

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

44 724

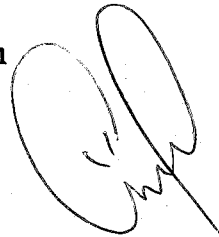
# KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

44724

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Meral Akdoğan

İstanbul - 1995





**Tez konumun seçimi ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr.Gülten Aktuğlu'ya ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Uğur Ülkü'nün şahsında uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde katkıları olan tüm değerli Hocalarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.**

**Dr. Meral Akdoğan**

## İÇİNDEKİLER

<b>Giriş ve Amaç</b>	<b>1</b>
<b>Genel Bilgiler</b>	<b>3</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	<b>20</b>
<b>Bulgular</b>	<b>21</b>
<b>Tartışma</b>	<b>30</b>
<b>Sonuç</b>	<b>37</b>
<b>Özet</b>	<b>38</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>40</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Myeloid Lösemi (KML) öncül hemopoetik kök hücrelerinin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır. Olguların %95'inde Ph kromozomu vardır. Belirgin splenomegali, sıklıkla trombositoz, anemi, bazofili, nötrofil alkali fosfataz düzeyinde düşme hastalığın diğer bulgularındandır.

KML'de yaşam süresi çok değişkendir. Çeşitli yayınlarda ortalama yaşam süresi 26 ay ile 55 ay arasında değişmektedir. Bazı klinik, hematolojik, şimik, sitogenetik parametreler (yaş, cins, splenomegali, hepatomegali, hematokrit değeri, trombosit sayısı, periferik kan ve kemik iliğinde blast, promyelosit, eozinofil ve bazofil oranı, çevresel kanda eritroid öncüllerinin varlığı, LDH, ürik asit ve Ph kromozomu) prognostik faktörler olarak irdelenmiş,<sup>4-6</sup> bu parametrelerden Ph kromozomu, splenomegali, hepatomegali, kemik iliği ve çevresel kandaki blast, promyelosit ve bazofil sayısı, çevresel kanda eritroid dizi öncül hücrelerinin varlığının prognozu etkilediği ifade edilmiştir.<sup>4-9,11,14</sup> Yeni çalışmalarda ise Ph kromozomunun yanında trizomi 8, trizomi 19, isokromozom 17q, çift Ph kromozomu veya y kromozomunun kaybı gibi ilave kromozom anomalilerinin varlığı, ekstrameduller tutulum kötü prognozla ilgili bulunmuştur.<sup>15,18</sup>

İmmunoloji, histogenetik ve moleküler biyolojideki gelişmelere rağmen halen KML'de prognozu belirleyecek ideal bir sınıflama yapılamamıştır. Hastalığın klinik seyri hastalar arasında çok değişkendir. Ölüm tanı konduktan sonraki ilk iki yılda %25 oranındayken izleyen 5 yılda eşit oranlarda gerçekleşir. Konak ve tümörün karakterlerinin incelenmesi, tedavi ile ilişkili yada tedavi öncesi farklı risk gruplarındaki hastaların gruplandırılması, hastalığın değerlendirilmesinde yardımcı olur. Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir.<sup>14</sup>

Bu çalışmamızda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na 1982 yılının 2. ayı ile 1993 yılının 12. ayına kadar başvuran anamnez, fizik muayene, hemogram, çevresel kan, kemik iliği ve bir

kısımında da sitogenetik çalışma sonucu KML tanısı konan 100 olgu ortalama yaşam süreleri ve prognozu etkileyen parametreler açısından ele alınmıştır. Amacımız çeşitli araştırmalarda prognozu etkilediği bilinen faktörlerin olgularımızdaki dağılımını belirlemektir.

Bulguları belirtmeden önce konunun anlaşılabilirliğini sağlamak için kısa bilgiler verilecektir.



## GENEL BİLGİLER

Kronik Myeloid Lösemi (KML), olgun myeloid hücreler ve granülosit, eritrosit, monosit/makrofaj, megakaryosit ve bazen lenfositlerin öncül hücrelerinin çoğalması ve birikimiyle karakterize bir hematolojik malignitedir. Kemik iliğindeki fibroblastlar etkilenmez.

### ETİYOLOJİ:

KML'nin etiyolojisi tam bilinmemekle beraber çeşitli faktörlerin hastalığın oluşumundaki rolü üzerinde durulmaktadır.

Ankilozan spondilit veya serviks kanseri nedeniyle radyoterapi yapılanlarda, nükleer kaza yada atom bombası sonrası hayatta kalanlarda KML gelişiminin arttığı gözlenmiştir. Bu artışın akut myelositik lösemnin (AML) aksine dozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>1,22</sup> Kimyasal karsinojenler özellikle benzen, nadiren KML ile ilişkili bulunurken, viral etiyolojiyi destekleyen bir bulgu yoktur. Genetik faktörler de anlamlı rol oynar gibi gözükmemektedir. Kazanılmış bir hastalık olup, monozigot ikizler arasında KML uygunluğu yoktur. 1984 yılında, aynı ailede farklı jenerasyonlarda, bildirilmiş 3 KML olgusu vardır.<sup>67</sup>

Nadiren sitotoksik ilaç, renal transplantasyon sonucu immunosüpresif kullananlarda KML gelişebilmektedir.<sup>1</sup>

Doku tiplmesi yapıldığında, KML'li hastalarda HLA-CW3 ve CW4 antijenlerinin sıklığında bir artış gözlenmiş olup, şüpheli genlerin tespiti için bir belirleyici olup olmadığı araştırılmaktadır.<sup>71</sup>

### İNSİDANS:

Batı ülkelerinde tüm lösemilerin %60'ını akut lösemi, %25'ini kronik lenfositik lösemi (KLL) ve %15'ini de KML oluşturmaktadır. Çocukluk çağında

nadirdir.Olguların büyük çoğunluğu 40-49 yaş arasındadır. 50-80 yaş arasında insidansında çok az değişiklik olur.

Erkek/kadın oranı 1.3/1 gibidir. Literatür araştırmalarımızda ülkemizde hastalığın insidansını belirleyecek geniş bir çalışmanın yapılmadığı görülmüştür.

### **FİZYOPATOLOJİ:**

1960 yılında, Nowel ve Hungerfold KML'li 2 hastadan elde ettikleri kemik iliği hücrelerinin bir kısmında G grubu kromozom varlığını tespit ederek, ilk defa Ph kromozomunu tanımlamışlardır.<sup>22</sup> Daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda KML'li hastaların kemik iliğinde etkilenen hücrelerin %90-95'inde Ph kromozomunun varlığı saptanmıştır.Bu kromozom anomalisi 9. ve 22. kromozomların uzun kollarındaki distal genetik materyalin resiprokal translokasyonu sonucunda oluşmaktadır.t(9;22) (q34;q11)Kromozom 9'daki c-abl protoonkojeni, kromozom 22'nin proksimal bölümüne (bcr) transloke olur. Yeni oluşan bcr-abl hibrid onkojeni normalden farklı olarak 210kd (p210) füzyon proteinini kodlayan anormal 8.5kbRNA üretir. Bu hücrelerin tirozin kinaz aktiviteleri artmıştır.<sup>1,13,18,19,22,23,25</sup>

KML'de etkilenen hücrelerin, normal hücrelere göre büyüme üstünlükleri bilinmemektedir.Bununla beraber yapılan çalışmalarda hücre siklusunda normalden farklı değişiklikler gözlenmiştir.Kromozom anomalisi ile birlikte olan moleküler bozukluklar, KML hücrelerinin stromal matrikse yapışmasını azaltmakta, böylece hücre-stroma ilişki zamanı kısalmaktadır. Normal oğalma-olgunlaşma zinciri için gereken hücre sinyallerinin olgunlaşmasındaki gecikme, farklılaşma öncesi hücrelerin geç öncül çoğalma fazında daha uzun kalmalarına neden olmaktadır. Sonuçta ekirdek/sitoplazma olgunlaşma oranındaki bu uygunsuzluk normal hücrelere göre büyüme üstünlüğü sağlamaktadır.Bu hücrelerde apoptosizde de bir bozukluk saptanmıştır.<sup>13,17,27</sup>

KML'de hemopoetik büyüme faktörlerinin (GM-CSF gibi ) düzeyinde veya bu faktörlere hücrelerin duyarlılığında bir artış yanında asidik laktoferrin, PGE-2 gibi myelopoez inhibitörlerinin sayısında yada duyarlılığında bir azalmada tanımlanmıştır.<sup>22</sup>

KML'nin kronik fazında hücreler tamamen otonom olmayıp, normal düzenleyici mekanizmalara uyarlar. Hücrelerin yaşam süreleri normal veya hafifce uzamıştır.





## **KLİNİK:**

Hiçbir şikayeti olmayan hastaların çoğu, olağan kan sayımı sırasında lökosit sayısının yüksek bulunmasıyla saptanır. Semptomlar hastalık için spesifik değildir. Sıklıkla anemi, büyüyen dalak ve metabolizma artışına ikincil gelişirler. Halsizlik, yorgunluk, karında sol üst kadranda ağrı veya dolgunluk duygusu, kilo kaybı, ateş nadiren kanama belirtileri gözlenir. Nötrofil fonksiyonlarında bozukluk olmasına rağmen, konsantrasyonu yüksek olduğu için enfeksiyona eğilim görülmez. Nefes darlığı, baş dönmesi, baş ağrısı, koordinasyon kaybı, konfüzyon, kulak çınlaması, görme bozukluğu gibi lökostaza ait belirti ve bulgular genellikle lökosit sayısı  $400.000/mm^3$ 'ün üzerine çıktığında belirlenir. Gece terlemesi, sıcağa tahammülsüzlük yaygın değildir. Dalak infarktüsü veya rüptürüne bağlı akut karın veya şok tablosu gelişebilir.<sup>1,2</sup>

Hiperürisemiye bağlı akut gut krizi, diabetes insipidus, hiperhistaminemiye bağlı akne, ürtiker, kaşıntı, vaskülite bağlı bacak ülserleri, belirgin lökositoz ve trombositozaya bağlı priapizm nadiren bildirilmiştir.<sup>68,69</sup> Literatürde KML ile birlikte nefrotik sendrom, hemorajik perikardit olguları bildirilmiştir.<sup>66,73</sup>

Splenomegali tanı esnasındaki hastaların %90'ından fazlasında mevcut olup, bazı olgularda pelvise kadar inerken, bazende karın sağ yarısında geçebilir, Hepatomegali daha hafiftir ve genellikle kosta kavsini 1-3 cm. geçer. Lenfadenopati nadir gözlenmiş olup, sıklıkla hızlanmış fazla birlikte dir.<sup>10</sup> Kemiklerde duyarlılık saptanabilir.

## **LABORATUAR BULGULARI:**

Hastaların tamamına yakınının tanı esnasında lökosit sayısı  $25.000/mm^3$ 'ün üzerinde iken yarısında bu değer  $100.000/mm^3$ 'ü aşar. Çevresel kan incelenmesi sola kayması daha az olan kemik iliğine benzer. Granülositer dizi öncül hücreleri ile birlikte çomak, parçalı nötrofiller gözlenir. Nötrofillerde hipersegmentasyon, Pelger- Huet anomalisi sıklıkla vardır. Bazofilik granülositer dizi öncül hücrelerinde artış görülür, ancak sıklıkla kronik fazda %10-15'i geçmez. Eozinofil oranı sıklıkla normal olmasına rağmen mutlak

eozinofil miktarı hemen daima artmıştır.Nötrofillerde adhezyon, fagositoz, migrasyon gibi fonksiyonel bozukluklar mevcuttur.Ancak nötrofil konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle kronik fazda enfeksiyona eğilim gözlenmez.<sup>29</sup>

Mutlak lenfosit miktarı (ortalama  $15 \cdot 10^9$  /lt) artar. Bu artış T- helper ve T- supressör hücrelere aittir. B lenfositlerde artış gözlenmez.

Tanı sırasında hastaların çoğunda hematokrit değeri düşüktür.Eritrosit şekil anomalileri (mikrositoz, makrositoz, eliptositoz), çevresel kanda eritrosit öncül hücrelerinin varlığı saptanabilir.Retikülosit miktarı normal veya hafif yüksektir. Ancak klinik olarak anlamlı hemoliz nadirdir.Orta derecede eritrositozlu yada eritroid aplazili olgular da bildirilmiştir.

Trombosit miktarı hastaların %50'sinde yüksekken, %50'sinde normaldir. Az sıklıkla  $1.000.000/mm^3$ ü aşar. Trombohemorajik komplikasyonlar azdır.Nadiren trombosit miktarı düşük olabilir ki bu genellikle hızlanmış fazın bir bulgusu olarak kabul edilebilir.

Nötrofil alkali fosfataz düzeyi %90 olguda düşüktür. Vitamin-B<sub>12</sub> düzeyi ve bağlama kapasitesi artmıştır.Tedaviyle lökosit sayısı düşünce bu bulgular da normale döner.

