



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmet KIZILKAYA

UZMANLIK TEZİ

VAN - 2018



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmet KIZILKAYA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Ömer EKİNCİ

VAN - 2018

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini ve zamanını esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren sayın hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ömer EKİNCİ'ye, eğitim süresince ve yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Cengiz DEMİR'e, Prof. Dr. Mehmet Aslan'a, Doç. Dr. Yasemin Usul SOYORAL'a, Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER'e, Doç. Dr. Erkan DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Saliha Yıldız'a, Yrd. Doç. Dr. Sinan Demircioğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Nurhan Ö. Kalkan'a, Uzm. Dr. Murat ALAY'a, en içten dileklerle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Mesut AYDIN, Uzm. Dr. Erkan BİLEN çok değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Yine bu süreç içerisinde desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. İsmet KIZILKAYA

VAN-2018

ÖZET

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmet Kızılkaya
Uzmanlık Tezi
Van, 2018

AMAÇ: Kronik miyeloid lösemi (KML) pluripotent kök hücrenin anormal klonal çoğalması ile karakterize olup erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Tirozin kinaz inhibitörlerinden imatinibin KML tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra kronik bir hastalık şeklinde uzun dönem takibinin yapılması sağlanmıştır. Çalışmamızda kronik miyeloid lösemi tanılı hastaların klinik ve prognostik özellikleri ile tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve literatür verileri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde 2006 ve 2018 yılları arasında takipli 69 KML tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiş olup bunların klinik ve prognostik özellikleri ile tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçenekleri, tedavi sırasında gözlenen yan etkiler, tedavi yanıt oranları, sağ kalım analizleri değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik verileri, hastalığın evresi, dalak boyutları (kot kavsinden cm olarak palpe edildiği uzaklık), laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN-2013 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların TKİ tedavisi altında 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 18.ayda bakılan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları değerlendirilmiştir. Hastaların risk durumları Sokal ve Hasford risk skoruna göre belirlenmiştir.

Çalışmamızda üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi p değeri 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda yer alan hastalarımızın ortalama yaşı 49.3 yıl, ortalama izlem süresi 40.4 ay olup, genel sağ kalımları %97.1 dir. Hastalarda tanı sırasında en sık

görülen hematolojik parametre lökosit yüksekliği idi. Hastaların laboratuvar tetkiklerinin korelasyon analizinde; LDH ile lökosit sayısı arasında pozitif anlamlı ilişki görülürken, LDH ile hemoglobin arasında negatif anlamlı ilişki tespit edildi. İmatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının literatür verileri ile benzer olduğu ancak nilotinib tedavi yanıtının yüksek olduğu tespit edildi. Hasford risk skoru oranı ile imatinib tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

SONUÇ: KML tanısı, takip ve tedavisinde güncel çalışmalar ışığında izlem yapılmalıdır. Hastalarda tedavi yanıt değerlendirilmesinde laboratuvar, sitogenetik ve moleküler incelemeler bir bütün olarak ele alınmalıdır. Hastaların tanısı sırasında risk skorları hesaplanmalı ve buna göre tedavileri boyunca olası olumsuz durumlar önceden öngörülmeğe çalışılmalıdır. Hastalarda tedaviye direnç durumunda uygun zamanda, hastaların komorbid durumları, olası ilaç yan etkileri gözetenilerek tedavi değışikliğı yapılmalıdır. Günümüzde KML’de mevcut tedavi algoritmaları ile uzun dönem sağkalım mümkün olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik miyeloid lösemi, tirozin kinaz inhibitörleri, imatinib, dasatinib, nilotinib

SUMMARY

EVALUATION OF CLINICAL AND PROGNOSTIC CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESPONSE OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA,

Dr.Kizilkaya İsmet,

Internal medicine medical specialty thesis,

Van, 2018

AIM: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by an abnormal clonal proliferation of the pluripotent stem cell, which accounts for 15% of adult leukemia. The incidence of CML is 1-2 / 100,000. Long-term follow-up has been achieved after started using imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, in the treatment of CML.

The aim of our study is to evaluate the clinical and prognostic characteristics and treatment response of patients with chronic myeloid leukemia and to compare this with literature data.

MATERIAL AND METHOD: 69 patients with CML who were followed up at our hospital between 2006 and 2018 were retrospectively reviewed and their clinical and prognostic characteristics and treatment responses were evaluated. In the study, clinical and laboratory characteristics of patients, treatment options, side effects observed during treatment, treatment response rates, survival analyzes were evaluated. Demographic data of the patients, stage of disease, spleen sizes (distance that is palpated from the costal margin in cm) and laboratory findings at diagnosis were recorded. Hematological, cytogenetic and molecular responses were evaluated according to ELN-2013 criteria. Hematologic, cytogenetic and molecular responses were assessed under TKI treatment at 3rd, 6th, 12th and 18th months. The risk status of the patients was determined according to the Sokal and Hasford risk score.

In our study, descriptive statistics for continuous variables are expressed as mean, standard deviation, minimum or maximum values and categorical variables are expressed in number and percentage. The statistical significance level in the calculations is taken as p value is 0,05.

RESULTS: In our study the mean age of the patients was 49.3 years, the follow-up period was 40.4 months and overall survival was 97.1%. In patients the most frequent hematologic parameter abnormality at diagnosis was elevation of leukocyte count. There was a significant positive correlation between LDH and leukocyte count, a negative correlation was found between LDH and hemoglobin, in the correlation analysis of laboratory tests of patients. Imatinib and dasatinib treatment responses were similar to those reported in the literature, but the response to nilotinib treatment was found to be high. There was a significant relationship between the Hasford risk score and the response to imatinib treatment.

CONCLUSION: In the diagnosis, follow-up and treatment of CML, current studies should be performed. Laboratory, cytogenetic and molecular examinations should be considered as a whole when evaluating treatment response in patients. Risk scores should be calculated during/at the diagnosis of patients and accordingly, possible adverse events should be anticipated in advance. In case of treatment resistance; treatment change should be made at the appropriate time, taking into consideration the comorbid conditions of the patients and possible side effects of the drugs. Today, long-term survival is possible with available treatment algorithms in CML.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
SUMMARY.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO DİZİNİ	VIII
ŞEKİL DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji	3
2.4. Klinik	5
2.5. Laboratuvar	5
2.5.1. Periferik kan	5
2.5.2. Kemik iliği	6
2.6. KML Evreleri.....	7
2.6.1. Kronik evre.....	7
2.6.2. Akselere (hızlanmış) evre	7
2.6.3. Blastik Evre	8
2.7. Tanı	8
2.8. Ayırıcı Tanı.....	8
2.8.1. Lökomoid reaksiyon.....	8
2.8.2. Jüvenil miyelomonositik lösemi	9
2.8.3. Kronik miyelomonositik lösemi	9
2.8.4. Kronik eozinofilik lösemi	9
2.8.5. Kronik nötrofilik lösemi.....	9
2.8.6. Atipik KML.....	10
2.8.7. Diğer Myeloproliferatif Hastalıklar	10
2.8.8. Diğer Ph(+) Maligniteler.....	10
2.9. Prognoz	11
2.10. KML de Risk Skorlaması	11

2.11. Tedavi	12
2.11.1. Tirozin kinaz inhibitörleri	12
2.11.2. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli (AHKHN)	14
2.12. KML de Tedavi Önerileri	16
2.13. Tedavi Yanıt Değerlendirmesi	18
2.14. ELN Tedavi Yanıt Takibi	19
2.15. Tedavi Direnci	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	25
4.2. Sağkalım	32
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ	39

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. KML de risk skorları	11
Tablo 2. KML'de allojeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru.....	15
Tablo 3. KML'de allojeneik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları	16
Tablo 4. ELN 2013 kılavuzuna göre kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve ileri basamaklardaki tedavi önerileri	17
Tablo 5. ELN 2013 kılavuzuna göre akselere ve blastik evre KML'de tedavi önerileri	17
Tablo 6. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri seçimi	18
Tablo 7. ELN yanıt ölçütleri	20
Tablo 8. İmatinibe yanıtızsız durumlarda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları.....	21
Tablo 9. Hastaların laboratuvar özellikleri.....	25
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri	25
Tablo 11. Klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	26
Tablo 12. İmatinib tedavi yanıtları	29
Tablo 13. Dasatinib tedavi yanıtları.....	30
Tablo 14. Nilotinib tedavi yanıtları.....	30
Tablo 15. 2. kuşak TKİ geçiş sebepleri	32

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Philadelphia Kromozomunun Yapısı	4
Şekil 2. BCR – ABL Translokasyonunun Moleküler Anatomisi.....	4
Şekil 3. Kronik miyeloid lösemi periferik yayma görüntüsü	6
Şekil 4. Yaş ile lökosit sayısı arasındaki ilişki	26
Şekil 5. Hemogloblin değerleri ile yaş arasındaki ilişki.....	27
Şekil 6. Splenomegali ile yaş arasındaki ilişki	27
Şekil 7. LDH ile hemogloblin değerleri arasındaki ilişki.....	28
Şekil 8. LDH ile lökosit sayısı arasındaki ilişki	28
Şekil 9. 3.6.12 ve 18. aylardaki THY oranları	30
Şekil 10. 3.6.12 ve 18. aylardaki TSY oranları	31
Şekil 11. 3.6.12 ve 18. aylardaki MMY oranları.....	31
Şekil 12. Olaysız sağkalım eğrisi	33

KISALTMALAR

KML	: Kronik miyeloid lösemi
Ph	: Philadelphia
AE	: Akselere evre
BE	: Blastik evre
LDH	: Laktat dehidrogenaz
M/E	: Miyeloid / Eritroid
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
RT-PCR	: Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
JMMC	: Jüvenil miyelomonositik lösemi
CMML	: Kronik miyelomonositik lösemi
B-ALL	: B hücreli akut lenfoblastik lösemi
NHL	: Non hodgkin lenfoma
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
THY	: Tam hematolojik yanıt
TSY	: Tam sitogenetik yanıt
MMY	: Majör moleküler yanıt
AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
EBMT	: European Blood and Bone Marrow Transplantation
ELN	: European Leukemia Network- Avrupa lösemi ağı
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
THD	: Türk hematoloji derneği
KKA	: Klonal kromozomal anomali
KSİ	: Kısmi sitogenetik yanıt
ISI	: İnternasyonal skala sistemi
AML	: Akut miyeloid lösemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloid lösemi (KML) pluripotent kök hücrenin anormal klonal çoğalması ile karakterize olup, erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (E/K=3/2) ve her yaşta görülmekle birlikte, hastalara sıklıkla 50 ve 60'lı yaşlarda tanı konulmaktadır (1). Hastalığa sebep olan moleküler defekt Philadelphia (Ph) kromozomu tarafından kodlanan BCR-ABL proteinidir (2). Philadelphia kromozomu 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozom üzerindeki ABL geni ile 22. kromozom üzerindeki BCR geninin füzyonuna sebep olur. BCR-ABL füzyon geninin kodladığı ürünler artmış tirozin kinaz aktivitesi gösterir ve bu da hastalıkta gözlenen artmış proliferasyon ve azalmış apoptotik hücre ölümünden sorumludur (3).

KML kronik, akselere (hızlanmış) ve blastik olmak üzere 3 farklı klinik fazla prezente olmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu kronik evrede tanı alırken, hastalık tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakıldığında, tedaviye yanıt alınmadığında ve/veya hastalığın progrese olmasıyla akselere(hızlanmış) evre (AE) ve/veya blastik evre (BE)'ye ilerleme görülmektedir (1).

KML'de imatinib kullanılmadan önce tedavide; busulfan, hidroksiüre, interferon ve allogeneik kök hücre nakli yer almakta idi. Tedavi başarısızlığı durumunda hastalar ortalama 4-5 yıl içinde kronik evreden akselere ve/veya blastik evreye ilerleyerek hayatlarını kaybetmekteydi. İmatinib mesilatın KML tedavisinde kullanımıyla birlikte uzun sağkalım beklenmiş ve bu hedefe ulaşılmıştır (4). İmatinib tedavisinin yaygın kullanımı sonrası bazı hastalarda imatinibe yanıtızsızlık (ek mutasyon veya direnç olması şeklinde) ve intolerans gelişmiştir. Bunun üzerine ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) (dasatinib ve nilotinib), 3. kuşak TKİ (ponatinib) klinik kullanıma girmiştir (1).

KML'nin tanı, takip ve tedavisi güncel çalışmalar ışığında yapılmalıdır. Hastalık tedavisi sırasında olabilecek yan etki, direnç gelişimi, ilaç maliyet etkinliği ve hastaların demografik özellikleri bir bütün olarak ele alınıp takip yapılmalıdır.

Bu alışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takibi yapılan kronik miyeloid lösemi tanılı hastaların klinik ve prognostik özellikleri ile tedavi yanıtlarının değeriendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kronik miyeloid lösemi (KML) miyeloid seri hücrelerinin anormal klonal çoğalması ile karakterize hematopoetik bir kök hücre hastalığıdır ve miyeloproliferatif hastalıklar grubunda yer almaktadır.

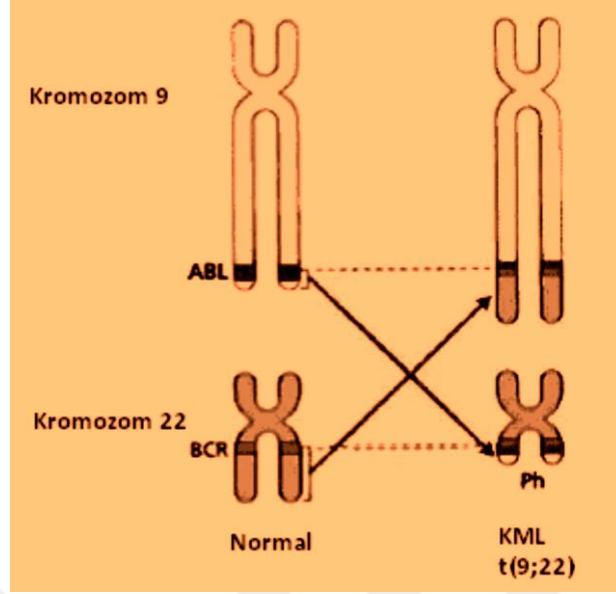
2.2. Epidemiyoloji

KML, yetişkinin lösemilerinin yaklaşık olarak %15-20 sini oluşturmaktadır (5). İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (E/K=3/2) ve ortalama görülme yaşı 50-60 yaşdır (1).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin hayatta kalma üzerindeki dramatik etkisine bağlı olarak, batı toplumlarında KML prevalansı giderek artmaktadır. ABD'de 2050 yılına kadar KML tanılı hasta sayısının > 180.000 olacağı tahmin edilmektedir (6).

