipik özellikler birden fazla seriye (miyeloid-lenfoid / T-B lenfoid) ait özellikler taşımaktadır (Akut bifenotipik lösemi).

Tablo 9. Bifenotipik lösemi tanısı için EGIL* skorlaması

Skor	B-lenfoid	T-lenfoid	Miyeloid
2	CD79a	CD3	MPO (antilizozim)
	Sitoplazmik CD22	Anti-TCRa/b	
	Sitoplazmik IgM	Anti-TCRg/d	
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
	CD20	CD8	CD65
		CD10	
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD69
			CD117

*EGIL, Avrupa immünofenotipleme grubu

- EGIL'e göre bifenotipik akut lösemi için myeloid diziden >1 ve lenfoid dizinden de >2'nin üzerinde skor olması gerekir.
- Catovsky-Matutes skorlama sistemine ve DSÖ'ye göre bifenotipik akut lösemi tanısı için miyeloid ve lenfoid her iki dizinden de 2'nin üzerinde skor olması gerekir. DSÖ'ye göre CD117 antijenine bir puan verilmektedir.
- Anti-MPO antikoru veya sitokimyasal olarak MPO gösterilmelidir.

AML'yi tanımlayan blast eşiklerinde yapılan değişiklikler

t(9;22)(q34.1;q11.2) / BCR::ABL1 AML hariç AML'nin spesifik alt tiplerini tanımlayan tüm tekrarlayan genetik anormalliklerinde kemik iliği veya periferik kanda $\geq 10\%$ blast varsa AML tanısı konur. 10% blast eşiği, PML::RARA, CBFB::MYH11 ve RUNX1::RUNX1T1 gibi

daha önce AML'yi tanımlayan anormalliklerde yer bulur. Akselere faz KML ile olası örtüşmeyi önlemek için, BCR::ABL1 pozitif AML hala $\geq 20\%$ blast gerektirir.

- **t(9;22)(q34.1;q11.2) / BCR::ABL1 AML hariç AML'nin spesifik alt tiplerini tanımlayan tüm tekrarlayan genetik anormalliklerinde kemik iliği veya periferik kanda $\geq 10\%$ blast varsa AML tanısı konur.**

GENETİK

AML'nin değerlendirilmesinde konvansiyonel sitogenetik analiz zorunludur. Konvansiyonel sitogenetik başarısız olursa floresan in situ hibridizasyon (FISH) bir alternatiftir. FISH; RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, KMT2A (MLL) ve MECOM (EVI1) gen füzyonları veya MDS ile ilişkili kromozom anormallikleri; örneğin kromozom 5q, 7q veya 17p materyalinin kaybı gibi spesifik anormallikleri tespit etmek için bir alternatif olarak kullanılabilir. AML hastalarında karyotip; remisyon oranlarını, nüks risklerini ve OS sonuçlarını tahmin etmek için önemli bir prognostik faktörü temsil eder.

- **Konvansiyonel sitogenetik başarısız olursa FISH bir alternatiftir.**
- **FISH; RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, KMT2A (MLL) ve MECOM (EVI1) gen füzyonları veya MDS ile ilişkili kromozom anormalliklerini tespit etmek için alternatif olarak kullanılabilir.**

Moleküler genetik testler, hastalık ve risk kategorilerini tanımlayan veya hedeflenen tedavi modaliteleri için gerekli olan tüm genetik anormallikleri taramalıdır. Germline yatkınlığı olan AML'den şüphe edildiğinde, bilinen yatkınlık alelleri içeren özel bir gen paneli kullanılmalıdır.

Tümöre yönelik panellerden elde edilen verilerin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Hematopoietik dokular yanlış negatif sonuçlara yol açan somatik reversiyona (eski haline dönüş) uğrayabilir.

FLT3 mutasyon taraması, ITD ve TKD mutasyonlarının analizini içermelidir. Uzun FLT3-ITD'ler yeni nesil dizileme (NGS) ile gözden kaçabilir. Bu nedenle kapiler elektroforezin kullanılmaya devam edilmesi önerilmektedir.

- FLT-3 ITD mutasyonu NGS ile gözden kaçabilir, kapiller elektroforez kullanılmalıdır.

Rapor, mutasyon tipini belirtmelidir: ister monoalelik ister bialelik mutasyonlar olarak meydana gelsinler, CEBPA'nın yalnızca temel lösin ZIP (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 10. AML hastalarında çalışılması gereken genetik tetkikler

Genetik analizler	Sonuçlar tercihen aşağıdaki günler içinde alınmalıdır:
Sitogenetik	• 5-7 gün
Tanı koymak ve eyleme geçirilebilir tedavi hedeflerini belirlemek için gerekli olan gen mutasyonlarının taranması	
•FLT3, IDH1, IDH2 •NPM1 •CEBPA, #DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2	•3-5 gün •3-5 gün •İlk siklus
Gen yeniden düzenlemeleri için tarama	
• PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A yeniden düzenlemeleri, BCR::ABL1, diğer füzyon genleri	•3-5 gün
Tanı anında test edilmesi önerilen ek genler	
•ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1	

Gen yeniden düzenlemeleri için tarama

Uygun tedavi planlaması için hızlı bilgi gerekiyor ise kromozom morfolojisi kalitesiz ise ve tipik morfoloji var ancak şüpheli sitogenetik anormallik yok ise gen yeniden düzenlemeleri için tarama yapılmalıdır.

Tanı anında tetkik edilmesi önerilen ek genler

ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRA, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1. Bu genlerden elde edilen sonuçlar, tanı konması veya uygulanabilir tedavi hedeflerin tanımlanması için gerekli değildir. Yeni nesil dizilemeye dayalı teknikler hastalığın takibi için kullanılabilirler.

En yaygın anormallikler için tam karyotipleme ve FISH sitogenetik analizi için tanı sırasında yeterli kemik iliği veya periferik kan örneği alınmalıdır. Normal bir karyotipi tanımlamak için en az 20 kemik iliği metafazı gerekir.

Yeni tanı AML hastalarının yaklaşık %50'si sitogenetik anormallikler gösterecektir. Yaygın sitogenetik anormallikler için yapılan FISH çalışmaları, olumlu ya da olumsuz risk gruplarını belirlemek için hızlı taramaya izin verse de riske katkıda bulunan genetik faktörlerin tam bir resmini sağlamak için ek testlere ihtiyaç vardır.

- **Normal bir karyotipi tanımlamak için en az 20 kemik iliği metafazı gerekir.**

AML'de otozomal kromozom monozomilerinin varlığı, son derece kötü prognoz ile ilişkili önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmalardan elde edilen veriler, olumsuz sitogenetik prognostik faktörlerin bir alt kümesi olarak monozomal karyotipleri (≥ 2 otozomal monozomi veya ek bir yapısal anormalliğe sahip tek bir monozomi olarak tanımlanır) tanımlamıştır. Kompleks karyotip (≥ 3 klonal sitogenetik anormallikler) ve monozomi 5 veya monozomi 7, yüksek riskli/olumsuz sitogenetik olarak kategorize edilse de bir monozomal karyotipin varlığının, yüksek riskli grup içinde daha fazla olumsuz prognostik etki sağladığı gösterilmiştir.

- **Monozomal karyotip; ≥ 2 otozomal monozomi veya ek bir yapısal anormalliğe sahip tek bir monozomi olarak tanımlanır.**

- **Kompleks karyotip ≥ 3 klonal sitogenetik anormalidir.**

Temel sitogenetik analize ek olarak, yeni moleküler belirteçler, özellikle normal karyotipi olan hastalarda prognostik grupların netleştirilmesine yardımcı olabilir. Bu belirteçler

arasında NPM1, FLT3, CEBPA, izositrat dehidrojenaz 1 ve 2 (IDH1/2), DNMT3A ve KIT, TP53, RUNX1 ve ASXL1 gen mutasyonları bulunur.

11q23 (MLL) (11q-)

Sıklıkla monoblastik morfoloji ile ilişkilidir. %60-70'i AML-M5 ve %10-15'i AML-M4 oluşturur. Topoizomeraz-II inhibitörleri ile ilişkili AML'de 11q23 kromozomu sık görülür. 1-3 yıl içinde akut lösemi gelişir. Kötü prognostik özelliştir.

t(9;11): akut monositik lösemilerde sıktır. Kötü prognostik özelliştir.

- **Topoizomeraz-II inhibitörleri ile ilişkili AML'de 11q23 kromozomu sık görülür.**
- **11q23 sıklıkla monoblastik morfoloji ile ilişkilidir.**

Kromozom 5 ve 7 (del 5q, del 7q)

Sıklıkla alkilleyici ajanlarla ilişkili AML veya de novo yaşlı AML olgularında görülür. Dirençli hastalık ile ilişkilidir. Konvansiyonel tedavi ile remisyon elde edilme olasılığı ve uzun süreli OS oranı düşüktür. Kötü prognozla birlikteidir.

- **Kromozom 5 ve 7 (del 5q, del 7q) sıklıkla alkilleyici ajanlarla ilişkili AML veya de novo yaşlı AML olgularında görülür.**

t(8;21) (AML1/ETO)

AML-M2 olgularının %20-25'inde görülür. İyi prognostik özelliştir.

- **t(8;21) ile ilişkili AML karakteristik olarak PAX5 ve CD19'u eksprese eder ve CD19'a yönelik tedaviye yanıt verdiği rapor edilmiştir.**

Inv 16 (CBF-B/MYH11)

Eozinofil artışı ile giden AML-M4 olgularında görülür. İyi prognozla birlikteidir.

t(15;17) (PML-RAR- α)

AML'de sitogenetik anomalilerden en önemlisi PML-RAR- α füzyonuna yol açan t(15;17)'dir. İyi prognostik özellik gösterir. Hemen sadece APL'de görülür. 17. kromozom

üzerindeki retinoik asit reseptör α (RAR α) geninin yeniden düzenlenmesi (rearanjmanı) ve 15. kromozom üzerindeki promiyelositer lösemi (PML) geni ile füzyonu sonucu oluşur. APL olgularının hemen hemen %100'ünde t(15;17) (+)'dir (APL ile ilişkili diğer mutasyonlar APL bölümünde daha ayrıntılı anlatılmıştır.)

TANI

AML tanısı için periferik kan, kemik iliği, lenf nodu ve/veya diğer tutulu dokularda karakteristik morfoloji ve immünofenotip gösteren miyeloblastların gösterilmesi gerekir. DSÖ, AML tanısı için blast oranının kemik iliği çekirdekli hücrelerin %20'sinden daha fazla olması şartını getirmiştir. Bununla birlikte akut monositik lösemi, APL, akut eritroid lösemi tanı anında genellikle %20'den daha az blast hücrelerine sahiptir ve hücrelerin t(8; 21) veya diğer CBF inversiyonları veya translokasyonları gibi tekrarlayan genetik anormalliklerin varlığında kemik iliğinde %20'den daha az blast varlığında dahi tanı yine AML'dir.

AML tanısı aşağıdakilerden her ikisini de gerektirir:

- 1) Kemik iliği infiltrasyonunun kanıtlanması
 - Blast formları, kemik iliği aspiratındaki toplam hücrelerin en az %20'sini oluşturmalıdır (500 hücreli sayımdan). Kemik iliğinde blast yüzdesi belirlenebilsin veya belirlenemesin, periferik kanda %20 veya daha fazla blast bulunması da AML için tanısaldır.
 - Bunun istisnaları, t(15;17) (q24.1;q21.2) / PML::RARA, t(8;21) (q22;q22.1)/ RUNX1::RUNX1T1, inv(16) (p13.1q22), t(16;16) (p13.1;q22) / CBFB::MYH11, t(9;11) (p21.3;q23.3) / MLLT3::KMT2A, t(6;9) (p22.3;q34.1) / DEK::NUP214, inv(3) (q21.3q26.2), t(3;3) (q21.3;q26.2) / GATA2, MECOM(EVI1), NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML, in-frame bZIP CEBPA mutasyonlu AML gibi belirli rekürren genetik anormallikleri olan lösemiler ve blast sayısına bakılmaksızın AML olarak kabul edilen miyeloid sarkomu içerir.
- 2) Lösemik hücreler, Auer çubuklarının varlığı, MPO için sitokimyasal pozitiflik veya immünofenotipleme ile tanınan yeterli miyeloid/monositik belirteçlerin varlığı ile gösterildiği gibi miyeloid kökenli olmalıdır.

Lökosit sayısına göre akut lösemiler üçe ayrılır:

- Lösemik form
 - Lökosit sayısı yüksektir. Periferik yaymada blastlar vardır.
- Sublösemik form
 - Lökosit sayısı normaldir. Periferik yaymada blastlar vardır.

- Alösemik form
 - Lökosit sayısı normalin altındadır. Periferik yaymada lenfositoz vardır ve blastik hücreler görülmez. Kemik iliği blastlarla infiltredir.

TANIDA YAPILACAK İNCELEMELER

AML tanısını koymak için gerekli tüm testler, risk sınıflandırması ve tanıda yapılması gereken ELN 2022 önerileri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Anamnez ve fizik muayene

- Irk veya etnik köken, toksik maddelere önceden maruz kalma, önceki malignite, önceki malignite tedavisi ve sigara hakkında bilgileri içermelidir.
- **Ayrıntılı aile öyküsü:**
 - Germline yatkınlığı olan potansiyel miyeloid neoplazmları tanımlamak için eksiksiz bir aile öyküsü gerekir.
- **Kanama atakları öyküsü:**
 - Germline yatkınlığı ve önceden var olan trombosit bozuklukları ve miyeloid neoplazm vakaları hakkında bilgi verebilir.

Fizik muayene

Cilt (kanama bulguları, lökemia cutis, Sweet sendromu), dişeti hiperplazisi, lenfadenopati, testis büyümesi, enfeksiyon belirtileri (pulmoner, perianal, ağız/diş) açısından dikkat edilmeli, organomegali, lenfadenomegali, sternum hassasiyetine bakılmalı ve SSS tutulum bulguları açısından nörolojik muayene yapılmalıdır.

Tam kan sayımı ve periferik yayma

- Periferik kan yaymasında 200 çekirdekli hücre sayılmalıdır.

Biyokimya paneli

- Serum glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, bilirubin, üre, total protein, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, CPK.
- Tümör lizis sendromuna özel dikkat gösterilmelidir.

Pıhtılaşma testleri

- PT, uluslararası normalleşme oranı (INR), aPTT

Viral seroloji

- HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV

Kemik iliği aspirasyonu

- AML tanısı koymak ve sınıflandırmak için morfoloji, akım sitometri, karyotip ve moleküler analiz yapılmalıdır.

- Kemik iliği yaymalarında 500 çekirdekli hücre sayılmalıdır. Miyeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar blast sayısına dahildir.
- Kemik iliği aspirasyonundan sitokimya (PAS; MPO; SBB) akım sitometrik inceleme yapılamayan veya tanı güçlüğü olan olgularda destekleyici olarak yapılabilir.
- İmmunfenotipleme
- Karyotip analizi, FISH, PCR analizi

Kemik iliği biyopsisi

- Kemik iliği aspirasyonu dry tap olan hastalarda (punkcio sicca); kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Genetik

İmmünfenotipleme

Allojenik HHT için uygunluk değerlendirmesi

- Allojenik HHT için uygun hastalarda HLA tiplemesi ve CMV testi yapılmalıdır.
- Allojenik HHT'nin endike olması muhtemel olan hastalarda, tanı anında kardeş veya akraba dışı gönüllü donör aramaya başlamak da önemlidir.

Göğüs röntgeni, Toraks BT (endikasyon üzerine)

Lomber ponksiyon

- SSS tutulumundan şüphelenilen klinik semptomları olan hastalarda gereklidir.
- Tanı anındaki WBC sayısı 40.000/ μ L olan, AML M4 ya da M5 fenotipinde olan, yüksek riskli APL olan ya da ekstramedüller tutulumu olan hastalarda SSS tutulumuna ait bulgular olmasa dahi çevre kanda blast klerensi sağlandıktan sonra lomber ponksiyon yapılmalı ve intratekal tedavi uygulanmalıdır.
- Periferik kanda blast oranı yüksek olan olgularda geciktirilmelidir.
- Hasta intrakraniyal kanama, leptomeningeal hastalık ve kitle lezyonu açısından görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

- **Tanı anındaki WBC sayısı 40.000/ μ L olan, AML M4 ya da M5 fenotipinde olan, yüksek riskli APL olan ya da ekstramedüller tutulumu olan hastalarda SSS tutulumuna ait bulgular olmasa dahi çevre kanda blast klerensi sağlandıktan sonra lomber ponksiyon yapılmalı ve intratekal tedavi uygulanmalıdır.**
- **Periferik kanda blast oranı yüksek olan olgularda geciktirilmelidir.**

Geriatrik değerlendirme

- Objektif olarak ölçülen fiziksel ve bilişsel işlev testleri yararlıdır.

Kardiyak inceleme

- Antrasiklin alacak hastalarda ekokardiyografi
- 12 derivasyonlu elektrokardiyogram

Gebelik testi

- Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda mutlaka β -HCG bakılmalıdır.

Oosit ve sperm kriyoprezervasyonu

- Hastanın isteği doğrultusunda kriyoprezervasyon yapılmalıdır.

Santral venöz kateter için değerlendirme

- Çoğu hasta santral venöz erişim kateterine ihtiyaç duyacaktır.

Tablo 11. AML hastaları için tanı sırasındaki testler ve prosedürler

Testler ve prosedürler	
• Tam kan sayımı ve periferik yayma • Kemik iliği aspirasyonu • Kemik iliği biyopsisi • Akım sitometrisi ile immünofenotipleme	Ek testler ve prosedürler • Fizik muayene • Performans değerlendirmesi (ECOG/WHO) • Geriatrik değerlendirme • Biyokimya, koagülasyon testleri • Hepatit A, B, C; HIV-1 testi; CMV, EBV, HSV, VZV • Serum gebelik testi (çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda) • Allojenik HHT için uygunluk değerlendirmesi (HLA-tipleme dahil) • Akciğer grafisi • EKG, EKO • MUGA (endikasyon varsa) • Toraks BT (endikasyon varsa) • Lomber ponksiyon (endikasyon varsa) • Oosit ve sperm kriyoprezervasyonu hakkında bilgi • Biyobankacılık
Genetik analizler Sitogenetik Tanı koymak ve tedavi hedeflerini belirlemek için gerekli olan gen mutasyonlarının taranması • FLT3, IDH1, IDH2 • NPM1 • CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 Gen yeniden düzenlemeleri için tarama • PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A yeniden düzenlemeler, BCR::ABL1, diğer füzyon genleri (varsa)	
Tanı anında test edilmesi önerilen ek genler • ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KİT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1	
• Anamnez, Ayrıntılı aile öyküsü • Hasta kanama öyküsü • Komorbiditelerin analizi	

CMV, sitomegalovirüs; EBV, Epstein-Barr virüsü; ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; HSV, herpes simpleks virüsü; MUGA, Radyonüklid ventrikülografi; VZV, varicella-zoster virüsü.

AYIRICI TANI

ALL, aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik durumları, KML, miyelofibrozis ve MDS'den ayırt edilmelidir.

Tablo 12. İmmünohistokimyasal olarak AML ayırıcı tanısı

	ALL	AML
MPO	-	+
SBB	-	+
NSE	-	+(M4,M5'te pozitif)
PAS	+	- (M6'da pozitif)
Asit fosfataz	T-ALL +	-
TdT	+	-
HLA-DR	+	+(APL'de negatif)
CD34	+/-	+(APL'de negatif)

MPO, miyeloperoksidaz; NSE, non spesifik esteraz; SBB, Sudan siyahı boyası; PAS, periyodik asit şif; Tdt, terminal deoksiniukleotidil transferaz

Tablo 13. İmmünofenotipik olarak AML ayırıcı tanısı

	ALL	AML
B Hücre tanımlayıcıları • CD10 • CD19 • CD20 • CD22	+ + (B-ALL) + (B-ALL) + (B-ALL) + (B-ALL)	-
T Hücre tanımlayıcıları • CD2 • CD3 • CD5 • CD7	+ + (T-ALL) + (T-ALL) + (T-ALL) + (T-ALL)	-
Miyeloid/monositik tanımlayıcılar • CD11 • CD13 • CD14 • CD33	-	+ + + + (AML-M4, M5) +

Megakaryoblastik tanımlayıcılar • CD41 • CD42 • CD61	-	+ + (AML-M7) + (AML-M7) + (AML-M7)
Eritroid tanımlayıcılar • Glikoforin A	-	+ + (AML-M6)

Primer (de novo) AML - Sekonder AML ayırımı

○ De novo (primer) AML

Daha önce hematolojik hastalığı olmayan, daha genç, tedaviye yanıt ve sağkalımları daha iyi olan hastalardır ve karakteristik kromozomal translokasyonlar görülür.

○ Sekonder AML

Daha önceden MDS veya miyeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalık öyküsü vardır. Herhangi bir malignite nedeniyle kemoterapi alma öyküsü vardır ve sıklıkla ileri yaşadıkları. Tedaviye yanıt ve sağkalımları daha kötüdür. Sitogenetik incelemede çok sayıda kromozomal bozukluk izlenir. Alkilleyici ajanlardan sonra 5. ve 7. kromozom, topoizomerez-2 inhibitörleri sonrası 11q23 anomalileri sık izlenir.

Akut promyelositik lösemi (APL) ayırımı

AML tanısı konulan hastada en önemli nokta APL mi? APL dışı AML mi? ayırımının mutlaka yapılmasıdır. Çünkü tedavi stratejileri farklıdır. APL ise ATRA (alltrans retinoik asit) veya arsenik trioksit (ATO) tabanlı tedavi protoklü kullanılır. Prognoz ve tedaviye yanıt diğer tiplerden daha iyidir. Diğer tüm tiplerde ise tedavi ayıdır.

- APL en iyi prognoza sahip alt gruptur.

GERMLİNE YATKINLIK

Tablo 14. Germline yatkınlık alelleri için araştırılması gereken klinik özellikler

Germline yatkınlık alelleri için araştırılması gereken klinik özellikler	
1'i hematopoietik malignite olan ≥ 2 kişisel kanser öyküsü (sıra önemli değil)	
Kişisel hematopoietik malignite öyküsü + - İki kuşak içinde başka bir hematopoietik maligniteye sahip başka bir akraba veya - İki kuşak içinde 50 yaşında veya daha genç teşhis edilmiş solid bir tümörü olan başka bir akraba veya - İki kuşak içinde diğer hematopoietik anormallikleri olan başka bir akraba	
Özellikle remisyon sırasında bu varyant mevcutsa, bir germline aleli olabilecek tümör profillemesinde zararlı bir gen varyantının varlığı	
Ortalamadan daha erken bir yaşta hematopoietik malignite tanı yaşı (örn, MDS tanı ≤ 40 yaş)	
Bir varyantın germline durumu şu şekilde onaylanır:	
Sıklıkla somatik mutasyona uğraması muhtemel olmayan bir doku kaynağından (örneğin, kültürlenmiş deri fibroblastları veya kıl folikülleri) elde edilen DNA'daki varlığı ve germline ile tutarlı bir değişken alel frekansı (genellikle %30-60 arasında kabul edilir) veya	
En az iki akrabada germline ile tutarlı bir değişken alel frekansı bulunması	

Tablo 16. Germline yatkınlığı ve önceden var olan trombosit bozuklukları olan miyeloid neoplazmalar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Germline yatkınlığı ve önceden var olan trombosit bozuklukları olan miyeloid neoplazmalar†					
<i>RUNX1</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık†	<i>RUNX1</i> †	OD	Geniş aralığı	Miyeloid maligniteler >T-ALL >B-hücre maligniteleri	Yaşam boyu trombositopeni ve kalitatif trombosit defektleri
<i>ANKRD26</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>ANKRD26</i>	OD	Erişkin > Çocuk	Henüz tarif edilmedi	Yaşam boyu trombositopeni, çeşitli trombosit fonksiyon anormallikleri, Sendromik özellik yok
<i>ETV6</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>ETV6</i>	OD	Geniş aralığı	ALL > miyeloid maligniteler	Yaşam boyu trombositopeni

OD, otozomal dominant; ALL, akut lenfoblastik lösemi

Tablo 15. Önceden trombosit bozukluğu veya organ disfonksiyonu olmayan germline yatkınlığı olan miyeloid neoplazmalar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Önceden trombosit bozukluğu veya organ disfonksiyonu olmayan germline yatkınlığı olan miyeloid neoplazmalar					
CEBPA P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	CEBPA*	OD	Geniş aralık	Henüz tarif edilmedi	2. alel mutasyonları yaygındır, tipik olarak 3' uçta Allo-HHT olmadan, bireyler ek malignitelere karşı hassastır.
DDX41 P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	DDX41	OD	Erişkin > çocuk	Büyük ihtimal	Erkek mutasyon taşıyıcıları, kadın mutasyon taşıyıcılarından daha sık miyeloid maligniteler geliştiriyor gibi görünmektedir. Genel popülasyona benzer miyeloid malignite başlangıç yaşı. R525H hotspot, somatik bir mutasyon olarak miyeloid malignitelerde yaygın olarak ortaya çıkar.
Li-Fraumeni sendromu	TP53	OD	Geniş yaş aralığı	Evet	Birkaç tümör tipine yatkınlık.

OD, otozomal dominant; HHT, hematopoietik hücre transplantasyonu

Tablo 17. Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar					
GATA2 P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	GATA2	OD	Ergenler ve genç yetişkinler	Evet	Bağıışıklık yetmezlikleri, lenf ödem ve diğer birçok fenotip ile ilişkili
Şiddetli konjenital nötropeni	ELANE, G6PC3GFII, HAX1, JAGN, TCRG1, VPS45A	OD, OR	Ergenler ve genç yetişkinler	Henüz tarif edilmedi	Büyüme faktörü desteği olmayan ciddi fırsatçı enfeksiyonlar
Shwachman-Diamond sendromu	SBDS(>90%), DNAJC21, EFL1, SRP54	OR	Çocuk > Erişkin	Henüz tarif edilmedi	Erken çocukluk döneminde ekzokrin pankreas disfonksiyonu, değişken sitopeniler, iskelet displazisi,

					hepatomegali ve transaminüt, nonsendromik AA veya MDS/AML olarak ortaya çıkabilir.
Fanconi anemi	<i>FANCA-W</i>	OR	Çocuk>Erişkin	Evet	Konjenital malformasyonlar, fasyal dismorfizm, kemik iliği yetmezliği, yassı hücreli karsinom ve karaciğer tümörleri, genotoksik ajanlara duyarlılık.

AA, aplastik anemi; MDS, miyelodisplastik neoplazi; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 18. Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar					
Telomer biyolojisi bozuklukları/kısa telomer sendromları	<i>ACD, CTC1, DKC1, MDM4, RTEL1, TERC, TERT, TINF, ACD, NHP2, NOP10, NPM1, PARN, WRAP53, RPA1, Apollo</i>	OD, OR ve X-linked	Geniş yaş aralığı	Evet	Mukokutanöz triad: Tırnak/saç anormallikleri, deri döküntüsü ve lökoplaki, Kİ yetmezliği, pulmoner fibroz, siroz, vasküler anomaliler, yassı hücreli karsinom, Sendromik olmayan AA veya monozomi 7 MDS olarak ortaya çıkabilir.
CBL sendromu	<i>CBL</i>	OD	Erken Çocukluk	Henüz tarif edilmedi	JMML/Noonan sendromu benzeri: fasyal dismorfizm, kalp hastalığı, kas-iskelet sistemi anomalileri, bilişsel eksiklikler, vaskülopati; değişken sendrom ifadesi.
Noonan sendromu	<i>PTPN11, NRAS, KRAS</i>	OD	Erken Çocukluk	ALL, AML, çeşitli hematolojik olmayan kanserler	Yüz dismorfizmi, kardiyopati, şilotoraks, higroma ve daha sonra hayatta boy kısalığı.

AA, aplastik anemi; MDS, miyelodisplastik neoplazi; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 19. Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Germline yatkınlığı ve potansiyel organ disfonksiyonu olan miyeloid neoplazmalar					
Nörofibromatosis tip I	<i>NF1</i>	OD	Çocuk>Erişkin	Evet	Café au lait, nörofibromlar Noonan sendromu benzeri bozukluk.
<i>SAMD9</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>SAMD9</i>	OD	Çocuk>Erişkin	Henüz tarif edilmedi	MIRAGE sendromu: Enfeksiyonlu MDS, Böbrek anormallikleri, Adrenal Yetmezlik, Genitoüriner anomaliler, Enteropati Sendromik olmayan monozomi 7 MDS veya kemik iliği yetmezliği olarak ortaya çıkabilir.
<i>SAMD9L</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>SAMD9L</i>	OD	Çocuk>Erişkin	Henüz tarif edilmedi	Ataksi-pansitopeni sendromu Sendromik olmayan monozomi 7 MDS veya kemik iliği yetmezliği olarak ortaya çıkabilir.
Bloom sendromu	<i>BLM</i>	OR	Çocuk>Erişkin	Evet	Doğum öncesi büyüme geriliği, hafif immün yetmezlik, yüzde lupus benzeri cilt lezyonları ile aşırı ışığa duyarlılık, tip 2 DM, hipogonadizm

MDS, miyelodisplastik neoplazi; OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 20. Miyeloid neoplazmalar da dahil olmak üzere çoklu kanser türlerine neden olan germline yatkınlık genleri

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Miyeloid neoplazmalar da dahil olmak üzere çoklu kanser türlerine neden olan germline yatkınlık genleri					
<i>CHEK2</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>CHEK2</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Evet	Klonal hematopoez ve çeşitli tümör tiplerine yatkınlık
<i>MPL</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>MPL</i>	OR, OD	Erişkin>Çocuk	Ayrıca lenfoid maligniteler ile ilişkili	Trombositopeni: OR (homozigot ve bileşik heterozigot); trombositoz: OD
<i>RECQL4</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>RECQL4</i>	OR	Erişkin>Çocuk	Evet	Atrofik cilt ve pigment değişiklikleri Alopesi, osteopeni, katarakt

Hereditör meme ve over kanseri	<i>BRCA1</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Evet	Birkaç tümör tipine yatkınlık
Hereditör meme ve over kanseri	<i>BRCA2</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Evet	Birkaç tümör tipine yatkınlık

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 21. Miyeloid neoplazmalar da dahil olmak üzere çoklu kanser türlerine neden olan germline yatkınlık genleri

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Miyeloid neoplazmalar da dahil olmak üzere çoklu kanser türlerine neden olan germline yatkınlık genleri					
Lynch sendromu	<i>MLH1, MSH1, MSH2, PMS2</i>	OD, OR	Erişkin>Çocuk	Evet	Tümörler mikro uydu kararsızlığı gösteriyor
Nijmegen kırılma sendromu	<i>NBN</i>	OR	Çocuk>Erişkin	Evet	5 baz çifti delesyonu kurucu mutasyon >%90 homozigot, doğumda ve yaşla birlikte ilerleyen mikrosefali, dismorfik yüz özellikleri, hafif büyüme geriliği, zihinsel engelli, tekrarlayan sino-pulmoner enfeksiyonlarla birlikte hücrel ve humoral immün yetmezlik, hipergonadotropik hipogonadizmi olan kadınlar
Wiskott-Aldrich sendromu	<i>WAS</i>	X-linked	Erişkin>Çocuk	Evet	Mikrotrombositopeni ve nötropeni ile immün yetmezlik, egzama, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 22. Ortaya çıkan (Emerging) bozukluklar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Ortaya çıkan (Emerging) bozukluklar					
CSF3R varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>CSF3R</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.
ERCC6L2 varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>ERCC6L2</i>	OR	Erişkin>Çocuk	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.
JAK2 varyantları	<i>JAK2</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Henüz edilmedi	Trombositemi ile ilişkili

nedeniyle germline yatkınlık					
<i>MBD4</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>MBD4</i>	OD	Erişkin>Çocuk	Likely	Miyeloid maligniteler yüksek mutasyon oranına sahiptir. DNMT3A'nın somatik mutasyonu yaygındır.

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

Tablo 23. Ortaya çıkan (Emerging) bozukluklar

Sendrom adı	Gen	Kalıtım	Başlangıç yaşı	Diğer kanserlere yatkınlık	Klinik özellikler
Ortaya çıkan (Emerging) bozukluklar					
<i>MECOM/EVII</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>MECOM</i> <i>/EVII</i>	OD	Çocuk>Erişkin	Henüz edilmedi	Radioular sinostoz, klinodaktili, kardiyak ve renal malformasyonlar, yaşlılık öncesi işitme kaybı kemik iliği yetmezliği, B hücresi eksikliği
<i>NPM1</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>NPM1</i>	OD	Çocuk>Erişkin	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.
<i>RBBP6</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	OD	OD	Erişkin>Çocuk	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.
<i>SRP72</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>SRP72</i>	OD	Geniş yaş aralığı	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.
<i>TET2</i> P/LP varyantları nedeniyle germline yatkınlık	<i>TET2</i>	OD, OR	Çocuk>Erişkin	Henüz edilmedi	Tam sendrom açıklaması, ek vakaların yayınlanmasını beklemektedir.

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif

SINIFLANDIRMA

Morfolojik sınıflandırma

Başlangıçta, AML için sınıflandırma sistemi, AML'yi ALL'den ayırmak ve hastalığı miyeloid ve monositik farklılaşma derecesine göre kategorize etmek için sitokimyasal boyalara ve morfolojiye dayanan Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sistemi tarafından tanımlandı.

FAB sınıflaması

Lösemik klonun olgunlaşma ve farklılaşma özelliklerine göre alt gruplara ayrılır. Romanovsky türevi boyalarla ve lüzumu halinde 2 özel boya (mieloperoksidaz ya da SBB ve alfa naftil esteraz) ile boyanmış olan kemik iliği ve periferik yayma örnekleri gereklidir. Morfolojik bir sınıflamadır. AML-M0 ve M7 için elektron mikroskobu ya da akım sitometrik inceleme gereklidir. Periferik yaymanın da incelenmesi şarttır ama sınıflama kemik iliği bulgularına göre yapılır.

Tablo 24. AML FAB sınıflaması

AML FAB sınıflaması
• AML-M0: Matürasyon ve diferansiyasyon göstermeyen
• AML-M1: Matürasyon göstermeyen AML
• AML-M2: Matürasyon gösteren (Diferansiye) AML
• Akut Promiyelositik Lösemi
• AML-M4: Akut Miyelomonositik Lösemi
• AML-M5: Akut Monoblastik Lösemi
• AML-M6: Eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu)
• AML-M7: Akut Megakaryoblastik Lösemi

1. AML-M0: Matürasyon ve diferansiyasyon göstermeyen

AML olgularının %3-5'inden azını oluşturur. Kemik iliği morfolojisinde blast oranı %20 veya üzeridir. Belirgin miyeloid özellik göstermez. Lenfoid benzeri morfolojik özellikler görülebilir. ALL L2 blastları ile çok karışır, ayrımı immünohistokimya ile yapılır.

Artmış nükleer/sitoplazmik oran, belirgin nükleoli, inmatür nükleer kromatin yapı izlenir. Sitoplazmada azurofilik granül veya Auer rod yoktur. Yalnız morfolojik özellikler ile AML-M0 tanısı koymak mümkün değildir. İmmünohistokimyasal boyamada blastlar MPO veya SBB ile boyanmaz (blastların %3'ten azında boyanma var).

İmmünohistokimya tanı için gereklidir. Sitoplazmik CD13 veya sitoplazmik CD33 ve CD34 (+), HLA-DR+ bulunur. Tüm B ve T lenfoid işaretler (-)'dir. Ancak bazen CD7 ve/veya TdT (+) bulunabilir. AML1 geni ile ilgili mutasyonlar, kompleks karyotip anormallikler sıklıdır. Genellikle kötü prognostik özellik gösterir.

- **AML-M0 ile ALL-L2 blastları karışır. Ayırımı akım sitometrik immünofenotipleme ile yapılır.**

- **AML-M0 blastları MPO veya SBB ile boyanmaz.**

2. AML-M1: Matürasyon göstermeyen AML

AML olgularının %15-20'sini oluşturur. Kemik iliği morfolojisinde blast oranı non-eritroid hücrelerin >% 90 veya üzeridir. Promiyelosit, miyelosit ve diğer nötrofilik seri hücreleri <%10 oranındadır. Blastlarda sitoplazmik kırmızı granül yok ya da çok az sayıdadır. Auer rod seyrek olarak görülebilir. Uzun, belirgin auer rodlar t(8;21) olgularının bir özelliğidir. Bazen ALL L2'den ayırımı zordur. İmmunhistokimyasal boyamada blastların %3'ten fazlasında MPO veya SBB ile pozitif boyanma görülür ancak PAS ile boyanma olmaz. İmmünofenotiplendirmede CD13, CD33 ve CD34 (+), CD117(+), HLA-DR+ saptanır. Genetik analizde +8 sık görülür.

- **AML-M1'de blastların %3'ten fazlasında MPO veya SBB ile pozitif boyanma görülür ancak PAS ile boyanma olmaz. Genetik analizde +8 sık görülür.**

3. AML-M2: Matürasyon gösteren (Diferansiye) AML

AML olgularının %30'unu oluşturur. En sık görülen AML FAB alt tipidir. Klinik olarak çoğunlukla gençlerde görülür. Splenomegali (%25), kloroma (%20), anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Kemik iliği morfolojisinde blast oranı %20-89 arasındadır. Blast sayısı olarak M1'den farkı %10'dan daha fazla non-eritroid hücrenin blast sonrası gelişim aşamalarındaki hücrelere matüre olabilmesidir. İmmunhistokimyasal boyamada MPO veya SBB ile kuvvetli boyanma gözlenir iken NSE (-)'dir. İmmünofenotiplendirmede CD13, CD33 ve CD34 (+), CD117+. Sitogenetik analizde t(8;21) (AML1/ETO) en sık M2 ile birlikte bulunur (%15).

- **AML-M2'de MPO veya SBB ile kuvvetli boyanma gözlenir iken NSE (-)'dir.**
- **Sitogenetik analizde t(8;21) (AML1/ETO) en sık M2 ile birlikte bulunur (%15).**

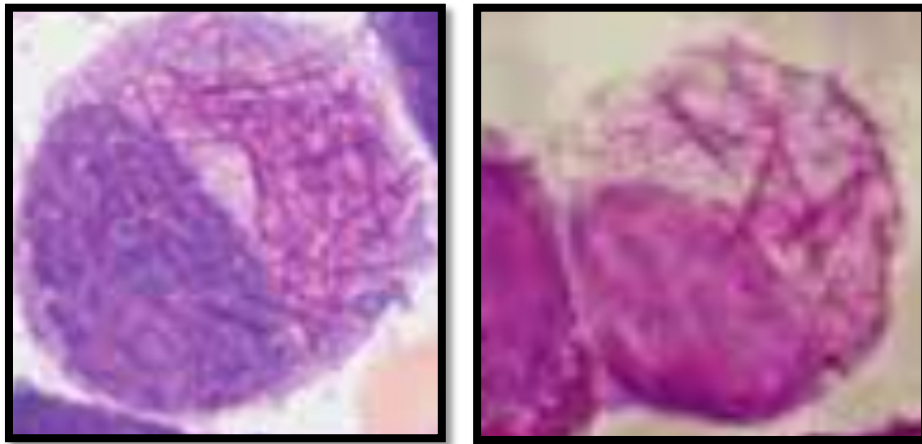
4. Akut Promyelositik Lösemi (APL)(Eski adı AML-M3)

AML olgularının %10-15'ini oluşturur. Genç erişkinlerde daha sıktır. Klinik olarak sitopeniler ön plandadır. En sık saptanan bulgu pansitopenidir. Ancak %10-30 olguda lökositoz saptanabilir. Lökositoz genelde varyant APL ile birlikte dir. Kanama bulguları ön plandadır. Doku faktörü ve tromboplastin salınımı sonucu akut DIC gelişir. Akut DIC açısından aPTT, PT, fibrinojen ve D-dimer takibi yapılmalıdır. En sık ölüm sebebi akut DIC'tir. Ekstramedüller hastalık nadirdir. Organomegali beklenen bir bulgu değildir. MDS sonrası gelişmez ancak daha önce kemoterapi alan hastalarda görülebilir.

- **APL'de doku faktörü ve tromboplastin salınımı sonucu akut DIC gelişir.**

- **APL'de en sık ölüm sebebi akut DIC'tir. MDS sonrası gelişmez. Ekstramedüller hastalık nadirdir.**

Kemik iliği morfolojisinde hipergranüllü promiyelositler %30 üzerindedir. Auer rod/Faggot hücreler görülebilir. Klasik hipergranuler tip %80 olguda lökopenik iken varyant-hipogranuler tip ise lökositoz ile karakterizedir. Granüller prokoagülan maddeler (tromboplastin gibi) içerir. En iyi prognoza sahip gruptur.



Şekil 16. Auer rodlardan zengin faggot hücreleri

İmmunfenotipik özellikleri diğer AML olgularından farklıdır: CD13 (+), CD33 (+), HLA-DR (-). Ayrıca CD34 (-), ve TdT (-). CD9; APL'de (+) iken diğer AML tiplerinde

saptanmaz. CD7, CD11 ve CD14 (-). MDR ve dolayısıyla P-gp ekspresyonu yoktur.

- APL’de CD13 (+), CD33 (+), CD34 (-) ve HLA-DR (-).
- CD9; APL’de (+) iken diğer AML tiplerinde saptanmaz.

APL, promiyelositik lösemi (PML) geninin retinoik asit reseptörü alfa (RARA) geni ile füzyonuna yol açan, genellikle t(15;17) (q22;q12-21) translokasyonundan kaynaklanır. Vakaların yaklaşık %10’unda, sitogenetik analizde t(15;17) bulunmayabilir. Bu tür vakaların çoğunda, moleküler analiz, altta yatan bir PML-RARA füzyon transkriptini ortaya çıkarır. Diğer durumlarda, daha az yaygın olarak, 17q21’in yeniden düzenlemeleri, RARA’nın NPM (nükleofosmin), PLZF (promiyelositik lösemi çinko parmak) ve NuMA (nükleer mitotik aparat) gibi alternatif ortak genlere füzyonu ile sırasıyla t(5;17) (q35;q12-21), t(11;17)(q23;q21) ve t(11;17)(q13;q21) yol açar. Ortaya çıkan RARA füzyon ürünü, homodimerler oluşturabilir ve normal RARA sinyalini bozabilir. bu da sonunda granülositik farklılaşma için gerekli genlerin baskılanmasına yol açar.

- APL’de vakaların yaklaşık %10’unda, sitogenetik analizde t(15;17) bulunmayabilir.
- t(15;17) dışında t(5;17) (q35;q12-21), t(11;17)(q23;q21) ve t(11;17)(q13;q21) de APL ile ilişkilidir.

Tablo 25. APL oluşumunda ilgili füzyon genler

Translokasyon	Füzyon Genler	Sıklık
t(15;17) (q22;q12-21)	PML- RARA	%90
t(5;17) (q35;q12-21)	RARA- NPM	%10
t(11;17)(q23;q21)	RARA- PLZF	
t(11;17)(q13;q21)	RARA- NuMA	

NPM, nükleofosmin; PLZF, promiyelositik lösemi çinko parmak; NuMA, nükleer mitotik aparat

APL’de temel olarak 4 tip tanımlanmıştır: Hipergranüler, Mikrogranüler, Hiperbazofilik ve PLZF (Promiyelositik lösemi zinc finger) / RARA anomalisinin saptandığı tip.

Mikrogranüler APL; tipik olarak yüksek WBC sayısı, minimal sitoplazmik mikrogranüller ve nadir Auer rodlar ile karakterizedir. İrregüler, biloblu veya kıvrımlı nükleus vardır (monosit benzeri katlanmış, kıvrımlı çekirdek şekilleri) gösterir: Bu özellik tanısal açıdan oldukça yararlıdır. MPO/SBB ve spesifik esteraz (+). Monositoid görünümüne rağmen monositik esteraz boyası (-)'dir. APL ile aynı sitogenetik özellikler gösterir ancak bazı vakalarda t(11;17) izlenir. Lökosit sayısı yüksektir.

5. AML-M4: Akut Miyelomonositik Lösemi

AML olgularının %10-15'ini oluşturur. Monosit ve promonosit sayısı %20-80 arasındadır. Monositoz vardır. Kan monosit sayısı >5.000/uL. MPO/SBB ve NSE (esteraz) boyası pozitifdir. İmmünohistokimya ile CD11, CD13, CD15, CD33 ve HLA-DR (+)'dir. Bu immünohistokimya özellikleri ile AML-M2'den ayırımı zordur.

Serum ve idrar lizozim (muramidaz) seviyesi yüksektir. Bu durum AML-M4'ün M2'den ayırımında yardımcı olabilir. Ekstramedüller lösemik yerleşim sıktır. Gingival hipertrofi, cilt tutulumu ve meningeal lösemi görülebilir. SSS tutulumu sıktır. Bu nedenle intratekal profilaksi önerilir. Hepatosplenomegali sık görülür. Lökositoz sıktır.

- **AML-M4'te MPO/SBB ve NSE pozitifdir.**
- **AML-M4'te serum ve idrar lizozim (muramidaz) seviyesi yüksektir.**

- **AML-M4'te ekstramedüller tutulum ve hepatosplenomegali sıktır (cilt, gingiva, meninks, böbrek, vb).**

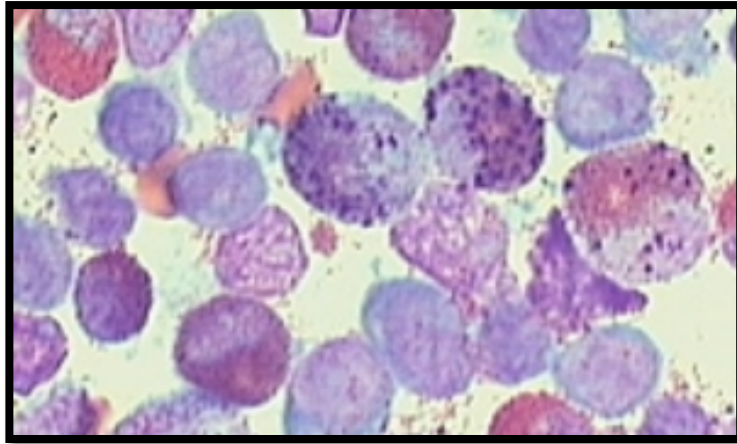
Monoblastlar, orta ila yoğun bazofilik olabilen bol miktarda sitoplazmaya sahip büyük hücrelerdir. Dağınık azurofilik granüller ve vakuoller olabilir. Monoblastlar, dantelli nükleer kromatine ve bir veya daha fazla baskın nükleollere sahiptir. AML-M4'ün bir varyantı eozinofillerde artışa sahiptir ve AML-M4e olarak sınıflandırılır.

AML-M4Eo: Eozinofil artışı ile giden miyelomonositik lösemi

16. kromozom translokasyonu veya inversiyonu ile karakterizedir. CBF lösemilerden biridir. Kemik iliğinde %5-30 arasında eozinofil (morfolojik olarak anormal) tespit edilir. Morfolojik olarak tipik eozinofilik granüller içermez. Genellikle yüksek lökosit sayısı ile

prezente olurlar. Genellikle CD2 eksprese ederler. del/inv 16q karakteristiktir. SSS tutulumu sıktır: Olguların %35'inde SSS nüksü görülür. Bu nedenle intratekal profilaksi önerilir. Tedavi ile remisyona girme olasılığı daha yüksektir. İyi prognostik özelliğe sahiptir.

- **AML-M4Eo'de t(16;16) ve del/inv 16q karakteristiktir. Eozinofili ve CD2 (+).**
- **Olguların %35'inde SSS nüksü görülür.**



Şekil 17. Eozinofil artışı ile giden miyelomonositik lösemi

6. AML-M5: Akut Monoblastik Lösemi

AML olgularının %5'ini oluşturur.

M5A=Akut Monoblastik Lösemi (diferansiasyon göstermeyen)

- $\geq$ %20 miyeloblast, monoblast, promonosit
- $\geq$ %80 monositik hücre, bu hücrelerin $\geq$ %80'i monoblast

M5B=Akut Monositik Lösemi (diferansiasyon gösteren)

- $\geq$ %20 miyeloblast, monoblast, promonosit
- $\geq$ %80 monositik hücre, bu hücrelerin $\leq$ %80'i monoblast, promonosit hakimiyeti

AML-M5'te ekstramedüller tutulum sıktır. Genellikle diş etleri ve deri infiltrasyonu görülebilir. SSS tutulumu sıktır. Bu nedenle intratekal profilaksi önerilir. Hepatosplenomegali sık görülür. Serum ve idrar lizozim (muramidaz) seviyesi yüksektir. Lökositoz sıktır. Kilo kaybı, kanama ve eritemli cilt döküntüsü yaygındır.

İmmünofenotiplendirmede CD11, CD13, CD14, CD15, CD33 ve HLA-DR (+)'dir.

11q23 anomalileri (MLL gen) (11q-) monositik lösemilerde sık görülür. %60-70'i AML-M5 ve %10-15'i AML-M4'dür. t(9;11): akut monositik lösemilerde sıktır. 11q23 anomalileri kötü prognostik özellik taşır.

MPO/SBB boyası negatiftir ancak NSE (+).

- **AML-M4 ve 5'te SSS nüksü riski fazladır. Bu nedenle intratekal profilaksi önerilir.**

7. AML-M6: Eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu)

AML olgularının %5'inden azını oluşturur. Akut eritroid lösemi (önceden saf eritroid lösemi), olgunlaşmanın durması özellikleri ve bialelik TP53 değişikliklerinin yüksek prevalansı ile eritroid hücrelerin neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilen ayrı bir AML tipidir. Tanı kriterleri arasında eritroid baskınlığı, genellikle kemik iliği elemanlarının $\geq$ %80'i olması ve bunların $\geq$ %30'unun proeritroblastlar (veya pronormoblastlar) olması bulunur. Çekirdekli eritroid hücrelerin kemik iliği hücreliliğinin %80'inden daha azını oluşturduğu akut eritroid lösemi vakalarının meydana geldiği kabul edilmektedir; bu tür vakalar diğer akut eritroid lösemilerle aynı klinikopatolojik özellikleri paylaşır. Bialelik TP53 mutasyonlarının bu agresif AML tipinde oynadığı merkezi rolün altı çizilmiştir. De novo akut eritroid lösemi ve MDS veya MDS/MPN'yi takiben ortaya çıkan vakalar, belirgin proeritroblast proliferasyonu ile ayırt edici morfolojik özellikleri paylaşır. Proeritroblastın AML hastalarında tedavi direncinde ve kötü prognozda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

M6A:

- %50 Eritroblast
- $\geq$ %20 miyeloblast
- Miyeloblastlar auer rod içerebilir.

M6B:

- $>$ %80 blast eritroblast (diseritropoez ile seyreden proeritroblast ve bazofilik eritroblast)
- Miyeloblast sayısı artmış veya artmamış olabilir

Periferik yaymada eritroblastlar veya çekirdekli eritrositler görülebilir.

İmmünofenotiplendirmede Glikoforin A ve CD71 +++'dir. Miyeloperoksidaz veya SBB

+/- ama PAS boyası çoğunlukla pozitifdir ancak patognomik değildir.

Hipergamaglobulinemi, RF, ANA, Coombs pozitifliği olabilir. Klinik olarak diğer lösemilerden farklı olarak sinovit ve diğer seröz boşluklarda sıvı birikimi daha fazladır (sinovit-serozit). Prognozu kötüdür.

- **AML-M6'da otoimmün olaylar sıklıkla; poliklonal gamapati, RF, ANA, Coombs pozitifliği olabilir.**

- **AML-M6'da seröz boşluklarda sıvı birikimi gözlemlenebilir (sinovit-serozit).**

8. AML-M7: Akut Megakaryoblastik Lösemi

AML olgularının %5'inden azını oluşturur. Kronik miyeloproliferatif hastalıklardan dönüşümde AML-M7 insidansı daha fazladır. Öncesi kronik miyeloproliferatif hastalık varsa organomegali olabilir. Yoksa organomegali beklenmez. Down sendromlularda en sık görülen AML alt tipidir.

- **Akut megakaryoblastik lösemi, Down sendromlularda en sık görülen AML alt tipidir.**

Trombosit agregasyonu bozulmuştur. Genellikle lökopeni ile başvurur ve 1/3 olguda trombosit sayısı artmıştır. Periferik yaymada megakaryositler görülebilir.

- **Akut megakaryoblastik lösemi genellikle lökopeni ile başvurur ve 1/3 olguda trombosit sayısı artmıştır.**

Osteosklerotik ve osteolitik lezyonlar radyolojik olarak gösterilebilir.

Kemik iliği fibrozisi nedeniyle aspirasyon genellikle başarısız olur (Dry-tap) (Saçaksı hücreli lösemi, aplastik anemi, miyelofibrozis, akut megakaryoblastik lösemi gibi)

Kemik iliğinde >%50 megakaryosit vardır. Dishematopoez bulguları saptanır. Kemik iliği biyopsisi artmış retikülin ve kollagen fibrozis gösterir. Fibrozis, fibroblastların lösemik hücrelerden salınan platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile uyarılması sonucu gelişir. Diğer AML tiplerinden farklı bir özelliktir.

- **Akut megakaryoblastik lösemide kemik iliğinde >%50 megakaryosit ve dishematopoez bulguları vardır.**

MPO ve SBB (-)'dir. PAS + ve asit fosfataz (+) (asit fosfataz; AML-M2 ve M7, akut bazofilik lösemide + olabilir). Esteraz (+) olabilir ancak alfa-naftil bütirat esteraz; NSE (-)'dir, bu şekilde monositlerden ayrılırlar.

Elektron mikroskopik incelemede platelet peroksidaz (+)'liği tanı için çok değerlidir.

İmmünohistokimya ile vWF veya glikoproteine karşı antikorlar pozitifdir; CD41, CD42, CD6 pozitifdir.

- **Akut megakaryoblastik lösemide CD41, CD42, CD6 pozitifdir.**

Dry-tap ve splenomegali varlığı durumunda primer miyelofibrozis ve akut megakaryoblastik lösemi (AML-M7) karışabilir. Bu durumda muhtemel tanı miyelofibrozis olabilir. Çünkü AML-M7 nispeten akut bir tablodur, splenomegali beklenen bir bulgu değildir.

Kemik iliğinde % 20'nin üzerinde miyeloblast ve >%50'nin üzerinde megakaryoblast ve CD13, CD33 ve CD41 (CD42, CD61) pozitifliği tanı için yeterlidir. Prognozu kötüdür.

- **Akut megakaryoblastik lösemi tanısı için kemik iliğinde >%20 miyeloblast + >%50 megakaryoblast + CD13, CD33 ve CD41 (CD42, CD61) pozitifliği yeterlidir.**

Tablo 26. FAB sınıflamasına göre AML tipleri ve özellikleri

	Morfoloji	Boya	Fenotip	Diğer
M0	Blast>%20	MPO/SBB (-) NSE (-)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD34(+)
M1	Blast>%20 Matür hücre<%10 Auer rod (+)	MPO/SBB (+) Esteraz (-)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	
M2	Blast>%20 Matür hücre>%10 Auer rod (+)	MPO/SBB (+) NSE (-)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	
M3	Blast >%20 Promiyelosit>%30 Auer rod (+)	MPO/SBB (+) KAE (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD34 – HLADR-
M4	Blast>%20 Monosit>%20 Auer rod (+)	MPO/SBB (+) KAE (+) NSE (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD14(+) CD15(+) CD64(+)
M5A	Blast>%20 Monosit>%80 Monoblast>%80 Auer rod (-)	MPO/SBB (-) KAE (-) NSE (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD14(+) CD15(+) CD64(+)
M5B	Blast>%20 Monosit>%80 Monoblast<%80 Auer rod (-)	MPO/SBB -/+ KAE (-) NSE (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD14(+) CD15(+) CD64(+)
M6A	Blast >%20 Eritroblast >%50 Auer rod (+)	MPO/SBB (+/-)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	GA (+) CD71(+)
M6B	Eritroblast>%80 Auer rod (-)	MPO/SBB (-) PAS (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	GA (+) CD71(+)
M7	Blast >%20 Megakaryosit >%50 Auer rod (-)	MPO/SBB (-) NSE (+)	>2 miyeloid (CD13+, CD33+)	CD41(+) CD42(+) CD61(+) FVIII(+)

Tablo 27. Farklılaşma derecelerine göre AML alt tipleri ve tanıları için gerekli kriter

Tip	Tanı kriteri
Minimum farklılaşma ile AML	- Blastlar, sitokimya ile MPO ve SBB için negatiftir (<%3) - CD13, CD33 ve CD117 gibi iki veya daha fazla miyeloid antijenin ekspresyonu
Olgunlaşma olmayan AML	≥3% blastlar MPO (immünofenotipleme veya sitokimya ile) veya SBB için pozitif ve sitokimya ile NSE için negatif
Olgunlaşma olan AML	- MPO (immünofenotipleme veya sitokimya ile) veya sitokimyaya göre SBB için ≥%3 blast pozitif - Granülositik soyun olgunlaşan hücreleri, çekirdekli kemik iliği hücrelerinin ≥%10'unu oluşturur - Monosit soy hücreleri, kemik iliği hücrelerinin < %20'sini oluşturur - MPO, CD13, CD33 ve CD117 gibi iki veya daha fazla miyeloid ilişkili antijen ekspresyonu
Akut bazofilik lösemi	- Toluidin mavisi boyamada metakromazili blastlar ve olgunlaşmamış/olgun bazofiller - Blastlar sitokimyasal MPO, SBB ve NSE için negatiftir. - Güçlü CD117 eşdeğeri ekspresyonu yok (mast hücre lösemisini dışlamak için)
Akut miyelomonositik lösemi	≥%20 monosit ve öncülleri ≥%20 olgunlaşan granülositik hücreler - MPO için pozitif blast oranı ≥%3 (immünofenotipleme veya sitokimya ile)
Akut monositik lösemi	≥%80 monositler ve/veya bunların öncülleri (monoblastlar ve/veya promonositler) < %20 olgunlaşan granülositik hücreler - CD11c, CD14, CD36 ve CD64 veya sitokimya NSE pozitifliği dahil olmak üzere en az iki monositik belirteci eksprese eden blastlar ve promonositler
Akut eritroid lösemi	≥%30 olgunlaşmamış eritroid hücreler (proeritroblastlar) - Eritroid ağırlıklı kemik iliği, genellikle hücresellüğün ≥%80'i
Akut megakaryoblastik lösemi	Blastlar, trombosit glikoproteinlerinden en az birini veya daha fazlasını eksprese eder: CD41 (glikoprotein IIb), CD61 (glikoprotein IIIa) veya CD42b (glikoprotein Ib)

MPO miyeloperoksidaz, NSE nonspesifik esteraz, SBB Sudan siyahı B.

DSÖ sınıflandırması

AML sınıflandırma sistemleri, bu heterojen bozukluğu biyolojik ve hasta özelliklerine göre gruplandırarak tedaviye yardımcı olmaktadır. Bazı AML kategorilerinin prognostik

sonuçları olmasına rağmen, sınıflandırma şemaları prognostik risk sınıflandırma modellerinden farklıdır.

AML sınıflandırmalarından bir tanesi, Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma şemasından bazı tanıdık özelliklerle desteklenen mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasıdır.

Morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınmış ve nadir lösemi tipleri dahil edilmiştir.

Biyolojik olarak anlam taşıyan gruplar tanımlanmıştır. Bu alt grupların herbiri için bir tanısal altın standart vardır. Bu altın standart genotipik bir bozukluk ya da hastalığın MDS ile ilişkisini yansıtan morfolojik (displazi) veya klinik (tedavi öyküsü, MDS öyküsü) özelliklerdir. Klasik FAB gruplarına da yer verilmiş, ayrıca yeni morfolojik alt gruplar da tanımlanmıştır.

Aşağıdaki tablo 2016 DSÖ AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflamasıdır ancak DSÖ, 2022 yılında AML sınıflamasının 5. Edisyonunu yayımlamıştır. ELN de yine 2022 yılında AML sınıflamasını güncellemiştir. Bu değişikliklerin hepsi bölüm içinde anlatılacaktır.

Tablo 28. 2016 DSÖ AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması

Tekrarlayan genetik anomaliler ile birlikte olan AML
• AML t(8;21) (q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
• AML inv (16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
• APL <i>PML-RARA</i>
• AML t(9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
• AML t(6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
• AML inv(3) (q21.3;q26.2) veya t(3;3) (q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
• AML (megakaryoblastik) t(1;22) (p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i>
• AML <i>NPM1</i> mutasyon
• AML biallelik mutasyon <i>CEBPA</i>
• Provizyonel antite: AML <i>RUNX1</i> mutasyonu ile birlikte
• Provizyonel antite: AML BCR:ABL1 ile birlikte
Miyelodisplazi ile ilişkili değişiklikler içeren AML
Tedavi ilişkili miyeloid neoplazmlar
AML, NOS

• Minimum farklılaşma ile AML
• Olgunlaşmamış AML
• Olgunlaşma ile AML
• Akut miyelomonositik lösemi
• Akut monoblastik/monositik lösemi
• Saf eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Miyelofibrozu akut panmiyeloz
Miyeloid sarkom
Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon
• Geçici anormal miyelopoez (TAM)
• Down sendromuyla ilişkili miyeloid lösemi

AML, Akut Myeloid Lösemi; APL, Akut Promyelositik Lösemi

Tablo 29. DSÖ AML 2022 5. Edisyon Sınıflaması

Tanımlı genetik anormallikleri olan AML
• <i>PML::RARA</i> ile birlikte APL
• <i>RUNX1::RUNX1T1</i> füzyonu ile birlikte AML
• <i>CBFB::MYH11</i> füzyonu ile birlikte AML
• <i>DEK::NUP214</i> füzyonu ile birlikte AML
• <i>RBM15::MRTFA</i> füzyonu ile birlikte AML
• <i>BCR::ABL1</i> füzyonu ile birlikte AML
• <i>KMT2A</i> yeniden düzenlenmesi olan AML
• <i>MECOM</i> yeniden düzenlenmesi olan AML
• <i>NUP98</i> yeniden düzenlenmesi olan AML
• <i>NPM1</i> mutasyonu ile birlikte AML
• <i>CEBPA</i> mutasyonu ile birlikte AML
• Miyelodisplazi ilişkili AML
• Diğer tekrarlayan genetik değişikliklerle birlikte olan AML

Farklılaşmasına Göre Tanımlanmış AML
• Minimal farklılaşma ile birlikte AML
• Olgunlaşma olmayan AML
• Olgunlaşma olan AML
• Akut bazofilik lösemi
• Akut miyelomonositik lösemi
• Akut monositik lösemi
• Akut eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi

Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması (ELN 2022)

AML'nin uluslararası konsensüs sınıflandırması hiyerarşiktir. Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML, diğer tüm kategorilere göre önceliklidir. Geri kalan kategoriler arasında, TP53 mutasyonu olan AML, MDS ile ilişkili gen mutasyonları olan AML, MDS ile ilişkili sitogenetik anormallikleri olan AML yer alır. Son olarak da başka türlü belirtilmeyen AML bir grup olarak yerini almaktadır. Açıklanan 4 kategori, kemik iliği veya periferik kan blast sayısı %10-19 ise AML/MDS ve $\geq$ %20 blast içeriyorsa AML olarak tanımlanır.

Hastalık fenotipi ve hastalık sonucu üzerindeki ağır basan etkileri nedeniyle, AML hastalık sınıflandırmasını tanımlamada genetik anormalliklere öncelik verilmiştir. Ek predispozan özellikler (tedavi ilişkili, önceki MDS veya MDS/MPN, germline yatkınlık) birincil tanının niteleyicileri olarak tanımlanmaktadır.

Son veriler, biyolojik olarak farklı AML alt gruplarının sınıflandırılmasında klinik öyküden (de novo, önceki MDS veya MDS/MPN'den sonra ikincil veya tedaviyle ilişkili) ziyade genetik özelliklerin daha belirleyici olduğunu göstermektedir. AML-MDS ilişkili değişiklikler için bir kriter olarak kullanılan displastik morfoloji, bağımsız prognostik öneme sahip değildir. MDS veya MDS/MPN öyküsü ve daha önce tedaviye maruz kalma tanıda not edilmesi gereken özellikler olsa da AML tanımlayıcı kategorisine ‘‘tanısal niteleyiciler’’ olarak uygulanmaktadır.

AML'nin spesifik alt tiplerini tanımlayan tüm tekrarlayan genetik anormalliklerin t(9;22) (q34.1;q11.2)/BCR::ABL1'li AML haricinde, kemik iliğinde veya kanda %10 blast olması durumunda AML tanısı koyulmaktadır. Bu yeniden düzenlemelere sahip miyeloid neoplazmaların klinik davranışı, $<$ %20 blast gösteren vakalar için bile spesifik genetik anormalliği yansıtır. Akselere fazda KML (daha sonra KML fazları kronik-blastik olarak ikiye

indirildi, akselere faz çıkarıldı) ile potansiyel çakışmayı önlemek için, BCR::ABL1 ile AML hala %20 blast gerektirmektedir.

Diğer tüm AML alt tipleri, tanı için %20 blast gerektirse de tanımlanmış genomik anormalliklerle bağlantılı olarak, kemik iliğinde veya kanda %10 ila %19 blast bulunan vakaları dahil etmek üzere yeni bir MDS/AML kategorisi getirilmiştir. Vakalar biyoloji ve prognoz açısından AML ve MDS arasındaki sınırdaki sınırdaki yer almaktadır.

Tablo 30. ELN 2022'ye göre AML ve ilişkili neoplazmlar ve belirsiz kökenli akut lösemi sınıflaması

AML ve ilişkili neoplazmlar	
<u>Tekrarlayan genetik anormalliklere sahip AML (Kemik iliği veya perifer kanda %10 blast gerektirir)^a</u> - t(15;17) (q24.1;q21.2) / PML::RARA içeren APL^b - t(8;21)(q22;q22.1)/ RUNX1::RUNX1T1 içeren AML - inv(16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22) / CBFβ::MYH11 içeren AML - t(9;11) (p21.3;q23.3)/ MLLT3::KMT2A içeren AML^c - t(6;9) (p22.3;q34.1)/ DEK::NUP214 içeren AML - inv(3) (q21.3;q26.2) veya t(3;3) (q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM (EV11) içeren AML^d - Diğer nadir tekrarlayan translokasyonlarla birlikte olan AML - Mutasyona uğramış NPM1 içeren AML - Çerçeve içi bZIP ile mutasyona uğramış CEBPA içeren AML^f - t(9;22) (q34.1;q11.2)/ BCR::ABL1 içeren AML	<u>Miyeloid sarkom</u> <u>Belirsiz seriden gelen akut lösemiler</u> - Akut farklılaşmamış lösemi - MFAL- t(9;22) (q34.1;q11.2) / BCR::ABL1 - MFAL- t(v;11q23.3) / KMT2A-yeniden düzenlenmiş - MFAL- B/miyeloid, başka türlü tanımlanmamış - MFAL- T/miyeloid, başka türlü tanımlanmamış
<u>AML (kemik iliği veya periferik kanda %20 blast varsa) veya MDS/AML (kemik iliği veya periferik kanda %10-19 blast varsa) olarak belirlenmiş kategoriler</u> Mutasyona uğramış TP53 i içeren AML^g	<u>Down sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar</u> - Down sendromu ile ilişkili geçici anormal miyelopoez - Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi

▪ ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve/veya ZRSR2 gibi miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları içeren AML ▪ Miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anormalliklere sahip AML^h ▪ AML başka türlü spesifiye edilmemiş	<u>Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm</u>
<u>Tanısal niteleyicilerⁱ</u> Tedaviyle ilgili ▪ Önceki kemoterapi, radyoterapi, immün müdahaleler^j MDS'den ilerlemiş olan ▪ MDS, standart tanımlarla ve AML tanısından 3 ay önce doğrulanmalıdır. MDS/MPN'den ilerlemiş olan (Tür belirtilmeli) • MDS/MPN, standart tanımlarla ve AML tanısından 3 ay önce doğrulanmalıdır. Germline yatkınlık (tip belirtilmeli)	

a. Tekrarlayan genetik anormalliklere sahip AML'de kemik iliği veya periferik kan blast sayımının ≥ 20 olmasını gerektiren $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$ 'in eşlik ettiği AML hariç (KML progresyonu ile karşılaşmaması için), kemik iliği veya periferik kan blast sayısı $\geq 10\%$ gereklidir.

b. RARA'yı içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar şöyle rapor edilmelidir: örn. $t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA$ ile APL; $t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA$ ile APL; APL; $t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA$ ile APL; kriptik $inv(17)$ veya $del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA$; $STAT3::RARA$ ile APL; RARA ile nadiren yeniden düzenlenen diğer genler: *TBL1XR1* (3q26.3); *FIP1L1* (4q12); *BCOR* (Xp11.4).

c. KMT2A'yı içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar şöyle rapor edilmelidir: örneğin, $t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A$ ile AML; $t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A$ ile AML; $t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A$ ile AML; $t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A$ ile AML; $t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL$ ile AML; $t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1$ ile AML.

d. MECOM'u içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar şöyle rapor edilmelidir: örneğin, $t(2;3)(p11.23;q26.2)/MECOM$ ile AML; $t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC$, MECOM ile AML; $t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM$ ile AML; $t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1$ ile AML.

e. Diğer nadir tekrarlayan translokasyonlar: $t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1$ ile AML; $t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA$ ile AML (megakaryoblastik); $t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1$ ile AML; $t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1$ ile AML; $t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1$ ile AML; $t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP$ ile AML; $t(10;11)(p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10$ ile AML; $t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A$ ile AML; NUP98 ve diğer partnerlerle AML; $t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG$ ile AML;

t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3 ile AML; inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2 ile AML.

f. CEBPA geninin bZIP alanında monoalelik veya bialelik çerçeve içi mutasyona sahip AML.

g. Patojenik bir somatik TP53 mutasyonunun varlığı (vahşi tip TP53 aleli kaybı olsun veya olmasın en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda), mutasyona uğramış TP53'e sahip AML varlığını tanımlar.

h. MDS ile ilişkili sitogenetik anormallikler ile olan AML'nin teşhisi için yeterli sitogenetik anormallikler (AML'yi tanımlayan diğer hastalık kategorilerinin yokluğu ile). Kompleks karyotip: ≥ 3 birbiri ile ilişkisiz kromozom anormallikleri (diğer sınıf tanımlayıcı tekrarlayan genetik anormallikleri olmayacak, yapısal anormallikleri olmayan üç veya daha fazla olan trizomilerin (veya polisomiler) oluşturduğu hiperdiploid karyotipler olmayacak). Dengesiz klonal anormallikler: $del(5q)/t(5q)/add(5q)$; $27/del(7q)$; 18 ; $del(12p)/t(12p)/(add)(12p)$; $i(17q)$, $217/add(17p)$ veya $del(17p)$; $del(20q)$; ve/veya $idic(X)(q13)$.

i. Examples: AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormality, therapy-related; AML with myelodysplasia-related gene mutation, prior myelodysplastic syndrome; AML with myelodysplasia-related gene mutation, germline RUNX1 mutation.

ı. Örnekler: Miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anormalliği olan AML, tedaviyle ilişkili; Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonu olan AML, önceki miyelodisplastik sendrom; Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlu AML, germline RUNX1 mutasyonu.

j. Miyeloid olmayan neoplazmalar için önceki tedavi

AML'de kompleks karyotip:

- **≥ 3 birbiri ile ilişkisiz kromozom anormallikleri (diğer sınıf tanımlayıcı tekrarlayan genetik anormallikleri olmayacak, yapısal anormallikleri olmayan üç veya daha fazla olan trizomilerin (veya polisomiler) oluşturduğu hiperdiploid karyotipler olmayacak).**

Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML

Bu kategori, RARA, KMT2A ve MECOM'u içeren ek varyant translokasyonlarının yanı sıra artık ‘‘AML tanımlayıcı antiteler’’ olarak tanınan diğer nadir yinelenen translokasyonları içerecek şekilde genişletilmiştir.

Son çalışmalar, CEBPA'nın temel lösin zipper (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi (in-frame) mutasyonların, bialelik veya monoalelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarına bakılmaksızın olumlu bir sonuç verdiğini göstermektedir. In-frame bZIP varyantları, bialelik ve monoalelik CEBPA mutasyonlarına sahip vakaların sırasıyla %90 ve %35'inde bulunur. Gen ekspresyon analizleri, AML'de CEBPA bZIP mutasyonu ile ilişkili farklı bir biyolojiyi destekler. Buna göre, bu AML alt tipi, sınıflandırma için bialelik CEBPA anormallikleri için

önceki gereklilik yerine yalnızca bir in-frame bZIP CEBPA mutasyonu gerektirecek şekilde yeniden tanımlanmıştır.

➤ CEBPA'nın temel lösin zipper (bZIP) bölgesini etkileyen çerçeve içi (in-frame) mutasyonları, bialelik veya monoalelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarına bakılmaksızın olumlu prognoz ile ilişkilidir.

RARA'yı içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar

- t(1;17) (q42.3;q21.2) / IRF2BP2::RARA içeren APL
- t(5;17) (q35.1;q21.2) / NPM1::RARA içeren APL
- t(11;17) (q23.2;q21.2) / ZBTB16::RARA içeren APL
- Kriptik inv(17) veya del(17) (q21.2q21.2) / STAT5B::RARA STAT3::RARA
- RARA ile nadiren yeniden düzenlenen diğer genler:
 - TBL1XR1 (3q26.3); FIP1L1 (4q12); BCOR (Xp11.4)

KMT2A'yı içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar

- t(4;11) (q21.3;q23.3) / AFF1::KMT2A içeren AML
- t(6;11) (q27;q23.3) / AFDN::KMT2A içeren AML
- t(10;11) (p12.3;q23.3) / MLLT10::KMT2A içeren AML
- t(10;11) (q21.3;q23.3) / TET1::KMT2A içeren AML
- t(11;19) (q23.3;p13.1) / KMT2A::ELL içeren AML
- t(11;19) (q23.3;p13.3) / KMT2A::MLLT1 içeren AML

MECOM'u içeren diğer tekrarlayan translokasyonlar

- t(2;3) (p11~23;q26.2) / MECOM::?
- t(3;8) (q26.2;q24.2) / MYC, MECOM içeren AML
- t(3;12) (q26.2;p13.2) / ETV6::MECOM içeren AML
- t(3;21) (q26.2;q22.1) / MECOM::RUNX1 içeren AML

Diğer nadir tekrarlayan translokasyonlar

- t(1;3) (p36.3;q21.3) / PRDM16::RPN1 içeren AML
- t(1;22) (p13.3;q13.1) / RBM15::MRTFA içeren AML (megakaryoblastik)
- t(3;5) (q25.3;q35.1) / NPM1::MLF1 içeren AML
- t(5;11) (q35.2;p15.4) / NUP98::NSD1 içeren AML
- t(7;12) (q36.3;p13.2) / ETV6::MNX1 içeren AML
- t(8;16) (p11.2;p13.3) / KAT6A::CREBBP içeren AML

- **t(10;11)** (p12.3;q14.2) / **PICALM::MLLT10** içeren AML
- **t(11;12)** (p15.4;p13.3) / **NUP98::KMD5A** içeren AML
- **NUP98** ve diğer ortaklarla AML
- **t(16;21)** (p11.2;q22.2) / **FUS::ERG** içeren AML
- **t(16;21)** (q24.3;q22.1) / **RUNX1::CBFA2T3** içeren AML
- **inv(16)** (p13.3q24.3) / **CBFA2T3::GLIS2** içeren AML



Şekil 18. AML Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması

Mutasyona uğramış TP53 ile AML, miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları ile AML ve miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anormallikler ile AML

TP53 mutasyona sahip AML

Mevcut kanıtlar hem klinik hem de moleküler açıdan, TP53-mutant AML ve MDS'nin ayrı bir hastalık varlığını temsil ettiğini göstermektedir. TP53-mutant vakaların büyük çoğunluğu kompleks karyotiplere sahiptir. Yaklaşık yarısında, TP53 mutasyonları, diğer AML ilişkili gen mutasyonlarının yokluğunda görülür. Klinik olarak, bu miyeloid neoplazmlar çok kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Patojenik TP53 mutasyonunun varlığı (wild tip TP53 alel kaybı

olsun ya da olmasın en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda), mutasyona uğramış TP53'e sahip yeni AML varlığını tanımlar.

- **Patojenik TP53 mutasyonunun varlığı (wild tip TP53 alel kaybı olsun ya da olmasın en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda), mutasyona uğramış TP53'e sahip yeni AML varlığını tanımlar.**

Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip AML

TP53 mutasyonu olmayan ancak ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve/veya ZRSR2'de mutasyonları olan vakalar, daha önceki herhangi bir MDS geçmişinden bağımsız olarak miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları olan AML olarak kategorize edilir. Bu mutasyonlar, önceki MDS veya MDS/MPN'yi takiben gelişen AML ile yüksek oranda ilişkilidir ve de novo AML'de ortaya çıksalar bile olumsuz bir prognoz gösterirler. Daha önceki RUNX1 mutasyonuna sahip provizyonel AML kategorisini kapsar.

- **TP53 mutasyonu olmayan ancak ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve/veya ZRSR2'de mutasyonları olan vakalar, daha önceki herhangi bir MDS geçmişinden bağımsız olarak miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları olan AML olarak kategorize edilir.**

Miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anormalliklere sahip AML

Miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik bulguların varlığı nedeniyle önceden AML-miyelodisplazi ilişkili değişiklikler olarak sınıflandırılan ancak TP53 veya miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları olmayan vakaları içerir. AML'yi tanımlayan diğer hastalık kategorilerinin yokluğunda MDS ile ilişkili sitogenetik anormallikli AML tanısı için Tablo 31'deki sitogenetik anormallikler yeterlidir.

Tablo 31. Miyelodisplazi ilişkili AML’yi tanımlayan sitogenetik ve moleküler anormallikler (DSÖ AML 2022 5. Edisyon Sınıflaması)

Sitogenetik anormallikleri tanımlama
➤ Kompleks karyotip (≥ 3 anormallik) ➤ Dengesiz translokasyon nedeniyle 5q delesyonu veya 5q kaybı ➤ Monozomi 7, 7q delesyonu veya dengesiz translokasyon nedeniyle 7q kaybı ➤ 11q delesyonu ➤ Dengesiz translokasyon nedeniyle 12p delesyonu veya 12p kaybı ➤ Monozomi 13 veya 13q delesyonu ➤ Dengesiz translokasyon nedeniyle 17p delesyonu veya 17p kaybı ➤ İzokromozom 17q ➤ idic(X)(q13)
Somatik mutasyonları tanımlama
ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1

Daha önce miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle AML (AML with myelodysplasia-related changes) olarak adlandırılan antitenin yeni adı, miyelodisplazi ile ilişkili AML (AML-MR) (myelodysplasia-related AML) olmuştur. Bu AML tipi, miyeloid bir immünofenotip eksprese eden ve MDS ile ilişkili spesifik sitogenetik ve moleküler anormallikleri barındıran, de novo veya bilinen bir MDS veya MDS/MPN öyküsünü takiben ≥ 20 blast içeren bir neoplazm olarak tanımlanır.

