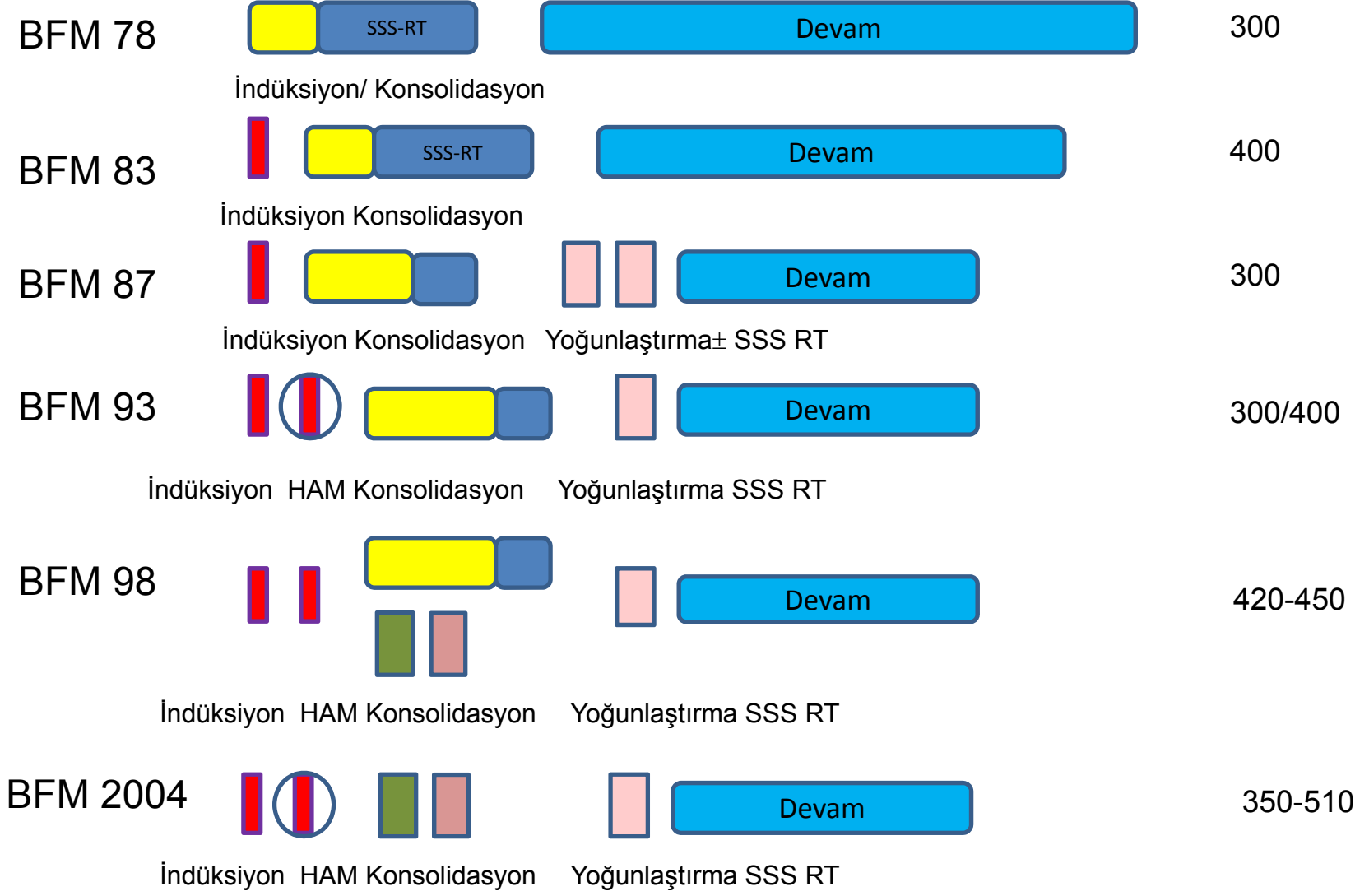


# AML ve BFM Protokolü İncelikleri

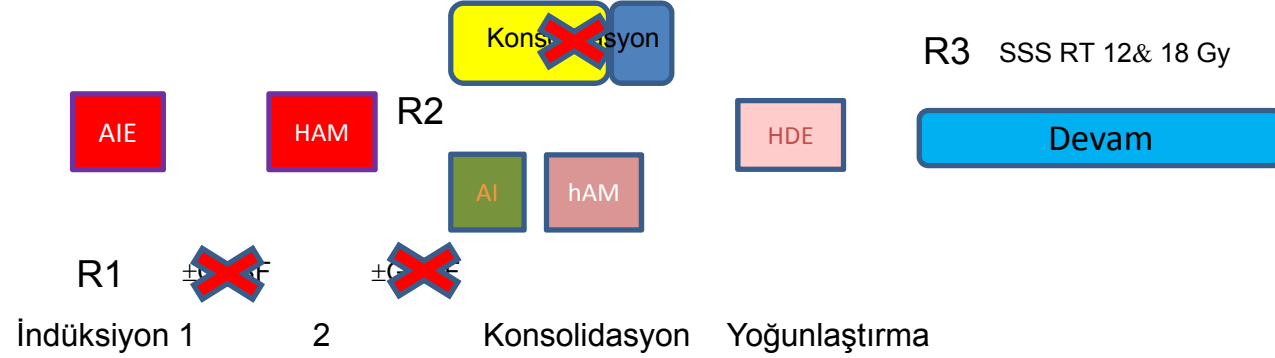
Dr Deniz YILMAZ KARAPINAR  
Ege ÜTF Çocuk Hematoloji

# AML BFM ÇALIŞMALARI 78-2004

Toplam antrasiklin dozu (mg/m<sup>2</sup>)



