

ÇOCUK VE GENÇLERDE AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Giriş

Çocuk ve adolesanlarda akut miyeloid lösemi (AML) lösemilerin %15-20'sini oluşturur. İnsidansı her yıl milyonda 5-7'dir. İki yaş insidansın en yüksek olduğu yaştır (milyonda 11). Dokuz yaşına kadar insidans çok azalır, adolesan dönemde yeniden artış gösterir (milyonda 9) ve daha sonra bu sıklıkta görülmeye devam eder. Kız ve erkeklerde eşit oranlarda izlenir.

Çocukların çoğunda AML gelişimini açıklayabilecek bir risk faktörü yoktur. Ancak bazı olgularda kalıtsal ve kazanılmış predispozan risk faktörleri saptanabilir.

Bloom, Li-Fraumeni, Klinefelter, Diamond-Blackfan, Shwachman-Diamond, Kostmann ve Noonan sendromları, Fanconi anemisi, nörofibromatozis tip 1, diskeratozis konjenita, AML'ye yatkınlığı olan ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML), konjenital amegakaryositik trombositopeni, ataksi telanjiektazi AML'ye yatkınlık yaratan hastalıklardandır. En sık yatkınlık yaratan hastalık Down sendromudur.

Kazanılmış risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri sayılabilir. Özellikle alkilleyici ajan (siklofosamid, nitrojen mustard, ifosfamid, melfalan, klorambusil), topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid) ve radyoterapi uygulanmış çocuklarda sekonder AML riski yüksektir.

Patogenezi

AML miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre seri prekürsörlerinin çoklu gen mutasyonları ve kromozomal rearanjmanlarından kaynaklanabilen klonal transformasyonu sonucu gelişen heterojen lösemi grubudur. AML'de diferansiyasyonu etkilemeyen ancak proliferasyonu ve/veya hücre sağkalımını artıran Sınıf I mutasyonlar (BCR/ABL, c-KIT, FLT3, ALM, onkogenik Ras, PTPN11, TEL/PDGFR) ve diferansiyasyonu ve apoptozu bozan Sınıf II genetik mutasyon ve füzyonlar (AML/ETO ve PML/RAR α füzyonları, CEBPA, CBF, CBP/P300, TIF1 ve HOX mutasyonları, MLL rearanjmanları) saptanabilir.

FLT3 (Fms-benzeri tirozin kinaz) erken hematopoetik prekürsörlerde eksprese edilen ve normal immun sistemin gelişmesi için gerekli olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. AML'li çocukların %15 kadarında FLT3 internal tandem duplikasyonu (ITD) vardır. FLT3 mutasyonu olan ve CD34+ CD38- AML'si olan çocuklarda matur özellik gösteren CD34+ CD38+

olanlara göre prognoz çok daha kötü bulunmuştur (4 yılda %11 ve %100). Bu da bir mutasyonun immatür ve matür prekürsör hücrede farklı etki yaratabileceğini göstermektedir.

Klinik ve laboratuvar bulguları

AML'de hastaların çoğunda kemik iliği ve ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı bulgular ön plandadır. Ateş, solukluk, halsizlik, kanama, kemik ağrısı, kilo kaybı ve enfeksiyon bulguları vardır. Olguların %15 kadarında SSS tutulumu vardır. Ekstramedüller lösemik infiltrasyon lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid tümör (granülositik sarkom/kloroma) şeklinde olabilir. Kloromalar özellikle FAB AML M2, M4 ve M5'de görülür. Testis tutulumu nadirdir.

Hiperlökositozlu ve lökostazlı olgularda tümöral beyin kitleleri gelişebilir. Konvulsiyonlar nadirdir. MSS tutulumunun tanısı beyin-omurilik sıvısının mikroskopik incelemesi ile yapılır. MSS tutulumu süt çocuklarında, FAB AML-M4 ve M5'li ve hiperlökositozlu olgularda sıktır. Anemi, lökopeni, trombositopeni sıktır. Periferik kan yaymasında olguların çoğunda blastik hücreler görülebilir.

Özellikle APL'de yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir.

AML-M4, M5 de renal tubuler disfonksiyonun sonucu olarak hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi olabilir. Hiperürisemi ve mediastinal kitle az görülür.

Başlangıçta tanı için yapılacaklar

Hastanın klinik bulguları ve durumu ile ilişkilidir. Bazı incelemeler istisnai durumlarda, örneğin küçük çocuklar veya başlangıçta kanama tehlikesi olması nedeniyle yapılmayabilir. Sonuçların birleşimi löseminin tutulum yerlerini net olarak belirlemelidir, aynı zamanda verilecek tedavinin olası toksik etkilerinin saptanmasında önemli olacak tedavi öncesi organ fonksiyonlarını (örn. kalp, beyin ve böbrekler) da göstermelidir.

