

Kronik Miyeloid Lösemili Olgularımızda Survi ve Prognosa Etkili Faktörler*

Ahmet Tunalı**, Osman Manavoğlu***, Fahir Özkalemkaş****,
Rıdvan Ali****, Mehmet Sakar****, Türkkkan Evrensel*****

ÖZET. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takip ettiğimiz kronik miyeloid lösemili olgularda sürvi ve prognosa etkili faktörleri araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada 23 kadın, 22 erkek olmak üzere toplam 45 hasta incelenmiştir. Sonuna dek izlenebilen 24 hasta üzerinden actuarial survey analizi yapılmış ve buna göre her yıl için hayatta kalma şansı 1. yıldan itibaren 6. yıla kadar sırasıyla % 75, % 50, % 37.5, % 29.2, % 8.4 olarak bulunmuştur. Bu 24 hastanın ortalama survisi 31.93 ± 5.51 ay, tüm seri için ortalama sürvi ise 28.4 ± 5.62 ay olarak saptanmıştır.

Yaş, cinsiyet, splenomegali ve hepatomegalinin derecesi, hemoglobin, lökosit, trombosit sayıları, periferdeki blast sayısı ve remisyona girme için geçen süre gibi parametrelerden hiçbirinin survi üzerine istatistiki yönden anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler .Kronik miyeloid lösemi .Prognoz .Sürvi.

The Factors Which Effects Survey and Prognosis of Our Chronic Myeloid Leukeamic Patients

SUMMARY. 45 patients (22 male, 23 female) with chronic myeloid leukemia were examined at the Hematology Unit of Medical Faculty of Uludağ University about the factors that effects the survey and prognosis. 24 patients completed the study and actuarial survey analysis has been employed. Survival rate from the first year up to the sixth year was % 75, % 50, % 37.3, % 29.2 and % 8.4 respectively. Mean survey of these 24 patients was 31.93 ± 5.51 months and for the total 45 patients was 28.4 ± 5.62 months.

Age, sex, splenic and hepatic size, hemoglobin level, leukocyte, platelet and perifer blast cell count and the time from begining the treatment to remission was not significant.

Key Words .Chronic myeloid leukeamia .Prognosis .Survey.

Kronik miyeloid lösemi (KML) prognoz açısından kişiden kişiye büyük değişiklikler gösterebilen bir hastalıktır. Son otuz yıl içinde akut lökozlarda kemoterapi ile remisyon indüksiyon ve idamesinde

elde edilen başarıya karşın KML de kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri ile prognoz çok fazla etkilenmemiştir. Bu durum hastalığın tedaviden bağımsız doğal bir gidişi olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın bu özelliği araştırmacıları prognosa etkili olabilecek faktörler olarak çok çeşitli klinik, hematolojik, biokimyasal ve sitogenetik parametreleri inceleyerek hastaları iyi ve kötü risk gruplarına ayırabilme çabasına itmiştir. Şüphesiz bu konudaki çok sayıda çalışmanın en önemli amaçlarından biri kötü prognozlu hastaları tanı anında belirleyerek bunları erkenden kemik iliği transplantasyonuna hazırlayabilmektir^{1,2,3}.

* XXII. Ulusal Hematoloji Kongresinde tebliğ edildi. 21-25 Ekim 1991, İstanbul.

** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Hematoloji BD.

*** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Hematoloji BD.

**** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Hematoloji BD.

*****Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Hematoloji BD.

Geliş Tarihi: 20.10.1992

Kabul Tarihi: 30.10.1992

Biz de kendi izlediğimiz KML'li olgularda prognoza etkili faktörleri test etmek ve surviyi belirlemek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen KML'li olgularda retrospektif olgu tarama yöntemi ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan en eski ve en yeni olguların tanı tarihleri sırasıyla 14.9.1978 ve 2.1.1991'dir.

23'ü kadın (yaş ortalaması 48.45 ± 3.00), 22'si erkek (yaş ortalaması 42.39 ± 3.10) olmak üzere toplam 45 olgu incelenmiş olup, tüm serinin yaş ortalaması 45.37 ± 2.18 'dir. En genç hasta 16, en yaşlısı 68 yaşındadır.

Bulgular

Bu çalışmanın sonlandığı tarihte; 24 olgu excitus olmuş, 13 olgu halen yaşamakta ve takip edilmekte, 8 olgu da takip dışında kalmıştı. Bu gruplara ait ortalama takip sürelerimiz (excitus olanlar için ortalama survi) şöyledir: Excitus olanlarda; 31.83 ± 5.52 ay (en az 1, en çok 84 ay). Halen takip edilmekte olanlarda; 23.5 ± 6.02 ay (en az 2, en çok 153 ay). Takip dışı kalanlarda; 21.4 ± 4.34 ay (en az 6, en çok 50 ay) (Tüm seri için ortalama 28.4 ± 5.62 ay)'dir.

