



Akut Myeloblastik Lösemi

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilimdalı Öğretim Üyesi

AKUT LÖSEMI

Akut Lösemi

- **Tanım :**
 - Kemik iliği ve vücut dokularında kontrolsüz biriken klonal blast hücreleri ile karakterize malign hastalıklardan biridir.
- Ani başlangıçlı
- Eğer tedavi edilmezse birkaç hafta veya ay içinde ölümcüldür.
- İnsidans: 2-3 / 100,000

Akut Lösemi

- **Kemik iliği hücrelerinde genetik bir bozukluk sonucu gelişir:**
 - a) *Epidemiyolojik kanıtlar :*
 - **1. Herediter Faktörler**
 - Fanconi anemisi
 - Down sendromu
 - Ataxia telanjektasi
 - **2. Radyasyon, Kimyasallar ve İlaçlar**
 - **3. Virüs ilgili Lösemiler**
 - Retrovirus : HTLV 1 & EBV

Akut Lösemi

b) Moleküler kanıtlar

1. Onkogenler :

- Hücre çoğalması veya farklılaşmasında yer alan proteinleri kodlayan genleri

2. Tümör Supressör Genler :

- Normalde hücre bölünmesine engel olan genler.

**Onkogen veya supresör genler içindeki değişiklikler
malign dönüşüme neden olur.**

Akut Lösemi

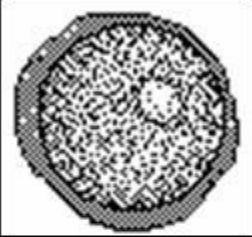
Onkogen tarafından aktive edilebilenler:

- **Kromozom translokasyonu**
- **Nokta mutasyonları**
- **İnaktivasyon**

Genel olarak, birçok gen neoplastik dönüşümü sağlamak için değiştirilir

Myeloid maturasyon

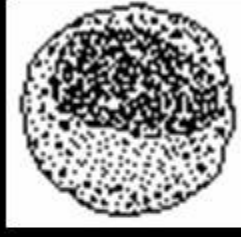
myeloblast



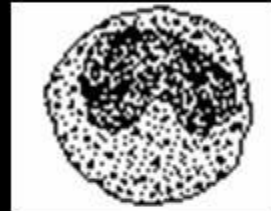
promyelosit



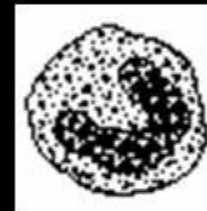
myelosit



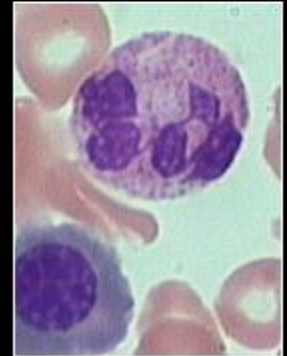
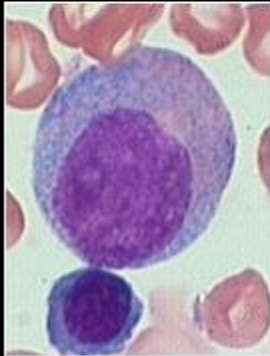
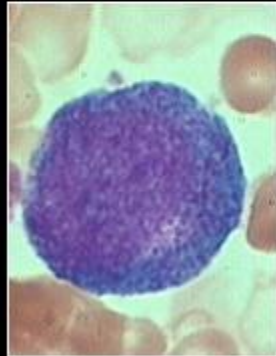
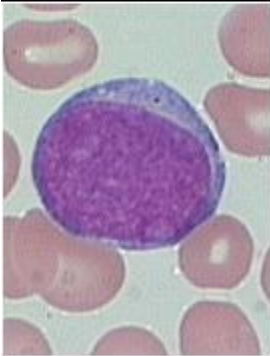
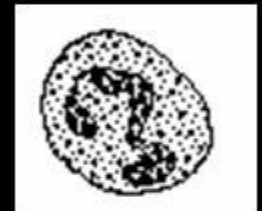
metamyelosit



band

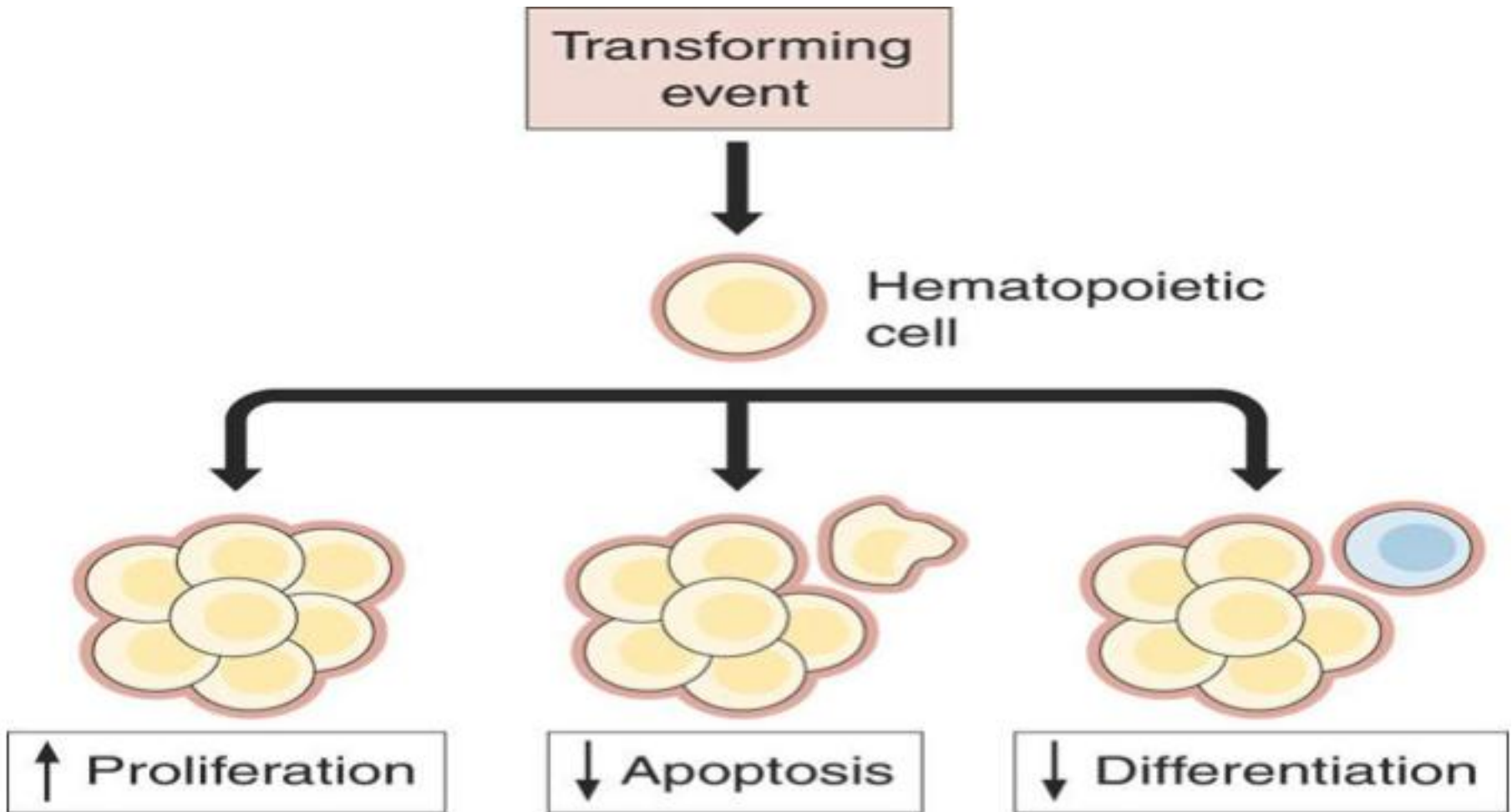


nötrofil



MATURASYON

Akut Lösemi



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

Patofizyoloji

- Akut lösemiye bağlı morbidite ve mortalite:
 - Kan hücre sayısı ve fonksiyon eksikliği
 - Hayati organlara invazyon
 - Metabolik dengesizlik ve sistemik bozukluk

Patofizyoloji

A. **Kan hücre sayısı veya fonksiyonunda eksiklik**

i. Enfeksiyon

- En sık ölüm nedenidir.
- Nötropeni ve fagositik fonksiyonda bozulma kaynaklıdır.

ii. Kanama

- DIK ve KC bozuklukları trombositopeni yapar.

iii. Anemi

- Normokromik - normositik anemi
- Anemi şiddeti hastalığın şiddetini yansıtır.
- Etkisiz eritropoiesis vardır.

Patofizyoloji

B. Hayati organlara invazyon

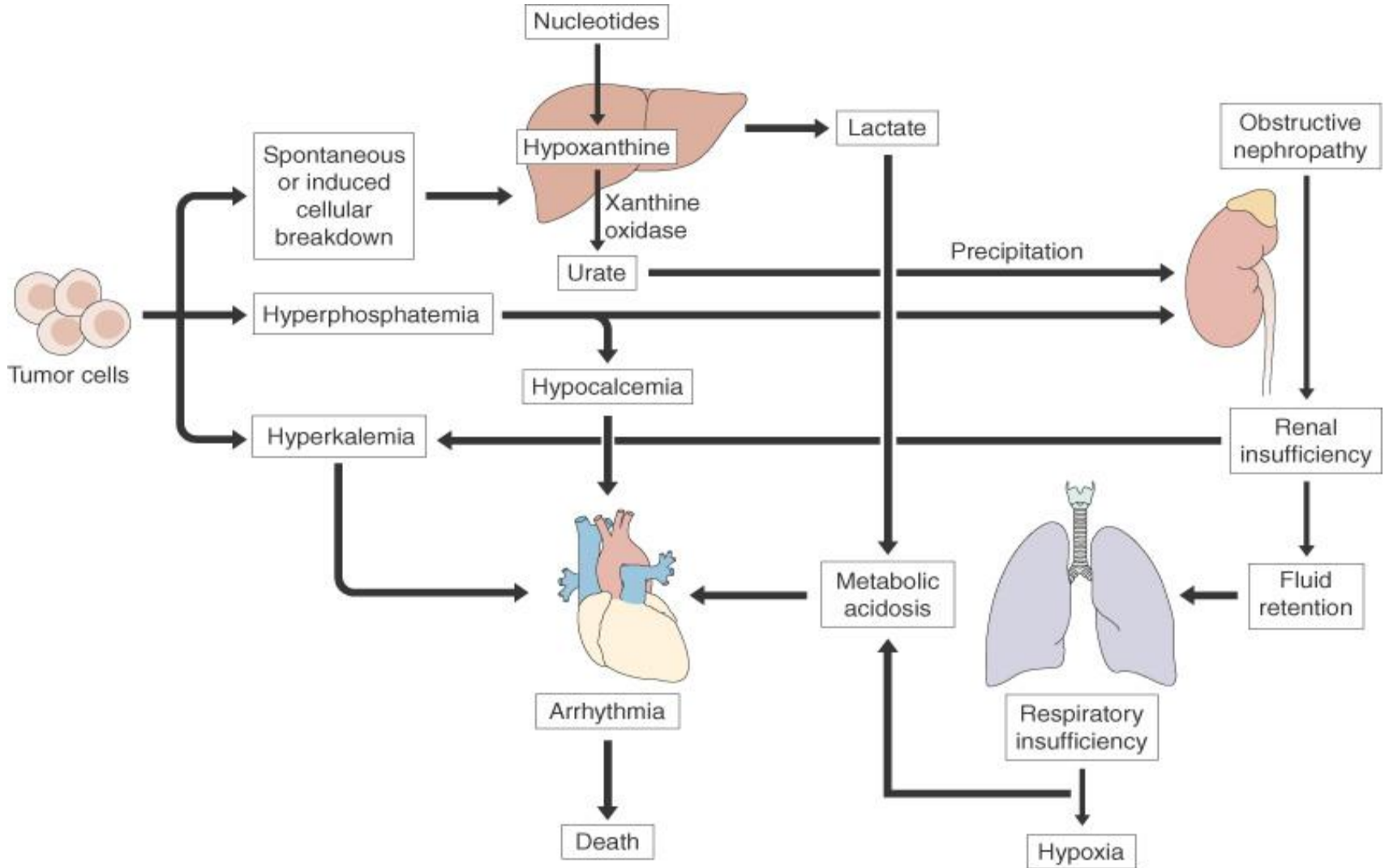
- Alt tipine göre değişir
- i. Hiperlökositoz
 - Kan viskozitesinde artış
 - Mikrotrombüsler veya akut kanamaya yatkınlık
 - Organ disfonksiyonu: beyin, akciğer, gözler
 - Hatalı kan transfüzyonları
- ii. Lökostatik tümör
 - Nadir
 - Blastların damar duvarını aşındırarak vasküler sistemde psödotümör oluşturması
- iii. Gizli nüks
 - Testis ve meninks (SSS)