Anamnezde

- Önceden geçirilmiş hematolojik hastalıklar
- İmmun yetmezlikler
- Sendromlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede

- Kanama bulgusu (deri, mukoza, duruma göre gerekirse retina)
- Organomegaliler (karaciğer, dalak, duruma göre böbrekler, testisler)
- Akciğer dinleme bulguları (enfeksiyon, obstrüksiyon?)
- Lenf nodları (lütfen cm olarak belirtiniz), deri infiltratları, diğer ekstramedüller bulgular

- Nörolojik durum (kraniyal sinir tutulumu)
- Kemik ve eklemler (kemik hassasiyeti, şişlikler, hareket kısıtlılıkları)
- Göz muayenesi bulgularına dikkat edilmelidir.

Laboratuvar incelemeleri

- Tam kan sayımı, lökosit formülü
- Elektrolitler (Na, K, Ca, P)
- Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı
- Plazminojen, fibrinojen, D-dimer, FDP
- Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, bilirubin, ürik asit, LDH
- Enfeksiyon durumu (bakteriyoloji, mikoloji, viroloji)
- Kan grubu
- HLA-tiplendirmesi
- Endokrinolojik incelemeler
FT3, FT4, TSH, LH, FSH, E2 (kızlarda)
- Gerekirse idrarda beta-HCG (gebelik testi)
- Duruma göre üreme ile ilgili testler (puberte durumuna göre)

Cihazlarla yapılan tetkikler

- Ultrasonografi: Batın, mediasten, organomegali, böbrek-barsak-timus tutulumu, lenf nodları, testisler (kuşku halinde).
- Röntgen: İki yönlü toraks grafisi
- EKG, ekokardiyografi
- Gerekliyse EEG; bilgisayarlı kraniyal tomografi, kraniyal MRG: Serebral kanamanın ve lösemik infiltratın ayırt edilmesi
- BT/ MRG toraks ve batın: Organ tutulumu, yer kaplayıcı oluşum (kuşku halinde).

SSS tutulumunun tanımlanması

Lökosit sayısı $<50\,000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $>30\,000/\text{mm}^3$ ise yapılır.

- Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve santrifüj preparatında ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması. Bu tanımlama için BOS'ta kan olmamalıdır.
- Kan kontaminasyonu kuşkusu olan durumda SSS pozitif sayılan durumlar: Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve santrifüj preparatında ağırlıklı lösemik hücrelerinin olması ve santrifüj preparatında eritrosit/lökosit sayısı oranının $<100:1$ olması veya BOS'ta lösemik hücrelerin oranının kandakinden fazla olması.

- MRG/BT’de beyinde veya meninkslerde yer kaplayan oluşum.
- Kraniyal sinir felci başka bir nedene bağlanamıyorsa SSS tutulumu olarak kabul edilir.
- Malign blastlarla retinal infiltrasyonun gösterilmesi (göz doktoru bulgusu)

AML’de kesin tanı

Kesin tanıda kemik iliği aspirasyonu önemlidir. Kemik iliği aspirasyonu ağır trombositopenide bile yapılabilir. Gerekirse kemik iliği biyopsisi uygulanabilir. WHO sınıflamasına göre kemik iliğinde blastların sayısı %20’nin üzerinde ise (çocuklarda bazı çalışma gruplarında >%30) AML tanısı konur. AML alt tiplerinin belirlenmesinde morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik, immunfenotipleme ve moleküler çalışmalar gereklidir.

AML ve myeloid neoplazilerin WHO 2008 sınıflaması

-Tekrarlayan genetik bozuklukla olan AML t(8:21), t(15:17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv (3), megakaryoblastik t(1;22). Bu grupta kemik iliğinde blast sayısı <%20 olabilir.

-Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle olan AML

-Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler

-Sınıflandırılmayan grup (M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7), akut bazofilik lösemi, myelofibrozu akut panmiyeloz

- Miyeloid sarkom

- Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyonlar

- Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazileri

Akut lösemide sitokimyasal boyalar

	lenfoblast	miyeloblast	Monoblast	eritroblast	megakaryoblast
Peroksidaz	-	+	±	-	-
Sudan Black	-	+	±	-	-
PAS	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit Fosfataz	T ALL +	±	+	-	bölgesel +
Naftol AS-D esteraz	-	+	±	-	-
Alfa naftil asetat	±	± floridile inhibe olmaz	+ floridile inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa naftil bütirat	-	-	+	-	-

AML'de FAB sınıflamasına göre immunfenotipleme

	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61	GPA
M0	+/-	+/-	+	+(-)	-	+(-)	-	-	-
M1-2	+	+/-	+	+(-)	-	+(-)	-	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-	-
M4	+	+/-	+	+	+(-)	+	-	-	-
M5	-(+)	+/-	+	+	+(-)	+	-	-	-
M6	+(-)	+/-	+	+	-	+(-)	-	-	+
M7	+/-	+/-	+	+(-)	-	-	+	+	-

Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)

FITC / PE	9- CD4/CD8
1- CD45/CD14	10-cIgM
2- CD10/ CD19	11-sIgM/CD20
3- CD13/HLA DR	13-CD79
4- CD7/CD33	14-CD34/CD117
5- cMPO	15-CD61
6- TdT	16-Gly-A
7- CD65	17. CD 58
8-cCD3/ cCD22	18. Sitoplazmik CD16
Canlılık ölçen cCD16 dışında başka bir marker da olabilir.	MRD: En az 4 renkli FC ile çalışmak gerekir.