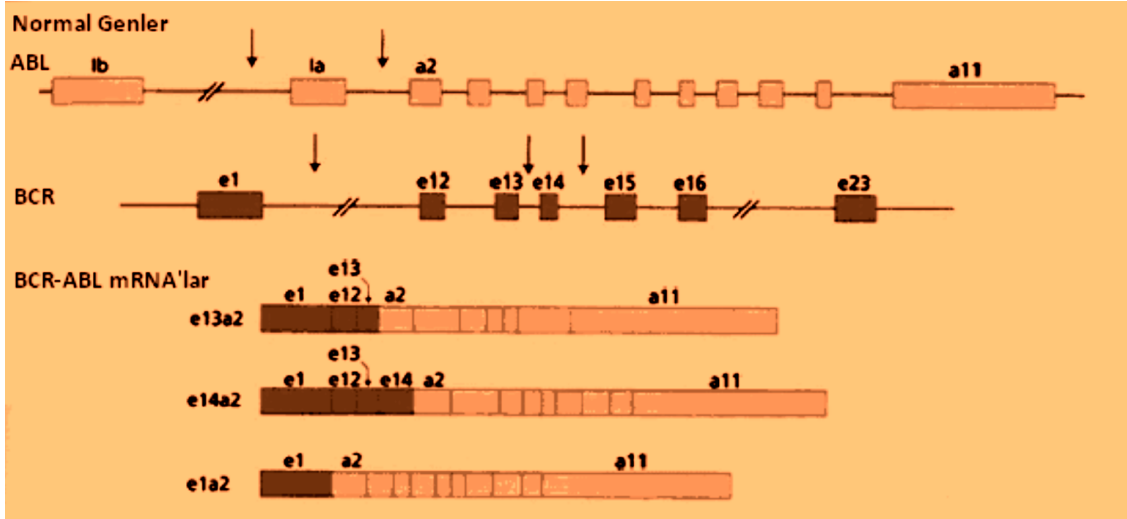
2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

KML etiyojisinde nedenler net olarak bilinmemekle birlikte, iyonize radyasyon maruziyeti bilinen tek risk faktörüdür (7). KML de ailevi yatkınlık bildirilmemiştir (8). Hastalığın patofizyolojisinde Philadelphia kromozomunun (Ph) saptanması, KML tanısı için yardımcı olmak ile birlikte aynı zamanda hastalığın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması için önemli bir basamak oluşturmuştur. Philadelphia kromozomu 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozom üzerindeki ABL geni ile 22. kromozom üzerindeki BCR geninin füzyonuna sebep olur. Bu iki genin füzyonu sonucunda c-ABL protoonkogeni aktive olur. ABL geni daha stabil iken, BCR geninde kırılma bölgelerinde ki farklılıklar sonucunda farklı molekül ağırlığına ve farklı tirozin kinaz aktivitesine sahip füzyon genleri oluşur. BCR-ABL füzyon geninin kodladığı ürünler artmış tirozin kinaz aktivitesi gösterir ve bu da hastalıkta gözlenen artmış proliferasyon ve azalmış apoptotik hücre ölümünden sorumludur (3).



Şekil 1. Philadelphia Kromozomunun Yapısı (9)

Ph translokasyonu ile 9. kromozomdaki 3' ABL geni 22. kromozomdaki 5' BCR gen segmentine eklenerek şimerik BCR-ABL geni oluşmaktadır. BCR-ABL füzyon transkripti BCR genindeki ekson 13 veya ekson 14 de kırılmaya bağlı oluşur. ABL'deki ekson a2 ile birleşir. Bunlar e13a2, e14a2 veya alternatif olarak b2a2, b3a2 olarak tanımlanmaktadır (9).



Şekil 2. BCR – ABL Translokasyonunun Moleküler Anatomisi (9)

BCR-ABL füzyon geninin oluşumuyla 8,5 kb mRNA meydana gelir. Oluşan mRNA'nın translasyonu sonucunda 210 kd'luk şimerik protein olan p210BCR-ABL oluşmaktadır. Oluşan bu onkoprotein normal ABL geninin ürünü olan proteine göre

artmış tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. BCR-ABL onkoproteini hücre içi sinyal iletim yollarında görevli Crkl, Mek 1/2, Rac ve Jnk proteinlerinin aşırı fosforilasyonuna ve bunlar da RAS ve STAT sinyal iletim yollarının aşırı aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu yolların aktivasyonu ile kök hücrede programlı hücre ölümü engellenmektedir.

KML'de Philadelphia kromozomunun varlığı patogeneizde önemli role sahip olmasına rağmen akselere veya blastik faza ilerlemeye ek kromozomal veya moleküler değişikliklerin varlığı yön vermektedir. Ek sitogenetik anormallikler, akselere ve blastik evredeki hastaların %80'inden fazlasında gelişir. En yaygın anomaliler olarak trizomi 8, trizomi 19, Ph kromozomunun duplikasyonu ve izokromozom 17q görülmektedir. Bunlar Ph kromozomuna ek olarak veya herhangi bir kombinasyonda tek başına görülebilir(10). Bu ek sitogenetik anomaliler tanı anında hastaların yaklaşık olarak yüzde 7'sinde bulunabilir ve tirozin kinaz inhibitörlerine karşı daha düşük bir yanıt oranı ve sağ kalım ile ilişkilidir (10).

2.4. Klinik

KML tanısında klinik bulgular farklılık gösterir ve tanı anında hastalığın evresine bağlı olarak değişebilir. Hastaların %20-50'si asemptomatiktir ve rutin kan testleri ile tesadüfen tanı almaktadır(11). Semptomatik olan hastalarda klinik bulgular arasında yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, aşırı terleme, karın şişkinliği ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama atakları gibi sistemik semptomlar vardır. Batın sol üst kadranda ağrı ve dolgunluk hissi olabilir. Bu sol üst kadranda ağrısının nedeni perisplenik ve/veya splenik infarkt nedeniyle büyümüş dalak olabilir. Artan ürik asit üretimi nedeniyle klinikte akut gut artriti ile karşılaşılabilir (6). Sık karşılaşılan diğer bir bulgu da splenomegalidir (6).

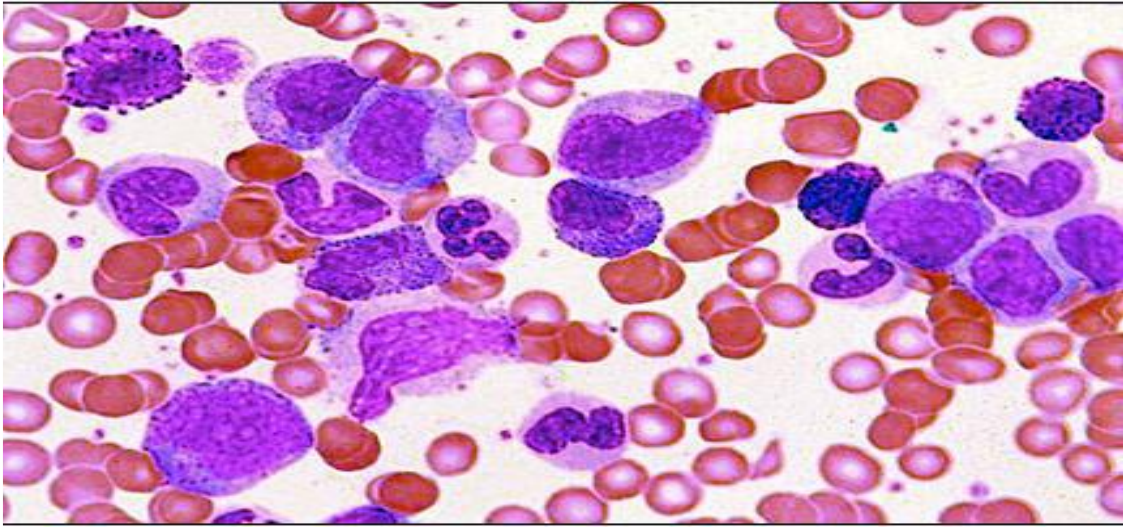
2.5. Laboratuvar

2.5.1. Periferik kan

Tam kan sayımında ortalama 100.000 / microL civarında lökositöz mevcuttur(12). Hastalığın erken döneminde total lökosit sayısı yükselmeden önce

mutlak bazofil sayısında artış görülebilmektedir. Lökositlerde farklılaşma miyeloblastlardan segmente nötrofillere kadar görülebilmektedir. Blastlar periferik kanda tipik olarak %2'den azdır. Matür metamiyelositlerden daha yüksek oranda miyelosit bulunması KML için klasik bulgulardandır. Kronik fazda miyelositler morfolojik olarak displazi göstermez fakat daha ileri fazlarda (örn. akselere dönemde) morfolojik farklılıklar görülebilmektedir (13).

Trombosit sayısı normal veya artmış olabilir. Tanı anında trombositopeni seyrek görülür ve akselere ya da blastik evreye dönüşümün habercisi olabilir. Bunun yanında trombositopeni varlığında ayrıca miyelodisplastik sendromun gibi başka olası tanılar yeniden gözden geçirilmelidir. Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru KML hastalarının %90'ından fazlasında düşük saptanır. Ancak infeksiyon/inflamasyon varlığında, hızlanmış ve/veya blastik evrede yüksek bulunabilir. Hastalarda görülen anemi normokromik, normositiktir (14). En sık görülen biyokimyasal bozukluklar hipermetabolizmaya bağlı hiperürisemi, hiperürikozüri ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğidir. Ayrıca hiperlökositoza bağlı hipoksemi, hipoglisemi ve psödohiperpotasemi saptanabilir.



Şekil 3. Kronik miyeloid lösemi periferik yayma görüntüsü (12)

2.5.2. Kemik iliği

Kronik myeloid lösemide (KML) kemik iliği sıklıkla hipersellülerdir ve miyeloid serideki hücrelerde mutlak artışa bağlı olarak belirgin artmış M:E oranı vardır.

Miyeloid: eritroid oranı 15:1-20:1 olacak şekilde artmıştır. En çok bulunan hücreler genellikle miyelositler, metamyelositler ve olgun nötrofillerdir. Miyeloblastlar genellikle miyeloid serisinin tüm hücrelerinin $\leq 5\%$ini temsil ederler. Miyeloblast oranı kronik evrede $\leq 10\%$ iken, daha yüksek saptanması halinde akselere/blastik evreye dönüşüm düşünülmelidir. Diğer non spesifik biyopsi bulguları retikülin fibroziste ve vaskülaritede artıştır (15).

KML de tanı için Ph kromozomu ya da ürünlerinin (BCR-ABL füzyon mRNA ve BCR-ABL onkoproteininin) saptanması gerekmektedir. Bu inceleme konvansiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ya da revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirilmektedir. BCR-ABL gen düzenlemelerinin Southern Blot tekniği ile tespiti geçmişte kullanılmıştır, fakat bu durum zaman alıcıdır ve artık rutin tanısal test olarak kullanılmamaktadır (16). Sitogenetik incelemede hastaların %9'undan fazlasında t(9;22)(q34;q11) ve/veya Ph kromozomu saptanır. Hastaların %5'inde kromozom 9 ve 22'ye ek olarak gelişen varyant gen rearanjmanları saptanabilir (17).

2.6. KML Evreleri

Kronik (%85), akselere (hızlanmış) (%10) ve blastik (%5) evre olmak üzere üç evreden oluşmaktadır.

2.6.1. Kronik evre

Hastaların büyük çoğunluğu bu evrede tanı alır. Lökosit sayısında artış ile birlikte kemik iliğinde miyeloid proliferasyonu ve matürasyonu vardır. Kan ve kemik iliğinde blast sayısı %5'ten azdır. Hastalarda herhangi bir belirti bulunmayabilir.

2.6.2. Akselere (hızlanmış) evre

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında revize ettiği kriterlere göre;

-Periferik kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması

-Periferik kan bazofil $\geq 20\%$

- Tedaviyle ilişkisiz kalıcı trombositopeni $< 100.000/mm^3$
- Tedaviye yanıtız trombositoz $> 1 \times 1.000.000/mm^3$
- Tedaviye yanıtız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı
- Ph + hücrelerde sitogenetik olarak klonal dönüşüm veya ek kromozomal anormalliklerin olması akselere evreyi düşündürür.

2.6.3. Blastik Evre (18)

- Periferik kan veya kemik iliğindeki lökositlerin $\geq 20\%$ sının blast olması
- Kemik iliği dışı(ekstramedüller) blastik proliferasyon olması
- Kemik iliği biyopsisinde gruplar halinde blast olması blastik evreyi tanımlar.

2.7. Tanı

KML den ilk olarak periferik kandaki ve kemik iliğindeki tipik bulgular görüldüğünde şüphelenilir ve daha sonra Philadelphia kromozomu varlığının gösterilmesiyle tanı konulur. KML hastalarının %95'inde Ph kromozomu pozitif saptanırken, %5'inde negatif saptanabilmektedir. Konvansiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi veya ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile BCR-ABL1 füzyon geni veya BCR-ABL1 füzyon mRNA'sı tespit edilir (19).

2.8. Ayırıcı Tanı

KML'ye klinik olarak benzeyen başka birçok bozukluk mevcuttur. Bu hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır.

2.8.1. Lökoid reaksiyon

Genellikle bir enfeksiyona yanıt olarak gelişen nötrofil ve sola kaymanın hâkim olduğu yüksek lökosit sayımıdır. Periferik kan sayımı $50.000 / microL$ kadar yüksek olabilir ve kolayca KML'yi taklit edebilir. Nötrofili için bariz bir nedenin varlığı, nötrofillerde toksik granülasyonun olması, yüksek LAP skoru olması, klinik olarak ayırım yapılamadığında sitogenetik analiz normal olması ile KML den ayrımı yapılır.