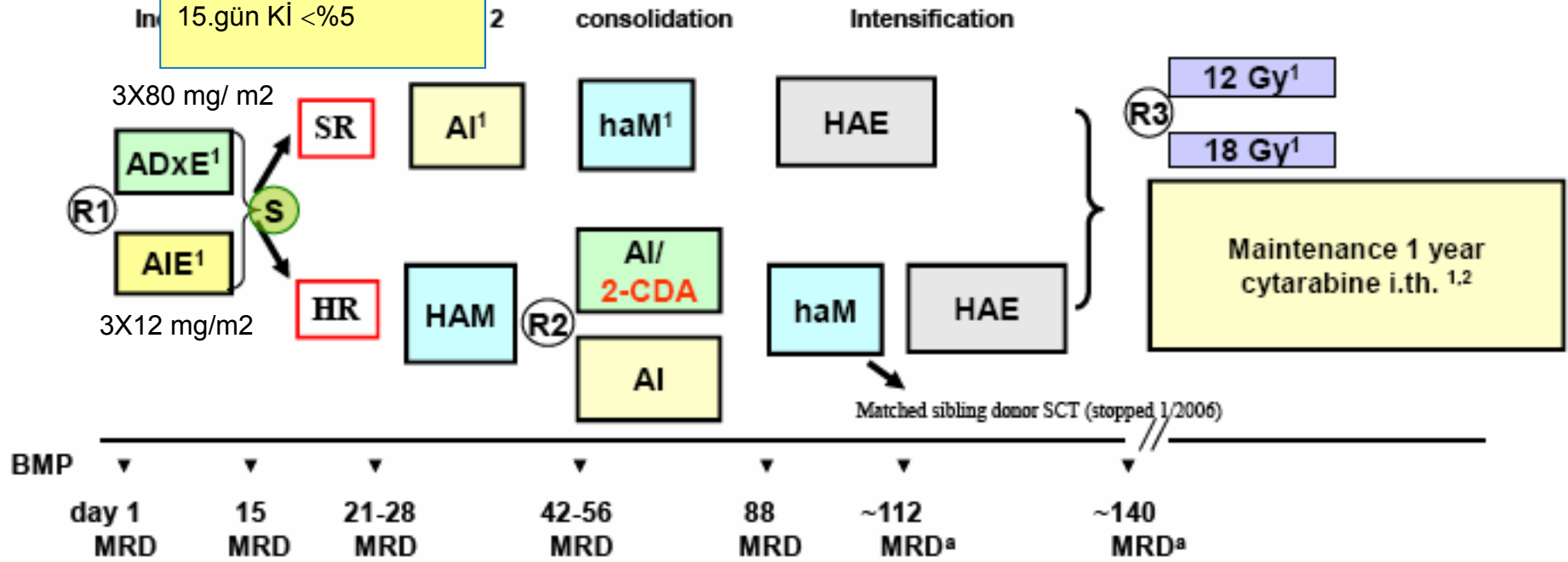
# AML BFM 98 sonuçları ile



- GCSF uygulanması ile  
Nötropeni süresi kısaldı,  
Ağır infeksiyon sıklığı değişmedi  
GCSFR isoform IV, ↑relaps riski
- Konsolidasyon yerine 2 kısa blok uygulaması  
etkin/ yan etki ↓/ tolerabilite↑
- Bazı genetik alt gruplarda prognoz çok kötü  
(ör. 12p aberasyonu, FLT3 mutasyonu)
- DS hastalarda prognoz iyileşti
- TR1, MSD ile KİT, KT uygulamasına üstün değil

t(8;21)/ M1-M2 Auer rod  
t(15;17)/ M3  
inv16 / M4Eo  
FLT3(-)  
15.gün Ki <%5

# AML-BFM 2004



ADxE & AIE arasında anlamlı fark yok

Stratifikasyon her standart risk hasta için uygun değil

t(8;21) tek ind ile relaps<sup>↑</sup>

AI/ 2-CDA & AI arasında anlamlı fark yok

ADX+2-CDA özellikle monoblastik ve MLL (+)  
hastalarda faydalı olabilir

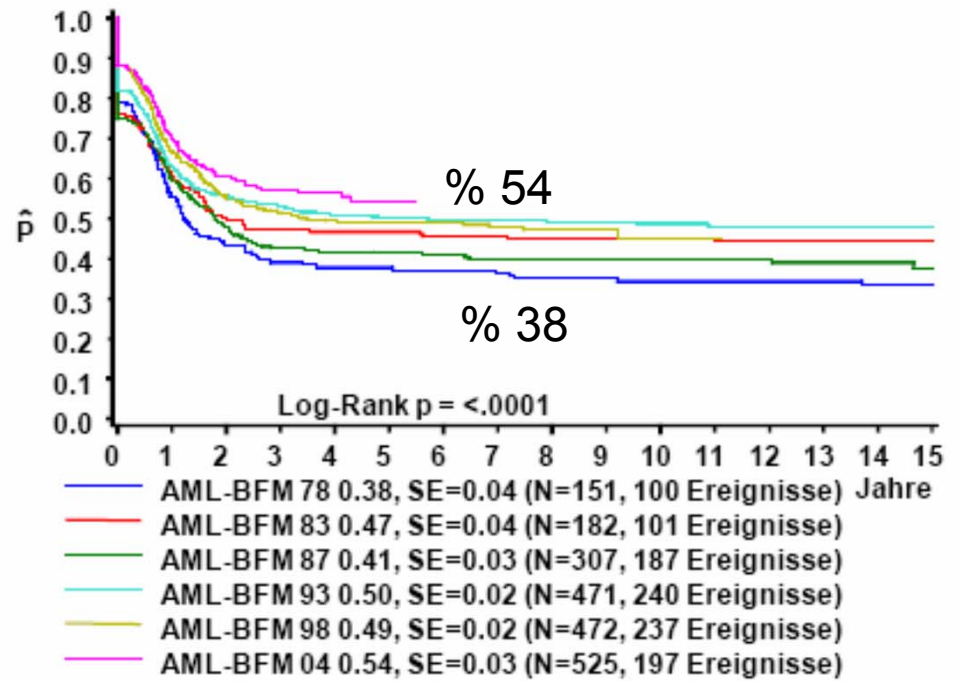
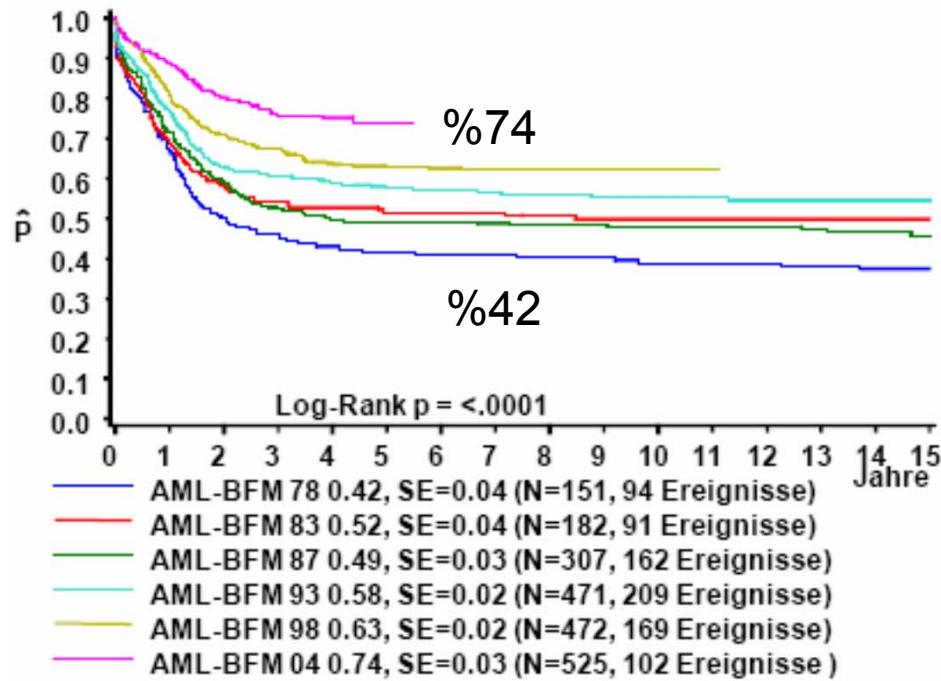
SSS ışınlaması 12Gy & 18 Gy fark yok

