

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ OLGULARIMIZIN
GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisini her zaman yanımda hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir'e, birlikte çalıştığımız dönemde her konuda yardım ve ilgilerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Gülsüm Emel Pamuk'a, eğitimime katkılarından dolayı Doç. Dr. Burhan Turgut ve Uz. Dr. Emre Tekgündüz'e, çalışmamız sırasında laboratuvar ve veri desteği sağlayan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı çalışanlarına, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tezime yardımcı olan uzman ve asistan arkadaşlarıma, hematoloji servis hemşire ve personelimize, kan bankasındaki ve hematoloji laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma, tezimin istatistiklerini yapan sevgili kardeşim Yrd. Doç. Dr. Eser Kırkızzlar'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIM.....	3
TARİHÇE.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
PATO FİZYOLOJİ	4
KLİNİK.....	8
TEDAVİ.....	12
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR.....	49
ÖZET	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AHKN	: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELN	: European Leukemia Network (Avrupa Lösemi Ağı)
FISH	: Fluoresans in situ hibridizasyon
IRIS	: International Randomized Study of Interferon and STI571
KML	: Kronik myeloid lösemi
KSY	: Kısmi sitogenetik yanıt
LAP	: Lökosit alkalen fosfataz
MMY	: Major moleküler yanıt
MSY	: Major sitogenetik yanıt
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
Ph	: Philadelphia kromozomu
RT-PCR	: Real-time polymerase chain reaction (Gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu)
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
THD	: Türk Hematoloji Derneği
THY	: Tam hematolojik yanıt
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
TMY	: Tam moleküler yanıt
TSY	: Tam sitogenetik yanıt

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile tanımlanan bir hemopoietik kök hücre hastalığı olup, kronik miyeloproliferatif neoplazmlar arasında sınıflandırılmaktadır. 1960 yılında Philadelphia (Ph) kromozomunun, KML hastalarında gösterilmesi ile kromozomal bir bozukluğun eşlik ettiği ilk habis hastalık olmuştur. Kronik miyeloid lösemi, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1,6/100.000'dir. Tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır (1, 2).

Kronik miyeloid lösemi tedavisinde, 1998 yılında imatinib mesilatın kullanılmasından önce tedavi seçenekleri arasında; busulfan, hidroksiüre, interferon ve allogeneik kök hücre nakli yer almakta idi. Eğer hastalık tedavi edilmez ise, ortalama 4-5 yıl içerisinde hastalar hızlanmış ve blastik faza ilerleyerek hayatlarını kaybetmekte idiler. Ancak ilk defa 'International Randomized Study of Interferon and STI571' (IRIS) çalışmasında açıklanan verilerin ışığında artık imatinib mesilatın rutin kullanıma girmesi üzerine hastaları çok daha uzun bir sağ kalım beklemektedir (3). İmatinib öncesi dönemlerde, interferon ve sitozin arabinozid kullanımı ile %20'lere varan olaysız sağ kalım oranları, imatinib ile birlikte 2 yıllık takipte %83'e yükselmiştir. Kronik miyeloid lösemi, günümüzde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanımı ile hemato-onkolojik hastalıklarda hedefe yönelik tedavilerin ilk ve en başarılı örneği olmuştur.

Günümüzde batı toplumlarında TKİ'lerin tedavide yer alması ile KML prevelansı giderek artmaktadır. Her ne kadar tedavi ile eskiye oranla başarı elde edilse de, uzun süreli takiplerde hastaların yaklaşık 1/3'ü ya tedaviye hiç yanıt vermemekte ya da zaman içerisinde

elde edilen yanıtta kayıp olmaktadır. Tedavi altında olan hastaların yaşam kalitesini yükseltmek, yanıt alınamayan ya da zaman içinde yanıt kaybı olan hastaları daha iyi bir şekilde tedavi ederek ileri evrelere gidişini engellemek gereklidir. Ayrıca her toplum hastalıkları açısından farklı genetik yapı ve karaktere sahiptir. Bu farklılıkları göstermek ve tedavide bize yön vermesini sağlamak için hem ülkemizde hem de dünyada daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız KML tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı klinik ve polikliniğinden izlenen hastalar ile ilgili merkezimizin sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçları literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Günümüzde KML miyeloid öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile tanımlanan bir hemopoietik kök hücre hastalığı olup, kronik miyeloproliferatif neoplazmlar arasında sınıflandırılmaktadır (1).

