

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (KML)

İbrahim C. Haznedaroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, Ankara

KML

Kronik myeloid lösemi (KML), kronik granülositik lösemi olarak ta adlandırılır. KML, primitif pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, çevre kanında olgun miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı (bazofili ile birlikte) ve splenomegali ile karakterizedir. Akut lösemide varolan patolojik tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. KML, myeloproliferatif hastalıklar grubu içinde sınıflandırılır. Diğer myeloproliferatif hastalıklar polisitemia vera (PV), myelofibrozis (AMM), ve esansiyel trombositemi (ET)'dir. KML, üç fazlı bir hastalıktır. KML klinikopatolojik seyri; kronik faz, akselere faz, ve blastik faz olarak adlandırılır.

KML-patobiyoloji

KML, insanlarda bir spesifik kromozom anomalisi ile ilişkisi tespit edilen ilk hastalıktır. KML vakalarının % 90'dan fazlasında sitogenetik analiz ile Philadelphia (Ph*) kromozomu tespit edilir. Ph* kromozomu (9:22) translokasyonu sonucu oluşur. Bu translokasyon sonucu oluşan füzyon transkripti, BCR/ABL'dir. Yeni oluşan bu kimerik genin ürünü 210 kDa (p210) molekül ağırlığında bir proteindir ve KML'de lösemik fenotipin gelişmesinden sorumludur. Blastik faza giren KML hastalarında ek sitogenetik anormallikler gelişir.

KML'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. İyonize radyasyonu takip eden 4-11 yılda KML insidansında artış gözlenir. KML gelişiminde kimyasal ajanlar ve enfeksiyonun rolü gösterilememiştir. Genetik geçiş de tespit edilmemiştir. KML, tüm lösemilerin %15 kadarını oluşturur. Yıllık KML insidansı popülasyonda 100.000 de 1-2 vaka şeklinde gerçekleşir. Erkeklerde daha siktir. Ortalama görülme yaşı 45-55 yaşları olarak saptanmıştır. KML insidansı yaşla artış gösterir, hastaların %30'u 60 yaş üstündedir. KML vakaların %3'ü çocukluk çağında görülür.

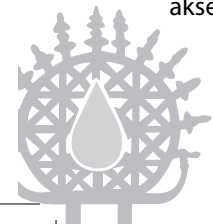
KML-klinik özellikler

KML klinik bulguları değişkenlik gösterir. Tanı sırasında vakaların %30'u asemptomatik olabilir. KML hastalarını %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir.

Kromozom anomalisinin gelişmesi ile klinik bulguların ortaya çıkması arasında yaklaşık 6 yıl vardır. Görülebilen KML semptomları; anemi semptomları (halsizlik, çabuk yorulma, efor intoleransı, fonksiyonel kapasitede azalma gibi), splenomegaliye bağlı semptomlar (karında şişlik ve ağrı, dalağın mideye basısı sonucu çabuk doyma, hipermetabolik duruma bağlı semptomlar (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gut), trombosit disfonksiyonuna bağlı semptomlar (hemoraji, ekimoz, hematoma, tromboembolik olaylar, retinal hemoraji), hiperlökositoz ve hiperviskositeye bağlı bulgular (tinnitus, stupor, görme bozukluğu, nefes darlığı, priapizm ve se-rebrovasküler olaylar) şeklinde kendini gösterebilmektedir. KML blastik fazda kilo kaybı, terleme ve kemik ağrısı vardır. KML hastalarının fizik muayenesinde %50-90 splenomegali, %10-20 hepatomegali vardır. KML seyriinde ekstramedülar hematopoez odakları, cilt altı lezyonlar, lenfadenopati (LAP) gelişimi nadirdir. KML patobiyolojik seyri sırasında ileri evrelerde veya lenfoblastik dönüşünde LAP görülebilir. Sternal hassasiyet, lökostaz varlığında olabilir.

KML-laboratuvar özellikler

KML hastalarının laboratuvar incelemelerinde; Beyaz Küre (BK) değerleri yükselmiştir. Lökositoz: Ortalama 100.000/mm³ üzerinde (20-500 bin/mm³). Trombosit vakaların yarısında artmıştır. 100 bin/mm³ altında trombosit değerlerine rastlanması kronik fazda nadirdir. Periferik yaymada trombosit şekil bozuklukları görülebilir. Hastaların dörtte birinde periferde megakaryosit fragmanları görülebilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu görülebilir. Hastaların çoğunda normositer normokrom anemi vardır. Bazofil sayısı belirgin şekilde artmıştır ve prognostik öneme sahiptir. Lökosit alkalin fshataz düzeyleri düşüktür. Periferik yaymada myeloid serinin tüm hücreleri görülür. Özellikle myelosit, metamyelosit, çomak ve parçalı artmıştır. Kronik fazda blast ve promyelosit %10'u geçmez. Eozinofillerde de artış vardır. LDH, ürik asid, histamin ve Vitamin B12 düzeyleri yüksektir. Kemik iliği hipersellülerdir Kemik iliğinde myeloid seriye ait hücreler belirgin şekilde artmıştır. Myeloblastdan nötrofile kadar tüm seri elemanları artmıştır. Matürasyon ve morfoloji normaldir. Kronik fazda myeloblastlar %5'i geçmez Megakaryositler sayıca artmıştır. Karyotip analizinde Ph* kromozomu tespit



edilir. PCR, FISH gibi tekniklerle BCR/ABL kimerik geni tespit edilir. KML ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar bulgularla AMM, ET, PV başta olmak üzere diğer myeloproliferatif hastalıklar ve lökoid reaksiyon düşünülmelidir.