MSD (+) her hastada HSCT gerekli değil

# AML-BFM tedavisi ile yıllar içinde EFS ve özellikle OS çok belirgin iyileşti

OS

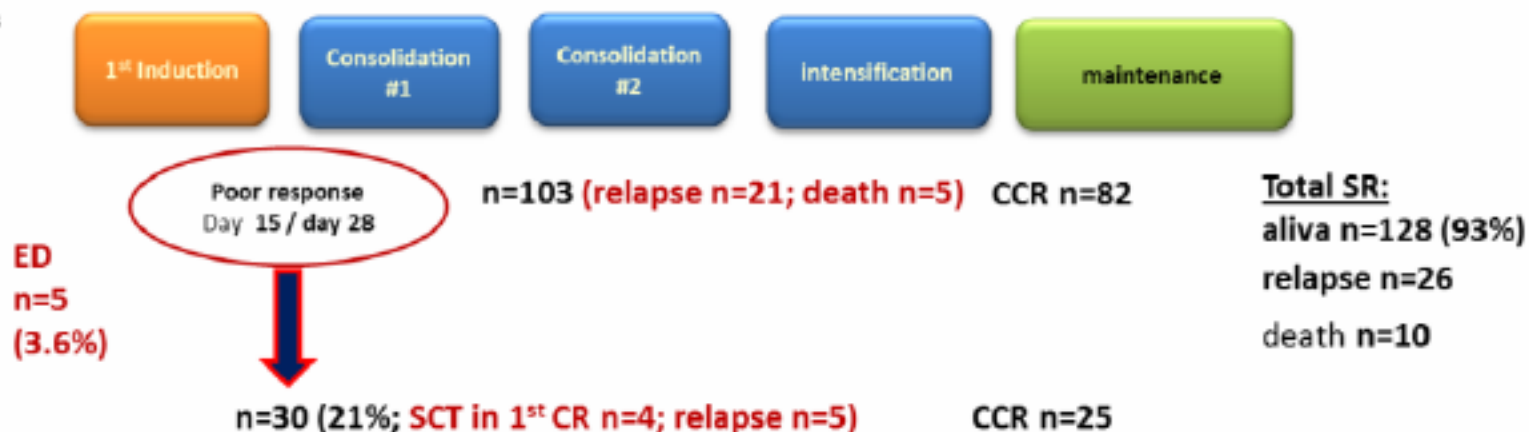
EFS



## Results 2006 -2010 (Germany only)

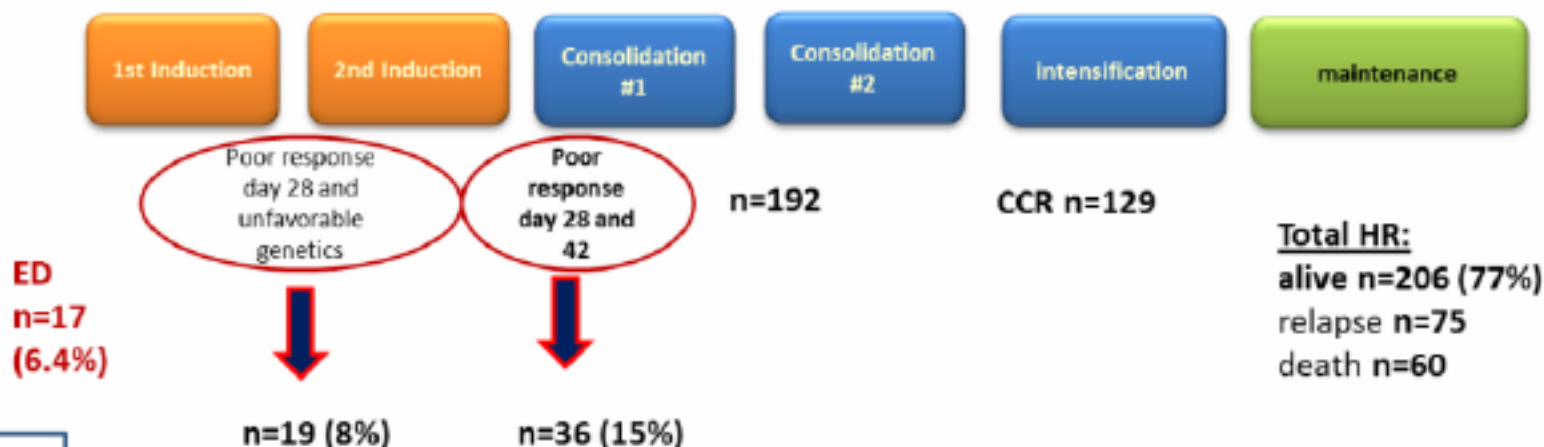
Standard risk  
t(8;21)/ M2 auer rods  
t(inv16)/FAB M4eo  
t(15;17)/FAB M3  
Not FLT3/ITD

n=138(34%)



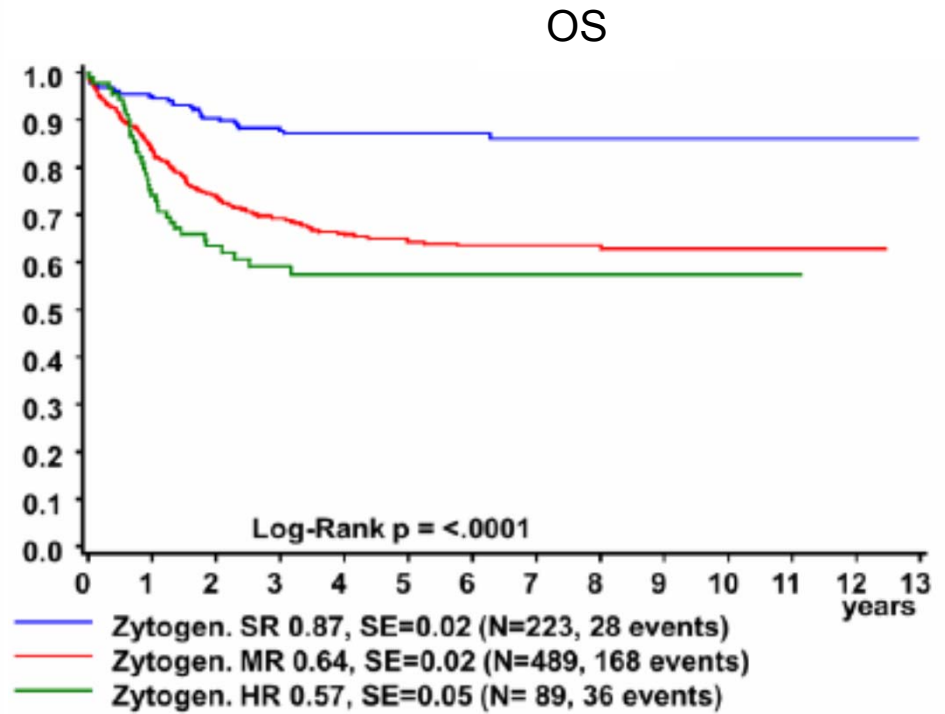
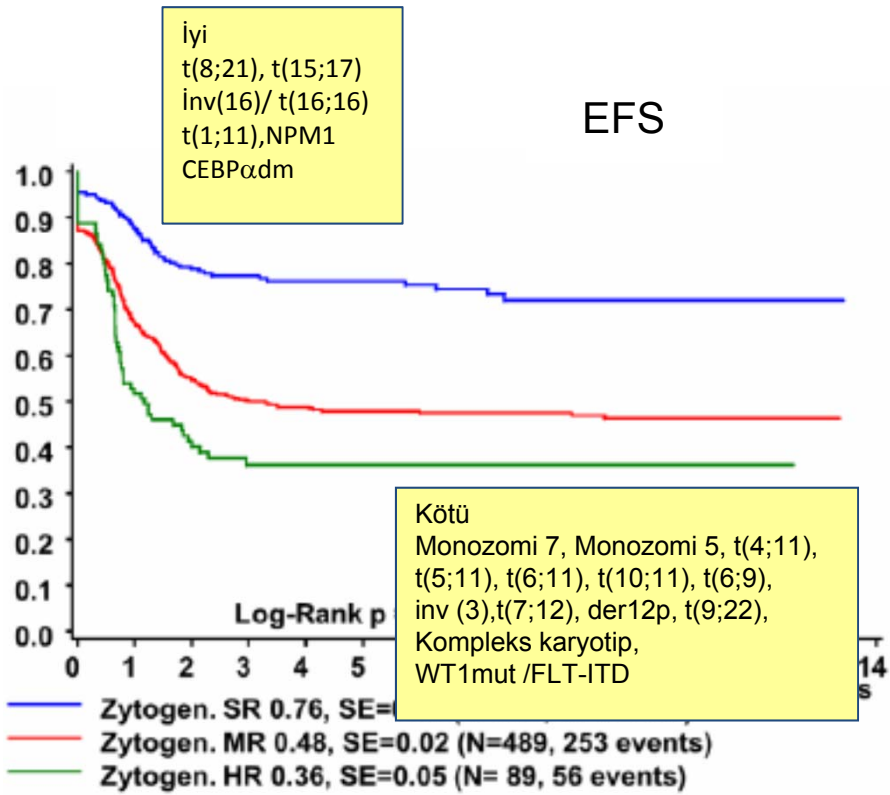
High risk  
All other