TARİHÇE

Kronik miyeloid lösemi, ilk defa 1845 yılında John Hughes Bennet tarafından ‘dalakta ve karaciğerde büyüme, kanda artmış iltihap sonucunda ölüm ile sonuçlanan bir hastalık’ olarak tanımlanmıştır (4). Bu olgu sunumunu izleyen dönemde, Robert Virchow tarafından halsizlik, burun kanamaları olan ve otopsi incelemesinde aşırı dalak büyüklüğüne eşlik eden kan iltihabının artması şeklinde bir olgu daha tarif edilmiştir. O dönemlerde hücre boyama teknikleri gelişmediği için mikroskop altında renksiz ve çeşitli şekillerde çekirdeği belirgin hücreler izlemiştir. Bu hücreleri ve kanın aldığı görünümü ‘Weisses Blut-Beyaz Kan’ olarak tanımlanmıştır (5). Bu bulgular ve tanımlamalar, 1847 yılında yeniden Virchow tarafından ilk defa ‘leukamia-lösemi’ teriminin kullanılmasına öncüllük etmiştir. Paul Erlich tarafından hücre boyama tekniklerinin gelişmesi ile birlikte çevresel kan, kemik iliği ve dalak örneklerinin incelenmesi sonrası, hastalık 1891 yılında tekrar Erlich tarafından yapılan ‘Lösemilerin Sınıflandırılması’nda ayrıntılı şekilde tarif edilmiştir (6). O dönemlerde hastalık ‘splenomiyelojenik lösemi’ olarak isimlendirilmiştir. İlerleyen yıllarda hastalığa eşlik eden bazofili ve eozinofili tanımlanmıştır. Forkner tarafından 1938 yılında, hastaların son dönemlerinde çevresel kan incelemelerinde miyeloblastlarda artış konusuna dikkat çekilmiştir

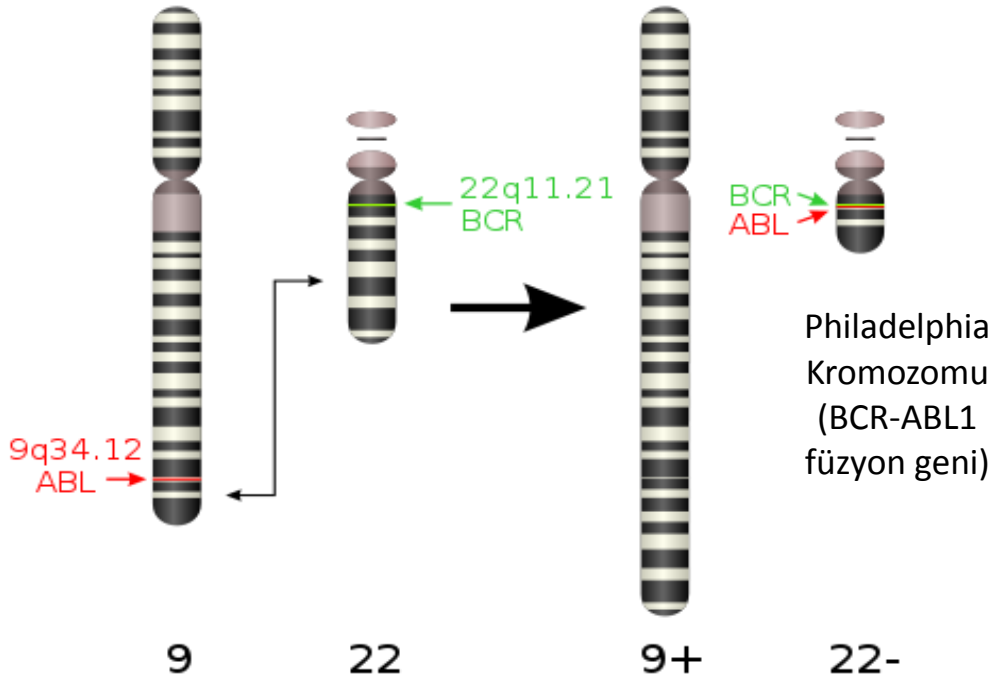
(7). Ancak blastik krizden çok hastalığın karakterindeki bu değişiklik hastalıkta bir metamorfoz olarak isimlendirilmiştir. Aynı yıllarda KML hastalarında düşük lökosit alkalen fosfataz düzeyleri saptanması dikkati çekmiş ve miyeloproliferatif hastalıkların lökomoid reaksiyonlardan ayırımında uzun süre kullanılmıştır. Bu dönemlerde hastalık granülositik seri ve öncüllerinin eşlik etmesi nedeniyle kronik granülositik lösemi olarak ismi yaygınlaşmaya başlamıştır. 1960 yılında Nowel ve Hungerford tarafından KML hastalarında kromozomal anomali tespit edilerek, bu bozukluk yaşadıkları şehrin ismi ile Philadelphia kromozomu olarak isimlendirilmesi KML açısından önemli bir gelişme olmuştur. Ph kromozomunun bulunması ile KML bir kromozomal bozukluğun eşlik ettiği ilk malign hastalık olarak tanımlanmıştır (8). İlk Ph kromozomu tespit edildiğinde 22. kromozomun uzun kolunda parsiyel kayıp olduğu düşünülürken; Janet Rowley tarafından 1973 yılında mevcut bozukluğun bir kayıp değil de, bir translokasyon olduğu ve bu translokasyonun 9. kromozom ile 22. kromozom arasında olduğu tanımlanmıştır (9).

