

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı**

**AKUT VE KRONİK LÖSEMİLİ HASTALARDA  
KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ RETİKÜLER LİF  
DERECESİ DEĞİŞİMİNİN PROGNOSTİK  
FAKTÖRLER İLE OLAN İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**UZM. DR. DEMİRCAN ÖZBALCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ÜLKÜ ERGENE**

**Manisa 2011**

## ÖNSÖZ

Üç yıllık yan dal eğitimim boyunca birçok hocamdan sevgi ve destek gördüm. İç Hastalıkları Anabilim dalı bünyesi içerisinde hocalarımızla birlikte çalışarak her türlü sorunu aşmaya çalıştık. Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Seyhun Kürşat başta olmak üzere, Prof. Dr. Timur Pırıldar, Prof. Dr. Bilgin Özmen, Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy, Prof. Dr. Cengiz Kırmaz, Prof. Dr. Hakan Yüceyar, Doç. Dr. Ender Ellidokuz, Doç. Dr. Gamze Göksel ve Yrd. Doç. Dr. Elmas Kasap'a bana olan desteklerinden ve eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkür ediyorum. İç Hastalıkları bünyesindeki tüm yan dal ve ana dal asistanı arkadaşlarıma, eğitim sürecim boyunca, bana olan destek ve güvenlerinden dolayı teşekkür ediyorum; bu kadar kaliteli bir kadro ile bir daha çalışabilir miyim, bilemiyorum. Bu çalışmanın ortaya çıkmasındaki emeklerinden dolayı, Halk Sağlığı Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Beyhan Özyurt ve Dr. Bahadır Dede'ye teşekkürlerimi sunuyorum. Çalışmamızı veriler ve preparatlar aracılığı ile destekleyen Patoloji Anabilim Dalına ve anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Aydın İşisağ'a teşekkür ediyorum.

Hematoloji bölümünde iki ayrı hoca ile birlikte çalışmanın ayrıcalığını yaşadım. Yrd. Doç. Dr. Mine Miskioğlu ile üç yıl boyunca birçok hastayı beraber takip ve tedavi ettik. Kendisinin bilgi, görgü ve tecrübelerinden her zaman istifade edebilmenin verdiği güvenle çalışmalarımı sürdürdüm. Eğitim sürem boyunca kendisinden çok şey öğrendim; benim bir hematoloji uzmanı olma yolundaki yürüyüşümde bana verdiği bu destekten ötürü teşekkürlerimi sunuyorum. Diğer hocam olan Prof. Dr. Ülkü Ergene ile kendisi Manisa'ya gelmeden önce de beraber çalışmıştık. İç Hastalıkları asistanlık eğitimim esnasında benim eğitim ve öğretimim konusunda hep yardımcı olmuş ve desteklemişti; bu durum Manisa'ya gelince de değişmedi. Kendisiyle üç yıl boyunca her an şevk ve gururla çalıştım. Beraber birçok hastayı takip ve tedavi ettik. Benim için gerçek bir "mentör" olan hocamdan, sadece hematoloji ve tıp alanında değil; hayatın birçok alanında da çok şey öğrendim. Bu çalışmanın basılabilir hale gelmesinde öneri ve tenkitleri ile çok önemli rol oynayan hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, teşekkür etmek istediğim bir kişi daha var. Beni her zaman destekleyen ve hep yanımda olan, kıymetli eşim Uzm. Dr. Nefise Özbalcı'ya

teşekkürlerimi sunuyorum. Gerek çalışmamın planlama ve başlangıç safhalarında, gerekse veri girişi ve makale yazımı safhasında, ne zaman yardıma ihtiyacım olsa “Hızır gibi” yetişen sevgili eşim, bu makalenin yazımı esnasındaki en önemli destekçim olmuştur. Bana hep anlayışlı ve yardıma açık bir şekilde yaklaşan eşimin sonsuz desteğinin arkamda olduğunu bilmek, bu makalenin yazılış safhasındaki çeşitli zorlukları daha kolay aşmamı sağladı. Kendisine şükranlarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Uzm. Dr. Demircan Özbalcı

MANİSA 2011

# ÖNSÖZ

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1- Normal kemik iliği	3
2.2- Myelofibrozis ve retiküler lifler	4
2.3- Akut myeloid lösemi	13
2.3.1- Epidemiyoloji	13
2.3.2- Etiyoloji	13
2.3.3- Klinik	14
2.3.4- Tanı	15
2.3.5- Prognostik faktörler	17
2.3.6- Tedavi	17
2.4- Akut lenfoblastik lösemi	18
2.4.1- Etiyoloji	18
2.4.2- Klinik	18
2.4.3- Tanı	19
2.4.4- Prognostik faktörler	20
2.4.5- Tedavi	20
2.4.5.1- Remisyon indüksiyon	20
2.4.5.2- Konsolidasyon	21
2.4.5.3- İdame	21
2.4.5.4- Kök hücre nakli	21
2.5- Kronik myeloid lösemi	22
2.5.1- Epidemiyoloji	22
2.5.2- Etiyoloji	22
2.5.3- Klinik ve laboratuvar	22
2.5.4- Tanı	23
2.5.5- Prognostik faktörler	24
2.5.6- Tedavi	24
2.6- Kronik lenfositik lösemi	25
2.6.1- Epidemiyoloji	25
2.6.2- Etiyoloji	25
2.6.3- Klinik ve laboratuvar	26
2.6.4- Prognostik faktörler	26
2.6.5- Tanı	27
2.6.6- Tedavi	28
2.7- Saçlı hücreli lösemi	28
2.7.1- Epidemiyoloji	28
2.7.2- Klinik, laboratuvar ve tanı	28
2.7.3- Prognostik faktörler	29

	<b>SAYFA</b>
2.7.4- Tedavi	29
2.8- Kemik iliği biyopsisi	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1- AML	34
3.2- ALL	34
3.3- KML	35
3.4- KLL	35
3.5- SHL	36
3.6- İstatistik	37
IV. BULGULAR	38
V. TARTIŞMA	65
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	76
VII. ÖZET	77
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	79
IX. KAYNAKLAR	81

# I. GİRİŞ

Sağlıklı bir insan vücudunda yaklaşık olarak 5 litre kadar bulunan kan, tüm organlara ve dokulara oksijen sağlanmasından sorumludur. Kan, dokuların beslenmesi için gerekli glukoz, amino asitler ve yağların taşınmasını sağlar. Kan, lökositlerin dolaşımı ve vücut dışı zararlı organizmalara karşı antikor oluşumu ile immun sistemin çalışmasında önemli rol oynar, pıhtılaşma sisteminin çalışması ve denetimini yürütmektedir. Vücudun ısı ve pH düzenlenmesine katkıda bulunan kan ayrıca karbondioksit, üre ve laktik asit gibi bazı atık maddelerin vücuttan atılması konusunda da rol oynar. İnsan vücudunda kemik iliği, kan yapımından sorumludur. Normal çalışan kemik iliğinde eritrositler, lökositler ve trombositler kendi öncül hücrelerinden yapılarak dolaşıma katılırlar; bir kısmı doku ve organlara geçerek orada görevlerini sürdürürler.

Normalde, vücudun her bölgesinde olduğu gibi kemik iliğinin yapısında da kollajen bulunmaktadır. Kemik iliğinde bulunan kollajenin anormal şekilde artış göstermesi olayına myelofibrozis adı verilmektedir. Kemik iliğinde bulunan özel tip bir kollajen olan retikülinin incelenmesi ile kemik iliğinde var olan fibrozis düzeyi ile ilişkili bilgiler elde edilebilir. Retiküler lif derecesi, aktif hematopoez bulunan bir alandan alınan kemik iliği biyopsisinin uygun koşullar ve yöntemlerde boyanarak ışık mikroskobunda incelenmesi ile saptanabilmektedir. Myelofibrozis, birincil olabileceği gibi, birçok hastalığa bağlı olarak ikincil sebeplerle de ortaya çıkabilir.

Retiküler lif derecesinin hematolojik maligniteli hastalarda prognoz ile ilişkisinin olup olmadığı çeşitli çalışmalara konu olmuş bir durumdur. Retiküler lif derecesi ve akut/kronik lösemilerde prognostik faktörler arasında ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır, ancak kimi çalışmalarda retiküler lif derecesi prognoz üzerine etkiliyken, bazı çalışmalarda ise etkisiz olduğu öne sürülmüştür. Yaptığımız taramalarda, akut ve kronik lösemileri beraber inceleyen ve başlangıç ve daha sonraki takiplerde yapılan kemik iliği biyopsisi retiküler lif dereceleri ile prognostik diğer faktörleri karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki birbirleri ile çelişen çalışmaları da göz önüne alarak, bu konu ile ilgili daha geniş serili bir çalışma yapılması planlanmıştır. Çalışmamızdaki amaç, akut ve kronik lösemi hastalarda hastalık sürecinde anlamlı derecede retiküler lif derecesi değişimi olup olmadığının araştırılması, değişim varsa her hastalık için belirlenen prognostik faktörlerle olan

ilişkinin araştırılması ve her hastalık için, tanı anındaki retiküler lif derecesi ile prognoz (tedaviye yanıt, yaşam süresi) arasında anlamlı ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1- Normal Kemik İliği

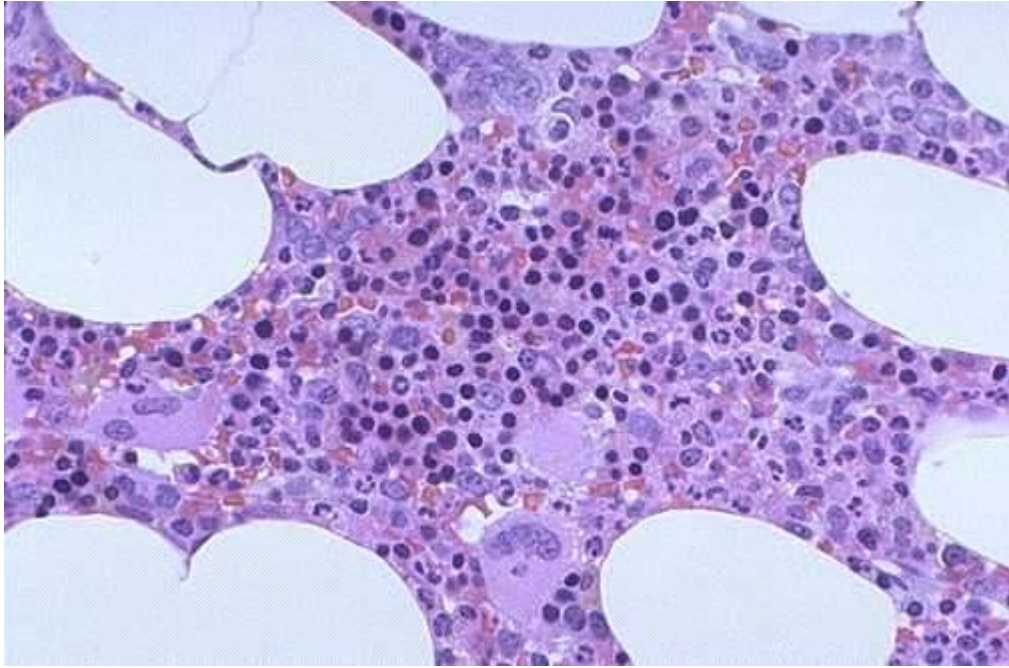
Kemik iliği, anatomik olarak vücudun beşinci büyük organıdır (1). Temel görevi, vücuttaki oksijen dağılımını sağlayan, koagülasyon ve immun sistemin önemli bir parçasını oluşturan hücrelerin yapımını sağlamaktır. Uzun ve aksiyel kemiklerin ortasında yer alır. İnsan vücut ağırlığının yaklaşık % 5'ini oluşturur (2). Kemik iliği besleyici arter tarafından beslenmektedir. Besleyici arter, besleyici kanallardan kemik iliğine girdikten sonra, yukarı çıkan ve aşağıya inen dal olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ikiye ayrılan dallar uzunlamasına ilerleyerek santral longitudinal ven etrafından dallanarak bir ağ yapısı oluştururlar. Bu yapı kemik korteksine doğru küçük dallar (arterioller) verir. Bu arterioller, kemik korteks yakınında venlerle anastomoz yaparlar ve bu venler de kemik iliğindeki santral longitudinal vene, o da besleyici venlere drene olur. Kemik iliğinin besleyici damar yapıları birbirleri ile endosteal bir ağ vasıtasıyla iç içe girmiştir. Kemik iliğinin lenfatik drenajı bulunmamaktadır (3). Kemik iliği sinir bağlantıları, myelinli ve myelinsiz sinir hücreleri ile sağlanmaktadır. Besleyici kanallardan geçen bu sinirler, damar yapıları ile birlikte yol olarak hematopoetik hücreler arasında sonlanmaktadır (4). Kemik iliğinin, kemik sistemi, hücresel sistem ve destek sistemi olmak üzere 3 ayrı histolojik yapısı vardır. Kemik sistemi, primer ve sekonder trabeküllerden oluşurken, hücresel sistem reticulum hücreleri, yağ hücreleri ve hematopoetik hücrelerden oluşmaktadır. Destek sistemi ise, vasküler, lenfatik ve nöral yapılardan oluşmaktadır.

Kemik iliği, hematopoetik olarak aktif olup olmadığına göre ikiye ayrılmaktadır. Aktif ilik % 40 su, % 40 yağ ve % 20 proteinden oluşmaktadır. İnaktif ilik ise % 80 yağ, % 15 su ve % 5 proteinden oluşmaktadır. Bu sebeple inaktif kemik iliğine “yağlı ilik” de denmektedir. Doğum esnasında bütün kemik iliği aktif durumda iken, yaş ilerledikçe inaktif ilik oranı giderek artmaya başlamaktadır. Sağlıklı bir erişkin, 25 yaşına ulaştığında, aktif ve inaktif ilik bölgeleri belirlenmiş olur ve hayat boyu aynı şekilde kalır. Aktif ilik bölgeleri proksimal femur, proksimal humerus ve aksiyel iskelettir. Yaş ilerledikçe aksiyel iskelet ve pelviste de inaktif ilik alanları oluşmaya başlar; bu durum anormal değildir.



Kemik iliği uygun bir boya ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendiğinde granülositler, eritroid öncülleri, megakaryositler, monositler, mast hücreleri, lenfositler, plazma hücreleri ve osteoblastlar görülmektedir (şekil 1). Yeni doğanda kemik iliği sellülaritesi ortalama % 100 iken, bu oran çocukta % 70, erişkinde % 50, yaşlıda ise % 30' a gerilemektedir.

### Şekil 1



(<http://www.aamds glossary.co.uk/glossary/BONEMARROW> adresinden alınmıştır.)

## 2.2- Myelofibrozis ve Retiküler Lifler

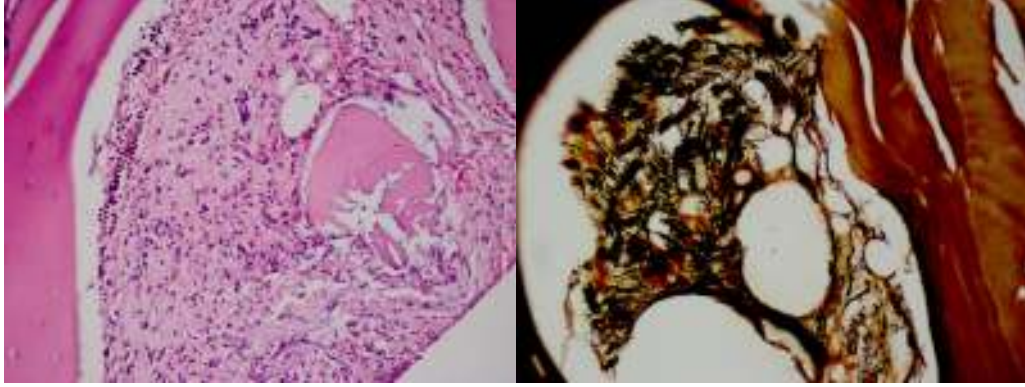
Myelofibrozis, tanım olarak kemik iliğinin fibrotik komponentinde artış ile seyreden patolojik durumdur. Myelofibrozis, kronik myeloproliferatif hastalıkların bir alt tipi olarak birincil olabileceği gibi, akut veya kronik lösemilerde, hastalığa ikincil oluşan ve eşlik edebilen bir klinik durumdur. Daha önceleri, hastalarda görülen sitopenilerin myelofibrozise bağlı olduğu düşünülmesine karşın, bugün sitopenilerin, kemik iliğinde fibrozise neden olan hastalığın kemik iliğini etkilemesine bağlı olduğu anlaşılmıştır (5). Myelofibrozise eşlik eden hastalığın doğasına göre, ilgili normal kemik iliği hücrelerinde (eritrositler, lökositler ve trombositler) artış veya ileri evrede azalma, normal hücrelerde displastik

değişiklikler ve/veya kemik iliğinde anormal (ve klonal) hücrelerde artış ile seyreden bir klinik durum oluşur (5).

Kemik iliğinde bulunan başlıca fibriller; kollajen, retikülin, fibronektin ve laminindir (6). Vücutta toplam 16 çeşit kollajen bulunur. Vücuttaki kollajenin % 80-90'ı tip 1, tip 2 ve tip 3 kollajenden oluşmaktadır. Kemik iliğinde en çok tip 1 ve tip 3 kollajen bulunmaktadır (5). Retikülin ise ilk kez 1892'de Siegfried tarafından, kollajenöz fiberlerden jelâtin ayrıldıktan sonra arta kalan agregat olarak tanımlanmıştır. Bugün ise, yine benzer şekilde, histopatolojik olarak çeşitli gümüş boyama yöntemleri ile boyanabilen argilofilik fibriller olarak tanımlanmıştır. Retikülin, yapı olarak, tip 1 kollajen çekirdeğinin çevresinde tip 3 kollajen yumağı olarak tariflenmektedir (7). Myelofibroziste, ağırlıklı olarak tip 1 ve tip 3 kollajenin birikimi görülmektedir (8). Retikülin % 10 oranında karbonhidrat içermektedir; bu oran, % 1 karbonhidrat içeren tip 1 kollajenden daha fazladır (9). Tip 1 kollajen kalın fibriller oluştururken, tip 3 kollajen daha yoğun karbonhidrat yapısı ile toplu ve daha ince veya tekli fibriller yapı oluşturmaktadır. Bu durum, mikroskopide artmış fibriller arası materyal ve daha küçük yapısı ile retikülinin kollajenden ayırımına yardımcı olmaktadır (şekil 2). Kemik iliğinde retikülin; adventizyal retiküler hücreler, perisinüzoidal adventizyal hücreler, periarteriyal adventizyal hücreler, adipositler ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir (10). Yapılan bir çalışmada, hematopoetik malignitesi olan, hematopoetik malignitesi olmayıp kemik iliği metastazı olan ve solid organ tümörü olup kemik iliği tutulumu olmayan üç ayrı hasta grubunun kemik iliği biyopsileri immunhistokimyasal, immunfloresans ve elektron mikroskopik incelemeye alınmıştır. Kemik iliğinde retikülin depolanması ile adventizyal retiküler hücrelerin direkt olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Retiküler fibrozis, tanımlama olarak, retikülin fiberlerle oluşan, kollajen fibrozis ise kollajen fiberde oluşan fibrozisi tanımlamakla birlikte, patolojik yapı biraz daha farklıdır. Retiküler fibrozis daha sık görülen bir tablodur. Retiküler fibroziste, normal kemik iliğinin abartılı diffüz fibrotik değişikliği varken, kollajen fibrozis ise, retiküler fibrozisten farklı olarak, kemik iliğinin normal mimarisini bozan ve dolduran bir yapıdadır. Ayrıca retiküler fibrozisin şiddeti ile klinik durumun uyumlu olmayabileceği ve tedavi ile retiküler fibrozisin geri dönebileceği ancak kollajen fibrozisin şiddeti ile kliniğin daha uyumlu olduğu ve kollajen fibrozisin daha zor geri

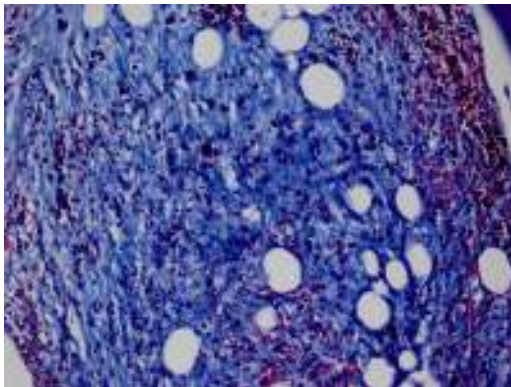
dönüştürüldüğü bildirilmiştir (12, 13). Retiküler fibrozis ve kollajen fibrozis ilgili hastalığın değişik safhaları ile ilişkili olduğu için, eğer mümkünse, her iki fibrozis tipinin de incelenmesi önerilmektedir (14). Retiküler lif derecesi belirlenmesi için en çok Masson Trikrom boyaması yapılmaktadır. Boya, değişik hücresel yapıların, değişken moleküler ağırlıkları ve değişik boyutlarda gözeneklere sahip olması sonucu 3 farklı renkte boyanma olması prensibine dayanır; retikülün mavi renkte boyanmaktadır (15, şekil 3). Alternatif olarak retikülündeki heksoz şekerinin boyanması yöntemine dayanan Gomori boyası da kullanılabilir (16).

### Şekil 2



(Çalışmamıza alınan 69 numaralı hastamızın kemik iliği biyopsisi. Hematoksilen-eozin ve Gomori boyama. Prof. Dr. Aydın İşisağ'ın izniyle basılmıştır.)

### Şekil 3



(Çalışmamıza alınan 69 numaralı hastamızın kemik iliği biyopsisi. Masson-Trikrom boyama. Prof. Dr. Aydın İşisağ'ın izniyle basılmıştır.)

Myelofibrozis sürecinde anahtar rolü oynayan hücre medüller fibroblasttır. Fibroblastlar, kollajen ve retikülün sentezini sağlarlar (17). Primer myelofibroziste, kemik iliğinde fibroblast sayısında artış görülmez; kollajen ve retikülün üretim artışı

fibroblastların myofibroblasta veya kollajen sentezleyen fibroblastlara dönüşümü ile açıklanır. Myofibroblastlar mezenşimal kök hücrelerden kaynaklanır; yakın zamanda epitelyal kökenli olanları da saptanmıştır (18, 19). Yakın zamanda, fibrosit adı verilen, kemik iliği kök hücrelerinden kaynaklanan, fibroblast benzeri periferik kanda dolaşan hücrelerin varlığı da saptanmıştır (20, 21). Bu durum, retikülin ve kollajen sentezinin değişik hücre topluluklarının bir araya gelmesi ile oluştuğunu düşündürmektedir (22).

P-selektin, lökositler için özgün bir trombosit reseptörüdür ve trombositlerdeki alfa granüllerin içinde de yer alır. Primer myelofibroziste, P-selektinin anormal üretim ve dağılımı ile birlikte, artmış düzeyde ve patolojik emperipolezis (megakaryosit sitoplâzması içinden hücre geçişi) görülmektedir (23). Bu durum, megakaryositlerin parçalanmasına ve alfa granüllerden büyüme faktörü salınmasına yol açmaktadır. Bu büyüme faktörleri salındıktan sonra, bazal membran ve hücre dışı matriksin heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanarak kemik iliğinde birikebilmektedirler (24). Megakaryositler ve trombositlerden sürekli büyüme faktörü salınımı ve kemik iliğinde birikim sonucu, kemik iliği stromasında değişim ve fibroblastların bu birikim bölgelerine yerleşimi oluşmaktadır (25).

Tarihsel olarak, myelofibrozise trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) alfa aracılığı ile megakaryositlerin ve trombositlerin yol açtığı düşünülmüştür (26). Primer myelofibroziste, megakaryositlerin ve trombositlerin artışı ile birlikte, bu ikilinin fibroblastları etkilediğinin gösterilmesi de bu hipoteze katkıda bulunmuştur (27). Ancak daha sonra, PDGF'nin, fibroblast büyümesini sağlamasına rağmen retiküler veya kollajen lif oluşumu üzerine etkisinin çok zayıf olduğu gösterilmiştir (28). Bock ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 29 sellüler ve 28 ileri evre myelofibrozisi olan hasta ile 26 kontrol grubu hastasında megakaryositlerde PDGF boyanması incelenmiştir. Sonuçta PDGF düzeyi kontrol grubu ve sellüler myelofibroziste aynı düzeyde iken, ileri derecede myelofibroziste artmıştır; ancak ileri derecede myelofibroziste dahi dikkate değer derecede hastada PDGF boyanması negatif gelmiştir (29). Bu çalışmalar, PDGF'nin myelofibroziste tek önemli faktör olamayacağı, ek faktörlerin devrede olduğunu düşündürmektedir. Bugün transforme edici büyüme faktörü betanın (TGF- $\beta$ ), megakaryositler ve trombositler üzerine etki ederek, retiküler lif derecesini arttırdığı düşünülmektedir (30, 31). TGF- $\beta$ ,

megakaryosit ve trombositlerde bulunmakta ve aktif hale gelince, fibroblastlardan kollajen sentezini sağlamaktadır (28). TGF- $\beta$  sadece megakaryositler tarafından değil, ayrıca primer myelofibrozisli hastalarda monositler tarafından da salgılanmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında birbirleriyle çelişkili bulgular elde edilmesine karşın, bugün megakaryosit ve monositlerin ortaklığında fibroblastlardan retikülin ve kollajen salınımı sonucu myelofibrozin oluştuğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, hematolojik maligniteli 10 hastada, kemik iliğindeki TGF- $\beta$  depolanması araştırılmıştır. Normal kemik iliği olduğu bilinen 4 hastada immunhistokimyasal yöntemler ile TGF- $\beta$  saptanmazken, myelofibrozisli hastalarda TGF- $\beta$  saptanmıştır; TGF- $\beta$  düzeyi myelofibrozinin şiddetli doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu durumda TGF- $\beta$  düzeyi ile fibrozisin şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (31). Akut Myeloid Lösemi M3 (AML-M3) tanısı alan ve tanı esnasında myelofibrozis saptanan hastanın tedavisi ile myelofibrozis gerilemiş, relaps olduğunda ise myelofibrozis gözlenmemiştir (32). Bu hastada, TGF- $\beta$ 'nin başlangıçta yüksek olduğu, relaps esnasında ise yüksek olmadığından yola çıkılarak, myelofibrozise TGF- $\beta$ 'nin sebep olduğu öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada, Saçlı Hücreli Lösemili (SHL) hastaların kemik iliğinde ve periferik kanda, TGF- $\beta$ 'nin artmış olduğu ve artış düzeyi ile uyumlu olarak retiküler ve kollajen lif artışının da olduğu gösterilmiştir. Bu hastalardan izole edilen TGF- $\beta$ , in vitro olarak kemik iliği fibroblastlarını da aktif hale getirmiştir (33). SHL'de myelofibrozis kısmen, saçlı hücrelerin fibronektin matriksi sentez etmeleri ve birleştirmeleri ile oluşmaktadır (34). Akut megakaryoblastik lösemili hastadan alınan örneklerde, kemik iliği kültüründe kollajen sentezinin diğer lösemi tiplerine kıyasla arttığı, TGF- $\beta$ 'nin da bu kültürde artmış olduğu ve TGF- $\beta$  antikoları ile megakaryositlerin kollajen sentezini artırıcı etkilerinin önlendiği gösterilmiştir (35).

