

K r o n i k M y e l o i d L ö s e m i : K l i n i k , H e m a t o l o j i k
B u l g u l a r v e S o n T e d a v i Y ö n t e m l e r i

Doç.Dr.Bülent ZÜLFİKAR*
Dr.Sürreya SAVAŞAN*

Kronik myeloid lösemi (KML); pluripotent kök hücrenin myeloproliferatif bozukluğudur (1-5). İlk kez 1945'de Craigie, Bennett ve Virchow tarafından tarif edilmiştir (2). Myeloid serinin aşırı çoğalması ve birikimi yanında eritroid, tnegakaryositik seri, T ve B lenfositler de etkilenir. Olguların %95'inde pluripotent kök hücrede (PPKH) sitogenetik bozukluk saptanan ilk malinitedir (1,4-8). Philadelphia kromozomu (Ph') olarak bilinen bu bozukluk sitogenetik veya DNA analizleri yardımıyla gösterilebilmektedir. Bu kromozomun monoklonal olduğunun belirlenmesinde ise Glukoz 6-fosfat Dehidrogenaz izoenzim tayinleri ve DNA analizleri kullanılmaktadır.

Sitogenetik Özellik

Philadelphia kromozomu; ilk kez 1973'de Rowley tarafından ayırıştırılmış olup 9. ve 22. kromozomlar arasındaki karşılıklı translokasyon sonucu oluşur. Burada 9.kromozomdaki c-ab1 (murine-Abelson leukemia virüs) protoonkogeni 22.kromozomdaki c-sis (Simian sarcoma virüs) onkogeniyle yer değiştirmiş ve burada mevcut olan bcr-geniyle komşu olmuştur, 22.kromozomun bu yeni haline Ph' kromozomu denir (Şekil 1), Böylece tek n1-RNA'ya uyarlanabilen hibrid bcr-ab1 gen kompleksi KML'deki klinik, hematolojik bozukluklara yol açan, tirozin kinaz aktivitesi olan bir protein sentezine neden olur. Bu moleküler değişiklik rutin sitogenetik analiz yöntemleri ile P-negatif KML olarak bildirilen bir çok olguda da görülmüştür (2,4-69-12).

Etyoloji

Hastalığın etyolojisinde radyasyona maruz kalma rol oynar (5,9,14), bunun yanında diğer çevresel sorunlar ve başka nedenlerin de rol aldığı sanılmak-

tadır (2). Henüz herhangi bir viral etken saptanmamıştır.

Kronik myeloid lösemi çocukluk lösemilerinin %5'ini oluşturur. Kliniğimizde izlenen çocukluk çağı lösemi olgularında bu oran %2.6 bulunmuştur (13). Şikayet ve belirtiler sinsi başlar, halsizlik, anemi, giderek artan splenotnegali, lökositöz KML'de önde gelen sorunlardır (4,5,9,11,15,16).

Tipleri

Klinik, hematolojik bulgular, sitogenetik çalışmalar ve hücre kültürü özellikleri ile KML'de 2 tip ayırt edilmiştir.

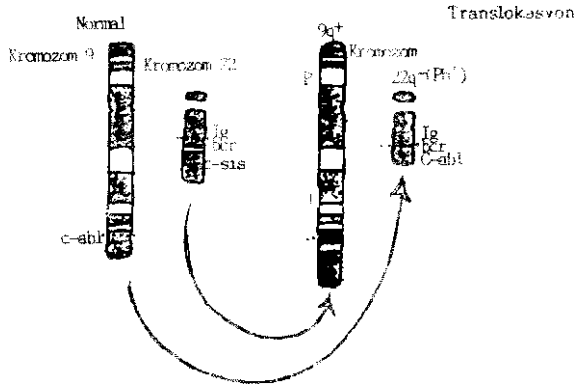
1. Adult Tip: Tüm KML olgularının %75-85'ini oluşturan ve Ph'-pozitif olan olguları kapsar. Ortalama başlangıç yaşı 50 olmasına rağmen, olguların %80'i 4 yaşın %60'ı ise 6 yaşın üzerindedir. Ortalama yaşam süresi 3 yıldır (3,5,9,15).

