

## AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ

### Tanım

Akut miyeloblastik lösemi (AML), klonal blast hücrelerinin kemik iliği ve vücut dokularında kontrolsüz kümelenmesi ve normal kan hücrelerinin üretiminin bozulması ile karakterize malign bir hastalıktır. Ani başlangıçlıdır ve eğer tedavi edilmezse birkaç hafta veya ay içinde ölümlerle sonuçlanır.

### Epidemiyoloji

AML, çocuklarda tüm akut lösemilerin %15-20'sini, erişkinlerde ise %80'ini oluşturur. İnsidansı 2-3 / 100,000'dir. 25 yaşına kadar olan popülasyonda insidansı 1/100.000 iken, yaşlılarda insidansı 25/100.000'e kadar yükselir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

### Etiyoloji/Risk faktörleri

AML gelişimine yatkınlık yaratan durumlar Tablo 1'de verilmiştir. Petrol ürünleri, radon maruziyeti, böcek ilaçları ve herbisitler ile AML gelişimi arasındaki ilişki olup olmadığı henüz netliğe kavuşmamıştır.

**Tablo 1.** AML Etiyolojisi

AML Gelişimine Yatkınlık Yaratan Durumlar	
<b>Çevresel faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Radyasyon</li><li>• Benzen</li><li>• Alkilleyici ajanlar, topoizomeraaz II inhibitörleri ve diğer sitotoksik ilaçlar</li><li>• Tütün dumanı</li><li>• Obezite</li></ul>	<b>Kalıtsal veya konjenital durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• AML hastası kardeşi olmak</li><li>• Amegakaryositik trombositopeni</li><li>• Ataksi telanjektazi</li><li>• Bloom sendromu</li><li>• Konjenital agranülositoz (Kostmann sendromu)</li><li>• Kromozom 21q 22.12 mikrolelesyonunun eşlik ettiği kronik trombositopeni</li><li>• Diamond-Blackfan sendromu</li><li>• Down sendromu</li></ul>
<b>Edinilmiş hastalıklar</b> <b>Klonal miyeloid hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik miyeloid lösemiler (KML, KMML, KNL)</li><li>• Primer miyelofibrozis</li></ul>	

<ul style="list-style-type: none"><li>• Esansiyel trombositemi</li><li>• Polisitemi vera</li><li>• Klonal sitopeniler</li><li>• Oligoblastik miyelojenöz lösemi</li><li>• MDS</li><li>• Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri</li></ul> <p><b>Diğer hematopoietik bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplastik anemi</li><li>• Eozinofilik fasiit</li><li>• Multiple Myelom</li><li>• NHL/HL</li><li>• KLL</li></ul> <p><b>Diğer bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnsan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu</li><li>• Langerhans hücre histiyositozu</li><li>• Tiroid hastalıkları</li><li>• Poliendokrin bozukluklar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dubowitz sendromu</li><li>• Diskeratozis konjenita</li><li>• Ailesel (saf, sendromik olmayan) AML</li><li>• Ailesel trombosit bozukluğu</li><li>• Fankoni anemisi</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Kombine immün yetmezlik sendromu</li><li>• Common variable immün yetmezlik</li><li>• MonoMAC ve Emberger sendromları (GATA2 mutasyonları)</li><li>• Naxos sendromu</li><li>• Nörofibromatozis</li><li>• Noonan sendromu</li><li>• Poland sendromu</li><li>• Rothmund-Thomson sendromu</li><li>• Seckel sendromu</li><li>• Shwachman sendromu</li><li>• Werner sendromu (progeria)</li><li>• Wolf-Hirschhorn sendromu</li><li>• Wischot Aldrish sendromu</li><li>• WT sendromu</li><li>• X'e -bağlı agammaglobunemi</li></ul>
--	---

AML: Akut Myeloid Lösemi; KML: Kronik Myeloid Lösemi; KMML: Kronik Myelemonositik Lösemi; KNL: Kronik Nötrofilik Lösemi; MonoMAC: Monositopeni ve Mikobakteriyel enfeksiyonlar.

### **Sınıflama**

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün AML ve ilişkili neoplaziler için yaptığı sınıflama Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** WHO 2016 AML sınıflaması

<b>AML ve İlişkili Neoplaziler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tekrarlayan genetik anormallikler ile birlikte olan AML<ul style="list-style-type: none"><li>➤ t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1'in eşlik ettiği AML</li><li>➤ inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11'in eşlik ettiği AML</li><li>➤ PML-RARA'nın eşlik ettiği APL</li><li>➤ t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A'nın eşlik ettiği AML</li><li>➤ t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214'nın eşlik ettiği AML</li><li>➤ inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM' un eşlik ettiği AML</li><li>➤ t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1'in eşlik ettiği AML (megakaryoplastik)</li><li>➤ Provizyonel antite: BCR-ABL1'in eşlik ettiği AML</li><li>➤ Mutasyona uğramış NPM1'in eşlik ettiği AML</li><li>➤ Biallelik mutasyona uğramış CEBPA'nın eşlik ettiği AML</li><li>➤ Provizyonel antite: Mutasyona uğramış RUNX1'in eşlik ettiği AML</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerin eşlik ettiği AML</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• AML, NOS<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Minimal farklılaşmanın eşlik ettiği AML</li><li>➤ Maturasyonun olmadığı AML</li><li>➤ Maturasyonun olduğu AML</li><li>➤ Akut myelomonositik lösemi</li><li>➤ Akut monoblastik/monositik lösemi</li><li>➤ Akut eritroid lösemi</li><li>➤ Akut megakaryoplastik lösemi</li><li>➤ Akut bazofilik lösemi</li><li>➤ Myelofibrozis ile birlikte olan akut panmyelozis</li><li>➤ Granülositik olgunlaşma gösteren akut myeloblastik lösemi</li><li>➤ RARA reorganizmanı göstermeyen APL</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Miyeloid Sarkom</li></ul>

- Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar
  - Geçici Anormal Myelopoezis (TAM)
  - Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi; APL: Akut Promyelositik Lösemi

### **Sekonder lösemiler**

Başka bir malignitenin veya otoimmün hastalığın sitotoksik kemoterapi veya radyasyon ile tedavisinden sonra ortaya çıkar. Sekonder AML, kemoterapi ve allojenik kök hücre nakline de novo AML'den daha kötü yanıt verir. Sekonder AML, tüm AML vakalarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturur.

Topoizomeraz II inhibitörlerine (örneğin Etoposid, mitoksantron, amsakrin) maruz kalmak, 11q32 kromozomunda MLL gen yeniden düzenlemeleri ile AML'ye yol açabilir. Topoizomeraz II inhibitörlerinden sonra AML gelişimi için geçen süre yaklaşık 2 yıldır. Daha yüksek kümülatif doz ile bir ilişki tespit edilmemiştir.

Alkilleyici ajanlar ise genellikle miyelodisplazi ardından sekonder AML'ye neden olur. Alkilleyici ajanlardan sonra AML gelişimi için geçen süre yaklaşık 6 yıldır. Kromozom 5 veya 7'nin tamamının veya bir kısmının delesyonu en yaygın sitogenetik değişikliklerdir. Risk, kümülatif alkilleyici ajan dozu ile ilişkilidir.

### **Patogenez/Patofizyoloji**

AML'de altta yatan patofizyoloji, gelişimin ilk aşamalarında kemik iliği hücrelerinin olgunlaşmalarında duraklama olmasıdır. Bu duraklamanın mekanizması araştırılmaya devam etmektedir ancak birçok durumda, kromozomal translokasyonlar ve diğer genetik ve / veya epigenetik anormallikler yoluyla genlerin aktivasyonu veya inaktivasyonu ile meydana gelmektedir.

Hücre çoğalması veya farklılaşmasında yer alan proteinleri kodlayan onkogenler ile bunları frenleyen tümör supresör genler arasında denge bozulması önemlidir. Onkogen veya supresör genler içindeki değişiklikler, habis dönüşümü neden olur. Kromozom translokasyonu, nokta mutasyonları, inaktivasyonu onkogen aktivasyonu veya tumor supresör gen inaktivasyonuna sebep olmaktadır. Genel olarak, birçok gen neoplastik dönüşümü sağlamak için değiştirilir.

### **Klinik**

Akut ve gürültülü bir tablo ile başlar. Semptom ve bulgular hemen daima sitopenilere bağlı olarak gelişir. Tanı anındaki belirti ve semptomlar arasında anemiye bağlı solgunluk,

yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, çarpıntı ve efor dispnesi yer alır. Trombositopeniye bağlı kolay morarma, peteşiler, burun kanaması, dişeti kanaması, konjonktival kanamalar ve cilt yaralanmalarından sonra uzun süreli kanama hastalığın sık görülen erken belirtileridir. Gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner veya santral sinir sistemi kanamaları hastalığın başlangıcında çok seyrek görülür. Nötropeniye bağlı; ateş ve infeksiyonlar görülür. Püstüller veya cildin diğer küçük piyogenik enfeksiyonları yaygındır. Akut lösemilerde en sık ölüm nedeni infeksiyonlardır.

Hastaların dörtte birinde ele gelen splenomegali veya hepatomegali vardır. Belirgin organomegali olanlarda KML'den transforme AML veya bifenotipik lösemi düşünülmelidir. Lenfadenopati, AML'nin monositik varyantı dışında oldukça nadirdir.

Ekstramedüller tutulum en çok monositik veya miyelomonositik lösemide görülür. Yanak mukozası ve diş etlerinde ağırlı hiperplazi, rektum ve vaginada ülseratif lezyonlar, cilt infiltrasyonu (lekemia kutis) ve meningeal lösemi görülebilir.

Menigeal lösemi %5-7 hastada görülür. BOS incelemesi ile tanı konur. Dural tutulum için MR tercih edilir. Asemptomatik SSS tutulumunun gösterilmesi prognozu etkilemez.

