

# LÖSEMİLER

DOC.DR.F.ALEV TÜRKER/UZM.DR.ÖMER DİZDAR



hastaların önemli bir kısmında hastalığın ölümcül seyri değiştirilebilmektedir. Lösemileri akut ve kronik lösemiler olarak iki başlık altında inceleyebiliriz.

## A-AKUT LÖSEMİLER

### I. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (AML)

AML daha çok erişkin yaşta görülen bir lösemi tipidir. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber ortalama tanı yaşı 65'tir. Beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 10,000 yeni vaka görülmektedir.

### Etiyoloji ve Patogenez

AML tanısı alan hastaların çoğunda bir etiyolojik faktör saptanamamaktadır. Ancak bazı hematolojik hastalıkların AML gelişimi açısından risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında en sık görülen miyelodisplastik sendromdur (MDS). MDS daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan ve progresif sitopenilerle seyreden bir hastalıktır. Aplastik anemi, miyelofibrozis, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri AML'ye dönüşebilen diğer hematolojik hastalıklardır. Bloom sendromu, Down sendromu, Fankoni anemisi gibi konjenital bozukluklarda, Li-Fraumeni sendromu gibi herediter kanser sendromlarında AML riski artmıştır. Radyasyon, benzen, toluen, alkilliyici ajanlar ve topoizomeras inhibitörleri gibi kemoterapi ilaçları AML gelişimine neden olabilirler. Sigara akut lösemi riskini %50 artırır.

AML, kemik iliğindeki öncül miyeloid hücrelerden birinin transforme olması, maturasyon duraklaması ve kontrolsüz çoğalması sonucunda

Normal kan hücrelerinin üretimi süreci (hematopoiez), kemik iliğinde bulunan az sayıdaki kök hücrelerin çok sıkı kontrol edilen çoğalma ve farklılaşmasını gerektirir. Lösemiler ise öncül kan hücrelerinden birinin, çeşitli genetik bozuklukların zemininde farklılaşma sürecinin bir basamağında duraklaması ve kontrolsüz olarak çoğalmaya başlaması sonucunda ortaya çıkar. Kontrolsüz çoğalan bu hücreler, kemik iliğini işgal ederler, normal hücrelerin yaşamasına ve çoğalmasına izin vermezler, böylece tipik bulgular olan anemi, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkar. Tedavi edilmediği takdirde özellikle akut lösemi tanısı alan hastalar çok kısa bir sürede kaybedilir. Günümüzde tedavi ile

oluşur. Lösemik blastların kemik iliğini işgali ve salgıladıkları bazı faktörler nedeniyle, normal kan hücrelerinin oluşumunda azalma olur ve anemi, nötropeni ve trombositopeni ortaya çıkar. Lösemik blastlar kemik iliği dışında çeşitli organları da infiltre edebilirler.

### Klinik

Hastaların yakınmaları genelde birkaç gün veya ay öncesine dayanır. Anemiye bağlı halsizlik, nefes darlığı, baş dönmesi, nötropeniye bağlı enfeksiyon ve ateş, trombositopeniye bağlı kanamalar ve morarmalar, blastların infiltrasyonuna bağlı olarak karaciğer ve dalakta büyüme, dişeti infiltrasyonu, beyazküre sayısı 100,000 / $\mu$ L'nin üzerine çıkarsa artmış viskoziteye bağlı nefes darlığı ve bilinç değişiklikleri olabilir. Fizik muayenede solukluk, enfeksiyon bulguları, peritşial kanamalar ve morarmalar saptanabilir.

### Laboratuvar

Anemi, lökositöz/lökopeni, nötropeni, trombositopeni, periferik yaymada ve/veya kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örneğinde %20'den fazla miyeloblast görülmesi AML tanısını destekler. Morfolojik ve sitokimyasal inceleme, akım sitometri ile hücre yüzey işaretlerinin belirlenmesi, sitogenetik çalışmalar hem tanı hem de prognoz açısından çok önemlidir ve tedaviyi yönlendirebilir.

### Sınıflandırma

AML'de hücrelerin morfolojisi, sitokimyasal ve immünojenetik özellikleri gözönüne alınarak yapılan French-American-British (FAB) ve Dünya Sağlık örgütü sınıflandırmasında, hastalık farklı klinik ve prognostik özellikler gösteren çeşitli alt grup-

**Tablo 1. AML'de FAB sınıflandırması**

M0	Diferansiye olmamış lösemi
M1	Minimal diferansiye AML
M2	Diferansiye AML
M3	Akut promiyelositik lösemi
M4	Miyelomonositik lösemi
M5	Monositik lösemi
M6	Eritrolösemi
M7	Megakaryositik lösemi

lara ayrılır. Tablo 1'de FAB sınıflandırması gösterilmiştir.