Önemli değişiklikler şunları içerir:

(1) Miyelodisplazi ile ilişkili AML tanısı koymak için tanısal bir şart olarak tek başına morfolojinin kaldırılması;

(2) Tanımlanmış sitogenetik kriterlerin güncellenmesi ve

(3) > 95 'i spesifik olarak MDS veya MDS/MPN sonrası ortaya çıkan AML'de bulunan SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2 - 8 genlik bir diziye dayanan mutasyona dayalı bir tanımın getirilmesi.

Kompleks karyotip

Diğer sınıf tanımlayıcı tekrarlayan genetik anormalliklerin yokluğunda ≥ 3 ilişkisiz kromozom anormalliğinin bulunmasıdır. Yapısal anormallikleri olmayan üç veya daha fazla trizomi (veya polisomi) içeren hiperdiploid karyotipler hariçtir.

Tedaviyle ilişkili AML

Tüm yeni tanı AML olgularının %10-15'ini oluşturur. Başka bir hastalık nedeniyle daha önce tedavi alınması ile ilişkili vakaların insidansı, kanserden kurtulanların sayısının çoğalması nedeniyle artmaya devam etmektedir.

Bu neoplazmların, sitotoksik tedavi ve/veya kemoterapiye dirençli klonların seçimi ile indüklenen mutasyonların doğrudan sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu AML olguları olumsuz genetik değişikliklerle ilişkilidir ve %90'dan fazlası anormal bir karyotip gösterir. Vakaların yaklaşık %75'inde görülen daha yaygın alt tip, tipik olarak alkilleyici ajanlara veya radyasyona ilk maruziyetten 5-7 yıl sonra ortaya çıkar. Sıklıkla MDS'den sonra gelişir. Sıklıkla kromozom 5 ve/veya 7 anormallikleri, kompleks karyotip ve TP53 mutasyonları eşlik eder.

Daha nadiren görülen alt tipte, topoizomera II inhibitörleri ile tedaviden sonra AML gelişir. Topoizomera II bölgelerindeki kırılma, 11q23.3'te KMT2A, 21q22.1'de RUNX1 veya 17q21.2'de RARA içeren dengeli translokasyonlara ve anormal rekombinasyona yol açar. Bu vakalarda ortaya çıkma süresi daha kısadır; genellikle 1-3 yıldır ve öncesi MDS nadirdir.

Başka bir patogenetik yolak; kemoterapiye dirençli, daha önceden var olan miyeloid klon vakaları ile açıklanır. Kararsız klonal hematopoez, çok vuruşlu bir modelde ilk adım olabilir. Tanı anında tespit edilen TP53 mutasyonunun, AML gelişmeden yıllar önce periferik kan veya kemik iliğinde düşük frekansta var olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler bir model önermektedir: TP53 veya PPM1D mutasyonu taşıyan hematopoietik kök hücreler, sitotoksik tedavi ile pozitif seleksiyona uğramakta ve sonuçta AML'ye yol açmaktadır. RAS/MAPK yolundaki mutasyonlar, RUNX1 veya TP53'teki değişiklikler ve KMT2A yeniden düzenlemeleri de pediatrik AML'de tedaviyle ilişkili sık görülen "somatik sürücü"lerdir. Ancak yetişkinlerden farklı olarak çoğu olgu, sitotoksik tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkan (önceki var olan küçük klonlar değil) bağımsız klonları temsil ediyor gibi görünmektedir.

Ailesel kanser yatkınlık sendromlarına özgü mutasyonlar, homolog rekombinasyon DNA tamir yolağında, özellikle BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53 veya CHEK2, vakaların ~%20'sinde görülür. Önceden var olan bu tür durumların tanımlanması, primer hastalıkların tedavisinden önce hastaların taranmasını ve danışmanlığını, allojenik HHT için aile içi verici seçimini ve aile içinde kademeli test yapılmasını kolaylaştırır.

PROGNOZ

AML hastalarında tam remisyona (TR) ve sonrasında hastalıksız sağkalıma (DFS) ulaşma olasılığını tahmin etmeye yardımcı olabilecek klinik bulgular vardır. En güçlü olumsuz klinik belirleyiciler:

1. İleri yaş
2. Düşük performans durumu
3. Tümör hücrelerinde sitogenetik ve/veya moleküler genetik bulgular
4. Sitotoksik ajanlara veya radyasyon tedavisine önceden maruz kalma öyküsü
5. Önceki miyelodisplazi veya miyeloproliferatif neoplazi gibi diğer hematolojik bozuklukların öyküsü



Şekil 19. AML’de risk sınıflaması

Yaş, önemli bir prognostik faktördür. Eşlik eden komorbiditeler, kötü sitogenetik özellikler, performans düşüklüğü ve yoğun tedavilerinin uygulanamaması başlıca faktörlerdir. AML’de 45 yaş altında 5 yıllık OS %56 iken 65 yaş üzerinde bu oran %6’ya kadar düşer.

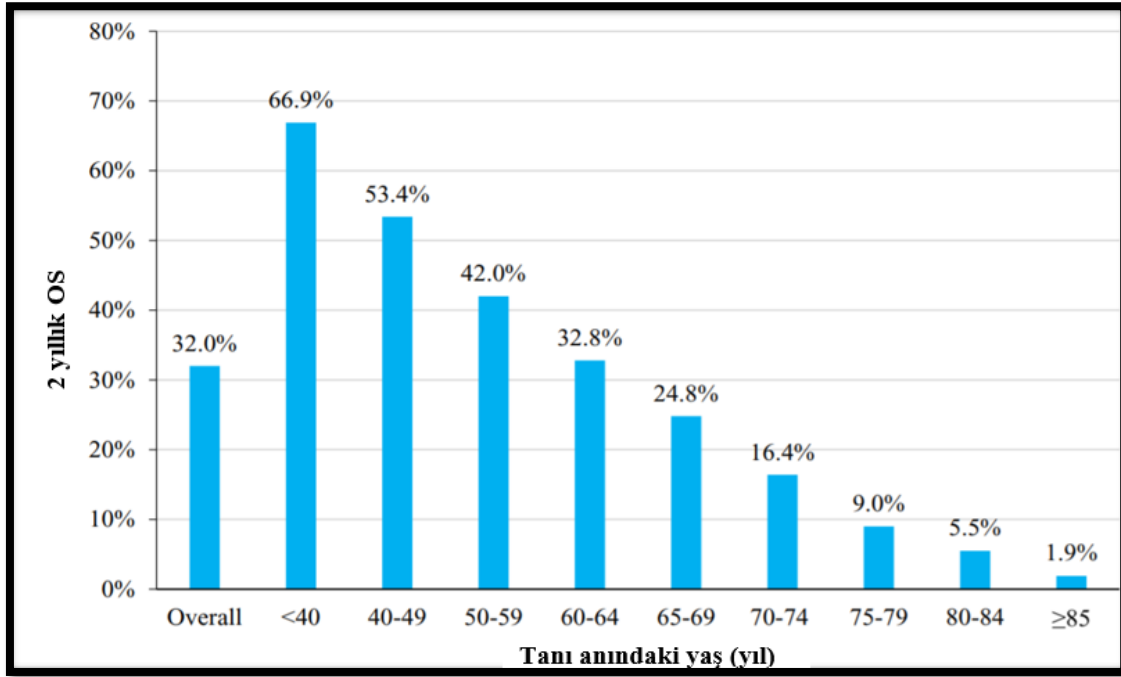
Kötü prognozlu sitogenetik, tedaviyle ilişkili AML, önceki MDS veya TR elde etmek için 2 veya daha fazla indüksiyon kemoterapisi almak dahil olmak üzere yüksek riskli özelliklere sahip hastalar, relaps açısından yüksek risk altındadır.

AML’de otozomal kromozom monozomilerinin varlığı, son derece kötü prognoz ile ilişkili önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Olumsuz sitogenetik prognostik faktörlerin bir alt kümesi olarak monozomal karyotipler (≥ 2 otozomal monozomi veya ek bir yapısal anormalliğe sahip tek bir monozomi) tanımlanmıştır. Kompleks karyotip, monozomi 5 veya monozomi 7, yüksek riskli/olumsuz sitogenetik olarak kategorize edilse de, bir monozomal karyotipin varlığının yüksek riskli grup içinde daha fazla olumsuz prognostik etki gösterdiği bildirilmektedir.

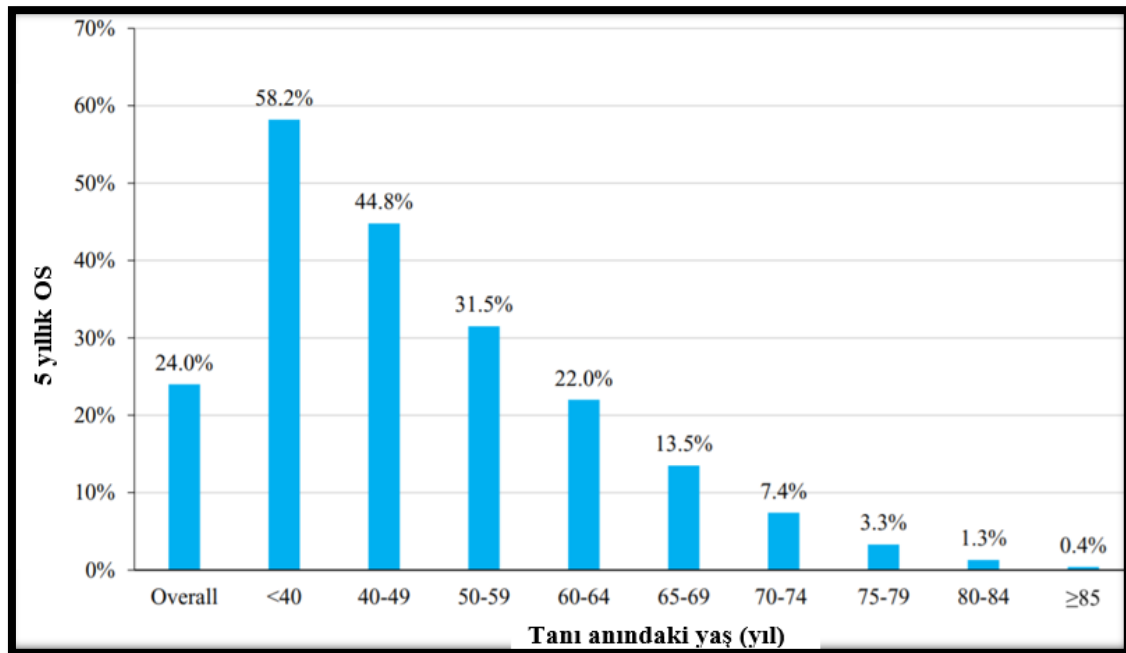
AML’de otozomal kromozom monozomileri:

- ≥ 2 otozomal monozomi veya ek bir yapısal anormalliğe sahip tek bir monozomi

Tedavi ile ilişkili AML'nin, sitotoksik tedavi ve/veya kemoterapiye dirençli klonların seçimi ile indüklenen mutasyon olaylarının doğrudan sonucu olduğu düşünülmektedir. Genel olarak, bu AML'ler, olumsuz genetik lezyonlarla ilişkilidir ve %90'dan fazlası, anormal karyotipe sahiptir. Vakaların %75'inde görülen daha yaygın alt tip, tipik olarak alkilleyici ajanlara veya radyasyona ilk maruziyetten 5 ila 7 yıl sonra ortaya çıkar, sıklıkla kromozom 5 ve/veya 7 anormallikleri, kompleks karyotip ve TP53 mutasyonları eşlik eder.



Şekil 20. AML’de yaş gruplarına göre 2 yıllık OS



Şekil 21. AML’de yaş gruplarına göre 5 yıllık OS

AML hastalarının tedaviye yanıtı ve sağkalımı heterojendir. AML için yaş, performans durumu, indüksiyon tedavisine yanıt ve erken MRD değerlendirmesi gibi klinik özellikler ve sitogenetik ve moleküler özellikler dahil olmak üzere hasta ve tümör özelliklerine ilişkin bir dizi risk faktörü Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. AML prognostik özellikler

	İYİ	KÖTÜ
KLİNİK		
Yaş	60 yaş altı	60 yaş üstü
Primer/sekonder	De novo	Sekonder
Ekstramedüller tutulum	-	+
PS (ECOG)	0-2	3-4
Tedaviye yanıt	TR1	TR2, TR3 ve ötesi
Sitoredüksiyon hızı	Hızlı (2 hafta)	>4 hafta
MORFOLOJİ		
FAB	AML-M3, M4eo	AML-M0, M5, M6, M7
Auer rod	+	-
Fibrozis	-	+
Displazi	-	+
İMMÜNFENOTİP		
MDR-1	-	+
	APL, M4eo	AML-M0, M5, M6, M7
LABORATUVAR		
Lökosit sayısı	<25.000/μL	>100.000/μL
Genetik	t(8;21), İnv(16) / t(16;16), t(15;17)	5, 7, 8 kromozom anomalileri Ph kromozom (+) MLL=11q23 aberrasyonları FLT-3 mutasyonu-ITD Kompleks karyotipik anormallikler, 3q26 aberrasyonları, t(6;9), Monozomal karyotip
MRD	Negatif	Pozitif

MRD, ölçülebilir kalıntı hastalık; TR, tam yanıt

En güncel genetik risk sınıflaması, 2022 ELN genetik risk sınıflandırmasıdır. Tanı anındaki temel genetik özellikler, başlangıç tedavisine yanıtın önemi ve bireysel risk değerlendirmesinde erken MRD değerlendirmesi vurgulanmıştır. Klinik uygulamada, iyi riskli AML olan bir hasta, MRD'nin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak yeniden sınıflandırılabilir.

1) FLT3-ITD allelik oranı artık risk sınıflandırmasında dikkate alınmamaktadır; FLT3-ITD'li AML (kötü riskli genetik değişiklikler olmadan), allelik orana veya eşzamanlı NPM1 mutasyonunun varlığına bakılmaksızın artık orta risk grubunda kategorize edilmektedir. Bu değişikliğin nedeni, FLT3-ITD allelik oranını ölçmek için testin standartlaştırılmasıyla ilgili metodolojik sorunlar, midostaurin bazlı tedavinin NPM1 mutasyonu olmayan FLT3-ITD üzerindeki etkisi ve tedavi kararlarında MRD'nin artan rolü ile ilgilidir.

➤ **Güncel genetik risk sınıflamasında; FLT3-ITD (kötü riskli genetik değişiklikler olmadan), allelik orana veya eşzamanlı NPM1 mutasyonunun varlığına bakılmaksızın orta risk grubunda kategorize edilmektedir.**

2) Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları olan AML olumsuz risk grubunda kategorize edilmektedir. Tipik olarak öncül bir hematolojik hastalığı takiben AML ile ilişkili olan bu mutasyonlar de novo AML'de de yaygındır, miyelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anormalliklerin yokluğunda bile kötü risk olduğunu gösterir. ASXL1 ve/veya RUNX1 genlerinin ötesinde, miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları kategorisi ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 veya ZRSR2 genlerinden en az birinde patolojik varyantlar içermektedir.

3) NPM1 mutasyonu (+) AML'de kötü riskli sitogenetik anormalliklerin varlığı şimdi kötü riski tanımlamaktadır. Meta-analiz, kötü sitogenetik anormalliklere sahip NPM1 mutasyonlu AML olgularının sonuçlarının kötü olduğunu göstermektedir. Diğer genetik anormalliklerin de (örneğin, MDS ile ilişkili gen mutasyonları) NPM1 mutasyonlu AML'ye olumsuz bir katkı yapıp yapmadığı araştırılmaktadır.

4) CEBPA'nın temel l6sin ZIP bölgesini etkileyen çer6eve i6i mutasyonlar, bialelik veya monoalelik mutasyonlar olarak ortaya 6ıkmalarına bakılmaksızın iyi risk grubunda kategorize edilir.

5) MECOM genini i6eren t(3q26.2;v) veya KAT6A:CREBBP ile ilişkili t(8;16) (p11.2;p13.3) dahil olmak 6zere hastalığı tanımlayan ek tekrarlayan sitogenetik anormallikler, kötü risk grubuna dahil edilir.

6) Çok sayıda rapor, örneğin IDH1/IDH2 veya DNMT3A gibi diğer genlerdeki mutasyonları incelemiş olsa da mevcut kanıtlar henüz bunların ayrı bir ELN prognostik grubuna atanmasını göstermemektedir. Hedef inhibitörlerin terapötik kullanımı, IDH1/IDH2 mutasyona uğramış AML'de prognostik sonucu etkileyebilir.

7) ELN AML risk sınıflandırması yoğun tedavi alan hastalardan elde edilen verilere dayalı olarak geliştirilmiştir. Daha az yoğun tedavi alan hastalar için değişiklikler gerekebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 33. Tanı anında genetiğe göre 2022 ELN risk sınıflandırması*

Risk kategorisi	Genetik anormallik
İyi	- t(8;21) (q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - FLT3-ITD olmadan, mutasyona uğramış NPM1†,§ - bZIP çerçeve içi mutasyona uğramış CEBPA
Orta	- FLT3-ITD ile mutasyona uğramış NPM1†,§ - FLT3-ITD'li wild tip NPM1 (kötü riskli genetik değişiklikler olmadan) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ - Olumlu veya olumsuz olarak sınıflandırılmayan sitogenetik ve/veya moleküler anormallikler
Kötü	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A- yeniden düzenlenmesi # - 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 (EVI1) - t(3q26.2:v)/MECOM(EVI1)- yeniden düzenlenmesi -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p) - Kompleks karyotip, ** monozomal karyotip†† - Mutasyona uğramış ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve/veya ZRSR2‡‡ - TP53^a mutasyonu

† İlk risk değerlendirmesi, ölçülebilir rezidüel hastalık analizlerinden elde edilen sonuçlara dayalı olarak tedavi süresince değişebilir.

‡Eşzamanlı KIT ve/veya FLT3 gen mutasyonu riski değiştirmez.

§NPM1 mutasyonu ve kötü riskli sitogenetik anormallikler, kötü riskli olarak kategorize edilir.

Sadece CEBPA'nın temel lōsin ZIP bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar, monoalelik veya bialelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarına bakılmaksızın, olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

**Kompleks karyotip: Diğer tanımlayıcı rekürren genetik anormalliklerin yokluğunda 3 bağlantısız kromozom anormalliği; yapısal anormallikleri olmayan üç veya daha fazla trizomi (veya polisomi) içeren hiperdiploid karyotipleri hariç tutar.

††Monozomal karyotip: iki veya daha fazla farklı monozomi (X veya Y kaybı hariç) veya en az bir yapısal kromozom anormallliği (core binding faktör AML hariç) ile kombinasyon halinde tek bir otozomal monozomi varlığı.

‡‡ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ve/veya ZRSR2 belirteçleri, iyi riskli AML alt tipleri ile birlikte ortaya çıkarlarsa, kötü bir prognostik belirteç olarak kullanılmalıdır.

^aTP53 alelik durumundan bağımsız olarak en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda TP53 mutasyonu (mono- veya bialelik mutasyon); TP53 mutasyonları, kompleks ve monozomal karyotipli AML ile önemli ölçüde ilişkilidir.

Tablo 34. Yoğun indüksiyon kemoterapisi ile tedavi gören APL olmayan AML hastaları için biyolojik hastalık faktörlerine göre risk sınıflandırması (NCCN 2023)

Risk Grubu	Genetik Değişiklik
İyi	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ FLT3-ITD olmaksızın NPM1†,§ mutasyonu bZIP çerçeve içi CEBPA mutasyonu
Orta	FLT3-ITD ile NPM1†,§ mutasyonu FLT3-ITD ile wild-tip NPM1 mutasyonu (kötü risk genetik değişiklikler olmaksızın) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ Kötü ya da iyi olarak sınıflandırılmamış sitogenetik ve/veya moleküler anormallikler
Kötü	t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-yeniden düzenlenmesi# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)- yeniden düzenlenmesi -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Kompleks karyotip,** monozomal karyotip†† ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 mutasyonları‡‡ TP53 ^a mutasyonu

Esas olarak yoğun şekilde tedavi edilen hastalarda gözlemlenen sonuçlara dayanmaktadır. İlk risk sınıflaması, MRD analizlerinden elde edilen sonuçlara göre tedavi süreci boyunca değişebilir.

‡ Eşzamanlı KIT ve/veya FLT3 gen mutasyonu, risk sınıflandırmasını değiştirmez

§ NPM1 mutasyonlu AML ve kötü riskli sitogenetik anormallikler, kötü risk olarak kategorize edilir.

|| Yalnızca CEBPA'nın bZIP bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar, monoalelik veya bialelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarına bakılmaksızın, olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

¶ t(9;11)(p21.3;q23.3)'ün varlığı, nadir, eşzamanlı kötü riskli gen mutasyonlarına göre önceliklidir.

KMT2A kısmi tandem duplikasyonu (PTD) hariç.

** Kompleks karyotip: diğer sınıf tanımlayıcı tekrarlayan genetik anormalliklerin yokluğunda ve yapısal anormallikler olmadan üç veya daha fazla trizominin (veya polisomiler) eşlik ettiği hiperdiploidi olmadan ≥ 3 ilişkisiz kromozom anormalliği

†† Monozomal karyotip: iki veya daha fazla farklı monozomi (X veya Y kaybı hariç) veya en az bir yapısal kromozom anormalliği ile kombinasyon halinde tek bir otozomal monozomi varlığı(CBF-AML hariç).

‡‡ Şimdilik, bu belirteçler, iyi riskli AML alt tipleri ile birlikte ortaya çıkarlarsa, kötü prognostik belirteç olarak kullanılmamalıdır.

a. TP53 alelik durumundan bağımsız olarak en az %10'luk bir varyant alel fraksiyonunda TP53 mutasyonu (mono- veya bialelik mutasyon); TP53 mutasyonları, kompleks ve monozomal karyotipe sahip AML ile önemli ölçüde ilişkilidir.

➤ **CEBPA'nın bZIP bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonlar, monoalelik veya bialelik mutasyonlar olarak ortaya çıkmalarına bakılmaksızın, olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.**

➤ **Monozomal karyotip: iki veya daha fazla farklı monozomi (X veya Y kaybı hariç) veya en az bir yapısal kromozom anormalliği ile kombinasyon halinde tek bir otozomal monozomi varlığı(CBF-AML hariç).**

YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Standart doz sitarabin (100-200mg/m²/gün) içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında yapılır. Eğer ara değerlendirmede kemik iliği hipoplazik ise kan sayımları iyileşene kadar (ANS $\geq 1000/uL$ ve PLT $\geq 100.000/uL$) beklenir. Hipoplazi; rezidüel blastların %5'ten az olduğu, %20'den az hücresellik olarak tanımlanır.

- **Hipoplazi; rezidüel blastların %5'ten az olduğu, %20'den az hücresellik olarak tanımlanır.**

Eğer ara değerlendirmede hipoplazi yok ancak ciddi sitoredüksiyon (selülerite $< \%20$ ama blast oranı $> \%5$ ya da tam tersi) varsa veya hiposelüler kemik iliği olmaksızın ciddi rezidüel hastalık varsa reindüksiyon verilmelidir. Hangi reindüksiyonların verilebileceği tedavi kısmında verilmiştir.

İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirmesi ise $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olduğunda yapılır. İndüksiyon kemoterapisinin 35. gününde hasta hala $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ değerlerine erişememiş ancak kısmi iyileşme var ise ek 1 hafta daha beklenilir. Ancak bu bir hafta beklenilip 42. güne ulaşıldığında hala $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmamış ise dahi kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile değerlendirme yapılır yani ek bir hafta daha beklenilmez. İndüksiyon kemoterapisinin 35. gününde hiç hematolojik iyileşme yok ise bu hastalarda 42. gün beklenmeksizin direkt değerlendirme yapılmalıdır.

İndüksiyon tedavisinde standart doz sitarabin ($100-200mg/m^2/gün$) yerine yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında değil 21.-28. günler arasında yapılır.

- **Ara değerlendirmenin zamanlamasını belirleyen kriter indüksiyon tedavinde kullanılan sitarabinin dozudur.**
- **Standart doz sitarabin ($100-200mg/m^2/gün$) içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında yapılır.**
- **Yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 21-28. günleri arasında yapılır.**

- **İndüksiyon sonu değerlendirmenin zamanlamasını belirleyen kriter $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmasıdır.**
- **35. günde kan sayımında hiç iyileşme yoksa beklenmeden direkt kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır.**
- **35. günde $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmamış ama kısmi hematolojik iyileşme varsa 1 hafta daha beklenilir ancak 42. günde hala $ANS \geq 1000/uL$ ve**

PLT $\geq$ 100.000/uL olmamış ise başka bekleme yapmadan direk kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır.

Ara kemik iliği değerlendirmesinin bulgularına kurumların yanıtları farklılık gösterir; yanıt klinik araştırma protokolü veya kurumsal yaklaşımla yönlendirilmelidir. Bazı merkezler, aynı indüksiyon tedavisinin ikinci bir döngüsünü tıbbi olarak uygun olan tüm hastalara sunar iken kalıcı hastalığı olan hastalara daha yoğun/alternatif tedaviler önerilmektedir.

Eğer hastada hipoplazi olmadan ciddi rezidüel hastalık varsa hastaya reindüksiyon olarak 3+7 veya HIDAC (1,5-3g/m²) verilebilir. Reindüksiyon olarak 3+7 verilecek ise ilk 3+7'deki daunorubisin 90mg/m²/gün ise reindüksiyonda 2 doz 45mg/m²/gün daunorubisinden fazla kullanılmamalıdır. Eğer ilk indüksiyonda 12 mg/m²/gün idarubisin kullanılmış ise reindüksiyonda 2 doz 10 mg/m²/gün idarubisinden daha fazla doz kullanılmamalıdır. Eğer hasta tedavi ilişkili AML ya da miyelodisplastik değişiklikler ile ilişkili AML için CPX indüksiyonu almışsa tekrar CPX ile reindüksiyon önerilir. Reindüksiyonla hastaların %25-40'ında hematolojik TR elde edilebilir.

- **Reindüksiyon olarak 3+7 verilecek ise ilk 3+7'deki daunorubisin 90mg/m²/gün ise reindüksiyonda 2 doz 45mg/m²/gün'den fazla kullanılmamalıdır.**
- **Eğer ilk indüksiyonda 12 mg/m²/gün idarubisin kullanılmış ise reindüksiyonda 2 doz 10 mg/m²/gün'den daha fazla doz kullanılmamalıdır.**

Yanıt değerlendirirken kemik iliği “aplastik” olmamalıdır; kemik iliği partikülleri mevcut olmalıdır. Aspiratta en az 200 hücre sayılmalı veya biyopside selülerite en az %10 olmalıdır.

Tedavinin arasındaki kemik iliği incelemesi, blast hücrelerinin klerensinin değerlendirilmesini ve indüksiyon tedavisine verilen yanıtın bir önizlemesini sunar. Elde edilen bulgular aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

Hipoplastik: Kemik iliği hücreliliği %5-20 arasında ve <%5 blast

İndeterminate (Belirsiz): Kemik iliği hücreliliği %5-20 arasında ve $\geq$ %5 blast. Kemik iliği değerlendirmesini 1 hafta sonra tekrarlamak önerilir. Yönetim, tekrar yapılan değerlendirmenin lösemi veya hipoplazi gösterip göstermediğine göre yönlendirilir.

Kalıcı lösemi: Kemik iliği hücreliliği $\geq$ %20 ve lösemik veya yanıt yok

AML hastalarında tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesi Tablo 35’te özetlenmiştir.

Tam remisyon (TR)

Kemik iliğinde blast $<5\%$; dolaşımda blast olmaması; ekstramedüller hastalık yokluğu; $ANS \geq 1000/uL$; $PLT \geq 100.000/uL$ kriterlerinin varlığını gerektirir. ELN 2022 önerilerine göre “Auer rodlu blast olmaması” kriteri kaldırılmıştır.

İnkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte tam remisyon (TRi)

Rezidüel nötropeni $\leq 1000/uL$ ya da trombositopeni $\leq 100.000/uL$ dışında tüm TR yanıt kriterlerini karşılamasıdır.

Kısmi hematolojik iyileşmeli TR (TRh)

Morfolojik kemik iliği blast klirensi ve hem nötrofil ($\geq 500/\mu L$) hem de trombositlerin ($\geq 50\ 000/\mu L$) kısmi iyileşmesi olan hastalar için kullanılır. Bunlar hasta için klinik faydayı temsil eder; diğer TR kriterlerinin karşılanması gerekir. TRh yalnızca daha az yoğun tedavileri değerlendiren araştırmalarda kullanılmıştır.

Kısmi remisyon (PR)

TR'nin tüm hematolojik kriterleri; kemik iliği blast yüzdesinin 5% ila 25% 'e düşürülmesi ve tedavi öncesi kemik iliği blast yüzdesinin en az 50% azalmasıdır.

Morfolojik lösemisiz durum (MLFS)

Kemik iliğinde blast $<5\%$; dolaşımda blast olmaması; ekstramedüller hastalık yokluğu; hematolojik iyileşme görülmemesi durumudur.

Cevap yok (Yanıtsız)

Yanıt için değerlendirilebilir ancak TR, TRh, TRi, MLFS veya PR kriterlerini karşılamayan hastalar "yanıt yok" olarak kategorize edilir.

Yanıt için değerlendirilemez

Bu kategori, henüz yanıt değerlendirmesi yapılmamış, erken ölüme maruz kalan, çalışmadan erken ayrılan veya teknik olarak yetersiz kemik iliği örneğine sahip olan hastaları içerir. Kemoterapi tamamlanmadan veya tamamlandıktan sonra <7 günde ölenler de bu gruptadır. Kemoterapi sonrası >7 günde ölen, çevre kanında blast olmayan fakat kemik iliği değerlendirilmeyen olgular yanıt belirsiz olarak tanımlanır.

Aplazik ölüm

Kemoterapi tamamlandıktan sonra ≥ 7 gün yaşayanlarda, ölümden önceki 7 gün içinde değerlendirilen kemik iliğinde aplazi olup lösemik durum tespit edilmemesidir.

Sitogenetik TR

Tanı anında anormal karyotip taşıyan ve TR/TRi sağlananlarda en az 20 metafazda normal karyotip tespit edilmesidir.

Nüks/Relaps hastalık

Nüks hastalık, kemik iliğinde $\geq 5\%$ lösemik blast, en az 1 hafta arayla en az 2 periferik kan numunesinde lösemik blastların yeniden ortaya çıkması veya yeni ekstramedüller hastalık gelişimi olarak tanımlanır.

Morfolojik nüks

TR sonrası çevre kanı veya kemik iliğinde blastların belirmesidir.

Moleküler veya sitogenetik nüks

Moleküler veya sitogenetik anormalliğin tekrar belirmesidir.

Dirençli/Refrakter hastalık

Tanımlanmış bir sınır noktasında belirli bir yanıt elde edilmemiş ise hastalık refrakter olarak tanımlanır. İki kür yoğun kemoterapiden sonra yanıt elde edilememesi veya önceden belirlenmiş bir sınır noktası, örneğin, daha az yoğun tedaviye başladıktan 180 gün sonra yanıt elde edilememesi olarak tanımlanır.

2 kurs tedaviye rağmen (ara değerlendirme sonucuna göre verilen reindüksiyon tedavisi de buna dahildir) devam eden hastalık durumuna primer indüksiyon başarısızlığı denir. Bu hastalarda 3. basamak kemoterapi ile TR elde etme olasılığı %20'dir.

- 2 kurs tedaviye rağmen (ara değerlendirme sonucuna göre verilen reindüksiyon tedavisi de buna dahildir) devam eden hastalık durumuna primer indüksiyon başarısızlığı denir.

MRD değerlendirmesi ile yanıt kriterleri

ELN 2022 önerileri, TR'deki hastaların prognozunu sınıflandırmada MRD teknolojilerinin artan rolünü tanımlamak için MRD sınıflandırmasını MRD negatif TR, CRh veya CRi (CRh_{MRD}- veya CRi_{MRD}-) elde edilen hastaları içerecek şekilde genişletmiştir.

MRD (-) TR, TRh veya TRi (TR_{MRD}-, TRh_{MRD}-veya TRi_{MRD}-)

Çok parametrelili akım sitometri (MFC) veya qPCR tarafından tanımlanmış bir eşik altında MRD ile TR, TRh veya TRi elde edilmesi durumudur. MRD negatifliği, en az 4 hafta arayla sonraki bir değerlendirme ile doğrulanmalıdır.

Düşük seviyede MRD saptanan TR (TR_{MRD-LL})

Düşük seviyede MRD saptanan yanıt (TR_{MRD-LL}), MRD negatif TR, TRh veya TRi kategorisine dahil edilir. TR_{MRD-LL} şu anda yalnızca NPM1 mutan ve CBF-AML için tanımlanmıştır.

➤ **TR_{MRD-LL} yalnızca NPM1 mutan ve CBF-AML için tanımlanmıştır.**

TR, TRh veya TRi ile birlikte MRD nüks

Başlangıçta MRD negatif TR, TRh veya TRi elde eden hastalarda MRD nüksüne dair kanıt varsa, TR, TRh, TRi ile birlikte MRD nüks terimi kullanılabilir. MRD negatifliğinden sonra MRD pozitifliğine dönüşüm ya da düşük düzeyde MRD saptanan hastalarda takipte en az 2 örnekte $\geq 1 \log_{10}$ artış olmasıdır. Sonuçlar, aynı doku kaynağından alınan ardışık ikinci bir numunede hızla doğrulanmalıdır.

MFC-MRD pozitif

Hedef immünofenotip ile CD45 eksprese eden hücrelerin $\geq 0,1\%$ olarak tanımlanır.

Tablo 35. AML yanıt değerlendirmesi

Kategori	Tanım	Ek bilgi
TR	Kemik iliğinde blast $< 5\%$; Dolaşımda blast olmaması; Ekstramedüller hastalık yokluğu; Mutlak nötrofili sayısı $\geq 1.0 \times 10^9/L$; Platelet $\geq 100 \times 10^9/L$	
TRh	Mutlak nötrofili sayısı $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ve platelet $\geq 50 \times 10^9/L$; diğer tüm TR kriterlerini karşılaması	TRh kullanılıyorsa, TRi yalnızca TRh tanımına uymayan hastaları içermelidir.
TRi	Rezidüel nötropeni $\leq 1.0 \times 10^9/L$ yada trombositopeni $\leq 100 \times 10^9/L$ dışında tüm TR yanıt kriterlerini karşılaması	
MLFS	Kemik iliğinde blast $< 5\%$; dolaşımda blast olmaması; ekstramedüller hastalık yokluğu; hematolojik iyileşme görülmez.	Kemik iliği sadece “aplastik” olmamalıdır; kemik iliği partikülleri mevcut olmalıdır; Aspiratta en az 200 hücre sayılmalı veya biyopside selülerite en az 10% olmalıdır. Esas olarak faz 1-2 klinik deneyleri kapsamında kullanılır
PR	TR'nin tüm hematolojik kriterleri; kemik iliği blast yüzdesinin 5% ila 25% 'e düşürülmesi; ve tedavi öncesi kemik iliği blast yüzdesinde en az 50% azalma	Esas olarak faz 1-2 klinik deneyleri kapsamında kullanılır
Yanıtsız	Yanıt açısından değerlendirilebilen ancak TR, TRh, TRi, MLFS veya PR kriterlerini karşılamayan hastalardır.	
Dirençli hastalık	2 kür yoğun indüksiyon tedavisinden sonra TR, TRh veya TRi olmaması	7+3 birinci siklusa yanıt vermeyen hastalarda, daha yüksek sitarabin

		dozları içeren bir rejim düşünülmelidir.
Nüks hastalık	Kemik iliği blast $\geq 5\%$; veya en az bir hafta arayla en az 2 periferik kan örneğinde blastların yeniden ortaya çıkması; veya ekstramedüller hastalık gelişimi.	

TR, Tam remisyon; TRh, Kısmi hematolojik iyileşme ile tam remisyon; TRi, inkomplet remisyon; MLFS, morfolojik lösemisiz durum; PR, parsiyel yanıt

Tablo 36. MRD ile yanıt değerlendirmesi

MRD ile Yanıt Değerlendirmesi		
Yanıt	Tanım	Ek bilgi
Yanıt (MRD değerlendirilmesi ile)		
MRD(-) TR, TRh veya TRi (TR _{MRD} -, TRh _{MRD} -veya TRi _{MRD} -)	MFC veya qPCR tarafından bir genetik işaretleyici için tanımlanmış bir eşğin altında MRD ile TR, TRh veya TRi elde edilmesi MRD (-) yanıt, en az 4 hafta arayla sonraki bir değerlendirme ile doğrulanmalıdır. MRD (-) yanıt tarihi, MRD'nin tanımlanan eşğin altında olduğu ilk tarihtir. Düşük seviyede MRD saptanan yanıt (TR_{MRD-LL}), MRD (-) TR, TRh veya TRi kategorisine dahildir. TR_{MRD-LL} şu anda yalnızca NPM1-mutandı ve CBF-AML için tanımlanmıştır.	Duyarlılıklar, kullanılan yöntemeye göre değişir; bu nedenle, değerlendirilebilirlik için kullanılan test, doku kaynağı ve minimum test hassasiyeti rapor edilmelidir; Analizler deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır.
Tedavi başarısızlığı (MRD değerlendirilmesi ile)		
MRD nüksü (MRD- TR, TRh veya TRi'den sonra)	- MRD negatifliğinden sonra MRD pozitifliğine dönüşüm yada - Düşük düzeyde MRD saptanan hastalarda takipte en az 2 örnekte $\geq 1 \log_{10}$ artış olması 1. veya 2.'nin sonucu, aynı doku kaynağından alınan ardışık ikinci bir numunede hızla doğrulanmalıdır.	Kullanılan test metodolojisi, testin duyarlılığı ve eşik değerleri rapor edilmelidir; Analizler deneyimli laboratuvarlarda yapılması önerilmektedir.

TR, Tam remisyon; TRh, Kısmi hematolojik iyileşme ile tam remisyon; TRi, inkomplet remisyon; MLFS, morfolojik lösemisiz durum; MRD, ölçülebilir kalıntı hastalık; PR, parsiyel yanıt

SONUÇ ÖLÇÜTLERİ

AML'deki kayıt çalışmaları için primer sonlanım noktası OS'dir. Olaysız sağkalım (EFS) veya relapssız sağkalım (RFS) alternatif sonlanım noktalarıdır.

FDA tarafından yürütülen yoğun kemoterapiyi değerlendiren 8 randomize çalışmanın analizinde EFS, TR olduğunda OS ile en iyi korelasyona sahip ölçüt olarak bildirilmektedir. Yanıt tanımı TRi ve tam olmayan trombosit geri kazanımına sahip TR'yi içerecek şekilde genişletilmiş EFS'nin de OS ile daha az güçlü olsa da korele olduğu gösterilmiştir. Nispeten küçük örneklem boyutu, çalışmalar arasındaki heterojenlik ve çok değişkenli analizlerin eksikliği başlıca zayıf noktalardır.

Çalışma raporlamasında tutarlılığı sağlamak için, yanıt elde edilememesi durumu için bir yanıt sınır noktası önceden belirtilmelidir. Yanıt noktası, alınan tedavi ile ilgili olmalıdır; örneğin, 2 kür yoğun tedavi tamamlandıktan sonra veya daha az yoğun tedavi yaklaşımlarında tedaviye başladıktan 180 gün sonra gibi.

Tablo 37. AML'de klinik araştırmalar için sonuç ölçütleri

Kategori	Tanım
Erken ölüm	Araştırılan tedaviyle ilgili bir zaman çerçevesi içinde herhangi bir nedenle ölüm (örneğin tedaviye başladıktan sonraki 30 ve 60 gün).
Toplam sağkalım (OS)	Bir araştırmadaki tüm hastalar için tanımlanmıştır; Randomizasyonun 1. gününden veya randomize olmayan araştırmalarda kaydın 1. gününden (veya teşhis tarihinden) herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar ölçülür. Son kontrolde öldüğü bilinmeyen hastalar, hayatta oldukları bilinen son tarihte kayıt edilir.
Olaysız sağkalım (EFS)	Bir araştırmadaki tüm hastalar için tanımlanmıştır. Randomizasyonun 1. gününden veya randomize olmayan çalışmalarda kaydın 1. gününden tedavi başarısızlığı, TR/TRh/TRi'den hematolojik nüks veya herhangi bir nedenden ölüm (hangisi daha önce gerçekleşirse) tarihine kadar ölçülür. Tedavi başarısızlığı, TR, TRh veya TRi'ye önceden tanımlanmış bir sınır noktasına göre ulaşamama olarak tanımlanır (örn., 2 kür yoğun kemoterapiden sonra veya yoğun olmayan tedavi için 180 gün); Randomizasyonun 1. gününde bir olay olarak kabul edilir; Yanıt açısından değerlendirilemeyen yaşayan hastalar, randomizasyonun 1. gününde kayıt edilmelidir. Tanımlanan dönüm noktasına göre TR, TRh veya TRi'ye ulaşan ancak nüks etmeyen veya ölmeyen hastalar, yanıt için en son değerlendirildikleri tarihte kayıt edilmelidir.

Tablo 38. AML’de klinik araştırmalar için sonuç ölçütleri

Kategori	Tanım
Nüksüz sağkalım (RFS)*	Yalnızca TR, TRh veya TRi elde eden hastalar için tanımlanmıştır. Remisyona ulaşıldığı tarihten hematolojik nüks veya herhangi bir nedenle ölüme kadar ölçülür. Son takipte nüks veya öldüğü bilinmeyen hastalar, hayatta oldukları bilinen son tarihte kayıt edilmelidir.
Kümülatif nüks insidansı (CIR)	TR, TRh, TRi elde eden tüm hastalar için tanımlanmıştır. Remisyona ulaşıldığı tarihten hematolojik nüks tarihine kadar ölçülür. Nüksettiği bilinmeyen hastalar yanıt için en son değerlendirildikleri tarihte kayıt edilmelidir.
Kümülatif ölüm insidansı (CID)	TR, TRh, TRi elde eden tüm hastalar için tanımlanmıştır. Önceden nüks olmaksızın ölüme kadar remisyona ulaşıldığı tarihten itibaren ölçülür.

* RFS ve hastalıksız sağkalım aynı tanımda kullanılmıştır.

Tablo 39. AML’de klinik araştırmalar için MRD nüks değerlendirmesi

Kategori	Tanım
EFS _{MRD} †	Randomizasyonun 1. gününden veya randomize olmayan araştırmalara kaydın 1. gününden, tanımlanmış bir sınır noktasına göre TR, TRh veya TRi'ye ulaşılamadığı tarihe kadar ölçülür (örneğin 2 kür yoğun kemoterapiden sonra veya yoğun olmayan tedavi için 180 gün), Hematolojik nüks, MRD nüks (MRD negatif TR, TRh veya TRi elde edilen hastalar için) veya herhangi bir nedenle ölüm.
RFS _{MRD} †	Remisyona ulaşıldığı tarihten (TR, TRh veya TRi) hematolojik nüks, MRD nüks veya herhangi bir nedenden ölüm tarihine kadar ölçülür.
CIR _{MRD} †	Remisyona ulaşıldığı tarihten (TR, TRh veya TRi) hematolojik nüks veya moleküler MRD nüks tarihine kadar ölçülür.
CID _{MRD}	Bir remisyona (TR, TRh veya TRi) ulaşıldığı tarihten, daha önce nüks olmaksızın ölüme kadar ölçülmüştür.

† Moleküler MRD nüksü, gerçek zamanlı kantitatif PCR ile değerlendirildiği şekliyle yalnızca mutasyona uğramış NPM1, RUNX1::RUNX1T1 veya CBFB::MYH11 füzyon transkriptlerine ilişkin verileri dikkate almalıdır.

II.BÖLÜM

DESTEK TEDAVİSİ

Tümör lizisten korunma

Tümör lizis sendromu, kitlesel tümör hücresi lizisi ve büyük miktarlarda potasyum, fosfat ve ürik asidin sistemik dolaşıma salınmasının neden olduğu onkolojik bir acil durumdur. Böbrek tübüllerinde ürik asit ve/veya kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesi akut böbrek hasarına neden olabilir. AML için tedavi edilen hastalarda belirgin bir tümör lizis sendromu riski vardır. Önleyici tedbirler, agresif intravenöz hidrasyon, allopurinol veya rasburikaz ve önceki elektrolit bozukluklarının ve geri dönüşümlü böbrek yetmezliği unsurlarının düzeltilmesini içerir.

Tümör lizis profilaksisi için tüm hastalara allopurinol başlanmalıdır. Allopurinol karaciğerde metabolizmaya uğrar ve burada farmakolojik olarak aktif metaboliti olan oksipurinole dönüşür. Allopurinolün yarı ömrü 1 ila 2 saattir ve oksipurinol yaklaşık 15 saattir. Hem allopurinol hem de oksipurinol renal olarak atılır. Allopurinol ve oksipurinolün her ikisi de, pürin katabolizma yolundaki hipoksantini, ksantine ve ürik aside dönüştüren bir enzim olan ksantin oksidazı inhibe eder. Tümör lizis sendromunu önlemek için, allopurinol kemoterapiye başlamadan 2 ila 3 gün önce başlanmalı ve kemoterapiden 3 ila 7 gün sonrasına kadar devam edilmelidir. Oral allopurinol dozları günde maksimum 800 mg olmak üzere 8 saatte bir üçe bölünmüş dozlar halinde toplam 300 mg/m²/gün'dür. Oral alamayacak durumdaki hastalarda intravenöz allopurinol günde 200 ila 400 mg/m² tek doz veya 2 ila 3 bölünmüş dozda verilir.

- **Allopurinol kemoterapiye başlamadan 2 ila 3 gün önce başlanmalı ve kemoterapiden 3 ila 7 gün sonrasına kadar devam edilmelidir.**
- **Oral allopurinol dozu günde maksimum 800 mg olmak üzere 8 saatte bir üçe bölünmüş dozlar halinde toplam 300 mg/m²/gün'dür.**

Allopurinol hipersensitivite sendromu, yaklaşık 1000'de 1 insidans ve %20 ila %25 gibi yüksek bir ölüm oranı ile allopurinolün nadir görülen ciddi bir yan etkisidir. Mekanizma, oksipurinole karşı T hücre aracılı bir immün reaksiyondur. En yüksek risk, özellikle allopurinolün daha yüksek başlangıç dozlarında, tedavinin ilk birkaç ayındadır. Eşzamanlı diüretikler, özellikle tiazid kullanımı, evre 3 veya daha yüksek böbrek yetmezliği majör risk

faktörleridir. HLA-B*5801 genotipli Kore, Çin ve Tayland kökenli hastalar çok yüksek allopurinol hipersensitivite sendromu riski altındadır. Allopurinol hipersensitivite sendromunun klinik özellikleri arasında Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, vaskülit, hepatoselüler hasar, akut böbrek hasarı, ateş, lökositoz ve eozinofili yer alır. Yönetim destekleyicidir. Allopurinol başlangıç dozunun günde 100 mg'ın altına ve kronik böbrek hastalığı evre 3 veya daha kötü olan hastalarda günde 50 mg'ın altına düşürülmesi hipersensitivite sendrom riskini azaltabilir. Wong C ve ark. allopurinol tedavisine başlamadan önce kronik böbrek hastalığı olan hastalarda farmakogenomik testler (HLA-B*58:01 alel) gerçekleştirmiştir. Diğer popülasyonlarda HLA-B*5801 yaygınlığının önemli ölçüde düşük olduğu göz önüne alındığında, evrensel HLA-B*5801 allopurinol taraması önerilmemektedir.

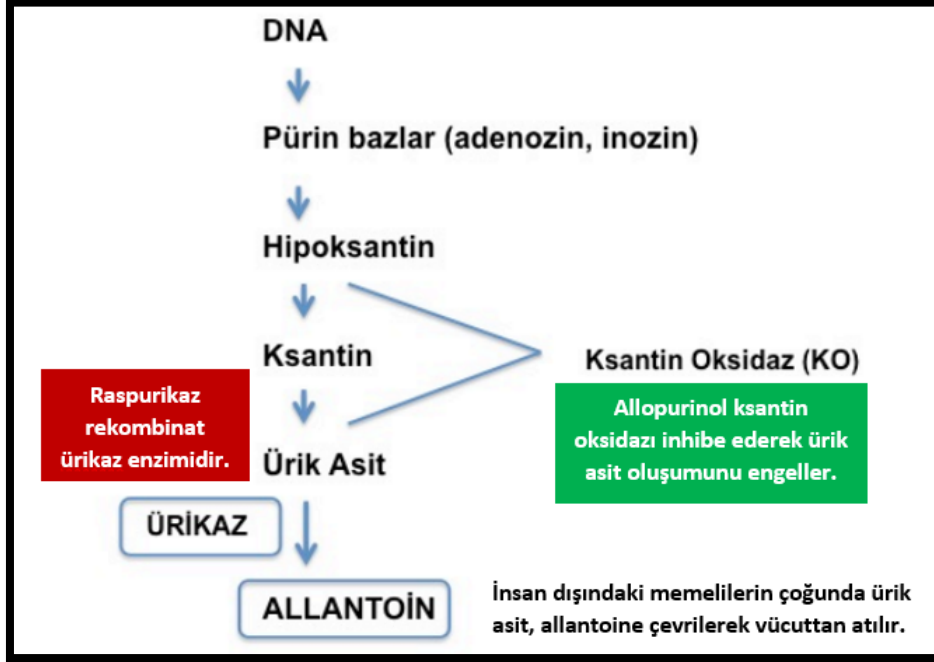
- **Allopurinol hipersensitivite sendromu, yaklaşık 1000'de 1 insidans ve %20 ila %25 gibi yüksek bir ölüm oranı ile allopurinolün nadir görülen ciddi bir yan etkisidir.**
- **En yüksek risk, özellikle allopurinolün daha yüksek başlangıç dozlarında, tedavinin ilk birkaç ayındadır.**

Febuksostat, hem oksitlenmiş hem de indirgenmiş ksantin dehidrojenaz formlarına bağlanabilen ve onları inhibe edebilen, pürin olmayan bir ksantin dehidrojenaz inhibitörüdür. Gut hastalarında hiperürisemi tedavisi için endikedir (ancak asemptomatik hiperürisemi için değil) ve allopurinolün alerjik reaksiyonlar nedeniyle kontrendike olduğu hastalar için alternatif bir tedavidir.

Rasburikaz, modifiye edilmiş bir *Aspergillus flavus* suşunun bir cDNA kodundan türetilir ve *Saccharomyces cerevisiae*'nin modifiye edilmiş bir maya suşunda eksprese edilir. Bir rekombinant urat oksidaz enzimi olan rasburikaz, mevcut ürik asidi, idrarda ürik asitten 5 ila 10 kat daha fazla çözünür olan allantoina dönüştürür. Rasburikaz, mevcut plazma ürik asidini etkileyebildiği için allopurinolden farklıdır; allopurinol ksantin oksidazı inhibe ederek sadece ürik asit üretimini engeller.

- **Allopurinol ksantin oksidazı inhibe eder ve ürik asit üretimini engeller.**

- **Rasburikaz rekombinant ürat oksidaz enzimidir ve mevcut ürik asidi, idrarda ürik asitten 5 ila 10 kat daha fazla çözünür olan allantoine dönüştürür.**



Şekil 22. Pürin metabolizması ve ürik asit oluşumu

Rasburikaz ile ilgili en ciddi advers reaksiyonlar, hastaların %1'inden azında meydana gelen anafilaksi, döküntü, hemoliz ve methemoglobinemidir. Diğer ciddi yan etkiler ateş, febril nötropeni, dispne, sepsis, nötropeni ve mukozittir. Rasburikaz ile antikor gelişimi meydana gelebilir. Antikorların saptanma süresi, uygulamadan sonra 1 ila 6 hafta arasında değişebilir. Rasburikaz, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda kontrendikedir çünkü bu hastalar, rasburikazın bir yan ürünü olan ve hemolize yol açabilen hidrojen peroksidi parçalayamazlar. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği için tarama, bu eksiklik için daha büyük risk taşıyan hasta popülasyonlarında (örn., Afrika veya Akdeniz kökenli olanlar) önerilir.

- **Rasburikaz, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda kontrendikedir.**

Pediyatrik hastalar için FDA tarafından önerilen dozlama kılavuzları, maksimum 5 gün boyunca günde bir kez uygulanan 0,15 mg/kg veya 0,2 mg/kg'dır. İlk rasburikaz dozu, kemoterapiye başlamadan 4 ila 24 saat önce uygulanmalıdır. Rasburikaz 30 dakikalık

intravenöz infüzyon şeklinde verilir ve bolus infüzyon şeklinde verilmemelidir. Yetişkin popülasyonda pratikte sıklıkla kullanılan doz 0,2 mg/kg'dır.

Rasburikaz, oda sıcaklığında kan numunelerindeki ürik asidi bozarak, gerçekte olduğundan daha düşük ürik asit sonuçlarına yol açabilir, bu nedenle numunelerin özel olarak çalışılması gerekir. Kanın, heparin sodyum veya heparin lityum formlarında heparin içeren önceden soğutulmuş tüplerde toplanması gerekir. Örnek alındıktan sonra hemen buzlu su banyosuna konulmalı ve alındıktan sonra 4 saat içinde test edilmelidir. Ürik asit için bu laboratuvar test prosedürleri, son rasburikaz dozu uygulandıktan sonra 4 gün boyunca izlenmelidir.

➤ **Rasburikaz, oda sıcaklığında kan numunelerindeki ürik asidi bozarak, gerçekte olduğundan daha düşük ürik asit sonuçlarına yol açabilir.**

Tablo 40. Tümör Lizisten Korunma

Tümör Lizisten Korunma
Destek tedavisi
- Sıvı alımı (oral ve parenteral) (100 mL/saat idrar çıkışı) - Ürik asit oluşumu ve risklerini azaltır.
Allopürinol: ksantin oksidaz inhibitörü
- o Ksantinden ürik asit oluşumunu azaltır. - o 300-600 mg/gün (300 mg/m²/gün) - o Yüksek lökosit ve organomegali varsa 600 mg/gün - o 6-merkaptopurin verilecekse allopürinol dozu azaltılmalı
Rasburikaz: rekombinant ürat oksidaz (Fasturtec 15 mg, 7,5 mg flakon)
- o Ürik asitin allantoin oksidasyonunu katalizler. - o Ürik asiti daha hızlı düşürür ve daha güvenlidir. - o Tümör lizis sendromu riski yüksek olan hastalarda tercih edilebilir. - o 0,20 mg/kg/gün (50-100 U/kg/gün), 50 ml serum fizyolojik içinde 30 dk IV infüzyon veya IM, 5-7 gün verilir.

Lökoferez

Hiperlökositoz varsa, sitoredüksiyon önerilir.

Lökosit sayısının $>100 \times 10^9 /L$ olması hiperlökositoz olarak tanımlanır. Hiperlökositoz başlıca hemorajik olaylara, tümör lizis sendromuna ve klinik lökostaz sendromu riskine bağlı olarak artmış indüksiyon mortalitesi ile ilişkilidir.

Hidroksiüre (WBC $<100.000/mm^3$ olana kadar 50-100 mg/kg/gün veya WBC $<10,000$ to $20,000/mm^3$ olana kadar 50-60 mg/kg/gün), özellikle hipometile edici ajan veya venetoklaks

bazlı tedavilerin başlamasından önce lökosit sayısını $25 \times 10^9/L$ 'nin altına düşürmek için kullanılabilir.

Klinik lökostaz sendromu, lökosit sayısının hidroksiüre veya planlanmış indüksiyon tedavisi ile gecikmeden derhal düşürülmesi gereken tıbbi bir acil durumdur.

Retrospektif çalışmalar, deksametazonun lökostaz bulgularını önleyebilecek yararlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Lökostaz sendromlu hastalarda lökoferez kemoterapiye paralel olarak uygulanabilse de mevcut kanıtlar, hiperlökositozu olan asemptomatik hastalarda lökoferez kullanımını desteklememektedir.

- Hidroksiüre WBC $<100,000/mm^3$ olana kadar 50-100 mg/kg/gün veya WBC $<10,000$ to $20,000/mm^3$ olana kadar 50-60 mg/kg/gün kullanılır.

- Blast sayısı $100.000/\mu L$ üzerinde olan hastalarda hiperlökositozun ciddi komplikasyonlarını ve intrakranial kanamayı önlemek için acil tedavi gereklidir.
- Blast sayısı $100.000/\mu L$ altında olan ancak hiperlökositoz semptomları olan hastalarda da acil tedavi gereklidir.
- Lökoferez bir kaç saat içinde ürik asit salınımına neden olmaksızın blast hücre konsantrasyonunu azaltabilir.
- APL'de rutin olarak lökoferez önerilmez ancak yaşamı tehdit eden refrakter lökositoz durumunda uygulanabilir.
- Her bir lökoferez blast konsantrasyonunu yaklaşık %30 azaltabilir.
- Lökoferez blast sayısı $50.000/\mu L$ 'nin altına düşene kadar yapılmalıdır.
- Tedavinin ilk bir kaç günü boyunca hidrasyon, idrar miktarını 100 ml/saat/ m^2 tutacak şekilde uygulanır.
- Furosemid idrar atılımını artırmak için kullanılabilir.

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

İndüksiyon tedavisi ile TR'nin indüklenmesi, ardından remisyonu derinleştirmek ve yanıt süresini en üst düzeye çıkarmak için konsolidasyon tedavisi ve ardından seçilmiş hastalarda idame tedavisi verilir.

Genetik analizlerin sonuçları, terapötik tedavi hedefleri belirlemek için mümkün olan en kısa sürede, tercihen 3 ila 5 gün içinde sonuçlanmalıdır.

Bir hasta yoğun veya yoğun olmayan bir tedavi seçeneğini tolere edemiyorsa, tedavinin amacı, yaşam kalitesini artırmak, transfüzyon ve diğer destekler ve palyatif bakım hizmetlerinin erken katılımı ile sitopeni ile ilişkili komplikasyon insidansını azaltmaktır.

Genel olarak hastalar, yoğun veya yoğun olmayan tedaviye aday olup olmamalarına bağlı olarak genel terapötik ilkelere göre yönetilmelidir. Dolayısıyla ilk yapılması gereken hastanın yoğun bir tedavi için uygun olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bunun için kullanılabilecek çeşitli skorlama sistemleri vardır. Burada örnek olarak Tablo 40'ta Ferrara kriterleri verilmiştir. Ferrara kriterlerinden bir tanesinin dahi olması hastanın yoğun tedaviler için uygun olmadığı anlamına gelir. AML tedavisini yoğun tedaviler için uygun olan hastalar ve uygun olmayan hastalar şeklinde iki kısımda ele alacağız.

Tablo 40. AML'de yoğun tedavi için unfit kriterleri (Ferrara Kriterleri)

AML'de yoğun tedavi için unfit kriterleri (Ferrara Kriterleri)
➤ ≥ 75 yaş
➤ Konjestif kalp yetmezliği veya $EF \leq \%50$ ile belgelenmiş kardiyomiyopati
➤ $DLCO \leq \%65$ veya $FEV1 \leq \%65$ ile belgelenmiş akciğer hastalığı veya istirahatte oksijen gerektiren dispne veya herhangi bir plevral neoplazm veya kontrolsüz akciğer neoplazmı
➤ 60 yaşından büyük diyaliz bağımlıları veya kontrolsüz renal karsinom
➤ Karaciğer sirozu Child B veya C veya transaminazlarda belirgin yükselme (normal değerlerin >3 katı) veya herhangi bir safra yolu karsinomu veya kontrolsüz karaciğer karsinomu veya akut viral hepatit
➤ Hastaneye yatış gerektiren ağır psikiyatrik hastalık veya yoğun ayakta tedavi yönetimi gerektiren mevcut akıl hastalığı veya bakıcı tarafından kontrol edilemeyen bağımlılık yaratan durum
➤ Anti-enfektif tedaviye dirençli aktif enfeksiyon
➤ ECOG performans durumu ≥ 3
➤ Hekimin yoğun kemoterapiye uygun olmadığını düşündüğü diğer herhangi bir komorbidite

DLCO, Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi; ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; EF, ejeksiyon fraksiyonu; FEV, zorlu ekspiratuar hacim

YOĞUN TEDAVİ İÇİN UYGUN OLAN HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

AML tedavisi, indüksiyon kemoterapisi ve remisyon sonrası konsolidasyon ve seçilmiş hastalarda idame tedavisinden oluşmaktadır. Hastalığı kontrol altına almanın ilk adımı remisyon elde etmek olsa da kalıcı hastalık kontrolü elde etmek için hastaların konsolidasyon sırasında sonraki, daha yoğun tedavileri tolere edebilecek bir durumda indüksiyon fazından çıkması da önem arz etmektedir.

Tablo 41. Yoğun tedavi için uygun olan hastalarda önerilen indüksiyon tedavileri

Yoğun İndüksiyon Tedavisi Uygun Olan Hastalar ^{a,b}
İyi risk AML Önerilen : 7+3 (daunorubisin) ^c + gemtuzumab ozogamisin ^d Diğer Önerilen: • 7+3 (daunorubisin or idarubisin)^c • 7+3 (mitoksantron)^c (≥60 yaş için) • FLAG-IDA + gemtuzumab ozogamicin^d (>60 yaş dikkatli kullanılmalıdır)
FLT3-ITD/ TKD mutasyonu olan AML Standard 7+3 (daunorubisin) ^c + midostaurin ^e
Orta risk AML Önerilen : • 7+3 (daunorubisin)^c • 7+3 (mitoksantron)^c (≥60 yaş için) Diğer Önerilen: • 7+3 (daunorubisin)^c + gemtuzumab ozogamicin^d • FLAG-IDA + gemtuzumab ozogamicin^d(>60 yaş dikkatli kullanılmalıdır) • FLAG-IDA + venetoklaks
TP53 mutasyonu veya del17p anormalliği ile birlikte olan kötü riskli AML^f • 7+3 (idarubisin veya daunorubisin)^c • 7+3 (mitoksantron)^c(≥60 yaş için) • HiDAC^g + idarubisin veya daunorubisin + etoposid (özellikle ≤45 yaş için) • FLAG-IDA • FLAG-IDA + venetoklaks • Desitabin (5 gün) + venetoklaks^h • Desitabin (10 gün) + venetoklaks^h • Azasitidin + venetoklaks^h • Düşük doz sitarabin + venetoklaks^h • Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin veya desitabin)
CBF-AML dışındaki tedaviyle ilişkili AML, Önceki MDS/KMML, MDS ile ilişkili değişikliklere sahip AML • 7+3 (idarubisin veya daunorubisin)^c • CPX-351ⁱ (özellikle ≥60 yaş için) • Desitabin (5gün) + venetoklaks^h • Azasitidin + venetoklaks^h • Düşük doz sitarabin + venetoklaks^h • Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin veya desitabin)

KMML, kronik miyelomonositik lösemi; MDS, miyelodisplastik neoplazi

a. Blast sayısı yüksek olan hastalar, lökostatiz nedeniyle tümör lizis riski altındadır. WBC sayısını hızlı bir şekilde azaltmak için önlemler arasında lökaferez, hidroksiüre ve/veya tek doz sitarabin (1-2 g) yer alır.

b. Hangi hastaların yoğun tedavi için uygun, hangilerinin uygun olmadığına karar vermek için çok sayıda kriter mevcuttur. Ferrara kriterleri yoğun tedaviler için uygun olmayan hastaları belirlemek için kullanılabilir.

c. 60 yaşın altındaki hastalarda daunorubisin $90 \text{ mg/m}^2 \times 3$ gün kullanımı, $45 \text{ mg/m}^2 \times 3$ gün kullanımına karşı CR oranlarında ve OS'de anlamlı bir artış ile ilişkili bulunmuştur. 12-14. günlerde rezidüel hastalık varsa ek daunorubisin dozu $45 \text{ mg/m}^2 \times 3$ gündür. Antrasiklin dozunu aşan veya kardiyak sorunları olan ancak yine de agresif tedavi alabilen hastalar için alternatif antrasiklin içermeyen rejimler düşünülebilir (örn. FLAG, klofarabin bazlı rejimler). Daunorubisin 90 mg/m^2 ile tedavi edilen 60 ila 65 yaş arası hastalardaki CR oranları ve 2 yıllık OS, idarubisin 12 mg/m^2 'nin sonucu ile karşılaştırılabilir bulunmuştur; daha yüksek doz daunorubisin >65 yaş hastalarda fayda sağlamamıştır.

d. FLT3 mutasyonlu CBF-AML için gemtuzumab ozogamisin tercih edilebilir. Gemtuzumab ozogamisin, NPM1 mutasyonlu AML'de faydalı olabilir. Gemtuzumab ozogamisin'in CEBPA mutasyonu olan AML'deki rolü belirlenmemiştir. Gemtuzumab ozogamisin uygulamasından kısa bir süre sonra transplant olan hastalar sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) geliştirme riski altında olabilir. Nakil planlanıyorsa, nakil ile gemtuzumab ozogamisinin son uygulaması arasında 60 ila 90 günlük bir aralık olmalıdır. CD33 için eşik iyi tanımlanmamıştır ve ≥ 1 olabilir.

e. Midostaurin, idame tedavisi için FDA onaylı olmasa da, çalışma, konsolidasyon ve idame midostaurin için toplam 12 ay süreyle tasarlanmıştır. RATIFY çalışması, FLT3-ITD AML'li 18-60 yaş arası hastaları incelemiştir. Verilerin bir ekstrapolasyonu, 7+3 almaya uygun FLT3-ITD AML'li 61-70 yaş arası hastalara, aşırı toksisite olmadan sağkalım avantajı sağlıyor gibi görüldüğü için midostaurin bu yaş grubunda da önerilmelidir.

f. TP53 mutasyonu olan kötü riskli AML hastalarının sonuçları, konvansiyonel indüksiyon kemoterapisi ile kötüdür bu hastalar mümkün olduğunca klinik araştırmalara alınmalıdır. Bir TP53 mutasyonu olan hastalarda konvansiyonel indüksiyon kemoterapi rejimleri verilebilmesine rağmen, klinik çalışmalara dahil olmayan hastalar için daha az yoğun kemoterapi tercih edilir. Gemtuzumab ozogamisin içeren rejimlerin kötü riskli hastalıkta sınırlı faydası vardır.

g. HiDAC'ın klinik araştırma ortamı dışında indüksiyon için kullanımı hâlâ tartışmalıdır. Remisyon oranları, standart doz sitarabin ve HiDAC için aynı olsa da, iki çalışma, bir kür yüksek doz tedavisinden sonra kemik iliği blast klerensinin daha hızlı olduğunu göstermiştir.

h. Desitabin, azasitidin veya düşük doz sitarabin ile birlikte venetoklaks, hastalığı klinik iyileşme gösteren hastalarda (TR/TRi), sonraki transplant düşünülerek devam edilebilir.

ı. Bu rejimin <60 yaşındaki hastalarda kullanımını destekleyen sınırlı veri vardır. MDS ile ilişkili değişikliklere sahip AML ve daha önce hipometile edici ajan maruziyeti olan hastalar için, standart indüksiyondan elde edilen fayda, sitarabin ve daunorubisinin CPX-351/dual lipozomal kapsüllenmesinden farklı bulunmamıştır.

Tablo 41’de gösterildiği gibi yoğun tedavi için uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisini belirlerken en önemli belirleyiciler hastanın genetik risk sınıfı, hedefe yönelik bir ajan kullanılabilecek genetik değişikliğin olup olmaması (örn, FLT3 mutasyonu olanlarda FLT3 inhibitörünün tedaviye eklenmesi) ve AML’nin daha önceki AML dışı hastalıklar için alınan tedaviler ile ilişkili olup olmadığıdır.

Yoğun tedavi için uygun olan hastalarda antrasiklin kullanılmasına engel bir durum yok ise (örneğin daha önce başka bir hastalık için antrasiklin almış ve kümülatif antrasiklin dozunu tamamlamış hastalar) kullanılan standart indüksiyon rejimleri, sitarabin ve bir antrasiklin grubu ilaç (daunorubisin, doksorubisin, idarubisin) temeline dayanır. Alternatif seçenekler fludarabin, sitarabin, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve idarubisin (FLAG-IDA) veya mitoksantron bazlı sitarabin rejimleridir. FLT3-mutant AML hastaları için kinaz inhibitörü midostaurini birinci basamak tedaviye dahil etmek standart hale gelmiştir.

➤ **Yoğun tedavi için uygun olan hastalarda standart indüksiyon tedavisi => 7+3:**
sitarabin (7 gün) ve bir antrasiklin (3 gün)

Yedi gün boyunca sürekli bir sitarabin + 3 günlük bir antrasiklin infüzyonu ("7+3" tedavisi olarak adlandırılan) ile remisyon indüksiyon tedavisinde sitarabin dozu ve antrasiklin seçimi ve dozu (daunorubisin, doksorubisin, idarubisin, mitoksantron) kurumlar arasında değişiklik gösterir. Genel olarak, ajanların dozunu, programını ve seçimini inceleyen randomize çalışmalardan elde edilen bulgular, sonuçların daunorubisin ve idarubisin arasında benzer olduğunu bildirmektedir.

Daha yüksek dozlarda daunorubisin

Daha yüksek dozlarda daunorubisinin (örn., 60 mg/m² veya 90 mg/m²) 45 mg/m²'den daha etkili olduğu bildirilmektedir. ECOG 1900 çalışmasında iyi/orta riskli AML tanısı olan 60 yaşından küçük 330 hasta, günde bir kez 90 mg/m²/gün'e karşı 45 mg/m²/gün daunorubisin dozuna rastgele atanmıştır. Düşük doz ile karşılaştırıldığında, yüksek doz daunorubisin ile daha iyi TR (%71'e karşı %57) ve OS oranı (OS; 34 ay'a karşılık 21 ay) elde edilmiştir; kardiyak ve hematolojik toksisite de dahil olmak üzere benzer ciddi (derece ≥3) advers olay oranları gözlenmiştir.

- İyi/orta riskli AML tanısı olan 60 yaşından küçük hastalarda,
- Daunorubisin 90 mg/m²/gün ile => TR %71, OS 34 ay
 - Daunorubisin 45 mg/m²/gün ile => TR %57, OS 21 ay
 - Ciddi (derece ≥3) advers olay oranları benzer

SONUÇ: Daunorubisin 90 mg/m²/gün, 45 mg/m²/gün ile karşılaştırıldığında benzer toksisite ancak daha iyi TR oranı ve daha uzun OS ile ilişkilidir.

Başka bir faz 3 araştırmada 45 mg/m²'ye kıyasla 90 mg/m² ile daha yüksek TR (%72'ye karşı %83) ve 5 yıllık OS (%35 e karşı %47) rapor edilmiştir.

Daunorubisin 90 mg/m² ile 60 mg/m² dozlarını karşılaştıran bir faz 3 çalışmada, TR ve toksisite oranları benzer rapor edilmiştir. Medyan takip süresi 28 ay olan çalışmada yüksek doz tedavi kolu, FLT3 mutasyonu olan hastalarda daha iyi OS ve relapssız sağkalım (RFS) oranları ile ilişkili iken diğerleri için bu etki tespit edilmemiştir.

Günümüzde 60 mg/m² daunorubisinin 90 mg/m² daunorubisine benzer etkinlik gösterdiği ancak daha düşük toksisite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte FLT3 ITD veya NPM1 mutant olanların yüksek doz daunorubisinden ek fayda gördüğü gösterilmiştir. Dolayısıyla yanında FLT3 inhibitörü kullanılmayan FLT3 ITD mutant hastalarda 90 mg/m² daunorubisin kullanılması, geri kalanlarda ise 60 mg/m² kullanılması akıllıca olabilir.

29 randomize çalışmayı içeren sistematik inceleme ve meta-analiz, yüksek doz daunorubisinin düşük remisyon başarısızlığı ([RR] 0.75; %95CI 0.60-0.94) ve genel mortalite ([RR] 0.83; %95CI 0.75-0.93) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

- 7+3 tedavisinde daunorubisin kullanılacak ise FLT3 inhibitörü kullanılmayan FLT3 ITD mutant hastalarda 90 mg/m² daunorubisin kullanılması, geri kalanlarda ise 60 mg/m² kullanılması önerilir.

Daunorubisin ve İdarubisin karşılaştırması

Peki antrasiklinler arasında etkinlik farkı var mıdır? İdarubisinin daunorubisine göre hücre içerisinde kalma süresi daha uzundur.

- İdarubisinin daunorubisine göre hücre içerisinde kalma süresi daha uzundur.

ALFA-9801 çalışmasında, 50 ila 70 yaş arası (medyan 60 yaş) 468 hasta; 3 gün boyunca günde bir kez 80 mg/m² daunorubisin veya 3 gün boyunca günde bir kez idarubisin 12 mg/m² veya 4 gün boyunca günde bir kez 12 mg/m² idarubisin kollarına ayrılmıştır. TR oranları sırasıyla 4 gün boyunca günde bir kez 12 mg/m² idarubisin kolunda %83, 3 gün boyunca günde bir kez idarubisin 12 mg/m² kolunda %78 ve 3 gün boyunca günde bir kez 80 mg/m² daunorubisin kolunda %70 tespit edilmiştir (p: 0,04). Ancak OS, EFS ve relaps insidansı bakımından kollar arası farklılık tespit edilmemiştir.

Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analizde daunorubisin ve idarubisin arasında genel mortalite veya erken ölüm açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Çoğu büyük çalışmada 3 gün boyunca günde 45 ila 60 mg/m² dozlarda daunorubisin, en yaygın kullanılan antrasiklin olmuştur.

- **3 gün 12 mg/m² idarubisin ile 3 gün 80 mg/m² daunorubisinin karşılaştırıldığı çalışmada 50-70 yaş arası hastalarda TR oranında (%78'e karşılık %70) istatistiksel olarak idarubisin üstünlüğü olsa da relaps oranı ve OS açısından fark saptanmamıştır. Ek olarak idarubisin alan hastalar 15. gün değerlendirmesinde daha az oranda ilave tedaviye ihtiyaç duymuştur.**

Sitarabin dozu

7 günlük sürekli infüzyon için 100 mg/m²/gün veya 200 mg/m²/gün sitarabin dozu önerilmektedir. İki doz karşılaştırılabilir sonuçlar ve toksisite ile ilişkilidir. Yüksek doz sitarabin (HiDAC) artı bir antrasiklin ile karşılaştırıldığında, infüzyonel sitarabin dozu kullanılan "7+3" tedavisi benzer sonuçlara sahiptir ve "7+3" tedavisinde daha az toksisite görülmüştür.

Sınırlı kardiyak fonksiyonu olan hastalar için, tek başına veya kardiyotoksik olmayan bir ajanla birlikte HiDAC remisyon indüksiyon tedavisi olarak kabul edilebilir.

Yüksek doz sitarabin içeren rejimler, genellikle ilk "7 + 3" döngüsüne yanıt vermeyen hastalar için en iyi seçenek olarak kabul edilir. Yüksek sitarabin dozları ile konsolidasyondan sonraki 6 ay içinde nüks eden hastalarda tek ajan IDAC (orta doz sitarabin) kullanılmamalıdır.

- 7 günlük sürekli infüzyon için 100 mg/m²/gün veya 200 mg/m²/gün sitarabin dozu önerilmektedir. İki doz karşılaştırılabilir sonuçlar ve toksisite ile ilişkilidir.

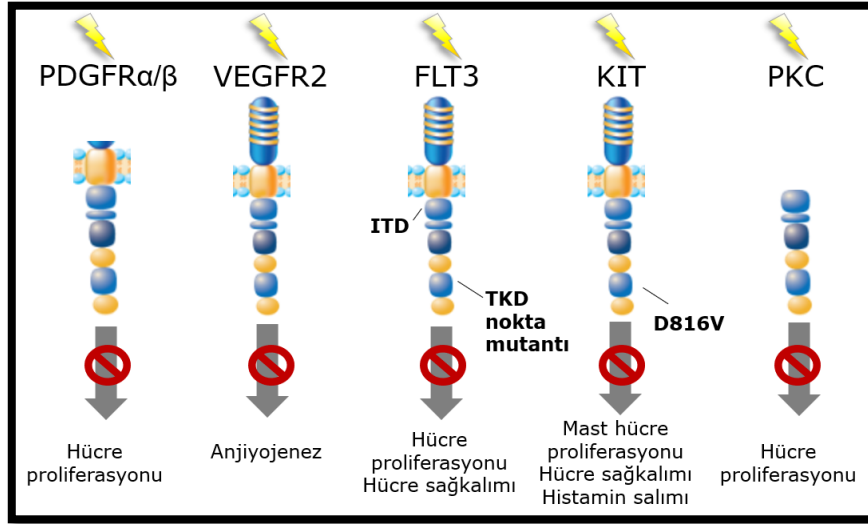
FLT-3 İNHİBİTÖRLERİ

FLT3 mutant AML hastaları için, üstün sonuçlar ve ılımlı toksisiteye dayanarak, sadece “7+3” tedavisi yerine “7+3” tedavisine midostaurin ilavesi önerilmektedir.

- En az 7000 yıllık bir hastalık olmasına rağmen günümüzde halen en öldürücü kanser türlerinden biri olmaya devam eden AML’de sağkalımı arttırdığı gösterilen her tedavinin önemi büyüktür.

Midostaurin

Midostaurin FLT3 aktivitesini ve AML patogenezinde yer alan bazı kinazları bloke eder. RATIFY çalışması sonuçlarına göre Amerika Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), FLT3 mutasyonu olan yeni AML tanısı konmuş yetişkin hastaların tedavisi için kemoterapi ile birlikte midostaurin tedavisini onaylamıştır.

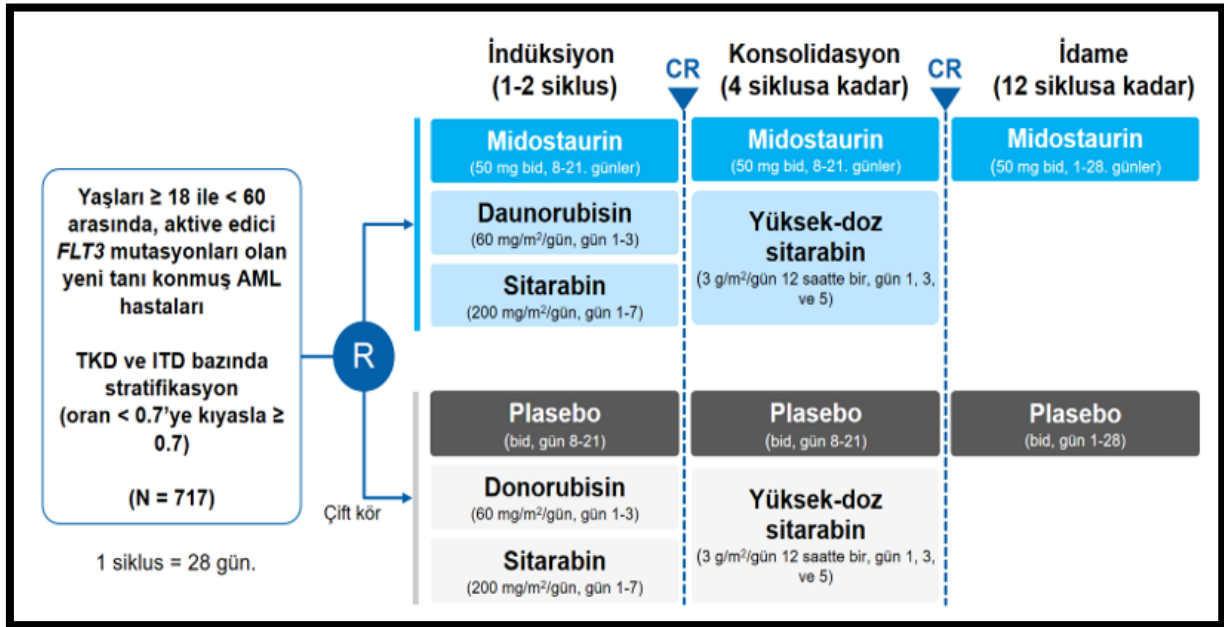


Şekil 23. Midostaurin lökomojenezde rol oynayan çoklu kinazları inhibe eder.

