

Kronik miyelositer lösemi

Prof. Dr. Osman İlhan

A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi Hematoloji BD

I. TANIM

Bcr-abl kimerik genini oluşturan philedelphia (Ph) t(9;22) kromozomlarının translokasyonu sonucu, diferansiyasyonun her basamağındaki myeloid sistem elemanlarının proliferasyonu (apoptozun azalması ile birlikte) ve adheziv özelliklerinin kaybı ile karakterize klonal bir hematopoietik kök hücre malignitesidir. İlk olarak 19. yüzyılda tanımlanmış olup, görülme oranı 1/100.000'dir ve erişkin lösemi olgularının % 15-20 sini oluşturmaktadır. Hastaların %95 inde Ph(+) dir.Tanı sırasında KML'li hastalarda görülen semptom ve bulgular şöyledir (Tablo I):

Tablo 1. Tanı sırasında semptom ve bulgular

Semptomlar(%)
Yorgunluk83
Kilo Kaybı61
Abdominal Şişkinlik Hissi ve İştahsızlık38
Kolay Berelenme veya Kanama35
Ateş11
Bulgular
Splenomegali95
Sternum Üstünde Hassasiyet78
Hepatomegali48
Purpura27
Retinal Kanama21

II. EVRELENDİRME VE LABORATUVAR TESTLERİ:

Hastalık kendini kronik faz, akselere faz ve blastik kriz olarak gösterir.

A-KRONİK FAZ

1. Periferik Kan Bulguları:

- Lökositoz, $20 \times 10^9/L$ ile $500 \times 10^9/L$ arasında değişmek üzere, genellikle $130 \times 10^9/L$ ile $225 \times 10^9/L$ arasındadır. Nötrofil seri elemanları ağırlıkta olup, özellikle parçalı, band, metamyelosit ve myelosit egemenliği vardır. (Kemik iliğinin periferik çıkması)
- Pelger-Huet anomalisi görülebilir.
- Myeloblast oranı $< 5\%$
- Mutlak bazofili genellikle vardır ve eozinofilide eşlik edebilir.
- Mutlak monositoz vardır ama nötrofiller çok yüksek olduğundan monositopeni olarak değerlendirilebilir.
- Trombositoz genellikle vardır, bazı olgularda $>1000 \times 10^9/L$
- Normokrom normositer anemi genellikle tabloya eşlik eder, normoblastlar gözlenebilir
- Lökosit alkalin fosfat (LAP) skoru düşüktür (< 13)

2. Kemik İliği Bulguları:

- Hipersellülerdir.
- Nötrofil seri myelositer elemanlarının egemenliği vardır.
- Myeloblast oranı nadiren 5% 'i geçer.
- Megakaryositler artmış ve normalden hafifçe küçüktürler.
- Eritroid seri elemanları normal veya azalmıştır.

3. Sitogenetik İnceleme Bulguları:

- Dokuzuncu kromozom ile 22. kromozom arasındaki basit veya kompleks translokasyonun, Philadelphia kromozomu (Ph), genellikle t(9;22) (q34;q11) varlığı tanıyı doğrular.
- Nadiren konvensiyonel sitogenetik inceleme ile ortaya konulamaz ($< 10\%$), bu olgularda moleküler incelemeler veya FISH yöntemi ile translokasyonun ürünü olan BCR-ABL kimerik proteini ortaya konabilir (95%).

B. AKSELERE FAZ VE BLASTİK KRİZ

Kronik faz genellikle 2-4 sene sonra akselere veya blastik faza geçer

Akselere Faz

- Blastik faz öncesinde görülür.
- Periferik kan veya Kİ de blastlar $> 10\%$ dur.
- 20% üzerinde bazofili vardır.
- Hemoglobin düzeyi 7.0 gr/dl altındadır.
- Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altındadır.
- Blastlarda (+ promiyelosit) artış olmakla birlikte 30% 'un altındadır.

Blastik Kriz

Beyaz küre sayısı konvensiyonel sitoreduktif tedavi ile zorlukla kontrol altına alınabilir (veya alınmaz). Anemi ve trombositopeni derinleşir, progresif splenomegali gözlenir.