EPİDEMİYOLOJİ

Kronik miyeloid lösemi, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1,6/100.000'dir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (E/K:2/1,2) görülürken, tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır (2).

PATOFİZYOLOJİ

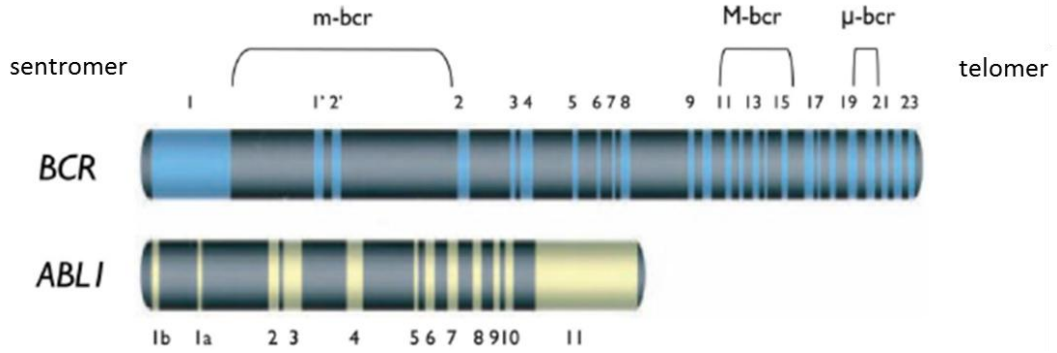
Philadelphia kromozomunun saptanması, KML tanısı ve tedavinin değerlendirmesi için yardımcı olmak ile birlikte aynı zamanda hastalığın patofizyolojisi, biyolojisi ve moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması için önemli bir basamak olmuştur. Ph kromozomu resiprokal bir translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozomda yer alan ABL1 (Abelson) protoonkogeni ile 22. kromozomda yer alan BCR (Break point cluster region-kırılma bölgesi) geninin füzyonu sonucu ortaya çıkar (10) (Şekil 1).



