

Kronik Myelomonositik Lösemide Allojeneik Kök Hücre Nakli Deneyimimiz

Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Single Center Experience

Ekin KIRCALI^{ID}, Güldane CENGİZ SEVAL^{ID}, Cemaleddin ÖZTÜRK^{ID}, Hülya YILMAZ^{ID},
Gül YAVUZ ERMIŞ^{ID}, Bülent KARAKAYA^{ID}, Sinem CİVRİZ BOZDAÇ^{ID},
Meltem KURT YÜKSEL^{ID}, Selami Koçak TOPRAK^{ID}, Pervin TOPÇUOĞLU^{ID}

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kronik myelomonositik lösemi (KMML), hem myeloproliferatif neoplazilerin (MPN) hem de myelodisplastik sendromun (MDS) klinik ve patolojik özelliklerini gösteren malign hematopoetik bir bozukluktur. Çevre kanında monositöz ve sitopeniler, kemik iliğinde displazi, yapısal semptomlar ve/veya splenomegaliyle kendini gösterir. Kronik lösemilerin en agresifi olup akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski belirgindir (Tanıdan sonraki 3-5 yılda yaklaşık %15). Puanlama sistemlerine göre fit hastalarda, yüksek riskli hastalık ve donör adayı varlığında, semptoma bağlı kullanılan, tek başına hidroksiüre (HU) ya da hipometilleyici ilaçlar (HMA) yerine allojeneik kök hücre nakli (AKHN) uygun tedavi yöntemi olacaktır. Bu hastalarda kök hücre nakli için literatürde kesin bir yaş limiti, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı gibi standartlar yoktur. Biz de bu çalışmada, KMML sebebiyle allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastalarımızın tedavilerini özetledik.

Hastalar ve Yöntem: 2003-2019 yılları arasında merkezimizde, Hematoloji Bölümü'nde KMML nedeniyle allojenik nakil yapılan, 18 yaşından büyük hastaların verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Veri toplamada hasta dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi kullanılmıştır. Veriler SPSS version 21.0 ile işlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 9 hastanın ortalama yaşı 49'dur (34-64). Hastaların 2'si kadın, 7'si erkektir. Hastaların 8'inde KMML-2, 1'inde KMML-1 vardır. KMML-1 hastasında tanıdan kök hücre nakline geçen süre 95,8 aydır ve bu hasta oldukça uzun süre tedavisiz izlenmiştir. Tüm hastalar nakilden önce HU ve HMA almışlardır. Tanıdan allojenik nakle kadar geçen süre ortalama 12,3 (3-95,8) aydır. Hastaların birinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, 8'inde çevre kanı kullanılmıştır. Hastaların 5'inde miyeloablative (BuCy, CyBu, TBF), 4'ünde azaltılmış yoğunluklu (FluBu, CyTBI) hazırlık rejimleri kullanılmıştır. Hastalara ortalama $5.2 (0.76-9.79) \times 10^6/kg$ CD34 (+) kök hücre verilmiştir. Allojenik nakille 1 hastada nakil ilişkili aplazik ölüm, 1 hastada engraftman yetmezliği, 3 hastada yanıtızlık, 4 hastadaysa tam remisyon yanıtları alınmıştır. Bir hastada AKHN donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile birlikte yapılmıştır. Bir hastada 2 kez AKHN uygulanmıştır. Bir hastada da, naklin 3. ayında nüks görülmüştür. Hastaların 4'ü ilk 100 günden önce vefat ettiğinden akut GvHH verisi elde edilememiştir. Diğer GvHH verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların 2'sinde CMV reaktifte olmuştur. Bu makalenin yazıldığı zaman itibarıyla 8 hasta vefat etmiş olup ölüm sebepleri aplazi (1/9), enfeksiyonlar ve sepsis (3/9), primer greft yetmezliği (2/9), şiddetli GvHH (1/9), nüks hastalık (1/9) şeklindedir. Toplam sağkalım ortalama 18,3 (7-29) aydır. 2 yıllık toplam sağkalım olasılığı %33,3 (+/-15,7) olup literatüre benzerdir. Bunların dışında, 3 hasta da KMML zemininde AML'ye transforme olduktan sonra AKHN'ye alınmıştır.