### **Miyeloid sarkom (granülositik sarkom, kloroma, myeloblastom, monositoma)**

Myeloblastlar, monoblastlar veya megakaryositlerden oluşan bir tümördür. Kan veya kemik iliğinde lösemi kanıtı olmadan ekstramedüller kitle olarak görülebilir ve bu durum lösemik olmayan miyeloid sarkom olarak adlandırılır. Myeloid hücrelerin myeloperoksidaz enzimi içermelerine bağlı olarak kesit yüzeyleri yeşil renk verdiği için kloroma adı verilmiştir. En sık cilt altı, kemik, orbita, meme ve testiste oluşur. En sık kosta ve orbita kemiklerinin subperiostal bölgesinden başlar ve yumuşak dokulara yayılır. Göz tutulumu, meningeal lösemnin göstergesidir. Yüksek nüks riski ve kısa sağkalım ile birlikte. Genellikle kötü prognostik özellik gösterir ancak bu daha sıklıkla eşlik eden genetik bozukluklarla ilişkili olabilir. 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.

### **Sweet sendromu**

Sweet sendromu olgularının %10'u AML hastaları oluşturur. Paraneoplastik bir sendromdur. Ateş, nötrofil ve ağırlı eritematöz cilt lezyonları ile seyreder. Sıklıkla baş-boyun ve ekstremitelerde (üst –alt ) görülür. En sık monositik tipde görülür. AML tanısından önce görülebilir. Lökosit sayısından bağımsız görülür. Ayrıcı tanıda cilt lösemisi ve piyoderma

gangrenozum düşünölmelidir. Tanı cilt biopsisi ile konur. Tedavide kortikosteroidlere iyi yanıt verirler.

### **Leukemia cutis**

Lösemilerdeki cilt infiltrasyonlarına “leukemia cutis” denir. AML’de ALL’ye oranla daha sık izlenir. AML olgularının yaklaşık %10’unda görülür. Ciltte döküntü veya ciltte tümöral kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Biyopside dermiste blast infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur. Tedavide tek başına KT yeterli olmaz. Sistemik KT + RT uygulanmalıdır.

### **Komplikasyonlar**

#### **1. Normal hematopoezin baskılanması**

Değişmez bir bulgudur. Granülositopeni infeksiyona, trombositopeni kanamaya, anemi halsizlik ve güçsüzlüğe sebep olabilir.

#### **2. Hiperlökositöz ve lökostaz sendromu**

Lökosit sayısının çok yüksek olduğu durumlarda (>50.000/uL) görülür. Çok yüksek blast sayısı kan viskozitesini artırabilir (N=1.4-2.1 sentipois). Lösemik hücrelerin mikrovasküler yatakta kümeleşmeler oluşturması ve bunun sonucu gelişen tıkanma ve beslenme bozukluklarına bağlıdır. Mental durumda bozulma, solunum yetmezliği ve KKY gelişir. Klinik belirtiler; dispne, baş ağrısı, konfüzyon, stupor, göz içi kanamalar, arter kan gazında hipoksi, PA akc grafisinde yaygın infiltratlar gözlenir. Lökosit sayısı >50.000/uL özellikle >100.000/uL iken görölebilir. Sıklıkla monositik farklılaşma gösteren olgularda görülür. Tıbbi acil bir durumdur. Lokoaferez uygulanır.

#### **3. Metabolik komplikasyonlar**

Malign hücrelerin yüksek yaşam döngüsü hiperürisemi, hiperfosfatemi ve hiperpotasemiye neden olur. KT sonrası ABY’ne yol açan tümör lizis sendromu (renal tübüllerde ürat kristallerinin birikmesi sonucu) ortaya çıkabilir. Hipokalemi monositik tiplerde görülür (muramidaz artışına bağlı, renal K+ kaybı artar). Hiperkalsemi PTH benzeri madde salınımı sonucu veya direk kemik invazyonu sonucu görülür. Hipokalsemi hipoMg ve hipoAlb sonucu görülür. HipoMg; PTH salınımı bozar ve PTH direnç oluşturur. Laktik asidoz lösemik hücrelerin anaerobik glikozine bağlıdır. Lökosit sayısı yüksek, hızlı artıyor ve lokostaz sendromu ve ekstramedüller hastalık varsa laktik asidoz gelişme risk artmaktadır. Hipokolesterolemi ve psodohipoglisemi izlenebilir.

## **Tanı anında yapılması gereken incelemeler**

- Anamnez ve fizik muayene
- Tam kan sayımı ve çevre yayması
- Geniş biyokimya paneli (üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, T/D. Bilirubin, LDH, ürik asit, Na, K, Ca, P)
- Hemostaz testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)
- HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV
- Lomber ponksiyon (M4/M5; çevre kanında blast oranı yüksek olan olgularda geciktirilmelidir)
- KİA ve biyopsisi
- KİA/Çevre kanı: akım sitometrik inceleme
- KİA: sitokimyasal boyamalar (PAS; MPO; SBB); akım sitometrik inceleme yapılamayan veya tanı güçlüğü olan olgularda destekleyici olarak yapılabilir.
- KİA: karyotip analizi yapılmalıdır.
- KİA: FISH ve RT-PCR ile genetik çalışmalar yapılmalıdır.
- Antrasiklin alacak hastalarda ekokardiyografi yapılmalıdır.
- Gebelik potansiyeli olan bayanlarda  $\beta$ -HCG bakılmalıdır.

## **Laboratuvar**

### **1) Tam kan sayımı:**

Tanı anında tam kan sayımında genellikle anemi ve trombositopeni vardır. Anemi normokromik, normositiktir. Tanı anında AML hastalarının tam kan sayımında beyaz küre sayısı yüksek, normal veya düşük olabilir.