PDGF ve TGF- $\beta$  dışında bazı yardımcı faktörlerin de fibrozis sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), kemik iliği stromal hücreleri için bir mitojen ve anjiyojenik ajandır. Primer myelofibrozis hastalarında yüksek düzeyde bulunur ve fibrozis olayına katkıda bulunmaktadır (36). Primer myelofibrozis hastalarında damarsal endotelial büyüme faktörü düzeyi yüksek bulunmaktadır (38). Damarsal endotelial büyüme faktörünün, damar geçirgenliğini arttırarak ve plazma proteinlerinin damar dışı alana kaçırıp hücre dışı matriks

yapısını değiştirerek, kemik iliğinde fibrotik sürece katkıda bulunabileceği dşnlmştr (22).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında, lösemik hücrelerin fibroblast büyüme faktörü olarak görev yapan, Interlökin 1-alfa sentezi yaptığı gösterilmiştir (39, 40). KLL'de görülen sekonder myelofibrozin, otoimmün bir olay olduğu hipotezi ortaya atılmıştır; KLL'de otoimmün olayların sık olarak görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (41).

Bir başka myelofibrozis ile ilişkili olabileceği düşünülen yolak Janus kinaz-2 (Jak2)'dir. Jak1, Jak2, Jak3 ve TYK2 olmak üzere 4 adet JAK tirozin kinazı bulunmaktadır. Jak2, hücre içinde yer alan, çeşitli hormon ve sitokinlerle ilişkide bulunarak hücre içi ve dışı etkilerini meydana getiren bir tirozin kinazdır (42). İki tirozin kinaz alanı bulunması sebebiyle, ismini iki yüzü bulunan Roma tanrısı Janus'tan almıştır (43). Jak2 yolağının normal hematopoez ve lkomogenez üzerine oldukça aktif olduğu bilinmektedir. Temel görevi içsel olarak tirozin kinaz aktivitesi olmayan sitokin ve hematopoetik büyüme faktör reseptörlerine bağlanmaktır (interlökin 6 reseptörü, eritropoetin reseptörü, trombopoetin reseptörü, interferon reseptörü), bağlanma sonrası hücre içi sinyal yolakları aktif hale gelir. Jak'lar "Sinyal İleticileri ve Transkripsiyon Aktive Edicileri" (STAT) aktif hale getirirler. STAT inaktif transkripsiyon faktörleridir; Jak'lar tarafından aktif hale getirilince, çekirdekte DNA'ya bağlanarak anjiogenez, hücreyel proliferasyon ile ilişkili genleri aktif hale getirirler. Jak'ın apoptozise karşı direnç ve neoplastik dönüşüm ile de ilişkili oldukları gösterilmiştir (44). Jak'ın ayrıca Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz ile hücreyel proliferasyonu sağladığı ve Fosfotidil İnozitol 3 kinaz yolu ile hücreyel proliferasyona ek olarak apoptozisi engellediği bilinmektedir (45, 46). Jak2, myeloid, eritroid ve megakaryositik serilerin gelişiminde önemli rol oynar; lenfoid gelişimde ise etkili değildir (47). Myeloproliferatif hastalıklarda Jak2 mutasyonu (Jak2 V617F) olduğu saptanmıştır; bu mutasyon Polistemia Vera hastalarının % 90-95'inde, Esansiyel Trombositoz ve Primer Myelofibrozis hastalarının yaklaşık % 50'sinde (Primer myelofibroziste % 43-67'sinde) pozitifdir (48, 49). Mutasyon, ayrıca atipik Kronik Myeloid Lösemi (KML), kronik myelomonositik lösemi, myelodisplastik sendrom ve bazı AML vakalarında da pozitif saptanabilmektedir. Budd-Chiari veya portal ven trombozu tanısı konmuş hastalarda da pozitiflikler grlmektedir (50, 51).

Jak2 mutasyonu ile Jak yolağı sürekli sinyal gönderimi yolu ile hematopoetik hücrelerde proliferasyon durumu ve apoptozise karşı dirence yol açar. Etkilediğı reseptöre göre eritrositler, granulositler veya trombositler (bazen üç seri birden) kontrolsüz şekilde çoğalmaktadır. Hayvan modellerinde, Jak2 mutasyonu pozitif ratlarda hemoglobin artışı, splenomegali, osteoskleroz ve artmış retiküler/kollajen lif dereceleri izlenmiştir (52). Başka bir hayvan çalışmasında, mutasyonun hematopoetik kök hücreleri eritroid hücreye dönüşüm yönüne ittiğı, bunu da epigenetik modifikasyon ve histon fosforilasyonu yoluyla yaptığı öne sürülmüştür; ancak mekanizma tam anlamıyla bilinmemektedir (53). İnsanda tek bir mutasyonun nasıl farklı klinik özelliklerde hastalık yaptığı tartışma konusu olmuş ve allelik yükün bu konuda belirleyici olabileceğı düşünülmüştür. Jak2 pozitif esansiyel trombositozlu vakalar çoğunlukla heterozigottur; bu vakalar negatif vakalara kıyasla daha yüksek hemoglobin, lökosit, kemik iliğı aktivitesi ve polistemia veraya dönüşüm gösterirler (54-56). Polistemia verada ise homozigot mutasyon pozitifdir. Yüksek allel yükü mevcut olan hastalarda splenomegali, yüksek hemoglobin ve granulosit düzeyleri ve trombotik olaylar daha sık görülür (54). Allel yükünün primer myelofibroze klinik ve prognostik önemi olduğı düşünölmekle birlikte veriler çelişkilidir. Barosi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 304 primer myelofibroze hasta alınmış, bunların 174'ünde (% 63,4) Jak2V617F mutasyonu pozitif saptanmıştır. Homozigot mutasyonlu (allel yükü yüksek) hastalarda lökosit ve hemoglobin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu hastalarda masif splenomegali ve lösemiye dönüşüm riski artmış olarak saptanmıştır (57). Buna karşın, yapılan iki ayrı çalışmada düşük allel yükü olan myelofibroze hastalarında hemoglobin ve lökosit sayısının düşük saptanmasına karşın, sitopenilere eşlik eden enfeksiyonlar ile lösemik dönüşüme bağılı ölümlerin daha sık olduğı görölmüştür (58, 59). Bu durumda allel yükü ile prognoz arasındaki ilişki açısından literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hussein ve arkadaşlarının 258 kronik myeloproliferatif hastalık tanısı alan hasta grubunda yapmış olduğı bir çalışmada, prefibrotik primer myelofibroze hastalarda allel yükü, fibrotik hastalara kıyasla daha düşük saptanmıştır, ancak Jak2 homozigot mutasyonu ile kemik iliğinde fibrozisin başlaması birbirlerinden bağımsız olaylar olarak gözlenmiştir (60).

Myelofibrozis sebepleri olarak birçok hastalık ve klinik durum öne sürülebilir (14).

- 1- Malign hastalıklar: Primer myelofibrozis, KML, AML-M7, diğer AML tipleri, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), SHL, Polistemia Vera, Esansiyel Trombositoz, Myelodisplastik Sendrom, Akut Panmyelozis ile Birlikte Myelofibrozis, Sistemik Mastositoz, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri, Hodgkin Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma, Multiple Myelom, Metastatik Tümörler.
- 2- Malignite dışı hastalıklar: Osteopetrozis, Tüberküloz, Sjögren sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus, Sistemik Skleroz, Primer ve Sekonder Hiperparatirodizm, D Vitamini Eksikliği, Osteomalazi, Granulomatöz hastalıklar, Antifosfolid Antikor Sendromu.
- 3- Lokal olarak: Osteomyelit, Paget Hastalığı, Kemik iliği nekrozu sonrası, Kemik iliğine radyasyon maruziyeti sonrası, Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma, iyileşmekte olan kırık bölgesi, kemik iliği biyopsisi yapılan bölge.

Primer myelofibroziste klinik olarak halsizlik, gece terlemesi, kaşıntı, kemik ağrısı, kilo kaybı ve ateş ile nadiren dalak bölgesinde ağrı görülebilir. Halsizlik, kilo kaybı ve ateş gibi belirtilerin sitokin salınımı ve dalak büyüklüğü ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Splenektomi ile bu belirtilerin gerilemesi, neoplastik hücre rezervuarı olan bir yapının ortadan kaldırılarak, sitokin salınımının engellenmesi ve hipersplenizme bağlı bulguların giderilmesine bağlanmaktadır (8, 61). Fizik muayenede solukluk ve splenomegali ön plandadır. Fibrozisin başlangıç dönemlerinde hemogram tamamen normalken, hatta lökosit ve trombosit sayısında bir artış bile gözlenebilirken, daha ileri dönemde sitopeniler kendini gösterir. Periferik kan yaymasında olgun olmayan hücreler görülebilir; ayrıca eritrositlerde poikilositoz ve özellikle gözyaşı hücreleri göze çarpar. Tanı kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile konabilmekte, kemik iliğindeki fibrozis derecesi ise retiküler lif derecesinin ölçümü ile gösterilebilmektedir. Çeşitli evreleme sistemleri ile kemik iliğinde fibrozis oranı belirlenmektedir. En çok kabul gören, bizim hastanemizde de



kullanılan Bauermeister evreleme sistemidir (tablo 1). Bauermeister tarafından 1971 yılında 6 dereceli bir sistem olarak oluşturulmuşken, 1979 yılında Manoharan tarafından 5 dereceli bir sisteme çevrilmiştir ve günümüze dek kullanımı devam etmiştir (62, 63). Bunun dışında Thiele tarafından geliştirilen dört evreli bir sistem de kullanılmaktadır.

**Tablo 1 Bauermeister Evresi**

0	Retiküler lif yok
1	Nadir görülen tekli lifler, fokal fibrin şebekeleri
2	Tüm kesitler boyunca fibrin şebekeleri
3	Diffüz fibrin şebekeleri ile kalın fibriller, ancak kollajen yok
4	Diffüz fibrin şebekeleri ile kollajen pozitifliği

Primer myelofibrozis için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni tanı ölçütleri belirlemiştir. Primer myelofibrozis tanısı için 3 major ve iki minör ölçütün bir arada olması gerekmektedir.

- a) Major ölçütler: Megakaryosit atipisi+hiperplazisi ile birlikte kemik iliği fibrozisi, KML, Polistemia vera, Esansiyel Trombositoz ve diğer malign hastalıkların olmaması ve Jak2V617F mutasyonu veya başka bir klonalitenin gösterilmesi.
- b) Minör ölçütler: Lökoeritroblastozis, anemi, splenomegali ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) yüksekliği.

İkincil sebeplere bağlı myelofibroziste tedavi, etken hastalığa yönelik tedaviler ile sitopenilere karşı hasta semptomatik olursa eritrosit ve trombosit desteği vermekten ibarettir. Primer myelofibroziste, semptomatik destek tedavisine ek olarak İnterferon, Busulfan, Kortikosteroidler, Eritropoetin ve splenektomi denenmiş ve sınırlı yararlar sağlanmıştır. Hidroksiüre, günümüzde tolere edebilen hemen her hastaya denenmektedir; transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Ancak sitopeni yan etkisi sebebiyle tüm hastalarda kullanılamamaktadır. 44 hastayla yapılan bir faz 2 çalışmasında, Talidomid'in değerlendirmeye alınabilen 41 hastadan sadece dördünde tam hematolojik yanıt sağladığı ancak fibrozisi düzeltmediği görülmüştür. Sadece 5 hastada eritrosit transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (64). Lenalidomid ile yapılan 68 hastalı bir faz 2 çalışmasında, hastalara 10 mg/gün

tedavi verilmiştir. Sonuçta, anemili % 22 hastada, splenomegalili % 33 hastada ve trombositopenili % 50 hastada tedaviye yanıt alınmıştır (65). Ayrıca iki hastada da fibroziste gerileme izlenmiştir. Kök hücre nakli denemekle birlikte genellikle başarılı olmamaktadır. Jak inhibitörleri tedavide yeni denenmekte olan alternatiflerdir. Başlıcaları CEP701 (lestautinib), INCB018424, SB1518, TG101348 ve XL019'dur. XL019 ile düşük dozlarda bile Periferik nöropati ve parestezi gibi yan etkiler görülmesi üzerine çalışması sonlandırılmış ve yeni bir çalışma yapılmamıştır. Diğer ajanlar ile yapılan faz 1 ve 2 çalışmalarda mutant Jak inhibisyonu ile klinik ve laboratuvar düzelmeler gözlenmiştir (66, 67). Bunun üzerine bu moleküllerde faz 3 çalışmalara geçilmiştir.

## **2.3- Akut Myeloid Lösemi**

### **2.3.1 Epidemiyoloji**

AML, karmaşık karyotip anormallikleri ile karakterize, heterojen seyirli, kemik iliğinde ve periferik kanda blastik hücre artışı ile seyreden bir hastalıktır. Bu hücreler, kontrolsüz bir şekilde çoğalarak normal hematopetik hücrelerin yerlerini alırlar ve onların çoğalmasını engellerler. WHO, AML tanımlamasında, % 20 ve üzeri kemik iliğinde myeloid belirteç (özellikler) taşıyan blastik hücreler olması gerektiği belirtilmektedir. Amerika'da her yıl 8000 yeni vaka bildirilmekte ve kansere ilişkin ölümlerin % 1,2'sini oluşturmaktadır (68). Ortalama tanı yaşı 65'dir.

### **2.3.2- Etiyoloji**

AML hastalarının çoğunluğu sporadiktir. AML'de temel patogenezi, kemik iliği progenitörlerinde somatik mutasyonlar sonrası oluşan apoptoziste direnç, çoğalmanın sınırsız hale gelmesi, hematolojik diferansiyasyonda sınırlanma ve normal hücrelere karşı sağ kalım avantajı ile oluşan patolojik bir süreçtir. Çoğu zaman hastalığa sebep olabilecek herhangi bir etyolojik sebep bulunamaz ancak, ilaçların, genetik faktörler ve çevresel faktörlerin etyolojide önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. İyonizan radyasyon, DNA sarmalında çift kırıklar meydana getirerek mutasyonlara sebep olmaktadır. Japonya'ya 2. Dünya Savaşında atılan atom bombalarından sağ kurtulan insanların yapılan takiplerinde, normal populasyona göre AML insidansının alınan radyasyon dozu ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (69). Benzen ve diğer petrol türevi ürünlerin riski arttırdığı bildirilse de, yeni yapılan

çalışmalarda anlamlı risk artışı saptanmamıştır (69). AML'li hastalarda saptanan RAS mutasyonunun, kimyasal madde ile karşılaşma sonrasında meydana geldiği ve AML'ye yol aadığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (70). Tedaviye bağlı AML, hematolojik veya hematoloji dışı kanserlerin kúratif tedavisi sonrası gözlenebilen ciddi ve istenmeyen bir durumdur. Lenfomalarda, tedavi için kullanılan radyoterapi ile ilişkili vakalar bildirilmişse de, bu durum daha çok hastanın yaşı ve radyasyon dozunun 2000 cGy üzeri olması ile ilişkilidir ve sayıca oldukça azdır. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi tedavisi verilmesinin riski kesin olarak arttırdığı çalışmalar ile gösterilememiştir (71). Tedavi ilişkili AML ile ilgili iki genetik mutasyon bildirilmiştir. Delesyon 5q veya 7q, alkalizan ajan kullanımı sonrası 3–5 yıl sonra ortaya çıkan ve AML gelişimi öncesi MDS'nin klinik olarak eşlik ettiği bir seyre yol aacı (72). Translokasyon 11q23 ise, topoizomerez II inhibitörleri kullanımı sonrası 12–18 ay içersinde ortaya çıkan ve öncesinde MDS'nin eşlik etmediği bir klinik duruma yol aacı (73). Her iki durumda, ilk olarak klonal hematopoez görölmektedir; bir çalışmada Hodgkin dışı Lenfoma tanısı ile tedavi alan ve hastalık aadışından semptomatik olmayan hastalarda ve olog kök hücre nakli yapılmış Hodgkin dışı Lenfoma hastalarında klonal hematopoez gösterilmiştir (74, 75).

Bazı hastalıklarda AML gelişim riski artmıştır. Polistemia Vera, Primer Myelofibrozis, Esansiyel Trombositoz, Paroksizmal Noktúrnal Hemoglobinüri ve Myelodisplastik Sendrom'lu hastalarda AML gelişim riski normal nüfusa göre artmış olarak görölmektedir. Down Sendromunda 3 yaşına kadar AML ve daha sonra ALL riski artmaktadır. Fanconi Aplastik Anemisinde 40 yaşına kadar AML veya myelodisplazi gelişme riski artmıştır. AML gelişme riski artmış olan diğer sendromlar, Bloom, Wiscott-Aldrich, Li-Fraumeni, Blackfan-Diamond sendromu ve nörofibromatozistir (76–80).

### **2.3.3- Klinik**

Klinik genellikle özđün değildir ve normal hematopetik hücrelerin kaybolarak yerine lösemik hücrelerin geçmesi ve bu hücrelerin organlarda infiltrasyon yapması ile oluşmaktadır. Hastaların çoğunda viral üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bir öykü bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık dörtte birinde kemiklerde hassasiyet bulunmaktadır. Kemik iliğinin ekspansiyonu veya periostun lösemik tutulumu kemik

ağrısının başlıca sebepleridir. İştahsızlık olmakla birlikte, ciddi kilo kaybı görülmez. Hastalarda anemiye bağlı solukluk ve çarpıntı şikâyetleri bulunur. Ateş yüksekliği, halsizlik, gece terlemeleri beraberinde eşlik edebilmektedir. Fizik muayenede solukluk yanı sıra hepatosplenomegali de eşlik edebilir. Ayrıca trombosit sayısı düşük olan hastalarda başta alt ekstremiteler olmak üzere tüm vücutta küçük kanama odakları (peteşi ve ekimoz) görülebilir. AML-M3 tanısı alan hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşması sık görülür; buna bağlı olarak, cilt ve mukoza kanamaları ile vücut içinde anatomik boşluklara spontan kanamalar görülebilir. Lenfadenopati sık görülen bir bulgu değildir. Deri tutulumu hastaların % 10'unda görülebilir, genellikle deriden kabarık ancak hassas olmayan papül veya plaklar bulunur; bu lezyonlardan alınan biyopsilerde myeloblastlar görülür. Fizik muayenede ayrıca, blastların ekstremiteler bölgelerinde toplanması sonucu oluşan ve granulositik sarkom adı verilen kitle lezyonları palpe edilebilir. Granulositik sarkom, diferansiye olmayan ve minimal diferansiye AML tiplerinde daha sık görülür ve AML'nin klinik olarak ortaya çıkmasından daha önce de saptanabilir. AML'de ekstremiteler tutulumu genellikle kötü prognozu ve tedaviye kötü yanıtı göstermektedir (81–83). Santral sinir sistemi tutulumu ALL'ye kıyasla nadir olarak görülür. Organ tutulumu, yüksek hücre döngüsü ve nihayetinde sitotoksik tedavi sonrası en sık hiperürisemi görülür. Özellikle ürikozüri sonucu renal veya post-renal akut böbrek yetmezliği görülebilir; bu durumu önlemek için tedavi öncesinden başlayarak hastanın hidrate edilmesi ve bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanılması gerekir (84, 85). Lösemik hücrelerin aktif olarak potasyumu hücre içine almaları, lösemik hücrelerden salınan lizozim ile renal tubuler potasyum kaybı ve lösemik hücreler tarafından salgılanan renin benzeri maddeler, başlıca hipokalemi sebepleridir (84, 86, 87, 88). Ayrıca hiperkalsemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve laktik asidoz diğer görülebilen laboratuvar anormallikleridir. Laboratuvar bulgularında anemi, lökositoz/lökopeni ve trombositopeni görülmektedir, ancak hemogram tamamen normal de olabilir.

#### **2.3.4- Tanı**

Periferik kan yaymasında blastik hücreler görülmesi tanı hakkında şüphe uyandırmakla birlikte, kesin tanı, kemik iliğinde % 20'yi geçen oranda blastik hücre görülmesi ve bu blastik hücrelerin akım sitometri yöntemi ile myeloid belirteçler taşıdığını göstermekle olur. Akut lösemilerde, tanı için kemik iliği aspirasyonu ve

akımsitometri incelemesi yeterli olmakta, bu sebeple kemik iliği biyopsisi incelemesinin önemi çoğu zaman ikinci planda kalmaktadır. AML’de, değişik sınıflama yöntemleri kullanılmaktadır. Fransız-Amerikan-İngiliz sınıflaması (FAB) günümüze kadar kullanılan ve oldukça basit bir sınıflamadır (89, tablo 2). FAB’da, daha çok morfolojik bulgular histolojik boyanma özellikleri ile birlikte göz önünde tutulmuştur; ancak AML’de son yıllarda hastalığın klinik gidişi ve prognoz üzerinde önemli yer tutan mutasyon analizlerine yer vermez. Bu eksikliği gidermek amacıyla WHO, 2008 yılında AML’de yeni bir sınıflama sistemi getirmiştir (90). WHO sistemi, günümüzde önemi ortaya çıkan prognostik faktörleri de içine alan değerli bir sınıflama sistemidir, giderek daha fazla sayıda hematolog tarafından kullanılmaktadır (91). Ancak ülkemizde, sitogenetik çalışmalar halen klinik ihtiyaçları tam karşılayamadığı için, WHO sisteminin tanımlama açısından uygulanmasında sorunlar vardır; bu sebeple FAB sistemi halen kullanım alanı bulmaktadır. Yakın bir gelecekte WHO sisteminin ülkemizde ve dünyada FAB’ın yerini tamamen alacağı düşünülmektedir.

**Tablo 2 AML’de FAB sınıflaması**

FAB	
M0	Minimal diferansiye akut myeloid lösemi
M1	Maturasyonsuz akut myeloid lösemi
M2	Maturasyonlu akut myeloid lösemi
M3	Akut promyelositik lösemi
M4	Akut myelomonositik lösemi
M5	Akut monositik lösemi
M6	Akut eritroid lösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

FAB sınıflamasında 3 tip blast bulunmaktadır. Tip 1 blastlarda granül yoktur; 2–4 nükleolusludur ve çekirdek/ sitoplâzma oranı yüksektirler. Tip 2 blastlarda çekirdek/ sitoplâzma oranı daha düşük olup az sayıda granül mevcuttur. Tip 3 blastlarda ise granül sayısı yirmiden fazladır (92). Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde normal seri hücrelerinden fakir ve hipersellüler bir kemik iliği göze çarpar. Blastlarda ayrıca, azurofil granüllerin birleşmesi ile oluşan çubuk şeklinde yapılar gözlemlenebilir. Auer çubuğu adı verilen bu yapılar tüm AML hastalarının % 30-50’sinde görülebilmektedir. Auer rodların üst üste binmesi ile oluşan yapılar

Faggot hücreleri adı verilir. AML-M3'te en sık gözlenmekle birlikte tüm AML tiplerinde de görülebilmektedirler. Myeloid hücreler özellikle myeloperoksidaz pozitifliği gösterirler (93). Non-spesifik esterazlar monosit öncüllerini boyarken, Periyodik Asit Schiff (PAS) ise lenfoblastları boyamakla birlikte, AML-M6 tanısında da kullanılır; blastlar M6'da PAS pozitifdir. AML'de en sık CD13, CD14, CD15, CD33, CD45, CD117, HLA-DR, MPO pozitifliği görülür. Minimal diferansiyel AML'de CD117 ve CD34 pozitif iken, AML-M3'te ise, HLA-DR negatifliği ve CD33 kuvvetli pozitifliği dikkat çeker (94).

### **2.3.5- Prognostik Faktörler**

Hasta yaşının 55'den az olması, de novo lösemi, lökosit sayısının 25000/ $\mu$ L'den küçük olması, Auer rod pozitifliği, M3 ve M4Eo lösemi, translokasyon (15;17), (8;21) ve inversiyon 16 bulunması, normal sitogenetik, ekstramedüller hastalık bulunmaması ve CD34 negatifliği iyi prognoz belirtisi iken, 60 yaş üzeri hasta, CD34 pozitifliği, sekonder lösemi, lökosit sayısının >100000/ $\mu$ L olması, auer rod negatifliği, M0, M5, M6, M7 lösemiler, ekstramedüller hastalığın pozitif olması, karmaşık karyotipik anomaliler ve LDH yüksekliği kötü prognozu gösterir (95). Verilen tüm tedavilere rağmen prognoz halen çok iyi değildir.