Şekil 1. Philadelphia kromozomunun şematik yapısı (10)

Normal ABL genine göre, BCR-ABL1 hibrid geni yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahip bir kimerik füzyon proteini sentezletir (11). ABL1 geni, v-ABL (Abelson murin lösemi virüs) olarak isimlendirilen onkogenin insandaki homologudur ve reseptöre bağlanmayan bir tirozin kinazı kodlar (12,13). Aynı şekilde BCR’de serin-treonin kinaz aktivitesi olan bir proteini kodlar. Bu iki genin füzyonu sonucunda c-ABL protoonkogeni aktive olur (14,15). ABL geni daha stabil iken, BCR geninde kırılma bölgelerinde ki farklılıklar sonucunda farklı molekül ağırlığına ve farklı tirozin kinaz aktivitesine sahip füzyon genleri oluşur. KML hastalarının çoğunda ve Ph pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının yaklaşık 1/3’ünde saptanan tip füzyon geninde kırılma noktası BCR ekzon e12-e16 arasında gelişir. Bu bölge Major kırılma noktası (M-bcr) olarak tanımlanır. Bu kırılma sonrasında gelişen füzyon sonucunda, 210-kd ağırlığında bir hibrid protein oluşur ve p210^{BCR-ABL1} olarak isimlendirilir (16). Ph pozitif ALL hastalarının 2/3’ünde ve KML hastalarının çok az bir kısmında kırılma e2 ekzonunda gerçekleşir. Minor kırılma noktası (m-bcr) olarak isimlendirilen bu bölgedeki kırılma sonucunda 190-kd ağırlığında bir füzyon proteini kodlanır. p190^{BCR-ABL1} taşıyan KML hastalarının sağ kalımı ve tedavi yanıt oranları p210^{BCR-ABL1} taşıyan hastalara göre daha düşüktür (16). Bir diğer kırılma noktası olan e19 ekzonunda gelişen kırılmalar sonucunda ise,

230-kd ağırlığında bir füzyon proteini kodlanır. μ -bcr olarak isimlendirilen kırılma noktası sonucu özellikle kronik nötrofilik lösemi hastalarında saptanan $p230^{BCR-ABL1}$ oluşur (17) (Şekil 2).



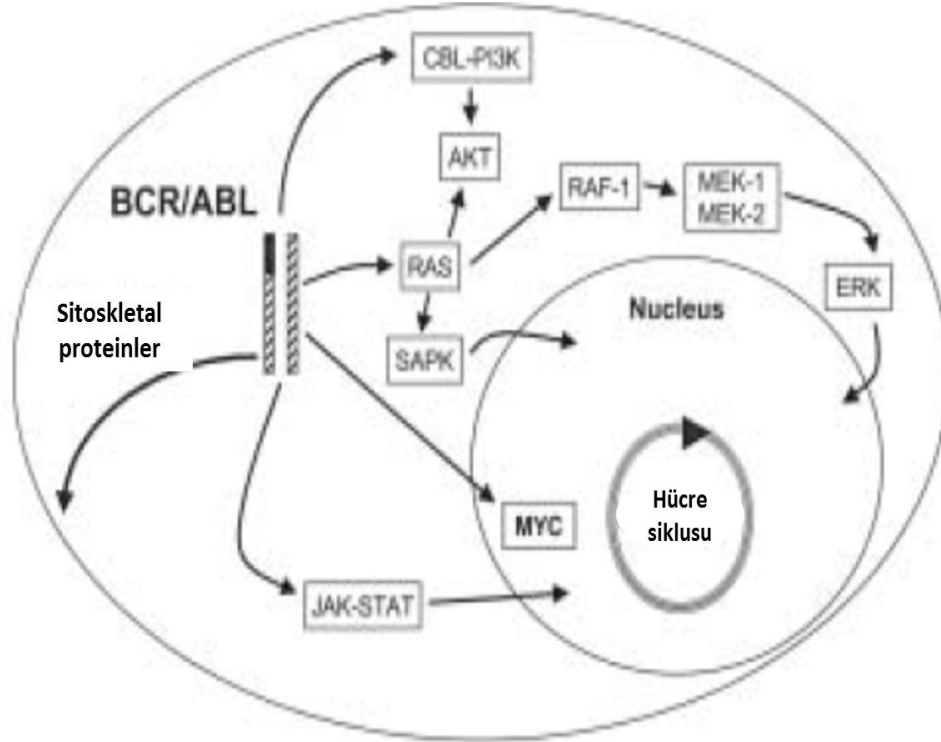
Şekil 2. Break point cluster region-Abelson1 hibrid geninin yapısı ve kırılma bölgelerine göre alt tipleri (18)

