

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ

Ayşegül ÜNÜVAR*

Akut myeloblastik lösemi (AML) myeloid, monosit, eritroid ve megakaryositik hematopoetik prekürsörlerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı malign bir hastalıktır. Bu duraklamanın patofizyolojisi araştırılmaktadır, ancak çoğu vakada (her ne kadar sık saptanamasa da) kromozom translokasyonları ve diğer genetik bozukluklara bağlı anormal genlerin aktivasyonlarının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Hematopoetik prekürsörlerde matürasyonun duraklaması ve blastların hızlı proliferasyonunu, programlı hücre ölümü olan apoptozis yapabilme özelliğinin azalması sonucunda kemik iliği, dalak, karaciğerde infiltrasyon ve normal kan hücrelerinin hızla azalmasıyla çeşitli derecelerde anemi, trombositopeni ve lökosit sayısında değişiklikler meydana gelmektedir.(1-3).

AML, çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Beyaz ırkta ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. İnsidansı 5-7/1.000.000/yıl olup, yaş dağılımına bakıldığında her yaşta görülmekle birlikte yenidoğan ve adölesan döneminde hafif bir pik yapmaktadır. Her iki cinsiyet arasında AML insidansı açısından fark yoktur (1, 2).

ETYOLOJİ

AML etyolojisinde birçok faktör yer almasına rağmen çoğu hastada tanımlanabilen bir risk faktörü yoktur (de novo AML). AML'ye predispozan durumlar tablo 1'de verilmektedir. En önemli risk faktörlerinden biri etyolojisi bilinmeyen, haftalar, aylar veya yıllar boyunca ilerleyici sitopenilerle karakterize olan MDS'dir. Artmış blast sayısı ile birlikte olan refrakter anemi (RAEB-II) alt tipinde sıklıkla AML gelişir. Karsinojenleri metabolize eden NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz (NQO1) gibi enzimlerin polimorfizmi artmış AML riski ile birlikte. Kromozom 5, 7 anormallikleri başka bir hastalık nedeniyle kemoterapi alımı sonrası (sekonder AML) ve "de novo AML"de önemli bir risk faktörüdür. Glutasyon S-transferaz enzimi polimorfizmi de sekonder AML gelişimi ile birlikte. Bir granülositik diferansiyasyon faktörü ve bZIP ailesi üyesi olan "CCAAT/enhancer binding protein, alpha" genini kodlayan CEBPA mutasyonu bir ailenin 3 üyesinde tanımlanmıştır (2, 3). Nitrojen mustard, siklofosamid, ifosfamid, melfalan, klorambusil ve etoposid sekonder AML etyolojisinde yer alan kemoterapötiklerdir (4).

Tablo 1. AML'ye Predispozisyon Yaratan Durumlar (2)

Çevresel
İyonizan radyasyon
Kimyasal maddelerle temas
Pestisitler
Petrol ürünleri
Sitotoksik kemoterapi (alkilleyici ajanlar, epipodofilotoksinler)
Fetusun prenatal dönemde alkole maruz kalması
Fetusun prenatal dönemde marijuana/tütüne maruz kalması
Kalıtısal ve Edinsel Predispozan Durumlar
Kalıtısal
İkiz eşi olma
Down sendromu
Fanconi anemisi
Kostmann sendromu
Schwachman-Diamond sendromu
Diamond-Blackfan sendromu
Nörofibromatozis tip 1
Noonan sendromu
Diskeratozis konjenita
AML gelişimine predispozisyon yaratan ailevi Trombosit hastalığı (FDP/AML)
Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT)
Ataksi-telenjiektazi
Klinefelter sendromu
Li-Fraumeni sendromu
Bloom sendromu
Edinsel
Aplastik anemi
Myelodisplastik sendrom
Edinsel amegakaryositik trombositopeni (AAMT)
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

HİKAYE

Hastalar kemik iliği yetersizliği semptomları (halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, kanama vb.), lösemik hücrelerin organ infiltrasyonu semptomları ya da ikisinin birlikteliği ile başvururlar. Bazı hastalarda akut semptomlar birkaç gün ile 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkar. Diğerlerinde ise haftalar, aylar boyunca sürebilen halsizlik ve diğer semptomların olduğu uzun süreli bir seyir vardır. Bu seyir myelodisplastik sendrom (MDS) gibi altta yatan bir hematolojik hastalığın varlığını akla getirmelidir (1-3).