Olguların 36'sında şikayetlerin başlaması ile tanı konması arasında geçen süre belirlenebilmiş ve bu süre ortalama 6.7 ay (en az 1, en çok 24 ay) olarak bulunmuştur.

Hastaların çoğu büyüyen dalak veya anemiye bağlanabilecek şikayetler nedeni ile başvurmuşlardır. Olguların dördü hastalığı ile ilgisiz sebeplerle müracaat edip, lökositoz ve/veya splenomegali tespit edildikten sonra teşhis edilmiştir. Tanımlanan şikayetlerin sayısal dökümü Tablo: I'de görülmektedir.

Tablo: I- Tanımlanan şikayetlerin sayısal dökümü

1. Halsizlik	29	Olguda
2. Karında dolgunluk/ağrı gibi abdominal semptomlar	25	"
3. Kilo kaybı	14	"
4. Aşırı terleme ve/veya gece teri	10	"
5. Çabuk yorulma ve/veya efor dispnesi	9	"
6. Enfeksiyona ait semptomlar	8	"
7. İştah azalması	7	"
8. Solukluk	4	"
9. Baş ağrısı ve/veya baş dönmesi	4	"
10. Spontan ekimoz	3	"

Olguların biri, uzun süreli anamnezi olmamasına rağmen ilk tanı konduğunda akut blastik dönüşüm olarak kabul edilmiş ve tedavisine Tioguanin + Cytosin arabinosid + Adrioblastina kürü ile başlanmıştır. Geri kalan olguların tümü hastalıklarının kronik evrelerinde tesbit edilmiş olup, birinde Hydroxiürea, diğerlerinin tamamında Busulfan (4-6 mg/gün) ile tedavi başlanmıştır. Busulfan dozu başlangıçtaki lökosit sayısı yaklaşık yarıya düştüğü zaman yarıya inilmiş ve lökosit sayısı $15.000/mm^3$ civarına geldiğinde de kesilmiştir. Daha sonraki takiplere göre lökosit sayısını bu düzeyde tutmak için gerekli en düşük doz tesbit edilerek tedaviye devam edilmiştir. Remisyona girme, lökosit sayısının 15.000 civarına düşmesi, dalağın küçülmesi ve hastadaki subjektif iyilik hali olarak tanımlanmış ve yukarıdaki tedavi prensipleri ile remisyona girme zamanı, tam olarak incelenebilen 34 olgu üzerinden hesaplanarak ortalama 6.7 hafta olarak bulunmuştur. Bu süre en az 3 hafta, en çok 28 haftadır. Sonuna kadar izlenebilen 24 olguda hastalığın sonlanması Tablo: II'de görülmektedir.

Tablo: II- Sonuna kadar izlenebilen 24 olguda hastalığın sonlanması

1. 17 olguda ölüm akut blastik dönüşüm sonucunda olmuştur.
 - 1.1. 7'sinde sekonder enfeksiyon (Hepsinde de akciğer enfeksiyonu bulguları ön planda)
 - 1.2. 7'sinde hemoraji (4'ü intrakranial, 2'si gastrointestinal, 1'i perikard içine)
 - 1.3. 2'sinde konjestif kalp yetmezliği (Multipl transfüzyon)
 - 1.4. 1'inde ventrikül fibrilasyonu (Adrioblastina kardiyotoksitesi)
2. 5 olguda, akut blastik dönüşüm olmaksızın, ölüm miyelosupresyona bağlı komplikasyonlardan olmuştur.
 - 2.1. 1'inde gastrointestinal sistem kanaması
 - 2.2. 4'ünde sekonder enfeksiyon ve sepsis
3. 2 olguda, akut blastik dönüşüm veya miyelosupresyon olmaksızın, ölüm hastalığın kronik evresinde ağır akciğer enfeksiyonu tablosu ile olmuştur.