Onkogenik BCR-ABL1 proteinleri çeşitli sinyal yollarını değiştirerek hücre çoğalması, adezyonu, migrasyonu ve DNA tamir mekanizmalarını etkiler. Normal p140 c-abl proteini hem sitoplazmada hem de çekirdekte bulunur ve DNA'ya bağlanarak normal işlevlerini yerine getirir. Kimerik $p210^{BCR-ABL1}$ ve diğer onkogenler ise, sadece sitoplazmada bulunur ve DNA'ya bağlanamaz (19). BCR-ABL1'in Abl'ye ait Src-homolog 1 bölgesi (SH1) tirozin kinazı kodladığı için onkojenik transformasyonda önemli bir rolü vardır. ABL1'ye ait diğer önemli bölgeler protein yapımını etkileyen SH2 bölgesi, C-terminal nükleer lokalizasyon sinyal bölgesi ve DNA ile aktin bağlama bölgeleridir. BCR geni ise, hem ABL1 tirozin kinaz aktivitesini düzenler, hem de c-abl ile ilişkili aktin bağlayıcı fonksiyonları aktive eder. BCR geninin Y177 bölgesinin fosforilasyonu lökomogenez için önemlidir (20). Meydana gelen kalıntı Grb2'nin (reseptör bağlı büyüme faktör protein 2) SH2 bölgesine yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Grb2'nin aktive olması SH3 bölgesine bağlanan SOS (RAS'a etkili guanin-nükleotidi) ve GAB2 (Grb2 ilişkili protein 2) oluşumunu artırır. SOS, RAS'ı aktive eder. GAB2'nin fosforilasyonu ise fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K) ve SHP2 salınımını sağlar. SHP2 aynı zamanda birçok tirozin kinaz sinyal yolağının içinde yer aldığı RAS ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz yolağının normal aktivasyonu için gereklidir (21).

Hibrid geni BCR-ABL1, Src kinazları fosforile eder. Bir Src kinaz olan Hck fosforile olduğunda STAT5'i (sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatorü-Signal Transducer and Activator of Transcription) aktive eder. BCR-ABL1'in hematopoetik kök hücre transformasyonu üzerine etkileri daha çok RAS, PI3K ve STAT5 aktivasyonu aracılığı ile

olur (22,23) (Şekil 3). Ayrıca BCR-ABL1'e bağlı Myc yolu aktivasyonu da SH2 üzerinden gerçekleşir. Myc onkogeninin transkripsiyon faktörü gibi etki ederek birçok malignitede programlanmış hücre ölümünü etkilediği düşünülmektedir (24).

Şekil 3'de sinyal yollarının aktivasyon mekanizmaları gösterilmektedir (Şekil 3).



BCR-ABL1: Break point cluster region-Abelson1 hibrid geni, **AKT:** Protein kinaz B, **ERK:** Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz, **JAK:** Januskinaz, **MEK:** Mitojen aktive protein kinaz, **PI3K:** Fosfotidilinositol 3-kinaz, **SAPK:** Stres aktive protein kinaz, **STAT:** Transkripsiyon sinyal iletim ve aktivatorü.

Şekil 3. Break point cluster region-Abelson1 hibrid geni ile aktive olan sinyal yolları (25)

Break point cluster region-Abelson1 hibrid genine bağlı habis dönüşüm 3 mekanizma ile gerçekleşir.

Azalmış Adezyon

Kronik myeloid lösemi progenitor hücrelerin kemik iliği stroması ve ekstraselüler matrikse adezyonu azalır. Oysa bu adezyon hücre çoğalması üzerine düzenleyici bir etkiye sahiptir. Stroma ve öncü hücreler arasındaki bu ilişkide β -integrinler çok önemlidir. KML

hücreleri adezyonu inhibe edici özelliğe sahip olan ve normal hücrelerde bulunmayan bir varyant β - integrin proteini üretir (26). Ayrıca başta BCR-ABL1 fosforilasyonu sonucu oluşan Crk1, paksillin, Fak (fokal adezyon kinaz), p130 Cas ve Hefl olmak üzere çeşitli fokaladezyon proteinleri hücre motiliteyi ve integrin ilişkili hücre adezyonunu düzenler (27).