KML-tedavi

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (interferon ve interferon/ ARA-C kombinasyonu) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı olarak kullanılmıştır. Lökosit sayısı çok yüksek KML hastalarında hiperviskosite sendromu bulguları varsa lökoferez uygulanır.

1998 yılında spesifik bcr/abl tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571, Glivec) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde "İmatinib Dönemi" başlamıştır. İmatinib, 400 mg/gün dozunda özellikle Kronik Fazda hematolojik, sitogenetik hatta moleküler remisyon (BCR-ABL füzyon transkriptinin kaybolması) sağlayabilmektedir. İmatinib, oral olarak çok iyi tolere edilir. Tedavi, mevcut verilere göre yaşam boyu verilmelidir. Ödem, cilt döküntüleri, sitopeniler gibi yan etkileri vardır. Ancak diğer KML tedavilerine göre bu yan etkiler çok daha iyi tolere edilir. Bununla birlikte tedavi maliyeti oldukça yüksektir. Akselere fazda ve Blastik fazda KML hastalarında da 600-800 mg dozlarında imatinib kullanılmaktadır. Fakat hastalığın ileri evrelerinde başarı şansı daha düşüktür. İmatinib döneminde yapılan KML tedavisinde hastanın hematolojik, sitogenetik, ve moleküler olarak izlenmesinin önemi çok fazladır. Sitogenetik izlem, konvansiyonel sitogenetik incelemeler, FISH, kalitatif ve/

veya kantitatif PCR analizleri ile yapılır. Interferona dirençli KML hastalarında İmatinib ile yapılan Faz II çalışmalarda % 95 komple hematolojik remisyon, % 65 majör sitogenetik yanıt, % 48 komple sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Bu İmatinib uygulanan KML hastalarında survival % 92 dolaylarındadır. Randomize IRIS çalışmasında imatinib mesilat ile interferon- α / Ara-C kombinasyonu, yeni tanı alan KML hastalarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan 1106 yeni tanı KML hastasında, majör sitogenetik yanıt oranı ilk yıl sonunda imatinib alan hastalarda % 83 olarak saptanmıştır ve interferon- α / Ara-C kombinasyonu aynı dönemde sadece % 20 yanıt ürettiğinden imatinib mesilat, KML tedavisinde standart hale gelmiştir. 48 aylık IRIS hastaları izleminde elde edilen sitogenetik yanıtların dayanıklı ve sürekli olduğu gösterilmiştir. İmatinib tedavisine dirençli hastalarda HLA uygun kardeş vericisi olanlarda allojenik kök hücre nakli yapılır. Özellikle genç, yüksek riskli hastalığı bulunan, aynı cinsiyetten tam HLA uyumlu kardeş vericisi bulunan KML hastalarında allojeneik kök hücre transplantasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Allojeneik nakil, KML tedavisinde bilinen tek küratif tedavi seçeneğidir. Non-myeloablatif allojeneik kök hücre nakli (kimerizm-bağlantılı immünoterapi) de vericisi bulunan hastalarda uygulanabilir. Kök hücre nakli, morbidite ve mortalitesi olan riskli bir işlemdir. Bu riskler; graft versus host hastalığı, infeksiyonlar, kemoterapi toksisitesi, venookluzif hastalık gibi komplikasyonlardan ileri gelir. Allojeneik nakil sonrası KML nükseden hastalarda donör lenfosit infüzyonu ile tekrar remisyon sağlanabilmektedir. İmatinib direnci gelişen hastalarda P-loop mutasyon analizi araştırılabilir. AMN107 ve BMS-354825, halen geliştirilme sürecinde olan yeni tirozin kinaz inhibitörü moleküllerdir. Her iki ilaçla da yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sawyers CL: Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 340;1330-1340, 1999.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al: The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 341;164-172, 1999.
3. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, et al: Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: Prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood 82;398-407, 1993.
4. Clift RA, Anasetti C: Allografting for chronic myeloid leukemia. Baillieres Clin Haematol 10;319-336, 1997.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al: Imatinib mesylate compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348;994-1004, 2003.
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 2;561-566, 1996.
7. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 344;1031-1037, 2001.
8. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 346;645-652, 2002.
9. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 344;1038-1042, 2001.
10. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al: Imatinib mesylate induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. Blood 99;1928-1937, 2002.
11. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al: Imatinib mesylate induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase II study. Blood 99;3530-3539, 2002.
12. Hochhaus A, Lin F, Reiter A, et al: Quantitative molecular methods to monitor the response of CML patients to interferon-alpha. Marrow Transplant 17 (Suppl 3);S41-44, 1996.
13. Barbany G, Hoglund M, Simonsson B: Complete molecular remission in chronic myelogenous leukemia after imatinib mesylate therapy. N Engl J Med 347;539-540, 2002.
14. Gorre M.E, Mohammed M, Ellwood K, et al: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 293;876-880, 2001.
15. Peggs K, Mackinnon S: Imatinib mesylate: The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348;1048-1050, 2003.