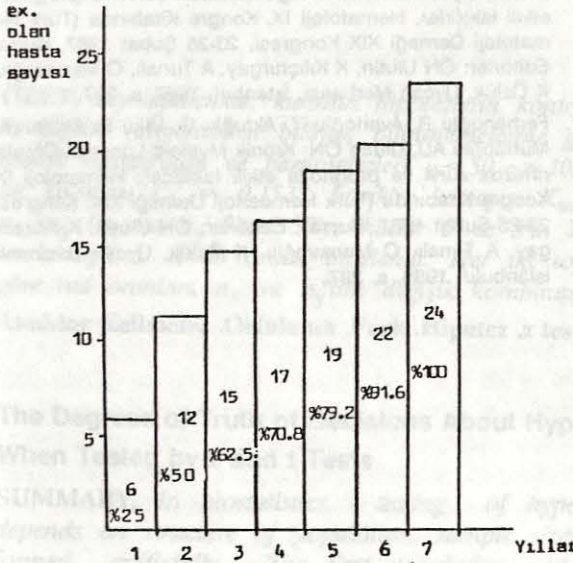
Tüm olguların 19'unda (% 42.2) akut blastik dönüşüm tespit edilmiş olup, bu dönüşüm 17'sinde akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL), 2'sinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) tipindedir (Bu 19 olgudan 1 ALL ve 1 AML dönüşümü takip dışı kaldığından sonuçlanmaları izlenememiştir). Akut blastik dönüşüm tespit edilen hastalarda tedavi uygulanmasına rağmen ortalama yaşam süresi 6.8 hafta bulunmuştur. Bu süre en az 1, en fazla 16 hafta olmuştur.

Ölümüne kadar izlenebilen 24 hastada actuarial survey analizi yapılmıştır. Buna göre her yıl için hayatta kalanların oranı Tablo: III'de görülmektedir.

Tablo: III- Yıllara göre hayatta kalanların oranı

1. yıl sonunda	% 75
2. yıl sonunda	% 50
3. yıl sonunda	% 37.5
4. yıl sonunda	% 29.2
5. yıl sonunda	% 20.8
6. yıl sonunda	% 8.4
7. yıl sonunda	% 0

Yıllık ölüm hızı ilk yıl için % 25, bundan sonraki her yıl için % 8.3 ile % 12.5 arasındadır. Yıllara göre ölenlerin toplam sayıları ve oranları Şekil: 1'de görülmektedir.



Şekil: 1

Yıllara göre ölenlerin toplam sayıları ve oranları

Survi üzerine etkili olabilecek parametreler olarak cinsiyet, yaş, splenomegali, hepatomegali, Hb, lökosit ve trombosit sayıları, periferde blast oranı, remisyon için geçmesi gereken süre parametreleri ayrı ayrı incelendi. Bunun için cinsiyet dışındaki parametrelerde olguları mümkün olduğunca iki eşit gruba ayırabilen yapay sınırlar belirlendi ve her bir parametre için student t testi ile bu faktörlerin prognoza etkili olup olmadıkları test edildi ve bu parametrelerden hiçbirinin survi üzerine istatistikî yönden anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi (Tablo: IV).

Tartışma ve Sonuç

KML de survi ve prognoza etkili faktörleri tesbit için bugüne dek birçok çalışma yapılmış ancak, çalışmaları birbiri ile karşılaştırmada güçlükler olmakla birlikte, sonuçlar her zaman birbirini destek-

Tablo: IV- Survi üzerine etkisi incelenen parametreler

1. Cinsiyet.....	1. Erkek	2. Kadın
2. Yaş.....	1. 45 Y. ve altı	2. 45 yaşın üstü
3. Splenomegali.....	1. 10 cm. altı	2. 10 cm ve üstü
4. Hepatomegali.....	1.5 cm altı	2. 5 cm ve üstü
5. Hb. (gr/dl)	1. 10 gr. altı	2. 10 gr. ve üstü
6. Lök (mm ³)	1. 150.000 altı	2. 150.000 ve üstü
7. Trom (mm ³)	1. 150.000 -	2. 150.000'den az 400.000 arası veya 400.000'den çok
8. Periferde blastoranı ..	1. % 5'in altı	2. % 5 ve üstü
9. Remisyon için.....	1. 7 haftanın altı	2. 7 hafta ve üstü geçmesi gereken süre (hafta)