n=266 (66%)



relapse n=61  
(SCT n=47)  
2<sup>nd</sup> CCR n=37  
death n=24





# AML-BFM 2012

## Treatment stratification

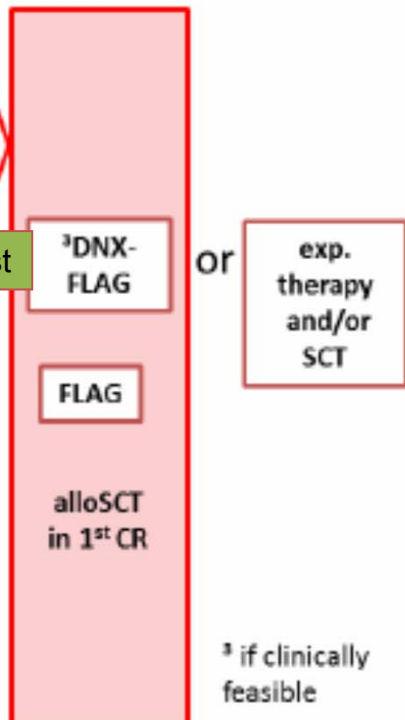
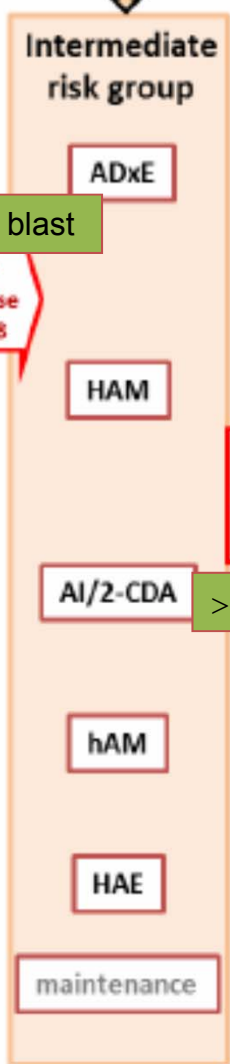
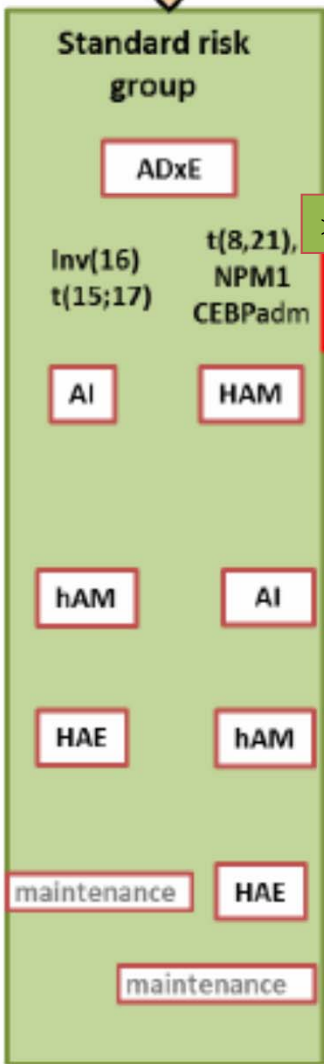
- cytogenetics
- molecular genetics
- response

## Genetics

<sup>1</sup>t(8;21),t(15;17),inv(16);  
NPM1, CEBP $\alpha$ dm  
t(1;11)

Others  
not SR / not HR

<sup>2</sup>t(4;11);t(5;11)/NUP98-  
NSD1; t(6;11);t(6;9);t(7;12);  
der12p; monosomy 7; t(9,22);  
t(10;11)  
FLT3/ITD+WT1mut



>%20 blast

poor response day 28

>%5 blast

poor response day 42

>%5 blast

poor response day 42

- Response (day 28)
- Morphology
- Immunophenotyping

- Response (day 42)
- Morphology
- Immunophenotyping

<sup>3</sup> if clinically feasible



# Risk grubu sınıflaması

## Standart Risk

- t (15;17) ATO/ ATRA veya KT
- İnv 16 veya t(16;16) SR; tek indüksiyon
- t(8;21) SR; HAM ile 2. indüksiyon
- t(1;11) SR; HAM ile 2. indüksiyon
- N karyotip+ NPM1 mut(+) SR; HAM ile 2. indüksiyon
- N karyotip+ CEBPA çift mut(+) SR; HAM ile 2. indüksiyon

## Orta Risk

- SR ve HR kriterlerini karşılamayan hastalar

## Yüksek Risk

- 12 p/t(12;12)
- Monozomi 7 (iyi prognostik özelliğe sahip aberasyon  $\emptyset$ )
- t(4;11), t (5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), t(9;22)
- Kompleks karyotip (>3 aberasyon, 1 yapısal değişiklik, iyi prognostik aberasyon $\emptyset$ , MLL  $\emptyset$ )
- WT1 mut/ FLT3-ITD

28.g KiA:>%20 blast

28.g KiA:>%20 blast

42.g KiA:>%5 blast

**Erken ölüm (ED):** 42. Günden önce ex

ED 15 günden önce: Henüz yanıt değerlendirilemeden ex

ED 43 günden önce: 15-42. günler arasında ex.

**Aplazide ölüm:** 43-150. tedavi günleri arasında ex(yoğun KT sırasında, yeterli Kİ rejenerasyonu gösteremeden veya en azından kısmi rejenerasyonla birlikte remisyona ulaşamadan)

Bu süreçte SSS, extrameduller veya Kİ blastları var (Kİ blastları<%5)

**Tam Remisyon veya Kısmi rejenerasyonla birlikte remisyonunda ölüm:** Tam remisyonla veya CRp ulaşıldıktan en az 4 hf sonra ex:

**Rejenerasyonun eşlik etmediği aplazi:** Perifer/ SSS/ EM blast yok/ KİA' nda blast <%5, hematopoietik rejenerasyon yok, Periferik kanda 1/3 ulaşılamamış: (PLT. < 50.000/μl, ANC < 500/μl, BKH> 1.000 /μl).