Makale atfı: Kircali E, Cengiz Seval G, Öztürk C, Yılmaz H, Yavuz Ermiş G, Karakaya B ve ark. Kronik myelomonositik lösemide allojeneik kök hücre nakli deneyimimiz. LLM Dergi 2021;5(1):16-20.

Yazışma Adresi

Ekin KIRCALI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 07.05.2021 - Kabul: 17.08.2021

E-posta: ekinkircali@gmail.com

Sonuç: Günümüz koşullarında, KMML tanısı alan her hastaya, mümkünse öncelikle klinik araştırma seçenekleri önerilmelidir. Mümkün değilse de, yüksek riskli KMML hastalarında tedavinin seyrini belirleyecek olan şey hastanın youn tedavilere ilerleyebilme ihtimalidir. AKHN yüksek riskli KMML'de küratif potansiyel taşıyan tek tedavidir. Ancak yüksek riskli KMML hastalarının birçoğu ileri yaşı ve komorbiditelere sahip hastalardır. Bu nedenle aslında yüksek riskli KMML hastalarının da çoğunluğu AKHN'ye ilerleyememektedir. Literatürde KMML'de allojenik nakli nakil dışı tedavilerle kıyaslayan randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Literatürde çoğu çalışmada hasta sayısı azdır ve bizimki dahil birçok çalışma geriye yönelik çalışmalardır. KMML'nin prognozu genel olarak zayıftır ve sağkalım 20-40 ay arası bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir (ortanca 18.3 ay). Akut lösemiye dönüşmeden AKHN'ye alınan hastalarda toplam sağkalım bizim serimizde anlamlı daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının azlığı, hastalarda moleküler belirteçlerin yeni nesil dizileme vb. yöntemlerle gösterilememiş olması ve geriye yönelik olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik myelomonositik lösemi; Allojenik kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a malignant hematopoietic disorder that shows clinical and pathological features of both myeloproliferative neoplasms (MPN) and myelodysplastic syndrome (MDS). It is manifested by monocytosis and cytopenias in peripheral blood, dysplasia in the bone marrow, structural symptoms and/or splenomegaly. It is the most aggressive of chronic leukemias and the risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML) is significant (approximately 15% within 3-5 years after diagnosis) (1). According to the scoring systems, allogeneic hematopoietic cell transplantation (AHCT) would be the appropriate treatment method in fit patients, in the presence of high-risk disease and donor candidates, instead of hydroxyurea (HU) or hypomethylating agents (HMA) alone, used depending on the symptom. There are no standards such as an age limit, preparation regimen, stem cell source in the literature for stem cell transplantation in these patients. In this study, we summarized the treatments of our patients who underwent allogeneic stem cell transplantation due to CMML.

Patients and Methods: Data from patients older than 18 years of age who underwent allogeneic transplantation due to CMML at our center between 2003 and 2019 were analyzed retrospectively. Patient files and the university's electronic system were used for data collection. The data were processed with SPSS version 21.0.

Results: The median age of 9 patients included in the study was 49 (34-64). 2 of the patients were women and 7 were men. 8 of the patients had CMML-2, 1 of them had CMML-1. The time from diagnosis to stem cell transplantation in CMML-1 patient was 95.8 months, and this patient was followed up for quite a long time without treatment. All patients received HU and HMA before transplantation. The median time from diagnosis to allogeneic transplant is 12.3 (3,-95.8) months. Bone marrow was used as a stem cell source in one of the patients, and peripheral blood was used in 8 patients. Myeloablative (BuCy, CyBu, TBF) regimens were used for 5 patients and reduced intensity (FluBu, CyTBI) preparation regimens were used for 4. The patients received a median of 5.2 (0.76-9.79) x 10⁶/kg CD34 (+) stem cells. With allogeneic transplantation, 1 patient had transplant-related aplastic death, 1 patient had engraftment failure, 3 were refractory, and 4 patients had complete remission responses. In one patient, AHCT was performed with donor lymphocyte infusion (DLI). AHCT was applied twice in one patient. Recurrence was observed in one patient in the third month of the transplant. Since 4 of the patients died before the first 100 days, acute GvHD data could not be obtained. Other GvHD data are summarized in table 2. CMV was reactivated in 2 of the patients. As of the writing of this article, 8 patients have died and the causes of death are aplasia (1/9), infections and sepsis (3/9), primary graft failure (2/9), severe GvHD (1/9). 9), recurrent disease (1/9). Median overall survival is 18.3 (7-29) months. The 2-year overall survival probability is 33.3% (+/- 15.7), similar to the literature. Apart from these, 3 patients were engaged in AHCT after transforming to AML.