2.8.2. Jüvenil miyelomonositik lösemi

Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML, eski adıyla "juvenil KML" olarak adlandırılır), bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk, ateş ve deri döküntülerinin kombinasyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (20). JMML'li hastalarda klonal olgunlaşmamış miyeloid hücrelerinin aşırı üretimi söz konusudur. Monositik hücrelerde granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'e aşırı yanıt vardır. Organ tutulumları görülür ve monosit-makrofaj görüntüsü normaldir. Ölümler genellikle organ yetmezliği ve enfeksiyon nedeniyle olur (20). KML'nin aksine JMML'de karyotip normal veya bazı hastalarda monozomi 7 vardır. Akut lösemiye dönüşüm nadirdir (21).

2.8.3. Kronik miyelomonositik lösemi

Kronik myelomonositik lösemi (CMML), genellikle anemi ve/veya trombositopeni ile birlikte görülen, monositik hücrelerin ve bazen de displastik nötrofillerin aşırı üretimi ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazmdır. KML'den farklı olarak kemik iliği morfolojisinde displastik değişiklikler en az iki ya da üç miyeloid seride gözlemlenir ve genetik testlerde Ph kromozomu ve ürünleri saptanmaz (22).

2.8.4. Kronik eozinofilik lösemi

Kronik eozinofilik lösemi kemik iliğinde normal morfolojiye sahip eozinofillerin aşırı üretimi, kanda proliferasyonu ve hedef organlarda infiltrasyonu ile sonuçlanan nadir görülen klonal kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalıkta BCR-ABL gen füzyonu veya Ph kromozomu saptanmaz (23).

2.8.5. Kronik nötrofilik lösemi

Kronik nötrofilik lösemi, kan ve kemik iliğinde olgun granülositik proliferasyon ve hepatosplenomegali ile sonuçlanan organ infiltrasyon ile karakterize nadir bir hastalıktır. Nötrofillerde nükleer hipersegmentasyon, toksik granülasyon ve lökosit

alkalen fosfataz skorunda artış görülür. Ph kromozomu ve ürünleri saptanmaz. Bu hastalarda sağkalım kısa olup, genellikle iki yıldan az olmaktadır (24).

2.8.6. Atipik KML

Atipik KML displazi ve miyeloid proliferasyonun bir arada olması ile karakterize miyelodisplastik /miyeloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalarda artmış nötrofil sayısının yanında trombositopeni ve anemi görülebilir. Kemik iliğinde blast artışı olmadan granülositik proliferasyona bağlı hiperselülarite saptanır. Kanda ve kemik iliğinde monositoz saptanmaz. Nötrofillerde, eritroid ve megakaryositik seride saptanabilen displazi ile KML'den ayrılır (25).

2.8.7. Diğer Myeloproliferatif Hastalıklar

Polisitemia vera, esansiyel trombositoz ve primer myelofibroz gibi diğer myeloproliferatif hastalıklar KML ile benzerlik gösterebilmektedir. Bu hastalıklar klinik seyir ve başlangıçtaki kan bulguları ile bazen KML ile karışmakla birlikte, kemik iliği değerlendirmesi ayırıcı yardımcı olmaktadır. KML'deki küçük megakaryositlerin aksine bu hastalıklarda büyük atipik megakaryositler gözlenir. Sitogenetik olarak Ph kromozomunun ve RT/PCR ile BCR-ABL yüksek düzeylerinin gösterilmesi yol gösterici olabilmektedir (26).

2.8.8. Diğer Ph(+) Maligniteler

Ph kromozomu yetişkin akut prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemili (B-ALL) hastalarının %20-30'unda, çocukların %5-10'unda, ayrıca yetişkin AML'lerinin yaklaşık %1'inde pozitif bulunmaktadır. Ayrıca Ph kromozomu nadir olarak multipl myelom ve B hücreli NHL'da da bildirilmiştir. KML'de Ph kromozomu nötrofiller ve lenfoblastlarda saptanabilirken, Ph(+) ALL'de söz konusu klon lenfoid hücrelerle sınırlıdır (27).

2.9. Prognoz

KML'li hastaların prognozu, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra dramatik olarak iyileşmiş, böylece yaşam beklentisi genel popülasyondakilere yaklaşmaktadır. Tanı anında kronik evrede olan hastalarda tedavi ile hastalığın uzun yıllar kontrol altında olması mümkün iken, akselere(hızlanmış) ve blastik fazdaki hastalarda prognoz daha kötüdür. Ancak tedavi sırasında TKİ'lara direnç ile ilişkili BCR-ABL T315I mutasyonu saptanması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (28).

2.10. KML de Risk Skorlaması

KML de hastalığın gidişatını ön görmeye çeşitli risk skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama yöntemleri, imatinib mesilat gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen KML hastaları için yararlı prognostik bilgi sağlar. Çünkü yüksek riskli hastalarda tam bir sitogenetik remisyon elde etme olasılığı anlamlı derecede düşüktür. Bununla birlikte, bir sitogenetik remisyon elde edildikten sonra tüm risk kategorilerinde hastalar daha iyi bir prognoza sahip olmaktadır. Kullanılan risk skoru yöntemleri tabloda görülmektedir.

Tablo 1. KML de risk skorları (29)- (30)-(31)

EUTOS risk skoru	Dalak boyutu(cm) x 4 (+) bazofil yüzdesi x 7	Düşük risk ≤ 87
		Yüksek risk > 87
SOKAL risk skoru	$0,0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43,4] + 0,0345 \times (\text{dalak boyutu(cm)} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blast yüzdesi} - 2,10)$	Düşük risk $< 0,8$
		Orta risk 0,8-1,2
		Yüksek risk $> 1,2$
EURO-HASFORD risk skoru	$0,6666 \times \text{yaş } [> 50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 0,0420 \times \text{ dalak boyutu(cm)} + 0,0584 \times \text{ blast } [\%] + 0,0413 \times \text{ eozinofil } [\%] + 0,2039 \times \text{ bazofil } [\text{bazofiller} < 3 \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1,0956 \times \text{ trombosit sayısı } [\text{trombositler } < 1.500 \times 10^9/\text{L ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1,00$	Düşük risk ≤ 780
		Orta risk 781-1480
		Yüksek risk > 1480
Not: Dalak boyutu kot kavşından en uzak nokta (cm) olarak alınır. Blast, bazofil ve eozinofiller periferik kandaki yüzdelerdir. Tablodaki değerler herhangi bir tedavi başlamadan önceki değerler baz alınarak hesaplanmalıdır.		

2.11. Tedavi

KML'nin tedavisinde temel olarak sitotoksik ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yer almaktadır. Tedavi seçiminde hastalık evresi, transplantasyon için bir donörün bulunması, transplantasyon için hastanın uygunluğunu etkileyen tıbbi komorbiditelerin varlığı, hastanın yaşı ve TKİ'lerle tedaviye yanıt oranları rol oynamaktadır (32). TKİ'ler ortaya çıkmadan önce sitotoksik ajanlar tedavide çok yaygın olarak kullanılırdı. Bunlar arasında hidroksiüre, interferon alfa, busulfan yer alır. Bu ajanların tedavide kullanılmalarından sonra yapılan çalışmalar bunların tedavi edici olmadıkları, genel sağkalımı uzatmadıkları ve nadiren sitogenetik cevap oluşturdukları gösterildi. Bundan dolayı bu ajanlar palyatif tedavi olarak kabul edilmektedir. Hidroksiüre KML tanısı doğrulama aşamasında lökositozu olan hastalarda 20-40 mg/kg/gün dozda kullanılarak beyaz kan hücrelerini azaltmak, sistemik ve splenomegaliye bağlı semptomları azaltmak için kullanılmaktadır. TKİ ve kök hücre naklinin tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra, transplantasyon adayı olmayan ve TKİ ile tedavi yanıtı olmayan hastalarda bile kemoterapötik ajanların ve interferonun kullanımı günümüzde oldukça azalmıştır (19).

KML'deki hastalıkla ilişkili olan moleküler defektin açığa çıkarılması ile tedavide son derece etkili olan ve oral kullanılabilen hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir. Kronik miyeloid lösemi, günümüzde TKİ kullanımı ile hemato-onkolojik hastalıklarda hedefe yönelik tedavilerin ilk ve en başarılı örneği olmuştur. TKİ'ler, KML hastalarının çoğunluğu için tercih edilen tedavi seçeneğidir.

2.11.1. Tirozin kinaz inhibitörleri

a) İmatinib

1998 yılında spesifik BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI57I) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) çalışması sonrası imatinib mesilat kronik faz KML tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada tedavi standardında yer alan interferona dirençli veya interferonu tolere edemeyen hastalarda imatinib yanıtı değerlendirilmiş. İmatinib ile daha az toksisite, daha yüksek hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları

görülmüş. IRIS çalışmasında çalışmanın beş yıllık verilerine göre imatinib mesilat tedavisi ile KML'de %97 tam hematolojik yanıt (THY), %82 tam sitogenetik yanıt(TSY) elde edilmiştir. Hastalarda genel sağkalım oranı yaklaşık %90, kronik evrede ise sağkalım olasılığının ise %93 olarak hesaplandığı bildirilmiştir (33).

İmatinib mesilat; BCR-ABL1'in de dahil olduğu bir grup tirozin kinaz ailesinde, adenzin trifosfat (ATP) bağlayan bölgeyi bloke ederek substratın fosforile olmasını engeller. Bu yolla BCR-ABL1 sinyal iletiminin etkili olduğu yolları durdurur ve hücrelerin lösemik dönüşümünü engeller. İmatinib 2001 yılında dirençli KML tedavisinde, 2002 yılında birinci basamak KML tedavisinde yerini almıştır (34). Yapılan doz çalışmalarında optimal kullanım dozunun 400 mg/gün olduğu tespit edilmiştir. Daha yüksek doz kullanımlarında daha erken ve daha fazla sitogenetik yanıt elde edilmesine rağmen, 12. ayında 400 ve 800 mg kullanılan kollar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca yan etkileri nedeniyle 800 mg kullanan hastaların tedaviyi bırakma oranı daha yüksek bulunmuştur (35).

b) Dasatinib

İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinibe karşı intolerans ve direnç gelişen durumlarda veya KML'nin birinci basamak tedavisinde kullanılabilir. Dasatinib, DASISION çalışması sonucunda elde edilen erken ve daha iyi yanıtlar nedeni ile FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak KML tedavisinde onaylanmıştır. Bu çalışmada dasatinib kolunda daha yüksek oranda majör moleküler yanıt oranları tespit edilmiştir. (İmatinibe göre birinci yılda %28'e karşı %46, ikinci yılda %46' ya karşı %64, beşinci yılda %64'e karşı %76 yanıt oranı tespit edilmiştir (36). Dört farklı doz ve şemada yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 100 mg/gün dozun diğer doz ve şemalar kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bunun yanında ilerlemiş hastalığı olanlarda 2x70 mg/gün kullanılması önerilmektedir (37).

Dasatinib, yüksek dirençli BCR-ABL1 T315I mutasyonu saptananlarda etkili değilken, F317L mutasyonuna karşı sınırlı etkinliğe sahiptir (38). Dasatinib tedavisinde en sık görülen yan etkiler sitopeniler, plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon ve asittir.

c) Nilotinib

İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. ENESTnd çalışması sonuçlarına göre daha erken ve derin sitogenetik yanıt izlenmesi nedeniyle FDA tarafından 2010 yılında KML nin birinci basamak tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (39). İkinci basamakta kullanım dozu 2x400 mg iken, birinci basamak kullanımında 2x300 mg olarak önerilmektedir. En sık görülen yan etkileri sitopeniler, hiperglisemi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, amilaz/lipaz yüksekliğinin eşlik ettiği pankreatittir. Ayrıca QT uzaması yapması nedeni ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografik incelemeler ile takip yapılmalıdır.

d) Bosutinib

Bosutinib ABL ve SRC kinaz inhibitörüdür. Yeni tanı konulan KML hastalarında onay almıştır. Başlangıç tedavisinde imatinib ile karşılaştırıldığında daha hızlı ve daha üstün yanıt oranları görülmüş. Ancak daha fazla diyare ve anormal karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (40). Önerilen doz 500 mg/gündür. Bosutinib, T315I mutasyonuna karşı etkili değildir.

e) Ponatinib

Normal ve mutasyona uğramış BCR-ABL1 proteinlerine karşı aktivite gösteren ve BCR-ABL1 T315I mutasyonuna karşı etkili olan tek TKİ'dir. PACE çalışmasında KML'de etkinliği kanıtlanmıştır (41). Kullanımında karaciğer toksisitesi, arteriyel ve venöz trombozlar açısından dikkatli olunmalıdır. Önerilen başlangıç dozu 45 mg/gün olmakla beraber komplikasyonları göz önüne alınarak tolere edilebilen minimum doza ulaşılması önerilir. En sık görülen yan etkileri nötropeni, trombositopeni, rash, ciltte kuruluk ve karın ağrılarıdır (41).

2.11.2. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli (AHKHN)

Günümüzdeki tek küratif tedavi %100 HLA-uygun verici varlığında allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir. Ancak bu tedavi seçeneğinde kür şansına karşılık, kısa ve uzun dönemde artmış mortalite/morbidite riskinden dolayı güncel olarak bazı durumlar dışında başlangıç tedavisi olarak önerilmemektedir. Genellikle TKİ'lara direnç gelişmesi veya intolerasyon durumunda tercih edilmektedir. AHKHN sonuçlarını

ön görmede bazı risk skorları belirlenmiştir. Bunlardan European Blood and Bone Marrow Transplantation” (EBMT) tarafından önerilen ve 2004’te “Center For International Bone Marrow Transplantation Research” tarafından kabul gören transplantasyon risk skoru günümüzde hala kullanılmaktadır. AHKHN sonucuna etkili faktörler arasında, hasta ve hastalığa bağlı, transplantasyon tipine ve vericiye bağlı parametreler incelenmiş; hastalık evresi, hasta yaşı, tanı-transplantasyon arasında geçen süre, verici ile hasta arasındaki HLA uyumu ile akrabalık ve cinsiyet uyumu gibi faktörler önemli bulunmuş ve Gratwohl 26 (EBMT) risk skoru olarak adlandırılan bir skora ile herhangi bir transplantasyon adayının transplantasyondan sonraki yaşam veya nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir (42). Akselere ve blastik evrede tanı konan hastalar ile T315I mutasyonu olan hastalarda ve ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile yanıt alınamayan hastalarda AHKHN önerilmektedir. EBMT risk skoru 0-5 olan ve ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile suboptimal yanıt sağlanan hastalarda veya intolerans durumunda AHKHN önemli bir seçenektir (43).