Sitogenetik ve moleküler bulgular

Tanı, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Örneğin t(8;21), inv (16), t(16;16), t(15;17) gibi klonal sitogenetik bulgular tedavi yanıtının iyi olacağını göstergeleridir. FLT3 mutasyonu, t(9;22), -5, del(5q), 3q ve monozomi 7 kötü prognozu işaret eder. Son yıllarda pediatrik AML olgularında %15-20 oranında pozitif bulunabilen MLL gen (11q23) rearanjmanlarının da taranması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Her AML olgusu bu sitogenetik ve moleküler bulgular açısından mutlaka incelenmelidir. Pozitiflikleri tedavi seçimi ve MRD takibi açısından önemlidir.

BFM Standart Risk Grubu

Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı ²
AML FAB M3	t(15;17)	PML/RAR α	bağımsız

Down s.'da AML	Trizomi 21 somatik/mozaik		bağımsız
AML FAB M1/M2± Auer ¹	t(8;21)	AML/ETO1	15. günde blast <%5
AML FAB M1/M2 Auer ¹			15. günde blast <%5
AML FAB M4Eo ¹	inv(16)	CBFβ/MYH11	15. günde blast <%5

¹FLT3-ITD varsa yüksek risk grubuna geçirilir.

²Elde veri yoksa morfoloji ve genetiğe göre gruplama yapılır.

BFM Yüksek Risk Grubu

Diğer tümü: AML FAB M0, AML FAB M1/2 (Auer cisimciği olmayan), AML FAB M4, AML FAB M5, AML FAB M6, AML FAB M7

AML-MRC protokolünde iyi karyotipik özellikler ve 28. gün kemik iliği yanıtına göre olgular iyi, standart ve kötü risk olarak ayrılıyor.

Tedavi prensipleri

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon %80-90 oranında sağlanabilmekte ve olguların %60'ında genel sağkalım elde edilebilmektedir.

AML'de temel ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve tioguanindir.

Allojeneik kök hücre nakli uygulamaları da yüksek riskli olgularda başarı oranlarının yükselmesine neden olmaktadır.

Halen hastaların %40'ı doğrudan altta yatan hastalığa bağlı relaps veya tedavi yanıtızsızlığı nedeniyle öldüklerinden özellikle yüksek risk grubundaki hastalar için yeniden tedavi yoğunlaştırması ve aynı zamanda destek tedavi önlemlerinin iyileştirilmesi gündemdedir.

Büyük lösemik hücre kitlesi olan hastalara (başlangıçtaki lökosit sayısı 50 000/μL'nin üzerinde ise veya belirgin organomegali varsa) yavaş ve ılımlı sitoredüksiyon için 6-tioguanin (40 mg/m²/gün po) ve sitarabin (40 mg/m²/gün s.k. veya i.v.) bir sitoredüktif ön tedavi olarak verilebilir. Ek olarak hidroksiüre de verilebilir. Üç günden sonra blast redüksiyonu olmadıysa hemen indüksiyon tedavisine başlanmalıdır. Toplamda ön fazın süresi 7 günü geçmemelidir.

Hiperlökositozda (> 100 000/ μL) rasburikaz verilmeli, hidrasyon sağlanmalıdır. Klinik bulgulara göre exchange transfüzyon veya lökoferez yapılmalıdır. Hb değeri 8g/dl'den daha

yüksek bir değere getirilmemelidir. Bu durumda başlangıçta tanısal lomber ponksiyon yapılmamalıdır. Ağır enfeksiyonu ve kardiyak fonksiyonları bozulmuş hastalara da aynı şekilde ön faz verilebilir. AIE veya ADE indüksiyonuna ancak genel durum düzeldikten sonra başlanmalıdır.

İndüksiyon tedavisinde blok aralarının protokollere uygun olmasının ya da kemik iliğinin aplaziden çıkmasını beklemeden yeni bloğun verilmesinin (tedavi intensifikasyonu) tedavi başarısında önemli olduğu gösterilmiş; iki bloğun 10-14 gün aralarla verilmesinin önemli olduğu bildirilmiştir.

Olası ilaç direncini kırmak amacı ile indüksiyon tedavisine siklosporin A eklenmesinin bir yararı saptanmamıştır.