### **2) Periferik Yayma:**

Eritrosit morfolojisi genellikle normal olmakla birlikte bazı hastalarda farklı boyutta ve şikilde eritrositler izlenebilir. Trombositopeni ve bazı hastalarda dev trombositler izlenir. Hipersegmente, hiposegmente yada hipogranüler nötrofiller görülebilir. Auer çubukları (Auer Rod) azrofilik granüllerin oluşturduğu yaklaşık 1.0 ila 1.5  $\mu$ m uzunluğunda ve 0.5  $\mu$ m genişliğinde eliptik sitoplazmik inklüzyonlardır. AML için patognomiktir. En fazla akut promyelositik lösemide bulunurlar (Faggot hücreleri). Nötrofillerde düşük myeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktivitesi vardır.

### 3) Koagülasyon Testleri:

PT, aPTT uzaması, fibrinojen düşüklüğü ve FYÜ artış (D-Dimer artışı). Akut promyelositik lösemi (AML-M3) yaygın damar içi pıhtılaşmanın (DIC) en fazla görüldüğü lösemi türüdür.

### 4) Biyokimya:

Çoğu AML hastasında tanı anında LDH ve ürik asit seviyeleri yüksektir. Tedavi sırasında, öncesinde veya sonrasında tümör lizis sendromu (hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi, akut böbrek yetmezliği) görülebilir.

Hipokalemi (myelomonositik ve monositik) görülebilir. Serum ve idrarda lizozim artışı görülebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve CRP yüksekliği

### 5) Akım sitometri:

Özellikle akut lenfoblastik lösemiden ayırt etmede, AML alt grubunu saptamada ve tedaviye yanıt izleminde minimal kalıntı hastalığı saptamada kullanılır. İmmunfenotiplemeye göre myeloid diyebilmek için yüzey antijenlerinden CD13 ve CD33 pozitifliğinin %20'den fazla olması gerekir. AML myeloblastları CD13 (+), CD33 (+) ve CD133(+); Eritroblastlar CD71 (+), Glikoforin-A (+); monositler CD14(+), CD64 (+); Megakaryositler CD41(+), CD42(+) ve CD61(+)'dir.

### 6) Kemik iliği aspirasyon/biopsi:

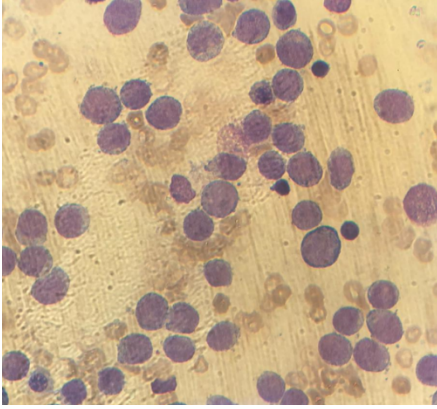
Genellikle hipersellülerdir ve kemik iliği lösemik blastik hücrelerle yer değiştirmiştir. Blast sayısı tanı için %20'un üzerinde olmalıdır Blast sayısı %5-20 arasında ise MDS düşünülmelidir. Kemik iliği aspiratında normal eritropoez, megakaryopoez ve granülopoez azalır veya gözlenmez. Nükleer parçalanma veya binükleasyon veya gecikmiş nükleer yoğunlaşma içeren çok küçük veya büyük eritroblastlar dahil hematopoietik hücrelerde dismorfik değişiklikler; küçük veya monolobüle megakaryositler; veya hipogranüle, bilobüle veya monolobüle nötrofiller, de novo AML hastalarının yüzde 30 ila 50'sinde ortaya çıkabilir. Kemik iliği retikulin fibrozu yaygındır, ancak yoğun fibrozun olduğu megakaryoblastik lösemi vakaları dışında genellikle hafif ila orta derecededir. AML-M7 (aplastik anemi, myelofibrozis, hairy cell lösemi'de de) kemik iliği aspirasyonu gelmeyebilir (Dry Tap).

### Histokimya:

Lösemik hücreleri belirlemek ve morfolojik tanıya yardımcı olmak için kullanılır. Başlıca iki tip sitokimyasal boya kullanılır. 1) Enzimatik: Peroksidaz (MPO) ve



esteraz (kloroasetat esteraz ve nonspesifik esteraz); 2) Non-enzimatik: Sudan black (SBB) ve periodik asit şif (PAS). Peroksidaz ve esteraz tanı ve morfolojik sınıflamayı doğrulamak için kullanılır. Peroksidaz (MPO) pozitifliği AML için diagnostiktir. Peroksidaz boyası negatif AML olgularında esteraz boyası yardımcıdır (AML-M5). Peroksidaz ve esteraz negatifliği AML olgusu olmadığını göstermez (AML-M0 ve AML-M7 her ikisinde negatif).



**Şekil 1.** AML kemik iliği yayması

## 7) Sitogenetik ve moleküler çalışmalar

Lösemik klondaki anormallikleri tespit edilir. Teşhis veya prognostik değeri vardır. t(15;17) AML-M3; Inv 16AML-M4eo ve t(8;21) AML-M2 alt gruplarında görülür.