Kemik iliği hipersellülerdir, yağ oranı azalmıştır.(Sellülarite %75-90). Granülopoez baskındır, myeloid ,eritroid oranı 10-30/1 gibidir.Eritropoez sıklıkla azalmış, megakaryopoez normal veya artmıştır. Eozinofil ve bazofil oranında artış gözlenebilir. Kemik iliğinde Tip III kollajende artış sıklıkla vardır.Demir yok yada çok az olmasına rağmen hastalarda demir eksikliği görülmez.<sup>30</sup>

Ürik asit düzeyinde yükselme ve ürikozüri, buna bağlı gut ve böbrek taşları sıklıkla gözlenir.LDH düzeyi yüksektir.Pseudohiperkaleimi hücrelerin pıhtılaşma sırasında potasyum salmalarına bağlı olarak gözlenebilir.Hiperkalsemi ve hipokalsemi genellikle akut faza dönüşümünden önce nadirdir.<sup>70,72</sup>Myeloproliferatif hastalıklarla birlikteliği bildirilen hipokolesteroleminin bazı yayınlarda KML'de de saptandığı bildirilmiştir.<sup>74</sup>

## PROGNOZ:

KML'de hastalığın gidişi çok değişken olduğundan, yararlı bir prognostik sistem belirlemek için pekçok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızın temeli de prognoz ve yaşam süresi olduğu için soruna ayrıntılı olarak değinmeye çalışacağım.

Bu konuya ilk kez Karanas ve Silver, terminal faz kriterlerini ortaya koyarak öncülük etmişler, onları izleyerek Theologi zayıf risk grubuna ait hastaları gözden geçirmiştir.<sup>61</sup> Son yıllarda, pekçok araştırmacı tarafından hastalığın progresyonunu belirleyen evreleme sistemlerindeki kriterlerin çoğu genel olarak kabul görmekle birlikte kronik veya hızlanmış faz kriterleri farklı merkezlerde farklı olarak ele alınmaktadır. Özellikle tedavi görmeyen hastalarda bu iki fazın ayrımı çok güçlük taşıyabilmektedir.<sup>10</sup>

Klasik olarak KML üç evreye ayrılmakla birlikte, bu evreleme sistemleri merkezler arasında henüz tam kabul görmemiştir.1990 yılında Kantarjian ve arkadaşları prognoz kriterlerini belirlemek amacıyla geniş hasta sayılarını içeren 4 farklı grubun yaptığı çalışmaları temel alarak yeni bir evreleme modeli geliştirdiler.<sup>14</sup> Bu yeni sistem çok sayıda olguyu içeren birbirinden bağımsız 4 merkezin sonuçlarını birlikte değerlendirirken aynı zamanda kullanım kolaylığı sağlamış oldu.

Evreleme sistemi üzerine bu kadar yoğun çalışmaların yapılması hastalığın progresyonunu belirlemek yanında, özellikle tedavide de yön verici olmaktadır. Kronik fazda olup, kötü prognoz kriteri taşıyan hastalara erken kemik iliği transplantasyonu yapılması, yine yüksek risk grubundaki hastalara yoğun kemoterapi şemalarının uygulanması, ortalama yaşam sürelerini uzatmaktadır. Son yıllarda hastalığın prognozu erken tanı, yeni geliştirilen KML tedavileri ve daha iyi destekleyici tedavilerle iyileşmektedir.

Klasik evreleme sisteminde hastalık;

- 1.Kronik evre (Hastaların çoğunun tanı konduğu sıradaki evre)
- 2.Hızlanmış evre
- 3.Blastik evre olmak üzere üç evrede incelenir.

**Kronik evre:**Hastaların büyük bir kısmının bulunduğu evredir.Bu evre konvansiyonel antilösemik tedaviye yanıt veren ve 10 yıla kadar uzayabilen stabil bir evredir.<sup>10</sup> Neoplastik hücrelerin olgunlaşması ve fonksiyonu normal hücrelere yakındır, çok azında klinik olarak önemsiz bozukluklar vardır.Granülosit popülasyonu iyi huylu tümör gibi davranır.

Kronik fazda lösemiye bağlı ölüm, hiperlökositoz ve lökostaz, dalak infarktüsü veya ruptürü ya da trombohemorajik komplikasyonlara bağlı olarak gelişebilir.Son yıllarda 2.kronik evre terimi özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda ya da blastik ve hızlanmış faza girmede tedavi ile remisyona girenler için kullanılmaktadır.Bu remisyon süresi kısadır.

**Hızlanmış evre:**Bu evrenin tanımlanması genellikle zordur.Blastik faz kriterlerine uymayan heterojen bir grup hasta için kullanılır.Bazıları bir kaç ay gibi kısa sürede blastik faza geçerken, bazıları da kemoterapinin değiştirilmesi veya splenektomi gibi tedavilerle kontrol altına alınırlar.Hızlanmış fazın kriterleri Tablo-1'de<sup>10</sup> gösterilmektedir.

### **Hızlanmış Fazın kriterleri**

1. Kemik iliği ve periferik kanda blast oranının %5'in üzerinde olması
  2. Bazofil >%20
  3. Nötrofillerde sıklıkla pelger-hüet anomalisinin varlığı, çekirdekli eritrositler yada megakaryositlerde nükleer fragmantasyon
  4. Kemik iliğinde kollojen fibrozis
  5. Yeni karyotip anomalilerinin varlığı
  6. Hemogloblin ve trombosit sayısı normalken, başka bir sebeble açıklanamayan anemi yada trombositopeninin gelişimi
  7. Trombosit sayısı kontrol altına alındıktan sonra, uygun kemoterapiye rağmen belirgin trombositoz gelişimi( $10^{12}/L$ )
  8. Tedavi ile gerileyen dalak boyutlarının yeniden artmaya başlaması
  9. Lökosit katlanma zamanının 5 günün üzerinde olması
  10. Lökosit sayısı normal olmasına rağmen , timidin uptake'nin artması\*
  11. Anormal invitro CFU-GM koloni formasyonu\*
  12. Diğer sebeblerle açıklanamayan ateş yüksekliği
- \*Henüz diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır.

**Tablo-1:Hızlanmış Fazın Kriterleri<sup>10</sup>**

Hızlanmış fazın tanısı genellikle retrospektif olarak konur. Bu evrede hastaların %10'unda lenfadenopati saptanabilir. İn-vitro anormal CFU-GM kolonilerinin büyümesinin tayini, adenosin aktivitesinin ve timidin uptake artışının belirlenmesi klinik bulgular çıkmadan önce hızlanmış fazın saptanmasında duyarlı indeksler olmalarına rağmen rutin laboratuvar çalışmaları değildir.<sup>10,21</sup>

**Blastik evre:** Bu evre kanda ve kemik iliğinde blast, blast+promyelosit oranına göre tanımlanır. Nadiren blastik evre periferde blastik hücre artışı olmadan önce ekstramedüller alanlarda granülositik sarkom ya da lenf nodülü infiltrasyonu şeklinde gözlenir.

Uluslararası KML prognoz çalışma grubunun kriterlerine göre blastik evre:<sup>10</sup>

1. Kemik iliği veya çevresel kanda %20'den fazla blast oranı
2. Kemik iliğinde blast+promyelosit oranınının %50, çevresel kanda %30'dan fazla olması
3. Ekstramedüller blastik infiltrasyon ya da lösemik tümör kitlesi bulunması ile karakterize olur.

Blastik dönüşümle birlikte sıklıkla ilave kromozom anomalileri, lenfadenopati, lökosit alkali fosfataz düzeyi ve bazofillerde artış gözlenir. Bu evrede hastalarda kemik ağrısı, ateş, hemorajiler ve halsizlikte belirginleşme gözlenir.

Blastik dönüşüm %60 oranında AML'ye % 20 oranında ALL'ye %15 oranında ise undifferansiye forma olur. Daha az oranda eritroid, megakaryositik yada mikst dönüşüm gözlenir.<sup>33,36-38</sup> Lenfoid blastik dönüşüm sıklıkla B-ALL tipindedir, TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) aktivitesi artar, CALLA pozitif bulunabilir ve hücrelerin sitoplazmasında immunglobulin saptanır.<sup>21,31</sup> Son yıllarda, monoklonal antikorlarla yüzey antijenleri belirlenerek blastik dönüşümün tipi tayin edilmektedir.<sup>36,63</sup> Eritrosit ve öncüllerinin yüzeyinde spesifik glikoprotein yapısında glikoprotein-A'nın saptanmasıyla eritroid blastik dönüşüm daha duyarlı olarak belirlenebilmektedir. Bu yöntemin uygulanması ile KML'de eritroid blastik dönüşümün şimdiye kadar sanılanın aksine %20'ye yakın oranda gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Nadir olarak da megakaryoblastik dönüşüm gözlenmektedir. Megakaryoblastları ışık mikroskopuyla undifferansiye yada lenfoid hücrelerden ayırmak zordur. Anti-trombosit glikoprotein antikorları ve diğer

monoklonal anti-trombosit antikorları, megakaryositik ve trombositik glikoprotein IIb/IIIa antijeninin tayiniyle megakaryoblastlar saptanır. Ultrastruktürel çalışmayla da trombosit peroksidaz tespiti yapılabilir. Megakaryoblastik dönüşüm genellikle litik kemik lezyonları yada yumuşak doku sarkomları şeklinde karşımıza çıkar. Prognozu kötüdür.<sup>33</sup>

Ekstramedüller blastik dönüşümün en sık geliştiği yerler lenf nodülü, deri ve kemiklerdir. Daha az olarak akciğerler, gastrointestinal sistem, testis, periton, beyin, over, MSS ve böbreklerden gelişir. Kemik tutulumunda şiddetli ağrı, kemiklerde duyarlılık ve çekilen grafilerde litik lezyonlar görülür. MSS tutulumu meningealdir. Baş ağrısı, kusma, şuur bulanıklığı, kafa çiftleri felci ve papilla ödemi şeklinde karşımıza çıkar. KML'de ekstramedüller dönüşüm gelişme insidansı %7-8 arasındadır. Bu grup hastaların prognozu daha kötü olup ortalama yaşam süresi 4-5 haftadır.<sup>15</sup>

Prognoz ALL' ye dönüşümde diğer dönüşüm formlarına göre daha iyidir. Blastik dönüşümde ilave kromozom anomalileri %50-70 oranında görülür.<sup>19</sup> Isokromozom 17q, trizomi 8 gibi ilave kromozom anomalilerinin yanında ileri yaş, trombositopeni, myeloid yada undifferansiye blastik dönüşümün prognozu daha kötü olup, bu olguların tedaviye yanıtında düşük bulunmuştur. Hastalığın tanısı esnasında blastik fazda olanların, kronik fazdan sonra blastik dönüşüm gelişenlere göre yaşam süreleri daha uzundur. Yine sitogenetik değişikliğin hiperdiploidi yerine hipodiploidi şeklinde geliştiği olgularda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır. Trombosit sayısı ve blast morfolojisi hem remisyona hemde yaşam süresine diğerlerinden bağımsız bir faktör olarak etkili olmaktadır. Blastik transformasyon evresinde yaşam süresi 1 ile 5 ay arasında değişip, ortalama 2 aydır.<sup>37,38</sup>

KML'de sekonder malignite seyrek olarak bildirilmiştir. Sekonder maligniteden daha çok busulfanın mitogenik etkisi sorumlu tutulsa da, hücre sel büyüme ve farklılaşmayı kontrol eden onkojen yada pro-onkojenlerin insan kromozomlarındaki lokalizasyonlarının belirlenmesi, 20'ye yakın sayıdaki bu hücre sel onkojenlerden ikisinin 22 ile 9. kromozomda yer alması ve KML' de de bu genlerde translokasyonun gösterilmesi ilginçtir. Ph negatif olgularda translokasyon gözlenmemiştir.<sup>28</sup>



KML'de blastik dönüşüm dışında %10-15 oranında da myelofibroz gelişir. Myelofibroz, anemide derinleşme, splenomegalide progresyon, kemik iliğinde fibroblast proliferasyonu, kollojen fibrozis ve osteoskleroz ile belirlenir. Kemik iliği hipersellüler dahi olsa aspire edilemez. Bu dönemde ortalama yaşam süresini belirlemek güçtür.

Konak ve tümörün karakterinin belirlenmesi hastalığın heterojenitesinin anlaşılmasını ve klinik gidişin önceden belirlenmesini sağlar. Evreleme sisteminin bu kadar önemli olmasının bir sebebi de hastaların risk faktörlerine göre değerlendirilip tedavilerinin ayarlanmasıdır. Son yıllarda yüksek risk grubundaki hastalara yoğun kemoterapi şemaları uygulandığında ortalama yaşam sürelerinin uzadığını bildiren çalışmalar yapılmıştır.<sup>34</sup>

Ph kromozomunun yokluğunun tek başına en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Ph(-) gruptaki hastalar Ph(+) gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında daha çok erkeklerde (%70) ve ileri yaşlarda (ortalama yaş  $53 \pm 19$ ) oldukları gözlenir. Ph (-) hastaların bir kısmında Ph(+) hastalarda olduğu gibi 22. kromozomun bcr bölümünde yeniden düzenlenme gösterilmiştir. Bu hastaların prognozu Ph(+) grubundaki gibidir.<sup>26</sup>

Ph(-) hastalar kötü prognoza sahip olduklarından, hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan Ph(+) grubun prognostik faktörlerinin belirlenmesi önem taşır. Bu grup hastalar çeşitli prognostik faktörlere göre evrelendirilmişlerdir.<sup>14</sup> Bu evreleme sistemlerinin özeti Tablo 2' gösterilmektedir.