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Kemik iliği yetersizliği semptomları anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlıdır. Aneminin en sık semptomu halsizliktir. Nötropeni yanında bazı vakalarda artmış lökosit sayısı belirgindir. Hastalar sıklıkla ateş şikayeti ile başvururlar. Diş eti kanamaları, multipl ekimozlar da sık rastlanan bulgulardır. Kanama trombositopeni ve/veya yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)'sına bağlıdır. Merkezi sinir sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem hayatı tehdit eden kanama bölgeleridir (1-3).

Diğer semptomlar lösemik hücrelerin organ infiltrasyonuna bağlıdır. En çok infiltrasyon gelişen yerler dalak, karaciğer, diş etleridir ve en sık monoblastik alt tipte görülür. Splenomegali nedeniyle karın sol üst kadranda rahatsızlık hissi vardır. Özellikle yüksek tümör yükü olanlarda kemik ağrıları da olabilir. Belirgin lökositoz (>100.000/mm³) olan hastalar lökostat semptomları (bilinç değişiklikleri, solunum sıkıntısı vb.) ile başvurabilir. Lökostat hızlı müdahale gerektiren çok ciddi bir medikal acil durumdur (1-3).

FİZİK MUAYENE

Anemiye bağlı solukluk, kalp muayenesinde üfürüm, ateş ve diğer infeksiyon bulguları, peteşi, ekimoz, diş eti kanamaları, hepatosplenomegali, lökostat durumunda bilinç değişiklikleri, solunum sistemi bulguları, daha az sıklıkta saptanan lenfadenomegali, cilt tutulumuna bağlı deri döküntüleri, ekstramedüller tutulumu bağlı kloromalar saptanabilir. Nadiren, kemik veya yumuşak doku kloromasi kemik iliği infiltrasyonu olmadan da gelişebilir (granülositik sarkom) (1-3).

AYIRICI TANI

Akut lenfoblastik lösemi, MDS, anemiler, aplastik anemi, kronik myeloid lösemi (KML), lenfoma, agranülositoz, myelofibroza birlikte olan agnogenik myeloid metaplazi ayırıcı tanıya giren başlıca hastalıklardır (1-3).

LABORATUAR

Tam kan sayımında anemi, trombositopeni vardır. Lökosit sayısı yüksek, normal veya düşüktür. Periferik yayma ile kan sayımı bulguları konfirme edilir, sıklıkla blastlar görülür, YDP varsa şiztozitler de saptanır. Yine YDP ile birlikteyse protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), D-dimer değerlerinde anormallikler saptanır. Akut promyelositik lösemi (APL) YDP'nin en sık geliştiği AML alt tipidir (1-3).

Biyokimyasal değerlendirmede çoğu hastada LDH artışı vardır. Özellikle tümör lizis sendromu riski nedeniyle ürik asid, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri tüm hastalardan istenmelidir. Ateşi ve infeksiyon bulgusu olan hastalardan CRP, tüm kültürler alınmalıdır. Kan tablosu uygunsuz kök hücre transplantasyonu açısından HLA-doku tiplendirmesi yapılmalıdır (1-3). Kemik iliği aspirasyonu yapıp, Wright veya Giemsa ile boyanıp blast oranı saptanmalıdır. Daha önceki yıllarda "French-American-British (FAB)" sınıflamasına göre kemik iliği blast oranı >%30 olduğunda AML tanısı konur-

ken, son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre bu oran yerine %20'nin üstünde blast oranı AML tanısı için gerekli oran olarak kabul edilmiştir, ayrıca blast oranına bakılmaksızın, ilave olarak t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22), t(16;16) (p13;q22) ve t(15;17)(q22;q12) gibi klonal sitogenetik bozuklukların varlığı da AML tanısı için yeterli olarak kabul edilmektedir (1-3, 5). Kemik iliği aspirasyonu tüm hücrelerde displazinin derecesi hakkında da bilgi verir. Lösemnin FAB tipini belirlemek için kemik iliğinden immunhistokimyasal boyama [myeloperoksidaz veya Sudan black B, terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT) boyası], immunfenotiplendirme (akım sitometrisi ile) ve prognostik açıdan önemi olan sitogenetik incelemeler için de örnek alınmalıdır. Tablo 2, 3, 4 ve 5'te immunfenotiplendirme ve sitogenetik çalışmaların sonuçları yorumlanmaktadır.