**Kısmi rejenerasyonla remisyon (CRp):** Kİ rejenere oluyor ve normosellüler, blast<%5. WBC >1.000/μl, ANC>500/μl, PLT>50.000/μl . EM/ SSS blast ∅

**Tam remisyon:** Kİ rejenere oluyor ve normosellüler, blast<%5. ANC>1000/μl, PLT>80.000/μl veya CRp ≥4 haftadır devam ediyor olması. EM/ SSS blast ∅

**Yanıtız:** HAE sonuna dek TR ∅, veya 2. ind sonrasında >%5 blast ya da en az 4 hf sonrasında aplazi, 4 hf içinde relaps ∅

### Molekuler Relaps:

Lösemi spesifik füzyon genleri kantitatif PCR (RQ-RT-PCR) ile en az 10<sup>-4</sup> duyarlılıkla çalışılır

Eğer kaybolmuş bir füzyon geni/ aberasyon PCR ile yeniden saptanır veya en az >1 log artış gösterirse moleküler relaps düşünülmelidir. PK' da artış mutlaka Kİ ile doğrulanmalı. 2-3 hf sonra farklı bir laboratuvarda PK ve Kinde aynı ya da daha yüksek değerler gözlenirse doğrulama yapılmış olur.

### Relaps:

Kİ' nin yeniden >5% blast içermesi (çelişkili sonuçlar varlığında: 2-3 hf sonra KİA tekrarları) – veya kısmi remisyon en az 4 hf sürmesinden sonra farklı bir bölgede lösemik infiltrasyon

### SSS tutulum:

BOS' da >5 BKH/ $\mu$ l, BOS' da blast varlığı, ve/ veya intracranial infiltration veya nörolojik defisit

### Ekstramedüller tutulum:

Kc, dalak ve SSS dışı bir ekstramedüller bölgede blastik tutulum

## Tanısal tetkikler

- KiA
  - morfolojik,
  - sitokimyasal
  - immunfenotipik değerlendirilmesi
- LP (BKH >50.000/ $\mu$ l ise ertelenir)
- MRI
- KiB (EM lösemi, dry tap)

## Ek temel testler

- Sitogenetik,
- AML-ilişkili füzyon genler (*AML1/ETO*, *CBFb/MyH11*, *PML/RAR $\alpha$* , *MLL*-rearrangement, *OTT/MAL*)
- t(8;21), inv16, t(15;17), 11q23
- *FLT3-ITD*, *WT1*, *NPM1*, *c-kit*, *CEBP $\alpha$* ,

## AML tanısını koymada WHO ve EGIL kriterlerini karşılayacak panelin minimum içeriği

CD 34

CD117

CD11b

CD11c

CD13, CD14, CD15

CD33

CD 64, CD65,

iMPO, i-Lysosim,

CD41, CD61

MPAL için: CD19, iCD79a, iCD22, CD10, iCD3

<i>B-lineage</i>	<i>T-lineage</i>	<i>Myeloid</i>	<i>Points<sup>a</sup></i>
CD79 $\alpha$ CyIg $\mu$ cy/sCD22	cy/s CD3 TCR $\alpha/\beta$ TCR $\gamma/\delta$	MPO	2
CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 <sub>s</sub> CD117	1
TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64	0.5

*Abbreviations:* EGIL, European Group for the Immunological Characterization of Leukemia; cy, cytoplasmic; s, surface; TCR, T-cell receptor; MPO, myeloperoxidase; TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase.

<sup>a</sup>Biphenotypic acute leukemia is defined by >2 points from the myeloid group and >2 points from the B-lineage or T-lineage group.

Data from ref. 90.

# Tanıda ön tedavi gerekliliği: Yüksek Beyaz Kan Hücresi

- **>50 000/ mm<sup>3</sup>⇒Sitoredüktif ön tedavi**
  - Ciddi organ büyüklüğü (+)
  - Cytarabine (40 mg/m<sup>2</sup>/g sc/ iv),
  - Ek olarak, tioguanin, hidroksiüre de verilebilir
- **>100 000/ mm<sup>3</sup>⇒Hiperlökositoz**
  - Küçük çocuk akut monoblastik lösemi BKH>100 000/mm<sup>3</sup>
  - AML M0-2/ M4eo BKH>150 000/ mm<sup>3</sup> (Genellikle FLT3-ITD (+))
  - Koagülasyon değerlendirmesi
  - Tek faktör replasmanı önerilmez
  - TDP 30-50 ml/kg 3 dozda

BKH >100 000/mm<sup>3</sup> ise

BKH>200 000/mm<sup>3</sup>  
AML M4 için >100 000/mm<sup>3</sup>  
Lökostaza ait semptom varsa

Lökoferez/  
exchange

Bulanık/ çift görme,  
kulak uğultusu, papil  
ödem, takipne/  
dispne, bilateral akc  
infiltrasyonu, ↓O<sub>2</sub>  
sat, konvulsiyon,  
stupor, disartri,  
ataksi, nistagmus,

Ert tx mümkünse yapma, şartsa hb>7-8 g/dl olmasın !!  
PLT>20 000/ mm<sup>3</sup>, invaziv işlemde >60 000/mm<sup>3</sup> tut !  
LP BKH<50 000/mm<sup>3</sup> olana dek bekle

YBÜ' nde  
monitörizasyon

Pulm/ Nörolojik/  
Koagülasyon sistemi/  
laktat/ kan gazı

8-12. saat

BKH: ↓ ∅, tm  
lisis bulgusu ∅

Tanıdan 36, tedaviden  
24. saat sonra

BKH: ↓ ∅

Tedavinin 48. saati

BKH: ↓ ∅

Hidrasyon,  
rasbirucase

ARA-C  
( 20 mg/m<sup>2</sup> iv)

ARA-C  
40 mg/m<sup>2</sup>

ARA-C  
100 mg/m<sup>2</sup>

Antrasiklin  
(%50 doz ile)





# Doz ayarlama

- $\leq 12$  ay ve  $\leq 10$  kg  $\Rightarrow$   
HD ARA-C dışındaki doz  
ağırlığa göre hesaplanır  
(m<sup>2</sup> için hesaplanan doz/30 xVA)
- HD ARA-C (1g/m<sup>2</sup> ve 3 g/m<sup>2</sup>)  
için tablodaki dozlar kullanılır

Yaş	Vücut yüzey alanı her m <sup>2</sup> için hesaplanan dozun %si
$\leq 3$ ay	% 20
4-5 ay	% 30
6-7 ay	% 40
8-10 ay	% 50
11-13 ay	% 60
14-16 ay	% 70
17-19 ay	% 80
20-24 ay	% 90
$\geq 24$ ay	% 100

# Blokların başlama kriterleri

- İkinci İndüksiyon (HAM)
  - OR ve HR grupta
  - 21. gün blastik hücre varsa tedaviye devam edilir
    - $\leq \%5 \Rightarrow$  28. gün, hasta afebril sorun yoksa BKH  $\geq 1000/ \text{mm}^3$  başlanır
    - $> \%5 \Rightarrow$  21. günden itibaren veya mümkün olan en kısa zamanda, hasta afebril ve ciddi yan etki sorunu yoksa BKH  $< 1000/ \text{mm}^3$  de olsa başlanmalı
- AI/ hAM/ HAE
  - Klinik olarak iyi olmalı ve infeksiyonu bulunmamalı
  - ANC  $> 1000/ \text{mm}^3$ , PLT  $> 80\ 000/ \text{mm}^3$  olmalı
  - Bir önceki bloktan 4 hf sonra başlanır
  - HAE, hAM konsolidasyon bloğundan 2-4 hf sonra başlamalı