Referans	Kötü prognostik faktörler	Sınıflandırma yöntemleri
Tura ve ark. <sup>4</sup>	Dalak çapı $\geq 15$ cm Karaciğer çapı $\geq 15$ cm Trombosit $> 500$ ya da $< 150 \times 10^3 \mu\text{L}$ Lökosit $\geq 100 \times 10^3 \mu\text{L}$ Kanda blast $\geq 1\%$ kanda blast + promiyelosit $\geq 20\%$	Evre 1:0 veya 1 faktör Evre 2:2 veya 3 faktör Evre 3:4 veya fazla faktör
Cervantes ve ark. <sup>7</sup>	Dalak $> 0$ cm Karaciğer $> 0$ cm Kemik iliğinde blast $> 5\%$ Çekirdekli eritrositler $\geq 1\%$	Evre 1:0 veya 1 faktör Evre 2:2 faktör Evre 3:3 veya fazla faktör
Sokol ve ark. <sup>8</sup>	İleri yaş Yüksek trombosit sayısı Büyük dalak Yüksek kan blast oranı	Cox-regresyon istatistiksel işlem sonucu zarar oranına göre evreleme
Kantarjian ve ark. <sup>9</sup>	Çevresel kan bazofil $\geq 7\%$ Siyah ırk Ph dışında diğer kromozom anomalileri Yaş $\geq 60$ yıl Kemik iliğinde bazofil $\geq 3\%$	Cox-regresyon istatistiksel işlem sonucu zarar oranına göre evreleme

\*Kosta kenarına göre

**Tablo 2:KML evreleme sistemlerinin özeti<sup>14</sup>**

Cervantes ve ark. palpabl dalak, kemik iliğinde %5'in üzerinde blast ve çevresel kanda eritrosit öncül hücrelerinin varlığını anlamlı prognostik faktör olarak kabul etmişlerdir. Buna göre yaptıkları evreleme sisteminde düşük risk grubundakilerin ortalama yaşam süresi 86 ay iken, yüksek risk gruplarındaki bu süre 28 ay olmuştur. Yine tanıdan sonra 5 yıl yaşama olasılığı Evre I'de %70, Evre II'de %30, Evre III'de ise %15 oranında bulunmuştur.<sup>7</sup>

Evreleme sistemleri içine giren faktörlerin ne kadar çeşitli olduğu göz önüne alınırsa hala bu hastalıkta kullanılabilir bir prognostik sistemin belirlenmesinin güçlüğü ortaya çıkmaktadır. Tablo 3'de evreleme içine giren faktörlerin özeti ve prognozdeki etkinlikleri gösterilmektedir.



Prognostik Faktörler	R (4)	E F (7)	E R (8)	A N (9)	S (C.T.F)	Önerilen evreleme sistemi
Yaş	-	-	+	+	-	+
İrk	0	0	+	0	-	-
Karaciğer boyutu	+	+	⊕	+	+	+
Dalak boyutu	+	+	-	-	⊕	-
Trombosit sayısı	+	-	⊕	+	⊕	+
Lökosit sayısı	+	-	-	-	-	-
Kemik iliği yada çevresel kanda blast	+	+	-	⊕	+	+
Kemik iliği yada çevresel kanda bazofil	0	-	+	+	⊕	+
Çevresel kanda promyelosit ve myelosit	-	0	0	0	+	-
Çekirdekli eritrositler varlığı	0	+	-	0	+	-
Sitogenetik klonal değerlendirme	0	0	+	⊕	-*	+

(+): Evreleme sistemine dahil edilenler , (-) : Evreleme sistemine dahil edilmeyenler  
(0): Bakılmamış, (⊕):Önemli bulunan ancak evreleme sistemine dahil edilmeyenler  
\*Bizde bakılmadı

**Tablo-3: Evreleme Sistemine Dahil Edilen Faktörler**

Kantarjian ve ark'ı yaş, splenomegali, trombosit sayısı, kemik iliği yada çevresel kanda blast ve bazofil sayısı ile birlikte sitogenetik klonal değerlendirme ile Ph kromozomu yanında ilave kromozom anomalilerinin varlığını prognostik faktör olarak ele almışlardır ve diğer araştırmacılar farklı olarak KML'yi 4 evreye ayırmışlardır. Evre-4'de hızlanmış fazın kriterleri kullanılmıştır.<sup>44</sup> Tablo-4'de bu evreleme sisteminin özeti gösterilmektedir.<sup>14</sup>

Evre	Tanım	
1	Sağdaki karakterlerin hiçbirisinin olmaması ya da 1 karakterin varlığı	-Yaş $\geq$ 60 yıl -Dalak $\geq$ 10 cm* -Blast: çevresel kanda $\geq$ 3% kemik iliğinde $\geq$ 5% Bazofil: çevresel kanda $\geq$ 7% kemik iliğinde $\geq$ 3% -Trombosit $\geq$ 700.10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
2	Sağdaki 2 karakterin varlığı	
3	Sağdaki 3 ya da daha fazla karakterin varlığı	
4	Sağ altta belirtilen kriterlerin 1 ya da daha fazlasının varlığı	-Sitogenetik klonal değerlendirme -Blast: çevresel kanda $\geq$ 15% -Blast + promyelosit: çevresel kanda $\geq$ 30% -Bazofil: çevresel kanda $\geq$ 20% -Trombosit $<$ 100.10 <sup>3</sup> / $\mu$ L

\*Kosta yayına göre

**Tablo 4: Önerilen evreleme sistemi<sup>14</sup>**

Bu evreleme sistemine göre hastaların ortalama yaşam süreleri, Evre-1'de 56 ay, Evre-2'de 45 ay, Evre-3'de 30 ay ve Evre-4'de 30 ay şeklinde bulunmuştur. Evre-3 ve 4'deki ortalama yaşam süreleri aynı olmakla beraber Evre-3'de ilk yıl sağkalım oranı %91'ken, Evre-4 'de bu oran %71 olmuştur. Bununla birlikte Evre-4'de ilk iki yıl ölüm oranı Evre-3'den daha fazla olmakta, 4. yılda bu oran eşitlenmektedir. Kantarjian ve ark. bu evreleme sisteminin üstünlüğünü; sadece birbiri ile uyumlu her merkezde kullanılabilir prognostik faktörleri içermesi, popülasyona spesifik (ırk gibi) ve hassaslığı ölçümlerle değişebilen (hepatomegali gibi) faktörlerin çıkarılması ve grupların birinde (evre-4) hızlanmış faz kriterlerinin kullanılmasına bağlamışlardır.<sup>14</sup>

Hem dalak hemde karaciğer büyüklüğü evreleme sistemlerinin çoğunda kötü prognostik özellikler olarak değerlendirilmiştir. Bu organların büyük tümör kitlesi olmalarından çok, blastik faz gelişimine yol açan anormal klonların kaynağı olduğu belirtilmektedir. Çünkü ağır tümör yüküyle ilgili olan yüksek lökosit sayısı, artmış M/E oranı, ürik asit ve Vit-B<sub>12</sub> düzeyinin prognozla ilgisi bulunmamıştır.

Literatürde serum alkali fosfataz, lökosit alkali fosfataz ve SGOT düzeyinin yaşam süresiyle ilgisi bulunmazken, belirgin LDH yüksekliğinde mortalitede bir artış bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Bütün bu çalışmaların ışığında ideal bir evreleme sisteminin;

-Herbir prognostik faktörün prognoza etkinliğiyle orantılı olarak değerlendirilmesi,

-Fazla sayıda veriden kaçınmak için farklı merkezlerde yapılan çalışmalardan derlenen en önemli prognostik faktörlerin seçilmesi,

-Farklı serilerde kullanılabilir özelliklere sahip olması gerekir.

Tüm bu özelliklere sahip ideal bir evreleme sistemi halen KML'de yapılamamıştır. Bununla birlikte Kantarjian ve ark.'nın önerdiği en son evreleme sistemi birbirinden bağımsız, geniş olgu sayılı çalışmalardan derlenerek hazırlanması, daha kolay kullanılabilme özelliğine sahip olması bakımından faydalıdır. Günümüzde prognostik kriterleri belirlemek üzere çalışmalar hala devam etmektedir.

## TEDAVİ

Tedavi KM'nin progresyonunu anlamlı olarak azaltıp yaşam süresini uzatmaktadır. Tedavi olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 19 ayken geleneksel tek bir ilaçla tedavi olanlarda 30-45 ay, yoğun kemoterapi uygulananlarda ise bu süre 50-65 aydır. Yüksek risk grubunda olan hastaların yaşam süreleri yoğun tedavi ile uzamaktadır.<sup>27,40,51</sup> Son yıllarda KML'de allojeneik kemik iliği transplantasyonu, yoğun kemoterapi,  $\alpha$ -INF gibi alternatif tedavilerin kullanılmasıyla yüksek risk grubuna sahip hastaların ortalama yaşam süreleri uzamaktadır. Tablo-5'de uygulanan tedavi ile hastaların yaşam süreleri verilmiştir.<sup>51</sup>

TEDAVİ	ORTALAMA YAŞAM SÜRESİ (AY)
Tedavisiz	19
Radyasyon	7-32
Melphalan	29
Diğer ajanlar(6-mercaptopurin,6TG,cholorambucil)	30-35
Busulfan	30-42
Hdroxyurea	30-45
Dibromomannitol	43
Yoğun kombine kemoterapi	50-65
IFN- $\alpha$	3.yılda olguların 76%'sı yaşıyor
DOAP+IFN- $\alpha$	3.yılda olguların 82%'si yaşıyor

**Tablo-5: Tedavinin Yaşam Süresine Etkisi<sup>51</sup>**

### 1. Konvansiyonel kemoterapi

Busulfan, selektif olarak KML'de antilösemik etkiye sahiptir. 4-8 mg/gün dozunda oral kullanılır. Erken myeloid öncül hücrelere etkilidir. Yaşam süresini anlamlı olarak uzatır. En ciddi yan etkisi uzayan kemik iliği baskılanmasıdır. (%5-10 ölüm) Pulmoner ve kemik iliğinde fibrozis, deride pigmentasyon, hipogonadizm ve nadiren Addison benzeri sendrom yapabilir.

Hydroxyurea, bir ribonukleotid reduktaz inhibitörüdür. DNA sentezini önler. Geç öncül hücrelere etkilidir. 2-10 gr/gün oral verilir. Busulfana göre hastalığı daha hızlı kontrol eder, ancak remisyon kısa sürelidir. Otolog ve allogeneik kemik iliği trasplantasyonu yapılacak olanlarda tercih edilir. Yan etkileri busulfana göre daha azdır. Hemopoezi reversibl olarak baskılayabilir.

Ortalama yaşam süresi busulfan ve hydroxyurea da hemen hemen eşittir. Her iki ilaçta da tedavide kemik iliğinde Ph kromozomu stabil kalır. Seyrek olarak hydroxyurea ile tedavide Ph kromozomun kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>51</sup>

## 2.Diğer tedavi modelleri.

Uracil mustard, chlorambucil, 6-mercaptopurine, melphalan, dibromomannitol ve diğer bazı ilaçlar KML'de kullanılmıştır.Hastaların yaşam süreleri busulfan ve hydroxyurea'ya göre kısa bulunmuştur. Trombositozun kontrolünde kullanılabilirler.<sup>43,50</sup>

## 3.Yoğun kombine kemoterapi

İntermediat ve yüksek risk grubu hastalarda denenmiştir. Cytosine arabinoside (ara-c), 6-thioguanin (6-TG) ve L-asparaginase'nin dalak radyasyonu ve splenektomi ile birlikte kullanılması sonucu 1/3 hastada Ph kromozomu supresyona uğradığı bildirilmiştir.<sup>51</sup>Vincristin(O), ara-C, prednison(P), siklofosamid yada antrasiklinlerle(D) oluşan kombinasyonların kullanımı ile(ROAP,DOAP),%50-60 hastada anlamlı yan etki ortaya çıktığı belirtilmektedir.<sup>43,46,49,51</sup>

## 4.KML' de interferon

İnterferonlar(INF) antiviral ve antiproliferatif aktiviteye sahiptir.KML'de özellikle  $\alpha$ -INF kullanılmaktadır .INF ile %67 oranında KML'de tam remisyon bildirilmiştir, bunların %42'sinde de Ph kromozomu suprese olmuştur.INF, 3-9.10 u/gün i.m. kullanılmaktadır.Erken komplikasyonları ateş, nezle benzeri belirtiler, kas ve kemik ağrılarıdır.%10'dan az hastada görülen daha ciddi geç komplikasyonları ise anoreksiye kadar varan kilo kaybı, nörotoksisite, immun-trombositopeni nadiren hipotroidi, kemik iliği baskılanması, hemolitik anemi ve depresyondur.INF, KML'de tedaviye yeni umutlar getirmektedir.<sup>48,51</sup>

## 5.Kemik iliği transplantasyonu

En iyi sonuçlar kronik fazda yapılan hastalarda alınmaktadır.55 yaş altındaki hastalarda tercih edilir.Çeşitli merkezlerde transplantasyonu izleyen dönemde 3-5 yıllık yaşam süresi %55-70 olarak bildirilmektedir.Blastik fazda yapılırsa bu oran %10'a inmektedir.Post transplant dönemde en önemli ölüm sebebi GVH reaksiyonu ve interstisyel pnömonidir.<sup>54-58,62</sup>