Son yıllarda kemik iliğinden moleküler genetik çalışmalar da önem kazanmıştır, bu yöntemle normal sitogenetiği olan hastalarda bile bozukluklar saptanabilmektedir. AML tanısı alan hastalarda, mümkünse yapılması önerilen incelemeler: Fms-benzeri tirozin kinaz "Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)" mutasyonları, FLT3 internal tandem duplikasyonları (FLT3-ITD pediatrik AML'lerin %16.5'da) kötü prognozla, CEBPA mutasyonları uzun süreli remisyon ve yaşam, nükleofosmin "nucleophosmin (NPM)" mutasyonları ise kemoterapi yanıtında artma ile birlikte. FLT3 myeloid blastlarda yüksek oranda eksprese olan bir tirozin kinaz reseptörüdür ve kötü prognoza sahip olduğundan FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmektedir (1-3, 6).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer grafisi pnömoni ve kardiyak bulguların değerlendirilmesine yardımcı olur. Tedavide kardiyotoksik birçok kemoterapötik kullanılacağından EKG ve ekokardiografi bazal tetkikler arasında yer almalıdır. "Multiple gated acquisition (MUGA)" sintigrafisinin tanı anında yapılması da bazı merkezler tarafından önerilmektedir (3).

AML SINIFLAMASI

Son yıllarda WHO tarafından yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmasına rağmen, daha eski ve çok kullanılan, ilk kez 1976'da yayınlanıp, 1985'de revize edilen FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri şunlardır:

- M0 – Diferansiyasyon edilemeyen akut myeloblastik lösemi
- M1 – Minimal diferansiyasyon olan akut myeloblastik lösemi (M0'dan farklı olarak immunhistokimya veya akım sitometrisi ile MPO ekspresyonu gösterilir, morfolojik olarak L2'den ayrılamaz)
- M2 - Diferansiyasyon ile birlikte akut myeloblastik lösemi
- M3 – Akut promyelositik lösemi (APL)-hipergranüler tip
 - M3v: APL'nin mikrogranüler varyantı, hiperlökositoz ve ciddi koagülopati ile birlikte, prognoz kötüdür.
- M4 – Akut myelomonositik lösemi
- M4eo – Eozinofili ile birlikte akut myelomonositik lösemi
- M5 – Akut monositik lösemi (M4 ve M5 özellikle <2 yaşta siktir)
- M5a - Diferansiyasyon olmaksızın akut monositik lösemi

(monoblastik)

M5b - Diferansiyasyon ile birlikte akut monositik lösemi

M6 – Akut eritroid lösemi-Eritrolösemi (Diguglielmo hastalığı)

M7 – Akut megakaryositik lösemi (Myelofibroza birlikte, blastlardaki sitoplazmik çıkıntılar belirgindir, sıklıkla trizomi 21'li çocuklarda görülür).

Akut eozinofilik lösemi ve akut bazofilik lösemi diğer çok

nadir görülen alt tiplerdir (1, 2, 5).

Hastaların %50-60'ını M1, M2, M3, M6 veya M7 oluştururken, %40'ı M4 ya da M5'tir. FAB M4, M5 ve M7 erken çocukluk döneminde sık olup, daha büyük çocuklarda M0, M1, M2 ve M3 görülür (1, 2).