### **2.3.6- Tedavi**

Tedavide Sitarabin ile beraber antrasiklinler kombine olarak ve sikluslar halinde kullanılmaktadır. Remisyon-indüksiyon tedavisinde amaç, morfolojik ve akımsitometrik olarak lösemik hücre sayısını tespit edilemez düzeye indirmektir. Lökosit sayısının 100000/ $\mu$ L'nin üzerinde olması durumunda lökoferez yapılabilir. Standart remisyon-indüksiyon tedavisi, Sitarabin 100–200 mg/m<sup>2</sup>/gün/ 7 gün ve İdarubisin 12–13 mg/m<sup>2</sup>/gün/3 gün veya Daunorubisin 60–90 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak düzenlenmiştir. Bu tedavi ile 60 yaşın altındakilerin % 70-80'inde tam remisyon elde edilebilirken, 60 yaş üzeri hastalarda bu oran % 50'lere gerilemektedir (96). Tedavi ile remisyon elde edildikten sonra iki ila dört kür 3 gr/m<sup>2</sup>/12 saatte bir Sitarabin tedavisi ile konsolidasyon tedavisinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Sadece AML'nin özel bir alt tipi olan AML-M3'de all trans retinoik asitin kemoterapi ile kombine kullanılması ile % 80'lere varan kür elde edilmektedir. AML'nin diğer alt tiplerinde, verilen tedavilere karşın hastaların 2/3'ü relaps

olmaktadır. Bu durumda ve ilk tedavi sonrası remisyona giren orta ve yüksek riskli hastalarda allojeneik kök hücre nakli tedavisi önerilmektedir (97). Eğer vericisi bulunmuyorsa, remisyon sonrası otolog kök hücre nakli diğer bir seçenektir. Ayrıca, relaps sonrası tekrar remisyona giren tüm hastalarda da İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumlu akraba vericiden allojeneik transplant önerilmektedir. Günümüzdeki iyi yoğun bakım ve takip koşullarına karşın transplant ilişkili mortalite halen yüksek olduğu için azaltılmış hazırlık rejimli allojeneik transplant ayrı bir tedavi seçeneği olmuştur (98, 99).

## **2.4- Akut Lenfoblastik Lösemi**

ALL, özellikle daha sık olarak çocukluk çağında görülen bir lösemi türüdür. Günümüzde, çocukluk çağı olgularının % 85'inde kür sağlanabilmektedir (100). Erişkinlerde eskiden % 10'larda olan remisyon oranları, yeni tedavilerle birlikte % 40'lara çıkmıştır. Erişkinlerde ALL daha çok 65 yaş üzerinde görülür.

### **2.4.1- Etiyoloji**

Genetik faktörler, radyasyon maruziyeti, benzen veya kemoterapotikler gibi kimyasal ajanlarla karşılaşma düşünülmektedir. Down Sendromu, Bloom sendromu, Ataksi-Telanjiektazi, Klinfelter sendromu ve Nörofibromatozis ALL ile ilişkili başlıca sendromlardır (101). ALL' nin ikizlerde daha sık görülmesi sebebiyle genetik predispozisyon olduğu düşünülmüşse de, yapılan moleküler çalışmalarda, malign kök hücrenin ikizler arasında plasental dolaşım vasıtasıyla paylaşımı sonucu hastalığın oluştuğu gösterilmiştir (102). Radyasyonla karşılaşma, bir başka risk faktörüdür. Japonya'ya atılan atom bombası sonrası, patlamadan sağ kurtulanlarda ALL gelişim riski 20 kat artmıştır (103). Benzen ve diğer petrol temelli kimyasallarla karşılaşma ALL riskini arttırmaktadır. Ayrıca, Siklofosamid, epifilotoksinler, topoizomeraz II inhibitörleri ve antrasiklinlerle tedavi, riski arttırmaktadır (104, 105).

### **2.4.2- Klinik**

Hastalar, halsizlik, solukluk, gece terlemesi, lenfadenopati, peteşi ve enfeksiyonlar ile kliniğe başvururlar. Organ infiltrasyonuna bağlı bulgular sık görülür, ancak klinik problem oluşturma ihtimalleri düşüktür. T hücreli ALL'lerde mediastinal lenfadenopatiler görülebilir. Timik tutulum dispne ve plevral effüzyona

sebeep olabilir. % 7 hastada santral sinir sistemi tutulumu vardır; ancak tüm bu hastaların ancak % 4'ünde klinik belirti ortaya çıkar. Fizik muayenede hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanabilir.

### 2.4.3- Tanı

Anemi, lökositoz veya lökopeni ve trombositopeni sıkça görülebilen tablolarıdır. Hastaların % 92'sinde periferik yaymada blast görülebılır, ayrıca hastaların çok büyük bir kısmında lökosit sayısı anormaldır. ALL, hücrelerin orijinlerine göre T ve B hücre ALL olmak üzere ikiye ayrılır. B prekursor ALL % 70'lik oranla erişkinde en sık görülen tiptir. Genellikle, T hücreli ALL'lerde lökosit sayısı B hücreli ALL'den daha yüksektir. AML'de olduğu gibi, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemeleri ile tanı konur. Hastaların % 15'inde kemik iliği blast infiltrasyonu veya fibrozis sebebiyle aspire edilemez. Birçok hastada blast oranı % 50'nin üzerindedir. Santral sinir sistemi tutulumu AML'den daha sık olduğu için lomber ponksiyonun tanı esnasında yapılması uygun görülmektedir. Morfolojik olarak blastlara rastlanmazsa, alınan örneğin flowsitometrik analizinin yapılması da önerilmektedir. LDH yüksekliği, hiperürisemi ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği diğer görülebilen laboratuvar anormallikleridir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, tanı esnasında nadirdir. ALL'de tanı öncelikle morfolojik olarak konur, akım sitometri daha çok B ve T hücreli ALL ayırıcı tanısında yardımcı olur. Tüm yaş gruplarında B ALL daha sık görülür. T hücreli ALL'de, CD3 ve CD7 pozitifliği saptanırken, B hücreli ALL'de, HLA-DR, CD19, CD79a, CD22 ve Tdt pozitifliği saptanır. Tüm ALL'li hastaların % 85'ine yakınında mutasyon gösterilebilmektedir (106–109). Philedelphia kromozomu 22. Kromozomun BCR geniyle 9. Kromozomun ABL geni arasında translokasyon oluşması ile oluşan bir yapıdır. ALL'de hastaların yaklaşık % 26'sında t(9;22) pozitif saptanmaktadır (110–112). Ancak buradaki füzyon proteini KML'den farklı olarak 190 Dalton ağırlığındadır. Bunun dışında t(4;11) daha çok çocukluk çağında görülen ve erişkinlerde % 5 oranında saptanan bir mutasyondur. Her iki mutasyon da, kötü prognoz ile ilişkilidir. Moleküler analizler özellikle BCR-ABL'nin gösterilmesi açısından önem taşımaktadır; Philedelphia kromozomu pozitif ALL hastalarında prognoz daha kötüdür ve hem remisyon indüksiyon hem de konsolidasyon tedavi önerileri farklılık taşıdığı için tanı anında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Sınıflamada en yaygın



olarak FAB sınıflaması kullanılır. FAB, ALL'yi L1, L2 ve L3 olmak üzere üçe ayırır. L1 ve L2'nin morfolojik olarak ayırt edilmesi, tedavi ve prognoz üzerinde fazla değişiklik yapmadığından önemli değildir ancak tüm ALL'lerin % 5'ini oluşturan L3'ün tedavisinde bir takım değişiklikler olduğu ve prognozunun daha kötü olduğu için ayırt edilmesi gerekmektedir.

#### **2.4.4- Prognostik Faktörler**

Yapılan çalışmalarda, yaş ve lökosit sayısının önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. Yaşın 50'nin (bazı yayınlarda 30) üzerinde olması veya lökosit sayısının  $>30000/\mu\text{L}$  olması kötü prognoz belirtisidir. Yaş ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir; ALL tanısı alan hastalarda 50 yaş üzeri sağ kalım % 15 iken, 30 yaş altı hastalarda sağ kalım % 57'ye kadar yükselmektedir (A16–20). 30000'in üzeri lökosit sayısı ile relaps ilişkilidir (113–117). Remisyonda kalma süresine bunlar dışında; t(9;22) veya t(4;11) olması, santral sinir sistemi tutulumu, remisyona girmenin 4 haftadan uzun sürmesi, pro-B ALL, erken T-ALL ve olgun T-ALL olması olumsuz yönde etkiler (118).

#### **2.4.5- Tedavi**

ALL'de, değişik çalışma gruplarının uyguladıkları farklı tedavi rejimleri olmasına karşın, birçok tedavide vinkristin, antrasiklin, L-Asparaginaz, kortikosteroidler, siklofosfamid, sitarabin, merkaptopürin, mitoksantron ve metotreksat kombinasyonları kullanılmaktadır. Lökosit sayısının  $100000/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olması durumunda lökoferez yapılabilir. Ancak çoğu zaman, hidrasyon, kortikosteroidler veya Vinkristin-Siklofosfamid ile lökosit sayısı düşürülebilmektedir.

##### **2.4.5.1- Remisyon İndüksiyon**

Standart remisyon indüksiyon tedavisi Antrasiklin, L-Asparaginaz, Prednizon ve Vinkristin ile başlanır. Bazı protokollerde Sitarabin, Siklofosfamid ve Merkaptopürin de tedaviye eklenebilir. Erişkin protokollerinde prednizolon veya deksametazon tercih edilebilirken, pediatrik protokollerde; yapılan çalışmalar sonrası santral sinir sistemi relapsını azaltıp, yaşam süresini uzattığı gösterildiği için deksametazon tercih edilmektedir (119). L- Asparaginaz'ın, erişkin çalışmalarında

hastaliksız yaşam süresini uzattığı ancak toplam yaşam süresini etkilemediği gösterilmiştir (120). Ancak bir pediatrik çalışmada, L-Asparajinaz'ın farklı preparatlarını alan hastalar arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark ortaya çıkmıştır (121). t(9;22) pozitif hastalarda İmatinib 400 mg/gün tedaviye baştan eklenmektedir. Remisyon-indüksiyon tedavileri ile hematolojik tam remisyon oranları % 85-90'lara varmaktadır (122). t(9;22) pozitif ALL'de remisyon oranları ise İmatinib öncesi % 15 civarında iken, şu anda % 55-60'a varmaktadır (123). Moleküler remisyon oranları ise t(9;22) pozitif ALL'de % 50, diğer ALL tiplerinde ise % 60'a varmaktadır (124). Tedavi esnasında sitopeniler ve gelişen enfeksiyonlar tedaviyi etkilemektedir. Tedavi alan hastalarda kaybın büyük çoğunluğu enfeksiyon (özellikle fungal) nedeniyle olmaktadır.

#### **2.4.5.2- Konsolidasyon**

Konsolidasyon tedavisinde amaç, moleküler yöntemlerle tespit edilemeyen lösemi klonunu ortadan kaldırarak, relapsları önlemek ve remisyon süresini uzatmaktır. Teniposid, etoposid, amsakrin, mitoksantron, idarubisin, yüksek doz sitarabin veya orta veya yüksek doz metotreksat konsolidasyon tedavisinde kullanılan ajanlardır. Akrabadan yapılan allojeneik kök hücre nakli veya otolog nakil yüksek risk hastalarda konsolidasyon tedavilerine eklenmektedir.

#### **2.4.5.3- İdame**

Birçok protokolda, iki yıla varan sürelerle metotreksat ve merkaptopürin tedavisi standarttır. Takipte lökosit sayısını 3000/ $\mu$ L altında takip etmenin rezidüel hastalık kontrolü açısından daha iyi olduğu düşünülmektedir (125).

#### **2.4.5.4- Kök Hücre Nakli**

Kötü prognoz belirteçlerine sahip hastalarda, donörleri varsa ilk remisyon sonrası allojenik nakil toplam sağ kalımı artırıcı etkiye sahiptir. Ancak standart risk hastalarda bu etki daha az belirgindir. Kısa süreli tedavi ile daha uzun süreli remisyonunda kalma ihtimali, tedavi sonrası nakil ilişkili mortalite ve yaşam kalitesindeki düşüş göz önüne alınarak, allojeneik nakil tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bugün standart risk hastada allojeneik nakil rutin

olarak önerilmemektedir. t(9;22) pozitif hastalarda ise ilk remisyon sonrası önerilmektedir.

## **2.5- Kronik Myeloid Lösemi**

### **2.5.1- Epidemiyoloji**

KML, Philedelphia kromozomuna bağlı BCR-ABL füzyon gen oluşumu ile seyreden klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Tüm yeni lösemi vakalarının % 15-20'sini oluşturmaktadır (126). İnsidansı 100000'de 1,5'tur. Ortalama tanı yaşı 67'dir ve yaşla birlikte KML insidansı da artmaktadır.

### **2.5.2- Etiyoloji**

Etiyolojide, radyasyon maruziyeti ve çevresel faktörler rol oynamakla birlikte, patogeneizde t(9;22) ile bcr-abl füzyon geni oluşumunun rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek doz radyasyon maruziyetinde KML gelişim riski belirgin oranda artmaktadır; Japonya'daki atom bombası patlamasından sağ kurtulanlarda KML görülme sıklığı artmıştır (127). BCR-ABL füzyon geni 210 kiloDalton ağırlığında bir protein üretir. Birçok sağlıklı insanda da çok hassas protein zincir reaksiyon yöntemi ile füzyon gen ürününü saptamak mümkündür (128). Bu durum, mutasyonun sık görüldüğü, ancak hastalığa nadir olarak yol açtığını düşündürmektedir. Bu füzyon geninin, primitif hematopoetik hücrelerin transforme olmasına sebep olduğu düşünülmektedir (129). Transforme olan bu klon, normal hematopoezi baskılar ve yerine geçerek hastalığın kliniğini oluşturur. Tedavisiz bırakılırsa, maturasyon kaybı ile blastik hücrelerin baskın hale geçip organ infiltrasyonu yaptığı bir forma dönüşür. Bu süreçte genellikle BCR-ABL füzyon geninin ekspresyonunun artışı yanı sıra ek sitogenik anormallikler ortaya çıkar (130).

### **2.5.3- Klinik ve Laboratuvar**

Hastalar çoğunlukla bir başka hastalık için tetkik edilirken, hemogramda lökositoz ve/veya anemi saptanması üzerine araştırılırken tanı almaktadır. Halsizlik, gece terlemesi, büyüyen dalağın yarattığı bası etkisine bağlı erken doyma hissi en başta gelen belirtilerdir. Fizik muayenede splenomegali ve eğer anemi varsa solukluk tespit edilebilir. Laboratuvarında anemi, lökositoz ve trombositoz gözlenebilir. Lökosit sayısı daima artmıştır; birçok vakada 25000/ $\mu$ L'nin üzerinde olmaktadır. Tedavi

verilmezse lökosit sayısı hızla artmaya devam eder. Blast aranı tanı anında periferde %1–10 arasında değişmektedir. Nötrofil alkalen fosfataz ise düşük veya negatif saptanmaktadır. Ayrıca lenfosit, bazofil ve eozinofil mutlak sayıları hemen daima artmıştır. Mastositoz olmasına karşın hiperhistaminemi görülmez. Trombosit sayısı % 50 hastada artmıştır. Trombosit disfonksiyonu görülmesine karşın kanama nadirdir. Trombositopeni tanı anında nadirdir; eğer varsa ileri evre hastalığa işaret eder. Hiperürisemi ve hiperürikozüri de hücre dönüşümü hızlı olduğu için görülebilir. LDH yüksekliği ve B12 yüksekliği diğer sık görülen laboratuvar anormallikleridir. Kan alındıktan sonra, yüksek lökosit sayısına bağlı olarak psödohiperkalemi görülebilir. Yine aynı sebeple, psödohipoglisemi ve hipoksemi görülebilir. Kemik iliğinde artmış myeloid/eritroid oranı (>10/1), artmış eozinofil ve bazofiller ve artmış megakaryositler ile dismegakaryopoez belirgindir. Blast oranı genellikle % 5'in altındadır. % 10'un üzeri blast oranı, genellikle akselere veya blastik evreye dönüşüm işaretidir. Megakaryositler, normal veya hafif azalmış olabilir; dismegalokaryopoez bulguları vardır. Yaklaşık % 50 hastada megakaryosit sayısında artış görülebilir. Yine hastaların yaklaşık % 50'sinde tip 3 kolajen artışı ile birlikte seyreden myelofibrozis saptanmaktadır. KML hastalarının yaklaşık % 40-50'sinde kemik iliğinde artmış retiküler lif derecesi gözlenmektedir (131). KML'de retiküler lif derecesi artışının, malign KML klonunun artışı ile sitokin aracılı (Trombosit ilişkili büyüme faktörü ve IL-6) olarak fibroblast ve megakaryosit aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

#### **2.5.4- Tanı**

Kemik iliğinde alınan örnekte sitogenetik olarak t(9;22)'nin gösterilmesi patognomiktir. Hastalık kronik, akselere ve blastik olmak üzere 3 evrede sınıflanmıştır. Tedavisiz bırakıldığında hastalık kronik fazdan akselere faza, oradan da blastik faza ilerler. Bazı hastalarda akselere ile blastik faza arası geçiş ayırt edilemez. Akselere fazda aşağıdakilerden en az biri olmalıdır;

- 1- Blast oranının kemik iliğinde veya periferde % 10–19 arası olması
- 2- Periferik kanda bazofil oranının % 20 olması

- 3- Tedaviye rağmen trombositoz ( $>1000000/\mu\text{L}$ ) veya tedavi ile ilişkisiz trombositopeni ( $<100000/\mu\text{L}$ )
- 4- Tedaviye yanıtız lökosit sayısı artışı ve dalak boyutu artışı
- 5- Sitogenetik olarak başlangıçtan farklı olarak ek mutasyonların gelişiminin gösterilmesi.
- 6- Megakaryosit sayısındaki artışla paralellik gösteren fibrozis derecesinde artış veya granulositik displazi (geniş vakalı araştırmalarla desteklenmemiştir).

Blast krizinde ise aşağıdaki üç kısıtstan birinin olması yeterlidir;

- 1- Blastların % 20'den fazla olması
- 2- Ekstramedüller tutulumun olması
- 3- Kemik iliğinde geniş blastik odakların veya kümelerin olması

#### **2.5.5- Prognostik faktörler**

Kronik faz hastalarında Sokal skoru prognozu belirlemede önemli bir araçtır. Dalak boyutu, lökosit sayısı, periferde blast oranı, yaş ve trombosit sayısı dikkate alınarak hastalar üç ayrı prognoz grubuna ayrılırlar. Sokal skoru, yeni tedaviler ile kontrol edilmemiş bir sistem olmakla birlikte, yeni ortaya konan skor sistemlerinin de Sokal gibi kanıtlanmış prognoz belirteci olarak kullanılabileceğine ilişkin veri yoktur (132, 133). KML'de myelofibrozis kötü prognoz belirteçidir.

#### **2.5.6- Tedavi**

Tedaviye yanıt hematolojik, sitogenetik ve moleküler olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Hematolojik yanıt için, lökosit sayısının  $10000/\mu\text{L}$ 'den az olması, trombosit sayısının  $450000/\mu\text{L}$ 'nin altında olması, dalağın normale dönmesi, bazofil oranının % 5'in altında olması ve immatür granulositlerin periferik yaymada görülmemesi gereklidir. t(9;22), % 95'in üzerinde ise sitogenetik yanıt yokken, % 66–95 arası minimal, % 35–65 arası minor, % 1–35 arası parsiyel, % 1'in altında ise tam sitogenetik yanıt söz konusudur. BCR-ABL'nin % 0,1'e eşit veya daha düşük

olması major yanıt, negatif gelmesi ise tam moleküler yanıt anlamındadır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin, BCR-ABL inhibisyonu ile KML tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır. Philedelphia kromozomu pozitif KML tanısı alan tüm hastalarda ilk sıra tedavide tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bugün ilk sıra tedavide kullanılan İmatinib ile % 82 tam sitogenetik yanıt, % 82 oranında 6 yıllık olaysız sağ kalım, % 88 toplam sağ kalım ve % 96'ya ulaşan 5 yıllık hastalık ilerlemesinden bağımsız yaşam süresi elde edilmektedir (134, 135). İkinci kuşak tirozin kinazlar olan Nilotinib ve Dasatinib ise, İmatinib'den daha etkin tirozin kinaz inhibisyonu yaptıkları gösterilen iki yeni ajandır. Şu anda İmatinib tedavisine yanıtız veya İmatinib tedavisi altında hastalık aktivitesinde ilerleme gösteren hastalarda kullanılmaktadırlar.

## **2.6- Kronik Lenfositik Lösemi**

### **2.6.1- Epidemiyoloji**

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), en sık rastlanılan lösemi tipidir. 65 yaş üzeri insidansı giderek artar. Erkeklerde, kadınlardan daha sık görülmektedir. Hastaların % 10'unda, 1. veya 2. derece akrabalarında da KLL gözlenmiştir. 45 yaş altı nadirdir. Tanı konduktan sonra hastaların 5 yıllık yaşam şansları % 75'i bulmaktadır; ancak yapılan başka bir çalışmada 50 yaş civarı hastalarda toplam yaşam süresi 12 yıldır (kontrol grubu 31,2 yıl) (136, 137).

### **2.6.2- Etiyoloji**

Çevresel faktörlerin hastalığa etkisi diğer lösemilere göre daha az belirgindir, ayrıca KLL ile ilgili kök hücre de bulunamamıştır. Benzen ve diğer kimyasal maddeler ile KLL arasında net ilişki saptanamamıştır ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nin, Vietnam Savaşı'nda kullandığı "Agent Orange" ile temas sonrası ülkelerine dönen askerlerde KLL insidansında artış saptanmıştır. Radyasyon ile KLL arasında net ilişki saptanamamıştır. Japonya'daki atom bombası patlamalarından sağ kurtulanlarda KLL insidansında artış saptanamamıştır (138–141). KLL'li hastaların % 10'unun ailesinde (birinci veya ikinci derece akrabalarında ) KLL görülmektedir (142).

### 2.6.3- Klinik ve Laboratuvar

Hastalarda çoğunlukla herhangi bir belirti yoktur. Başka sebeplerle yapılan hemogram taramalarında lenfosit hâkimiyeti gösteren lökositoz saptanması ile tanı konmaktadır. Fizik muayenede lenfadenopati, splenomegali, solukluk saptanabileceği gibi tamamen normal de olabilir. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı olabilir. Laboratuvarında lökositoz hemen tüm hastalarda saptanan bulgudur. Lökositoz yanı sıra hastanın evresine göre anemi ve trombositopeni de eklenebilir. Hastaların lökosit formülünde belirgin lenfositoz gözlenir. Tanı için, bu lenfositlerin sayısının 5000/ $\mu$ L'den fazla olması ve monoklonal olması gerekmektedir. Lenfositler morfolojik olarak erişkin görünümündedir ve % 55'den az prolenfosit olmak zorundadır. Kemik iliği aspirasyonunda görülen hücrelerin % 30'undan fazlasının bu özellikleri taşıyan lenfositler olması gerekmektedir. Görülen bu hücrelerin neoplastik ve tek bir klondan oluştuğu akım sitometri ile gösterilebilmektedir; CD5, CD19, CD20, CD23 ve çözünebilir immunglobulin pozitifliği saptanmaktadır (143). Kemik iliği biyopsisinde infiltrasyon görülmesi de tanı koydurucudur. Hastalığın herhangi bir evresinde direkt coombs pozitifliği görülebilir. Otoimmün sitopeniler normal kontrollerden daha siktir ancak romatolojik hastalık insidansı artmamıştır. Hipogammaglobulinemi siktir. Periferik kan yaymasında, görülen hücrelerin çoğunluğunu olgun lenfosit büyüklüğünde ve görünümünde hücreler oluşturmakta ve zeminde bu hücrelerin yayma hazırlanması esnasında ezilmesi ile oluşan kalıntılar (basket hücreleri) gözlenmektedir.

### 2.6.4- Prognostik Faktörler

KLL'li hastalarda sıklık sırası ile del(13q14), trizomi 12, normal karyotip, del(11q22.3), del(17p13.1) ve del(6q22.3) mutasyonları görülmektedir (143). Bu mutasyonlardan del(17p13.1) kötü prognozu temsil ederken (medyan sağ kalım 32 ay), en sık görülen del13q iyi prognoz belirteçidir (144). Başka bir prognoz belirteci immunglobulin değişken bölge mutasyon durumudur; mutasyon hücrelerin olgunlaşma sürecinde germinal merkez safhasını geçtiklerini gösterir ve iyi prognoz belirteçidir (145). Timidin kinaz, DNA sentez yollarında görev alan ve proliferasyonu gösteren bir enzimdir. Yüksek timidin kinaz aktivitesi kötü prognoz belirtisidir (146). Beta-2 mikroglobulin HLA sınıf 1 kompleksin hücre dışı yapısında yer alır ve yüksekliği daha kısa hastaliksız sağ kalımı gösterir (147). CD38

yüksekliği toplam sağ kalım süresinin kısalması ile ilişkilidir; KLL hücrelerinin proliferasyonunun artmasına yardımcı olarak bunu sağlamaktadır (148). ZAP-70, immunglobulin değişken bölge mutasyonunun dolaylı bir belirteçidir. ZAP-70 pozitifliği kötü prognoz belirteçidir (149). P53 mutasyonu olması bir başka kötü prognoz belirteci olarak gösterilmektedir (150).

### **2.6.5- Tanı**

Hastalık Rai tarafından beş evrede değerlendirilmiştir, evre ilerledikçe prognoz kötüleşmekte ve medyan yaşam süresi kısalmaktadır (151 ve tablo 3). Evre 3-4 KLL hastaları tedavi edilmekte, diğer evredeki hastalar aşağıdaki klinik bulgular yoksa tedavisiz takip edilmektedir:

- 1- Yaşamı olumsuz yönde etkileyecek kadar halsizlik
- 2- İki hafta veya daha uzun süreli B belirtileri olması
- 3- Anemi (Hg:< 11 gr/dl)
- 4- Trombositopeni (Trombosit<100000/ $\mu$ L)
- 5- On santimetreden büyük lenf nodları
- 6- Progresif olarak büyüyen ve bası belirtilerine yol açan lenf nodları
- 7- Klasik tedaviye yanıt vermeyen otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura
- 8- KLL ile ilişkili ve klasik tedavilere yanıt vermeyen paraneoplastik sendromlar
- 9- Karaciğer veya dalakta progresif büyüme
- 10- Lökosit sayısının iki hafta ara ile > 300000/ $\mu$ L olması ve KLL'den başka sebep bulunamaması.



**Tablo 3 Rai evrelemesi**

EVRE	
0	Mutlak lenfositoz
1	Lenfositoz+Lenfadenopati
2	Lenfositoz+splenomegali/hepatomegali
3	Anemi (Hg<11 gr/dl) (Otoimmün sebepler dışında)
4	Trombositopeni (<100000/ $\mu$ L) (Otoimmün sebepler dışında)

### 2.6.6- Tedavi

Tedavide alkilleyici ajanlar (Klorambusil, Bendamustin ve Siklofosfamid), pürin analogları (Fludarabin, Kladrabin), Rituksimab, kortikosteroidler, Alemtuzumab ve bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. Yeni tanı hastalarda del17p yoksa Fludarabin-siklofosfamid-rituximab (FSR) tedavisi verilmekte, del 17p var ise Alemtuzumab tedavi verildikten sonra uygun donör varsa allojeneik kök hücre nakli tedavisi önerilmektedir. FSR tedavisi ile % 94 toplam yanıt, % 73 tam yanıt elde edilmektedir (152). Alemtuzumab ise özellikle kemik iliği infiltrasyonunda etkin olmakta, % 60–80 oranında yanıt izlenmektedir. Ancak yanıtlar uzun süreli değildir (150).