### Tedavi

Tedavide öncelikle gözle görülebilir hastalığın ortadan kalkması-tam remisyon- hedeflenir. Bu amaçla bir antrasiklin ve sitozin-arabinozid içeren indüksiyon kemoterapisi uygulanır. Remisyon elde edildiği takdirde pekiştirme-konsolidasyon kemoterapisi uygulanır. Olumlu sitogenetik anomalileri olan (t(8,21), inv(16) gibi) seçilmiş hasta gruplarında standart kemoterapi tercih edilirken yüksek riskli sitogenetik özellikleri olan hastalarda uygun kök hücre vericileri varsa erken dönemde allojenik kemik iliği transplantasyonu tercih edilir. AML'nin bir alt tipi olan M3'te kemoterapiye eklenen all-trans retinoik asit ile çok yüksek tam remisyon oranları elde edilebilmektedir. Bunlara ek olarak kan ve kan ürünleri, antibiyotikler, allopurinol, hematopoetik büyüme faktörleri gibi destek tedavileri de gereken hastalarda kullanılmalıdır.







dir. 60 yaş üzerinde uzun süreli sağkalım %10'un altındadır.

### Prognoz

Standart tedavi ile 60 yaşın altındaki hastaların %25-30'unda 5 yıldan daha uzun süreli sağkalım yani şifa elde edilebilmektedir.

Yüksek lökosit değerleri görülebilmekle beraber, lökostatiz ve hiperviskozite nadirdir. Fizik muayenede solukluk, enfeksiyon bulguları, peteşial kanamalar ve morarmalar, karaciğer ve dalakta büyüme ve lenfadenopatiler saptanabilir.

### Laboratuvar

AML'de görülen laboratuvar bulgularına benzer. Tanı, periferik kan ve kemik iliğinin morfolojik değerlendirmesi, yapılan özel boyamalar ve akım sitometrik analiz ile konur, sitogenetik inceleme prognostik bilgi sağlar.

### Sınıflandırma

ALL'de daha çok hücrelerin morfolojisi gözüne alınarak yapılan FAB sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmiştir.

### Tedavi

ALL tedavisi 4 aşamadan oluşur: i) İndüksiyon ii) Konsolidasyon iii) İdame iv) Santral sinir sistemi profilaksisi. İndüksiyon tedavisinde vinkristin, prednizon, antrasiklin, siklofosfamid ve L-asparaginaz içeren tedavi rejimi uygulanır. Bu tedavi ile hastaların %65-80'inde tam remisyona elde edilir. Bunu konsolidasyon ve idame tedavileri izler. ALL'de bazen hastalık başlangıcında, genellikle de nökslerde meningeal tutulum olduğu için intratekal tedavi verilerek SSS profilaksisi uygulanır. Yüksek riskli (Philadelphia kromozomu (+), >35 yaş, beyazküre sayısı >30,000/mL, tam remisyona girme süresi >4 hafta) hastalarda ilk remisyonda allojeneik kök hücre nakli önerilir. Bunun dışında kalan hastalarda standart tedavi kullanılır.

## 2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMI

ALL kemiki iliğinde erken lenfoid hücrelerin kontrolsüz çoğalarak normal ilik hücrelerinin yerini almasıyla karakterize klonal bir hastalıktır. Çocuklarda en sık rastlanan lösemi tipidir. Amerika Birleşik Devletlerinde erişkinlerde yılda ortalama 1000 yeni vaka görülmektedir.

### Etiyoloji ve patogenezi

ALL'nin nedeni ile ilgili bilgilerimiz AML'den daha sınırlıdır. Down sendromu ve radyasyon maruziyeti olası risk faktörleridir. Patogenezi AML'ye benzer şekilde kemik iliğindeki öncül lenfoid hücrelerin matürasyonlarının durması ve buna bağlı normal kan hücrelerinin oluşumunda azalma söz konusudur. Lenfoblastlar, hızla çoğalarak karaciğer, dalak ve lenf nodları ve diğer organları, santral sinir sistemi ve erkekte testisi, infiltre edebilirler. Burada da genetik bozukluklar önemli rol oynar.