Son yıllarda indüksiyon kemoterapisine yeni ajanlar (AML-M5'de 2-kloro 2-deoksiadenozin gibi) eklenmesi ile tam remisyon oranlarında artış amaçlanmaktadır.

AML tedavisinin temel ilaçlarından olan antrasiklinlerin yüksek dozlarda kullanılmasının oluşturacağı toksisiteyi azaltmak amacı ile daunorubisinin lipozomal formları kullanıma girmiştir.

Kardiyotoksisitenin $375\text{mg}/\text{m}^2$ üzerindeki dozlarda arttığı bilinmekle beraber antrasiklin dozlarının azaltılması tedavi yanıtını düşürmüştür.

Daunorubisin yerine idarubisin kullanıldığında blast düzeyinde etkileşimin daha hızlı ve uzun süreli olduğu gösterilmiştir. Idarubisinin metaboliti olan idarubicinolün 54 saatlik yarılanma süresinin olması ve BOS'a iyi geçişi tedavi başarısını artırmaktadır. MRC çalışmalarında mitoksantronun daunorubisin yerine kullanılması bir avantaj sağlamamıştır.

Özellikle inv(16) ve t(8;21) gibi core binding factor (CBF) lösemilerde sağkalımın artırılması için çoklu yüksek doz sitarabin kullanılması önemlidir.

Süt çocuklarında (12 ayın altı ve 10 kg'ın altındaki çocuklarda) genel olarak vücut yüzeyine göre azaltılmış veya vücut ağırlığına göre doz verilmelidir.

Tedaviye iyi yanıtı düşük riskli olgularda konsolidasyon yoğunluğunun azaltılması (5 yerine 4 blok) ve sadece kemoterapi önerilirken, t(8;21) ve inv (16) pozitif gibi iyi kemoterapi yanıtı beklenen düşük riskli grupta 15. Gün- 28. Gün yanıtının iyi olmadığı saptandığında FLT3-ITD gibi kötü prognostik genetik özelliklerin olabileceği düşünülerek hasta yüksek risk grubunda tedavi edilmelidir.

Yüksek risk grubunda tam uygun kardeş donörü olan çocuklara remisyon sonrası allojeneik KİT önerilmekte, bu imkanı yoksa kemoterapi blokları ile tedaviye devam etmesi uygun görülmektedir. BFM protokolünde tedavi 5, MRC'de ise 4 blokla sürdürülmektedir.

Ph+ AML'de tedavide imatinib veya diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır.

Son yıllarda indüksiyon tedavisinin sonunda minimal rezidüel hastalığın varlığı tedaviye yanıt kadar önemli bir risk faktörü olarak görülmekte ve yeni tedavi planlaması yapılmasını gerektirmektedir.

Santral sinir sistemi tedavisi

Tanıda SSS tutulumu tespit edildiğinde BOS temizleninceye kadar önce haftalık intratekal kemoterapi uygulaması (BFM'de en az 3 kez; MRC'de en az 2 kez daha verilmeli) daha sonra aylık intratekal kemoterapilerle devam edilmesi veya buna ek olarak kemoterapi bitiminde iki yaşından büyük çocuklarda 18-24 Gy kranial RT uygulaması önerilmektedir.

Süt çocuklarında SSS ışınlanması uygulanmaz, BOS blasttan temizlendikten sonra hasta en az 15 aylık olana dek 4-6 haftada bir intratekal sitarabin uygulanması önerilmektedir.

Değişik protokollerde tek veya çoklu (sitarabin, metotreksat ve hidrokortizon) ilaçlarla intratekal tedavi verilmektedir. Daha çok 3'lü tedavi önerilmektedir.

BFM protokollerinde 3'lü intratekal tedaviye ek olarak 12 Gy koruyucu kranial radyoterapi de uygulanmaktadır. Ek doz intratekal tedavi verilmesinin henüz randomize sonuçları belli değildir. Geç dönem geliştirebileceği yan etkiler nedeniyle bazı protokollerde koruyucu radyoterapi verilmemektedir. SSS tutulumu en çok inv(16) ve M5 alt tiplerinde özellikle t(9;11)'da sıktır. AML olgularında izole SSS relapsı %2 ve kemik iliği ile birlikte relapsı %2-9 oranında saptanmaktadır.

Testis tutulumu

Tek veya çift taraflı testis tutulumu gösterildiğinde kranial radyoterapi sırasında testisin veya testislerin 24 Gy'e kadar ışınlanması gerekmektedir.

AML'de testis tutulumu kötü prognostik özellik gösterir.

İdame tedavisi

BFM halen idame tedavisini önermektedir. BFM dışındaki gruplarda idame tedavisinin yararı görülmediği için kullanılmamaktadır. İdame tedavisinin relapsta kullanılacak ilaçlara direnç gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir.

APL'de idame tedavisi sırasında ATRA tedavisi de düzenli aralıklarla verilmektedir.