Tablo 2. KML de allojenik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru (44)

Risk faktörü	Skor ve tanım
Hastalık evresi	Kronik: 0 Hızlanmış:1 Blastik: 2
Yaş	20 yaş altı: 0 20-40 yaş: 1 >40 yaş: 2
Tanıdan sonraki süre	1 yıl ve altı: 0 1 yıl üstü: 1
Verici tipi	HLA uygun verici:0 Diğerleri: 1
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	Alıcı erkek,verici kadın:1 Diğer durumlarda: 0

Tablo 3. KML 'de allojeneik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları (45) (46)

1- Genç (<20 yaş) olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta verici aranması önerilir.
2- İmatinibe yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde verici araştırması yapılması önerilir.
3- Kronik evredeki olgularda allo-HKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKİ tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.
4- İmatinibe yanıtı olmayan ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKİ başlanmalı, bu hastalar arasında; <ul style="list-style-type: none">• EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında; yanıtı olmama, yetersiz yanıt veya 2. kuşak TKİ'lerine intolerans varsa allo-HKHN en uygun seçenektir.• Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda SOKAL risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKİ yanıt olasılığı düşük olduğundan bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde allo-HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.
5- Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir.
6- İmatinibe yanıtı olmayan ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan allo-HKHN'ye yönlendirilir.
7- Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir. Allo-HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi ±imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra allo-HKHN'ye yönlendirilir.

2.12. KML de Tedavi Önerileri

Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Network-ELN) (47) ölçütlerine göre birinci basamak KML tedavisi için önerilen tedavi halen imatinib 400 mg/gündür. Ancak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzuna (Version 4. 2018) göre başlangıç tedavisinde imatinib 400 mg/gün önerisinin yanında, ayrıca dasatinib 100 mg/gün ya da nilotinib 600 mg/gün tercih edilebileceği belirtilmiştir(48). Tedavi cevabında yetersizlik ya da tedavi yanıt kaybında ikinci kuşak TKİ'ya geçilmelidir. Bu tedavi geçişleri için ELN, NCCN ve Türk Hematoloji Derneği (THD) tarafından önerilen belli başlı tedavi yanıt ölçütleri mevcuttur ve bunlar göz önünde bulundurularak geçiş yapılmalıdır. T315I gibi tedaviye dirençli mutasyonları olan ya da ikinci kuşak TKİ altında da yanıt elde edilemeyen hastalarda, uygun verici varlığında allogeneik kök hücre transplantasyonu tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Tedaviye yanıtı olmayan ancak allogeneik nakil için uygun vericisi olmayan ya da nakle uygun olmayan hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 4. ELN 2013 kılavuzuna göre kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve ileri basamaklardaki tedavi önerileri (49)

Birinci basamak	
	<ul style="list-style-type: none"> İmatinib (400 mg/gün) veya nilotinib veya dasatinib Başlangıçta uyarı (yüksek risk, KKA/Ph+) olan hastalara ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci basamak, ilk TKİ'ye intolerans	
	<ul style="list-style-type: none"> İlk kuşakta denenmemiş TKİ'den herhangi biri (nilotinib veya dasatinib)
İkinci basamak, imatinibe yanıtız	
	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinib veya nilotinib veya bosutinib* veya ponatinib[§] Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci kuşak, nilotinibe yanıtız	
	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinib veya bosutinib* veya ponatinib[§] Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
İkinci kuşak, dasatinibe yanıtız	
	<ul style="list-style-type: none"> Nilotinib veya bosutinib* veya ponatinib[§] Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
Üçüncü kuşak, 2 TKİ'ye yanıtız ve/veya intolerans	
	<ul style="list-style-type: none"> Kalan TKİ'lerden herhangi biri; uygun hastalarda allo-HKHN önerilir
Herhangi bir basamak tedavide T315I mutasyonu saptanması	
	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib[§] Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün

*Bosutinib ve [§]ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır.

KKA: Klonal kromozomal anomali

Tablo 5. ELN 2013 kılavuzuna göre akselere ve blastik evre KML'de tedavi önerileri (48)

TKİ başlanmamış yeni tanı akselere veya blastik evre hastalar	<ul style="list-style-type: none"> İmatinib 600-800 mg/gün veya Dasatinib 70 mg günde iki defa veya 140 mg günde bir defa Allo-HKHN için verici taraması blastik evredeki tüm hastalara ve hızlanmış evrede olup uygun yanıt sağlayamayan tüm hastalara allo-HKHN önerilir. Hastalığı kontrol altına almak için allo-HKHN öncesi kemoterapi gerekebilir.
Kronik evreden akselere ve blastik evreye dönüşüm gösteren daha önce TKİ verilmiş hastalar	<ul style="list-style-type: none"> Progresyondan önce kullanılmamış herhangi bir TKİ (ponatinib; T315I mutasyonu varsa) ardından tüm hastalarda allo-HKHN Hastaları allo-HKHN'ye hazırlamak için sıklıkla kemoterapi gereklidir*.
*Genellikle bu hastalarda tek başına TKİ kullanılması allo-HKHN öncesinde remisyon yanıtı yetersiz olacağı için sitotoksik kemoterapi uygulanması gereklidir. Kontrolsüz, dirençli blastik evre hastalarda allo-HKHN önerilmemektedir.	

Tablo 6. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri seçimi (50)

Mevcut mutasyon	
• Dasatinib duyarlılığı az olan mutasyonlar	F317L, F317I/V/C, T315A, V299L
• Nilotinib duyarlılığı az olan mutasyonlar	Y253H, E255K/V, F359V/C
• Nilotinib ve dasatinibe dirençli mutasyon	T315I
Eşlik eden hastalık	
Ağır diabetes mellitus, pankreatit öyküsü	Dasatinib düşünülür
Akciğer hastalıkları	Nilotinib düşünülür
QT uzaması olan hastalarda hem nilotinib, hem de dasatinib kullanımı özel dikkat gerektirir.	

2.13. Tedavi Yanıt Değerlendirmesi

Hastaların tedaviye yanıtları ELN, NCCN ve THD tanı ve tedavi rehberindeki ölçütlere göre değerlendirilebilir. Hastalara tedavi başlangıcından sonra tam hematolojik yanıt (THY) elde edilene kadar iki haftada bir, THY elde edildikten sonra da en az 3 ayda bir hematolojik yanıt kontrolü yapılmalıdır.

Hastalarda tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edilene kadar en az 6 ayda bir, tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra da, daha seyrek aralıklarla sitogenetik yanıt kontrolü yapılmalıdır. Sitogenetik yanıt kontrolü için kemik iliğinden konvansiyonel sitogenetik inceleme ya da çevresel kan/kemik iliğinden FISH yöntemi yapılabilir. Ancak ilk tanı anında ya da yanıt kaybı gelişmesi halinde konvansiyonel sitogenetik incelemenin yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Böylece tanı anında ya da yanıt kaybı halinde hastada gelişmiş olabilecek olan ek sitogenetik anomaliler (hem Ph+ hem de Ph- hücrelerde) de tespit edilebilir. Daha sonraki takiplerde çevresel kandan uygulama kolaylığı açısından FISH yöntemi tercih edilebilir. İyi bir sitogenetik inceleme için konvansiyonel sitogenetik inceleme de en az 20 metafaz bandlanması, FISH yönteminde ise en az 200 interfaz çekirdeği elde edilmesi gereklidir.

Moleküler yanıt, majör moleküler yanıt (MMY) elde edilene kadar 3 ayda bir, ardından tedavi boyunca yanıt kaybı gelişmediği sürece 6 ayda bir tekrarlanarak yapılmalıdır. Moleküler yanıt takibi RT-PCR(Gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu) yöntemi kullanılarak yapılır.

Tedaviye Yanıt Tanımları:

THD ulusal tanı ve tedavi kılavuzu 2016 ya göre tedaviye yanıt tanımları;

Tam hematolojik yanıt (THY)

- Lökosit sayısı $< 10000/\text{mm}^3$
- Çevresel kanda bazofil $< \%5$
- Çevresel kanda miyelosit, metamiyelosit, blast ve promiyelosit olmaması
- Trombosit sayısı $< 450.000/\text{mm}^3$
- Dalagın ele gelmemesi

Sitogenetik yanıt (SY)

- Tam sitogenetik yanıt(TSY): Ph+ metafazın olmaması
- Kısmi sitogenetik yanıt(KSY): Ph+ metafaz %1-35 arası
- Minör sitogenetik yanıt: Ph+ metafaz %36-65 arası
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph+ metafaz %66-95 arası
- Sitogenetik yanıtızsızlık: %95 in üzerinde Ph+ metafaz olması

Moleküler Yanıt(MY)

- Major moleküler yanıt(MMY): BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası skalaya (ISI) göre $\leq \%0,1$ olması
- Tam moleküler yanıt: RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmamasıdır.

2.14. ELN Tedavi Yanıt Takibi

Hematolojik Yanıt

- Tanı anında
- THY elde edilene kadar 15 günde bir
- THY elde edildikten sonra en az 3 ayda bir

Sitogenetik Yanıt

- Tanı anında, 3.ve 6 aylarda

- TSY elde edilene kadar 6 ayda bir
- Düzenli moleküler takip yapılamıyorsa her yıl
- Tedaviye yanıtızsızlık ya da yanıt kaybında
- Açıklanamayan sitopeni gelişiminde

Moleküler Yanıt

- MMY olana kadar 3 ayda bir
- MMY sonrasında en az 6 ayda bir

Mutasyon Analizi

- Suboptimal yanıtızsızlık durumunda yapılmalıdır.

Birinci basamak tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ELN yanıt ölçütleri kullanılabilir.

Tablo 7. ELN yanıt ölçütleri (51)

Yanıt süresi	Optimal	Suboptimal	Başarısızlık	Uyarı
Tanıda				Yüksek risk, ek KKA olması
3.Ay	THY, en az minör SY	SY olmaması	THY olmaması	
6.Ay	En az KSY	KSY olmaması	SY olmaması	
12.Ay	TSY	KSY	KSY olmaması	MMY' den az yanıt
18.Ay	MMY	MMY olmaması	TSY olmaması	
Herhangi bir anda	Stabil veya MMY	MMY kaybı,	THY kaybı, TSY kaybı, KKA/Ph-, mutasyonlar	BCR-ABL1 kopya sayısı artışı, KKA/Ph-

KKA: Klonal kromozomal anomali, **KKA/Ph+:** Ph+ hücrelerde ek KKA, **KKA/Ph-:** Ph- hücrelerde ek KKA, **THY:** Tam hematolojik yanıt, **KSY:** Kısmi sitogenetik yanıt, **TSY:** Tam sitogenetik yanıt, **MMY:** Majör moleküler yanıt
a: İmatinib duyarlı mutasyonlar,
b: İmatinib dirençli mutasyonlar

Yeni tanı konmuş kronik evre KML hastalarında herhangi bir TKİ tedavisi başlanması sonrasında, 3. ayda BCR-ABL1 \leq %10 olan hastalar ile BCR-ABL1 $>$ %10 olanlar karşılaştırıldığında, BCR-ABL1 $>$ %10 olmanın kötü prognostik önemi olduğu gösterilmiştir(52). Ancak tek bir BCR-ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru olmayabilir ve tedaviye yanıt olmadığına karar vermeden önce iki kez BCR-ABL1

ölçümü (3. ay ve 6. ay) ve gerekirse ek incelemeler (konvansiyonel sitogenetik, mutasyon analizi) yapılmalı, daha sonra tedavi değişikliği düşünülmelidir. Takipte çeşitli zamanlarda (örneğin 3. ay, 6. ay veya 12. ay) yanıt durumu 2013 ELN önerilerine göre uyarı olan hastalarda 2. kuşak TKİ'lara geçmenin daha hızlı ve daha derin yanıt oluşturabildiği gösterilmiş olmakla beraber, bu yanıt durumunun uzun dönemde genel sağkalım avantajı sağladığına dair henüz veri bulunmamaktadır (53).

Tablo 8. İmatinibe yanıtızsız durumlarda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları (54)

	Optimal	Uyarı	Yanıtızsız
Başlangıç	Değerlendirme yok	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya 1.kuşak TKİ ye SY olmaması veya Yüksek risk	Değerlendirme yok
3. ay	BCR-ABL1 ≤%10 ve/veya Ph+ <%65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok veya Ph+ >%95 veya yeni mutasyonlar
6.ay	BCR-ABL1 ≤%10 ve/veya Ph+ <%35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%65 ve/veya yeni mutasyonlar
12.ay	BCR-ABL1 <%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35 ve/veya yeni mutasyonlar
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤%0,1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 > %0,1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+
MMY, BCR-ABL1 ≤%0,1=MY 3,0 veya daha derin yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph-, Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali. *Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥%1 olması.			

2.15. Tedavi Direnci

İmatinib tedavisine başlandıktan sonra ilk 3 ay içinde tam hematolojik yanıt gelişmemesi, altı ay içinde hiç sitogenetik yanıtın oluşmaması, 12. ayda majör sitogenetik yanıtın olmaması durumu primer (birincil) direnç olarak değerlendirilir. Hematolojik yanıtın ve sitogenetik yanıtın kaybedilmesi ve hastalık ilerlemesi durumunda ise sekonder (ikincil) dirençten söz edilir. En sık görülen direnç mekanizması BCR/ABL mutasyonları sonucu görülür.

Primer direnç, başlangıç tedavisi olarak imatinib alan kronik faz KML hastalarında %10-25'e varan oranlarda gelişebilirken, sekonder direnç ise yaklaşık iki yıl içinde sırasıyla blastik faz, akselere faz ve kronik faz hastalarda %80, %50 ve %15 oranlarında gözlemlenir (55). Primer direnç muhtemel doz ilişkili olup, imatinib dozunun artırılması ile büyük oranda giderilebilir.

En sık gözlenen, en yüksek derecede in vitro ve klinik direnç ile ilişkili olan mutantlar; imatinib bağlanma bölgesinde bulunan Y253H, F317L, T315I ve ATP bağlama bölgesinde bulunan E255K'dir. T315I mutasyonunda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olan dasatinib ve nilotinib de tedavide etkili değildir. Bu mutasyonda yeni TKİ'lar (ponatinib vb) ve allojeneik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir. Y253H, E255K, F359V/C mutasyonlarında ise dasatinib nilotinibden daha etkili iken, F317L, F317I/V/C, T315A, V299L mutasyonlarında ise nilotinibin dasatinibden daha etkili olduğu bildirilmektedir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2006-2018 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 69 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçenekleri, tedavi sırasında gözlenen yan etkiler, tedavi yanıt oranları, sağkalım analizleri değerlendirildi. Çalışmamız için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunda 31.01.2018 tarih ve 03 nolu karar ile etik kurul onayı onaylandı.