Conclusion: In today's conditions, if possible, clinical research options should be offered to every patient diagnosed with CMML first. If not possible, what will determine the course of treatment in high-risk CMML patients is their chance to tolerate intensive treatment options. AHCT is the only treatment with curative potential for high risk CMML. However, most of the high-risk CMML patients are patients with advanced age and comorbidities. Therefore, the majority of high-risk CMML patients can not undergo AHCT. In the literature, there is no randomized clinical study comparing allogeneic transplant with non-transplant treatments in CMML. The number of patients is small in most studies in the literature (2-4) and many studies, including ours, are retrospective studies. The prognosis of CMML is generally poor and survival has been reported between 20-40 months (5) (6). Similar results were obtained in our study (median 18.3 months). Overall survival was found significantly longer in patients who were taken to AHCN without transforming into acute leukemia in our series. The limitations of our study are the small number of patients, lack of the next generation sequencing of molecular markers and the retrospective nature of the study.

Key Words: Chronic myelomonocytic leukemia; Allogeneic hematopoietic cell transplant

GİRİŞ

Kronik myelomonositik lösemi (KMML), hem myeloproliferatif neoplazilerin (MPN) hem de myelodisplastik sendromun (MDS) klinik ve patolojik özelliklerini gösteren malign hematopoetik bir bozukluktur. Çevre kanında monositöz ve sitopeniler, kemik iliğinde displazi, yapısal

semptomlar ve/veya splenomegaliyle kendini gösterir. Kronik lösemilerin en agresifi olup akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski belirgindir (Tanıdan sonraki 3-5 yılda yaklaşık %15-30) (1,2). İleri yaşlı hastalarda bu oranın %42.6'ya kadar çıkabileceğine dair de literatürde yayınlar bulunmaktadır (3).

Çevre kanındaki lökositoya göre KMML, alt tiplere ayrılır: Lökositoz >13.000/µL ise proliferatif (KMML- MPN), 13.000/µL altındaysa displastik (KMML-MDS) adını alır. Hastalık çevre kanı ve kemik iliğindeki blast yüzdesine göre evrenlenmektedir: KMML- 0: Çevre kanında %2'den az blast ve promonosit, kemik iliğinde %5'ten az blast. KMML- 1: Çevre kanında %2-4 blast ve promonosit, kemik iliğinde %5-9 blast. KMML-2: Çevre kanında %5-19 blast ve promonosit, kemik iliğinde %10-19 blast, ve/veya Auer rodlarının varlığı (4).

KMML'de riski gösteren birçok prognostik model vardır. Örneğin KMML spesifik prognostik skorlama sistemi (CPSS- Mol), KMML'de akut lösemiye transformasyon riskini öngörmede kullanılan bir puanlama aracıdır. Sitogenetik anomaliler (Düşük, orta, yüksek riskli anomaliler) ASXL1, NRAS, RUNX1, SETBP1 mutasyonları, kemik iliğindeki blast yüzdesi, kanda lökositozun derecesi ve transfüzyon bağımlılığını içerir (5). Bu ve benzeri puanlama sistemlerine göre fit hastalarda, yüksek riskli hastalık ve donör adayı varlığında, semptomla bağlı kullanılan, tek başına hidroksiüre (HU) ya da hipometilleyici ilaçlar (HMA) yerine allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygun tedavi yöntemi olacaktır. HMA'larla %30-40 oranında toplam yanıt görülmektedir ancak bu ilaçlar hastalığın biyolojisini ve AML'ye transformasyona sebep olan ek moleküler anomalilerin kazanımının engellenmesini sağlamaz (6). Ancak bu hastalarda kök hücre nakli için literatürde kesin bir yaş limiti, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı gibi standartlar yoktur. KMML'de AKHN'nin endikasyonu ve zamanlamasına dair randomize kontrollü çalışma güncel olarak bulunmamaktadır. Biz de bu retrospektif çalışmada, KMML sebebiyle allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastalarımızın tedavilerini özetledik.