### Klinik

Kemik iliğinin ileri derece infiltrasyonuna bağlı olarak kemik ağrıları, splenomegaliye nedeniyle sol üst kadranda dolgunluk hissi ve erken doyma, mediastinal kitlelere ve anemiye bağlı halsizlik, nefes darlığı, başdönmesi, nöropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyon öyküsü ve ateş, trombositopeniye bağlı kanamalar ve mor-

**Tablo 2. ALL'de FAB sınıflandırması**

L1	ALL, çocukluk varyantı
L2	ALL, erişkin varyantı
L3	Burkitt tipi ALL

**Prognoz**

Çocuklarda, özellikle yüksek risk kriterleri taşımayanlarda hastaların %80'inden fazlası 5 yılın üzerinde yaşar ve şifa kabul edilirler. Erişkinlerde prognoz çocuklardaki kadar iyi değildir.

**B. KRONİK LÖSEMİLER****1. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ**

KLL özellikle batı ülkelerinde erişkinlerde en sık rastlanan lösemi tipidir. Genellikle ileri yaşlarda ve erkeklerde daha sıktır. KLL, çok büyük oranda B lenfositlerden köken alır. Bu hücrelerdeki apoptozisin (programlı hücre ölümü) baskılanmasından kaynaklanır. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, karyotip anomalileri ve immünolojik bozukluklar patogenezde rol oynuyor olabilirler. Radyasyon ve virüslerle KLL arasında ilişkisi gösterilememiştir.

**Klinik**

Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Hastaların bir kısmı başka nedenlerle yapılan kan sayımı sonu-

cu tesadüfen tanı alır. Büyümüş lenf bezleri, tekrarlayan infeksiyonlar, anemi ve trombositopeniye bağlı halsizlik ve kanamalar, dalak büyümesine bağlı erken doyma ve şişkinlik görülebilir. Fizik muayenede yine solukluk, peteşial kanamalar, lenfadenopatiler ve hepatosplenomegali saptanabilir.

**Laboratuvar**

Kan sayımı ve periferik yaymada lenfositoz saptanır. Akım sitometri tanısaldır. İmmünglobulin düzeyleri düşük olabilir, otoimmün hemolitik anemi veya otoimmün trombositopeni saptanabilir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi için şart değildir. Ancak KLL seyrinde hızla büyümeye başlayan lenf nodu saptanırsa mutlaka biyopsi alınmalıdır çünkü yüksek gradeli bir lenfomaya dönüşüm söz konusu olabilir (Richter sendromu).

**Evrelendirme ve prognoz**

KLL'de kullanılan modifiye RAI sınıflandırması Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların çoğu 5-10 yıl yaşarlar. Genellikle hastalığın ilk yılları iyi huylu seyrederken son 1-2 yılına agresif ve tedaviye dirençli hale gelir.

**Tedavi**

KLL yavaş seyirli bir hastalıktır. Tek başına lenfosit sayısı tedavi endikasyonu değildir. Erken evre asemptomatik hastalığın alkileyici ajanlarla tedavisi sağkalımı etkilemediği için genel olarak "bekle ve gör" politikası uygulanır. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomların varlığı, mekanik ya da kozmetik problem oluşturan lenfadenopatiler, dalak büyüklüğü, anemi, trombositopeni, lenfosit sayısında hızlı artış tedaviye başlama endikasyonu kabul edilir.

**Tablo 3. KLL'de Modifiye RAI sınıflandırması**

Evre	Ortanca sağkalım (yıl)
O Lenfositoz (>5000/ $\mu$ L)	10
I Lenfadenopati	7
II Hepatomegali $\pm$ splenomegali	7
III Anemi	2
IV Trombositopeni	2





Tedavi seçenekleri klorambusil ve siklofosfamid gibi oral alkilleyiciler, fludarabin, kladribin gibi pürin analogları, kombine kemoterapi şemaları, ritüksimab ve alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar ve olog/allojenik kök hücre transplantasyonunu içerir. Hipogamaglobulinemisi olan hastalara aylık intravenöz immünglobulin replasmanı yapılır.

## 2. KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ (KML)

KML Batı ülkelerinde tüm lösemilerin %20'sini oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber genellikle 40 yaş üzerinde sıklığı artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülür. KML, t(9,22) translokasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan BCR-ABL füzyon geni ve proteini ile karakterlidir. Bu translokasyon malign transformasyona yol açar. Translokasyon sonucu oluşan küçük 22. kromozom "Philadelphia kromozomu" olarak adlandırılır.

### Klinik

KML, kronik, akselere ve blastik faz olmak üzere 3 aşamalı bir hastalıktır. Kronik fazda hafif sistemik semptomlar, lökositöz ve hepatosple-

nomegali izlenir, genellikle 3-4 yıl sürer. Aksele-re fazda şikayetler artar, ateş, kilo kaybı olabilir, anemi derinleşir, lökositöz ve trombositözün kontrolü güçleşir. Blastik fazda kemik iliğinde ve periferik kanda %20'nin üzerinde blastik hücre görülür. Blastik faz, akut lösemi gibi seyreder ve tedaviye dirençlidir.