## 2.7- Saçlı Hücreli Lösemi

### 2.7.1 Epidemiyoloji

SHL, tüm erişkin lösemilerin % 2'sini oluşturan klonal lenfoproliferatif bir hastalıktır (vv). Erkeklerde, kadınlardan daha fazla oranda görülür; oran yaklaşık olarak 4/1'dir (A116). Ortalama görülme yaşı 52'dir. Afrika ve Asya kökenlilerde nadir olarak görülürken, Kafkas ve Askenazi Musevilerinde daha sık görülmektedir. Saçlı hücrelerin, patolojik olarak, olgunlaşmanın geç dönemlerinde gelişimi durmuş klonal B hücreleri olduğu anlaşılmıştır (153).

### 2.7.2 Klinik, laboratuvar ve tanı

Hastalarda, halsizlik, dalağın büyümesine bağlı olarak erken doyma, ateş şikâyetleri bulunabilir. Dalak büyüklüğü, % 96 hastada pozitif saptanır; ancak hastaların çok daha azında semptomatiktir. % 58 hastada hepatomegali; % 36 hastada lenfadenopati saptanır (154). SHL'li hastalar granulosit rezervinin yetersiz olması, kemotaksis kusurları, dendritik ve diğer antijen taşıyan hücrelerde anormallikler

sonucu enfeksiyonlara oldukça yatkınlardır; hastaların bir kısmı bu enfeksiyonlar ile kliniğe başvururlar. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, çoğu zaman herhangi bir sebeple bakılan hemogramda sitopenilerin saptanması ve ultrasonografide dalak büyüklüğü saptanması üzerine yapılan araştırmalarda tanı konur. Hemogramda, tüm serilerde sitopeni saptanabilir; monositopeni karakteristiktir. Periferik yaymada, normal lenfositlerden boyutça daha büyük ve sitoplazmik saçaklar içeren hücreler göze çarpar. Kemik iliği aspirasyonu fibrozis nedeniyle genellikle başarısızdır; eğer yapılabilirse aynı hücreler kemik iliğinde de saptanır. Fibrozis başarılı tedavi ile tamamen geri dönüşlüdür. Kemik iliği incelemesinde bu neoplastik hücreler genellikle diffüz, bazen nodüler infiltrasyon yapar; ancak bu tutulumlar genellikle diğer kan hücresi elemanları ile iç içe girmiş şekilde saptanır. Hücreler, tartarat dirençli asit fosfataz boyası ile pozitif boyanır, ancak bu boya SHL'ye özgül değildir; t hücreli lenfoma, splenik marjinal zon lenfoma ve prolenfositik lösemide de pozitif tutulum saptanır. Bu hücreler aynı zamanda CD20 pozitif boyanır. Kemik iliği biyopsisinde genellikle myelofibrozis gösterilebilir; lösemik hücre infiltrasyonu ise değişen oranlardadır. Tanı bugün esas olarak morfolojik bulgular ile birlikte akımsitometri incelemesi yardımı ile konur; hücreler CD11c, CD19, CD20, CD22, CD25, CD79b, CD103 ve CD123 pozitif saptanır (154). Bazı varyant vakalarda CD23 de pozitif saptanabilir. Yapılan akımsitometri çalışmalarında, hücrelerin olgun B lenfosit işaretleri taşıyan hücreler olduğu gösterilmiştir. Hastalık yavaş seyirli olduğu için bütün tanı alan hastalar tedavi edilmezler. B belirtileri olan, büyüyen dalağa bağlı bası semptomları veya hipersplenizm saptanan veya belirgin sitopenileri olan (Hgb<11 gr/dl, wbc:<1000/μL, plt<100000/μL) hastalar tedavi edilirler.

### **2.7.3 Prognostik faktörler**

Yaş, masif splenomegali ve lenfadenopati prognozu belirleyen bulgulardır (155, 156). Myelofibrozis, hastalığın bir parçası olarak gözlenmektedir; prognoz üzerine etkisi ise belirsizdir.

### **2.7.4 Tedavi**

Tarihsel olarak splenektomi % 50'ye varan yanıt oranları ve semptomatik rahatlama sağlarsa da günümüzde pürin analogları tedavide kullanılmaktadır.

Kladribin ve Pentostatin en çok kullanılan iki ajandır. Kladribin 0,1 mg/kg dozda 7 gün süreyle devamlı infüzyon şeklinde, Pentostatin ise 4 mg/m<sup>2</sup>/gün dozda iki haftada bir toplam 6 aylık kürler ile verilmektedir. Her iki ajan ile yanıt oranları % 97'lere ulaşmakta, % 75–90 civarında da tam yanıt elde edilmektedir (157, 158). Remisyona girdikten sonra relaps görülen hastalarda tekrar daha önce kullanılan ajan aynı dozda verilebilmekte ve % 69'lara varan yanıt oranları izlenmektedir (159).

## **2.8- Kemik İliği Biyopsisi**

Kemik iliği biyopsisi, aspirasyon bulgularını destekleyen, aspirasyonda saptanamayan bazı bilgilere ulaşmamızı sağlayan ve aspirasyon yapılma imkânı olmadığı anda kemik iliği yapısı ve hücreliliği ile ilgili yegâne bilgileri sunan bir işlemdir. Kemik iliği biyopsisi genellikle, hücrelilik oranının değerlendirilmesi, metastaz veya granülomatöz hastalık araştırılması, evreleme, primer veya sekonder myelofibrozis açısından değerlendirme ve kemik iliği aspirasyonunun yeterli olmadığı durumlarda kullanılmaktadır. Başlıca endikasyonları şunlardır (160):

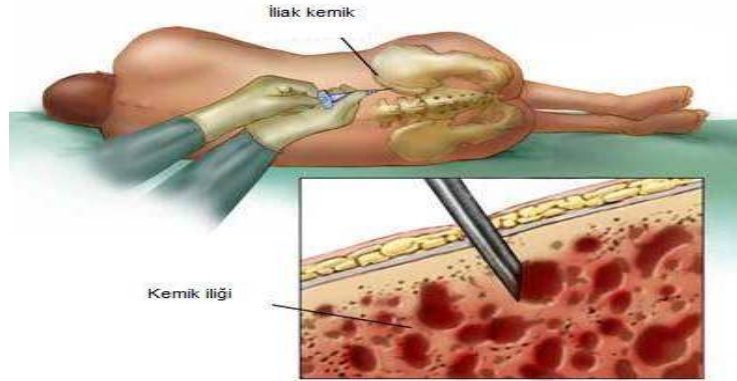
- 1- Non- Hodgkin ve Hodgkin Lenfomanın evrelemesi
- 2- Non-Hodgkin ve Hodgkin Lenfoma araştırılması
- 3- Kemik iliğine metastaz yapmış malignite araştırması
- 4- SHL tanı ve takibi
- 5- Olası kronik myeloproliferatif hastalık açısından değerlendirme
- 6- Sebebi bilinmeyen ateşin araştırılması
- 7- KLL tanı ve takibinde
- 8- Akut Lösemi tanı ve takibinde
- 9- Aplastik Anemi tanı ve takibinde
- 10- Myelom ön tanısı ile tetkik edilen hastada
- 11- Kemik iliği aspirasyonu ile yeterli materyal elde edilemeyen tüm hastalarda
- 12- Myelodisplastik Sendromun tanı ve takibinde

### 13-Primer amiloidoz tanı ve takibinde

önemli yer tutmaktadır.

Kemik iliği biyopsisi işlemi için en uygun iki yer posterior iliak çıkıntı veya bunun tam altında yer alan iliumdur (Şekil 4). Hasta yüzükoyun veya yan yatırılarak kemik iliği biyopsisi için özel olarak tasarlanmış iğneler ile işlem yapılır. İşlem öncesi giriş yeri işaretlenip, sterilite şartlarına uyularak işlem bölgesi temizlenir ve lokal anestezi yapılır. Tromboplastik madde salgılanması sonrası aspirasyon işlemi zorlaşacağından, genellikle kemik iliği biyopsisi aspirasyondan sonra yapılır. Alınan biyopsi materyali, fikse edici ajana konduktan sonra Patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmek üzere gönderilir. Patoloji bölümünde yapılan parafinleme ve ardından dekalsifikasyon işlemi sonrası materyalde yaklaşık % 25 oranında kayıp görülür. Bishop ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada metastatik tümör bulma aramada 0,8–1,2 santimetre uzunluğundaki kemik iliğinin yeterli olduğu, 1,2 santimetreden daha uzun materyallerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla miktarda tümör saptanamadığı gösterilmiştir (161). Bu durumda, kemik iliği biyopsisi uzunluğunun en az 1,6 cm olması gerektiği öne sürülmüştür ancak daha uzun materyal ile fokal lezyonları daha iyi saptayabilmek de mümkündür (160).

**Şekil 4** ([http://www.riversideonline.com/health\\_reference/Articles/CA00068.cfm](http://www.riversideonline.com/health_reference/Articles/CA00068.cfm))



adresinden alınmıştır).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Akut ve kronik lösemili hastalarda retiküler lif derecesinin bir prognostik faktör olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini incelemeyi amaçladığımız çalışmamıza, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 2004–2010 yılları arası başvuru yapan akut ve kronik lösemi ( AML, ALL, KML, KLL ve SHL ) tanısı almış yatan hastalar alınmıştır. Her hasta grubu için geçerli prognostik faktörler belirlenerek, tanı anındaki değerleri kaydedilmiş; tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen retiküler lif dereceleri arasındaki değişim incelenmiştir. Hastaların özellikle birinci ve sonraki retiküler lif dereceleri ile her hasta grubu için ayrı olarak belirlenen prognostik faktörler arasındaki ilişkinin de araştırılması planlanmıştır. Hastaların kemik iliği biyopsi retiküler lif dereceleri işlenmiş ve hasta bilgileri arşiv taraması ile dosyalarından kaydedilmiştir. Toplam 113 hastadan, veri eksiklikleri nedeniyle 30 hasta değerlendirme dışı bırakılmış ve toplam 83 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar, beş ayrı grupta incelenmiştir; gruplar hasta sayılarına göre sırayla;

- 1- AML: 45 hasta
- 2- ALL: 13 hasta
- 3- KML: 12 hasta
- 4- KLL: 9 hasta
- 5- SHL: 4 hasta

olarak sıralanmıştır. Her grup için ortak olarak, hasta ad ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, lökosit sayısı, konvensiyonel sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek hastalık, ek malignite, tedavi sayısı, toplam yaşam süresi, tedavi ile remisyona girip girmediği, hastalısız yaşam süresi ve retiküler lif derecesi kaydedilmiş, diğer veriler ise gruba göre değişkenlik göstermiştir. AML grubunda, FAB tipi, Auer rod durumu ve CD34 ekspresyonu ayrıca kaydedilmiştir. ALL grubunda, tam remisyona kemoterapinin hangi gününde ulaşıldığı, FAB tipi ve Philedelphia kromozomu durumu kaydedilmiştir. AML ve ALL hastalarında WHO sınıflaması yerine FAB sınıflaması iki sebeple tercih edilmiştir:

- 1- FAB sınıflaması daha önce de bahsedildiği gibi, WHO sınıflamasına göre daha pratiktir ve halen birçok klinikte uygulamada ve takipte kullanılmaktadır.
- 2- Geriye dönük tasarımı olan çalışmamızda, özellikle daha eski tarihli girişleri olan ve takibi yapılan hastalarda, hastanemizde ve yakın çevresindeki merkezlerde sitogenetik çalışmalar ya hiç yapılamamaktaydı veya yetersiz derecede yapılabilmekteydi. Dizayn olarak sitogenetik sonuçlara bağımlı olan WHO sınıflamasını kullanmak pratik açıdan uygun olmayabilecekti.

KML'de, Sokal skoru ve evresi ayrıca değerlendirilmiştir. KLL'de evre ve LDH düzeyi de bakılmıştır. SHL'de ayrıca, dalak boyutu incelenmiştir.

Tedavi sayısı olarak, her kemoterapi protokolündeki 1 kür, 1 tedavi olarak belirtilmiştir. AML tedavisindeki 7+3 remisyon indüksiyon, yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavilerinin her biri, FLAG ve FLAG-İda ayrı bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. Düşük doz sitarabin tedavilerinin her kürü ayrı bir tedavi olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, 5-azasitidin tedavisinin her kürü ayrı bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. ALL hastaların aldığı Hoelzer tedavi protokolünün faz 1 ve faz 2 tedavileri ve FLAG-İda tedavileri ayrı tedavi olarak değerlendirilmiştir. KLL'de kullanılan Fludarabin temelli tedaviler ve Klorambusil'in her kürü ayrı bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. KML'de verilen Interferon, Hidroksiüre, İmatinib ve Dasatinib tedavileri ayrı tedavi olarak kaydedilmiştir. SHL'deki Kladrinin tedavisi ayrı bir tedavi olarak değerlendirilmiştir.

Retiküler lif derecesi sınıflamasında Patoloji ünitesi tarafından kullanılan ve Manoharan tarafından düzenlenen Bauermeister sınıflaması kullanılmıştır. Tüm hastaların retiküler lif dereceleri sayısal olarak kaydedilmiştir. Bir hasta için, eğer varsa, toplam 5 ayrı kemik iliği biyopsisi değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların tedavi ile remisyona girip girmediği, hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam süresi ile tanı anındaki retiküler lif dereceleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tüm hastalarda, başlangıçtaki ve daha sonraki retiküler lif derecesi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiştir. Retiküler lif derecesi dışındaki prognostik faktörler

retiküler lif derecelerine göre gruplandırılarak, retiküler lif derecesi ile prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Gruplara göre değerlendirme yapılacak olursa;

### **3.1- AML**

Hastalarda yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, FAB tipi, konvansiyonel sitogenetik, auer rod, CD34, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısı karşılaştırılmış ve her veri buna göre değerlendirilmiştir. Hastanın takipte birden fazla kemik iliği biyopsisi varsa, tanı anındaki retiküler lif derecesine göre anlamlı değişim olup olmadığı incelenmiştir. Hastaların yaş ve lökosit sayısı rakamsal olarak belirtilmiştir. Auer rod, ekstramedüller tutulum ve malignite pozitif veya negatif olarak kaydedilmiştir. Hastalarda toplam yaşam süresi ay olarak kaydedilmiştir. Tedavi sonrası remisyona giren hastaların, hastaliksız yaşam süreleri yine ay olarak kaydedilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların ilk tedavi ile remisyona girip girmediği (pozitif veya negatif) ayrı olarak kayıt altına alınmıştır. Tedavi sayısı rakamsal olarak belirtilmiştir. Ek hastalıklar toplam yedi ayrı gruba bölünmüştür (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Bronşial Astım, Hiperlipidemi, Diğer hastalıklar ve ek hastalığı olmayanlar). AML'de remiyon tanım olarak kemik iliğinde blast oranının % 5'in altında olması ve Hg > 10 gr/dl, nötrofil > 1500/uL ve trombosit > 100000/uL olması şeklinde değerlendirilmiştir. Relaps kemik iliğinde blast oranının % 20'nin üzerinde saptanması olarak tanımlanmıştır.

### **3.2- ALL**

Hastalarda, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, FAB tipi, konvansiyonel sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği, tedavi sayısı, remisyona ulaşma süresi ve Philedelphia kromozomu durumu ile ilk kemik iliği biyopsisindeki retiküler lif derecesi karşılaştırılmış ve her veri buna göre değerlendirilmiştir. Hastanın takipte birden fazla kemik iliği biyopsisi varsa, bu retiküler lif dereceleri de bu verilerle karşılaştırılmış ve aradaki (eğer varsa) değişim ile başlangıç prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. AML hastalarında da

bakılan veriler (yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, FAB tipi, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği ve tedavi sayısı) daha önce tarif edildiği şekilde kaydedilmiştir. Ayrıca istatistiksel kolaylık açısından remisyona ulaşma süresi 1–30 gün, 31–50 gün ve refrakter olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılarak bu şekilde kaydedilmiştir. ALL’de remiyon tanım olarak, kemik iliğinde blast oranının % 5’in altında olması ve Hg > 10 gr/dl, nötrofil > 1500/uL ve trombosit > 100000/uL olması şeklinde değerlendirilmiştir. Relaps, kemik iliğinde blast oranının % 20’nin üzerinde saptanması olarak tanımlanmıştır.

### **3.3- KML**

Hastalarda, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği, tedavi sayısı, faz ve sokal skoru ile ilk kemik iliği biyopsisindeki retiküler lif derecesi karşılaştırılmış ve her veri buna göre değerlendirilmiştir. Hastanın takipte birden fazla kemik iliği biyopsisi varsa, bu retiküler lif dereceleri de bu verilerle karşılaştırılmış ve aradaki (eğer varsa) değişim ile başlangıç prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. AML hastalarında da bakılan veriler (yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği ve tedavi sayısı) daha önce tarif edildiği şekilde kaydedilmiştir. Ayrıca Sokal skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak 3 gruba ayrılmış ve bu şekilde kaydedilmiştir. KML’de remiyon durumu, tam sitogenetik yanıt olarak değerlendirilmiştir (t 9;22<%1). Hematolojik yanıt ve moleküler yanıt değerlendirmeye alınmamıştır. Relaps ise sitogenetik yanıtın kaybı olarak değerlendirilmiştir.

### **3.4- KLL**

Hastalarda, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, konvansiyonel sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, tedavi sayısı, evre ve LDH ile ilk kemik iliği biyopsisindeki retiküler lif derecesi karşılaştırılmış ve her veri buna göre değerlendirilmiştir. Hastanın takipte birden fazla kemik iliği biyopsisi varsa, bu retiküler lif dereceleri de bu verilerle karşılaştırılmış ve aradaki



(eğer varsa) değişim ile başlangıç prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. AML hastalarında da bakılan veriler (yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, tedavi sayısı) daha önce tarif edildiği şekilde kaydedilmiştir. Ayrıca, evre için Rai sınıflaması geçerli kabul edilmiş ve LDH düzeyi umol/lit cinsinden kaydedilmiştir. KLL hastaları tedavi ve remisyon durumları açısından oldukça heterojen bir örneklem grubuna sahiptir. Hastaların bir kısmı endikasyon olmadığı için tedavisiz takip edilirken, bir kısmı tedavi edilmiş ve değişken oranlarda yanıtlar alınmıştır. Bahsedilen durumdan dolayı, istatistiksel analizlerde veri bütünlüğünün bozulmaması açısından KLL hastalarında hastalıksız yaşam süresi ve tedaviyle remisyona girip girmediği değerlendirmeye alınmamıştır.

### **3.5- SHL**

Hastalarda, yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, konvansiyonel sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastalıksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği dalak boyutu, sitogenetik, hastalık durumu ve tedavi sayısı ile ilk kemik iliği biyopsisindeki retiküler lif derecesi karşılaştırılmış ve her veri buna göre değerlendirilmiştir. Hastanın takipte birden fazla kemik iliği biyopsisi varsa, bu retiküler lif dereceleri de bu verilerle karşılaştırılmış ve aradaki (eğer varsa) değişim ile başlangıç prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. AML hastalarında da bakılan veriler (yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek malignite, ek hastalık, toplam yaşam süresi, hastalıksız yaşam süresi, ilk tedaviyle remisyona girip girmediği, tedavi sayısı ) daha önce tarif edildiği şekilde kaydedilmiştir. Ayrıca dalak boyutu santimetre cinsinde kaydedilmiştir. Remisyon, hastanın en az bir ay boyunca Hg>12 gr/dl, nötrofil>1500/ $\mu$ L ve trombosit>100000/ $\mu$ L olması, dalak boyutlarının normale dönmesi, periferik yayma ve kemik iliğinde saçlı hücrelerin görülmemesi ve hastanın klinik olarak hastalıkla ilişkili belirtisinin bulunmaması durumu olarak tanımlanmıştır. Relaps ise, sitopenilerle birlikte periferik kan veya kemik iliğinde saçlı hücrelerin görülmesi olarak değerlendirilmiştir.

### **3.6- İSTATİSTİK**

Gruplar arası süreklilik gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında ve anlamlılık değerlendirmesinde (ikili gruplar) Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İki den fazla parametre ile karşılaştırma yapılacağı zaman örneklemden tüm gruplarda hasta sayısı otuzdan fazla ise Oneway-Anova testi ile değerlendirme yapılmıştır. Eğer ikiden fazla parametrenin değerlendirmesinde gruplardan birinde hasta sayısı otuzun altında ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirme yapılmıştır.  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### IV. BULGULAR

Çalışmamıza 2004–2010 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bölümünde yatarak tedavi gören 113 hasta alınmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda veri eksiklikleri sebebiyle 30 hasta çıkarılmış ve toplam 83 hasta istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların tanılarına göre dağılımı aşağıdaki gibidir (tablo 4). En çok hasta AML grubundadır; hastaların % 54,2'sini oluşturmaktadır. En az hasta SHL grubunda bulunmaktadır. ALL, KML ve KLL grubu hasta sayıları birbirlerine yakındır.

**Tablo 4 Hastaların tanılarına göre dağılımı**

Tanı	Sayı	Yüzde (%)
AML	45	54,2
ALL	13	15,7
KML	12	14,5
KLL	9	10,8
SHL	4	4,8
Toplam	83	100

Hastalar, tanılarına göre gruplandırılmış ve yaş ortalamaları ve ortancaları hesaplanmıştır. AML'de ortalama yaş 47,91, ALL'de 33,61, KML'de 47,41, KLL'de 53,66 ve SHL'de 53,5 olarak hesaplanmıştır. ALL hastalarının yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha azdır ( $p=0,013$ ). AML'de ortanca yaş 47, ALL'de 29, KML'de 45, KLL'de 54 ve SHL'de 54,5'tir.

Hastaların cinsiyetlerine göre tanı dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 5). Kadın ve erkek oranları KML ve SHL grupları hariç tüm gruplarda dengelidir. KML grubunda % 33,8 kadın hasta bulunurken, SHL grubumuzda kadın hasta bulunmamaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlam yaratacak farklılık saptanmamıştır ( $p=0,328$ ).

**Tablo 5 Hastaların Tanılarının Cinsiyet Durumuna Göre Dağılımı**

Cinsiyet	Tanı					Toplam
	AML	ALL	KLL	KML	SHL	
Kadın	22 %59,5	7 %18	4 %10,8	4 %10,8	0 %0	37 %100
Erkek	23 %50	6 %13	5 %10,9	8 %17,4	4 %8,7	46 %100
Toplam	45 %54,2	13 %15,7	9 %10,8	12 %14,5	4 %4,8	83 %100

Hastaların yaşlarına göre birinci retiküler lif dereceleri dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 6). Derece 0 olan 2 hastanın yaş ortalaması 49,5, derece 1 olan 39 hastanın yaş ortalaması 46,46, derece 2 olan 25 hastanın yaş ortalaması 45,6, derece 3 olan 15 hastanın yaş ortalaması 48,6, derece 4 olan 2 hastanın yaş ortalaması ise 39,5'tir. Yapılan istatistiksel analizde retiküler lif dereceleri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,216).

**Tablo 6 Hastaların yaşlarına göre birinci retiküler lif dereceleri dağılımı**

Retiküler lif	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Derece 0	2	49,5	32	67
Derece 1	39	46,46	15	80
Derece 2	25	45,6	17	74
Derece 3	15	48,6	29	75
Derece 4	2	39,5	30	49
Toplam	83	46,4	15	80

Hastaların cinsiyetlerine göre birinci retiküler lif derecesi dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir. Retiküler lif derecelerinin en çok derece 1 olduğu (18 kadın ve 21 erkek) görülmüştür ancak, yapılan istatistiksel değerlendirmede retiküler lif derecesi ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,672).

**Tablo 7 Hastaların cinsiyetlerine göre birinci retiküler lif derecesi dağılımı**

Cinsiyet	Retiküler Lif Derecesi					Toplam
	Derece 0	Derece 1	Derece2	Derece 3	Derece 4	
Kadın	1 %2,7	18 %48,6	10 %27	8 % 21,6		37 %100
Erkek	1 %2,2	21 %45,7	15 %32,6	7 %15,2	2 %4,3	46 %100
Toplam	2 %2,4	39 %47	25 %30,1	15 %18,1	2 %2,4	83 %100

Tüm hastalar aldıkları tedavi sayıları açısından kaydedilerek değerlendirilmiştir, sonuçlar tablolardaki gibidir (tablo 8). Toplam 15 hasta (12 AML, 2 ALL, 1 KLL) hiç tedavi almamışlardır. AML hastalarında tedavi alan hastaların sadece % 22'si beş veya daha fazla tedavi almışlardır. ALL hastaları birden altıya kadar tedavi sayıları ile genellikle homojen dağılım göstermişlerdir. KML hastalarının tamamı dörtten az tedavi almışlar, SHL hastaların % 75'i bir tedavi ile halen tam remisyonda iken, %25'i 3 tedavi almıştır. Tüm hastalar ortalama 2,49 (ortanca 2) tedavi almışlardır. Tedavi sayıları hasta gruplarına göre ayrıldığında

AML hastaları ortalama 2,44 (ortanca 2), ALL hastaları ortalama 2,69 (ortanca 3), KLL hastaları ortalama 3,88 (ortanca 4), KML hastaları ortalama 1,75 (ortanca 2) ve SHL hastaları ortalama 1,5 (ortanca 1) tedavi almışlardır.

**Tablo 8 Hastaların Tanı ve Aldığı Tedavi Sayılarının Dağılımı**

Tedavi sayısı	Tanı					Toplam
	AML	ALL	KLL	KML	SHL	
0	12	2	1	0	0	15
1	6	1	1	5	3	16
2	5	3	0	5	0	13
3	6	3	2	2	1	14
4	6	2	2	0	0	10
5	8	1	1	0	0	10
6	2	1	0	0	0	3
7	0	0	1	0	0	1
8	0	0	1	0	0	1
Toplam	45	13	9	12	4	83

Hastaların birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayılarının dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 9). Lökosit ortalamaları ile retiküler lif derecesi dağılımı karşılaştırılmıştır. Derece 4'te ortalama diğer gruplara göre belirgin olarak düşük gözlenmesine karşın (WBC:3750), derece 4 grubunda sadece 2 hasta bulunması sebebiyle bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmamıştır. Diğer gruplarda ortalamalar birbirlerine daha yakındır; dağılımda anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,511$ ).