2. Juvenil Tip: Philadelphia-negatif olup, tüm KML'lerin %15-25'ini oluşturur. Altı aylıktan evvel nadiren görülmekle beraber, korijenital de olabilir. Dört yaşından küçük olguları kapsar, sadece 2 yaşından küçüklerin bu gruba alınması görüşünde olanlar da vardır (1,3-5,7,9,11,15,17). Her 2 tipin özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

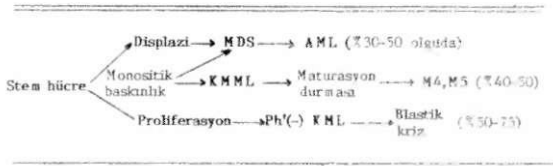
Ayrırcı Özellikler

Kromozom analiziyle Ph'-negatif olan olgularda juvenil-KML, kronik myelomonositer lösemi (KMML) ve myelodisplastik sendrom (MDS) arasındaki benzerliklerden dolayı ayırım yapmak gerekmektedir. Ortak özellikler şunlardır: Aşırı proliferasyon, displastik değişiklikler, monositik baskınlık, matürasyon durması (1,3,7,18,19). Bunlardan baskın

*İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD; Bizim-Lösemi Çocuklar Vakfı, Çapa-İSTANBUL II. Tel: (1) 521 94 50,523 05 14



Şekil 1. Kronik Myeloid Lösemide Kromozom Translokasyonu



Şekil 2. Kronik Myeloid Lösemide Ayırıcı Özellikler
MDS; myelodisplastik sendrom, M4, M5; Akut non-letal lösemi (I"AB-M,4, M.5). KMMML; Kronik Myelomonositer lösemi, Ph(-) KML; Philadelphia negatif Kronik Myeloid Lösemi, AML; Akut Myeloid lösemi

olan bir veya bir kaç özelliğe göre hastalıklar arasında ayırım yapılabilir (Şekil 2).

Philadelphia-Negatif KML'nin Karakteristik Özellikleri (20-22)

1. Hipersellüler kemik iliği ve grütülositer hiperplazi,
2. Lökositoz (>20.000/uL) ve periferik grütülositoz,
3. Sitogenetik olarak Ph⁺ kromozomu bulunmaması,
4. Moleküler çalışmalarla çoğu olguda yeniden düzenlenen bcr-geninin saptanması,
5. Hücre kültüründe kolonileşme varlığı.

Bunlar arasında en iyi tanı yöntemi bcr'm varlığı veya yokluğudur. Burada displastik değişiklikler ve matürasyon durması belirgin olan juvenil KML'ler MDS'nin subtipi olarak sınıflandırılır.

Kronik Myelomonositer Lösemi

Proliferasyon ve displazi gösteren hibrid bir hastalıktır (18,23,24). Periferik kan veya kemik iliğinde

monositoz (>%8 veya 1000/uL), Lökositoz (>20.000/uL), ras geni mutasyonu varlığı (%30-50 olguda) diğer önemli özelliklerdir. Burada proliferasyondan daha çok myelodisplazi vardır ve organ tutulumu sıktır. Gingival hiperplazi, hepato-splenomegali, lenfadenomegali, plöro perikardiyel effüzyon, deri ve derialtı lezyonları görülür. Lizozim düzeyi artışına bağlı böbrek yetmezliği aşırı artmış monositlerin akciğeri infiltre etmesi sonucu akciğer yetmezliği görülür. Tedavisi oldukça zor olan bu tabloda olguların kaybedilme oranı yüksektir. Ayrıca olguların %50-80'i ağır displazi ve pansitopeni nedeniyle kronik veya akselere fazda kanama veya infeksiyondan kaybedilir. Olguların %40-50'si ise akut myeloid lösemiye (FAB-M4, M5) dönüşüm gösterir (3,5,7,18,23,26,27).

Myelodisplastik Sendrom

Kemik iliğinde plüripotent kök hücrenin matürasyonunun durması ve displazi göstermesiyle karakterize bir grup hastalığı kapsar (7,18,24,25). I"AB sınıflamasına göre KMMML bunun sub grubu olmasına rağmen, monositoz (<%8) ve lökositoz (<20.000/uL) görülmesi, hücre kültürlerinde kolonileşmenin zayıf olması, bcr ve rasgeniyle ilişkisiz olması ayrı hastalık grubu olarak değerlendirilmesini gerekli kılan özelliklerdir (3,5,7,18,19,23,27).

Hastalığın Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastalık 2 fazda seyreder. 1.Faz: Benin veya kronik, proliferatif faz. 2.Faz: Blastik transformasyon, blastik kriz, terminal veya akselere faz olarak adlandırılır. Önceleri ayrı ayrı irdelenen akselere ve blastik fazlar son olarak aynı dönemde değerlendirilmektedir (3,4,9,10,14). Kronik myeloid lösemi kliniği 3 şekilde başvurur.