Patofizyoloji

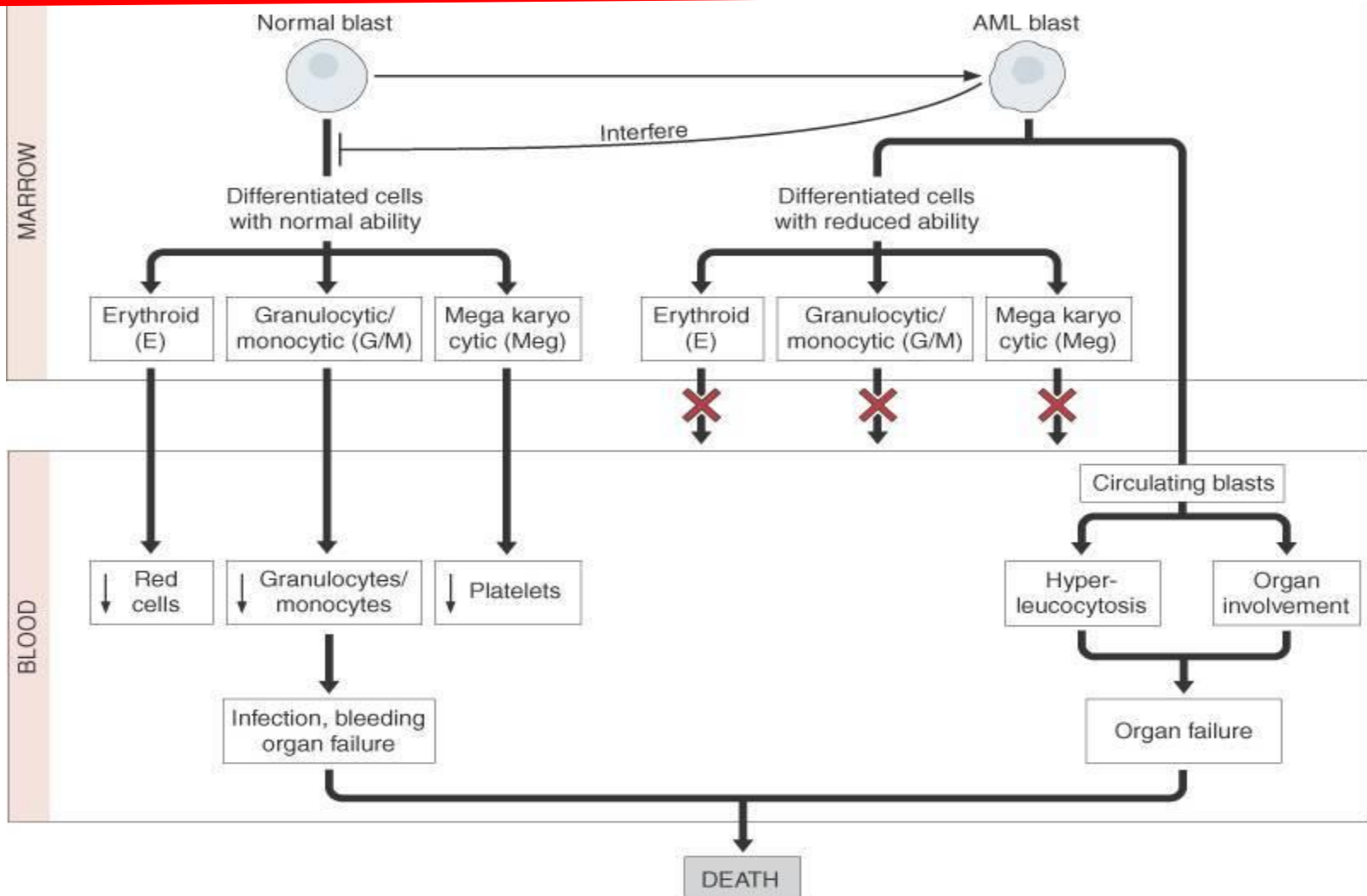
C. Metabolik dengesizlik

- Hastalık veya tedavi nedeniyle
- Hiponatremi: myeloblast vasopressin benzeri etkisi
- Hipokalemi: myeloblastların lizozim etkisi ile
- Hiperürisemi- lösemik blastlarda spontan lizis

Tümör lizis sendromu



Patofizyoloji



AML: Komplikasyonlar

1. Normal hematopoezin baskılanması

- ❖ Değişmez bir bulgudur.
- ❖ Granülositopeni= infeksiyon
- ❖ Trombositopeni= kanama
- ❖ Anemi= halsizlik, güçsüzlük

2. Hiperlökositoz ve lökostaz sendromu

- ❖ Çok yüksek blast sayısı kan vizkositesini artırabilir (N=1.4-2.1 sentipois)
- ❖ 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
- ❖ Lökosit sayısı >50.000 özellikle >100.000 iken görülebilir
- ❖ Sıklıkla monositik farklılaşma gösteren olgularda görülür
- ❖ Tıbbi acil bir durumdur
- ❖ Lokoaferez uygulanır.

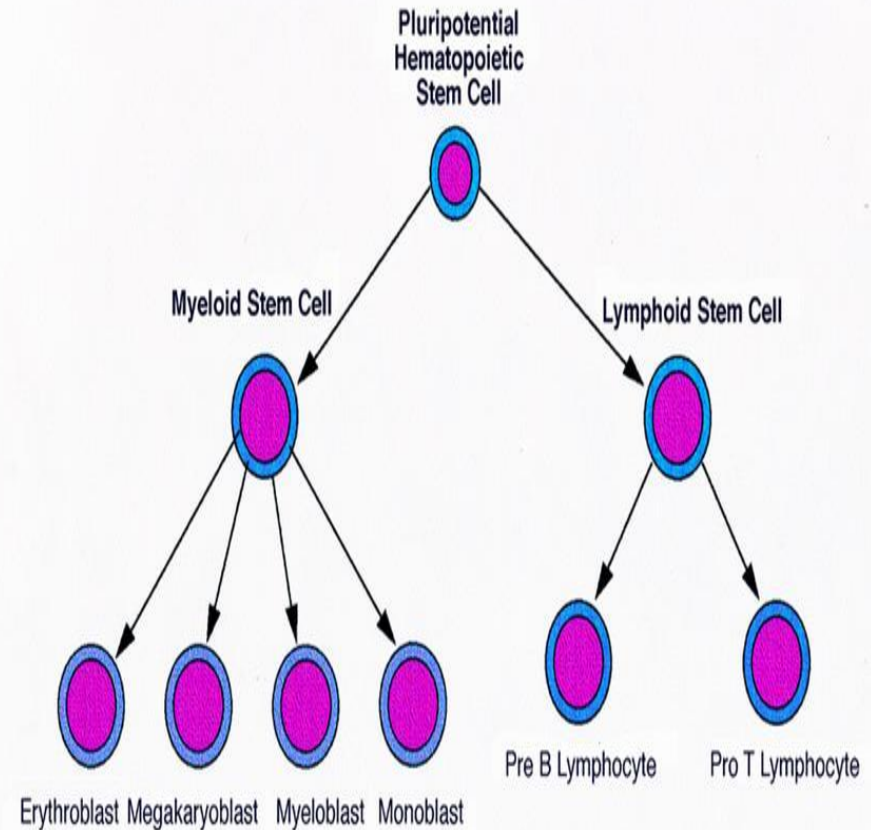
AML: Komplikasyonlar

3. Metabolik komplikasyonlar

- ❖ Malign hücrelerin yüksek yaşam döngüsü hiperürisemi, hiperfosfatemide ve hiperpotasemiye neden olur
- ❖ KT sonrası ABY'ne yol açan tümör lizis sendromu (renal tübüllerde urat 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. WBC sayısı yüksek ve WBC sayısı hızlı artıyor ve lokostaz ve ekstramedüller hastalık varsa laktik asidoz gelişme risk artmaktadır
- ❖ Hipokolesterolemi
- ❖ Psodohipoglisemi

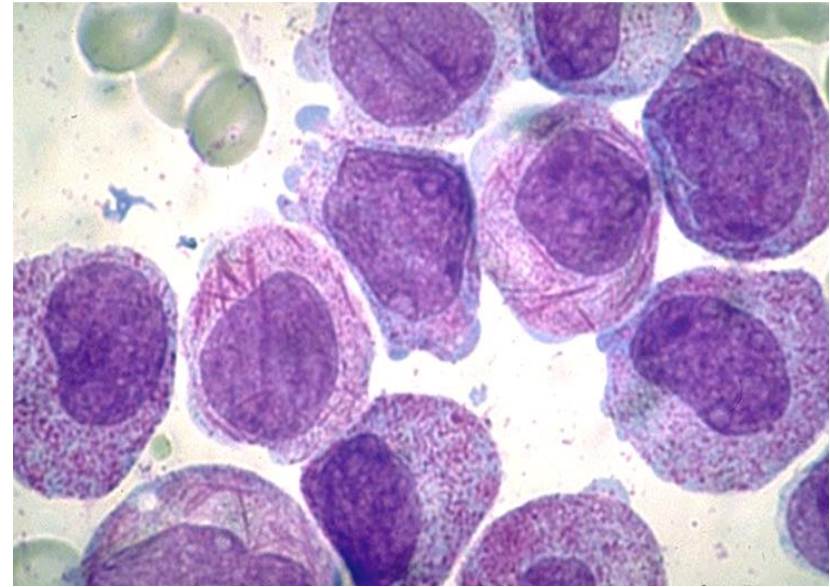
Akut Lösemiler- Sınıflandırma

- Akut lösemi:
 - Akut myeloid lösemi (AML)
 - İleri yaşta sık
 - Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
 - Çocuklarda sık



Akut Myeloid Lösemi

- Miyeloid öncüsünün habis dönüşümü sonucu
- Çocukluk çağında nadir (10% -15%)
- Yaşla birlikte görülme sıklığı artar
- **Erişkinlerde % 80**



- **Auer rods** patognomonik-AML

AML - Etiyoloji

- Konjenital bozukluklar, ailevi sebepler ve immünolojik yetmezlikler;
- Kromozomom instabilitesi olan olgularda;
- Bloom sendromu
- Fanconi anemisi
- Ataksia telenjektazi,
- Wischot Aldrish sendromu,
- Klinefelter sendromu,
- X'e -bağlı agammaglobunemi,
- kombine immün yetmezlik sendromu
- Common variable immün yetmezlik
- Down sendromu lösemi gelişme riskini artırır

Etiyoloji

- Konjenital bozukluklar ve immünolojik yetmezlikler daha çok çocukluk çağı akut löseminde önemlidir
- Bir tek yumurta ikizinde lösemi gelişti ise diğesinde gelişme şansı %25'tir
- HTLV-1'in erişkin T hücreli lösemi /lenfomaya yol açtığı gösterilmiştir
- Akut lösemi yapacak predispozan hematolojik hastalıklar;
 - Kronik myeloproliferatif hastalıklar;
 - Kronik myelositik lösemi, Myeloid metaplazili myeloskeroz (primer myelofibrozis), polistemia vera rubra, primer trombositemi,
 - MDS
 - KLL
 - NHL
 - PNH
 - Aplastik anemi
 - Multipl myeloma
 - Hodgkin hastalığı

Önemli ayırmalar

- Önemli bir nokta de nova=primer AML mi?
- Sekonder AML mi? Ayırımı yapılmasıdır:
- De nova AML=
 - Daha önce hematolojik hastalığı olmayan
 - Daha genç
 - Tedaviye yanıt ve sağkalımları daha iyi
 - Karakteristik kromozomal translokasyonlar görülür
- Sekonder AML=
 - Daha önceden MDS veya myeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalık öyküsü vardır
 - Her hangi bir malignite nedeniyle KT alma öyküsü
 - İleri yaş
 - Tedaviye yanıt ve sağkalımları daha kötü
 - Sitogenetik incelemede çok sayıda kromozomal bozukluk izlenir
 - Alkilleyici= 5 ve 7 kromozom, Topoizpmeraz-2 inhibitörü=11q23

Önemli ayırmalar

- APL mi? APL dışı AML mi?
- Ayırımı mutlaka yapılmalıdır:
 - Çünkü Tedavi stratejileri farklıdır (ATRA)
 - APL= ATRA+IDA, ATRA+antrasiklin (+ARA-C) (3 kür), ATRA+MTX+6-MP (2 yıl)
 - Prognoz ve tedaviye yanıt diğer tiplerden daha iyidir.
 - Diğer tüm tiplerde ise tedavi aynıdır (7 x ARA-C+ 3 antrasiklin)

AML: Klinik

- Akut ve gürültülü bir tablo ile başlar
- Semptom ve bulgular hemen daima sitopenilere bağlı olarak gelişir:
 - Anemiye bağlı; halsizlik, güçsüzlük, yorgunluk
 - Nötropeniye bağlı; ateş ve infeksiyonlar
 - Akut lösemilerde en sık ölüm nedeni infeksiyonlardır
 - Trombositopeniye bağlı; kanamalar görülür
- Ancak bazen ekstramedüller tutulumla bağlı bulgular da görülebilir.