## **6.Splenektomi+Dalak ışınlanması**

Dalak ışınlanması dalak boyutunu küçültüp, semptomları hafifletse bile %25 oranında öldürücü hematolojik komplikasyonlara neden olabilir.<sup>53</sup> Splenektominin ise bazı araştırmacılar tarafından yaşam süresini uzattığı savunulurken, bazıları bu sürenin değişmediği görüşündedir. Ancak hastanın yaşam kalitesini iyileştirdiği, transfüzyon ihtiyacını (özellikle trombosit) azalttığı, kemoterapiye toleransı kolaylaştırdığı, semptomları hafiflettiği, özellikle blastik fazda ortalama yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir. Blastik fazdaki bu etkisi dalağın hızlı çoğalan daha malign hücreleri içermesine bağlanmış ve terminal fazda iyileştirici etkisi olabileceği bildirilmiştir. Radyoterapinin yeri sınırlı olup belirgin sol üst kadranda ağrı ya da kemik ağrılarında uygulanır.<sup>42,47,52,53,58</sup>

## **7.Terminal faz KML nin tedavisi**

Dönüştüğü blastik hücre grubuna göre kemoterapi şemaları uygulanmaktadır.<sup>39,51</sup>

BCG ve allogeneik lösemik hücreler ve kemoterapi ile birlikte yapılan immunoterapinin KML'de yaşam süresi üzerine bir etkisi bulunmamıştır.<sup>45</sup>

Lökostatik semptomların gözlendiği hastalara kemoterapinin yanında lökoferez, allopurinol gibi semptomatik tedaviler uygulanır. Gerekli transfüzyon desteği sağlanır.<sup>60</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalına 1982 yılının 2.ayı ile 1993 yılının 12.ayına kadar başvuran ve KML tanısı konan 100 hastaya ait bilgiler, prognoza etkileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Olgularda KML tanısı anamnez, fizik muayene, kan sayımı, çevresel kan yayma preparatlarının incelenmesi ve kemik iliği aspirasyonu, olguların bir kısmında da sitogenetik çalışma ile konmuştur.Blastik kriz ve myelofibroz tanısı kemik iliği aspirasyonu ve/veya biopsisi ile doğrulanmıştır.

Karaciğer ve dalak muayenesi manuel olarak yapılmış olup, büyüklükleri mid-klavikuler çizgide kosta yayını geçişine göre hesaplanmıştır.Lenfadenopati büyüklüğüne bakılmaksızın herhangi bir bölgede, muayene ile varlığı sonucu belirlenmiştir.

Anemi hematokrit(Hct) değerinin kadınlarda %36'nın, erkeklerde %40' ın altına düşmesi şeklinde tanımlanmış ve olgular Hct değerine göre üç gruba ayrılmıştır.30'un altında Hct değeri olanlar ağır anemi olarak değerlendirilmiştir.Lökosit sayısında 4.000/mm<sup>3</sup>'ün altı lökositopeni, 10.000/mm<sup>3</sup>'ün üzeri lökositoz, trombosit sayısında ise 450.000/mm<sup>3</sup>'ün üzeri trombositoz, 150.000/mm<sup>3</sup> 'ün altı ise trombositopeni olarak tanımlanmıştır.

Hastalara tedavi olarak genellikle busulfan, hydroxyurea ve interferon verilmiş olup, dozları poliklinik takiplerine göre ayarlanmıştır.

Olgular yaş, cins, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, Hct, lökosit, trombosit, çevresel yayma, kemik iliği aspirasyonu, ürik asit, lökosit alkali fosfataz düzeyi, LDH, Ph kromozomu ve tedavi şekillerine göre değerlendirilmişlerdir.Ürik asit ve lökosit alkali fosfataz hem standardize edilememeleri, hem de hastaların sadece 75'inde (%75) bakıldığı için istatistiki çalışmaya katılmamıştır.Ancak LDH yüksekliğinin ortalama yaşam süresine etkisi istatistiki olarak belirlenmiştir.Yaş, cins, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, kemik iliği ve çevresel kandaki blast oranı, lökosit ve trombosit sayısı, Hct değeri kategorize edilmiştir.

Prognostik faktörlerin yaşam sürelerine etkilerini değerlendirmek için Cox-regresyon ve Kaplan-Meier istatistik yöntemleri kullanılmıştır.



## BULGULAR

1982-1993 yılları arasında kliniğimizde izlenen 100 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.Olgulara ait bilgiler Tablo-6 ' da gösterilmektedir.

**YAŞ VE CİNS:** 60'ı erkek (%60), 40'ı kadın olan olguların E/K oranı 1,5/1 olarak bulunmuştur.Tüm olguların yaş ortalaması  $41,61\pm 14$ , erkeklerin  $41,06\pm 13,7$  olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ise ortalama yaş  $42\pm 14,15$ 'dir.Kadın ve erkeklerin yaşa göre dağılımı Grafik-1 ve 2'de görülmektedir.

Hastalığın en yoğun olduğu yaşlar 30-40 'tır, bu yaş grubunu izleyerek 50-60 yaş grubudur.

Tüm olguların ortalama yaşam süreleri  $35,21\pm 26,31$ ay, kadınların  $38,31\pm 28,68$ , erkeklerin ise  $33,10\pm 24,6$  ay bulunmuştur. Cinsiyetin yaşam süresi üzerine etkisi bulunmamıştır.

60 yaş ve üstündekilerin ortalama yaşam süresi  $47,84\pm 41,78$  ay, bu yaşın altındakilerde ise  $33,46\pm 22,66$  ay bulunmuş olup fark istatistiki olarak anlamlı değildir.

**SEMPTOMLAR:** Halsizlik, yorgunluk, sol üst karın ağrısı ve kilo kaybı %85 oranı ile en sık rastlanan semptomlar olmuştur. Bu grubun ortalama yaşam süresi  $35,34\pm 27,55$  ay iken asemptomatik 8 hastanın (%8) ortalama yaşam süresi ise  $39,10\pm 17,32$  ay bulunmuştur. 1 hasta kanama, 2 hasta vücudunda kolay çürük oluşması, 3 hasta bel ağrısı, 1 hasta da başağrısı yakınmasıyla başvurmuştur.

**SPLENOMEGALİ:**Dalak çapı kot yayını geçiş ölçüsüne göre palpe edilmeyen, 6 cm. 8cm.ve15 cm. boyutları için ayrı ayrı istatistiki işlem yapıp kesim değeri olarak 15 cm. alınmıştır. Non-palpabl olan 1.grubun ortalama yaşam süresi  $46,26\pm 24,57$  ay, 15cm. ve üzerindeki olan 3.grubun ise  $17,55\pm 12,14$  ay bulunmuştur. 0-15 cm. arasında büyüklüğe sahip 2. grupta ise ortalama yaşam süresi  $43,64\pm 26,9$  aydır.Belirgin dalak büyüklüğü olan 3.grubun



ortalama yaşam süresi, palpe edilmeyen gruba göre yaklaşık 20 ay daha kısa olmasına rağmen, istatistiki anlam bulunmamıştır. ( $p>0,05$ )Grafik-3

**HEPATOMEGALİ:** Karaciğer büyüklüğünde üç kategoriye ayrılmış olup non-papabl, 5cm.'den küçük ve 5 cm.'den büyük grupların sırasıyla ortalama yaşam süreleri  $30,67\pm 18,90$  ay,  $40,64\pm 25,62$  ay,  $30,66\pm 28,82$  ay şeklindedir.Gruplar arasında fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.( $p<0,05$ )Grafik-4

**LENFADENOPATİ:**KML'de sık rastlanan bir fizik muayene bulgusu olmamakla birlikte, bizim olgularımızın %44'ünde lenfadenopati bulunmuştur.Lenfadenopatinin olduğu olguların ortalama yaşam süresi  $29,92\pm 19,32$  ay iken , olmayanlarda bu süre  $38,44\pm 26,10$  aydır .Lenfadenopatinin varlığıyla yaşam süresi kısalmış gibi gözükmele beraber, istatistiki anlam bulunmamıştır. ( $p> 0,05$ )

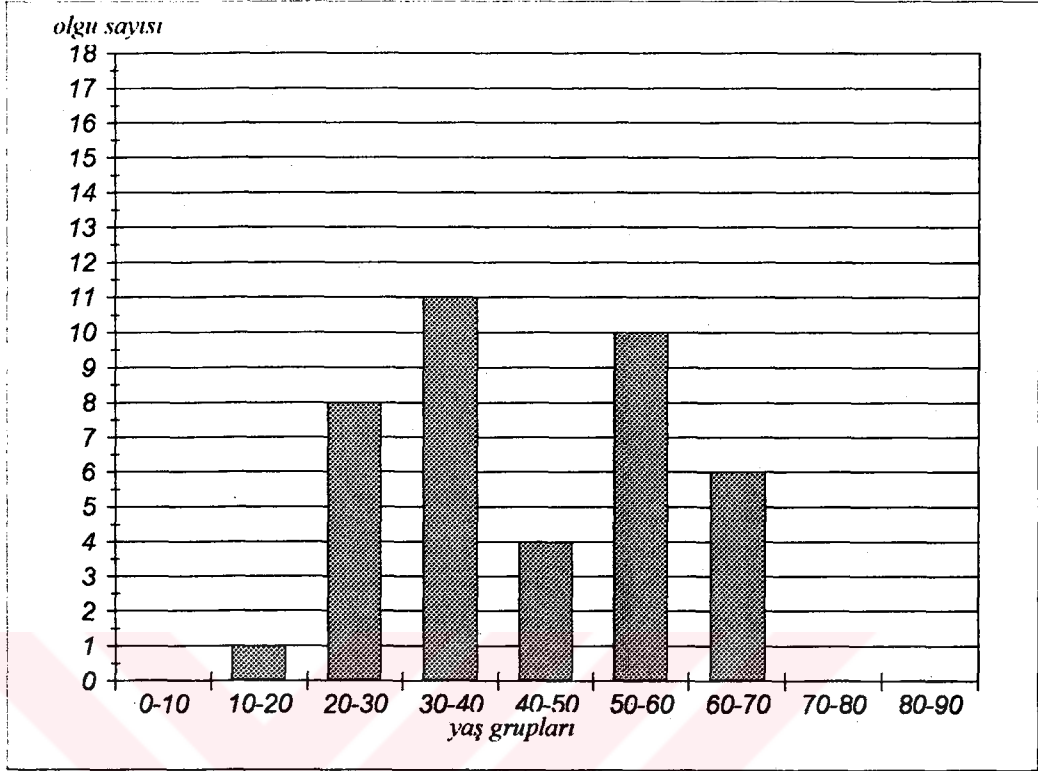
**ANEMİ:** Olguların %88'inde tanı konduğu sırada anemi saptanmıştır.12 olguda Hct değeri normal olup, ortalama yaşam süresi  $38,55\pm 21,21$  aydır. Toplam olguların %54 'ünde Hct değeri 30 ve altında olup ortalama yaşam süresi  $31,61\pm 21,80$  ay blunmuştur. Fark istatiksel olarak anlamlı değildir.( $p>0,05$ )

**LÖKOSİTOZ:** Olguların hepsinde lökosit değeri  $10.000/ mm^3$  'ün üzerindeydi. Lökosit değeri  $100.000/mm^3$  ve altında olanlarda ortalama yaşam süresi  $33,30\pm 27,82$  ay iken,  $100.000-200.000/mm^3$  arasındakilerde,  $200.000/mm^3$  ve üstündekilerde sırasıyla  $43,73\pm 26,80$  ay,  $29,91\pm 21,55$  ay bulunmuştur. Belirgin lökositozu olan grubda yaşam süresi daha kısa bulunmasına rağmen istatistiki anlam bulunmamıştır.( $p>0,05$ )

