**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU**

Çocuklukta akut miyeloid lösemi on beş yaş altı çocuklarda insidansı milyonda 7 olan nadir ve heterojen bir hastalıktır. Yoğun tedavi ve etkin destek tedavi ile sağkalım oranları gelişmiş ülkelerde %70’lere kadar ulaşmıştır.

**KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

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 MSS tutulumu vardır. Ekstramedüller lösemik infiltrasyon lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid sarkom (granülositik sarkom/kloroma) şeklinde olabilir. Kloromalar özellikle FAB AML M2, M4 ve M5’de görülür. Testis tutulumu nadirdir.

Anemi, lökopeni, trombositopeni sıktır. Periferik kan yaymasında olguların çoğunda blastik hücreler görülebilir.

Özellikle APL’de yaygın tüketim koagülopatisi gelişebilir.

**BAŞLANGIÇTA TANI İÇİN YAPILACAKLAR**

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)

 Organ büyüklükleri (karaciğer, dalak, duruma göre böbrekler, testisler)

 Akciğer dinleme bulguları (enfeksiyon, bası?)

 Lenf düğümleri (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.

**Tablo 1. AML’li çocuk hastalarda ilk tanıda önerilen test ve işlemler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Test/ İşlem** | **Gerekçesi** |
| **Tanı koymaya yönelik testler** |  |
| Tam kan sayımı ve lökosit formülü | Tanı, başlangıçtaki riskler |
| Kemik iliği aspirasyonu | Tanı |
| Kemik iliği biyopsisi1 | Tanı |
| Lomber ponsiyon2 | Tanı, tedavi, prognoz |
| İmmunfenotipleme | Tanı |
| Sitogenetik | Tanı, tedavi, prognoz |
| Moleküler genetik/translokasyonlar/mutasyonlar | Tanı, tedavi, prognoz |
| **Tanıdaki ek testler/işlemler** |  |
| Demografik bilgiler ve tıbbi öykü3 | Başlangıçtaki riskler |
| Performans durumu (WHO skoru) | Başlangıçtaki riskler |
| Fizik muayene | Tanı, yan etkiler |
| Sendromlar, eşlik eden hastalıklar | Tedavi, prognoz |
| Biyokimya ve koagülasyon testleri4 | Başlangıçtaki riskler |
| Gebelik testi5 | Tedavi |
| Hepatit A, B, C, CMV, EBV, Varicella zoster, HIV-16 | Tanı, yan etkiler |
| Kan grubu ve Rh | Tanı |
| HLA tiplendirmesi | Olası kök hücre nakil endikasyonu |
| Akciğer grafisi, batın USG, EKG, ekokardiyografi7 | Tanı, tedavi, yan etkiler |
| BT/MRG toraks ve batın ve tutulu bölgelere yönelik: Organ tutulumu, yer kaplayıcı oluşum (kuşku halinde) | Tanı, tedavi |

1Kemik iliği örneği alınamadıysa (dry tap) veya periferik kan veya kemik iliğinde displazi bulguları varsa ve ayırıcı tanıda MDS yer alıyorsa.

2MSS tutulumunu düşündüren klinik bulguları olan olgularda kafaiçi kanama, leptomeningeal hastalık ve kitle lezyonu açısından kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Yüksek blast sayısı veya akut promiyelositik lösemide (APL) LP geciktirilebilir.

3Irk, etnik köken, aile öyküsü, toksik madde maruziyeti, geçirilmiş malignite, önceki malignitenin için verilen tedavi, sigara içimi.

4Na, K, Ca, P, kreatinin, AST, ALT, LDH, bilirubin ve ürik asit; gerekiyorsa ek testler. Protrombin zamanı, INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

5Gebe kalma potansiyeli olan adolesan kızlarda

6Ek testler istenebilir (örn, Parvovirus B19)

7Kuşku halinde skrotal USG istenmelidir.

**MSS Tutulumu Tanımı**

Olgular tanıda santral sinir sistemi tutulumu açısından lomber ponksiyon ile değerlendirilmelidir. Ancak kanama eğilimi varsa (ağır trombositopeni ve/veya koagülopati ve APL’li olgular) lomber ponksiyon kanama riski ortadan kalkana dek ertelenmelidir.