1. Kronik Faz: Periferik kanda myelositlerin baskın olduğu tüm myeloid serinin görüldüğü, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kemik-eklem ağrıları, splenomegalye bağlı karın ağrıları olan, hastalığın uzun süren dönemidir (1,5,18). Olguların çoğu 3-6 ay içinde myeloproliferatif değişiklik gösterir. Erişkin olguların %50'sinde trombositoz vardır ama trombositopeni vardır, periferik kanda bazofil ve eosinofillerde artış saptanır. Hastalıkta özellikle myeloid serinin bant formlarında taşman lökosit alkali fosfataz enzim aktivitesi (LAP skor), immatür hücrelerin artması nedeniyle azalma gösterir. Önceleri KML tanısında bizim de çok önemli kabul ettiğimiz LAP skoru, çoğu kez tanı için yeterli olamamaktaydı, nitekim LAP skoru; infeksiyon eklendiğinde, klinik remisyon

sağlandığında veya blastik krizin başlangıcında artmış bulunabilir (5), bu nedenle diagnostik değildir. Olgularda lökosit sayısı 200.000/uL'ye ulaşabilir. Olguların %30-60*ında anemi, lökositoz, trombositopeni vardır. Olgularımızda splenomegali ve sifopeni çoğu kez eşzamanlı olarak gelişmişti. Sitopeni K M M L ve bcr-negatif juvenil-KML olgularında daha sıklıkla görülür. Olguların %40-50'sinde serum LDH ve alkali fosfataz düzeyinde artma saptanır. Hemoglobin F artmıştır. HbF düzeyi; juvenil-KML ile kombine immün yetmezlik ve konjenital viral enfeksiyonların ayırımında yardımcıdır (28). Kliniğimizde KMI. tanısında HbF değerine çok önem verilmektedir. B12 vitamini düzeyinde artma, B12 bağlama kapasitesinde (transkobalamin I) artma görülür, bu granülosit kitlesindeki artışı yansıtır (2,17). Bu dönemde yapılan kemik iliği aspirasyonunda; proliferasyon, monositoz ve displastik değişiklikler görülür, myeloid/eritroid seri oranında artış saptanır. Myeloblast, proniyelosit toplamı %10'dan azdır (18). Hastalığın erken döneminde megakaryositlerde artış olabilir. Olguların kromozom tetkiklerinde %30-50 oranında Ph* kromozomundan başka sitogenetik anormallikler saptanır, anöploidi, trisomi 8,1 (q23) ve 3(q21) kromozom delesyonu, kromozom 5 ve 7 aberasyonu ve Y kromozomu kaybı bunların başlıcalarıdır (1,6). Hastalık zamanla ilerler, blast yüzdesi arfar ve bir kaç ayda blastik kriz tam olarak yerleşir.

2.Terminal Faz

Tüm kronik fazdaki KML'ler ortalama 36 ay içinde terminal faza girerler. Kronik faz görülmeden bir kaç gün veya bir kaç hafta içinde de terminal faz başlayabilir. Bunun kesin nedeni bilinmemektedir. Hastalığın morfolojisi, sitogenetik özelliği, hücrelerin kemoterapiye cevabı neden olarak sayılabilir. Terminal faz riski, birinci yıl %5-10, ikinci yıl %20'dir, bundan sonra her yıl risk oranı artar (3,4,29). Btı döneminde periferik kan ve kemik iliğinde myeloblast, promiyelosit toplamının %30'dan fazla olması tanı koydurucudur (1,2,17,18,29). Blastik kriz Ph-negatif olguların %50-75'inde, K M M L'lerin %40-50'sinde görülür. Blast oranı artmasa bile nedeni belirlenemeyen ateş, splenomegali ve lökositozda artış, bazofili, anemi ve trombositopenide derinleşme terminal faz (blastik kriz) için kriter olarak alınır. Bu fazda lökostaşa bağlı merkezsinir sistemi kanamaları ve lösemik pnömopati görülebilir. Kemik iliği biyopsisinde retükülüm liflerinde artış görülür (diğer myeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi). Hastalık ilerledikçe myelofibroz gelişir (4,5,28). Ortalama yaşam süresi 3 aydır. Blastik kriz %30 lenfoid, %60 myeloid ve %5 oranında ise hibrid tipte lösemiye dönüşümle sonuçlanır (1,4).

3.Nadir Form

Myeloblastoma denen bu nadir formda, kriz periferik kan ve kemik iliğinde blastik faz belirmeden merkezi sinir sistemi, kemikler, dalak, lenfatik sistem gibi ilik dışı alanlarda blastların artmasıyla karakterizedir (17,29,30).

Fizyopatoloji

Kronik myeloid lösemide esas biyolojik bozukluk, lösemik kök hücrenin uygun olmayan mat(miyeloid) ortamında hafif bir gecikme vardır, bu nedenle myeloid seride artış olur. Normal hücrelerin aksine primitif öncü hücrelerde proliferasyon potansiyeli oldukça fazladır ve bunlar çok hücre üretirler. KML'de; a)artmış myeloid seri öncü hücreleri düzenli olarak kontrol edilemediklerinden klonal olmayan hücrelerin yerini alırlar, b)olgun hücrelerin yarı ömrü uzun olduğundan periferik kanda artmış oldukları saptanır (15).