Tanı anında hematolojik, sitogenetik ve moleküler tetkiklerine ulaşamayan, düzenli takip ve kontrollerine gelmeyen ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların tanı anındaki demografik verileri, hastalığın evresi, dalak boyutları (kot kavsinden cm olarak palpe edildiği uzaklık), laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN-2013 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler tedavi başlangıç tarihinden itibaren geçen süreler göre yapılmıştır. Hastaların TKİ tedavisi altında 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 18.ayda bakılan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları değerlendirilmiştir. TKİ tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etkisi nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar da geriye dönük değerlendirilmiştir. Hastaların risk durumları Sokal ve Hasford risk skoruna göre belirlenmiştir.

Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi (lökosit $<10.000/mm^3$, trombosit $<450.000/mm^3$), çevresel kan yaymasında miyelosit ve metamiyelosit toplamının %5'in altında olması, blast ve promyelosit saptanmaması, ekstramedüller tutulumun olmaması, hızlanmış ve blastik evre belirtilerinin bulunmaması olarak değerlendirildi.

Sitogenetik yanıt FISH yöntemi ile hesaplanan BCR-ABL1 pozitif interfazların yüzdesine göre değerlendirildi. Yalancı pozitiflik oranı $<8\%$ olarak kabul edildi.

Moleküler yanıt ise, RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL1 düzeylerine göre değerlendirildi. Hastanemizde 2012 yılından önce Real Time kantitatif PCR ile BCR-

ABL transkript düzeyleri ölçülmekteydi. Bu yöntemle göre major moleküler yanıt bcr-abl transkript düzeyinde 3-log azalma, tam moleküler yanıt bcr-abl transkript saptanmaması olarak tanımlanmıştır. 2012 yılından sonra ise daha duyarlı bir yöntem olan ve uluslararası standardizasyon ile hesaplama yapılan internasyonel skala sistemi (ISI)'ne geçilmiştir. ISI' ye göre yanıt tanımı için ISI değeri $\%<0,005$ olması major moleküler yanıt, ISI değerinin $\%0$ olması tam moleküler yanıt olarak tanımlanmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada SPSS (ver:21) istatistik paket programı kullanılmıştır. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Ayrıca hastaların medyan (ortanca değer) sağkalım sürelerini belirlemek üzere Kaplan - Meier yöntemi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi p değeri 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamızda yer alan 69 hastanın 28'i (%40.6) erkek, 41'i (%59.4) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 49.6 yıl, kadınların yaş ortalaması 49.1 yıl, tüm hastaların yaş ortalaması 49.3 yıl idi. Hastaların 7 sinde (%10.1) diabetes mellitus, hipertansiyon gibi ek kronik hastalık mevcuttu.

Hastaların başvurudaki laboratuvar bulgularından hemoglobin ortalama 12.7 gr/dl, lökosit sayısı ortalama 115.240/mm³, trombosit sayısı ortalama 461.840/mm³ bulundu. Çevresel kan yaymasında, bazofil yüzdesi ortalama %1.4, eozinofil %1.7 saptandı. Fizik muayenede kot altı dalak büyüklüğü ortalama 2.1 cm bulundu. Tanı anında RT-PCR yöntemiyle bakılan BCR-ABL tetkikinde ISI skoru ortalama %80.6 hesaplandı.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar özellikleri

	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Standart sapma	Ortalama
Hb(gr/dl)	69	7.6	16.5	1.7	12.7
Platelet(/mm ³)	69	21.000	1.728.000	333.661	461.840
Lökosit(/mm ³)	69	22.000	459.000	114.015	115.240
Nötrofil %	69	47.2	94.7	7.8	83.7
Bazofil %	69	1.2	7.4	1.8	2.4
Eozinofil%	69	0.7	8.7	1.7	2.7
Splenomegali(cm)	69	2.1	14	2,6	3.8
LDH	69	321	3288	598	918
ISI skoru %	69	12.0	376.3	80.8	80.6

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

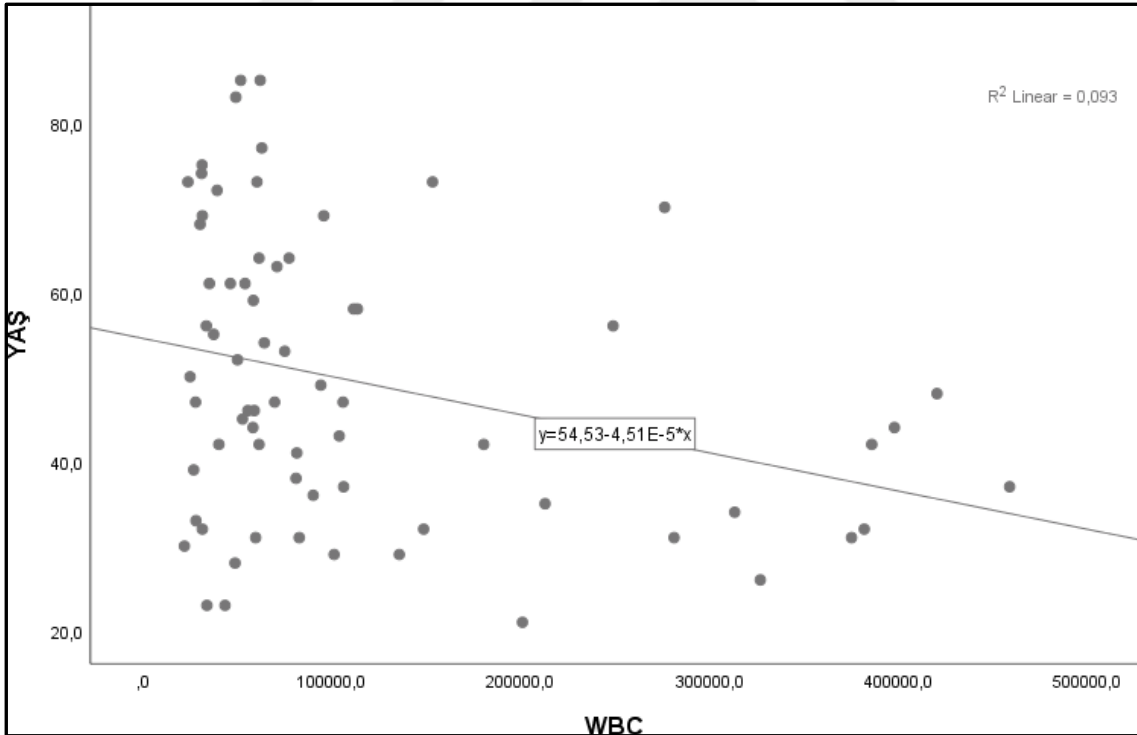
Yaş	49.3(21-85)
Erkek/Kadın	28/41
Evre:	
Kronik evre	67
Akselere evre	2
Blastik evre	0

Korelasyon için Pearson testi kullanarak klinik bulguların birbiri ile ilişkisine baktığımızda; lökosit sayısı ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Yaş ile lökosit sayısı arasında anlamlı negatif ilişki tespit edilirken, yaş ile

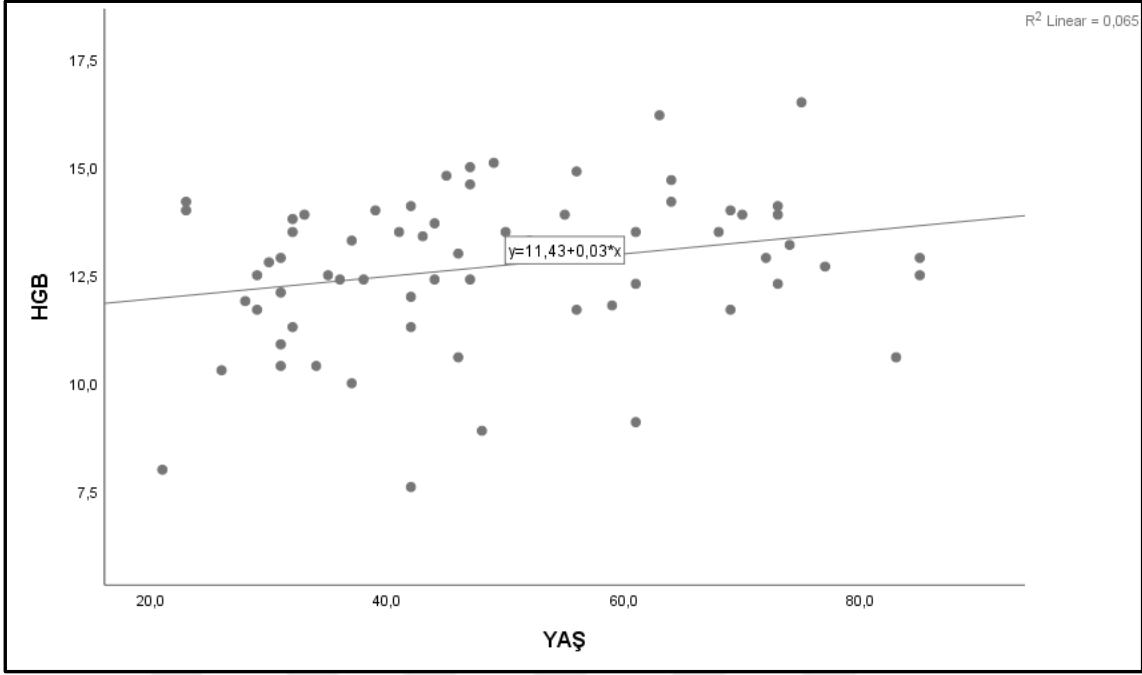
hemoglobin değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki mevcuttu. Splenomegali ile yaş arasında negatif anlamlı ilişki görüldü. LDH ile lökosit sayısı arasında pozitif anlamlı ilişki görülürken, LDH ile hemoglobin arasında negatif anlamlı ilişki tespit edildi. Lökosit sayısı ile başlangıç ISI skoru yüzdesi arasında ve platelet sayısı ile başlangıç ISI skoru yüzdesi arasında anlamlı olmayan pozitif ilişki saptandı (şekil 4, şekil 5, şekil 6, şekil 7 ve şekil 8).

Tablo 11. Klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

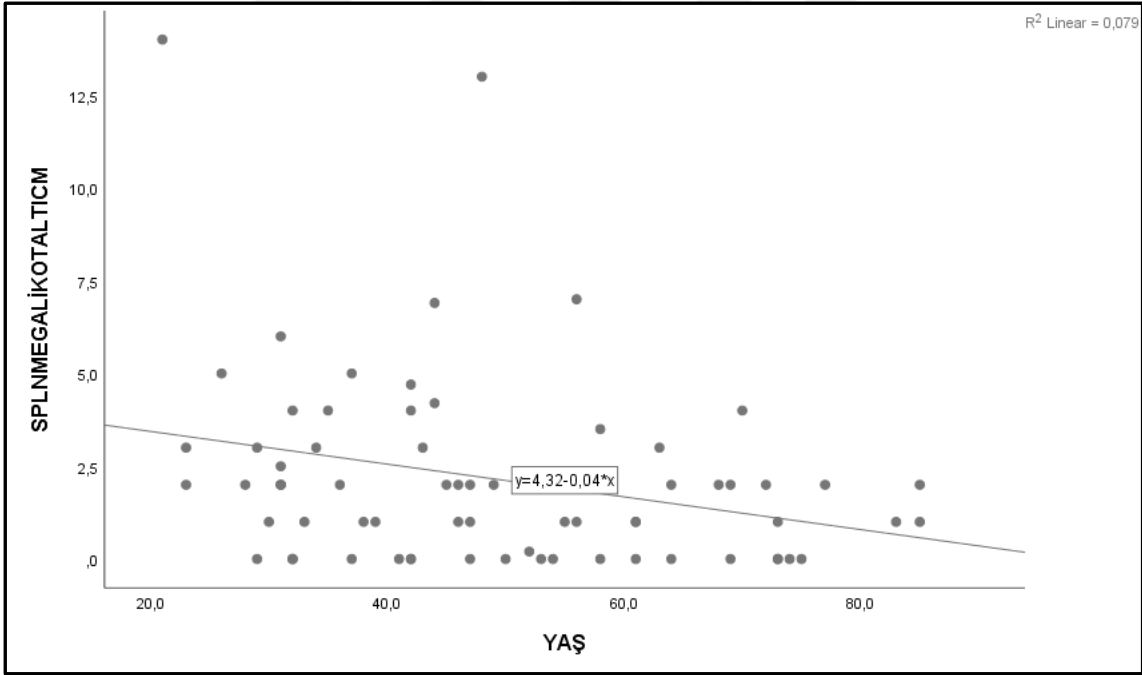
	Korelasyon ilişkisi	R değeri
Lökosit ile hemoglobin değerleri	Negatif	0,607
Yaş ile lökosit sayısı	Negatif	0,304
Yaş ile hemoglobin değerleri	Pozitif	0,255
Splenomegali ile yaş	Negatif	0,282
LDH ile lökosit sayısı	Pozitif	0,656
LDH ile hemoglobin değerleri	Negatif	0,515