AML'de sitogenetik anomalilerden en önemlisi PML-RAR- $\alpha$  füzyonuna yol açan t(15;17)'dir. İyi prognostik özellik gösterir. Hemen sadece promyelositer lösemide görülür. t(15;17); 17.kr üzerindeki retinoik asit reseptör  $\alpha$ (RAR $\alpha$ ) geninin yeniden düzenlenmesi (reanjmanı) ve 15.kromozom üzerindeki promyelositer lösemi (PML) geni ile füzyonu sonucu oluşur. AML-M3 olgularının hemen hemen %100'ünde t(15;17) (+)'dir.

t(8;21) (AML1/ETO): AML-M2 olgularının %20-25'inde görülür. İYİ prognostik özelliştir.

11q23 anomalileri (MLL gen) (Del (11q)): Monositik tiplerde sık görülür. %60-70'i AML-M5 ve %10-15'i AML-M4'dür. Topoizomeraz-II inh sonrası gelişen AML'de sıktır. KÖTÜ prognostik özelliştir. t(9;11): akut monositik lösemilerde sıktır (KÖTÜ).

Inv 16 (CBF-B/MYH11): Eozinofil artışı ile giden AML-M4 olgularında görülür. İYİ

prognozla birlikte dir.

Trizomi 8 ve 11q23 (MLL): Monoblastik morfoloji ile ilişkilidir. Topoizomeraz-II inhibitörleri ile ilişkili AML'de 11q23 kromozomu sık görülür ve prelösemik faz yoktur, 1-3 yıl içinde akut lösemi gelişir.

Kromozom 5 ve 7 (del 5q, del 7q): Sıklıkla alkilleyici ajanlarla ilişkili AML veya de nova yaşlı AML olgularında görülür. Rezistan hastalık ile ilişkilidir. Konvansiyonel tedavi remisyon elde edilme olasılığı ve uzun süreli sağkalım oranı düşüktür. KÖTÜ prognozla birlikte dir.

Mutasyonlar: NPM1 mutasyonu %53 (iyi), CEBPA mutasyonu %13 (iyi), FLT3-ITD mutasyonu %31, FLT3-TK mutasyonu %11, MLL-PTD mutasyonu %7 ve N-RAS mutasyonu %13 tespit edilebilir.

### **Tanı**

AML tanısı için periferik kan, kemik iliği, lenf nodu ve / veya diğer tutulu dokularda karakteristik morfoloji ve immünofenotip gösteren myeloblastların gösterilmesi gerekir. WHO, AML tanısında; poliblastik AML'yi ( $\geq 20\%$  blast) oligoblastik miyeloid lösemiden ( $< 20\%$  blast) ayırmak için kemik iliği çekirdekli hücrelerin yüzde 20'den daha fazla olması şartını getirmiştir. Bununla birlikte akut monositik lösemi, akut promyelositik lösemi, akut eritroid lösemi tanı anında genellikle yüzde 20'den daha az blast hücrelerine sahiptir ve hücrelerin t(8; 21) veya diğer CBF (core binding factor) inversiyonları veya translokasyonları var ise kemik iliğinde %20'den daha az blast varlığında dahi tanı yine AML'dir.

Miyeloblastlar, lenfoblastlardan üç patognomonik özellikten herhangi biri ile ayırt edilir: spesifik histokimyasal boyalarla reaktivite; hücrelerde auer çubuklar veya miyeloblastlar üzerinde mevcut olan epitoplara (örneğin CD13, CD33, CD117) karşı bir monoklonal antikor paneli ile reaktivite gözlenmesi.

Lösemik miyeloblastlar, miyeloperoksidaz, Sudan black B veya naftil AS-D-kloroasetat esteraz boylarıyla pozitif histokimyasal reaksiyonlar verir. Blast hücreleri granülositik (CD15, CD65) veya monositik (CD11b, CD11c, CD14, CD64) yüzey antijenlerini eksprese edebilir. Tipik olarak lenfoid yüzey belirteçlerini, membran ve sitoplazmik immüoglobulini eksprese etmezler.

## **Ayırıcı tanı**

Akut lenfoblastik lösemi, aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik durumları, kronik myeloid lösemi, myelofibrozis ve myelodisplastik sendromdan ayırt edilmelidir.

## **FAB sınıflaması**

### 1. AML-M0: Matürasyon ve diferansiyasyon göstermeyen

AML olgularının %3-5'inden azını oluşturur. Kemik iliği morfolojisinde blast oranı %20 veya üzeridir. Belirgin myeloid özellik göstermez. Lenfoid benzeri morfolojik özellikler görülebilir. ALL L2 blastları ile çok karışır: Ayırımı immünofenotipleme ile yapılır. Artmış nükleer/sitoplazmik oran, belirgin nücleoli, inmatür nükleer kromatin yapı izlenir. Sitoplazmada azurofilik granül veya Auer rod yoktur. Yalnız morfolojik özellikler ile AML-M0 tanısı koymak mümkün değildir. İmmunhistokimyasal boyamada Blastlar myeloperoksidaz veya Sudan-black B ile boyanmaz (blastların %3'ten azında boyanma var). İmmünofenotiplendirme 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 sıktır. Genellikle kötü prognostik özellik gösterir.