Son yıllarda hemopoetik faktörlerde değişimler, anormallikler hastalığın fizyopatolojisinde önem kazanmıştır, örneğin GM-CSF miktarında ve hücrelerin GM-CSF'e duyarlılığında artış, laktoferrin ve prostoglandin E2 gibi myelopoez inhibitörlerine duyarlılık ve bunların miktarında azalma (6,12) ve HLA-class II antijenlerinin varlığı veya kaybının da rol aldığı ileri sürülmektedir, yine G-CSF'in de Ph' pozitif klonları öökrokin yolla etkilediği düşünülmektedir (32), Fakat bu değişikliklerin primer veya sekonder olduğu kesinlik kazanmamıştır (18).

Prognostik Faktörler

Hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, kilo kaybı, splenomegalinin boyutu, Hb ve trombosit değerlerinde azalma, periferik kanda blast, eosinofil, bazofil ve nüveli eritrosit oranı, blast ve promiyelosit toplamı, myeloid seride matürasyon durması LDH düzeyi, sitogenetik ve moleküler çalışmalar prognostik kriter olarak alınır (1,7,10,12,13-33). Bunlara göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılırlar. Bunlar arasında hastanın yaşının büyük olması (>20 yaş), Hb değeri ve trombosit sayısının çok düşük olması, blast ve promiyelosit toplamının çok artmış (>%50) olması, monositoz varlığı ve Ph* kromozomunun satanmamış olması kötü prognostik kriterlerdir. Düşük risk gruplu olgular tüm KML'lerin yaklaşık 1/3'ini oluştururlar, bunlarda Ph' negatif olsa bile klinik seyir Ph' pozitif olgularda olduğu gibi da-

ha iyidir. Ph'-negatif K M L ve K M M L olgularında ortalama yaşam süresi 6-30 ay arasında değişmektedir (5,22,23,34).

Tedavi

Kronik myeloid lösemide uygulanan tedavi şemalarının genellikle yaşam süresini değiştirmediği ancak yaşam kalitesini artırdığı düşünülmekle birlikte son yıllarda geliştirilen interferon gibi ilaçlar ve kemik iliği trarıplantasyonu (KİT) bu hastalıkta da kür sağlanması hususunda ilerlemeler sağlanmıştır.

1. Kronik Fazda Tedavi

a. Busulfan ve Hidroksiüre: Birincisi öncül hücreleri etkilerken, ikincisi DNA sentezini antagonize eder. Her iki ilaç en yararlı antiproliferatif ajanlardır, malin klonların ve bu arada normal klonların da büyümesini durdururlar, ancak alınan cevap genellikle düşüktür (1-4,10,35). Son zamanlarda hidroksiüre yüksek dozlarda kullanılmakta ve daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Son aylarda yüksek doz hidroksiüre (75mg/kg/gün) ile tedaviye başladığımız blastik fazdaki 3 juvenil-KML ve K M M L olgusundan 2'sinde tam hematolojik cevap sağlanmıştır.

b. Immünoterapi (12)

c. Splenektomi ve splenik radyoterapi: Oldukça büyük lökosit kitlesi ve blast kapsayan dalağın çıkarılması hasta için yararlı olmakla beraber uzun sürede yaşam süresini etkilememektedir. Splenektomi, çocuklarda tercih edilmez. Çocuklarda dalağa radyoterapi yapılması özel durumlarda, tedaviye refrakter olgularda gerekebilir. Fakat cevap yeterli değildir. Nitekim 1 olgumuzda bu uygulamaya rağmen hasta blastik krizden kronik faza sokulamamıştır.

d. Yoğun (pulse) kemoterapi (14,34).

e. Akut lösemi tedavisi

f. Sifokinler- interferonlar-(10,36).

g. Kemik iliği transplantasyonu

2. Blastik Krizde Tedavi

Birçok tedavi modeli kullanılmakla beraber cevap alınma oranı %30'u geçmemektedir. Ortalama yaşam süresi 7 ay civarındadır. Tedavide amaç; hastaların tekrar kronik faza sokulmasıdır (5,17,35,38). Hidroksiüre tek başına veya ö.merkaptopurin (6.MP) ve prednizolonla birlikte kullanılabilir. Etoposit K M M L'de etkili olabilir. 6.MP; düşük doz sitarabinle veya sitarabin, daunoblastin kombinasyonuyla %10-25 oranında tam hematolojik cevap sağlanmıştır. Son yıllarda mitramisin (gün aşırı) ve hidroksiüre (günlük) kombinasyonunun blastik kitlede ol-

gunlaşma sağlayarak etkili olduğu, hastaların tekrar kronik faza girmesini sağladığı bildirilmektedir. Önceleri blastik fazdaki olgulara kombine kemoterapi şemaları kullanılırken (17,26,35), yaşam süresinin değişmemesi ve komplikasyonların önemi nedeniyle son zamanlarda bu fazdaki olgularda da yüksek doz hidroksiürenin tercih edilebileceği gündeme getirilmiştir. Bunun yanında lenfoblastik dönüşüm gösteren olgular kemoterapiye daha hassastır. Son 15 yıldır kemoterapideki tüm ilerlemelere rağmen henüz başarı istenen düzeye ulaşamamıştır.