Mitojenik Sinyal Yolakların Aktivasyonu

Break point cluster region-Abelson1 hibrid geninin hematopoetik kök hücre transformasyonu üzerine etkileri daha çok RAS, PI3K, STAT5 ve Myc sinyal yolaklarının aktivasyonu aracılığı ile olur (Şekil 3).

Programlanmış Hücre Ölümü (Apopitoz) İnhibisyonu

Break point cluster region-Abelson1 hibrid geni taşıyan hücreler, apoptoza karşı daha dirençlidirler. Bunun altındaki mekanizma tam açıklanamamakla birlikte, özellikle BCR-ABL1'nin sitokrom C salınımını engelleyerek kaspaz aktivasyonunun önemli olduğu düşünülmektedir (28). Kaspaz aktivasyonu aynı zamanda Bcl-2 protein ailesi tarafından düzenlenmektedir. BCR-ABL1'nin RAS ve PI3k sinyal yolakları aracılığıyla Bcl-2 aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (29). Ayrıca BCR-ABL1 pozitif hücrelerde STAT5 aracılığıyla bir antiapoptotik bir protein olan Bcl_{XL} transkripsiyonu aktive edilir (30).

KLİNİK

Hastalığın 3 klinik evresi mevcuttur; kronik, hızlanmış ve blastik evre. Eğer hastalar tanı sonrasında tedavi edilmezler ise, kronik evreden sonra genellikle 3-5 yıl içerisinde önce hızlanmış ardından da blastik evreye dönüşerek hayatını kaybederler. Hastaların büyük bölümü (yaklaşık %85), tanı anında kronik evrede, %10'u hızlanmış evrede ve %5'i blastik evrede saptanmaktadır (16). Ayrıca bu hastaların yaklaşık %20-40'ın da herhangi bir şikâyetleri yok iken (asemptomatik), yapılan rutin muayeneleri sırasında lökosit sayılarında yükseklik saptanması sonucu ileri tetkik edilmeleri ile tanı koyulmaktadır (31). Kronik, hızlanmış ve blastik evrenin tanımında kullanılan çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Bunların içerisinde en sık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1)(1). Kronik evredeki hastalar yaklaşık yıllık %3-4 oranında blastik evreye dönüşebilirler. Eğer tedavi edilmezler ise kronik evrede ortalama yaşam beklentisi 3-5 yıl iken, hızlanmış evrede iken yaşam beklentisi 1-2 yıl ve blastik evrede ise 2-4 aydır (32).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü kronik miyeloid lösemi evre tanımlamaları (1)

Kronik Evre-Yüksek Risk	Hızlanmış Evre	Blastik Evre
Tedavi öncesi trombosit sayısının $>1.000.000/\text{mm}^3$	Çevresel kan lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması	Çevresel kan lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %20'sinin blast olması
Kronik Evre-Düşük Risk	Çevresel kandaki bazofillerin $>\%20$ olması	Kemik iliği dışı (ekstramedüller) blastik proliferasyon
Çevresel kan lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin $<\%10$ 'unun blast olması	Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) veya tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz ($>1.000.000/\text{mm}^3$)	Kemik iliği biyopsisinde gruplar halinde blastların olması
Çevresel kandaki bazofillerin $<\%20$ olması	Tedaviye yanıtızsız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı	
	Sitogenetik olarak klonal dönüşüm	

En sık rastlanan semptomlar halsizlik, kilo kaybı ve splenomegaliye bağlı sol kadranda ağrı/rahatsızlık hissidir. KML'nin en sık rastlanan fizik muayene bulguları ise, solukluk ve splenomegalidir. Eskiden hastaların $>\%90$ 'ında splenomegali saptanırken artık daha erken dönemlerde tanı koyulması ile, hastaların yaklaşık $\%50$ 'sinde saptanmaktadır. Hastaların $\%10-20$ kadarında hepatomegali saptanabilir. Diğer nadir izlenen bulgular ise, splenik infarkta bağlı akut karın tablosu, hipervizkozite bulguları (retinal kanama, serebral iskemi bulguları, priapizm, tinnitus, konfüzyon gibi), hipermetabolizma, hiperürisemi ve gut artritidir (33).