HASTALAR ve YÖNTEM

2003-2019 yılları arasında merkezimizde KMML nedeniyle allojenik nakil yapılan, 18 yaşında büyük hastaların verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Veri toplamada hasta dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi kullanılmıştır. Veriler SPSS version 21.0 ile işlenmiştir. İzole KMML ile nakle ilerlenen (n= 9) ve AML'ye transforme olup nakle ilerlenen (n= 3) hastanın verileri çalışmamızda verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 9 KMML hastasının ortalama yaşı 49'dur (34-64). Hastaların 2'si kadın, 7'si erkektir. Hastaların 8'i yüksek risklidir. Bu hastaların tamamı nakilden önce hidroksiüre ve HMA kullanmışlardır. Tanıdan allojenik nakle kadar geçen süre ortalama 12.3 (3,-95.8) aydır. Hastaların birinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, 8'inde çevre kanı kullanılmıştır. Hastaların 5'inde miyeloablatif (Busulfan+ siklofosfamid, tiotepa+ busulfan+ fludarabin, siklofosfamid+ tüm vücut ışınlama), 4'ünde azaltılmış yoğunluklu (Fludarabin+ busulfan) hazırlık rejimleri kullanılmıştır.

Tablo 1. Genel özellikler (KMML)

Kadın: Erkek	2: 7
Ortanca yaş (yıl)	49 (34-64)
ECOG performans skoru	
0	4 (%44.4)
1	5 (%55.6)
Verici Türü	
Akraba Verici	6 (%66.7)
Akraba Dışı Verici	3 (%33.3)
HLA Uyumu	
10/ 10	5 (%55.6)
9/ 10	4 (%44.4)
Hazırlık Rejimi	
Miyeloablatif	5 (%55.6)
İndirgenmiş yoğunluklu	4 (%44.4)
GvHH profilaksisi	
CsA+ MMF	3 (%33.3)
CsA+ Mtx	6 (%66.7)

Tablo 2. Sonuçlar

Nötrofil engraftmanı, ortalama (gün)	+ 19 (14-34)
Trombosit engraftmanı, ortalama (gün)	+ 14 (10-59)
GvHH	
Cilt	1 (%11.1)
Cilt ve GİS	1 (%11.1)
Cilt, GİS, karaciğer	1 (%11.1)
Toplam sağkalım (ay)	18.3 (7- 29)

Tablo 3. Genel özellikler (akut lösemiye transformasyon sonrası nakil olmuş hastalar)

Kadın: erkek	1: 2
Ortanca yaş (yıl)	50 (34-53)
ECOG performans skoru	
1	3 (%100)
Verici türü	
Akraba verici	2 (%66.7)
Akraba dışı verici	1 (%33.3)
HLA uyumu	
10/ 10	3 (%100)
Hazırlık rejimi	
Miyeloablatif	2 (%66.7)
İndirgenmiş yoğunluklu	1 (%33.3)
GvHH profilaksisi	
CsA+ Mtx	3 (%100)

miştir. Hastalara ortalama 5.2 (0.76-9.79) x 10⁶/kg CD34 (+) kök hücre verilmiştir.

Allojenik nakille 1 hastada nakil ilişkili aplazik ölüm, 1 hastada engraftman yetmezliği, 3 hastada yanıtızlık, 4

hastadaysa tam remisyona yanıtlanmıştır. Bir hastada AKHN donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile birlikte yapılmıştır. Bir hastada naklin 3. ayında nüks görülmüştür. Hastaların 4'ü ilk 100 günden önce vefat ettiğinden akut GvHH verisi elde edilememiştir. Diğer 5 hastadan birinde izole cilt, birinde cilt ve gastrointestinal sistem (GİS), diğerinde de cilt, GİS ve karaciğer GvHH görülmüştür. Hastaların 2'sinde CMV reaktif olmuştur. Ortanca nötrofil engraftmanı +19. (14-34), trombosit engraftmanıysa +14. (10-59) günde gerçekleşmiştir.