* + - * Blastlarla retina infiltrasyonunun gösterilmesi (göz doktoru bulgusu)
      * Hücre sayısının >5/μL ve sitosantrifüj preparatında ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması. Bu tanımlama için BOS’ta kan olmamalıdır.
      * Kan bulaşması kuşkusu olan durumda MSS pozitif sayılan durumlar: Hücre sayısının >5/μL ve santrifüj preparatında ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması ve santrifüj preparatında eritrosit/lökosit sayısı oranının <100:1 olması veya BOS’ta lösemi hüceleri oranının kandakinden fazla olması.
      * MRG/BT’de beyinde veya meninkslerde yer kaplayan oluşum varlığı.
      * Kraniyal sinir felci başka bir nedene bağlanamıyorsa MSS tutulumu olarak kabul edilir.

**Kemik İliği İncelemeleri**

AML tanısında morfoloji, sitokimyasal inceleme, immunfenotipleme, sitogenetik ve moleküler incelemeler kemik iliği örneğinden yapılmalıdır.

**Morfoloji:**

AML’de morfolojik sınıflama FAB sınıflamasına göre yapılmaktadır. Farklılaşmamış, granüllü veya atipik blastların oranları, Auer çubuğu gibi hücre içi yapılar ve miyelodisplazi varlığı ortaya konmalıdır. Sitokimyasal boyalar ile miyeloid (miyeloperoksidaz [MPO] pozitif) ve monoblastik farklılaşma (nonspesifik esteraz [NSE] pozitif) gösterilebilir. FAB M7 ve FAB M0 immunofenotipleme ile doğrulanmalıdır, ancak FAB M7’de tipik morfolojik özellikler de görülebilir. Miyelofibroz varlığı sıklıkla akut megakaryoblastik lösemi ile ilişkilidir ve kemik iliği örneklemesi zor olabilir. Blast oranı %20’nin üzerindeyse AML tanısı konur. Blast oranı %20’nin altındaysa aspirasyon kemik iliği biyopsisi ile birlikte tekrarlanmalıdır.

**AML ve MDS Ayırımı:**

Düşük blast sayısı olan hastalarda AML ve ileri evre MDS ayırımı güç olabilir. Kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Bu, tedavi için önemlidir çünkü MDS sadece hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile tedavi edilebilmektedir. Çocuklarda MDS’de blast sayısı %20-30 arasında olabilir. AML’ye özgü genetik sonuçlar, hiperlökositoz, ekstramedüller (EM) hastalık ve 2-4 hafta kadar kısa bir sürede görülen progresyon daha çok AML’yi destekler. Down sendromlu çocuklarda da kemik iliğinde lösemik blast oranı %20 eşiğini aşmasa da AML tanısı konmalıdır. Aynı şekilde kemik iliğinde blast sayısının düşük (<%20) olduğu durumlarda t(8;21), t(15;17), inv(16) veya t(16;16) gibi tekrarlayan genetik anomaliler saptanırsa da AML tanısı konmalıdır.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tablo 2. 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 | ± | ± floridle inhibe olmaz | + floridle inhibe olur | - | bölgesel + |
| Alfa naftil bütirat | - | - | + | - | - |

**İmmunfenotipleme:**

AML ve ALL arasında hızlı ayırım yapılmasını sağlar. İmmunfenotipleme (İF) FAB sınıflaması ve blast tiplerinin sayımının yerini almaz. FAB M0 (sitokimyasal MPO negatif ama İF’de MPO, ve/veya CD13, CD33, CD117 pozitif) ve M7 (CD41 ve/veya CD61 pozitif) sınıflaması için gereklidir.

WHO ve EGIL kriterlerini karşılamak için gerekli minimal panelde yer alması gerekenler AML için CD34, CD117, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65, iMPO, i-lizozim, CD41 ve CD61; ve mikst fenotipik akut lösemiler için Cd19, iCD79a, iCD22, CD10 ve iCD3’tür.

**Tablo 3. AML’de FAB sınıflamasına göre immunfenotipleme**

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

**Konvansiyonel Sitogenetik ve FISH:**

AML’de çocukların %70-80’inde konvansiyonel sitogenetik ile yapısal ve sayısal anomaliler saptanabilmektedir. Belirli füzyon genleri, kriptik translokasyon ürünleri veya kromozomlardaki kısmi kayıplar FISH ile saptanabilir.