Lökositoz, kronik evre KML hastalarında en sık rastlanan laboratuvar bulgusudur. Eğer hipervizkozite bulgularına neden olacak kadar yüksek değilse, çoğu zaman semptom vermez. KML'de lökosit sayısı genellikle $25.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Çevresel kan yayması incelemesinde granülositer serinin öncül ve olgun tüm evreleri izlenir. Miyeloblastlar tipik

olarak %1-2 civarındadır ve kronik faz KML’de %10’u geçmez. Bazofil sayısı her zaman artmış olarak bulunur ve hastalığın erken döneminde lökosit sayısı artmadan önce bile tespit edilebilir. Trombosit sayısı hastaların yarısından fazlasında artmıştır ve trombositler görünüm olarak değişkendir. Tanı anında trombositopeni seyrek görülür ve hızlanmış/blastik evreye dönüşümün habercisi olabilir. Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru KML hastalarının %90’ından fazlasında düşük saptanır. Ancak infeksiyon/inflamasyon varlığında, KML tedavisi sonrasında, hızlanmış ve/veya blastik evre esnasında yüksek bulunabilir.

En sık görülen biyokimyasal bozukluklar hipermetabolizmaya bağlı hiperürisemi, hiperürikozüri ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğidir. Hiperlökositoza bağlı psödohiperpotasemi, hipoglisemi ve hipoksemi saptanabilir.

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemesi genellikle hücreden zengindir. Miyeloid/eritroid seri oranı sıklıkla 10/1’in üzerindedir. Eozinofil ve bazofiller kemik iliğinde de artmış saptanabilir. Miyeloblast oranı kronik evrede <%10 iken, daha yüksek saptanması halinde hızlanmış/blastik evreye dönüşüm düşünülmelidir. Megakaryositler genellikle normalden küçük ve hipolobuledir. Ayrıca kollajen lif artışı sıktır. Hastaların yarısından fazlasında retiküler lif artışı da izlenir ki, genellikle fibroz artışına dalak boyutunda artma, anemi ve blast oranında artış eşlik eder.

Hastaların sitogenetik incelmesinde %90’ından fazlasında t(9;22)(q34;q11) ve Ph kromozomu izlenir. Hastaların %5’inde kromozom 9 ve 22’ye ek olarak gelişen varyant gen rearanjmanları saptanabilir (33).

Kronik evre KML hastasında ilk değerlendirmede (34):

- Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, çevresel kan yayması, lökosit formülü, biyokimya incelemesi
- Kemik İliği aspirasyon ve biyopsisi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde florasan in situ hibridizasyon (FISH)) (Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme ve gerektiğinde FISH incelemesi çevresel kandan yapılabilir.)
- Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde BCR-ABL1, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta çevresel kandan (BCR-ABL1) gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile çalışılması önerilir.
- Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) veya EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır (35-37) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2.Sokal ve Hasford risk skorlamaları (35,36)

Sokal Risk Skoru Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$\text{Skor} = 0,0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43,4] + 0,0345 \times (\text{dalak} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blast} - 2,10)$	Düşük risk < 0,8
	Orta risk 0,8-1,2
	Yüksek risk >1,2

Euro Hasford Risk Skoru Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$\text{Skor} = (0,6666 \times \text{yaş } [>50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 0,0420 \times \text{dalak boyutu} + 0,0584 \times \text{blast } [\%] + 0,0413 \times \text{eozinofil } [\%] + 0,2039 \times \text{bazofil } [\text{bazofiller} < \%3 \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1,0956 \times \text{trombosit sayısı } [\text{trombositler } < 1.500 \times 10^9/\text{L ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1,00$	Düşük risk < 780
	Orta risk 781-1480
	Yüksek risk >1480