Kök hücre nakli

KİT AML tedavisinde en başarılı yöntemdir. AML ve relaps tedavisinde başarılı sonuçlar graft versus lösemi etkisinden dolayı elde edilir, donör lenfosit infüzyonları ile bu etki

artırılmaya çalışılmaktadır. Yüksek riskli AML’li olgulara ilk remisyonda HLA tam uygun kardeşten/akrabadan allojeneik KİT yapılması uygundur. Uygun akraba vericisi bulunmaması durumunda tedavi kemoterapi ile sürdürülür. Relaps ve refrakter hastalık olması veya tedaviye sekonder AML gelişen olgularda ancak remisyon elde edildikten sonra akraba dışı vericiden KİT yapılması önerilmektedir. Otolog KİT önerilmemekte, ancak tek yaşam şansı ise uygulanabilmektedir.

Minimal rezidüel hastalık

Minimal rezidüel hastalığın gösterilmesi AML’de önemli bir prognostik faktör sayılmaktadır ve riske göre tedavi sınıflamasında karar verilmesini sağlayan bir etmen olabilir. AML’nin heterojenitesi nedeniyle şimdiye dek genel olarak kullanılabilen sınır değerler tanımlanamamıştır. Prensipte olarak MRD tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve çoklu parametrelili immunfenotiplemenin kullanımı uygundur. PCR 10^{-4} ’de 10^{-6} ’ya kadar olan duyarlılığı ile daha duyarlıdır; ancak AML’li çocukların sadece %30-40’ında MRD tanısında kullanılacak füzyon genleri ile gösterilebilen lösemiye özgü gen rearanjmanları saptanmaktadır. Önemleri şimdiye dek yetersiz incelenmiş olan FLT3-IT duplikasyonları veya WT1 geni gibi ek moleküler genetik belirteçler de ileride kullanılabilir. Kalitatif PCR ile tedavi risk sınıflaması için prognostik önem taşıyan veriler elde edilemediği için kantitatif RT-PCR kullanılmaktadır.

Buna karşılık çoklu parametrelili immunfenotiplemede hastaların yaklaşık %90’ında lösemi ilişkili immunfenotip saptanabilmektedir. Ancak duyarlılık 10^{-2} ’den 10^{-4} ’e kadar olup belirgin olarak daha azdır. Bunun sebebi özellikle AML’de lösemiye özgü antijen ekspresyonunun olmamasıdır. Malign blastlar asenkron antijen ekspresyonları (CD34/CD117 gibi kök hücre antijenlerinin CD33/CD13/CD15 gibi daha geç dönem myeloid antijenler ile kombinasyonu) veya myeloid blastlar üzerinde aberran, örn. CD19 veya CD7 gibi lenfoid antijenlerin varlığı ile tanımlanır. İmmunfenotiplemenin duyarlılığı çoğu antijen ekspresyon örneğinin, aynı immunfenotipin normal, özellikle rejenere olan kemik iliğinde de az miktarda bulunması nedeniyle de azalmaktadır. AML-BFM 2004’te 15., 28. günlerde (HAM öncesi), 42-56. günlerde (konsolidasyonun ilk bloğundan önce) ve konsolidasyonun ilk bloğundan sonra (AI veya AI/2-CDA sonrası) 88. günde rezidüel blastların saptanması gerekmektedir.

Destek tedavi

Yoğun kemoterapi ve bununla ilişkili riskler destek tedaviyi çok önemli kılmaktadır. Büyük merkezlerden ayrı ayrı gelen bildirimlerde AML için %80’e varan uzun süreli sağkalım

bildirilmektedir. Buna karşılık en iyi çok merkezli çalışmalarda (AML-BFM 93, MRC 10, NOPHO) yaklaşık %60 sağkalıma ulaşılabilmektedir. AML-BFM çalışmasında enfeksiyon ilişkili ölümlerin engellenmesinin önemi vurgulanmaktadır. AML-BFM 93 ve AML-BFM 98 protokol sonuçlarında kliniklerin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde sağkalım şansı farklı merkezlerde 38 ± 10 ve 78 ± 8 arasında bulunmuştur. Bu da kliniğe özgü etmenlerin farklılıklarının prognoza etki ettiğini göstermektedir.

Olası faktörler olarak hematoloji-onkoloji ekibinin deneyimi, personel donanımı, lojistik, fiziksel şartlar ve organizasyon akışları düşünülmektedir.

Yoğun bloklar bitiminde profilaktik antibiyotik tedavisi ülkemiz koşullarında verilebilir. Febril nötropenide en kısa sürede febril nötropeni protokolüne uygun ilaçlar verilmelidir.

G-CSF hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda nötropeni döneminde ve uzun süreli aplazilerde kullanılabilir. Blok tedavi başlamadan en az 24 saat önce G-CSF kesilmiş olmalıdır.

Hb değeri < 8 g/dl ise eritrosit süspansiyonu, trombosit sayısı $< 20\ 000$ ise trombosit süspansiyonu verilir. Kanaması olan olgularda daha yüksek değerlerde de trombosit verilir.

