

AML BİYOLOJİSİNDEN TANI VE RİSK DURUMU BELİRLENMESİNE İLERLEYİŞ

Dr. Gülден Sincan

Akut myeloid lösemi (AML), myeloid öncül hücrelerin klonal artışı ve maturasyon bozukluğu ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Ortalama görülme yaşı 68 yaş olup; erkeklerde kadınlardan daha sıktır. AML myeloid prekürsör hücrelerin malign transformasyonu nedeni ile olur. Bu mutasyon sonucu hücreler proliferer olur ancak maturasyon aşaması bozulur. Olguların yaklaşık %45-55'inde klonal kromozomal anormallikler (delesyon, inversiyon, monozomi, respirokal translokasyon) saptanır. Ancak sitogenetik anormallikler tek başına lösemi oluşumu için yeterli değildir. Bunlara eşlik eden başka moleküler anormalliklerin gerektiği saptanmıştır. Ayrıca sitogenetiği normal olan hastalarda da moleküler anormalliklerin AML'e yol açtığı bilinmektedir. AML'de görülen mutasyonlar başlıca iki gruba ayrılır. Class 1 mutasyon grubunda FLT3, C-KİT, K-RAS, N-RAS, JAK-2 mutasyonları yer alır ve bu mutasyonlar artmış proliferasyona neden olur. Class 2 mutasyonlar ise farklılaşma ve apoptozisi bozar ve bu grupta MLL, CEBPA, NPM1A mutasyonları yer alır. FLT3 mutasyonları olguların %25-45'in de, NPM1-A mutasyonu ise olguların %25-35'in de görülür.

Akut myeloid lösemi tanısı periferik kan veya kemik iliğinde \geq %20 myeloblast görülmesi ile konulur. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından AML yeniden sınıflandırılmıştır. 2008 yılındaki sınıflamada provizyonel antite olarak bulunan NPM1A mutasyonu pozitif olan olgular AML'nin tekrarlayan sitogenetik anormallikli grubuna bir alt grup olarak eklenmiştir. Ayrıca billelik CEBPA mutasyonu pozitifliği de tekrarlayan sitogenetik anormallikli gruba alt grup olarak ilave edilmiştir. 2008 yılındaki sınıflamada bulunmayan BCR-ABL füzyon geni pozitifliği ve RUNX1 mutasyonu pozitifliği ise provizyonel antiteler olarak 2016 yılındaki sınıflamaya dahil edilmiştir. BCR-ABL pozitif AML vakaları olguların %0.5'ini oluşturur. Kötü prognoz ile ilişkilidir ve blastik faz KML ile karışabilir. RUNX1 mutasyonu ise %13 vakada görülür (yaşlı erkek, tedaviye sekonder veya MDS-ilişkili AML de daha sık) ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

AML'de klinik ve genetik risk faktörleri vardır. Klinik risk faktörleri AML'li hastaların tam remisyon ve hastalıksız sağkalım durumunu tahmin etmeye yarar. Yaş, hastanın

performans durumu, komorbid hastalıklar, MDS veya myeloproliferatif hastalık öyküsü, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü klinik risk faktörleridir. İleri yaş diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik bulgudur. Çünkü bu olgularda olumsuz riskli sitogenetik anormallikler daha sık görülür ve eşlik eden komorbid hastalıklar ve düşük performans durumu nedeniyle genellikle yoğun kemoterapi protokolleri uygulanamaz. Genetik risk faktörleri ise European Leukemia Net (ELN) tarafından olumlu, ara grup ve olumsuz olmak üzere üçe ayrılmıştır.

Risk Grupları:	Genetik anormallikler
Olumlu	t (8,21): RUNX1-RUNX1T1 İnv 16 veya t(16,16):CBFβ-MYH11 FLT3-ITD mutasyonu olmaksızın NPM1A mutasyonu NPM1A ve FLT3 mutasyonu birlikteliği (allel oran<0.5) Biallelik CEBPA mutasyonu
Ara grup	NPM1A ve FLT3 mutasyonu birlikteliği (allel oran>0.5) FLT3 mutasyonu olmaksızın veya düşük FLT3 pozitifliği ile beraber wild-type NPM1A T(9,11): MLLT3-KMT2A Olumlu ve olumsuz grupta yer almayan sitogenetik anormallikler
Olumsuz	t (6,9): DEK-NUP214 t(11q23) inv 3 veya t(3,3):GATA2,MECOM Monozomi 5, 5q, monozomi7, 17p Kompleks karyotip RUNX1, ASXL1, TP53 mutasyonu FLT3 pozitifliği (yüksek9 ve wild-type NPM1A

KAYNAKLAR

1. Díaz-Beyá M, Rozman M, Pratorona M. The prognostic value of multilineage dysplasia in de novo acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics is dependent on NPM1 mutational status. *Blood*. 2010; 116(26):6147-6148.

2. Chiaretti S, Gianfelici V, Ceglie G, Foà R. Genomic Characterization of Acute Leukemias. *Med Princ Pract* 2014;23:487–506
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405
4. Bacher U, Schnittger S, Maciejewski K, et al. Multilineage dysplasia does not influence prognosis in CEBPA-mutated AML, supporting the WHO proposal to classify these patients as a unique entity. *Blood*: 2012;119(20):4719-22