## Primer SSS tutulumu varsa

- Cytarabine/ Mtx/ Prednisolon it
- Haftada 1 kez, en az 3 kez
- BOS blastlardan temizleninceye dek devam edilmeli

## İntratekal tedaviler

- Her bloğun başında, AIE ek olarak 8. günde de it
- HD ARA-C ile (HAM, hAM, HAE) it ARA-C monoterapi
- AIE, AI, ve devam tedavisinin 1, 14, 28 ve 42. günlerinde ARA-C/mtx/ prednisolon ile üçlü it tedavi
- SSS(+) ise RT alırken sadece it ARA-C alır
- IT mtx , DS' nda ANC<500/mm<sup>3</sup> ve mukozit (+) ise kötüleşme olmasın diye 48. saatte leukoverin po/iv 15 mg/m<sup>2</sup>
- IT ARA-C ile HD ARA-C iv arasında 2-4 saat olmalı

Radyoterapi dikkat:

Daha önce kranial patoloji varsa  
Sekonder kranial tm

Yaş	RT dozu
$\leq 15$ ay	<15 ay sadece üçlü it
>15 ay- $\leq 2$ yaş	15 Gy
>2 yaş	18 Gy

SSS dışı Ekstrameduller Lösemide RT

Uni/ bilateral testis tutulumu..... Tutulan tarafa 24 Gy RT  
Farklı bölgelerde tutulum 30 Gy  
Cilt tutulumu Electron beam terapi

## Bazı özel gruplarda tedavi değişiklikleri gerekebilir

- AML FAB M3/AML with t(15;17)
- AML-FAB M6
- AML FAB M7 and *GATA1* mutasyon
- Sekonder AML
- Miks fenotipik akut lösemi (MPAL)
- Ör: AML FAB M6 (displastik erithropoez >50%; myeloid blasts 30% (kalan myelopoez 60%).
  - AIE ile tedavi başlanır
  - İyi yanıt (1. ind sonunda tam remisyon) → AML-BFM 2012 ile devam
  - Kötü yanıt (Tam remisyon yok, blastlar kısmen de olsa devam ediyor), uzamış aplazi/ ciddi komplikasyon → allo-SCT, donör ara, ve düşük doz kemoterapiyi HSCT' e dek sürdür (amaç: SCT öncesi blast < %10)

## APL, AML M3, t(15;17)/PML RAR $\alpha$

- % 98 t(15;17) (+)
- Remisyon sağlanırsa kür şansı çok yüksek
- En zor dönem tanı anı ve ilk günler
  - Hemorajik komplikasyonlar, DIC, sepsis
  - Ölümlerin %35' i
  - Erken dönem ATRA kullanımı ile sorunlar çözüldü
- Standart risk hasta 4. kürde HA almalı, etoposid almamalı
- t(15;17), % 95 kons sonrası (-)
- HA öncesi (+) ise relaps riski yüksek(tanıda BKH>10.000 risk $\uparrow$ )
- HA sonrasında da devam ediyorsa hasta HR kabul edilmeli, ATO GO/ ATRA ile negatiflik sağlanmalı

## ATRA tedavisi

- ATRA 25 mg/m<sup>2</sup>/g po 2 dozda yemeklerle birlikte verilir
  - BKH < 6 000/ mm<sup>3</sup> ⇒ KT' den önce 3 gün
    - BKH 2-3 günde ↑ ve >10 000/ mm<sup>3</sup> olursa KT başlanır
  - BKH 6-10 000/ mm<sup>3</sup> ⇒ KT' den önce 1 gün ATRA almalı
  - BKH >10 000/ mm<sup>3</sup> ⇒ KT ile birlikte başlanmalı
    - 1-5. günlerde profilaktik deksametazon 5 mg/m<sup>2</sup>, iv 12 saatte 1 max 10 mg/ doz uygulanmalı
- 14 gün ATRA- 7 gün ara şeklinde kullanılmalı
- Tüm tedavi boyunca devam tedavisi de dahil verilmeli

# ATRA Tedavisi ile

## Yan etkiler

Başıağrısı (Pseudotm serebri)

Cilt kuruluğu, eritem, halsizlik, kemik/ eklem ağrıları,

↑TG, ↑AST, ↑ALT, teratojenik etkiler

## Retinoik asid sendromu

Ateş, pulm infiltrasyon, plevral/ perikardial effüzyon, böbrek hasarlanması, kalp yetm

ATRA başladıktan 2-10 g sonra ortaya çıkar

Ted: Dexametazon 10-15 mg/ m<sup>2</sup>

Genellikle 3 gün dexta sonrasında iyileşir

Semptomlar kaybolunca tedaviye devam edilebilir



## Düşük blast oranlı AML/ MDS

Çocuklarda %20-30 blast (+) MDS olabilir

Tekrar KİA/ KİB, ayrıntılı sitogenetik/ FISH / moleküler değerlendirme

AML özgü genetik bulgular, spesifik translokasyon

Hiperlökositoz

EM hastalık

Kısa sürede hızlı gidiş (2-4 hf)

DS ki' nde blast <%20 bile olsa AML kabul edilir

MDS olarak kabul edilmez, ML-DS olarak tanımlanır

t(15;17), t(8;21), inv 16, t(16;16) varlığında da bu durum geçerlidir.

## Sekonder AML

- KT sonrası en sık görülen ikincil malign hastalık
- Prognoz çok kötü
- Özellikle tedavi yanıtı çok  $\uparrow$
- İlaç kümülatif dozları önemli bir sorun
- Ki rejenerasyon kapasitesi  $\downarrow$
- AIE&HAM ile indüksiyon sonrası remisyon sağlanmışsa KİT,
  - Remisyona girebilme %50
  - OS bu hastalar için tx sonrası %55
  - NR hastaların tx sonrası yaşam şansı 0

## MPAL (Miks Fenotipik Akut Lösemi), Akut Bifenotipik Lösemi, Akut Ambigus Lineage Lösemi, Bilineage Lösemi

- EGIL sınıflaması, farklı serilere özgü ag lerin birlikte olması
- İki ayrı seriden bağımsız blast populasyonlarının morfolojik bulgusu
- Tam remisyona erişilmeden seri değişimi olması
- t(9;22), kötü 11 q23 aberasyonları ve hiperlökositoz sık
- Prognoz bu nedenle kötü
- Baskın olan genetik, sitokimyasal, immunolojik ve morfolojik özelliklere göre karar verilmeli

# İdame Tedavi

- HAE sonrası 4. hf başlayıp 1 yıl devam eder

- **Tedavi kontrolü:**

**TG:**

BKH > 3.000 / $\mu$ l	$\geq$ %150 doz
> 2.000 / $\mu$ l:	%100 doz
> 1.000-2.000/ $\mu$ l	% 50 doz
< 1.000 / $\mu$ l	Tedavi sonlandırılır

**ARA-C:**

BKH	>2.000 / $\mu$ l
PLT	> 80.000/ $\mu$ l

Thioguanin 40m g/m<sup>2</sup> p.o. tgl.