**Tablo 9 Hastaların birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı dağılımı**

	Retiküler lif	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
WBC	Derece0	2	46395	1100	91690
	Derece1	39	75655,9	700	675900
	Derece2	25	74621,6	1200	499650
	Derece3	15	66136,67	120	227600
	Derece4	2	3750	2100	5400
	Toplam	83	71186,27	120	675900

Hastaların birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayılarının dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 10). Dağılımlar incelendiğinde derece 4 retiküler lif dereceleri olan hastaların diğer gruplara oranla daha fazla tedavi aldığı görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Tüm hastaların ortalama

aldığı tedavi sayısı 2,49 idi (minimum 0, maksimum 8). Ortanca tedavi sayısı 2'dir. Hastalık gruplarına göre alınan tedavi sayıları tabloda gösterilmiştir (tablo).

**Tablo 10 Hastaların birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayılarının dağılımı**

	Retiküler lif	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
TEDAVİ SAYISI	Derece0	2	1,5	0	3
	Derece1	39	2,51	0	8
	Derece2	25	2,68	0	7
	Derece3	15	2,06	0	4
	Derece4	2	4	3	5
	Toplam		83	2,49	0

ALL hastalarının tamamı L2 iken, AML hastalarının dağılımı tabloda gösterilmiştir. Çalışmamızda, en sık AML tipi, M1 iken (% 37,7), M5 ve M7 alt tipi saptanmamıştır. Birer hasta (bilineal lösemi ve akut eozinofilik lösemi) diğer grubu altında incelenmiştir (tablo 11).

**Tablo 11 AML hastalarının FAB tipine göre dağılımı**

FAB	Sayı	Yüzde (%)
M0	7	% 15,5
M1	20	% 44,4
M2	5	% 15,5
M3	7	% 11,1
M4	3	% 6,6
M6	1	% 2,2
Diğer	2	% 4,4
Toplam	45	%100

Daha sonra, hastaların FAB tipleri ile birinci retiküler lif dereceleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir hastamızda akut bilineal lösemi, bir diğer hastamızda da akut eozinofilik lösemi tanısı konmuştur, bu hastalar “Diğer” grubu altında incelenmiştir (tablo 12). ALL grubundaki 13 hastanın tamamı L2 sınıfındadır. AML-M1 grubunda hastaların % 34,58'i bulunmaktadır ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (p=0,034). Daha sonra ALL grubu çıkarılarak analiz tekrarlandığında 45 hastada 20'sinin M1 grubunda olduğu ve istatistiksel anlamlılığın devam ettiği görülmüştür (p=0,019); buradan da istatistiksel anlamlılığa AML-M1 grubunun neden olduğu gösterilmiştir. Toplam 58 hastanın 31'inin (% 53,44) derece 1 retiküler lifi olduğu saptanmıştır. M1 grubunda 20 hastanın 13'ü (% 65) derece 1 grubunda

yer almışken, M0 grubunda da hastaların % 85,7'si derece 1 retiküler life sahiptir. M0 ve M1 grubu arasında yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 12 Hastaların birinci retiküler lif derecelerinin FAB tiplerine göre dağılımı**

		Retiküler Lif Derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
FAB	M0	1 %14,3	6 %85,7	0 %0	0 %0	0 %0	7 %100
	M1	0 %0	13 %65	6 %30	0 %0	1 %5	20 %100
	M2	0 %0	1 %20	3 %60	1 %20	0 %0	5 %100
	M3	0 %0	4 %57,1	0 %0	3 %42,9	0 %0	7 %100
	M4	0 %0	1 %33,3	2 %66,7	0 %0	0 %0	3 %100
	M6	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
	L2	1 %7,7	4 %30,8	5 %38,5	3 %23,1	0 %0	13 %100
	Diğer	0 %0	1 %50	0 %0	0 %0	1 %50	2 %100
Toplam		2 %3,4	31 %53,4	16 %27,6	7 %12,1	2 %3,4	58 %100

Tüm hastaların sitogenetik sonuçları kaydedilmiştir. Ancak 18 hastanın sitogenetik sonuçlarına ulaşamamıştır. 65 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede sitogenetik sonuçları ile birinci retiküler lif dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,450).

45 AML hastasının ondördünde auer rod pozitif olarak saptanmıştır. Auer rod durumu ile birinci retiküler lif derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,707).

45 AML hastasının 24'ünde CD34 pozitif iken, 21'inde CD34 negatiftir. CD34 pozitifliği ile birinci retiküler lif derecesi arasında ilişki araştırılmış ve istatistiksel anlamlılık yaratacak bir ilişki saptanmamıştır (p=0,568).

Çalışmaya alınan 83 hastanın yedi tanesinde ekstramedüller tutulum saptanmıştır. AML hastalarının hiçbirinde tutulum yokken, üç ALL (santral sinir sistemi), 1 KLL (karaciğer), 2 KML (kemik ve göz) ve 1 SHL (cilt) hastasında ekstramedüller tutulum saptanmıştır. Bu 7 hastanın % 42,9'u derece 1, % 28,6'sı

derece 2 ve % 28,6'sı derece 3 başlangıç retiküler lif sahibidir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede retiküler lif ve ekstramedüller tutulum arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır ( $p=0,929$ ). Hastalık gruplarına göre yapılan alt analizde de retiküler lif dereceleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ek maligniteleri (hematolojik veya solid organ tümörü) olan hastalar değerlendirildiğinde dört AML ve bir KML hastasında ek malignite saptanmış (% 6,02), diğer hastalarda malignite saptanmamıştır. Retiküler lif derecesi ile anlamlı bir istatistiksel ilişki de saptanmamıştır ( $p=0,812$ ). Hastalık gruplarına ayrılarak yapılan alt analizde de retiküler lif dereceleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Seksenüç hastanın yirmialtısında ek hastalık saptanırken (% 31,3), 57 hastada (% 68,7) ek hastalık yoktur. Hastalar ek hastalıkları açısından değerlendirildiğinde 45 AML hastasının otuzunda ek hastalık yokken, altı hastada hipertansiyon, bir hastada KOAH, iki hastada bronşiyal astım, bir hastada hiperlipidemi ve beş hastada diğer hastalıklar (Bruselloz, Akut Romatizmal Ateş, Kist Hidatik, Sjögren, Kronik HBV) saptanmıştır. 13 ALL hastasının on tanesinde ek hastalık saptanmazken, bir hastada DM, iki hastada diğer hastalıklar (Multinodüler guatr, Hipoksik iskemik ensefalopati) saptanmıştır. Toplam 9 KLL hastasının dört tanesinde hastalık yokken, birer DM, koroner arter hastalığı ve HT hastası saptanmıştır. İki hastada diğer hastalıklar (tüberküloz) bulunmaktadır. Toplam 12 KML hastasının dokuzunda ek hastalık yoktur; iki hastada DM saptanırken bir hastada diğer grupta hastalık (Behçet) vardır. SHL hastalarında ek hastalık saptanmamıştır. Birinci retiküler lif derecesi ile ek hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,940$ ). Hastalık gruplarına ayrılarak yapılan alt analizlerde de anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalar, daha sonra tanılarına göre 5 gruba ayrılarak, birinci retiküler lif dereceleri sınıflandırılmıştır. AML hastalarının % 84,4'ü derece 1 ve 2 retiküler lif derecesine sahipken, ALL hastalarında bu oran % 69,3, KLL'de % 88,9, KML'de % 58,4 ve SHL'de % 50'dir. Hastalarımızın daha çok retiküler lif 1 ve 2 derecelerinde olduğu gözlenmektedir. Ancak yapılan analizde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ( $p=0,183$ ). Tanılara göre birinci retiküler lif dağılımı tablodaki gibidir (tablo 13).



**Tablo 13 Tanılara göre birinci retiküler lif derecelerinin dağılımı**

		Retiküler Lif Derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
Tanı	AML	1 %2,2	27 %60	11 %24,4	4 %8,9	2 %4,4	45 %100
	ALL	1 %7,7	4 %30,8	5 %38,5	3 %23,1	0 %0	13 %100
	KLL	0 %0	3 %33,3	5 %55,6	1 %11,1	0 %0	9 %100
	KML	0 %0	5 %41,7	2 %16,7	5 %41,7	0 %0	12 %100
	SHL	0 %0	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100
Toplam		2 %2,4	39 %47	25 %30,1	15 %18,1	2 %2,4	83 %100

Toplam 45 hastanın değerlendirilebilecek ikinci kemik iliği biyopsisi bulunmaktadır. Hastaların birinci retiküler lif dereceleri ile ikinci retiküler lif dereceleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişim olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı değişim saptanmamıştır ( $p=0,652$ ). Birinci lif derecesi 1 olan 22 hastanın % 45,45'i derece 1 olarak kalırken sadece % 13,63'ü derece 0'a gerilemiştir. Derece 2 olan 13 hastanın sadece % 30,76'sı derece 1 olmuştur. Derece 3 olan 7 hastanın % 57,14'ü derece 0, 1 ve 2'ye gerilemişken, % 42,86'sı aynı kalmış veya ilerlemiştir. Hastaların dağılımı tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14 Birinci retiküler lif dereceleri ile ikinci retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması**

		Birinci Retiküler lif					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
2.retiküler lif	Derece 0	0 %0	3 %75	0 %0	1 %25	0 %0	4 %100
	Derece 1	1 %5,9	10 %58,8	4 %23,5	1 %5,9	1 %5,9	17 %100
	Derece 2	0 %0	6 %42,9	6 %42,9	2 %14,3	0 %0	14 %100
	Derece 3	0 %0	1 %20	2 %40	2 %40	0 %0	5 %100
	Derece 4	0 %0	2 %40	1 %20	1 %20	1 %20	5 %100
Toplam		1 %2,2	22 %48,9	13 %28,9	7 %15,6	2 %4,4	45 %100

Toplam 22 hastanın değerlendirilebilecek üçüncü kemik iliği biyopsisi bulunmaktadır. Hastaların birinci retiküler lif dereceleri ile üçüncü retiküler lif

dereceleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişim olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0,299). Derece 1 hastaların % 40'ı daha ileri bir retiküler lif derecesi almışken geri kalanı aynı düzeyde kalmış; gerileme olmamıştır. Derece 2 hastalarda gerileme oranı % 60 iken, % 20 hastada retiküler lif artmıştır. Derece 3 hastalarda toplam 5 hastanın ikisi aynı derecede kalırken, bir hasta derece 2 iki hasta ise derece 1'e gerilemiştir. Derece 4 hastalardan birinde derece aynı kalırken diğeri derece 1'e gerilemiştir. Hastaların dağılımı tablo 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 15 Birinci retiküler lif dereceleri ile üçüncü retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması**

		Birinci Retiküler lif					Toplam
		Derece 0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
3.retiküler lif	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	6 %50	3 %25	2 %16,7	1 %8,3	12 %100
	Derece 2	0 %0	3 %60	1 %20	1 %20	0 %0	5 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	2 %100	0 %0	2 %100
	Derece 4	0 %0	1 %33,3	1 %33,3	0 %0	1 %33,3	3 %100
Toplam		0 %0	10 %45,5	5 %22,7	5 %22,7	2 %9,1	22 %100

Toplam 14 hastanın değerlendirilebilecek dördüncü kemik iliği biyopsisi bulunmaktadır. Hastaların birinci retiküler lif dereceleri ile dördüncü retiküler lif dereceleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişim olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0,908). Derece 1 hastaların % 33,3'ü aynı düzeyde kalmışlar, geri kalan hastalarda retiküler lif derecesi artmıştır. Derece 2 hastaların % 33,3'ü aynı düzeyde kalmış, % 33,3'ü derece 4 olmuş, % 33,3'ü derece 1'e gerilemiştir. Derece 3 olan hastaların % 60'ı alt derecelere gerilemiştir. Derece 4 bir hasta ise derece 1'e gerilemiştir. Hastaların dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16 Birinci retiküler lif dereceleri ile dördüncü retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması**

		Birinci Retiküler lif					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
4.retiküler lif	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	2 %33,3	1 %16,7	2 %33,3	1 %16,7	6 %100
	Derece 2	0 %0	2 %50	1 %25	1 %25	0 %0	4 %100
	Derece 3	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	2 %100
	Derece 4	0 %0	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	2 %100
Toplam		0 %0	5 %35,7	3 %21,4	5 %35,7	1 %7,1	14 %100

Toplam 7 hastanın değerlendirilebilecek beşinci kemik iliği biyopsi bulunmaktadır. Hastaların birinci retiküler lif dereceleri ile beşinci retiküler lif dereceleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişim olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0,587). Derece 3 hastaların % 66,7'sinde retiküler lif derecelerinde gerileme görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Hastaların dağılımı tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17 Birinci retiküler lif dereceleri ile beşinci retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması**

		Birinci Retiküler lif					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
5.retiküler lif	Derece 0	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	Derece 1	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	2 %100
	Derece 2	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	2 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
Toplam		0 %0	3 %42,9	1 %14,3	3 %42,9	0 %0	7 %100

Tüm hastalar ortak prognostik faktörler açısından değerlendirildikten sonra hastalar beş ayrı grup olarak değerlendirilmiştir. Gruplara bölünen hastalarda cinsiyet

ile retiküler lif dereceleri analiz edilmiş ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değerleri AML, ALL, KLL ve KML için sırasıyla =0,392, 0,253, 0,487, 0,114). SHL hastalarımızın tamamı erkek olduğu için değerlendirme yapılmamıştır. Hastaların dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 18).

**Tablo 18 Hastaların birinci retiküler lif derecelerinin cinsiyetlere göre dağılımı**

Tanı	Cinsiyet	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	Kadın	0 %0	13 %59,1	6 %27,3	3 %13,6	0 %0	22 %100
	Erkek	1 %4,3	14 %60,9	5 %21,7	1 %4,3	2 %8,7	23 %100
	Toplam	1 %2,2	27 %60	11 %24,4	4 %8,9	2 %4,4	45 %100
ALL	Kadın	1 %14,3	3 %42,9	1 %14,3	2 %28,6	0 %0	7 %100
	Erkek	0 %0	1 %16,7	4 %66,7	1 %16,7	0 %0	6 %100
	Toplam	1 %7,7	4 %30,8	5 %38,5	3 23,1	0 %0	13 %100
KLL	Kadın	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	0 %0	4 %100
	Erkek	0 %0	1 %20	3 %60	1 %20	0 %0	5 %100
	Toplam	0 %0	3 %33,3	5 %55,6	1 %11,1	0 %0	9 %100
KML	Kadın	0 %0	0 %0	1 %25	3 %75	0 %0	4 %100
	Erkek	0 %0	5 %62,5	1 %12,5	2 %25	0 %0	8 %100
	Toplam	0 %0	5 %41,7	2 %16,7	5 %41,7	0 %0	12 %100
SHL	Erkek	0 %0	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100

Gruplara bölünen hastalarda sitogenetik ile birinci retiküler lif dereceleri analiz edilmiş ve anlamlı ilişki saptanmamıştır. AML hastalarının % 57,89'unun normal karyotip olduğu ayrıca % 34,21'inde üreme olmadığı görülmektedir. Hastaların dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 19).

**Tablo 19 Hastaların tanı, sitogenetik ve birinci retiküler lif derecelerine göre dağılımı**

Tanı	Sitogenetik	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	T9:22	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	2 %100
	Inv 16	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	1 %100
	T15;17	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
	normal	1 %5	9 %45	6 %30	2 %10	2 %10	20 %100
	üreme yok	0 %0	9 %75	3 %25	0 %0	0 %0	12 %100
	Toplam	1 %2,8	20 %55,6	10 %27,8	3 %8,3	2 %5,6	36 %100
ALL	normal	0 %0	1 %25	2 %50	1 %25	0 %0	4 %100
	üreme yok	0 %0	2 %40	2 %40	1 %20	0 %0	5 %100
	Toplam	0 %0	3 %33,3	4 %44,4	2 %22,2	0 %0	9 %100
KLL	normal	0 %0	2 %100	0 %0	0 %0	0 %0	2 %100
	diğer	0 %0	0 %0	3 %100	0 %0	0 %0	3 %100
	üreme yok	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	Toplam	0 %0	3 %42,9	4 %57,1	0 %0	0 %0	7 %100
KML	T9:22	0 %0	4 %44,4	1 %11,1	4 %44,4	0 %0	9 %100
	diğer	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	üreme yok	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	Total	0 %0	5 %41,7	2 %16,7	5 %41,7	0 %0	12 %100
SHL	diğer	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	Toplam	0 %0	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	1 %100

Gruplara bölünen hastalarda ekstramedüller tutulum ile birinci retiküler lif dereceleri analiz edilmiştir. AML hastalarında tutulum bulunmayan değerlendirmede anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değerleri ALL, KLL, KML ve SHL için sırasıyla =0,307, 0,638, 0,267 ve 0,248'tir). ALL'li 3 hastada, KML'li 2, KLL ve SHL'li bir hastada ekstramedüller tutulum vardır. ALL hastaların % 66,7'si derece 1 retiküler

life sahiptir. KML hastaların % 50'si derece 1 iken, % 50'si ise derece 2'dir. Hastaların dağılımı tablo 20'de gösterilmiştir.

**Tablo 20 Hastaların tanı, ekstramedüller tutulum ve birinci retiküler lif derecelerine göre dağılımı**

Tanı	Ekstramedüller Tutulum	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	negatif	1 %2,2	27 %60	11 %24,4	4 %8,9	2 %4,4	45 %100
	Total	1 %2,2	27 %60	11 %24,4	4 %8,9	2 %4,4	45 %100
ALL	pozitif	0 %0	2 % 66,7	0 %0	1 %33,3	0 %0	3 %100
	negatif	1 %10	2 %20	5 %50	2 %20	0 %0	10 %100
	Toplam	1 %7,7	4 %30,8	5 %38,5	3 %23,1	0 %0	13 %100
KLL	pozitif	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	1 %100
	negatif	0 %0	3 %37,5	4 %50	1 %12,5	0 %0	8 %100
	Toplam	0 %0	3 %33,3	5 %55,6	1 %11,1	0 %0	9 %100
KML	pozitif	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	negatif	0 %0	4 %40	1 %10	5 %50	0 %0	10 %100
	Toplam	0 %0	5 %41,7	2 %16,7	5 %41,7	0 %0	12 %100
SHL	pozitif	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	negatif	0 %0	0 %0	2 %66,7	1 %33,3	0 %0	3 %100
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100

ALL, KLL ve SHL hastalarında malignite yoktur. Dört AML ve 1 KML hastasında ek malignite saptanmıştır. AML hastalarındaki malignitelerin tamamı MDS iken, KML hastasında deri skuamöz hücreli kanseri saptanmıştır. Birinci retiküler lif dereceleri analiz edildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (AML ve KML için p değerleri sırasıyla =0,749 ve 0,466).

Gruplara bölünen hastalarda ek hastalık ve birinci retiküler lif dereceleri analiz edilmiş ve anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p değerleri AML, ALL, KLL ve KML için sırasıyla =0,696, 0,392, 0,213 ve 0,339).

Her hastalık grubu için birinci retiküler lif derecelerine göre, lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısı ayrı olarak değerlendirilmiştir. AML için yapılan analizde, retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısı dağılımı tablolarda gösterilmiştir (tablo 21, 22 ve 23). İstatistiksel analizde, retiküler lif dereceleri ile lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. AML hastalarında derece 0'da lökosit ortalaması 1100 iken, derece 4 hastalarda 3750'dir ve aradaki grupların ortalamasından belirgin düşüktür. Ancak derece 0 hasta bir hasta ve derece 4 hasta iki hasta bulunmaktadır. 45 hastanın % 84,4'ü derece 1 ve 2 retiküler life sahiptir ve bunların lökosit ortalamaları birbirlerine yakındır. AML'de hastaliksız yaşam süresi ortanca 8 ay iken, ortalama 15,58 aydır. Hastaliksız yaşam süresi retiküler lif dereceleri açısından değerlendirildiğinde derece 4 hastalarda hastaliksız yaşam süresi daha uzun gözükmemektedir (31 ay), ancak derece 4 sadece bir hasta bulunmaktadır. Toplam 33 AML hastası tedavi almıştır. Remisyona giren 17 hastanın % 82,3'ü derece 1 ve 2 retiküler life sahiptir. AML hastalarının çoğunluğunu oluşturan derece 1 ve 2 retiküler life sahip 38 hastanın tedavi sayılarının ortalaması birbirine benzerdir. Derece 4 hastaların aldığı tedaviler diğer gruplara göre belirgin şekilde fazladır. Ayrıca AML hastalarında retiküler lif derecesi arttıkça (derece 3'te görülen düşüş hariç), tedavi sayısı da artma eğilimindedir. Ancak yapılan analizde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

**Tablo 21 AML için birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
WBC	Derece0	1	1100	1100	1100
	Derece1	27	48087,77	800	206000
	Derece2	11	55460,90	1100	152000
	Derece3	4	16555	120	50000
	Derece4	2	3750	2100	5400
	Toplam	45	44072,44	120	206000

**Tablo 22 AML için birinci retiküler lif derecelerine göre hastaliksız yaşam süresi dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Hastaliksız yaşam süresi (ay)	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	10	17,7	3	73
	Derece2	4	5,5	3	9
	Derece3	2	17,5	8	27
	Derece4	1	31	31	31
	Toplam		17	15,58	3

**Tablo 23 AML için birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayısı dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Tedavi sayısı	Derece0	1	0	0	0
	Derece1	27	2,22	0	6
	Derece2	11	2,90	0	5
	Derece3	4	2,50	0	4
	Derece4	2	4	3	5
	Toplam		45	2,44	0

ALL için yapılan değerlendirmede retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısı dağılımı tablolarındaki gibidir (tablo 24, 25 ve 26). Lökosit sayıları ortalamaları, derece 1'deki yükseliş hariç retiküler lif yükseldikçe azalmaktadır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaliksız yaşam süresi bakımından derece 0 ve 2 hastaları, derece 1 ve 3'e göre daha uzun süre remisyonda kalmışlardır. Tedavi sayıları genellikle homojen dağılım göstermiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 24 ALL için birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
WBC	Derece0	1	91690	91690	91690
	Derece1	4	276025	700	675900
	Derece2	5	50340	7500	161900
	Derece3	3	31900	4000	85400
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam		13	118706	700

**Tablo 25 ALL için birinci retiküler lif derecelerine göre hastaliksız yaşam süresi dağılımı**



	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Hastaliksız yaşam süresi (ay)	Derece0	1	18	18	18
	Derece1	3	3,33	1	5
	Derece2	2	42,5	32	53
	Derece3	3	9,33	4	19
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	9	15,66	1	53

**Tablo 26 ALL için birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Tedavi sayısı	Derece0	1	3	3	3
	Derece1	4	3,25	0	6
	Derece2	5	2	0	4
	Derece3	3	3	2	4
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	13	2,69	0	6

KLL hastalarında remisyon durumu değerlendirilmediği için sadece lökosit sayısı ve tedavi sayısı açısından birinci retiküler lif derecelerine göre ayırım yapılarak analiz yapılmıştır, sonuçlar tablolarda gösterilmiştir (tablo 27, 28). Derece 1 ve 2 hastalara hemen hemen aynı sayıda tedavi verilmiş, derece 1 ve 3 hastaların lökosit ortalamaları birbirine yakınken, derece 2 hastalarda lökosit ortalaması diğer gruplara göre artmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerde retiküler lif dereceleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. KLL grubunda derece 0 ve 4 hasta bulunmamaktadır.

**Tablo 27 KLL için birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
WBC	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	3	46490	10600	73700
	Derece2	5	90044	2000	363000
	Derece3	1	62900	62900	62900
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	9	72510	2000	363000

**Tablo 28 KLL için birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Tedavi sayısı	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	4	5	3	8
	Derece2	4	4	1	7
	Derece3	1	0	0	0
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	9	3,88	0	8

KML hastaları için yapılan değerlendirmede, birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısına göre analiz yapılmış

ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastaların dağılımı tablolarda gösterilmiştir (tablo 29, 30 ve 31). Hastaliksız yaşam süresi, retiküler lif derecesi arttıkça daha uzun olma eğilimindedir. Tedavi sayısı açısından da anlamlı fark görülmemektedir.