- Periferik kan veya kemik iliğinde myeloblast (+promiyelosit) oranı 30% 'u geçer.
- Periferik kan veya kemik iliğinde bazofil + eozinofil $> 20\%$
- Devamlı trombositoz olabilir
- Ekstramedüller blastik kloroma ve miyelofibrozis siktir.
- AML alt grupları olarak M1 ,2, 4, 5, 6 olarak görülebilir
- SBB ve MPO histokimyasal boyaları belirgin olarak düşüktür

Tablo 2. Busulfan ve hidroksiüre karşılaştırılması

	Etki	Yan etki	Sonuç
Busulfan	<ul style="list-style-type: none"> Tam hematolojik yanıt %90 Ortalama yaşam süresi 45 ay 	Yaşamı tehdit edici pansitopeni, kemik iliği fibrozisi, pulmoner fibrozis (busulfan akciğeri), adrenal yetmezlik (nadir), hiperpigmentasyon, mukozit, konvüzyon, karaciğerin venooklüziv hastalığı, infertilite	<ul style="list-style-type: none"> Hematolojik yanıt elde etmede etkilidir Etkisi geç çıkar, Takibi zordur, Geri dönüşsüz ciddi yan etkileri vardır
Hidroksiüre	<ul style="list-style-type: none"> Tam hematolojik yanıt %90 Ortalama yaşam süresi 56 ay 	Geri dönüşlü pansitopeni, bulantı- kusma, mukozit, karaciğer enzimlerinde yükselme (nadiren bilirübinde artma), hiperpigmentasyon, başağrısı, alopesi	<ul style="list-style-type: none"> Hematolojik yanıt elde etmede etkilidir Etkisi erken çıkar Takibi kolaydır Yan etkileri ilacın kesilmesi ile geri döner

- %25-30 olguda blastlar morfolojik, immünofenotipik ve ultrastruktürel olarak lenfoblastik karakterlerdedir. Dolayısıyla bu olgular TdT pozitifler ve B hücre antijenleri taşırlar
- LAP skoru yükselir
- İkinci Ph, trizomi 8, iso(17q), +9 ve Y kaybı gibi gibi ek kromozomal anomaliler ortaya çıkar.

III. AYIRICI TANI:

- Lökomooid reaksiyon
- Kronik myelomonositer lösemi (MDS tip V)
- AML
- Kronik miyeloproliferatif hastalıklar

IV. TEDAVİ

- 1952- Busulfan
- 1960-Hidroksiüre
- 1983-İnterferon alfa
- 1986-Allojeneik kemik iliği transplantasyonu
- 1995-İnterferon alfa+ARA-C
- 2001-Glivec

KML için en küratif tedavi yaklaşımı allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

Busulfan ve hidroksiüre lökosit sayısını azaltmada ve kontrol altına almada etkilidir. Ph(+) üzerine etkisi yoktur.

Alfa-INTERFERON (α -IFN 2a/2b) :

Talpaz ve arkadaşlarının 1983'de daha önce tedavi edilmemiş veya çok az tedavi görmüş 7 hastanın 5'inde α -IFN ile hematolojik remisyon elde edilmesi ile KML tedavisinde gündeme gelmiştir. Daha sonraki çalışmalarda %70-80 hematolojik remisyon, %5-27 arasında da major veya tam sitogenetik remisyon elde edilebilmiştir. Alman KML çalışma grubunun 1994'de yayınlanan çalışmasında, hastalara α -IFN, hidroksiüre ve busulfan verilerek, sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ortalama tüm yaşam süresi α -IFN alan grupta en uzun, busulfan alan grupta en kısadır. α -IFN ile hematolojik remisyon 2,5 ayda, hematolojik tam remisyon ise ortalama 6,5 ayda elde edilmiştir. Yine bu çalışma göstermiştir ki α -IFN ile hematolojik tam remisyon elde edilenlerde, edilmeyenlere göre tam yaşam süresi anlamlı olarak uzundur. α -IFN tedavisi kesilenlerde kesilmeyen hastalara göre tüm yaşam süresi kısadır.

α -IFN ile yapılan çalışmalar 1980 sonlarından itibaren ülkemizde de başlamıştır. İbni Sina grubu 20 hastaya α -IFN-2b kullanmıştır. Yüzde seksenbeş hastada tedaviye hema-

tolojik yanıt alınmış, bu yanıtın %30'u tam yanıt, %55'i kısmi yanıt olmuştur. %5 hastada kısmi sitogenetik yanıt, %3 hastada minimal sitogenetik yanıt elde edilmiştir.