RATIFY Faz 3 çalışması

60 yaş altı FLT3 mutasyonuna sahip 717 hasta (FLT3-ITD %77 veya FLT3-TKD %23) “7+3” tedavisi + midostaurin (8 ila 21. günler arasında, 50 mg oral, günde iki kez) ve “7+3”

tedavisi + plaseboya karşı rastgele randomize edilmiştir. İlk hasta Temmuz 2008’de alınmış, son hasta Ekim 2011’de alınmıştır. 3270 hasta taranmış, 717 hasta randomize edilmiştir. HHT özel şart koşulmamıştır. Hastanın lösemisine yönelik HHT yapılması durumunda midostaurin/plasebo tedavisi yeniden başlatılmamıştır. Her 2 gruptaki hastalar indüksiyonda 3 gün 60 mg/m²/gün daunorubisin ve 7 gün 200 mg/m²/gün sitarabin ardından da 4 siklusa kadar konsolidasyon olarak 1.3.5. günlerde 12 saatte bir 3g/m²/gün sitarabin verildi. Midostaurin kolunda indüksiyon tedavisinin 8. gününde hastalara günde iki kez 50 mg midostaurin başlanıp indüksiyonun 21. gününe kadar devam edildi. Benzer şekilde midostaurin kolundaki hastalara konsolidasyon kürlerinin 8-21. günlerinde günde iki kez 50 mg midostaurin verildi. Konsolidasyon sonrası TR’de kalan hastalara midostaurin kolunda 12 siklusa kadar günde iki kez 50 mg midostaurin verildi.

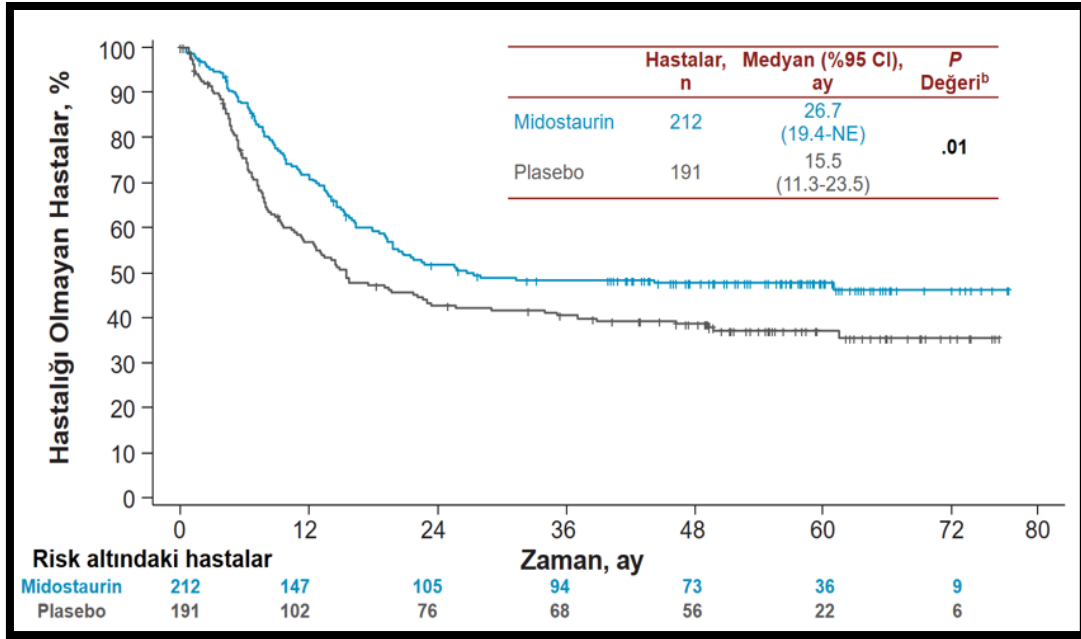


Şekil 24. RATIFY çalışma dizaynı

RATIFY çalışmasına hem FLT3-TKD hem de FLT3-ITD mutasyonu olan hastalar dahil edilmiştir. FLT3-ITD mutasyonu için FLT3-ITD/FLT3-WT allel yük oranı $\geq 0,05$ olması kabul edilmiştir. FLT3-ITD mutasyonu olan hastalar da kendi aralarında yüksek alel oranı olanlar ($\geq 0,7$) ve düşük alel oranı olanlar ($< 0,7$) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmişlerdir. Tablo 42’de RATIFY çalışmasına alınan hastaların özellikleri verilmiştir.

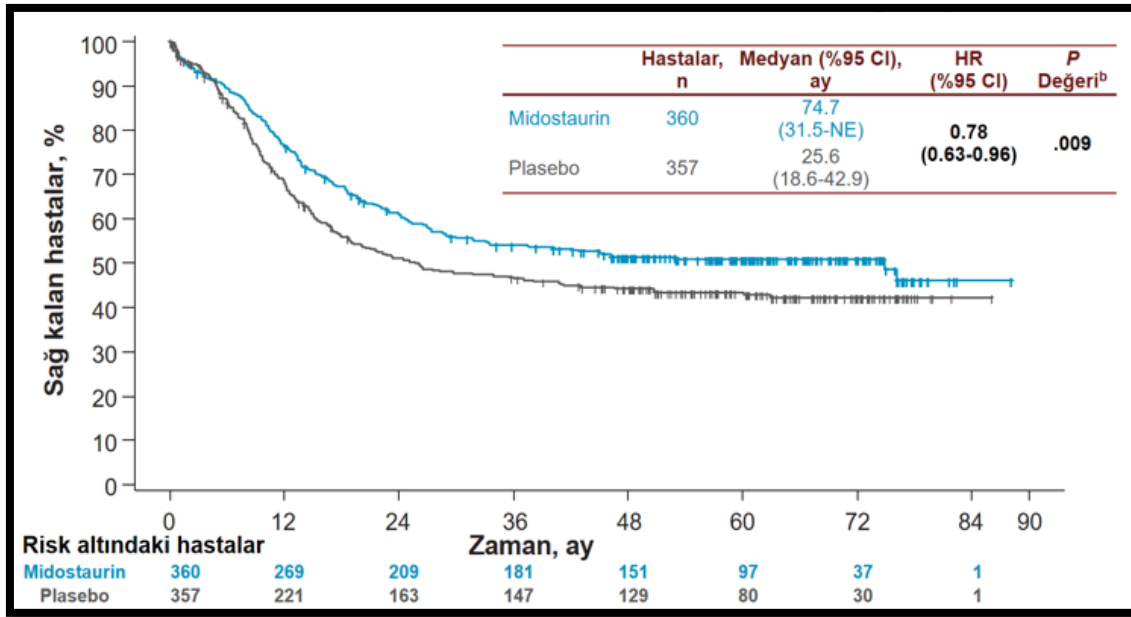
Tablo 42. RATIFY çalışmasına alınan hastaların özellikleri

	Tüm Hastalar (N = 717)	Midostaurin (n = 360)	Plasebo (n = 357)	P Değeri ^a
Medyan yaş (aralık), yıl	47.9 (18.0-60.9)	47.1 (19.0-59.8)	48.6 (18.0-60.9)	.22
Kadınlar, n (%)	398 (55.5)	186 (51.7)	212 (59.4)	.04
FLT3 sınıflandırma grupları, n (%)				1.00
FLT3-TKD	162 (22.6)	81 (22.5)	81 (22.7)	
FLT3-ITD allelik oran <0.7 ^b	341 (47.6)	171 (47.5)	170 (47.6)	
FLT3-ITD allelik oran ≥0.7 ^b	214 (29.8)	108 (30.0)	106 (29.7)	
Medyan WBC (aralık), × 10 ³ /μL ^c	34.9 (0.6-421.8)	35.6 (0.6-421.8)	33.0 (0.8-329.8)	.72
Medyan trombosit sayısı (aralık), × 10 ³ /μL ^d	50.0 (2.0-461.0)	50.0 (2.0-461.0)	50.0 (8.0-444.0)	.58
Medyan ANC (aralık), mm ³ başına ^e	2.2 (0-55.9)	2.2 (0-55.9)	2.3 (0-128.7)	.65



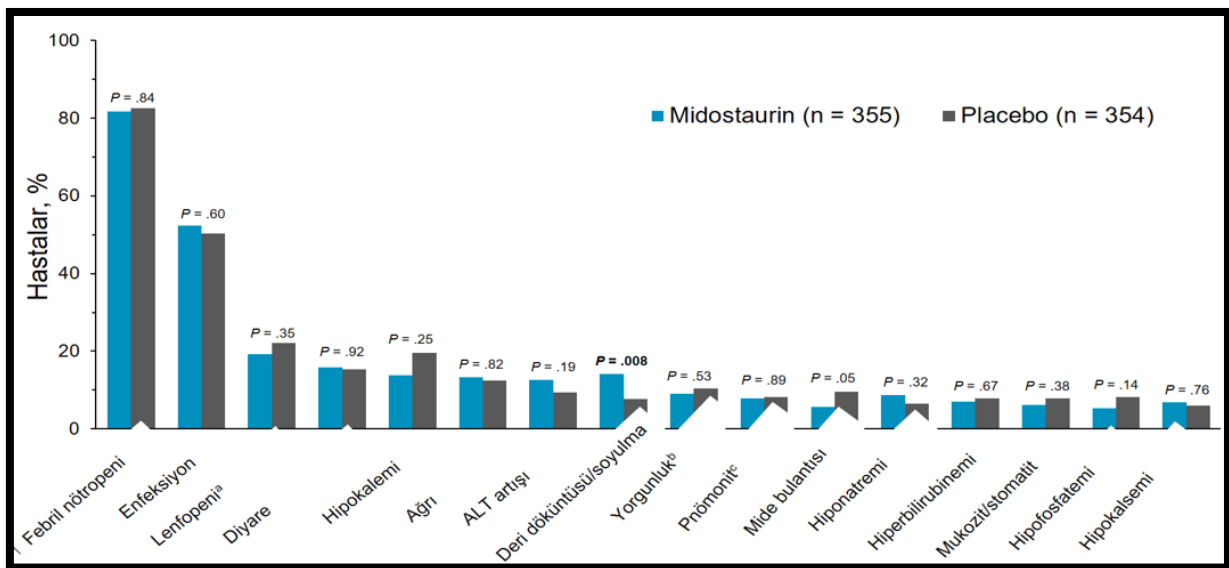
Şekil 25. RATIFY çalışması medyan DFS

Medyan hastalıksız sağkalım (DFS) midostaurin kolunda 26,7 ay ve plasebo kolunda 15,5 ay saptanmıştır (p:0,01). HHT yapılan hastaların verileri sansürlendiğinde de midostaurin kolu DFS üstünlüğünü korumuştur (p:0,045).

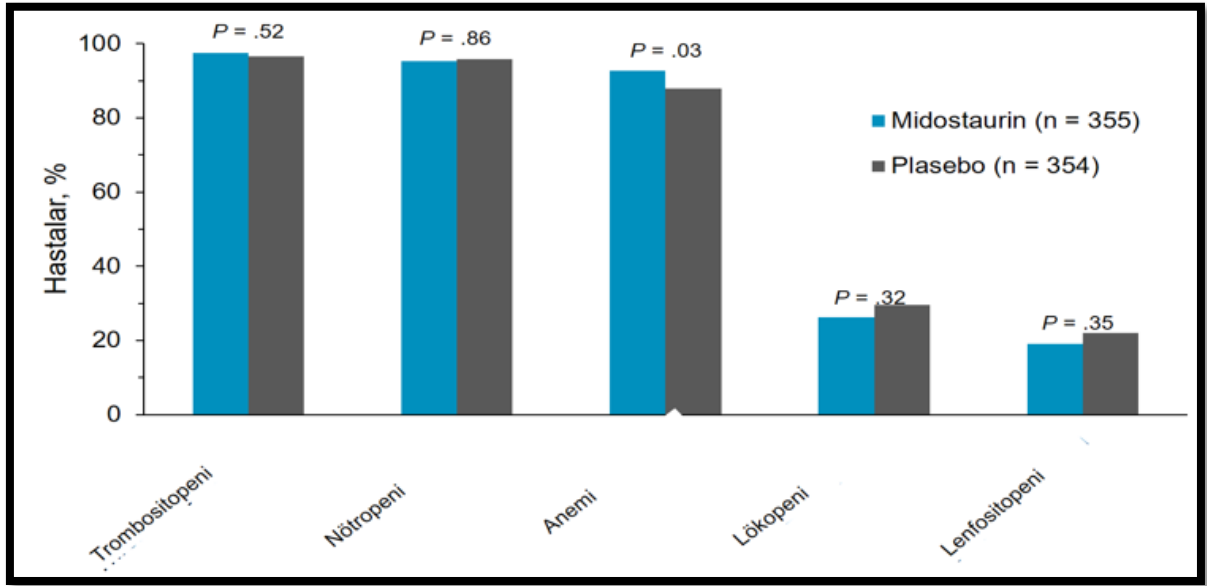


Şekil 26. RATIFY çalışması medyan OS

Medyan OS midostaurin kolunda 74,7 ay ve plasebo kolunda 25,6 ay saptanmıştır (p:0,009). Plasebo koluna kıyasla midostaurin kolunda ölüm riskinde %22 azalma olmuştur. HHT yapılan hastaların verileri sansürlendiğinde de midostaurin kolu OS üstünlüğünü korumuştur (p:0,08). Midostaurinin DFS ve OS üzerine iyileştirici etkileri FLT3 mutasyon tipinden (TKD veya ITD) veya FLT3 ITD allel yükünden ($\geq 0,7$ veya $< 0,7$) bağımsızdır, tüm alt gruplarda midostaurin kolunda istatistiksel derecede anlamlı derecede DFS ve OS avantajı saptanmıştır.



Şekil 27. RATIFY çalışması en yaygın hematolojik olmayan ≥ 3 derece advers olaylar



Şekil 28. RATIFY çalışması en yaygın hematolojik ≥ 3 derece advers olaylar

RATIFY çalışmasında en yaygın hematolojik olmayan ≥ 3 derece advers olaylar (midostaurin ve plasebo) febril nötropeni (%82 ve %82), enfeksiyon (%52 ve %50) ve diyare (%16 ve %15) olmuştur. Her iki kol arasında en yaygın hematolojik ve hematolojik olmayan ≥ 3 derece advers olayların anemi ve deri döküntüsü dışında benzer olduğu saptanmıştır. Anemi ve deri döküntüsü midostaurin kolunda daha fazla oranda görülmüştür.

Sonuç olarak RATIFY çalışmasında medyan 59 aylık takipte, plasebo ile karşılaştırıldığında midostaurin kolunda medyan OS (75 aya 26 ay), 4 yıllık OS (%51'e karşılık %44), medyan EFS (8 aya karşı 3 ay) ve 4 yıllık EFS oranları (%28'e karşılık %21) daha yüksek tespit edilmiştir. İki kol arasında TR oranı, nötrofil ve trombositlerin iyileşme süresi, şiddetli (derece 3/4) toksisite ve tedaviye bağlı ölüm oranları benzer tespit edilmiştir.

Prospektif, randomize olmayan bir çalışmada, midostaurin, geçmiş bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 70 yaşına kadar olan hastalarda da yararlı etki gösterdiği bildirilmiştir.

- **FLT-3 mutasyonu pozitif AML tanısı konulmuş olan ve yoğun kemoterapiye (standart doz 7+3 remisyon indüksiyonu ve yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi) uygun hastalarda remisyon indüksiyon tedavisi ve postremisyon tedavisi ile kombine olarak midostaurin kullanılması sağkalımı iyileştirir.**

Yoğun tedaviye midostaurin eklenmesinden en çok fayda gören alt grup FLT3 mutasyonuna NPM1 ve WT1'in eşlik ettiği hastalar olmuştur.

- **Yoğun tedaviye midostaurin eklenmesinden en çok fayda gören alt grup FLT3 mutasyonuna NPM1 ve WT1'in eşlik ettiği hastalar olmuştur.**

7+3 remisyon indüksiyonu ile birlikte midostaurin verilen hastalarda indüksiyon sonrası ara değerlendirme 21. günde yapılır.

- **7+3 remisyon indüksiyonu ile birlikte midostaurin verilen hastalarda indüksiyon sonrası ara değerlendirme 21. günde yapılır.**

Quizartinib

Plasebo kontrollü faz 3 çalışmada 18-75 yaş arası FLT3-ITD pozitif 539 AML hastası yoğun indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi ile birlikte kombinasyon halinde quizartinib veya plasebo koluna ayrılmıştır. 36 sıklusa kadar tek ajan quizartinib idame tedavisi olarak uygulanmıştır. HHT sonrası idame tedaviye izin verilmiştir. Erken sonuçlarda quizartinib kolunda OS daha uzun ancak derece ≥ 3 nötropeni daha sık gözlenmiştir. Erken ölüm (≤ 30 gün) %5,7'e karşılık %3,1 tespit edilmiştir.

Sorafenib

Çok merkezli bir faz 2 çalışmada, çoklu kinaz inhibitörü, sorafenibin "7+3" tedavisine eklenmesinin EFS'yi (medyan EFS sırasıyla 21 aya karşılık 9 ay ve 3 yıllık EFS %40'a karşılık %22) iyileştirdiği gözlenmiştir ancak artan toksisite (ateş, diyare, kanama, kardiyak olaylar, el-ayak sendromu ve döküntü) ile ilişkili olduğu da saptanmıştır.

GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN

CD 33 pozitif AML

Gemtuzumab Ozogamisin, sitotoksik ajan kalikeamisin ile konjuge edilmiş hümanize bir anti-CD33 IgG4 monoklonal antikordur. CD33 pozitif AML'de "7+3" tedavisine eklendiğinde sonuçları iyileştirebilen bir immüno-konjugattır ancak tedavi artan toksisite ile ilişkilidir. CD33 için eşik iyi tanımlanmamıştır ve $\geq 1\%$ olabilir.

- **Gemtuzumab Ozogamisın, sitotoksik ajan kalikeamisin ile konjuge edilmiş hümanize bir anti-CD33 IgG4 monoklonal antikordur.**

MRC AML-15 çalışmasında kollardan biri 7+3+ gemtuzumab ozogamisindir (bu kombinasyondaki antrasiklin 60 mg/m² daunorubisindir) ve bu çalışmada gemtuzumab ozogamisın ilavesinin hastaların %70'inde 5 yıllık OS'yi %10 daha artırdığı gösterilmiştir. Sitogenetik alt gruplara bakıldığında OS'deki iyileşmenin iyi risk grubunda istatistiksel derecede anlamlı olduğu, orta risk grubunda OS'de iyileşmeye doğru bir eğilim olduğu ancak kötü risk grubunda OS açısından ek bir fayda elde edilemediği görülmüştür.

- **Daha önce tedavi edilmemiş 60 yaş ve daha genç iyi risk grubu AML hastalarında daunorubisin ve sitarabin tedavisine gemtuzumab ozogamisın ilavesi OS'yi artırır.**

Randomize bir çalışmada, 50-70 yaşındaki de novo AML hastaları arasında iyi veya orta sitogenetik riskli hastalıkta gemtuzumab ozogamisın eklenmesiyle sınırlı bir EFS avantajı gösterildi. Diğer 4 açık etiketli randomize çalışmada, AML birinci basamak tedavisine eklenen gemtuzumab ozogamisın sağkalımda iyileşmeyi ayrı ayrı gösteremese de 5 çalışmanın bir meta-analizinde, özellikle CBF-AML hastalarında fayda göstermiştir.

5 randomize çalışmada 3325 yetişkin hastayı içeren bir meta-analiz, sadece yoğun indüksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında, gemtuzumab ozogamisın eklenmesinin, iyi veya orta risk sitogenetiği olan hastalar için bazı sonuçları geliştirdiği sonucuna varmıştır. İyi veya orta riskli sitogenetiği olan hastalarda gemtuzumab ozogamisın eklenmesinin nüks riskini (HR=0,81; % 95 CI 0,73-0,90) azalttığı ve 5 yıllık OS'yi artırdığı (HR= 0,90; % 95 CI 0,82-0,98) ancak TRi ile TR oranlarını artırmadığı bildirilmektedir. Kötü riskli karyotipleri olan hastalarda gemtuzumab ozogamisın için bir fayda gözlenmemiştir.

Başka bir randomize çalışma NPM1 mutasyonu olan AML hastalarında, EFS farkı olmaksızın nüks olasılığında bir azalma ve mutant NPM1 moleküler klerensinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çok merkezli, faz 3 ALFA-0701 çalışmasında, 271 hastada (50-70 yaş), gemtuzumab ozogamisın artı “7+3” tedavisi, tek başına “7+3” tedavisine kıyasla üstün EFS (10 aya karşı 17 ay) ile sonuçlanmıştır. Ancak OS'de fark gözlenmemiştir.

Bir takip çalışmasında, gemtuzumab ozogamisinin yararının uygun veya orta riskli sitogenetik bulguları olan ve sinyal molekülleri mutasyonları olan hastalarla (ör. FLT3, KRAS) sınırlı olduğu bildirilmiştir. FLT3 mutasyonlu CBF-AML için gemtuzumab ozogamisini tercih edilebilir. Gemtuzumab ozogamisini, NPM1 mutasyonlu AML'de faydalı olabilir. Gemtuzumab ozogamisinin CEBPA mutasyonu olan AML'deki rolü belirlenmemiştir.

- **FLT3 mutasyonlu CBF-AML için gemtuzumab ozogamisini tercih edilebilir.**
- **Gemtuzumab ozogamisini, NPM1 mutasyonlu AML'de faydalı olabilir.**
- **Gemtuzumab ozogamisinin CEBPA mutasyonu olan AML'deki rolü belirlenmemiştir.**

Gemtuzumab ozogamisini, yeni tanı konmuş CD33+AML'li yetişkinlerin tedavisi için “7+3” tedavi ile birlikte FDA tarafından onaylanmıştır. Ciddi veya ölümcül hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) dahil olmak üzere hepatotoksisite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Nakil planlanıyorsa, nakil ile gemtuzumab ozogamisinin son uygulaması arasında 60 ila 90 günlük bir aralık olmalıdır. Diğer toksisiteler arasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (anafilaksi dahil), kanama ve teratojenite bulunmaktadır.

- **Gemtuzumab ozogamisini uygulamasından kısa bir süre sonra transplant olan hastalar SOS geliştirme riski altında olabilir.**
- **Nakil planlanıyorsa, nakil ile gemtuzumab ozogamisinin son uygulaması arasında 60 ila 90 günlük bir aralık olmalıdır.**

İyi risk grubu yeni tanı AML hastalarında standart doz sitarabin 200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün, daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün ve tek doz gemtuzumab ozogamisini 3 mg/m² (en fazla bir 4,5 mg flakon) 1. veya 2. günde veya 3. gün veya 4. gün; alternatif olarak, 1, 4 ve 7. günlerde toplam üç doz verilmesi sağkalımı iyileştirir.

MRC AML 15 çalışmasının kollarından biri de FLAG-IDA koludur ve FLAG-IDA alan hastalarda gemtuzumab ozogamisini ilavesi ile 8 yıllık OS iyi risk grubunda %95'e, orta risk grubunda da %63'e çıkmıştır ancak bu kombinasyon 60 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gemtuzumab ozogamisinin özellikle iyi risk grubu olmak üzere iyi ve orta risk grubunda sağladığı sağkalım yararı nedeniyle 2017 yılında yeni tanı CD33+ AML hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.

CPX-351 (Sitarabin+daunorubisin lipozomal kapsül)

CPX-351, sitarabin ve daunorubisinin 5:1 oranında dual ilaç liposomal formülasyonudur.

➤ **CPX-351, sitarabin ve daunorubisinin 5:1 oranında dual ilaç liposomal formülasyonudur.**

Açık etiketli bir faz 3 randomize çalışmada CPX-351 kolundaki 5 yıllık OS, "7 + 3" tedavisi alan hastalara kıyasla %10'dan %18'e yükselmiştir. CPX-351, nötrofil ve trombosit iyileşme süresini yaklaşık 7 gün geciktirmiş ve kanama riskini artırmıştır. Erken 30 günlük mortalite, "7+3" (%10,6) ile karşılaştırıldığında CPX-351 (%5,9) ile artmamıştır ve daha az mukozit kaydedilmiştir.

➤ **60-75 yaş arasındaki sekonder AML hastalarında standart 7+3'e karşı CPX daha uzun OS ile ilişkili bulunmuştur (9,5 aya karşılık 5 ay)**

Genç erişkin hastalarda (<60 yaş) ve miyeloproliferatif neoplazi sonrası AML olguları için veriler eksiktir. Daha önce hipometile edici ajana maruz kalmış, önceden MDS olan hastalarda "7 + 3" indüksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında hiçbir fayda gösterilmemiştir.

Başlangıç indüksiyon kemoterapisi sonrası TR/TRi elde eden hastalarda "7 + 3" tedavisi ile CPX-351 tedavilerinden sonra mutlak nötrofil sayısı $\geq 500/\mu\text{L}$ için medyan süre 35'e karşılık 29 gün; trombosit sayısı $\geq 50\,000/\mu\text{L}$ için medyan süre sırasıyla 36,5'e karşılık 29 gün bildirilmiştir.

DİĞER AJANLAR

Potansiyel olarak çapraz dirençli olmayan fludarabin, etoposid, topotekan, tiyoguanin, vorinostat, klofarabin gibi ilaçların "7+3" tedavi rejimine eklendiği çoğu çalışmada ek klinik yarar gösterilmemiştir.

Etoposid veya Fludarabin (ADE ve FLAG-IDA)

Bir faz 3 çalışmada sitarabin + daunorubisin ile sitarabin+daunorubisin+etoposid (ADE) ve fludarabin, HiDAC, idarubisin ve granülosit koloni uyarıcı faktör (FLAG-IDA) karşılaştırılmıştır. Her üç rejimle karşılaştırılabilir TR oranlarına (yaklaşık %80) ulaşıldığı bildirilmiştir.

Alternatif ilk basamak indüksiyon rejimleri arasında FLAG-IDA bulunur. İdarubisin, 2-4 günlerde mitoksantron 10 mg/m² (FLAG-MITO) ile veya 2-4 günlerde amsakrin 100 mg/m² (FLAG-AMSA) ile değiştirilebilir.

EORTC-GIMEMA-AML-12 çalışmasında hastalar daunorubisin (50mg/m²) ve etoposid omurgasına ilave olarak standart doz sitarabin (100 mg/m² 10 gün) veya HiDAC kollarına ayrıldığında 45 yaş ve altı olan hastalarda, FLT3 ITD mutasyonu olanlarda veya kötü risk grubu olanlarda ve sekonder AML olanlarda HiDAC standart doz sitarabine göre OS avantajı göstermiştir (6 yıllık OS %52'ye karşılık %43). Üstelik konjuktivit dışında derece 3 advers olay oranları benzer bulunmuştur.

➤ **45 yaş ve altı olan hastalarda, FLT3 ITD mutasyonu olanlarda veya kötü risk grubu olanlarda ve sekonder AML olanlarda daunorubisin (50 mg/m²) ve etoposid omurgasına ilave olarak HiDAC eklenmesi, standart doz sitarabin (100 mg/m² 10 gün) eklenmesine göre konjuktivit dışında derece 3 advers olay oranını artırmadan OS avantajı sağlar (6 yıllık OS %52'ye karşılık %43).**

Etoposid ve Tioguanin

MRC-AML 10 çalışmasında indüksiyon tedavilerine üçüncü bir ilaç olarak etoposid ve tioguanin eklenmiştir. Çalışmada daunorubisin+sitarabin ile üçüncü bir ilaç eklenen grup arasında DFS bakımından bir farklılık tespit edilmemiştir.

ALSG çalışmasında 55 yaş altı AML olgularına “7+3” rejimine 7 gün süreyle etoposid (75 mg/m²) eklendiği ALSG çalışmasında TR ve OS oranlarında bir iyileşme olmadığı fakat remisyon süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Kladribin

Çok merkezli Polonya çalışması, “7+3” tedavisine kladribin ilavesinin AML'de yanıtı ve OS'yi iyileştirdiğini bildirmiştir. AML'li 652 yetişkinden yapılan randomize bir çalışmada, sadece “7+3” ile karşılaştırıldığında, kladribin artı “7+3” ile daha üstün TR (sırasıyla %68'e

karşı %56) ve OS (%45'e karşı %33) oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular, kontrol kolundaki nispeten düşük TR (%56) ve medyan OS (14 ay) oranları nedeniyle bağımsız olarak doğrulanmalıdır.

Aynı grup tarafından yapılan daha önceki bir faz 3 çalışmada, kladribin için benzer sonuçlar gösterilmiştir. Toksisiteler, “7+3” tedavisinin diğer çalışmalarında görülenlere benzer bildirilmiştir.

RİSK TEMELLİ YOĞUN İNDÜKSİYON TEDAVİ STRATEJİLERİ

İyi risk sitogenetik

Tablo 43. İyi risk sitogenetiğe sahip AML hastalarına önerilen indüksiyon tedavileri

İyi risk AML
<u>Önerilen :</u> 7+3 (daunorubisin) + gemtuzumab ozogamisin
<u>Diğer Önerilen:</u> • 7+3 (daunorubisin or idarubisin) • 7+3 (mitoksantron) (≥ 60 yaş için) • FLAG-IDA + gemtuzumab ozogamisin (>60 yaş dikkatli kullanılmalıdır)

- Standart doz sitarabin 100-200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün, daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün ve tek doz gemtuzumab ozagamisin 3 mg/m² (en fazla bir 4,5 mg) 1. veya 2, veya 3. gün veya 4. gün; alternatif olarak, toplam üç doz 1, 4 ve 7. günlerde verilebilir.
- Standart doz sitarabin 100–200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün idarubisin 12 mg/m² veya daunorubisin 60–90 mg/m² x 3 gün.
- Fludarabin 30 mg/m² 2-6. günler, yüksek doz sitarabin (HiDAC) 2-6. günlerde fludarabin infüzyonundan 4 saat sonra başlayarak 4 saatte 2 g/m², 4-6. günlerde idarubisin 8 mg/m² IV ve G-CSF subkutan (SC) günlük 1-7. günler (FLAG-IDA) ve ilk kürde tek doz gemtuzumab ozagamisin 3 mg/m².

FLT3 mutasyonu olan AML (FLT3 ITD/TKD ile Orta/kötü riskli sitogenetik)

Tablo 44. FLT3-ITD/ TKD mutasyonu olan AML hastalarına önerilen indüksiyon tedavileri

FLT3-ITD/ TKD mutasyonu olan AML
Standard 7+3 (daunorubisin) + midostaurin

- İndüksiyon: Daunorubisin 60 mg/m², IV, 1-3 günler; veya idarubisin 12 mg/m² IV 1-3 günler; ve sitarabin 100-200 mg/m²/gün, sürekli IV, 1-7 günler; + midostaurin 50 mg her 12 saat, oral 8-21. günler.
- Re-indüksiyon: ya 2.döngü “7 + 3” ya da yüksek doz sitarabin içeren rejim, her birinde ilave midostaurin, 1. döngüye yanıt vermeyen hastalarda yüksek doz sitarabin tercih edilir.

TP53 mutasyonu olan AML

Tablo 45. TP53 mutasyonu veya del17p anormalliği ile birlikte olan kötü riskli AML hastalarına önerilen indüksiyon tedavileri

TP53 mutasyonu veya del17p anormalliği ile birlikte olan kötü riskli AML
• 7+3 (idarubisin veya daunorubisin) • 7+3 (mitoksantron) (≥60 yaş için) • HiDAC + idarubisin veya daunorubisin + etoposid (özellikle ≤45 yaş için) • FLAG-IDA • FLAG-IDA + venetoklaks • Desitabin (5 gün) + venetoklaks • Desitabin (10 gün) + venetoklaks • Azasitidin + venetoklaks • Düşük doz sitarabin + venetoklaks • Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin veya desitabin)

- Wild tip TP53 alelinin kaybı olsun ya da olmasın varyant alel fraksiyonunun en az %10 olduğu TP53 mutasyon varlığı veya del17p anomalisi olan AML hastalarının sonuçları, konvansiyonel indüksiyon kemoterapisi ile kötüdür. Bu nedenle bu hastalarda mümkün olduğunca klinik araştırmalara katılım teşvik edilmelidir. TP53 mutasyonu

olan hastalarda konvansiyonel indüksiyon kemoterapi rejimleri verilebilmesine rağmen, klinik çalışmalara dahil olmayan hastalar için daha az yoğun kemoterapi tercih edilir.

- **TP53 mutasyonu olup klinik çalışmalara dahil olamayan hastalar için daha az yoğun kemoterapi tercih edilir.**

Tedaviyle ilişkili, önceki MDS/KMML, MDS ile uyumlu sitogenetik değişiklikler olan AML

Tablo 46. CBF-AML dışındaki tedaviyle ilişkili AML, Önceki MDS/KMML, MDS ile ilişkili değişikliklere sahip AML hastalarına önerilen indüksiyon tedavileri

CBF-AML dışındaki tedaviyle ilişkili AML, Önceki MDS/KMML, MDS ile ilişkili değişikliklere sahip AML

- 7+3 (idarubisin veya daunorubisin)
- CPX-351 (özellikle ≥ 60 yaş için)
- Desitabin (5gün) + venetoklaks
- Azasitidin + venetoklaks
- Düşük doz sitarabin + venetoklaks
- Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin veya desitabin)

- İndüksiyon: Standart doz sitarabin 100-200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün, idarubisin 12 mg/m² veya daunorubisin 60-90 mg/m² x 3 gün
- CPX-351/dual-drug liposomal enkapsül
 - İndüksiyon 100 U/m² (sitarabin 100 mg/m² ve daunorubisin 44 mg/m²) intravenöz 1, 3, ve 5. günler 1 siklus.
 - Re-indüksiyon (TR/TRh/TRi değilse): CPX-351 100 U/m², IV, sadece 1, 3 günler.

Yoğun Tedaviler için Uygun Hastalarda İndüksiyon Sonrası Ara Değerlendirme

Standart doz sitarabin (100-200 mg/m²/gün) içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında yapılır. Eğer ara değerlendirmede kemik iliği hipoplazik ise kan sayımları iyileşene kadar (ANS ≥ 1000 /uL ve PLT ≥ 100.000 /uL) beklenir. Hipoplazi, rezidüel blastların %5'ten az olduğu, %20'den az

hücresellik olarak tanımlanır. Eğer ara değerlendirmede hipoplazi yok ancak ciddi sitoredüksiyon (selülerite <%20 ama blast oranı >%5 ya da tam tersi) varsa veya hiposelüler kemik iliği olmaksızın ciddi rezidüel hastalık varsa reindüksiyon verilmelidir.

- Standart doz sitarabin (100-200 mg/m²/gün) içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında yapılır.
- Eğer ara değerlendirmede kemik iliği hipoplazik (rezidüel blastların %5'ten az olduğu, %20'den az hücresellik) ise kan sayımları iyileşene kadar beklenir.
- Eğer ara değerlendirmede hipoplazi yok ancak ciddi sitoredüksiyon (selülerite <%20 ama blast oranı >%5 ya da tam tersi) varsa veya hiposelüler kemik iliği olmaksızın ciddi rezidüel hastalık varsa reindüksiyon verilmelidir.

Hangi reindüksiyonların verilebileceği tedavi kısmında verilmiştir. İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirmesi ise ANS $\geq 1000/uL$ ve PLT $\geq 100.000/uL$ olduğunda yapılır. İndüksiyon kemoterapisinin 35. gününde hasta hala ANS $\geq 1000/uL$ ve PLT $\geq 100.000/uL$ değerlerine erişmemiş ancak kısmi iyileşme var ise ek 1 hafta daha beklenilir. Ancak bu bir hafta beklenilip 42. güne ulaşıldığında hala ANS $\geq 1000/uL$ ve PLT $\geq 100.000/uL$ olmamış ise dahi kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile değerlendirme yapılır yani ek bir hafta daha beklenilmez. İndüksiyon kemoterapisinin 35. gününde hiç hematolojik iyileşme yok ise bu hastalarda 42. gün beklenmeksizin direk değerlendirme yapılmalıdır.

- İndüksiyonda daunorubisin 90 mg/m² kullanılmışsa, reindüksiyon için daunorubisin önerilen dozu, en fazla 2 doz olmak üzere 45 mg/m²'dir.
- İndüksiyonda idarubisin 12 mg/m² kullanılmışsa, reindüksiyon dozu 1 veya 2 doz için 10 mg/m² ile sınırlandırılmalıdır.

- Hipoplazi, %20'den az hücresellik olarak tanımlanır ve rezidüel blast oranı %5'ten azdır.

Tablo 47. Standart doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme

Standart doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme
Standart doz sitarabin (100-200mg/m²/gün) içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında yapılır.
Hiposelüler kemik iliği olmadan ciddi rezidüel hastalık
- HiDAC^a 7 + 3^{b,c} 7+3 (mitoksantron)^b (≥60 yaş hastalar için) 7 + 3 + midostaurin^b (21. günde kemik iliği aspirasyon ve biyopsi; FLT3 ITD veya TKD) - CPX-351 (CBF-AML/APL, önceki MDS/KMML veya AML-MRC dışında tedaviyle ilişkili AML) (yalnızca indüksiyonda verilirse tercih edilir; tedavinin başlamasından 14-21 gün sonra kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi)
Ciddi sitoredüksiyon (Kemik iliği selüleritesi <%20 ama blast oranı >%5 ya da tam tersi)
7 + 3^{b,c} 7+3 (mitoksantron)^b (≥60 yaş hastalar için) 7 + 3 + midostaurin^b (21. günde kemik iliği aspirasyon ve biyopsi; FLT3 ITD veya TKD) - Orta doz sitarabin - HiDAC^a
Hipoplazi ^d
Ek tedavi verme, hematolojik iyileşmeyi bekle.
İndüksiyon sonu değerlendirme
- İndüksiyon sonu değerlendirmenin zamanlamasını belirleyen kriter ANS ≥1000/uL ve PLT≥100.000/uL olmasıdır. 35. günde kan sayımında hiç iyileşme yoksa beklenmeden direk kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır. 35. günde ANS ≥1000/uL ve PLT≥100.000/uL olmamış ama kısmi hematolojik iyileşme varsa 1 hafta daha beklenilir ancak 42. günde hala ANS ≥1000/uL ve PLT≥100.000/uL olmamış ise başka bekleme yapmadan direk kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır.

a. Reindüksiyon için, orta doz sitarabin veya HiDAC ile üstünlük gösteren hiçbir veri mevcut değildir.

b. Kardiyotoksik ajanların yüksek kümülatif dozlarını kullanan rejimler için, her antrasiklin/mitoksantron içeren kürden önce kardiyak fonksiyonu yeniden değerlendirme düşünülmelidir.

c. İndüksiyonda daunorubisin 90 mg/m² kullanılmışsa, reindüksiyon için daunorubisin önerilen dozu, en fazla 2 doz olmak üzere 45 mg/m²'dir. Benzer şekilde, indüksiyon için idarubisin 12 mg/m² kullanılmışsa, reindüksiyon dozu 1 veya 2 doz için 10 mg/m² ile sınırlandırılmalıdır.

d. Hipoplazi, %20'den az hücresellik olarak tanımlanır ve rezidüel blast oranı %5'ten azdır.

İndüksiyon tedavisinde standart doz sitarabin (100-200 mg/m²/gün) yerine yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında değil 21.-28. günler arasında yapılır.

- İndüksiyon tedavisinde standart doz sitarabin (100-200 mg/m²/gün) tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 14-21. günleri arasında, yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alanlarda tedavinin 21-28. günleri arasında, midostaurin alanlarda tedavinin 21. gününde ara değerlendirme yapılır.

Tablo 48. Kötü Risk AML için Yüksek Doz Sitarabin İçeren İndüksiyon Almış Hastalarda Ara Değerlendirme

Kötü Risk AML için Yüksek Doz Sitarabin İçeren İndüksiyon Almış Hastalarda Ara Değerlendirme
Yüksek doz sitarabin içeren indüksiyon tedavisi alan AML hastalarında ara değerlendirme tedavinin 21-28. günleri arasında yapılır.
Hiposelüler kemik iliği olmadan ciddi rezidüel hastalık
Relaps/Refrakter AML tedavisi ver. Seçilmiş hastalarda sadece destek tedavi
Ciddi sitoredüksiyon ile birlikte düşük oranda rezidüel blast
Ek tedavi verme, hematolojik iyileşmeyi bekle.
Hipoplazi
Ek tedavi verme, hematolojik iyileşmeyi bekle.
İndüksiyon sonu değerlendirme

- İndüksiyon sonu değerlendirmenin zamanlamasını belirleyen kriter $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmasıdır.
- 35. günde kan sayımında hiç iyileşme yoksa beklenmeden direk kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır.
- 35. günde $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmamış ama kısmi hematolojik iyileşme varsa 1 hafta daha beklenilir ancak 42. günde hala $ANS \geq 1000/uL$ ve $PLT \geq 100.000/uL$ olmamış ise başka bekleme yapmadan direk kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır.

ANS, absolü nötrofil sayısı; PLT, platelet

KONSOLIDASYON TEDAVİSİ

Başarılı indüksiyon tedavisi ile kemik iliğinde gözle görülür lösemi belirtileri ortadan kaldırılmasına ve de novo AML hastalarında normal hematopoez geri gelmesine rağmen kalan anormal hücreleri kontrol altına alınabilecek bir düzeye indirmek için ilave remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi gerekmektedir.

60 yaşından küçük hastalar için remisyon sonrası tedavi sitogenetik ve moleküler anormallikler tarafından tanımlanan risk durumuna dayanır. Başlangıç risk faktörlerine ek olarak, konsolidasyon tedavisi seçimi için TR1’de kötü risk taşımayan hastalarda TR’de (veya TRh/TRi) MRD değerlendirmesi önerilir.

Remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi için HHT mi yoksa konsolidasyon kemoterapisi mi seçileceği bir dizi faktöre bağlıdır:

- Sadece konsolidasyon kemoterapisi ile beklenen nüks oranı (tümör karyotipinden güçlü bir şekilde etkilenir)
- Tedavi seçenekleriyle ilişkili beklenen morbidite ve mortalite (yaş ve komorbiditeler gibi hasta özelliklerine göre belirlenir)
- Nüks eden hastalığın tedavisi için kurtarma tedavileri mevcut olup olmaması

Bu yaklaşım, konvansiyonel kemoterapiye iyi yanıt vermesi beklenen hastalarda potansiyel olarak toksik tedavilere maruz kalmayı en aza indirirken, olası sağkalım daha düşük olan hastalara maksimum antitümör aktivitesi seçeneğinin sunulmasını sağlar.

EORTC/GIMEMA çalışmasında kötü risk grubu olup nakil yapılanlarda 4 yıllık DFS %43 iken nakil yapılmayanlarda %18 bulunmuştur. Aynı çalışmada orta risk grubunda nakil olan ve olmayan hastaların sağkalımı benzer bulunmuştur ancak nakil olan grupta relaps oranı daha az saptanmıştır (%35’e karşılık %47). UK MRC AML 10 çalışmasında ise orta risk

grubunda nakil olan ve olmayan grup arasında hem DFS (%50'ye karşılık %40) hem de OS (%55'e karşılık %44) farkı saptanmıştır. t(8;21) + KİT mutasyonu olanlarda da allojenik HHT düşünülmelidir.

- **Kötü risk grubu olup nakil yapılanlarda 4 yıllık DFS %43 iken nakil yapılmayanlarda %18 bulunmuştur.**
- **Orta risk grubunda nakil olan grupta relaps oranı daha az saptanmıştır (%35'e karşılık %47).**

Tablo 49. <60 Yaş Hastalarda Konsolidasyon Tedavisi

<60 Yaş Hastalarda Konsolidasyon Tedavisi	
İyi Risk AML	
• HiDAC ± gemtuzumab ozogamisin • Orta doz sitarabin + daunorubisin + gemtuzumab ozogamisin^{a,b}	
FLT3-ITD/TKD mutasyonu olan AML	
Orta risk AML^c	
• Uyumlu kardeş ya da alternatif donörden HHT^d • HiDAC^e + midostaurin (FLT3 mutasyonu) • HiDAC^e • Orta doz sitarabin + daunorubisin + gemtuzumab ozogamisin^{a,b}	
TP53 mutasyonu veya del17p anomalisi olan ya da olmayan kötü risk AML	
CBF-AML dışı tedavi ilişkili AML	
Önceki MDS/KMML	
MDS ile ilişkili sitogenetik değişiklikler olması	
• Uyumlu kardeş ya da alternatif donörden HHT^d (tercih edilen yaklaşım) • HiDAC • CPX-351 (indüksiyonda verilmiş ise tercih edilir) • İndüksiyonda verilen düşük doz tedavinin devamı (örneğin azasitidin veya desitabin + venetoklaks)	

a. Gemtuzumab ozogamisin uygulamasından kısa bir süre sonra transplant olan hastalar sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) geliştirme riski altında olabilir. Nakil planlanıyorsa, nakil ile gemtuzumab ozogamisinin son uygulaması arasında 60 ila 90 günlük bir aralık olmalıdır. CD33 için eşik iyi tanımlanmamıştır ve $\geq 1\%$ olabilir.

- b. Bu rejim, KIT mutasyonları olan AML hastalarında da kullanılabilir çünkü KIT mutasyonları olmayan AML'li hastalarda sonuçlar benzerdir.
- c. Uyumlu kardeş donör yoksa ve hasta allojenik HHT adayıysa, alternatif donör aramaya başlanmalıdır (haploidentik, akraba olmayan donör veya kordon kanı). İndüksiyona yanıt yoksa, HHT'den önce remisyona ulaşmak için alternatif tedavi verilmelidir.
- d. Hastalar, donör araştırması devam ederken remisyonu sürdürmek için en az bir HiDAC konsolidasyonu döngüsüne ihtiyaç duyabilir. Bir donör (kardeş veya alternatif) varsa, hastalar remisyona girdikten sonra doğrudan nakil işlemine geçebilirler.
- e. HiDAC'ın, orta risk sitogenetiği olan AML hastalarında orta doz sitarabinden (1.5 g/m^2 günlük x 5 gün) daha üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

➤ Hastalar, donör araştırması devam ederken remisyonu sürdürmek için en az bir HiDAC konsolidasyonu döngüsüne ihtiyaç duyabilir ancak hazır bir donör (kardeş veya alternatif) varsa, hastalar remisyona girdikten sonra doğrudan nakil işlemine geçebilirler.

➤ HiDAC'ın, orta risk sitogenetiği olan AML hastalarında orta doz sitarabinden (1.5 g/m^2 günlük x 5 gün) daha üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Konsolidasyon kemoterapisi

a. Sitarabin

Sitarabin, AML tedavisi için mevcut en etkili ajanlardan biridir ve indüksiyon tedavisinin önemli bir bileşenidir. HiDAC, deamine edici metabolik enzim yolunu doyuran, ara madde sitidin trifosfatın aktif madde seviyelerinin artmasına yol açan yüksek hücre içi ilaç konsantrasyonları üretir. Bu şekilde, HiDAC, standart doz sitarabin içeren rejimlerle indüksiyondan arta kalan rezidüel hastalığı sıklıkla etkili bir şekilde ortadan kaldıracaktır.

HiDAC, 20 yılı aşkın süredir iyi risk hastalığı olan hastalarda tercih edilen konsolidasyon kemoterapisidir. Sitarabinin dozunu veya programını değiştirerek, diğer ajanları veya diğer ilaç kombinasyonlarını değiştirerek HiDAC ile elde edilenlere göre OS oranlarını iyileştirme girişimleri benzer etkinlik göstermiştir.

Sitarabin dozu

Klinik çalışmalarda çeşitli HiDAC dozları ve çizelgeleri kullanılmıştır. Daha yüksek dozlarda sitarabin, daha düşük dozlara tercih edilir ancak ideal doz bilinmemektedir. 3 saat boyunca verilen 3 g/m^2 'lik bir sitarabin dozu sıklıkla kullanılır ancak beş gün boyunca günde

iki kez 1-1.5 g/m²'lik sitarabin, benzer hastaliksız ve OS oranları göstermiştir; bu rejimler prospektif bir çalışmada doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Bir çalışmada genç hastalar (15-60 yaş), günde iki kez 3 g/m² sitarabin ile konsolidasyon tedavisi ile günde iki kez sitarabin 1 g/m² konsolidasyon koluna ayrılmıştır (her iki sitarabin koluna ilk konsolidasyonda mitoksantron eklenmiş olup bazı vakalara sonrasında otolog veya allojenik HHT yapılmış). Sonuçta 5 yıllık OS'de hiçbir fark saptanmamıştır.

HiDAC ile konsolidasyon kemoterapisi, daha düşük dozlarda sitarabin ile görülenlerden daha üstün OS oranları üretir. Bu, temel olarak 4 kür 5 gün sürekli IV infüzyonları olarak düşük (günde 100 mg / m²) veya ara dozlarda (günde 400 mg / m²) sitarabin veya 4 kür HiDAC (1, 3 ve 5. günlerde her 12 saatte bir 3 g/m²) kullanan 596 hastada yapılan konsolidasyon tedavisinin randomize CALGB çalışmasında gösterilmiştir. En önemli toksisite olarak nörotoksisite bildirilmiştir. Alt grup analizinde iyi sitogenetik özellikli core binding lösemili genç hastalar yüksek dozdan en fazla fayda görmüştür (kür şansı %84). Normal ve yüksek risk karyotipli hastaların yüksek doz sitarabinden fayda görmediği bildirilmiştir (kür şansı %25).

HiDAC alan 60 yaşın altındaki hastalar, orta veya düşük doz sitarabin alan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek 4 yıllık PFS (sırasıyla % 44 ve % 29 ve % 24), daha yüksek 4 yıllık OS (sırasıyla % 52 ve % 40 ve % 35) ve daha fazla toksisite ile ilişkilidir.

Orta risk grubu hastalarda HiDAC'ın orta doz (1,5 g/m² 5 gün) sitarabinden daha üstün olduğuna dair kanıt yoktur.

Sitarabin siklus sayısı

Remisyon sonrası kemoterapi sikluslarının ideal sayısı bilinmemektedir ancak en az 3 siklus alan hastaların daha az alanlardan daha iyi olduğu görülmektedir. Birbirini takip eden dört CALGB çalışmasından AML ve t (8; 21) (q22; q22) pozitif olan toplam 50 hastaya 1 (n=29 hasta) veya ≥3 siklus (n=21 hasta) indüksiyon sonrası HiDAC verildi. Tek HiDAC siklusu alanlarla karşılaştırıldığında, ≥3 siklus HiDAC ile tedavi edilen hastalarda daha düşük nüks oranı (%19'a karşı %62), daha uzun relapssız sağkalım (35 ay'a karşı 10,5 ay) ve daha yüksek 5 yıllık OS oranı tespit edilmiştir (%76'a karşılık %44).

İnv (16) veya t (16;16) pozitif olan AML hastalarından alınan verileri kullanan benzer bir raporda, tekrarlanan HiDAC tedavisinin, daha az HiDAC içeren konsolidasyon rejimlerine kıyasla nüks olasılığını azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, nüks hastalarda kurtarma tedavisi ve HHT ile yüksek başarı oranlarından dolayı, OS'de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

HiDAC yönetimi

Tipik olarak, siklus başına toplam 6 dozda; 1, 3 ve 5. günlerde günde 2 kez üç saat boyunca uygulanan 3 g/m²'lik üç sitarabin kürü verilmektedir. 60 yaşın üzerinde 2 g/m² ve 70 yaşın üzerinde hastalara 1,5 g/m² doz ayarlaması yapılmaktadır. Gözyaşlarındaki sitarabine bağlı kimyasal konjunktiviti önlemek için her iki göze HiDAC infüzyonunun tamamlanmasından 24 saat sonrasına kadar günde 4 kez salin veya steroid göz damlası uygulanmalıdır. Disadiyadokinezi veya serebellar değerlendirmeler tedavi sırasında en az 12 saatte bir yapılmalıdır.

- **Gözyaşlarındaki sitarabine bağlı kimyasal konjunktiviti önlemek için her iki göze HiDAC infüzyonunun tamamlanmasından 24 saat sonrasına kadar günde 4 kez salin veya steroid göz damlası uygulanmalıdır.**

TR (veya TRh/TRi'ye) ulaşıldıktan sonra, hastalar ideal olarak orta doz sitarabin içeren rejimler ile konsolide edilir. Gün aşırı (1, 3 ve 5. günler) yerine 1 ila 3. günlerde (1, 2 ve 3. günler) ardışık uygulama, kan sayımı iyileşmesini hızlandırabilir.

- **Orta doz sitarabin (1000-1500 mg/m²) içeren rejimler ile konsolide edilirken gün aşırı (1, 3 ve 5. günler) yerine 1 ila 3. günlerde (1, 2 ve 3. günler) ardışık uygulama, kan sayımı iyileşmesini hızlandırabilir.**

b. İndüksiyonda aşağıdaki ajanları alanlarda konsolidasyonda da devam edilebilir.

FLT3 inhibitörü

FLT3 mutant AML'de midostaurin 50 mg her 12 saatte bir oral yolla 8-21 günlerde tüm konsolidasyon sikluslarında verilir.

Gemtuzumab-ozogamisin

2-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (500-1000 mg/m² eğer ≥ 60 yaş), her 12 saatte bir 3 saatlik IV, 1-3 günlere ilave olarak 2 siklusa kadar gemtuzumab-ozogamisin 3 mg/m² 1.gün eklenebilir.

CPX-351

CPX-351 65 U/m², 1-2 siklus (daunorubisin 29 mg/sitarabin 65 mg), IV, 1, 3 günler uygulanır.

Otolog HHT

Yeterli MRD yanıtı olan veya allojenik HHT'nin mevcut olmadığı iyi veya orta riskli hastalar için remisyon sonrası bir seçenek olabilir.

Allojenik HHT

Nüks riski %35-40'ı aşan hastalar için allojenik HHT ile konsolidasyon tercih edilen seçenektir. Kötü riskli AML veya kötü riskli olmayan ancak MRD pozitif olan hastalar bu gruba girer.

- **Nüks riski %35-40'ı aşan hastalar için allojenik HHT ile konsolidasyon tercih edilen seçenektir.**

1. İyi risk grubunda konsolidasyon stratejileri

Optimal doz, program ve siklus sayısı bilinmemekle birlikte, HiDAC ile konsolidasyon kemoterapisi, iyi genetik riskli hastalığı olan çoğu hasta için en az toksisite ile en iyi sağ kalımı sağlar gibi görünmektedir. Bu yaklaşım, 4 yıllık %60-75 oranında OS oranlarıyla sonuçlanmaktadır. Randomize bir çalışma, gemtuzumab-ozogamisin, CBF AML olan hastalar için indüksiyon ve remisyon sonrası tedavi aşamalarına dahil edildiğinde DFS faydası olduğunu göstermiştir.

- **İyi risk grubunda HiDAC ile konsolidasyon, 4 yıllık %60-75 oranında OS oranlarıyla sonuçlanmaktadır.**

Kemoterapi ve HHT karşılaştırması

Birçok prospektif çalışma, kemoterapi, otolog HHT, allojenik HHT ve idame tedavisi dahil olmak üzere iyi riskli hastalığı olan hastalarda remisyon sonrası çeşitli tedavilerin kullanımını araştırmıştır. İlk TR'da 4000'den fazla AML hastasının verileri kullanılarak yapılan bu çalışmaların üç büyük meta-analizi, donör bulunabilirliği ve sitogenetik risk kategorisinin DFS ve OS üzerine etkisini incelemiştir. Analiz edilen iyi riskli hastalığı olan 480 hasta vardı. Bu grupta, HLA uyumlu bir kardeş bulunması, üstün DFS veya OS ile sonuçlanmadı. Bu risk grubunda allojenik HHT hiçbir fayda sağlamadı. Konsolidasyon kemoterapisi sonrası tahmini nüks riski, bu popülasyonda yaklaşık %35 veya daha az idi. Nispeten düşük nüks etme riski ile, allojenik HHT ile ilişkili yüksek oranda tedaviye bağlı

mortalite (yaklaşık %20), nüks oranındaki olası küçük bir azalmanın DFS veya OS üzerindeki etkisini büyük olasılıkla ortadan kaldırmaktadır.

- **İyi risk grubunda konsolidasyon kemoterapisi sonrası nüks riski ~ %35.**

Randomize bir çalışma, konsolidasyon kemoterapisinin uzun süre verilen düşük doz idame tedavisine kıyasla daha üstün OS ile sonuçlandığını göstermiştir.

İlk remisyonda allojenik HHT kararı, tahmini nüks oranını ve nüks zamanında mevcut tedavilerin etkinliğini de dikkate almalıdır. Bir analizde, prospektif çalışmalara kayıtlı, iyi riskli AML olan 536 genç yetişkinden (16-49 yaş) 494'üne ilk TR'lerinde allojenik HHT uygulanmamıştır. Kemoterapiyi takiben nüks eden 168 (%34) hastada, relaps sonrasında tahmini 5 yıllık OS %32 bildirilmiştir. Bu bulgular, ilk TR'de allojenik HHT yapılmayan iyi risk hastalığı olan hastaların önemli bir yüzdesinin nüks etmeden sonra etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini düşündürmektedir.

- **İyi risk grubunda konsolidasyon kemoterapisi sonrası nüks olanlarda 5 yıllık OS %32 bildirilmiştir.**

HLA tiplemesi, nüks durumunda donör aramasını hızlandırmak için bu hastaların ilk değerlendirmesine dahil edilmelidir. Yeni tanı AML ve iyi risk sitogenetik gösteren genç hastalar için, remisyon sonrası otolog HHT veya allojenik HHT yerine konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi önerilmektedir. Remisyon sonrası kemoterapi, HHT yerine bu hasta popülasyonunda, sadece konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi edilebilecek önemli sayıda hastada HHT ile ilişkili akut ve kronik morbidite ve mortalite risklerinden kaçınmak için kullanılır. HHT daha sonra gerekirse nüks anında kullanılmak üzere ayrılır.

- **Yeni tanı AML ve iyi risk sitogenetik gösteren genç hastalar için, remisyon sonrası otolog HHT veya allojenik HHT yerine konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi önerilmektedir.**

İlk TR'deki allojenik HHT'nin, belirli gen mutasyonlarını gösteren normal karyotipleri olan hastalarda faydalı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Normal

sitogenetiği olan izole NPM1 ve CEBPA mutasyonu olan popülasyonda veriler konsolidasyon kemoterapi kullanımını desteklemektedir. Sitarabin, daunorubisin, etoposid, ardından yüksek doz sitarabin veya otolog HHT ile konsolidasyon tedavisinden sonra tahmini 2 yıllık PFS %60-70 saptanmıştır. "Donör" veya "donör yok" analizlerinden elde edilen veriler, benzer sonuçlar göstermektedir. Bu tür hastalar, sadece kemoterapiye kıyasla ilk TR'de allojenik HHT'den ek OS faydası elde etmez.

- **Normal sitogenetiği olan izole NPM1 ve CEBPA mutasyonu olan hastalar, sadece kemoterapiye kıyasla ilk TR'de allojenik HHT'den ek OS faydası elde etmez.**

ECOG çalışmalarından CEBPA mutasyonu olan 124 hastanın retrospektif bir analizinde, konsolidasyon kemoterapisi yerine allojenik HHT veya otolog HHT olanlarda RFS daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, bu gelişmiş RFS, büyük ölçüde yüksek bir ikinci TR oranı ve nüks zamanında allojenik HHT sonrası sağkalım nedeniyle OS yararına dönüşmemiştir.

CBF Sitogenetik Translokasyonlar ve MRD Negatif AML

Bu alt grupta konsolidasyon veya idame tedavisi için aşağıdaki seçenekler önerilmektedir:

- 1) Klinik araştırmaya katılım;
- 2) CD33-pozitif AML hastaları için tek başına 3 ila 4 siklus HiDAC veya artı gemtuzumab ozogamisin;
- 3) CD33-pozitif AML hastaları için orta doz sitarabin (1000 mg/m²) + daunorubisin ve gemtuzumab ozogamisin.

MRD negatif ve iyi riskli sitogenetiği olan AML hastalarında klinik bir çalışma dışında allojenik HHT'nin ilk remisyonda yapılması için yeterli veri yoktur; yapılmamalıdır.

- **MRD negatif ve iyi riskli sitogenetiği olan AML hastalarında klinik bir çalışma dışında allojenik HHT'nin ilk remisyonda yapılması için yeterli veri yoktur; yapılmamalıdır.**

Orta Risk Grubu AML Hastalarında Post Remisyon Tedavileri

HiDAC ile konsolidasyon kemoterapisi miyeloablatif değildir ve tedaviye bağlı ölüm riski düşüktür (yaklaşık %5).

Otolog HHT, miyeloablatif dozda kemoterapinin kullanılmasına izin verir ve graft versus host hastalığı (GVHH) ile ilişkili değildir ancak allojenik HHT ile görülen graft versus lösemi (GVL) etkisini sağlamaz. Tedaviye bağlı morbidite ve mortalite nispeten düşüktür ($\leq$ %6) ancak nüks oranları yüksektir (%30-50). 4 yıllık DFS oranları yaklaşık %45'tir ve yoğun fakat ablatif olmayan konsolidasyon kemoterapisi (örn. HiDAC) alan hastalardakilere benzer aralıktadır. Otolog HHT ancak klinik araştırma kapsamında düşünülebilir.

- **Orta risk grubu AML hastalarında otolog HHT ile 4 yıllık DFS oranları yaklaşık %45'tir ve yoğun fakat ablatif olmayan konsolidasyon kemoterapisi (örn. HiDAC) alan hastalardakilere benzer.**

Allojenik HHT, hem miyeloablatif kemoterapi uygulayarak hem de GVL etkisinden yararlanarak kanser hücrelerini hedefler. GVHH ile ilişkili morbidite gibi tedaviye bağlı mortalite yüksektir (yaklaşık %20). 4 yıllık DFS oranları toplamda yaklaşık %48'dir; 35 veya 40 yaşından küçük hastalar daha başarılı sonuçlara sahiptir.

İlk TR'de 4000'den fazla AML'li hasta verisi kullanılarak, remisyon sonrası tedavileri karşılaştıran 3 büyük prospektif çalışma meta analizi yapılmıştır. Orta riskli hastalığı olan 603 hasta analiz edilmiştir. HLA uyumlu kardeşi olanlarda 4 yıllık DFS oranları daha yüksek idi. OS ilk meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bu 3 meta-analizden elde edilen verilerin bir araya getirilmesi, OS'de bir fayda olduğunu, bu risk grubundaki hastalar için genel olarak yararlı olduğunu bildirmektedir. Olumlu sonuçlar özellikle, 35 yaşından küçük hastalarda belirgin idi.

- **Orta risk grubu AML hastalarında özellikle 35 yaşından küçük hastalarda ilk TR'de allojenik HHT, OS avantajı ile ilişkilidir.**

Prospektif çalışmaya kayıtlı orta riskli 2029 genç yetişkin (16-49 yaş) AML olgusunun 1337'sine ilk TR'de allojenik HHT yapılmamıştır. Olguların 780'i (%58) nüks etmiş ve nüks sonrası 5 yıllık OS %17 tespit edilmiştir. Nüks sonrası allojenik HHT uygulanan 326 hastanın

sağkalım oranları daha yüksek tespit edilmiştir (%47'ye karşılık %15). İlk TR'de allojenik HHT yapılanlar ile ilk TR'de allojenik HHT yapılmayan ancak nüks sonrası allojenik HHT yapılan hastaların sağkalım oranları benzer rapor edilmiştir.

- **Orta risk grubu AML hastalarında ilk TR'de allojenik HHT yapılmaz ise nüks oranı %58.**

Orta Riskli Sitogenetik ve/veya MRD Pozitif olan AML

Hastalar allojenik HHT için uygun değilse veya reddederse, oral azasitidin ile idame tedavisi, her 28 günlük döngünün 1-14. günlerinde, günde 300 mg olarak hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisiteye kadar düşünülebilir.

CD33 pozitif AML hastaları için orta doz sitarabin (1000 mg/m^2) + daunorubisin ve gemtuzumab ozogamisine dahil olmak üzere, orta riskli hastalığı olan hastalarda ara dozlarda sitarabin içeren alternatif rejimler kullanılabilir.

60 yaşından genç normal karyotipe sahip AML hastalarında 5 yıllık DFS oranları, 4 kür orta doz sitarabin veya HiDAC veya otolog HHT'den sonra benzerdir (%41'e karşılık %45). Orta riskli AML hastalarında HiDAC'ın ($2-3 \text{ g/m}^2$) orta doz sitarabinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

- **60 yaşından genç normal karyotipe sahip AML hastalarında 5 yıllık DFS oranları, 4 kür orta doz sitarabin veya HiDAC veya otolog HHT'den sonra benzerdir (%41'e karşılık %45).**

- **Orta riskli AML hastalarında HiDAC'ın ($2-3 \text{ g/m}^2$) orta doz sitarabinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.**

Kötü Risk Grubu Post Remisyon Tedavileri

Yüksek riskli sitogenetik veya moleküler özelliğe sahip hastalar için, otolog HHT veya konsolidasyon kemoterapisi yerine allojenik HHT önerilir. Akraba içi veya akraba dışı uyumlu donör yoksa haploidentik HHT veya klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

Kötü risk karyotipleri olan hastalarda TR elde edildikten sonra konsolidasyon kemoterapisi ile devam edilirse 5 yıllık OS oranları %15-30 arasındadır. Aksine, miyeloablative

allojenik HHT ile ek bir GVL etkisi sağlanır ve 4 yılda yaklaşık %40 daha üstün OS oranları sağlanır.

- **Kötü risk karyotipleri olan hastalarda TR elde edildikten sonra konsolidasyon kemoterapisi ile devam edilirse 5 yıllık OS oranları %15-30 arasındadır.**

AML'de güçlü GVL etkisi gösterilmiştir. Aynı sitotoksik tedavi uygulanan HLA tek yumurta ikiz nakilleri ile nüks oranı kardeş nakillere göre çok daha yüksektir (%52'ye karşı %16). Bu fark GVL etkisi ile açıklanabilir. Allojenik HHT sonrası nüks hastalar donör lenfosit infüzyonundan (DLI) fayda görebilir. Allojenik HHT sonrası nüks olgularda DLI ile %29 oranında remisyon bildirilmiştir.

Hastalara nüks etmeden önce başarılı bir allojenik HHT şansı sunabilmek için, HHT planlaması, HLA tiplemesi ve donör araştırması mümkün olduğunca erken yapılmalıdır.

Yüksek riskli hastalarda remisyon sonrası farklı stratejiler değerlendirilmiştir. İlk TR'de AML hastalarından elde edilen veriler kullanılarak yapılan 3 gözlemsel meta-analiz, hasta yaşı, donör mevcudiyeti ve sitogenetik risk kategorisinin DFS ve OS üzerine etkisini incelemiştir. HLA uyumlu kardeş donörü olan yüksek risk hastalarda otolog HHT ve kemoterapi ile karşılaştırıldığında 4 yıllık OS (%40'a karşı %30) ve 4 yıllık DFS daha yüksek (%33'e karşılık %17); 4 yıllık nüks oranları daha düşük (%39'a karşı %77) ancak tedaviye bağlı mortalite oranları daha yüksek bildirilmiştir (%28'e karşı %6). 35 veya 40 yaş sınırları kullanılarak yapılan analizlerde, genç hastalarda tedaviyle ilişkili mortalitenin daha düşük ve dolayısıyla allojenik HHT sonuçlarının daha başarılı olduğu bildirilmektedir.

- **HLA uyumlu kardeş donörü olan yüksek risk hastalarda otolog HHT ve kemoterapi ile karşılaştırıldığında 4 yıllık OS (%40'a karşı %30) ve 4 yıllık DFS daha yüksek (%33'e karşılık %17); 4 yıllık nüks oranları daha düşük (%39'a karşı %77) ancak tedaviye bağlı mortalite oranları daha yüksek bildirilmiştir (%28'e karşı %6).**

Allojenik HHT, ilk TR'den elde edildikten hemen sonra yapılmalıdır. Orta veya yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisi, başarılı indüksiyon tedavisini takiben doğrudan allojenik HHT'ye geçmekle karşılaştırıldığında, sonuçları iyileştirmemektedir.

- **Allojenik HHT, ilk TR elde edildikten hemen sonra yapılmalıdır. Orta veya yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisi, başarılı indüksiyon tedavisini takiben doğrudan allojenik HHT'ye geçmekle karşılaştırıldığında, sonuçları iyileştirmemektedir.**

İdeal hazırlama rejimi bilinmemektedir ve merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Hazırlık rejimleri ile ilişkili toksisiteyi tolere edebilirlik, destek tedavisindeki gelişmeler nedeniyle her geçen gün iyileşmektedir.

Tablo 50. Hazırlık rejimi seçiminde önemli faktörler

Hazırlık rejimi seçiminde önemli faktörler
• Hasta yaşı • HHT öncesinde hastalığın tipi ve evresi • Eşlik eden hastalıklar • Kök hücre kaynağı • HLA uyumu • Hastalığın GVL etkisine duyarlılığı dikkate alınmalıdır.

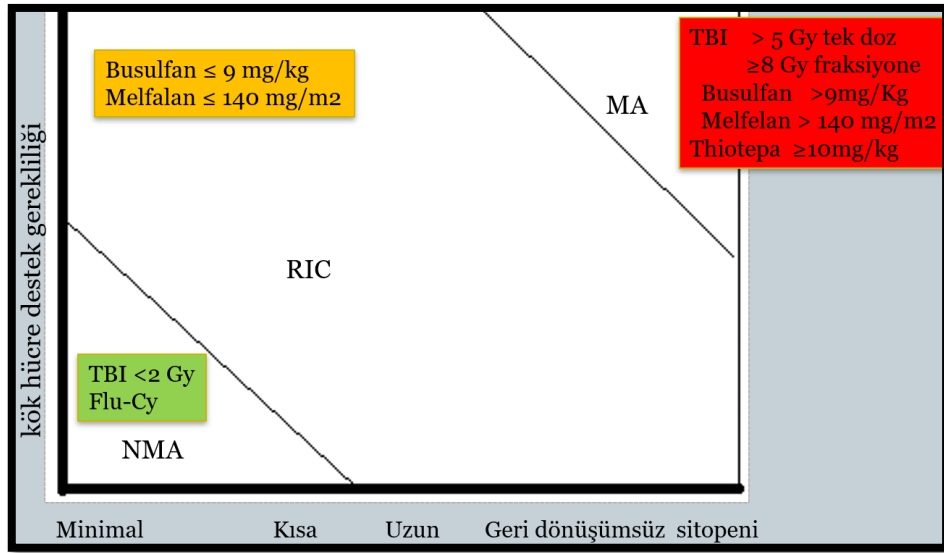
GVL, graft versus lösemi; HHT, hematopoietik hücre transplantasyonu; HLA, insan lökosit antijeni

Allojenik HHT hazırlama rejimi olarak genç erişkinlerde azaltılmış yoğunluklu (RIC) hazırlama rejimleri veya miyeloablatif olmayan (NMA) hazırlama rejimleri yerine miyeloablatif hazırlama rejimleri (MAC) önerilmektedir. Randomize çalışmalar, MAC ile karşılaştırıldığında, daha az yoğun olan rejimlerin (NMA / RIC), nakil ile ilişkili mortalitede hafif bir azalma ile ilişkili olduğunu ancak daha yüksek nüks oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MAC için uygun olmayan hastalar için, daha az yoğun olan rejimler, konsolidasyon kemoterapisine kıyasla daha yüksek DFS oranları sunmaktadır.

Tablo 51. Hazırlama rejimleri sınıflandırması

Hazırlama Rejimleri
Miyeloablatif hazırlama rejimleri (MAC)
• Geri dönüşümsüz sitopeni yapar ve kök hücre desteği zorunludur. • Genelde <55 yaş hastalar için uygundur. • Engraftman hızlı olarak gerçekleşir.
Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlama Rejimleri (RIC)
• Standart hazırlama rejimine %50 veya daha az denklik gösteren herhangi bir rejim RIC olarak tanımlanır. • Geri dönüşümsüz sitopeniye neden olabilir ve kök hücre desteği yapılmalıdır. • RIC rejimlerinde kullanılan TBI veya alkileyici ajan miyeloablatif rejimde kullanılan doza göre en az %30 daha düşüktür. • RIC rejimlerde genelde nakil sonrası DLI devreye girmektedir. • TRM; miyeloablatif rejimler ile karşılaştırıldığında RIC rejimi ile yapılan nakillerde daha az oranda görülür.
Non-Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri (NMA)
• Daha az oranda sitopeni yapar, kök hücre desteği olmaksızın geri dönüşüm olabilir. • İleri yaş ve komorbiditesi olan hastalar için uygundur. • Miks kimerizm sık görüldüğünden ileri evrede DLI, komplet donör engraftmanını desteklemek için sıklıkla kullanılır. • NMA rejimlerinde relaps dışı mortalite düşükken, relaps riski daha yüksektir.
Champlin kriterleri
1. Çoğu hastada nakil yapılmasa dahi otolog hematopoezin < 28 günde sağlanması 2. Engraftman sağlandığında miks kimerizm izlenmeli 3. Graft rejeksiyonu halinde otolog hematopoez geri dönmeli

DLI, donör lenfosit infüzyonu; MAC, Miyeloablatif hazırlama rejimleri; NMA, Non-Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri; RIC, Azaltılmış Yoğunluklu Hazırlama Rejimleri; TBI, total vücut ışınlaması



Şekil 29. Miyeloablatif hazırlama rejimini belirleyen ilaç dozları

Tablo 52. Miyeloablatif hazırlık rejimleri

Miyeloablatif hazırlık rejimleri
• Busulfan + siklofosfamid (Bu/Cy) • Busulfan + fludarabin (Bu/Flu) • Fludarabin + melphalan 140 mg/m² (Flu/Mel) • Melphalan, busulfan ve toplam vücut ışınlaması (TBI) • Siklofosfamid + TBI (Cy/TBI)

TBI, total vücut ışınlaması

Retrospektif ve gözlemsel çalışmalar, intravenöz Bu/Cy MAC rejiminin Cy/TBI'ye kıyasla daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu bildirmektedir. Birçok merkez, daha iyi ve öngörülebilir farmakokinetik özellikleri nedeniyle IV busulfanı oral busulfana tercih etmektedir. CIBMTR retrospektif analizinde, TR1'de kardeş veya akraba dışı tam uyumlu donörden yapılan nakillerde hazırlama rejimi olarak Cy/TBI, oral Bu/Cy veya IV Bu/Cy kullanılmıştır. Cy/TBI ile karşılaştırıldığında, IV Bu/Cy daha düşük nüks dışı mortalite, daha yüksek DFS ve OS oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Çok merkezli bir kohort çalışmasında, kardeş veya akraba dışı donör kullanılarak allojenik HHT yapılan miyeloid maligniteli hastalarda farklı hazırlama rejimleri kullanılmıştır. Cy/TBI alan hastalar ile karşılaştırıldığında, intravenöz Bu/Cy alan hastalar, daha yüksek sağkalım oranları göstermiştir. İki grup arasında nüks ve tedaviye bağlı mortalite oranları benzer tespit edilmiştir.

Çok merkezli faz 3 çalışmada, TR1’de AML hastası 252 yetişkin rastgele Bu/Cy veya Bu/Flu almak için rastgele randomize edilmiştir. Medyan 28 aylık takip sonrası Bu/Cy ile 2-yıllık nüks dışı mortalite oranı daha yüksek (%18’e karşı %10) ancak nüks oranları (%30’a karşı %32) ve 2 yıllık OS oranları (%64’e karşı %62) benzer rapor edilmiştir

Yüksek riskli AML hastaları için NMA veya RIC yerine MAC rejimleri önerilmektedir. MAC rejimleri için uygun bulunmayan (örnek, ileri yaş veya komorbid hastalıklar) yüksek riskli AML hastaları için otolog HHT veya konsolidasyon kemoterapisi yerine NMA/RIC hazırlama rejimleri ile allojenik HHT önerilmektedir. Bu grup hastalar için, NMA/RIC allojenik HHT sadece konsolidasyon kemoterapisine kıyasla daha yüksek DFS oranları sağlayabilir.

- **Yüksek riskli AML hastaları için NMA veya RIC yerine MAC rejimleri önerilmektedir.**
- **MAC rejimleri için uygun bulunmayan (örnek, ileri yaş veya komorbid hastalıklar) yüksek riskli AML hastaları için otolog HHT veya konsolidasyon kemoterapisi yerine NMA/RIC hazırlama rejimleri ile allojenik HHT önerilmektedir.**

MAC yaşlı hastalarda ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle erken yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu grup hastalarda NMA ve RIC hazırlama rejimleri allojenik HHT için alternatif bir strateji olarak geliştirilmiştir. Bu rejimlerin etkisi sitotoksik rejimin doz yoğunluğundan ziyade graftın GVL etkisine bağlıdır. Bu yaklaşım ile uzun süreli DFS elde etmek için, nakil öncesi TR durumu önemlidir. HHT’nin başarısı hazırlayıcı rejimlerin yoğunluğu, toksisite ve GVL etkisi ile ilişkilidir.

MAC hazırlama rejimlerine karşı RIC’i karşılaştıran çalışmalar, daha az yoğun rejimlerin daha yüksek nüks oranları ile ilişkili ancak daha düşük TRM’ye sahip olduğunu; bu dengeleme etkileri ile OS’nin benzer olduğunu bildirmektedir.

Çok merkezli faz 3 çalışmada ≤ 60 yaş orta veya yüksek riskli 195 AML hastası, TR1’de, HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı tam uyumlu vericiden MAC veya RIC kollarına randomize edilmiştir. RIC ile MAC’ın 3 yıllık OS (%58’e karşılık %61), NRM (%13’e karşı %18) ve nüks oranları (%26’ya karşı %28) benzer tespit edilmiştir.

Başka bir faz 3 çalışmada 129 AML hastasında RIC ile MAC’ın benzer 2 yıllık RFS ve OS oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir.