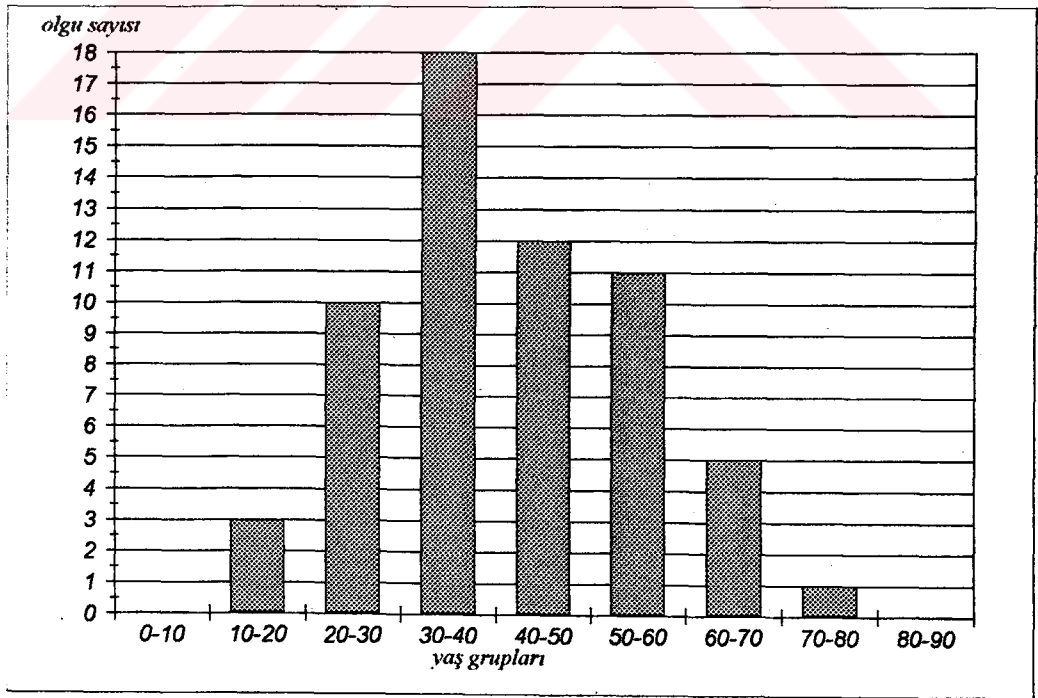
Özellik	Gruplama	Olgu sayısı	Ortalama yaşam süresi (ay)	p
Cins	Kadın	40	38,31	p>0,05
	Erkek	60	33,10	
Yaş	≥60	12	47,84	p>0,05
	< 60	88	33,46	
Splenomegali (cm)	non-palpabl	5	46,26	p>0,05
	0-15 cm	63	43,64	
	≥15 cm	32	17,55	
Hepatomegali (cm)	non-palpabl	20	30,67	p<0,05
	0-5 cm	45	40,64	
	≥5 cm	35	30,66	
Lenfadenopati	var	44	29,92	p>0,05
	yok	53	38,44	
Hematokrit (%)	30≥	20	31,62	p>0,05
	30-39	45	40,25	
	39	35	38,55	
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	100.000 ≥	33	33,30	p>0,05
	100-200.000	30	43,73	
	≥200.000	37	29,91	
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	150.000 ≥	11	26,42	p>0,05
	150-450.000	70	38,50	
	≥450.000	19	30,39	
Çevresel kanda blast (%)	yok	27	41,15	p>0,05
	0-3	53	40,10	
	≥4	20	14,63	
Çevresel kanda promyelosit (%)	>3	14	27,01	p<0,01
Çevresel kanda eritrosit öncüllerinin varlığı		33	25,10	p<0,05
Kemik iliğinde blast (%)	yok	24	51,83	p<0,01
	0-3	52	36,60	
	≥4	24	15,35	
Ph kromozomu	(+)	68	30,92	
	(-)	3	30,33	

\*Kosta kenarına göre

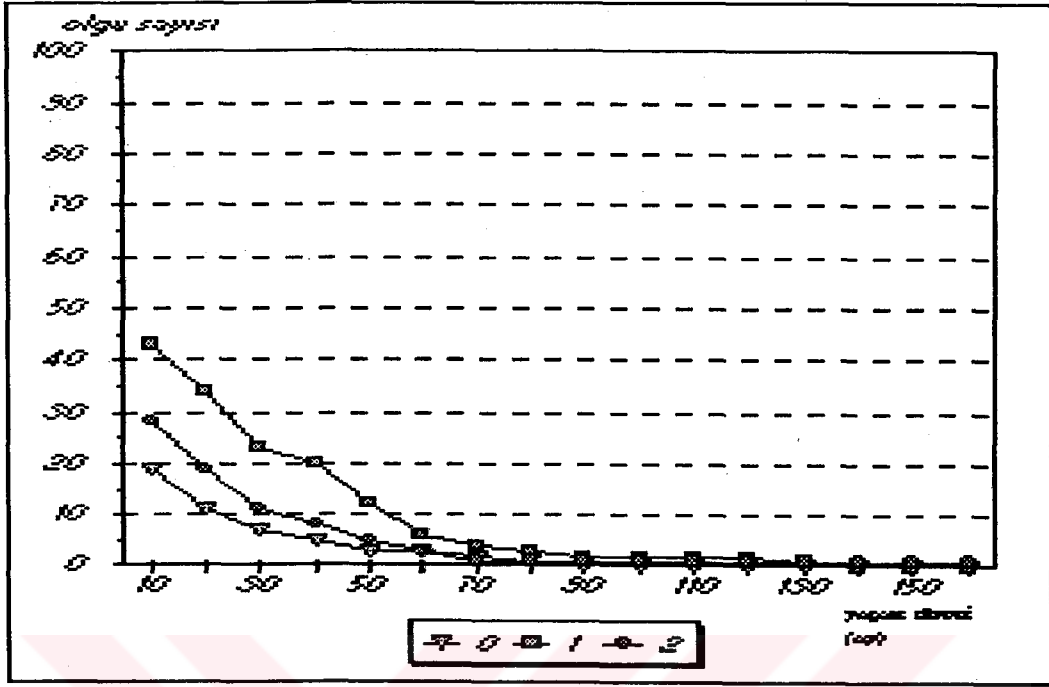
**Tablo-6: Bulgularımızın Özeti**



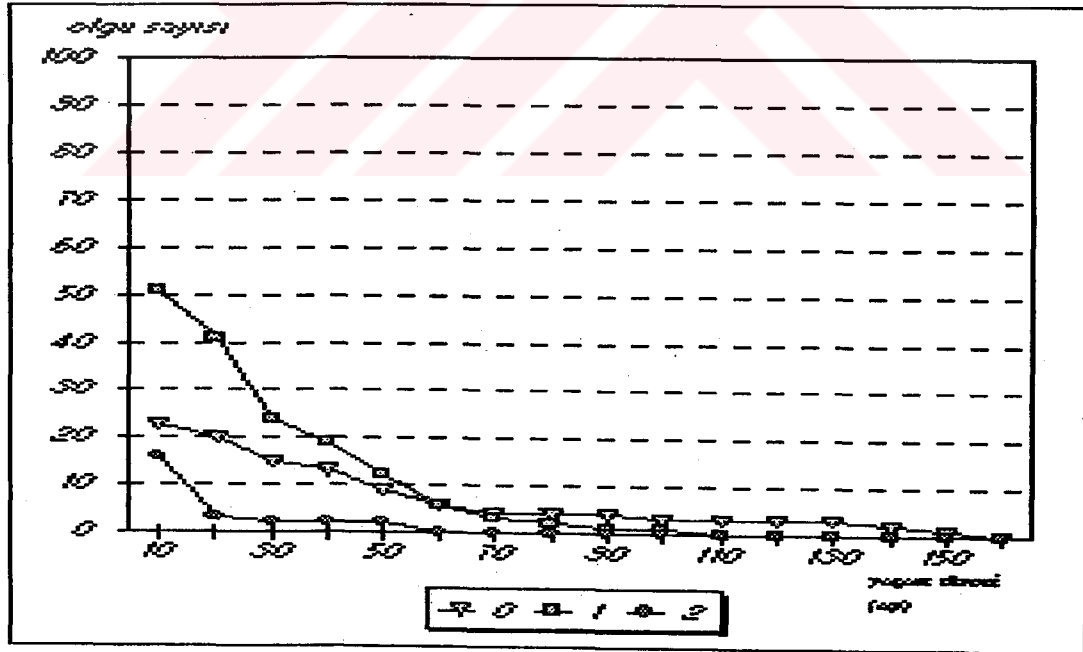
**Grafik 1:Kadınlarda yaşa göre dağılım**



**Grafik 2:Erkeklerde yaşa göre dağılım**



**Grafik 3: Splenomegali ve ortalama yaşam süresi ilişkisi**  
(0:Non-palpabl, 1:0-15cm palpabl,2:15cm ve üzerinde palpabl)



**Grafik 3: Hepatomegali ve ortalama yaşam süresi ilişkisi**  
(0:Non-palpabl, 1:0-5cm palpabl,2:5cm ve üzerinde palpabl)

**TROMBOSİTOZ VE TROMBOSİTOPENİ:**Trombositopeni olguların %11'in de bulunmuş olup, bu olguların ortalama yaşam süresi 26,42±16,21 aydır. Trombositozu olan %19 olguda ortalama yaşam süresi 30,39±16,01 ay, trombosit sayısı normal olan grubda ise 38,50±28,70 ay bulunmuştur. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildir.(p>0,05)

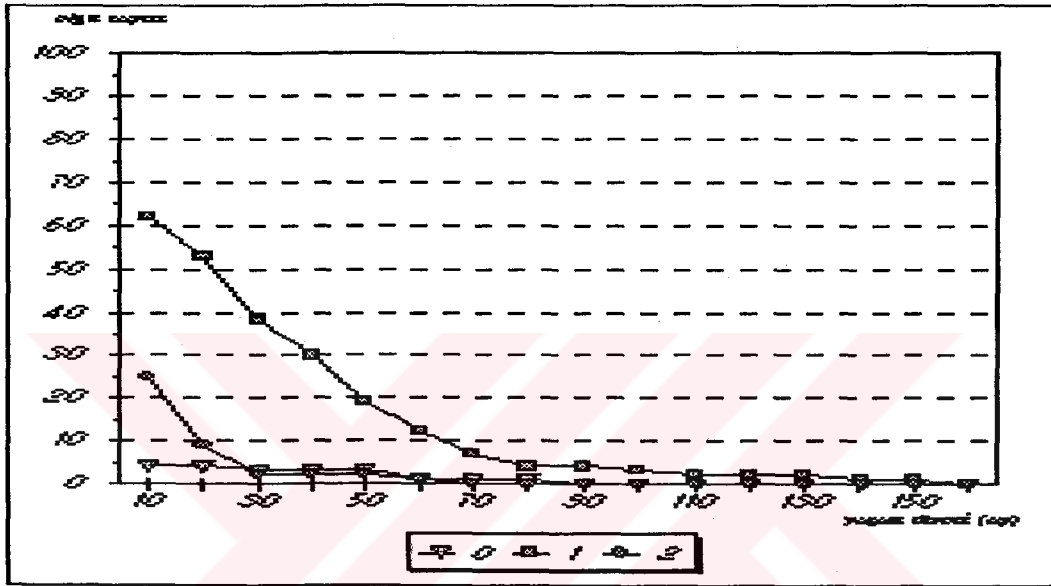
**ÇEVRESEL KAN İNCELENMESİ:** 20 olguda çevresel kanda "4% ve üzerinde" blast saptanmış olup, ortalama yaşam süresi 14,63±7,11 ay, blast olmayan 27 olguda 41,15±28,82 ay, "1-3%" arasında blast saptanan 53 olguda ise bu süre 40,10±25,19 ay şeklinde bulunmuştur. Blast saptanmayan grubun ortalama yaşam süresi daha uzun olmakla beraber sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çevresel kan formülünde promyelosit artışı istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmakla beraber, belirgin artışın %14 olguda gözlenmesi nedeniyle Kaplan-Meier yöntemi uygulanamamıştır. Promyelosit artışı gösteren grubun ortalama yaşam süresi 27,01 ± 16,63 aydır. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlıdır.(p<0,01)

%7'nin üzerinde bazofil artışı gösteren 3 olgunun ise ortalama yaşam süresi 34,38±17 ay olup sayının çok az olması nedeniyle prognoza etkisi değerlendirilememiştir. Eozinofil oranındaki artışın yaşam süresi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.

Eritrosit öncülleri çevresel kanda 33 (%33) olguda gözlenmiş, bu olguların ortalama yaşam süresi 25,10±13,30 ay bulunmuştur. Olmayanlarda ise bu süre 36,20±20 ay şeklindedir. Eritrosit öncüllerinin bulunmadığı olgularla arada istatistiki anlamlılık bulunmuştur. ( p<0,05)

**KEMİK İLİĞİ:**Kemik iliği aspirasyon incelenmesinde en anlamlı bulunan parametre blast oranı olmuştur. Olgular blast "yok", blast "1-3%", blast "4% ve yukarı" olmak üzere üç kategoriye ayrılıp ortalama yaşam süreleri sırasıyla 51,83±34,54 ay, 36,60±19,82 ay, 15,35±10,59 ay şeklindedir. Fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır. (p<0,01) Grafik-5'de sonuçlar gösterilmektedir.

%3'ün üzerinde bazofil artışı gösteren 9 (%9) olgunun ortalama yaşam süresi  $19,84 \pm 3,53$  ay şeklindedir. Bu olguların ortalama yaşam süreleri daha kısa olmakla beraber prognoza etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Kemik iliğinde promyelosit, eozinofil sayılarındaki artışın hastaların yaşam süreleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. ( $p > 0,05$ )



**Grafik 5: Kemik iliğinde blast oranı ile ortalama yaşam süresi ilişkisi**  
(0: Blast yok, 1: %1-3 Blast, 2: %4 ve fazla blast)

**PH- KROMOZOMU:** Ülkemizde moleküler düzeyde Ph kromozom tayini ancak son yıllarda yapılabilmektedir. 100 olgunun ancak 71 tanesinde Ph kromozomu bakılabilmektedir. Pozitif olan 68 olguda ortalama yaşam süresi  $30,92 \pm 21,61$  ay iken negatif olan 3 olguda ise  $30,33 \pm 17,02$  ay bulunmuştur. Geriye kalan 29 olgunun (%29) Ph kromozom tayini yapılamamış olması bu olguların Ph(+) yada Ph(-) gruplardan hangisine girdiğinin belirlenmesini engellemiştir. Bu nedenle, hata payını önlemek için prognoza etkisi istatistiki olarak değerlendirilememiştir. Bakılan olgularda ise ortalama yaşam süreleri arasında bir fark görülmemiştir.