Kronik myeloid lösemide tedaviye alınan cevap hematolojik remisyon olarak adlandırılır. Yapılan tedavi tam veya kısmi hematolojik cevap sağlamış olabilir veya başarısız kalır. Tedavinin değerlendirilmesinde kullanılan kriterler şunlardır (10,33,35).

1. Tam Hematolojik Cevap (THC): a) lökosit sayısının 9.000/uL'nin altına inmesi,

b) periferik kan formülünün tamamen normalleşmesi,

c) hastalığa ait tüm belirti ve bulguların düzelmesi.

2. Kısmi Hematolojik Cevap (KHC): a) lökosit sayısının 20.000/uL'nin altına veya ilk değerinin yarısına inmesi, b) splenomegalinin azalmakla beraber tamamen kaybolmaması.

Interferonlar

Antiviral, antiproliferatif, immünomodülatör, onkogen ekspresyonunu düzenleyici özellikleri olan ve tip. I-T helper lenfositlerden ve NK hücrelerden salınan alfa ve gamma interferonların etkisi koloni formasyonu şeklindedir (4,5,10,12,38). Bununla beraber bunların birçok yan etkileri olduğu da unutulmamalıdır, nitekim olumlu etkilerini lökosit sayısı 2-3 000/uL arasında gösterdiklerinden lökopeniye, nötropeniye ait sorunlar sıkça görülür (5).

Kronik myeloid lösemide interferon (IFNcc) uzun süredir kullanılmaktadır, hastalığın kronik fazda devam etmesini sağlar. Çalışmalarda ortalama olarak olguların %30'unda THC, %15'inde KHC sağlanmıştır (38,39). Son yıllarda antiproliferatif etkisi daha fazla olan IFN 'da kullanılmaktadır (40). Bunun olumlu etkisi daha fazla olmadığı gibi yan etkileri diğerinden daha fazladır. Ancak her 2 tip arasında çapraz direnç görülmemesi bunların değiştirilerek kullanılmalarını sağlayabilir. İnterferonla yapılan çalışmalar Tablo 2'de görülmektedir.

İnterferon kronik fazdaki KML'de antitümör etkisi gösterir, fakat etkinin uzun yaşam sağladığı gösterilememiştir. Bununla beraber tedaviyle bazı olgularda kemik iliğinde Ph' kromozomunun kaybolduğunu gösterilmiş olması ümit vericidir. Nitekim %5

T: bio İ. Kronik meyolid lösemnin tipleri

	Adult Tip	juvenil Tip
Başlangıç, yaşı	>4 yaş	<4 yaş
Deri-akciğer bulguları	nadir	(')
Lcıfadenomegali	bazen	sıklıkla
Splenomegali	belirgin	değişken
Kanama bulguları	(•)	sık
ilk lökosit sayısı	> 100.000/11 L	<100.000/UL
Monosilloz	nadir	sık
Tronibositopeni	sık değil	sık
Periferik kamlı normoblast	nadir	sık
Kİ'de Myeloid/Rritroid oran LAP skoru	10-50/1 azalmış	1-5/1 değişken
HttF artışı	nadir	artmış
Mıramidaz dii/eyi	hafif anmış	belirgin artış
İmmünolojik anormallikler	(-)	!,(. anti-IgC ANA (f)
Ph' kromozom»	t •)	(-)
F.k kromozom anormallikleri	olabilir	olabilir
Blastik kriz gelişmesi	sıklıkla	sıklıkla
Bırsulfana cevap	(-)	(-)
Ortalama yaşam süresi	4-3 yıl	1-2 yıl

LAP skonu; Lökosit alkali fosfat aktivitesi, Kİ; Kemik iliği ANA: Anliiniikleer antikor, Ph" .Philadelphia

olguda maun klon tümüyle kaybolmaktadır (10,37-39). Buna rağmen PCR (polimerase chain reaction) yöntemiyle yapılan sitogenetik çalışmalarda çok başarılı olduğu saptanamamıştır. İnterferon tedavisine kliniğimizde de başlanılmış olup, çalışmalar sürmektedir.