3 hastanın graft vs host hastalığı (GvHH) profilaksisinde CsA ve MMF, 6 hastada CsA ve Mtx kullanılmıştır. Bu makalenin yazıldığı zaman itibarıyla 8 hasta vefat etmiş olup ölüm sebepleri aplazi (1/9), enfeksiyonlar ve sepsis (3/9), primer greft yetmezliği (2/9), şiddetli GvHH (1/9), nüks hastalık (1/9) şeklindedir. Toplam sağkalım ortanca 18.3 (7-29) aydır.

KMML zemininde AML tanısı aldıktan sonra AKHN'ye giden 3 hastanın verileri de aşağıdadır:

Bu 3 hastadan biri tam remisyonda, biri ölçülebilir kalıntı hastalıklı remisyonda, biriyse aktif hastalıkta AKHN'ye alınmıştır. Hazırlık rejimleri siklofosamid+ busulfan, fludarabin+ busulfan ve Tiotepa+ fludarabin+ busulfan şeklindedir. Her 3 hastada da GvHH profilaksisinde CsA+ Mtx kullanılmıştır. Bu hastalardan biri naklin +47. gününde, remisyondaiken özkıymıyla, biri 18. ayda nüksle vefat etmiştir. Son hasta hayatta olup hastalığı naklin +2. ayında nüks etmiştir. Bu hastalarda ortanca toplam sağkalım 10.3 ay olup akut lösemiye dönüşmeyen hastaların toplam sağkalımına kıyasla belirgin kısadır (p<0.05). Hayatta olan hastada şu ana kadar akut GvHH bulgusu yoktur, vefat eden hastalarda da GvHH görülmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüz koşullarında, KMML tanısı alan her hastaya, mümkünse öncelikle klinik araştırma seçenekleri önerilmelidir. Mümkün değilse, yüksek riskli KMML hastalarında tedavinin seyrini belirleyecek olan şey hastanın performansı, tercihleri ve olası bir kök hücre vericisinin varlığıdır. Sözelimi, 75 yaş üstü hastalarda ek hastalıklar olduğundan, bu kişilerde yüksek riskli hastalık bile olsa, bunlar lösemisinin geçici komplikasyonlarından çok (kalp yetmezliğinin anemiyle alevlenmesi, ağır enfeksiyonlar vb.) komorbiditeler nedeniyle yoğun tedavilere ilerleyememektedir (7). Aslında, kök hücre nakli için bir yaş üst sınırı yoktur. Kimi merkezler geriatrik yaş sınırını (65 yaş) kimi merkezler 70-75' i sınır olarak uygulamaktadır. Literatürde KMML'de allojenik nakli, nakil dışı tedavilerle kıyaslayan randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Literatürde çoğu çalışmada hasta sayısı da azdır (8-10) ve bu çalışma dahil birçok çalışma geriye yönelik çalışmalardır. Bunun bir sebebi de KMML'nin "nadir hastalıklar"dan olması ve yıllık insidansı-

nın 3-4/100.000 civarında olduğunun tahmin edilmesidir (11).

AKHN, bilinen tek küratif KMML tedavisi olmakla beraber akut ve kronik GvHH, nüks dışı mortalite gibi birçok komplikasyonu da yanında getirir. AKHN'nin riski, hematopoetik hücre spesifik komorbidite endeksi (HCT-CI) veya diğer endekslerle hesaplanabilir ve sonuçlar öngörülebilir. AKHN'de kullanılacak ideal hazırlık rejimi ve kök hücre kaynağının ne olduğuna dair de görüş birliği yoktur. Benzer şekilde, AKHN'nin ideal zamanının ne olduğu da standart değildir. Kimi merkezler yüksek riskli KMML tanısı konur konmaz, durumu nakle uygun olan hastalarda ya hemen ya da en iyi yanıt ulaşır ulaşmaz nakil hazırlıklarına başlamaktadır (12). Genel olarak, hasta nakle ne kadar iyi yanıtla alınırsa o kadar iyi sonuçlar beklenir ancak sitoreduktif tedavinin sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Kimi merkezler, nakile gidecek hastaların hem nakil öncesi hem de nakil sonrası dönemde hipometilleyici ilaçları tercih etmektedir. Kongtim ve arkadaşları, 83 hastayla yaptıkları çalışmada, nakilden önce hipometilleyici ilaç alan KMML hastalarında, nakil sonrası ilk yıl içinde anlamlı olarak daha az hastalık nüksü görmüşlerdir (%22 vs. %35) (13). Nakil tam uyumlu kardeşten, akraba dışından, haploidentik vericiden ya da kord kanından yapılabilir.