LDH yüksekliği saptanan 40 olgunun ortalama yaşam süresi  $34,97\pm30,43$  ay, yüksek olmayan 15 olguda ise bu süre  $36,67\pm32,21$  ay şeklinde bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ( $p<0.05$ )

**TEDAVİ:**Hastaların büyük çoğunluğu (%72) busulfan ile tedavi edilmiştir.çoğunluğunun busulfanla olmasının nedeni öncelikle 1980'li yıllarda ülkemizde sadece bu ilacın bulunabilmesidir.Hydroxyurea(HU) ve INF ancak 1990'lı yıllardan sonra yurt dışından getirtilmeye başlanmıştır.Ekonomik açıdan busulfan ile HU ve INF arasındaki büyük farklılıklar sosyal güvencesi olmayan hastalarda kullanımı çok gleştirtirdiğinden kullanım yüzdesi ilaçlar arasında bu kadar farklı olmaktadır.Busulfan ile tedavi edilen 72 hastanın ortalama yaşam süresi  $39,73\pm28,58$  ay bulunmuştur. Hydroxyurea ile tedavi edilenlerin ortalama yaşam süresi  $26,58\pm13,08$  ay, interferon velveya hydroxyureanın birlikte uygulandığı 9 olguda ise bu süre  $20,92\pm8,2$  ay bulunmuştur.Hydroxyurea ile tedavi edilen 19 olgunun 8'i ölmüş olup bu olguların ortalama yaşam süresi  $20,59\pm6,04$  ay olmuştur. INF ve hydroxyurea uygulanan grubun çoğunluğu hala yaşamaktadır.

Olgularımızın en kısa yaşam süresi 3 ay en uzun yaşam süresi ise 157 ay olmuştur.

33 olgu takibimiz esnasında ölmüştür.ölüm sebeplerinde %66 oranla blastik kriz ilk sırayı, ikinci sırayı ise 3 olgu ile (%9) myelofibroz almaktadır.Ekstramedüller tutulum odağı olarak kemik ve gastrointestinal sistem görülmüştür.Olgularımızın lm nedenleri Tablo -7'de gösterilmektedir.

	<b>lm nedeni</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	Blastik dönüşüm	22	66,6
<b>2</b>	Myelofibroz	3	9,06
<b>3</b>	Ekstramedüller blastik dönüşüm	2	6,09
<b>4</b>	Enfeksiyon	1	3,3
<b>5</b>	Diğerleri	5	15,15

**Tablo-7 : Olgularımızın lm Nedenleri**

Ayrıca takibimizde iken blastik faza geçen 12 olgu ve myelofibroza dönen 2 olgunun sonraki kontrolleri yapılamadığı için yaşam süreleri tam olarak değerlendirilememiştir. 36 olgu takibimizden çıkmış olup, bunların 2'sinde myelofibroz, 12'sinde ise blastik dönüşüm saptanmıştır. 31 olgu ise halen yaşamaktadır. Sonuç olarak ölenlerle birlikte KML'de 100 olgunun 34'ünde(%34) blastik dönüşüm, 5'inde(%5) ise myelofibroz gelişmiştir.

7 olgu ilk yılda (%21,2), 10 olgu ikinci yılda (%6), 5 olgu üçüncü yılda(%15,1), 3 olgu 4.cü yılda (%9), 5 olgu 5.ci yılda (%15), 2 olgu 6.cı yılda (%6), 1 olguda 9.cı yılda (%3) ölmüştür. Hastaların sağkalım oranı 1.yılda %97, 2.yılda %83, 3. yılda ise %78 olmuştur.



## TARTIŞMA

Coğrafi bölgesel özellikler göstermeyen KML'nin ülkemizdeki insidansını belirleyecek geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.Çalışılan hasta grubundan elde ettiğimiz sonuçlar, batı ülkelerinin aksine hastalığın daha genç yaş grubunda yoğun olduğunu göstermiştir.Buna karşın, erkek/kadın oranı batı toplumundan farklıdır.<sup>1</sup>

Kadınlarda ortalama yaşam süresi, erkeklere göre daha uzun olmakla beraber, cinsiyetin prognoz üzerine etkisi, literatür bilgileriyle uyumlu olarak anlamlı bulunmamıştır.Yaşa göre ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde ise 60 yaş üzerinde ve altında yer alan hasta grupları arasında literatür bilgilerinden farklı olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.<sup>9,14</sup>Ancak klasik bilgilerden farklı olan bu sonuçta 60 yaş üzerindeki olgu sayısının 12 ile sınırlı kalışı dikkate alınmalıdır.

Aseptomatik olgu oranı %8 olup, geriye kalan %92 olguda semptomlar anemi, splenomegali ve artmış bazal metabolik hıza ikincil gelişmiştir. En sık rastlanan semptom %63'le halsizlik olup, sol üst kadrın ağrısı ve dolgunluk hissi %46, kilo kaybı ise %45 oranında gözlenmiştir. 1 hasta kanama, 2 hasta ise kolay çürüme yakınmalarıyla başvurmuştur.Olgularımızda sol üst kadrın ağrısı ve dolgunluk hissi yakınmalarının fazla olması splenomegali boyutunun literatür bilgilerinden daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Semptomların varlığının prognoz üzerine bir etkisi bulunmamıştır.<sup>1,2,4-6</sup>

Splenomegali klasik bilgilerle uyumlu olarak %95 hastada mevcut olup, bunun %32'sin de büyüklük mid-klavikuler çizgide kosta kenarından itibaren 15cm.'in üzerinde bulunmuştur.Splenomegalinin çok belirgin olduğu grubun, batı toplumuna göre<sup>1,2,14</sup>fazla olması ülkemizde sağlık koşullarının çok iyi olmaması ve hastaların hekime daha geç başvurmaları ile açıklanabilir. Belirgin dalak büyüklüğü olan grubun ortalama yaşam süresi kısa bulunmasına rağmen, literatür bilgilerinin aksine prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.<sup>4,5,7,9</sup>

Olgularımızda, hepatomegali klasik bilgilerin aksine daha yüksek oranda saptanmış olup, sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu

bulunmuştur.<sup>64</sup>Karaciğer büyüklüğü pekçok araştırmacı tarafından prognostik faktörler içine dahil edilmiştir.<sup>4,6,7</sup> Tura ve ark.'ları 10cm. ve üzerini, Cervantes ve ark.'ları ise büyüklüğüne bakmaksızın hepatomegali varlığını kötü prognozla ilgili bulmuşlardır.<sup>4,7</sup>Bizim sonuçlarımızda da 5cm. ve üzerinde hepatomegalisi olan olguların ortalama yaşam süreleri kısa bulunmuş, hepatomegali kötü prognostik faktör olarak belirlenmiş ve prognoz üzerine bu etkisi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Lenfadenopati varlığı, herhangi bir bölgede, mikro veya makroadenopati özelliği göz önüne alınmadan belirlendiği için ortalama %44 olguda saptanmıştır.Bu oran klasik bilgilerle uyumsuzdur. Lenfadenopatinin genellikle hızlanmış yada blastik evrenin bir bulgusu olduğu bilinmektedir.<sup>10</sup> Lenfadenopatisi olan grubun ortalama yaşam süresi daha kısa olmakla beraber prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.Retrospektif bir çalışma olduğu için patolojik kabul edilmeyecek yada herhangi başka bir sebebe bağlı olan lenfadenopatilerin ayırımını yapmak mümkün olamamıştır.Barcos ve ark.'ları KML'li olgularda yaptıkları postmortem araştırmalarında olguların %59'unda lenfadenopati varlığı saptanmıştır. Bu kadar yüksek oranda lenfadenopati saptamaları bizim sonuçlarımızı destekler gibi görülmüş, lenfadenopatinin sıklıkla hızlanmış veya blastik fazla birlikte olması ve KML'nin ölüm sebeplerinin başında blastik kriz gelmesi bu düşüncüyü yanıtlanabilir.Ayrıca çalışmanın postmortem olması yüzeysel lenfadenopatilerin yanında, derin lenfadenopatileri de kapsamaması dikkate alınması gereken bir noktadır.<sup>3</sup>

Hematokrit değerindeki düşüklük, batı toplumunda bildirilen ortalama %30-40 oranına göre olgularımızda daha belirgindir.<sup>1,4,6</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışma da bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde %27'nin altında Hct değerini %74 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunmuştur.Derin aneminin bizde fazla olması beslenme alışkanlığı, ilave hastalıklar ve sağlık kontrollerinin yeterince iyi yapılamamasına bağlanabilir.<sup>64,65</sup> Hematokrit değerinin normal olduğu 12 olguda ortalama yaşam süresi, derin anemisi olan gruba göre daha uzun bulunmasına rağmen sonuçlar literatür verileri ile uyumlu olarak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.<sup>4,8,9,14</sup>

Lökosit değeri klasik bilgilerle uyumlu olarak tüm hastalarımızda yüksek olup, %67 olguda  $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde bulunmuştur. Gomez ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada, olguların hepsinde lökositöz saptanmış lökositözün derecesiyle hastaların yaşam süreleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>6</sup> Önerilen evreleme sistemlerinin hiçbirine lökositöz dahil edilmemiştir.<sup>4,6,9,14</sup> Bizim sonuçlarımız da batı toplumlarındaki sonuçlar ile uyumludur.

Literatürde bildirilen değerlerle uyumlu bir şekilde olgularımızın %11'inde trombositopeni, %19'unda ise trombositöz saptanmıştır. Trombositopeni ve trombositözü olan grupların ortalama yaşam süreleri daha kısa olmakla beraber, çoğu literatürle uyumlu bir şekilde prognoz üzerine etkisiz bulunmuştur.<sup>8,10,14</sup> Tura ve ark.'ları ve önerilen evreleme sisteminde trombositopeninin kötü prognozla ilgili olduğu belirtilmiştir.<sup>4,6</sup> Buna karşın Kantarjian ve ark.'ları trombosit sayısının yaşam süresi üzerine belirgin etkisi olmayıp, prognostik anlam taşımadığını ifade ederek, evreleme sistemlerine dahil etmemişlerdir.<sup>9</sup>

Çevresel kanda %3'ün üzerinde blast artışı olan grubun ortalama yaşam süresi kısa bulunmakla beraber, prognoz üzerine etkisini anlamlı bulamadık. %3'ün üzerinde promyelosit artışı olan 14 olgu da ise ortalama yaşam süresi 27,01 ay olup, sonuç istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur. Gomez ve ark.'da çevresel kanda %3'ün üzerinde promyelosit artışının prognoz üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>3</sup>

Çalışmamızda kemik iliği ve çevresel kandaki bazofil oranı yeni önerilen evreleme sistemi doğrultusunda değerlendirilmiştir. Bu sisteme göre çevresel kanda %7 ve üzeri, kemik iliğinde ise %3 ve üzerindeki bazofil artışı kötü prognoz belirtisi olarak alınmıştır.<sup>14</sup> Olgu dizimizde, 3 olguda çevresel kanda bazofil artışı olup, ortalama yaşam süreleri 34 ay olarak bulunmuştur. Kemik iliğinde bazofil artışı saptanan 9 olguda ise ortalama yaşam süresi 19,84 ay olarak dahada kısa saptanmıştır. Olgu sayılarının azlığı nedeniyle sonuçların prognoz üzerine etkileri anlamlı bulunmamakla birlikte kemik iliğinde %3'ün üzerindeki bazofil artışının yaşam süresini kısalttığı kanısındayız. Gomez ve ark.<sup>6</sup> 'ı, eozinofiliyi bazofil artışıyla birlikte değerlendirerek prognostik anlam taşıdığını belirtmişlerdir. Oysa

diğer çalışmaların hiçbirinde eozinofili prognostik faktör olarak anlamlı bulunmamış ve evreleme sistemlerine dahil edilmemiştir. Bizde çalışmamızda eozinofilinin prognoz üzerine etkisini saptayamadık.

Cervantes ve ark.'nın, 1982 yılında yaptıkları KML'de prognozu etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalarında çevresel kan incelenmesinde %1'in üzerinde eritrosit öncül hücresi varlığının, prognozu anlamlı oranda etkilediği belirtilmiştir.<sup>7</sup> 1986 yılında Alessandro ve ark.'nın çalışması da bu sonucu destekler niteliktedir.<sup>11</sup> Bu literatürler doğrultusunda sonuçlarımız değerlendirildiğinde, olgularımızın %33'ünde çevresel kanda eritrosit öncüllerinin varlığı saptanmış olup, bu olguların ortalama yaşam süresi 25,10 ay bulunmuştur. Olmayanlarda ise bu süre 36,20 ay olmuştur. Bizim çalışmamızda da eritrosit öncüllerinin varlığının prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur.