### Laboratuvar

Olguların çoğunda anemi, lökositöz, trombositöz, eozinofili ve bazofili saptanabilir. Periferik yaymanın kemik iliği gibi görünmesi karakteristiktir. Hiperürisemi sıklıkla görülür. Kemik iliği hipersellülerdir ve miyeloid/eritroid hücre oranı artmıştır. Lökosit alkalen fosfataz skoru düşüktür. Sitogenetik olarak "Philadelphia" kromozomunun gösterilmesi ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemleriyle BCR-ABL gen re-arranjmanının gösterilmesi ile tanı koydurucudur.

### Evrelendirme ve Prognoz

KML'de bir evrelendirme sistemi yoktur. İleri yaş, splenomegali, periferik kanda blast oranında artış, eozinofil, bazofil ve trombosit sayısında artış kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilir. Bu faktörlere göre yüksek riskli olan grupta ortanca sağkalım 3.5 yıl, düşük riskli grupta 8 yılın üzerindedir.



## Tedavi

Geçmişte, KML'de hematolojik parametreleri düzenlemek amacıyla hidroksiüre ve busulfan kullanımı önerilmekteydi. Ancak bu tedavi yaklaşımlarının şifa vermesi söz konusu değildi. Interferon tedavisi ile hem hematolojik hem de bazı olgularda sitogenetik yanıt elde edilmesi KML'nin tedavisinde bir çığır açmıştır. Interferon ile tedavi edilen olguların sağkalımları diğer ilaçlarla tedavi edilenlere göre belirgin bir uzama göstermektedir.

KML'nin tedavisi imatinib mesilatın etkinliğinin gösterilmesi ile değişmiştir. Imatinib mesilat, BCR-ABL füzyon proteininin tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. Ağız yoluyla günde 400-800 mg dozunda alınır. Bu yaklaşım, sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Bugün için KML'de küratif olan tek tedavi yaklaşımı allojeneik kök hücre transplantasyonudur. Özellikle 50 yaşın altında, kronik fazda ve uygun donörü olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak imatinib ile elde edilen başarı ve yüksek yanıt oranları, transplantasyonun tedavi yaklaşımındaki yerini etkileyebilir.

### 3. KRONİK MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ

Daha önceleri miyelodisplastik sendromlar grubu içinde değerlendirilen kronik myelomonositik lösemi özellikle ileri yaşlarda görülen ve persistan monositoz (>1000/ $\mu$ L) ile karakterli bir hastalıktır. Anemi ve trombositopeni bu tabloya eşlik edebilir. Kemik iliği hiperselülerdir ve miyeloid kökenli hücrelerde artış dikkati çeker. Philadelphia kromozomu negatiftir ancak başka

sitogenetik anomaliler görülebilir. Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Beş yıllık sağkalım %30 civarındadır. Erken tedavinin sağkalıma etkisi kanıtlanmış değildir. Tedavide oral etoposid, hidroksiüre, sitozin arabinosid kullanılabilir.

### 4. SAÇAKLI HÜCRELİ LÖSEMİ

Tüm lösemilerin %1-2'sini oluşturan nadir bir hastalıktır. B lenfositlerden köken alır. Genellikle 50 yaş civarında ve erkeklerde daha sık görülür. Karakteristik özellikleri splenomegali, pansitopeni ve tekrarlayan enfeksiyonlardır. Periferik yaymada saçaklı lenfositler görülür ve bu hücreler tartarata dirençli asit fosfataz ile tipik boyanma paterni gösterirler. Kemik iliği aspirasyonu genellikle başarısızdır. Yavaş seyirli bir hastalıktır. Tedavide kladribin ile hastaların %80'inden fazlasında tam ve uzun süreli yanıt elde edilebilir.

### KAYNAKLAR

- 1- Kars A (2003), "Kronik Lenfositik Lösemi" in Yasavul Ü (ed. by), Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.
- 2- Türker A (2003), "Kronik Myelositer Lösemi" in Yasavul Ü (ed. by), Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.
- 3- Druker, BJ et al. (2005), "Chronic Myelogenous leukemia" in De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed. by), Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 4- O'Brien, S et al. (2005), "Chronic Lymphoid Leukemias" in De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed. by), Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 5- Casciato, DA et al. (2004), "Acute leukemia and myelodysplastic syndromes" in Casciato DA (ed. by), Manual of Clinical Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 6- Stone, R.M. et al. (2004) "Acute Myeloid Leukemia", Hematology 2004:98-117.