**Tablo 29 KML için birinci retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
WBC	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	5	81728	8500	178200
	Derece2	2	273925	48200	499650
	Derece3	5	150532	41600	227600
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	12	142429	8500	499650

**Tablo 30 KML için birinci retiküler lif derecelerine göre hastaliksız yaşam süresi dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Hastaliksız yaşam süresi (ay)	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	4	21,25	6	42
	Derece2	2	30	16	44
	Derece3	4	33,5	14	60
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	10	27,9	6	60

**Tablo 31 KML için birinci retiküler lif derecelerine göre tedavi sayısının dağılımı**

	Ret. Lif Der.	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Tedavi sayısı	Derece0	0	0	0	0
	Derece1	5	2	1	3
	Derece2	2	1,5	1	2
	Derece3	5	1,6	1	3
	Derece4	0	0	0	0
	Toplam	12	1,75	1	3

SHL hastalarında retiküler lif derecelerine göre lökosit sayısı, hastaliksız yaşam süresi ve tedavi sayısına göre analiz yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastalar daha sonra yine hastalıklarına göre gruplara ayrılarak, birinci retiküler lifler ile ikinci retiküler lifler arasında anlamlı değişim açısından analiz edilmiştir. Hastaların dağılımı tabloda gösterilmiştir (tablo 32). Yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değerleri AML, ALL, KLL, KML ve SHL hastalarında sırasıyla =0,188, 0,396, 0,659, 0,235 ve 0,368'dir). İkinci retiküler lifi

bulanan 21 AML hastasında, derece 1 hastaların sadece % 7,69'u derece 0'a gerilemiş, % 33,3'ü derece 2'ye ilerlemiştir. Derece 2 hastaların % 33,3'ü derece 1'e gerilerken, % 38,46'sı derece 2' ye ilerlemiştir. Derece 3 hastaların % 100'ü gerilerken, derece 4 hastaların % 50'sinde gerileme vardır. Derece 3 grubunda retiküler lifde gerileme gözlenen iki hastadan biri daha sonra relaps olmuşken, diğeri ise remisyonda takip edilmektedir. Derece 4 grubundaki retiküler lifi gerileyen hasta, değerlendirme anında remisyondadır. İkinci retiküler lif derecesi bulunan 10 ALL'li hastada, retiküler lif derecesi 2 olan hastaların % 50'si derece 1'e gerilemiştir. Gruplara ayrılan hastalarda birinci retiküler lif ile takip eden lif dereceleri karşılaştırılmaya devam edilmiştir. Beşinci retiküler life kadar yapılan analizlerde, retiküler lif dereceleri ile birinci lifler arasında anlamlı bir ilişki veya anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

**Tablo 32 Birinci retiküler lif dereceleri ile ikinci retiküler lif derecelerinin hastalık gruplarına göre değişiminin incelenmesi**

Tanı	2.retiküler lif derecesi	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	Derece 0	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	2 %100
	Derece 1	0 %0	7 %77,8	1 %11,1	0 %0	1 %11,1	9 %100
	Derece 2	0 %0	5 %62,5	2 %25	1 %12,5	0 %0	8 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	2 %100
	Toplam	0 %0	13 %61,9	4 %19	2 %9,5	2 %9,5	21 %100
ALL	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	1 %20	2 %40	2 %40	0 %0	0 %0	5 %100
	Derece 2	0 %0	1 %25	2 %50	1 %25	0 %0	4 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	1 %10	3 %30	4 %40	2 %20	0 %0	10 %100
Tanı	2. retiküler lif derecesi	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
KLL	Derece 0	0	1	0	0	0	1

		%0	%100	%0	%0	%0	%100
	Derece 1	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	Derece 2	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 3	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	0 %0	2 %100
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	0 %0	3 %60	2 %40	0 %0	0 %0	5 %100
KML	Derece 0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100
	Derece 1	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 2	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	1 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	2 %66,7	0 %0	1 %33,3	0 %0	3 %100
	Toplam	0 %0	3 %60	1 %20	1 %20	0 %0	5 %100
SHL	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %100
	Derece 2	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	1 %100
	Derece 3	0 %0	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	2 %100
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100

(p değerleri AML, ALL, KLL, KML ve SHL hastalarında sırasıyla =0,188, 0,396, 0,659, 0,235 ve 0,368'dir).

ALL'li hastalarda tam remisyona ulaşma zamanı ile birinci retiküler lif derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastalar, retiküler lif derecelerine göre gruplandırılarak ortalama remisyona girme süreleri değerlendirilmiştir (tablo 33). Ayrıca hastalar, 0–30 gün, 31–50 gün ve refrakter olmak üzere üç gruba ayrılmış, bu üç grup retiküler lif dereceleri dikkate alınarak düzenlenmiş ve analiz sonrası anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,581).

**Tablo 33 ALL'li hastalarda tam remisyona ulaşma zamanı ile birinci retiküler lif derecesi arasındaki ilişki**

		Birinci Retiküler Lif	
--	--	-----------------------	--

		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	Toplam
ALL tam remisyon zamanı	0–30 gün	0 %0	1 %16,7	2 %33,3	1 %16,7	2 %33,3	6 %100
	31–49 gün	0 %0	0 %0	1 %33,3	1 %33,3	1 %33,3	3 %100
	Refrakter	0 %0	0 %0	1 %25	3 %75	0 %0	4 %100
Toplam		0 %0	1 %7,7	4 %30,8	5 %38,5	3 %23,1	13 %100

KML’li hastalarda Sokal skoru ile retiküler lif derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla hastalar Sokal skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç ayrı gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Kronik eozinofilik lösemili iki hastanın Sokal skoru hesaplanmamıştır; kalan 10 hastanın dördü orta, altısı ise yüksek risktedir. Hastalar, retiküler liflerine göre gruplandıklarında, Sokal skorları ile birinci lifler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,659$ ).

KLL hastalarının evrelerine göre yapılan analizde retiküler lif dereceleri ile evre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,829$ ). Ortalama LDH değeri 208,55 mg/dl saptanmış; en yüksek LDH düzeyi ise 320 olarak kaydedilmiştir. LDH değerleri göz önüne alınarak hastalar retiküler lif derecelerine göre gruplanmış ve analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,278$ ).

SHL’li hastalarda dalak boyutu ile retiküler lif derecesi arasında ilişki araştırılmıştır. Dalak boyutu retiküler lif derecesi 2 olan 2 hastada ortalama 218,5 mm. iken, derece 3 olan diğer 2 hastada ise 162,5 mm. dir. Yapılan istatistiksel analizde retiküler lif derecesi ile dalak boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,560$ ).

Hastaların toplam yaşam süreleri, tanılara göre ayrılarak değerlendirilmiştir. AML hastalarının toplam yaşam süresi ortalama 9,35 ay, ALL hastalarının 20,76 ay, KLL hastalarının 39,11 ay, KML hastalarının 39,83 ay ve SHL hastalarının 53,25 ay olarak saptanmıştır. AML hastalarının toplam yaşam süresi ortancası 4 ay, ALL’nin 11 ay, KLL’nin 48 ay, KML’nin 36 ay ve SHL’nin 51,5 aydır. AML, ALL ve KML gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. AML ve KLL arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. SHL’li hastalar, AML, ALL ve KLL hastalarından

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun toplam yaşam süresine sahiptirler. KLL, KML ve SHL hasta grupları arasındaki fark anlamlı değildir.

Toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lif derecesi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının analizi yapılmıştır (tablo 34). Toplam yaşam süresi ortalama 20,89 ay (ortanca 11 ay) saptanmıştır. Retiküler lif derecesi arttıkça toplam yaşam süresinde de bir artış eğilimi görülmektedir. Derece 0'dan başlayarak düzenli yükseliş gözlenmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lif dereceleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 34 Toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lifler arasındaki ilişki**

Retiküler lif	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Derece 0	2	10	1	19
Derece 1	39	16,25	0	87
Derece 2	25	21,44	0	68
Derece 3	15	32,2	0	82
Derece 4	2	30,5	5	56
Toplam	83	20,89	0	87

Çalışmaya alınan 83 hastanın 40'ında tedaviyle remisyona sağlanmıştır. Hastalısız yaşam süresi ile birinci retiküler lif derecesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir (tablo 35). Hastalısız yaşam süresi ortalama 21,05 aydır (ortanca 15 ay). Derece 0 ve derece 4 grubunda sadece bir hasta bulunduğu için ortalama alınamamıştır. Retiküler lif derecesi arttıkça hastalısız yaşam süresi de uzama eğilimi göstermektedir. Yapılan istatistiksel analizde retiküler lif derecesi remisyona süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,611$ ). Derece 0 ve derece 4 retiküler lifli olan birer hasta bulunmasından dolayı, analiz bu iki hastayı çıkararak yenilenmiş ancak yine anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,311$ ).

**Tablo 35 Hastalısız yaşam süresi ile birinci retiküler lifler arasındaki ilişki**

Retiküler lif	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Derece 0	1	18	18	18
Derece 1	17	16	1	73
Derece 2	10	22	3	53
Derece 3	11	27,36	4	60
Derece 4	1	31	31	31
Toplam	40	21,05	1	73

Daha sonra analiz hastalık gruplarına ayrılarak yenilenmiştir. AML ve ALL gruplarında hastaliksız yaşam süreleri aynı iken, KML ve SHL grubunda hastaliksız yaşam süreleri belirgin olarak daha fazladır. En uzun hastaliksız yaşam süreleri SHL hastalarında saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde ise tanılarla anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,057, tablo 36).

**Tablo 36 Hastaliksız yaşam süresi ile tanı arasındaki ilişki**

Hastaliksız yaşam süresi	n	Ortalama	Ortanca	Min	Maks
AML	17	15,58	8	3	73
ALL	9	15,66	5	1	53
KML	10	27,9	24	6	60
SHL	4	39,25	38,5	24	56
Toplam	40	21,05	18,8	1	73

Hastaların ilk tedaviyle remisyon durumu ile birinci retiküler lif derecesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir (tablo 37). Derece 3 hastalarda daha belirgin olmak üzere (pozitif % 84,6-negatif % 15,4), derece 1 ve derece 3 hastalarda tedaviyle remisyon giren hasta oranları daha fazladır; ancak yapılan istatistiksel incelemede anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,513).

**Tablo 37 Tedaviyle remisyon durumunun birinci retiküler lif derecesi ile ilişkisi**

		Tedaviyle remisyon durumu		
		Pozitif	Negatif	Toplam
1.retiküler lif	Derece 0	1 %100	0 %0	1 %100
	Derece 1	17 %62,96	10 %37,04	27 %100
	Derece 2	10 %58,82	7 %41,18	17 %100
	Derece 3	11 %84,6	2 %15,4	13 %100
	Derece 4	1 %50	1 %50	2 %100
Total		40 %67,5	20 %33,5	60 %100

Daha sonra analiz hastalık gruplarına ayrılarak yenilenmiştir. AML’li 45 hastanın 33’ü tedavi almıştır. Tedavi alan hastaların % 51,51’i remisyon girmiştir. Remisyon giren toplam 17 hastanın 14’ü derece 1 ve 2 retiküler life sahiptir (derece

1: 10 hasta, derece 2: 4 hasta). Remisyona girmeyen 16 hastanın 14'ü yine derece 1 ve 2 retiküler life sahiptir (derece 1: 9, derece 2: 5). Yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,926). ALL hastalarının % 81,81'i remisyona girmiştir. Remisyondaki hastaların retiküler lif derecesi dağılımı, derece 1, 2 ve 3 gruplarında birbirine yakındır. Negatif hastaların ise % 100'ü derece 2 grubundadır. Analizde, dağılımlar açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,233). KML'li hastaların % 83,3'ü tedaviyle remisyondadır; bu hastaların % 40'ı derece 1, % 20'si derece 2 ve % 40'ı derece 3 grubundadır. Yapılan analizde dağılımlar açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,787). SHL'de hastaların tamamı remisyondadır; % 50'si derece 2, diğer % 50 ise derece 3 retiküler life sahiptir (tablo 38).

**Tablo 38 Retiküler Lif Derecesinin Remisyon Durumu ve Tanıya Göre Dağılımı**

Tanı		Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	pozitif	0 %0	10 %52,63	4 %44,4	2 %66,7	1 %50	17 %51,51
	negatif	0 %100	9 47,37	5 %55,6	1 %33,3	1 %50	16 %48,49
	Toplam	0 %100	19 %100	9 %100	3 %100	2 %100	33 %100
ALL	pozitif	1 %100	4 %100	2 %50	3 %100	0 %0	9 %81,81
	negatif	0 %0	0 %0	2 %50	0 %0	0 %0	2 %18,19
	Toplam	1 %100	4 %100	4 %100	3 %100	0 %0	11 %100
KML	pozitif	0 %0	4 %80	2 %100	4 %80	0 %0	10 %83,3
	negatif	0 %0	1 %20	0 %0	1 %20	0 %0	2 %16,7
	Toplam	0 %0	5 %100	2 %100	5 %100	0 %0	12 %100
SHL	pozitif	0 %0	0 %0	2 %100	2 %100	0 %0	4 %100
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %100	2 %100	0 %0	4 %100

Tedaviyle remisyon giren hastaların birinci retiküler lif dereceleri ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında anlamlı değişim olup olmadığı açısından analiz yapılmıştır. Remisyona giren ve ikinci retiküler lif derecesi olan toplam 30 hastanın analizi yapılmış ve istatistiksel anlam saptanmamıştır (p=0,713). Hastaların çoğunlukla derece 1 ve derece 2 retiküler life sahip oldukları gözlenmiştir. Retiküler



lif derecesi 1 ve 2 olan hastaların % 50'sinin aynı derecede kaldıkları izlenmiştir (tablo 39).

**Tablo 39 Remisyona Giren Hastalarda Retiküler Lif Derecesi Değişiminin Değerlendirilmesi**

		Birinci Retiküler lif					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
2.retiküler lif	Derece 0	0 %0	1 %7,1	0 %0	1 %16,7	0 %0	2 %6,7
	Derece 1	1 %100	7 %50	2 %25	1 %16,7	1 %100	12 %40
	Derece 2	0 %0	4 %28,6	4 %50	2 %33,3	0 %0	10 %33,3
	Derece 3	0 %0	0 %0	1 %12,5	2 %33,3	0 %0	3 %10
	Derece 4	0 %0	2 %14,3	1 %12,5	0 %0	0 %0	3 %10
Toplam		1 %100	14 %100	8 %100	6 %100	1 %100	30 %100

Daha sonra hastalıklara göre gruplara ayrılan hastaların retiküler lif dağılımlarının analizi yapılmıştır. Tedavi alan ve 2. retiküler lif derecesi bulunan toplam 40 hastanın % 75'i remisyona girmiştir. Remisyona giren hastalar, tanılarına göre sınıflandırılarak analiz yenilenmiştir. Hastaların % 50'sini AML vakaları oluşturmaktadır. Yapılan analizlerde, gruplar arası anlamlı değişim saptanmamıştır (tablo 40).

**Tablo 40 Remisyona Giren Hastalarda Retiküler Lif Derecesi Değişiminin Tanılara Göre Dağılımı**

Tanı	2.retiküler lif derecesi	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	Derece 0	0 %0	1 %11,1	0 %0	1 %50	0 %0	2 %13
	Derece 1	0 %0	5 %55,6	1 %33,3	0 %0	1 %100	7 %46,7
	Derece 2	0 %0	3 %33,3	1 %33,3	1 %50	0 %0	5 %33,3
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	0 %0	1 %33,3	0 %0	0 %0	1 %6,7
	Toplam	0 %0	9 %100	3 %100	2 %100	1 %100	15 %100
ALL	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	1 %100	2 %66,7	1 %50	0 %0	0 %0	4 %50
	Derece 2	0 %0	1 %33,3	1 %50	1 %50	0 %0	3 %37,5
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	1 %12,5
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	1 %100	3 %100	2 %100	2 %100	0 %0	8 %100
KML	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 2	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	1 %33,3
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	2 %100	0 %0	0 %0	0 %0	2 %66,7
	Toplam	0 %0	2 %100	1 %100	0 %0	0 %0	3 %100
SHL	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	1 %25
	Derece 2	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	0 %0	1 %25
	Derece 3	0 %0	0 %0	1 %50	1 %50	0 %0	2 %50
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %100	2 %100	0 %0	4 %100

Tedaviyle remisyona girmeyen ve ikinci retiküler lif derecesi bulunan toplam 10 hasta bulunmaktadır. Retiküler lif derecesi değişiminin dağılımı açısından yapılan analizlerde anlamlı sonuç saptanmamıştır (p=0,268). Hastalık gruplarına göre hastalar dağıtılmıştır. AML grubunda 6 hasta, ALL ve KML grubunda ikişer hasta bulunmaktadır. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı değişim saptanmamıştır (tablo 41).

**Tablo 41 Remisyona Girmeyen Hastalarda Retiküler Lif Derecesi Değişiminin Tanılara Göre Dağılımı**

Tanı	2.retiküler lif derecesi	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
AML	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	2 %50	0 %0	0 %0	0 %0	2 %33,3
	Derece 2	0 %0	2 %50	1 %100	0 %0	0 %0	3 %50
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	1 %16,7
	Toplam	0 %0	4 %100	1 %100	0 %100	1 %100	6 %100
ALL	Derece 0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 1	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	0 %0	1 %50
	Derece 2	0 %0	0 %0	1 %50	0 %0	0 %0	1 %50
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Toplam	0 %0	0 %0	2 %100	0 %0	0 %0	2 %100
KML	Derece 0	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	1 %50
	Derece 1	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 2	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 3	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
	Derece 4	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	1 %50
	Toplam	1 %100	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	2 %100

Daha sonra tedavi sayısı ve hastaliksız yaşam süresi ile retiküler lif dereceleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek amacıyla korelasyon testi yapılmıştır. Hastaliksız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasında orta negatif korelasyon (-0,385), toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lifler arasında zayıf pozitif korelasyon (0,252) ve tedavi sayısı ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında orta negatif korelasyon (- 0,354) saptanmıştır. Tedavi sayısı ile birinci retiküler lif dereceleri arasında ve toplam yaşam süresi ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tedaviyle remisyona giren hastalarda ortalama tedavi sayısı 3,07 (ortanca 3) iken, remisyona girmeyen hastalarda 2,45'tir (ortanca 2). Aradaki fark anlamlı saptanmamıştır.

AML-M1'li hastalarda, retiküler lif derecesinin anlamlı olmamasına karşın büyük ölçüde derece 1 olması üzerine, alt analizlerle AML-M1 grubundaki remisyona giren hastaların ilgili parametreler analiz edilmiş ve diğer gruplarla anlamlı fark olup olmadığı araştırılmıştır. AML-M1 tanısı alan 20 hastadan 15'i tedavi almış, tedavi alanların % 46,6'sı tedavi ile remisyona girmiştir (tablo 42). Diğer gruplarla karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,515).

AML-M1 grubu, kendi içinde retiküler lif derecesi ve remisyona giren ve girmeyen hastalarda retiküler lif derecesinin çoğunlukla derece 1 olduğu ve istatistiksel anlam yaratacak dağılım özelliği görülmediği gözlenmiştir (p=0,535 ve tablo 42).

**Tablo 42 AML-M1 Grubunda Remisyona Durumuna Göre Birinci Retiküler Lif Derecelerinin Dağılımı**

AML-M1	Tedaviyle remisyona	Birinci retiküler lif derecesi					Toplam
		Derece0	Derece1	Derece2	Derece3	Derece4	
	Pozitif	0 %0	4 %44,44	2 %40	0 %0	1 %100	7 %46,66
	Negatif	0 %0	5 %55,56	3 %30	0 %0	0 %0	8 %53,34
	Toplam	0 %0	9 %100	5 %100	0 %0	1 %100	15 %100

Daha sonra AML-M1 grubu hastaliksız yaşam süresi, toplam yaşam süresi ve tedavi sayısı açısından diğer gruplarla karşılaştırılmıştır. AML-M1 grubundaki hastalar ortalama 2,4 tedavi almışlardır; diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı

fark saptanmamıştır ( $p=0,204$ ). M1 grubundaki remisyona giren 7 hasta, ortalama 20,71 ay yaşamıştır; bu durum istatistiksel olarak anlamlı değilse de diğer gruplardan belirgin olarak daha uzundur ( $p=0,767$ ). Toplam yaşam süreleri incelendiğinde AML-M1 hastalarının toplam yaşam süresi ortalama 11,5 ay saptanmıştır; diğer gruplarda daha uzun süreli takipler bulunmaktadır. En uzun süreli toplam yaşam süresi, ortalama olarak 22 ay ile AML-M4 grubunda saptanmıştır. Yapılan analizde toplam yaşam süresi ile FAB sınıflaması ilişkisi açısından anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0,064$ ).

## V. TARTIŞMA

Çalışmamızda, ilk amacımız 2004–2010 yılları arasında hastanemiz Hematoloji Servisinde yatarak tedavi gören AML, ALL, KLL, KML ve SHL hastalarında tanı esnasındaki retiküler lif derecelerinin her hastalık için ayrı olarak belirlenen prognostik faktörlerle birlikte kaydedilip, tedavi sonrası takipteki retiküler lif dereceleri ile karşılaştırarak, değişim olup olmadığını araştırmaktır. Eğer birinci retiküler lif dereceleri ile karşılaştırıldığında, retiküler lif derecesi değişimi varsa, her hastalık grubu için ayrı olarak belirlenen prognostik faktörler ile olan ilişkinin analizi planlanmıştı. Diğer hedeflerimiz ise, seçilen prognostik faktörlerin, tanıdaki kemik iliği biyopsisindeki retiküler lif derecesi ile arasında ilişki olup olmadığını analiz etmektir. Hastalarımızda, retiküler lif derecelerinin değişimi analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Tanı anındaki retiküler lif dereceleri ile belirlenen prognostik faktörler analiz edilmiştir; toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lif dereceleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanırken; tedavi sayısı ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında orta negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hastalıksız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasında ise orta negatif korelasyon bulunmaktadır. Çalışmamızla ilgili analizler ve bunların sonuçları aşağıda tartışılmıştır.

Çalışmamızda, öncelikle hastalar gruplara ayrılmadan tanı esnasındaki kemik iliği biyopsilerindeki retiküler lif dereceleri, takipteki retiküler lif dereceleri ile karşılaştırılmış ve retiküler lif derecelerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Hastalar, hastalık gruplarına göre ayrılarak analiz tekrarlandığında da anlamlı değişim gözlenmemiştir. Bu durumun çeşitli sebepleri olabilir. Çalışmamız veri grubu AML, ALL, KML, KLL ve SHL hasta gruplarından oluşmaktadır. Yapılan analizlerde retiküler lif derecesi artışı (derece 3 ve 4) çalışma grubumuzda % 20,4 oranında (akut lösemilerde % 15,5) gözlenmiştir. AML hastalarının % 82,2'si derece 1 ve 2 retiküler lif derecesine sahipken, ALL hastalarının % 69,2'sinde derece 1 ve 2 retiküler lif bulunmaktadır. Toplam 68 akut lösemili hastayla yapılan bir çalışmada, kemik iliği biyopsileri tanı aşamasında ve tedavi esnasında alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir (162). Çalışma sonucunda, hastaların % 40'ında alt tip ile ilişkisiz olarak myelofibrozis saptanmıştır; fibrozis çoğu vakada hafif-orta şiddettedir. Fibrozis tedavi ile düzelmiş, relaps ile yenilenmiştir. Bu hastalarda kemik iliği

fibrozis düzeyi ile akut lösemi klinik gidişi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; sadece fibrozisi olan hastalarda daha yoğun kemik ağrısı ve kemik iliği aspiratı almada güçlük izlenmiştir. Prognoz ile anlamlı ilişki saptanmamıştır; tam remisyon oranı, remisyona girme süresi ve ortalama yaşam süresi, fibrozisi olan veya olmayan hastalarda anlamlı ölçüde değişmemektedir. Bu çalışma, bizim çalışmamızdan daha geniş sayıya ulaşmasına karşın sadece akut lösemili hastaları kapsamaktadır. Bir başka çalışmada, 34 AML'li hasta, tanı esnasındaki retiküler lif dereceleri, sitotoksik tedavinin retiküler lif derecesi üzerine etkileri ve fibrozisin prognoz üzerine etkileri açısından değerlendirilmiştir. Otuzdört hastanın % 35'inde, tanı anında artmış retiküler lif derecesi saptanmıştır; ancak sadece 3 hastada ileri derecede myelofibrozis gözlenmiştir. Tedavi sonrası bu hastaların tamamında retiküler lif derecesi azalmıştır. Çalışma sonuç değerlendirmesinde kemik iliği retiküler lif derecesi ile tedaviye yanıt ilişkisi analizinde anlamlı fark saptanmamış ancak tedavi ile remisyon durumundan bağımsız olarak retiküler lif derecesi azalmıştır (163). Toplam 40 çocukluk çağı ALL hastasıyla yapılan bir çalışmada, tanı anındaki retiküler lif dereceleri incelenmiş ve % 57 hastada retiküler lif artışı saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi verilen hastalarda retiküler lif derecesi belirgin şekilde azalmıştır (164). Erişkin 128 ALL hastasıyla yapılan çalışmada ise, fibrozisi olan hasta oranı % 8,5 olarak saptanmıştır (165). Çocukluk çağındaki ALL hastaları ile yapılan çalışma aksine bu oran belirgin olarak düşüktür. Bu çalışmada da retiküler lif derecesinin prognozla anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. 26 yaşında AML-M3 tanısı alan bir erkek hastada, tanı esnasında myelofibrozis saptanmış ve hastanın tedavisi ile myelofibrozis gerilemiştir. Hastada relaps saptandığında ise myelofibrozis gözlenmemiştir (32). AML-M3 tanısı alan bir hastanın vaka takdiminde, tanı esnasında var olan myelofibrozis, kemoterapi ile remisyon sonrası da devam etmiş; hastaya uygulanan olog kök hücre nakli sonrasında ise fibrozisin izlenmediği bildirilmiştir (166). Başka bir yayında, AML-M6'lı bir hastada, başlangıçtaki myelofibrozis, tedavi ile gerilemiştir (167). AML M3'lü hastalarda yapılan başka bir çalışma, tanı esnasındaki kemik iliği retiküler lif derecesinin kötü prognoz ile ilişkisinin olmadığı yönünde bilgiler vermektedir (168). Bu çalışmalardan, retiküler lif derecesindeki artışın, tedavi ile düzeldiği ve prognoz ile ilişkisi olmadığı sonucu çıkarılmaktadır. Ancak bu yayınlar ile çelişen başka yayınlar da mevcuttur. Thiele ve

arkadaşlarının 7 erkek ve 10 kadın hasta olmak üzere toplam 17 AML hastası ile yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, tanı anında ve tedavi esnasında kemik iliği biyopsileri incelenmiştir (169). Tanı anında AML-M4 ve M5 alt grubundaki hastalarda retiküler lif derecesi yaş uyumlu kontrollere göre belirgin olarak artmıştır. Çalışma sonunda remisyon ile retiküler lif derecesi artmış olduğu, relaps anında ise azaldığı gösterilmiştir. Diğer bir AML M3 tanısı konan ve tanı esnasında alınan kemik iliği biyopsisinde myelofibrozis saptanan hastaya ATRA ve Daunorubisin ile remisyon indüksiyon tedavisi verilmiş; tedavisi sonunda moleküler remisyonda iken alınan kemik iliği biyopsisinde fibrozisin devam ettiği gösterilmiştir (170). Bu iki çalışmada, tedavi ile myelofibrozisin düzelmediği; aksine ilk çalışmada arttığı saptanmıştır. Ancak prognoz ile ilişki yine kurulamamıştır. ALL’li 166 pediatrik hasta ile yapılan bir çalışmada ise, kemik iliğinde fibrozisin bir prognostik faktör olarak kullanımı araştırılmıştır. Tanı esnasında ve tedavinin 29. gününde alınan kemik iliği biyopsilerinde retiküler lif dereceleri değerlendirilmiştir. Kötü prognozlu pro-B ALL’li hastalarda retiküler lif derecesi T-ALL’li hastalara göre anlamlı ölçüde daha fazla saptanmıştır. Retiküler lif derecesi düşük hastaların prognozunun ise daha iyi olduğu gösterilmiştir. Retiküler lif derecesi ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tanı anındaki retiküler lif derecesi, pro-B-ALL’li hastalarda minimal rezidüel hastalık düzeyi ile ilişkili olarak saptanmıştır; retiküler lif derecesi yüksek hastalarda minimal rezidüel hastalık daha belirgindir (171). Bu çalışma ile kemik iliği artmış retiküler lif derecesinin bir prognostik faktör olarak nitelendirilebileceğine ilişkin bilgiler elde edilmiştir. Görüldüğü gibi yapılan bazı çalışmalarda bizim hasta grubumuzdan daha yüksek oranda, bazılarında ise benzer oranda myelofibrozis bildirilmiş; aksi yönde de çalışmalar bulunmasına karşın çoğunlukla bu hastalarda retiküler lif derecelerinde düşme bildirilmiştir. Yine bu çalışmaların bir kısmında retiküler lif derecesi prognoz ile ilişkili bulunurken, birçoğunda ise ilişkisizdir. Çalışmamızda tanı anında, 4 AML ve 3 ALL hastasında retiküler lif derecesi 3 iken, 2 AML hastasında retiküler lif derecesi 4 olarak saptanmıştır. Bu hasta grubunda sadece dört AML ve 2 ALL hastasının ikinci retiküler lif derecesi bulunmaktadır. Retiküler lif derecesi 3 olan 4 AML hastasından, ikinci retiküler lifli olanların tamamında lif derecesinde azalma izlenirken, derece 4 hastaların % 50’sinde azalma vardır. Derece 3 grubunda retiküler lifde azalma