Hastalara nötropenik diyet verilmelidir. Konstipasyondan kaçınılmalı, anal bakım yapılmalıdır. Hijyene dikkat edilmelidir.

Diş ve ağız bakımı önemlidir, gerekirse diş hekiminden yardım alınmalıdır.

AML hastalarında invaziv mantar enfeksiyonlarının sıklığı %10 ile %20 arasındadır; yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle genel enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanında spesifik ilaç profilaksisi yapılması gereklidir. Yoğun tedavinin bitimine dek flukonazol ile 8 mg/kg/gün; maksimum 400 mg/gün; tüm yaş grupları için) profilaksi önerilmektedir. İnvaziv küf mantarı enfeksiyon insidansının yüksek olduğu merkezlerde (1000 hasta günü başına $\geq 0,5$) itrakonazol, posakonazol, ekinokandin veya vorikonazol verilmesi önerilir (tedavide kullanımı için vorikonazolün 2 yaşından sonra endikasyonu var). Sitotoksik tedavinin olduğu günlerde antifungal tedaviye ara verilir (farmakodinamik etkileşim).

Pneumocystis carini enfeksiyonunun trimetoprim/sülfametoksazol ile profilaksinin etkinliği çocuklarda yapılan prospektif bir çalışma ile gösterilebilmiştir. Dozu 5 mg/kg/gün (trimetoprim üzerinden) 2 dozda ve haftanın 3 gününde tüm kemoterapi boyunca ve tedavi bitiminden sonraki 3 aya kadar verilebilir.

Tedavi sırasında yapılacak tetkikler

Tam kan sayımı, lökosit formülü ve klinik değerlerin düzenli kontrolü her bir hasta için gerekliliğine göre yapılır. Kontrol Kİ aspirasyonu yapıldığı günlerde lökosit formülünün de

olduğu bir tam kan sayımı da yapılmalıdır (gerektiğine remisyon durumunun belirlenebilmesi için).

EKG ve ekokardiyogram: Tedavi öncesi ve her bir antrasiklin içeren tedavi bloğundan önce istenmelidir.

Sterilite riski nedeniyle uygun durumlarda pubertedeki gençlerden sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılabilir.

Tedavi bitiminde: Göz muayenesi, endokrinolojik incelemeler: hipotalamus/hipofiz, tiroid, büyüme (persentillerin belirtilmesi gerekir), kemik yaşı belirlenmesi ve gonad fonksiyonları.

Tedavi bittikten sonra: Relaps tanısına yönelik takibeden kontroller tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde 4-6 haftada bir, 2. ve 3. yılda üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir veya yılda bir olarak öngörülmüştür.

Kalp: Geç kardiyak toksisiteye yönelik incelemeler (ekokardiyografi, EKG) tedavi bitimi ve tedavi bitimi sonrası yılda bir veya 2 kez öngörülmüştür.

Büyüme ve puberte ile ilgili incelemeler:

Klinik: Büyüme: Boy, oturma boyu, ağırlık, büyüme eğrisi, büyüme hızı, yıllık 4 cm/yıl ya da büyüme eğrisinin: IGF-1, IGFBP-3→ Pediyatrik endokrinoloji konsültasyonu

Puberte: Taner evreleri, testis sağ/sol.

Menarş, siklus süresi, siklus düzensizliği, primer-sekonder amenore.

Laboratuvar (puberte başlangıcından sonra): Kızlar: LH, FSH, prolaktin, östradiol. Progesteron sadece 2. siklus yarısında.

Erkekler: LH, FSH, prolaktin, testesteron.

Spermiyogram: 18 yaşından sonra.

Tiroid bezi: T4, fT4, TSH; ultrasonografi.

AML'de özel durumlar

Akut promiyelositik lösemi

APL'de düşük risk kemoterapi rejimi ile birlikte ATRA tedavisinin verilmesi sağkalımı anlamlı ölçüde artırmıştır. Kemoterapi ile ATRA birlikte kullanılması ile %79-88 oranda tam remisyon ve %64-76 uzun süreli olaysız sağkalım bildirilmektedir.