Çocukluk çağı AML’sinde toplamda olguların yaklaşık yarısında olmak üzere en sık t(8;21), inv(16), t(15;17) ve 11q23/ *KMT2A (MLL)* yeniden düzenlenmesi saptanmaktadır. CBF-AML (core binding factor AML) t(8;21) ve inv(16) anomalisinin olduğu gruba verilen isimdir.

**Tablo 4. Çocukluk Çağı AML’sinde Genetikle Tanımlanmış Prognostik Gruplar**

|  |  |
| --- | --- |
| **İyi prognozlu** | t(8;21) *RUNX1*-*RUNX1T1* |
|  | inv(16) veya t(16;16) *CBFB*-*MYH11* |
|  | t(15;17) *PML-RARA* |
|  | Moleküler (Normal karyotipli AML’de) |
|  | *NPM1 mutasyonlu AML* |
|  | *CEBPA* çift mutasyonu |
|  | t(1;11) |
|  | *GATA1s* (özellikle Down sendromlu ve infant olguların megakaryoblastik lösemisinde) |
| **Orta prognozlu** | Normal karyotip ve iyi ya da kötü prognostik olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anomaliler |
| **Kötü prognozlu** | Monozomi 7, monozomi 5 veya 5q delesyonu |
|  | inv(3) veya t(3;3) |
|  | t(6;9) |
|  | t(7;12) |
|  | t(4;11) |
|  | t(6;11) |
|  | t(5;11) |
|  | t(10;11) |
|  | Kompleks karyotip (DSÖ tarafından tanımlanan tekrarlayıcı translokasyon ve inversiyonların yokluğunda üç veya daha fazla kromozomal anomali) |
|  | *WT1*mut/*FLT3*-ITD |
|  | t(9;22) |

Tanıda rutin incelemede prognostik öneme sahip genetik değişiklikler sitogenetik/FISH ile değerlendirilmelidir. Bunların içinde **t(8;21), inv(16), t(15;17) ve KMT2A (MLL) yeniden düzenlenmelerine** mutlaka bakılması önerilir.

**Moleküler Genetik İncelemeler:**

Tanıda klinik olarak önemli ve hedefe yönelik tedavi uygulanması potansiyeli taşıyan ***NPM1, FLT3, WT1, CEPBA* çift mutasyonu, *C-KIT* ve iyi ya da kötü prognostik özelliği olan spesifik KMT2A (MLL) yeniden düzenlenmeleri** AML’de standart incelemeler içinde yer almalıdır.

Karyotipin normal olduğu AML’de özellikle *NPM1* ve *CEPBA* çift mutasyonu iyi prognostik olduğu için önemlidir. Buna karşın mutant *FLT*3-ITD’nin vahşi-tip oranının (ITD allelik oran) >0,4 olması kötü prognostiktir.

*PTPN11, NF-1, N-RAS, K-RAS* gibi RAS-RAF-ERK sinyal aktarım yolağında yer alan genlerdeki mutasyonlar da AML’li çocuklarda %5-21 arasında görülür (daha çok CBF-AML’de ve MLL yeniden düzenlenmesinin olduğu küçük çocuklarda).

.

* Tanıda hastalardan blastların, DNA ve RNA örneklerinin uygun koşullarda saklanması daha sonra ek ve ileri çalışmaların yapılmasına olanak vereceği için önerilmektedir. Bukkal sürüntü örneğinin saklanması germline ve somatik genetik değişikliklerin ayrımında kullanılabilir.

**Tablo 5. DSÖ 2016 Akut Miyeloid Lösemi Sınıflaması**

|  |
| --- |
| Tekrarlayıcı genetik anomalilerle birlikte olan akut miyeloid lösemiler |
| t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* ile olan AML |
| inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11’in* olduğu AML |
| t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*’nın olduğu AML |
| t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-KMT2A*’nIn olduğu AML |
| t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*’ün olduğu AML |
| inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*’un olduğu AML |
| t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1* ile olan AML (megakaryoblastik) |
| *Provisional entity: BCR-ABL1’in olduğu AML* |
| *NPM1* mutasyonlu AML |
| *CEBPA* biallelik mutasyonun olduğu AML |
| *Provisional entity: RUNX1 mutasyonlu AML* |
| Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerin olduğu akut miyeloid lösemi |
| Tedavi ilişkili miyeloid neoplazmlar |
| Başka türlü belirtilmeyen akut lösemiler |
| Minimal farklılaşmanın olduğu AML |
| Olgunlaşmanın olmadığı AML |
| Olgunlaşmanın olduğu AML |
| Akut miyelomonositik lösemi |
| Akut monoblastik/monositik lösemi |
| Saf eritroid lösemi |
| Akut megakaryoblastik lösemi |
| Akut bazofilik lösemi |
| Miyelofibrozun olduğu akut panmiyelozis |
| Miyeloid sarkom |
| Down sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar |
| Transient anormal miyelopoez |
| Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi |

**AML’de tedavi yanıtının değerlendirilmesi**

Birçok tedavi protokolünde morfolojik olarak ilk tedavi bloğuna yanıt tedavinin 15. veya 28. gününde ve ikinci indüksiyon bloğundan sonra değerlendirilir.

Ek olarak olanak varsa minimal kalıntı hastalık (MKH); immunfenotipleme, moleküler değişikliklerin kantitatif izlemi veya gen ekspresyon düzeyleri ile çalışılabilir.

Tanıda saptanan füzyon genlerinin RT kantitatif PCR ile 10-5 duyarlılığa kadar, yüksek özgünlük ile çalışılabilmesi MKH izlemini sağlayabilmektedir. Bu arada *RUNX1(AML1)-RUNX1T1 (ETO)* veya *CBFB-MYH11* uzun süreli remisyonda olan olgularda PCR ile düşük düzeyde pozitif saptanabilmektedir bu nedenle moleküler relaps değerlendirmesi yapılırken

kantitatif PCR ile artan füzyon protein miktarı göz önüne alınmalıdır.

MKH çalışma protokolleri dahilinde ve uygunsa riske göre tedavi kollarının seçiminde kullanılmalıdır.

**Tablo 6. AML’de Tedaviye Yanıt Kriterleri**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kategori** | **Tanımlama** |
| Tam remisyon (TR) | Kİ’nde blast <%5; Auer çubuklu blastlar yok; ekstramedüller hastalık yok; MNS >1000/µL; trombosit >80.000/µL; eritrosit transfüzyonu gerekmiyor |
| Kısmi toparlanma ile tam remisyon  (TRk) | Tüm TR kriterleri var ancak nötropeni (<1000/µL) veya trombositopeni (<80.000/µL) var |
| **Tedavi başarısızlığı** |  |
| Dirençli hastalık | TR veya TRk’ye ulaşamama; sadece ilk tedaviyi tamamladıktan sonra ≥7 gün yaşayan ve periferik kan ve/veya Kİ’de persistan lösemik blastları saptanan hastaları kapsar (42. günden önce ve yoğunlaştırma bloklarının bitimindeki değerlendirmede Kİ incelemesi ile) |
| **Erken ölüm** |  |
| Aplazide ölüm | İlk tedavinin tamamlanmasından ≥7 gün sonra 42. günden önce sitopenideyken; ölümden önceki 7 gün içinde değerlendirilmiş aplastik veya hipoplastik Kİ ile ölüm |
| Nedeni belirsiz ölüm | İlk tedavinin tamamlanmasından önce veya <7 gün içinde; veya ilk tedavinin tamamlanmasından ≥7 gün sonra periferik kanda blast yokken, ancak Kİ incelemesi yapılamadan ölüm (<42 gün) |
| Erken kanama/lökostaz |  |
| Relaps | Kemik iliğinde ≥%5 blast; veya periferik kanda tekrar blastların görülmesi; veya ekstramedüller hastalık gelişimi |

\*AML’de prognozu belirleyen en önemli faktörler ilk tedavi bloğuna alınan yanıt ve sitogenetik/moleküler genetik bulgulardır. Bu iki bağımsız faktör risk grubu sınıflamasında temel etmenleri oluşturmaktadır.

**AML Tedavisi**

Tedavide amaç lösemik klonu ortadan kaldırırken mümkün olduğunca erken ve geç yan etkilerden kaçınmaktır.

Çocuk AML olgularının kontrollü klinik çalışmalar dahilinde tedavi edilmesi önerilir. AML tanısı konar konmaz ağırlıklı olarak antrasiklin ve sitarabin temelli çoklu kemoterapiye başlanmalıdır. Bu yoğun tedavi en az 4 veya 5 tedavi bloğundan oluşmalıdır.

Hiperlökositoz ve APL erken kanama riski nedeniyle acil durum olarak kabul edilmelidir.