Tablo 2. AML Hücrelerinin İmmunfenotiplendirmesi (3)

Marker	Hematopoetik Dizi "Lineage"
CD13	Myeloid
CD33	Myeloid
CD34	Erken prekürsör
HLA-DR	Çoğu AML'de pozitif, APL'de negative
CD11b	Matür monositler
CD14	Monositler
CD41	Trombosit glikoprotein IIb/IIa kompleks
CD42a	Trombosit glikoprotein IX
CD42b	Trombosit glikoprotein Ib
CD61	Trombosit glikoprotein IIIa
GPA	Eritroid
TdT	Genellikle akut lenfoblastik lösemide saptanır, ancak M0 ya da M1'de de pozitif olabilir.
CD11c	Myeloid
CD117(c-kit)	Myeloid/kök hücre
CD56	NK-hücre/kök hücre

GPA: Glycophorin A

Tablo 3. AML'nin FAB Alt Tipi ile İmmünolojik Yüzey Markerları Arasındaki İlişki (1)

	HLA-DR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	GPA	CD41	CD42	CD61
M1/M2	+				+	+	+				
M3/M3v		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+			
M7	+		+			+	+		+	+	+
M0			+			+	+				

GPA: Glikoforin A

Tablo 4. AML'de Sık Rastlanan Sitogenetik Anormallikler (2)

Sitogenetik	Etkilenen Gen	Morfoloji	Cevap
t(8;21)(q22;q22)	AML/ETO	M2	İyi
Inv(16)(p13;q22)	CBFb/MYH11	M4eo	İyi
Normal	Multipl	Çeşitli	Orta
-7	Multipl	Çeşitli	Kötü
-5	Multipl	Çeşitli	Kötü
+8	Multipl	Çeşitli	Orta - Kötü
11q23	MLL	Çeşitli	Orta - Kötü
Miscellaneous	Multipl	Çeşitli	Orta - Kötü
Multipl kompleks*	Multipl	Çeşitli	Kötü

Tablo 5. APL'de Sitogenetik Anormallikler (3)

Translokasyon	Etkilenen Gen	All - Trans - Retinoik Asid Cevabı
t(15;17)(q21;q11)	PML/RARa	Evet
t(11;17)(q23;q11)	PLZF/RARa	Hayır
t(11;17)(q13;q11)	NuMA/RARa	Evet
t(5;17)(q31;q11)	NPM/RARa	Evet
t(17;17)	stat5b/RARa	Bilinmiyor

TEDAVİ

Çocukluk çağı AML, geçmiş yıllardan beri çocukluk çağı kanserleri içerisinde prognozu en kötü olanı olarak bilinmektedir. Tüm yaşam (overall survival-OS) oranı 1960'larda %10'un altında iken, 1970'lerin ortasında bu oranda orta derecede bir düzelleme sağlanabilmektedir. Bugün, yine de AML tanısı alan tüm çocuk ve adolesanların yarısının tedavi edilebileceği umulabilmektedir. Bu göreceli olumlu iyileşme 3 majör gelişme ile sağlanmıştır (6).

Hastalıkta remisyon sağlayabilecek aktif kemoterapötik ajanların [sitozin arabinozid (ARA-C), 6-tioguanin gibi tiopurinler ve antrasiklinler] bulunması, Amerikan CCG (Children's Cancer Group), yeni adıyla COG (Children's Oncology Group), Avrupa BFM, İngiliz MRC (The Medical Research Council) gibi grupların önemli klinik çalışmalar yapması, CCG'den Nesbit ve arkadaşlarının allojenik kök hücre transplantasyonu (KHT) uygulamasından sonra birçok merkezin de KHT yapmaya başlamasıdır (6).

Böylece son 25 yılda kür oranı <%20'den, %50 ve üzerine çıkabilmiştir, ancak daha da olumlu sonuçlar alınamamıştır. Bunun nedeni, üstte sayılan olumlu gelişmelere rağmen tedavi öncesi, tedavi sırasında ve relaps durumunda birçok kemoterapötik ajana karşı direnç gelişimi ve tedaviye bağlı mortalitedir (2, 6). FAB M3 tipinde ise ATRA ve kemoterapi kombinasyonu hastaların yaklaşık %70-80'inde remisyon ve kür sağlanabilmektedir.