### 2. AML-M1: Matürasyon göstermeyen AML

AML olgularının %15-20'sini oluşturur. Kemik iliği morfolojisinde blast oranı non-eritroid hücrelerin >% 90 veya üzeridir. Promyelosit, myelosit ve diğer nötrofilik seri hücreleri <%10. Blastlarda sitoplazmik kırmızımtırak granül yok yada çok az sayıda= 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.

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

AML olgularının %30'unu oluşturur. En sık görülen AML FAB 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. NSE (-). İmmünfenotiplendirmede CD13, CD33 ve CD34 (+), CD117+. Sitogenetik analizde t(8:21) (AML1/ETO) en sık M2 ile birlikte bulunur (%15).

#### 4. AML-M3: Akut Promyelositik Lösemi (APL)

AML olgularının %10-15'ini oluşturur. Genç erişkinlerde daha sıktır. Klinik olarak sitopeniler ön plandadır. En sık saptanan bulgu pansitopenidir. Ancak %10-30 olguda lökositöz saptanabilir. Lökositöz genelde varyant APL ile birlikte. Kanama bulguları ön plandadır. aPTT, PT, fibrinojen, D-dimer ölçülmelidir. Ekstramedüller hastalık nadirdir. MDS sonrası gelişmez ancak KT alan hastalarda görülebilir.

Kemik iliği morfolojisinde blast sayısı %20 ve üzerindedir. Hipergranüllü promyelositler %30 üzerindedir. Auer rods/ faggot hücreler görülebilir. Klasik hipergranular tip 80% olguda lökopenik iken variant-hipogranular tip ise lökositöz karakterizedir. Granüller prokoagülan maddeler (tromboplastin gibi) içerir. Doku faktörü ve tromboplastin salınımı sonucu akut DIC gelişir. Genetik t(15:17) tanısaldır. İmmünfenotipik özellikleri diğer AML olgularından farklıdır: CD13 (+), CD33 (+) ve HLA-DR (-). En iyi prognoza sahip gruptur.

#### 5. AML-M4: Akut Myelomonositik Lösemi

AML olgularının %10-15'ini oluşturur. Monosit ve promonosit sayısı %20- 80 arasındadır. Monositöz > 5.000/uL. NSE (esteraz) boyası pozitif. İmmünfenotiplendirmede CD11, CD13, CD15, CD33 ve HLA-DR (+)'dir. Bu immünfenotipik özellikler ile AML-M2'den ayırımı zordur. Serum ve idrar lizozim (muramidaz) seviyesi yüksektir. Bu durum AML-M4'ün M2'den ayırımında yardımcı olabilir. Extramedüller lösemik yerleşim sıktır. Gingival hipertrofi, cilt tutulumu ve meningeal lösemi görülebilir. SSS tutulumu sıktır. HSM sık görülür. Lökositöz sıktır.

AML-M4Eo: Eozinofil artışı ile giden myelomonositik lösemi

16.kromozom translokasyon veya inversiyonu (CBF lösemilerden biri). Kemik iliğinde %5-30 arasında eozinofil (morfolojik olarak anormal) tespit edilir. Morfolojik olarak tipik eozinofilik granüller içermez. Genellikle yüksek lökosit sayısı ile presente olurlar. Genellikle CD2 eksprese ederler. del/inv 16q karakteristiktir. SSS tutulumu sıktır: Olguların %35'i SSS nüks görülür. Tedavi ile remisyona girme olasılığı daha yüksektir. İyi prognostik

özelliğe sahiptir.

#### 6. AML-M5: Akut Monoblastik Lösemi

AML olgularının %5'ini oluşturur. Genellikle diş etleri ve deri infiltrasyonu görülebilir. Kilo kaybı, kanama ve eritemli cilt döküntüsü yaygındır. MPO/SBB boyası negatiftir ancak NSE (+).

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

AML olgularının %5'inden azını oluşturur. Tüm çekirdekli kemik iliği hücrelerinin % 50 ya da daha fazlası eritroid ön-hücrelerdir ve geri kalan noneritroid hücrelerin %20 ya da daha fazlası miyeloblasttır (eğer <% 20 ise miyelodisplazi olmalı). PY'da da eritroblastlar veya çekirdekli eritrositler görülebilir. Glikoforin A ve CD71 ++++. Myeloperoksidaz veya Sudan-black negatif, PAS boyası çoğunlukla pozitiftir ancak patognomik değildir. Glikoforin-A karbohidratlarla zenginliği nedeniyle periyodik-asit-schiff (PAS) boyası ile boyanır. 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.

#### 8. AML-M7: Akut Megakaryoblastik Lösemi

AML olgularının %5'inden azını oluşturur. Kronik myeloproliferatif hastalıklardan dönüşümde AML-M7 insidansı daha fazladır. Organ büyüklüğü yoktur. Öncesi kronik myeloproliferatif hastalık varsa organomegali olabilir. Down sendromlularda en sık görülen AML'dir. Trombosit agregasyonu bozulmuştur. Osteosklerotik ve osteolitik lezyonlar radyolojik olarak gösterilebilir. Genellikle lökopeni ile başvurur ve 1/3 olguda trombosit sayısı artmıştır. Kemik iliğinde >%50 megakaryosit ve fibrozis vardır. Platelet peroksidaz (elektron mikroskopda) veya vWF veya glikoprotein karşı antikor pozitiftir. Kemik iliğinde % 20'un üzerinde myeloblast + >%50'nin üzerinde megakaryoblast+ CD13, CD33 ve CD41 (CD42, CD61) pozitifliği tanı için yeterlidir. Prognozu kötüdür.