Kemik iliği Transplantasyonu (KIT)

Kronik meyolid lösemide allogenik KİT ilk kez 1979'de Seattle (ABD)'de Fefer ve ark. tarafından yapılmıştır (41). Aynı araştırmacılar 1989'da tekrar sonuçlarını yayınladıklarında KİT yapılan 14 olgunun 9'unun 7-12 yıldır yaşadığını bildirdiler (42). Dünyada 1989 sonu itibarıyla KİT yapılan 600 K M L olgusunun yaklaşık 1/3'ü uzun süredir yaşamaktadır (2,8,1*0,17,18,43,44). Günümüzde KML'de KİT'inin yerinden ziyade KİT'na hazırlık rejimleri konusunda tartışmalar devam etmektedir. Kronikmyeloid lösemide uygun dotör varsa, yaşa ve hastalığın fazına bakılmadan KİT önerilmektedir. Butumla beraber KİT kronik fazda yapılmalıdır, akselere-blastik fazda yapıldığında başarılı olamamaktadır. Transplantasyonda sorunların ilk sırasını araya giren graft versus host hastalığı (GVHH) alır ve yaşam süresini olumsuz yönde etkiler. Günümüzde tercih edilen, düşük riskli, 40 yaşından büyük olgulara önce IFN kullanmak, yüksek riskli, 20 yaşından küçük olgulara ise en kısa sürede KİT yapmaktır. Transplantasyon

sonrası diğer önemli bir konu da hasta klinik ve hematolojik olarak remisyondayken, sitogenetik rölaps (Ph') görülmesidir. Bu olgulara sürekli düşük doz sitarabin ve IFN birlikte kullanılarak düzelme sağlanabilir (1,5,31,38). Kliniğimizde de KML'de transplantasyon uygulanmaya başlanmış olup, 2.kez kronik faza girmiş Ph'-pozitif bir çocuğa KİT yapılmış, hasta 6.ayda kronik»GVHH'ndan kaybedilmiştir.

Kemik iliği transplantasyonu KML'de uzun süreli hastalısız sağ kalım (HSK) ve çoğu olguda kür sağlayabilecek lek yöntemdir, KİT sonrası %50-60 oranında 5 yıllık HSK sağlanmaktadır (2,4,18). Transplantasyon sonrası yaşam süresini ve rölaps gelişmesini bir çok faktör etkiler.

Kemik iliği transplantasyonu, KML'de transformasyon riski nedeniyle, kronik fazda ve ilk i yılda yapıldığında daha başarılı olmaktadır. Nitekim Seattle grubu erken yapılan KİT'tin daha başarılı bulurken, uluslararası KİT kuruluşu olan IBMTR yaşam süresinde bir fark olmadığını bildirmektedir. Her şeye rağmen kronik fazdan blastik faza geçişin zamanı bilinmediğinden, uygun donörü olan olgularda mümkün olan en kısa sürede özellikle ilk yıl içinde KİT yapılmalıdır.

Transplantasyonda büyük sorun olan GVHH, dotörde T-lenfosit depleksiyonu yapılarak ötületilme-ye çalışılmış fakat bu kez graft yetersizliği ve rölaps oranı yükselmiştir. Bu nedenle selektif depleksiyon fikri ağır basmaktadır. Burada amaç GVHH nı önlemek ama GV L (graft versus leukemia) etkisinin oluşmasını sağlamaktır. Bu yöntem uygunsuz doku gruplu transplantasyonlarda da başarı sağlayabilmektedir (10,17,44). Dünyanın önde gelen KİT merkezlerinin KML'de elde ettikleri sonuçlar Tablo 3 de görülmektedir,

Philadelphia negatif K M L ve K M M L olgularında KİT hakkında yeterli bilgi yoktur Literatürde KİT yapılan 2 Ph'-negatif olgudan birinin 2, diğerinin 5.ayda kaybedildiği, 3 K M M L olgusunda ise birinin kaybedildiği, diğer ikisinin 6 ay ve 2 yıldır yaşadığı bildirilmektedir (1,18). Bununla beraber Sanders ve ark. 2-5 yaş arası 13 juvenil K M L olgusundan 6'sının KİT sonrası 0,5-11,5 (ort;4)yıldır yaşadıklarını bildirmişlerdir (16).

Transplantasyon sonrası Ph* kaybolmakla beraber, bazı olgularda tekrar saptanabilmektedir. Bunun nedeni, 1)KML'ye neden olan çevresel etkilerin devanı etmesi ve hastalığı uyarması, 2)asıl onkogenin sebat etmesi, 3)transfeksiyon (konaktaki kalıntı lösemik hücrelerdeki onkoetik potansiyelin nakledilen, verici hücrelerini etkilemesiyle gelişen yeni klonal

Tablo 2. Interferotila yapılan klinik çalışmaları

No	Kaynak	Doz	TIIC	Sonuç
1	Talpaz, 1986	IFN- α_{2b} 3-9Mü/gün	36/51 (%70.5)	7-Phı kaybu 25-tedavide 33 blastik kriz
2	Talpaz, 1989	IFN- α_{2a} 5Mü/m ² /gün	11/45 (%25)	9 tam remisyon
3	Albena, 1988	IFN- α_{2b} 2-5 Mü/m ² /gün	29/63 (%46)	8 blastik kriz
4	Silver, 1990	IFNy 15 mg/m ² /gün	6/13 (%46)	

TIIC; tam hematolojik cevap, IFN, interferon

Tablo3. Kronik myeloid lösemide, kemik iliği transplantasyon sonuçları

Grup	Kronik Hasta sayısı (n)	Faz Yaşam Şansı (%)	Akselere		Blastik Faz	
			n	%	n	%
IBMTR	618	(5 yıllık)47	320	67	144	14
Seattle	190	(4 ")65	60	18	69	11

IBMTR; International Bone Marrow Transplantation Registry (Ulkulararası kemik iliği transplantasyonu grubu).

hastalık (2) olarak düşünölmektedir. Ancak tam ne den henüz açıklanamamıştır.