- **≤60 yaş, orta veya yüksek riskli AML hastası, TR1’de, HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı tam uyumlu vericiden RIC veya MAC ile HHT:**
 - **3 yıllık OS (%58'e karşılık %61),**
 - **NRM (%13'e karşı %18) ve**
 - **Nüks oranları (%26'ya karşı %28) benzer tespit edilmiştir.**

Çok merkezli faz 3 randomize çalışmaya morfolojik TR'de 272 AML veya MDS (18-65 yaş) hastası dahil edilmiştir. RIC ile karşılaştırıldığında MAC ile daha yüksek RFS oranları (%47'ye karşı %68) ile birlikte daha yüksek TRM oranları bildirilmiştir (%16'ya karşı %4). 18 aylık OS oranlarında farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmanın daha sonraki analizinde MAC'ın daha başarılı olduğu grubun nakil öncesi MRD pozitif olan hastalar olduğu bildirilmiştir. AML ile ilişkili 13 gende minimum 0.001 alel frekansına sahip mutasyonları saptamak için NGS bazlı bir analiz kullanılmıştır. MAC alan hastaların %32'sinde ve RIC alıcılarının ise %37'sinde mutasyon saptanmamıştır. MRD negatif hastalarda hazırlama rejimlerinin sonuçları benzer tespit edilmiştir (3 yıllık OS %56'ya karşı %63).

- **MRD negatif hastalarda hazırlama rejimlerinin sonuçları benzer tespit edilmiştir (3 yıllık OS %56'ya karşı %63).**

MRD pozitif olup MAC uygulananlarda, RIC ile karşılaştırıldığında, 3 yıllık kümülatif nüks insidansı daha düşük (%19'a karşılık %67) ve 3 yıllık OS oranı daha yüksek tespit edilmiştir (%43'e karşılık %61). NGS pozitif hastaların çok değişkenli analizinde, RIC ile artmış nüks riski, azalmış RFS ve azalmış OS oranı bildirilmiştir.

- **MRD pozitif olup MAC uygulananlarda, RIC ile karşılaştırıldığında, 3 yıllık kümülatif nüks insidansı daha düşük (%19'a karşılık %67) ve 3 yıllık OS oranı daha yüksek tespit edilmiştir (%43'e karşılık %61).**

- **MRD negatif AML hastalarında MAC ve RIC arasında OS açısından fark yok ancak MRD pozitif AML hastalarında MAC'ın RIC'e göre OS üstünlüğü vardır.**

Donör seçimi

Meta-analizlerde yer alan TR1’de allojenik HHT’yi değerlendiren prospektif çalışmaların çoğunda HLA uyumlu kardeş donörler kullanılmıştır. Bununla birlikte, potansiyel alıcıların sadece %25-30’unda bağışçı olarak HLA uyumlu kardeşler bulunmaktadır. Moleküler tipleme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla, HLA uyumlu akraba dışı donörlerin kullanımıyla ilişkili morbidite ve mortalite azalmıştır. HLA uyumlu kardeşleri olmayan hastalar için alternatif hücre kaynakları (tam uyumlu akraba dışı donör, tek antijen uyumsuz donör, haploidentik ve umbilikal kord kan) düşünülebilir.

- **Periferik kök hücre: Kronik GvHH sıklığını artırır.**
- **Periferik kök hücre: İleri evre lösemilerde TRM↓ (Erken mortalite ↓)**
- **Periferik kök hücre: Erken evre lösemilerde TRM↑ (Geç mortalite ↑)**
- **Kemik iliği/ Periferik kök hücre: Relaps farksız**
- **Kemik iliği/ Periferik kök hücre: Akut lösemilerde DFS ve OS farksız**

Tedaviyle İlişkili Hastalık ve/veya Kötü Risk Sitogenetik ve/veya Moleküler Anormallikler

Bu hastalarda konsolidasyon stratejisinin bir parçası olarak HLA uyumlu kardeş veya alternatif donör (tam uyumlu akraba dışı donör, tek antijen uyumsuz donör, haploidentik ve umbilikal kord kanı dahil) ile allojenik HHT'nin büyük önemi vardır. Hastalar allojenik HHT'yi reddederse veya uygun değilse hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar, günde 300 mg oral azasitidin ile idame tedavisi düşünülebilir.

İndüksiyon sırasında CPX-351 verildiyse, 1 kür için 1. ve 3. günlerde 90 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde CPX-351 [sitarabin (65 mg/m²) ve daunorubisin (29 mg/m²)] ek tedavisi önerilir.

Tablo 53. Yoğun kemoterapiye uygun hastalar için tedavi seçenekleri

Yoğun KT için uygun	İndüksiyon	Konsolidasyon*	İdame
AML-FLT3 mutant	Daunorubisin 60 mg/m ² IV g1-3; veya İdarubisin 12 mg/m ² IV g1-3; ve Sitarabin 100-200 mg/m ² /g sürekli IV g1-7; + Midostaurin 50 mg her 12 saat, oral g8-21. Re-indüksiyon: ya 2.döngü “7 + 3” ya da yüksek doz sitarabin içeren rejim, her birinde ilave midostaurin, 1. döngüye yanıt vermeyen hastalarda ikincisi tercih edilir.	3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (500-1000 mg/m² eğer ≥60 yaş) 3 saat, her 12 saat, g1-3; + Midostaurin 50 mg her 12 saat PO g8-21 (tüm sikluslarda) †	Midostaurin 50 mg her 12 saat, oral, 1-28 günler, her 4 hafta, 12 siklus‡
FLT3 mutant olmayanlar§	Daunorubisin 60 mg/m ² IV, 1-3 günler veya İdarubisin 12 mg/m ² IV 1-3 günler veya Mitoksantron 12 mg/m ² IV 1-3 günler; ve Sitarabin 100-200 mg/m ² /gün, sürekli IV 1-7 günler Re-indüksiyon: ya 2. döngü “7 + 3” ya da yüksek doz sitarabin içeren rejim, yanıt vermeyen hastalarda ikincisi tercih edilir.	3-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (500-1000 mg/m² eğer ≥60 yaş) 3 saat her 12 saat g1-3	Oral azasitidin 300 mg, oral, günlük, 1-14 günler, her 4 hafta, progresyona kadar

*Uygun konsolidasyon tedavisinin seçilmesi için MRD değerlendirmesinin sonuçları dikkate alınmalıdır.

†Midostaurinin FLT3 mutasyonlu AML’de onayına yol açan çalışmada, konsolidasyon döngüleri 3000 mg/m² yüksek doz sitarabindir. Ancak sitarabin orta doz seviyeleri (1000-1500 mg/m²) orta risk AML’de günümüzde daha yaygın olarak uygulanmaktadır.

‡Midostaurin ile idame tedavisi belirsizliğini korumaktadır.

§Alternatif ilk basamak indüksiyon rejimleri arasında FLAG-IDA bulunur.

||Genç hastalarda (<55 yaş) veya CBF-AML’si olan hastalarda oral azasitidin idame tedavisinin rolüne ilişkin veriler yetersiz; gemicitabin ozogamisine bazı veya CPX-351 indüksiyon/konsolidasyon tedavisinden sonra oral azasitidin için veriler yetersizdir.

Tablo 54. Yoğun kemoterapiye uygun hastalar için tedavi seçenekleri

Yoğun KT için uygun	İndüksiyon	Konsolidasyon*
Gemtuzumab ozogamicin (GO) CD33-positive AML, İyi (veya orta) sitogenetik risk	Daunorubisin 60 mg/m ² IV, 1-3 günler ve Sitarabin 100-200 mg/m ² /günler sürekli IV, 1-7 günler; + GO 3 mg/m² (maksimum doz 5 mg) IV, 1, 4, 7. günler , GO ayrıca yaygın olarak yalnızca indüksiyonun 1. gününde uygulanır. Re-indüksiyon (TR/TRh/TRi değilse): Daunorubisin 60 mg/m ² IV, 1-2 günler ve Sitarabin 1000 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² eğer ≥60 yaş), 3 saat her 12 saat, 1-3 günler, GO içermeyen.	2-4 siklus IDAC 1000-1500 mg/m² IV (500-1000 mg/m² eğer ≥60 yaş), 3 saat her 12 saat, 1-3 günler. GO 3 mg/m ² 1.gün eklenebilir (2 siklusa kadar). SOS riskini azaltmak için allojenik HHT planlanıyorsa GO'yu atlamayı düşünün.
CPX-351 MDS ile ilişkili değişikliklere sahip AML veya tedaviye bağlı AML¶	CPX-351 100 U/m² (daunorubisin 44 mg/sitarabin 100 mg) IV, 1, 3, 5. günler Re-indüksiyon (TR/TRh/TRi değilse): CPX-351 100 U/m ² IV, sadece 1, 3. günler	1-2 siklus CPX-351 65 U/m² (daunorubisin 29 mg/sitarabin 65 mg) IV, 1, 3 günler.

¶ CPX-351: Genç erişkin hastalarda (<60 yaş) ve MPN sonrası AML olguları için veriler eksiktir. Daha önce hipometile edici ajana maruz kalmış, önceden MDS olan hastalarda "7 + 3" indüksiyonla karşılaştırıldığında hiçbir fayda gösterilmemiştir.

A. 60 YAŞ ve ÜZERİ HASTALARDA TEDAVİ

AML klinik çalışmalarının çoğunda yaşlı yetişkinler, ≥60 yaşında olarak tanımlanır. AML hastalarında tanı anında medyan yaş 68 olduğundan, AML esas olarak yaşlı hastalığıdır. Genç AML hastalarıyla karşılaştırıldığında yaşlı hastaların yaşa bağlı kalp, akciğer, böbrek, gastrointestinal, hematopoietik, nöropsikiyatrik ve metabolik fonksiyonlardaki düşüşler, daha çok sayıda ve ciddi komorbidite, olumsuz sitogenetik bulgular, intrinsik ilaç direnci ve öncül hematopoietik bozukluklar dahil olmak üzere olumsuz biyolojik özellikler sergileme olasılığı daha yüksek görülmektedir.

Tıbbi açıdan fit hastalar için amaç kür elde etmektir. Tıbbi açıdan fit olmayan hastalar için hedef yaşam süresini uzatmak, semptomları hafifletmek ve / veya yaşam kalitesini

iyileştirmektedir. İleri yaş veya ciddi komorbid rahatsızlıkları olan bazı hastalar için palyatif bakım önerilir.

Tüm yaşlı AML hastaları için önerilen yaklaşım bir klinik araştırmaya kaydolmaktır. Yaşlı hastalarda AML'den ölümün en önemli nedenleri, enfeksiyon ve kanamadır. Altta yatan AML'nin tedavisi, bu komplikasyonları kontrol etmenin en etkili yoludur.

Tablo 55. 60 yaş üzeri AML tedavi seçenekleri

• İntensif Remisyon indüksiyon (“7+3” tedavisi) • Liposomal daunorubisin-sitarabin (CPX-351) • Alternatif Remisyon indüksiyon tedavileri – İvosidenib – Enasidenib – Klofarabin – Diğer Ajanlar ▪ FLAG (Fludarabin + Sitarabin + G-CSF) ▪ CLAG (Kladribin + Sitarabin + G-CSF) ▪ Vorinostat + idarubusin ve sitarabin ▪ Bortezomib, Daunorubusin ve sitarabin ▪ Lenalidomid • Düşük yoğunluklu tedaviler – Azasitidin – Desitabin – Düşük doz sitarabin – Venetoklaks – Glasdegib
--

60 YAŞ ve ÜZERİ OLUP YOĞUN REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ADAYI OLANLAR

İyi ve orta risk grubu

AML iyi veya orta risk grubu özellikleri olan fit hastalar için önerilen remisyon indüksiyon rejimleri, küratif amaçlı yoğun remisyon indüksiyon tedavileridir.

Bu ortamda yoğun remisyon indüksiyon tedavisi için, 3 gün boyunca daunorubisin ile birlikte 7 gün boyunca sürekli infüzyonla sitarabin ("7+3" tedavisi) veya CPX-351 ve belirli durumlarda üçüncü bir ajan eklenmesi önerilir.

Sadece hastanın yaşına göre tedavi düşünülmemelidir ancak yaş bazı terapötik kararları (örn. daunorubisin dozu) etkilemektedir.

Yoğun tedavi, iyi/orta prognostik özelliklere sahip fit yaşlı hastaların yaklaşık dörtte üçünde TR sağlayabilir; medyan OS yaklaşık 8 aydır ve 5 yıllık OS %9-12'dir.

- **Yoğun tedavi, iyi/orta prognostik özelliklere sahip fit yaşlı hastaların yaklaşık dörtte üçünde TR sağlayabilir; medyan OS yaklaşık 8 aydır ve 5 yıllık OS %9-12'dir.**

Yüksek risk grubu

Klinik araştırmaların dışında, kötü sitogenetik/moleküler özelliklere sahip fit yaşlı hastalar için CPX-351 veya venetoklaks ile kombine edilebilen hipometile edici ajanlar (desitabin veya azasitidin) ile tedaviler, “7+3” tedavisi, alternatif remisyon indüksiyon rejimleri, diğer düşük yoğunluklu tedaviler veya tek başına destek tedavisi yerine tercih edilir.

Desitabin ve azasitidin, yaşlı AML hastalarının üçte ikisine kadar remisyon elde eder ve tek başına destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında OS'yi uzatabilir. Desitabin, TP53 ve/veya kötü prognostik mutasyonlu AML hastalarında etkili gibi görünmektedir.

Tedaviye bağlı AML veya MDS ile ilişkili değişikliklere sahip yaşlı AML hastalarında, “7+3” tedavisine kıyasla, CPX-351 ile benzer toksisiteye sahip üstün sonuçlar sağlanabilir. Kötü riskli AML'de yoğun remisyon indüksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada, <%45 TR oranı, 5 aylık medyan OS ve %28'lik bir yıllık OS bildirilmiştir; %36'sı sekiz hafta içinde kaybedilmiştir.

- **Kötü riskli AML'de yoğun remisyon indüksiyonu <%45 TR oranı, 5 aylık medyan OS ve %28'lik bir yıllık OS ile sonuçlanır.**

Allojenik HHT, kötü sitogenetik/moleküler özelliklere sahip fit yaşlı hastalarda remisyon sonrası tedavi için bir seçenek olabileceğinden, tedavinin başlangıcında HLA tiplendirmesi önerilmektedir.

Daunorubisin dozu

65 yaş ve altındaki hastalarda 90 mg/m² daunorubisin, 45 mg/m² daunorubisin ile karşılaştırıldığında toksisitede bir artış olmaksızın daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir. Bu

faz 3 çalışmada 60 ila 65 yaş arası hastalar için 90 mg/m² daunorubisin ile daha yüksek TR, 2 yıllık OS ve 2 yıllık EFS oranları bildirilmiştir. 65 yaşın üzerindeki hastalar 3 gün boyunca günde 60 mg/m² daunorubisin ile tedavi edilir. Diğer antrasiklinler (örn. idarubisin veya mitoksantron) daunorubisine karşı kabul edilebilir alternatiflerdir ve benzer klinik sonuçlar doğururlar.

Sitarabin dozu

Hiçbir sitarabin rejiminin yaşlı hastalarda 7 günlük sürekli sitarabin infüzyonundan (günde 100 veya 200 mg/m²) daha az toksisite ile daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Bir çalışmada, klinik sonuçlar ve sitarabin 100 mg/m² için 200 mg/m²'ye karşı toksisite, ≥60 yaş arası hastalar için benzer rapor edilmiştir.

Başka bir randomize çalışmada günde 200 mg/m² sitarabin günde 400 mg/m² kadar etkili bulunmuştur.

HiDAC (1, 3 ve 5. günlerde günde 2 kez 3 g/m²), >60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde kabul edilemez nörolojik toksisiteye neden olmaktadır ve 60 yaş üzerinde kullanılmamalıdır.

- **HiDAC (1, 3 ve 5. günlerde günde 2 kez 3 g/m²), >60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde kabul edilemez nörolojik toksisiteye neden olmaktadır ve 60 yaş üzerinde kullanılmamalıdır.**

“7+3” tedavisine ek üçüncü ajanlar

Gemtuzumab ozogamisin

AML hücreleri CD33 eksprese eden yaşlı hastalar için gemtuzumab ozogamisin, üçüncü ajan olarak mevcut “7+3” tedavisine eklenebilir. “7+3” tedavisine eklendiğinde gemtuzumab ozogamisin, 1, 4 ve 7. günlerde 3 mg/m² (bir 4.5 mg flakona kadar) uygulanır.

Midostaurin

FLT3 mutasyonu olan yaşlı hastalar için “7+3” tedavisine midostaurin eklenmelidir. Faydaları toksisiteye ağır basmaktadır. ≥61 yaşında 86 hastayı kapsayan bir faz 2 çalışmada yoğun remisyon indüksiyon tedavisine eklenen midostaurin, yaşlı hastalarda (%78 TR +TRi), genç hastalardakine benzer etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, midostaurin alan yaşlı hastalarda daha fazla aritmi ve diğer kardiyak toksisite ve indüksiyon tedavisi sırasında daha

fazla pnömoni ve ölüm eğilimi gözlenmiştir. Antifungal ajanlar ve diğer CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda midostaurin dozunun azaltılması daha az toksisite ile ilişkili görünmektedir.

- **Antifungal ajanlar ve diğer CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda midostaurin dozunun azaltılması daha az toksisite ile ilişkili görünmektedir.**

Lipozomal daunorubisin-sitarabin (CPX-351)

Sabit bir 5:1 molar oranda sitarabin ve daunorubisinin lipozomal formülasyonudur. Tedaviye bağlı yeni AML veya miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklere sahip AML tanısı almış yetişkin hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır.

Çok merkezli bir çalışmada, 60-75 yaşları arasında yeni tanı konmuş, tedaviyle ilişkili AML veya ikincil AML tanısı almış 309 hasta rastgele 7+3 tedavisine karşı CPX-351'e randomize edilmiştir. 7+3 tedavisi ile karşılaştırıldığında, CPX-351 ile daha yüksek remisyon oranı (%48'e karşı %33) ve OS (6 aya karşılık 9,6 ay) elde edilmiştir. CPX-351'in güvenlik profili, geleneksel 7+3 tedavisine benzer gözlenmiştir; hematolojik olmayan advers olaylar benzer oranda rapor edilmiştir. CPX-351 ve 7+3 ile erken mortalite oranları sırasıyla %5,9 ve %10,6 rapor edilmiştir.

- **Yeni tanı konmuş, tedaviyle ilişkili AML veya ikincil AML tanısı almış 60-75 yaşlar arasındaki hastalarda 7+3 tedavisi ile karşılaştırıldığında, CPX-351 ile daha yüksek remisyon oranı (%48'e karşı %33) ve OS (6 aya karşılık 9,6 ay) elde edilmiştir.**

Remisyon indüksiyonu için 7+3 tedavisine tercih edilen bir alternatif veya bu tür tedaviler için hastaların nasıl seçileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bir klinik çalışmanın dışında, IDH1 veya IDH2 mutasyonu olan hastalar için ivosidenib veya enasidenib ile tedavi tercih edilen yaklaşımdır.

Diğer kabul edilebilir seçenekler arasında klofarabin (tek başına veya sitarabin ile kombinasyon halinde), gempitabin ozogamisine (CD33'ü ekspres eden lösemiler için tek bir ajan olarak veya sitarabin ile kombinasyon halinde) ve diğer antrasiklin içermeyen rejimler (FLAG veya CLAG) yer alır.

IDH1/IDH2 inhibitörleri

AML’de IDH1 veya IDH2 mutasyonu sırasıyla %6-10 görülür.

İvosidenib veya enasidenib ile kurtarma bir olasılıktır. %20 TR oranı ve %40 hematolojik iyileşme gözlenmektedir. TR’ye ulaşmak için gereken medyan süre ~3 ila 4 aydır. Toplam yanıtların %80’i 6 tedavi döngüsünün tamamlanmasından sonra elde edilir. İvosidenib ile moleküler klerens %21 ve daha uzun remisyon süresi ve sağkalım ile ilişkilidir. Enasidenib ile moleküler klerens elde edilebilse de randomize bir çalışmada IDH2’yi hedeflemek, önceki 2 veya 3 tedavi basamağı başarısız olan ≥ 60 yaşındaki hastalarda geleneksel tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında OS’de iyileşme göstermemiştir.

- **Monoterapiler olarak ivosidenib (IDH1 inhibitörü) ve enasidenib (IDH2 inhibitörü) ~%40 yanıt oranları ve medyan~12 aylık OS ile ilişkilidir.**

Ivosidenib

Ivosidenib, IDH1 inhibitörüdür. IDH1 mutasyonu olan AML’de ivosidenib monoterapisi iyi tolere edilir ve kalıcı remisyonlara ve transfüzyon bağımsızlığına neden olabilir. IDH1 mutasyonuna sahip AML tedavisi için onaylanmıştır. Ivosidenib günde bir kez yiyeceklerle birlikte veya yiyeceksiz 500 mg uygulanır; yağlı yemeklerden kaçınılmalıdır. Farklılaşma sendromu (tedavi edilmezse ölümcül olabilen), elektrokardiyogramda QTc aralığı uzaması ve nadir Guillain-Barre sendromu vakaları ile ilişkilidir.

Yoğun indüksiyon tedavisi için uygun olmayan (ortalama yaş 76) IDH1-mutant AML’li 34 hastayı içeren bir çalışmada tek başına ivosidenib ile %30 TR + %12 TRi bildirilmiştir. Transfüzyona bağlı 21 hastanın 9’u transfüzyon bağımsız hale gelmiştir. Yaklaşık 2 yıllık medyan takip süresinde medyan OS 13 ay bildirilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş; farklılaşma sendromu (≥ 3 derece) %9 bildirilmiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

İvosidenib nüks/dirençli IDH1 mutasyonu olan 179 AML hastası faz I çalışmada test edilmiştir. Toplam yanıt oranı (ORR) %39,1 ve TR oranı %21.8 tespit edilmiştir. Güvenlik profili enasidenib ile benzer gözlenmiştir. Medyan OS, birincil etkinlik popülasyonunda 8,8 ay bildirilmiştir. Ivosidenib, nüks/dirençli IDH1 mutasyonu olan AML hastaları için FDA tarafından 2018 yılında ve yaşlı IDH1 mutasyonu olan AML hastaları için birinci basamak tedavi olarak 2019 yılında onaylanmıştır.

- **Ivosidenib, IDH1 inhibitörüdür.**
- **Yoğun indüksiyon tedavisi için uygun olmayan (ortalama yaş 76) IDH1-mutant AML hastalarında tek başına ivosidenib ile %30 TR + %12 TRi ve medyan OS 13 ay bildirilmiştir.**
- **Ivosidenib ile farklılaşma sendromu (≥ 3 derece) %9 oranında rapor edilmiştir.**

Enasidenib

Enasidenib, IDH2 inhibitörüdür. IDH2 mutasyonu olan AML hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Enasidenib, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite oluncaya kadar, en az 6 ay boyunca (klinik yanıt için zaman tanımak için) günde bir kez 100 mg oral olarak uygulanır. Enasidenib, nüks/dirençli IDH2 mutasyonu olan AML’de monoterapi olarak faz I/II çalışmada test edilmiştir. ORR %40,3, medyan yanıt süresi 5,8 ay bildirilmiştir. Medyan OS, tüm nüks/dirençli IDH2 mutasyonlu AML hastaları için 9,3 ay iken TR elde edilen (tüm hastaların %19,3’ü) hastalarda 19,7 ay bulunmuştur. Enasidenibin spesifik yan etkileri olarak hastaların %7’sinde farklılaşma sendromu ve hastaların %12’sinde hiperbilirubinemi gözlenmiştir.

- **Enasidenib, IDH2 inhibitörüdür.**

Klofarabin

Yoğun remisyon indüksiyon tedavisini tolere edemeyeceği düşünülen iyi veya orta risk grubu olan hastalar için klofarabin kabul edilebilir bir seçenek olarak görülmektedir. Klofarabin, lösemik blast hücreleri IDH1 mutasyonuna sahip olmayan ve CD33 eksprese etmeyen (veya gemtuzumab ozogamisinin mevcut olmadığı durumlarda) bu tür hastalar için tercih edilen bir ajandır.

Tek ajanlı klofarabin ile, antrasiklin bazlı indüksiyon tedavisi için uygun bulunmayanlar ve olumsuz risk faktörleri olanlar dahil olmak üzere yaşlı AML hastalarının yarısına yakını yanıt vermektedir. Yoğun indüksiyon tedavisi için aday olmayan AML/yüksek riskli MDS’li 406 yaşlı yetişkinde yapılan bir çalışmada, tek ajan klofarabin alan hastalarda %22 remisyon oranı, %38 toplam yanıt ve 2 yıllık OS %13 bildirilmiştir. Düşük doz sitarabin alan hastalarla karşılaştırıldığında, sağkalım avantajı göstermemektedir ancak klofarabin daha fazla miyelosüpresyon, gastrointestinal ve hepatik toksisiteye neden olmaktadır.

Klofarabin, AML indüksiyonu için diğer ajanlarla kombinasyon halinde çalışılmıştır. Prospektif bir çalışma, klofarabin + daunorubisine karşı sitarabin + daunorubisini karşılaştırmıştır. Benzer klinik sonuçlar rapor edilmiştir. Cevap oranı %69 ve 5 yıllık OS %14 bildirmiştir. Klofarabin + daunorubisin ile tedavi edilen hastalarda trombosit ve nötrofil sayımlarının daha yavaş iyileşmesi gözlenmiştir.

Gemtuzumab Ozogamisin

Tek ajan gemtuzumab ozogamisin, yoğun 7 + 3 tedavisini tolere edemeyeceği düşünülen, iyi veya orta prognostik özellikleri olan ve CD33 eksprese eden lösemik blast hücreleri olan seçilmiş yaşlı hastalar için kabul edilebilir bir remisyon indüksiyon tedavisidir.

Remisyon indüksiyon tedavisi için tek ajan olarak kullanıldığında, 1. günde gemtuzumab ozogamisin 6 mg/m² ve 8. günde 3 mg/m² verilir. Gemtuzumab ozogamisin ile 8 aylık döngüye kadar tedaviye devam edilebilir. Ciddi veya ölümcül SOS dahil olmak üzere hepatotoksisite riski vardır. FDA tarafından yeni teşhis edilen AML için tek bir ajan olarak onaylanmıştır; ayrıca 7 + 3 tedavisi ile kombinasyon halinde ve yetişkinlerde ve ≥ 2 yaş çocuklarda relaps veya refrakter CD33 + AML tedavisi için FDA onaylıdır. Tek ajan gemtuzumab ozogamisin indüksiyon tedavisi ile AML'li yaşlı erişkinlerin yaklaşık dörtte birinde bir yıllık OS bildirilmiştir.

- **Tek ajan gemtuzumab ozogamisin indüksiyon tedavisi ile AML'li yaşlı erişkinlerin yaklaşık dörtte birinde bir yıllık OS bildirilmiştir.**

Diğer Ajanlar

AML'li yaşlı hastalarda diğer ajanlar ve rejimler araştırılmıştır. Bazı rejimler 7+3 tedavisinden daha uygun bir yan etki profiline sahipken, hiçbiri daha yüksek TR oranları, daha uzun remisyon ve / veya gelişmiş OS ile ilişkili değildir.

FLAG (Fludarabin + Sitarabin + G-CSF)

CLAG (Kladribin + Sitarabin + G-CSF)

Vorinostat + idarubusin ve sitarabin

Bortezomib, daunorubusin ve sitarabin

Lenalidomid

İyi riskli sitogenetik

- Standart doz sitarabin 200 mg/m^2 sürekli infüzyon x 7 gün, daunorubisin 60 mg/m^2 x 3 gün ve tek doz gemtuzumab ozogamisin 3 mg/m^2 (en fazla bir 4,5 mg) 1. veya 2. veya 3. gün veya 4. gün; alternatif olarak, toplam üç doz 1, 4 ve 7. günlerde verilebilir (CD33 pozitif)
- Standart doz sitarabin $100\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ sürekli infüzyon x 7 gün idarubisin 12 mg/m^2 veya daunorubisin $60\text{--}90 \text{ mg/m}^2$ x 3 gün, yada mitoksantron 12 mg/m^2 3 gün

FLT3 mutasyonu (FLT3/ITD/TKD ile Orta/kötü riskli sitogenetik)

- Standart doz sitarabin 200 mg/m^2 sürekli infüzyon x 7 gün, daunorubisin 60 mg/m^2 x 3 gün ve oral midostaurin 50 mg her 12 saatte, 8-21 gün

Tedaviyle ilişkili AML, Önceki MDS/KMML

- CPX-351/lipozomal enkapsüle dual ilaç, sitarabin 100 mg/m^2 ve daunorubisin 44 mg/m^2 1, 3, 5. günler

Kötü riskli sitogenetik

- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün ve 400 mg 3. gün ve sonrası), desitabin 20 mg/m^2 IV (her 28 günlük döngünün 1-5. günleri)
- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün ve 400 mg 3. gün ve sonrası), azasitidin 75 mg/m^2 , SC veya IV (her 28 günlük döngünün 1-7. günleri)
- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün, 400 mg 3. gün ve 600 mg 4. gün ve sonrası), düşük doz sitarabin (LDAC) $20 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$, SC (gün 1–10) her 28 günde bir siklus
- Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin, desitabin)

Orta veya kötü riskli hastalık için önerilen diğer rejimler

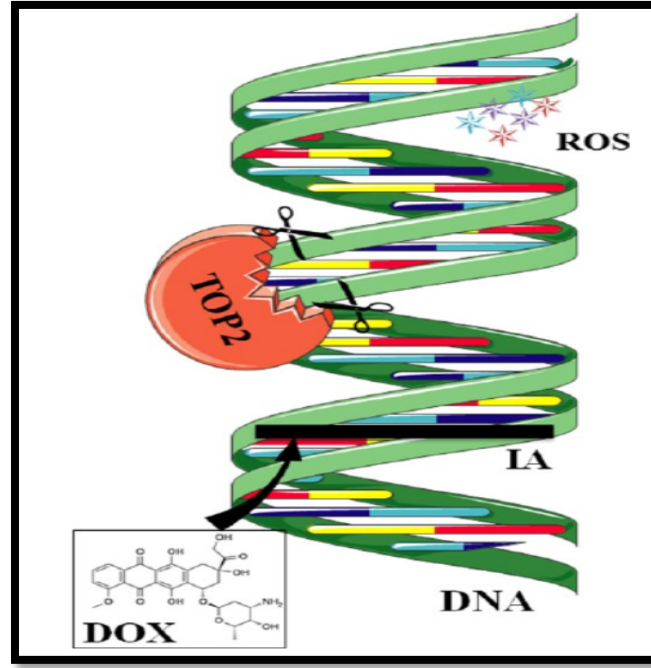
- Standart doz sitarabin ($100\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ sürekli infüzyon x 7 gün) ile idarubisin 12 mg/m^2 veya daunorubisin $60\text{--}90 \text{ mg/m}^2$ x 3 gün veya mitoksantron 12 mg/m^2 x 3 gün
- Standart doz sitarabin 200 mg/m^2 sürekli infüzyon x 7 gün, daunorubisin 60 mg/m^2 x 3 gün ve tek doz gemtuzumab ozogamisin 3 mg/m^2 (en fazla bir 4,5 mg flakon) 1.

veya 2. günde veya 3. gün veya 4. gün; alternatif olarak, toplam üç doz 1, 4 ve 7. günlerde verilmelidir (CD33 pozitif) (orta riskli AML)

KARDİYAK BOZUKLUĞU OLANLARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Başlangıçta bir göğüs röntgeni, bir elektrokardiyogram (EKG) ve özellikle kardiyak öyküsü, önceden antrasiklin maruziyeti veya kardiyovasküler semptomları olan hastalarda bir kardiyak fonksiyon çalışması (örn. ekokardiyogram veya radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu) yapılmalıdır. AML indüksiyon rejimlerinin çoğunda antrasiklin vardır. Antrasiklinler DNA kırılmalarını artıran topoizomeraaz II α kompleksini stabilize ederek DNA kırılmalarını arttırır, DNA ve RNA sentezini önler. Kardiyomiyositlerde, kardiyomiyosit hasarı ve / veya hücre ölümü ile sonuçlanabilen oksidatif strese yol açan serbest radikal temizleyici enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktaz) azdır. Reaktif oksijen türleri, redoks döngüsüne giren antrasiklin-demir komplekslerinin oluşumuyla da üretilebilir. Antrasiklin kaynaklı kardiyomiyosit hasarının diğer mekanizmaları şunları içerir: kalsiyum aşırı yüklenmesinden miyosit hasarı, miyokardiyal adrenerjik fonksiyon bozuklukları, vazoaktif aminlerin salınması, antrasiklinlerin karbonil grubunun iki değerli indirgenmesi ile hücre içinde biriken ve potansiyel olarak kardiyotoksositeye katkıda bulunan bir alkol metabolitinin üretimi, titan bozunması yoluyla sarkomerik protein bozulması, pro-apoptotik yolların aktivasyonuna yol açan kardiyak progenitör hücre tükenmesi ve kardiyomiyosit apoptozuna yol açan mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarının uyarılması. Wistar sıçanlarında yapılan bir çalışmada, tek doz doksorubisin (20 mg/kg) dolaşımdaki kardiyak troponin I konsantrasyonlarını artırmış ve kardiyak kütleyi % 7,6 azaltmıştır.

- **Doksorubisin topoizomeraaz II enziminin normal katalitik döngüsünü bozar.
Bu nedenle DNA sarmalında kalıcı çift zincir kırıkları oluşur.**



Şekil 30. Doksorubisinin topoizomerez II enziminin döngüsünü bozması

78 AML hastasının alındığı çalışmada hastaların ~%30'u 3 gün daunorubisin 90mg/m², ~%70'i 3 gün 60mg/m² daunorubisin ya da 3 gün 12mg/m² idarubusin almıştır. 14 hastada (%18) ejeksiyon fraksiyonu %10'dan fazla düşmüştür. Hastaların 8'inde EF'deki düşüş kalıcı olmuştur. Sistolik disfonksiyon gelişenlerde OS 13 ay, gelişmeyenlerde 27 ay saptanmıştır (p:0,013). Bu nedenle akut lösemilerde antrasiklin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

➤ **İndüksiyon tedavisi sonrası kardiyotoksisite gelişmesi sağkalımı anlamlı derecede kısaltır.**

Deksrazoksan, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemek için FDA ve EMA tarafından onaylı tek ilaçtır. Deksrazoksan, topoizomerez II'ye bağlanarak antrasiklinin bağlanmasını önler. Deksrazoksan Fe³⁺ iyonlarını antrasiklinler kardiyomiyositlerin içerisine girmeden önce bağlamaktadır. Fe³⁺ iyonlarının bağlanması Fe-antrasiklin kompleksinin oluşumunu engellemektedir, dolayısıyla, serbest radikallerin salınımı ve kardiyak hasar önlenmektedir.

Tablo 56. ASCO kılavuzuna göre kardiyotoksisite için risk faktörleri

ASCO kılavuzuna göre kardiyotoksisite için risk faktörleri	
➤ Yüksek doz antrasiklin (örn, ≥ 250 mg/m ² doxorubisin, ≥ 600 mg/m ² epirubisin)	
➤ Kalbi içerecek bölgeye yüksek doz RT (≥ 30 Gy)	
➤ Daha düşük doz antrasiklin (örn, < 250 mg/m ² doxorubisin, < 600 mg/m ² epirubisin) ve kalbi içerecek bölgeye daha düşük doz doz radyoterapi (< 30 Gy)	
➤ Daha düşük doz antrasiklin (örn, < 250 mg/m ² doxorubisin, < 600 mg/m ² epirubisin) veya tek başına trastuzumab ile birlikte aşağıdakilerden en az birisinin bulunması	• 2 ya da daha fazla kardiyovasküler risk faktörünün olması (sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite) • Kanser tedavisi sırasında ileri yaş (≥ 60 yaş) • Tedavi sırasında veya öncesinde kardiyak disfonksiyon (Ejeksiyon fraksiyonu %50-55, koroner arter hastalığı öyküsü, kapak hastalığı) • Trastuzumab sonrası daha düşük doz antrasiklin (örn, < 250 mg/m² doxorubisin, < 600 mg/m² epirubisin)(sıralı tedavi)

Tablo 57. Antrasiklin doz sınırlaması için kılavuz önerileri

Antrasiklin doz sınırlaması için kılavuz önerileri	
Avrupa Klinik Onkoloji Derneği (ESMO)	Kümülatif doksorubisin dozu > 500 mg / m ² dozda artmış kardiyak toksisite riski
Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)	1.Kümülatif doksorubisin dozu > 250 mg/m ² olduğunda artmış kardiyak toksisite riski 2.Düşük doz doksorubin (< 250 mg/m ²) ve ardışık trastuzumab tedavisi veya düşük doz radyasyon (< 30 Gy) ile artan risk 3. Düşük doz doksorubisin (< 250 mg/m ²) ve kardiyovasküler risk faktörleri ile artan risk
Avrupa Kardiyoloji Derneği	Kümülatif doksorubisin dozunu < 360 mg/m ² ile sınırlayın
NCCN	Kümülatif doksorubisin dozu 250 mg/m ² dozda artmış kardiyak toksisite riski
Kanada Kardiyovasküler Derneği	Kümülatif doksorubisin dozunu $400-450$ mg/m ² ile sınırlayın

- En sık görülen antrasiklin kardiyotoksitesi, erken başlangıçlı kronik toksisitedir.

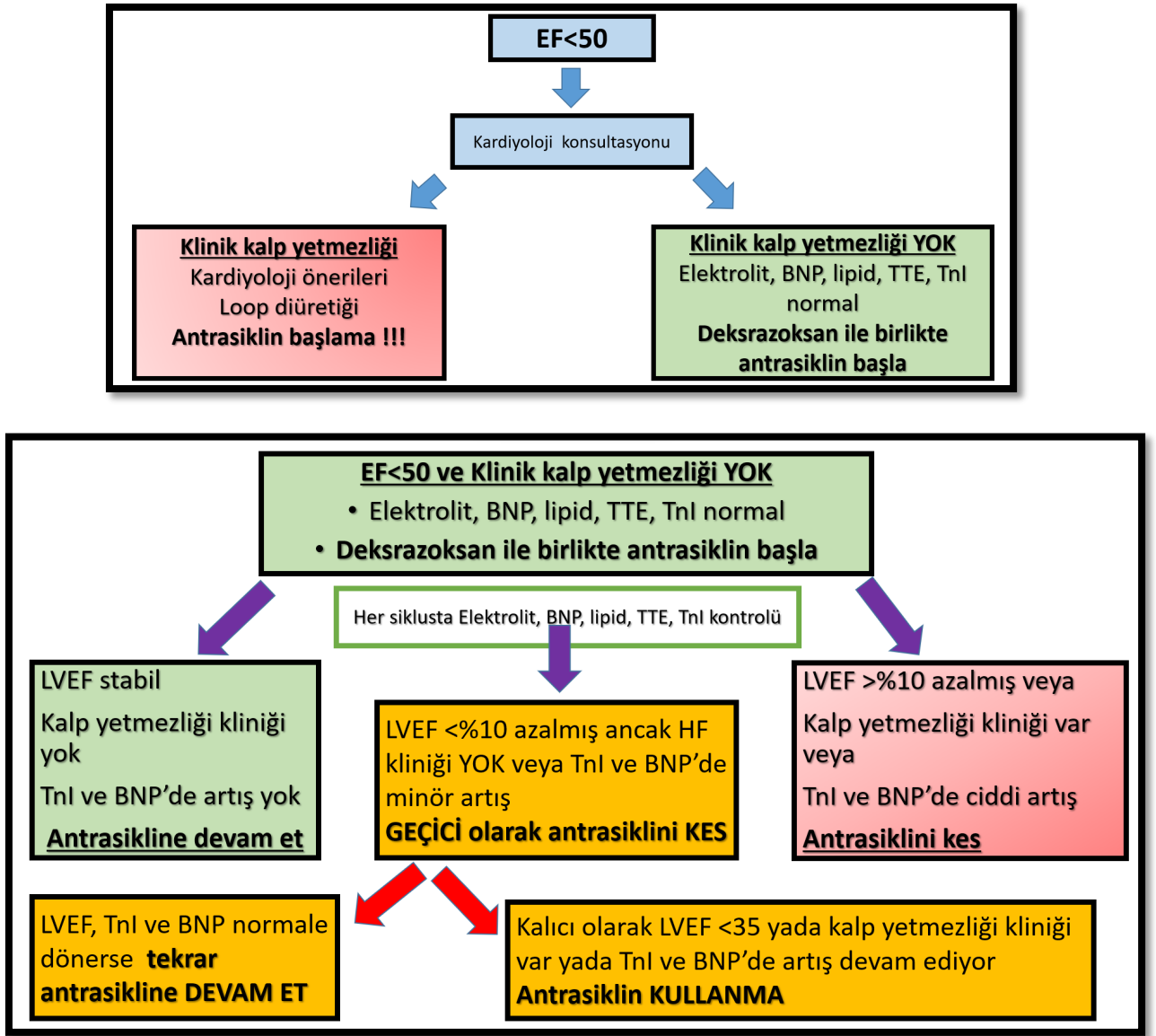
Tablo 58. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite	
Akut toksisite	Tüm hastaların %1'inde İnfüzyon anı- 2 hafta arası Genellikle supraventriküler aritmi, geçici LV disfonksiyonu, EKG değişiklikleri Çoğunlukla reversibl Ancak kronik toksisiteye ilerleyebilir.
Erken başlangıçlı kronik toksisite	Tedavinin ilk bir yılı içinde Hastaların %98'i Aseptomatik LV disfonksiyonu çoğunlukla progrese olur.
Geç başlangıçlı kronik toksisite	Tedaviden medyan 7 yıl sonra Çoğunlukla irreversibl Erişkinlerde dilate KMP Çocuklarda dilate KMP restriktif KMP'ye ilerler (Grinch sendromu)

LV, sol ventrikül; EKG, elektrokardiyogram; KMP, kardiyomiyopati

Tablo 59. ASCO kılavuzuna göre kardiyotoksisite riskini azaltma önerileri

ASCO kılavuzuna göre kardiyotoksisite riskini azaltma önerileri
➤ Diğer kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite) mümkün olduğunca kontrol altında tutulmalıdır.
➤ Yüksek doz antrasiklin alacak hastalarda (örn, ≥ 250 mg/m ² doksorubisin, ≥ 600 mg/m ² epirubisin) dekstrazoksan veya liposomal doksorubisin kullanılabilir.
➤ Mediastinel radyoterapi verilecek olan hastalarda, mümkün ise kalbi içine almayacak şekilde ve mümkün olduğunca düşük doz ayarlanmalı, radyoterapi sırasında hastalar derin inspirasyonda bekletilmelidir.



Şekil 31. EF<50 olanlarda antrasiklin kullanımı için algoritma

Tablo 60. Deksraksan uygulama dozları

Deksrazoksan uygulama dozları	
• Doksurubisin	10 katı
• Epirubisin	
• Daunorubisin	
• Adriamisin	
• Mitoksantron	50 katı
• İdarubisin	

Orta şiddetli-şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl <40 mL/dk) olan hastalarda deksrazoksanın önerilen dozu yarıya indirilmelidir.

- **Kardiyak bozukluğu olan hastalarda sitarabin bazlı rejimler kullanılabilir.**

60 YAŞ ÜZERİ POST REMİSYON TEDAVİLERİ

İndüksiyon tedavisi ile remisyon elde eden tüm hastalar, ek tedavi verilmedikçe aylar içinde nüks edecektir. Remisyon sonrası tedavi, indüksiyon kemoterapisi sonrası olası rezidü kalan ancak geleneksel metotlarla saptanamayan lösemik hücreleri yok etmeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, AML'de uzun süreli OS için tek anlamlı fırsatı sunar ancak potansiyel faydalar, yaşlı hastalarda tedaviye bağlı yüksek toksisite oranlarına karşı tartılmalıdır.

Tercih edilen yaklaşım, immünoterapi veya hedefli bir ajanı değerlendiren bir klinik araştırmaya katılmaktır. Klinisyenler, remisyon sonrası tedavi seçenekleri ile risk, fayda ve olası sonuçlar dahil olmak üzere tedavi seçeneklerini tartışmalıdır. Remisyon sonrası tedaviye devam etme kararı, TR elde edildikten kısa bir süre sonra kesinleşmelidir. Çünkü çoğu hasta yakında nüks edecektir ve nüks durumunda tedavi sonuçları kötüdür. TR'ye ulaşan tıbbi olarak fit yaşlı bir hasta, potansiyel olarak "7+3" tedavisi (sitarabin + daunorubisin), alternatif remisyon indüksiyon rejimleri veya daha düşük yoğunluklu tedaviler (örneğin, desitabin veya azasitidin, venetoklaks, ivosidenib, düşük doz sitarabin) ile tedavi edilenler de dahil olmak üzere remisyon sonrası tedavi için adaydır.

Remisyon sonrası tedavinin tamamlanmasının ardından hastalar, tedavi komplikasyonlarını ve olası nüksü izlemek için periyodik aralıklarla takip edilir. Remisyon sonrası ve konsolidasyon sonrası gözetim detayları ayrı ayrı oluşturulmalıdır. AML'li yaşlı hastalar için remisyon sonrası optimal yönetim konusunda fikir birliği yoktur. Bu ortamda tedavi seçenekleri arasında, allojenik HHT'ye karşı konsolidasyon kemoterapisi, idame tedavisi remisyonunda olan AML'li yaşlı hastalar için kabul edilebilir uygulamalardır.

Yaşlı AML'li hastalarda konsolidasyon kemoterapisi, allojenik HHT veya idame tedavisi prospektif çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamıştır. Retrospektif çalışmalar, remisyon sonrası tedavi için sevk edilen daha genç, fit ve/veya prognostik olarak uygun hastaların seçilmesinden dolayı yanlılığa yol açabilir. Remisyon sonrası tedavi kararı, AML hücrelerinin prognostik özellikleri göz alınarak verilmelidir.

Tablo 61. ≥60 yaş Hastalarda Konsolidasyon Tedavileri

≥60 yaş Hastalarda Konsolidasyon Tedavileri
İyi Risk AML
• Standart doz sitarabin (5 - 7 gün) ± (idarubisin veya daunorubisin veya mitoksantron)^a • Orta doz sitarabin • Orta doz sitarabin + daunorubisin + gemtuzumab ozogamisin^b • Allojenik HHT^c
FLT3-ITD/TKD mutasyonu olan AML
• Orta doz sitarabin + midostaurin • Allojenik HHT^c
Orta risk AML
• Orta doz sitarabin • Allojenik HHT^c
TP53 mutasyonu veya del17p anomalisi olan ya da olmayan kötü risk AML CBF-AML dışı tedavi ilişkili AML Önceki MDS/KMML MDS ile ilişkili sitogenetik değişiklikler olması
• Allojenik HHT^c • İndüksiyonda verilen düşük doz tedavinin devamı (örneğin azasitidin veya desitabin + venetoklaks) • CPX-351 (indüksiyonda verilmiş ise tercih edilir) • Orta doz sitarabin içeren rejimler (indüksiyonda verilmiş ise tercih edilir)

a. Kardiyotoksik ajanların yüksek kümülatif dozlarını kullanan rejimler için, her antrasiklin/mitoksantron içeren kürden önce kardiyak fonksiyonu yeniden değerlendirilmelidir.

b. CD33 için eşik iyi tanımlanmamıştır ve ≥%1 olabilir.

c. HHT için aday olarak kabul edilen ve uygun bir vericisi olan hastalar ilk remisyonda transplante edilmelidir.

İyi veya orta prognozlu AML

Tıbbi olarak fit yaşlı hastalar için allojenik HHT, yüksek doz sitarabin, diğer kemoterapi rejimleri veya tek başına gözlem yerine orta doz sitarabin ile konsolidasyon kemoterapisi önerilir.

- **İyi veya orta prognozlu yaşlı AML’de orta doz sitarabin ile konsolidasyon kemoterapisi önerilir.**

Kötü risk grubu AML

75 yaş ve altındaki tıbbi olarak fit hastalar için NMA allojenik HHT, RIC allojenik HHT veya MAC allojenik HHT önerilir (konsolidasyon kemoterapisi ve gözlem yerine tercih edilir).

- **Kötü risk grubu fit AML’de konsolidasyon tedavisi olarak allojenik HHT önerilir.**

Kötü prognostik faktörlere sahip yaşlı hastalarda MAC allojenik HHT'nin yüksek toksisitesine maruz kalmadan NMA ve RIC allojenik HHT ile GVL etkisi oluşturulabilir. Yüksek riskli yaşlı hasta grubunda konsolidasyon kemoterapisi ile sonuçlar kötüdür. Frajil hastalar remisyon sonrası allojenik HHT için aday değildirler.

Retrospektif bir çalışma, 60-70 yaş arası TR1’de olan AML’li hastalarda konsolidasyon kemoterapisine (n=96 hasta) karşı RIC allojenik HHT (n=94 hasta) sonuçlarını karşılaştırmıştır. Allojenik HHT ile daha düşük nüks riski (%32'e karşı %81), daha iyi 3 yıllık DFS (%32'ye karşı %15) ve 3 yıllık OS (%37'ye karşı %25) bildirilmiştir. Ancak daha yüksek NRM (%36'ya karşı %4) rapor edilmiştir.

Yaşlı hastalarda optimal konsolidasyon kemoterapi rejimi veya tedavi siklus sayısı konusunda fikir birliği yoktur. Yaşlı erişkinlerde tercih edilen yaklaşım, 2-4 kurs orta doz sitarabindir (5 gün boyunca günde 1000 mg/m²). Kabul edilebilir bir alternatif, sitarabin (5 gün boyunca günde 100-200 mg/m²) + daunorubisin (2 gün boyunca 30-45 mg/m²) ile tedavidir. Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında gemtuzumab ozogamisine alan hastalar için konsolidasyon tedavisine gemtuzumab ozogamisine (1. günde 2 mg/m² sitarabin ile eşzamanlı olarak) dahil edilebilir. Remisyon sonrası tedavide gemtuzumab ozogamisinin klinik yararı tam olarak değerlendirilmemiştir. Tek ajan gemtuzumab ozogamisine ile idame tedavisi, kabul edilebilir bir alternatiftir. Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında midostaurin alan FLT3 mutasyonu olan hastalarda midostaurin ile konsolidasyon tedavisine devam edilmesi önerilir. Yüksek doz sitarabin, yaşlı erişkinlerde kabul edilemez derecede yüksek ciddi toksisite ve erken ölüm oranları ile ilişkilidir.

- Yaşlı erişkinlerde tercih edilen konsolidasyon yaklaşımı, 2-4 kurs orta doz sitarabindir (1000 mg/m²).
- Kabul edilebilir bir alternatif, sitarabin (5 gün boyunca günde 100-200 mg/m²) + daunorubisin (2 gün boyunca 30-45 mg/m²) ile tedavidir.

Yaşlı hastalarda konsolidasyon kemoterapisini araştıran çalışmalar

Fransız çalışmasında ≥ 65 yaşında 164 hasta ya 6 aylık ayaktan konsolidasyon kemoterapisi ya da ikinci bir yoğun indüksiyon tedavisine rastgele atanmıştır. Konsolidasyon kemoterapisi ile 2 yıllık OS (%56'ya karşı %37) ve DFS (%28'e karşı %17) daha üstün bulunmuştur. Ayrıca, transfüzyon gereksinimleri de azalmıştır.

Yaşlı AML'de konsolidasyon kemoterapisi mi? ikinci bir yoğun indüksiyon tedavisi mi?

- Konsolidasyon kemoterapisi ile sağkalım uzamakta ve transfüzyon gereksinimi azalmaktadır.

CALGB araştırmasında ≥ 60 yaşında 163 hasta tek başına sitarabin veya sitarabin+mitoksantron ile konsolidasyona rastgele atanmıştır. DFS'de bir farklılık olmadığı (11 aya karşılık 10 ay) ancak sitarabin+mitoksantron kolunda daha fazla toksisite olduğu bildirilmiştir.

Başka bir CALGB araştırmasında çeşitli sitarabin konsolidasyon rejimlerine rastgele atanan hastalar arasında DFS farklılığı gösterilememiştir. Genel olarak dört yıllık DFS %14 bildirilmiştir. Yüksek doz sitarabin, 60 yaşın üzerindeki hastaların üçte birinden fazlasında serebellar ataksiye neden olmuş ve bazılarında geri dönüşümsüz olduğu bildirilmiştir.

- Yüksek doz sitarabin, 60 yaşın üzerindeki hastaların üçte birinden fazlasında serebellar ataksiye neden olmaktadır.

Retrospektif ve popülasyon temelli çalışmalar, allojenik HHT'nin AML'li seçilmiş yaşlı hastalar için yararlı olduğunu göstermektedir. Ancak, bu retrospektif çalışmaların hasta seçimi nedeniyle taraflı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda yapılan hiçbir randomize

çalışmada allojenik HHT ile konsolidasyon kemoterapisi veya gözlem doğrudan karşılaştırılmamıştır. Yaşlı hastalarda allojenik HHT genellikle, miyeloablatif rejimin toksisitesi olmaksızın GVL etkisi ile GVHH arasında makul bir denge sağlayan RIC veya NMA ile yapılır. Tanı anında donör taraması yapılmalıdır.

- **İleri yaş, kötü prognostik özelliklere sahip, tıbbi olarak fit hastalara NMA veya RIC ile allojenik HHT önerilmektedir.**

Retrospektif bir çalışmada RIC veya NMA allojenik HHT uygulanan 65 yaş ve üzeri ile 60-64 yaş arasındaki AML hastaları için 2 yıllık OS oranları %36 ve %34 bildirmiştir. Çok değişkenli analizde yaştan OS, DFS, relaps ve NRM oranları üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. OS kötü prognostik özellikler ve HLA uyumsuzluğundan olumsuz yönde etkilenmiştir.

Retrospektif çalışmada 60 ila 70 yaş arası 94 hastada RIC allojenik HHT sonuçları bildirilmiştir. RIC allojenik HHT ile 3 yıllık DFS %32, 3 yıllık OS %37 ve NRM %36 gözlenmiştir.

SEER'in retrospektif analizinde allojenik HHT uygulanan 65-69 ve 70-74 yaşlarındaki hastalarda 2 yıllık OS %50'ye karşılık %31 bildirilmiştir. AML'li 5000'den fazla hastanın tüm kohortları incelediğinde, en uzun sağkalım allojenik HHT ile gözlenmiştir (22 aya karşılık 6 ay).

- **60 ila 70 yaş arası AML hastalarında RIC allojenik HHT ile 3 yıllık DFS %32, 3 yıllık OS %37 ve NRM %36 gözlenmiştir.**
- **Allojenik HHT uygulanan 65-69 ve 70-74 yaşlarındaki hastalarda 2 yıllık OS %50'ye karşılık %31 bildirilmiştir.**

AML'li yaşlı hastalarda konsolidasyon tedavisi olarak otolog HHT için kanıtlanmış bir veri yoktur. Otolog HHT, allojenik HHT'ye kıyasla daha az toksisiteye sahip olmasına rağmen GVL etkisi göstermemektedir.

İDAME TEDAVİLERİ

İdame tedavisi, AML'de remisyonu sürdürmek için tasarlanmıştır ve belirli yaşlı hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir.

Tablo 62. İdame tedavisi

İDAME TEDAVİSİ
Orta ve Yüksek Riskli AML
Daha önce yoğun kemoterapi almış ve hastalığı şu anda remisyonda olanlar Allojenik HHT planlanmamış
• Progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar oral azasitidin ile idame tedavisi (yaş ≥ 55 için tercih edilir)^a • Progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar HMA ile idame tedavisi Azasitidin Desitabin
Allojenik HHT sonrası remisyonda olan FLT3-ITD mutasyonlu AML
FLT3 inhibitor idamesi • Sorafenib • Midostaurin • Gilteritinib

a.Bunun konsolidasyon kemoterapisinin yerini alması amaçlanmamıştır. Ek olarak, orta ve/veya yüksek riskli sitogenetiğe sahip AML'li uygun hastalar ilk TR'de HHT'den fayda görebilir ve oral azasitidin ile idame tedavisinin HHT'nin yerini alabileceğini gösteren hiçbir veri yoktur. Ayrıca çalışmada 55 yaşın altındaki hastalar veya CBF-AML hastaları alınmamıştır. Bu nedenle oral azasitidin ile idame tedavisi HHT için aday olmayan, orta veya yüksek risk sitogenetiğe sahip ≥ 55 yaşındaki AML hastalarıyla sınırlandırılmıştır. Hastaların çoğu oral azasitidin tedavisine başlamadan önce en az 1 siklus konsolidasyon almıştır.

- **Oral azasitidin ile idame tedavisi HHT için aday olmayan, orta veya yüksek risk sitogenetiğe sahip ≥ 55 yaşındaki AML hastaları için önerilir.**

Gemtuzumab ozogamisın

Gemtuzumab ozogamisın ile idame tedavisi gemtuzumab ozogamisın ile konsolidasyon tedavisine kabul edilebilir bir alternatiftir. İdame tedavisi için tek ajan

gemtuzumab ozogamisın her 4 haftada bir 2 mg/m²'de 1 gün boyunca 8 siklusa kadar uygulanabilir.

Midostaurin

FLT3 mutasyonu nedeniyle remisyon indüksiyon tedavisi ve/veya konsolidasyon tedavisi sırasında alan hastalarda midostaurin idame tedavisine devam edilir. Midostaurin, günde iki kez 50 mg'lık bir dozda 12-28 günler arasındaki döngüde (konsolidasyon tedavisini tamamladıktan sonra bir yıl boyunca) tek ajan olarak verilir.

7 + 3 benzeri tedavi ile TR elde edilen yaşlı hastalarda diğer idame tedavilerinin (düşük doz sitarabin, düşük doz interferon alfa, enasidenib) kanıtlanmış bir yararı yoktur.

Yaşlı Nüks/Refrakter AML

Nüks eden veya başlangıç indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen dirençli yaşlı AML'li olgular kötü bir prognoza sahiptir. Nüks veya dirençli yaşlı AML tedavisi için tercih edilen seçenek klinik bir araştırmaya katılmaktır. Klinik çalışma dışında, kabul edilebilir seçenekler arasında gemtuzumab ozogamisın, midostaurin (FLT3 mutasyonlu AML için), enasidenib (IDH2 mutasyonlu AML için), alternatif düşük yoğunluklu tedaviler (azasitidin, desitabin) bulunur. Bu grup hastalar palyatif tedavi açısından değerlendirilmelidir.

III. BÖLÜM

YOĞUN REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İÇİN UYGUN OLMAYAN HASTALAR

Genel olarak hastalar, yoğun veya yoğun olmayan tedaviye aday olmalarına bağlı olarak genel terapötik ilkelere göre yönetilmelidir. Bir hasta yoğun veya yoğun olmayan bir tedavi seçeneğini tolere edemiyorsa, tedavinin amacı, yaşam kalitesini artırmak ve transfüzyon ve diğer destekleyici bakım önlemleri ve palyatif bakım hizmetlerinin erken katılımı ile sitopeni ile ilişkili komplikasyon insidansını azaltmaktır. Dolayısıyla ilk yapılması gereken hastanın yoğun bir tedavi için uygun olup olmadığının değerlendirilmesidir. Bunun için kullanılabilecek çeşitli skorlama sistemleri vardır. Tablo 40'ta Ferrara kriterleri verilmişti. Ferrara kriterlerinden bir tanesinin dahi olması hastanın yoğun tedaviler için uygun olmadığı anlamına gelir.

Klinik çalışmalarda yoğun tedaviye uygun olmayan hastaları seçmek için kullanılan kriterler:

- (1) Yaş ≥ 75 : Ancak 75 yaş ve üzeri fit hastalar da yoğun kemoterapiden fayda görebilir.
- (2) ECOG PS > 2 ve/veya şiddetli kardiyak bozukluk (tedavi gerektiren KKY, EF $\leq$ %50 veya kronik stabil anjina), şiddetli pulmoner bozukluk (DLCO $\leq$ %65 veya FEV1 $\leq$ %65), kreatinin klerensi < 45 mL/dk, total bilirubin $>$ normal sınırının 1,5 katı olan hepatik bozukluk veya hekimin yoğun kemoterapi için uygun olmadığını düşündüğü diğer herhangi bir komorbidite.

Tıbbi olarak kırılgan (unfit) hastalarda AML tedavisi öncelikle semptomların hafifletilmesine, yaşam süresinin uzamasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine odaklanır. Bu hastalarda uzun süreli hayatta kalma şansı çok azdır.

Yoğun tedavi için uygun olmayan hastalar için kabul edilebilir tedavi seçenekleri (Tablo 58)

- Tek başına ya da venetoklaks (BCL2 inhibitörü) ile kombinasyon halinde azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin gibi düşük yoğunluklu terapiler;
- IDH inhibitörleri (İvosidenib, enasidenib) veya
- Diğer hedeflenmiş terapiler (örn. glasdegib)
- Destek tedaviler

Bu tedaviler nispeten iyi tolere edilir ve kan sayımlarını iyileştirebilir, semptomları hafifletebilir, yaşam kalitesini artırabilir ve/veya OS'yi uzatabilir ancak genellikle uzun süreli hastalık kontrolü elde edemezler.

Tablo 63. Yoğun Tedavi için Uygun Olmayan Hastalarda İndüksiyon Tedavileri

Yoğun İndüksiyon Tedavisi için Uygun Olmayan Hastalar ^a
Hedef mutasyonu olmayan AML
<u>Önerilen Tedavi:</u> • Azasitidin + venetoklaks • Desitabin (5 gün) + venetoklaks <u>Diğer Önerilenler:</u> • Düşük doz sitarabin + venetoklaks • Azasitidin veya desitabin^b • Glasdegib + Düşük doz sitarabin^c • Gemtuzumab ozogamisin^d • Düşük doz sitarabin • Destek tedavisi (hidroksiüre, transfüzyon desteği)
IDH1 veya IDH2 mutasyonu
<u>Önerilen Tedavi:</u> • Azasitidin + venetoklaks • Ivosidenib^e+ azasitidin^f (sadece IDH1) • Desitabin (5 gün) + venetoklaks • Ivosidenib^e(sadece IDH1) • Enasidenib^e(sadece IDH2) <u>Diğer Önerilenler:</u> • Düşük doz sitarabin + venetoklaks • Azasitidin, desitabin^b <u>Belirli Durumlarda Verilebilir:</u> • Enasidenib^e+ Azasitidin (sadece IDH2)
FLT3 mutasyonu
<u>Önerilen Tedavi:</u> • Azasitidin + venetoklaks • Desitabin (5 gün) + venetoklaks <u>Diğer Önerilenler:</u> • Düşük doz sitarabin + venetoklaks • Azasitidin veya desitabin^b veya sorafenib • (Azasitidin veya desitabin) + sorafenib <u>Belirli Durumlarda Verilebilir:</u> • Gilteritinib + azasitidin

a. Blast sayısı yüksek olan hastalar, lökostataz nedeniyle tümör lizis riski altındadır. WBC sayısını hızlı bir şekilde azaltmak için önlemler arasında lökaferez, hidroksiüre ve/veya tek doz sitarabin (1-2 g) yer alır.

b. TP53 mutasyonlu AML hastalarında 10 günlük desitabin kürü düşünülebilir. HMA'larla (yani azasitidin, desitabin) 3-4 kür tedaviden önce yanıt belirgin olmayabilir. Hasta tedaviyi tolere ediyorsa, progresyona kadar HMA tedavisine devam edilmelidir.

c. Bu rejim, ≥ 75 yaşında veya önemli komorbid durumları (örn. şiddetli kalp hastalığı, ECOG performans durumu ≥ 2 , başlangıç kreatinin >1.3 mg/dL) olan hastalarda yeni tanı AML'nin tedavisi içindir ve randomize bir çalışmada daha iyi OS ile ilişkilendirilmiştir.

d. CD33 için eşik iyi tanımlanmamıştır ve ≥ 1 olabilir. Gemtuzumab ozogamisine içeren rejimlerin düşük riskli hastalıkta sınırlı faydası vardır.

e. Enasidenib veya ivosidenib, hidroksiüre ve steroidlerle tedavi gerektirebilecek farklılaşma sendromu ve hiperlökositoz riskini artırır. Farklılaşma sendromu indüksiyondan birkaç ay sonra kadar gelişebilir. Enasidenib veya ivosidenib ile tedaviye yanıt 3-5 ay sürebilir.

f. Bu rejim, aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan, IDH1 mutasyonuna sahip yeni tanı AML hastaları için onaylanmıştır: >75 yaş, bazal ECOG performans durumu 2, ciddi kardiyak veya pulmoner hastalık, bilirubin >1.5 kat, kreatinin klirensi (CrCl) <45 mL/dk veya diğer komorbiditelerin varlığı.

Düşük yoğunluklu bir rejimin seçimi genellikle toksisite profili, tıbbi eşlik eden komorbiditeler, hasta tercihi ve klinisyen deneyimi ile ilgilidir; lösemik hücrelerin bazı sitogenetik veya moleküler özellikleri de tedavi seçimini etkileyebilir. Genel olarak, bu ajanlar iyi tolere edilir ancak toksisite profilleri farklıdır; hepsi değişken derecelerde gastrointestinal şikayetlere (örn. bulantı, diyare) ve miyelosupresyona neden olabilir.

Yaşlı AML hastaları için daha düşük yoğunluklu tedavi seçerken aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

Uzun dönem sonuçlar

Azasitidin, desitabin ve düşük doz sitarabin, sadece destek tedavisi ile karşılaştırıldığında üstün PFS ve /veya OS oranlarına sahiptir.

Uygulama yolu

Tedaviye uyumu etkileyebilir. Glasdegib ve venetoklaks oral ajandır ancak diğer tüm tedaviler parenteral uygulamayı içerir. Venetoklaks oral ajan olsa da esas yararı parenteral ilaçla (örn., azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin) birlikte uygulandığında gösterilmiştir. Bazı hastalar veya klinisyenler, azasitidin veya düşük doz sitarabini tercih eder çünkü deri altı uygulama bir infüzyon merkezinde daha az zaman gerektirir.

- **Glasdegib oral bir ajandır. Tercih sebebi olabilir.**

Patolojik özellikler

Kötü prognostik özelliklere sahip AML'de (özellikle TP53 mutasyonları), bazı klinisyenler etkinlik nedeniyle özellikle desitabini önerir; diğer düşük yoğunluklu ajanlarla elde edilen sonuçlar bu ortamda iyi tanımlanmamıştır.

Kardiyak durumlar

Glasdegib QTc aralığını uzatabilir ve ventriküler fibrilasyon ve/veya taşikardi ile ilişkili olabilir.

- **Glasdegib QTc aralığını uzatabilir ve ventriküler fibrilasyon ve/veya taşikardi ile ilişkili olabilir.**

HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR

DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, hematopoietik malignitelerde önemli bir terapötik hedefi temsil eder. DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından katalize edilen sitozin halkasının 5' karbonuna bir metil grubunun kovalent eklenmesiyle meydana gelir ve 5-metilsitosin oluşur.

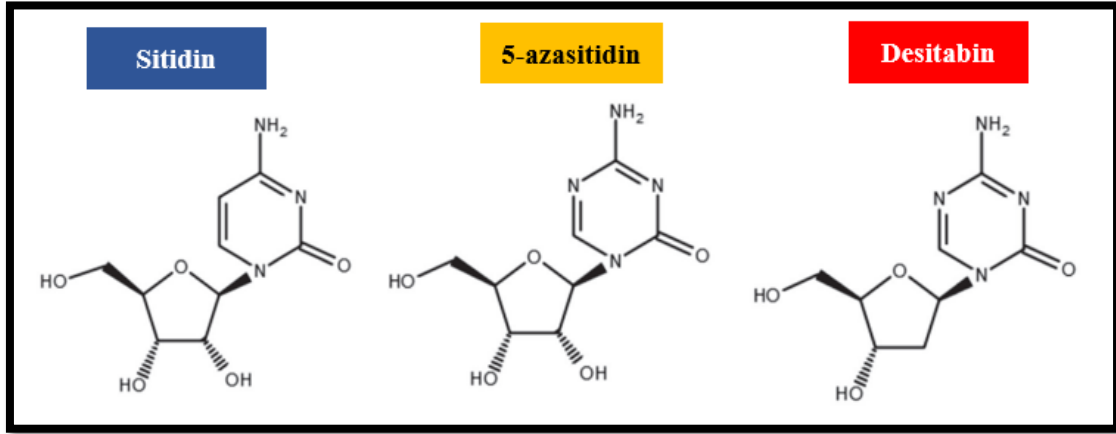
Katalitik aktiviteye sahip üç DNMT üyesi vardır: DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B. DNMT1, DNA metilasyon modellerini önceden var olan hemimetillenmiş post-replikasyon DNA'sına kopyalamaktan sorumlu metiltransferazdır. DNMT3A ve DNMT3B, de novo metiltransferazlar olarak işlev gören metillenmemiş DNA üzerinde DNA metilasyon kalıpları oluşturan ilgili proteinlerdir.

Genom içinde metillenebilen veya demetillenebilen potansiyel bölgeler, CpG dinükleotitleri olarak anılan sitozin-guanin dinükleotitleridir. CpG adaları, yüksek CpG konsantrasyonuna sahip alanlardır. Kanserde, promoter bölgelerdeki CpG adalarındaki anormal DNA metilasyonu, invazyon, DNA onarımı ve hücre döngüsü düzenlemesi gibi kanserle ilişkili yollarda yer alan kritik tümör baskılayıcı genlerin sessizleştirilmesine yol açar.

Sessizleşmiş tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu yeniden indüklemeye ve buna karşılık DNA metilasyon modifikasyonlarını tersine çevirerek tümör hücrelerinin yeniden programlanmasını uyarma olasılığı, hipometilasyon potansiyeli olan ilaçların araştırılmasına yol açmıştır.

İlk nesil DNA hipometile edici ajanlar, 1960'larda geleneksel sitostatik tedavi olarak geliştirilmiştir Azasitidin ve desitabin, nükleosid sitidin analoglarıdır. 5-azasitidin ve desitabin, azasitidin riboz şekerine ve desitabinin deoksiribozuna bağlı, aynı halka yapısına sahip sitidin kimyasal nükleozid analoglarıdır. Her iki ajan da yüksek oranda çoğalan hücrelerin DNA ve/veya RNA'sına birleştikten ve DNMT1'in deplesyonundan sonra hipometilasyonu indükler. Hipometile edici ajan aracılı hipometilasyon; potansiyel olarak hücre döngüsü kontrolünü, DNA onarımını, apoptozu, hücre sinyalleşmesini, anjiyogenezi ve kanser hücresi invazyonunu etkiler. Ek olarak, hipometile edici ajan kaynaklı demetilasyon derecesi ile klinik cevap

arasındaki ayrışma, protein sentezinin inhibisyonu yoluyla doğrudan sitotoksiste ve DNA hasar yollarının aktivasyonu ve immünmodülasyon gibi alternatif, DNMT'den bağımsız mekanizmalara işaret eder. Hipometile edici ajan, artan tümör immünojenisitesini kapsayan ve hücrel ve sitokin aracılı efektör T-hücre tümör lizisini arttıran çeşitli mekanizmalar ile antitümör cevabını destekleyebilir. Tersine, hipometile edici ajan, düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) eş zamanlı indüksiyonu ile T hücresi proliferasyonunu ve proinflatuar sitokin sekresyonunu inhibe edebilir.



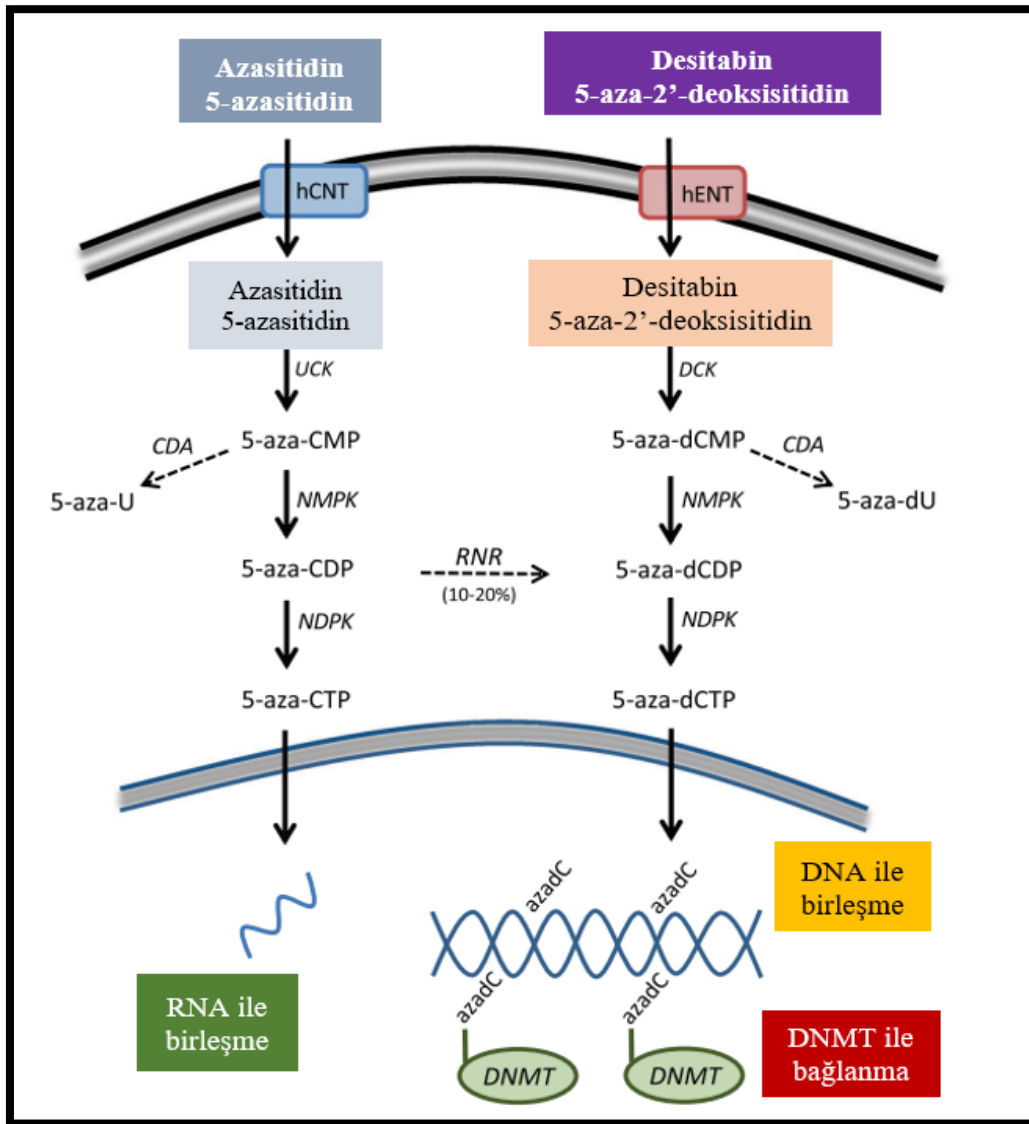
Şekil 32. Sitidin, 5-azasitidin,desitabin

- Azasitidin ve desitabin, nükleosid sitidin analoglarıdır.
- 5-azasitidin ve desitabin, azasitidinin riboz şekerine ve desitabinin deoksiribozuna bağlı, aynı halka yapısına sahip sitidin kimyasal nükleozid analoglarıdır.

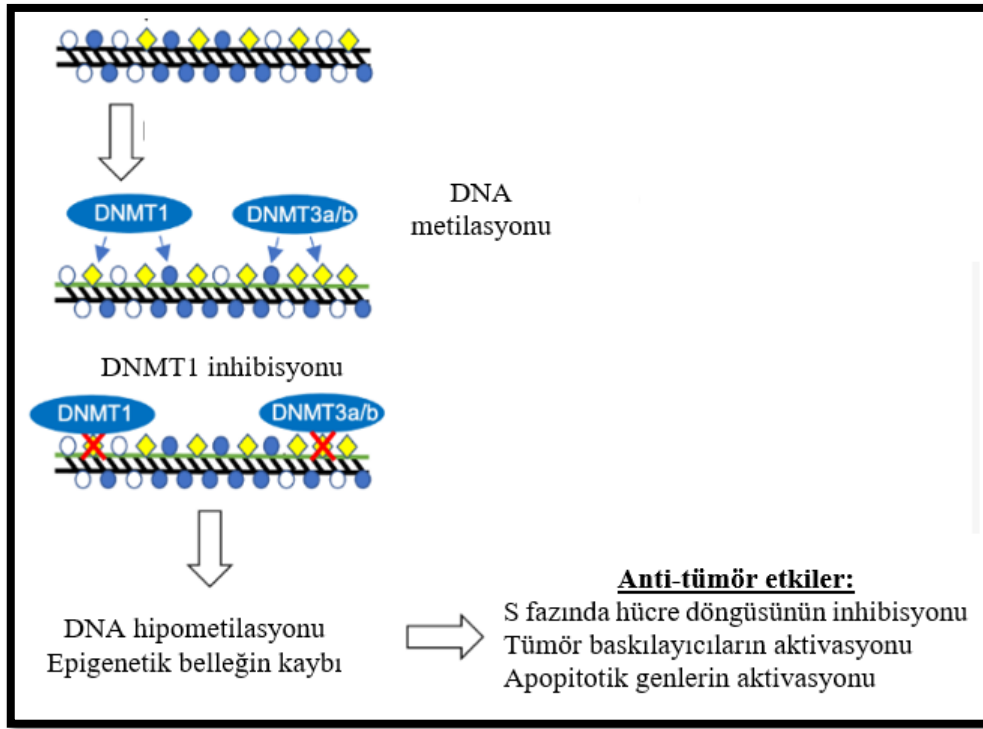
Ardışık üç fosforilasyon olayı sonunda azasitidin için aktif metabolitler olan 5-azasitidin-trifosfat ve desitabin için 5-aza-2'-deoksisitidin-trifosfat (5-aza-dCTP) oluşur. İlk sınırlayıcı fosforilasyon adımını katalize eden enzimler, azasitidin için üridin-sitidin kinaz (UCK) ve desitabin için deoksisitidin kinazdır (DCK). Hipometile edici ajan, replikasyon sırasında DNA'ya dahil oldukları için S-fazına özgü ilaçlar olarak kabul edilir. Nispeten düşük dozlarda, 5-aza-dCTP, DNMT1 tarafından geri dönüşümsüz olarak bağlanarak DNMT1'in bozulmasına neden olur. Ortaya çıkan DNA demetilasyonu, apoptoz, DNA onarımı, farklılaşma ve anjiyogenez gibi birçok farklı yolda rol alan anormal şekilde sessizleştirilmiş genlerin yeniden aktivasyonuna yol açabilir.

- DNMT1 inhibisyonu, DNA hipometilasyonuna ve bu da S fazında hücre döngüsünün inhibisyonu, tümör baskılayıcıların aktivasyonu ve apoptotik genlerin aktivasyonu gibi anti-tümör etkilere neden olur.