AML: Klinik

- Kanama;
 - Tanı anında hastaların %50'sinde vardır
 - İnfeksiyon ve derin anemisi olanlarda riski daha fazladır
 - Kanama en sık cilt bölgesinde görülür
 - Diş eti kanamaları, menoraji, retinal kanamalar, pulmoner ve SSS kanamaları da görülebilir
 - Sıklıkla çok yüksek WBC sayısı olan hastalarda görülür
- DIK=
 - Peteşi, diş eti kanaması veya yaşamı tehdit eden kanamalar ile kendini gösterebilir
 - En sık akut **promyelositik** lösemilerde görülür ancak myelomonositik ve monositik lösemilerde de görülebilir

AML: Klinik

- Hafif büyüklükte HSM ve LAP olabilir
 - LAP; AML'de ALL'ye göre daha geri plandadır
- Belirgin organomegali olanlarda KML'den transforme AML veya bifenotipik lösemi düşünülmelidir
- Extramedüller lösemik infiltrasyonlar;
 - Yanak mukozası ve diş etlerinde ağrılı hiperplazi
 - Rektum ve vaginada ülseratif lezyonlar
 - Cilt infiltrasyonu (lekemia kutis)
 - Meningeal lösemi: %5-7 hastada görülür. BOS incelemesi ile tanı konur. Dural tutulum için MR tercih edilir. Asemptomatik SSS tutulumunun gösterilmesi prognozu etkilemez
 - En sık AML-M4 ve M5'de görülmesine rağmen tüm alt tiplerde görülebilir

Granülositik sarkom=Kloroma

- Myeloid hücre prekürsörlerinin oluşturduğu extramedüller yerleşimli tümörlerdir
- AML'nin belirtisi olarak veya AML gelişmeden önce veya AML seyri sırasında ortaya çıkabilir
- 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 löseminin göstergesidir. Yüksek relaps 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.
- AML tedavisi uygulanır

Akut Myeloid Lösemi

Spesifik bulgu yok :

- **Diş eti hipertrofisi**
- Kemik ve eklem ağrısı
- Hepatosplenomegali
- Lenfadenopati
- Nörolojik bulgular
- Deri bulgusu
- Böbrek hasarı
- DIC (APL; AML-M3)



Sweet sendromu

- Paraneoplastik bir sendrom
- Ateş, nötrofili ve ağrılı eritematöz cilt lezyonları ile seyreder.
- Sıklıkla baş-boyun ve ekstremitelerde (üst –alt) görülür.
- İdipatikde gelişebilir.
- Sweet sendromu olgularının %10'u AML hastaları oluşturur.
- En sık monositik tipde görülür.
- AML tanısından önce görülebilir.
- Lokosit sayısından bağımsız görülür.
- Ayırıcı tanı: Leukemia cutis ve pyoderma gangrenosum ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- Tanı: cilt biopsisi ile konur.
- Tedavi: Kortikosteroidlere iyi yanıt verir.

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 dermisde blast infiltrasyonunun gösterilmesi ile konur.
- Tedavide tek başına KT yeterli olmaz.
 - Sistemik KT + RT uygulanmalıdır.



Lökostaz sendromu

- BK sayısının çok yüksek olduğu durumlarda (>50.000) görülür.
- Lösemik hücrelerin mikrovasküler yatakta kümeleşmeler oluşturması ve bunun sonucu gelişen tıkanma ve beslenme bozukluklarına bağlıdır.
- AKC: alveola-kapiller blok ve pulmoner infiltratlar görülebilir.
 - Dispne ile kendini gösterir.
- SSS: Deliryum
- Kanama
- GÖZ: çift görme, görme bozuklukları oluşabilir.
- Penis: priapizme yol açabilir.
- Tedaviye hidrasyon ile başlanıp olanak varsa lökoferez yapılmalıdır.
- Hidroksiüre 50 mg/kg başlanır (3x1-2 gr/gün).

AML: TANI

Kullanılan tanı yöntemleri:

1. Tam kan sayımı ve periferik kan yayması
2. Morfolojik inceleme ve spesifik bazı testler için Kİ aspirasyonu ve biopsisi
3. Periferik yayma ve Kİ aspirasyonundan histokimyasal boyama:
 - MPO
 - SBB
 - Naftol ASD kloroasetat esteraz (spesifik esteraz)
 - Alfa-naftil bütirat esteraz (non-spesifik esteraz)
 - PAS
4. Flow sitometri
5. Sitogenetik inceleme
 - Moleküler tanı yöntemleri

TANI ANINDA YAPILMASI GEREKEN İNCELEMELER-I

- 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)

TANI ANINDA YAPILMASI GEREKEN İNCELEMELER-II

- KiA ve biyopsisi
- KiA/Çevre kanı: akım sitometri
- KiA: sitokimya (PAS; MPO; SBB)
akım sitometrik inceleme yapılamayan veya tanı
güçlüğü olan olgularda destekleyici olarak yapılabilir
- KiA: karyotip analizi
- KiA: FISH ile
RT-PCR ile
- Antrasiklin alacak hastalarda ekokardiyografi
- Gebelik potansiyeli olan bayanlarda β -HCG



İncelemeler

1. *Tam kan sayımı*

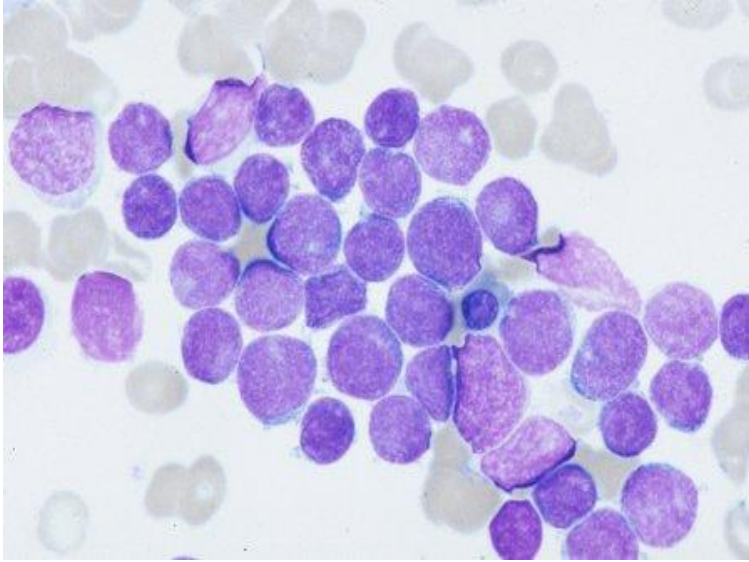
- **Anemi**
 - normokromik, normositik
- **WBC $<1.0 \times 10^9/l$ to $>200 \times 10^9/L$,**
 - Nötropeni ve
 - Blastik hücre
- **Trombositopeni ($<10 \times 10^9/L$)**

AML: Laboratuvar

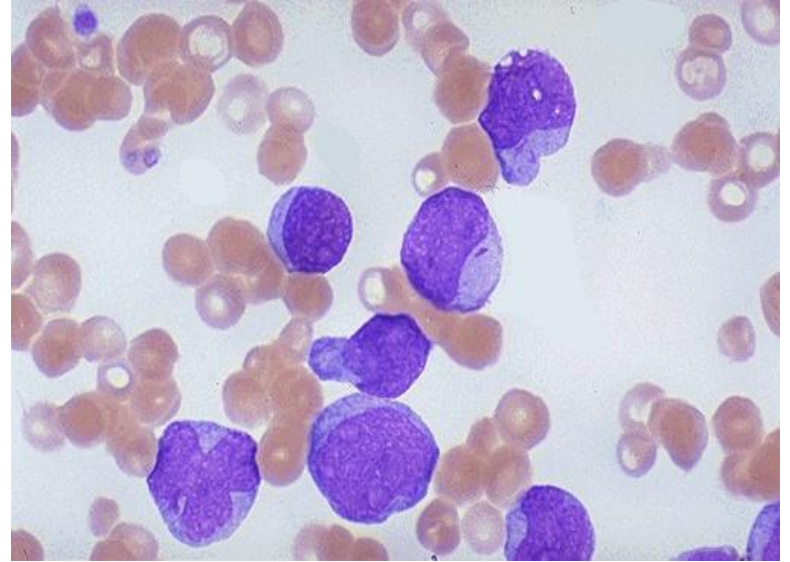
2. PY:

- PY en az 200 hücre sayılmalı (Kİ ise 500 hücre)
- Eritroid, granülosit ve trombositlerde displastik değişiklikler görülür
- Myeloid inmatürite genellikle vardır ve nötrofillerde Pelger hüet anomalisi (iki çekirdekli nötrofil) ve granülasyon azlığı veya yokluğu görülebilir
- Tanı periferik kanda tipik blastların görülmesine dayanır
- Ancak her hastada periferik kanda lösemik hücre bulunmayabilir
 - Bu duruma alösemik lösemi denir
 - Bu durumda tanı kemik iliği incelemesinde blast artışı ile konur
- PY blast morfolojisi bazen Kİ'den farklı olabilir
- Bu nedenle Kİ blast morfolojisi görülmeden morfolojik sınıflama yapılmamalıdır
- Blast stoplazmasında Auer rod (lizozomlar içinde azurofilik granüller) olması AML için patognomiktir (primer granüllerin çizgisel diziliminden oluşmuştur)
- Ama her AML olgusunda görülmez (M0 ve M7'de görülmez)
- PY'da trombositopeni sıklıkla görülür
- Çekirdekli eritrositler ve retikülositopeni görülebilir

İncelemeler



Akut lenfoblastik lösemi

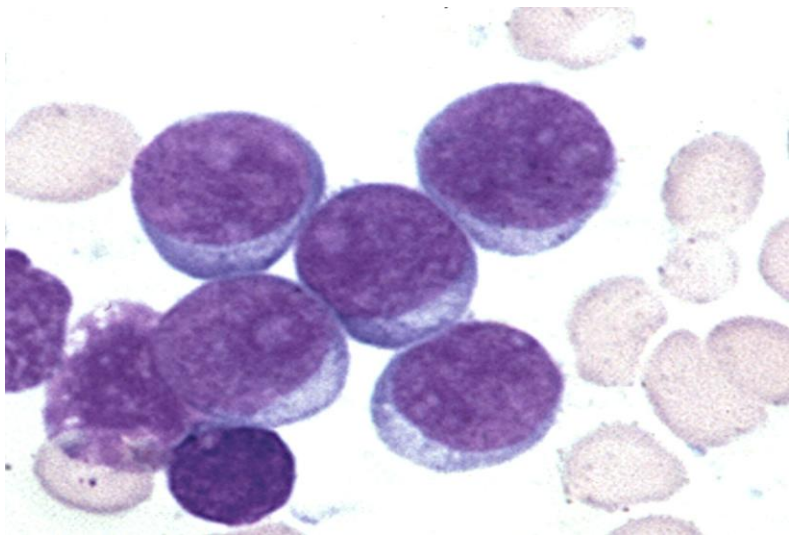


Akut myeloblastik lösemi

İncelemeler

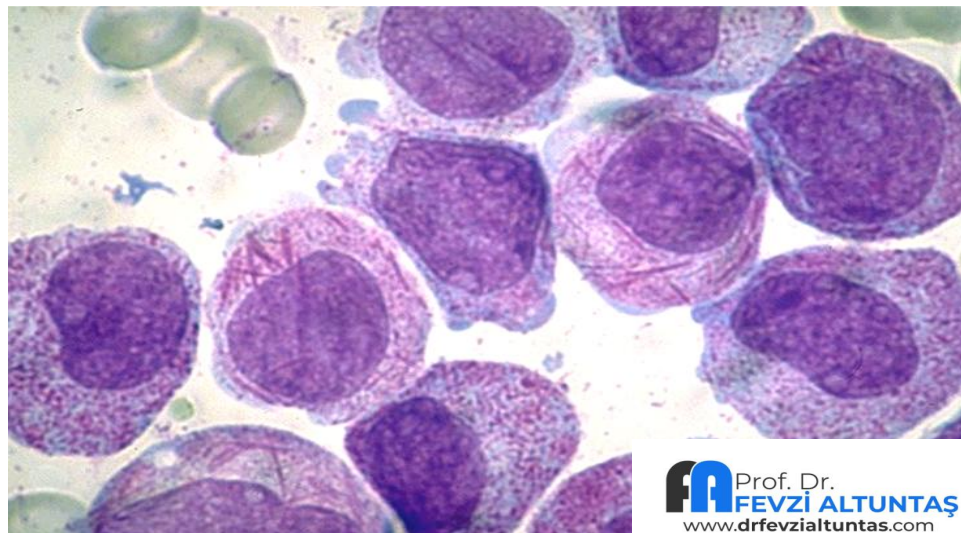
- **ALL (Lenfoblast)**

- **Blast boyutları** :küçük
- **Sitoplazma**: dar
- **Kromatin**: yoğun
- **Nükleolus** :belirsiz
- **Auer-rod**: yok