**İndüksiyon Tedavisi:**

Bir veya 2 indüksiyon bloğu verilmektedir. Standart olarak 3 gün antrasiklin ve 7-10 gün sitarabin uygulanmaktadır.

***Antrasiklinler***

Akut ve geç kardiyotoksisite doz ile ilişkilidir ve >300 mg/m2 kümülatif dozlar anlamlı geç kardiyotoksisiteye neden olabilir. Lipozomal antrasiklinler ile kardiyak toksisite azaltılabilir. Antrasiklin uygulaması sırasında deksrazoksan ile kalbin korunması da değerlendirilebilir.

**Remisyon Sonrasında Konsolidasyon/Yoğunlaştırma Tedavisi:**

Çocukluk çağı AML protokollerinin çoğunda indüksiyon tedavisinden sonra çapraz direnç oluşturmayacak ilaç kombinasyonlarını içeren 2 veya 3 kemoterapi bloğu konsolidasyon ve remisyonun sürdürülmesi amacıyla verilmektedir.

**İdame Tedavisi:** AML’de APL dışında genel olarak idame tedavisinin etkili olduğu gösterilmemiştir. Ancak AML BFM protokolünde halen bir yıllık idame kemoterapisine devam edilmesi önerilmektedir.

**Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

**Otolog HKHN:** Konsolidasyonda nonmiyeloablatif kemoterapiye üstünlüğü gösterilmediği ve toksisitesi nedeniyle TR1’de önerilmemektedir.MKH’nin saptanmadığı relaps APL’de rolü olabileceği düşünülmektedir.

**Allojeneik HKHN:** TR1’de iyi risk grubundaki hastalarda yeri yoktur. Orta ve yüksek risk grubu hastalarda TR1’deki rolü tartışmalı olmakla beraber, yüksek risk grubunda birçok protokolde standart tedavi olarak önerilmektedir. TR2’de allojeneik HKHN standart tedavi olarak görülmektedir. Ülkemizde AML için HKHN, Sağlık Bakanlığının belirlediği endikasyonlar dahilinde yapılmaktadır (bkz. https://organ.saglik.gov.tr/).

**MSS Tedavisi**

Tanıda ve relapsta MSS tutulumu çocuk AML olgularının %5-10’unda görülmektedir. Hiperlökositoz, monositik lösemiler, *MLL* yeniden düzenlenmesi ve küçük yaşta MSS tutulumu daha sık görülmektedir.

MSS tedavisi tanıda MSS tutulumu saptanmayan olgulara da uygulanmaktadır. İntratekal tedaviler tekli sitarabin veya sitarabin, metotreksat ve steroid şeklinde kombinasyon kemoterapisi olarak verilmektedir. Tanıda MSS tutulumu yoksa profilaktik kraniyal ışınlama AML için artık uygulanmamaktadır. ALL BFM 2013 tedavi protokolünde tedavi bloğunda yüksek doz sitarabinin bulunmadığı bloklarda üçlü, diğerlerinde tekli sitarabin ile intratekal tedavi verilmektedir. AML BFM 2013 protokolünde idame tedavisinin başında da iki hafta arayla 4 kez üçlü intratekal tedavi verilmektedir.

**Tanıda MSS tutulumu olan olgularda tedavi:** MSS3 durumunda yoğunlaştırılmış MSS tedavisi verilmelidir. MSS2’nin ALL’de farklı olarak MSS relapsını etkilemediği bildirilmiştir. BOS’taki blastlar ortadan kalkana kadar yoğunlaştırılmış intratekal tedavi önerilmektedir. Birçok protokolde MSS tutulumu olan olgulara kraniyal ışınlama yapılırken yoğun sistemik kemoterapi ile birlikte sık intratekal tedavi ile de benzer sonuç alınabileceği bildirilmektedir.

İnfantlarda kraniyal ışınlamadan kaçınılmalı veya ertelenmelidir. HKHN uygulanan hastalarda nakil sonrası MSS tedavisinin uygulanması değerlendirilmelidir.

**Özel Hasta Gruplarında AML Tedavisi**

**İki yaş altı çocuklarda AML**

Biyolojik olarak farklı, genel olarak yüksek risk özelliklerini taşıyan AML olgularıdır. *MLL* yeniden düzenlenmesi sıktır (yaklaşık %50). Nadir değişikliklerden t(7;12) ve t(1;22) neredeyse sadece bu grupta saptanırken CBF-AML ve t(15;17) az görülmektedir.