Desitabin yalnızca DNA ile birleşirken, azasitidinin çoğunluğu RNA ile birleşir, (azasitidinin sadece %10-20'si DNA ile birleşir). Sitidin analoglarını hızla inaktive edebilen sitidin deaminazın (CDA) aktivitesi nedeniyle, AML/MDS hastalarında subkutan azasitidin ve intravenöz desitabinin yarılanma ömrü sadece ~35-40 dakikadır. Buna karşılık, 37 °C'de ve nötr pH'ta desitabinin yarı ömrü yaklaşık 10 saattir.



Şekil 33. Azasitidin ve desitabin alımı ve metabolizmasının şematik gösterimi. 5-aza-U 5-aza-üridin, 5-aza-dU 5-aza2'-deoksiüridin, CDP sitidin difosfat, CMP sitidin monofosfat, hCNT insan konsantre nükleosid taşıyıcı, hENT insan dengeleyici nükleosid taşıyıcı, NDPK nükleosid difosfat kinaz, NMPK nükleosid monofosfat kinaz, RNR ribonükleotid redüktaz.



Şekil 34. DNA hipometilasyonu

i. Azasitidin

Azasitidin genellikle 28 günde bir yedi gün boyunca subkutan günde 75 mg/m² ayakta tedavi ortamında uygulanır. Ancak, daha uygun doz rejimleri (örnek, 28 günde bir ardışık 5 gün boyunca günde 100 mg/m²) kabul edilebilir seçeneklerdir.

Genellikle 2-4 tedavi döngüsünden sonra yanıt değerlendirilir. Ancak, en iyi yanıtlar 6 döngü verilene kadar gerçekleşmeyebilir. Çoğu hasta bu süre zarfında nötropenik ateş için en az bir kez hastaneye yatırılır. Bazı hastalar için büyüme faktörü desteği ve doz ayarlaması gerekebilir (örnek, renal toksisite).

- **Azasitidin ile en iyi yanıtlar 6 döngü verilene kadar gerçekleşmeyebilir.**

Azasitidin ile yaşlı AML hastalarının yarısından fazlasında yanıt alınabilir ve tek başına destekleyici tedavi ile karşılaştırıldığında OS'yi uzatabilir.

Azasitidini diğer tedaviler ve/veya destekleyici tedaviler ile karşılaştıran çalışmalar:

65 yaşın üzerinde azasitidin ile tedavi edilen 300'den fazla yetişkini içeren uluslararası bir açık etiketli çalışmada medyan OS 12 ay ve 2 yıllık OS ise %20 olarak bildirilmiştir. AZA-001 çalışmasında, azasitidin ile tedavi edilen yaşlı AML hastalarında medyan OS 25 ay

bildirilmiştir. CALGB 9221 çalışmasında azasitidin alan hastalarda ORR %60 (%7 TR) bildirilmiştir. Fiziksel fonksiyon, semptomlar ve psikolojik durumda iyileşme gözlenmiştir.

- **Azasitidin ile tedavi edilen 65 yaşın üzerindeki AML hastalarında medyan OS 12 ay ve 2 yıllık OS %20 olarak bildirilmiştir.**

ii.Desitabin

Desitabin ayaktan tedavi ortamında uygulanabilir (örnek, 4 haftada bir veya arka arkaya 10 gün boyunca günde bir saat boyunca günde 20 mg/m², IV). Desitabin, yatarak tedavi ortamında da uygulanabilir (örneğin, art arda 3 gün, 6 haftada bir, 8 saatte bir 4 saat boyunca 15 mg/m², IV). Desitabine yanıt tipik olarak en az 2 tedavi döngüsü sonrası görülür. Bir yarar görürse tolere edilebildiği sürece tedaviye devam edilmelidir. Bazı hastalar için büyüme faktörü desteği ve doz ayarlaması gerekebilir (örnek, Renal toksisite).

- **Desitabine yanıt tipik olarak en az 2 tedavi döngüsü sonrası görülür. Bir yarar görürse tolere edilebildiği sürece tedaviye devam edilmelidir.**

Desitabin, TP53 mutasyonu ve/veya kötü risk sitogenetik özellikleri olan AML hastalarında etkili gibi görünmektedir. Arka arkaya 5 gün tedavi ile karşılaştırıldığında, arka arkaya 10 gün tedavi daha yüksek yanıt oranları elde edebilir. Desitabin, AML hastalarının yarısına kadarında 5 veya 8 aylık bir medyan OS ile TR veya TRi elde eder.

- **Desitabin, TP53 mutasyonu ve/veya kötü risk sitogenetik özellikleri olan AML hastalarında etkili gibi görünmektedir.**
- **Arka arkaya 5 gün tedavi ile karşılaştırıldığında, arka arkaya 10 gün tedavi daha yüksek yanıt oranları elde edebilir.**

AML'li yaşlı hastalarda desitabini değerlendiren çalışmalar

Çok merkezli bir çalışma, desitabinin (arka arkaya 10 gün boyunca 20 mg/m²) 60 yaş ve üzerindeki AML hastalarının yaklaşık yarısında TR sağladığını bildirmiştir. Maksimum klinik yanıt için en az 2 tedavi siklusu gerektirdiği bildirilmiştir.

Çok merkezli bir çalışmada desitabin alan hastalarda (4 haftada bir 5 günlük tedavi) %18 TR+TRi ve 8 aylık medyan OS rapor edilmiştir. Yüksek oranda febril nötropeni ve pnömoni oranları bildirilmiştir (%24 ve %20).

Yoğun indüksiyon kemoterapisi için uygun olmayan 227 yaşlı hastanın (ortanca yaş 72 yaş) katıldığı çok merkezli bir çalışmada desitabin 6 haftada bir 135 mg/m² toplam doz 72 saatten fazla uygulanmış. TR %13, 6 aylık medyan OS, 1 yıllık OS %28 ve 2 yıllık OS %13 bildirilmiştir.

- **Desitabin ile maksimum klinik yanıt için en az 2 tedavi siklusu gerektiği bildirilmiştir.**

DÜŞÜK DOZ SİTARABİN

Düşük doz sitarabinin AML'de terapötik etkinliği sınırlıdır. Bazı uzmanlar, komorbid koşulları (örnek, böbrek yetmezliği) diğer tedavileri engelleyen iyi veya orta riskli karyotip AML'si olan yaşlı hastalar veya günlük klinik ziyaretlerinden ya da hastaneye yatıştan ziyade evde tedavi almak isteyen hastalar için kabul edilebilir bir seçenek olduğunu düşünmektedir.

Düşük doz sitarabin, 4 haftada bir 10-14 gün boyunca günde 2 kez 20 mg subkutan yoldan uygulanabilir. AML'nin kötü prognostik özellikleri olan hastalarda düşük doz sitarabin etkisiz görünmektedir ve verilmemelidir.

Çok merkezli bir faz 3 çalışmada, AML veya yüksek riskli MDS'li 217 hasta düşük doz sitarabin (10 gün boyunca günde iki kez 20 mg) veya hidroksiüre almak üzere rastgele atanmıştır. Hidroksiüre ile karşılaştırıldığında, düşük dozda sitarabin daha yüksek bir remisyon oranı (%1'e karşılık %18) ve OS ile ilişkili bulunmuştur. Toksisite genellikle hafif düzeyde ve en yaygın derece 3/4 toksisiteler kardiyak (%10), bulantı/kusma (%6) ve diyare (%4) olarak bildirilmiştir.

- **Düşük dozda sitarabin ile en yaygın derece 3/4 toksisiteler kardiyak (%10), bulantı/kusma (%6) ve diyare (%4) olarak bildirilmiştir.**

Çok merkezli bir çalışmada 65 yaş üzeri hastalar, yoğun kemoterapiye karşı, düşük doz sitarabine (21 gün boyunca her 12 saatte bir 10 mg/m²) rastgele atanmıştır. Düşük doz sitarabin ile %32 TR ve %22 kısmi yanıt bildirmiştir. Çalışmanın iki kolu arasında OS veya remisyon

süresi açısından farklılık izlenmemiştir. Ancak, yoğun tedavi alan grup daha fazla erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur.

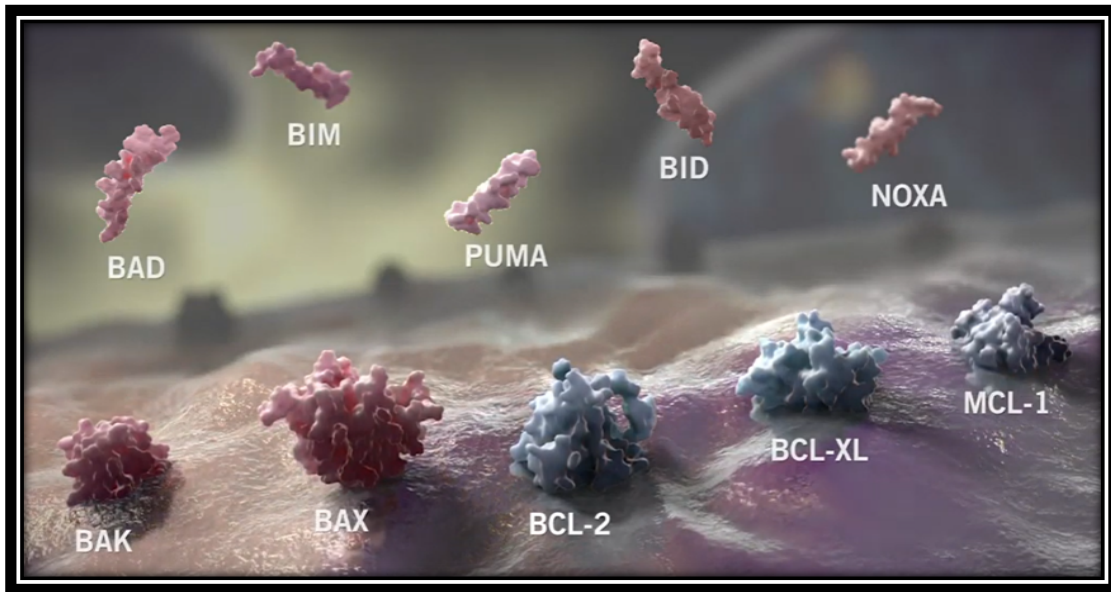
VENETOKLAKS

BCL-2 ailesi, intrinsik (mitokondriyal) apoptotik yolun anahtar düzenleyicileri olan ve birçok hematolojik malignitenin tümörogenezinde rol oynayan 18 farklı proapoptotik ve antiapoptotik molekülden oluşur.

Üç fonksiyonel grup vardır;

- 1) Antiapoptotik proteinler: BCL-2, MCL-1, BCL-XL, BCL-W, BFL-1
- 2) Proapoptotik BCL-2 homoloji alanları 3 (BH3): BIM, BID, BAD, PUMA, NOXA, BIK, BMF, HRK ve
- 3) Efektör proteinler: BAX, BAK.

Stres veya DNA hasarına yanıt olarak, intrinsik yol aktive olur ve BAX ve BAK efektör proteinleri aracılığıyla dış mitokondriyal membranda gözeneklerin oluşumuna yol açar. Bu, sitokrom C'nin sitozole salınmasıyla sonuçlanır, böylece kaspaz-9 aktive olur ve nihayetinde proteolitik hücre ölümü tetiklenir.

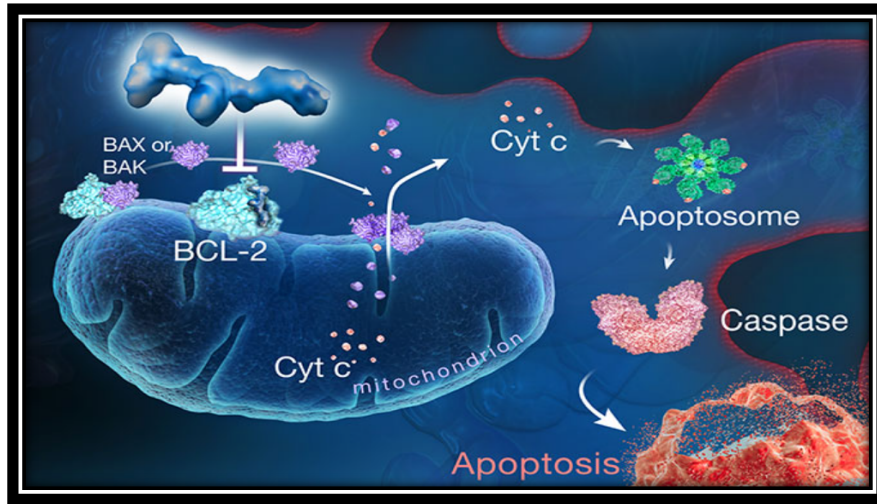


Şekil 35. Proapoptotik ve antiapoptotik moleküller

- Proapoptotik BCL-2 homoloji alanları 3 (BH3): BAD, BIM, PUMA, BID, NOXA
- Antiapoptotik proteinler: BCL-2, BCL-XL, MCL-1
- Düzenleyici proteinler: BAK, BAX

Tablo 64. Proapoptotik, antiapoptotik ve düzenleyici proteinler

Proapoptotik BCL-2 homoloji alanları 3 (BH3): BAD, BIM, PUMA, BID, NOXA
Proapoptotik moleküllerin artışı, antiapoptotikler ile dengelenemez ise hücre apoptoza gider.
Antiapoptotik proteinler: BCL-2, BCL-XL, MCL-1
Antiapoptotik moleküllerin artışı, hücreyi apoptozdan korur.
Düzenleyici proteinler: BAK, BAX
BAX ve BAK efektör proteinleri aracılığıyla dış mitokondriyal membranda gözenekler oluşur, sitokrom C'nin sitozole salınması, kaspaz-9'un aktivasyonu ve proteolitik hücre ölümüne neden olur.



Şekil 36. BAX ve BAK efektör proteinleri aracılığıyla dış mitokondriyal membranda gözeneklerin oluşumu, sitokrom C'nin sitozole salınması, kaspaz-9'un aktivasyonu ve proteolitik hücre ölümü

Kanser hücrelerinde artmış BCL-2 ekspresyonu vardır. Strese veya DNA hasarına yanıt olarak, pro-apopitotik proteinler aktive olsa da kanser hücresindeki artmış BCL-2 ekspresyonu nedeni ile bunlar BCL-2'yi bağlamada yetersiz kalırlar.

Venetoklaks, BCL-2 proteinlerine bağlanır. Venetoklaksın BCL-2 proteinlerini bağlamasıyla, proapopitotik proteinler mitokondri zarında porlar oluştururlar. Oluşan bu porlardan sitoplazmaya sitokrom C salınır. Sitokrom C'nin sitozole salınmasıyla kaspaz-9 aktive olarak proteolitik hücre ölümü tetiklenir.

Venetoklaks, özellikle *TP53* mutasyonundan bağımsız olarak ve BCL-XL'i hedeflemeden BCL-2 için oldukça seçici bir oral BH3 mimetiğidir.

- Venetoklaks, *TP53* mutasyonundan bağımsız olarak ve *BCL-XL*'i hedeflemeden *BCL-2* için oldukça seçici bir oral BH3 mimetiğidir.

Venetoklaks, AML'de azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde uygulanan oral *BCL2* inhibitörüdür. Venetoklaksın bu hasta grubunda tek ajan olarak kullanımı önerilmemektedir. Önerilen venetoklaks dozu kombinasyon rejimine bağlıdır.

- Hematolojik malignitelerde *BCL-2*'nin aşırı ekspresyonu sadece uzamış hücre sağkalımı ile ilişkili değildir aynı zamanda özellikle lösemik kök hücrelerde tedaviye direnç ile ilişkilidir.

Venetoklaks ile lösemi kök hücrelerinin hızlı apoptoza uğraması sayesinde derin ve sürdürülebilir remisyonlar elde edilebilir.

- Venetoklaks ile lösemi kök hücrelerinin hızlı apoptoza uğraması sayesinde derin ve sürdürülebilir remisyonlar elde edilebilir.

Klinik öncesi çalışmalar, hipometile edici ajanlar ve *BCL-2* inhibitörleri arasında hücre ölümünün sinerjistik indüksiyonunu göstermiştir. Azasitidin, *BCL-2* inhibitörlerine karşı dirence aracılık edebilen *MCL-1* seviyesini düşürebilir. *NOXA* indüksiyonu yoluyla, azasitidin ayrıca venetoklaks kaynaklı apoptoz için AML hücrelerini “hazırlayabilir”. Ek olarak azasitidin ve *BCL-2* inhibitörü, AML hücrelerinde *BAX* ve mitokondriyal apoptozu sinerjistik olarak aktive eder.



Şekil 37. Proapoptotik olan *NOXA*'nın artışı AML hücrelerini apoptoza götürür.



Şekil 38. Azasitidin başka bir antiapoptotik olan MCL-1 seviyesini düşürür.

Azasitidin şu mekanizmalarla venetoklaks ile sinerjistik etki eder:

- Azasitidin, MCL-1 seviyesini düşürebilir.
- NOXA indüksiyonuna neden olur.
- BAX ve mitokondriyal apoptozu sinerjistik olarak aktive eder.

M14-358 çalışmasında, yeni tanı AML’de azasitidin veya desitabin ile kombinasyon halinde venetoklaks (günde bir kez 400 mg’a kadar günlük doz artışı) uygulanmıştır. Venetoklaks + azasitidin ile tedavi edilen 84 hastanın (her 28 günlük döngünün 1-7. günlerinde, intravenöz veya ciltaltı, 75 mg/m²), TR ve TRi oranları %37 ve %24 bildirilmiştir. Venetoklaks + desitabin ile tedavi edilen 31 hastada (her 28 günlük döngünün 1-5’inde günde 20 mg/m² IV), TR %54 ve TRi %8 bildirilmiştir.

Daha önce hematolojik bir malignite nedeniyle hipometile edici ajana maruz kalan hastalar da dahil olmak üzere yeni AML tanısı konmuş 82 hastada düşük doz sitarabin (her 28 günlük döngünün 1-10.günlerinde günde bir kez 20 mg/m²) ile venetoklaks (günde bir kez 600 mg doz) kullanılan hastalarda medyan OS 10 ay ve TR+TRi %54 bulunmuştur.

Tek kollu, doz bulma çalışmasında venetoklaks + azasitidin veya desitabin alan hastaların üçte ikisinde TR+TRi’ye ulaşıldığı; hafif bulantı, yorgunluk, sitopeni ve enfeksiyonların iyi tolere edildiğini bildirmiştir.

FDA tarafından 75 yaş üzeri veya yoğun indüksiyon kemoterapisi kullanılmasını engelleyen komorbiditeleri olan yeni tanı AML’de düşük doz sitarabin veya hipometile edici ajan ile kombinasyon halinde kullanımı onaylanmıştır.

Venetoklaks + azasitidin

VIALE-A çalışması venetoklaks + azasitidine (n=283) karşılık azasitidin + plasebonun (n=144) karşılaştırıldığı faz 3 çalışmadır. Bu çalışmaya yeni tanı AML olup standart indüksiyon tedavisi için uygun olmayan hastalar (≥ 75 yaş veya komorbiditeleri olan ≥ 18 yaş hastalar) alınmıştır. MDS nedenli daha önce hipometile edici ajanlar kullanan, APL veya iyi risk

sitogenetiğe sahip olan, aktif SSS tutulumu olan ve öncesinde miyeloproliferatif neoplazisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar 2:1 oranında venetoklaks 400 mg (1-28 gün) + azasitidin 75 mg/m² (28 günlük siklularda 7 gün subkutan) ve azasitidin 75 mg/m² (28 günlük siklularda 7 gün subkutan) + plasebo kollarına randomize edilmiştir. Her iki kolda da tedaviye hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmiştir. Birinci siklusta venetoklaks 1. gün 100 mg, 2. gün 200 mg, 3. gün ve sonrasında 400 mg olarak verilmiştir.

Medyan takip süresi 20,5 ay olan çalışmada venetoklaks + azasitidin kolunda medyan OS 14,7 ay ve azasitidin + plasebo kolunda 9,6 ay olmuştur (p<0,001).

- **Birinci basamak tedavide azasitidin yanına venetoklaks eklenmesi OS'yi artırır (venetoklaks + azasitidin kolunda medyan OS 14,7 ay ve azasitidin + plasebo kolunda 9,6 ay)**

TR veya TRi elde edilene kadar geçen medyan süre venetoklaks + azasitidin kolunda 1,3 ay ve azasitidin + plasebo kolunda 2,8 ay olmuştur. 2. siklus öncesi TR + TRi oranı venetoklaks + azasitidin kolunda %43,4 ve azasitidin + plasebo kolunda %7,6 olmuştur (p<0,001).

- **Azasitidin yanına venetoklaks eklenmesi daha HIZLI ve daha FAZLA TR+ TRi ile sonuçlanır.**

Tablo 65. VIALE-A çalışmasındaki TR+TRi oranları

Alt Grup	TR + TRi oranı	
	Venetoklaks + azasitidin	Azasitidin + plasebo
Orta sitogenetik risk	%74	%32
Yüksek sitogenetik risk	%53	%23
De novo AML	%66	%30
Sekonder AML	%67	%23
IDH1/2	%75	%11
FLT-3	%72	%36
NPM1	%67	%24
TP53	%55	%0

- **Venetoklaks + azasitidin kolunda en yüksek TR+TRi oranı, IDH1/2'nin eşlik ettiği alt grup olmuştur.**

Hem RBC hem de PLT transfüzyon bağımsızlığına erişme oranı venetoklaks + azasitidin kolunda daha yüksek bulunmuştur. Transfüzyon bağımsızlığı en az 56 gün boyunca hiç eritrosit ya da trombosit desteği almama olarak tanımlandığında transfüzyon bağımsızlığı venetoklaks + azasitidin kolunda %58, azasitidin + plasebo kolunda %34 bulunmuştur (p<0,001).

- **Hem RBC hem de PLT transfüzyon bağımsızlığına erişme oranı venetoklaks + azasitidin kolunda daha yüksek bulunmuştur.**

Venetoklaks + azasitidin kolunda 283 hastanın sadece 3 tanesinde tümör lizis sendromu gelişmiştir. Venetoklaks + azasitidin kolunda nötropeni daha fazla olmasına rağmen pnömoni ve sepsis azasitidin + plasebo kolunda daha fazla görülmüştür. (Bu daha yüksek TR oranları ile ilişkili olabilir)

Çalışmada ANS <500/μl olan hastalar için anti-enfektif profilaksi verilmiştir. Yaygın anti-enfektif CYP3A inhibitörleri, flukonazol, izavukonazol, siprofloksasin gibi orta dereceli inhibitörleri ve itrakonazol, posakonazol ve vorikonazol gibi güçlü inhibitörleri içerir. VIALE-A çalışmasındaki hastaların yaklaşık %20'sine profilaktik antimikrobiyal CYP3A inhibitörleri uygulanmıştır. Medyan CYP3A inhibitörü kullanım süresi 12,5 gündü. Orta veya güçlü CYP3A inhibitörlerinin birlikte kullanılması nedeniyle venetoklaks dozunda azalma olan hastalar, CYP3A inhibitörü almayan hastalara benzer OS ve TR oranlarına sahipti. Enfeksiyon sıklığı CYP3A inhibitörü kullanımıyla azalmamış gibi görünse de, invaziv antifungal enfeksiyonlar yaygın değildi ve profilaktik olarak CYP3A inhibitörleri alan ve almayan hastalar arasında bırakma oranları benzerdi.

Venetoklaks + Desitabin

Venetoklaks + desitabinin etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışmaya yoğun kemoterapi için uygun olmayan yeni tanı yaşlı AML hastaları (>60 yaş), MDS veya KMML dahil olmak üzere önceden hematolojik bozukluk öyküsü olan sekonder AML hastaları (>18 yaş), relaps/refrakter AML hastaları (>18 yaş), hipometile edici ajana refrakter olan ya da %10-20 kemik iliği blastı olan yüksek riskli MDS veya KMML'si olan hastalar (>18 yaş), yüksek riskli, kompleks karyotip veya TP53 mutasyonu olan yeni tanı AML hastaları (>18 yaş) alınmıştır.

Bu çalışmada hastalara 20mg/m² desitabin (28 günlük siklularda 1-10 gün arası) + venetoklaks (1. gün 100 mg, 2. gün 200 mg, 3. gün ve sonrası 400 mg) verilmiştir. TR ya da TRi elde edildiğinde hastalara 20mg/m² desitabin (21 günlük siklularda 1-5 gün arası) + venetoklaks 400 mg verilmiştir.

16 aylık medyan takip süresi sonrasında medyan OS yeni tanı AML hastalarında 18,1 ay, yeni tanı sekonder AML'de 7,8 ay, relaps/refrakter sekonder AML'de 6 ay, relaps/refrakter AML'de 7,8 ay saptanmıştır.

Venetoklaks + desitabin ile medyan OS süreleri:

- Yeni tanı AML hastalarında 18,1 ay
- Yeni tanı sekonder AML'de 7,8 ay
- Relaps/refrakter sekonder AML'de 6 ay
- Relaps/refrakter AML'de 7,8 ay

134 hasta arasında derece 4 advers olay oranı %5 ve derece 5 advers olay oranı %4 olmuştur (%1 renal yetmezlik, %3 febril nötropeni)

Venetoklaks + Düşük doz sitarabin

VIALE-C çalışması venetoklaks (1.gün 100mg, ikinci gün 200 mg, üçüncü gün 400 mg, dördüncü gün ve sonrası 600 mg) + düşük doz sitarabin 20 mg/m² (28 günlük siklularda 1-10 gün arası subkutan) ve düşük doz sitarabin 20 mg/m² (28 günlük siklularda 1-10 gün arası subkutan) + plasebonun karşılaştırıldığı faz 3 çalışmadır. Her iki kolda da tedavi hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmiştir. Çalışmaya standart indüksiyon rejimi için uygun olmayan yeni tanı AML hastaları (≥75 yaş için ECOG PS 0-2 veya ≥18-74 yaş arası ECOG PS 0-3) alınmıştır. Toplamda 211 hasta venetoklaks (n = 143) veya plasebo (n = 68) için 2:1 oranında randomize edilmiştir. Medyan yaş 76 (36-93 aralığında) idi ve %38'inde sekonder AML vardı, bunların yarısı önceden hipometile edici ajan kullanmıştı. Hastaların üçte birinde yüksek riskli sitogenetik vardı ve venetoklaks kolunda sırasıyla %20 ve %18'de TP53 ve FLT3 mutasyonları mevcuttu. Düşük doz sitarabine venetoklaks eklenmesi, istatistiksel olarak anlamlı olmayan %25'lik bir OS yararı ile sonuçlandı (medyan OS 7,2 ay ve 4,1 ay, p: 0,11). Ek 6 aylık takip içeren analizde venetoklaks kolu için medyan 8,4 ay ile OS için istatistiksel anlamlılık göstermiştir (HR 0,70; p:0,04).

- **Venetoklaks + düşük doz sitarabin ile medyan OS süresi 8,4 ay, düşük doz sitarabin + plasebo ile 4,1 ay (p:0,04)**

TR/TRi oranları, venetoklaks kombinasyonu ve tek başına düşük doz sitarabin için sırasıyla %48 ve %13 idi ($p<0,001$). Ek olarak, EFS ve transfüzyon bağımsızlığının her ikisi de venetoklaks kolunda daha üstündü (sırasıyla, 2 aya karşı 4,7 ay, $p: 0,002$ ve %37'ye karşı %16, $p:0,002$). Venetoklaks kolundaki ana derece 3/4 advers olaylar febril nötropeni (%32), nötropeni (%47) ve trombositopeni (%45) idi. İndüksiyon mortalitesi venetoklaks + düşük doz sitarabin ile %13 ve düşük doz sitarabin ile %16 idi.

Venetoklaks Direnç Mekanizmaları

Etkileyici yanıt oranlarına ve venetoklaks kombinasyonları ile daha iyi OS'ye rağmen, hastaların üçte biri refrakter görünmektedir. Ayrıca, relaps/refrakter olan hastalarda, hipometile edici ajan tedavisi sonrası ve/veya TP53 ve sinyal mutasyonlarının varlığında sonuçlar optimalin altında kalır. Venetoklaksa duyarlılık, BCL-2 ekspresyonundan ziyade priming olarak da bilinen proapoptotik proteinleri aktif olarak bağlayan ve sekestre eden BCL-2 miktarına doğrudan bağlıdır. Venetoklaksa karşı en bilinen direnç mekanizması, özellikle FLT3-ITD veya PTPN11 mutasyonlarının varlığında lösemik hücre sağkalımına yol açan BCL-XL ve MCL-1 gibi BCL-2 ailesi anti-apoptotik proteinlerinin upregülasyonudur. Seçici MCL-1 inhibitörleri ve venetoklaks arasındaki sinerjiyi gösteren klinik öncesi verilere dayanarak, bu kombinasyon AML'de venetoklaks direncinin üstesinden gelmek için potansiyel bir strateji olabilir ve şu anda klinik çalışmalarda test edilmektedir. Ayrıca venetoklaks, MCL-1'i dolaylı olarak inhibe edebilen diğer ajanlarla klinik öncesi sinerjistik aktivite göstermiştir. Klinik öncesi veriler, TP53 eksikliği olan/mutant hücrelerin BAX protein ekspresyonunu azalttığını, apoptotik eşiği arttırdığını ve BH3 mimetiklerine karşı direnç gösterdiğini göstermiştir. Venetoklaks ile hipometile edici ajan kombinasyonu ile tedavi edilen TP53 mutant AML hastalarında düşük yanıt oranları ($< \%50$) ve kısa yanıt süreleri ve kısa OS (~6 ay) vardı. İndüksiyonda desitabinin süresinin 10 güne çıkarılması, %85'lik daha yüksek yanıt oranlarına (medyan OS yeni tanıda 5,8 ay ve relaps/refrakter AML'de 4,5 ay) neden olmuştur.

Venetoklaks İlaç Etkileşimleri

Venetoklaks dozu hipometile edici ajan ile günde 400 mg ve düşük doz sitarabin ile günde 600 mg'dır çünkü daha yüksek dozlar ilave klinik fayda olmaksızın daha fazla hematolojik toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Venetoklaks bir CYP3A4 substratı olduğundan, "azol" antifungaller dahil CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar kullanılırken doz modifikasyonları gereklidir. Farmakokinetik çalışmalara göre, orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (flukonazol, isavukonazol, siprofloksasin, eritromisin, kalsiyum kanal blokerleri) için venetoklaks dozu %50 ve güçlü inhibitörler (posakonazol, vorikonazol, klaritromisin) için en az %75 azaltılmalıdır.

Tablo 66. Venetoklaks ilaç etkileşimleri ve doz ayarlamaları

Rejim	Etkileşen İlaç Varlığı	1.gün	2.gün	3.gün	4-28gün
Azasitidin veya desitabin + venetoklaks	Yok/Tam doz	100mg	200 mg	400 mg	400 mg
	Orta CYP3Ai veya P-gp inh	50 mg	100 mg	200 mg	200 mg
	Güçlü CYP3Ai	10 mg	20 mg	50 mg	70 mg
Düşük doz sitarabin + venetoklaks	Tam doz	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg
	Orta CYP3Ai veya P-gp inh	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
	Güçlü CYP3Ai	10 mg	20 mg	50 mg	70 mg

Orta CYP3Ai: flukonazol, isavukonazol; Güçlü CYP3Ai: posakonazol, vorikonazol

- **Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (flukonazol, isavukonazol, siprofloksasin, eritromisin, kalsiyum kanal blokerleri) için venetoklaks dozu %50 ve güçlü inhibitörler (posakonazol, vorikonazol, klaritromisin) için en az %75 azaltılmalıdır.**

Venetoklaks – Tümör Lizis Riski

Tümör lizis sendromu, BCL-2 inhibisyonunun neden olduğu derin ve hızlı apoptotik etki nedeniyle venetoklaks ile ilişkili önemli bir risktir. İlginç bir şekilde, tümör lizis sendromu, AML'de KLL'den daha az sıklıkta görülmüştür (sırasıyla hipometile edici ajan ve düşük doz sitarabin pivotal kombinasyon çalışmalarında %0 ve %2). Venetoklaksa karşı daha yüksek duyarlılık göz önüne alındığında, NPM1 ve IDH1/2 mutasyonları da tümör lizis sendromu için ek risk faktörleri olabilir ve bu mutasyonları barındıran hastalarda daha fazla dikkat gösterilmesi gerekir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce uygun hidrasyon ve ürik asit düşürücü ilaçlar (allopurinol ve/veya rasburikaz) endikedir. Beyaz kan hücresi sayısını en az 25.000/μl veya altına düşürmek için hidroksiüre ile sitoredüksiyon da önerilir. Venetoklaks daha

düşük bir dozda başlatılmalı, tolerans ve tümör lizis sendromu ile ilgili laboratuvar değerlerine göre günlük bir artış programında yükseltilmelidir. Haftalık artışın önerildiği KLL'nin aksine, AML'de 3-5 günlük bir artış makul ve uygundur. Tümör lizis sendromu laboratuvarlarının her yeni venetoklaks dozundan önce, 8 saat sonra ve son dozdan 24 saat sonra yapılması önerilir.

- **Venetoklaks başlanmadan önce beyaz küre sayısı 25.000/ μ l veya altına düşürülmelidir.**

Venetoklaks bazlı kombinasyonlarda yanıt değerlendirmesi

Venetoklaks bazlı kombinasyonlarda mielosupresyon nedeniyle, siklus sonu kemik iliği değerlendirmesi sadece hastalık durumunu değerlendirmek için değil, aynı zamanda venetoklaks tedavisinin süresini, doz modifikasyonlarını ve gelecekteki siklusları yönlendirmek için de çok önemlidir. Bu nedenle, tedavinin başlangıcından 21-28 gün sonra kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi yapılmalıdır. Morfolojik remisyon elde edilirse, o zaman venetoklaks ara verilmesi ve bir sonraki siklusun, sayının iyileşmesine kadar ertelenmesi önerilir (mutlak nötrofil sayısı $>0,5 \times 10^9/L$ veya tercihen $1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $>25 \times 10^9/L$ veya tercihen $50 \times 10^9/L$). 14 güne kadar gecikme uygundur ve G-CSF desteğinin kullanılması düşünülebilir. VIALE-A çalışmasında venetoklaks + azasitidin alan hastalar ikinci siklusa geçmek için gereken kan değerine medyan 10 günde ulaşmışlardır. Rezidüel hastalık varsa, venetoklaks devam etmeli ve planlandığı gibi ikinci bir döngü başlatılmalıdır çünkü sitopeniler tedaviye bağlı toksisiteden ziyade aktif hastalıkla ilgilidir. G-CSF kullanımı, rezidüel hastalık varsa kontrendikedir ve kemik iliği değerlendirmesinden önceki 7 gün içinde önerilmemektedir.

- **Venetoklaks bazlı kombinasyonlarla tedavinin başlangıcından 21-28 gün sonra kan değerlerinin iyileşmesi beklenmeden kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi yapılmalıdır.**
- **Morfolojik remisyon elde edilirse, venetoklaks ara verilmesi ve bir sonraki siklusun sayının iyileşmesine kadar ertelenmesi önerilir (ANS $>0,5 \times 10^9/L$ veya tercihen $1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $>25 \times 10^9/L$ veya tercihen $50 \times 10^9/L$).**

2 döngüden sonra morfolojik remisyon elde edilmezse, geç yanıtlar daha az sıklıkla olduğundan kurtarma seçenekleri ve klinik araştırmalara katılıma yönelik değerlendirmelerin başlatılması gerekir.

- **Venetoklaks bazlı kombinasyonlarla 2 döngüden sonra morfolojik remisyon elde edilmezse başka tedavi seçeneklerine yönelmelidir.**

Remisyona girdikten sonra, ilk 6 ayda her 2-3 döngüde bir, daha sonra daha az sıklıkla (örn. 4 ayda bir) veya klinik olarak endike olduğunda kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır.

- **Venetoklaks bazlı kombinasyonlarla remisyon girdikten sonra, ilk 6 ayda her 2-3 döngüde bir, daha sonra daha az sıklıkla (örn. 4 ayda bir) veya klinik olarak endike olduğunda kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır.**

Venetoklaks bazlı kombinasyonların uzun süreli kullanımında miyelosupresyon çok yaygındır ve hemen hemen tüm hastaların bir noktada venetoklaks ve/veya omurga tedavisinde (örn. hipometile edici ajanlar) doz/süre modifikasyonuna ihtiyacı olacaktır. Eğer önceki siklusta sayının düzelmesi için 1 haftadan fazla gerekliyse veya önceki siklusta enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkmışsa venetoklaks süresi 7 gün kısaltılır (21 günden 14 güne veya 28 günden 21 güne). Uzun süreli miyelosupresyon veya kemik iliği hiposelülerliği yeniden ortaya çıkarsa, venetoklaks süresi daha da azaltılır (nüks eden hastalık ekarte edildikten sonra) ancak döngü başına 7 günden az olamaz. Çoğu durumda, G-CSF desteğinin (2-3 gün boyunca) kullanılması, nötrofil iyileşmesini hızlandırmaya ve tedavi gecikmesini veya doz değişikliğini önlemeye yardımcı olabilir.

- **Venetoklaks bazlı kombinasyonlarda önceki siklusta sayının düzelmesi için 1 haftadan fazla gerekliyse veya önceki siklusta enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkmışsa venetoklaks süresi 7 gün kısaltılır (21 günden 14 güne veya 28 günden 21 güne) ancak döngü başına 7 günden az olamaz.**

Ayrıca, omurga tedavisinde (örn. hipometile edici ajanlar), azasitidini 5 güne (7'den) veya 50 mg/m²'ye (25 mg/m²'den az olmamak üzere) veya desitabini 3 veya 4 güne (5'ten) veya döngü başına 15 mg/m²'ye (en az 10 mg/m²) kadar düşürmek gibi doz azaltılabilir veya kısaltılabilir. Bu, özellikle devam eden kemik iliği hiposelülerliği durumunda faydalıdır. HHT yapılmadıkça venetoklaks bazlı kombinasyon tedavisi süresiz olarak verilir ve bu durumda monoterapinin etkinliği bilinmediğinden venetoklaks veya omurga hipometile edici ajan/düşük doz sitarabin tedavisinin durdurulması önerilmez.

Venetoklaks – Antibiyotik Profilaksileri

Optimal doz modifikasyonlarına ve tedavi geciktirmelerine rağmen venetoklaks ile nötropenin medyan süresi 7 gün ile 25 gün arasında değişebilir. Azol dışı antifungal profilaksi (örn. ekinokandin) kullanan veya profilaksi uygulanmayan çalışmalarda venetoklaks bazlı tedavilerle invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı %8 ile 24 arasında değişmektedir. Enfeksiyonlar için öngörücüler, relaps/refrakter ortamda tedaviyi ve tedaviye yanıt eksikliğini içeriyordu. Yoğun indüksiyon kemoterapisi ortamında enfeksiyöz komplikasyonlar ve mortalite açısından posakonazol kullanımının küf olmayan aktif ajanlara (flukonazol veya itrakonazol) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Şiddetli enfeksiyon veya nötropenik ateş öyküsü olan, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi devam eden komorbiditeleri olan hastalar yüksek riskli kabul edilir ve antimikrobiyal profilaksi önerilir. Azoller için kontrendikasyonlar varsa (örn. karaciğer bozukluğu) ekinokandin kullanılabilir.

- **Azol dışı antifungal profilaksi (örn. ekinokandin) kullanan veya profilaksi uygulanmayan çalışmalarda venetoklaks bazlı tedavilerle invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı %8 ile 24 arasında değişmektedir.**

Venetoklaks Sonrası Allojenik HHT

Hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin ile venetoklaks bazlı kombinasyonların temel faz Ib/II çalışmalarında, tedavi edilen 304 hastanın (medyan yaş 69) %10'u allojenik HHT olabilmıştır, bu da tanıda “uygun olmayan” olarak kabul edilebilecek bir azınlığın daha sonra daha yoğun bir tedavi alabileceğini vurgulamaktadır. HHT'den önce vakaların %40'ında TP53 veya FLT3 mutasyonları mevcuttu ve hastaların %70'i TR/TRi'deydi. HHT yapılan hastaların yaklaşık %40'ı 2 yıldan uzun bir remisyona sahipti. Bu bulgular, venetoklaks bazlı indüksiyon rejimlerinin, tanı anında indüksiyon kemoterapisi için “uygun

olmadığı” düşünölen hastalarda bile tedavi için bir yol sağlayabileceğini düşöndörmektedir. HHT sonrası nökte, kurtarma tedavisi olarak venetoklaks bazlı kombinasyonların güvenli ve etkinliğine ilişkin veriler azdır. HHT sonrası AML nöksü (çoğunluğu 6 ay içinde) olan 18 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks, %53'lük TR/TRi oranı ile sonuçlanmıştır. Enfeksiyöz komplikasyon oranı %73 idi ve venetoklaks bazlı tedaviden sonra medyan OS 130 gündü.

Düşök Doz Sitarabin İçeren Rejimler

Birleşik Krallık NCRI AML 14 çalışması, kemoterapi almaya uygun olmayan 217 yaşlı hastayı (>60 yaş; de novo AML, n = 129; sekonder AML, n = 58; yüksek riskli MDS, n = 30) subkutan sitarabin (10 gün boyunca günde iki kez, 4-6 haftada bir) veya hidroksiüre (hedef WBC sayımlarını <10.000/mcL'yi korumak için verilir) kollarına randomize etmiştir. Hastalar ayrıca ATRA alacak veya ATRA almayacak şekilde randomize edilmiştir. Düşök doz sitarabin, iyi risk veya normal karyotipli AML hastalarında hidroksiüre ile karşılaştırıldığında %18'lik TR oranı (hidroksiüre ile %1'e karşı) ve OS avantajı ile sonuçlanmıştır. ATRA ilavesi ile herhangi bir avantaj gözlenmemiştir. Düşök doz sitarabin ile TR'ye ulaşan hastalarda medyan DFS 8 aydı. Bu "düşök yoğunluklu" tedavi yaklaşımıyla bile, hastaların %26'sında indüksiyon ölümlü meydana gelmiştir ve genel prognoz, yoğun kemoterapi rejimlerini tolere edemeyen yaşlı hastalar için kötü kalmıştır.

Bir faz 2 çalışmasında, daha önce tedavi edilmemiş 60 yaş ve üzeri (n = 60; medyan yaş, 70; aralık, 60-81 yıl) AML hastalarında düşük doz sitarabin (10 gün boyunca günde iki kez 20 mg) ile klofarabin (20 mg/m² 5 gün) ile kombine edilen bir rejim değerlendirilmiştir. Yanıt veren hastalar, desitabin ile dönüşümlü olarak klofarabin artı düşük doz sitarabin ile konsolidasyon (17 küre kadar) almıştır. Değerlendirilebilir hastalar arasında (n = 59), TR oranı %58 ve medyan RFS 14 aydı. Tüm hastalar için medyan OS 12,7 aydı. İndüksiyon ölüm oranı 8 haftada %7 olmuştur.

GLASDEGİB

Glasdegib, hedgehog sinyal iletiminde yer alan bir transmembran protein olan Smoothened'a bağlanarak ve bloke ederek etkisini gösteren güçlü bir hedgehog yol inhibitörüdür.

- **Glasdegib, hedgehog sinyal iletiminde yer alan bir transmembran protein olan Smoothened'a bağlanarak ve bloke ederek etkisini gösteren güçlü bir hedgehog yol inhibitörüdür.**

BRIGHT AML 1003 çalışması 75 yaş ve üzerinde veya ciddi kalp hastalığı, böbrek yetmezliği veya ECOG performans durumu 2 olan yeni tanı AML'li 115 hastayı içeriyordu. Hastalar, 28 günlük bir döngünün 1-10. günlerinde (n=77 hasta) tek başına düşük doz sitarabin (n=38 hasta) karşısında glasdegib (günde 100 mg) artı düşük doz sitarabin (günde iki kez subkutan 20 mg; 77 hasta) almak üzere randomize edildi. Yaklaşık 20 aylık medyan takip süresinde, glasdegib + sitarabin ile elde edilen sonuçlar tek başına sitarabine göre daha başarılı idi. Medyan OS 8 aya karşılık 4 ay ve TR oranları %18'e karşılık %3 bildirilmiştir. Glasdegib artı düşük doz sitarabin kolunda, TR'deki fayda, yüksek riskli sitogenetiği olan hastalarla karşılaştırıldığında, öncelikle iyi/orta riskli sitogenetiğe sahip hastalarda görülmüştür.

- **Tek başına düşük doz sitarabin karşısında glasdegib (günde 100 mg) artı düşük doz sitarabin (günde iki kez subkutan 20 mg) daha uzun OS (8 aya karşılık 4 ay) ve daha üstün TR oranı (%18'e karşılık %3) ile ilişkilidir.**

EKG, glasdegib ile tedaviden önce, tedavinin başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ve daha sonra QTc uzamasını değerlendirmek için sonraki 2 ay boyunca ayda bir kez değerlendirilmelidir.

- **EKG, glasdegib ile tedaviden önce, tedavinin başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ve daha sonra QTc uzamasını değerlendirmek için sonraki 2 ay boyunca ayda bir kez değerlendirilmelidir.**

Glasdegib ile tedavi edilen hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörlerinden ve indükleyicilerinden kaçınılmalıdır. Potansiyel embriyo-fetal ölüm veya ciddi doğum kusurları konusunda uyarıda bulunulmalıdır. Hastalar glasdegib alırken ve son dozdan sonra ≥ 30 gün boyunca kan alıcılarında teratojenisite riskini önlemek için kan veya kan ürünleri bağışlamamalıdır.

FDA tarafından 75 yaş ve üzerinde veya yoğun indüksiyon kemoterapisinin kullanılmasını engelleyen komorbiditeleri olan yeni tanı konmuş AML'nin tedavisi için onaylanmıştır. Düşük doz sitarabin + glasdegib alan hastalarda en yaygın ciddi yan etkiler febril nötropeni, pnömoni, kanama, anemi ve sepsis olarak bildirilmiştir.

HEDEFE YÖNELİK AJANLAR

IDH Mutasyonu Pozitif AML

IDH1/2 mutasyonları, AML hastalarının %15-25'inde meydana gelir. Yeni tanı yaşlı AML hastalarında (≥ 60 yaş), enasidenibin etkililiği, Beat AML çalışmasındaki bir faz Ib/II alt çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar 28 günlük sikluslarda devamlı enasidenib (100 mg/gün) ile tedavi edilmiştir. 5. siklusta TR/TRi'ye ulaşamayan bazı hastalarda enasidenibe azasitidin (75 mg/m², 1-7 gün) eklenmiştir. Enasidenib monoterapisi alan değerlendirilebilir 23 hastanın %43'ünde TR/TRi elde edilmiştir (7 TR/2 TRi).

- **Tanı anında AML hastalarında hızlı IDH1/2 mutasyon taraması önerilir.**

Yeni tanı AML hastalarında ivosidenibin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir (n =34; medyan yaş, 76,5 yıl). Faz I doz yükseltme ve genişletmede, hastalar 28 günlük döngülerde günde bir veya iki kez ivosidenib almıştır ve genişletme grupları için doz olarak günde 500 mg'lık bir doz seçildiğinde TR/TRh oranı %41,2 ve ORR %58,8 olmuştur. IDH1 mutasyonu olan yeni tanı hastalar için randomize bir çalışmada IDH1 inhibitörü ivosidenib + azasitidin ile azasitidin + plasebo karşılaştırılmıştır. Yanıt (TR/TRh, %52,8'e karşı %17,6) ve medyan OS (24 aya karşı 7,9 ay) iyileşme bildirilmiştir.

Monoterapiler olarak ivosidenib (IDH1 inhibitörü) ve enasidenib (IDH2 inhibitörü) ~%40 yanıt oranları ve medyan ~12 aylık OS ile sonuçlanmıştır. HMA bazlı tedaviyi tolere edemeyecek kadar düşük olduğu düşünülen IDH1/2 mutasyonlu AML hastalarına en iyi destek tedavi veya hedeflenen IDH1/IDH2 inhibitörleri ile monoterapi önerilebilir.

- **Monoterapiler olarak ivosidenib (IDH1 inhibitörü) ve enasidenib (IDH2 inhibitörü) ~%40 yanıt oranları ve medyan ~12 aylık OS ile sonuçlanmıştır.**

İvosidenib, Mayıs 2019'da FDA tarafından, en az 75 yaşında veya yoğun indüksiyon kemoterapisi kullanımını engelleyen komorbiditeleri olan hastalarda IDH1 mutasyonlu AML için birinci basamak tedavi seçeneği olarak onaylanmıştır.

Klinik çalışmalar, IDH1/2 mutasyonlarının BCL-2 bağımlılığını indüklediğini, bu da onları hem tek ajan olarak hem de diğer ajanlarla kombinasyon halinde venetoklaks karşı özellikle duyarlı hale getirdiğini göstermiştir. Veriler, IDH1/2 mutant AML ile karakterize edilen de novo AML hastalarının %70'in üzerinde rapor edilen remisyon oranlarıyla venetoklaks/hipometile edici ajan bazlı tedaviden fayda görebileceğini düşündürmektedir. Venetoklaks bazlı kombinasyonlarla tedavi edilen IDH1 / 2 mutant AML hastaları, her çalışmanın küresel popülasyonuna kıyasla yalnızca daha yüksek ve daha dayanıklı yanıtlar elde etmekle kalmadı, aynı zamanda daha uzun OS elde etti (düşük doz sitarabin ve hipometile edici ajan ile medyan OS 19,4 ay ve 24,4 ay idi). IDH1 / 2 mutant AML'de IDH inhibitörleri ve venetoklaks arasındaki yüksek etkinlik, uygun güvenlik profilleri ve minimum ilaç-ilaç etkileşimleri, sinerjiyi test etmek ve sonuçları iyileştirmek için bunları bir araya getirme konusunda ilgi uyandırmıştır. IDH1 mutasyonlu AML hastalarında (NCT03471260) azasitidinli veya azasitidinsiz venetoklaks ve ivosidenib kombinasyonunun bir faz Ib/II klinik çalışmada araştırılmaktadır. Tedavi edilen ilk 18 değerlendirilebilir hasta için (her biri 6 hastadan oluşan 3 kohort, ivosidenib + venetoklaks 400 mg veya 800 mg +/- azasitidin), iyi tolere edilebilirlik ve umut verici olduğunu gösteren ön sonuçlar sunulmuştur. Yeni bir güvenlik sinyali gözlemlenmemiştir ve TR/TRi oranı %89'dur (ivosidenib +venetoklaks 800 mg ile %100, ivosidenib + venetoklaks 400 mg ile %67 ve İvosidenib + venetoklaks 400 mg + azasitidin ile %67).

FLT3-Pozitif AML

Yeni tanı FLT3 mutasyonu pozitif yaşlı AML hastalarında (n = 15; medyan yaş, 76; aralık, 65-86 yıl), azasitidin ve gilteritinib kombinasyonunu değerlendiren devam eden bir çalışmada 15 hastada TR/TRi oranı %67 olarak gözlenmiştir.

- **Yeni tanı FLT3 mutasyonu pozitif yaşlı AML hastalarında azasitidin ve gilteritinib ile TR/TRi oranı %67 olarak gözlenmiştir.**

Başka bir çalışma, FLT3-ITD mutasyonu pozitif olan yoğun indüksiyonu tolere edemeyen yaşlı erişkin AML (n = 27; medyan yaş, 74 yıl; aralık, 61-86 yıl) hastalarında

azasitidin ve sorafenibin etkililiğini değerlendirmiştir. ORR %78, TR, TRi oranları sırasıyla %26, %44 idi. Ek olarak, TR/TRi/TRp'nin medyan süresi 14,5 aydı ve tüm grup için medyan OS 8,3 ay idi.

- **FLT3-ITD mutasyonu pozitif olan yoğun indüksiyonu tolere edemeyen yaşlı erişkin AML hastalarında azasitidin ve sorafenib ile TR + TRi %70, medyan OS 8,3 ay.**

Klinik öncesi veriler, AML'deki FLT3-ITD mutasyonunun, BCL-XL ve MCL-1 gibi anti-apoptotik BCL-2 ekspresyonunu artırarak venetoklaks karşı intrinsik/primer direnç üretebileceğini öne sürmüştür. FLT3 mutant AML'de venetoklaks bazlı kombinasyonlara verilen yanıtlar sadece diğer alt gruplardan daha düşük olmakla kalmamış, aynı zamanda kısa süreli olmuştur. Venetoklaks ve quizartinib kombinasyonu, FLT3 mutant AML hücre dizilerinde, her iki ajanın tek başına kullanılmasından daha dayanıklı olan tümör gerilemesine neden olmuştur ve tedavinin kesilmesini takiben 3 aya kadar tümörün yeniden ortaya çıkmasını önlemiştir. Ek olarak venetoklaks kaynaklı apoptoz, FLT3 inhibitörlerine karşı direncin üstesinden gelmeye yardımcı olabilir.

Kemoterapi için uygun olmayan hastalarda FLT3-mutant relaps/refrakter veya yeni tanı AML hastalarında hipometile edici ajan + venetoklaks + FLT3-inhibitörlerinin üçlü kombinasyonunun güvenliğini ve etkinliğini araştıran faz I/II klinik çalışmaları devam etmektedir.

I. Mutasyon olmayan AML

1. Tercih edilen protokoller

- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün, 400 mg 3. gün ve sonrası) oral ve azasitidin 75 mg/m², cilt altı veya IV (her 28 günlük döngünün 1-7. günleri)
- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün, 400 mg 3. gün ve sonrası) oral ve desitabin 20 mg/m², IV, her 28 günlük döngünün 1-5. günleri.

2. Diğer önerilen protokoller

- Günde bir kez venetoklaks (100 mg 1. gün, 200 mg 2. gün, 400 mg 3. gün ve 600 mg 4. gün ve sonrası) oral ve düşük doz sitarabin 20 mg/m²/gün, cilt altı (her 28 günlük döngünün 1-10. günleri)
- Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin, desitabin)

- Glasdegib (1-28. günlerde günde 100 mg, oral) + düşük doz sitarabin 20 mg, cilt altı her 12 saatte bir (her 28 günlük döngünün 1–10. günleri)
- Gemtuzumab ozogamisin 6 mg/m² 1. günde ve 3 mg/m², 8. günde (CD33-pozitif)
- Düşük doz sitarabin 20 mg/m²/gün, cilt altı, 4 haftada bir ardışık 10 gün boyunca
- Destek tedavisi (hidroksiüre, transfüzyon desteği)

II. Mutasyon olan AML

1. IDH1 yada IDH2 mutasyonu

a. Tercih edilen protokoller

- Venetoklaks bazlı tedavi (azasitidin veya desitabin ile kombinasyon halinde)
- Ivosidenib (yalnızca IDH1)
- Günde bir kez ivosidenib (500 mg) oral ve azasitidin 75 mg/m² cilt altı veya IV (her 28 günlük döngünün 1-7. günleri veya 1-5. günleri, 8-9. günleri) (yalnızca IDH1)
- Enasidenib (yalnızca IDH2)

b. Diğer Önerilen protokoller

- Venetoklaks bazlı tedavi (düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde)
- Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin, desitabin)

2. FLT3 mutasyonu

a. Tercih edilen protokoller

- Venetoklaks bazlı tedavi (azasitidin veya desitabin ile kombinasyon halinde)

b. Diğer önerilen protokoller

- Düşük yoğunluklu tedavi (azasitidin, desitabine) + sorafenib (FLT3-ITD-pozitif)
- Venetoklaks bazlı tedavi (Düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde)

Tablo 67. Yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalar için tedavi seçenekleri

Rejim	Önerilen doz
Azasitidin veya desitabin + venetoklaks ^{†,‡}	Azasitidin 75 mg/m ² SC/IV, 1-7 günler (alternatif olarak 1-5 günler + 8-9 günler) veya desitabin 20 mg/m ² IV 1-5 günler; venetoklaks doz artışı: 100 mg 1 gün, 200 mg g ² , 400 mg, oral, her gün 3-28 günler •Eşzamanlı güçlü CYP3A4 inh varsa venetoklaks dozunu ayarlayın: 10 mg 1.gün, 20 mg, 2.gün, 50 mg 3.gün, 100 mg (veya daha düşük [‡]) oral, her gün, 4.günden itibaren

Düşük doz sitarabin + venetoklaks †,‡	Sitarabin 20 mg/m ² SC, günlük, 1-10 günler; venetoklaks doz artışı: 100 mg 1.gün, 200 mg 2.gün, 400 mg 3.gün, 600 mg 4-28 günler, oral. • Eşzamanlı güçlü CYP3A4 inh varsa venetoklaks dozunu ayarlayın: 10 mg 1.gün, 20 mg 2.gün, 50 mg 3.gün, 100 mg (veya daha düşük‡), oral, her gün, 4-28 günler.
Azasitidin + ivosidenib (AML-IDH mutant)	Azasitidin 75 mg/m ² SC/IV, 1-7 günler (alternatif olarak 1-5 günler + 8-9 günler); ivosidenib 500 mg, oral, her gün 1-28 günler; her ikisi her 4 hafta, progresyona kadar.
Ivosidenib (AML-IDH1 mutant)	Çok kırılğan hastalar için, ivosidenib 500 mg, oral, her gün, 1-28 günler, monoterapi olarak, progresyona kadar düşünülebilir.
En iyi destek tedavisi	Hidroksiüre dahil; herhangi bir lösemik tedaviyi tolere edemeyen veya herhangi bir tedavi istemeyen hastalar için.

SC, cilt altı; IV, intravenöz

Tablo 68a. Yeni ajanlar ve advers olayların yönetimi

Ajan	Advers Olay (tüm dereceler)	Yönetim
Midostaurin	QT uzaması (10%)	Doza ara verme/azaltma, mümkünse QT uzatan eş-ilaç değiştirilmesi; aksi takdirde ek EKG kontrolleri
Gilteritinib	Transaminaz yüksekliği (81%)	Doza ara verme/azaltma (eğer derece ≥ 3)
	QT uzama (9%)	Doza ara verme/azaltma, mümkünse QT uzatan eş-ilaç değiştirilmesi
	Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) (1%)	Sonlandır
Ivosidenib	Farklılaşma sendromu (%25 tek ajan, %17 azasitidin ile kombinasyon halinde)	Birlikte oluşan lökositöz için deksametazon, Hidroksiüre. Doza ara verme/azaltma
	QT uzama (%21 tek ajan, %26 azasitidin ile kombinasyon)	Doza ara verme/azaltma, mümkünse QT uzatan eş-ilaç değiştirilmesi
Enasidenib	Farklılaşma sendromu (%14 tek ajan, %10 azasitidin ile kombinasyon halinde)	Birlikte oluşan lökositöz için deksametazon, Hidroksiüre. Doza ara verme/azaltma
	Bilirubin yüksekliği (81%)	Doza ara verme/azaltma

Tablo 68 b. Yeni ajanlar ve advers olayların yönetimi

Ajan	Advers Olay (tüm dereceler)	Yönetim
Gemtuzumab	Transaminaz yüksekliği (%24.5)*	Doza ara verme/azaltma
ozogamicin	Bilirubin yüksekliği (%13)*	
	Sinüs obstrüksiyon sendromu (%2.9-4.6)	Doza ara verme, destekleyici tedavi, sıvı tedavisi, muhtemelen defibrotid
Glasdegib	Kas spazmı (%15)	Doza ara verme/azaltma
	QT yüksekliği (%8.3)	Doza ara verme/azaltma, mümkünse QT uzatan eş-ilaç değiştirilmesi
CPX-351	Uzamış miyelosupresyon†	Anti-enfeksiyöz profilaksi
CC-486 /oral azasitidin	Nötropeni(%44) Trombositopeni (%33) Bulantı (%65), kusma (%60), diyare (%50)	Doza ara verme/azaltma, myeloid büyüme faktörleri Proflaktik anti-emetikler

İDAME TEDAVİ

Yapılan çalışmaların çoğunda, yoğun kemoterapiden sonra remisyona giren hastalarda belirli bir süre boyunca idame tedavisi uygulanmıştır. İdame tedavisinin temel amacı, hastalığın nüksetme riskini azaltabilecek minimal düzeyde toksik bir tedavi sağlamaktır.

- **Azasitidin subkutan idame**

2 kür yoğun indüksiyondan sonra ilk remisyonda olan yeni tanı yaşlı hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, 12 küre kadar subkutan olarak uygulanan azasitidin idame tedavisi, idame yapılmayan hastalara kıyasla DFS'yi iyileştirdiği görülmüştür.

- **Azasitidin oral idame (CC-486)**

Azasitidinin oral versiyonu olan CC-486, remisyon sonrası tedavi olarak, 28 günlük döngülerde 14 gün boyunca, allojenik HHT için aday olarak kabul edilmeyen ≥ 55 yaş hastalarda nüks riskini azaltmak ve medyan OS'yi (14,8'den 24,7 aya) iyileştirmek için randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada verilmiştir.

Oral azasitidinin MRD durumundan bağımsız olarak OS'yi uzattığı gösterilmiştir (çalışmaya girişte hastaların %47'si MRD pozitif ve %53'ü MRD negatif). Allojenik HHT dahil olmak üzere yoğun küratif tedaviyi tamamlayamayan AML hastalarının yoğun indüksiyon kemoterapisini takiben ilk TR/TRi'de sürekli tedavisi için onaylanmıştır. Araştırma tasarımında

verilerin genelleştirilebilmesini engelleyen bazı sınırlamalar mevcuttur: Genç popülasyon veya CBF-AML hastalarında rolüne ilişkin veriler eksiktir. Sadece birkaç hastada kötü risk taşıyan sitogenetik (%14) bulgular vardı. Araştırma önceki indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri belirtilmediği için idame öncesi tedavide önemli değişkenlik vardı (hastaların %45'i 1 döngü konsolidasyon, %31'i 2 döngü aldı ve %20'sinde hiç konsolidasyon olmadı).

- **Allojenik HHT dahil olmak üzere yoğun küratif tedaviyi tamamlayamayan AML hastalarının yoğun indüksiyon kemoterapisini takiben ilk TR/TRi'de sürekli tedavisi için onaylanmıştır.**
- **Genç hastalarda (<55 yaş) veya CBF-AML'si olan hastalarda oral azasitidin idame tedavisinin rolüne ilişkin veriler yetersizdir.**

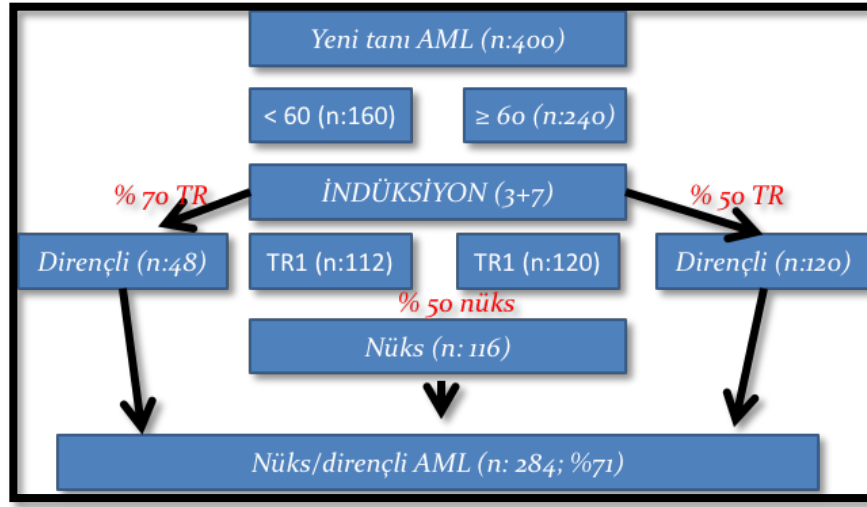
Genç hastalarda (<55 yaş) veya CBF-AML'si olan hastalarda oral azasitidin idame tedavisinin rolüne ilişkin veriler yetersizdir. Gemtuzumab ozogamisine bağlı veya CPX-351 indüksiyon/konsolidasyon tedavisinden sonra da oral azasitidin için veriler yetersizdir.

- **Oral azasitidin 300 mg/gün, 1-14 günler, her 4 hafta, progresyona kadar.**

IV.BÖLÜM

NÜKS ve DİRENÇLİ AML TEDAVİSİ

Tedavideki gelişmelere rağmen hastaların büyük kısmı hastalığı nedeniyle ölmektedir (relaps veya refrakter hastalık nedeniyle). ABD’de 20.000 yeni tanı AML vakasının 10.000’den fazlası her yıl kendi hastalığı nedeniyle ölmektedir. %20 hastada primer indüksiyon başarısızlığı mevcuttur.



Şekil 39. Nüks/dirençli hastalar AML olgularının büyük çoğunluğunu oluşturur.

Tanımlar

Primer refrakter hastalık

- Üzerinde anlaşmaya varılmış bir tanım yoktur. Bazıları, bir indüksiyon kemoterapisi döngüsünden sonra başarısızlık olarak tanımlar.
- ELN-2022’ye göre iki kurs yoğun tedavi sonrası TR elde edilememesi veya daha az yoğun tedaviye başladıktan 180 gün sonra TR elde edilememesi olarak tanımlamaktadır.
- Ferguson ve ark tanımı (8907 hastanın analizi) ilk indüksiyon tedavisi ile %50’den daha az azalma olması ve blast sayısının %15’ten fazla olması veya 2 kurs indüksiyon tedavisi sonrası TR elde edilememesi olarak tanımlamaktadır.

- **Primer refrakter hastalık, iki kurs yoğun tedavi sonrası TR elde edilememesi veya daha az yoğun tedaviye başladıktan 180 gün sonra TR elde edilememesi olarak tanımlamaktadır.**

Relaps hastalık

- Daha önce TR elde edilen hastada kemik iliği blastları $\geq$ %5 veya en az bir hafta arayla en az 2 periferik kan örneğinde blastların yeniden ortaya çıkması veya ekstramedüller hastalık gelişimi olarak tanımlanır.

Moleküler relaps

- MRD negatif TR elde ettikten sonra moleküler yöntemler veya flow sitometri ile MRD'nin yeniden tespit edilmesidir. Belli moleküler alt gruplarda iyi çalışılmıştır (CBF ve *NPM1* AML).
-

Progresif hastalık

- Kemik iliği blast oranının ve/veya periferik kandaki mutlak blast sayısının artmasıdır. Sıklıkla yoğun tedavi almayan yaşlı hastalarda tanımlanmakta olup, tedavi ile TR elde edilemeyen ve süreç içinde lösemi yükünün arttığı durumu tarif etmektedir.

NÜKS/DİRENÇLİ AML TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Klinik araştırma
- Hedefe yönelik tedavi veya kemoterapiyi takiben allojenik HHT
- FLT3 mutasyonları olan hastalar için gilteritinib
- Sorafenib, FLT3-ITD mutasyonları olan hastalarda hipometile edici ajanlar (azasitidin veya desitabin) ile kombine
- CD33-pozitif AML hastaları için gemtuzumab ozagamisın
- IDH1 veya IDH2 mutasyonları olan hastalar için ivosidenib veya enasidenib

Yoğun tedavi seçenekleri

- Kladribin, sitarabin ve G-CSF $\pm$ mitoksantron veya $\pm$ idarubisin
- HiDAC (daha önce tedavide yer almadıysa) $\pm$ antrasiklin
- Fludarabin, sitarabin ve G-CSF (FLAG) $\pm$ idarubisin
- FLAG-IDA+venetoklaks
- Etoposid ve sitarabin $\pm$ mitoksantron
- Klofarabin ve sitarabin $\pm$ idarubisin
- Klofarabin $\pm$ idarubisin

Daha az yoğun tedavi seçenekleri

- Tek başına hipometile edici ajan (azasitidin veya desitabin)
- Düşük doz sitarabin

- Hipometile edici ajan veya düşük doz sitarabin ile kombine venetoklaks
- En iyi destek tedavisi: tedaviyi tolere edemeyen veya daha fazla yoğun tedaviyi sürdürmek istemeyen hastalar için her zaman bir seçenektir.

PROGNOZ

Nüks/dirençli hastalıkta OS'yi etkileyen faktörler

- Kısa RFS (<6-12 ay)
- Tanı sırasında iyi riskli olmayan karyotip
- Daha ileri yaş (>45-55 yaş)
- Önceden HHT öyküsü

- **Kısa RFS (<6-12 ay), tanı sırasında iyi riskli olmayan karyotip, daha ileri yaş (>45-55 yaş), önceden HHT öyküsü nüks/dirençli hastalıkta OS'yi etkileyen olumsuz faktörlerdir.**

Çok sayıda klinik araştırmaya rağmen sonuçlar hala kötüdür. 5 yıllık OS ~%10 civarındadır. İkinci TR sırasında allojenik HHT küratif potansiyeli olan tek tedavi seçeneğidir. Allojenik HHT ile relaps/refrakter AML hastalarının %20-25'inde 3-5 yıllık OS elde edilmektedir. Allojenik HHT sonrası relaps yaygın bir problemdir ve AML hastalarının %25-55'inde görülmektedir.

Nüks/dirençli AML'de kötü prognoz nedeniyle hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesi yüksek önceliğe sahiptir. Bu AML hastaları için tek bir standart tedavi yoktur. Bunun yerine, tedavi seçerken birçok faktörün dikkate alınması gerekir ve terapötik stratejilerin çeşitli hücresel hedefleri vardır.

Tablo 68. Prognostik skorlama-EPI (JCO 2005; 23(9): 1969-1978)

TR1 süresi	
> 18 ay	0
7-18 ay	3
≤ 6 ay	5
Tanı anında sitogenetik	
t(16;16) veya inv16	0
t(8;21)	3
diğer	5
İlk nüks öncesi HHT	

Hayır	0
Evet	2
Nüks anında yaş	
≤ 35	0
36-45	1
> 45	2

HHT, hematopoietik hücre transplantasyonu

Tablo 69. Prognostik skorum-EPI

TOPLAM PUAN	RİSK GRUBU	OS (%/1 yıl)	OS (%/5 yıl)
0-6	Düşük	70	46
7-9	Orta	49	18
10-14	Yüksek	16	4

Tablo 70. Prognostik skorum - GOELAMS (Leukemia 2011; 25(6): 939-944)

PARAMETRE	PUAN
TR1 süresi	
≥ 12 ay	0
< 12 ay	1
FLT3-ITD	
Negatif	0
Pozitif	1
Sitogenetik	
Yüksek risk dışı	0
Yüksek risk	1

Tablo 71. Prognostik skorlama - GOELAMS

TOPLAM PUAN	RİSK GRUBU	EFS (%/2 yıl)	OS (%/2 yıl)
0	Düşük	45	58
1	Orta	31	37
2-3	Yüksek	12	12

Kurtarma Tedavisi

Nüks/dirençli AML'nin tedavisi zordur ve sonuçları da genellikle kötüdür. Birçok çalışmada erken blast klirensinin olmaması veya indüksiyon tedavisine yanıtızlık, olumsuz sonuçların başlıca belirleyicileri olarak bildirilmiştir.

Yoğun kemoterapi protokolleri ile yüksek oranda ikinci TR'ye ulaşılır ancak bu süre genellikle kısadır. Günümüzde allojenik HHT potansiyel olarak tek küratif tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalar, relaps/refrakter AML'de hedefe yönelik tedavilerin fayda olduğunu göstermektedir.

Kemoterapi sonrası relaps AML'de tedavi seçeneği allojenik HHT'dir. HHT için uygunluk, hastanın yaşı yanında komorbidite (HCT-CI) durumuna da bağlıdır. Tanı anında yapılmamış ise, relaps sırasında nakle uygun tüm hastalara HLA tiplendirmesi yapılmalıdır. Allojenik HHT öncesi kurtarma tedavisi gereklidir (özellikle kemik iliği blast oranı yüksek ise).

Kurtarma tedavileri

Çeşitli intensif tedavi protokolleri bulunmaktadır. Bu tedavi protokollerinin omurgasını genellikle antrasiklin ve yüksek doz sitarabin oluşturur. Sıklıkla kullanılan tedavilere örnek: Fludarabin, Sitarabin, İdarubisin ve G-CSF (FLAG-IDA); Mitoksantron, Etoposid ve Sitarabin (MEC). Bu tedaviler ile beklenen TR oranı %29-66 arasında değişmektedir. Bu rejimlerden hiçbirinin diğerine üstünlüğü yoktur, yıllar içinde bu alanda çok az bir ilerleme sağlanabilmiştir.

Nüks/dirençli AML'de kurtarma tedavisi ile elde edilen TR oranları, ilk basamakta elde edilenlere göre daha düşük, elde edilen remisyon süresi daha kısadır. Kür için allojenik HHT yapılması önemlidir. Kurtarma tedavilerinin yeni ajanlarla kombine kullanımı araştırılmaktadır.

Kurtarma tedavileri

- Standart bir kurtarma tedavisi yok.
- TR: %30-45 arasında değişmekte.
- Transplantasyona kadar köprü görevi görebilir.
- Küratif tek seçenek allojenik HHT'dir.

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Klonda çeşitlilik ve evrim, relaps/refrakter AML'nin önemli bir itici gücüdür. Bazı mutasyonlar stabildir; tanı ve nüks sırasında mevcut kalırken, diğer mutasyonlar kaybedilebilir veya kazanılabilir, böylece tanı ve nüks sırasında moleküler profil farklı olabilir. Klinik progresyonda, klonal evrim potansiyelini ve tanı anında tespit edilemeyen hedefleri ortaya çıkarmak önemlidir. Terapötik önemi nedeniyle, nüks sırasında hedefe yönelik ajanların kullanılabileceği mutasyonel profilin tekrarlanması önerilir. Örneğin IDH1/IDH2 mutasyonları veya FLT3-ITD veya FLT3-TKD klonları.

- Her hastalık nüksünde IDH1/IDH2 ve FLT3 mutasyon testi yapılmalıdır.

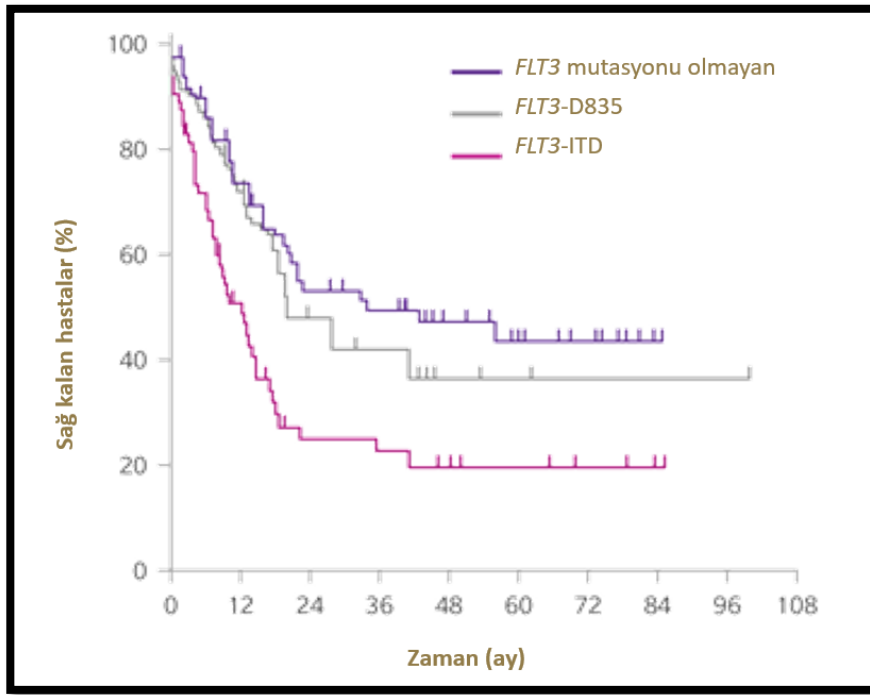
FLT3 inhibitörleri

FLT3 (FMS benzeri tirozin kinaz 3), reseptör kinaz ailesine aittir ve hematopoezin düzenlenmesinde büyük öneme sahiptir. FLT3 proteininin ekstraselüler alanında 5 adet Ig benzeri motif vardır. Normal fizyolojide, FLT3 ligandın FLT3 reseptörünün hücre dışı alanındaki bu Ig motiflerine bağlanması ile reseptör dimerize olur ve bu dimerizasyon ile birlikte fosfoinozitol 3 kinaz/AKT veya ERK/MAPK gibi hematopoietik hücrelerin survisi, maturasyonu ve proliferasyonu ile ilgili hücre için sinyal yolları aktifleşir. Hem AML'de hem de B-ALL'de FLT3 mRNA'sının ve FLT3 ligandının artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Jukstamembran yani membrana bitişik bölge, kinazın otoinhibisyonu için çok önemlidir ancak FLT3-ITD, membrana bitişik bölgede yer alarak bu otoinhibisyonu engeller.

Hastaların %25'inde internal tandem duplikasyon ve %10'unda FLT3 tirozin kinaz alanında nokta mutasyonlar ya da delesyonlar mevcuttur. Bu mutasyonlar klonal evrim sırasında kararsız olabilir ve nüks sırasında ortadan kalkabilir veya yeniden ortaya çıkar. Nüks FLT-ITD (+) AML'nin prognozu kötüdür. Yoğun kemoterapi ile standart tedavi nadiren uzun süreli sağkalıma yol açar. FLT3'e karşı aktiviteye sahip birinci ve ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması, FLT3 mutasyonlu hastalar için tedavi seçeneklerini değiştirmiştir.

Primer direnç tirozin kinaz inhibitörü kullanmamış hastalarda ortaya çıkarken, ikincil direnç, halihazırda tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen ve klonal evrim nedeniyle dirençli hale gelen hastalardaki direnci tanımlar.