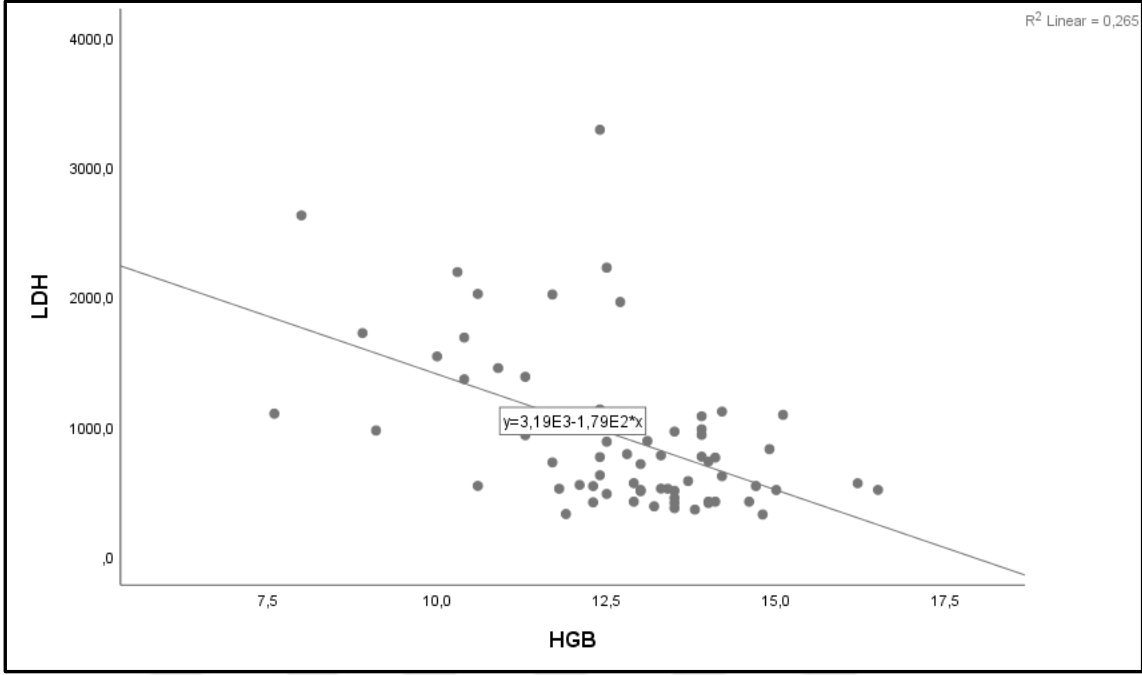
şekil 4. Yaş ile lökosit sayısı arasındaki ilişki



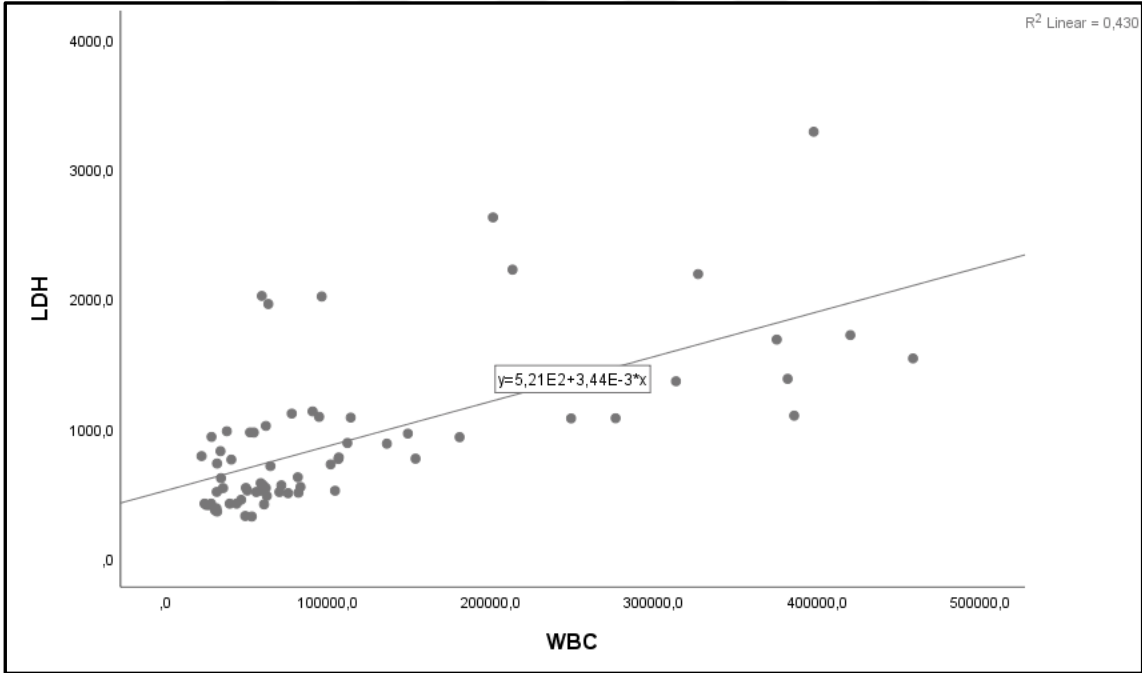
Şekil 5. Hemoglobin değerleri ile yaş arasındaki ilişki



Şekil 6. Splenomegali ile yaş arasındaki ilişki



Şekil 7. LDH ile hemoglobin değerleri arasındaki ilişki



Şekil 8. LDH ile lökosit sayısı arasındaki ilişki

Hastaların tanı anında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 2016 yılında revize tanı ölçütlerine göre; 67'si kronik evrede (%97.1), 2'si akselere evrede (%2.9) iken, blastik evrede tanı alan hasta yoktu.

Hastaların risk durumları sokal ve hasford risk skoruna göre hesaplandı. Hastaların 39'u (%56.5) düşük, 24'ü (%34.8) orta, 6'sı (%8.7) yüksek sokal risk oranına sahipti. Hasford risk skorlamasına göre ise 42 (%60.9) hasta düşük, 25 (%36.2) hasta orta, 2 (%2.9) hasta yüksek riskli saptandı. Sokal risk skorlaması ile imatinib tedavisi 3.ay 6.ay 12.ay ve 18.ay THY, TSY, MMY arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Hasford risk skoru düşük olan 39 hastada 3.ayda, 1 hastada 6.ayda THY geliştiği görülürken, risk skoru orta olan 19 hastada 3.ayda, 6 hastada 6.ayda THY geliştiği, risk skoru yüksek olan 1 hastada ise 3.ayda THY oluştuğu tespit edildi. Hasford risk skoru riski ile imatinib tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Hasford risk skoru derecesi arttıkça imatinib tedavi yanıtında azalma olduğu saptandı (p: 0,022.).

KML nedeniyle tedavi başlanan hastaların 68'inde verilen TKİ imatinib mesilat idi. Akselere fazdaki 1 hastada 2. kuşak TKİ başlanmıştı. Hastaların en son takiplerinde 51 hasta (%73.9) imatinib, 18 hasta (%26.1) 2. kuşak TKİ almaktaydı.

Tablo 12. İmatinib tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı(n)	3.ay n=68(%)	6.ay n=68(%)	12.ay n=68(%)	18.ay n=68(%)
THY	59(%86.7)	66(%97)	66(%97)	66(%97)
TSY	3(%4.4)	22(%32.3)	47(%69.1)	47(%69.1)
MMY	0	3(%4.4)	13(%19.1)	32(%47)
THY: Tam hematolojik yanıt TSY: Tam sitogenetik yanıt MMY: Majör moleküler yanıt				

İmatinib tedavisi alan hastaların 3. ayda 59'unda (%86.7) THY, 3'ünde(%4.4) 3.ayda TSY mevcutken hiçbir hastada 3.ayda MMY gelişmedi. Hastaların 6.ayda 66'sında (%97) THY, 22'sinde (%32.3) TSY, 3'ünde (%4.4) MMY gelişti. 12.ayda 47 hastada (%69.1) TSY, 13 hastada (%19.1) MMY görüldü. 18.ayda 32 hastada (%47) MMY tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 13. Dasatinib tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı(n)	3.ay n=14(%)	6.ay n=14(%)	12.ay n=14(%)	18.ay n=14(%)
THY	13(%92.8)	13(%92.8)	13(92.8)	13(%92.8)
TSY	0	4(%28.5)	7(%50)	10(%71.4)
MMY	0	1 (%7.1)	4(%28.5)	7(%50)

THY: Tam hematolojik yanıt **TSY:** Tam sitogenetik yanıt **MMY:** Majör moleküler yanıt

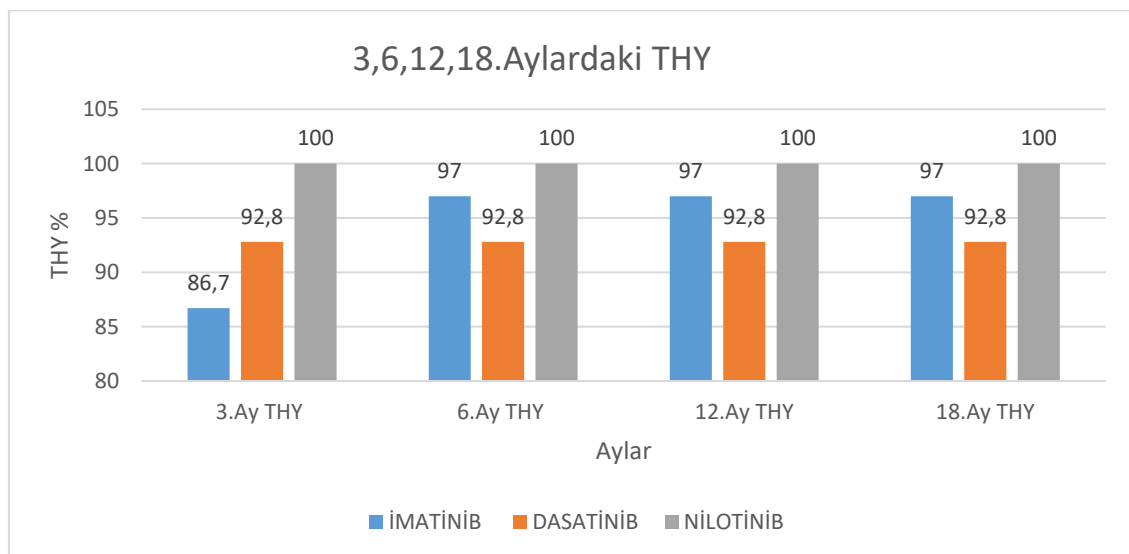
Dasatinib tedavisi alan hastaların 3.ayda 13'ünde (%92.8) THY varken, hiçbirinde 3. Ayda TSY ve MMY görülmedi. Hastaların 4'ünde (%28.5) 6.ayda TSY, 1'inde (%7.1) MMY görüldü. Hastaların 12. ayda 7'sinde (%50) TSY, 4'ünde(%28.5) MMY görüldü. 18. ayda 10(%71.4) hastada TSY, 7(%50) hastada MMY görüldü (Tablo 13).

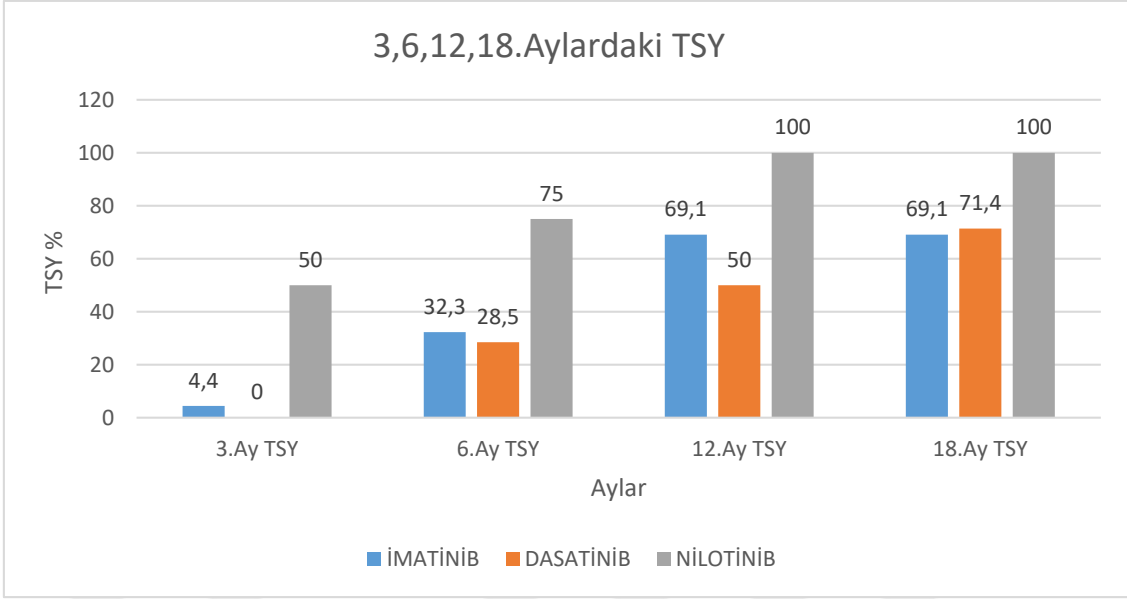
Tablo 14. Nilotinib tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı(n)	3.ay n=4(%)	6.ay n=4(%)	12.ay n=4(%)	18.ay n=4(%)
THY	4(%100)	4(%100)	4(%100)	4(%100)
TSY	2(%50)	3(%75)	4(%100)	4(%100)
MMY	1(%25)	3(%75)	4(%100)	4(%100)

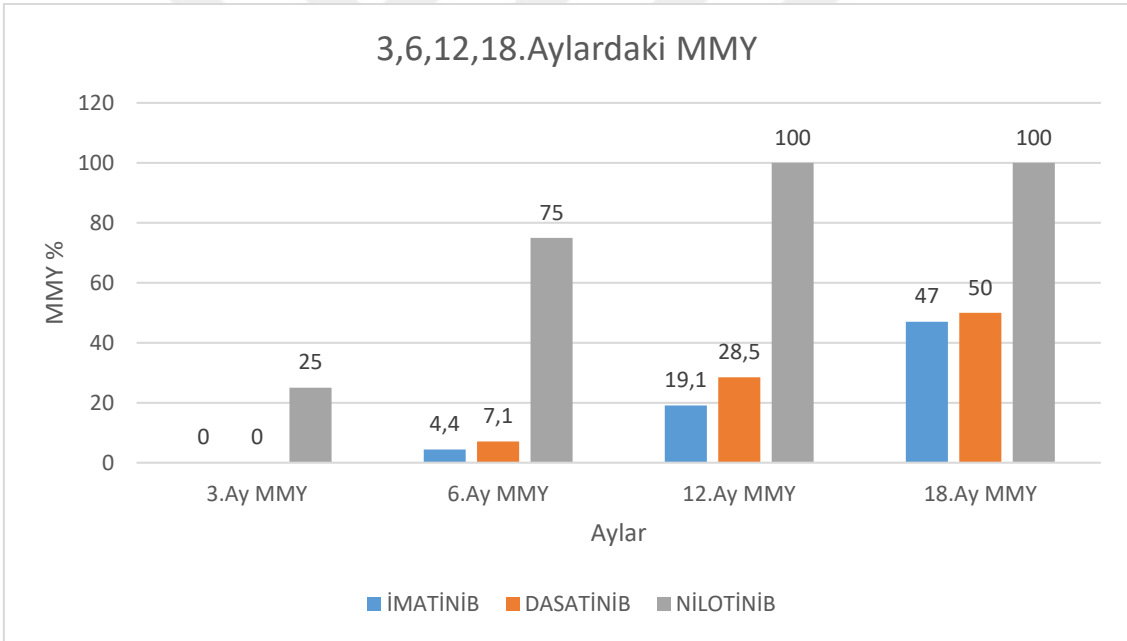
THY: Tam hematolojik yanıt **TSY:** Tam sitogenetik yanıt **MMY:** Majör moleküler yanıt

Nilotinib tedavisi alan hastaların 3.ayda; 4'ünde (%100) THY, 2'sinde (%50) TSY, 1'inde (%25) MMY gelişti. 6.ayda 3(%75) hastada TSY, 3 (%75) hastada MMY görüldü. Hastaların 4'ünde (%100) 12.ayda TSY, 4'ünde (%100) MMY görüldü (Tablo 14).