Kronik myeloid lösemide küratif özelliği olan allogenetik KİT, uygun donörü olan, hastalığın başlanğıcından itibaren 1 yılı geçmiyen, 20 yaşından küçük, kronik fazdaki KML olgularında en etkin tedavi yöntemidir (2,3).

Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Son yıllarda KML'de otolog KİT denenmiştir. Burada kronik fazda periferik kan ve kemik iliğinden elde edilen hemopoetik kök hücreler saklanır, daha sonra akselere faza giren olgulara yoğun kemoterapi sonrası verilir. Amaç hastanın tekrar kronik faza geçmesinin sağlanmasıdır (45,46), Fakat na-

kledilen hücreler arasında bulunabilen malin hücreler sonucu konakta bir süre sonra Ph* kromozomiu hücreler baskın hale gelir. Başarının oldukça düşük olduğu bu uygulama sonrası kemoterapiye dirençli hücreler arlar. Reiffers ve ark. 1986'da otolog KİT yapılan 45 olgunun sadece 3'ünde (%7) 17-54 ay süreyle kronik faz sağlandığını, diğer olguların ise kaybedildiğini bildirmişlerdir (45). Günümüzde uygulandığı şekliyle KML'de otolog-KİT'in yeri oldukça kısıtlıdır.

Sonuç olarak akselere fazda, sta, 'M kemoterapiye alternatif tedavi şeklinin, yüksek doz 'emoterapi uygulaması ve KİT desteği sağlanması olduğu görüşü yaygınlaşmakta, kronik fazda ise uygun donörü olan olgulara doğrudan allogenetik KİT yapılması savunulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Allinan AJ. Chronic leukemias of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:765-87.
- Chaniplii RF., Chronic myelogenous leukemia. *IreGale RP, ed. Leukemia Therapy.*Boston: Blackweil Sei Pub 1986; 147-163.
- Grier HF.. Chronic proliferative disorders and myelodisplasia. *ImNathan DG, Oski FA, eds. Hematology in infancy and Childhood.* Philadelphia: Wll Saunders CO 1987; 1064-70.4
- liossi'ield i)K. Leukemia *Imliosfielk DK, Sherman CD, Love KR, Bosh FX, eds. Manuel of Clinical Oncolgy.* Berliir Springer-Veralg 1990; 365-7.
- Silver RT, Chronic myeloid leukemia. A perspective of the clinical and biologic issues of (lie chronic phase, *Hematol Oncol Om North Am* ;990; 4:319-35.6.
- ("sale K1 \ C annum is *The. moleeuhtr biology oi chronic myelogenous leukemia* *Br J Haematol* 1985; 60:395-408.