- **FLT3 mutasyonları; daha kısa remisyon, relaps riskinde artış, OS’de azalma ile ilişkilidir.**



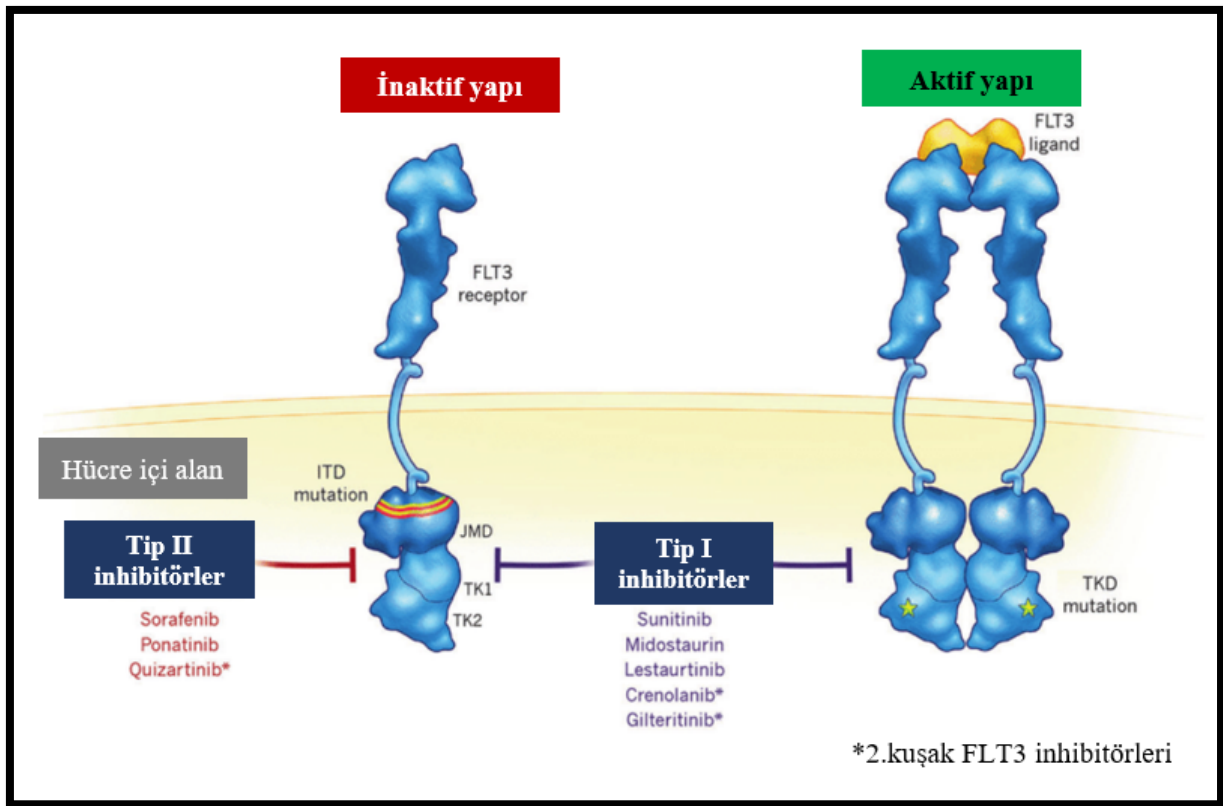
Şekil 40. FLT3 mutasyonu ve OS ilişkisi

Tip I FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri, aktif konformasyona bağlanır. Hem ITD hem de TKD mutasyonlarını inhibe eder. Tip II FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri, inaktif konformasyona bağlanır. Yalnızca ITD mutasyonlarını inhibe eder

- **Tip I FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri, aktif konformasyona bağlanır. Hem ITD hem de TKD mutasyonlarını inhibe eder.**
- **Tip II FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri, inaktif konformasyona bağlanır. Yalnızca ITD mutasyonlarını inhibe eder.**

Tablo 73. Tip I ve Tip II FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri

Tip I inhibitörler	Tip II inhibitörler
Aktif konformasyona bağlanır. Hem ITD hem de TKD mutasyonlarını inhibe eder.	İnaktif konformasyona bağlanır. Yalnızca ITD mutasyonlarını inhibe eder.
Sunitinib Midostaurin Lestaurtinib Crenolanib Gilteritinib	Sorafenib Quizartinib



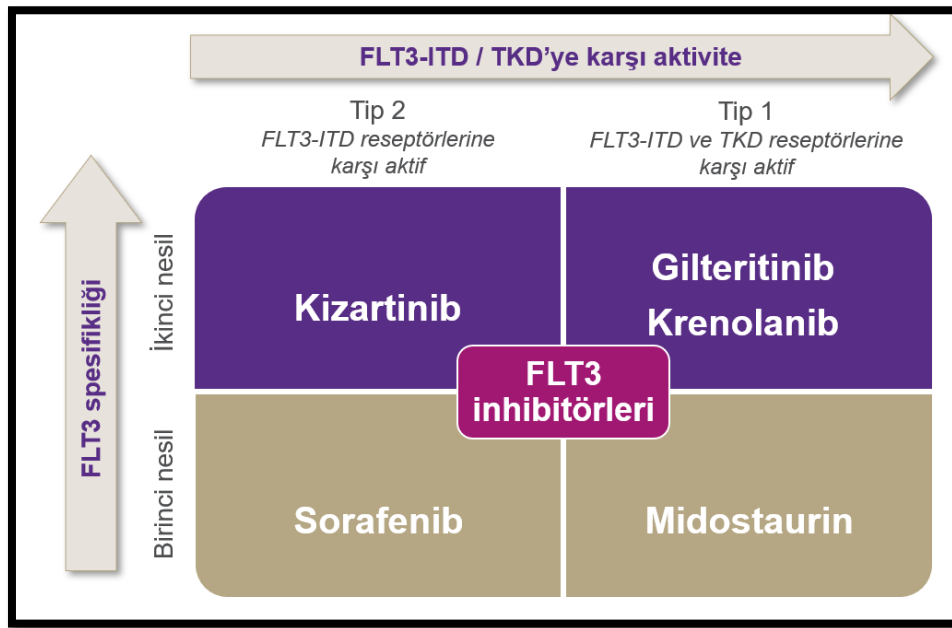
Şekil 41. Tip I ve Tip II FLT3 inhibitörleri

Birinci kuşak FLT3 inhibitörleri çok sayıda kinazı aynı anda inhibe ederler. Dolayısıyla hedef dışı etkileri fazladır, bu da toksisiteyi artırır. Birinci kuşak FLT3 inhibitörleri arasında lestaurtinib, sunitinib, midostaurin ve sorafenib yer alır.

İkinci kuşak FLT3 inhibitörlerinin en önemli özellikleri selektif olmaları ve bu nedenle hedef dışı etkilerinin daha az olması ve daha potent olmalarıdır. İkinci kuşak FLT3 inhibitörleri arasında gilteritinib, quizartinib ve crenolanib yer alır.

Tablo 74. Birinci kuşak ve ikinci kuşak FLT3 inhibitörleri

Birinci kuşak FLT3 inhibitörleri	İkinci kuşak FLT3 inhibitörleri
Çok sayıda kinazı aynı anda inhibe ederler. Hedef dışı etkileri fazladır, bu da toksisiteyi artırır.	Selektiftirler. Hedef dışı etkileri daha azdır. Daha potenttirler.
Lestaurtinib Sunitinib Midostaurin Sorafenib	Gilteritinib, Quizartinib Crenolanib



Şekil 42. FLT3 inhibitörlerinin sınıflandırması

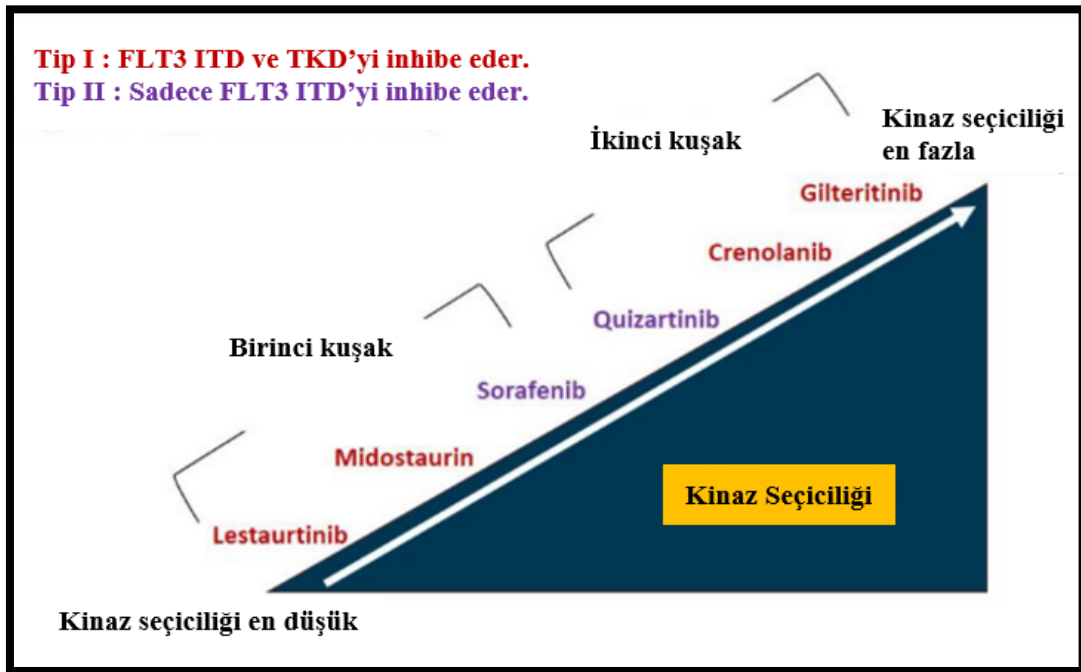
Gilteritinib

Gilteritinib (ASP2215), FLT3 ve AXL'in de dahil olduğu multipl reseptör tirozin kinaz inhibisyonu yapan bir küçük moleküldür. Gilteritinib hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD üzerinden tip I FLT3 inhibisyonu yapan, FLT3 üzerine kinaz selektivitesi yüksek ikinci kuşak FLT3 inhibitörü olarak da sınıflandırılmaktadır. FLT3-TKD, D835 nokta mutasyonunun FLT3-ITD mutasyonu ile birlikteliği birinci kuşak sadece FLT3-ITD mutasyonu hedefli tedavi ajanlarına direnç ile ilişkili olduğundan gilteritinibin TKD nokta mutasyonu olan lösemi hücreleri üzerine olan inhibitör aktivitesi önemlidir. Ayrıca, AXL AML için standart tedavi olan kemoterapiye ve de FLT3 inhibisyonu sağlayan ajanlara karşı dirence neden olmakta ve ayrıca FLT3'ü aktive etmektedir. Bu nedenle, gilteritinibin AXL üzerine olan inhibitör aktivitesi gilteritinib lehine potansiyel bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla,

farklı kaynaklarda gilteritinib reseptör spesifitesi yüksek, potent AXL/FLT3 inhibitörü olarak da adlandırılmaktadır.

- AXL, AML’de sıklıkla aşırı eksprese edilen, FLT3 aktivasyonunu kolaylaştıran ve FLT3 inhibitörü direncinde rol oynayan bir onkogenik tirozin kinazdır.
- Gilteritinib, FLT3 ITD – TKD mutasyonlarının yanında AXL’ı da inhibe eder.

Gilteritinib, Pratz ve ark’nın 2010’da yapmış oldukları prelinik çalışmada, çalışmaya alınan FLT3 inhibitörleri arasında en potent FLT3 inhibitörü olarak tespit edilmiştir. 2019 yılına geldiğimizde, mevcut veriler ışığında gilteritinib FLT3 kinaz selektivitesi en yüksek olan ajan olarak değerlendirilmeye devam etmektedir.



Şekil 43. FLT3 inhibitörlerinin kinaz seçiciliği

- Gilteritinib diğer FLT3 inhibitörlerine göre FLT3 inhibisyonunda daha yüksek selektiviteye sahiptir.

FLT3 hedefli çalışmalarda gilteritinibin eksojen FLT3 reseptör sinyalizasyonunu ve FLT3-ITD, tirozin kinaz domain mutasyonları (TKD) FLT3-D835Y ve FLT3-ITD-D835Y’nin

dahil olduğu eksojen FLT3 ekprese eden hücrelerde proliferasyonu inhibe ettiği ve FLT3-ITD ekprese eden lösemi hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.

Gilteritinib fare modellerinde 5 nM konstrasyonunda FLT3, LTK, ALK, AXL, TRKA, ROS, RET, MER kinazlarına, 1 nM konstrasyonunda FLT3, LTK, ALK, AXL kinazlarına karşı %50'nin üzerinde inhibisyon sağlamıştır.

Tablo 75: Gilteritinibin farklı kinazlara karşı inhibitör aktivitesi

Kinaz	Yüzde Olarak İnhibisyon	
	1 nM	5 nM
FLT3	%86.8	%96.4
LTK	%81.8	%97.5
ALK	%76.1	%97.6
AXL	%54.3	%85.5
TRKA	%38.3	%74.9
ROS	%35.0	%71.7
RET	%26.0	%65.5
MER	%21.5	%55.7

>%50 inhibisyon **koyu renk** ile gösterilmiştir.

Gilteritinibin c-KIT üzerine olan zayıf inhibitör aktivitesi gilteritinibin diğer TKİ'lere göre klinik olarak nispeten daha düşük miyelosupresyon riski taşıdığını önermektedir.

Gilteritinib, midostaurin, sunitinib, sorafenib veya sunitinibten yaklaşık 100 kat daha potent bir şekilde mutant FLT3 kinazı inhibe etmektedir. Lestaurtinib, crenolanib ve quizartinibe kıyasla hücresiz kinaz analizlerinde 10 kat daha yüksek potense sahiptir.

- **Gilteritinibin, c-KIT için düşük afiniteye ve inhibitör aktiviteye sahip olduğu için diğer FLT3 inhibitörlerine kıyasla daha düşük bir miyelosupresyon riskine sahiptir.**

Güncel çalışmalar, gilteritinibin FLT3-mutasyonu olan relaps ve refrakter AML'de differensiasyonu indüklediğini göstermektedir. Relaps/refrakter AML hastalarında 120mg/gün po dozunda gilteritinib monoterapisinin standart kemoterapi rejimleri (MEC; FLAG-IDA,

düşük doz sitarabin veya azasitidin) ile karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, açık etiket, faz 3 çalışmasının (ADMIRAL çalışması) final analiz sonuçlarına göre gilteritinib kolunda TR/TRh elde edilen hastalarda ilk yanıt kadar geçen medyan zaman 2 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmaya gilteritinib kolunda dahil edilen 247 hastanın %34'ünde, kurtarma kemoterapisi uygulanan hastaların %15,3'ünde HHT sırasında görülen remisyon oranları da dahil olmak üzere TR/TRh elde edilmiştir.

FLT3 mutasyonundan bağımsız olarak indüksiyon kemoterapisi ile AML hastalarının %10-40'ında TR elde edilememektedir. Dolayısıyla, hastaların %10-40'ı primer tedaviye refrakter veya dirençlidirler. AML hastalarının %20-30'unda FLT3 ITD; %7'sinde ise FLT3 D835 mutasyonu görülmekte ve FLT3 mutasyonu olan hastalarda TR elde edilemeyen hasta oranlarının nispeten daha yüksek olduğu bilinmektedir. Örneğin, FLT3 mutasyonu hedefli bir tedavi ajanı olan midostaurin ile indüksiyon kemoterapisi (daunorubisin+sitarabin) kombinasyonu ile indüksiyon kemoterapisi (daunorubisin+sitarabin)+plasebonun karşılaştırıldığı güncel bir faz 3 çalışmada (RATIFY çalışması) yeni tanı FLT3 mutasyonu olan AML hastalarında midostaurin kolu için 60. gün itibarıyla TR oranı midostaurin+plasebo kolu için %58,9 iken, kemoterapi+plasebo kolu için TR oranı %53,5 (p=0,073) olarak bulunmuştur. İndüksiyon sırasındaki tüm TR'ler göz önünde bulundurulduğunda ise, midostaurin+kemoterapi kolu için %65, kemoterapi+plasebo kolu için %58'lik (p=0,027) oranlar saptanmıştır. Dolayısıyla, bu güncel çalışmaya göre FLT3 mutasyonu olan AML hastaları için %30-47 oranlarında refrakter hastalık görülmektedir. Bu çalışmada, HHT uygulanan hastalar midostaurin+kemoterapi kolunda %59 iken, karşılaştırma kolunda %55 olarak bildirilmiştir. Buna ek olarak, indüksiyon sırasında TR elde eden hastalarda, 12. aydaki kümülatif relaps insidansı midostaurin+kemoterapi kolunda %26 karşısında kemoterapi+plasebo kolunda %41 olarak bulunmuştur.

- **FLT3 mutasyonu olan AML hastaları için %30-47 oranlarında refrakter hastalık görülmektedir. Bunlara ek olarak indüksiyon kemoterapisi ile TR elde edilen hastaların da 1. yıl sonunda >%40'ı nüks eder.**

Standart indüksiyon kemoterapisine hastaların >%40'ının refrakter olduğu, indüksiyon kemoterapisi ile TR elde edilmesine rağmen 1. yıl sonunda hastaların yine >%40'ının nüks ettiği FLT3 mutasyonu olan AML hastaları için sonraki basamaktaki tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır.

Gözden kaçırılmaması gereken diğer nokta, ilk tanı anında FLT3-ITD mutasyonu tespit edilmeyip, relapsta edinilmiş FLT3-ITD mutasyonu tespit edilen hastalardır. Nazha ve ark, çalışmalarında relaps olan hastaların %10'unda daha önce bilinmeyen FLT3-ITD mutasyonu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, ilk tanı anında FLT3-ITD mutasyonu tespit edilen relaps hastaların %12'sinde FLT3-ITD mutasyonu negatif olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla, relaps/refrakter hastalarda FLT3 mutasyonu ile ilgili testlerin tekrarlanması tedavinin bu basamakta planlanması için önemlidir.

- **Relaps AML hastalarının %10'unda daha önce bilinmeyen FLT3-ITD mutasyonu saptanır.**

Relaps/refrakter AML hastalarında 120mg/gün po dozunda gilteritinib monoterapisinin standart kemoterapi rejimleri (MEC; FLAG-IDA, düşük doz sitarabin veya azasitidin) ile karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, açık etiket, faz 3 çalışmasının (ADMIRAL çalışması) final analiz sonuçlarına göre, 17,8 aylık takip süresi boyunca gilteritinib ile medyan 9,3 aylık, kurtarma kemoterapisi ile medyan 5,6 aylık OS elde edilmiştir. Bu sonuçlar, gilteritinib lehine ölüm riskinde %36'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma anlamına gelmektedir($p=0.0004$) Final analizde, birinci yılın sonunda gilteritinib kolunda hastaların %37,1'i, kurtarma kemoterapisi kolunda ise hastaların %16,7'si hayatta idi.

- **Relaps/refrakter AML hastalarında gilteritinib ile medyan OS 9,3 ay iken standart kemoterapi rejimleri (MEC; FLAG-IDA, düşük doz sitarabin veya azasitidin) ile medyan 5,6 aylık OS elde edilmiştir. Bu sonuçlar, gilteritinib lehine ölüm riskinde %36'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma anlamına gelmektedir($p=0.0004$)**

ADMIRAL çalışması final analiz sonuçlarına göre, gilteritinib monoterapi kolunda TR elde edilmiş hastalarda (HHT öncesi yanıtlara göre) ilk remisyon tarihinden dokümente edilmiş relapsa veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmış yanıtın medyan devam süresi (DoR) 14,8 ay iken, kemoterapi kolunda DoR 1,8 ay olarak bulunmuştur. TR/TRh elde edilen hastalar için gilteritinib kolunda DoR 7,4 ay iken, kemoterapi kolunda DoR ulaşılamamıştır. DoR, gilteritinib monoterapi kolu lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur.

Tablo 76. Gilteritinib ve kurtarma kemoterapisine ait ADMIRAL çalışmasındaki remisyon oranları

	ORR (TRc+PR)	TRc (TR+TRp+TRi)	TR/TRh	TR	TRp	TRi	PR
Gilteritinib (120mg/gün) (n=247)	%67.6	%54.3	%34	%21.1	%7.7	%25.5	%13.4
Kurtarma Kemoterapisi (n=124)	%25.8	%21.8	%15.3	%10.5	%0	%11.3	%4

HHT sonrası yanıtlar da dahil edilmiştir.

Gilteritinibin AML hastalarındaki etkililiği tek başına FLT3-ITD, tek başına TKD veya iki mutasyonun birlikte olduğu hastalarda gösterilmiştir. FLT3 mutasyon durumuna göre relaps/refrakter AML hastalarındaki ADMIRAL çalışması final analizindeki bazı etkililik verileri tablo 77’de gösterilmiştir.

Tablo 77. ADMIRAL çalışmasında FLT3 mutasyon durumuna göre gilteritinib ve kurtarma kemoterapiye ait etkililik verileri

Mutasyon Durumu	Tedavi Kolu (n=Hasta sayısı)	Medyan OS (ay)	HR (%95 GA) p değeri	TR (%)	Risk farkı (%95 GA) p değeri
Tek başına FLT3-ITD	Gilteritinib (n=215)	9.3	0.62(0.47, 0.82) P=0.0007	%21	11 (2, 19) 0.0131
	Kemoterapi(n=113)	5.6		%10	
Tek başına FLT3-TKD	Gilteritinib (n=21)	8.0	0.69(0.29, 1.64) P=0.4029	%19	-1 (-38, 36) 1.0000
	Kemoterapi (n=10)	5.7		%20	
FLT3-ITD + FLT3-TKD	Gilteritinib (n=7)	10.2	Geçerli değil	%29	Geçerli değil
	Kemoterapi (n=0)	Geçerli değil		Geçerli değil	

ADMIRAL çalışmasında NPM1, DNMT3A, DNMT3A/NPM1 veya WT1 mutasyonlarının birlikte pozitif olmasından veya yüksek FLT3-ITD allel oranları varlığından bağımsız olarak gilteritinib ile FLT3^{mut+} relaps/refrakter AML hastalarından klinik faydanın devam ettiği güncel bir analizde gösterilmiştir. ADMIRAL çalışmasına ait bu analizin etkililik verileri Tablo 78’de sunulmuştur.

Tablo 78. ADMIRAL çalışması farklı mutasyonların birlikteliğinde etkililik verileri

Hastalar	TR/TRh (%)		Medyan OS (ay)			
	Gilteritinib	Standart KT	Gilteritinib	Standart KT	HR	<i>p</i> değeri
ITT popülasyonu (n=371)	%34.0	%15.3	9.3 ay	5.6 ay	0.637	0.0007
Co-mut+ kohort						
<i>NPM1</i> (n=173)	%32.2	%12.1	8.3 ay	5.1 ay	0.419	<0.0001
<i>DNMT3A</i> n=115)	%37.3	%12.5	9.1 ay	5.5 ay	0.504	0.0031
<i>DNMT3A/NPM1</i> (n=86)	%40.0	%9.7	10.8 ay	5.0 ay	0.252	<0.0001
<i>WT1</i> (n=65)	%35.6	%5.0	9.1 ay	3.4 ay	0.309	0.00

KT,Kemoterapi; ITT,Tedaviye niyetlenen popülasyon; HR,Tehlike oranı

ADMIRAL çalışmasında, gilteritinib ile hastaların %26'sına HHT uygulanabilmiştir. Standart kemoterapi kolunda ise, bu oran %15 idi. Dolayısıyla, kötü prognoza sahip relaps/refrakter FLT3 mutasyonu olan AML hastalarında gilteritinib yaşam süresini anlamlı derecede uzatmış ve 4 hastadan birinde bu tedavi basamağında HHT uygulanabilmiştir.

ADMIRAL çalışması final analiz sonuçlarına göre, çalışmanın başlangıcında gilteritinib kolundaki 246 hastanın 197'si transfüzyona bağımlı idi(Transfüzyon bağımlılığı gilteritinib tedavisine başlamadan önceki 56 gün içinde trombosit veya eritrosit süspansiyonu olarak tanımlanmıştır.) Gilteritinib tedavisi ile, 197 hastanın 68'i (hastaların %35'i) transfüzyon bağımlılığından kurtulmuştur. Çalışma başlangıcında transfüzyon bağımlılığı olmayan 49 hastanın 29'u başlangıçtan sonraki 56 gün boyunca transfüzyona gereksinimi yaşamamıştır.

- Gilteritinib ile relaps/refrakter AML hastalarının 3'te 1'i transfüzyon bağımlılığından kurtulmuştur.**

İlk basamakta FLAG-IDA kemoterapi rejimi içinde idarubisin gibi antrasiklin türevlerini içeren rejimleri kullanmış hastalarda kardiyak toksisite açısından kümülatif doza ulaşılmış olması veya kemoterapileri kısıtlayıcı diğer olası kontrendikasyonlar birinci basamak tedaviye refrakter veya relaps olmuş AML hastaları için tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. MEC protokolündeki mitoksantron da bir antrasiklin grubu ajan (antrasendion) olarak kardiyotoksik bir ajandır. Relaps/refrakter AML hastalarında yüksek yoğunluklu kemoterapi rejimlerin alternatif olarak, düşük yoğunluklu kemoterapi rejimlerinin uygulanması ile %10-15 gibi orta derecede kabul edilen yanıt oranları sağlamaktadır. Birinci basamakta kullanılan

kemoterapi rejimleri sonraki basamaklarda farklı nedenlerle kullanılamayabilir. Birinci basamak kemoterapi rejimlerine direnç geliştirmiş hastalarda relaps/refrakter aşamada farklı bir etki mekanizmasına sahip, yüksek yanıt oranları elde edilebilecek tedavi alternatiflerinin kullanılması akılcıdır. Relaps/refrakter AML hastaları için gilteritinib gibi mevcut kurtarma kemoterapi rejimlerine göre etkililik ve güvenlilik avantajları faz 3 çalışmasıyla desteklenmiş yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç bulunmaktadır.

AML hastalarında uygulanan kemoterapilerin kateter yoluyla verilmesi nedeniyle antimikrobiyal profilaksiye rağmen kateter ile ilişkili sistemik enfeksiyonlar veya kateter yeri enfeksiyonu gibi riskler taşımaktadır. Enfeksiyonlar, heparin profilaksisine rağmen santral venöz kateter ile kemoterapi verilen AML hastalarında tromboz gelişimine neden olabilir. Kimi sistemik enfeksiyonlarda santral venöz kateterlerin çekilmesi gerekebilmektedir. Sonuç olarak, standart kemoterapi rejimlerinden farklı olarak; monoterapi olarak, oral yoldan uygulanan gilteritinib ile kateter ile ilişkili enfeksiyon riskini azaltması nedeniyle tedaviye uyum anlamında bir avantaj sağlamaktadır. HHT'ye aday hastalar için kateter ile ilişkili enfeksiyonlardan korunmak önemlidir.

Tablo 79, ADMIRAL çalışmasında önceden seçilmiş yüksek yoğunluklu kemoterapi alt grubuna kıyasla; tablo 80 ise önceden seçilmiş düşük yoğunluklu kemoterapi alt grubuna kıyasla gilteritinib ile ilk 30 gün içinde bildirilmiş herhangi bir derecede $\geq$ %10 ve derece 3-5 olarak $\geq$ %5 görülen advers reaksiyonları göstermektedir. Maruziyet süresine göre ayarlandığında hasta başına tedavi ile ilişkili ciddi advers olaylar gilteritinib ile (%7,1) standart kemoterapiye kıyasla daha (%9,2) daha düşük oranda bildirilmiştir. Relaps/refrakter AML hastalarında faz 3 çalışmasında advers olay nedeniyle gilteritinib tedavisini kesmek zorunda kalan hastaların oranı %7 olarak bildirilmiştir.

Relaps/refrakter AML hastalarında faz 3 çalışmasında gilteritinib kolunda hastaların %9'unda EKG'de QT uzaması, %8'inde hipersensitivite, %5'inde pankreatit, %4'ünde kardiyak bozukluklar, %4'ünde kardiyak effüzyon, %3'ünde akut febril nötrofilik dermatoz, %3'ünde differensiasyon sendromu, %2'sinde miyokardit/perikardit, %1'inde kalın barsakta perforasyon, %1'inde posterior reversibl ensefalopati sendromu gibi klinik olarak anlamlı $\leq$ %10 advers reaksiyon görülmüştür. Derece 3-4 advers reaksiyon görüldüğü durumlarda gilteritinib tedavisi advers reaksiyon düzelene veya derece 1 seviyesine gerileyene kadar kesilerek, 80 mg/gün dozuyla tekrar başlanarak devam edilebilir. PRES görülen hastalarda tedavi kesilmelidir. Differensiasyon sendromu için steroid tedavisi uygulanmalıdır.

Tablo 79. ADMIRAL çalışmasında gilteritinibe kıyasla yüksek yoğunluklu kemoterapi ile ilk 30 gün içinde bildirilmiş herhangi bir derecede $\geq 10\%$ ve derece 3-5 olarak $\geq 5\%$ görülen advers reaksiyonlar

Advers reaksiyon	Herhangi bir derece, n(%)		Derece ≥ 3 , n(%)	
	Gilteritinib 120mg tablet (n=149)	İntensiv Kemoterapi (n=68)	Gilteritinib 120mg tablet (n=149)	İntensiv Kemoterapi (n=68)
Miyalji/artralji	56 (%38)	20 (%29)	1 (%1)	3 (%4)
Febril nötropeni	26 (%17)	30 (%44)	26 (%17)	30 (%44)
Transaminazlarda artış	46 (%31)	11 (%16)	15 (%10)	5 (%7)
Yorgunluk/bitkinlik	36 (%24)	9 (%13)	0	0
Ateş	25 (%17)	21 (%31)	2 (%1)	4 (%6)
Ödem	20 (%13)	13 (%19)	0	0
Konstipasyon	29 (%20)	10 (%15)	0	0
Dispne	20 (%13)	9 (%13)	1 (%1)	6 (%9)
Mukozit	18 (%12)	30 (%44)	0	5 (%7)
Bulantı	23 (%15)	26 (%38)	0	0
Abdominal ağrı	16 (%11)	16 (%24)	0	0
Kızarıklık	23 (%15)	21 (%31)	1 (%1)	2 (%3)
Öksürük	18 (%12)	5 (%7)	1 (%1)	0
Nöropati	19 (%13)	0	0	0
Baş dönmesi	17 (%11)	2 (%3)	0	0
Baş ağrısı	17 (%11)	12 (%18)	0	0

Tablo 80. ADMIRAL çalışmasında gilteritinibe kıyasla yüksek yoğunluklu kemoterapi ile ilk 30 gün içinde bildirilmiş herhangi bir derecede $\geq 10\%$ ve derece 3-5 olarak $\geq 5\%$ görülen advers reaksiyonlar

Advers reaksiyon	Herhangi bir derece, n(%)		Derece ≥ 3 , n(%)	
	Gilteritinib 120mg tablet (n=97)	Düşük doz Kemoterapi (n=41)	Gilteritinib 120mg tablet (n=97)	Düşük doz Kemoterapi (n=41)
Miyalji/artralji	21 (%22)	7 (%17)	2 (%2)	0
Febril nötropeni	26 (%27)	5 (%12)	25 (%26)	5 (%12)
Transaminazlarda artış	35 (%36)	6 (%15)	9 (%9)	1 (%2)
Yorgunluk/bitkinlik	20 (%21)	9 (%22)	4 (%4)	1 (%2)
Ateş	11 (%11)	7 (%17)	0	0
Ödem	19 (%20)	5 (%12)	1 (%1)	0
Konstipasyon	13 (%13)	5 (%12)	1 (%1)	0
Diyare	12 (%12)	2 (%5)	0	0
Dispne	11 (%11)	2 (%5)	3 (%3)	2 (%5)
Mukozit	19 (%20)	7 (%17)	1 (%1)	1 (%2)
Bulantı	10 (%10)	7 (%17)	0	0
Kızarıklık	10 (%10)	2 (%5)	2 (%2)	0

FLAG-IDA kemoterapi rejiminde, özellikle idarubisin gibi antrasiklinleri kullanma konusunda ajanın güvenlik profili nedeniyle zaman zaman kısıtlılıklar oluşmaktadır. Etkin maddeye/gruptaki ajanlara veya bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık durumlarına ilave olarak; ağır karaciğer, ağır böbrek veya ağır kalp yetmezliği, ciddi aritmi, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, daha önceki basamaklarda idarubisin ve/veya diğer antrasiklinlerle ve antrasedionlarla maksimum kümülatif doza ulaşılmış olması, süreklilik gösteren miyelosupresyon, emzirme, tedavi edilmemiş enfeksiyon gibi durumlar da idarubisin gibi ajanlar için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Gilteritinib için, FDA onaylı kısa ürün bilgilerinde etken maddeye veya bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık haricinde kontrendikasyon yer almamaktadır.

FLT3 mutasyonlu AML için prelinik modellerinde gilteritinib ile BCL-2 inhibisyonunun birlikteliğinin sinerjistik etki gösterdiğine yönelik yayınlar mevcuttur. Aynı şekilde, prelinik akut lösemi modellerinde kemik iliği stromasında CYP3A4 üzerinden bir direnç mekanizması tanımlanmış ve FLT3 hedefli tirozin kinaz inhibitörleri ile görülebilecek direncin güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile engellenebileceği öne sürülmüştür. Örneğin, kemik iliği stromasındaki direnci geri çevireceği öngörülen güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile gilteritinibin birlikte kullanımı gilteritinib dozunu arttıracığı için önerilmemektedir. Hem CYP3A4'ü güçlü bir biçimde, hem de P-gp birlikte indükleyen ajanlar ile (rifampin gibi) gilteritinibin birlikte kullanımı gilteritinib maruziyetini azaltacağından bu ajanlarla birlikte gilteritinibi kullanmaktan kaçınmak gerekir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol gibi), gilteritinib maruziyetini arttıracığından güçlü CYP3A4 inhibitörleri olmayan tedavi alternatifleri tercih edilmelidir. Ancak, CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı hastanın tedavisinde çok önemli ise, hastanın gilteritinibe bağlı advers reaksiyonlar açısından çok daha sık monitorize edilmesi gereklidir. Gilteritinibin 5HT2B veya Sigma'nın spesifik olmayan reseptörünü hedefleyen ilaçlar ile birlikte kullanımı (essitalopram, fluoksetin, sertralin gibi) bu ilaçların etkisini azaltabileceğinden, bu ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Gilteritinib P-gp taşıyıcısı için bir substrattır ve meme kanseri direnç proteini (İng breast cancer resistance protein) (BCRP) ile organik katyon taşıyıcısı 1 (OCT1) için potansiyel olarak inhibitör özellik göstermektedir.

LACEWING çalışmasında yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında gilteritinib ile azasitidin kombinasyonunun tek başına azasitidin tedavisi ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışma devam etmektedir (NCT02752035). Benzer şekilde, yeni tanı AML hastalarında gilteritinib standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi ile ardışık olarak verildiği erken faz çalışmaları da sürmektedir.(NCT04027309, NCT02236013).

- **Gilteritinib hem FLT3-ITD, hem de FLT3-TKD üzerinden tip I FLT3 inhibisyonu yapan, ikinci kuşak bir AXL/FLT3 inhibitörüdür.**
- **Gilteritinib, midostaurin, sunitinib, sorafenib veya sunitinibten yaklaşık 100 kat daha potent bir şekilde mutant FLT3 kinazı inhibe etmektedir.**
- **Lestaurtinib, crenolanib ve quizartinibe kıyasla 10 kat daha yüksek potense sahiptir.**

Sorafenib

SORMAIN çalışmasında FLT3-ITD pozitif hastalar, allo-HHT sonrası sorafenib veya plasebo idamesi için randomize edilmiştir. 24 aylık RFS olasılığı sorafenib kolunda %85 iken plasebo kolunda %53.3 bildirilmiştir (p= 0.002).

Sorafenib, birinci kuşak ve tip 2 FLT3 inhibitörüdür. FLT3 dışında çok sayıda kinazı (VEGF, PDGF gibi diğer kinazları) da inhibe eder. En önemli kullanım alanı HHT sonrasıdır. Faz 3 çalışmasında TR1’de allojenik HHT yapılan hastaların bir koluna HHT sonrası 30-60. gün arasında başlanmak üzere sorafenib idamesi verilmiştir. İdame verilmeyen kolla karşılaştırıldığında sorafenib anlamlı derecede daha iyi OS ve EFS ile ilişkili bulunmuştur. Sorafenib alan hastalarda %80’lik 2 yıllık OS elde edilmiştir (%81’e karşılık %68).

- **TR1’de allojenik HHT yapılan hastalara HHT sonrası 30-60. gün arasında başlanmak üzere sorafenib idamesi verildiğinde, verilmeyenlere kıyasla OS üstünlüğü elde edilir (%81’e karşılık %68).**

Sorafenibin FLT3-ITD mutasyonu olan lösemi hücrelerinde IL-15’i artırarak allojenik CD8+ T hücre yanıtını artırdığı ve dolayısıyla GVL etkisi yarattığı gösterilmiştir. Bu da GVHH oranlarının artmasına neden olmuştur. Derece 4-4 akut ve kronik GVHH oranı ~%20 olmuştur.

- **Sorafenibin FLT3-ITD mutasyonu olan lösemi hücrelerinde IL-15’i artırarak allojenik CD8+ T hücre yanıtını artırdığı ve dolayısıyla graft versus lösemi etkisi yarattığı gösterilmiştir.**

Sorafenibin, yoğun tedaviler ile birlikte kullanıldığı faz 3 çalışmada ve 2 faz 2 çalışmada OS avantajı görülmediği gibi ek olarak sorafenib kolunda artmış derece 3 enfeksiyonlar başta olmak üzere artmış toksisite saptanmıştır.

Sorafenibin azasitidin ile kombine edildiği faz 2 çalışmalar vardır ancak bunların hiçbirisi randomize ya da büyük çapta değildir. Dolayısıyla şuan için sorafenibin kullanımı sadece nakil sonrası idamededir.

- **Allojenik HHT sonrası FLT3-mutasyonu (+) olan olgularda sorafenib idamesi nüks riskini azaltmaktadır.**

Quizartinib

Nüks/dirençli FLT3-ITD pozitif AML hastalarında FLT3 inhibitörü quizartinibi değerlendiren randomize bir çalışmada geleneksel tedavi rejimlerine kıyasla OS'de iyileşme gösterilmiştir.

QuANTUM-R randomize faz 3 çalışmasında (nüks/dirençli FLT3-ITD+ 367 AML hastası) ADMiRAL çalışmasıyla karşılaştırıldığında, yalnızca TR $\leq$ 6 ay olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. 245 hasta quizartinib, 122 hasta kemoterapi (LDAC, MEC veya FLAG-IDA) koluna randomize edilmiştir. Median OS, quizartinib kolunda 6,2 ay iken kemoterapi kolunda 4,7 ay tespit edilmiştir (p=0,02).

- **Relaps/refrakter AML'de kemoterapiye kıyasla quizartinib uzamış OS ile ilişkilidir (6,2 aya karşılık 4,7 ay , p=0,02).**

Diğer hedefler

TP53 mutasyonu

Kanserlerde en çok mutasyona uğramış gendir ve AML hastalarında %10-20 oranında görülür. TP53 mutasyonu kötü prognoz göstergesidir ve relaps/refrakter AML hastalarında sıklığı daha fazladır. APR-246, TP53 mutasyonunu hedefler ve bir tümör baskılayıcı gen olarak işlevini geri kazandırır. İlk çalışmalarda, MDS ve AML'de azasitidin ile kombinasyon halinde incelenmiştir.

Faz I/II çalışmada APR246 + azasitidin kombinasyonu, TP53 mutasyonu olan 40 MDS ve 11 AML hastasında birinci basamak tedavi olarak test edilmiştir. AML'de ORR %64 ve TR

oranı %36 bildirilmiş olup MDS hastalarına göre biraz daha düşük gözlenmiştir (MDS’de ORR %73, TR %50). Medyan OS, tüm kohort için 10,8 ay olarak bildirilmiştir.

- **APR246 + azasitidin kombinasyonu, TP53 mutasyonu olan AML hastalarında birinci basamak tedavide ORR %64, TR oranı %36 olarak bildirilmiştir.**

Benzer bir çalışma, TP53 mutasyonu (+) olan yüksek riskli MDS ve AML hastalarında 6 siklusta TR oranı %56 tespit edilmiştir. Bu ön veriler, gelecekte TP53 mutasyonu olan nüks/dirençli AML hastaları için umut vaat etmektedir.

MLL geni (11q23)

AML'de (MLL-r) farklı kromozomal yeniden düzenlemelerle bozulabilir. Menin, MLL translokasyonları olan AML hastaları için heyecan verici bir hedeftir. SNDX-5613 ve KO-539, güçlü, oldukça seçici oral menin inhibitörleri, menin-MLL bağlanma etkileşimlerini inhibe eder. Şu anda MLL yeniden düzenlemelerinin yanı sıra NPM1 mutasyonları olan nüks/dirençli AML hastalarında araştırılmaktadır. MLL-r veya mutant NPM1 ve ek bir FLT3 mutasyonu olan hastalar için, bir menin inhibitörünün bir FLT3 inhibitörü ile kombinasyonu umut verici görünmektedir.

- **SNDX-5613 ve KO-539, menin-MLL bağlanma etkileşimlerini inhibe eden oral menin inhibitörleridir. MLL translokasyonları olan AML hastalarındaki çalışmaları devam etmektedir.**

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

AML, allojenik HHT'nin en sık endikasyonudur. İlk remisyon sırasında allojenik HHT gerçekleştirme kararı, risk-fayda oranına göre karar verilmelidir. Hasta, donör ve transplant faktörlerinin yanı sıra başlangıç tedavisine yanıt ve tanı sırasındaki hastalığın sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerine göre değerlendirilmelidir.

- **Allojenik HHT'nin en sık endikasyonu AML'dir.**

Kısmi uyumlu akraba dışı donörler, kordon kanı ve haploidentik aile üyelerinin kullanımına izin veren tıbbi gelişmeler, ihtiyacı olan çoğu hasta için allojenik bir donörün bulunabileceği anlamına gelir.

NMA ve RIC, deneyimli merkezlerde 80 yaşına kadar olan hastalarda allojenik HHT'yi mümkün kılar. Enfeksiyon ve GVHH gibi komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek için onaylanan yeni yöntemler, nakil sonuçlarını iyileştirmektedir. Tedavi başarısızlığının ana nedeni hastalık nüksü olmaktadır.

Allojenik HHT endikasyonları

Nüks olasılığının >%35 ila %40 olduğu tahmin edilen hastalarda allojenik HHT düşünülmelidir. İyi risk grubunda olan hastalar için, TR1'de allojenik HHT, MRD klirensi yetersiz olan hastalar dışında genellikle önerilmez. Allojenik HHT, yüksek risk grubunda olan hastalar ve orta riskli hastalığı olanların çoğunluğunda önerilmektedir. Oldukça az sayıda merkez, tahmin edilen nüks riskine dayalı olarak kararlarını yönlendirmek için MRD varlığını temel alır. Allojenik HHT, primer refrakter hastalığı olan hastalar için tek küratif tedavidir. İlk kemoterapiden sonra nüks eden hastalarda en iyi kür şansını allojenik HHT sunar.

- **Nüks olasılığının >%35 ila %40 olduğu tahmin edilen hastalarda allojenik HHT düşünülmelidir.**

Kayıt analizleri, HLA uyumlu akraba dışı (MUD) bir donör kullanılarak transplant yapılan hastalarda, HLA uyumlu kardeş (MSD) donör kullananlara kıyasla sonuçların benzer olduğunu göstermektedir. Mevcut veriler, AML'li erişkinlerde tercih edilen donör seçeneği olarak MSD veya MUD kullanımını desteklemektedir. Ancak, birçok hasta HLA tam uyumlu kardeş veya akraba dışı gönüllü bir donörden yoksundur.

Nakil sonrası siklofosfamid GVHH profilaksisinin tolere edilebilir olduğu ve HLA uyumsuz akraba dışı ve haplo donörler kullanıldığında cesaret verici sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum donör havuzunu önemli ölçüde genişletmektedir. Chang YJ ve arkadaşlarının çalışmasında akım sitometri yöntemi ile MRD (+) hastalarda haploidentik HHT ile nüks oranı kardeş veya akraba dışı nakillere daha düşük bildirilmiştir MUD ile haploidentik donör kullanılarak yapılan transplantasyon sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar devam etmektedir.

Yüksek çekirdekli hücre dozuna sahip tek veya çift kordon kanı ünitelerinin kullanımı da özellikle nakil öncesi MRD kanıtı olan hastalarda mükemmel sonuçlara yol açmaktadır.

AML hasta ve aile üyelerinde germline yatkınlığın tanınması donör seçimini etkiler ve kötü germline varyantlarına sahip akrabaların verici olarak kullanımından kaçınılmalıdır.

Hazırlık rejim yoğunluğu

Nakil olmadan kan sayımlarında yalnızca hafif, geçici bir düşüşle sonuçlanacak olan NMA, RIC ve MAC kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Prospektif randomize çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir. Daha yüksek doz rejimleri ile genel olarak NRM artar ancak nüks oranları azalır.

Randomize Faz 3 BMT CTN 0901 çalışmasında 18 ila 65 yaş arası hastalarda allojenik HHT’de RIC ile MAC hazırlama rejimleri karşılaştırmıştır. MAC rejimlerinin kullanımını destekleyen en iyi kanıtlan alındığı çalışmadır. MAC ile hastalık nüks azalmakta ve sağkalım uzamaktadır. Geriye dönük bir analizde NGS ile belirlenen, nakilden önce rezidü hastalığın genomik kanıtı olan hastalarda MAC yararı en fazla olduğu bildirilmiştir.

Kök hücre kaynağı

Erişkin allojenik HHT’lerinde en sık kök hücre kaynağı periferik kök hücredir. Periferik kök hücre kullanımı ile kronik GVHH sıklığı artar. İleri evre lösemilerde TRM azalır. Akut lösemilerde lösemisiz ve genel sağkalım üzerine etkisizdir. Relaps oranları açısından kemik iliği ve periferik kök hücre grupları arasında fark yoktur. Ancak periferik kök hücre kullanımı ile TRM ve genel mortalite artar. Akraba dışı nakillerde periferik kök hücre ile akut ve kronik GVHH sıklığı artmaktadır ancak sağkalım oranları kemik iliği kullanılan olgularla benzerdir.

Kök hücre nakli için gerekli minimum kök hücre sayısı nedir?

- **Allojeneik nakil > 3 x10⁶ CD34+ hücre/kg**

Allojenik kök hücre nakli için gerekli maksimum kök hücre sayısı nedir?

- **> 8.3 x10⁶ CD34+ hücre/kg kronik GvHH’ye bağlı mortalitede artışa sebep olmaktadır.**

Komorbiditeler ve risk skorları

Allojenik HHT küratif bir tedavi yönetimidir ancak morbidite ve relaps dışı mortalite (NRM) ile de ilişkilidir. Nakil ile ilgili birkaç model, komorbidite ve hastalık riskinin etkisini ele alır.

HCT komorbidite indeksi (yaşı içerecek şekilde modifiye edilmiştir)

Bir hastanın komorbiditelerini, tedavi edilen hastalıktan bağımsız olarak transplantasyonu takiben NRM olasılığını tahmin eden tek bir skorda toplar.

Akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, gastrointestinal, psikiyatrik, endokrin, romatolojik, vasküler, obezite, enfeksiyon ve solid tümör sorunlarına ilave olarak yaş ve hastalığın evresi de dahil olmak üzere transplantasyon öncesi faktörlerin allojenik HHT riski belirlerken göz önüne alınması gerekmektedir. Komorbidite skoru arttıkça NRM riski artmaktadır. Bu nedenle karar verirken komorbiditeler göz önüne alınmalıdır.

Hastalığın evresine ve sitogenetiğe dayalı bir hastalık-risk indeksi

Hasta komorbiditelerinden bağımsız olarak transplantasyonu takiben hastalığın nüks etme olasılığını tahmin eder.

Modifiye EBMT risk skoru

Hem hasta hem de hastalık risk faktörlerini birleştirir, böylece NRM veya nüks riskinden ziyade OS'yi tahmin eder.

Hematopoietik hücre nakli komorbidite indeksi (HCT-CI/CCI) allojenik HHT sonrası NRM ve sağkalım riskini öngörmektedir.

Tablo 81. Kök hücre nakli spesifik komorbidite skorları (HCT-CI ve CCI)

Komorbidite	TANIMI	HCT-CI	ORJİNAL CCI
Aritmi	Atriyal fibrilasyon veya flutter, hasta sinüs sendromu ya da ventriküler aritmiler	1	0
Kardiyak	Koroner arter hastalığı, KKY, miyokard enfarktüsü ya da EF ≤ 50%	1	1
İnflamatuvar barsak hastalığı	Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit	1	0
Diyabet	İnsülin ya da oral hipoglisemik ilaçlara gereksinim olması	1	1
SVO	Geçici iskemik atak ya da serebrovasküler hadise	1	1
Psikiyatrik hastalık	Depresyon ya da anksiyete için psikiyatri konsültasyonu veya tedavi gereksinimi	1	

Karaciğer, hafif	Kronik hepatit, bilirubin>sınırın 1,5 katı ya da AST/ALT> üst sınırın 2.5 katı	1	1
Obezite	BMI>35 kg/m ²	1	
Enfeksiyon	Sıfırıncı günden sonra antimikrobiyal tedavinin devamının gerekli olması	1	
Romatoloji	SLE, RA, polimiyozit, miks bağ dokusu hastalığı ya da polimiyaljit romatika	2	1
Peptik ülser	Tedavi gerektiren	2	1
Orta/ağır renal	Serum kreatinin >2 mg/dL, diyaliz ya da daha önce renal transplant yapılmış	2	2
Orta akciğer	DLCO ve/veya FEV1 %66-80 ya da hafif aktivitede dispne olması	2	1
Önceden solid tümör tanısı	Geçmişte herhangi bir zamanda tedavi almış olması, melanom dışı cilt kanseri haricinde	3	2
Kalp kapak hastalığı	Mitral kapak prolapsusu	3	0
Ciddi akciğer	DLCO ve/veya FEV1 ≤ %65 ya da istirahatatte dispne veya oksijen gereksinimi	3	1
Orta/ağır karaciğer	Karaciğer sirozu, bilirubin > üst sınırın 1.5 katı ya da AST/ALT > üst sınırın 2.5 katı	3	3

HCT-CI göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır: düşük risk (skor= 0), orta risk (skor= 1-2) ve yüksek risk grubu (skor ≥3) (Tablo 82 ve 83).

Tablo 82. HCT-CI göre risk grupları

CCI Skoru	Risk grubu	Populasyon	2-yıllık NRM	2-yıllık OS
0	Düşük	%38	%14	%71
1-2	Orta	%34	%21	%60
≥3	Yüksek	%28	%41	%34

Tablo 83. CCI göre risk grupları

	Derece IV toksisite		100-günlük NRM		1-yıllık NRM	
CCI skoru	Olasılık (OR)	p	Risk oranı (HR)	p	Risk oranı (HR)	p
0	Referans		Referans		Referans	
1-2	2.9 (0.9-9.2)		2.4 (0.8-7.5)		1.6 (0.7-3.8)	
≥3	5.5 (1.1-29)	.06	10.5 (1.8-61)	.04	6.4 (1.6-25)	.05

Tablo 84. EBMT risk skrlama sistemi

Risk faktörleri	Puan
Donör uyumu	
• HLA-tam uyumlu	0
• HLA uyumlu akraba dışı/HLA-uyumsuz akraba	1
Hastalık evresi	
• Erken	0
• Orta	1
• Geç	2
Hasta yaşı	
• <20	0
• 20-40	1
• >40	2
Donör/hasta cinsiyet uyumu	
• Kadın donör/erkek hasta	1
• Diğer	0
Tanı-transplant arası süre	
• <12 ay	0
• ≥ 2 ay	1

Tablo 85. EBMT risk skoru ve sağkalım

Skor	Mortalite %	Sağkalım %
0	<25	>70
1	>25	>60
2	40	50
3-4	>50	< 40

5-7	70-75	<25
-----	-------	-----

Allojenik HHT sonrası nüks

Allojenik HHT sonrası nüks sık görülen bir problem olup AML hastalarının %25-55'inde görülür. Allojenik HHT'den sonra AML nüks edenlerin %90'ı 2 yılda gerçekleşir.

Allojenik HHT sonrası nüks olan hastaların prognozu son derece kötüdür. Allojenik HHT sonrası nüks olan hastalarda 2 yıllık OS %14-25 arasında bildirilmektedir. Uzun süreli kür olan hastaların oranı ise çok daha düşüktür.

Allojenik HHT sonrası nüks durumunda prognostik faktörler

- Performans durumu
- Allojenik HHT sonrası remisyon süresi
- GvHH varlığı
- Kurtarma tedavilerine yanıt (KT, immünmodulasyon)
- İkinci allojenik HHT olasılığı

- Allojenik HHT sonrası nüks olgularında 2 yıllık OS %14-25 arasında bildirilmektedir.

Allojenik HHT sonrası nüks hastalık için yerleşmiş standart bir tedavi bulunmamaktadır ve bu kötü sonucu düzeltecek tedavilere acil ihtiyaç bulunmaktadır.

- Hızla immüsupresyonun kesilmesi veya DLI erken moleküler veya sitogenetik nüksü olan hastaların bir kısmında faydalı olabilir.
- FLT3 mutasyonu (+) AML hastası allojenik HHT 'den sonra nüks ederse, hızla FLT3 mutant klonunun gösterilmesi sonrası giltertinib tercih edilen tedavi seçeneğidir. Giltertinib, erken nüks olan hastalarda sağkalımı iyileştirmiştir ve 6 aydan uzun nükslerde yoğun kemoterapi ile karşılaştırıldığında en azından eşdeğer bulunmuştur.
- Azasitidin +/- DLI ve venetoklaks bazlı kurtarma rejimleri, yoğun kemoterapiden daha az toksisite ile hastaların küçük bir kısmında remisyon sağlayabilir.
- İkinci bir TR elde edilenler DLI veya ikinci bir allojenik HHT ile tedavi edilebilir.

Nüks AML’de DLI (n=281) ile ikinci allojenik HHT’nin (n=137) karşılaştırıldığı retrospektif kayıt çalışmasında eğer her iki tedavi seçeneği de TR elde edildikten sonra yapılmış ise daha iyi sonuçlar ilişkili bulunmuştur. Nüks eğer ilk nakilden sonraki 6 ay içinde gelişmiş ise sonuçların daha kötü olduğu bildirilmiştir. 2-yıllık OS, DLI ile %25 iken ikinci allojenik HHT ile %26; 5 yıllık OS, DLI ile %15 iken ikinci allojenik HHT ile %19 tespit edilmiştir.

YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Yeni tedavilerin ve yeni ilaç kombinasyonlarının klinik araştırması, AML hastalarının sonuçlarını iyileştirmede kritik öneme sahiptir.

İlaç geliştirme stratejileri FLT3, IDH1 ve IDH2 inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin başarılı bir şekilde onaylanmasına yol açan, hedefe yönelik ajan çalışmalarına odaklanmıştır. KMT2A yeniden düzenlemeleri veya NPM1 mutasyonları olan hastalar içinmenin inhibitörleri değerlendirilmektedir.

Epigenetik olarak hedeflenmiş tedaviler ve bi-spesifik T-hücresi birleştirici antikorlar, kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri veya doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere immünoterapi yaklaşımlarının MRD ile birlikte etkili tedavi seçenekleri olacağı düşünülmektedir.

Magrolimab

CD47’yi (anti-CD47 antikor) hedefleyen yeni bir immünoterapidir. CD47, magrolimab tarafından bloke edilerek tümör fagositozunu indükleyebilir ve lösemi kök hücrelerinin makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasını sağlar.

- **Magrolimab anti-CD47 antikorudur. CD47, magrolimab tarafından bloke edilerek tümör fagositozunu indükleyebilir ve lösemi kök hücrelerinin makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasını sağlar.**

CD47 inhibitörü magrolimab tek ajan sınırlı aktivitesine rağmen, yeni tanı MDS ve AML hastalarında, hatta TP53 mutasyonu olanlarda bile azasitidin ile kombinasyon halinde başlangıç aktivitesi göstermiştir. Azasitidin + magrolimab ile %65 objektif yanıt, %44 TR ve yanıt süresi yaklaşık 2 ay bildirilmiştir. Tek başına azasitidine göre daha hızlı yanıt gözlenmiştir.

CD47-SIRP- α makrofaj kontrol noktasının çeşitli inhibitörlerinin çalışmaları erken klinik değerlendirmenin çeşitli aşamalarında.

Bispesifik CD33/CD3 ve CD123/CD3

AML tedavisi için CD33 ve CD123'e yönelik bispesifik antikorlar geliştirilmiştir.

AMG 330, anti-CD33 bispesifik T hücresi engager antikordur. Faz 1, relaps/refrakter AML'li 40 hastanın 35'i medyan bir kür sonrası tedaviyi bırakmıştır. %77 progresif hastalık gelişmiştir. Sonuçları itibarı ile hayal kırıklığı oluşturmuştur.

Flotetuzumab; CD3 ve CD123'ü tanıyan humanize, çift afiniteli antikordur. Primer indüksiyon yetmezliği olan veya erken nüks eden 38 AML hastasının %42'inde TR elde edilmiş ve yarısından fazlasına allojenik HHT uygulanmıştır.

Kontrol noktası (Check Point) inhibörleri

Relaps/refrakter AML hastalarında, azasitidin tedavisine, nivolumabın yanısıra diğer kontrol noktası inhibitörleri eklenmiştir. Bazı hastalarda sonuçlar iyi olmakla birlikte, AML'deki genel başarısı solid tümörlere kıyasla çok daha az gözlenmiştir.

"Kemoterapiye uygun olmayan" hastalar için, hipometile edici ajanlar ve venetoklaks tedavisine üçüncü bir ajanın eklenmesi, giderek yaygınlaşan bir klinik araştırma modelidir.

Yoğun kemoterapiye uygun hastalarda ise yeni standart "7+3" ve "7+3" + midostaurin ya da FLT3 inhibitörü gilteritinibin ayrıca NPM1-mutant AML için tek başına "7+3"e karşı "7+3" ile dalak tirozin kinaz inhibitörü klinik çalışmaları devam etmektedir.

Hipometile edici ajanların oral formülasyonları AML idamesi (oral azasitidin) ve yüksek riskli MDS (oral desitabin/sedazuridin) için onaylanmıştır. Oral formülasyonların hasta rahatlığı göz önüne alındığında, bu ajanların gelecekteki hipometile edici ajanlar tabanlı kombinasyon çalışmalarında giderek daha fazla kullanılması muhtemeldir.

Wilms tümör 1 peptit aşısı ve birçok aşı çalışmasının çalışma popülasyonu, nüks/dirençli AML hastalarından ziyade TR'deki (nüks önleme için) AML hastalarıdır.

Tablo 86. AML’de yeni tedavi seçenekleri

Hedef	Ajan	Rejim	Faz	Etkinlik
Kontrol noktası inhibitörleri				
CTLA-4	İplimumab	Monoterapi	I/Ib	14 hastanın 5’inde TR
PD-1	Nivolumab	Azasitidin + nivolumab	II	ORR %33, TR %22
PD-1	Pembrolizumab	Azasitidin + pembrolizumab	II	ORR %31, TR %14
TIM-3	MBG453	Desitabin + MBG453	Ib	TR %24
CD47	Magrolimab	Azasitidin+Ven+magrolimab	I/II	ORR %75
Antikor ilaç konjugatları				
CD33	Gemtuzumab ozogamisin	Monoterapi	II	ORR %33, mOS 8,4 ay
CD33	Vadastuksimab	Monoterapi	I	TR %28
CD123	IMGN632	Monoterapi	I	ORR %20
CD123	IMGN632	Azasitidin+Ven+ IMGN632	Ib/II	ORR %55, TR %31
Bispesifik T Hücre Bağlayıcılar				
CD123	Vibecotamab	Monoterapi	I	ORR %14
CD123	Flotetuzumab	Monoterapi	I/II	ORR %24

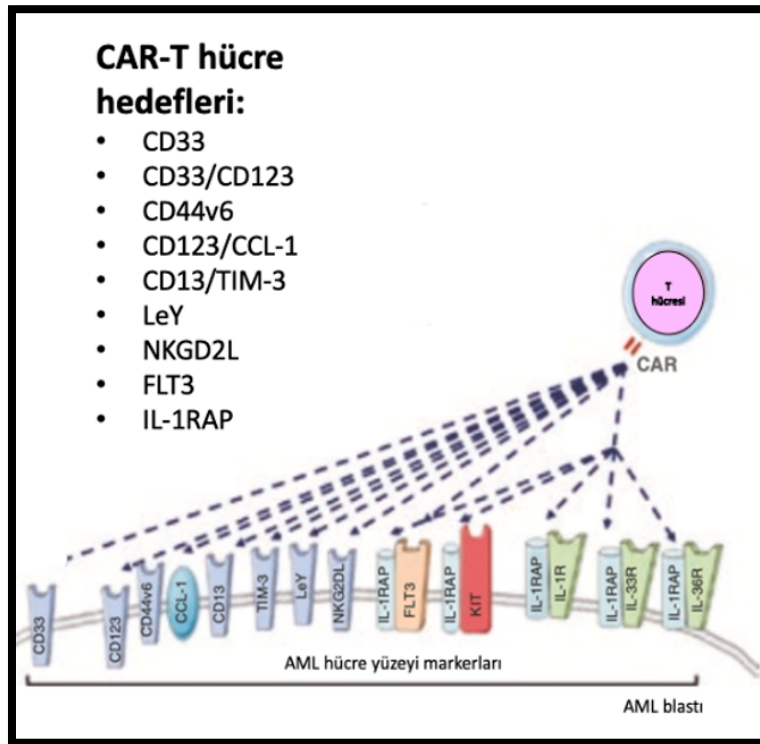
AML HASTALARINDA CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ

AML tedavisinde kemoterapiye ilave olarak son yıllarda yeni tedaviler araştırılmaktadır. Klinisyenler günümüzde geniş bir tedavi seçeneğine sahiptir. Bunlar hedefe yönelik tedaviler (IDH1/2 inhibitörleri, FLT3 inhibitörleri ve BCL-2 inhibitörleri), epigenetik mekanizmaları hedefleyen ilaçlar, kinaz inhibitörleri (FLT3 inhibitörleri, MAPK inhibitörleri ve JAK2 inhibitörleri, vb.), immünoterapiler ve hücresel tedavilerdir. Ancak, allojenik HHT nihai küratif tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır ve etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak nüks/dirençli AML hastalarında hala karşılanmamış ihtiyaçlar bulunmaktadır. Bu durumlarda CAR-T hücre tedavisi bir seçenek olabilir.

ALL'deki başarılı sonuçların aksine AML'de CAR T hücre tedavisi sonrası başarılı sonuçlar henüz gösterilememiştir. AML hastalığında AML’ye özgü antijenin yokluğu hedeflenecek optimal tedavilerle ilgili belirsizlik oluşturur. Bu antijenlerin hematopoietik kök hücre ve progenitör hücrelerde de bulunması miyelotoksisite ve endotel hasarı gibi hedef dışı etkilere de yol açmaktadır. Ağır çoklu sıra tedavi görmüş hastalarda CAR-T hücre üretilmesinin

zorluğu, AML’de hücresel tedavi için alternatif hücre kaynaklarının araştırılmasına sebep olmuştur.

CD33 ve CD123’ü hedefleyen CAR-T hücreleri, erken faz klinik araştırmalarda çalışılmıştır. Bu antijenler miyelotoksisite ve endotelial toksisite gibi “hedef dışı tümör” etkilerinden kaçamazlar. Bu nedenle, kemokin ligand (CCL)-1, CD44v6, FLT-3, c-KIT (CD117), CD38, B7-H3 (CD276), NKG2D ve IL-1RAP gibi diğer AML yüzey proteinlerine yönelik CAR-T hücre araştırmaları devam etmektedir. Aynı anda CD33 ve CD123’ü hedefleyen CAR-T hücreleri de geliştirme aşamasındadır ve belirgin anti-lösemik aktivite göstermişlerdir. Benzer şekilde, CD123 ve CCL-1 bileşiği CAR-T hücreleri, lösemi kök hücrelerinin aktif olarak hedeflenmesi için faydalı olabilir. Bispesifik CD13-TIM-3 CAR-T hücreleri ve B7-H3 CAR-T hücreleri, daha az lösemi kök hücre toksisitesi gösterdi. Ön raporlar, PD-1 inhibitörlerinin, az sayıda veri olmasına rağmen, CAR-T hücre yanıtını da düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca, klinik öncesi araştırmalarda PD-1 bloke eden scFv CAR-T hücrelerinin verilmesi, önemli anti-tümör etkinlik artışı göstermiştir.



Şekil 44. AML tedavi stratejisinde CAR-T hücreleri için hedefler

2015 yılında, araştırmacılar ilk olarak nüks/dirençli AML tedavisinde CD33 CAR T hücre tedavisinin kullanıldığını bildirmiştir. Bu çalışmada, iki haftalık CAR T hücre

infüzyonundan sonra kemik iliğinde tümör yükü önemli ölçüde azalmıştır ancak hastalık dokuz haftalık infüzyondan sonra ilerleme göstermiştir.

Hematolojik malignitelerde allojenik CAR-T hücre kullanımı sonrası GVHH gelişimini sınırlamak için CAR-NK hücre veya TCR ile düzenlenmiş hücreler gibi farklı efektör hücre tiplerini içeren klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Bu bağlamda, allojenik HHT sonrası nüks B-ALL hastalarının tedavisi için sitokin kaynaklı öldürücü (CIK) hücrelerin kullanılmıştır. Önceki bir nakil donöründen üretilmiş CD19'a özgü CAR-CIK hücreleri (CARCIK-CD19) ile GVHH gelişimin sınırlandığı bir Faz I/IIa çalışmasında gösterilmiştir.

AML'de CAR-T hücrelerinin ve bispesifik antikor yapılarının başarısı için zorluklar, CD19 gibi her yerde eksprese edilen bir antijene eşdeğer bir miyeloid antijen eksikliğidir. İdeal miyeloid hedefini belirlemek için şu anda daha fazla araştırma devam etmektedir. Ancak AML'de, hastalar için birden fazla hedefin var olduğu düşünülebilir.

- **İdeal bir antijenin olmaması miyeloid malignitelerde CAR-T hücre kullanımını sınırlamaktadır.**
- **Miyeloid antijenler genellikle normal hematopoietik kök/progenitör hücrelerde birlikte eksprese edilir.**
- **Miyelotoksisite ve endotel toksisitesinin üstesinden dual (ikili)-CAR hedeflemesi ile gelinebilir.**

DESTEK TEDAVİSİ

Tümör lizis sendromu ve hiperlökositozda kullanılacak destek tedavileri daha önceki bölümde anlatılmıştı. Burada yaygın damar içi pıhtılaşma sendromuna (DIC) ve anti-enfeksiyöz profilaksisine yaklaşım anlatılacaktır. Diferansiyasyon sendromuna yaklaşım ise APL kısmında detaylandırılacaktır.

Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC)

APL ve AML/M4/M5 alt tiplerinde koagülopati sık eşlik edebilir. Prokoagulan maddeler salınır. APL granüllerinden veya monositoid hücrelerden doku faktörü salınır. Kanamaya eğilim görülür.

Akut lösemilerde, lösemik hücrelerde ve dolaşımdaki hücre dışı veziküllerde (EV'ler) doku faktörü ve diğer prokoagulan moleküllerin ekspresyonu dahil olmak üzere birçok prokoagulan mekanizma tanımlanmıştır. Sitokinlerin ve diğer araçların salınması, trombositleri pıhtılaşmayı hızlandıran "süper aktif duruma" doğru tetikleyebilir.

DIC sürecinde, nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) ve yüksek hareketli grup kutusu 1'in (HMGB1) bir parçası olarak hücre içi histonları serbest bırakılır; bu sürecin pıhtılaşmayı tetiklediği bilinmektedir. NET sekresyonu, trombosit tarafından salgılanan polifosfatlara paralel olarak, pıhtılaşma aktivasyonunu yönlendirmek için polianyonik, kalsiyum açısından zengin, fosfolipid yüzeyler sağlayarak pıhtılaşma sistemini tetiklerler. Aslında, akut lösemili hastalarda, DIC olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, DIC olan hastalarda HMGB1 ve histon 3 seviyeleri yükselmiştir. APL'de benzer tromboinflamatuvar mekanizmalara ek olarak lösemik hücreler sadece doku faktörünü değil, aynı zamanda plazminojeni bağlayan ve aktive eden annexin 2'yi de eksprese ettiğinden, APL'de yüksek kanama riskine katkıda bulunur.

DIC, bir skorlama sistemi kullanılarak taranabilir ve APL'si olmayan hastaların %8,5 ila %25'inde bulunur, yaklaşık %15'inde de kemoterapinin başlamasından hemen sonra gelişebilmektedir.

Akut DIC laboratuvar bulguları

- Uzun PT
- Uzun aPTT
- Trombositopeni
- Düşük fibrinojen düzeyi
- Artmış D-Dimer düzeyi
- Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler

Tablo 87. DIC için ISTH risk değerlendirmesi

• PLT sayısı – >100.000/μL = 0 puan – <100.000/μL = 1 puan – <50.000/μL = 2 puan	• Skor > 5 – Aşık DIC
• PT – <3 sn=0 puan – >3 sn fakat <6 sn=1 puan – >6 sn= 2 puan	
• Fibrinojen – >1 g/L= 0 puan, – <1 g/L= 1 puan	
• Fibrin yıkım ürünleri/D-Dimer – Artmamış= 0 puan – Orta artmış= 2 puan – Çok artmış= 3 puan	

Primer sebebin tedavisine ek olarak taze donmuş plazma (10–20 mL/kg) ve/veya kriyopresipitat (1 torba/10 kg) ve platelet transfüzyonu yapılabilir. Lökoferez prokoagülan maddelerin kaynağını azaltır. Lökosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$ olsa bile lökoferez gerekebilir. Ancak, APL’de ilk tercih olarak önerilmez. Refrakter vakalarda yapılabilir. Terapötik plazma değişimi yapılabilir. Çünkü, prokoagülan maddeler plazmada fazladır.

Genel olarak, akut lösemi ile ilişkili DIC'nin yönetiminde önemli bir konu, yaşamı tehdit eden kanama riskini sınırlamaktır. Bu nedenle, günlük olarak DIC için uyanık olmak, özellikle aşık kanama yokluğunda 10 ila $20 \times 10^9/\text{L}$ 'den düşük trombosit sayısı olan hastalara trombosit transfüzyonu vermek kritik derecede önemlidir. Aktif kanama durumunda, son ISTH kılavuz raporunda $50 \times 10^9/\text{L}$ 'den düşük trombosit sayısı olan hastalara trombosit transfüzyonu önerilmektedir. Akut lösemide aşık kanama olmaksızın DIC tedavisi, APL ve diğer akut lösemiler arasında, özellikle transfüzyon eşikleri açısından farklılık gösterir, bu sayede APL'de daha agresif bir transfüzyon stratejisi kullanılır (APL bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır).

Diferansiyasyon sendromu

Özellikle IDH inhibitörleri alan hastalarda, açıklanamayan ateş, akciğer ödemi, kilo alımı, pulmoner infiltratlar, hipoksi ve nefes darlığı gibi diferansiyasyon sendromu belirtileri için yakın takip önerilir.

FDA onayına yol açan pivot çalışmalarda ivosidenib ve enasidenib ile tedavi edilen relaps/refrakter AML hastalarında diferansiyasyon sendromu insidansı %11-14 arasında değişmiştir. Tek değişkenli analizlerde, $\geq \%48$ olan kemik iliği blast yüzdesi ve ivosidenib ve enasidenib için sırasıyla $\geq \%25$ ve $\geq \%15$ olan periferik kan blast yüzdesi daha yüksek bir diferansiyasyon sendromu riski taşır. ATRA ve ATO ilişkili diferansiyasyon sendromuna APL bölümünde yer verilmiştir.

- **IDH inhibitörleri alan hastalarda diferansiyasyon sendromu gelişir.**
- **$\geq \%48$ olan kemik iliği blast yüzdesi ve ivosidenib ve enasidenib için sırasıyla $\geq \%25$ ve $\geq \%15$ olan periferik kan blast yüzdesi daha yüksek bir diferansiyasyon sendromu riski taşır.**

Anti-enfeksiyöz profilaksi

Enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için öncelikle, hastane ile ilişkili enfeksiyöz ajanlar ve bunların ilaç direnci dikkate alınmalıdır. Enfeksiyonlar açısından en önemli öngörücü, nüks/dirençli ortamında tedaviye yanıtsızlıktır.

Yoğun indüksiyon kemoterapisi ortamında enfeksiyöz komplikasyonlar ve mortalite açısından posakonazol kullanımının küf olmayan aktif ajanlara (flukonazol veya itrakonazol) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle remisyon indüksiyon tedavisi sırasında posakonazol ile antifungal profilaksi önerilmektedir.

- **AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi sırasında posakonazol ile antifungal profilaksi önerilmektedir.**

Optimal doz modifikasyonlarına ve tedavi geciktirmelerine rağmen venetoklaks ile nötropenin medyan süresi 7 gün ile 25 gün arasında değişebilir. Azol dışı antifungal profilaksi (örn. ekinokandin) kullanan veya profilaksi uygulanmayan çalışmalarda venetoklaks bazlı tedavilerle invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı %8 ile 24 arasında değişmektedir.

Akut lösemili hastalarda herpes simpleks virüsü için antiviral profilaksi üzerine randomize çalışmalardan elde edilen yeterli kanıt yoktur ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi profilaksisinin yararlı etkisine dair kanıt yoktur.

Tüm hastalara influenza ve COVID-19 viral enfeksiyonları için aşılama önerilir.

Derin ($<0,5 \times 10^9/L$) ve uzun süreli (>7 gün) nötropeni durumunda bir antiviral, florokinolon antibakteriyel ve küfe karşı aktif antifungal profilaksi kullanımı önemlidir. Azoller için kontrendikasyonlar varsa (örn. karaciğer bozukluğu) ekinokandin kullanılır.

Şiddetli enfeksiyon veya nötropenik ateş öyküsü olan, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi devam eden komorbiditeleri olan hastalar da yüksek riskli kabul edilir ve antimikrobiyal profilaksi önerilir.

Büyüme faktörleri, bireysel hastalarda bazında değerlendirilmeli, (örneğin şiddetli enfeksiyon durumunda veya konsolidasyon sikluslarında hematolojik iyileşme sürelerini azaltmak için) ve rutin olarak önerilmemektedir.

Transfüzyon

Kanama riskinin değerlendirilmesinde trombosit sayısının yanı sıra mukozal kanama, enfeksiyon, şiddetli mukozit ve ateş de göz önünde bulundurulmalı ve trombosit düzeyi transfüzyon eşiğini yükseltmelidir.

Hemoglobin düzeyinin 8 g/dL'nin üzerinde tutulması genel kabul görmektedir ve trombosit sayısının $<10 \times 10^9$ /L olması profilaktik trombosit transfüzyonları için eşik değer olmaya devam etmektedir.

Santral sinir sistemi profilaksisi

AML hastalarında, özellikle çağdaş tedavi rejimlerinde, SSS'nin nüksetme riski düşüktür. Sitarabin ve bir antrasiklin içeren rejimlerle indüksiyon ve konsolidasyon, ardından mümkün olduğunda allojenik HHT kullanılarak, hastaların %0,3'ünde SSS nüksü, %51'inde ilik nüksü meydana gelir. Daha eski bir çalışmada, genç yaş, artmış beyaz kan hücresi sayısı, belirgin bir monositik bileşen, CBF AML, kromozom 11q23 anormallikleri, trizomi 8 ve FLT3-ITD mutasyonlarının artan SSS tutulumu riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak CBF AML hastalarında yüksek doz sitarabin bazlı rejimlerin kullanılması bu popülasyondaki riski azaltabilir. CBF olmayan AML hastalarının sonraki bir retrospektif analizinde, yaş <64 , başvuru sırasında yüksek LDH ve bir FLT3-ITD mutasyonunun varlığı, bağımsız olarak artan SSS nüksü riski ile ilişkilendirilmiştir.

- **Genç yaş, artmış beyaz kan hücresi sayısı, belirgin bir monositik bileşen, CBF AML, kromozom 11q23 anormallikleri, trizomi 8 ve FLT3-ITD mutasyonları artan SSS tutulumu riski ile ilişkilidir.**

Profilaktik tedavi endike değildir fakat;

- Monositik tipler (M4-M5)
- Ekstra medüller hastalık
- İnv(16) ve t(8,21) genotipler
- CD7 ve CD56 pozitif (nöral hücre adezyon molekülü) immünofenotipler
- Tanıda yüksek blast sayısı olan hastalar ($>100.000/\mu\text{L}$)
- Yüksek riskli APL'de

Remisyon sonrası BOS incelemesi düşünülmelidir.

Bunlar meningeal lösemi veya beyin myeloblastoma riskinin arttığı durumlardır.

Periferik kanda blast klirensi sağlandıktan sonra profilaktik intratekal tedavi önerilen durumlar:

- **Monositik tipler (M4-M5)**
- **Ekstra medüller hastalık**
- **İnv(16) ve t(8,21) genotipler**
- **CD7 ve CD56 pozitif (nöral hücre adezyon molekülü) immünofenotipler**
- **Tanıda yüksek blast sayısı olan hastalar (>40.000/μL)**
- **Yüksek riskli APL’de**

Meningeal lösemi tedavisi

- 1) Yüksek doz ARA-C (kan-beyin bariyerini geçer)
- 2) İntratekal tedavi: Metotreksat (12-15 mg), ARA-C (30-50 mg) ve
- 3) Kranial RT kombinasyonundan oluşur.

Meningeal lösemi tedavisi

- Fokal nörolojik semptom yoksa;
 - İndüksiyon tedavisi + intratekal tedavi
 - İntratekal tedavi;
 - 3-4 günde bir (haftada 2 defa), en az 3 örnekte BOS’da lösemik hücre görülme-yene kadar devam edilmelidir ondan sonra haftada bir 4-6 hafta devam edilir.
- Eğer relaps olarak izole meningeal tutulum gelişti ise;
 - Meningeal relapsı sistemik relaps takip edeceği için sistemik tedavi gereklidir.
 - Semptomatik ise RT verilir.
 - İntratekal tedavi;
 - 3-4 günde bir (haftada 2 defa), en az 3 örnekte BOS’da lösemik hücre görülme-yene kadar devam edilmelidir ondan sonra haftada bir 4-6 hafta devam edilir.
 - Allojenik HHT yapılmadıkça uzun süreli başarı nadirdir.

Yetişkinlerde BOS'un toplam hacmi 125-150 ml'dir, oluşum ve geri emilim oranı yaklaşık 20 mL/saattir; bu nedenle günde 3 kez tamamen yenilenir. Sağlıklı yetişkinlerin çoğunda kafa içi basıncı 150 mmH₂O'nin altında tutmak için BOS salgılanması ve geri emilimi dengelenir; kafa içi basıncındaki bir artış ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

İntratekal tedavi uygulama hacmi, dağılımı etkileyebilir ve önerilen aralık 5 ila 12 mL arasındadır. Genel olarak, uygulamadan önce benzer hacimde beyin omurilik sıvısının çıkarılması önerilir. Uygulama sırasında ve sonrasında hastanın pozisyonu, dağılım ve toksisite üzerinde etkili olabilir. Uygulama sırasında lateral dekübit veya oturma pozisyonu, sonrasında yüzüstü ve/veya sırtüstü pozisyon önerilir. Lomber ponksiyon bir tanı prosedürü olarak yapıldığında, belirli bir miktarda BOS alınacaktır; bunun genellikle yetişkinlerde 6-8 mL, yenidoğan ve bebeklerde 2-3 mL ve çocuk ve ergenlerde 5-8 mL olmak üzere gereken en düşük hacimle sınırlandırılması önerilir. Lomber ponksiyon tedavi olarak yapılacaksa, verilecek ilaç miktarı kadar BOS hacmini çıkardıktan sonra yavaşça verilecektir. Uygulamanın yaklaşık olarak 3 ila 5 dakika arasında yapılması önerilir; ayrıca, küçük beyin ventrikülleri veya yüksek kafa içi basıncı olan hastalarda baş ağrısından kaçınmak için daha yavaş bir uygulama önerilir. British Columbia Kanser Ajansı (BCCA) yetişkinler için intratekal ilaç uygulama hacmi olarak 6 mL önermektedir.