Cytarabin 40 mg/m<sup>2</sup> s.c. Tag 1,2,3,4  
alle 4 Wochen



Cytarabin/  
Methotrexat/  
Prednisolon i.th. Tag 1, 14, 28, 42



## AML' de Moleküler Relaps

- AML tedavisinde sağ kalım %65-74
- En önemli sorun infeksiyonlar ve relaps

AML' de relaps zamanlaması

Tanıdan itibaren geçen süre	Relapsların görülme oranı
6 ay	%16
1 yıl	%54
2 yıl	%88
3 yıl	%95
5 yıl	%99

Relapsların %78'i tanıdan sonraki ilk 6-21 ay içinde olur

# Moleküler Relaps

AML relapslarının % 70' inde, klinik relaps olmadan

- CBF $\beta$ /MYH11 [inv16] (+) hastalarda 8 ay
- RUNX1/ RUNX1T1 t (8;21) (+) hastalarda 3 ay önce moleküler relaps var
- t(15;17) için net bir risk faktörü ve tedavisi daha iyi

Moleküler relapsta hematolojik relapstan daha iyi sonlanım  
NPM1(+) AML M2 hastada moleküler relaps 5 Azasitidin ile tedavi edilmiş

## Moleküler Belirteçler/ Relaps

Moleküler patoloji	AML içinde sıklığı %	Relaps Oranı %	Relaps/ 100 AML
t(8,21)	12	20	2.4
İnv16	8	20	1.6
t(9;11)	8	20	1.6
t(4,11)	4	50	2
CEBPA	4.5	13	0.7
NPM1	4	20	0.8
FLT3-ITD	4	60	2.4

# Moleküler remisyon kaybolduysa

Moleküler remisyon: Konsolidasyon sonu MRD  $<5 \times 10^{-4}$

- qRQ-PCR yöntemiyle bakıldığında  
MRD  $\geq 1 \log \uparrow \Rightarrow$  mutlaka klinik relaps (+)
  - $>1 \log$  MRD artışı (+)  $\Rightarrow$  2-3 hf sonra doğrula,  
aynı /  $\uparrow \Rightarrow$  donör ara!
  - İnv 16 için 1/ 8 hf, diğerlerinde 1/4 hf
  - Tanıdan sonra 6-18 ay arasında
- Reinhardt D. BFM AML 2012
- Pretr MRD'nin KİT sağkalım sonuçlarına etkisi  
ALL' de AML' e göre çok belirgin



- t(8;21) %30-40 ted sonuna dek (+)  
Ancak relaps olmuyorlar
- MLL rearr. %10 sürekli (+): Relaps  
%90 tedavi ile (-): %50 relaps
- Stabil MRD veya düşen değerler (+)⇒ devam tedavisi
- Yükselen MRD (+)⇒ mutlaka relaps gelecek
- Hasta1. tam remisyondan sonra moleküler relaps olursa Azasitidin tedavisi ver, KİT yap
- Azasitidin (Vidaza) düşük dozlarda DNA hipometilasyonuna yolaçar
  - 75-100 mg/m<sup>2</sup> iv 7 gün/ 28 günde 1

- 16 yaş erkek hasta
- Tanıda BKH: 3740
- AML M1, t(3;5) (+)
- BFM AML 2013
- 15. g KİA: Aplazik, %2 blast
- 28.gün KİA: %8 blast
- 42. gün KİA: %3 blast
- Orta risk grubu

FLA-FLA tedavisi ardından  
9/10 MUD ile tx, post tx 9. ay sağ

Örnekleme tarihi	t(3;5)titresi
11.4.2017 Tanı	1.038
08.6.2017 HAM öncesi	0.710
10.7.2017 AI öncesi	4X10 <sup>-4</sup>
14.8.2017 hAM öncesi	2X10 <sup>-4</sup>
14.9.2017 HAE öncesi	0
6.10.2017 İdame öncesi	0
3.11.2017	0
4.12.2017	1X10 <sup>-4</sup>
3.1.2018	2X10 <sup>-4</sup>
16.1.2018	2X10 <sup>-3</sup>

- 14 yaşında erkek
- BKH: 98 000/mm<sup>3</sup>
- AML M2, t(9;11)
- SSS(+)
- 28.gün KİA: %4 blast
- 42.gün KİA: %2 blast

FLA / FLA tx  
Tx sonrası relaps ex

Örnekleme tarihi	t(9;11)titresi
18.7.2016 Tanı	0.12
18.8.2016 HAM öncesi	0.002
20.09.2016 AI öncesi	6x10 <sup>-6</sup>
24.10.2017 hAM öncesi	0
02.11.2017 HAE öncesi	0
30.01.2017 İdame öncesi	0
12.02.2017	0
18.3.2017	0
24.5.2017	3.1x10 <sup>-3</sup>
26.6.2017	4.2x10 <sup>-2</sup>

# ARA-C

- Antimetabolit (Pirimidin antagonisti)
- Miyelosupresyon, mukozit, barsak nekrozu, eritem, ateş, miyalji, kemik eklem ağrıları, yüzde flushing, hepatik toksisite,

## Yüksek doz kullanım

- 500-1000 mg iv amp, %5glukoz içinde çözünür(1g/50 ml), 3 saat iv inf
- Solüsyon 6 saat stabil kalır
  - Gözyaşı içinde birikir, konjunktivit nedeni olur
    - kayganlaştırıcı gözyaşı damlaları kullanılmalı (İlk ARA-C dozundan 6 saat önce başlanıp 12 saat sonrasına dek )
    - Diclofenac
    - Steroid içeren göz damlaları (Sekonder infeksiyonlar, Herpes konjunktiviti/ keratiti, uzun süreli katarakt glokom riski !!! )
  - Konjunktivit, taşikardi, somnolans, serebellar ataksi, dizartri, nistagmus, toksik lökoensefalopati, periferik nöropati,
  - Serebellar ataksi, birleşme eğilimli döküntü(+) ⇒ 3 saatlik iv inf dan biri atlanabilir

Nistagmus, nörolojik bulgular(+)

T bil >3 mg/ dl (+)

} tedaviyi sonlandır !

# Antrasiklinler

- AML tedavisinde en temel ilaçlar
- Daunorubisin, idarubisin, mitoksantron
- Anti tm etkinlik: DNA interkalasyonu ve topoizomerez II inh
- Hepsi kardiyotoksik
- Kardiyak toksisite serbest O<sub>2</sub> radikalleri ile ilişkili
- Akut ve geç dönem kardiyak komplikasyonlar
  - Aritmi
  - Kardiyomiyopati
  - Konjestif kalp yetm riski taşırkar
- Kümülatif antrasiklin dozu ile komplikasyon riski↑
- Kümülatif doz > 300 mg/m<sup>2</sup> ⇒ 20 yıl içinde % 10 KKY
- Günümüzde tüm AML protokollerinde kümülatif antrasiklin dozu >300 mg/m<sup>2</sup>

## Mitoksantrone (MITOX)

- Sentetik antrasenedion
- 20,25,30mg ampul
- Seyreltilerek kullanılır
- %0.9 ve %5 dextroz içinde çözünür
- LVEF ve EKG monitörizasyonu gerekir
- Heparinle eş zamanlı uygulanırsa çökelti oluşturur,
- Tedavi sonrası 24. saatte idrar yeşil renk alır
- İstenmeyen yan etkiler: Kardiyomiyopati, akut kr toksisite, miyelosupresyon,