### **Evreleme/Risk grupları**

Akut promyelositik lösemi dışındaki AML'de genetik özelliklerine göre (Tablo 3), akut promyelositik lösemide ise tam kan sayımındaki beyaz küre ve trombosit sayısına göre risk sınıflandırması yapılır (Tablo 4).

**Tablo 3.** APL dışındaki AML için genetik risk sınıflandırması

Risk Grubu	Genetik Anormallikler
İyi risk grubu	<ul style="list-style-type: none"><li>• t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1</li><li>• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11</li><li>• Biallelik mutasyona uğramış CEBPA</li><li>• FLT3-ITD yokluğunda mutasyona uğramış NPM1 (*allel yükünün ölçülebildiği durumlara düşük allel oranlı FLT3-ITD eşlik edebilir)</li></ul>
Orta risk grubu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek allel oranlı FLT3-ITD + mutasyona uğramış NPM1</li><li>• FLT3-ITD yokluğunda wild tip NPM1 (*allel yükünün ölçülebildiği durumlara düşük allel oranlı FLT3-ITD eşlik edebilir)</li><li>• t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A</li><li>• İyi yada yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler</li></ul>
Yüksek risk grubu	<ul style="list-style-type: none"><li>• t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214</li><li>• t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlenmesi</li><li>• t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li><li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)</li><li>• -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p)</li><li>• Kompleks karyotip</li><li>• Monozomal karyotip</li><li>• Wild tip NPM1 ve yüksek allel oranlı FLT3-ITD +</li><li>• Mutasyona uğramış RUNX1</li><li>• Mutasyona uğramış ASXL1</li><li>• Mutasyona uğramış TP53</li></ul>

**Tablo 4.** Akut promyelositik lösemide risk grupları

Risk Grupları	WBC ve PLT değerleri
Düşük Risk Grubu	WBC $\leq$ 10,000/microL ve PLT >40,000/microL
Orta Risk Grubu	WBC $\leq$ 10,000/microL ve PLT $\leq$ 40,000/microL
Yüksek Risk Grubu	WBC >10,000/microL

WBC, Beyaz küre sayısı; PLT, trombosit

Akut promyelositik lösemide riski belirleyen esas olarak tanıdaki beyaz küre sayısıdır. Bu nedenle bazı kaynaklarda trombosit sayısına bakılmaksızın tanı anında WBC >10,000/uL olan hastalar yüksek riskli, WBC  $\leq$ 10,000/uL olan hastalar düşük riskli kabul edilirler.

### Prognoz

AML'de 45 yaş altında 5 yıllık genel sağkalım %56 iken 65 yaş üzerinde bu oran %6'ya kadar düşer. Akut promyelositik lösemide düşük, orta ve yüksek risk gruplarında nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %98, %89 ve %70'tir.

### Yanıt değerlendirme

AML'de yanıt tanımları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** AML'de yanıt tanımları

Yanıt	Tanımı
Tam remisyon (TR)	Kemik iliği blast oranı <% 5; periferik kanda blast olmaması; ekstramedüller hastalığın olmaması; ANS $\geq$ 1.0 $\times$ 10 <sup>9</sup> / L (1000 / mikroL); trombosit sayısı $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> / L (100.000 / microL)
Minimal kalıntı hastalık olmaksızın tam remisyon (TR <sub>MRD-</sub> )	Tam remisyona ilave olarak daha önce çalışılan genetik bir belirtecin RT-qPCR'da negatifleşmesi ya da akım sitometride tam remisyon olması
Tam olmayan hematolojik iyileşme gösteren tam remisyon (CRi)	ANS $\geq$ 1.0 $\times$ 10 <sup>9</sup> / L (1000 / mikroL) ve trombosit sayısı $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> / L (100.000 / microL) dışındaki tüm tam remisyon kriterlerinin olması

Kısmi remisyon (PR)	Tam remisyonun tüm hematolojik kriterleri; kemik iliği blast yüzdesinin % 5 ila 25'e düşürülmesi ve tedavi öncesi kemik iliği blast yüzdesinin en az % 50 azaltılması
Primer dirençli hastalık	Aplazide ölüm veya belirsiz neden nedeniyle ölen hastalar hariç 2 kurs yoğun indüksiyon tedavisinden sonra CR veya CRi elde edilememesi
Progresif hastalık	Kandaki kemik iliği blast yüzdesinde artış ve / veya kandaki mutlak blast sayısında artış için kanıt: <ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik iliği blast oranında &gt;% 50 artış (başlangıçta &lt;% 30 blast olan durumlarda minimum %15 artış veya en az 3 ay boyunca % 70'ten fazla blast oranı) veya</li><li>• Periferik blast oranında &gt;% 50 artış (WBC ×% blast) (farklılaşma sendromu yokluğunda) veya</li><li>• Yeni ekstramedüller hastalık</li></ul>
Hematolojik nüks (TRMRD–, TR, CRi sonrası)	Kemik iliği blast oranı $\geq$ % 5; veya kandaki blastların tekrar ortaya çıkması; veya ekstramedüller hastalığın gelişimi
Moleküler nüks (TRMRD– sonrası)	RT-qPCR veya akım sitometri ile değerlendirildiğinde minimal kalıntı hastalığının ortaya çıkması