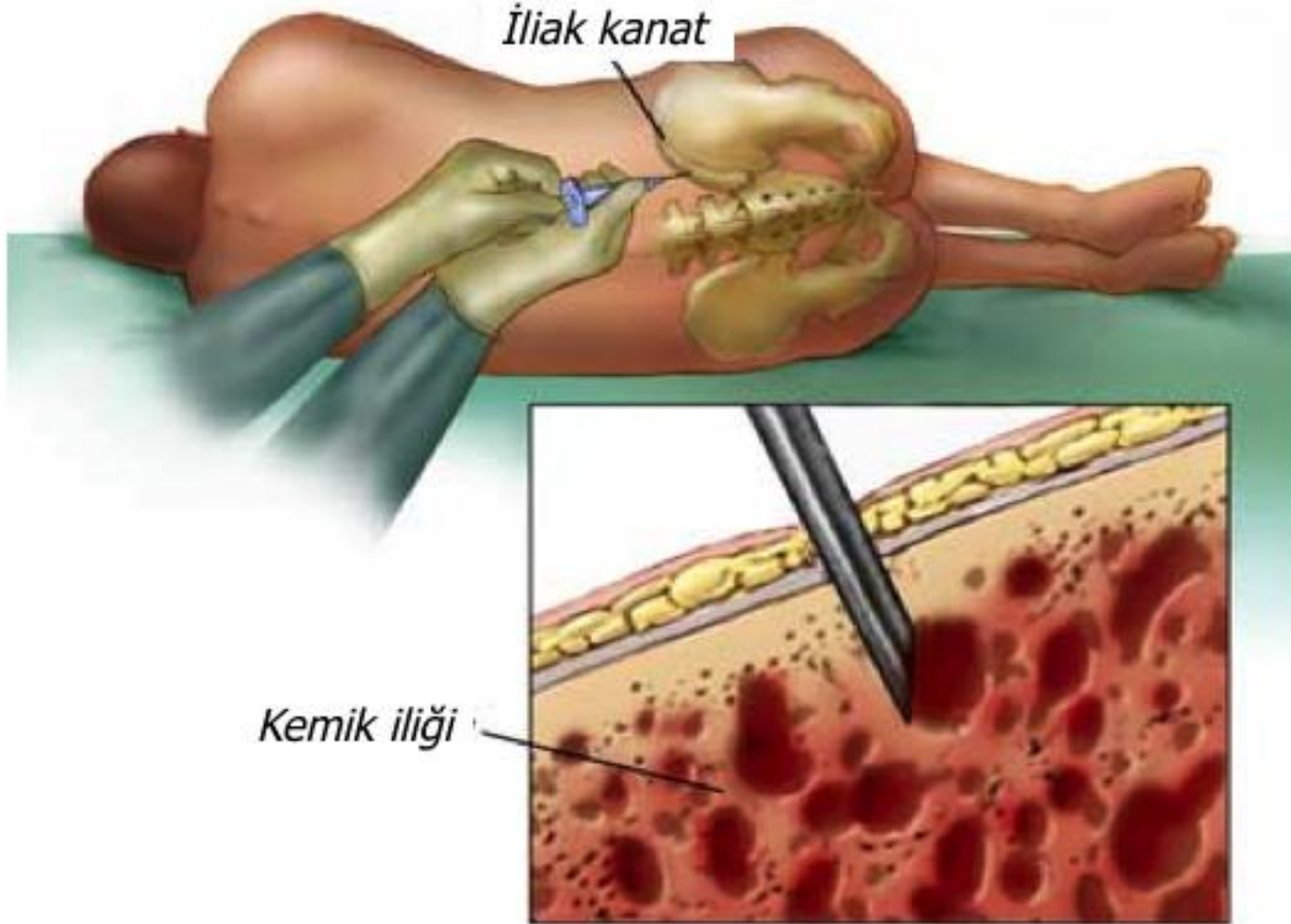


- **AML (Myeloblast)**

- büyük
- orta
- ince/dntelli
- tanınmış
- % 50 mevcut



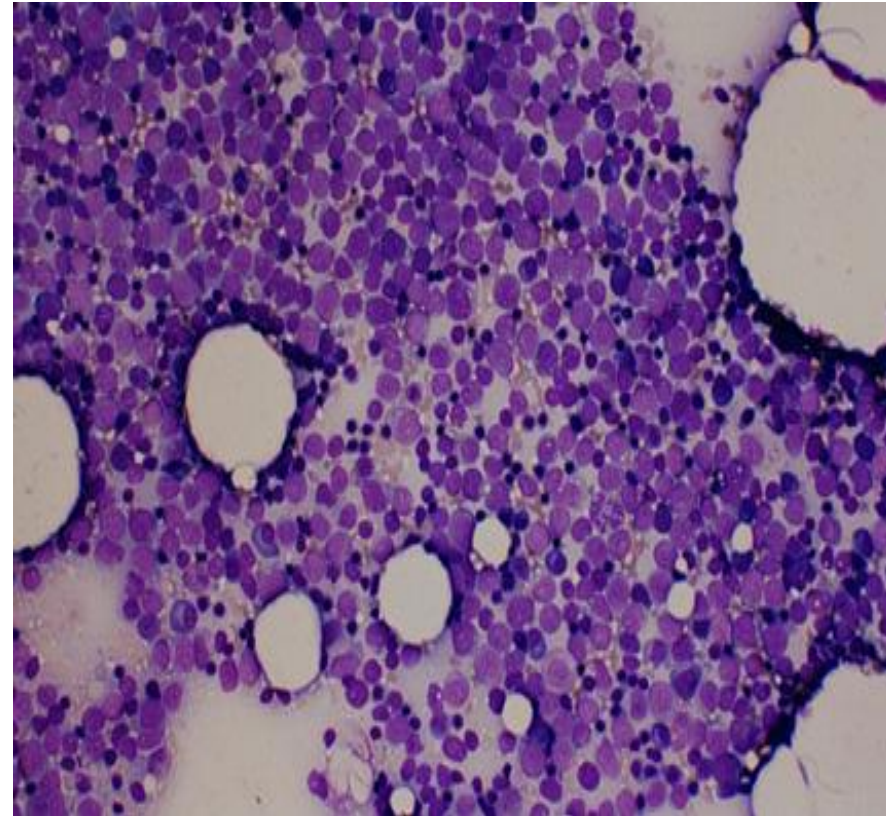
İncelemeler



İncelemeler

3. *Kemik iliği aspirasyonu* ve biyopsisi

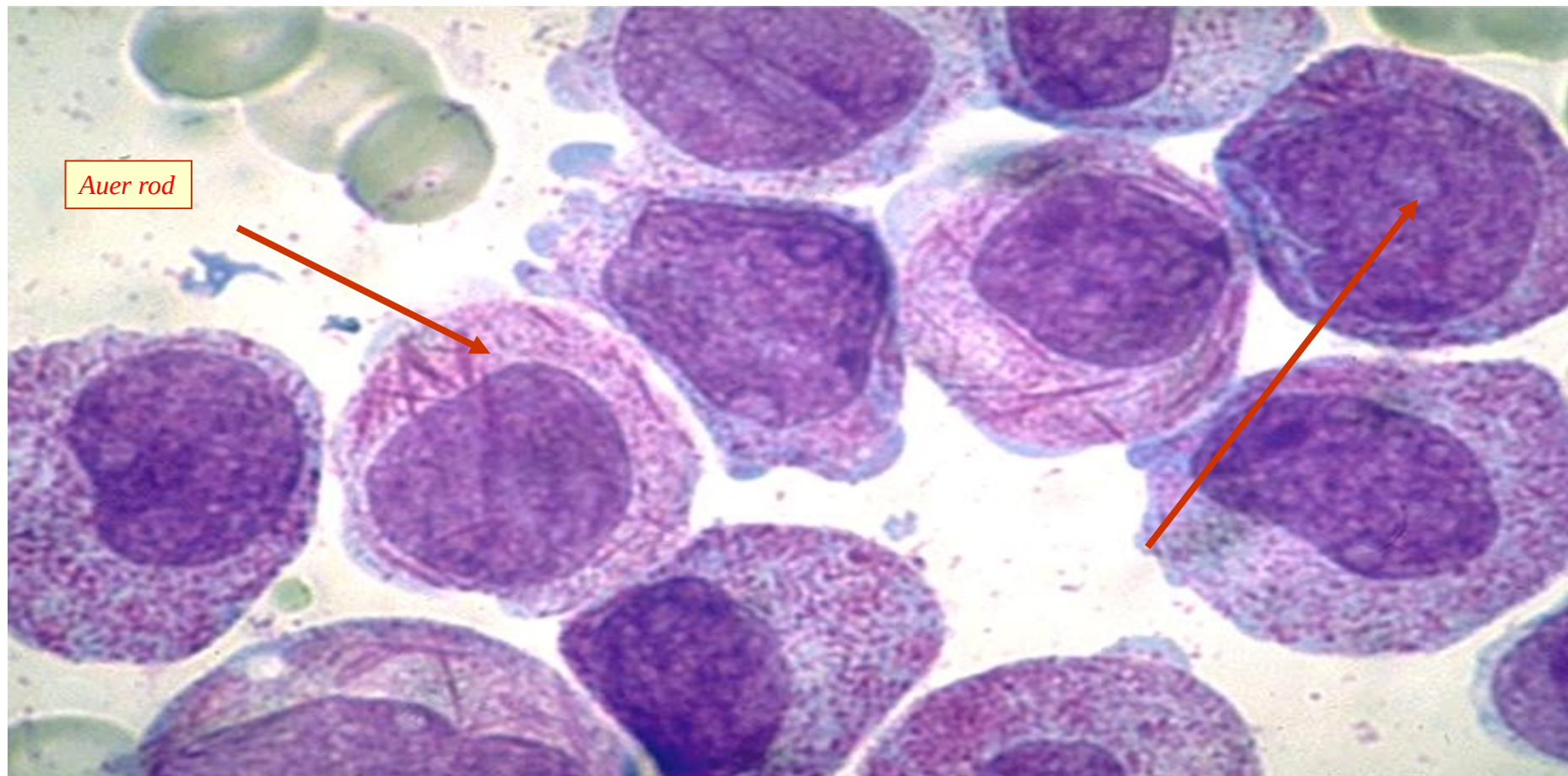
- akut lösemiye doğrular
- **Blast > % 20** (WHO göre)
- Genellikle hiperselüler



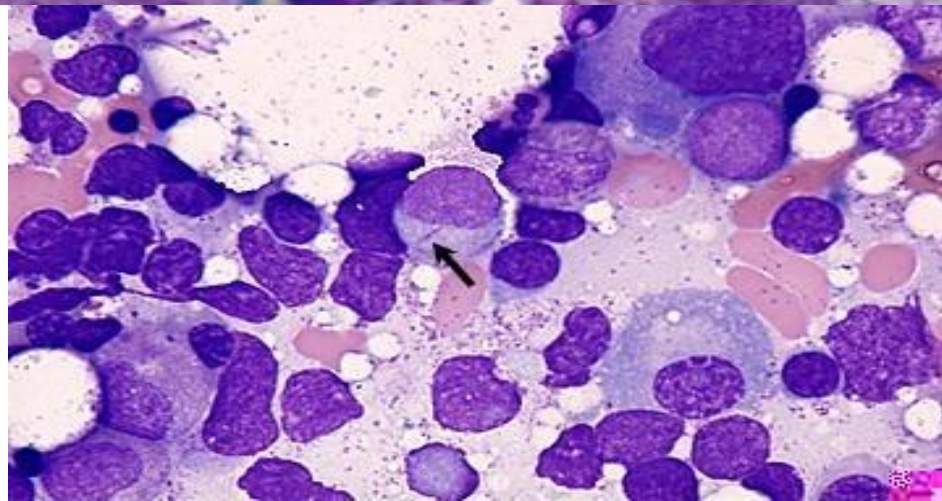
AML: Laboratuvar

Kemik iliği aspirasyonu:

- 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.
 - Bazı hastalarda nadiren Kİ hiposellüler olabilir ancak bunlarda da blast oranı yüksektir.
 - Hiposellülarite durumunda tanı güç olabilir ve daha belirgin olan morfolojik yapıya göre konur.
 - Ancak sitogenetik ve immünofenotipik analizler ile morfolojik tanı doğrulanmalıdır.
- AML-M7 (aplastik anemi, myelofibrozis, hairy cell lösemi'de de) kemik iliği aspirasyonu gelmeyebilir (Dry Tap).



Auer rods = AML



AML: Laboratuvar

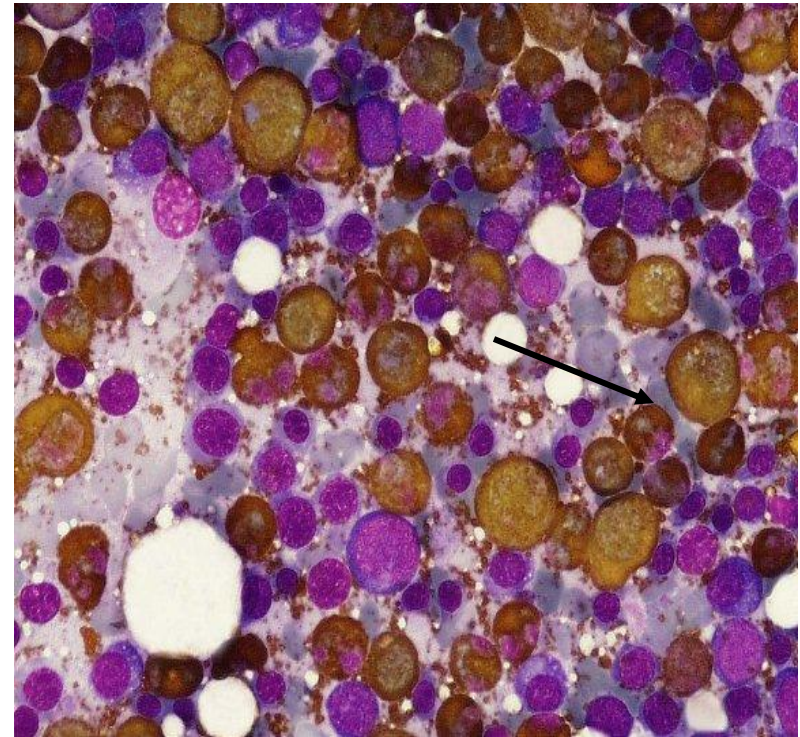
- Histokimya:
 - Lösemik hücreleri belirlemek ve morfolojik tanıya yardımcı olmak için kullanılır.
 - Başlıca 2 tip sitokimyasal boya kullanılır.
 - Enzimatik: Peroksidaz (MPO) ve esteraz (kloroasetat esteraz ve nonspesifik esteraz)
 - Non-enzimatik: Sudan black (SBB) ve periodik asit şif (PAS)
 - Peroksidaz ve esteraz tanı ve morfolojik sınıflamayı doğrulamak için kullanılır:
 - Peroksidaz (MPO) pozitifliği AML için diagnostiktir.
 - Peroksidaz boyası negatif AML olgularında Esteraz yardımcıdır (M5).
 - Peroksidaz ve esteraz negatifliği AML olgusu olmadığını göstermez (AML M0 ve M7 her ikisinde negatif).