- **British Columbia Kanser Ajansı (BCCA) yetişkinler için intratekal ilaç uygulama hacmi olarak 6 mL önermektedir. Uygulamadan önce benzer hacimde beyin omurilik sıvısının çıkarılması önerilir.**

AHFS İlaç Bilgisi, enjekte edilecek olana benzer bir BOS hacmi çıkarmanın olağan olduğunu belirtir: 5 ila 15 mL arası. Genel olarak erişkinlerde 7-10 mL BOS hacmi çıkarılması ve buna yakın hacimde intratekal kemoterapi verilmesi gerektiği düşünülmektedir. İlaç uygulamasından sonra kemoterapi ajanının beyin ventriküllerine penetrasyonunu kolaylaştırmak için hastaların en az 1 saat yüzüstü pozisyonunda kalması önerilir. Diğer yazarlar, baş ağrısı riskinden kaçınmak için 1 ila 12 saat sırtüstü pozisyonunda kalmayı önermektedir. Tanı için yapılırsa bile lomber ponksiyondan sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan bazıları şunlardır: baş ağrısı, bel ağrısı, sinir kökü irritasyonu, enfeksiyonlar veya kanamalar.

Metotreksatın farmakokinetiği, intratekal uygulaması ve sistemik uygulama için farklıdır. Metotreksatın BOS'tan eliminasyonu temel olarak BOS akışına bağlıdır (çünkü BOS'tan kana aktif bir taşıma yoktur ve metotreksat BOS'ta metabolize edilmez); 4,5 saatlik bir ilk eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ve 14 saatlik bir son $t_{1/2}$ 'si vardır ve intratekal uygulamasından 4 gün sonra terapötik altı konsantrasyonlara düşer. İntratekal metotreksat yaygın olarak kullanılmasına rağmen optimal dozu net olarak belirlenmemiştir; ancak ağırlık veya vücut yüzeyine dayalı doz hesaplamasının yetersiz olduğu gösterilmiştir. BOS'ta çok yüksek

metotreksat konsantrasyonlarına ulaşıldığı için intratekal metotreksat dozlarının vücut yüzeyine göre uygulanmasının adölesan ve erişkin hastalarda nörotoksisiteyi artırdığı kanıtlanmıştır.

- **BOS'ta çok yüksek metotreksat konsantrasyonlarına ulaşıldığı için intratekal metotreksat dozlarının vücut yüzeyine göre uygulanmasının adölesan ve erişkin hastalarda nörotoksisiteyi artırdığı kanıtlanmıştır.**
- **Metotreksat intratekal uygulanmasından 4 gün sonra terapötik altı konsantrasyonlara düşer.**

Bunun nedeni yaşamın ilk yıllarında BOS hacminde hızlı bir artış olması ve ≥ 3 yaş çocuklardaki hacmin yetişkinlerdeki hacme eşdeğer olmasıdır. Bu nedenle, metotreksat dozlarının hesaplanmasının yaşa göre yapılması gerektiği açıkça belirtilmektedir, ancak farklı çalışmalarda intratekal metotreksat dozu genellikle 10 ila 15 mg arasında değişmektedir ve <2 yaşındaki hastalarda daha düşüktür.

- **İntratekal metotreksat dozu genellikle 10 ila 15 mg arasında değişmektedir ve <2 yaşındaki hastalarda daha düşüktür.**
- **İntratekal metotreksat dozu vücut yüzey alanına göre değil yaşa göre yapılır.**

Metotreksatın intratekal uygulaması akut, subakut veya uzun vadeli nörotoksisiteye neden olabilir. En sık görülen yan etki, hastaların yaklaşık %10'unda görülen aseptik menenjit veya kimyasal araknoidittir, ancak %50'ye varan insidanslar tanımlanmıştır. Karakteristik semptomları baş ağrısı, mide bulantısı ve ense sertliğidir. İntratekal veya oral kortikosteroidlerin birlikte uygulanması, gelişme riskini azaltabilir. Ayrıca baş dönmesi, konvülsiyonlar, subakut ensefalopati veya lökoensefalopati raporları da olmuştur. Lökoensefalopati, metotreksat uygulamasından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir ve eş zamanlı SSS radyasyonu ve yüksek doz intravenöz metotreksat alan hastalarda risk daha yüksektir.

- **İntratekal metotreksat ile en sık görülen yan etki, hastaların yaklaşık %10'unda görülen aseptik menenjit veya kimyasal araknoidittir.**

- **İntratekal metotreksat uygulamasından aylar veya yıllar sonra lökoensefalopati gelişebilir.**

Sitarabin intravenöz uygulama yoluyla, ARA-C'yi urasil arabinoside metabolize eden sitidin deaminaz enzimi yoluyla plazmadan hızla elimine edilir; ancak enzimin BOS'taki konsantrasyonu önemsizdir ve bu metabolik yol pratik olarak gerçekleşmeyecektir. Ayrıca, BOS'tan ARA-C klirensinin değeri (0,42 mL/dakika), BOS oluşum ve geri emilim hızına (0,35 mL/dakika) benzer, bu da BOS'tan ARA-C eliminasyonunun temel olarak BOS akışından kaynaklandığını düşündürür. ARA-C'nin BOS'tan eliminasyonu plazmadan daha yavaştır ve klirens BOS'ta sekiz kat daha düşüktür. Net olarak belirlenmiş bir ARA-C dozu yoktur ve dozu vücut yüzeyinden çok yaşa göre de hesaplanmalıdır. ARAC'ın intratekal uygulamasıyla tanımlanan yan etkiler şunlardır: transvers miyelopati, aseptik meninjit, ensefalopati ve konvülsiyonlar.

- **Net olarak belirlenmiş bir ARA-C dozu yoktur ve dozu vücut yüzeyinden çok yaşa göre de hesaplanmalıdır.**

- **ARAC'ın intratekal uygulamasıyla tanımlanan yan etkiler şunlardır: transvers miyelopati, aseptik meninjit, ensefalopati ve konvülsiyonlar.**

Daha düşük bir intratekal ARA-C uygulama sıklığı sağlamak için bir lipozomal formülasyon geliştirilmiştir; bu, daha uzun bir BOS eliminasyonu yarılanma ömrü sunan küresel ve multivesiküler parçacıklar içinde kapsüllenmiş sitarabin için kontrollü bir salım formülasyonudur. Bu formülasyonla, 12,5 mg ile 75 mg arasındaki bir doz aralığı için 100 ve 263 saat içinde bir terminal aşaması $t_{1/2}$ ile iki fazlı bir eliminasyon profili tarif edilmiştir. Öte yandan, standart salımlı sitarabin, 30 mg'lık dozlar için yaklaşık 3,4 saatlik bir terminal aşaması $t_{1/2}$ sunar.

- **Lipozomal ARA-C daha uzun bir BOS eliminasyonu yarılanma ömrü sunan küresel ve multivesiküler parçacıklar içinde kapsüllenmiş sitarabin için kontrollü bir salım formülasyonudur.**

İntratekal enjeksiyonundan sonra ARA-C içeren lipozomal partiküller parçalanır ve lipitler vücudun normal metabolik yollarına girer. İntratekal lipozomal sitarabinin etkinliği, sırasıyla geleneksel intratekal sitarabin ve intratekal metotreksata karşı lenfoma ve solid tümörlerle ilişkili neoplastik menenjitli olan hastalarda iki kontrollü ve randomize klinik çalışmada gösterilmiştir. Konvansiyonel ARA-C'ye karşı yürütülen klinik çalışmada, lipozomal sitarabin grubunda daha yüksek bir yanıt oranı gözlemlendi ancak yanıt süresi, PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Metotreksat ve standart salımlı sitarabinin aksine, yetişkinlerde dozu, intratekal uygulamasıyla 5 mL'lik bir hacimde 50 mg olarak tanımlanmıştır; dozlama aralığı tedavi aşamasına göre değişir. İspanya İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından lipozomal sitarabin için onaylanan endikasyon, lenfomatöz menenjit tedavisidir. Lipozomal sitarabinin toksisitesi, özellikle kan beyin bariyerini geçen diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında nispeten yüksektir.

M.D. Anderson Kanser Tedavi Merkezinde, ALL tanısı konan ve yüksek doz intravenöz metotreksat ve sitarabin içeren HyperCVAD rejimi ile tedavi edilen yetişkinler üzerinde bir çalışma yürütüldü. İntratekal lipozomal sitarabin uygulaması, ensefalopati, kauda ekina sendromu, konvülsiyonlar ve psödotümör serebri dahil olmak üzere daha yüksek bir toksisite oranı (%16) ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç, lipozomal sitarabin ile kan beyin bariyerini geçebilen ilaçların veya radyoterapinin birlikte uygulanmasının ciddi nörotoksositeye neden olabileceğiydi.

- **İntratekal lipozomal sitarabin uygulaması, ensefalopati, kauda ekina sendromu, konvülsiyonlar ve psödotümör serebri dahil olmak üzere daha yüksek bir toksisite oranı (%16) ile ilişkilendirilmiştir.**

Glantz tarafından yürütülen sitarabin lipozomal ve standart formülasyonlarını karşılaştıran randomize klinik çalışmada, yan etkilerin çoğu geçiciydi. Tedavi döngülerinin %10'undan fazlasında ortaya çıkan tek etki, lipozomal sitarabin grubunda geleneksel sitarabin grubuna göre daha sık görülen baş ağrısıydı (%27'ye karşı %2). Lipozomal sitarabin ile tedavi edilen hastaların %22'sinde ve standart formülasyonla tedavi edilen hastaların %13'ünde kimyasal araknoidit görüldü. Araknoidit insidansını azaltmak için 5 gün boyunca sistemik deksametazon verilmesi ve intratekal enjeksiyonunun yapıldığı gün tedaviye başlanması önerilir.

- **Lipozomal sitarabin ile intratekal tedavi verilen hastaların %22'sinde ve standart formülasyonla tedavi edilen hastaların %13'ünde kimyasal araknoidit görülür.**
- **Araknoidit insidansını azaltmak için 5 gün boyunca sistemik deksametazon verilmesi ve intratekal enjeksiyonunun yapıldığı gün tedaviye başlanması önerilir.**

Glukokortikoidlerin intratekal uygulaması yaygın olmasına rağmen, SSS'deki farmakokinetiği açıkça belgelenmemiştir. Deksametazon ve prednizolon intraventriküler uygulamadan sonra hızla BOS'tan temizlenir; bununla birlikte intravenöz uygulamadan sonra, her ikisinde de plazma proteinlerine yüksek bağlanma nedeniyle BOS'ta düşük penetrasyon vardır ancak deksametazon plazma proteinlerine daha düşük bağlanması nedeniyle daha yüksek penetrasyon sunar.

İntratekal glukokortikoidler çoğunlukla sitarabin ve metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılır. Bu eş zamanlı kullanımın iki amacı vardır: İntratekal tedavisinin etkinliğini artırmak ve meningeal iritasyon insidansını azaltmak. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin intratekal kemoterapi ile kullanımı evrensel değildir: kullanımı ve dozu, farklı çalışma gruplarının protokollerine göre değişecektir. Genel olarak, pediatrik hastaların tedavisi için kullanımı yetişkinlerden daha yaygındır.

Glukokortikoidlerin intratekal uygulamasının toksisitesi henüz kontrollü çalışmalarla incelenmemiştir; Aslında, intratekal kemoterapisi ile kombinasyon halinde kullanımı, başta kimyasal araknoidit gelişimi olmak üzere yan etkilerin azalmasıyla ilişkilidir. Ancak intratekal kortikosteroid kullanımının neden olduğu psikiyatrik yan etkilerin gelişimi çeşitli çalışmalarda tarif edilmiştir; depresif sendromlardan psikoza kadar değişebilir.

- **İntratekal kemoterapi ile ilişkili omurilik lezyonları, nöbetler ve ensefalopati dahil olmak üzere nörotoksiteler bildirilmiştir.**
- **Tetrapleji, parapleji ve kauda ekina sendromu olarak kendini gösteren omurilik lezyonları en yaygın nörotoksitedir.**
- **Çoğunlukla kombine intratekal metotreksat ve sitarabin ile veya yüksek dozlarda veya yavaş salımlı bir preparat olarak verildiğinde tek intratekal ajanı olarak sitarabin ile ilişkilidir.**

- **Kordon lezyonları nadiren iyileşir ve hastalarda motor defisit, barsak ve üriner defisitler kalır.**
- **Nöbetler ve ensefalopati, değişken belirtiler ve prognoz ile nispeten daha az hastada rapor edilmiştir.**

ÖLÇÜLEBİLİR REZİDÜEL HASTALIK (MRD)

MRD'nin prognoz ve tedavideki rolü gelişmektedir. AML'de MRD, geleneksel morfolojik yöntemlerle saptanan eşğin altında lösemik hücrelerin varlığı anlamına gelir. MRD, sıralı tedavi boyunca hastalık değerlendirmesinin bir bileşenidir. Yalnızca morfolojik değerlendirme ile bir TR elde eden hastalar, kemik iliğinde hala çok sayıda lösemik hücre barındırabilir.

- **MRD: Ölçülebilir kalıntı hastalık (eski adı minimal kalıntı hastalık)**
- **AML'de MRD, geleneksel morfolojik yöntemlerle saptanan eşğin altında lösemik hücrelerin varlığı anlamına gelir.**

MRD için tartışılan noktalar, yoğun tedavilerle (indüksiyon kemoterapisi) ilgilidir, diğer tedavi yöntemleri için doğrulanmamıştır.

AML'de MRD değerlendirmesi şu amaçlarla yapılır:

- Derin bir remisyon durumu oluşturmak için kantitatif bir metodoloji sağlamak
- Remisyon sonrası nüks riski değerlendirmesini geliştirmek
- Erken tedaviyi mümkün kılmak için gelişmekte olan nüksü belirlemek
- İlaç testi ve onayını hızlandırmak için bir son nokta olarak

AML'de MRD saptama yöntemleri

A. Önerilen yöntemler

En kapsamlı şekilde değerlendiren 2 metodoloji var:

1. Çok parametrelili akım sitometri (MFC) tabanlı MRD (MFC-MRD)
2. Kantitatif PCR (qPCR) ile değerlendirilen moleküler MRD (Mol-MRD)

B. Gelişmekte olan keşif teknolojileri

1. Yeni nesil dizileme (NGS)

2. Dijital PCR (dPCR)

- Yöntem olarak akım sitometri (MFC) ve/veya moleküler (qPCR) önerilir; NGS ve dPCR gelişme aşamasındadır.

Tablo 88. AML'de MRD saptama yöntemleri

	Metot	Hedef	Duyarlılık	AML %'sine uygulanabilir	Dönüş süresi (gün)	Sınırlamalar
Yerleşmiş	Multi-parametre flow sitometri (MFC)	Lösemi ile ilişkili immünofenotip (LAIP) veya normalden farklı (DfN)	10^{-3} - 10^{-4}	85-90	2	Daha az hassas, Daha subjektif analiz
Yerleşmiş	Gerçek zamanlı kantitatif PCR (RT-qPCR)	Güçlü veri: <i>NPM1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Daha az doğrulanmış: <i>KMT2A::MLLT3</i> , <i>DEK::NUP21</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>WT1</i>	10^{-4} - 10^{-5}	40-50*	3-5	Sınırlı uygulanabilirlik
Araştırma	Yeni nesil dizileme (NGS) ^{†,‡}	Potansiyel olarak herhangi bir somatik mutasyon	10^{-2} - 10^{-4}	~100	5-10	Daha az hassas, Maliyetli, Teknik olarak zor
Araştırma	Dijital PCR (dPCR)	Spesifik hedeflenen mutasyonlar	10^{-3} - 10^{-4}	~70	3-5	Her mutasyon için gerekli spesifik test, Sınırlı hassasiyet

NGS-MRD pozitifliği: $\geq 0,1$ varyant alel frekansı olarak tanımlanmıştır (Klonal hematopoez ile ilgili mutasyonlar ve germline mutasyonları hariç).

[†]DNMT3A, TET2 ve AXSL1 gibi pre-malign klonal hematopoez ile uyumlu yaygın gen mutasyonları hariç tutulmuştur; mutasyonların klonal hematopoezi değil de gerçekten rezidüel AML'nin göstergesi olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalar gereklidir.

MRD değerlendirmesi için en sık kullanılan yöntemler, anormal MRD'yi tespit etmek için özel olarak tasarlanmış kantitatif PCR (örnek: NPM1, 2 CBFB, MYH11, RUNX1-RUNX1T13) ve akım sitometri tetkiklerini içermektedir. MRD+ ve MRD- numunelerini tanımlama eşiği, tekniğine ve AML alt grubuna bağlıdır.

Mutasyona uğramış genleri saptamak için NGS tabanlı tetkikler (hedefli dizileme, panel başına 20-50 gen), PCR tabanlı tetkiklerin ve akım sitometrisinin hassasiyeti konvansiyonel NGS ile elde edilenden üstün olduğundan rutin olarak kullanılmaz. Belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez (CHIP) ve yaşılanma (DNMT3A, TET2, potansiyel olarak ASXL1 gibi) ile ilişkili mutasyonlar da MRD için güvenilir belirteçler olarak kabul edilmez.

Tekniklere bağlı olarak, MRD değerlendirmesi için en uygun numune ya periferik kan (NPM1 PCR tabanlı teknikler) ya da kemik iliği aspiratının erken, özel olarak alınmasıdır (PCR, akım sitometri, NGS). Numunenin kalitesi, güvenilir bir değerlendirme için büyük önem taşımaktadır.

AML'li hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yapılan alışmalar, MRD ile nüks riskleri arasındaki korelasyonun yanı sıra ilk indüksiyon tedavisinden sonra MRD ölçümlerinin prognostik önemini göstermiştir.

MRD pozitifliği nüks kanıtı değildir. Bununla birlikte, kullanılan tekniğe ve çalışmaya bağlı olarak, indüksiyondan sonra tekrarlayan pozitif bir MRD sonucu, artmış nüks riski ile ilişkili bulunmuştur.

İyi riskli hastalar için, indüksiyon ve/veya konsolidasyondan sonra MRD sürekli olarak pozitif ise, bir klinik çalışma veya allojenik HHT dahil alternatif tedaviler düşünölmelidir.

Bazı kanıtlar, MRD testinin CBF-AML'deki KIT mutasyon durumundan daha prognostik olabileceğini düşöndörmektedir ancak bu durum, MRD'yi değerlendirmek için kullanılan yöntemle bağlıdır.

Tedavinin tamamlanmasından sonra "Moleküler nüksler", 3 ila 6 aylık bir zaman dilimi içinde hematolojik nüksleri tahmin edebilir.

MRD değerlendirmesinin zamanlaması:

- İlk indüksiyonun tamamlanmasından sonra
- Allojenik HHT'den önce
- Ek zamanlama, kullanılan rejime göre belirlenmelidir.

MRD yanıt tanımları

- **MFC-MRD pozitif**

- Hedef immünofenotip ile CD45 eksprese eden hücrelerin $\geq 0,1\%$ olarak tanımlanır.

- **qPCR ile MRD pozitif**

- Döngü eşiği (Ct) < 40 olarak tanımlanır. 3 tekrardan 2 ve fazlasında döngü eşiği ≥ 40 ise MRD negatiftir.

- **TR_{MRD-LL}**

- NPM1-mutasyonlu ve CBF-AML'de, düşük seviyede ($< 0,2\%$ olarak tanımlanır) moleküler MRD saptanması + TR , TR_{MRD-LL} olarak tanımlanır.

Çok parametrelili akım sitometri (MFC)

Bireysel bir hastada AML hücrelerini normal hematopoietik hücrelerden ve daha genel olarak tanımlanan "normalden farklı" anormal immünofenotipten (DfN) ayıran tanısal lösemi ile ilişkili immünofenotip (LAIP)'in entegrasyonu hem tanısal hem de gelişmekte olan klonların izlenmesine izin verir ve temel MRD belirteçlerini içermelidir.

MFC-MRD değerlendirmesi

Nadir olay tespit rehberlerine dayalı kaliteli/nitelikli bir ölçüm ile yapılmalıdır.

Tablo 89. Ana MRD belirteçleri

Ana MRD belirteçleri
• CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR • Eğer monositik ise: CD64, CD11b, CD4 (ek olarak)

Lösemik kök hücrelerin MRD değerlendirilmesi

Rezidüel lösemik kök hücrelerin (LSC) MFC-MRD ile değerlendirilmesi halen araştırma aşamasındadır ancak klinik çalışmalar için önerilir. Lösemik kök hücre MRD'nin prognostik değeri, daha yüksek bir duyarlılık ve daha düşük yanlış negatiflik ile ilişkilendirilmiştir. Lösemik kök hücreler, immünofenotipik olarak, normal hematopoietik kök hücrelerde bulunmayan anormal bir işaretleyici ile birleştirilmiş "CD34+/CD38^{düşük}" hücreler olarak tanımlanabilir. Örnek; CD45RA [PTPRC]; CLL-1 [CLEC12A] veya CD123 [IL3RA].

Moleküler MRD

qPCR ve dPCR dahil olmak üzere kullanılan teknik, en az 10^{-3} 'lük bir saptama sınırına ulaşmalıdır. Periferik kan veya kemik iliği kullanılabilir. Periferik kan hassasiyeti genellikle kemik iliğine kıyasla daha düşüktür.

qPCR takibi için uygun lösemi ile ilgili anormallikler:

NPM1 mutasyonu; CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214 ve BCR::ABL1 gen füzyonları; WT1.

NPM1 mutasyonu, CBFB::MYH11 ve RUNX1::RUNX1T1 pozitif AML doğrulaması en sağlam olanlardır.

NGS kullanılıyorsa, "hatası düzeltilmiş hedeflenen panel tabanlı yaklaşımlar" tercih edilir.

Germline mutasyonlarını tanımak ve dışlamak için özen gösterilmelidir.

Premalign klonal hematopoez ile ilişkili mutasyonlar (örneğin, DNMT3A, TET2, ASXL1) MRD olarak değerlendirilmemelidir.

Rezidüel AML'nin gerçekten göstergesi olan mutasyonları belirlemek ve klonal hematopoez ile ilgili anormalliklerden ayırt etmek ileri çalışmalar gereklidir.

NGS tabanlı stratejiler şu anda standardizasyondan yoksundur. Bu nedenle MRD değerlendirmesi için bağımsız bir teknik kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

AML'de MRD testi uygulaması ve karar verme

TR veya TRi MRD tespiti prognostik değeri hem yoğun hem de daha az yoğun tedavi modaliteleri ile tedavi edilen hastalarda gösterilmiştir. Çeşitli çalışma ve 81 yayının sistematik meta-analizi, MRD'nin nüks ve OS için prognostik değerini göstermiştir. MRD durumu kritik prognostik bilgi sağlasa da kesin bilgi vermez çünkü MRD negatif hastaların küçük bir kısmında hala nüks meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, negatif MRD test sonucu, hastalığın tamamen ortadan kaldırıldığını göstermez ancak test edilen numunede MRD test eşliğinin altında hastalığa işaret eder. Tersine, MRD pozitif olan tüm hastalar da nüks etmeyebilir.

Mol-MRD, prognostik önemi olmaksızın düşük seviyelerde (TR_{MRD-LL}) tespit edilebilir. MRD değerleri prognoza bağlı eşik altında ise operasyonel olarak negatif denir. Örneğin, CBF-AML ve NPM1-mutant AML'de transkriptler, tedaviden sonra sürekli düşük seviyeli ekspresyon gösterebilir ancak bu, nüks için prognostik değildir.

- **CBF-AML ve NPM1-mutant AML'de transkriptler, tedaviden sonra sürekli düşük seviyeli ekspresyon gösterebilir ancak bu, nüks için prognostik değildir.**

Nakilden önce saptanabilir MRD'nin varlığı, nakil sonrası sonuç hakkında olumsuz bir göstergedir. Bununla birlikte, TR1'de MRD pozitif hastalarda nakilden önce ek yoğun kemoterapi kürlerinin faydasını gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bu tür hastalar bir miyeloablatif hazırlık rejimi veya nakil sonrası immünsüpresyonun erken azaltılması için aday olarak düşünülmelidir.

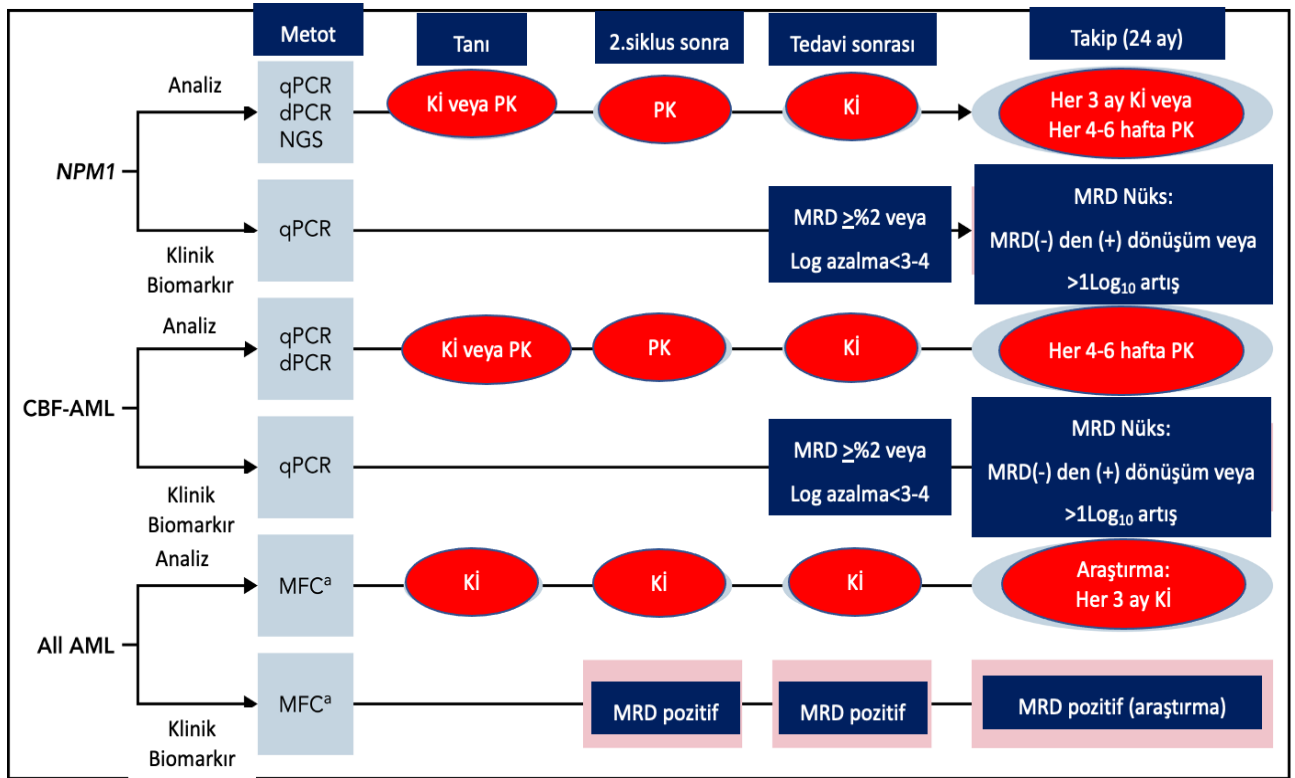
- **TR1'de MRD pozitif hastalarda nakilden önce ek yoğun kemoterapi kürlerinin faydasını gösteren hiçbir kanıt yoktur.**

MRD değerlendirme ve zaman noktaları

Değerlendirme zaman noktalarını ve materyal kaynağını gösterir. Klinik olarak ilgili bir biyobelirteç temelinde tedavi değişikliği için zaman noktalarını gösterir. Örneğin, qPCR ile değerlendirilen moleküler MRD seviyesi ≥ 2 ise veya konsolidasyon kemoterapisinin tamamlanmasından sonra mutant transkript düzeylerini 3 ila 4 log düşürmede başarısızlık varsa, benzer şekilde, hastalar 2 kür yoğun kemoterapiden sonra veya tedavinin sonunda MFC tarafından hala MRD pozitif ise tedavi modifikasyonları (örnek, allojenik HHT) düşünülebilir. Daha az yoğun tedavi alan hastalar için değerlendirme ve klinik karar verme için zaman noktaları henüz belirlenmemiştir.

- **Mutant NPM1, CBF AML (RUNX1-RUNX1T1 veya CBFB-MYH11) veya APL (PML-RARA) olan hastalar için qPCR veya dPCR ile moleküler MRD değerlendirmesi önerilir.**
- **NPM1 mutasyonlu AML'de MRD tercihen 2 kür kemoterapiden sonra periferik kandan, konsolidasyon sonunda kemik iliğinden ve konsolidasyonun bitiminden sonraki 24 ay boyunca her 3 ayda bir kemik iliğinden değerlendirilmelidir. Alternatif olarak MRD, 24 aylık takip sırasında her 4 ila 6 haftada bir periferik kandan değerlendirilebilir.**

- RUNX1-RUNX1T1 ve CBFB-MYH11-mutasyona uğramış AML'de MRD tercihen 2 kür kemoterapiden sonra periferik kandan, konsolidasyon sonunda kemik iliğinden ve konsolidasyonun bitiminden sonraki 24 ay boyunca her 4 ila 6 haftada bir periferik kandan değerlendirilebilir.
- APL'de en önemli MRD son noktası konsolidasyon sonunda PML-RARA için PCR negatifliği. Yüksek riskli olmayan APL hastaları için MRD izlemesi yalnızca konsolidasyonun tamamlanmasından sonra önerilir ve kemik iliği MRD negatifliği elde edildikten sonra kesilebilir. Yüksek riskli APL için MRD, tedavinin sonundan başlayarak 24 ay boyunca her 3 ayda bir kemik iliğinden qPCR ile değerlendirilmelidir. Alternatif olarak MRD, takip sırasında her 4 ila 6 haftada bir periferik kandan değerlendirilebilir. ATRA bazlı rejimlerle tedavi edilen yüksek riskli APL hastalarında 24 aylık izlem yeterlidir.



Şekil 45. MRD değerlendirme ve zaman noktaları

V.BÖLÜM

ÖZEL DURUMLAR

BLASTİK PLASMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZM

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm (BPDHN), plazmasitoid dendritik hücrelerin (PDH'ler) öncüllerinin agresif proliferasyonu ile karakterize nadir bir AML alt tipidir. BPDHN nadir görülen bir hematolojik neoplazmdır ve kesin insidansı bilinmemektedir. Sürekli değişen terminoloji ve 2008 DSÖ sınıflandırma sisteminden önce kesin tanımlayıcı kriterlerin bulunmaması nedeniyle BPDHN'nin kesin insidansını tahmin etmek zordur. BPDHN, birincil kutanöz cilt lenfomalarının %0,7'sini temsil eder. Bununla birlikte, kutanöz lenfoma kayıtları, BPDHN'nin gerçek insidansını olduğundan daha düşük göstermektedir çünkü hastaların küçük ama önemli bir oranı cilt lezyonları olmadan başvurur.

BPDHN tüm ırklarda ve tüm coğrafi konumlarda görülür; ancak, insidansın etnik kökene veya coğrafyaya göre değişip değişmediğine dair çok az veri vardır. BPDHN tüm yaş gruplarında tanımlanmıştır ancak en yaygın olarak yetişkinlerde görülür; hastaların çoğunluğu yaşlı yetişkinlerdir ve tanı anındaki medyan yaş 65 ila 67'dir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla (yaklaşık 2,5:1 erkek/kadın oranı) görülür. BPDHN gelişimine zemin hazırlayan bilinen hiçbir çevresel veya kalıtsal genetik faktör yoktur. BPDHN, izole bir hastalık olarak veya diğer hematolojik neoplazmalar bağlamında ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde miyelodisplastik sendrom, kronik miyeloid lösemi, kronik miyelomonositik lösemi ve akut miyeloid lösemi dahil olmak üzere önceden hematolojik malignite öyküsü vardır. BPDHN ile diğer miyeloid maligniteler arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, BPDHN, kronik miyelomonositik lösemiler ve RUNX1 mutasyona uğramış AML dahil olmak üzere miyeloid lösemilerle bağlantılı olarak görülebilen olgun CD56-negatif plazmasitoid dendritik hücrelerin proliferasyonlarından ayırt edilmelidir. BPDHN, miyeloid türevli, dinlenme halindeki plazmasitoid dendritik hücrelerin (tip 2 dendritik hücreler) öncüllerinden kaynaklanır. Klasik dendritik hücrelerden farklı olarak, plazmasitoid dendritik hücreler, virüslere veya virüs türevli nükleik asitlere yanıt olarak bol miktarda tip I interferon (IFN- α/β) üretme yeteneğine sahiptir. Viral maruziyetin patogeneizde rol oynayabileceği biyolojik olarak makul olsa da, bugüne kadar BPDHN ile Epstein-Barr virüsü de dahil olmak üzere viral bir patojen arasında herhangi bir ilişki bildirilmemiştir. E-box transkripsiyon faktörü TCF4'ten gelen sinyal, BPDHN için onkogenik programı sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Diğer çalışmalar, BCL-2 ekspresyonuna bağımlılık göstermiştir, bu da BCL-2 inhibitörü

venetoklaksa olası duyarlılığı düşündürür. Diğer genetik bulgular spesifik değildir ve BPDHN'nin patogenezeine ilişkin önemli bilgiler sağlamaz. BPDHN'li çoğu hasta, kemik iliği tutulumu ve lösemik yayılımı olan veya olmayan kutanöz lezyonlarla başvurur. Vakaların küçük bir kısmı cilt tutulumu olmaksızın lösemi ile başvurur. Deri lezyonları kahverengi ile menekşe rengi morluk benzeri lezyonlar, plaklar veya tümörler olabilir ve soliter veya yaygın olabilir. Hastaların önemli bir çoğunluğunda sitopeniler, lenfadenopati ve/veya splenomegali mevcuttur. Karaciğer tutulumu bildirilmiştir ve yaygın kemik iliği tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir. Bademcikler, paranazal boşluklar, akciğerler, gözler, SSS ve paravertebral tutulum da bildirilmiştir. Deri tutulumu ile başvuran 90 hastadan oluşan retrospektif bir seri, klinik tablonun bir veya iki deri nodülü veya tümörden yaygın deri yayılımına kadar değiştiğini bildirmiştir. Çoğu hasta, üç kutanöz sunumdan birine sahip olarak sınıflandırılabilir:

- Kahverengi veya mor nodüler lezyonlar (%73)
- "Çürük benzeri" kahverengiden menekşe rengine infiltrate yamalar (%12)
- Yaygın ve karışık lezyonlar (%14)

Hastaların yaklaşık yarısı başlangıçta bir veya iki nodülden oluşan lokalize nodüler hastalık ile başvururken, %27'sinde bir veya iki alanı etkileyen çok sayıda nodül vardı. Lokalize tutulumun en yaygın alanları yüz veya kafa derisi (%20), alt ekstremita (%11), gövde (%9) ve üst ekstremita (%7) idi. Beş hastada mukozal tutulum görüldü. Daha ileri değerlendirme, vakaların yüzde 61'inde kemik iliği, lenf düğümleri veya kan tutulumunu ortaya çıkardı. SSS tutulumu %11'de gösterildi. Yaklaşık üçte birinde deri dışında hastalık bulgusu yoktu.

Olgu sunumları ayrıca kutanöz hastalık olmaksızın lösemik bir tabloyla başvuran hastaları da tanımlamıştır. Bu tür hastalar, lökositoz, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile birlikte veya lökositoz olmaksızın anormal dolaşımdaki "lenfoid/monositoid" hücrelerle kendini gösterir.

Klinik

Tipik BPDHN vakalarının en sık görülen klinik prezentasyonu, asemptomatik soliter veya çoklu deri lezyonlarıdır. Periferik kan ve kemik iliği tutulumu başlangıçta minimal olabilir, ancak hastalık ilerledikçe kan ve kemik iliği tutulumu görülür.

Tanı

BPDHN tanısı için değerlendirme ve ilk inceleme, kapsamlı bir tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinden oluşmaktadır.

Periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu ve lenf nodu biyopsisi yapılması önerilir. Bu tetkikler, dendritik hücre morfolojisi değerlendirmesi, immünohistokimya, akım sitometrisi, sitogenetik analiz (karyotipleme ve/veya FISH dahil) ve moleküler analizleri içerir.

Dermatoloji ile cilt lezyonlarının analizi de önerilmektedir çünkü BPDHN'nin prezentasyonu, vakaların üçte ikisini oluşturan izole morumsu nodüller dahil olmak üzere cilt bulgularını içerir.

BPDHN tanısı için 6 antijenden en az 4'ünün varlığını gerektirmektedir:

1. CD123 (ayrıca interlökin-3 reseptör-alfa [IL3Ra]),
2. CD4,
3. CD56,
4. TCL-1,
5. CD2AP ve
6. CD303/BDCA-2.

BPDHN, PDC'lerin morfolojik olarak olgun ve CD56-negatif olduğu olgun plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonundan ayırt edilmelidir. Ayrıca: ASXL1, IDH1, IDH2, IKZF1, IKZF2, IKZF3, NPM1, NRAS, TET1, TET2, TP53, U2AF1 ve ZEB2 genlerinde tekrarlayan mutasyonlar tanımlanmıştır.

Ekstramedüller hastalık ve/veya lenfadenopatiden şüpheleniliyorsa PET/BT taraması önerilir.

SSS hastalığını ekarte etmek için bir LP de yapılmalıdır ve klinik olarak endike ise, LP ile birlikte IT profilaksisi ile de yapılmalıdır.

Morfoloji

Deri biyopsisi

İlgili alanların deri biyopsileri, epidermisi koruyan ancak deri altı yağa kadar uzanabilen orta büyüklükteki hücrelerin yayılmasını gösterir. İnfiltrat içinde koagulatif nekroz, anjiyoinvazyon veya enflamatuar hücreler yoktur. Subkutis infiltrate olduğunda, adipositlerin "kenarlanması" görülebilir.

Tümör hücreleri genellikle monomorfik, az farklılaşmış, ince kromatinli ve 2 ila 3 nükleollü orta büyüklükte blastlardır. Çekirdekler en yaygın olarak yuvarlak veya ovaldir, ancak düzensiz (çentikli, katlanmış, iki loblu) olabilir. Giemsa ile boyanmış preparatlarda hücreler tipik olarak yetersiz mavi-gri, agranüler sitoplazmaya sahiptir. Mitotik aktivite genellikle seyrek. Dokunma izlerinde, tümör hücreleri hücre zarı boyunca mikrovakuoller ("inci kolye" görünümü) ve psödopod benzeri uzantılar gösterebilir.

Lenf nodları

Lenf nodu tutulumu genellikle deride görülenlere benzeyen monomorfik hücrelerin infiltrasyonu ile lösemik bir patern gösterir. İlk tutulum interfoliküler alanlarla sınırlı olabilirken, sonunda tutulum yaygın hale gelir. Koagülatif nekroz ve anjiyoinvazyon yoktur.

Periferik kan ve kemik iliği

Periferik kandaki en yaygın bulgular trombositopeni (%78), anemi (%65) ve nötropenidir (%34). Dolaşımdaki malign hücreler, morfolojik inceleme veya periferik kanın akım sitometrisi ile tespit edilebilir. Morfolojik olarak, deride görülenlere benzeyen monomorfik, az diferansiye, orta büyüklükte blastlardır. Olguların yaklaşık %60'ının periferik kanında malign hücreler saptanabilirken, dolaşımdaki malign hücrelerin sayısı son derece değişkendir.

Kemik iliği tutulumu hastaların %80'den fazlasında mevcuttur ve yaygın tutulum sıktır. Ancak periferik kanda olduğu gibi kemik iliğinde de malign hücrelerin sayısı değişkenlik gösterir ve bu hücrelerin tespiti için özel çalışmalar gerekebilir. Tümör hücreleri, hücre zarı boyunca mikrovakuoller ("inci kolye" görünümü) ve psödopod benzeri uzantılar gösterebilir.

İmmünofenotip

BPDHN'nin immünofenotipi, immünohistokimya veya akış sitometrisi kullanılarak doğrulanabilir. Tümör hücreleri CD4 ve CD56'yı eksprese eder. Ek olarak, normal ve malign plazmasitoid dendritik hücrelerde ekspresyon için birkaç plazmasitoid dendritik hücre ile ilişkili belirteç değerlendirilmiştir. BPDHN'nin kesin tanısını koymak için bu antijenlerden birinin veya daha fazlasının ekspresyonunun gösterilmesi gerekir. Bu belirteçler arasında CD123 (interlökin-3 alfa zinciri), BDCA-2/CD303 (kan dendritik hücre antijeni-2), TCF4, TCL1 ve SPIB bulunur.

Terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT) ekspresyonu, vakaların %40'ına kadar gözlenir. Mevcut olduğunda, TdT ekspresyonu değişkendir ve tümördeki hücrelerin %10 ila 80'inde görülebilir. CD68 ekspresyonu vakaların %50'sine kadar görülebilir. Bununla birlikte, CD68 ekspresyonu zayıf olabilir ve Golgi bölgesinde nokta benzeri bir pozitiflik ile temsil edilebilir. CD7 (bir T hücre antijeni) ve CD33 (bir miyeloid antijen) de nispeten sık olarak eksprese edilir. Bununla birlikte, CD19, CD20, CD79a (B hücre antijenleri) ve CD3 veya CD5'in (T hücre antijenleri) ekspresyonu genellikle gözlenmez. Benzer şekilde miyeloperoksidaz, CD117, lizozim, CD13 ve CD16 eksprese edilmez. CD34 ekspresyonu da mevcut değildir ve BPDHN'de Epstein-Barr virüsü kodlu RNA (EBER) saptanmamıştır. Not

olarak, CD56'yı eksprese etmeyen nadir vakalar bildirilmiştir ve tümör hücreleri CD4, CD123 ve TCL1'i eksprese ederse BPDHN tanısı konulabilir. Ek olarak, B, T veya miyeloid antijenlerin anormal ekspresyonuna sahip atipik vakalar da tarif edilmiştir. Spesifikliğı çok kısıtlayıcı olmadan korumak için bir skorlama sistemi önerilmiştir ve muhtemelen BPDHN'nin immünojenotipik tanısını belirlemede büyük fayda sağlayacaktır.

Genetik özellikler

BPDHN vakalarının çoğunda genetik anormallikler vardır, ancak tipik veya tanısıl olan tek bir sitogenetik değışiklik yoktur.

Hastaların %50 ila 66'sında anormal karyotip bildirilmiştir. Bazı kromozomlar daha çok hedeflenir. Bunlar 5q, 12p, 13q, 6q, 15q ve 9'dur. Bunlar hem miyeloid hem de lenfoid malignitelerde görülen anormallikleri temsil eder. Moleküler sitogenetik çalışmalar, 5q31'de NR3C1 lokusunun monoalelik delesyonu hastaların %28'inde tekrarlayan bir anormallik olarak tanımlamıştır ve bu bulgu, kötü bir klinik sonuç ile ilişkilidir. 9p21.3'te CDKN2A/CDKN2B sıklıkla kaybolur; bialelik olduğunda, bu delesyon kötü bir sonuçla ilişkilidir. Sıklıkla delesyona uğrayan diğer bölgeler arasında 13q13.1-q14.3 (RB1), 12p13.2-p13.1 (CDKN1B), 13q11-q12 (LATS2) ve 7p12.2 (IKZF1) bulunur. Ek olarak, gen ekspresyon çalışmaları genomik amplifikasyondan bağımsız olarak FLT3, HES6 ve RUNX2'nin aşırı ekspresyonunu tanımlamıştır. Daha yakın zamanlarda, analiz edilen vakaların %53'ünde ve %38'inde sırasıyla TET2 ve TP53'teki mutasyonlar görüldü.

BPDHN tanısından genellikle kahverengi ile menekşe rengi morluk benzeri lezyonlar, plaklar veya tümörler ile başvuran hastalarda şüphelenilir. Rutin histoloji ve immünojenotip ile cilt biyopsisi, klinisyene tanı koymada yardımcı olacak en önemli laboratuvar aracıdır. Bununla birlikte, cilt lezyonlarının olmaması tanıyı dışlamaz, çünkü vakaların küçük bir kısmı cilt tutulumu olmaksızın lösemi ile başvurur. Bu nedenle, ambiguous immünojenotip ile zayıf diferansiye lösemi ile başvuran bir hastada da BPDHN tanısından şüphelenilmelidir. Her iki durumda da, BPDHN tanısı, çok renkli akım sitometrisi veya immünohistokimya ile uygun immünojenotipik çalışmaların yanı sıra ilgili dokunun biyopsisini ve morfolojik değıerlendirmesini gerektirir.

Daha da önemlisi, Kikuchi hastalığı gibi bazı reaktif durumlar ve kronik miyelomonositik lösemi gibi miyeloid maligniteler ile birlikte görülen olgun plazmasitoid dendritik hücre birikimleri CD56 negatiftir ve BPDHN olarak teşhis edilmemelidir.

Kutanöz prezentasyon

BPDHN'li hastaların neredeyse %80'i deri lezyonları ile başvurur. Tanı için ilgili bölgeden biyopsi alınması gerekir. Morfolojik incelemeye ek olarak değerlendirme, bir antikor paneli tarafından BPDHN ile ilişkili antijenlerin ekspresyonunun bir değerlendirmesini içermelidir. BPDHN'yi yanlış sınıflandırmaktan kaçınmak için, CD4'ü eksprese eden ve CD11c, MPO, sitoplazmik CD3 ve sitoplazmik CD79a'yı eksprese etmeyen tümörler, CD56 ekspresyonundan bağımsız olarak CD123 ekspresyonu için değerlendirilmelidir. Bu tür tümörlerde, CD123 artı BDCA2 veya TCL1 ekspresyonu, BPDHN tanısını düşündürür. BDCA4 ekspresyonu tamamen spesifik olmasa da, diğer belirteçlerle birlikte BPDHN tanısını koymada yardımcı olur.

Ayrımcı tanı, deri belirtileri olan diğer maligniteleri içerir, örneğin:

- CD56+ AML – Hem CD56+ AML hem de BPDHN, cilt lezyonları ve dolaşımdaki blastlarla kendini gösterebilir ve bazı BPDHN vakaları, AML'de ortak olan miyeloid antijen CD33'ü eksprese eder. Bununla birlikte, BPDHN 'den farklı olarak çoğu AML vakası, miyeloperoksidaz için pozitiflik gösterir ve CD13, CD15 ve CD117 gibi diğer miyeloid antijenleri eksprese eder.
- RUNX1 mutasyonlu AML – Plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC'ler) önemli birikimlerini gösterebilir. Bununla birlikte, pDC'ler, kemik iliği biyopsisinde belirgin bir interstisyel dağılım gösterir. Akım sitometrisi ile pDC'ler, miyeloid lösemik blastlarla olgunlaşma sürekliliği gösterir.
- Nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfoma – Hem nazal tipte ektranodal NK/T hücreli lenfoma hem de BPDHN, CD56 ve CD4'ü eksprese eden kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. BPDHN'den farklı olarak, nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfomanın histolojisi, damar duvarlarını invaze eden, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve çevre dokularda koagülatif nekroz üreten polimorf bir lenfoid infiltrat ile karakterize edilir. BPDHN'den farklı olarak NK/T hücreli lenfomalar, Epstein-Barr virüsü kodlu RNA (EBER) için in situ hibridizasyon ile gösterilebilen Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir.
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (SPTCL) – SPTCL'li hastalar tipik olarak bir veya daha fazla genellikle ağrısız subkutan nodüller veya kötü sınırlı sertleşmiş plaklar ile başvurur. BPDHN, immünofenotip ve moleküler çalışmalara dayalı olarak SPTCL'den ayırt edilebilir. SPTCL'den farklı olarak, T hücresi reseptör genleri genellikle germ hattıdır ve tümör hücreleri CD56'yı eksprese eder ancak sitotoksik molekülleri (TIA-1, granzim B ve/veya perforin) eksprese etmez.

●Kutanöz T hücreli lenfoma – BPDHN gibi, kutanöz T hücreli lenfoma, CD4 ve kutanöz lenfosit ilişkili antijeni (CLA) eksprese edebilir. Bununla birlikte, BPDHN'den farklı olarak kutanöz T hücreli lenfomalar CD56, CD123 ve BDCA2'yi eksprese etmez.

Lösemik prezentasyon

BPDHN'li hastaların küçük bir kısmı cilt lezyonları olmaksızın dolaşımdaki blastlarla kendini gösterecektir. Deri tutulumu olmayanlar, diğer miyeloid ve lenfoid lösemiden ayırt edilmelidir ve ayırım büyük ölçüde uygun immünofenotipin gösterilmesine dayanır. Farklılaşmamış veya ambiguus immünofenotipe sahip lösemik blastların varlığı, BPDHN'nin lösemik prezentasyon olasılığını artırmalıdır. CD4, CD56 ve hatta CD123 dahil olmak üzere BPDHN malign hücrelerinde eksprese edilen antijenlerin tümü, miyeloid veya lenfoid lösemi üzerinde ayrı ayrı eksprese edilebilir. Bu nedenle, BPDHN tanısı çoklu antijenlerin ekspresyonu için değerlendirme yapıldıktan sonra yapılmalıdır.

BPDHN'li bir hastanın ilk değerlendirmesi, hastalığın kapsamını ve bölgelerini belirlemeli ve kişinin tedaviyi etkilemesi muhtemel komorbiditeleri hakkında bilgi sağlamalıdır. Lokalize hastalıkla bile başvuran hastalarda agresif bir hastalık seyri ve kötü sonuç vardır.

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak, BPDHN'li hastalarda aşağıdaki ön tedavi çalışmaları şunlardır:

- Laboratuvar çalışmaları arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve elektrolitler, LDH, hepatit B, HIV ve ürik asit yer alır. HHT için aday olan daha genç hastalarda HLA tiplmesi yapılmalıdır.
- Periferik yayma morfolojik olarak incelenir ve akış sitometrisi değerlendirilir.
- Trepin biyopsisi ile tek taraflı kemik iliği aspirasyonu tüm hastalara önerilir. Bu numune patolojik inceleme, immünofenotipleme, sitokimya ve metafaz sitogenetiği için gönderilmelidir.
- Göğüs, karın ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır.
- Nörolojik belirti veya semptomları olan hastalarda meningeal hastalık veya SSS kanaması olup olmadığını değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. BOS tutulumunun yüksek insidansı nedeniyle tüm hastalara lomber ponksiyon uygulanır. BOS, hem sitoloji (boyalı sitospin lamalarının incelenmesi) hem de akış sitometrisi için gönderilmelidir.
- Antrasiklin kullanılıyorsa kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (örn. ekokardiyogram veya MUGA) çalışması yapılmalıdır.
- Çocuk doğurma potansiyeli olan erkekler ve kadınlar, tedavinin doğurganlıkları üzerindeki potansiyel etkisi ve doğurganlığı koruma önlemleri seçenekleri hakkında danışmanlık

almalıdır. Acil tedavi ihtiyacı göz önüne alındığında, kadınlar için seçenekler sınırlıdır, ancak erkekler genellikle sperm bankacılığına katılabilir.

BPDHN'nin optimal yönetimi iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, tedavi önerileri yaşa göre sınıflandırılır, çünkü sonuçlar genellikle çocuklarda yetişkinlerden daha olumludur. Örnek olarak, 356 hasta (283 yetişkin ve 74 çocuk) üzerinde yapılan bir araştırma, pediatrik hastaların başlangıç tedavisine daha iyi yanıt verdiğini, daha olumlu OS ve daha düşük nüks oranını bildirmiştir.

Tedavi

Remisyon indüksiyonu

BPDHN'li yetişkinlerin remisyon indüksiyon tedavisi için akut lenfoblastik lösemi/lenfoblastik lenfoma (ALL/LBL) veya diğer lenfoma veya lösemi türleri için kullanılan rejimler yerine tagraxofusp (tagrax; CD123'e yönelik sitotoksin) önerilir. Bu öneri, uzun vadeli sonuçlar iyi tanımlanmamış olsa da, yüksek yanıt oranlarına ve tagraxofusp ile kabul edilebilir toksisiteye dayanmaktadır. Buna karşılık, ALL/LBL, Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) veya AML için kullanılan rejimler, daha düşük yanıt oranları ve/veya önemli toksisite ve kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Tagraxofuspın bulunmadığı ortamlarda ALL/LBL benzeri bir rejimle tedavi kabul edilebilir.

BPDHN ile SSS tutulumu yaygın olduğundan, tüm yetişkinler SSS profilaksisi veya saptanabilir hastalık tedavisi almalıdır.

Tagraxofusp, 21 günlük bir döngünün 1 ila 5. günleri arasında günde 15 dakikada intravenöz olarak 12 mcg/kg olarak uygulanır; optimal döngü sayısı şu anda tanımlanmamıştır. Hastalara her infüzyondan önce bir H1-histamin antagonisti, asetaminofen, kortikosteroid ve H2-histamin antagonisti ile premedikasyon uygulanmalı ve ilk siklus yatan hasta ortamında uygulanmalıdır; sonraki döngüler yatan hasta veya uygun ayakta tedavi ortamında uygulanabilir. Tipik olarak hipoalbuminemi, ödem, kilo alımı ve/veya hipotansiyon şeklinde kendini gösteren kapiller sızıntı sendromu yaşamı tehdit edici olabilir. Tagraxofusp ile tedavi edilen 94 hastada, 2 ölüm dahil hastaların %7'sinde derece 3-4 kapiller sızıntı sendromu bildirilmiştir.

Daha önce tedavi görmemiş 13 hastada, tagraxofusp %54 TR/TRi (aktif hastalığın göstergesi olmayan rezidüel deri anormalliği olan TR) ve %90 genel yanıt oranı elde etti; medyan yanıt süresine 19 aylık takipten sonra ulaşılmadı (aralık, 1 ila 42 ay). Bu çalışmanın temelinde, tagraxofuspın FDA tarafından yetişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda BPDCN'nin başlangıç tedavisi ve tekrarlayan hastalık için kullanımı onaylanmıştır; BPDCN için onaylanan ilk ajan ve şimdiye kadar onaylanan ilk CD123 hedefli ajandı.

BPDHN için alternatif bir remisyon indüksiyon rejiminin seçimi kuruma göre değişir. Küçük retrospektif çalışmalara dayanarak, ALL/LBL benzeri rejimlerle tedavi edilen hastalar için sonuçların en uygun olduğu görülmektedir; yetişkinlerin çoğunluğu ALL/LBL benzeri indüksiyon tedavisine yanıt verecek olsa da, çoğu iki yıl içinde nüks edecektir. 28 İtalyan merkezinde teşhis edilen 43 yetişkinin (medyan yaş 68) retrospektif bir analizi, medyan OS'nin 9 ay olduğunu ve sırasıyla 12 ve 24 ayda %28 ve %7 sağkalımı bildirdi. ALL/LBL benzeri veya diğer agresif NHL tedavisi (örn., hiper-CVAD, CHOP) alan hastaların, AML benzeri tedavi alan hastalara kıyasla TR'ye ulaşma olasılığı daha yüksekti ve anlamlı derecede daha uzun OS'ye sahipti. ALL/LBL benzeri rejimlerle tedavi edilen 15 hasta arasında, 10'u TR'ye ulaştı (6'sı daha sonra nüksetti), 1'inde PR vardı ve 3'ü indüksiyon sırasında öldü. AML benzeri rejimlerle tedavi edilen 26 hastadan 7'si TR'ye ulaştı, 5'inde PR vardı ve 4'ü indüksiyon sırasında öldü. 59 hastanın çok merkezli retrospektif bir incelemesi, yoğun lenfoid tip rejimlerin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu da bulmuştur.

Remisyon sonrası yönetim

BPDHN'li yetişkinler için, tek başına gözlem yerine ilk remisyonda allojenik HHT önerilir. Bu öneri, ilk remisyonda allojenik HHT uygulanan erişkinlerde genel olarak olumlu sonuçları bildiren küçük, kontrolsüz, retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Tersine, remisyon sonrası tedavi almayan çoğu yetişkin iki yıl içinde nüks eder. Remisyon sonrası yönetim gelişmektedir çünkü tagraxofusp ile tedavi edilen hastalar için uzun vadeli sonuçlar iyi tanımlanmamıştır.

Küçük retrospektif çalışmalarda bildirilen uzun vadeli sonuçlara dayalı olarak miyeloablative allojenik HHT'yi tercih edilir. Miyeloablative HHT için aday olmayan hastalar, RIC veya otolog HHT için düşünülebilir.

HHT'yi takip eden sonuçlara ilişkin veriler geriye dönük analizlerden gelir. Örnek olarak:

- En geniş retrospektif çalışma, allojenik HHT uygulanan ve Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu veritabanına kayıtlı 34 hastayı (medyan 41 yıl) içermektedir. İlk TR'de MAC uygulanan hastalar için, üç yıllık DFS %45 ve OS %60 idi. Tüm hasta kohortu için, OS üç yılda %41 idi ve HHT'yi geçtikten 27 ay sonra hiçbir nüks gözlenmedi. Hastaların çoğu MAC aldı ve bir kardeşten veya akraba olmayan bir donörden greft aldı. Tek değişkenli bir analizde, ilk TR'deki transplantasyon üstün sonuçlarla ilişkilendirilirken, yaş, donör, kaynak ve kronik greft-versus-host hastalığının varlığının sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.
- Japonya'dan retrospektif bir analiz, MAC (8 hasta) veya RIC (6 hasta) sonrasında allojenik HHT alan veya ilk TR'de (11 hasta) otolog HHT uygulanan 25 hastayı (medyan 58 yıl) içermektedir. Allojenik HHT uygulanan hastalar birinci TR'de (10 hasta), ikinci TR'de (2 hasta)

veya refrakter hastalığı vardı (2 hasta). Medyan 53 aylık bir takipten sonra, allojenik HHT'den dört yıl sonra tahmini OS ve PFS oranları, bir bütün olarak grup için sırasıyla %53 ve %48 idi. İlk TR'de allojenik HHT uygulanan 10 hasta arasında, dört yılda tahmini OS %69 idi. HHT sırasında ilk TR'de olmayan tüm hastalar tekrarladı. Otolog HHT için tahmini dört yıllık OS ve PFS oranları %82 ve %73 idi.

- BPDHN'li altı yetişkinden oluşan tek bir kurum vaka serisinde (medyan yaş 67, dağılım 55 ila 80 yıl), dördüne RIC ile allojenik HHT uygulandı. RIC ile tedavi edilenlerden ikisi TR'de nakledildi ve 57 ay ve 16 ayda sürekli remisyona girerken, aktif hastalıkla nakledilen ikisi nakilden 6 ve 18 ay sonra tekrarladı.

Nüks/dirençli hastalık

Nüks eden veya dirençli BPDHN'nin optimal tedavisi tam olarak tanımlanmamıştır. İdeal olarak, tedavi bir klinik araştırma bağlamında gerçekleştirilmelidir.

Bir klinik araştırmanın dışında, tedavi seçimi önceki tedaviden etkilenir. Daha önce ALL/LBL benzeri bir rejimle tedavi edilmiş hastalar için, tagraxofusp ile kurtarma tedavisini ve ardından allojenik HHT'yi önerilir. Nükseden/dirençli hastalığı olan daha önce tedavi görmüş hastalarda, tagraxofusp %67 genel yanıt ve 8,5 aylık medyan OS elde etti.

Daha önce tagraxofusp ile tedavi edilen hastalar için, ALL/LBL benzeri bir rejim veya tagraxofusp ile tekrar tedavisi, ardından allojenik HHT kabul edilebilir seçeneklerdir.

Bu ortamda bildirilen diğer yaklaşımlar şunları içerir:

- Venetoklaks, tekrarlayan BPDHN'li iki hastada önemli yanıt elde etti.
- Bendamustin beş hastanın birinde TR elde etti ve remisyon en az yedi ay sürdü.
- İki haftada bir CHOP kemoterapisi, 16 ay süren bir TR sağladı.

Tedavi

- Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi adayı
 - Tagraxofusp-erzsi (SL-401) 12 mcg/kg IV, 21 günlük döngünün 1-5. günlerinde günde bir kez 15 dakika

• Kemoterapi

- AML tipi indüksiyon kemoterapisi:

Standart doz sitarabin 100–200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün idarubisin 12 mg/m² veya daunorubisin 60–90 mg/m² x 3 gün

- ALL tipi indüksiyon kemoterapisi:

HiperCVAD rejimi (yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile dönüşümlü olarak hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon)

- Lenfoma indüksiyonu:

CHOP rejimi (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon)

- Tanı sırasında MSS tutulumu mevcutsa/ klinik olarak endike ise intratekal tedavi uygulanır (metotreksat, sitarabin)

- Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi adayı olmayan/performans düşüklüğü/beslenme durumu kötü olan hastalarda:

- Lokalize/izole cilt tutulumu:

Palyatif seçenekler:

- Cerrahi eksizyon

- Lokal radyasyon

- Sistemik hastalık (palyasyon amaçlı)

- Venetoklaks bazlı tedavi

- Sistemik steroidler

- Destek tedavisi

Nüks/dirençli BPDHN tedavi

- MSS tutulumu/profilaksi açısından değerlendirilmeli
- Klinik çalışma (tercih edilir)
- Tagraxofusp-erzsi (kullanılmadı ise tercih edilir)
- Kemoterapi (kullanılmadıysa)
- İzole lezyonlara/alanlara lokal radyasyon
- Sistemik steroidler
- Venetoklaks bazlı tedavi
- Uygun hastalarda ilk relapsta donör taraması yapılmalıdır.

İKİNCİL AML (TEDAVİ İLİŞKİLİ AML)

Başka bir hastalık için daha önceki tedaviyle ilişkili olan vakaların insidansı, kanserden kurtulan hastaların sayısının artması nedeniyle artmaya devam etmektedir. Bu vakalar yeni tanı konulan tüm AML hastalarının %10 ila %15'ini oluşturmaktadır. "Tedaviyle ilişkili AML" artık bir hastalık varlığı olarak kabul edilmemektedir, öncelikle genetik profilleri ile tanımlanan hastalık varlıkları için tanısal bir niteleyici olarak kullanılmaktadır.

- **Tüm yeni tanı AML hastalarının %10 ila %15'i tedaviyle ilişkili AML'dir.**

Tedavi ile ilişkili AML vakalarının, sitotoksik terapi ve/veya kemoterapiye ile indüklenen dirençli klonların seçilimi ile doğrudan tedavi sonucu olduğu düşünülmektedir. Genel olarak, bu AML'ler, olumsuz genetik özelliklerle ilişkilidir ve %90'dan fazlası anormal karyotiplidir.

- **Tedaviyle ilişkili AML, olumsuz genetik özelliklerle ilişkilidir ve %90'dan fazlası anormal karyotiplidir.**

Vakaların %75'inde görülen daha yaygın alt tip, tipik olarak alkile edici ajanlara (melfalan, klorambusil, siklofosamid, busulfan, karmustin) veya radyasyona maruz kaldıktan 5 ila 7 yıl sonra ortaya çıkar, sıklıkla AML oluşmadan önce bir MDS tablosu geçirirler ve sıklıkla kromozom 5 ve/veya 7 anormallikleri, kompleks karyotip ve TP53 mutasyonları eşlik eder. Hodgkin lenfoma, NHL ve solid tümör nedeniyle alkilleyici ajan kullananların %3-10'unda görülür. Lösemi riski, alkilleyici ajanın total dozu ile ilişkilidir. Alkilleyici ajanlar ile RT kombine uygulanması ile akut lösemi gelişme riski daha da artmaktadır.

İyonize radyasyon ve tedavi amaçlı uygulanan radyoterapiden (100 rad'dan daha fazla maruz kalanlarda) 5-7 yıl sonra kromozom 5 ve 7 anormalliği ile giden sekonder AML görülür.

Bazı hastalarda, topoizomera II inhibitörleri ve antrasiklinler ile tedaviden sonra AML gelişir; topoizomera II bölgelerindeki kırılma, 11q23.3'te KMT2A, 21q22.1'de RUNX1 veya 17q21.2'de RARA'yı içeren anormal rekombinasyona ve dengeli translokasyonlara yol açar. Bu vakalarda hastalığın ortaya çıkma süresi 1- 3 yıl gibi daha kısadır ve önceki MDS nadir görülmektedir.

Başka bir patogenetik yol, kemoterapiye dirençli önceden var olan bir miyeloid klonu olan vakalardır. Belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez, çok vuruşlu bir modelde ilk adım olabilir. Tanı anında bulunan TP53 mutasyonunun, AML gelişmesinden yıllar önce kanda veya kemik iliğinde zaten düşük frekansta mevcut olduğu vakalar belirlenmiştir. Bu veriler, TP53 veya PPM1D'de mutasyonlar taşıyan hematopoietik kök hücrelerin, sitotoksik tedavi ile pozitif seleksiyona neden olduğunu ve sonuçta AML'ye yol açtığı görülmektedir.

RAS/MAPK yolağındaki mutasyonlar, RUNX1 veya TP53'teki değişiklikler ve KMT2A yeniden düzenlemeleri de pediatrik AML'de önceki tedaviye bağlı olarak sık görülen somatik itici güçlerdir, ancak yetişkinlerden farklı olarak çoğu vaka, sitotoksik tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkan bağımsız klonları temsil ettiği görülmektedir.

DNA onarım yolağındaki ailesel kanser yatkınlık sendromlarına özgü mutasyonlar, özellikle BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53 veya CHEK2, vakaların %20'sinde görülür. Önceden var olan bu tür durumların tanımlanması, hastaların birincil hastalıklarının tedavisinden önce taranmasını ve danışmanlık yapılmasını, allojenik KHN için aile donör seçimini, kanser/organ sürveyans stratejilerini kolaylaştırmaktadır.

Transplant sonrası ikincil AML

Allojenik HHT'den sonra MDS/AML bildirilmişse de, sekonder MDS/AML sıklıkla otolog HHT sonrası görülür. HHT sonrası 3-6 yıl içinde MDS görülme sıklığı değişik serilerde %4-18 arasında bildirilmiştir. Çoğu hastada sitogenetik anomaliler (-7, +8, 7q-, 20q, 11q23 gibi) saptanır. Otolog HHT sonrası MDS/AML gelişme sıklığı, HHT öncesi dönemde yoğun kemoterapi (alkilleyici ajan ve topoizomeraz inhibitörleri ile) ve TBI alan hastalarda artmıştır. Kök hücre mobilizasyonu için alkilleyici ajan ve topoizomeraz II inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır.

- **Allojenik HHT'den sonra MDS/AML bildirilmişse de, sekonder MDS/AML sıklıkla otolog HHT sonrası görülür.**
- **HHT sonrası 3-6 yıl içinde MDS görülme sıklığı değişik serilerde %4-18 arasında bildirilmiştir.**

Sekonder AML geliştikten sonra tedavi seçenekleri sınırlı olup, kemoterapi genellikle iyi tolere edilemez ve remisyonlar kısa sürelidir. Donörü olan bazı hastalarda allojenik HHT uygulanabilir.

MİKS FENOTİP AKUT LÖSEMİ (MPAL)

Blastların morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özellikleri miyeloid ya da lenfoid olarak sınıflanabilmeleri için yeterli değildir (akut differansiye olmamış lösemi) ya da morfolojik ve/veya immünofenotipik özellikler birden fazla seriye (miyeloid-lenfoid / T-B lenfoid/bilineal) ait özellikler taşımaktadır (Akut bilineal –bifenotipik- lösemi).

Tanım

Kesin olarak bir seriye atanamayacak derecede belirsiz bir antijen ekspresyonu modeli sergileyen (yani, birden fazla hematopoietik seriyi yansıtan) akut lösemi anlamına gelir.

DSÖ tarafından tanımlandığı şekliyle “Miks Fenotip Akut Lösemi” (MFAL/MPAL), daha önce “bilineage lösemi” ve “bifenotipik akut lösemi” olarak adlandırılan kategorileri içerir.

MPAL/MFAL'nin 2016 DSÖ tanımı, daha önce iki seri lösemi (farklı serilere atanabilen iki farklı blast popülasyonu) (bilineal) ve bifenotipik akut lösemi (aynı hücrede birden fazla antijenleri ifade eden tek bir blast hücre popülasyonu) olarak adlandırılan vakaları içerir.

Özellikle, CD13 ve CD33 gibi miyeloid ile ilişkili belirteçler ALL'de eksprese edilebilir ve bu belirteçlerin varlığı bu tanıyı dışlamaz ve olumsuz prognozla da ilişkili değildir. Tanı anındaki ilk immünofenotipleme paneli, geniş antijenlerin ekspresyonunu içerebilen lösemi ile ilişkili bir fenotip oluşturmak için yeterince kapsamlı olmalıdır; bunlar sınıflandırmada, özellikle MPAL/MFAL için yararlıdır.

Epidemiyoloji

MFAL, erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Yaş dağılımında ise 19 ve ≥ 60 olmak üzere 2 pik görülmektedir. ABD epidemiyolojik kayıt verilerine göre yılda 0,35/1 milyon vaka bildirilmiştir.

Tanı

Akım sitometri

Çok parametrelili akım sitometri, MFAL immünofenotiplemesi için tercih edilen yöntemdir ve anormal fenotipe sahip küçük blast popülasyonlarının karakterizasyonunu sağlar. Akım sitometri, antijen ekspresyonunun bilineal veya bifenotipik modellerini ortaya çıkarabilir.

DSÖ'nün MPAL/MFAL'deki belirteçleri aşağıdakileri içerir:

B hücresi

CD19'un güçlü ifadesi (en az normal B hücreleri kadar parlak) ve en az bir diğer B hücresi belirteci (örneğin, CD10, sitoplazmik CD79a, CD22); CD19 ekspresyonu soluksa veya yoksa, sırasıyla ≥ 2 veya ≥ 3 diğer B hücre belirteçleri ifade edilmelidir.

T hücresi

Sitoplazmik CD3'ün güçlü ekspresyonu (bazı blastlar en azından normal rezidüel T lenfositleri kadar parlak); yüzey CD3 genellikle negatiftir.

Miyeloid hücreler

Miyeloperoksidaz (MPO) ekspresyonu veya ≥ 2 monositik belirteçler (CD11c, CD14, CD36, CD64). MPO ekspresyonunun veya monositik farklılaşma kanıtının yokluğunda, miyeloid belirteçler CD13 ve/veya CD33'ün ekspresyonu MFAL tanısı için yeterli değildir ve aşağıda açıklandığı gibi sitokimyasal çalışmalarla desteklenmelidir.

Tablo 90. Tek bir blast popülasyonuna birden fazla seri atama için gerekli belirteçler

Miyeloid belirteçler
MPO (flow sitometri, immunohistokimya, yada sitokimya) ya da
Monositik diferansiyasyon (belirteçlerden ≥ 2 : non-spesifik esterez, CD11c, CD14, CD64, lizozim).
T hücre belirteçleri
Sitoplazmik CD3 (CD3 epsilon zincirine karşı antikorlarla akım sitometri ile. Poliklonal anti-CD3 antikorlu kullanan immünohistokimya, T hücrelerine özgü olmayan CD3 zeta zincirini saptayabilir) ya da
Yüzey CD3 (miks fenotipli akut lösemilerde nadir)
B hücre belirteçleri (birden çok antijen gereklidir)
Güçlü CD19 ile bu belirteçlerden ≥ 1 güçlü bir şekilde eksprese edilir: CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 ya da
Zayıf CD19 ile bu belirteçlerden ≥ 2 ile güçlü bir şekilde eksprese edilir: CD79a, sitoplazmik CD22, CD10.

Tablo 91. MFAL tanısı

MFAL tanısı	
Miyeloid seri	MPO (flow sitometri, immunohistokimya veya sitokimya) veya Monositik diferansiyasyon (en az 2 tanesi: NSE sitokimya, CD11c, CD14, CD64, lizozim) veya En az 2 miyeloid markır; örneğin CD177, CD33, CD13
T-seri	Güçlü sitoplazmik CD3 (CD3 ϵ zincire karşı antikorlar ile) veya yüzey CD3
B-seri	Güçlü CD19 ile şunların en az birinin güçlü ekspresyonu: sitoplazmik CD79a, cCD22 veya CD10 veya Zayıf CD19 ile birlikte şunların en az ikisinin güçlü ekspresyonu: CD79a, cCD22 veya CD10

Tablo 92. Bifenotipik lösemi tanısı için DSÖ skarlama sistemi

Skor	B-lenfoid	T-lenfoid	Miyeloid
2	CD79a	CD3	MPO
	Sitoplazmik CD22	Anti-TCRa/b	
	Sitoplazmik IgM	Anti-TCRg/d	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CD65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

Catovsky-Matutes skarlama sistemine ve DSÖ'ye göre bifenotipik akut lösemi için miyeloid ve lenfoid her iki dizinden de 2'nin üzerinde skor olması gerekir.

EGIL (avrupa immünfenotipleme grubu) CD117 0.5 puan vermektedir.

Anti-MPO antikoru veya sitokimyasal olarak MPO gösterilmelidir.

Diğer teknikler

Diğer teknikler, hematopoietik serinin destekleyici kanıtlarını sağlayabilir.

Enzim sitokimyası

Miyeloperoksidaz (MPO) – MPO sitokimyası, miyeloid seriyi belirlemek için iyi bir yöntemdir; %3'ün üzerindeki blastlarda MPO pozitifliği, miyeloid farklılaşması için kanıt oluşturur.

Spesifik olmayan esteraz (NSE) – NSE pozitifliği, monositik farklılaşmanın kanıtı olarak kullanılabilir (yukarıda akım sitometrisi için açıklanan monositik hücre yüzeyi belirteçlerine bir alternatif olarak).

İmmünohistokimya

İmmünohistokimya destekleyici kanıtlar sağlayabilir ancak akım sitometrisi veya enzim sitokimyasından seri tanımlayıcı sonuçların yokluğunda, immünohistokimya az sayıda rezidü normal hücre ile lösemik hücreler arasında ayırım yapılmasına izin vermediğinden, immünohistokimya ile MFAL tanısı dikkatle yapılmalıdır.

Sitogenetik

t(9;22) (Philadelphia kromozomu [Ph]) veya t(v;11q23.3)'ü tespit etmek için kromozomal analiz gereklidir ve ek sayısal ve/veya yapısal sapmaları da tespit edebilir.

Diğer lösemi tanımlarını da dışlamak için sitogenetik analiz de gereklidir.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), MFAL kategorisini tanımlayabilir ancak sitogenetik bulgular temelinde diğer lösemi tanımlarını kesin olarak dışlamaz.

Hiçbir kromozomal veya genetik anormallik, yalnızca MFAL ile ilişkili değildir. BCR::ABL1 ve KMT2A dışında, daha fazla klinik sınıflandırmaya izin verecek kadar yüksek sıklıkta hiçbir kromozomal/genetik anormallik mevcut değildir.

MFAL vakalarının %59 ila 91'inde sitogenetik anormallikler bildirilmiştir. Birden fazla MFAL vakasında bildirilen sitogenetik anormallikler: del(6p), t(6;14), 12p11.2 anormallikleri, del(5q), kromozom 7'nin yapısal anormallikleri, kromozom 4 ve 8'in trizomisi dahil sayısal anormallikler ve polisomi 8.

➤ **Miks fenotipik akut lösemi (MPAL) tanısı, hem miyeloid hem de lenfoid tanımlayıcı belirteçlerin akım sitometri ve/veya immünohistokimya ile gösterilmesini ve t(8;21) gibi tanımlayıcı genetik aberasyonların olmamasını gerektirir.**

Klinik

MFAL tanısı konulan hastalar genellikle yorgunluk, halsizlik, enfeksiyonlar ve/veya kanama (burun kanaması, dişeti kanaması, ekimozlar) gibi pansitopeni tablosunun sebep olduğu klinik bulgularla başvururlar.

Diğer bulgular, lösemik hücrelerin periferik kanda, kemik iliğinde veya ekstramedüller bölgelerde (splenomegaliye bağlı karın dolgunluğu, kemik ağrısı) birikmesi ile ilgili olabilir. Klinik prezentasyon diğer akut lösemi formlarına benzerdir.

Periferik kan

Tanı sırasında MFAL'deki lökosit sayısı değişkendir ve dolaşımdaki lösemik blastlarla birlikte <1000 hücre/ μ L ile >100.000 blast/ μ L arasında değişebilir. Anemi ve trombositopeni neredeyse her zaman mevcuttur.

Kan yayması, morfolojik olarak tek biçimli bir blast hücre popülasyonunu veya iki farklı popülasyonu ortaya çıkarabilir.

Kemik iliği morfolojisi

Kemik iliği blast sayısı $\geq 20\%$ 'dir ancak 95% 'i geçebilir. Kalan normal hematopoez orantılı olarak azalır.

- MFAL'deki blastlar morfolojik olarak tekdüzedir, genellikle ayırt edici özellikleri yoktur veya
- Blastlar genellikle daha küçük lenfoid ve daha büyük miyeloid blastlar/monoblastlar ile dimorftir (yani, iki farklı popülasyon).

MFAL blastların morfolojisi ve immünofenotipi zamanla değişebilir, böylece tedaviden sonra nüks hastalık veya lösemi bir seri değişikliği gösterebilir ve saf ALL veya saf AML olarak görünebilir.

Lomber ponksiyon (LP)

MFAL'li tüm hastalar için bir başlangıç tanısal LP (sitoloji ve akım sitometrisi dahil) yapılması önerilmektedir. İntratekal (IT) kemoterapinin ilk dozu, ilk tanısal LP sırasında uygulanmalıdır.

Tablo 93. Ambiguous lineage akut lösemi sınıflaması

Ambiguous lineage akut lösemi
• Akut undiferansiye lösemi
• MFAL (miks fenotip akut lösemi) t(9;22) (q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
• MFAL (miks fenotip akut lösemi) t(v;11q23.3) / KMT2A-yeniden düzenlenmiş
• MFAL (miks fenotip akut lösemi), B/miyeloid, başka türlü spesifiye edilemeyen
• MFAL (miks fenotip akut lösemi), T/miyeloid, başka türlü spesifiye edilemeyen

Bifenotipik akut lösemi

Miyeloid ve lenfoid hücre morfolojisi gösteren 2 hücre grubunun varlığı söz konusudur. T/miyeloid tipinde spesifik genotip söz konusu değilken B/miyeloid tipinde sıklıkla t(9;22) ve 11q23 kromozom anomalileri belirlenebilmektedir. Lenfoid hücreler L1 ve L2 morfolojisinde olabilirler.

Ayırıcı tanı

- Akut farklılaşmamış lösemi- Akut farklılaşmamış lösemi blast hücreleri morfolojik olarak MFAL'dakine benzerdir.
- AML- AML, MFAL ile morfolojik, immünofenotipik ve genetik bulguları örtüşebilir.

- FGFR1 yeniden düzenlemesi- FGFR1 yeniden düzenlemesine sahip miyeloid/lenfoid neoplazmlar, morfolojik ve immünofenotipik olarak MFAL'den ayırt edilemez. FGFR1 yeniden düzenlemesinin saptanması (ilişkili kromozomal anormallikler olsun veya olmasın), bu neoplaziyi MFAL'den ayırır.
- ALL- ALL, morfolojik olarak MFAL'den ayırt edilemeyebilir. ALL'nin blastları, lenfoid antijenleri eksprese eder ancak genellikle miyeloid antijenleri eksprese etmedikleri için MFAL'den ayırt edilebilirler.
- Miks blast krizli KML- Miks blast krizli KML, morfoloji, immünofenotip (hem miyeloid hem de lenfoid antijenlerin ekspresyonu) ve sitogenetik özellikler temelinde Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) MFAL'den ayırt edilemez.