### **Tedavi**

Hastalara yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Yüksek beyaz küre sayısına bağlı nefes darlığı, ateş, bilinç bulanıklığı, göğüs ağrısı gibi hiperlökositoz semptomları olan hastalara lökoferez uygulanmalıdır. Myelomonositik, monositik lösemiler, mikrogranüler tip akut promyelositik lösemi, inv16'nın, FLT3-ITD'nin veya 11q23 yeniden düzenlenmesinin eşlik ettiği AML hastaları tanı anında hiperlökositoz olmasına eğilimlidir.

İndüksiyon tedavisinde en yaygın yaklaşım 3 gün antrasiklin (idarubisin veya daunorubisin) ve 7 gün sitarabin verilmesidir. İndüksiyon tedavisi ile hastaların yarıya



yakınında tam remisyon elde edilir. %10-15 hastada ise 2. remisyon indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon elde edilir.

Tam remisyon elde edildikten sonra konsolidasyon (pekiştirme) tedavisine geçilir. Konsolidasyon tedavisinde en yaygın yaklaşım yüksek doz sitarabin kullanımınıdır. Nüks açısından yüksek riskli olan uygun her hastaya allogeneik kök hücre nakli yapılır.

Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu hastaların %2'sinde görülür. Remisyon elde edildikten sonra beyin omurilik sıvısının kontrol edilmesi gereken durumlar: monositik lösemiler, ekstrapredüller tutulumun olması, inv16 ya da t(8;21) varlığı, CD7 ve CD56 pozitif immunfenotipler ve tanı anında yüksek blast sayısına sahip olanlardır. Santral sinir sistemi tutulumu varlığında blastlar temizleninceye dek haftada 2 kez, temizlendikten sonra 4-6 hafta haftada bir kez intratekal tedavi uygulanır.

Akut promyelositik lösemide indüksiyon tedavisinde all trans retinoik asit (ATRA) hastanın risk grubuna göre antrasiklin ya da arsenik trioksidin yanına eklenir. ATRA ilişkili cildin ve dudakların kuruluğu ile bazen hafif pul pul dökülme, bulantı, baş ağrısı, artralji ve kemik ağrısı görülebilir. Beyaz hücre sayısı tedavinin ilk iki haftasında önemli ölçüde artabilir. Tedavinin ilk birkaç haftasında beyaz kürenin  $80 \times 10^9/L$ 'ye kadar hızlı yükselmesine farklılaşma sendromu (eski adı retinoik asit sendromu) denir. Ortanca başlangıç zamanı 11 gündür, ancak sendrom tedavi başladıktan sonra 47 güne kadar meydana gelebilir. Farklılaşma sendromu bulguları arasında ateş, kilo artışı, ödem, plevral veya perikardiyal efüzyon, hipotansiyon yer alır. Solunum zorluğu oluştuğunda hastaya 12 saatte bir 10 mg intravenöz deksametazon uygulanmalıdır. Farklılaşma sendromu arsenik trioksit tedavisi ile de ortaya çıkabilir. ATRA ve arsenik trioksit birlikte verilen ve  $WBC > 10 \times 10^9/L$  olan hastalarda profilaktik glukokortikoidler kullanılabilir.

### **Kaynaklar**

1. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al: The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell 150(2):264-278, 2012.
2. Steensma DP: Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. Leuk Res 36(12):1441-1452, 2012.
3. Damm F, Fontenay M, Bernard OA: Point mutations in myelodysplastic syndromes. New Engl J Med 365(12):1154-1155, 2011.

4. Vercauteren SM, Starczynowski DT, Sung S, et al: T cells of patients with myelodysplastic syndrome are frequently derived from the malignant clone. *Br J Haematol* 156(3):409-412, 2012.
5. Nilsson L, Astrand-Grundstrom I, Arvidsson I, et al: Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: Evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. *Blood* 96(6):2012-2021, 2000.
6. Lom K, Hagemeyer A, Smit E, et al: Cytogenetic clonality analysis in myelodysplastic syndrome: Monosomy 7 can be demonstrated in the myeloid and in the lymphoid lineage. *Leukemia* 9(11):1818-1821, 1995.
7. Anastasi J, Feng J, Le Beau MM, et al: Cytogenetic clonality in myelodysplastic syndromes studied with fluorescence in situ hybridization: Lineage, response to growth factor therapy, and clone expansion. *Blood* 81(6):1580-1585, 1993.
8. Gerritsen WR, Donohue J, Bauman J, et al: Clonal analysis of myelodysplastic syndrome- monosomy-7 is expressed in the myeloid lineage, but not in the lymphoid lineage as detected by fluorescent in situ hybridization. *Blood* 80(1):217-224, 1992.
9. Will B, Steidl U: Combinatorial haplo-deficient tumor suppression in 7q-deficient myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 25(5):555-557, 2014.