ATRA'ya bağlı lökosit sayısında hızlı bir artış, kaşıntı, deride kuruluk, soyulma, stomatit, baş ağrısı, psödötümör serebri, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve retinoik asit sendromu (% 20-25) gözlenebilir. Retinoik asit sendromu promiyelositik lösemik hücrelerin matür nötrofillere farklılaşması sonucu oluşur. Ateş, perikardiyal ve plevral effüzyon, kilo artışı, solunum sıkıntısı, lökositoz ve tromboz gelişir; deksametazon verilmesi ile düzelir. ATRA

SSS'ne geçmez, SSS tutulumu varsa intratekal kemoterapi verilmelidir. Genel olarak indüksiyona önce ATRA (45mg/m²) ile başlanması (koagulopati düzeltilerek) daha sonra 2.-4. günde kemoterapi eklenmesi (lökosit sayısı <10.000/mm³ olunca) önerilir. ATRA'nın yoğun kemoterapi (indüksiyon ve postremisyon KT ile) ve idame tedavisi sürecinde verilmesi ile 5 yıllık EFS % 74'lere yükselmiştir. Bu arada t(11;17) pozitif olguların ATRA tedavisine dirençli olduğu bilinmelidir. ATRA gibi arsenik trioksitin (ATO) APL'de etkinliği bilinmektedir. ATO da lösemik PML/RAR α pozitif hücreleri diferansiye eder, ayrıca apoptozu indükler. ATO %85 tam remisyon ve %78 moleküler remisyon sağlamaktadır.

Down sendromu

Down sendromlu çocuklarda akut lösemi insidansı Down sendromu olmayan çocuklara göre 20 kat artmıştır. Dört yaşın altındaki Down sendromlu çocuklarda daha çok megakaryositer/eritroblastik lösemi formları, özellikle AML-M7 ağırlıktadır.

Birkaç çalışmada Down sendromlu AML'li çocuklarda göreceli daha iyi prognoz gösterilmiştir.

Klinik olarak anlamlı olmayan kalp hastalığı spesifik kemoterapiye engel olmamaktadır. Down sendromlu hastaların mortalite oranı enfeksiyonlar, ağır mukozit ve artmış kardiyak toksisite nedeniyle göreceli yüksek olduğundan, tedaviye devam etmeden önce hematopoezin iyi rejenere olduğuna dikkat edilmelidir, daha uzun süreli tedavi araları göze alınmalıdır. Bu nedenden dolayı sitostatik tedavide doz azaltılmaları da yapılmaktadır.

Tanı anında dört yaşından büyük olan Down sendromlu çocuklarda, prognoz Down sendromu olmayan diğer AML'li çocuklara benzer olarak izlenmektedir.

Fanconi anemisi gibi hastalıklardan sonra gelişen AML'de sitotoksik ajanlar daha düşük dozlarda verilir.

Transient miyeloproliferatif sendrom

Down sendromlu yenidoğanlarda sıklıkla transient myeloproliferatif sendrom (TMS) ortaya çıkar. AML-BFM 87-98 çalışmalarında retrospektif olarak bu sendrom median yaşamın 10. gününde tanı almıştır. Tipik olarak TMS'de periferik blastlar kemik iliğindeki daha fazladır. Bu kısmen ekstramedüller bir hematopoeze bağlı olabilir. Çocuk blast artışına bağlanacak klinik semptomlar geliştirmese herhangi bir tedavi gerekmemektedir, çünkü neredeyse tüm çocuklar spontan remisyon gösterirler. Klinik semptom ortaya çıkması halinde düşük doz sitarabin (0,5-1 mg/kg 4 gün) verilmesi uygun olabilir. Kolestaz bulgusu olan hepatik bozuklukta (direkt bilirubin artışı, hepatomegali, transaminazlarda artışı) bu Down

sendromlu çocuklarda başlayan karaciğer fibrozunun semptomu da olabilir, ki bu durum diğer tıbbi sorunları ve erken doğum dışındaki en sık ölüm sebeplerinden biridir. Down sendromlu ve TMS'lu çocuklarda daha 1-4 yıl içinde AML gelişme riski %20-30 arasında olduğu için takipte başlayan bir lösemiye erken tanımak için düzenli kan sayımı kontrolleri yapılmalıdır.

Miyelosarkomlar

Sinonimleri: Granülositik sarkom, kloroma, ekstramedüller lösemi (=EML).

Miyelosarkomlu hastalar da randomizasyon içinde tedavi edilmektedir. Miyelosarkom hastalarında lokalize bir AML vardır. Burada ağırlıklı M4 ve M5 morfolojisinde blastlar söz konusudur, sıklıkla da t(8;21) (+) blastlardır. Genel olarak kemik iliği tutulumunun olmadığı lokalize miyelosarkomlarda da AML'ye özgü kemoterapi önerilmektedir. Sadece lokal tedavi ile hastaların %71'inde birkaç ay içinde akut miyeloid lösemisinin gelişirken daha izole miyelosarkomun tanısında sistemik AML tedavisi alan hastaların sadece %41'inde daha sonra AML geliştiği gösterilmiştir. Sistemik kemoterapiye yanıtızsız veya relaps durumunda lokal radyoterapi yapılır.