Philadelphia kromozomu pozitif MFAL

Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) MFAL, t(9;22) (q34.1;q11.2) karakteristik sitogenetik bulgusuna ve/veya BCR::ABL1 ekspresyonuna sahiptir. Ek sitogenetik anormallikler de tespit edilebilir. Ph+ MFAL, MFAL'ın yaklaşık dörtte birini temsil eder ve yetişkinlerde pediatrik popülasyonlardan daha yaygındır.

Ph+ MFAL genellikle lösemik blastların dimorfik morfolojisi ile ilişkilidir ve çoğu vakada bir B/miyeloid fenotipi vardır. Çoğu Ph+ MFAL vakası, p190 BCR::ABL1 transkriptini eksprese eder.

Ph+ MFAL'li hastaların başvuru sırasında yüksek oranda SSS tutulumuna sahip olduğu bildirilmektedir.

Ph+ MFAL Tedavisi

Ph+ MFAL'ın optimal yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Ph+ MFAL tedavisine yönelik yaklaşımlar, büyük ölçüde Ph+ ALL çalışmaları tarafından desteklenmektedir.

Remisyon indüksiyon tedavisi

Bir TKI + yaşa dayalı Ph+ ALL remisyon indüksiyon rejimini içermelidir. SSS'ne nüfuz etmesi nedeni ile dasatinib tercih edilmektedir ancak toksisite profiline ve eşlik eden hastalığa göre alternatif bir TKI seçilebilir.

Remisyon indüksiyon tedavisini tamamladıktan hemen sonra, RT-PCR ile MRD için BCR::ABL1 değerlendirmesi dahil olmak üzere kemik iliği yapılmalıdır.

Ph+ MFAL olan tüm hastalarda, olası allojenik HHT beklentisiyle hastalığın erken döneminde HLA bakılmalıdır.

SSS yönetimi, ilk tanısal lomber ponksiyon sırasında verilen ilk doz intratekal kemoterapi ile başlamalıdır.

Postremisyon tedavisi

Medikal olarak uygun olan hastalar için, konsolidasyon kemoterapisi ve bir TKI, tek başına bir TKI kullanımı veya gözlem yerine ilk TR'de allojenik HHT önerilmektedir. Bu öneri, Ph+ ALL'de allojenik HHT'nin üstün sonuçlarına ve kabul edilebilir toksisiteye dayanmaktadır.

Allojenik HHT için uygun olmayan hastalar için konsolidasyon kemoterapisi + bir TKI önerilmektedir.

İdame tedavisi

Allojenik HHT veya konsolidasyon kemoterapisini takiben Ph+ MFAL'de TKI idame tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur.

Ph+ ALL ortamında remisyonu uzatma potansiyeline ve kabul edilebilir toksisiteye dayalı olarak dasatinib (veya diğer TKI) ile idame tedavisi önerilir. İdame tedavisinin süresi, HHT veya konsolidasyon kemoterapisinden sonra kemik iliğinde MRD'nin durumuna göre belirlenir.

Ph (-) MFAL Tedavisi

Remisyon indüksiyon

Ph-negatif MFAL'in optimal tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Daha olumlu sonuçlara ve daha az toksisite nedeniyle AML benzeri bir rejim yerine ALL benzeri bir rejimle remisyon indüksiyon tedavisi önerilmektedir. Tüm hastalar SSS profilaksisi almalıdır. Ph-negatif MFAL'li tüm hastalara, olası allojenik HHT açısından hastalığın erken döneminde HLA tiplendirilmesi yapılmalıdır.

Ph (-) MFAL post remisyon sonrası tedavi

Medikal olarak uygun olan hastalar için, daha iyi sonuçlar ve kabul edilebilir toksisiteye dayalı olarak gözlem veya konsolidasyon kemoterapisi yerine ilk TR1'de allojenik HHT önerilmektedir.

Allojenik HHT için uygun olmayan hastalar için, hastanın yaşına göre konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

Ph-negatif MFAL'de idame kemoterapisinin fayda sağladığına dair bir kanıt bulunamamıştır.

Nüks/dirençli MFAL tedavisi

TR'ye ulaşamayan (refrakter MFAL) veya ilk yanıtta sonra nüks eden MFAL hastalarının klinik araştırmalara katılımı önerilmektedir.

Klinik araştırma dışında, AML veya ALL için kullanılan kurtarma tedavisi kabul edilebilir bir yaklaşımdır.

ALL benzeri bir remisyona indüksiyon rejimi ile remisyona ulaşamayan hastalar için AML benzeri bir rejimi tercih edilmektedir. Dirençli veya nüksetmiş MFAL'de, kurtarma tedavisinin seçimine immünofenotipik bulgular rehberlik edebilir.

Tekrarlayan veya remisyona ulaşamayan Philadelphia kromozomu pozitif MFAL'li hastalar için, TKI seçimine rehberlik etmesi için BCR::ABL1'in mutasyon analizi yapılmalıdır.

Kurtarma tedavisi ile remisyona ulaşan hastalar, allojenik HHT için adaydırlar.

AKUT BAZOFİLİK LÖSEMİ

Klasik akut lösemi kliniği ile görülen, bazofilik farklılaşma gösteren ve t(15;17) ve BCR::ABL olmaması ile karakterize nadir bir AML alt tipidir. Hepatosplenomegali diğer tiplere göre daha sıktır. MPO/SBB (-) ve auer rod (-). İmmünofenotiplemede miyeloid yüzey antijen ile birlikte CD9 ve CD25 (+). Asit fosfataz sıklıkla (+). t(6;9) tespit edilebilir.

AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ (APL)

Bütün AML'lerin %10-15'ini oluşturur. İnsidans 20-60 yaş aralarında pik yapar; medyan görülme yaşı 44'tür. Cinsiyet farkı bildirilmemiştir. İspanyol etnik köken ve obezlerde daha sık rapor edilmiştir. Kemoterapiye sekonder tedavi ilişkili APL; özellikle topoizomera II inhibitörleri ile ilişkili olabilir. FAB sınıflaması AML-M3 olarak tanımlanmıştır. DSÖ sınıflamasında tekrarlayan sitogenetik anormallikler birlikte olan akut myeloid lösemiler içinde tanımlanmıştır.

Morfoloji

Sitoplazmada yoğun dens granüller ve belirgin, fazla miktarda-küme şeklinde auer rod'lar (**fagot hücre**) görülebilir. Nükleer morfoloji, eksantrik, genellikle iki loblu, katlanmış bir kontur ve belirgin bir nükleolus ile karakterize edilir. Düzensiz azurofilik granüller veya Auer çubukları içeren dolaşımdaki promiyelositlerin mikroskopik olarak tanımlanması APL teşhisini güçlü bir şekilde destekler.

Hipergranüler form (%80)

Mikrogranüler varyant (%20)

t(11;17) ve diğer varyantlar

İmmünofenotipleme

MPO ile kuvvetli boyanma vardır. Naftol-ASD- kloroasetat esteraz boyası pozitif (spesifik esteraz). CD13(+) ve CD 33 (+), HLA-DR (-), CD34 (-) ve TdT (-), CD 11b (-), CD 117 zayıf veya değişken.

- **APL: CD13(+) ve CD 33 (+), HLA-DR (-), CD34 (-) ve TdT (-), CD 11b (-), CD 117 zayıf veya değişken.**

Genetik

Konvansiyonel karyotip

Yüksek derecede spesifik, kriptik translokasyonlar kaçırılabilir. Nadir moleküler subtipler [t(11;17), t(5;17) ve diğer ek beraber bulunan sitogenetik anormallikler] tespit edilebilir.

Vakaların yaklaşık %10'unda sitogenetik analiz ile t(15;17) gösterilemez. Bu tür vakaların çoğunda, moleküler bir analiz yine de sitogenetik olarak kriptik veya kompleks insersiyon olaylarının bir sonucu olarak oluşan altta yatan bir PML-RARA füzyon transkriptini ortaya çıkarır. Diğer durumlarda, daha az yaygın olarak, 17q21'in yeniden düzenlemeleri, RARA'nın NPM (nükleofosmin), PLZF (promiyelositik lösemi çinko parmağı) ve NuMA (nükleer mitotik aparat) gibi alternatif ortak genlerle füzyonuna yol açarak sırasıyla t(5;17) (q35;q12-21), t(11;17)(q23;q21) ve t(11;17) (q13;q21) oluşturur. Ortaya çıkan RARA füzyon ürünü, homodimerler oluşturabilir ve normal RARA sinyalini bozabilir ve sonuçta granülositik farklılaşma için gerekli genlerin baskılanmasına yol açar.

- **Vakaların yaklaşık %10'unda sitogenetik analiz ile t(15;17) gösterilemez.**

FISH

Daha kolay bir yöntemdir. Sensitivitesi kullanılan proba göre değişir. PML-RARA izoformu hakkında bilgi vermez, takipte kullanılmaz.

Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

PML::RARA RNA için reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), APL tanısını doğrulamak için mevcut "altın standart" yöntem olarak kabul edilir. PML kırılma noktası belirlenebildiği için MRD takibinde kullanılabilir. Bununla birlikte, RT-PCR hem yanlış pozitiflere (kontaminasyon artefaktları) hem de yanlış negatiflere (düşük RNA verimi nedeniyle) sahip olabilir.

- **APL'de tanı ve MRD takibinde : PCR**

Varyant RARA translokasyonları

Kromozom 17 üzerindeki RARA genini içeren çoklu varyant translokasyonu tarif edilmiştir. Bu vakalar APL ile örtüşen morfolojik özelliklere sahip olabilir. Bununla birlikte, ATRA'nın farmakolojik dozlarına verilen yanıtın yanı sıra biyolojideki farklılıklar nedeniyle, bu vakalar "varyant RARA translokasyonu olan APL" olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

- t(11;17) (q23;q21) – ZBTB16::RARA (önceden PLZF::RARA olarak biliniyordu), genellikle CD13+, CD56+. **ATRA tedavisine dirençli**
- t(5;17) (q35;q21) – NPM1::RARA, genellikle CD13-negatif, CD56 negatif
- t(11;17) (q13;q21) – NuMA::RARA
- t(17;17) (q21;q21) – STAT5b::RARA

➤ **APL'de ATRA tedavisine dirençli varyant : t(11;17) (q23;q21) – ZBTB16::RARA**

Değişken translokasyon t(11;17)'ye sahip hücreler, hipolobulasyonlu (edinilmiş Pelger-Huet anomalisi) artan sayıda olgunlaşan nötrofillerle birlikte, dış hatları daha düzenli olan çekirdeklere sahip olma eğilimindedir. Bu vakalar, daha seyrek granüller, "faggot" hücrelerinin yokluğu ve APL'nin tipik formlarında görülen tipik iki loblu çekirdeğin yokluğu ile karakterizedir. Bu kromozomal yeniden düzenlemede üretilen ZBTB16::RARA füzyon proteini, ATRA'nın farmakolojik dozları ile üstesinden gelinemeyecek şekilde retinoik aside azaltılmış hassasiyet gösterir.

Klinik

Sitopenilere bağlı komplikasyonlar ön plandadır. Diğer AML'lerden farklı olarak kanama komplikasyonları daha fazladır.

DIC tanı anında veya kemoterapi başlayınca doku faktörü salınımı, Faktör X'u direkt aktive eden kanser prokoagulanı ve lösemik promiyelositlerde annexin II reseptör ekspresyonu ile ilişkili olabilir.

APL farklı özellikleri

Ek bir sitogenetik anormallik, tedavi ile ilişkili APL, FLT3 mutasyonu (+), CD56, PML izoform veya morfolojisine (M3v) dayalı tedavi değişikliği önerilmemektedir. 14.günde kemik iliği aspirasyon/biyopsi önerilmez.

APL'de:

- Ek bir sitogenetik anormallik, tedavi ile ilişkili APL, FLT3 mutasyonu (+), CD56, PML izoform veya morfolojisine (M3v) dayalı tedavi değişikliği önerilmemektedir.
- 14.günde kemik iliği aspirasyon/biyopsi önerilmez.

Risk sınıflaması

APL'de riski belirleyen esas olarak tanıdaki lökosit sayısıdır. Bu nedenle güncel kaynaklarda trombosit sayısına bakılmaksızın tanı anında lökosit $>10,000/\mu\text{L}$ olan hastalar yüksek riskli, lökosit $\leq 10,000/\mu\text{L}$ olan hastalar düşük riskli kabul edilirler.

APL'de düşük, orta ve yüksek risk gruplarında nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %98, %89 ve %70'tir.

APL'de:

- Tanı anında lökosit $>10,000/\mu\text{L}$ olan hastalar yüksek riskli, lökosit $\leq 10,000/\mu\text{L}$ olan hastalar düşük riskli kabul edilirler.

Tablo 94. APL'de risk grupları ve sağkalım

	Trombosit	Lökosit	3-yıllık DFS
Düşük Risk	$>40.000/\text{mm}^3$	$<10.000/\text{mm}^3$	%98
Orta	$<40.000/\text{mm}^3$	$<10.000/\text{mm}^3$	%89
Yüksek Risk	$<40.000/\text{mm}^3$	$>10.000/\text{mm}^3$	%70

Erken ölüm ve önlenmesi

İsveç Akut Lösemi Kayıt Defteri verilerine göre hastaların yaklaşık üçte biri tanı konulduktan sonraki 30 gün içinde ölmekte ve ölümlerin %35'i ATRA dozundan önce meydana gelmektedir. APL tanısının ilk şüphesinde derhal ATRA uygulanması son derece önemlidir çünkü APL'den ilk şüphe edildiğinde ATRA verilirse erken ölümler azaltılabilir. İlk şüphe edildiğinde ATRA (klinik öykü ve periferik yaymaya dayalı), tanı teyit edilmeden önce başlanmalıdır. Trombosit $\geq 50,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde sık trombosit transfüzyonu ve fibrinojeni

≥150 mg/dL 'de tutmak için kriyopresipitat başlanmalıdır. Rutin heparin ve rutin antifibrinolitik tedavi önerilmez.

APL'de:

- İlk şüphe edildiğinde ATRA (klinik öykü ve periferik yaymaya dayalı), tanı teyit edilmeden önce başlanmalıdır.

Tablo 95. APL'de erken ölüm ve kanama nedeniyle erken ölüm

Çalışma	N	İndüksiyon	TR %	EÖ %	Kanama nedeniyle EÖ %	DFS %
PETHEMA	732	ATRA + İda	91	7	69	86
JALSG	283	ATRA/ida/ara-C	94	5	69	69
GAMLCG	142	ATRA/TAD/HAM	92	8	64	82

All-transretionik asit (ATRA)

ATRA tedavisi morfolojik olarak APL düşünüldüğünde başlanır. Sitogenetik sonucunu beklemeye gerek yoktur. Lökosit sayısı <10.000 ise indüksiyon tedavisinden 2 gün önce ATRA başlanır (bu şekilde DIC gelişim riski azaltılır). Anneksin II RNA aşırı ekspresyonu ATRA tedavisinden sonra kaybolur. Lösemik hücrelerde anneksin II'nin yüksek düzeyde ekspresyonu plazmin üretimini artırır. Anneksin II'nin aşırı ekspresyonu hemorajik komplikasyonların bir mekanizması olabilir. Paradoksik olarak da; hiperkoagülabl bir pıhtılaşma eğilimi ATRA tedavisinin ilk aylarında görülebilir.

Arsenik trioksit (ATO)

Kanser hücrelerinde apoptoza neden olmaktadır. Gerek t(15;17) (APL-RARA) ve gerekse t(11;17) (PLZF-RARA) füzyon proteinlerinin bir parçası olan RARA'a bağlanarak PML protein seviyesini düşürmektedir. Sonuçta p21 seviyesinin artması ile hücreler, hücre siklusunun G1 evresinde arrest olmaktadır. PML-RARA füzyon proteini eksprese etmeyen hücrelerde de güçlü apoptoza neden olmaktadır. Mitokondrial membran potansiyelini düşürerek hücre içinde reaktif oksijen ürünlerinin seviyesini artırır. Sonuçta hücre içi intrinsik

apoptoz yolunu aktive etmektedir. p38 MAP (mitojen aktiveted protein) ve ERK kinaz yolları da arsenik trioksit tarafından tetiklenmektedir. VEGF üretimini azaltarak tümör angiogenezi engellemektedir.

Arsenik, ekstrensek apoptoz yolunu aktive etmektedir. Hücre membranında Fas (APO2)/TRAİL ve Fas (APO2)/TRAİL reseptörlerini upregüle etmektedir. Bunun sonucu kaspaz 8/BID/Bax yolu aktive olmaktadır ve akabinde mitokondri membranı erken depolarize olur. Sonuçta AIF'nin mitokondriden salınır ve efektör kaspaz 3'ü aktive ederek çekirdek/hücre apoptozisine neden olmaktadır. Ayrıca bu hücrelerde sitokrom c ve SMAC'ın sitozole salınması ve kaspaz 9 aktivasyonu ile intrinsik apoptoz yolunun ise ölmekte olan hücrelerde ikincil bir olay olarak geliştiği ifade edilmektedir

Arsenik, fonksiyonel P53 ihtiva eden hücrelerde başlıca P21 seviyesini yükselterek hücrenin, hücre siklusunun G1 evresinde durmasına neden olmaktadır. Bu hücrelerde Bax'ın, BID'den bağımsız olarak P53 tarafından aktive edilebileceği bildirilmektedir. Bu durumda, Bax mitokondriye geçmekte ve sitokrom c ve SMAC'ın sitozole salınımı ve kaspaz 9'a bağımlı mitokondri/intrinsik apoptozu tetiklemektedir.

Arsenik trioksit 10 mg/mL ampul (100-250 cc %5 dekstrozu veya SF ile sulandırılır) 1-2 saat IV infüze edilir (vazomotor reaksiyon gözlenirse 4 saate uzatılır). Dilusyondan sonra buzdolabında 48 saat (oda ısısında 24 saat) saklanabilir. 0.15 mg/kg/gün IV kemik iliği remisyona girene kadar devam edilir. Total doz 60 dozu aşmamalıdır (2 ay). Konsolidasyon tedavisi indüksiyon tedavisi tamamlandıktan 3-6 hafta sonra başlanmalı ve 0.15 mg/kg/gün, 25 doz (5gün/hafta, 5 hafta üzerinde) verilmelidir.

Genel Öneriler

APL hastalarının tedavisinde aşağıdaki hususlar dikkate alınması önerilmektedir.

Klinik koagülopati:

Klinik koagülopatinin yönetimi

Trombositleri $\geq 50.000/\mu\text{L}$ 'de (bazı kaynaklarda $\geq 30.000/\mu\text{L}$) tutmak için agresif trombosit transfüzyon desteği; fibrinojen $>150 \text{ mg/dL}$ (bazı kaynaklarda $>100 \text{ mg/dL}$) düzeyi ve PT ve PTT'yi normal değerlere yakın tutmak için kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ile fibrinojen replasmanı yapılmalıdır. Koagülopati düzelene kadar hemogram ve koagülasyon tetkikleri günlük olarak takip edilmelidir. Tüneli kateter veya port kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Lösemi biyolojisindeki farklılık nedeniyle APL'de lökosit sayısı yüksek olan hastaların rutin yönetiminde lökoferez önerilmemektedir ancak diğer modalitelere yanıt vermeyen lökostaz sendromu olan yaşamı tehdit eden vakalarda lökoferez düşünülebilir.

APL'de:

- Trombositleri $\geq 50.000/\mu\text{L}$ 'de tutmak için trombosit transfüzyon desteği;
- Fibrinojen $>150 \text{ mg/dL}$ tutmak için kriyopresipitat veya taze donmuş plazma verilmelidir.
- Koagülopati düzelene kadar günlük hemogram ve koagülasyon tetkikleri yapılmalıdır.
- Tünelli kateter veya port kullanmaktan kaçınılmalıdır.
- Lökosit sayısı yüksek olan hastalarda lökoferez önerilmemektedir.

APL diferansiyasyon sendromu

Özellikle tanı veya nüks sırasında, genellikle lökosit sayısı $>10.000/\mu\text{L}$ üzerinde ve ilişkili ateş; nefes darlığı; hipoksemi; plevral veya perikardiyal efüzyonların olması ile karakterizedir. Daha önce tedavi görmemiş, ATRA içeren tedavi alan hastaların yaklaşık %15 ila %25'inde bu sendrom gelişir.

- APL'de ATRA veya ATO tedavisi; sıvı retansiyonu, dispne, hipotansiyon, pulmoner infiltratlar ve "diferansiyasyon sendromu" olarak adlandırılan pulmoner veya perikardiyal efüzyonlar dahil olmak üzere bir dizi semptom ve fizyolojik anormallik ile ilişkilidir.

Volum yüklenmesi ve pulmoner bulgular yakından izlenmelidir. Solunum yetmezliğinin ilk belirti veya semptomlarında (hipoksemi, pulmoner infiltratlar, perikardiyal veya plevral efüzyonlar) deksametazon başlanmalı ve 3-5 gün boyunca 10 mg günde 2 kez, 2 hafta boyunca azaltılarak uygulanmalıdır. Hipoksi düzelene kadar ATRA tedavisine ara verilmelidir.

Diferansiyasyon sendromu geliştirme açısından yüksek risk taşıyan (lökosit sayısı $>10.000/\mu\text{L}$) hastalar için, kortikosteroidler ile profilaksiye başlanması önerilmektedir, prednizon 0.5 mg/kg 1. gün veya deksametazon 10 mg her 12 saatte bir başlanmalıdır. Steroid

dozunun birkaç günlük bir süre içinde azaltılması önerilmektedir. Hastada diferansiyasyon sendromu gelişirse, steroid şu şekilde modifiye edilebilir: Deksametazon 10 mg her 12 saatte bir sayım düzelene veya farklılaşma riski azalana kadar.

- **Ateş, nefes darlığı, sıklıkla WBC artışı, hipoksemi, plevral/perikardiyal efüzyonlara karşı tetikte olunmalıdır.**
- **İlk semptom veya belirti görülür görülmez, günde iki kez 10 mg deksametazon başlanmalıdır.**
- **Hipoksemi şiddetli ise ATRA veya ATO kesilir; semptomlar/belirtiler steroidlerle çözümlendiğinde geri başlanır.**

Büyüme faktörleri

Yanıtın değerlendirilmesini zorlaştırabilecekleri ve diferansiyasyon sendromu riskini artıracabilecekleri için APL hastalarında indüksiyon sırasında büyüme faktörleri önerilmemektedir. Bununla birlikte, nötropeni süresini kısaltmak amacıyla, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar veya sepsis belirtileri/belirtileri mevcut olduğunda, seçilmiş vakalarda konsolidasyon sırasında büyüme faktörleri düşünülebilir.

Arsenik trioksit tedavisi sırasında dikkat edilecek hususlar:

ATO tedavisi QT aralığını uzatarak hastaları ventriküler aritmilere duyarlı hale getirebilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, QT aralığını değerlendirmek için EKG önerilir. Elektrolitleri orta veya üst normal aralıkta tutmak için tedaviden önce ve tedavi sırasında serum elektrolitleri de izlenmelidir. Kardiyak aritmi riskini en aza indirmek için ATO tedavisi sırasında QT aralığını uzatan diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce

- Uzamış QTc aralığı değerlendirmesi için elektrokardiyogram (EKG)
- Serum elektrolitleri (kalsiyum, potasyum, magnezyum) ve kreatinin
- Tedavi sırasında (indüksiyon tedavisi sırasında haftalık ve remisyon sonrası tedavinin her küründen önce)
- QT aralığını uzatabilecek ilaç kullanımı en aza indirilmeli.
- K ve Mg konsantrasyonlarının normalin orta veya üst aralığında tutulması önerilmektedir.

- Uzun QTc aralığı >500 milisaniye olan hastalarda kan elektrolitleri düzeltilmeli.
- QTcF düzeltilmesi önerilir; ancak, QTcF düzeltmelerinin bulunmadığı ortamlarda, QTc'si uzun hastalar kardiyoloji ile konsülte edilmelidir.

➤ **ATO ile indüksiyon tedavisi sırasında haftalık ve remisyon sonrası tedavinin her küründen önce QTc aralığına bakılmalıdır.**

İndüksiyon sırasında miyeloid büyüme faktörleri kullanılmamalıdır. Seçilmiş vakalarda konsolidasyon sırasında gerekli hallerde düşünülebilir (yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, sepsis belirtileri); ancak konsolidasyonda büyüme faktörlerinin profilaktik kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

APL'de:

➤ **İndüksiyon sırasında miyeloid büyüme faktörleri kullanılmamalıdır.**

Düşük/orta Riskli Grupta Tedavi

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m² günde 2 doza bölünmüş + arsenik trioksit 0,15 mg/kg, IV, günlük.
- **Konsolidasyon:** Arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün, IV, 5 gün/hafta 4 hafta boyunca 8 haftada bir toplam 4 kür ve ATRA 45 mg/m²/gün, 2 hafta boyunca, 4 haftada bir toplam 7 kür.
Ya da
- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş olarak + arsenik trioksit 0,3 mg/kg, IV, 1. haftanın 1-5. günleri ve 2-8. haftalar boyunca haftada iki kez 0,25 mg/kg.
- **Konsolidasyon:** İlk 3 konsolidasyon döngüsü = 56 günlük döngü: 1-14 ve 29-42. günlerde günde 2 bölünmüş dozda ATRA 45 mg/m²/gün, oral (2 hafta kullanım, ardından 2 hafta ara) + arsenik trioksit 0,3 mg/kg kullanım 1. haftanın 1-5. günleri, ardından 2-4. haftalarda haftada iki kez 0.25 mg/kg 4. konsolidasyon döngüsü = 28 günlük döngü: ATRA 45 mg/m²/gün, oral, 1-14. günlerde (2 hafta) 2 bölünmüş doz halinde + arsenik trioksit 0.3 mg/kg 1.haftanın 1-5. günleri ardından 0.25 mg/kg 2.-4. haftalarda haftada iki kez.

Arsenik ilacına ulaşlamıyor ya da kontrendike ise

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş + idarubisin 12 mg/m² 2, 4, 6, 8. günler.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² x 15 gün + idarubisin 5 mg/m² x 4 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + mitoksantron 10 mg/m²/gün x 3 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + idarubisin 12 mg/m² x 1 gün x 1 döngü.

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş + tek doz 5. günde GO 9 mg/m²
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m², 1-2, 5-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22 ve 25-26. haftalarda günde 2 doza bölünmüştür. Tam moleküler yanıt sağlanana kadar ayda bir tek doz gemtuzumab ozogamisine 9 mg/m² verilebilir.

İdame tedavi

Klinik deneyimler, düşük riskli hastalığı olan ve konsolidasyonun tamamlanmasının ardından moleküler remisyonda olan hastalarda nüks riskinin düşük olduğunu göstermektedir. AIDA 0493 protokolünde, indüksiyon (ATRA + IDA) ve konsolidasyon (ATRA veya ATO'suz kemoterapi) sonrasında moleküler TR elde eden hastalar dört kola randomize edildi: (1) 6-MP + metotreksat, (2) tek başına ATRA, (3) 6-MP ve metotreksat ile dönüşümlü olarak kullanılan ATRA ve (4) tedavi yok. İdame tedavisi görenler arasında 12 yılda hiçbir DFS farkı gözlenmedi: sırasıyla %70, %69, %68 ve %69. İdame tedavisi, ATRA artı ATO bazlı rejimlerle konsolidasyonun sonunda moleküler TR elde eden hastalara yönelik standart uygulamanın bir parçası değildir. Ancak ATRA artı kemoterapi (ATO'suz) ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda idame tedavisi düşünülmelidir.

APL'de:

- **Konsolidasyon tedavileri tamamlandıktan sonra PCR negatif ise düşük orta riskli hastalar 3 yıl boyunca 3 ayda bir hemogram ile takip edilir. 60 yaş üzeri ve/veya doz kesintileri olan hastalarda 3 yıl boyunca 3 ayda bir ek olarak PCR takibi önerilir. İdame önerilmez.**
- **Konsolidasyon tedavileri tamamlandıktan sonra PCR negatif ise yüksek riskli hastalar 3 yıl boyunca 3 ayda bir hemogram ve ek olarak PCR ile takip edilir. İndüksiyonda ATRA + kemoterapi alanlarda idame tedavisi önerilir.**

İzlem

RT-PCR, moleküler remisyonu değerlendirmek için konsolidasyon tamamlandığında periferik kan örneğinde yapılmalıdır. Hastalar için bireysel uygun izlem sıklığını belirlemek, tedavi eden hekimin takdirindedir. Yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, 60 yaşından büyük hastalarda veya konsolidasyon sırasında uzun kesintiler yaşayan hastalarda veya idame tedavisi kullanan ve tolere edemeyen hastalarda moleküler relapsı saptamak için idame tedavisi sırasında 2-3 yıla kadar periyodik izleme önerilir.

APL'de:

- **Yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, 60 yaşından büyük hastalarda veya konsolidasyon sırasında uzun kesintiler yaşayan hastalarda veya idame tedavisi kullanan ve tolere edemeyen hastalarda moleküler relapsı saptamak için idame tedavisi sırasında 2-3 yıla kadar 3 ayda bir PCR ile periyodik izlem önerilir.**

PCR negatif durumundan pozitif duruma geçiş, bir kan örneğinde 2 ila 4 hafta içinde güvenilir bir laboratuvar tarafından doğrulanmalıdır. Moleküler nüks ikinci bir pozitif testle doğrulanırsa, hasta nüks hastalığı için tedavi edilmelidir. İkinci test negatifse, hastanın PCR negatif kalmasını sağlamak için idame tedavisi ve ek 2 yıla kadar sık izlem (her 2-3 ayda bir) düşünülebilir. Tutarlı bir hassasiyet seviyesini korumak için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

APL tedavisinden sonra sekonder MDS ve AML oluşabileceğinden, sitopeni gelişen ve RT-PCR'si negatif olan hastalarda yeni sitogenetik anormallikleri değerlendirmek için bir kemik iliği aspirasyonu önerilir.

Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi

Yüksek riskli hastalarda kardiyak sorunlar (düşük ejeksiyon fraksiyonu [EF] veya QTc uzaması) değerlendirilmelidir.

Yüksek risk (lökosit sayısı>10.000/μL) ve kardiyak sorunu olmayan hastalarda indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m² (1-36. günler, günde 2 doza bölünmüş) + yaşa göre ayarlanmış idarubisin 6-12 mg/m² 2., 4., 6., 8. günlerde + arsenik trioksit 0,15 mg/kg (2 saat IV infüzyon 9-36. günler)

- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² x 28 gün + arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün x 28 gün x 1 siklus, ardından ATRA 45 mg/m² x 7 gün 2 haftada bir x 3 + arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün x 5 gün 5 hafta x 1 siklus

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünerek ve arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün IV + tek doz GO 9 mg/m² 1. günde veya 2. günde veya 3. günde veya 4. günde verilebilir.
- **Konsolidasyon:** Arsenik trioksit 0,15 mg/kg günlük 5 d/hafta 4 hafta boyunca 8 haftada bir toplam 4 siklus + ATRA 45 mg/m² 2 hafta boyunca 4 haftada bir toplam 7 siklus, eğer ATRA veya arsenik trioksit toksisite nedeniyle kesildiğinde, tek doz GO 9 mg/m², TR'den 28 haftaya kadar her 4-5 haftada bir verilebilir.

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 bölünmüş doz ve 1. haftanın 1-5. günleri arsenik trioksit 0,3 mg/kg IV ve 2.-8. haftalar) haftada iki kez 0,25 mg/kg + tek doz GO 6 mg/m² 1. gün veya 2. gün, veya 3. gün veya 4. gün verilebilir.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² 2 hafta boyunca 4 haftada bir (veya 2 hafta arayla 2 hafta) konsolidasyon siklusları 1-4 + arsenik trioksit 0,3 mg/kg 1 haftanın 1-5 günleri konsolidasyon siklusları 1-4 ve 0,25 mg/kg ile 2-4. haftalarda haftada iki kez 1-4 konsolidasyon siklusları. Eğer ATRA veya arsenik trioksit toksisite nedeniyle kesildiğinde, tek doz GO 9 mg/m², TR'den 28 haftaya kadar her 4-5 haftada bir verilebilir.
- **Diğer önerilen rejimler**
 - **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 bölünmüş dozda + daunorubisin 50 mg/m² x 4 gün (IV 3-6 günler) + sitarabin 200 mg/m² x 7 gün (IV 3-9 günler)
 - **Konsolidasyon:** Arsenik trioksit 0,15 mg/kg/gün x 5 gün 5 hafta boyunca 7 haftada bir toplam 2 kür, ardından ATRA 45 mg/m² x 7 gün + daunorubisin 50 mg/m² x 3 gün 2 kür.

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş + daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün + sitarabin 200 mg/m² x 7 gün
- **Konsolidasyon:** Daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün + sitarabin 200 mg/m² x 7 gün x 1 döngü, ardından sitarabin 2 g/m² (yaş <50) veya 1,5 g/m² (50-60 yaş) her 12 saat x 5 gün + daunorubisin 45 mg/m² x 3 gün x 1 siklus + 5 doz intratekal kemoterapi

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş olarak + idarubisin 12 mg/m², 2, 4, 6, 8. Günler.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² x 15 gün + idarubisin 5 mg/m² ve sitarabin 1 g/m² x 4 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + mitoksantron 10 mg/m²/d x 5 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + idarubisin 12 mg/m² x 1 gün + sitarabin 150 mg/m²/8 saat x 4 gün x 1 siklus. Ayrıca konsolidasyondan önce LP yapılması düşünülmelidir.

Yüksek risk (lökosit sayısı>10.000/μL) ve kardiyak sorunu olan hastalarda indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi

Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar:

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 bölünmüş dozda + arsenik trioksit 0,15 mg/kg günlük + tek doz gemtuzumab ozogamisın 9 mg/m², 1. Günde
- **Konsolidasyon:** Arsenik trioksit 0,15 mg/kg günde 5 gün/hafta 4 hafta boyunca 8 haftada bir toplam 4 döngü + ATRA 45 mg/m² günde 2 bölünmüş doz halinde 2 hafta boyunca 4 haftada bir toplam 7 döngü. Toksisite nedeniyle ATRA veya arsenik trioksit kesilirse, TR'den 28 haftaya kadar her 4-5 haftada bir tek doz gemtuzumab ozogamisın 9 mg/m² verilebilir.

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m² günde 2 bölünmüş doz + arsenik trioksit 0,3 mg/kg 1. haftanın 1-5. günleri ve 0,25 mg/kg 2-8. haftalar + tek doz gemtuzumab ozogamisın 6 mg/m² 1. gün.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² 2 hafta boyunca günde 2 doza bölünerek 4 haftada bir (veya 2 hafta arayla 2 hafta) 1-4 konsolidasyon kürlerinde +arsenik trioksit 1-4 konsolidasyon kürlerinde 1. haftanın 1-5. günlerinde 0,3 mg/kg ve 1-4. konsolidasyon kürlerinde 2-4. haftalarda haftada iki kez 0,25 mg/kg. Toksisite nedeniyle ATRA veya arsenik trioksit kesilirse, TR'den 28 haftaya kadar her 4-5 haftada bir tek doz gemtuzumab ozogamisın 9 mg/m² verilebilir.

Uzamış QTc olan hastalarda:

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş + tek doz gemtuzumab ozogamisın 9 mg/m², 1. Gün.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m², 1-2, 5-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22 ve 25-26. haftalarda günde ikiye bölünmüş dozlar halinde. Tam moleküler yanıt sağlanana kadar ayda bir tek doz gemtuzumab ozogamisın 9 mg/m² verilebilir.

Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş olarak + daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün + sitarabin 200 mg/m² x 7 gün.
 - **Konsolidasyon:** Daunorubisin 60 mg/m² x 3 gün + sitarabin 200 mg/m² x 7 gün x 1 döngü, ardından sitarabin 2 g/m² (yaş <50) veya 1,5 g/m² (50-60 yaş) her 12 saat x 5 gün + daunorubisin 45 mg /m² x 3 gün x 1 siklus +5 doz intratekal kemoterapi
- Ya da

- **İndüksiyon:** ATRA 45 mg/m², günde 2 doza bölünmüş olarak + idarubisin 12 mg/m², 2, 4, 6, 8. Günler.
- **Konsolidasyon:** ATRA 45 mg/m² x 15 gün + idarubisin 5 mg/m² ve sitarabin 1 g/m² x 4 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + mitoksantron 10 mg/m²/gün x 5 gün x 1 döngü, ardından ATRA x 15 gün + idarubisin 12 mg/m² x 1 gün + sitarabin 150 mg/m²/8 saat x 4 gün x 1 siklus.

ATO'nun kan-beyin bariyerini aştığı ve beyin omurilik sıvısında terapötik etki sağladığı bilinmektedir. Yakın tarihli bir raporda, ATRA + ATO indüksiyonu (intratekal profilaksisi olmadan) alan yeni tanı APL'li 187 hastadan, yüksek riskli APL'li beş hastada nüks meydana geldi; bunların üçünde SSS tutulumu vardı. Nadir görülme sıklığı ve ATRA + ATO döneminde intratekal tedavinin kullanımını destekleyen önemli verilerin bulunmaması göz önüne alındığında, rutin SSS profilaksisi önerilmemektedir. SSS profilaksisi uygulanacaksa, yüksek riskli hastalarla veya SSS, retinal veya paraspinal kanaması olan hastalarla sınırlı olmalı ve yalnızca TR elde edildikten ve koagülopati çözüldükten sonra yapılmalıdır.

APL'de:

- **SSS profilaksisi uygulanacaksa, yüksek riskli hastalarla veya SSS, retinal veya paraspinal kanaması olan hastalarla sınırlı olmalı ve yalnızca TR elde edildikten ve koagülopati çözüldükten sonra yapılmalıdır.**

İdame tedavi

Konsolidasyon tedavisinin ardından hastalar, kemik iliği/kan örneklerinden RT-PCR teknikleri kullanılarak moleküler remisyon açısından değerlendirilir. Konsolidasyondan idameye geçiş için ardışık 2 ay PCR ile t(15;17) negatif olmalıdır. PCR negatif olan hastalar için, 6-merkaptopurin ve metotreksat ile kombine edilebilen 1 ila 2 yıllık ATRA idame tedavisi

uygun görülmektedir. Hastalar 3 aylık dönemler halinde PCR ile t(15;17) yönünden araştırılmalıdır. ATRA idame tedavisi alan hastaların %70'inde 2.5 yıl süren remisyona görülmektedir. ATRA almayan hastalarda ise bu oran %20 civarındadır.

Yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, 60 yaşından büyük hastalarda veya konsolidasyon sırasında uzun kesintiler yaşayan hastalarda veya idame tedavisi kullanan ve tolere edemeyen hastalarda moleküler relapsı saptamak için idame tedavisi sırasında 2-3 yıla kadar periyodik takip önerilir.

APL'de:

- **Konsolidasyon tedavileri tamamlandıktan sonra PCR negatif ise yüksek riskli hastalar 3 yıl boyunca 3 ayda bir hemogram ve ek olarak PCR ile takip edilir. İndüksiyonda ATRA + kemoterapi alanlarda idame tedavisi önerilir.**

Nüks/dirençli APL Tedavisi

Dirençli hastalık

Dirençli veya refrakter APL, indüksiyon kemoterapisi ile sitolojik olarak tam remisyona ulaşamayan veya birkaç konsolidasyon kemoterapisi döngüsünden sonra tam moleküler remisyona ulaşamayan hastalara denilir.

Nüks hastalık

Tam moleküler remisyona ulaşıldıktan sonra, takip eden analizler bu tür moleküler remisyonun kaybını doğrularsa veya ekstramedüller hastalığı tanımlarsa, nüks hastalık olarak kabul edilir.

Nüks/dirençli APL Tedavisi

Nükseden APL hastalarının tedavisi genellikle, kemoterapiye duyarlı hastalığı olanlarda yüksek doz kemoterapi ve otolog HHT ile moleküler remisyona ulaşmayı amaçlar. Uygun bir donör varsa, allojenik HHT düşünülebilir ancak APL için allojenik HHT, en azından ikinci bir tam moleküler yanıt elde eden hastalarda, otolog HHT'den daha iyi olmadığı görülmüştür. RT-PCR negatifliği elde edilemeyen hastalar için, uygun donörü olan fit hastalarda allojenik HHT tercih edilen tedavidir. HHT için aday olmayan, ikinci basamak rejimlere yanıt vermeyen veya HHT'den sonra nüks eden hastaların tedavisi genellikle palyatiftir; bir klinik araştırmaya girilebilir. Refrakter hastalığı olan hastalarda da aynı yaklaşım izlenir.

Morfolojik ya da moleküler relaps tedavi seçenekleri

ATRA ve arsenik trioksitten sonra erken nüks (<6 ay) var ise antrasiklin bazlı rejimler önerilmektedir.

ATRA + antrasiklin içeren rejimden sonra (arsenik trioksit kullanılmamış ise) veya erken nüks (<6 ay) olmaması durumunda; arsenik trioksit 0,15 mg/kg günlük ± ATRA 45 mg/m², günde ikiye bölünmüş dozda ± tek doz gemtuzumab ozogamisin kan sayım düzelene kadar ve kemik iliğinde remisyon teyit edilinceye kadar verilebilir.

Arsenik trioksit içeren rejimden sonra geç nüks (≥6 ay) var ise arsenik trioksit 0,15 mg/kg günlük ± ATRA 45 mg/m², günde 2 bölünmüş dozda ± (antrasiklin veya tek doz gemtuzumab ozogamisin) kan sayımı iyileşene kadar ve kemik iliğinde remisyon teyit edilinceye kadar verilebilir.

Eğer hastalarda ikinci remisyon elde edilmiş ve PCR negatif ise metotreksat veya sitarabin ile SSS profilaksisi yapılmalıdır.

PCR negatif ise ve hasta kök hücre nakline uygun ise otolog HHT önerilir.

Kök hücre nakline uygun değil ise arsenik trioksit ile 6 siklus konsolidasyon tedavisi önerilmektedir.

Eğer hastalarda morfolojik olarak ikinci remisyon elde edilmiş fakat PCR pozitif ise hasta kök hücre nakline uygun ise allojenik HHT, kök hücre nakline uygun değil ise klinik çalışmaya alınması önerilmektedir.

Eğer hastada ikinci remisyon elde edilememiş ise hasta ya klinik çalışmaya alınmalı ya da allojenik HHT düşünülmelidir.

Nüks APL’de:

- Eğer hastalarda morfolojik olarak ikinci remisyon elde edilmiş ve PCR negatif ise otolog HHT ancak PCR pozitif ise allojenik HHT yapılmalıdır.

Tablo 96. APL hastalarında TR2’de HHT

	n	TRM	RFS (7 yıl)	OS (7 yıl)
Allojenik HHT	23	%39	%92	%52
Otolog HHT	50	%6	%79	%60
HHT yok	48	-	%38	%40

HHT, hematopoietik hücre transplantasyonu; TRM, transplant ilişkili mortalite; RFS, relapsız sağkalım; OS, genel sağkalım

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
2. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. 2021.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.
5. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70-87.
6. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(3):197-222.
7. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007;92(10):1389-98.
8. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, Avvisati G, Mele L, Mele M, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;112(1):109-17.
9. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:453-9.
10. Hosing C, Munsell M, Yazji S, Andersson B, Couriel D, de Lima M, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13(3):450-9.
11. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Haferlach T, Hasford J, Unterhalt M, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4926-33.
12. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-74.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21.
14. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465).
15. 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 ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(12):1345-77.
16. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-93.
17. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):357-63.
18. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-93.
19. Desai A, Desai A, Staszewski H, Cunha BA. An unusual initial manifestation of acute leukemia. *Am J Med*. 2012;125(12):1173-4.
20. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol*. 1988;6(3):495-8.

21. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. *Cancer*. 1985;56(8):2078-82.
22. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012;118(1):112-7.
23. Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Rao KW, Pettenati MJ, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *Cancer*. 2004;101(6):1420-7.
24. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.
25. 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.
26. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2527-41.
27. Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):485-9.
28. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94(6):1739-46.
29. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008;113(6):1370-8.
30. Mizock BA, Franklin C, Lindesmith P, Shah PC. Confirmation of spurious hypoxemia using continuous blood gas analysis in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 1995;19(12):1001-4.
31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620-5.
32. Cruise MW. Immunohistochemistry in Acute Myeloid Leukemia. *Methods Mol Biol*. 2017;1633:33-49.
33. Khoury JD, Solary E, Abal 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(7):1703-19.
34. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sulé N, Mrózek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood*. 2001;97(11):3574-80.
35. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7.
36. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416-24.
37. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006;107(9):3463-8.

38. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106(12):3740-6.
39. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*. 2007;109(3):874-85.
40. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100(13):4372-80.
41. Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):624-33.
42. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3904-11.
43. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006;107(5):1791-9.
44. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1279-86.
45. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. *Blood*. 2016;128(3):462-3.
46. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
47. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(18):4179-87.
48. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4791-7.
49. Perrot A, Luquet I, Pigneux A, Mugneret F, Delaunay J, Harousseau J-L, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(3):679-85.
50. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch J-H, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823-30.
51. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Koehne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(7):2137-45.
52. Kröger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Myelodysplastic Syndromes Subcommittee of The Chronic Leukaemia Working Party of European

Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94(4):542-9.

53. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(4):369-77.

54. Farag SS, Ruppert AS, Mrózek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(3):482-93.

55. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1578-82.

56. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. 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(26):2684.

57. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. The QUAZAR AML-001 maintenance trial: results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission. *Blood*. 2019;134:LBA-3.

58. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(13):1457-64.

59. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.

60. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 2003;101(1):64-70.

61. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*. 2003;17(8):1521-8.

62. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz M, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1115-53.

63. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020;136(9):1023-32.

64. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999;23(9):787-94.

65. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Lech-Marańda E, Kowal M, Dmoszyńska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(1-2):121-9.

66. Fridle C, Medinger M, Wilk MC, Seipel K, Passweg J, Manz MG, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1068-75.

67. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 1998;58(2):105-9.
68. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;99(4):939-44.
69. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 1991;9(7):1210-4.
70. Nair G, Karmali R, Gregory SA, Shammo JM, Fung HC, Jimenez A, et al. Etoposide and cytarabine as an effective and safe cytoreductive regimen for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(15_suppl):6539-.
71. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, Huang X, Verstovsek S, Ravandi F, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer.* 2008;113(8):2090-6.
72. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2492-9.
73. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood.* 2003;102(7):2379-86.
74. Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P, Faderl S, Giles F, Cortes J, et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1167-73.
75. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-9.
76. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670-7.
77. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahel R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(1):110-7.
78. Jensen MK, Johansen P, Stentoft J, Jensen MK. Salvage therapy with low-dose cytosine arabinoside in refractory or relapsed acute non-lymphocytic leukaemia: a report on 25 patients. *Eur J Haematol.* 1994;52(4):236-9.
79. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, Sandhu K, Al Malki MM, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018;103(9):e404-e7.
80. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol.* 2018;93(3):401-7.
81. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2016;127(1):62-70.
82. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(2):185-93.

83. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, Oran B, Liu HD, Tallman MS, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(1):6-20.
84. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol.* 2021;12:659595.
85. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, Othus M, Sun Z, Major B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia.* 2019;33(11):2599-609.
86. Russell NH, Hills RK, Thomas A, Thomas I, Kjeldsen L, Dennis M, et al. Outcomes of older patients aged 60 to 70 years undergoing reduced intensity transplant for acute myeloblastic leukemia: results of the NCRI acute myeloid leukemia 16 trial. *Haematologica.* 2022;107(7):1518-27.
87. Heinicke T, Krah R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf HH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2387-98.
88. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):483.e1-.e6.
89. Jen EY, Wang X, Li M, Li H, Lee SL, Ni N, et al. FDA Approval Summary: Oral Azacitidine for Continued Treatment of Adults with Acute Myeloid Leukemia Unable to Complete Intensive Curative Therapy. *Clin Cancer Res.* 2022;28(14):2989-93.
90. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine.* 2019.
91. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;130(6):722-31.
92. Stein EM, Aldoss I, DiPersio JF, Stone RM, Arellano ML, Rosen G, et al. Safety and efficacy of menin inhibition in patients (Pts) with MLL-rearranged and NPM1 mutant acute leukemia: a phase (Ph) 1, first-in-human study of SNDX-5613 (AUGMENT 101). *Blood.* 2021;138:699.
93. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2021;18(9):577-90.
94. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2021;137(6):751-62.
95. Wermke M, Kraus S, Ehninger A, Bargou RC, Goebeler M-E, Middeke JM, et al. Proof of concept for a rapidly switchable universal CAR-T platform with UniCAR-T-CD123 in relapsed/refractory AML. *Blood.* 2021;137(22):3145-8.
96. Zeidan AM, DeAngelo DJ, Palmer J, Seet CS, Tallman MS, Wei X, et al. Phase 1 study of anti-CD47 monoclonal antibody CC-90002 in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology.* 2022;101(3):557-69.
97. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(26):2526-37.
98. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey J, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood.* 2020;136(6):674-83.

99. 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.
100. Récher C. Clinical implications of inflammation in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:623952.
101. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
102. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hämostaseologie*. 2021;41(02):120-6.
103. Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, Kenvin L, Gupta I, Attar EC, et al. Differentiation syndrome associated with enasidenib, a selective inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2: analysis of a phase 1/2 study. *JAMA oncology*. 2018;4(8):1106-10.
104. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e327-40.
105. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(10):757-70.
106. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(12):1275-91.
107. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(5):422-33.
108. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, Delabesse E, Renneville A, Cornillet P, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(12):2213-23.
109. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1189-99.
110. Klco JM, Miller CA, Griffith M, Petti A, Spencer DH, Ketkar-Kulkarni S, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *Jama*. 2015;314(8):811-22.
111. Morita K, Kantarjian HM, Wang F, Yan Y, Bueso-Ramos C, Sasaki K, et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18):1788.
112. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*. 2020;6(12):1890-9.
113. Thol F, Gabbouline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132(16):1703-13.

114. Cui W, Sun J, Cotta CV, Medeiros LJ, Lin P. Myelodysplastic syndrome with inv (3)(q21q26.2) or t (3; 3)(q21; q26.2) has a high risk for progression to acute myeloid leukemia. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(2):282-8.
115. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, Dicker F, Alpermann T, Kern W, et al. The inv (3)(q21q26)/t (3; 3)(q21; q26) is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML. *Leukemia*. 2011;25(5):874-7.
116. Ok CY, Hasserjian R, Fox P, Stingo F, Zuo Z, Young KH, et al. Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):185-9.
117. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, Raca G, Savage NM, Cherry AM, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv (3)(q21q26.2)/t (3; 3)(q21; q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99(5):821.
118. Kayser S, Hills RK, Langova R, Kramer M, Guijarro F, Sustkova Z, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t (8; 16)(p11; p13): results from an International Collaborative Study. *British journal of haematology*. 2021;192(5):832-42.
119. Fang H, Yabe M, Zhang X, Kim Y, Wu X, Wei P, et al. Myelodysplastic syndrome with t (6; 9)(p22; q34.1)/DEK-NUP214 better classified as acute myeloid leukemia? A multicenter study of 107 cases. *Modern Pathology*. 2021;34(6):1143-52.
120. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Patel K, Ganan-Gomez I, Jabbour E, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood advances*. 2019;3(6):922-33.
121. Patel SS, Ho C, Ptashkin RN, Sadigh S, Bagg A, Geyer JT, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1-mutated myeloid neoplasms. *Blood Advances*. 2019;3(9):1540-5.
122. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A, Bettelli F, Pioli V, Giusti D, et al. NPM1-mutated myeloid neoplasms with < 20% blasts: a really distinct clinico-pathologic entity? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):8975.
123. Foucar K, Anastasi J. Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;144(1):6-18.
124. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(8):2969-77.
125. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, Nazha A, Bueso-Ramos C, Jabbour E, et al. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *American journal of hematology*. 2016;91(2):227-32.
126. Toth LN, Green D, Peterson J, Deharvengt SJ, de Abreu FB, Loo EY. Variant allele frequencies do not correlate well with myeloblast counts in a clinically validated gene sequencing panel for routine acute myeloid leukemia workup. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(10):2415-22.
127. Chen X, Othus M, Wood BL, Walter RB, Becker PS, Percival M-E, et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(5):1226-33.
128. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood*. 2022;139(3):323-32.
129. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Wiley Online Library*; 2022. p. 1568-70.

130. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2209-21.
131. Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(9):2114-21.
132. Middeke JM, Herold S, Rücker-Braun E, Berdel WE, Stelljes M, Kaufmann M, et al. TP 53 mutation in patients with high-risk acute myeloid leukaemia treated with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2016;172(6):914-22.
133. Montalban-Bravo G, Benton CB, Wang SA, Ravandi F, Kadia T, Cortes J, et al. More than 1 TP53 abnormality is a dominant characteristic of pure erythroid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(18):2584-7.
134. Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, Ning J, Franquiz MJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood advances*. 2020;4(22):5681-9.
135. Grob T, Al Hinai AS, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(15):2347-54.
136. Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, Gagan J, Arber DA, Dal Cin P, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood advances*. 2022;6(9):2847-53.
137. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(9):1367-76.
138. Gardin C, Pautas C, Fournier E, Itzykson R, Lemasle E, Bourhis J-H, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood advances*. 2020;4(9):1942-9.
139. Richardson DR, Swoboda DM, Moore DT, Johnson SM, Chan O, Galeotti J, et al. Genomic characteristics and prognostic significance of co-mutated ASXL1/SRSF2 acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2021;96(4):462-70.
140. Van Der Werf I, Wojtuszkiewicz A, Meggendorfer M, Hutter S, Baer C, Heymans M, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification. *Blood advances*. 2021;5(17):3254-65.
141. Awada H, Durmaz A, Gurnari C, Kishtagari A, Meggendorfer M, Kerr CM, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia. *blood*. 2021;138(19):1885-95.
142. Facchetti F. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematopathology*. 2010:788-98.
143. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *haematologica*. 2013;98(2):239-46.
144. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2016;2016(1):16-23.
145. Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, Gomez-Lopez G, Salgado R, Talavera-Casanas J, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. 2014;28(4):823-9.

146. Voso MT, Falconi G, Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms. *Blood*. 2021;138(9):749-57.
147. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(9):513-27.
148. Schwartz JR, Ma J, Kamens J, Westover T, Walsh MP, Brady SW, et al. The acquisition of molecular drivers in pediatric therapy-related myeloid neoplasms. *Nature communications*. 2021;12(1):1-11.
149. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, Routbort MJ, Fu B, Tang G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leukemia research*. 2015;39(3):348-54.
150. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552-5.
151. Soerensen JF, Aggerholm A, Kerndrup GB, Hansen MC, Ewald IKL, Bill M, et al. Clonal hematopoiesis predicts development of therapy-related myeloid neoplasms post-autologous stem cell transplantation. *Blood advances*. 2020;4(5):885-92.
152. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell stem cell*. 2017;21(3):374-82. e4.
153. Swisher EM, Harrell MI, Norquist BM, Walsh T, Brady M, Lee M, et al. Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(3):370-2.
154. Pharoah PD, Song H, Dicks E, Intermaggio MP, Harrington P, Baynes C, et al. PPM1D mosaic truncating variants in ovarian cancer cases may be treatment-related somatic mutations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(3).
155. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer*. 2016;122(2):304-11.
156. Schulz E, Valentin A, Ulz P, Beham-Schmid C, Lind K, Rupp V, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *Journal of medical genetics*. 2012;49(7):422-8.
157. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon; 2008.
158. Yan L, Ping N, Zhu M, Sun A, Xue Y, Ruan C, et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*. 2012;97(11):1708-12.
159. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117(11):3163-71.
160. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
161. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
162. Howlader N, Noone A, Krapcho M. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. 2021.
163. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.

164. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
165. Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50(3):197-222.
166. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007;92(10):1389-98.
167. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, Avvisati G, Mele L, Mele M, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;112(1):109-17.
168. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:453-9.
169. Hosing C, Munsell M, Yazji S, Andersson B, Couriel D, de Lima M, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13(3):450-9.
170. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Haferlach T, Hasford J, Unterhalt M, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4926-33.
171. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2059-74.
172. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-21.
173. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science.* 2019;366(6465).
174. 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 ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2022;140(12):1345-77.
175. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2005;104(4):788-93.
176. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):357-63.
177. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3785-93.
178. Desai A, Desai A, Staszewski H, Cunha BA. An unusual initial manifestation of acute leukemia. *Am J Med.* 2012;125(12):1173-4.
179. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6(3):495-8.
180. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. *Cancer.* 1985;56(8):2078-82.
181. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer.* 2012;118(1):112-7.
182. Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Rao KW, Pettenati MJ, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *Cancer.* 2004;101(6):1420-7.
183. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and

overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.

184. Does 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.

185. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2527-41.

186. Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):485-9.

187. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94(6):1739-46.

188. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008;113(6):1370-8.

189. Mizock BA, Franklin C, Lindesmith P, Shah PC. Confirmation of spurious hypoxemia using continuous blood gas analysis in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 1995;19(12):1001-4.

190. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620-5.

191. Cruise MW. Immunohistochemistry in Acute Myeloid Leukemia. *Methods Mol Biol*. 2017;1633:33-49.

192. 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(7):1703-19.

193. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sulé N, Mrózek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood*. 2001;97(11):3574-80.

194. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7.

195. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416-24.

196. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006;107(9):3463-8.

197. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106(12):3740-6.

198. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*. 2007;109(3):874-85.

199. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100(13):4372-80.

200. Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):624-33.
201. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3904-11.
202. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006;107(5):1791-9.
203. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1279-86.
204. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. *Blood*. 2016;128(3):462-3.
205. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
206. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(18):4179-87.
207. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4791-7.
208. Perrot A, Luquet I, Pigneux A, Mugneret F, Delaunay J, Harousseau J-L, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(3):679-85.
209. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch J-H, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823-30.
210. Kayser S, Doehner K, Krauter J, Koehne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(7):2137-45.
211. Kröger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Myelodysplastic Syndromes Subcommittee of The Chronic Leukaemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94(4):542-9.
212. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(4):369-77.
213. Farag SS, Ruppert AS, Mrózek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(3):482-93.

214. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1578-82.
215. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. 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(26):2684.
216. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. The QUAZAR AML-001 maintenance trial: results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission. *Blood*. 2019;134:LBA-3.
217. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(13):1457-64.
218. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
219. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 2003;101(1):64-70.
220. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*. 2003;17(8):1521-8.
221. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz M, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1115-53.
222. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020;136(9):1023-32.
223. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999;23(9):787-94.
224. Robak T, Wrzesień-Kuś A, Lech-Marańda E, Kowal M, Dmoszyńska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(1-2):121-9.
225. Fridle C, Medinger M, Wilk MC, Seipel K, Passweg J, Manz MG, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1068-75.
226. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 1998;58(2):105-9.
227. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1997;99(4):939-44.
228. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1210-4.

229. Nair G, Karmali R, Gregory SA, Shammo JM, Fung HC, Jimenez A, et al. Etoposide and cytarabine as an effective and safe cytoreductive regimen for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15_suppl):6539-.
230. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, Huang X, Verstovsek S, Ravandi F, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer*. 2008;113(8):2090-6.
231. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2492-9.
232. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 2003;102(7):2379-86.
233. Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P, Faderl S, Giles F, Cortes J, et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1167-73.
234. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-9.
235. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-7.
236. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahel R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):110-7.
237. Jensen MK, Johansen P, Stentoft J, Jensen MK. Salvage therapy with low-dose cytosine arabinoside in refractory or relapsed acute non-lymphocytic leukaemia: a report on 25 patients. *Eur J Haematol*. 1994;52(4):236-9.
238. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, Sandhu K, Al Malki MM, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(9):e404-e7.
239. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401-7.
240. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(1):62-70.
241. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):185-93.
242. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, Oran B, Liu HD, Tallman MS, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(1):6-20.
243. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol*. 2021;12:659595.
244. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, Othus M, Sun Z, Major B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid

leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*. 2019;33(11):2599-609.

245. Russell NH, Hills RK, Thomas A, Thomas I, Kjeldsen L, Dennis M, et al. Outcomes of older patients aged 60 to 70 years undergoing reduced intensity transplant for acute myeloblastic leukemia: results of the NCRI acute myeloid leukemia 16 trial. *Haematologica*. 2022;107(7):1518-27.

246. Heinicke T, Krah R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf HH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2387-98.

247. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(6):483.e1-.e6.

248. Jen EY, Wang X, Li M, Li H, Lee SL, Ni N, et al. FDA Approval Summary: Oral Azacitidine for Continued Treatment of Adults with Acute Myeloid Leukemia Unable to Complete Intensive Curative Therapy. *Clin Cancer Res*. 2022;28(14):2989-93.

249. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2019.

250. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(6):722-31.

251. Stein EM, Aldoss I, DiPersio JF, Stone RM, Arellano ML, Rosen G, et al. Safety and efficacy of menin inhibition in patients (Pts) with MLL-rearranged and NPM1 mutant acute leukemia: a phase (Ph) 1, first-in-human study of SNDX-5613 (AUGMENT 101). *Blood*. 2021;138:699.

252. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(9):577-90.

253. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(6):751-62.

254. Wermke M, Kraus S, Ehninger A, Bargou RC, Goebeler M-E, Middeke JM, et al. Proof of concept for a rapidly switchable universal CAR-T platform with UniCAR-T-CD123 in relapsed/refractory AML. *Blood*. 2021;137(22):3145-8.

255. Zeidan AM, DeAngelo DJ, Palmer J, Seet CS, Tallman MS, Wei X, et al. Phase 1 study of anti-CD47 monoclonal antibody CC-90002 in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology*. 2022;101(3):557-69.

256. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(26):2526-37.

257. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey J, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020;136(6):674-83.

258. 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.

259. Récher C. Clinical implications of inflammation in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:623952.

260. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing

- Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354.
261. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hämostaseologie.* 2021;41(02):120-6.
262. Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, Kenvin L, Gupta I, Attar EC, et al. Differentiation syndrome associated with enasidenib, a selective inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2: analysis of a phase 1/2 study. *JAMA oncology.* 2018;4(8):1106-10.
263. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e327-40.
264. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(10):757-70.
265. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2018;131(12):1275-91.
266. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(5):422-33.
267. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, Delabesse E, Renneville A, Cornillet P, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2013;121(12):2213-23.
268. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(13):1189-99.
269. Klcio JM, Miller CA, Griffith M, Petti A, Spencer DH, Ketkar-Kulkarni S, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *Jama.* 2015;314(8):811-22.
270. Morita K, Kantarjian HM, Wang F, Yan Y, Bueso-Ramos C, Sasaki K, et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(18):1788.
271. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology.* 2020;6(12):1890-9.
272. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2018;132(16):1703-13.
273. Cui W, Sun J, Cotta CV, Medeiros LJ, Lin P. Myelodysplastic syndrome with inv (3)(q21q26.2) or t (3; 3)(q21; q26.2) has a high risk for progression to acute myeloid leukemia. *American journal of clinical pathology.* 2011;136(2):282-8.
274. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, Dicker F, Alpermann T, Kern W, et al. The inv (3)(q21q26)/t (3; 3)(q21; q26) is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML. *Leukemia.* 2011;25(5):874-7.

275. Ok CY, Hasserjian R, Fox P, Stingo F, Zuo Z, Young KH, et al. Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):185-9.
276. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, Raca G, Savage NM, Cherry AM, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv (3)(q21q26. 2)/t (3; 3)(q21; q26. 2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99(5):821.
277. Kayser S, Hills RK, Langova R, Kramer M, Guijarro F, Sustkova Z, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t (8; 16)(p11; p13): results from an International Collaborative Study. *British journal of haematology*. 2021;192(5):832-42.
278. Fang H, Yabe M, Zhang X, Kim Y, Wu X, Wei P, et al. Myelodysplastic syndrome with t (6; 9)(p22; q34. 1)/DEK-NUP214 better classified as acute myeloid leukemia? A multicenter study of 107 cases. *Modern Pathology*. 2021;34(6):1143-52.
279. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Patel K, Ganan-Gomez I, Jabbour E, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood advances*. 2019;3(6):922-33.
280. Patel SS, Ho C, Ptashkin RN, Sadigh S, Bagg A, Geyer JT, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1-mutated myeloid neoplasms. *Blood Advances*. 2019;3(9):1540-5.
281. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A, Bettelli F, Pioli V, Giusti D, et al. NPM1-mutated myeloid neoplasms with < 20% blasts: a really distinct clinico-pathologic entity? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):8975.
282. Foucar K, Anastasi J. Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;144(1):6-18.
283. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(8):2969-77.
284. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, Nazha A, Bueso-Ramos C, Jabbour E, et al. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *American journal of hematology*. 2016;91(2):227-32.
285. Toth LN, Green D, Peterson J, Deharvengt SJ, de Abreu FB, Loo EY. Variant allele frequencies do not correlate well with myeloblast counts in a clinically validated gene sequencing panel for routine acute myeloid leukemia workup. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(10):2415-22.
286. Chen X, Othus M, Wood BL, Walter RB, Becker PS, Percival M-E, et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(5):1226-33.
287. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood*. 2022;139(3):323-32.
288. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Wiley Online Library*; 2022. p. 1568-70.
289. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2209-21.
290. Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(9):2114-21.

291. Middeke JM, Herold S, Rücker-Braun E, Berdel WE, Stelljes M, Kaufmann M, et al. TP 53 mutation in patients with high-risk acute myeloid leukaemia treated with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2016;172(6):914-22.
292. Montalban-Bravo G, Benton CB, Wang SA, Ravandi F, Kadia T, Cortes J, et al. More than 1 TP53 abnormality is a dominant characteristic of pure erythroid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(18):2584-7.
293. Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, Ning J, Franquiz MJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood advances*. 2020;4(22):5681-9.
294. Grob T, Al Hinai AS, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(15):2347-54.
295. Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, Gagan J, Arber DA, Dal Cin P, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood advances*. 2022;6(9):2847-53.
296. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(9):1367-76.
297. Gardin C, Pautas C, Fournier E, Itzykson R, Lemasle E, Bourhis J-H, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood advances*. 2020;4(9):1942-9.
298. Richardson DR, Swoboda DM, Moore DT, Johnson SM, Chan O, Galeotti J, et al. Genomic characteristics and prognostic significance of co-mutated ASXL1/SRSF2 acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2021;96(4):462-70.
299. Van Der Werf I, Wojtuszkiewicz A, Meggendorfer M, Hutter S, Baer C, Heymans M, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification. *Blood advances*. 2021;5(17):3254-65.
300. Awada H, Durmaz A, Gurnari C, Kishtagari A, Meggendorfer M, Kerr CM, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia. *blood*. 2021;138(19):1885-95.
301. Facchetti F. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematopathology*. 2010:788-98.
302. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *haematologica*. 2013;98(2):239-46.
303. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2016;2016(1):16-23.
304. Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, Gomez-Lopez G, Salgado R, Talavera-Casanas J, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. 2014;28(4):823-9.
305. Voso MT, Falconi G, Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms. *Blood*. 2021;138(9):749-57.
306. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(9):513-27.
307. Schwartz JR, Ma J, Kamens J, Westover T, Walsh MP, Brady SW, et al. The acquisition of molecular drivers in pediatric therapy-related myeloid neoplasms. *Nature communications*. 2021;12(1):1-11.

308. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, Routbort MJ, Fu B, Tang G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leukemia research*. 2015;39(3):348-54.
309. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552-5.
310. Soerensen JF, Aggerholm A, Kerndrup GB, Hansen MC, Ewald IKL, Bill M, et al. Clonal hematopoiesis predicts development of therapy-related myeloid neoplasms post-autologous stem cell transplantation. *Blood advances*. 2020;4(5):885-92.
311. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell stem cell*. 2017;21(3):374-82. e4.
312. Swisher EM, Harrell MI, Norquist BM, Walsh T, Brady M, Lee M, et al. Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(3):370-2.
313. Pharoah PD, Song H, Dicks E, Intermaggio MP, Harrington P, Baynes C, et al. PPM1D mosaic truncating variants in ovarian cancer cases may be treatment-related somatic mutations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(3).
314. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer*. 2016;122(2):304-11.
315. Schulz E, Valentin A, Ulz P, Beham-Schmid C, Lind K, Rupp V, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *Journal of medical genetics*. 2012;49(7):422-8.
316. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer Lyon; 2008.
317. Yan L, Ping N, Zhu M, Sun A, Xue Y, Ruan C, et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*. 2012;97(11):1708-12.
318. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117(11):3163-71.
319. Manola KN. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *Br J Haematol*. 2013;163(1):24-39.
320. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Alizadeh A, Arber DA. Mixed phenotype acute leukemia: A study of 61 cases using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias criteria. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):803-8.
321. Xu XQ, Wang JM, Lü SQ, Chen L, Yang JM, Zhang WP, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica*. 2009;94(7):919-27.
322. Al-Seraihy AS, Owaidah TM, Ayas M, El-Solh H, Al-Mahr M, Al-Ahmari A, et al. Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. *Haematologica*. 2009;94(12):1682-90.
323. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, Dworzak M, Ludwig WD, Bradtke J, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010;149(1):84-92.

324. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, Takada S, Handa H, Sakura T, et al. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol*. 2014;93(4):297-301.
325. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. 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(3):593-601.
326. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S54-9.
327. Cicconi L, Fenaux P, Kantarjian H, Tallman M, Sanz MA, Lo-Coco F. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(8):1671-8.
328. Ferrara F, Molica M, Bernardi M. Drug treatment options for acute promyelocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):117-27.
329. Song B, Wang X, Kong X, Wang M, Yao L, Shen H, et al. Clinical Response to Venetoclax and Decitabine in Acute Promyelocytic Leukemia With a Novel RARA-THRAP3 Fusion: A Case Report. *Front Oncol*. 2022;12:828852.
330. Liu M, Zhao X, Pan W, Qian Z, Du M, Wang LM, et al. A novel HNRNPC-RARA fusion in acute promyelocytic leukaemia lacking PML-RARA rearrangement, sensitive to venetoclax-based therapy. *Br J Haematol*. 2021;195(2):e123-e8.
331. Zhang X, Chen J, Wang W, Li X, Tan Y, Zhang X, et al. Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia by Venetoclax: A Case Report. *Front Oncol*. 2021;11:693670.
332. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295-305.
333. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. 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;115(25):5137-46.
334. Estey EH, Giles FJ, Beran M, O'Brien S, Pierce SA, Faderl SH, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2002;99(11):4222-4.
335. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017;129(10):1275-83.
336. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111(3):1078-84.
337. Breccia M, Carosino I, Diverio D, De Santis S, De Propriis MS, Romano A, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol*. 2003;120(2):266-70.
338. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;93(10):3167-215.
339. Guidez F, Ivins S, Zhu J, Söderström M, Waxman S, Zelent A. Reduced retinoic acid-sensitivities of nuclear receptor corepressor binding to PML- and PLZF-RARalpha underlie molecular pathogenesis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998;91(8):2634-42.

340. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Fibrinopeptide A changes during remission induction treatment with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: evidence for activation of blood coagulation. *Thrombosis research*. 1990;57(1):31-8.
341. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(25):5126-35.
342. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. 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*. 2010;116(19):3751-7.
343. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(14):3832-41.
344. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(25):3878-85.
345. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *British journal of haematology*. 2013;161(2):192-203.
346. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(5):808-14.
347. Willemze R, Suciú S, Meloni GR, Labar B, Marie JP, Halkes CJ, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(3):219-28.
348. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(1):116-24.
349. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1235-48.
350. Löwenberg B, Pabst T, Maertens J, van Norden Y, Biemond B, Schouten H. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18–65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood*. 2017;129(12):1636-45.
351. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: Final report. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):872-81.
352. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(3):548-53.

353. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):454-64.
354. Röllig C, Bornhäuser M, Kramer M, Thiede C, Ho AD, Krämer A, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective donor versus no-donor analysis of patients after upfront HLA typing within the SAL-AML 2003 trial. *Hematology*. 2011.
355. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in acute myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of randomised trials in adults. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):986.
356. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. 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(1):113.
357. Fournier E, Duployez N, Ducourneau B, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Mutational profile and benefit of gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(8):542-6.
358. Arlin Z, Case Jr D, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Lederle Cooperative Group. Leukemia*. 1990;4(3):177-83.
359. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(12):4116-24.
360. Feldman EJ, Alberts DS, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Baskind P, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukemia. *Journal of clinical oncology*. 1993;11(10):2002-9.
361. Russo D, Malagola M, de Vivo A, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP, et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *British journal of haematology*. 2005;131(2):172-9.
362. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Australian leukemia study group*. 1990.
363. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(7):2311-8.
364. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2441-8.
365. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood*. 2005;105(9):3420-7.
366. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose

- cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(8):2366-72.
367. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(19):2696-702.
368. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(14):896-903.
369. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(8):1652-8.
370. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*. 2009;301(22):2349-61.
371. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. 1992.
372. Burnett A, Hills R, Hunter A, Milligan D, Kell W, Wheatley K, et al. UK National Cancer Research Institute AML Working Group The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.
373. Marcucci G, Maharry K, Whitman SP, Vukosavljevic T, Paschka P, Langer C, et al. High expression levels of the ETS-related gene, ERG, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(22):3337-43.
374. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krah R, Krauter J, et al. Acute myeloid leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm—combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(29):3604-10.
375. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al. Study Alliance Leukaemia. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1691-9.
376. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. 1996.
377. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(23):1649-56.
378. Ball ED, Rybka WB. Autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1993;7(1):201-31.
379. Lazarus HM, Pérez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B, Bredeson CN, et al. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *British journal of haematology*. 2006;132(6):755-69.
380. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive

- chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(1):56-62.
381. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb H-J, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. 1990.
 382. Kolb H-J, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia [see comments]. 1995.
 383. Cornelissen JJ, Van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109(9):3658-66.
 384. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang M-J, Perez WS, Weisdorf D, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(4):1254-8.
 385. Yeshurun M, Labopin M, Blaise D, Cornelissen JJ, Sengeloev H, Vindelov L, et al. Impact of postremission consolidation chemotherapy on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2014;120(6):855-63.
 386. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(24):3863-70.
 387. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, DiPersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(24):3871-8.
 388. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Bruno B, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(15):1525-36.
 389. Mohty M, De Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia*. 2005;19(6):916-20.
 390. Ringdén O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4570-7.
 391. Bornhäuser M, Kienast J, Trenscher R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(10):1035-44.
 392. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(11):1154.
 393. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916.
 394. Klepin HD. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2016;32(1):155-73.

395. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(5):1312-20.
396. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):556-61.
397. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(22):4422-9.
398. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004;103(2):479-85.
399. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. 1991.
400. Burnett A, Milligan D, Goldstone A, Prentice A, McMullin M, Dennis M, et al. United Kingdom National Cancer Research Institute Haematological Oncology Study Group The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol*. 2009;145(3):318-32.
401. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-71.
402. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
403. Godwin C, Gale R, Walter R. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(9):1855-68.
404. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
405. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;109(12):5129-35.
406. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva G, Tallman MS, Sierra J et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-87.
407. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):223-32.
408. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(3):291-9.

409. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical oncology*. 2002;20(10):2429-40.
410. Lübbert M, Rüter BH, Claus R, Schmoor C, Schmid M, Germing U, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *haematologica*. 2012;97(3):393.
411. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2023-36.
412. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, Geyer S, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(16):7473-8.
413. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(21):2670.
414. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Kadia T, Daver N, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2022;97(8):1035-43.
415. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. 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(7):984-97.
416. Chang Y-J, Wang Y, Liu Y-R, Xu L-P, Zhang X-H, Chen H, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):1-13.
417. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, Nishihori T, Bazarbachi A, Finke J, et al. Association of second allogeneic hematopoietic cell transplant vs donor lymphocyte infusion with overall survival in patients with acute myeloid leukemia relapse. *JAMA oncology*. 2018;4(9):1245-53.
418. Aldoss I, Uy GL, Vey N, Emadi A, Sayre PH, Walter RB, et al. Flotetuzumab as salvage therapy for primary induction failure and early relapse acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;136:16-8.
419. Manola KN. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *Br J Haematol*. 2013;163(1):24-39.
420. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Alizadeh A, Arber DA. Mixed phenotype acute leukemia: A study of 61 cases using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias criteria. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):803-8.
421. Xu XQ, Wang JM, Lü SQ, Chen L, Yang JM, Zhang WP, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica*. 2009;94(7):919-27.
422. Al-Seraihy AS, Owaidah TM, Ayas M, El-Solh H, Al-Mahr M, Al-Ahmari A, et al. Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. *Haematologica*. 2009;94(12):1682-90.
423. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, Dworzak M, Ludwig WD, Bradtke J, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010;149(1):84-92.

424. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, Takada S, Handa H, Sakura T, et al. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol*. 2014;93(4):297-301.
425. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, Kahwash SB, Devidas M, Dai Y, et al. 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(3):593-601.
426. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S54-9.
427. Cicconi L, Fenaux P, Kantarjian H, Tallman M, Sanz MA, Lo-Coco F. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(8):1671-8.
428. Ferrara F, Molica M, Bernardi M. Drug treatment options for acute promyelocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):117-27.
429. Song B, Wang X, Kong X, Wang M, Yao L, Shen H, et al. Clinical Response to Venetoclax and Decitabine in Acute Promyelocytic Leukemia With a Novel RARA-THRAP3 Fusion: A Case Report. *Front Oncol*. 2022;12:828852.
430. Liu M, Zhao X, Pan W, Qian Z, Du M, Wang LM, et al. A novel HNRNPC-RARA fusion in acute promyelocytic leukaemia lacking PML-RARA rearrangement, sensitive to venetoclax-based therapy. *Br J Haematol*. 2021;195(2):e123-e8.
431. Zhang X, Chen J, Wang W, Li X, Tan Y, Zhang X, et al. Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia by Venetoclax: A Case Report. *Front Oncol*. 2021;11:693670.
432. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295-305.
433. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. 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;115(25):5137-46.
434. Estey EH, Giles FJ, Beran M, O'Brien S, Pierce SA, Faderl SH, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2002;99(11):4222-4.
435. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017;129(10):1275-83.
436. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111(3):1078-84.
437. Breccia M, Carosino I, Diverio D, De Santis S, De Propriis MS, Romano A, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol*. 2003;120(2):266-70.
438. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;93(10):3167-215.
439. Guidez F, Ivins S, Zhu J, Söderström M, Waxman S, Zelent A. Reduced retinoic acid-sensitivities of nuclear receptor corepressor binding to PML- and PLZF-RARalpha underlie molecular pathogenesis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998;91(8):2634-42.
440. De Botton et al. *J Clin Oncol*, 2005, Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Initially Treated With All-Trans-Retinoic Acid:

A Retrospective Analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group, *J Clin Oncol* 23:120-126.