İncelemeler

4. Sitokimyasal boyama

a) Peroksidaz (MPO):

- a) Negatif ALL
- b) Pozitif AML



MPO pozitif myeloblast

AML: TANI

- MPO:

- Çoğu AML olgusunda (+)
- ****Primer granüllerde ve auer bodylerde vardır.
- Myeloid farklılaşma için lineage spesifiktir.
- Yaymayı ışıktan korursan 4 hafta aktivitesini (stabilitesini) korurlar.
- Golgi zonu etrafında boyanma vardır.
- ***Monoblastlar negatiftir.
- ***Lenfoblastlar ve megakaryoblastlar negatif
- MPO/SBB (-) kötü prognostik

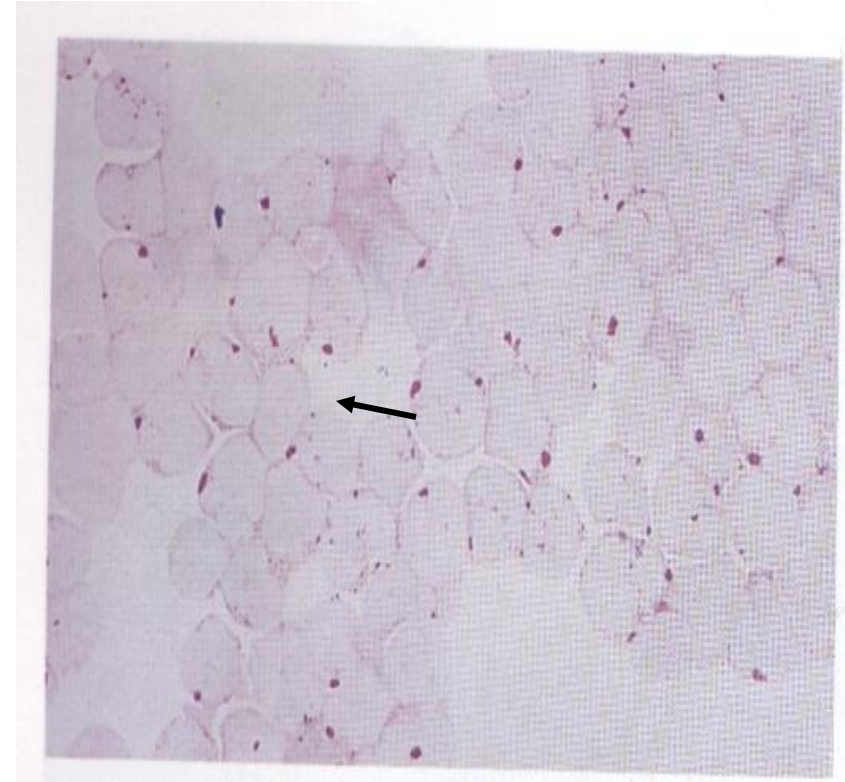
- SBB:

- çoğu AML olgusunda (+)
- ****Fosfolipid ve lipoproteinleri boyar (yağları)
- Aylarca boyunca boya stabldir.
- Myeloid seri için daha az spesifik bir boyadır.
- ****Eritroid, megakaryosit ve lenfoid prekürsörler (-)
- Auer bodyler SBB (+)

İncelemeler

b) Periodic acid schiff (PAS)

- Pozitif= ALL
- Negatif = AML

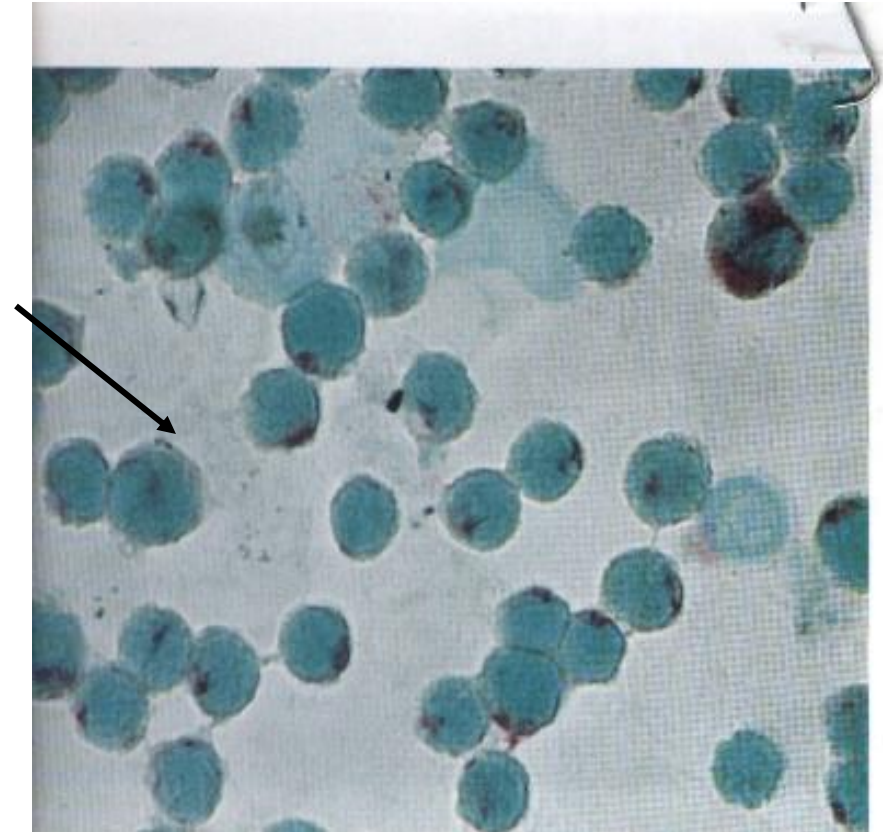


PAS pozitif lenfoblast

İncelemeler

c) Asit Fosfataz:

- Fokal pozitif= T-ALL



İncelemeler

4. *İmmünofenotip*

- Blast hücreleri üzerinde mevcut olan antijenler tanımlar
- Löseminin; **lenfoid veya miyeloid** olup olmadığını belirler (özellikle : sitokimyasal belirteçleri negatif ya da şüpheli olduğunda önemlidir. Örn: AML-MO)
- **T-ALL ve B-ALL** ayırımını sağlar.

İncelemeler

4. *İmmünotip*

- Bazı antijenler prognostik öneme sahip
- Miyeloid ve lenfoid antijen her ikisi de aynı blast hücrelerinde ise: bifenotipik tip, nadir.
- Lösemi alt tipi tanımlamak mümkün. Örnek: AML M7 ; CD 61 gibi belirli bir yüzey işaretleyici vardır.
- Monoklonal antikorlar (MoAb) lökositler üzerinde antijene dayalı grup ve farklılaşma (CD) ile kaydedilmektedir.

İncelemeler

- Monoklonal antikorlar (McAb) farklılaşmış kümeler olarak kaydedilir (CD).
- **ALL ve AML KARAKTERİZASYONU İÇİN kullanılan monoklonal antikorlar.**

AML : CD13, CD33

- Eritroblast= CD71⁺, Glikoforin-A (GPA)⁺
- Promonosit= CD14⁺, CD13⁺, CD33⁺
- Myelosit= CD11b⁺, CD13⁺, CD33⁺
- Megakaryosit= CD41⁺, CD42⁺, CD61⁺

AML: Laboratuvar

İmmünofenotiplendirme:

- Akut lösemi tanısı konması sonrası yapılacak ilk iş myeloid lenfoid ayırımıdır:
- İmmunfenotiplemeye göre myeloid diyebilmek için yüzey antijenlerinden CD13 ve CD33 pozitifliğinin %20'den fazla olması gerekir.
- Myeloid markırlar= CD13, CD33, CD117 (c-KIT)
- Monositik markırlar= CD14, CD64
- Eritroid markırlar= glikoforin-A
- Megakaryositik markırlar=CD41, CD42, CD61
- Myeloid lenfoid ayırımının bir yoluda sitokimyasal boyalarla blastların boyanma özelliklerine bakmaktır.
- Blastların >%3 MPO/SBB (+) ise myeloid lösemi tanısı konur.
- Blastlar MPO/SBB (-) ancak non-spesifik esteraz (+) ise akut monositik lösemi tanısı konur.

Akut Lösemi- Immünfenotipleme

Antijen	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	ALL
HLA-DR	++	++	+	-	++	++	+	-	+
CD11b	+	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD13	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+/-
CD14	-	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD15	-	-	+++	+	+	+	-	-	-
CD33	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+/-
CD41, CD61	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
Glikoforin A	-	-	-	-	-	-	+++	-	-
TdT	++	+	+	-	-	-	-	-	+++
CD117	+++	+++	++	+		++	++	+	-
CD2	+	+	-	++	++	-	-	-	+++
CD7	+	+	-	-	-	-	-	++	++
CD19	+		++	-	-	-	-	-	++++
CD34	+++	++	++	-	+	-	-	+	++

İncelemeler

5. Sitogenetik ve moleküler çalışmalar

- Lösemik klondaki anormallikleri tespit eder.
- Teşhis veya prognostik değeri vardır:
 - Örn: Philadelphia kromozomu: kromozomlar 9 ve 22 arasındaki translokasyon ürünüdür
 - Çok kötü prognoz ilişkili

İncelemeler

AKUT LÖSEMİ İLE İLİŞKİLİ YAYGIN KROMOZOM ANORMALLİKLERİ

- **t(8;21) = AML-M2**
- **t(15;17) = AML-M3**
- **Inv 16 = AML-M4eo**

AML: Laboratuvar

Sitogenetik:

- Trizomi 8 ve 11q23 (MLL);
 - Sıklıkla monoblastik morfoloji ile ilişkilidir.
 - 11q23 topoizomerez II kullanımı sonucu gelişen akut lösemilerde sıklıkla görülür.
- 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.
- Topoizomerez-II inhibitörleri ile ilişkili AML'de 11q23 kromozomu sık görülür ve prelösemik faz yoktur, 1-3 yıl içinde akut lösemi gelişir.

AML: Laboratuvar

Sitogenetik:

- ****t(8;21) (AML1/ETO)=**
 - M2 olgularının %20-25'inde görülür.
 - İyi prognostik özelliktir.
- ***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 siktir.
 - KÖTÜ prognostik özelliktir
 - T (9;11): akut monositik lösemilerde siktir (KÖTÜ).
- ***Inv 16 (CBF-B/MYH11) =**
 - Eozinofil artışı ile giden AML-M4 olgularında görülür.
 - İyi prognozla birlikte dir.

AML: Laboratuvar

Sitogenetik:

- AML'de sitogenetik anomalilerden en önemlisi PML-RAR- α 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 α (RAR α) geninin yeniden düzenlenmesi (rearanjmanı) ve 15.kromozom üzerindeki promyelositer lösemi (PML) geni ile füzyonu sonucu oluşur.
- ***AML-M3 olgularının hemen hemen %100'ünde t(15;17) (+)'dir.



AML Risk & Mutasyon Analizi

Sık mutasyonlar

- NPM1= %53 (iyi)
- CEBPA =%13 (iyi)
- FLT3 ITD = %31
- FLT3 TK mutasyonu= %11
- MLL PTD= %7
- NRAS=%13

AML: Laboratuvar

Biokimya:

- **Lökosit sayısı çok yüksek - böbrek yetmezliği ve hiperürisemi**
- Lösemik hücrelerin çok hızlı turnoveri artmış metabolik durum LDH ve ürik asit artışına neden olur.
- Hipokalemi (myelomonositik ve monositik) ve hipofosfatemi gibi elektrolit imbalansı tanı anında siktir.
- Ayrıca tanı anında ve tedavi ile Hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi görülebilir.
- Serum ve idrarda lizozim artışı görülebilir.
- Psodohiperkalemi çok yüksek WBC sayısı olması durumunda görülebilir.
 - Antikoagüle plazma örneklerinde doğrulanması gerekir.
- Psodohipoglisemi blast hücrelerinin glukoz kullanımı sonucu görülebilir.

DİĞER

7. Akciğer grafisi

- Mediastinal kitle T-ALL hastalarında % 70

8. Lomber ponksiyon

- ilk evreleme, beyin omurilik sıvısında lösemi hücrelerini saptamak için yapılır, SSS tutulumu gösterir
- Akut lenfoblastik lösemide yapılır

AML: Laboratuvar

- Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve CRP yüksekliği
- Koagülasyon testleri:
 - PTZ, aPTT uzaması, fibrinojen düşüklüğü ve FYÜ artış (D-Dimer artışı)
- Kan gazları:
 - Lokosit hırsızlığı olarak da adlandırılan psodohipoksemi çok sayıdaki lokositlerin hızlı oksijen tüketimi nedeniyle görülebilir.

Tümör lizis sendromu

- AML'de ALL'ye göre daha nadir.
- WBC yüksek, serum kreatinin yüksek ve ürik asit yüksek olgularda gelişme riski daha yüksektir:
 - Hiperfosfatemi
 - Hipokalsemi
 - Hiperkalemi
 - Hiperürisemi ile karakterizedir

Lösemilerde koagülopati- DIC

- 1 PT uzama
 - 2 aPTT uzama
 - 3 Hipofibrinojenemi
 - 4 D-Dimer artma
 - 5 Trombositopeni
- PY: Şistosit
 - Klinik: Kanamaya eğilim (yaygın)

Tanı ve Ayırıcı tanı

- Tanı için kemik iliği blast sayısı $> \%20$ olmalıdır.
- Klasik akut lösemi tablosu= lokositoz + anemi + trombositopeni şeklindedir
 - Genellikle tanı anında anemi ve trombositopeni vardır.
 - Nadiren tanı anında ve bazı alt tiplerde (AML-M7) trombositopeni olmayabilir.
- Lokosit sayısına göre akut lösemiler 3'e ayrılır:
 - Lösemik
 - Sublösemik
 - Alösemik

Tanı ve Ayırıcı tanı

- Lösemik form:
 - Lokosit sayısı yüksektir.
 - PY'da blastlar vardır.
- Sublösemik form:
 - Lokosit sayısı normaldir.
 - PY'da blastlar vardır.
- Alösemik form:
 - Lokosit sayısı normalin altındadır.
 - PY'da lenfositoz vardır ve blastik hücreler görülmez.
 - Kemik iliği blastlarla infiltredir.