Alfa-IFN + DÜŞÜK DOZ ARA-C (IFNARAC) KOMBİNE KULLANIMI

Bu konuda önemli çalışmalar yapılmış sonuçta IFNARAC'ın tek başına α -IFN'den daha etkili olduğu tespit edilmiştir. 3 yıllık yaşam IFNARAC grubunda, tek başına α -IFN alanlara göre daha uzun bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada α -IFN ilk 7 gün 4.5 mÜ/m²/gün, 8.günden sonra 5 mÜ/m²/gün ve ARA-C 10 mg/gün sc ayda 10 gün sürekli uygulanmış. Yetmişyedi hastanın %70'inde hematolojik remisyon, 1 yılını tamamlamış 25 hastanın %55'inde sitogenetik remisyon elde edilmiştir.

Son çalışmalar göstermiştir ki; günümüzde en iyi kombinasyon IFN 2a/2b 5 mÜ/m²/gün devamlı, ARA-C 20mg/m²/gün x 10 gün/ ayda bir 2 yıl süre ile kullanılmasıdır.

GLİVEC (STI 571)

İmatinip mesilat, STI (Signal Transducer Inhibitor) (4-[4-metil-1- piperazinil] metil]- N- [4- (3-piridinil)-2-primidinil] amino]- fenil] benzamid metan sulfonat) bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. İn vivo olarak KML li hastalardaki Bcr-Abl (+) lösemi hücrelerini inhibe eder. 1998 de ilk faz I çalışmaları IFN tedavisine dirençli kronik KML hastaları ile, sonra akselere faz ve blastik kriz KML hastalarında yapılmıştır. Kronik faz 83 KML hastasında farklı dozda verilmiş olup 300mg/gün üzerinde dozlarda 54 hastanın 53 ünde (%98) hematolojik yanıt elde edilmiş. Yirmidokuz hasta da (%53) iki hafta sonra sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Verilmesi gereken dozun 400mg/gün olduğu sonucu elde edilmiştir. İlacın oral alınımının ve emiliminin iyi ve tolere edilebilir olduğu, hematolojik ve sitogenetik yanıtların anlamlı ve günde tek doz kullanımının avantajlı olduğu gösterilmiştir. Druker ve arkadaşlarının ASCO-2001 de sundukları STI571 ile ilgili yapılan Faz II çalışmasının sonuçları tablo III'de gösterilmektedir.

Kronik faz KML hastalarında kullanım dozu 400mg/gün, akselere faz veya blastik krizdeki KML hastalarında 600mg/gün olup, 3 aylık tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayanlarda ya da önceki yanıtın kaybolduğu hastalarda kronik fazda 600mg/gün, akselere faz veya blastik krizde

Tablo 3. KML de Glivec Kullanımının Sonuçları

	Kronik Faz IFN cevapsız (n=532) 400mg/gün	Akselere Faz (n=235) 600mg/gün (n=158) 400mg/gün (n=77)	Myeloid Blastik Kriz (n=260) 600mg/gün (n=223) 400mg/gün (n=37)
Tam Hematolojik yanıt	%88	%63	%26
Major sitogenetik yanıt	%49	%21	%13,5

800mg/gündür. Maksimum dozu 800mg/gündür. Faz I ve faz II çalışmalarında gösterilen en önemli yan etkiler; bulantı, kusma, ödem ve kas kramplarıdır. Dikkat edilmesi gereken diğer yan etkisinde sitopeni (nötropeni ve trombositopeni) ile karakterize hematolojik toksisite ve transaminazlarda ve billuribinda artışa yol açan hepatotoksisitedir. Hematolojik ve karaciğer toksisitesinde doz ayarlaması yapılır.

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:

Son 15 yılda allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (alloHKHT) ile seçilmiş KML hastalarında kür elde edildiği açık bir şekilde ortaya çıkmıştır. Kime, kimden, kronik fazda ne zaman, hangi yöntemle transplantasyon yapılacağı ve transplantasyon sonrası nasıl takip edileceği hala tartışmalı konular olmaya devam etmektedir.