KML ile ilgili evreleme sistemi yapılırken hemen her araştırmacının kullandığı ve yaşam süresini anlamlı olarak kısalttığı bilinen parametre kemik iliğindeki blast oranı olmuştur. Bu orandaki artış bazı yayınlarda %1, bazılarında ise %3 veya %5'in üstü olarak alınmıştır.<sup>4,5,8</sup> Kantarjian ve ark.'nın geniş olgu sayısını kapsayan çalışmalardan derleyerek hazırlamış oldukları yeni evreleme sisteminde bu oran %3'ün üzeri şeklindedir.<sup>14</sup> Bizim olgularımızın %24'ünde blast saptanmamış olup, bu olgularda ortalama yaşam süresi 51,83 ay bulunurken, %3'ün üzerinde blast saptanan %24'lük grubda bu süre 15,35 ay şeklindedir. %1-3 arasında blast bulunan 52 (%52) olgunun ortalama yaşam süresi ise 36,60 ay olup, blast artışıyla birlikte yaşam süresinde belirgin kısalma görülmüştür. Literatürle uyumlu bir şekilde prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur.<sup>4,7,9,14</sup>

Gomez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kemik iliğinde %5'in üzerindeki promyelosit artışının prognozu etkilemediği bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız da kemik iliğinde %5'in üzerindeki promyelosit oranının yaşam süresi üzerine bir etkisi olmadığı şeklindedir.<sup>6</sup>

Ph kromozom pozitifliğinin KML'nin prognozunu iyileştirici yönde etkilediği bilgisi klasikleşmiştir.<sup>2,15,16</sup> Ph kromozomunun yokluğu tek başına kötü prognostik faktör olduğundan, Ph (+) olan %95'den fazla hasta grubunun risk faktörlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle evreleme sistemlerine Ph (-) hastalar genellikle dahil edilmemiştir. Ph kromozomunun yanında trizomi 8, trizomi 19,

isokromozom 17q ve çift Ph kromozomu gibi ilave kromozom anomalilerinin varlığı kötü prognozla ilgili bulunmuştur.<sup>18,19,38</sup> Ph kromozomu olgularımızın ancak %71'inde bakılabildiğinden ve Ph(-) olgu sayımız da sadece 3 olduğundan hata payından kaçınmak amacıyla istatistiki işleme dahil edilmemiştir. Bakılan 71 olguda da Ph(+) ve Ph(-) gruplar arasında ortalama yaşam süreleri arasında bir fark bulunmamıştır. Son birkaç yıldır olgularımızda bcr/abl bakılabilmektedir. Sitogenetik çalışmaların ülkemizde yaygınlaşması durumunda ilave kromozom anomalilerinin tespiti daha iyi sonuçlar almamızı sağlayacaktır.

Ürik asit ve lökosit alkali fosfataz değerleri %75 olguda bakıldığı ve çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı standardize edilemediği için çalışma kapsamımıza alınmamıştır. Bununla birlikte LDH yüksekliği saptanan 40 olgunun ortalama yaşam süresi 34,97 ay olup, normal olan grupla arasında istatistiksel bir fark bulamadık. Literatürde de prognoz üzerine etkileri bulunmamıştır.<sup>6</sup>

Olgularımızın çoğu (%72) busulfan ile tedavi edilmiş olup, bu grubun ortalama yaşam süresi 39 ay bulunmuştur. Hydroxyurea ile tedavi edilen 19 (%19) olgunun ortalama yaşam süresi 27 ay, INF ve/veya hydroxyurea ile tedavi edilen 9 (%9) olgunun ise 21 ay şeklindedir. Literatür bilgileri doğrultusunda olguların çoğunda ilk ilaç olarak, konvansiyonel tedavinin temelini oluşturan busulfan veya hydroxyurea kullanılmıştır. Her iki ilacın ortalama yaşam süresi üzerine etkisi yayınlarda farklı bulunmamıştır.<sup>51</sup> Bizim bulgularımızda busulfan ile tedavi gören grubun ortalama yaşam süresinin, hydroxyurea ve/veya INF'la tedavi edilenlere göre daha uzun bulunmasının sebebi, olguların çoğunun busulfan ile tedavi edilmiş olması, ayrıca hydroxyurea ile tedaviye %96 olguda 1991 yılından sonra başlanmış olmasıdır. INF tedavisi özellikle son 3 yılda uygulanmaya başlanmış olup, bu gruptaki hastaların %77'si hala yaşamaktadır. Hydroxyurea , özellikle INF'nin ortalama yaşam süresine etkisi yaşayan olguların takibiyle daha iyi anlaşılacaktır.

Olgularımızın bir kısmına uygun endikasyonla lökoferez, radyoterapi uygulanmıştır. Tam şifa sağlayan kemik iliği transplantasyonu 1 olgumuza yapılmış olup, hasta transplantasyonun 6. ayında ve yaşamaktadır.

Blastik dönüşüm, genel bilgilerle uyumlu olarak en sık AML'ye (%80) daha az sıklıkla da ALL'ye (%20) olmuştur. Eritroid yada megakaryoblastik dönüşüm



tespit edilememiştir. Bu evrede kontrolü yapılabilen 22 olgunun ortalama yaşam süresi literatür bilgileriyle uyumlu olarak 2-5 ay arasında bulunmuştur.<sup>13,37</sup>

2'si kemik, 1'i gastrointestinal tutulum olmak üzere 3 olguda ekstramedüller tutulum gözlenmiştir. Bu dönemde ortalama yaşam süresi 1,5 ay olmuştur. Olgu sayısının çok az olması nedeniyle prognoz üzerine etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Kantarjian ve ark.'ı, ekstramedüller blastik dönüşümün olduğu hastaların prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.<sup>15</sup>

Olguların 33'ü (%33) izlemler sırasında ölmüş olup, 36 (%36) olgu ise kontrolümüzden çıkmıştır. Takibimizden çıkan 36 hastanın en son kontrolünde 12'sinde blastik dönüşüm, 2'sinde myelofibroz, 1'inde ise ekstramedüller blastik dönüşüm saptanmıştır. Bu olguların yaşam süreleri belirlenememiştir.

Ölüm sebeplerinde 22 olguyla blastik kriz ilk sırayı (%66), 3 olguyla ise myelofibroz ikinci (%9) sırayı almıştır. Ölüm literatürle uyumlu bir şekilde, olguların dörtte birinde ilk iki yılda gerçekleşmiştir. Hastaların sağkalım oranları 1.yılda %97, 2.yılda %83, 3.yılda ise %78 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, C.T.F.'de KML tanısıyla izlenen olguların prognozunu etkileyen faktörleri, literatürdeki kriterler doğrultusunda incelemeye çalıştık. Tablo-2 ve 4' de gösterilen evreleme sistemlerindeki risk faktörlerinin bir kısmı bizde de prognoz üzerine etkiliyken, bir kısmının etkisini saptayamadık.

5cm.'in üzerinde hepatomegali, çevresel kanda eritrosit öncüllerinin varlığı ve %3'ün üzerinde promyelosit artışı, kemik iliğinde de %3'ün üzerinde blast oranını kötü prognostik faktör olarak bulduk. Bu bulgular literatürdeki verilerle uyumludur. Çoğu çalışmada kötü prognostik faktör olarak ele alınan splenomegalinin prognoz üzerine etkisi anlamlı bulunmamasına rağmen 15cm. ve üzerinde splenomegalisi olanların, splenomegalisi olmayan gruba göre ortalama yaşam süresi 20 ay daha kısa bulunmuştur. Aynı şekilde kemik iliğinde %3'ün, çevresel kanda ise %7'nin üzerindeki bazofil artışı da ortalama yaşam süresini kısaltmakla birlikte, prognoza etkisini anlamlı bulmadık.

Bulgularımızı Tablo halinde özetlersek,

<b>Kötü Prognostik Faktörler (p&lt;0,05)</b>	<b>Ortalama yaşam süresini Etkileyenler (p&gt;0,05)</b>	<b>Prognoza Etkili Olmayanlar</b>
Hepatomegali> 5cm.* Kemik iliğinde blast > 3% Çevresel kanda eritrosit öncüllerinin varlığı Çevresel kanda promyelosit > 3%	Splenomegali> 15cm* Lenfadenopati varlığı Lökosit > 200.000mm <sup>3</sup> Trombosit< 150.000mm <sup>3</sup> Hematokrit < 30 % Kemik iliğinde Bazofil> 3 %	Cins Yaş Semptomların Varlığı

\*Kosta yayına göre

**Tablo-8:Bulgularımızın Prognoza Etkisi**

Sonuçlarımızı tek bir evreleme sistemine göre değerlendirmek mümkün olmadı. Çalışmanın retrospektif olması, veri eksikliği, mevcut verilerin standardizasyonunun yapılamaması, bazı bulguların değerlendirilmesini güçleştirdi. Bu bilgilerin ışığında daha geniş bir grupta prospektif yapılan bir çalışmanın, prognoza etkili faktörlerin değerlendirilmesinde çok daha yararlı olacağı kanısındayız.

## SONUÇ

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda 1982-1993 yılları arasında KML tanısı konan 40'ı kadın , 60'ı erkek 100 olgu ortalama yaşam süreleri ve prognozu etkileyen parametreler açısından retrospektif olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Olguların cinsiyet , yaş, klinik ve laboratuvar özellikleri saptanmış, literatür bilgileri doğrultusunda bu parametrelerin özellikleri ile kıyaslamalar yapılmıştır. Bu parametrelerden kosta yayını 5cm.'nin üzerinde geçen hepatomegali, çevresel kanda %3'ün üzerinde promyelosit artışı ve eritrosit öncüllerinin varlığı ile kemik iliğinde %3'ün üzerinde blast saptanmasının KML'de prognoz üzerine anlamlı etki yaptığı, splenomegaliyle birlikte de ortalama yaşam süresinde kısalma olduğu ortaya çıkmıştır.



## ÖZET

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda 1982-1993 yılları arasında KML tanısı konan 40'ı kadın, 60'ı erkek 100 olgunun K/E oranı 1,5/1 olup, batı toplumu için bildirilen değerlerle paralellik göstermiştir. Tüm olguların yaş ortalaması  $41,6 \pm 14$  olarak bulunmuş, hastalığın bizde daha genç yaş grubunda yoğun olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Literatür bilgileri<sup>4-9,11,14</sup> doğrultusunda prognostik kriterlere bakıldığında, hepatomegali (>5cm.), çevresel kanda eritrosit öncüllerinin varlığı ve promyelosit oranı (>3%), kemik iliğinde blast artışının (>3%) prognozu etkilediği görüldü. Buna karşın, hemen hemen klasik bilgi haline gelen splenomegalinin varlığını anlamlı prognostik faktör olarak bulmamamıza rağmen, belirgin splenomegalisi (>15cm.) olan grubun ortalama yaşam süresi 20 ay daha kısa bulundu. Aynı şekilde çevresel kan ve kemik iliğindeki bazofil sayısında ortalama yaşam süresinin kısalığıyla birlikteydi. Tablo-6 ve 8'de bu bulguların özeti gösterilmektedir.

Blastik dönüşüm genel bilgilerle uyumlu olarak en sık AML'ye (%80) olup, %66'ı oranıyla da en sık ölüm sebebi olmuştur. ALL'ye dönüşüm %20 oranında görülmüştür. Olgularımızda eritroid yada megakaryositik blastik kriz tespit edilmemiştir. Bu dönemde ortalama yaşam süresi 3 ay olmuştur. %9 oranıyla da myelofibroz 2.sırayı almıştır. Bu dönemin ortalama yaşam süresi kesin olarak belirlenememiştir. 3.sırayı alan ekstramedüller blastik dönüşüm %6 oranında saptanmış ve bu olgularda ortalama yaşam süresi 1,5 ay olarak literatür bilgileriyle uyumlu bir şekilde kısa bulunmuştur.<sup>15</sup> Tablo-7'de olgularımızın ölüm sebepleri gösterilmektedir.

Olgularımızın tedavileri klasik bilgiler doğrultusunda yapılmıştır. Özellikle KML'de yeni umutlar getiren  $\alpha$ -INF son 3 yıldır uygulanmaya başlandığı için bu olguların ortalama yaşam süresine etkisini yaşayan (%77) olguların

izlenimiyle öğrenmek mümkün olacaktır.