İkincil AML

İkincil akut myeloid lösemiler sitotoksik ilaçlarla tedavi edilmiş malign hastalıklardan sonra en sık görülen ikincil malignitedirler. Genelde prognozları kötüdür, özellikle ilk baştaki yanıt oranları düşüktür. Tedavide hem kümülatif sitostatik dozu, özellikle de antrasiklinlerinki ve kemik iliğinin sıklıkla zaten azalmış olan rejenerasyon kapasitesi göz önüne alınmalıdır. İki kez uygulanan indüksiyon tedavisinden sonra remisyonun elde edildiği ve takiben allojeneik kök hücre naklinin yapıldığı çocuklar başarılı bir şekilde tedavi edilebilmişlerdir. Bu arka plan ile ikincil lösemili çocuklarda önceki tedavilerindeki kümülatif antrasiklin dozlarına göre ADE ve HAM tedavisinden sonra tam veya kısmi remisyon elde edildiyse allojeneik kök hücre nakli uygulanmalıdır. Önceki tedaviye göre relaps tedavisi de uygulanabilir.

Akut mikst lineage lösemi/Bifenotipik akut lösemi

Akut mikst lineage lösemide (AMLL) veya bifenotipik akut lösemide (BAL) kesin bir morfolojik veya immunolojik tanı konamamaktadır. Hastalığın tanımı şöyledir

- a) EGIL sınıflamasındaki bifenotipik lösemi (BAL) ile uyumlu seriye özgü antijenlerin koekspresyonu ve/veya
- b) Morfolojik olarak birbirinden ayrı, farklı seriye ait blast popülasyonunun gösterilmesi (çift lösemi) veya

- c) Tam remisyon sağlanmadan fenotipik olarak blastların seri değiştirmesi (lineage switch).

Genel olarak AML'ye göre prognoz daha kötü görülmektedir. Bunun nedeni özellikle t(9;22)'li, 11q23 aberasyonlu ve hiperlkositozlu hastaların oranının daha fazla olmasından dolaydır.

Tedavi dominant olan genetik, sitokimyasal, immunolojik ve morfolojik belirteçlere göre yapılmalıdır, yani ağırlıklı olarak lenfoid bir AML ALL protokolü ile, ağırlıklı olarak myeloid bir AML AML protokolü ile tedavi edilmelidir. Nadir durumlarda akut sınıflandırılmayan lösemi (AUL) görülebilir, burada AML-BFM çalışmasına göre MUD-KİT endikasyonu dahil olmak üzere tedavi uygulanır.

Relaps tedavisi

Tam remisyonun sonra bir kemik iliğinde %5 veya fazla lösemik hücrenin saptanması (genelde < %20 blast saptanırsa 1-2 hafta sonra Kİ tekrarlanmalıdır) veya vücudun herhangi bir yerinde lösemik hücre saptanması relaps olarak kabul edilir. Nkste blastik hücrelerin morfolojik, immunofenotipik ve molekuler incelemeleri yapılmalı ve BOS elde edilerek SSS tutulumu araştırılmalıdır. Kemoterapi alırken uzun süren aplazi relapsın ilk belirtisi olabilir. İlk tanıda SSS tutulumu olanlar ve hiperlkositozlu olgularda relaps daha sıktır. İzole testiküler relaps nadirdir. AML'li olgularda ilk remisyon süresi, ikinci remisyon süresi ve sağkalım için önemli bir göstergedir. Kr ancak %20-33 oranında elde edilir.

Eylül 2001'de başlanan uluslararası relaps çalışmasında idarubisin, fludarabin, sitarabin, G-CSF (IDA/FLAG) ve L-DNR/FLAG randomizasyonu vardır. İkinci indüksiyon olarak FLAG verilmekte ve arkasından konsolidasyon veya allojeneik kök hücre nakli uygulanmaktadır. Daha önce uygulanan relaps alışması AML-BFM Rez 97'de ilk remisyon süresinin önemi gösterilebilmiştir. Erken relaps olan çocukların (remisyon süresi 1 yılın altında) sadece %56'sında ikinci remisyon elde edilirken, daha geç relapslarda oran %70'in üzerinde saptanmıştır. İkinci tam remisyonun giren çocuklarda kök hücre nakli ile 3 yıllık sağkalım %30-40 sağlanabilmektedir.

Gemtuzumab ozogamicin ve Cloforabin refrakter/relaps AML'de kullanılan ve etkinliği bildirilen tedavi ajanlarındandır. Gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg) sitotoksik N-acetyl-gama-calicheamicin dimethylhydrazine bağı içeren insan monoklonal anti-CD33 antikordur. AML'de öncelikle refrakter veya relaps vakalarda Faz I ve II alışmalar yapılmış ve %30 dolayında remisyon elde edilebilmiştir. Relaps CD33+ AML olgularında kullanımını önerilmektedir.

Özellikle yüksek risk, refrakter veya relaps yapmış hastaların tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılacak yeni potansiyel ajanların etkinliği çocukluk çağı AML'sinde çeşitli çalışmalarla araştırılmakta ve bu potansiyel tedavi yaklaşımları ile özellikle relaps/refrakter hastalarda sağkalım oranlarının yükselebileceği düşünülmektedir.