Lökosit sayısının >100.000/mm³ olması, monozomi 7 varlığı, sekonder AML, FLT3-ITD, indüksiyon sonrası minimal rezidüel hastalık varlığı kötü prognostik özelliklerdir (1). BFM Grubu'nun sonuçlarında; düşük performans durumu, hiperlökositöz ve M5 tipi ilk 15 günde erken

ölümlerin en önemli nedenleri iken, 15. günden sonra ölümlerde en başta bakteriyel veya fungal infeksiyonlar gelmektedir (7). POG 8821 çalışmasına göre ?2 yaş, lökosit sayısının <50.000/mm³ olması ve t(8;21) ya da inv(16) ve normal kromozom varlığında olaysız sağkalım (event-free survival-EFS) oranı daha iyi iken, M5 alt tipi ve t(8;21) ve inv(16) dışı kromozom bozukluklarında bu oran daha düşük bulunmuştur. Ayrıca t(8;21), inv(16) ya da normal karyotipi olan kız çocuklar en iyi prognoza sahip iken (4 yıllık EFS %55.1); t(8;21), inv(16) ya da normal kromozomu olan erkekler orta (EFS %38.1); t(8;21) ve inv(16) dışı kromozomu olanlarda prognoz en kötüdür (EFS %27) (8). Bu nedenlerle HLA-uygun donörü olan tüm yüksek riskli AML'lere (FABM3, düşük riskli grubu oluşturan t(8;21), t(15;17) ve inv(16) pozitifliği olan ve Down sendromlu vakalar hariç) ilk remisyonunda allojenik KHT yapılması önerilmektedir (1-3, 19).

APL ve APL dışı AML'de tedavi yaklaşımı farklı olduğundan tedavinin ayrıntıları iki ayrı başlık halinde verilecektir.

APL DIŞI AML TEDAVİSİ

Pediyatrik AML tedavisinde yıllardır ARA-C, antrasiklinler ve etoposid'den oluşan kısa süreli, yoğun tedaviler KHT ile birlikte ya da KHT olmaksızın kullanılmaktadır (1-3). Bu tedavilerin başlıcaları: MRC10, MRC12, BFM87, BFM93, CCG2891, CCG2961, Amerikan POG8821, POG9241, SJCRH AML91, İtalyan AIEOP/LAM 87 ve Fransız LA-ME 89/91 protokolleridir (2, 8-12). Ayrıca, Türkiye'den bildirilen derlemede AML tedavisinde yüksek doz steroid tedavisinin de yerinin olduğu belirtilmektedir (13).

MRC Grubu ARA-C, daunorubisin, etoposid'den oluşan indüksiyon, yüksek doz ARA-C ve alterne eden antrasik-

linlerin kullanıldığı 3 veya 4 post-remisyon tedavi geliştirilmişlerdir. MRC çalışmaları 1980'lerde başlamış, 1988-1995 yılları arasında uygulanan MRC AML-10 çalışmasında DAT (daunorubisin, ARA-C, tioguanin) 3+10, takiben 3+8 çalışması, ADE 3+10+5 (ARA-C, daunorubisin, etoposid) ile randomize edilmiş, tam remisyon, indüksiyon ölümleri, rezistan hastalık, 10 yıllık OS, hastaliksiz ve olaysız yaşam oranları arasında hiçbir fark bulunmamıştır (10, 11, 14).