7. Puhg WC, Pearson M, Wardiman JW, Rowley JD. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia: a morphological reassessment. *Br J Haematol* 1985;60:457-67.
8. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, Hoffman RG. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988; 108:806-14.
9. Clark RP, Taylor LL, Wells RJ. Congenital juvenile chronic myelogenous leukemia: case report and review. *Pediatr* 1984; 73:324-6.
10. Dearden C, Catowks, D. Treatment of chronic leukemias. *Oncol Today* 1990;2:8-13.
11. Rowley JD. Cancer is a genetic disease. *Adv Oncol* 1988; 5:3-11.
12. Gale RP. Chronic myelogenous leukemia: A model for human cancers. *Clin Hematol* 1987; 1:869-78.
13. Gedikoğlu G, Ziifikar B, Anak S, Ayan İ, Tüzün B, Ağaoglu Devcioğlu Ö. Çocukluk çağı akut lösemilerinin tedavisinde aclarubicin. *Klinik Gelişim* 1990; 3:873-8.
14. Chan HSC, Estrov Z, Weitzman SS, Freedman MIL. The value of intensive combination chemotherapy for juvenile chronic myelogenous leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1987; 5:1960-7.
15. Castro-Malespina II, Scharson G, Briere J. Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia in children. Survival and prognostic features. *Cancer* 1983; 52:721-36.
16. Sanders JE, Blicken CD, Thomas F.D, Fleischer R, Sullivan KM, Appelbaum FA, Storb R. Allogeneic marrow transplantation for children with juvenile chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1988; 71:1144-6.
17. Griffin JD, Dodd RF, Ritz J, Nadler LM, Canellos GP, Rosenthal D, Gallivan M, Beveridge RP, Weinstein II, Karp D, Schlossman ST. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983; 61:85-91.
18. Kantarjian HM, Kurzrock R, Talpaz M. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4:389-404.
19. Estrov Z, Orunberger T, Chan HSL, Freedman Mil. Juvenile chronic myelogenous leukemia: Characterisation of the disease using cell cultures. *Blood* 1986; 67:1382-7.
20. Dreazen O, Rassool I, Sparkes RS, Klisok J, Goldman JM, Gale RP. Do oncogenes determine the clinical features in chronic myeloid leukemia? *Lancet* 1987; i: 1402-5.
21. Fitzgerald PH, Beard MEJ, Morris CH. Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1985; 60:457-68.
22. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, McCredie K, Gutterman JU. Clinical and prognostic features of Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1986; 58:2023-30.
23. Castro-Malaspina H, Scharsson G, Passe S, Pasquier A, Berger R, Weisgeberger CB, Miller D, Seligmann M, Bernard J. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). Clinical and hematologic observations, and identification of prognostic factors. *Cancer* 1984; 54:675-86.
24. Krieger O, Kondioler D, Kasparu H, Roller U, Novotny H, Tiichler H, Lutz D. The heterogeneity of CMML. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(suppl 3):62.
25. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplasia syndromes: A scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1982; 59:425-33.
26. Bartram CR. Rearrangement of the c-abl and bcr genes in Ph-negative CML and Ph-positive acute leukemias. *Leukemia* 1988; 2:63-4.
27. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Barlow S, Figs A, Mufti GJ, Hamblin TJ. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukemia: A modified Bournemouth score; gives the best prediction of survival. *Br J Haematol* 1988; 68:17-21.
28. Weineberg RS, Leibowitz D, Weinblott ME, Kochen J, Alter BF. Juvenile chronic myelogenous leukaemia: The only example of truly fetal (not fetal-like) erythropoiesis. *Br J Haematol* 1990; 76:107-9.
29. Jacnow G, Frizzera G, Gajl-Paczalska K, Banks PM, Arthur DC, Mc Glave PB, Htird DD. Extramedullary presentation of the blast crisis of chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1985; 61:225-36.
30. Strife A, Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia. Is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol* 1988; 25:1-9.
31. Pelus L, Saleton S, Silver RT. Expression of IA antigens on normal and chronic myeloid leukemic human granulocyte-macrophage colony-forming cells (CFU-GM) is associated with the regulation of cell proliferation by prostaglandin E. *Blood* 1982; 59:284-9.
32. Goldman JM, Lei DP. New approaches in chronic granulocytic leukemia-origin, prognosis and treatment. *Semin Hematol* 1982;9:241-56.
33. Kantarjian HM, Vellekoop L, McCredie KB. Intensive combination chemotherapy (ROAP 10) and splenectomy in the management of chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3:192-200.
34. Koller CA, Miller CM. Preliminary observations on the therapy of the myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. *N Engl J Med* 1986;315:1433-42.
35. Wolf DJ, Sliver RT, Coleman M. Splenectomy in chronic myeloid leukemia: A review. *Ann Intern Med* 1983; 89:684-91.
36. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Futterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alphas in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:1065-9.

38. **italpez** M, Kanlarjian **HM**, McCredie K, Tnijillo J, Keating M, (iullerinaii *ill* Therapy of cliroitic myelogenous leukemia. *Cancer* 19X7, 59:664-7.
39. Alimena G, Morra E, I.az/.arino M, I.iberati A M, Monlefiiseo K, Inverarid D, Bernaseant P. Interferon alplia-2b as llier.ipy for Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: A study of 82 patients treated with iutennillant of daily administration. *Blood* 1988; 72:642-7.
40. Silver RT, Reich SI, Coleman M. Interferon gamma in chronic meyolid leukemia *Blood* 1986; 68:808-13
41. Poser A, Cheever MA, Thomas I-O. Boyd C, Uamberg R, Glucksberg II, Hnciier CD, Slorb R. Disappearance of Ph(') cills in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300:333 7.
42. Thomas ED, Olill RA. Indications lor marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1989;73:861-5,
43. Sargin D. Kronik myelositik lösemi (KML). *Klinik Gelişim* 1991;4:1466-8.
44. Delage R, Rılz J, Anderson KG. The evolving role of bone marrow transplantation in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Heniaiol-Oncol Clin North Am* 1990;4:369-88
45. Reilfers j, Gorrin NC, Miehallel M, Bernard P, Vezon O. Autografting lor chronic granulocytic leukemia in transformation. *J Natl Cancer hist* 1986; 1307-11.
46. Thomas ED, Robinson WA, Dantos M. Aulologus marrow transplantation for patients with chrome myelogenous leukemia (CML) in blast crisis. *Am .I Hematol* 1984; 16:105-9.