Hastaların sağkalım oranı, I.yılda %97, II. yılda %83, III. yılda ise %78 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma hepatomegali, çevresel kanda promyelosit artışı ve eritrosit öncüllerinin varlığının, kemik iliğinde blast oranının prognoz üzerine anlamlı etkisini ortaya çıkarmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Alexander S.D., Spiers T.D. :Chronic granulocytic leukemia. Medical Clin. of North Am. May 1984,Vol.68, No. 3
2. Carl G. Kardinal , MD; Joseph R. Bateman , MD; John Weiner , PhD: Chronic granulocytic leukemia . Arch. Intern. Med. March 1976,Vol. 136 .
3. Maurice Barcos,MD, Warren Lane,PhD,German A. Gomez et al.:An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982) Cancer ,1987,60;827-837
4. Tura S., Baccarani M., Corbelli G., et al.:Staging of chronic myelogenous leukemia.Br.J. Haematol 1981;47;105-119
5. Mirabel Prabhu, Vinad Kochupilar et al.:Prognostic assesment of various parameters in chronic myeloid leukemia.Cancer ,1986,58;1357-1360
6. German A. Gomez, Joseph E. Sokal and Debra Walsh: Prognostic features at diagnosis of chronic myelocytic leukemia.Cancer ,1981,47;2470-2477
7. Francisco Cervantes and Civil Rozman: A multivariate analysis of prognostic factors in chronic myeloid leukemia.Blood,1982 (Dec.),Vol.60,No:6
8. Sokal JE., Cox EB., Baccarani M.,et al.: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.Blood 1984;63;789-799.
9. Hagop M. Kantarjian,Terry L. Smith, Moshe Talpaz et al.:Chronic myelogenous leukemia;multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival.Blood, (Dec)1985, Vol 66,No:6 pp 1326-1335
10. Joseph E. Sokal, Michele Baccarani, Domenico Russo and Sante Tura :Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia.Seminars in Hematology, 1988 (Jan),Vol25, No:1pp49-61
11. Alessandro Levis, Fillippo Marmant et al.:Peripheral erythroid precursor and prognosis in chronic granulocytic leukemia.Cancer ,1986,58;229-233
12. Joseph E. Sokal, Michele Baccarani, Francisco Cervantes et al.:Prognostic

discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia. Relevance to bone marrow transplantation. *Blood*, 1985(Dec); Vol 66, No:6 pp 1352-1357

13. Hagop M. Kantarjian, Albert Deisseroth, Moshe Talpaz et al.: Chronic myelogenous leukemia; A concise update. *Blood*, 1993(Aug); Vol 82, No:3 pp 691-703

14. Hagop M. Kantarjian, Michael J. Keating, Terry L. Smith et al.: Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *The Am. J. Med.*, 1990(Jan.), Vol 88; 1-6

15. Trenig Terjanian, Hagop Kantarjian, Michael Keating et al.: Clinical and prognostic features of patients with philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia and extramedullary disease. *Cancer*, 1987, 59; 297-300

16. Hugo Castro-Malaspina, Gerard Schaison, Jean Bernard et al.: Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in children. *Cancer*, 1983 52; 721-727

17. Anabel Strife and Bayard Clarkson: Biology of chronic myelogenous leukemia; Is discordant maturation the primer defect? *Seminars in Hematology*, 1988(Jan.) vol 25, No 1, pp 1-19

18. Renée Bernstein: Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Seminars in Hematology*, 1988(Jan.), vol 25, No:1 pp 20-34

19. Marcel Krulik, Nicole Smodja, Jacques Debray et al.: Sequential karyotype study on Ph-positive chronic myelocytic leukemia. *Cancer*, 1987, 60; 974-979

20. Philip J. Fialkow, Paul J. Martin, John A. Hansen et al.: Evidence for a multistep pathonegenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1981(July), Vol 58, No1

21. Michael R. Grever, Mary Sue Coleman and Stanley P. Balcerzak: Adenosine deaminase and terminal deoxynucleotidyl transferase; Biochemical markers in the management of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Research*. March 1983, Vol 43, 1442-1446,

22. Orna Dreazen, Eli Canaani and Robert Peter Gale: Molecular biology of chronic myelogenous leukemia. *Seminars in Hematology*, 1988(Jan), Vol 25, No 1 pp 35-49.

23. Philip R.J. Burch ;Chronic myeloid leukemia and the Ph chromosome.The Lancet, 1984, Sep.1
24. Goldman J.M., Lewis D., Buskard N.A. Colony forming cells and myeloblasts in chronic granulocytic leukemia. British Medical Jor. 9 July 1977, 125-126
25. Eric Engel , Barbara J. Mcgee, Barbara J. Myers et al.:Chromosome banding patterns of 49 cases of chronic myelocytic leukemia. The Lancet, 1972(June), Vol 296, no:22
26. Razelle Kurzrok, Mark B. Blick, Jordon U. Gutterman et al.:Rearrangement in the breakpoint cluster region and the clinical course in Ph(-) chronic myelogenous leukemia. Annals of Intern. Med. 1986; 105; 673-679.
27. Fatsuhiko Goto, Masaru Nishikori, Bayand Clarkson et al.:Growth characteristics of leukemic and normal hematopoietic cells in Ph(+) chronic myelogenous leukemia and effects of intensive treatment. Blood, 1982(April), Vol.59, No:4
28. Orna Dreazen, Eeyruz Rassool, Robert P. Gale et al.:Do oncogenes determine clinical features in chronic myeloid leukemia. The Lancet, June 20, 1987, 1402-1405
29. Jun Yokota, Shigetaka Asano, Shiro Miwo et al.:Alterations of polypeptide composition of mature granulocytes obtained from patients with chronic myelogenous leukemia. Blood, 1982 (Feb.) Vol.59, No:2
30. Joseph E. Sokal, Kathreen A. Sheerin:Decreased stainable marrow iron in chronic granulocytic leukemia. The Am. J. Med., (Sept.) 1986, Vol.81, 395-399
31. B.I. Slahai Srivostava, Sahaib A. Khan, German A. Gomez et al.:Terminal deoxynucleotidyl transferase activity in blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Cancer Research, 1977, Vol.37; 3612-3618
32. G. Tricot, M.A. Boogaerts, H. Von Den Berghe et al.:Hypercalcemia and diffuse osteolytic lesions in the acute phase of chronic myelogenous leukemia. Cancer 1983; 52; 841-845
33. William D. Travis, Chin-Yang L., William L. Nichols et al.:Megakaryoblastic transformation of chronic granulocytic leukemia. Cancer 1987 ;60; 193-200
34. R. Hehlmann, H. Ansari, J. Hasford, H. Heimpel:Chronic myelogenous leukemia; Progress in chemotherapy and evaluation of prognostic

- score 1. Seminars in Hematology, 1993 Suppl 3(July) Vol 30, No:3, pp 44-48
35. Marja Ekblom, Georg Borgstrom, Leif C. Andersson et al.: Erythroid blast crisis in chronic myelogenous leukemia. Blood, 1983(sep.); vol.62, no:3 pp 591-596.
36. James D. Griffin, Robert F. Tod III, Stuart F. Schlossman et al.: Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Blood, 1983(jan), vol.61, no:1
37. Susan Rosenthal, George P. Canellos, Jacqueline Whong-peng et al.: Blast crisis of chronic granulocytic leukemia. The Am.J. of Med. vol.1977 (oct), 63 542-547
38. Hagop M. Kantarjian, Micheal J. Keating, Moshe Talpaz et al.: Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. The Am.J. of Med. vol. 1987(sep.) 83445-454
39. Charles A. Koller, Donald M. Miller: Preliminary observations on the therapy of the myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. The New Eng. J. of Med. 1986; vol.315, no:23, 1433-1438
40. H. Phillip Koeffler, David W. Golde: Chronic myelogenous leukemia-New concepts. The New Eng. J. of Med. 1981, vol.304 no:21
41. Joseph E. Sokal, Susan S. Leong, German A. Gomez: Preferential inhibition by cytarabine of CFU-GM from patients with chronic granulocytic leukemia. Cancer 1987, 59; 197-202
42. Naoki Sadamori, Avery A. Sandberg: Chromosome changes and splenectomy in Ph positive chronic myeloid leukemia. Cancer, 1984, 54; 2456-2459
43. N .C. Allan, E. Duvall, G. Stockdill: Combination chemotherapy for chronic granulocytic leukemia. The Lancet, 1978(sep.) 2, 523
44. Kantarjian HM., Dixon D., Keating MJ., et al: Characteristic of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. Cancer, 1988; 61; 1441-1446
45. Micheal A. Baker, Robert N. Taub, Walter H. Carter et al.: Immunotherapy for chronic myelogenous leukemia; Survival not affected by treatment in the stable phase. Cancer Research jan. 1984, 44, 383-385,
46. Nigel S. Key, Peter M.A. Kelly, Pauline M. Emerson et al.: Oesophageal varices associated with busulfan- thioguanine combination therapy for chronic myeloid leukemia. The Lancet, Nov. 7, 1987
47. Report of the Medical Research Council's Working Party for Therapeutic

- Trials in Leukemia;Chronic granulocytic leukemia;Comprasion of radiotherapy and busulfan therapy.Brit.Med. J.1968,1,201-208
- 48.Moshe Talpaz, Giora Mavligit, Jordon U. Gutterman et al.:Human leukocyte interferon to control thrombocytosis in chronic myelogenous leukemia.Annals of Intern.Med.1983;99;789-792
- 49.Richard T.Silver, Rosemarie Mick, Robert Cooper et al.A comparative study of dibromomannitol and busulfan in the treatment of chronic myeloid leukemia.Cancer 198760;1442-1448
- 50.A.S.D.Spiers, D.A.G.Golton, Juginder Kaur, J.M.Goldman:Thioguanine as primary treatment for chronic granulocytic leukemia.The Lancet,April 12, 1975;829-832
- 51.Moshe Talpaz, H.M. Kantarjian, Razella Kurzrock and Jordon Gutterman:Therapy of chronic myelogenous leukemia;Chemotherapy and interferons. Seminars in Hematology, 1988Vol.25,No:1;pp 62-73
- 52.Daniel C. Ihde, George P. Canellos, Joel H. Schwart, Vincent T. Devita:Splenectomy in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia.Annals of Intern.Med. 1976,84;17-21,
- 53.Henry Wagner J.R, Paul G. Mckeough, Jane Destorges, Hymel Madoc-Janes:Splenic Irradiation in the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia or myelofibrosis with myeloid metaplasia.Cancer,1986,58;1204-1207
- 54.E.Donnall Thomas, Regionald A. Clift:Indication for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia.Blood,1989 (march) Vol.73,No:4 pp861-864
- 55.R.A.Clift, C.D. Buckner, K.Doney,E.D. Thomas et al.:Treatment of chronic granulocytic leukemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation.The Lancet,Sep.18,1982;621-627
- 56.Philip B.Mc Glave, Diane C. Arthur, John H. Kersey,et al.:Allogeneic bone marrow transplantation as treatment for accelerating chronic myelogenous leukemia .Blood, 1984 (Jan.);Vol.63,No:1pp219-222
- 57.Bruna Speck, Martiner M. Bartin, Richard Champlin et al.:Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia.The Lancet,March24,1984;665-668
- 58.A. Gratwohl, J. Goldman, F. Zwaan, E. Gluckman:Effect of splenectomy



- before bone-marrow transplantation on survival in chronic granulocytic leukemia. *The Lancet*, Dec.7, 1985; 1290-1291
59. K. I. Mills, P. Benn and G. D. Birnie: M-BCR breakpoints and chronic phase duration. *Blood*, 1991 (Sep.); Vol. 78, No: 5 pp 1155-1161
60. L. Stirling, C. Parker: Leuopheresis for papilloedema in chronic granulocytic leukemia. *Br. Med. J.* 10 Sep. 1977, 676
61. Karanas A., Silver RT.: Characteristic of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1968, 32; 445-459
62. Andrea Bacigalupa, Francesco Frassoni, Maria Teresa et al.: Bone marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. *Cancer*, 1986, 58; 2307-2311
63. Fumio Aota, David Chang, N. O. Hill and Khan: Monoclonal antibody against myeloid leukemia cell line (KG-1). *Cancer Research*, March 1983, 43, 1093-1096
64. Fernanoğlu B., Avanoğlu Y., Aktuğlu G. et al.: Kronik myeloid lösemide prognostik faktörler ve survi. *Hematoloji (Türk Hem. Der. 19. Kongre Kitabı)*; 1987; 297-301
65. Atamer T., Şangın D., et al.: Kronik myeloid lösemide survi. *Hematoloji (Türk Hem. Der. 19. Kongre Kitabı)*; 1987; 284-290
66. Nicholas Cassis, James Parterfield, Eileen Storey et al.: Massive hemopericardium as the initial manifestation of chronic myelogenous leukemia. *Arch. Int. Med.*, Nov. 1982, Vol. 42
67. D. A. Lillcrap, H. Sterndale: Familial chronic myeloid leukemia. *The Lancet* Sep. 22, 1984
68. Jan Brydan, Paul A. Lucky, Thomas Duffy: Acne urticata associated with chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 1985 (Jan.) 56; 2083-2086
69. Robert L. Stahl, Robert Silber: Vasculitis leg ulcers in chronic myelogenous leukemia. *The Am. J. Med.*, 1985, Vol. 78
70. Joseph J. Evans, Marek J. Bozdech: Hypokalemia in nonblastic chronic myelogenous leukemia. *Arch. Int. Med.*, May 1981, Vol. 141,
71. Bortin MM., D'Amora J., Bach FH., et al.: HLA association with leukemia. *Blood*, 1987, 70; 227
72. Kai-Yiu Yeung, Arthur A. Trowbridge: Chronic granulocytic leukemia; Hypokalemia in acute blastic crisis. *Annals of*



Intern.Med.Oct.1976,Vol.85,No.4

73.Capt Barbara A.Sudhald, James D. Heironimus:Chronic myelogenous leukemia with nephrotic syndrome.Arch.Int.Med. ,Jan.1983,Vol.143

74.George A. Spanos, Marek J. Bozdech:Hypocholesterolemia in myeloproliferative disorders.Arch.Intern Med. May1981,Vol.141