Küçük çocuklarda AML tedavisi prensip olarak daha büyük çocuklardan farklı değildir. Bir yaş altındaki olgularda özellikle sitarabin gibi ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik profillerinin farklı olması nedeniyle infantlarda doz vücut yüzeyi yerine vücut ağırlığına göre (mg/kg) hesaplanmaktadır (vücut yüzeyine göre bulunan dozun 30’a bölündükten sonra vücut ağırlığı ile çarpılarak hesaplanması). AML-BFM protokolünde iki yaş altı çocuklarda azalmış klirens nedeniyle yüksek doz sitarabin tedavilerinde doz yaşa göre ayarlanmaktadır.

Özellikle sepsis, barsak ve akciğer toksisitesi gibi akut toksisiteler küçük çocuklarda daha sık ve ağır olarak görülmektedir. Akut ve kronik kardiyotoksisite de infant grubunda daha fazla görülür.

**Konjenital AML**

GATA1 mutasyonu ile ilişkili lösemi dışlanmalıdır çünkü bu durumda tedavi verilmesi gerekmeyebilir. Klinik olarak asemptomatik ve stabil olan yenidoğanlarda hematolojik tabloda progresyon veya tedavi gerektiren klinik bulgular ortaya çıkana dek yoğun kemoterapi verilmemelidir.

**Miyeloid Sarkom**

Ekstramedüller (EM) bir veya daha fazla alanda miyeloid tümör kitlesi veya infiltrasyonun olmasıdır. Diğer adı granülositik sarkomdur. Miyeloid sarkom (MS) sıklıkla AML ile birliktedir ancak bazen kemik iliği tutulumundan önce de belirebilir. En sık tutulan EM bölge deri olmakla birlikte orbita, lenf nodları, kemikte, yumuşak dokular, böbrek, testis gibi diğer organlarda görülebilir. Kİ’de <%20 blast olması ile MS aşikar de novo AML’den ayrılır.

İzole MS ve Kİ’nde blast sayısının düşük olduğu MS çocukluk çağı AML’lerinin %2-4’ünü oluşturur.

MS olgularının tümüne genel risk sınıflamasına uygun yoğun AML spesifik sistemik kemoterapi önerilmektedir. Ek olarak EM tutulum alanına lokal ışınlama da uygulanabilmektedir.

Akut miyeloid lösemide ekstramedüller tutulum bölgelerinin saptanması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografinin (PET) yararlı olabileceği belirtilmektedir.

**Mikst Fenotipli Akut Lösemi (MPAL)**

Baskın olarak lenfoblastik fenotip taşıyan MPAL’de ALL tedavisinin çok etkili olduğu gösterilmiştir. Morfoloji, genetik, sitokimyasal inceleme ve immunfenotipleme ile belirlenen baskın seriye uygun tedavi edilmelidirler.

**Akut Promiyelositik Lösemi**

Standart risk grubunda tedavi edilen APL en sık t(15;17) ile karakterizedir. APL yaşamı tehdit eden kanama riski nedeniyle tıbbi bir acildir ve ATRA tedavisine hemen başlanmalıdır. Tanıda lökosit sayısı >10.000/µL olan olgularda ATRA ile birlikte kemoterapinin başlanması APL farklılaşma sendromunun (ateş, solunum sıkıntısı, kilo alımı, plevral ve perikardiyal effüzyon olabilir) gelişme riskini azaltmaktadır. Başlangıçta ATRA ile %11 kadar çocukta görülen psödotümör serebri de steroid ile tedavi edilebilir. Çocuklarda 25 mg/m2/gün ATRA dozunun yeterli ve erişkinde kullanılan daha yüksek dozlara göre daha güvenli olduğu düşünülmektedir.

APL’de tedavi etkinliğini azaltmadan kümülatif antrasiklin dozlarının düşürülmesine yönelik çalışmalar vardır.

Yakın zamanda çocuklarda da APL’de ATRA ile birlikte asenik trioksitin konvansiyonel kemoterapi olmadan kullanıldığı de protokoller geliştirilmiştir.

**Tedavi İlişkili AML**

Tedavi ilişkili AML (t-AML) en sık görülen ikincil malignitelerdendir. Sıklıkla alkilleyici ajan ve topoizomeraz II inhibitörlerini içeren kemoterapiyi takiben gelişir. *MLL* yeniden düzenlenmesi ve monozomi 5 ve 7 görülebilir. Direnç ve önceki kemoterapiye ait kümülatif toksisite nedeniyle prognoz genel olarak kötüdür. Bu hastalarda AML tipi iki indüksiyon bloğundan sonra sağlanabilirse ilk remisyonda HKHN uygulanmalıdır.