# İdarubisin

- Antrasiklin (sitotoksik antibiyotik)
- 5mg 10 mg amp, %0.9 NaCl içinde 1mg/1 ml kons.da hazırlanmalı, 4 saat iv inf ile verilmeli
- İstenmeyen etkiler: Miyelosupresyon, damar ekstravazasyonu ile doku nekrozu, flebit, mukozit, bulantı kusma, alopesi
- Akut kr kardiyak toksisite, kardiyomiyopati,
- Düzenli LVEF izlemi gerekli
- Ted sırasında bozulma olursa ilaç sonlandırılır
- KcFT bzk  $\Rightarrow$  atılım $\downarrow$  toksisite  $\uparrow$
- Kardiyak toksisite Daunorubisin> Adriamisin>İdarubisin
- Metaboliti idarubinol çocuklarda BOS' da sitotoksik düzeylerde bulunmuştur

# Liposomal Daunorubisin(L-DNR)

- Antrasiklin (sitotoksik antibiyotik)
- Liposomal bir taşıyıcı sistemle sarılıdır
- Daunoxome®
- Etkinlik Daunorubisin ile aynı, toksisite öz. kardiyak toksisite ↓
- İstenmeyen etkiler:  
Sırt ağrısı, inf sırasında flushing, halsizlik, başağrısı, titreme, pansitopeni, ALT, AST, ALP↑, myelosupresyon, kardiyomiyopati, akut ve kr kardiyotoksisite, konjestif kalp yetm, mukozit, bulantı kusma, flebit, alopesi, ekstremitasyon ile doku nekrozu

Kc fonk bzk (+) ⇒kardiyak toksisite ↑

Tedavi öncesi, 1. ve 2. indüksiyon sonrası, yoğun tedavi bitiminde ve daha sonra yılda 1 kez LVEF kontrol edilmeli

Rutin EKG monitorizasyonu, geçici iskemik değişiklikler, hafif de olsa aritmi varsa tedavi kesilmeli



# Dexrazoxane

- Kardioprotektan
- Zayıf topoizomerez II inh
- Serbest O2 radikal şelatörü
- Kardiyomiyopati riskini azaltmak üzere profilaksi amaçlı kullanılabilir,
- En büyük sıkıntı relaps riskini artırır mı?
- Sekonder malign hastalıklara neden olur mu?
  - 44 AML (4.5 ay-21.7 yaş)
  - EFS ve OS değişmezken
  - EF, SF anlamlı olarak iyileşme göstermiştir
  - Daha düşük kümülatif dozlarda antrasiklin kullanan AML dışı hastalarda zaten gösterilmişti
  - AML hastalarında da gösterilmiş oldu.
  - LV SF uzun dönem patolojik LV için belirleyici kabul edilir. AML hastalarında dexrazoxane kullanmayanlarda kısalma gözlenmiştir.

## Destek Tedavisi

- ÇÇ' nda en immuno/ myelosupressif tedavi
- Deneyimli ve donanımlı merkezlerde izlenmeli
- İnd sonrası aplazi 21 (3-62) gün, inf ve sepsis için risk ↑
- Ted blokları sonrası %80 inf (+)
- TR Ø, rejenerasyonØ ve aplazideyse risk ↑
- İlk 10 g mortalite %4 (AML BFM 98, 2004) (lökostaz, hemoraji)
- Remisyona ulaşamadan (<150 g) ex %4.2 (sepsis, bakteriel, fungal)
- Remisyona ulaşanlarda (%83) inf ilişkili mortalite % 4 (Bir kısmı HSCT ilişkili)
- HD ARA-C sonrası gr (-) ve str viridans bakteriyemi/ sepsisi ↑
- Fungal inf sıklıkları ??
- Çoğu hasta antifungal ted zaten alıyor

# İnfeksiyon profilaksisi

- Non antibiyotik profilaksisi

Genel önlemler

- İnfeksiyon tarama

Tanıda EBV, CMV, HSV, HHV6, PV B19, HIV1/2, HBV, HCV, HAV, VZV titreleri  
MMR, boğmaca, polio 1/2/3, difteri, tetanus, HIB aşı titreleri bakılması önerilir

- Kür öncesi akut bakteriyel, fungal, viral inf göstergeleri negatif olmalı

- Afebril hastada kültürler alınması anlam taşımaz, önerilmez
- Açık yara varsa sık kültür alınmalı
- Afebril hastada rutin radyolojik testler ve serolojik testler önerilmez

# Antibiyotik Profilaksisi

Rutin antibiyotik profilaksisi dirençli suşlara sebep olabiliyor. Önerilmez

**HD ARA-C sonrası Penisilin profilaksisi:** Genel BİR ÖNERİ DEĞİL.

Lokal koşullara bağlı.

Hastanenin ↓direnç spektrumu varsa 100-250.000E/kg/g ile penisilin profilaksisi faydalı olabilir. Ancak Gr (-) enterokoklara karşı etkinliğin olmayacağı bilinmeli

Yüksek direnç oranı (+) ⇒ oral sefalosporin kullanılabilir

Aplazideki her hasta için geçerli olmak üzere, **glikopeptitler** tedaviye erken dönemde eklenmelidir!

**TMP-SMX:** Pnömosistis Carinii açısından etkinliği prospektif çalışmalarda kanıtlandı.

Doz 5mg/kg/g (TMP), hf da 2-3 gün, günde 2 doz

Tüm KT boyunca ve idame bitişinden sonra en az 3 ay daha verilmeli

# Antifungal Profilaksi- IFI

AML IFI sıklığı %10- 20

ECIL' e uygun olarak, antifungal profilaksi önerilir.

Itrakonazol (DM önerilir),

Liposomal amphotericin B

Posaconazole ( $\geq 13$  y, DM önerilir).

Alternatif olarak vorikonazol (DM önerilir) veya

Mikafungin

Antifungal profilaksi amaçlı Flukonazol kullanımı, merkezdeki yüksek riskli hastalarda IFI sıklığı düşükse (<%5) tartışılabilir

IFI geçiren hastalar klinik olarak stabilize olduktan ve IFI' a hakim olunduktan sonra KT devam edebilir

# Ek Destek Tedavi Önerileri

## IV Immunglobulin

Rutin profilaktik IV immunglobulin önerilmez

IgG<200mg/dl olan hastalarda HSCT sonrası faydalı olduğu ile ilişkili deneyimin AML hastaları için önemi henüz net değil

## Büyüme Faktörleri

GCSF: Rutin olarak kullanımı önerilmez

Fungal infeksiyon, çok ağır nötropenili hastalar gibi çok ciddi klinik varlığında düşünülebilir.

93 ve 98 AML BFM tedavileri mortalite ve morbidite üzerine yarar sağlamadı, inf sıklığı azalmadı.

CSF4 R mutasyon gelişimi ve relaps ile ilişkili olabileceği görüldü

## Antiviral profilaksi/ Sekonder profilaksi

Rutin antiviral profilaksi : Önerilmez

Sekonder profilaksi ( Asiklovir ile) seropozitif AML hastalarında eğer hasta KT kürleri sırasında ağır HSV inf geçirdiyse düşünölmeli

Öz. seronegatif hasta VZV ile karşılaşırsa 24-72 saatte 1 ml/kg VZV- Ig ile sekonder profilaksi önerilir

Pasif immunizasyon artık endike değilse, yüksek doz asiklovir (40 mg/kg, 3 dozda, 7 gün verilmeli, inkübasyonun 8. gününde başlanarak)

Brivudin: Henüz yeterli veri AML' de yok. IS diğer çocuklarda etkin