Kime: AlloHKHT'nun komplikasyonlarının yaşa paralel olarak arttığı bilinmektedir. Bu nedenle doku uygun kardeşi olan KML hastalarında çoğu merkez 45 yaşı alloHKHT için üst sınır olarak kabul etmektedirler. İbn-i Sina Hastanesi'nde de yaş sınırı alıcı için 45'dir.

Kimden: HLA %100 uygun kardeşler en uygun vericilerdir. Bununla birlikte bu olanağı olmayan hastalar için, ülkemizde de başlayan ancak özellikle yurt dışında çok daha yaygın olarak uygulanan gönüllü kemik iliği verici kütükleri ile akraba olmayan doku grupları uygun vericiler bulunabilmektedir. Akraba olmayan vericilerden transplantasyonlarda transplantasyonla ilişkili mortalite riski akrabalardan yapılanlara göre 2-3 kat fazladır. Genç vericilerle yapılan allojeneik periferik kök hücre transplantasyonu (alloPKHT) ile transplantasyona ait mortalite ve morbidite daha yaşlı vericilerden yapılanlara göre daha az olmaktadır.

Ne Zaman: Hastalığın tüm fazlarında yapılabilirse de en iyi sonuçlar kronik fazda elde edilmektedir. Tanıdan transplantasyona kadar olan süre de transplantasyonun başarısını etkileyen en önemli etkenlerden olup, 1 yıldan erken yapılan hastalarda en başarılıdır.

Beş yıllık tüm yaşam süresi %50-70, hastalıklı yaşam süresi %30-50 arasındadır. Transplantasyon sonrası relaps ve GVHH başarıyı olumsuz etkileyen en önemli iki faktördür.

AÜ İbni Sina Hastanesi KİT ünitesinde günümüze kadar 124 hastaya allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış-

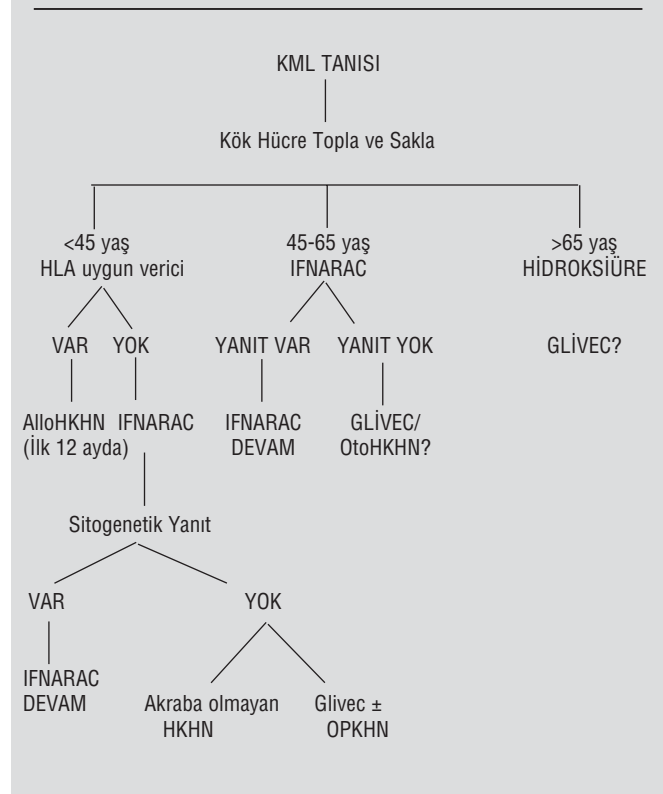
Tablo 4. KML de Allojeneik Kök Hücre Transplantasyonu Sonuçları, İbni Sina Deneyimi, 1990-2001 (n=124)

	n
Yaş	34 (14-48)
Cins	70E / 54K
Hastalık durumu	
Kronik faz	114
Akselere faz	6
Blastik kriz	4
Kök hücre tipi	
Periferik kök hücre	65 (%52)
Kemik iliği	59 (%48)
Tanıdan tranplantasyon yapılanaya kadar geçen süre	12,4 ay
Komplikasyon	
AGVHH	48
KGVHH 5	98
Hastalıklı Yaşam	%73

tır (tablo IV).