**Şekil 9.** 3., 6., 12. ve 18. aylardaki THY oranları



Şekil 10. 3., 6., 12. ve 18. aylardaki TSY oranları



Şekil 11. 3., 6., 12. ve 18. aylardaki MMY oranları

İmatinibe intolerans, yanıtızsızlık ve/veya tedavi yanıt kaybı nedeniyle 2.kuşak TKİ alan 18 hastamız mevcuttu. Bunlardan 14'ü dasatinib, 4'ü nilotinib kullanmaktaydı. İkinci kuşak TKİ geçiş sebebi olarak 3 hastada imatinibe intolerans, 1 hastada intolerans ve tedavi yanıt kaybı, 14 hastada ise yetersiz yanıt veya yanıt kaybı rol oynadı. Hastaların ilacı tolere edememesinde gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, diare),

kas iskelet sisteminde ağrılar ve ciddi halsizlik gibi şikâyetlerin olduğu görüldü. Tedavi altında ilaca bağlı gelişen sitopenilerin de ilaç değişikliğinde rol aldığı görüldü.

Tablo 15. 2. kuşak TKİ geçiş sebepleri

İlaç değişiklik nedeni	Hasta sayısı
İmatinib intolerans/ yan etki	4
Hematolojik yanıtızsızlık	9
Sitogenetik yanıtızsızlık	2
Moleküler yanıtızsızlık	3
Toplam	18

Dasatinib tedavisi alırken 3 hastamızda tekrarlayan plevral effüzyon gelişmesi üzerine hastalarda nilotinibe geçildi.

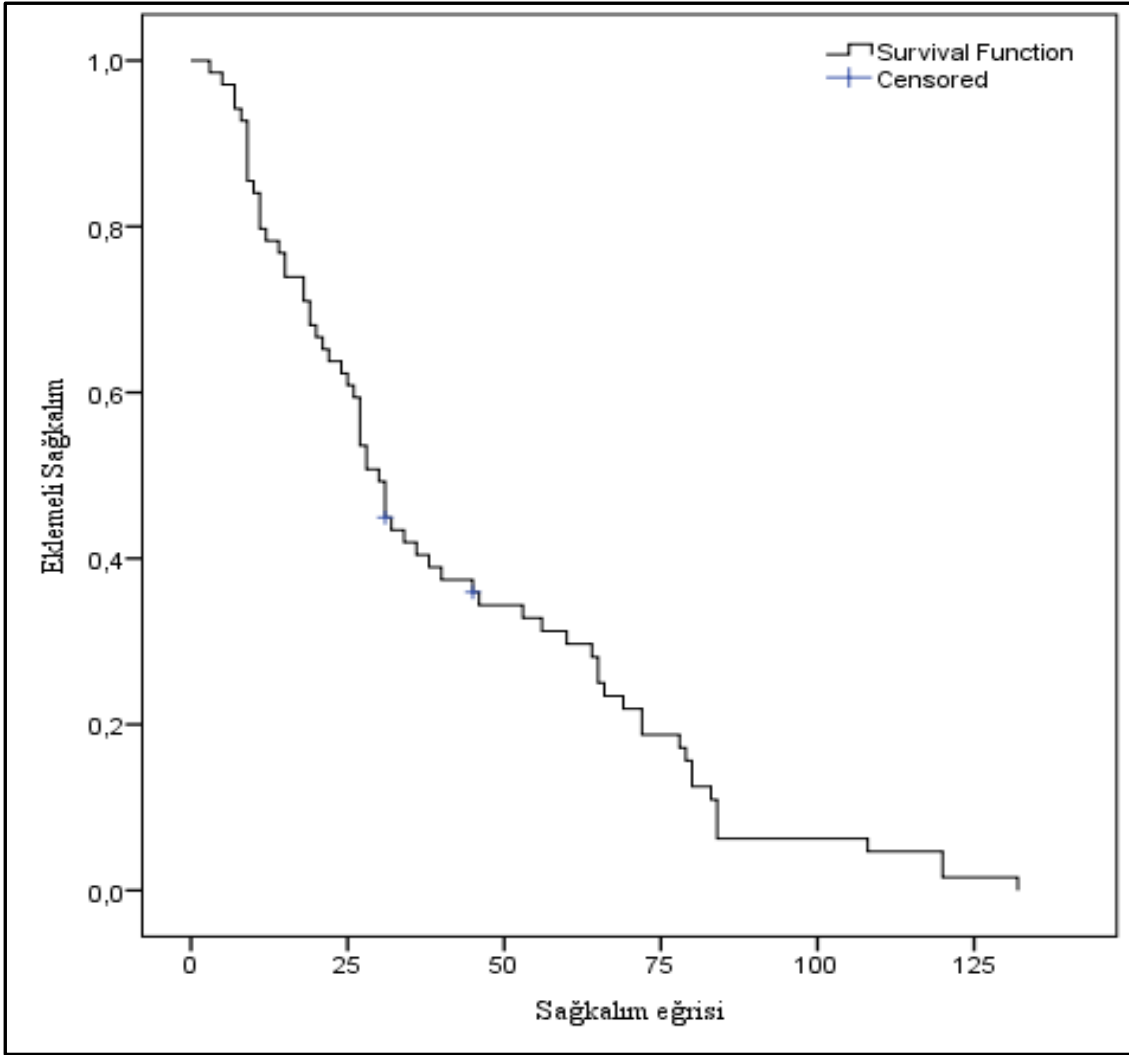
İmatinib tedavisi altında 1 hastamızda 6. ayda hematolojik yanıt kaybı olması üzerine hastadan imatinib direnç mutasyon analizi bakıldı ve dasatinibe geçildi. Direnç mutasyon analizi negatif gelen hastada blastik faz AML (Akut Miyeloid Lösemi) dönüşümü tespit edildi. Hastaya yüksek doz kemoterapi + dasatinib kemoterapi tedavisi verildi ve hastalık remisyona girince allojenik kök hücre programına yönlendirildi.

Takip süremiz boyunca 5 hastada imatinib tedavisi altında gebelik durumu gelişti. Gebelik tespit edildikten sonra 2 hastada interferon tedavisine geçildi. 3 hasta tedavi değişikliğini kabul etmediğinden mevcut riskler anlatılarak imatinibe devam edildi. İmatinib kullanmaya devam eden hastalarda TSY ve MMY devam etti. İnterferon kullanan hastaların birinde TSY ve MMY kaybı olduğu görüldü. Bu hastada doğum sonrası tekrar imatinibe geçildi. İmatinib sonrası 6. ayda TSY ve MMY elde edildi. Gebelik boyunca ve sonrasında hastada ve bebeklerde erken dönemde patoloji saptanmadı.

4.2. Sağkalım

Hastaların ortalama takip süresi 40.4 ay bulundu. Hastaların toplam sağkalım oranını değerlendirdiğimizde, takibimizde olan 69 hastadan biri erkek ve biri kadın olmak üzere sadece 2 tanesi (%2.9) kaybedilmişti. Bu hastalarda 1. ve 2. Kuşak TKİ'lara yanıt olmaması, hematopoetik kök hücre uygun vericilerinin olmaması sonrası hastalığa bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölüm gerçekleşti. Toplam sağ kalım oranı %97.1 saptanmıştır.

Hastaların sağkalım analizlerini değerlendirdiğimizde olay tanımı olarak; ELN ölçütlerine göre başarısızlık, tedaviyi bıraktıracak yan etki gelişimi, tedavi altında ölüm ve blastik ya da hızlanmış evreye geçiş kullanıldı. Olaysız sağ kalım olasılıkları Kaplan Meier ve Log rank testleri ile değerlendirildi. Buna göre toplam olaysız sağkalım oranları 12. ayda %78.3, 24. ayda %62.3 ve 60. ayda %29.7 bulundu (Şekil 12).



Şekil 12. Olaysız sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

KML erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (E/K=3/2) ve her yaşta görülmekle birlikte, hastalara sıklıkla 50 ve 60'lı yaşlarda tanı koyulmaktadır.

Çalışmamızda KML kadınlarda daha fazla görülmekte ve ortalama görülme yaşı 49.3 yıl idi. Kantarjian ve arkadaşlarının kronik fazda tanı alan toplam 519 KML'li hastayı içeren imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında; dasatinib kullanan kolda erkek hasta oranı %56, kadın hasta oranı %44 ve imatinib kullanan kolda erkek hasta oranı %63, kadın hasta oranı %37, hastaların yaş ortalaması dasatinib kullanan kolda 46, imatinib kullanan kolda 49 olarak bildirilmiştir (57). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E/K:1.4/1, ortalama yaş 52 yıldır (58). Şahin F. ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında erkek hasta oranı %49.3, kadın hasta oranı %50.7, ortalama yaş 46.1 yıl olarak bildirilmiştir (59).

Çalışmamızda literatürle benzer yaş ortalaması elde edilmiş ancak literatürden farklı olarak kadın hasta oranı biraz daha fazla bulunmuştur.

KML kronik, akselere (hızlanmış) ve blastik olmak üzere 3 farklı klinik fazda prezente olmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu kronik evrede tanı alırken, hastalık tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakıldığında, tedaviye yanıt alınmadığında ve/veya hastalığın progrese olmasıyla akselere evre ve/veya blastik evreye ilerleme görülmektedir (1). Çalışmamızda hastaların 67'si kronik evrede (%97,1), 2'si akselere evrede (%2.9) iken, blastik evrede tanı alan hasta yoktu. Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların tanı anında %77'si kronik, %20'si akselere, %2.3'ü blastik evrede saptanmış (58). Ayrıca Şahin F. ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında hastaların tanı anında %94.9'u kronik, %4.1'i akselere, %1.1'i blastik evrede saptanmıştır (59). Çalışmamızda tanı anındaki kronik fazda prezente olan hasta sayısının çokluğu literatür ile benzerdir.

ELN 2013'de yayınlanan kılavuza göre hastaliksız sağ kalım oranı %94, genel sağ kalım oranı %97 saptanmıştır (60). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ kalım oranı %83 hastaliksız sağ kalım 8.3 yıl olarak saptanmıştır (58).

Çalışmamızda toplam sağ kalım oranı %97.1 saptanmış olup ELN 2013 verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların risk durumları sokal ve hasford risk skoruna göre hesaplandı. Sokal risk skorlamasına göre hastaların 39'u (%56.5) düşük, 24'ü (%34.8) orta, 6'sı (%8.7) yüksek risk oranına sahipti. Hasford risk skorlamasına göre ise hastaların 42'si (%60.9) düşük, 25'i (%36.2) orta, 2'si (%2.9) yüksek riskli saptandı. Saglio ve arkadaşlarının nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında her üç tedavi kolunda (600 mg nilotinib, 800 mg nilotinib ve 400 mg imatinib) düşük sokal skoru izlenen hasta oranı %37, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı %36 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta oranı %28 olarak bildirilmiştir (61). Şahin F.ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında tanı anında hastaların %69.2'si düşük, %24.2'si orta, %6.6'sı yüksek sokal risk skoruna sahipti (59). Çalışmamızda hastaların tanı anında hesaplanan sokal risk skorları literatürle benzer şekilde düşük ve orta risk grubunda yoğunlaşmaktadır.

Hastaların başvuru laboratuvar bulgularından hemoglobin ortalama 12.7 gr/dl, lökosit sayısı ortalama 115.240/mm³, trombosit sayısı ortalama 461.840/mm³ bulundu. Çevresel kan yaymasında, bazofil yüzdesi ortalama %1.4, eozinofil %1.7 saptandı. 846 hasta üzerinde nilotinib ve imatinib tedavilerinin karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında; 3 kolda da tanı anındaki ortalama hemoglobin 12 gr/dL olarak bildirilmiştir. Ortalama trombosit değeri nilotinib 600 mg alan kolda 424.000/mm³, nilotinib 400 mg alan kolda 374.000/mm³, imatinib alan kolda 375.000/mm³ olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama lökosit sayısı 26.000/mm³ olarak bildirilmiştir (50). Şahin F. ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında ortalama lökosit sayısı 101.000/mm³, ortalama hemoglobin 11.5 gr/dl, ortalama trombosit sayısı 275.000/mm³ saptanmış (59). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama lökosit sayısı 92.000/mm³, ortalama hemoglobin sayısı 11.5gr/dl, ortalama trombosit sayısı 430.000/mm³ saptanmıştır (58). Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki hematolojik parametreleri literatür ile benzerlik göstermekte ve lökosit yüksekliği en sık rastlanan laboratuvar bulgusu idi.

Hastalarda fizik muayenede kot altı dalak büyüklüğü ortalama 2.1 cm bulundu. Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fizik muayenede ortalama

splenomegali 2.2 cm tespit edilmişken (58), Şahin F.ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmada ortalama 5 cm saptanmıştır (59). Bunun çalışmamızda da KML’de en sık gözlenen fizik muayene bulgusu olduğu ve literatür verileri ile uyumlu olduğu görüldü.