AML- WHO 2016 Sınıflaması

AML ve ilişkili Neoplaziler

Tekrarlayan genetik anormallikler ile birlikte olan AML

- t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1'in eşlik ettiği AML
- inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11'in eşlik ettiği AML
- PML-RARA'nın eşlik ettiği APL
- t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A'nın eşlik ettiği AML
- t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214'nın eşlik ettiği AML
- inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM' un eşlik ettiği AML
- t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1'in eşlik ettiği AML (megakaryoblastik)
- Provizyonel antite: BCR-ABL1'in eşlik ettiği AML
- Mutasyona uğramış NPM1'in eşlik ettiği AML
- Biallelik mutasyona uğramış CEBPA'nın eşlik ettiği AML
- Provizyonel antite: Mutasyona uğramış RUNX1'in eşlik ettiği AML

Myelodisplazi ilişkili değişikliklerin eşlik ettiği AML

Tedavi ilişkili myeloid neoplaziler

AML, NOS

- Minimal farklılaşmanın eşlik ettiği AML
- Maturasyonun olmadığı AML
- Maturasyonun olduğu AML
- Akut myelomonositik lösemi
- Akut monoblastik/monositik lösemi
- Akut eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Myelofibrosis ile birlikte olan akut panmyelozis
- Granülositik olgunlaşma gösteren akut myeloblastik lösemi
- RARA rearranjmanı göstermeyen APL

Myeloid Sarkom

Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar

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

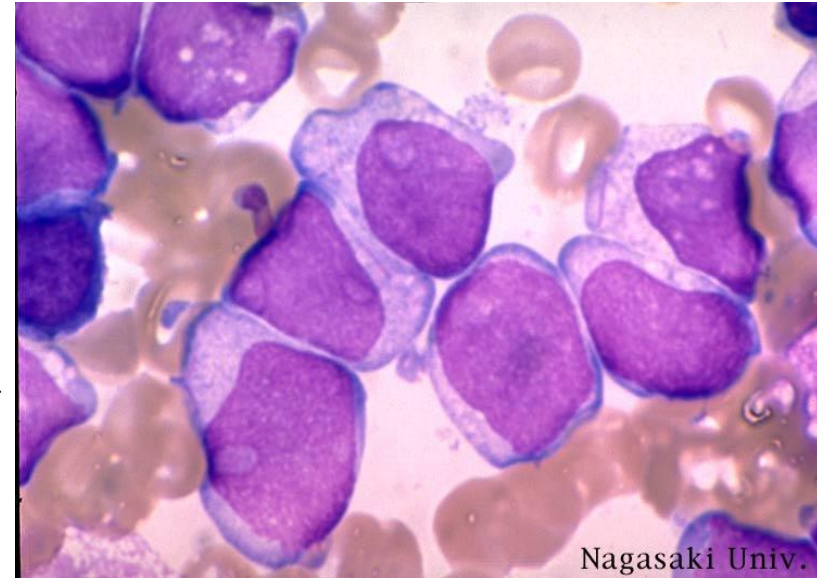


AML- FAB Sınıflaması

		Morphology	MPO	SBB	Specific esterase	Nonspecific esterase	PAS
M0	Acute myeloblastic leukemia: minimally differentiated	>30% blasts No granules	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
M1	Acute myeloblastic leukemia with no maturation	>30% blasts Few granules +/- Auer rods	Present	Present	Can be Present	Not present	Not present
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation	>30% blasts Granules common + Auer rods	Present	Present	Can be Present	Not present	Not present
M3	Acute promyelocytic leukemia	>30% blasts Prominent granules ++ Auer rods Faggot cells	Present	Present	Present	Not present	Not present
M4	Acute myelomonocytic leukemia	>30% blasts >20% monocytes + Auer rods	Present	Present	Present	Present	Not present
M4 eo	Acute myelomonocytic leukemia With eosinophilia	>30% blasts >20% monocytes >5% abn eos + Auer rods	Present	Present	Present	Present	Not present
M5	Acute monoblastic leukemia with or without maturation	>30% blasts >80% monocytes with/without differentiation	Can be Present	Can be Present	Can be Present	Present	Not present
M6	Acute erythroleukemia	>30% myeloblasts >50% megaloblasts + Auer rods	Present: Myeloblasts	Present: Myeloblasts	Present: Myeloblasts	Not Present	Present: Erythroblasts
M7	Acute megakaryocytic leukemia	>30% Megakaryoblasts Cytoplasmic budding	Not present	Not present	Can be Present	Not present/Present	Not present

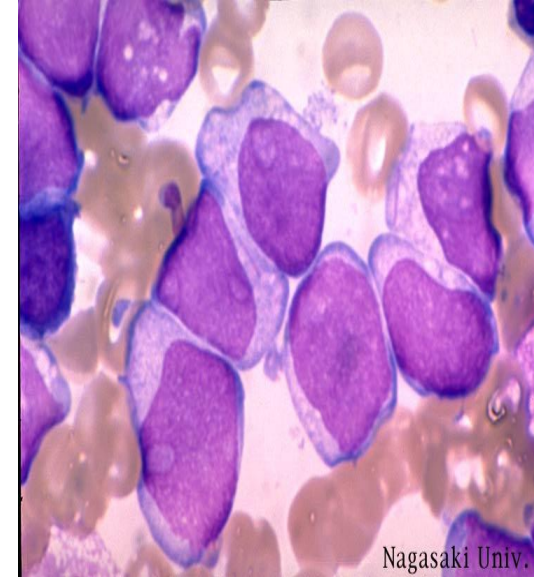
AML-M0 = Matürasyon ve diferansiyasyon göstermeyen= İndiferansiye AML (Minimal Differansiye)

- AML olgularının %3-5'inden azını oluşturur
- Morfoloji=
 - *Blast oranı %20 veya üzeri
 - Belirgin myeloid özellik göstermez
 - Lenfoid benzeri morfolojik özellikler görülebilir
 - **ALL L2 blastları ile çok karışır: Ayırımı immünohistokimya ile yapılır
 - Artmış nükleer/sitoplazmik oran, belirgin nücleoli, inmatür nükleer kromatin yapı izlenir
 - Sitoplazmada azurofilik *granül veya ***Auer rod yoktur
 - *****Yalnız morfolojik özellikler ile tanı koymak mümkün değildir
- İmmünohistokimyasal boyama=
 - Blastlar******myeloperoksidaz veya Sudan-black B ile negatif* boyanma gösterir
 - blastların %3'ten azında boyanma var
- İmmünohistokimya=
 - Tanı için gereklidir
 - *** Sitoplazmik CD13 veya sitoplazmik CD33 ve CD34 (+), HLA-DR+ bulunur
 - Tüm B ve T lenfoid işaretler (-)' dir
 - Ancak bazen CD7 ve/veya TdT (+) bulunabilir
 - AML1 geni ile ilgili mutasyonlar, kompleks karyotip anormallikler sık
 - Genellikle kötü prognostik



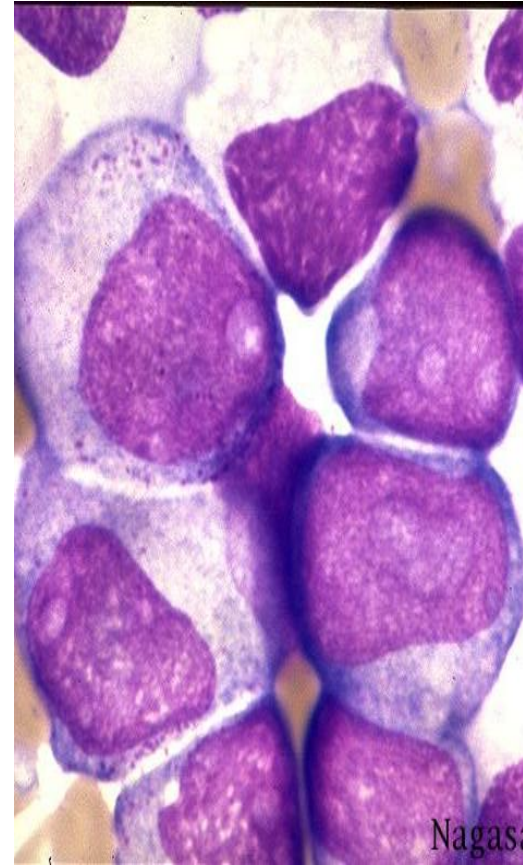
AML-M1 = Matürasyon göstermeyen AML

- AML olgularının %15-20'sini oluşturur
- Morfoloji:
 - Blast= Ki **blast oranı non-eritroid hücrelerin >% 90 veya üzeri
 - Promyelosit, myelosit ve diğer nötrofilik seri hücreleri <%10
 - Blastlarda sitoplazmik kırmızımtırak granül yok yada çok az sayıdadır= Auer rod seyrek olarak görülebilir
 - Uzun, belirgin auer rodlar t(8;21) olgularının bir özelliğidir
 - Bazen ALL L2'den ayırımı zordur
- İmmunhistokimyasal boyama=
 - Blastların %3'ten fazlasında ***MPO veya SBB ile pozitif boyanma* görülür ancak *PAS ile boyanma yoktur
- İmmünfenotiplendirme=
 - CD13, CD33 ve CD34 (+), CD117(+), HLA-DR+ saptanır
- Genetik
 - ❖ +8 sık görülür



AML-M2 = Matürasyon gösteren (Diferansiye) AML

- AML olgularının ***%30'unu oluşturur
 - En sık görülen AML FAB tipidir
- Klinik=
 - Çoğunlukla gençlerde görülür
 - Splenomegali (%25), kloroma (%20), anemi ve trombositopeni ile karakterizedir
- Morfoloji=
 - Ki'de **blast oranı %20-89
 - Blast sayısı olarak M1'den farkı ** % 10'dan daha fazla non-eritroid hücrenin blast sonrası gelişim aşamalarındaki hücrelere matüre olabilmesidir.
- İmmunhistokimyasal boyama=
 - **MPO veya SBB ile kuvvetli boyanma gözlenir
 - Kloroasetat esteraz boyası (spesifik esteraz) pozitif (myeloblast sonrası maturasyonu gösterir)
 - Asit fosfataz boyası diffüz (+) olabilir (T-ALL'de ise paranükleer kuvvetli boyanma vardır)
 - NSE (-)
- İmmünfenotiplendirme: CD13, CD33 ve CD34 (+), CD117+
- Sitogenetik: **t(8:21) (AML1/ETO) en sık M2 ile birlikte bulunur (%15)

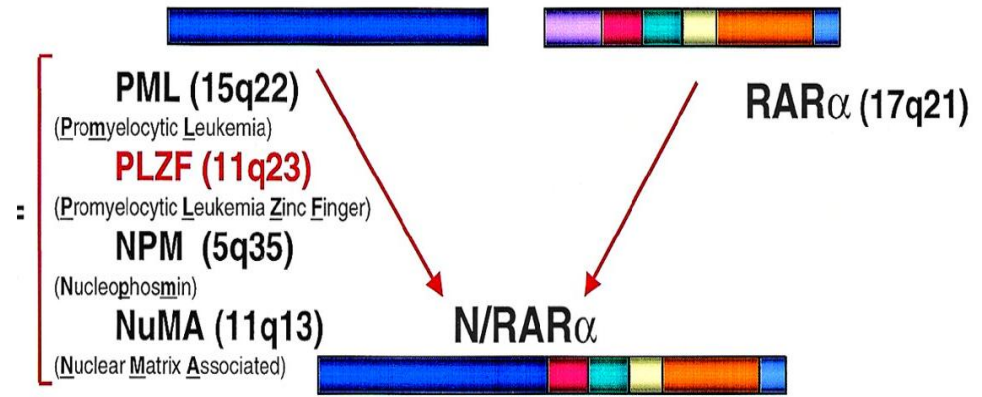


Akut promyelositik lösemi-M3

M3 : Akut Promyelositik Lösemi (APML)

- %10-15
- >%20 blast
- İlik hücreleri hipergranüllü promeyelositlerde artış
- Auer rods/ faggot hücreler görülebilir
- **≥ 30 promyelosit**
- Klasik-Hipergranular, **80% lökopenik**
- Variant-Hipogranular, lökositoz
- Granül prokoagülanların (trombin gibi) içeren - masif DIC
- **t(15:17) tanısal**
- **En iyi prognoz**

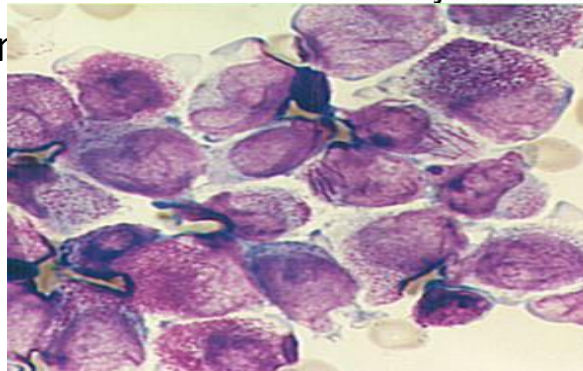
Molecular Pathogenesis of APL



Two Syndromes

Retinoic Acid Responsive
PML, NPM, NuMA

Non-Responsive to RA
PLZF



AML-M3= Promyelositik lösemi, hipergranüler tip

- İmmünofenotiplendirme:
 - Fenotipik özellikleri diğer AML olgularından farklıdır.
 - CD13 ve **33 (+)
 - Daha öncü hücrelerde sentezlenen HLA-DR (-)
 - ***CD34 (-), ***HLA-DR (-) ve TdT (-)
 - CD13 (+) ve CD33 (+) ve HLA-DR (-): APL tanısı için önemli bir paneldir.
 - CD9; APL (+) iken diğer AML tiplerinde saptanmaz
 - CD7, CD11 ve CD14 (-)
 - *****MDR ve dolayısıyla P-gp ekspresyonu yoktur.