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:

1972'den bu yana blastik faza geçmiş hastalarda tekrar kronik faz elde edilmek için olog hematopoietik kök hücre transplantasyonu (OHKHT) uygulanmaktadır. KML kronik fazlı hastalarda Ph negatif kök hücrelerin varlığı bilindiğinden, olog transplantasyonda amaç bu hücrelerin toplanarak Ph negatif hücrelerin yapılanmasına olanak vermek amaçlı hastaya yeniden verilmesini içerir. Ph negatif hücrelerin toplanması için hastalara öncelikle α -IFN veya kemoterapi-

Tablo 5. KML HASTALARINDA TEDAVİ ŞEMASI

pödükler (idarubucin+sitozin arabinozid+etoposid) gibi yüksek doz tedaviler sonrasında hücreler toplanmıştır.

Retrospektif analizlere göre, yüksek doz kemoterapiyi takiben kronik fazda yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyonu kanıtlanmamış olmakla birlikte %40 sitogenetik yanıt elde edilebildiği ve tüm yaşam süresini uzattığına dair görüşler vardır. Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu'nun (EBMT) 174 KML kronik fazlı olguluk serisinde %66 olguya otolog periferik kök hücre, %34 hastada ise otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmış olup çoğuna α -IFN transplantasyon sonrası uygulanmıştır. 5 yıllık hayatta kalma oranı %68 olarak bulunmuştur. Toplanan ürünlerdeki Ph pozitif hücrelerin transplantasyon sonrası relapsda rol oynayabilecekleri gösterilmiştir. Bu nedenle Ph+ hücrelerden arındırılmış ürün hastaya verilmeye çalışılmaktadır. Bunun için in vivo veya ex vivo hücre arındırılması uygulanmaktadır.

AKSELERE FAZ VE BLASTİK KRİZDE TEDAVİ

Standart tedavi yoktur. Akselere faz hidroksiüre ile kronik faza döndürülebilir. Fakat kısa sürebilir. Glivec öneriliyor. Blastik krizde AML tipinde ise 7/3 (ARAC-İdarubicine)-ALL tipinde ise PVDC-L Asp (Prednizolon, Doksorubicine, Vinkristin, Siklofosfamid-L Asp) verilebilir. Bununla beraber Glivec bu gruptaki vakalarda ümit verici görülmektedir. Bu grupta kök hücre transplantasyonu faydalı değildir.

Sonuç olarak eğer kronik fazdaki hasta 45 yaşın altında ve %100 HLA uygun kardeşi varsa en uygun tedavi seçeneği allojeneik kök hücre transplantasyonudur (Tablo V).

KAYNAKLAR

- 1) Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology* 1988; 25:49-61
- 2) Haut A, Abbot WS, Wintrobe M, et al. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia: the effect of long term intermittent therapy. *Blood* 1961; 17:1-19.
- 3) Hehlmann H, Heimpel H, Hasford H, et al. Randomized comparison of interferon alfa with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia The German Study Group. *Blood* 1994; 84:4064-77.
- 4) Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1982; 29: 1052-1056.
- 5) Şardaş OS, İlhan O, Koç H, et al. Results of interferon-alfa2b treatment in chronic myelogenous leukemia. *J Ankara Medical School* 1992; 14:1-10.
- 6) Guilhot F, Guerci A, Fiere D, et al. The treatment of chronic myelogenous leukemia by interferon and cytosine arabinoside: rationale and design of the French Trials. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (suppl. 3); 181-183.
- 7) İlhan O, Özcan M, Yalçın A, et al. Interferon-alpha 2a and low dose cytarabine in chronic myeloid leukemia : Second interim analysis of multicenter study. *Blood* 1998; 92 (suppl 2), 40560
- 8) Thomas ED, Clift RA, Hoake R, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med* 1986;104:155-160.
- 9) Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM, et al. Choice of pretransplant treatment timing of transplant for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993; 82: 2235-2238.
- 10) Carella AM, Chimirri F, Podesta M, et al. High dose chemo-radiotherapy followed by autologous Ph chromosome negative blood progenitor cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone marrow Transplant* 1996; 17:201-205.
- 11) İlhan O. Kronik myelositer lösemide tedavi. *Hematoloji-Onkoloji* 1:107-114, 1998
- 12) İlhan O, Koç H, Beksaç M et al. Allogeneic stem cell transplantation in CML patients: İbni Sina experience. The 3rd International CML Meeting, Italy. September 17, 1997.
- 13) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in CML. *N Eng J Med* 2001; 14:1031-1037.