CCG 5 ilaçlı 2 siklustan oluşan yoğun indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz ARA-C ya da KHT uygulanmıştır. BFM grubu ise 3 ilaçlı, 8 günlük indüksiyon, yüksek doz ARA-C'nin temel olduğu konsolidasyon ve pediatrik ALL tedavisine benzer idame tedavisi kullanıp, ayrıca çoğunlukla kranial radyoterapi ile MSS profilaksisi yapmaktadır (2, 7, 9). Kemoterapi protokolünü takiben HLA-uygun kardeş donörü olup allojenik KHT yapılan hastalarda uzun süreli yaşam oranı %70 olarak verilmektedir. Ancak, HLA-uygun kardeş donör vakaların çoğunda bulunamamaktadır. Uygun donörü olmayana otolog KHT yapılması ya da yoğun kemoterapi verilmesinin yeri ise tartışmalıdır (2, 15, 16). İngiliz MRC-AML10 çalışmasında otolog KHT yapılanlarda relaps oranı %37, başka bir tedavi almayanlarda %58 iken, hastaliksiz 7 yıllık sağ kalım sırasıyla %53 ve %40 saptanmış, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, ancak 7 yıllık tüm yaşam oranına bakıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (%57 ve %45). Yine bu çalışmada 7 yıllık EFS %48, olumlu (favorabl) karyotipi [t(8;21), t(15;17) ve inv16] olanda %72, orta (intermediate) karyotipte (normal karyotip veya karyotip anormal, ancak ne olumlu, ne de olumsuz özellikte) %43, olumsuz (unfavorabl) karyotipte (monozomi 5, 7, del (5q) ve (3q), diğer kompleks karyotipler) %17'dir (1, 10, 11). Erişkinlerde European Organization for Research and Treatment of Cancer-EORTC/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adult çalışmasında hastalar allojenik, otolog KHT ve yalnızca kemoterapi kollarına ayrılıp değerlendirildiğinde, 4 yıllık hastaliksiz sağ kalım oranları sırasıyla %55, %48 ve %30 bulunmuş, ancak tüm yaşam oranı açısından bakıldığında benzer sonuçlar alınmıştır. Bunun nedeni de kemoterapi kolunda olup relaps yapan hastalara da otolog KHT uygulanması olarak yorumlanmıştır. Buna karşılık US Intergroup çalışmasında sadece kemoterapi alan grupta yaşam oranı, KHT kollarına göre daha iyi bulunmuştur (3). Çocukluk çağında, merkezi ve birçok merkezde uygun donörü olmayan yüksek riskli AML vakalarına ilk remisyonunda otolog KHT yapılmaktadır (17-19). Merkezimizin sonuçlarına bakıldığında allojenik transplantasyonun otolog kemik iliği ya da otolog periferik kök hücre nakline üstünlüğü gösterilememiştir, 5 yıllık hastaliksiz sağ-kalım oranları sırasıyla %61, %50 ve %75 olarak bulunmuştur (18).

Son olarak, Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu'nun (the European Group for Blood and Marrow Transplantation) 2006 yılında yayınlanan raporunda gerek erişkinler, gerekse çocuklar için hematolojik hastalıklar, solid tümörler ve immun sistem bozukluklarında allojenik

ve otolog kök hücre transplantasyon önerileri verilmiştir. Çocukluk çağında önerilen güncel uygulamaya göre (hastalar lökosit sayısı, tanıda sitogenetik özellikler ve remisyonun sağlandığı zamana göre düşük, yüksek ve çok yüksek riskli olarak gruplara ayrılmıştır): HLA-uygun kardeşten allojenik KHT yüksek risk AML'ler için mutlak endikasyondur. Çoğu çalışmada ilk remisyonunda sadece kemoterapi alan grupta allojenik KHT grubu karşılaştırıldığında EFS'nin anlamlı olarak farklı olduğu kanıtlanmıştır (çocuklarda kemoterapi kolunda EFS %55, allojenik KHT'da %72). Çocuklarda ilk remisyonunda otolog KHT da birçok merkezde uygulanmıştır ve bu rehber göre uygun donörü olmayan yüksek riskli hastalarda geçerli bir alternatif olarak sunulmaktadır. İnfant AML, FAB M0, M6 ya da M7 gibi kemoterapi veya otolog KHT ile kür şansı çok az olan hasta grubuna akraba-dışı KHT önerilmektedir. Haploidentik KHT'nun ise çok yüksek riskli AML hastalarında erken fazda yerinin olabileceği belirtilmektedir (19).

Relaps-Refrakter-Rekürren AML tedavisi: Prognoz oldukça kötüdür. Bu durumda en çok kullanılan tedavi seçeneklerinden biri FLAG veya FLAG-IDA (fludarabin, ARA-C, idarubisin), Capizzi (yüksek doz ARA-C ve L-asparaginaz) ya da orta doz ARA-C, mitoksantron ve etoposid tedavisidir. Remisyon elde edilene de KHT önerilir (1-3, 20). Relaps yapan hastalarda ilk remisyon süresi bir yıldan fazla ise prognoz, bir yıl içinde relaps yapanlara göre daha iyidir (21).