APL = Akut Promyelositik Lösemi

- Klinik=
 - Genç erişkinlerde daha siktir.
 - Klinik olarak ***sitopeniler ön plandadır.
 - En sık saptanan bulgu ****pansitopenidir.
 - Ancak ***%10-30 olguda lökositoz saptanabilir.
 - Bu 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.

APL: Koagülopati nedeni

APL'de koagülopati mekanizması

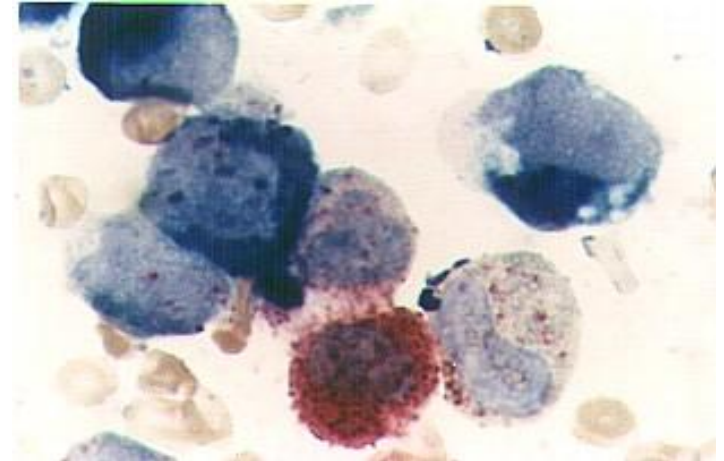
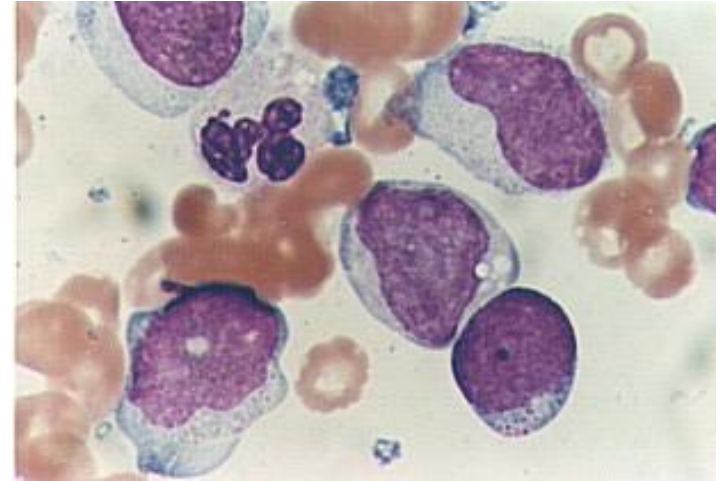
Mekanizma	Mediatörler
DIC	Tissue factor Cancer procoagulant Cytokines (IL-1, TNF)
Fibrinolysis	tPA, uPA, PAI-1 Annexin
Proteolysis	Elastases (targets include fibrinogen and vWF)

Abbreviations: IL-1, interleukin-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TNF, tumor necrosis factor; tPA, tissue-type plasminogen activator; uPA, urokinase; vWF, von Willebrand factor.

FAB: akut myeloid lösemi-M4

M4: Acute Myelomonositik Lösemi

- 10-15%
- **MSS tutulumu sık**
- Monositler ve promonositler 20% - 80%
- Monositoz > 5.000
- **NSE (esteraz)+**
- **M4 eosinofili (M4-Eo), del/inv 16q**
 - % 6-35 Ki de eozinofili



AML-M4 = Myelo-monositik lösemi

- İmmünfenotiplendirmede;
 - ****CD11, CD13, CD15, CD33 ve HLA-DR (+)'dir.
 - Bu immünfenotipik özellikler ile M2'den ayırımı zordur
- Serum ve idrar lizozim (muramidaz) seviyesi yüksektir.
 - AML-M4'ün M2'den ayırımında yardımcı olabilir.
- Extramedüller lösemik yerleşim siktir:
 - Gingival hipertrofi, cilt tutulumu ve meningeal lösemi görülebilir.
- SSS tutulumu siktir.
- HSM sık görülür.
- Lokositoz siktir.

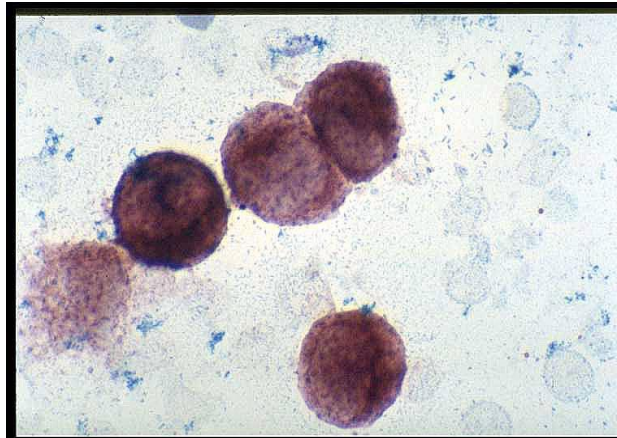
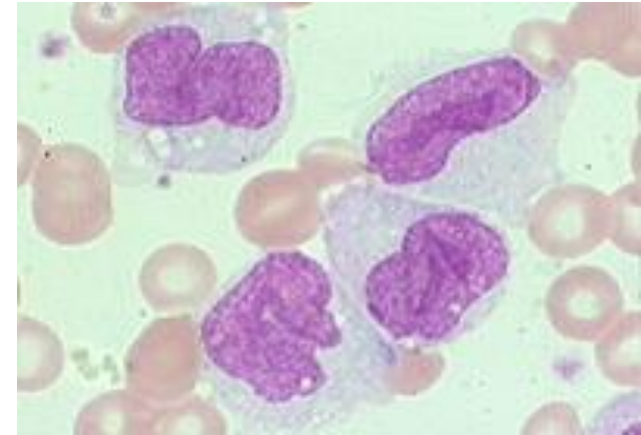
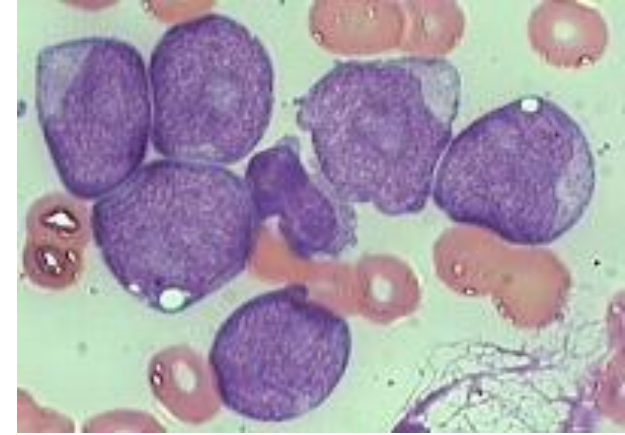
AML-M4Eo

- Eozinofil artışı ile giden myelo-monositik lösemi;
 - 16. kromozom translokasyon veya inversiyonu (CBF lösemilerden biri)
 - İyi prognostik özelliğe sahiptir.
 - %5-30 arasında eozinofil (morfolojik olarak anormal)
 - Morfolojik olarak tipik eozinofilik granüller içermez.
 - Genellikle yüksek lokosit sayısı ile presente olurlar.
 - Genellikle CD2 eksprese ederler
 - SSS tutulumu sıktır: Olguların %35'i SSS nüks görülür.
 - Tedavi ile remisyona girme olasılığı daha yüksektir.

FAB akut myeloid lösemi-M5

M5: Akut Monoblastik Lösemi

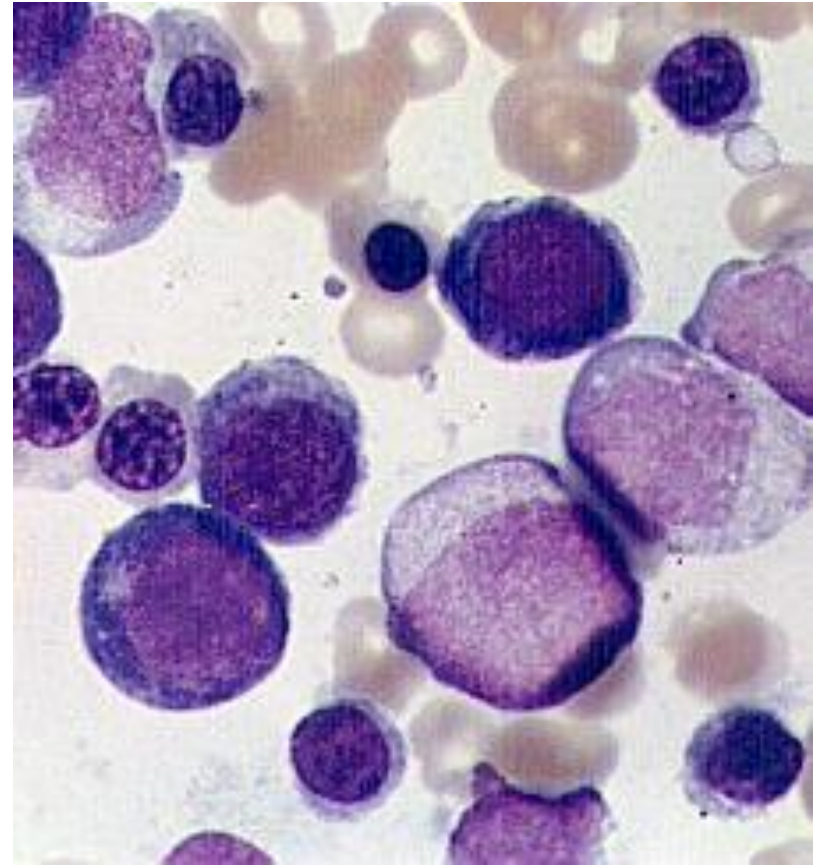
- 10-15%
- <5%
- Genellikle diş etleri ve deri infiltrasyonu**
- Zayıflama, kanama ve eritemli cilt döküntüsü**
- yaygın**
- MPO/SBB= negatif



FAB: akut myeloid lösemi-M6

M6: Eritrolösemi (Di Guglielmo)

- <5%
- Tüm çekirdekli kemik iliği hücrelerinin, % 80 ya da daha fazlası immatur eritroid ön-hücrelerdir ve $\geq$ % 30 proeritroblasttır.
- Geri kalan noneritroid hücrelerin %20 ya da daha fazlası miyeloblasttır (eğer <% 20 ise miyelodisplazi olmalı)
- Glikoforin A ve CD71= +++
- Myeloperoksidaz veya Sudan-black negatif (Blastların %3'ten azında boyanma var), *****PAS boyası çoğunlukla pozitifdir ancak patognomik değildir.
- Glikoforin-A Karbohidratlarca zenginliği nedeniyle periyodik-asit-schiff (PAS) boyası ile boyanır.





AML-M6 = Eritrolösemi= Di Guglielmo sendromu

- PY'da da eritroblastlar veya çekirdekli eritrositler görülebilir.
- İmmünohistokimiyada ****Glikoforin (+) ve CD71 (+)
 - Glikoforin-A Karbohidratlarca 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.

FAB: akut myeloid lösemi-M7

M7: Akut Megakaryoblastik Lösemi

- <5%
- **Fibrozis vardır**
- platelet peroksidaz (elektron mikroskopda) veya vWF veya glikoprotein karşı antikor +
- **$\geq$ %50 megakaryosit**



AML-M7 =Megakaryoblastik lösemi

- AML olgularının %5'in den azını oluşturur.
- Kronik myeloproliferatif hastalıklardan dönüşümde AML-M7 insidansı daha fazladır.
- Öncesi KMH varsa organomegali olabilir.
- ***Down sendromlularda en sık görülen AML'dir.
- ***Organ büyüklüğü yoktur (dry-tap + splenomegali var; IMF? M7?; muhtemel tanı MF. Çünkü M7 akut tablodur, splenomegali beklenmez).
- Trombosit agregasyonu bozulmuştur.
- **Osteosklerotik (AML M3, M7 ve common ALL gibi) ve osteolitik lezyonlar radyolojik olarak gösterilebilir (osteoskleroz; POEMS, M7, IMF gibi).
- Genellikle lokopeni ile başvurur ancak 1/3 olguda trombosit sayısı artmıştır.
- Prognozu kötüdür.
- ***Kı'de % 20'un üzerinde myeloblast + >%50'nin üzerinde megakaryoblast+ CD13, CD33 ve CD41 (CD42, CD61) pozitifliği tanı için yeterlidir.

AML-M7 =Megakaryoblastik lösemi

- Ki biopsisi artmış retikülin ve kollagen fibrozis***** gösterir (fibroblastların lösemik hücrelerden salınan PDGF ile uyarılması sonucu gelişir).
 - Diğer tiplerden farklı bir özelliktir.
- Ki'de fibrozis nedeniyle aspirasyon genellikle başarısız olur (Dry-tap):
 - Hairy cell lösemi, AA, myelofibrozis, AML-M7
- ***MPO ve SBB (-)
- PAS + ve asit fosfataz (+) (AF; AML- M2 ve M7, A. Bazofilik lösemi + olabilir).
- Esteraz (+) olabilir ancak alfa-naftil bütürat esteraz; ANBE=NSE (-)'dir, bu şekilde monositlerden ayrılır.
- Elektron mikroskopik incelemede ***Platelet peroksidaz (+)'liği tanı için çok değerlidir
- PY'da megakaryositler görülebilir.
- **Dishematopoez bulguları saptanır.