gözlenen iki hastadan biri relaps olmuşken, diğeri ise remisyonda takip edilmektedir. Derece 4 grubundaki retiküler lifli azalan hasta, remisyonda takip edilmektedir. Bu hasta AML-M3 tanısı almıştır; yukarıda belirtilen vaka takdimlerinin birçoğu ile uyumlu olarak fibrozisi remisyon ile gerilemiştir. İkinci retiküler lif derecesi bulunan 10 ALL'li hasta değerlendirilmiş; retiküler lif derecesi 2 olan hastaların % 50'si derece 1'e gerilemiştir. AML ve ALL'li hastalarımızdan remisyona giren grup, genellikle derece 1 ve 2 retiküler lif derecesine sahiptir. Buna karşın, remisyona girmeyen akut lösemi hastalarının çoğunluğu da aynı retiküler lif derecelerine sahiptir. Bulgularımızın hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda da, bizim çalışmamızla benzer şekilde, istatistiksel açıdan anlamlı olmayan hasta bazında retiküler lif derecesi değişimleri kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Çalışma grubumuzdaki myelofibrozisli hasta sayımızın diğer hastalara oranla daha az olması istatistiksel açıdan analizi olumsuz etkilemiş olabilir. Sonuçlarımızda anlamlı olmasa da retiküler lif derecelerinde görülen bu değişimin; myelofibrozisli hasta sayısının daha yüksek olduğu bir çalışmayla tekrar incelenmesi gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, hastalık gruplarına ayrılmadan yapılan analizlerde, retiküler lif derecesi 4 olan hastaların diğer gruplara oranla daha fazla sayıda tedavi aldıkları ve yaş ortalamalarının daha genç olduğu gözlenmiştir; ancak yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalık gruplarına ayrılarak yapılan alt analizlerde, bu durumun sadece AML hastaları için geçerli olduğu saptanmıştır. Diğer hastalık grupları analiz edildiğinde ALL, KML ve SHL hastalarında tedavi sayısı dağılımının hemen hemen homojen olduğu gözlenmiştir, KLL hastalarında ise tam tersi olarak derece 1 ve 2 hastalar daha fazla tedavi almışlardır. Bu sebeple, çalışma grubunda saptanan bu durumun AML hastalarına bağlı olduğu gözlenmiştir. Söz konusu değerlendirmede, sadece 2 AML hastası olması kesin değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Vakalarımızda, tedavi sayısı ve remisyonda kalma süresi ile retiküler lif dereceleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan analizlerde, hastalısız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasında anlamlı orta negatif korelasyon bulunmaktadır. Tedaviyle remisyona giren hastalarda ortalama tedavi sayısı 3,07 iken, remisyona

girmeyen hastalarda 2,45'tir. Yani remisyona giren hastalar, anlamlı fark olmamasına karşın, remisyona girmeyen hastalardan daha fazla tedavi almışlardır. AML ve ALL hastalarında, hastaliksız yaşam süresi sırasıyla ortalama 15,58 ay ve 15,66 aydır. Buna karşın tedavi sayıları AML için ortalama 2,44 iken, ALL'de 2,69'dur. KML ve SHL hastalarında ise hastaliksız yaşam süresi ortalama 27,9 ve 39,25 ay iken, tedavi sayısı sırasıyla ortalama 1,75 ve 1,5'tur. Buradan da anlaşılacağı gibi KML ve SHL hastalarında, hastaliksız yaşam süresi AML ve ALL'ye göre belirgin uzunken, tedavi sayısı da daha azdır. Pratikte de, KML ve SHL hastalarında hastaliksız yaşam süresi, AML ve ALL'ye göre belirgin olarak daha uzundur. Bu durumun hastaliksız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasındaki negatif korelasyona yol açtığı düşünülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde hastaliksız yaşam süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,057$ ).

Toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lifler arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır; yani retiküler lif derecesinin arttıkça toplam yaşam süresinin uzama eğilimi bulunmaktadır. Tanı anında, retiküler lif derecesi 3 olan 5 KML, 4 AML, 3 ALL ve 2 SHL hastası vardır. AML hastalarının % 75'i eksitus olmuştur. ALL'de ise sadece bir hasta 22 ay yaşamıştır. Retiküler lif derecesi 4 olan iki AML hastası bulunmaktadır. Bunlardan sadece bir tanesi 20 aydan fazla yaşamıştır. Toplam yaşam süresi en uzun vakalarımız SHL ve KML hastalarıdır. SHL'de toplam yaşam süresi ortalama 53,25 ve ortanca 51,5 ayken, KML hastalarında ortalama 39,83 ve ortanca 36 aydır. Toplam yaşam süresindeki bu farklılıklar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. KML hastalarının % 41,6'sının ve SHL hastalarının % 50'sinin retiküler lif derecesi ikinin üzerindedir. KML hastalarının % 83,3'ü ve SHL hastalarının % 100'ü ilk tedavi sonrası remisyona girmiştir. SHL hastalarının % 100'ü, KML hastalarının ise % 91,6'sı halen yaşamaktadır. Bu sebeplerden dolayı bu artış eğiliminin KML ve SHL hastalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tedavi sayısı ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında orta negatif korelasyon saptanmıştır. İkinci retiküler lif derecesi bulunan 45 hastadan, 5 KLL hastası, bu grupta remiyon durumu değerlendirmeye alınmadığı için çıkarılmıştır. Kalan 40 hastanın 30'u remiyondadır. Bazı çalışmalarda, remisyona giren hastalarda retiküler

lif derecelerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Thiele ve arkadaşlarının 17 AML hastası ile yapmış olduğu bir çalışmada, remisyon ile retiküler lif derecesi artmış olduğu, relaps anında ise azaldığı gösterilmiştir (169). Tedavi sayısında artış olması, retiküler lif derecesinde remisyonla ilişki olmaksızın bir azalmaya sebep olmuş da olabilir. Literatürde akut lösemili hastalarda kemoterapi verilmesi ile, remisyon durumundan bağımsız olarak retiküler lif derecelerinde azalma görülmektedir (32, 162, 163, 167). Ayrıca, KML ve SHL hastaları artmış retiküler lif derecesine sahiptirler ve tedavi sayıları diğer gruplara kıyasla belirgin olarak azdır. Remisyonunda olup ikinci retiküler lif derecesi bulunan 30 hastanın % 23,33'ü KML ve SHL grubunda yer almaktadır. Tedavi sayısında azalma ile korele olarak ikinci retiküler lif derecesinde artma olmasında, KML ve SHL hastalarının da katkısının olduğunu düşünmekteyiz.

Tanı anında derece 1 hasta grubundaki hafif azalma hariç, retiküler lif derecesi arttıkça hastaliksız yaşam süresi de uzama eğilimi göstermektedir. Yapılan istatistiksel analizde retiküler lif derecesi ile hastaliksız yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,606$ ). Yukarıda bahsedildiği gibi, retiküler lif derecesi artışı bulunan ve aynı zamanda remisyonunda olan hastaların çoğunluğunu SHL ve KML hastaları oluşturduğundan dolayı, bu durumun ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Yapılan analizlerde, myelofibrozis saptanan hastalarda belirgin bir FAB tipine ait olma eğilimi saptanmazken, birinci retiküler lif dereceleri FAB tiplerine göre gruplandığında, AML-M1 grubundaki hastaların diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca AML-M0'lı hastaların % 85,7'sinde (6 hasta) retiküler lif derece 1 iken, M1 grubunda bu oran % 65'dir (13 hasta). M0 ve M1 grubunda retiküler lif derecesinin belirgin derecede az olması iyi prognoz belirtisi olarak değerlendirilebileceği fikri vermesine karşın; hastaliksız yaşam süresi, tedavi ile remisyon girme durumu ve sitogenetik ile retiküler lif dereceleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, 6 M0 hastasının 4'ü tedavi almış; iki hasta remisyon girerken, iki hasta remisyon girmemiştir. Dört hastanın tamamı derece 0 ve 1 retiküler life sahiptir. AML-M1 grubunda, hastaların % 46,6'sı tedavi ile remisyon girmiş ve remisyon giren hastaların % 57,14'ünün derece 1 retiküler life sahip olduğu görülmüştür. Ancak, remisyon girmeyen AML-M1 hastalarının %

62,5'ini de yine derece 1 retiküler life sahip hastalar oluşturmaktadır. Yani derece 1 retiküler life sahip hastalar, remisyon durumu açısından, yaklaşık olarak aynı oranda iki gruba da dağılmışlardır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede de AML-M1 grubunda retiküler lif derecesi dağılımının remisyon durumu açısından yapılan analizinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. M0 hastalarında, hastalısız yaşam süresi ortalama 8 aydır. İlginç olarak, istatistiksel anlamlılık taşımamasına karşın, AML-M1 hastalarının hastalısız yaşam süresinin, diğer gruplarla kıyaslandığında belirgin şekilde uzun olduğu saptanmıştır (20,71 ay). Literatürde, İslam ve arkadaşlarının çalışmasında, FAB tipi ile retiküler lif derecesi arasında bir ilişki saptanmamıştır (163). Ghandaur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, akut lösemili hastalarda % 40 oranında myelofibrozis izlenirken, alt tipler ile myelofibrozis arasında ilişki saptanmamıştır (162). Thiele ve arkadaşlarının yapmış olduğu 17 hastalık AML çalışmasında, AML-M4 ve M5 hastalarında artmış retiküler lif derecesi gözlenmiştir (169). Bain ve arkadaşları da, çalışmalarında özellikle AML-M7'li hastalarda myelofibrozisin daha belirgin olarak gözlendiğini belirtmektedir (172). AML-M1 hastalarında, retiküler lif dereceleri ile ilgili herhangi bir çalışma verisi tarafımızdan saptanmamış olup, gelecekte yapılacak prospektif çalışmalarla bu durumun incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ALL hastalarında, ileri yaşta bulunan çocuk hastaların prognozunun daha kötü olduğu ve genç erişkin hastalarda prognoz daha yaşlı erişkin ALL hastalarından daha iyi olduğu bilinmektedir (173). Bizim çalışmamızda, ALL hastalarının yaş ortalaması, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. Şu anda takip edilen remisyonadaki tek hastanın, tanı esnasında 17 yaşında olması da bu durumu desteklemektedir.

KML hastalarında, retiküler lif derecesi ile prognoz arasındaki ilişki birçok çalışmanın konusu olmuştur. Toplam 85 hastalık bir çalışmada (65 KML hastası ve 20 kontrol), retiküler lif yoğunluğu ile megakaryosit sayısının pozitif ilişkide olduğu ve retiküler lif yoğunluğunun prognoz ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (174). Buesche ve arkadaşlarının İmatinib tedavisi öncesi döneme ait 200 KML hastasında yaptığı bir çalışmada, myelofibrozisin, sitogenetik yanıt başta olmak üzere, diğer tüm prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz belirteci

olduğu gösterilmiştir (175). Yine bu çalışmada, kemoterapi yoğunluğunun artışı (yüksek doz interferon+sitarabin) myelofibrozisin gerilemesine sebep olurken, kemoterapi yoğunluğunun azalması (düşük doz interferon+sitarabin), fibrozisin sebat etmesine veya tekrarına yol açmaktadır. Imatinib'in, hastalarda retiküler lif derecesini azalttığı gösterilmiştir (131, 176, 177). Kantarjian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; interferona cevapsız 110 KML hastasının % 67'sinde evre 3–4 myelofibrozis saptanmış; ancak İmatinib tedavisi ile takipte, sitogenetik yanıt oranları ve toplam sağ kalım ile retiküler lif derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; yani retiküler lif derecesinin artmış veya azalmış olması prognoz ile ilişkisizdir (178). Çalışmalarda İmatinib, hastalarda anlamlı ölçüde retiküler lif derecesini azaltmış ancak sitogenetik yanıt ile retiküler lif derecesindeki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Buesche ve arkadaşlarının 59 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada ise, KML tanısı almış hastalarda 6. ve 12. aylarda kemik iliği retiküler lif dereceleri incelenmiştir. 30 hasta daha önce tedavi almışken, kalan 29 hasta daha önce hiç tedavi almamıştır. İmatinib ile myelofibrozisin anlamlı ölçüde gerilediği saptanmıştır. Ortalama olarak 4,8 yıllık takip sürecinde, daha önce tedavi almış 30 hastanın sekizinde ve sadece İmatinib tedavisi almış 29 hastanın 6'sında artmış retikülin derecesi saptanmıştır. Artmış retiküler lif derecesi saptanan hastalarda, sitogenetik ve moleküler yanıt oranları anlamlı ölçüde azalmıştır (179). Takipte retiküler lif derecesi artan hastaların % 57'sinde myelofibrozis gelişmiştir; buna karşılık artış olmayan hastaların hiçbirinde myelofibrozis gözlenmemiştir. Yani bu çalışmada, daha öncekilerin tersine olarak sitogenetik yanıt ile retiküler lif derecesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Lamba ve arkadaşları 40 hastadan oluşan akselere ve blastik fazdaki KML hasta grubunda kemik iliğinde retiküler liflerin kapladığı alanın prognoz ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (180). Sonuç olarak, tanı ve tedavi esnasında retiküler lif derecesinde artma, birçok çalışmada, tedavide başarısızlık ve progresyon işareti olarak gösterilmektedir (181, 182). Bizim alışmamızda, KML hastalarında retiküler lif dereceleri ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; ayrıca retiküler lif dereceleri değişimi de anlamlı saptanmamıştır. Çalışmaya alınan toplam oniki hastanın yedi tanesinin (% 58,4) retiküler lif derecesi 2 ve üzerindedir. Takipte, birinci retiküler lif derecesi 1 olan iki hastada, ikinci retiküler lif derecesi 4 saptanmış, ayrıca birinci retiküler lif

derecesi 3 olan bir hastanın ikinci retiküler lif derecesi 4'e yükselmiştir. Son bahsedilen hasta hariç hastaların tamamı remisyonda takip edilmektedir. KML hastalarında ayrıca, toplam yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresi, SHL grubu dışındaki hastalara kıyasla, daha uzun olarak gözlenmektedir. Bu durum, literatürde belirtilen, İmatinib tedavisi ile sağlanan yüksek remisyon ve sağ kalım oranları ile uyum göstermektedir (134, 135). Ayrıca, Sokal skorunun prognoz üzerine etkisi de sorgulanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri öncesi dönemde prognozu belirlemek için çalışmalarla desteklenen iyi bir belirteç iken, tirozin kinaz inhibitörlerinin devreye girmesi ile aynı etkinliğini sürdürdüğü tartışmalıdır (183). Bizim çalışmamızda da, Sokal skoru dört hastada orta, altı hastada ise yüksek riski göstermektedir; ancak retiküler lif derecesi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, İmatinib sonrası dönemde Sokal skorunun etkinliğini sorgulayan literatür bulguları ile uyum halindedir.

KLL hastalarında yapılan değerlendirmede, retiküler lif dereceleri ile prognostik faktörler arasında net ilişki saptanmamıştır. Takip dönemlerinde de retiküler lif derecelerinde değişim gözlenmemiştir. KLL'li hastalarımız, istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte, diğer hasta gruplarımızdan daha fazla tedavi almışlardır. Ayrıca, KLL hastalarımızın toplam yaşam süresi ortancası 48 aydır; SHL hastalarından sonra en uzun toplam yaşam süresine sahip grup olma özelliğindedir. KLL hastalarının yaklaşık % 20 ila 30'unda sekonder myelofibrozis oluşabilmekle birlikte, bunun prognoz açısından ilişkisi ile ilgili bilgiler net değildir (184, 185). Bazı hastalarda KLL tanısı konduktan sonra da oluşan myelofibrozis vakaları bildirildiyse de, bu vakalarda KLL ve myelofibrozisin birbirinden bağımsız iki ayrı hastalık olarak aynı hastada görüldüğü düşünülmüştür (186, 187). İki ayrı vaka sunumunda, kemoradyoterapi verilen bir KLL hastasında gelişen akut myelofibrozis bildirilmiş ise de (186, 188), tedavi ile retiküler lif derecesindeki değişim veya tedavisiz takip esnasında retiküler lif derecesindeki değişim ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Levine ve arkadaşlarının çalışmasında, myelofibrozisle ilişkili olduğu öne sürülen JAK-2 mutasyonu, myeloid malignitelerde gösterilmiş ancak lenfoid malignitelerde gösterilememiştir (189).

SHL'de myelofibrozis, hastalığın karakteristik bir özelliği olarak görülmektedir (33). Retiküler fibriller, SHL'de myelofibrozisten sorumlu başlıca fibriler yapıdır; hastalığın ileri evresinde kollajen fibrozis de ortaya çıkmaktadır. SHL'li hastanın kemik iliği incelemesinde, saçlı hücrelerin, fibroblastoid hücreler ve retiküler liflerle sarılı olduğu görülür (190, 191). Saçlı hücrelerin, retiküler lif yapımıyla ilişkili olmadıkları, yapımdan fibroblastoid hücrelerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (191). Ancak fibroblastoid hücre sayısında artış görülmemesi, bu hücrelerin matriks salgılayan hücrelere dönüşerek yapım kapasitelerini arttırdıklarını düşündürmektedir (191). TGF- $\beta$ 'nın bu yolakta etkin rol oynadığı gösterilmiştir (192). SHL'de myelofibrozinin, kısmen de olsa, fibronektin matriksin saçlı hücreler tarafından sentez edilmesi ve birleştirilmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (34). 13 SHL, 10 kontrol ve 5 B-KLL'li hastanın alındığı bir çalışmada, kemik iliğindeki fibrozis düzeyi ile TGF- $\beta$  düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, SHL'li hastalarda, TGF- $\beta$ 'nin artmış olduğu ve artış düzeyi ile uyumlu olarak retiküler ve kollajen lif artışının da olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada, SHL'li hastalardan izole edilen TGF- $\beta$ , in vitro olarak kemik iliği fibroblastlarını da aktif hale getirmiştir (33). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamı derece 2 ve üzeri birinci retiküler lif derecelerine sahiptir. Tedavi ile dört hastanın tamamı remisyona girmesine karşın sadece bir hastanın retiküler lif derecesinde azalma saptanmış; daha sonra relaps olan o hastanın da retiküler lif derecesinin arttığı ve tedavi sonrası da değişmediği gözlenmiştir. Literatürde ise, Kladrinin tedavisi alan hastalarda retiküler lif derecelerinde anlamlı azalma görüldüğü saptanmıştır (193). SHL grubunda sadece 4 hastamız bulunmaktadır, daha fazla hasta ile yapılacak olan bir çalışmada retiküler lif derecesinin literatür ile uyumlu şekilde anlamlı ölçüde azalmış bulabileceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamız, özellikle hasta grubunun büyük ve çeşitli olması ve uzun süreli retiküler lif dereceleri ile bunlar arasındaki değişimi değerlendirmeye alması açısından özgün bir çalışmadır. Bazı konularda ise zayıf tarafları bulunmaktadır. Çalışmamız, geriye dönük bir yapıya sahip olduğu için, bazı hasta verileri bulunmasında zorluklar meydana gelmiştir; verilerdeki eksiklikler sebebiyle toplam 30 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan 15 hastada sitogenetik sonuçlarına ulaşılamamıştır. Bunun dışında çalışılması planlanan tüm faktörler

çalışmaya dâhil edilememiştir. AML, ALL ve KLL’de prognoz üzerine önemli etkileri olduğu bilinen ve inv16, t(8;21), t(4;11), CD38 ve ZAP-70 o dönemde hastanemizde ve hastanemize yakın diğer merkezlerde rutin olarak bakılmadığı için çalışmamızda değerlendirmeye alınamamıştır. Ayrıca AML dışı hasta grupları, AML grubuna kıyasla daha küçüktür. Yukarıda bahsedilen teknik kısıtlamalardan etkilenmeyen ve daha çok hastanın katılımı sağlanan prospektif çalışmalar, bu yönde olan soruların yanıtlarının verilmesinde yardımcı olacaktır. Bu sebeple, daha geniş hasta serilerinden oluşan ve teknik sebeplerden dolayı inceleyemediğimiz diğer prognostik faktörleri de içine alan, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



## **VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak, bu çalışmada akut ve kronik lösemi tanısı almış hastalarda öncelikle tedavi süresince retiküler lif derecesi değişimi olup olmadığı ve sonra da eldeki tüm takip retiküler lif dereceleri ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Hastalarımızda takiplerde anlamlı retiküler lif derecesi değişimi saptanmamıştır. KML ve SHL gruplarındaki hastaların toplam yaşam süreleri AML ve ALL'ye oranla anlamlı şekilde uzun saptanmıştır. Kemik iliği retiküler lif dereceleri ile belirlenen prognostik faktörler analiz edilmiş; toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lifler ile zayıf pozitif korelasyon saptanırken; tedavi sayısı ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında orta negatif korelasyon saptanmıştır. Hastalıksız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasında orta negatif korelasyon olduğu da gözlenmiştir. Çalışmamızdaki bilgiler ışığında, bu konu ile ilgili daha geniş vaka sayısına sahip prospektif çalışmalar yapmanın gerekli olduğunu düşünüyoruz.

## VII. ÖZET

**GİRİŞ:** Kemik iliğinde bulunan kollajenin anormal şekilde artış göstermesi olayına myelofibrozis adı verilmekte; retiküler lif derecesi ile oranı ölçülmektedir. Retiküler lif derecesi ile akut/kronik lösemilerde prognostik faktörler arasında ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır; ancak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Literatürde, akut ve kronik lösemileri birlikte kapsayan ve retiküler lif dereceleri ile prognostik diğer faktörleri karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki amaç, akut ve kronik lösemi hastalarda, tedaviyle anlamlı derecede retiküler lif derecesi değişimi olup olmadığının araştırılmasıdır. Ayrıca, her hastalık grubu için, tanı anındaki retiküler lif derecesi ile prognoz arasında anlamlı ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi de planlanmıştır.

**YÖNTEM:** Hastanemiz Hematoloji servisinde, 2004–2010 yılları arasında AML, ALL, KML, KLL ve SHL tanısıyla tedavi gören hastalarda yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, sitogenetik, ekstramedüller tutulum, ek hastalık, ek malignite, tedavi sayısı, toplam yaşam süresi, tedavi ile remisyon durumu, hastaliksız yaşam süresi ve retiküler lif derecesi kaydedilmiştir. Ek olarak, AML grubunda, FAB tipi, Auer rod durumu ve CD34 ekspresyonu, ALL grubunda, remisyona ulaşım süresi, FAB tipi ve Philadelphia kromozomu durumu, KML’de, Sokal skoru ve evresi, KLL’de evre ve LDH düzeyi ve SHL’de dalak boyutu incelenmiştir. Belirtilen prognostik faktörlerle retiküler lif derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**SONUÇLAR:** Çalışmaya dâhil edilen 83 hastada retiküler lif derecelerinde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Toplam yaşam süresi ile birinci retiküler lif dereceleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanırken; tedavi sayısı ile ikinci retiküler lif dereceleri arasında orta negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hastaliksız yaşam süresi ile tedavi sayısı arasında ise orta negatif korelasyon bulunmaktadır. SHL’de toplam yaşam süresi ortalama 53,25 ve ortanca 51,5 ayken, KML hastalarında ortalama 39,83 ve ortanca 36 aydır. Bu hasta gruplarında toplam yaşam süreleri, AML ve ALL grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun saptanmıştır.

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** KML ve SHL’de hastaliksız yaşam ve toplam yaşam süresi, AML ve ALL’ye göre belirgin olarak uzundur. KML ve SHL hastaları artmış

retiküler lif derecesine sahiptirler ve tedavi sayıları diğer gruplara kıyasla belirgin olarak azdır. KML hastalarının % 41,6'sı ve SHL hastalarının % 50'sinin retiküler lif derecesi ikinin üzerindedir. KML hastalarının % 83,3'ü ve SHL hastalarının % 100'ü ilk tedavi sonrası remisyona girmiştir. Ayrıca, literatürde akut lösemili hastalara kemoterapi verilmesi ile, remisyon durumundan bağımsız olarak retiküler lif derecelerinde azalma görülmektedir. Elde edilen sonuçların, bu bulgulara bağı olduğu düşünölmüştür. Çalışmamızdaki bilgiler ışığında, bu konu ile ilgili daha geniş vaka sayısına sahip prospektif çalışmalar yapmanın gerekli olduğunu düşünöyoruz.

## VIII. İNGİLİZCE ÖZET

**INTRODUCTION:** Abnormal rise in collagen amount of bone marrow is called myelofibrosis; the grade of reticulin fiber is used to evaluate its rate. Many studies were performed to evaluate the relationship between acute/chronic leukemia and reticulin fiber grade with conflicting results. We could not find any study that compares prognostic factors and reticulin fiber grade in acute and chronic leukemias together. Our aim is to evaluate whether significant reticulin fiber change occurs with therapy in acute and chronic leukemia patients. In addition to that, we planned to evaluate the relationship between prognosis and reticulin fiber grade during diagnosis and its significance.