APL TEDAVİSİ

APL AML'nin özel bir alt tipidir, çoğunlukla başlangıçta pansitopeni vardır. Başvuru lökosit sayısının >5.000/mm³ olması kötü prognozla birlikte. APL'ye çoğunlukla YDP ve fibrinolitik tablosu da eşlik eder, bu nedenle agresif destek tedavisi gerekir. Trombosit sayısı en az 30.000/mm³ (tercihen 50.000/mm³)'ün, fibrinojen düzeyi de 100 mg/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Kemik iliği aspirasyonu yapıldığında blastlarda "Auer cisimleri-Auer rods" olarak tanımlanan büyük, yoğun sitoplazmik granüllerin olması tipiktir. Vakaların %95'inden fazlasında sitogenetik çalışmada t(15;17)(q21;q11), moleküler çalışmada ise PML/RARa saptanır. t(15;17) veya PML/RARa pozitifliği olanlar all-trans retinoik asid (ATRA) ve kemoterapiye iyi yanıt verirler. Az sayıda hastada diğer sitogenetik bozukluklar da vardır: Bunlar t(11;17)(q23;q11), t(11;17)(q13;q11), t(5;17)(q31;q11) ve t(17;17)'dir. t(11;17)(q23;q11) pozitifliği olan hastalar ise ATRA tedavisine dirençlidir (1-3).

ATRA tedavisi sırasında gelişebilen yan etkiler cilt kuruluğu, kaşıntı, soyulma, anguler stomatit, baş ağrısı, psödotümör serebri, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve en önemlisi retinoik asid sendromu (RAS) gelişimidir. RAS lösemik promyelositik hücrelerin matür polimorf nüveli hücrelere diferansiyasyonu sonucu ortaya çıkar. Ateş, tartı alımı, plevral, perikardiyal effüzyon, solunum sıkıntısı ve hematolojik bulgular (belirgin lökositoz, hastaların %50'sinde ?20.000/mm³, tromboz) ile karakterize-

dir ve hastaların yaklaşık %25'inde gelişir, daha eski yıllarda %9 oranında mortalite bildirilmiştir. RAS geliştiğinde deksametazon ile hızlı tedavi progresyonu durdurur, erken dönemde tedaviye kemoterapi eklenmesiyle retinoik asid sendromundan ölümler de azalmıştır. ATRA kan beyin bariyerini geçmediğinden MSS tutulumlu APL'de etkisizdir (1-3).

Relaps APL tedavisi: Relaps yapan vakalar kemoterapi ve ATRA ile tedavi edilebilir. Arsenik trioksid oldukça aktif bir ilaçtır, erişkinde hastaların %85'inde tam remisyon sağlamıştır, çocuklarda kullanımı araştırma aşamasındadır. Bu tedavi sırasında gelişebilen APL diferansiyasyon sendromu (RAS'a benzer), lökositöz ve EKG bozuklukları başlıca toksisite bulgularıdır. Bu vakalarda KHT'nin de tedavide yeri vardır. (1-3).

DeneySEL Tedaviler: Erişkinlerde FLT3'ü hedefleyen "farnesyl transferase" inhibitörleri ile deneySEL çalışmalar başlatılmıştır. Myelomonositik prekürsör hücreler, monositler ve çoğu myeloid blastlarda eksprese olan CD33 antijenini hedef alan monoklonal antikoru olan Gemtuzumab ozogamisin (GO) bir insan monoklonal antikoru olup, antitümör antibiyotik "calicheamicin" ile konjugedir. Ateş, titreme, uzun süreli pansitopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, artmış bilirubin düzeyleri, veno-oklüzif hastalık gelişimi başlıca yan etkileridir. Relaps ve refrakter vakalarda devam eden çalışmalar vardır (1, 2, 22).