AML Risk Sınıflaması

Risk Grubu	Genetik Anormallikler
İyi risk grubu	- t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 - inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 - Biallelik mutasyona uğramış CEBPA - FLT3-ITD yokluğunda mutasyona uğramış NPM1 (*allel yükünün ölçülebildiği durumlara düşük allel oranlı FLT3-ITD eşlik edebilir)
Orta risk grubu	- Yüksek allel oranlı FLT3-ITD + mutasyona uğramış NPM1 - FLT3-ITD yokluğunda wild tip NPM1 (*allel yükünün ölçülebildiği durumlara düşük allel oranlı FLT3-ITD eşlik edebilir) - t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A - İyi yada yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler
Yüksek risk grubu	- t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 - t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlenmesi - t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p) - Komplex karyotip - Monozomal karyotip - Wild tip NPM1 ve yüksek allel oranlı FLT3-ITD + - Mutasyona uğramış RUNX1 - Mutasyona uğramış ASXL1 - Mutasyona uğramış TP53

AML tedavisi

- İlk amaç hastayı remisyona sokmaktır= KT
- Tam remisyon=
 - Absolü nötrofil sayısının $>1.000/uL$
 - Trombosit sayısının $>100.000/uL$
 - Kemik iliği blast sayısı $<5\%$
- Tedavi yaşa göre ve APL olup olmamasına göre planlanır:
 - APL ve non-APL tedavisi
 - APL= ATRA+Antasiklin ile indüksiyon ve sonrası ARA-C+IDA+ATRA ile konsolidasyon (3 siklus) ve ATRA+MTX+6-MP/TG ile idame
 - Yaşa göre= genç ve ileri yaş (60-65) tedavisi
 - 60 yaş altı vs 60 yaş üstü

AML Tedavisi

AML indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi

İndüksiyon

AML

Ara-C 200 mg/m² IV as continuous infusion × 7 d

IDA^a 12 mg/m² IV on days 1–3

or

Daun 60–90 mg/m² on days 1–3

ALSG regimen

Ara-C^b 3 g/m² IV q12h as 2- to 3-h infusion on days 1, 3, 5, and 7 (8 doses)

Daun 45–60 mg/m² IV on days 1–3

VP-16 75 mg/m² IV × 7 d

Konsolidasyon

Ara-C^b 3 g/m² q12h IV as 2- to 3-h infusion on days 1, 3, and 5; repeat q28d × 4 cycles

Ara-C 100 mg/m² IV as continuous infusion × 5 d

Daun 50 mg/m² IV × 2 d

VP-16 75 mg/m² IV × 5 d

ALSG = Australian Leukemia Study Group; AML = acute myelogenous leukemia; Ara-C = cytarabine; Daun = daunorubicin; IDA = idarubicin; VP-16 = etoposide

^a Idarubicin has been substituted for daunorubicin, 45 mg/m², which had been the prevalent anthracycline used in clinical trials prior to 1993. Mitoxantrone, 10 mg/m² × 5 days, has also been used as an alternative.

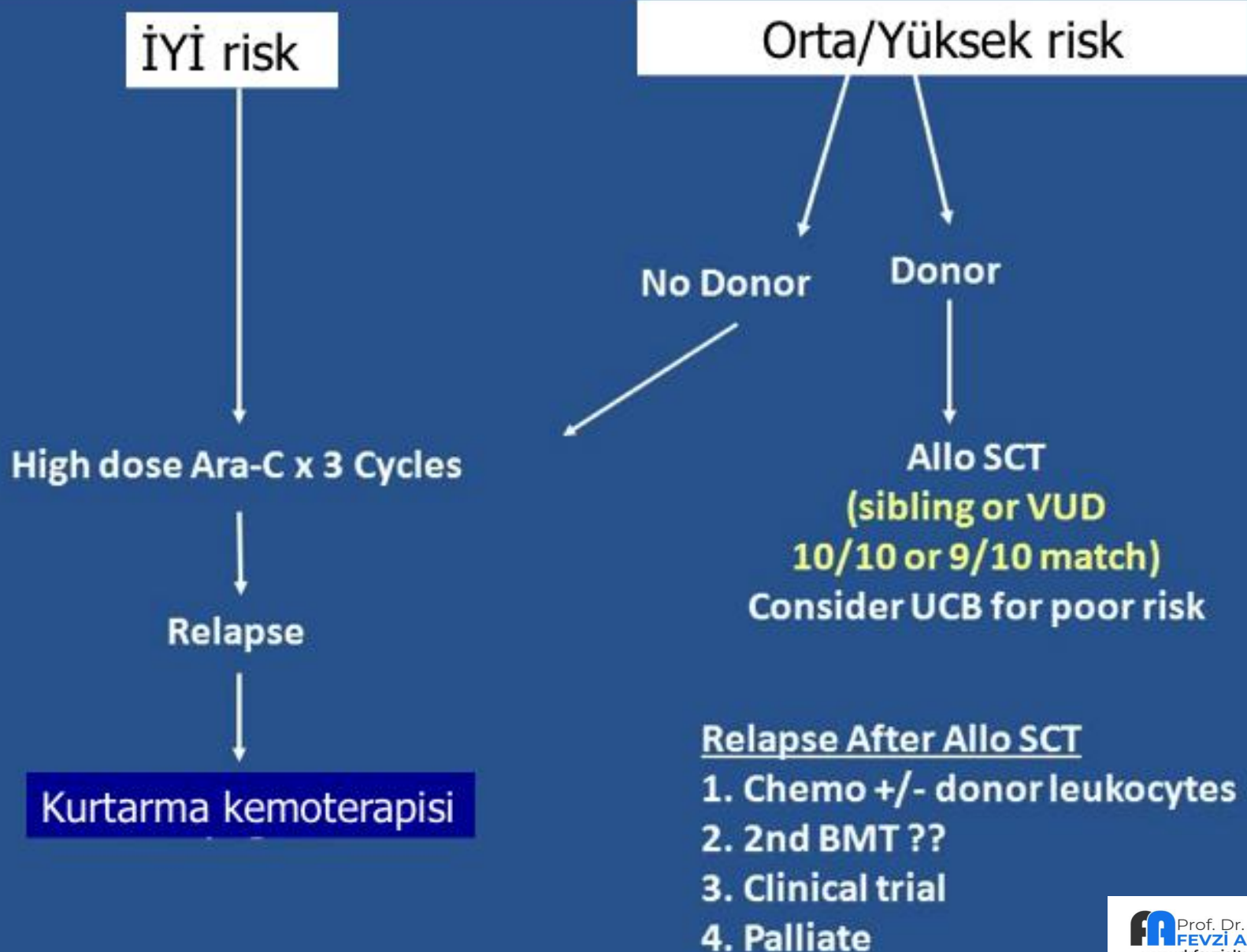
^b For patients < 60 years of age



M3 dışı AML vakalarında sitogenetik prognostik gruplamaya göre POST REMİSYON tedavi önerileri

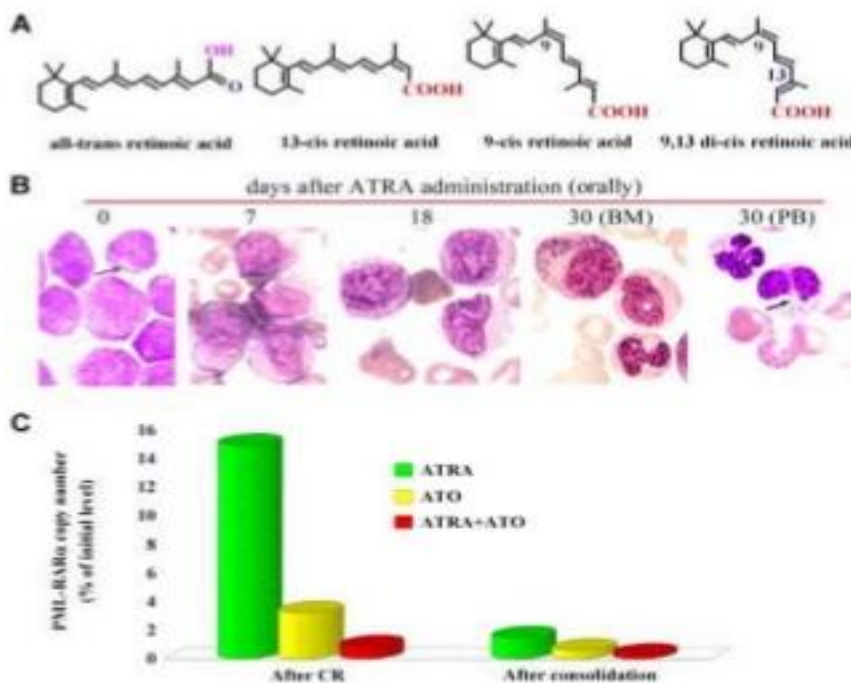
İNDÜKSİYON		İyi	Orta	Kötü
		Standart antrasiklin + ARA-C (3+7) veya eşdeğer protokoller: 1-2 kür		
P O S T R E M İ S Y O N	1) HLA uygun (aileden) donör var	Yüksek doz ARA-C x 3-4 siklus	Mümkün olduğu kadar erken allogeneik nakil	
	2) Donör yok	Oto KHN	3-4x Yüksek doz ARA-C, Sonrasında OKHN	Yüksek doz ARA-C x 2-3 siklus ± otolog KHN
İleri tedavi (araştırma)		Yoğun kemoterapi veya yeni ajanlar		Alternatif donörden AKHN (HLA uygun akraba dışı veya haploidentik)

AML Tedavisi: Post-indüksiyon



AML-M3 Tedavisi: ATRA

ATRA treatment in APL



(A) Isomers of retinoic acid

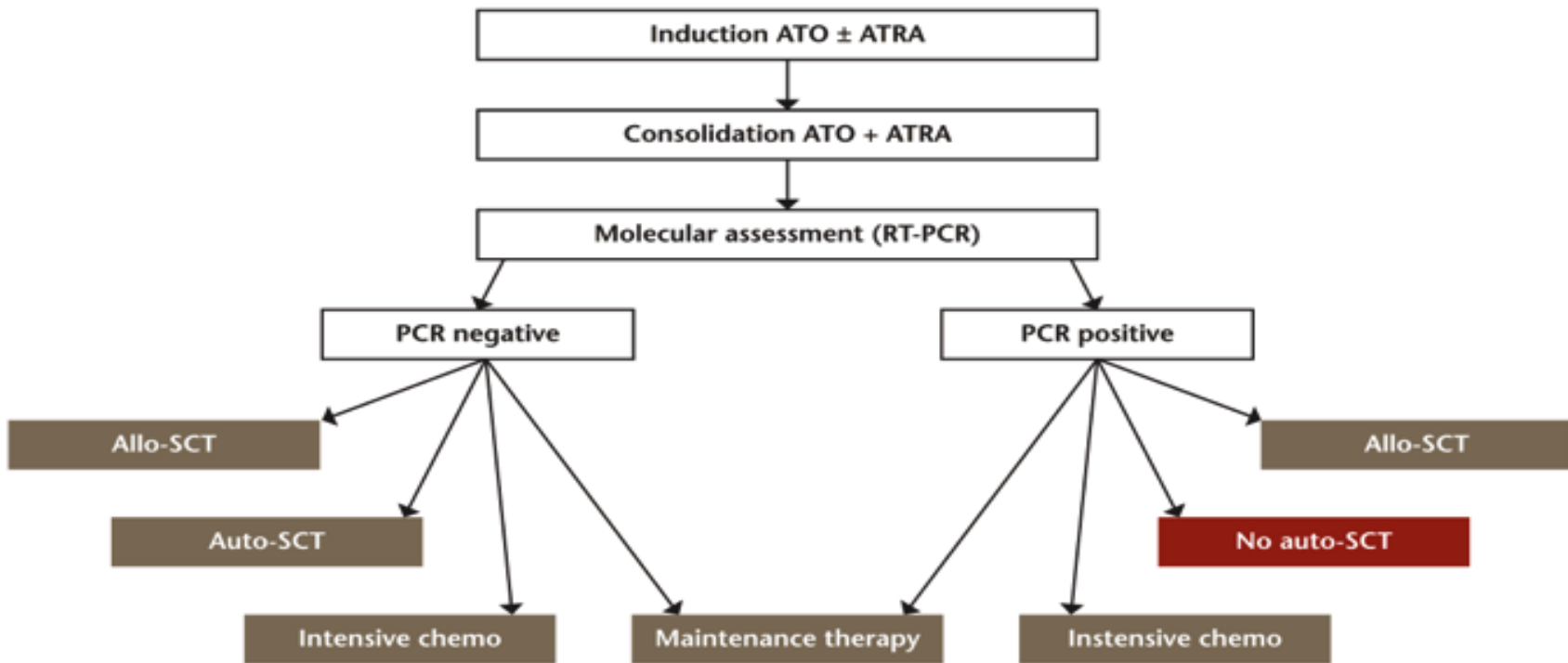
(B) ATRA induces terminal differentiation of APL

(C) ATRA treatment leads to elimination of *PML-RARα*-positive cells by quantitative real-time RT-PCR for assessment of *PML-RARα* transcript.

Blood 2008 Mar 1;111(5):2505-15.

AML-M3 Tedavisi: ATRA/Arsenik

Nüks APL Tedavi Algoritması (ELN önerisi)



Allo = allogeneic; APL = acute promyelocytic leukemia; ATO = arsenic trioxide; ATRA = all-trans retinoic acid; Auto = autologous; chemo = chemotherapy; ELN = European LeukemiaNet; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SCT = stem cell transplantation

www.drfevzialtuntas.com
faltuntas@hotmail.com