Her bir parametre için p > 0.05

lememiştir. Bu konuda şimdiye dek yayınlanan en geniş serilerin sonuçları şöyledir: 1973'de Morfardini ve arkadaşları 178 hastada ortalama surviyi 31 ay buldular. Hemoglobün, lökosit, trombosit, mutlak blast sayısı, dalak büyüklüğü survi ile ilişkili bulunmadı³. 1980'de Gomez ve arkadaşları 242 Ph (+) hastada surviyi 43 ay buldular. Bu çalışmada periferdeki blast oranı, hemoglobün, trombosit belirgin bazofilli ve eozinofilli survi ile ilişkili bulundu⁴. 1984'de Sokal ve arkadaşları 819 ph(+) hastada surviyi 47 ay olarak buldular ve trombosit, dalak büyüklüğü ve yaşın surviye etkili olduğunu bildirdiler¹. 1985 yılında aynı araştırmacılar 625 hastada ortalama surviyi 50.5 ay buldular. Bu çalışmada cinsiyet, dalak büyüklüğü, hemotokrit, trombosit ve periferde blast oranı survi ile ilişkili faktörler olarak bildirildi². 1986'da Prabhu ve arkadaşları 152 hastalık bir seride surviyi 59.2 ay olarak bildirdiler. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, semptomların süresi, hepatomegali, hemoglobün, lökosit ve trombosit sayısı survi ile ilişkisizdi. Buna karşın bu çalışmacılar daha önce üzerinde durulmamış olan remisyon sağlanması için gereken süre parametresini incelemişler ve bunun survi üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir⁵.

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda Atamer ve ark. 196 olguda ortalama surviyi 21 ay buldular ve yaş, cins, splenomegali, hepatomegali, hemoglobün, lökosit, trombosit sayısını survi ile ilişkili bulmadılar⁶. Ferhanoğlu ve ark. da 60 olguda ortalama surviyi 35.67 ay olarak bildirdiler. Olgulardaki cins, yaş, hepatomegali, splenomegali, hematokrit, lökosit, trombosit, periferde blast oranı LDH ve Ph kromozomu incelediklerinde sadece Ph kromozomu ve hepatomegaliyi prognostik açıdan anlamlılık sınırına yakın buldular⁷.

Bizim bildirdiğimiz 31.83 ± 5.52 aylık survi literatür verileri içinde ve alt sınıra yakındır. Olgularımızda Ph (+) liği oranını bilmiyoruz. Ph(+) olan hastala-

rın birlikte değerlendirilmesi ortalama surviyi olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Prognoz üzerine etkisi incelenen faktörlerden hiçbirinin etkili bulunmaması bildirilen KML serilerini heterojen özelliğini vurgulayabilir veya olgu sayımızın çok sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

KML de prognoza etkili faktörleri belirlemede geniş serilerde klinik ve laboratuvar parametrelerinin ve özellikle de sitogenetik bulguların incelenip yayınlanmaya devam edeceği kanaatindeyiz.

Prof. Dr. Ahmet TUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı
Tel. No: (224) 4428185
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, Rozman C: Prognostic discrimination in "Good-Risk" Chronic granulocytic leukemia, Blood, Vol 63, No: 4, p 789, 1984.

2. Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini Cervantes F, Rozman C, Gomez GA, Galton DAG, Canellos GP, Braun TJ, Clarkson BD, Carbonell F, Herrmpel H, Extra JM, Fiere D, Nissen NI, Robertson JE, Cox EB: Prognostic Discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: Relevance to bone marrow transplantation, Blood, Vol 66, No 6, p 1352, 1985.
3. Monfardini S, Gee T, Fried J, Clarkson B: Survival in chronic myelogenous leukemia: Influence of treatment and extent of disease at diagnosis, Cancer Vol 31, No 3, p 92, 1973.
4. Gomez GA, Sokal JE, Walsh D: Prognostic Features at diagnosis of Chronic Myelocytic leukemia, Cancer Vol 47, p 2470, 1981.
5. Prabhu M, Kochupillai V, Sharma S: Prognostic assesment of various parameters in chronic myeloid leukemia, Cancer Vol 58, p 1357, 1986.
6. Atamer T, Sargın D, Pekçelen Y, Tangün Y, İnceman Ş: Kronik myeloid lösemili olgularımızda survi ve prognoza etkili faktörler. Hematoloji IX. Kongre Kitabında (Türk Hematoloji Derneği XIX Kongresi, 23-25 Şubat 1987, Bursa) Editörler: ON Ulutin, K Kılıçturgay, A Tunalı, O Manavoğlu, K Özlük, Uycan Matbaası, İstanbul, 1987, s. 297.
7. Ferhanoğlu B, Avanoğlu Y, Aktuğlu G, Ülkü B, Akman N, Müftüoğlu AÜ, Ulutin ON: Kronik Myeloid Lösemili Olgularımızda survi ve prognoza etkili faktörler. Hematoloji IX. Kongre Kitabında (Türk Hematoloji Derneği XIX. Kongresi, 23-25 Şubat 1987, Bursa), Editörler: ON Ulutin, K Kılıçturgay, A Tunalı, O Manavoğlu, K Özlük, Uycan Basımevi, İstanbul, 1988, s. 297.