Destek Tedavisi: Tüm kan ürünleri graft-versus-host hastalığı (GvHD)'ni önleme amacıyla ışınlanmalıdır. Hemoglobin değeri 8 gr/dl altındaysa veya daha yüksek bir değerde ve belirgin kardiovasküler veya solunum problemi varsa eritrosit süspansiyonu, trombosit sayısı <20.000/mm³ ise trombosit süspansiyonu verilmelidir. Pulmoner ya da gastrointestinal kanaması olanda trombosit sayısı >50.000/mm³, MSS kanaması olanda ise >100.000/mm³ tutulmalıdır. Eritrosit ve trombosit süspansiyonları özel filtreleri ile verilmelidir. APL'de YDP tablosu düzelene kadar trombosit sayısı >50.000/mm³'te tutulmalıdır, gereğinde taze donmuş plazma ve fibrinojen desteği de yapılmalıdır (1-3).

İndüksiyon döneminde, blastlar ortadan kalkıp, hiperürisemi tablosu düzelene kadar allopürinol tedavisi verilmelidir. Hiperlökositöz durumunda parsiyel kan değişimi veya lökaferez işlemi gerekebilir. Santral venöz kateter kullanımı destek tedavide önemli yer alabilmektedir. İndüksiyon tedavisi sırasında, tedavinin yoğunluğu nedeniyle sepsis ve fungal infeksiyon riski artmıştır. Febril nötropeni durumunda hızla geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler ve gereğinde antifungal tedavi de başlanmalıdır. Remisyonunda olan nötropenik hastaya gereğinde G-CSF verilebilir. Pneumocytis carinii infeksiyonunu önlemek için tüm hastalara ilk tanıdan itibaren trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi başlanmalıdır. Ayrıca, nötropenik diyet almaları da sağlanmalıdır (1).

KAYNAKLAR

1. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005: p. 415-52.
2. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006: p. 591-644.
3. Seiter K. Acute myelogenous leukemia. www.emedicine.com/med/topic34.htm. Last updated: January, 24, 2006.
4. Barnard DR, Woods WG. Treatment-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia in survivors of childhood cancer – An update. Leukemia Lymphoma 2005; 46: 651 – 62.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292-302.
6. Woods WG. Curing Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) at the Half-Way Point: Promises to Keep and Miles to Go Before We Sleep. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 565-9.
7. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: Analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. J Clin Oncol 2004; 22: 4384-93.
8. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. Leukemia 2000;14:1201-7.
9. Woods WG, Kobrin N, Buckley J, et al. Timed sequential induction therapy improves post-remission outcome in acute myeloid leukemia: A report from the Childrens Cancer Group. Blood 1996; 87: 4979-89.
10. Hann IM, Webb DK, Gibson BE, Harrison CJ. MRC trials in childhood acute myeloid leukaemia. Ann Hematol 2004; 83 Suppl 1: S108-12.
11. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. Leukemia 2005; 19: 2130-8.
12. Lange BJ, Dinndorf P, Smith FO, et al. Pilot study of idarubicin-based intensive timing induction therapy for children with previously untreated acute myeloid leukemia in Children's Cancer Group (CCG) Study 2941. J Clin Oncol 2004; 22:150-6.
13. Hicsonmez G. The effect of steroid on myeloid leukemic cells: The potential of short-course high-dose methylprednisolone treatment in inducing differentiation, apoptosis and in stimulating myelopoiesis. Leukemia Research 2006; 30: 60-8.

14. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, 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). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 1997; 89: 2311-8.
15. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med* 1996; 34:1428-34.
16. Woods WG, Neudorf S, Gold S, 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* 2001; 97: 56-62.
17. Ortega JJ, de Heredia CD, Olive T, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a-risk oriented therapy. *Haematologica* 2003; 88; 290-9.
18. Anak S, Saribeyoglu ET, Bilgen H, Unuvar A, et al. Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: A single center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 654-9.
19. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 439-49.
20. Yalman N, Sarper N, Devecioglu O, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 198-204.
21. Webb DK, Wheatley K, Harrison G, et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *MRC Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia* 1999; 13: 25-31.
22. Arceci RJ, Sande J, Lange B, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in paediatric patients with advanced CD33-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 1183-8.