KMML'de AKHN'nin sonuçları çalışmadan çalışmaya büyük fark göstermektedir. Bunlardan en geniş, 513 hastalık, çok merkezli bir çalışma olup 4 yıllık toplam sağkalımı %33, hastalısız sağkalımı %27, nüks oranını %32, nüks dışı mortaliteyi %41 olarak bildirmiştir (12). 73 hastalık bir başka çalışmada, hastaların 43'üne non- myeloablative hazırlık rejimiyle nakil yapılmıştır. 3 yıllık toplam sağkalım %32, nüks dışı mortalite %36, nüks de %35 oranında görülmüştür (14). Eissa ve arkadaşlarının 85 KMML hastasıyla yaptıkları AKHN çalışmasında da, AKHN ile hastaların %40'ında 10 yıllık sağkalım gösterilmiştir (15).

KMML'nin prognozu genel olarak zayıftır ve sağkalım 20-40 ay arası bildirilmiştir (1) (16). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir (Tablo 2- ortanca 18.3 ay). Genel olarak KMML-MPN'nin prognozu KMML- MDS'den daha kötüdür. Akut lösemiye dönüşmeden AKHN'ye alınan hastalarda toplam sağkalım bizim serimizde anlamlı daha uzun bulunmuştur. 171 hastalık geniş bir çalışmada da, blastik dönüşümden sonra AKHN'ye ilerlenen hastalarda 5 yıllık sağkalımın %21, nakil dışı tedavilerin (AML benzeri indüksiyon kemoterapisi vb.) 5 yıllık sağkalımında %10 olduğu, ortanca toplam sağkalımın da 6 ay olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının azlığı ve geriye yönelik olmasıdır. Randomize kontrollü, prospektif çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi yerinde olacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: İ1-65-21, Karar Tarihi: 28.01.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan ya da dolaylı mali destek alınmamıştır. Çalışmanın herhangi bir firma ya da kişiyle ticari bağlantısı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EK, GYE; Verilerin toplanması: EK, CÖ, HY, BK; Makalenin yazımı: EK, GCS; İstatistik: EK, GCS; Onaylama: GCS, SCB, MKY, SKT, PT.

KAYNAKLAR

1. Germing U, A Kündgen, N Gattermann. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1311-8.
2. Tefferi A, Hoagland HC, Therneau TM, Pierre RV. Chronic myelomonocytic leukemia: natural history and prognostic determinants. *Mayo Clin Proc* 1989 Oct;64(10):1246-54.
3. Zandberg DP, Ting-Ying H, Xuehua K, Maria RB, Steven DG, Sheila WS, Treatment and outcomes for chronic myelomonocytic leukemia compared to myelodysplastic syndromes in older adults. *Haematologica* 2013 Apr;98(4):584-90.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe Es, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017;421.
5. Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2016 Sep 8;128(10):1408-17.
6. Merlevede J, Droin N, Qin T, Meldi K, Yoshida K, Morabito M, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun* 2016 Feb 24;7:10767.
7. Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia: Management and prognosis.
8. Mittal P, Saliba RM, Giralt SA, Shahjahan M, Cohen AI, Karandish S, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004 May;33(10):1005-9.
9. Kerbaui DM, Chyou F, Gooley T, Sorror ML, et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 Sep;11(9):713-20.
10. Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, Letendre L, Gastineau DA, Ansell SM, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2006 Jun;37(11):1003-8.
11. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(1):97-115.
12. Symeonidis A, Biezen A, Wreede L, Picicchi A, Finke J, Beelen D, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. a study of the chronic malignancies working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol* 2015 Oct;171(2):239-246.
13. Kongtim P, Popat U, Jimenez A, Gaballa S, Fakhri R, Rondon G, et al. Treatment with hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplant improves progression-free survival for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jan;22(1):47-53.
14. Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, Delaunay J, Dhedin N, Deconinck E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur J Haematol* 2013 May;90(5):355-64.
15. Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, Nguyen F, Scott BL, Doney K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):908-15.
16. Schuler E. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res* 2014;38(12):1413-9.