253 kronik faz KML hastasında dasatinib ve imatinib tedavisinin yanıt oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada imatinib tedavisini bırakma nedenleri içinde en sık neden %12 oranında yan etkiler olarak bildirilmiştir (62). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 88 hastanın 27’sinde 2.kuşak TKİ’ye geçilmiş. Bunların 21’inde imatinibe direnç ya da yanıtızsızlık, diğerlerinde imatinibe bağlı yan etkilerin (sitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dermatolojik yan etkiler) olduğu saptanmıştır (58). Şahin F.ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmada imatinib tedavisi değişikliği yapılan hastaların %90.8 inde tedaviye direnç/yetersiz yanıt, %9.2 sinde imatinibe intolerans saptanmıştır (59). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde tedavi değişikliği yapılan hastalarda nedenlerin tedavi direnci ve ilaca bağlı yan etkilerin (intolerans) olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda imatinib tedavisi ile hastaların %89.4’ünde 3. ayda tam hematolojik yanıt, %53.2’sinde 12. ayda tam sitogenetik yanıt, %59.4’ünde 18. ayda majör moleküler yanıt olduğu görüldü. Radich ve arkadaşlarının 246 hastada imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının kıyaslandığı çalışmada imatinib alan kolda 3. ayda tam hematolojik yanıt oranı %82, 12. ayda tam sitogenetik yanıt oranı %69 ve 18. ayda başlangıç BCR-ABL düzeyine göre 3-log düşüş ile ifade edilen major moleküler yanıt oranı %44 olarak bildirilmiştir (51). Baccarani ve arkadaşlarının yüksek sokal riskine sahip KML’li hastalarda 400 mg imatinib ve 800 mg imatinib tedavi yanıtlarını değerlendirdiği çalışmada ise 400 mg imatinib alan kolda 12. ayda tam sitogenetik yanıt oranı %58 ve 18. ayda majör moleküler yanıt oranı %41 olarak bildirilmiştir (63). Şahin F. ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmada imatinib tedavisi altında %95.7 hastada 3.ayda tam hematolojik yanıt, %63.8 hastada 12. ayda tam sitogenetik yanıt saptanmışken moleküler yanıt veri eksikliğinden kaynaklı hesaplanamamıştır (59). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada imatinib tedavisi altında hastaların %90.9’unda 3. ayda tam hematolojik yanıt, %64’ünde 12. ayda tam sitogenetik yanıt, %84’ünde 18. ayda majör moleküler yanıt saptanmış (58).

Hastalarımızda standart imatinib dozu ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt oranlarının spesifik zaman dilimlerinde literatür ile benzer olduğu görüldü.

Dasatinib tedavisi alan 14 hastanın tamamında (%100) 3. ayda tam hematolojik yanıt, %70'inde 12. ayda tam sitogenetik yanıt, %100'ünde 18. ayda majör moleküler yanıt olduğu görüldü. Dasatinib 50 mg günde 2 doz ve dasatinib 100 mg tek doz alan hastalarda yanıt oranlarının karşılaştırıldığı 62 KML'li hastanın incelendiği bir başka çalışmada herhangi bir zamanda TSY oranı %98 ve MMY oranı %82 olarak bildirilmiştir (64).

Kantarjian ve arkadaşlarının 519 kronik faz KML'li hastada dasatinib ve imatinib ile tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında ortalama 99mg/gün dasatinib alan kolda TSY oranı %83 ve MMY oranı %46 olarak bildirilmiştir (48). Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak dasatinib tedavisinde yanıt oranları daha yüksek tespit edildi.

Nilotinib tedavisi alan 4 hastanın tamamında (%100) 3. ayda tam hematolojik yanıt, %100 ünde 12. ayda tam sitogenetik yanıt, %100 ünde 18. ayda majör moleküler yanıt olduğu tespit edildi. Nilotinib ve imatinib yanıtlarının değerlendirildiği 846 hastanın incelendiği çok merkezli ENESTnd çalışmasında nilotinib alan hasta grubunda 600 mg nilotinib kolunda TSY oranı %80, 800 mg nilotinib kolunda %78 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada MMY oranları 12. ayda 600 mg nilotinib kolunda %44, 800mg nilotinib kolunda %43 olarak bildirilmiştir (50). Hastalarımızda sitogenetik ve moleküler yanıt oranları literatür verilerinden yüksek bulunmuş olup bu durumun nilotinib tedavisi alan hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2. kuşak TKİ ile optimal yanıtta olan hasta sayısı %33 iken (58), Şahin F. ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında (59). 2. kuşak TKİ ile tam sitogenetik yanıt oranı %31 saptanmıştır. Çalışmamızda dasatinib ve nilotinib ile belirli zaman aralıklarında yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda tedavi yanıtlarına bakıldığında ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile yanıt oranlarının imatinib tedavisine göre daha yüksek olduğu gözlenmişti. İmatinib ve nilotinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında majör moleküler yanıt oranları 3., 6. ve 12. aylarda nilotinib 600 mg ve

nilotinib 800 mg alan kollarının her ikisinde de imatinib tedavi koluna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (50). İmatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında tüm aylarda elde edilen majör moleküler yanıt oranlarının imatinib tedavisine göre dasatinib alan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0,0001$) (48). Çalışmamızda 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi yanıt oranlarının imatinibe göre literatür verilerine benzer olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 40.4 ay bulundu. Toplam sağ kalım oranı %97.1 saptanmıştır ve sadece 2 hastada (%2.9) ölüm gerçekleşmiştir. Radich ve arkadaşlarının dasatinib ve imatinib tedavi yanıtlarını değerlendirdikleri 253 kronik faz KML hastasının incelendiği çalışmada 11 (%4.3) hastada ölüm bildirilmiş ve randomizasyon sonrası ortalama yaşam süresi ortalama 36 ay olarak bildirilmiştir (51). Karaman A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama izlem süresi 5.5 yıl ortalama sağkalım oranı %83 ve hastaların %11'inde ölüm saptanmıştır (58). Şahin F.ve arkadaşlarının KML tanılı 1133 hastanın değerlendirildiği çalışmasında sağkalım oranı %92.4 saptanmışken, %7.6 ölüm olduğu bildirilmiştir (59). Çalışmamızda literatür verilerine benzer olarak KML tanılı hastaların uzun yaşam süresi ve düşük ölüm oranına sahip olduğu görüldü.

Ayrıca çalışmamızda 69 hastanın 7'sinde (%10.1) diabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik ek hastalıklar varken, hastalarda ek malignite saptanmadı. Hayatını kaybeden 2 hastamızda bu durum KML tedavisine yanıtızlık sonucu gelişmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda;

1-Çalışmaya dâhil edilen 69 hastanın 28'i (%40.6) erkek, 41'i (%59.4) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 49.6 yıl kadınların yaş ortalaması 49.1 yıl, tüm hastaların yaş ortalaması 49.3 yıl idi.

2-Hastaların 7'sinde (%10.1) diabetes mellitus, hipertansiyon gibi ek kronik hastalık mevcut idi.

3-Tanı anında en sık görülen hematolojik parametre lökosit yüksekliği idi. Hastalarda başvuru laboratuvar bulgularından hemoglobin ortalama 12.7 gr/dl, lökosit sayısı ortalama 115.240/mm³, trombosit sayısı ortalama 461.840/mm³ bulundu. Çevresel kan yaymasında, bazofil yüzdesi ortalama %1.4, eozinofil %1.7 saptandı.

4-Tanı anındaki en sık görülen biyokimyasal parametre laktat dehidrogenaz yüksekliği idi.

5-Hastalarda fizik muayenede kot altı dalak büyüklüğü ortalama 2.1 cm bulundu ve bu durum en sık görülen fizik muayene bulgusu idi.

6- Tanı anında hastaların ISI skoru ortalama %80.6 hesaplandı.

7- Hastaların lökosit sayısı ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Yaş ile lökosit sayısı arasında anlamlı negatif ilişki tespit edilirken, yaş ile hemoglobin değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki mevcuttu. Splenomegali ile yaş arasında negatif anlamlı ilişki görüldü. LDH ile lökosit sayısı arasında pozitif anlamlı ilişki görülürken, LDH ile hemoglobin arasında negatif anlamlı ilişki tespit edildi. Lökosit sayısı ile başlangıç ISI skoru yüzdesi arasında ve platelet sayısı ile başlangıç ISI skoru yüzdesi arasında anlamlı olmayan pozitif ilişki saptandı.

8-Hastaların risk durumları sokal ve hasford risk skoruna göre hesaplandı. Sokal risk skorlamasına göre hastaların 39'u (%56.5) düşük, 24'ü (%34.8) orta, 6'sı (%8.7) yüksek riskli idi. Hasford risk skorlamasına göre ise hastaların 42'si (%60.9) düşük, 25'i (%36.2) orta, 2'si (%2.9) yüksek riskli saptandı.

9- Sokal risk skorlaması ile imatinib tedavi yanıtı 3.6.12. ve 18.ay THY, TSY, MMY arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ancak Hasford risk skoru oranı ile imatinib tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p değeri 0,022).

10-İmatinib tedavisine direnç ve ilaca intolerans sonrası 14 hasta dasatinib, 4 hastada nilotinibe geçilmiş idi.

11- İmatinib ile tedavi edilen hastaların %89.4'ünde 3.ayda THY, %100'ünde 12.ayda TSY, %100'ünde 18.ayda MMY izlendi.

12-Dasatinible tedavi edilen hastaların %100'ünde 3. ayda THY, %70'inde 12.ayda TSY, %100'ünde 18. ayda MMY izlendi.

13- Nilotinible tedavi edilen hastaların %100'ünde 3. ayda THY, %100'ünde 12.ayda TSY, %100'ünde 18. ayda MMY izlendi.

14-Takiplerde 2 hasta tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle ölmüştü.

KML tanı, takip ve tedavisinde güncel çalışmalar ışığında izlem yapılmalıdır. Hastalık seyrinde, tedavi sırasında olabilecek yan etki, direnç gelişimi, ilaç maliyet/etkinlik durumu ve hastaların demografik özellikleri bir bütün olarak ele alınıp buna göre tedavi ve takip yapılmalıdır. Önerilen kılavuzlar eşliğinde hematolojik, sitogenetik ve moleküler cevap durumlarına göre istenen yanıtların izlenmediği hastalar için diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. HematoLog 2012:2.1 Kronik Miyeloid Lösemi Klinik Bulgular, Tanı, Tedavi (Türk Hematoloji Derneği)
2. Serpa M. et. Al., Molecular Measurement of BCR/ABL Transcript Variations In Chronic Myeloid Leukemia Patient In Cytogenetic Remission, BMC Blood Disorders; 2010, 10.1186/1471-2326-10-7
3. White D.L. et al, Predicting The Response Of CML Patients To Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy, Current Hematologic Malignancy Reports 2009; 4:59-65
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
6. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer 2012; 118:3123.
7. Au WY, Ooi GC, Ma SK, Wan TS, Kwong YL. Chronic myeloid leukemia in an adolescent with Ollier's disease after intensive X-ray exposure. Leuk Lymphoma. 2004;45:613–616. doi: 10.1080/10428190310001602381.
8. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. Blood 2013; 122:460.
9. Hoffbrand A.V., Catovsky D., Tuddenham E.G.D. Postgraduate Haematology 5th edition 2008 p: 603-18.
10. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood 2016; 127:2742.

11. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
12. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
13. Spiers AS, Bain BJ, Turner JE. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scand J Haematol* 1977; 18:25.
14. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122:460.
15. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol.* 2007;139(3):351–362.
16. Haigh S, Cuthbert G. Fluorescence in situ hybridization characterization of different cryptic BCR/ABL rearrangements in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004;155:132–137. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2004.02.026.
17. Sawyers CL, Shah NP. Chronic myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P et al (Eds). *Hematology Basic Principles and Practice* 5th Ed. Churchill, Livingstone, Elsevier. 2005; ch 69;p.1247-53.
18. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri AP, Stein H et al (Eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon, IARC; 2008. ch.2, p.32-8.
19. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012; 120:1390.

20. Kato M, Yasui N, Seki M, et al. Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS due to acquired uniparental disomy. *J Pediatr* 2013; 162:1285.
21. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42:794.
22. Vardiman JW, Pierre R, Bain B, et al. Chronic myelomonocytic leukemia. In: *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds), IARC Press, Lyon 2001. p.49.
23. Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. *Br J Haematol* 2003; 122:173.
24. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med* 2013; 368:1781.
25. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood* 2013; 122:1707.
26. Krämer A. JAK2-V617F and BCR-ABL--double jeopardy? *Leuk Res* 2008; 32:1489.
27. Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol* 2013; 161:541.
28. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; 34:2851.
29. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.

30. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
31. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-92.
32. Kantarjian HM, Cortes J, Guilhot F, et al. Diagnosis and management of chronic myeloid leukemia: a survey of American and European practice patterns. *Cancer* 2007; 109:1365.
33. Druker BJ, Guilhot F, O' Brien SG, et al. Five-year follow up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2006; 355: 2408-2417.
34. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
35. Cortes J, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *JCO* 2010;28:424-30.
36. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;2;119:1123-9.
37. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and- intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:3204-3212.

38. Müller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009; 114:4944.
39. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
40. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Clin Oncol* 2018;36:231-237. Available at.
41. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796. Available at.
42. Pavlů J, Kew AK, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2010; 115:4018.
43. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood* 2011;117:3641-3647.
44. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-3546.
45. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World

- Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
46. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM, Investigators EN. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-2259.
 47. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *JCO* 2009;27;35:6041-51.
 48. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™. V.4.2018. Chronic myelogenous leukemia.
 49. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, Jabbour E, Dasarathula J, Noguera Gonzalez G, Verstovsek S, Borthakur G, Wierda W, Kadia T, Deltasala S, Pierce S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. *Br J Haematol* 2016;173:114-126.
 50. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009;114:5426-5435
 51. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *JCO* 2009;27;35:6041-51.
 52. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, Paliompeis C, Bua M, Reid A, Rezvani K, O'Brien S, Clark R, Goldman J, Marin D. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 2013;121:2739-2742.

53. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. Long-Term Outcome to First-Line Imatinib according to 2013 European LeukemiaNet Response Criteria: a GIMEMA CML WP Analysis. *Blood* 2015;126:2792.
54. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Muller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saussele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
55. Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(1):7-22.
56. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL1 kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2011;118:1208-15.
57. Kantarjian H.M., Shah N.P, Hochhaus A. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2010; 362:2260-70).
58. Karaman, A., Solmazmedeni, Ş., Gökmensevindik, Ö., et.al (2016, ARALIK). Kronik Miyeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(3), 103-112.
59. Sahin F, Saydam G, Cömert M, et.al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. *Turk J Haematol*. 2013 Dec; 30(4):351-8.
60. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myelo leukemia: 2013.
61. Saglio G, Kim D.W, Issaragrisil S. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-59).

62. Radich J.P, Kopecky K.J., Appelbaum F.R., et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012-02-410688.
63. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front line treatment of high risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009; 113:4497-4504.
64. Cortes J.E., Jones D., O' Brien S., et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28; 398-404.