**Down Sendromu ve Diğer Genetik Hastalıklarda AML**

Transient lösemisi olan Down sendromlu (DS) yenidoğanlarda lösemik tutuluma bağlı ağır klinik bulgular varsa destek tedavi ve gerekiyorsa düşük doz sitarabin verilmesi önerilir.

Myeloid lösemili-DS’de (ML-DS) ağır enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle azaltılmış yoğunluklu kemoterapi verilmelidir. ML-DS’de TR1’de HKHN endikasyonu yoktur.

Kromozom frajilitesinin yüksek olduğu konjenital sendromlarda (Fanconi anemisi, Bloom sendromu gibi) ve miyelopoezin konjenital hastalıklarında (ağır konjenital nötropeniler, Diamond-Blackfan sendromu gibi) AML gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda optimal tedavi ve tedavi yoğunluğu tam olarak belirlenmemiştir. Fanconi anemisi ve konjenital nötropenide blast redüksiyonunu hedefleyen kemoterapiden sonra allo-HKHN başarılı olabilir. Fanconi anemisinde alkilleyici ajanlar gibi DNA’da çapraz bağlama yapan kemoterapi ilaçları, yüksek antrasiklin dozları ve ışınlamadan kaçınılmalıdır.

**Relaps ve Primer Refrakter AML**

AML olgularının yaklaşık %5’inde dirençli hastalık ve %30’unda relaps görülmektedir. Relaps en sık kemik iliğinde görülmektedir ve %10’una MSS tutulumu da eşlik etmektedir. Relapsların yaklaşık %50’’si ilk bir yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Genel olarak AML’de relaps prognozu kötüdür. Relapsta ilk reindüksiyon bloğundan sonraki tedavi yanıtının prognozda en önemli faktör olduğu gösterilmiştir. İlk remisyonun süresi ve CBF-AML olması da relapsta prognozu etkilemektedir.

**Relaps AML’de Güncel Tedaviler:**

Ağırlıklı olarak antimetabolit (sitarabin, fludarabin) ve antrasiklin temelli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Yoğun tedaviyi kaldırabilecek tüm çocuklar ve adolesanlara reindüksiyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. AML2001/01 çalışmasında fludarabin/sitarabin/G-CSF kombinasyonu ve bu tedaviye lipozomal daunorubisinin eklenmesi ile yapılan karşılaştırmada sırasıyla %59 ve %69 TR2 elde edilmiş ve sağkalım oranı tüm hastalarda %38 olmuştur. TR2 elde edilebilen tüm çocuklara allo-HKHN yapılması önerilmektedir. İlk reindüksiyon tedavisine yanıtı olmayan, TR elde edilemeyen ve ikinci kez relaps yapan hastalarda deneysel tedaviler uygulanabilir. Blast varlığında nakil yapılan olgular ile ilgili veri çok sınırlı olmakla birlikte prognoz genel olarak kötüdür.

Diğer seçenekler içinde tek başına veya başka ajanlarla kombinasyon şeklinde gemtuzumab ozogamisin (GO) bulunmaktadır. Tek başına klofarabin veya sitarabin ve/veya lipozomal daunorubisin/siklofosfamid ile de sırasıyla %26 ve %38 sağkalım oranı elde edildiği bildirilmiştir.

**AML’de Yeni Tedavi Yaklaşımları**

**Gemtuzumab ozogamisin:** Erişkin AML deneyiminin daha çok olduğu CD33 antikoru GO’nun çocukluk çağı AML’sinde özellikle relaps/refrakter AML tedavisinde etkinlik gösterebildiği bildirilmiştir. Miyelosupresyon ve veno-oklüzif hastalık şeklinde önemli yan etkileri görülebilmektedir.

**Tirozin kinaz inhibitörleri:**

Tirozin kinaz aktive edici *FLT3* veya *KIT* mutasyonları olan AML hastaları hedefe yönelik tedavi uygulanması için adaydırlar. *FLT3*-ITD’li hastalarda konvansiyonel kemoterapiye sorafenib eklenmesinin etkili olduğu gösterilmiştir.