**METHOD:** We enlist age, gender, leucocyte count, cytogenetics, extramedullary involvement, additional disease and malignancy, number of therapies, total life duration, remission statue, disease free survival and reticulin fiber of patients who were hospitalized between 2004 to 2010 with a diagnosis of AML, ALL, CML, CLL and HCL in our service. We also enlist FAB type, Auer rod and CD34 expression in AML, FAB type, time to remission and Philedelphia chromosome in ALL, Socal Score and stage in CML, stage and LDH level in CLL and spleen size in HCL. We evaluate the relationship between prognostic factors and reticulin fiber grade.

**RESULTS:** Eightythree patients were included in our study and we could not find significant change of reticulin fiber grade with therapy. We found weak positive correlation between total life duration and first reticulin fiber grade and moderate negative correlation between number of therapies and second reticulin fiber grade. Moderate negative correlation was also found between disease free survival and number of therapies. Total life duration of patients with HCL and CML were mean 53,25 and 39,83 months and median 51,5 and 36 months respectively. Total life duration of patients with HCL and CML were significantly longer compared to AML and ALL groups.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Disease free survival and total life duration are significantly longer in CML and HCL patients' compared to AML and ALL. Patients diagnosed as CML and HCL have increased reticulin fiber content and mean number of therapy they received is less than the other groups. 41,6 % of CML

patients and 50 % of HCL patients have more than grade 2 reticulin fiber. 83,3 % of CML patients and 100 % of HCL patients are in remission after one therapy. Also, in literature, it was shown that, reticulin fiber grade were shown to be decreased by chemotherapy irrespective of remission status. We think that, our results can be related to those findings. From data in our study, we think that larger and prospective case studies must be done in this field.

## IX. KAYNAKLAR

1. Feller JF. MRI of bone marrow: advanced MRI from head to toe. 2002. [http://mri.epson.com/pdf/MRI\\_of\\_the\\_Bone\\_Marrow.pdf](http://mri.epson.com/pdf/MRI_of_the_Bone_Marrow.pdf)
2. Picker, L. J., and Siegelman, M. H. (1999). Lymphoid tissues and organs. In *Fundamental Immunology*, 4th edition (W. E. Paul, ed.), pp. 479–531. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
3. Munka, V., and Gregor, A. (1965). Lymphatics and bone marrow. *Folia Morphol (Praha)* 13, 404–12.
4. Travlos GS. Normal structure, function and Histology of Bone Marrow. *Toxicologic Pathology*, 34:548–565, 2006.
5. [Kuter DJ](#), [Bain B](#), [Mufti G](#), [Bagg A](#), [Hasserjian RP](#). Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *British Journal of Haematology* 2007 Nov, 139, 351–362.
6. Cattoretti, G., Schiro, R., Orazi, A., Soligo, D. & Colombo, M.P. (1993) Bone marrow stroma in humans: anti-nerve growth factor receptor antibodies selectively stain reticular cells in vivo and in vitro. *Blood*, 81, 1726–1738.
7. Fakoya, F.A. (2002) Reticulin fibres in the tunica albuginea and peritubular tissue of seminiferous tubules of adult male Wistar rats. *Acta Histochemica*, 104, 279–283.
8. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342:1255–65.
9. Stevens, A. & Lowe, J. (2000) *Pathology*. Mosby, New York.
10. Weiss, L. & Chen, L.T. (1975) The organization of hematopoietic cords and vascular sinuses in bone marrow. *Blood Cells*, 1, 617.
11. Cattoretti, G., Schiro, R., Orazi, A., Soligo, D. & Colombo, M.P. (1993) Bone marrow stroma in humans: anti-nerve growth factor receptor antibodies selectively stain reticular cells in vivo and in vitro. *Blood*, 81, 1726–1738.
12. O'Malley, D.P., Sen, J., Juliar, B.E. & Orazi, A. (2005) Evaluation of stroma in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-affected bone marrows and correlation with CD4 counts. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 129, 1137–1140.

13. Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Facchetti, F., Franco, V., van der Walt, J. & Orazi, A. (2005) European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*, 90, 1128–1132.
14. Bain, B.J., Clark, D.M., Lampert, I.A. & Wilkins, B.S. (2001) *Bone Marrow Pathology*. 2nd Edition. Blackwell Science Ltd, London.
15. Bancroft, J.D. & Gamble, M. (2002) *Theory and Practice of Histological Techniques*. Churchill-Livingstone, London.
16. Gomori, G. (1937) Silver impregnation of reticulum in paraffinsections. *American Journal of Pathology*, 13, 993–1001.
17. Brouty-Boye D. Developmental biology of fibroblasts and neoplastic disease. *Prog Mol Subcell Biol* 2005; 40: 55.
18. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524.
19. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583.
20. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994; 1: 71-81.
21. Quan TE, Cowper SE, Bucala R. The role of circulating fibrocytes in fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 145.
22. Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur. Cytokine Netw.*, Vol. 19 n° 2, June 2008, 69–80.
23. Schmitt A, Jouault H, Guichard J, Wendling F, Drouin A, Cramer EM. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood* 2000; 96: 1342.
24. Le Bousse-Kerdiles MC, Martyre MC. Myelofibrosis: pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. French INSERM Research Network on Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Springer Semin Immunopathol* 1999; 21: 491.

25. Zhu H, Mitsuhashi N, Klein A, et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. *Stem Cells* 2006; 24: 928.
26. Groopman JE. The pathogenesis of myelofibrosis in myeloproliferative disorders. *Annals of Internal Medicine* 1980. 92, 857-858.
27. Castro-Malaspina, H, Rabellino, E.M., Yen, A., Nachman, R.L. & Moore, M.A. (1981) Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. *Blood*, 57, 781–787.
28. Kimura, A., Katoh, O., Hyodo, H. & Kuramoto, A. (1989) Transforming growth factor-beta regulates growth as well as collagen and fibronectin synthesis of human marrow fibroblasts. *British Journal of Haematology*, 72, 486–491.
29. Bock O, Loch G, Büsche G. Aberrant expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor-a is associated with advanced bone marrow fibrosis in idiopathic myelofibrosis. *haematologica* 2005; 90:133–134.
30. Martyre, M.C., Romquin, N., Le Bousse-Kerdiles, M.C., Chevillard, S., Benyahia, B., Dupriez, B., Demory, J.L. & Bauters, F. (1994) Transforming growth factor-beta and megakaryocytes in the pathogenesis of idiopathic myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 88, 9–16.
31. Johnston, J.B., Dalal, B.I., Israels, S.J., Oh, S., McMillan, E., Begleiter, A., Michaud, G., Israels, L.G. & Greenberg, A.H. (1995) Deposition of transforming growth factor-beta in the marrow in myelofibrosis, and the intracellular localization and secretion of TGF-beta by leukemic cells. *American Journal of Clinical Pathology*, 103, 574–582.
32. Mori A et al. Acute promyelocytic leukemia with marrow fibrosis at initial presentation: possible involvement of transforming growth factor-beta(1). [Acta Haematol.](#) 2000;103(4):220-3.
33. Shehata, M., Schwarzmeier, J.D., Hilgarth, M., Hubmann, R., Duechler, M. & Gisslinger, H. (2004) TGF-beta1 induces bone marrow reticulin fibrosis in hairy cell leukemia. *Journal of Clinical Investigation*, 113, 676–685.



34. Burthem J, Cawley JC. The bone marrow fibrosis of hairy-cell leukemia is caused by the synthesis and assembly of a fibronectin matrix by the hairy cells. *Blood* 1994; 83:497-504.
35. Terui T, Niitsu Y, Mahara K, et al. The production of transforming growth factor-beta in acute megakaryoblastic leukemia and its possible implications in myelofibrosis. *Blood* 1990; 75: 1540.
36. Martyre MC, et al. Elevated levels of basic fibroblast growth factor in megakaryocytes and platelets from patients with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 1997; 97: 441.
37. DiRaimondo F, Azzaro MP, Palumbo GA, et al. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia* 2001; 15: 976-80.
38. Pistoia V, Cozzolino F, Rubartelli A, Torcia M, Roncella S, Ferrarini M. In vitro production of interleukin 1 by normal and malignant human B lymphocytes. *J Immunol* 1986; 136:1688-92.
39. Ugglia C, Aguilar-Santelises M, Rosen A, Mellstedt H, Jondal M. Spontaneous production of interleukin 1 activity by chronic lymphocytic leukemic cells. *Blood* 1987; 70:1851-7.
40. Cappio FC, Vigliani R, Novarino A, Camussi G, Campana D, Gavosto F. Idiopathic myelofibrosis: a possible role for immune-complexes in the pathogenesis of bone marrow fibrosis. *Br J Haematol* 1981; 49:17-21.
41. He J, Zhang Y. Janus Kinase 2: An epigenetic “writer” that activates leukemogenic genes. *Journal of Molecular Cell Biology* (2010), 2, 231–233.
42. Wilks AF. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* Mar 1989;86(5):1603–7.
43. Yu H, Jove R. The STATs of cancer — new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* Feb 2004;4(2):97–105.
44. Mizuguchi R, Noto S, Yamada M, Ashizawa S, Higashi H, Hatakeyama M. Ras and signal transducer and activator of transcription (STAT) are essential and sufficient downstream components of Janus kinases in cell proliferation. *Jpn J Cancer Res* May 2000;91(5):527–33.

45. Al-Shami A, Naccache PH. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activated signaling pathways in human neutrophils. Involvement of Jak2 in the stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* Feb 26 1999;274(9):5333–8.
46. Neubauer H, Cumano A, Muller M, Wu H, Huffstadt U, Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell* May 1 1998;93(3):397–409.
47. Ihle, J.N., and Gilliland, D.G. (2007). JAK2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 17, 8–14.
48. [Brière J](#). Essential thrombocythemia. Contribution of the V617F JAK2 mutation to the pathophysiology, diagnosis and outcome. [Bull Acad Natl Med.](#) 2007 Mar;191(3):535-48.
49. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849 GNT is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* Nov 15 2005;106(10):3370–3.
50. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* May 15 2008;111(10):4922–9.
51. Lacout, C., Pisani, D.F., Tulliez, M., Gachelin, F.M., Vainchenker, W. & Villeval, J.L. (2006) JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood*, 108, 1652–1660.
52. Mullally A, Lane SW, Ball B, Megerdichian C, Okabe R, Al-Shahrour F, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. *Cancer Cell* Jun 15 2010;17(6):584–96.
53. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood* Oct 1 2006;108(7):2435–7.

54. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* Dec 3 2005;366(9501):1945–53.
55. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* Oct 2005;131(2):208–13.
56. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* Dec 1 2007;110 (12):4030–6.
57. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, Rambaldi A, Lo Coco F, Antonioli E, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* Aug 20 2009;114(8):1477–83.
58. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, Finke C, Mesa RA, Li CY, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* Apr 2008;22(4):756–61.
59. Hussein, K., Brakensiek, K., Buesche, G., Buhr, T., Wiese, B., Kreipe, H. & Bock, O. (2007) Different involvement of the megakaryocytic lineage by the JAK2(V617F) mutation in polycythemia vera, essential thrombocythemia and chronic idiopathic myelofibrosis. *Annals of Hematology*, 86, 245–253.
60. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95:2226–33.
61. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342:1255–65.
62. Bauermeister, D.E. (1971) Quantitation of bone marrow reticulin – anormal range. *American Journal of Clinical Pathology*, 56, 24–31.

63. Manoharan, A., Horsley, R. & Pitney, W.R. (1979) The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *British Journal of Haematology*, 43, 185–190.
64. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al: Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006; 106:1974.
65. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006; 108:1158.
66. Verstovsek S. Therapeutic Potential of Janus activated Kinase–2 Inhibitors for the Management of Myelofibrosis. *Clin Cancer Res* 2010;16:1988–1996.
67. Santos FPS, Verstovsek S. JAK2 inhibitors: What's the true therapeutic potential? *Blood Reviews* 25 (2011) 53–63.
68. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: [Cancer statistics, 2006](#). *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106.
69. Levine EG, Bloomfield CD: [Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure](#). *Semin Oncol* 1992; 19(1):47.
70. Taylor JA, Sandler DP, Bloomfield CD, et al: [ras oncogene activation and occupational exposures in acute myeloid leukemia](#). *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(21):1626.
71. Thirman MJ, Larson RA: [Therapy-related myeloid leukemia](#). *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(2):293.
72. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al: Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: Further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986; 4(3):325.
73. Thirman MJ, Gill HJ, Burnett RC, et al: Rearrangement of the MLL gene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 chromosomal translocations. *N Engl J Med* 1993; 329(13):909.
74. Mach-Pascual S, Legare RD, Lu D, et al: [Predictive value of clonality assays in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplant: A single institution study](#). *Blood* 1998; 91(12):4496.

75. Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, et al: [Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma](#). Blood 1994; 84:957.
76. Horwitz M: The genetics of familial leukemia. Leukemia 1997; 11(8):1347.
77. Secker-Walker LM, Fitchett M: Constitutional and acquired trisomy 8. Leuk Res 1995; 19(10):737.
78. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al: The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. Cell 1995; 83(4):655.
79. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al: Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: An International Fanconi Anemia Registry study. Blood 1994; 84(5):1650.
80. Derry JM, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 79(5):922.
81. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al: Granulocytic sarcoma: A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981; 48:1426.
82. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, et al: Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: A clinical review. J Clin Oncol 1995; 13:1800.
83. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al: Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. J Clin Oncol 1997; 15:466.
84. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, et al: Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. Am J Hematol 1999; 62:201.
85. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, et al: Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. N Engl J Med 1970; 283:354.
86. Filippatos TD, Milionis HJ, Elisaf MS: [Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia](#). Eur J Haematol 2005; 75:449.
87. Osserman EF, Lawlor DP: [Serum and urinary lysozyme \(muramidase\) in monocytic and monomyelocytic leukemia](#). J Exp Med 1966; 124:921.

88. Wulf GG, Jahns-Streubel G, Strutz F, et al: [Paraneoplastic hypokalemia in acute myeloid leukemia: A case of renin activity in AML blast cells.](#) Ann Hematol 1996; 73:139.
89. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: [Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British \(FAB\) co-operative group.](#) Br J Haematol 1976; 33:451.
90. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: [World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997.](#) J Clin Oncol 1999; 17:3835.
91. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD: [The World Health Organization \(WHO\) classification of the myeloid neoplasms.](#) Blood 2002; 100:2292.
92. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: [Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group.](#) Ann Intern Med 1985; 103:620
93. Hayhoe F, Quaglino S: Haematological Cytochemistry, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988.
94. Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, et al: [Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three-color analysis.](#) Am J Clin Pathol 1993; 100:534.
95. Jurlander J, Caligiuri MA, Ruutu T, et al: [Persistence of the AML1/ETO fusion transcript in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation for t\(8;21\) leukemia.](#) Blood 1996; 88:2183.
96. [Burnett A](#), [Wetzler M](#), [Löwenberg B](#). Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. [J Clin Oncol.](#) 2011 Feb 10;29(5):487-94. Epub 2011 Jan 10
97. Hill BT, Copelan EA. Acute myeloid leukemia: when to transplant in first complete remission. [Curr Hematol Malig Rep.](#) 2010 Apr;5(2):101-8.
98. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood 2000; 96:4075.

99. Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, et al: Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:655.
100. Pui CH, Evans WE: [Treatment of acute lymphoblastic leukemia](#). *N Engl J Med* 2006; 354(2):166.
101. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355:165.
102. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al: In utero origin of rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363:358.
103. Heath CW: Leukemogenesis and low-dose exposure to radiation and chemical agents. In: Yohn DS, Blakeslee JR, ed. *Advances in Comparative Leukemia Research*, Amsterdam: North-Holland/Elsevier; 1982:23.
104. Pui C-H, Ribeiro RC, Hancock MD, et al: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:1682.
105. Hunger SP, Sklar J, Link MP: Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: Report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 1992; 10:156.
106. Charrin C: Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: Correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 1996; 87:3135.
107. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al: Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109:3189.
108. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALLL XA. *Br J Haematol* 1997; 96:601.
109. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al: Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93:3983

110. Maurer J, Janssen JWG, Thiel E, et al: Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukemia by the polymerase chain reaction. *Lancet* 1991; 337:1055.
111. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al: Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B study (8762). *Blood* 1992; 80:2983.
112. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, et al: Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: A prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99:1536.
113. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: [A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111.](#) *Blood* 1998; 92:1556.
114. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al: [Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia \(ALL\): Long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study.](#) *Blood* 2002; 99:863.
115. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al: [Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: The JALSG-ALL93 study.](#) *Leukemia* 2002; 16:1259.
116. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al: [Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993.](#) *Blood* 2005; 106:3760.
117. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al: [Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone \(Hyper-CVAD\), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia.](#) *Cancer* 2004; 101:2788.
118. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al: Treatment of adult ALL according to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hemat/Oncol Clin North Am* 14:1307, 2000.



119. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al: [Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial.](#) Br J Haematol 2005; 129:734.
120. Nagura E: [Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without l-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia.](#) Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33:359.
121. Duval M, Suciu S, Ferster A, et al: [Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: Results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group phase 3 trial.](#) Blood 2002; 99:2734.
122. [Lee HJ](#), [Thompson JE](#), [Wang ES](#), [Wetzler M](#). Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. [Cancer](#). 2011 Apr 15;117(8):1583-94.
123. Wassmann B, Pfeifer H, Gökbuget N, et al: Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2006; 108:1469.
124. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al: Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006; 107:1116.
125. Pui CH, Evans WE: [Treatment of acute lymphoblastic leukemia.](#) N Engl J Med 2006; 354:166.
126. Gunz FW: [The epidemiology and genetics of the chronic leukaemias.](#) Clin Haematol 1977; 6: 3.
127. Ichimaru M, Ishimaru T, Belsky JL: [Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950–71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia.](#) J Radiat Res (Tokyo) 1978; 19:262.
128. Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, Goldman JM, Melo JV: [The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal](#)

- [individuals: Biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease.](#) Blood 1998; 92:3362.
129. Sawyers CL: [Chronic myeloid leukemia.](#) N Engl J Med 1999; 340:1330
130. Calabretta B, Perrotti D: [The biology of CML blast crisis.](#) Blood 2004; 103:4010.
131. Bueso-Ramos CE et al. Imatinib Mesylate Therapy Reduces Bone Marrow Fibrosis in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. Cancer July 15, 2004 / Volume 101 / Number 2.
132. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988; 25:49.
133. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, for the Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group, et al: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst 1998; 90:850.
134. Hochaus A et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. [Leukemia.](#) 2009 Jun;23(6):1054-61. Epub 2009 Mar 12.
135. Kantarjian H et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. [J Clin Oncol.](#) 2011 Aug 10;29(23):3173-8.
136. In: Ries LAG MD, Krapcho M, Mariotto A, et al ed. SEER Cancer Statistics Review, Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975–2004. based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004)
137. Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, et al: [Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults.](#) Blood 1991; 78:1545.
138. Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC: [Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes.](#) Chem Biol Interact 2005; 153–154:9.
139. Frumkin H: [Agent Orange and cancer: An overview for clinicians.](#) CA Cancer J Clin 2003; 53:245.
140. Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, et al: [Mortality among radiation workers at Rocketdyne \(Atomics International\), 1948–1999.](#) Radiat Res 2006; 166:98.

141. Preston DL, Tomonaga M, Izumi S, et al: [Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987](#). *Radiat Res* 1994; 137:S68.
142. Yuille MR, Matutes E, Marossy A, Hilditch B, Catovsky D, Houlston RS: [Familial chronic lymphocytic leukaemia: A survey and review of published studies](#). *Br J Haematol* 2000; 109:794.
143. Parker TL, Strout MP. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. *Discov Med*. 2011 Feb;11(57):115-23.
144. Döhner H. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
145. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
146. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al: [Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoldering chronic lymphocytic leukemia](#). *Blood* 1999; 93:1732.
147. Molica S, Levato D, Cascavilla N, Levato L, Musto P: [Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia](#). *Eur J Haematol* 1999; 62:117.
148. Thunberg U, Johnson A, Roos G, et al: [CD38 expression is a poor predictor for VH gene mutational status and prognosis in chronic lymphocytic leukemia](#). *Blood* 2001; 97:1892.
149. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, et al: [Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia](#). *J Exp Med* 2001; 194:1639.
150. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2010;2010:481-8.
151. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS: [Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia](#). *Blood* 1975; 46: 219.

152. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al: [Early results of a chemioimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia.](#) J Clin Oncol 2005; 23:4079.
153. Cannon T, Mobarek D, Wegge J, Tabbara IA. Hairy Cell Leukemia: current concepts. [Cancer Invest.](#) 2008 Oct;26(8):860-5.
154. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. [Blood.](#) 2010 Jan 7;115(1):21-8. Epub 2009 Oct 20
155. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J Clin Oncol. 1995;13(4):974-982.
156. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients: a French retrospective study of 238 patients. Leukemia. 2003;17(1): 45-51.
157. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients: a French retrospective study of 238 patients. Leukemia. 2003;17(1): 45-51.
158. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med. 1990;322(16):1117-1121.
159. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol. 2009;145(6):733-740.
160. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54: 737-742
161. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992;45: 1105-8.
162. [Ghandour C](#), [Le Prisé PY](#), [Ramée MP](#). Myelofibrosis in acute leukaemia. [Nouv Rev Fr Hematol.](#) 1981;23(4):219-25.
163. Islam A, Catovsky D, Goldman JM, Galton DAG. Bone Marrow Fibre Content In Acute Myeloid Leukaemia Before And After Treatment. J Clin Pathol 1984;37:1259-1263

164. Hann, I.M., Evans, D.I., Marsden, H.B., Jones, P.M. & Palmer, M.K. (1978) Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Journal of Clinical Pathology*, 31, 313–315.
165. Thomas X, Le QH, Danaïla C, Lh eritier V, Ffrench M. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Leuk Res.* 2002 Oct;26(10):909-18.
166. Fukuno K, Tsurumi H, Yoshikawa T, Yamada T, Oyama M, Moriwaki H. A variant form of acute promyelocytic leukaemia with marked myelofibrosis. *Int J Haematol* 2001;74:322–326.
167. Fadilah SA, Raja-Zahratul-Azma RS, Leong CF. Extensive myelofibrosis responsive to treatment for acute erythroblastic leukaemia. *Malays J Pathol.* 2006 Jun;28(1):55-8.
168. Losada R et al. Bone Marrow Reticulin Fibrosis at Diagnosis in Promyelocytic Leukaemia Treated with All-Trans Retinoic Acid Has No Adverse Prognosis. *Acta Haematol* 2002;108:111-112
169. Thiele J, Grashof K, Fisher R. Follow-up study on bone marrow reticulin fibrosis in AML. *Anal Cell Pathol.* 1991 Jul;3(4):225-31.
170. Dutta P et al. Acute Promyelocytic Leukemia with Secondary Myelofibrosis—Case Report and Review of the Literature. *Am J Hematol.* 2006 Jun;81(6):476-7.
171. Nor n-Nystr m U et al. Bone marrow fibrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates to biological factors, treatment response and outcome. *Leukemia.* 2008 Mar;22(3):504-10.
172. Bain BJ, Catovsky D, O'Brien M, Spiers ASD, Richards HGH. Megakaryoblastic leukaemia presenting as acute myelofibrosis—a study of four cases with the platelet peroxidase reaction. *Blood* 1981; 58:206-13.
173. Ribera JM, Oriol A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Oct;23(5):1033-42
174. Thiele J, Wienhold S, Zankovich R, Fischer R. A histomorphometric analysis of trephine biopsies of bone marrow from 65 patients with chronic myeloid

- leukemia. Classification of patients into subgroups with different survival patterns. Anal Quant Cytol Histol. 1990 Apr;12(2):103-16.
175. Buesche G et al. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2004 Sep;18(9):1460-7.
176. Beham-Schmid C, et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia with the tyrosine kinase inhibitor STI571 results in marked regression of bone marrow fibrosis. Blood. 2002;99:381–383.
177. Hasserjian R, et al. STI571 (imatinib mesylate) reduces bone marrow cellularity and normalizes morphologic features irrespective of cytogenetic response. Am J Clin Pathol. 2002;117:360–367.
178. Kantarjian HM. The degree of bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia is not a prognostic factor with imatinib mesylate therapy. Leuk Lymphoma. 2005 Jul;46(7):993-7.
179. Buesche G et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2007 Dec;21(12):2420-7.
180. Lamba A, Dey P, Kumari S, Marwaha N. Prognostic significance of the histomorphometric features of bone marrow trephine biopsies in patients with chronic myeloid leukemia. Anal Quant Cytol Histol. 2007 Dec;29(6):370-6.
181. Kvasnicka HM, Thiele J, Schmitt-Graeff A, et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase Ph(1\_) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial. J Clin Oncol. 2001;19: 2994–3009.
182. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia– prospective long-term results from a randomized-controlled trial. Leukemia. 2003;17:2444–2453.
183. Bhatia R, Radich JP. Chronic Myeloid Leukemia. In: Hofmann R et al eds. Hematology: Basic Principles and Practice 5 th edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010: 1109-1125.

184. Devred C, Diebold J. Myelofibrosis during hematologic diseases. A propos of 402 cases. *Sem Hôp Paris* 1974; 50:1625-34.
185. McCarthy DM. Annotation. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. *Br J Haematol* 1985; 59:1-7.
186. Lennard AL, Proctor SJ. Chronic Lymphocytic Leukaemia terminating in acute myelofibrosis. *J Clin Pathol* 1984; 37: 564-567.
187. Benvenisti DS, DeBellis RH. Carcinoma of the breast, chronic lymphocytic leukemia, macroglobulinemia, eosinophilic chloroma and myelosclerosis- a unique association. *Cancer* 1969; 23:1204-9.
188. Nieto LH, Sanchez JMR, Arguelles HA, Barroso MLB, Gonzales BG. A case of chronic lymphocytic leukemia overwhelmed by rapidly progressing idiopathic myelofibrosis. *Haematologica* 2000; 85: 973-977.
189. Levine RL et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005 106: 3377-3379.
190. Hounieu, H., et al. 1992. Hairy cell leukemia. Diagnosis of bone marrow involvement in paraffinembedded sections with monoclonal antibodyDBA.44. *Am. J. Clin. Pathol.* 98:26–33.
191. Katayama, I., and Schneider, G.B. 1977. Further ultrastructural characterization of hairy cells of leukemic reticuloendotheliosis. *Am. J. Pathol.* 86:163–182.
192. Border, W.A., and Noble, N.A. 1994. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 331:1286–1292.
193. Dědic K, Zák P. Bone marrow fibrosis during therapy of hairy cell leukemia. [Cesk Patol.](#) 2004 Jan;40(1):22-4.