En sık kullanılan Sokal skoru 1960 ve 1970 yılları arasında Amerika ve Avrupa’da yapılmış olan olgu serilerden elde edilen 813 hasta üzerinde hazırlanmıştır (Tablo 2). Skorlama sisteminin hazırlandığı dönemde düşük risk grubunda (<0,8) olanların ortalama yaşam beklentisi 4,5 yıl, orta risk grubunda (0,8-1,2) 3,5 yıl ve yüksek risk grubunda (>1,2) ise, <2,5 yıl olarak saptanmıştır (35). Ancak o dönemdeki tedavi yöntemleri ile günümüzde imatinib sonrası dönemde sağ kalım da belirgin farklılıklar elde edilmiştir. Bu nedenle günümüzde Sokal skorlaması eski önemini kaybetse de hastaların risk sınıflandırılmasında halen kullanılmaktadır.

Hasford skorlama sistemi ise, interferon kullanan hasta grubunun tedaviye yanıt oranının o dönemdeki standart tedavilere göre yanıt oranının değişiklik göstermesi üzerine ortaya çıkan ihtiyaç sonucunda hazırlanmıştır (Tablo 2). Düşük risk grubunda (<780) ortalama sağ kalım 96 ay iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %75, yüksek risk grubunda (>1480) ise ortalama sağ kalım 42 ay iken 5 yıllık sağ kalım %28 saptanmıştır (36).

Günümüzde ise IRIS çalışmasında imatinib ve interferonun karşılaştırılması sırasında elde edilen verilerin 5 yıllık değerlendirmelerinde; imatinib kullanan hastalarda, Sokal sınıflamasına göre düşük risk grubundaki hastalarda tam sitogenetik yanıt %89, orta risk grubunda %82, yüksek risk grubunda %69 saptanmıştır (38).

Tablo 3. EUTOS Risk Skoru (37)

EUTOS Risk Skoru Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
Skor=7xBazofil(%) + 4xKot kavsini geçen dalak büyüklüğü (cm)	Düşük risk < 87
	Yüksek risk >87

EUTOS risk skorlaması, tirozin kinaz tedavisi başlandıktan sonra 18. ayda tam moleküler yanıt elde edilip edilemeyeceğini ön görmede kullanılır. Eğer yüksek riskli ise 18. ayda tam moleküler yanıt (TMY) elde etmek güç iken, düşük riskli hastalarda TMY elde etme olasılığı daha yüksektir (Tablo 3).

TEDAVİ

Kronik myeloid lösemi tedavisinin kısa tarihçesi Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Kronik myeloid lösemi tedavisi tarihçesi

1950	Radyoterapi: dalak boyutlarında küçülme ancak sağ kalıma etkisiz
1960	Busulfan: dalak boyutlarında küçülme, lökosit sayısında hızlı azalma sağlarken sağ kalım üzerine belirgin etki yok
1970	Hidroksiüre: yan etkisi daha az, sağ kalımda belirgin bir artış yok
1980	Allogeneik kök hücre nakli: o zamana kadar bilinen en uzun sağ kalım elde etme yöntemi idi. Kür sağlayabilen tek tedavi idi. Ancak tedavi ile ilişkili yüksek mortalite oranları vardı.
1985	İnterferon: hidroksiüre ile karşılaştırıldığında sitogenetik yanıt sağlanan hastalarda yaşam süresini uzatıyor idi. Yan etkisi nakle göre daha azdır. Ancak hastaların sadece %20’sinde sitogenetik yanıt elde edilebiliyordu.
1998	İmatinib: hedefe yönelik tedavinin prototipi. IRIS çalışması sonuçlarına göre interferon ile karşılaştırıldığında çok yüksek başarı elde edildi.
2005 sonrası	İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri (Dasatinib ve Nilotinib): İlk olarak imatinib yanıtı KML hastalarında tedavide kullanıldılar. Günümüzde bazı ülkelerde birinci basamakta da kullanılmaktadırlar.

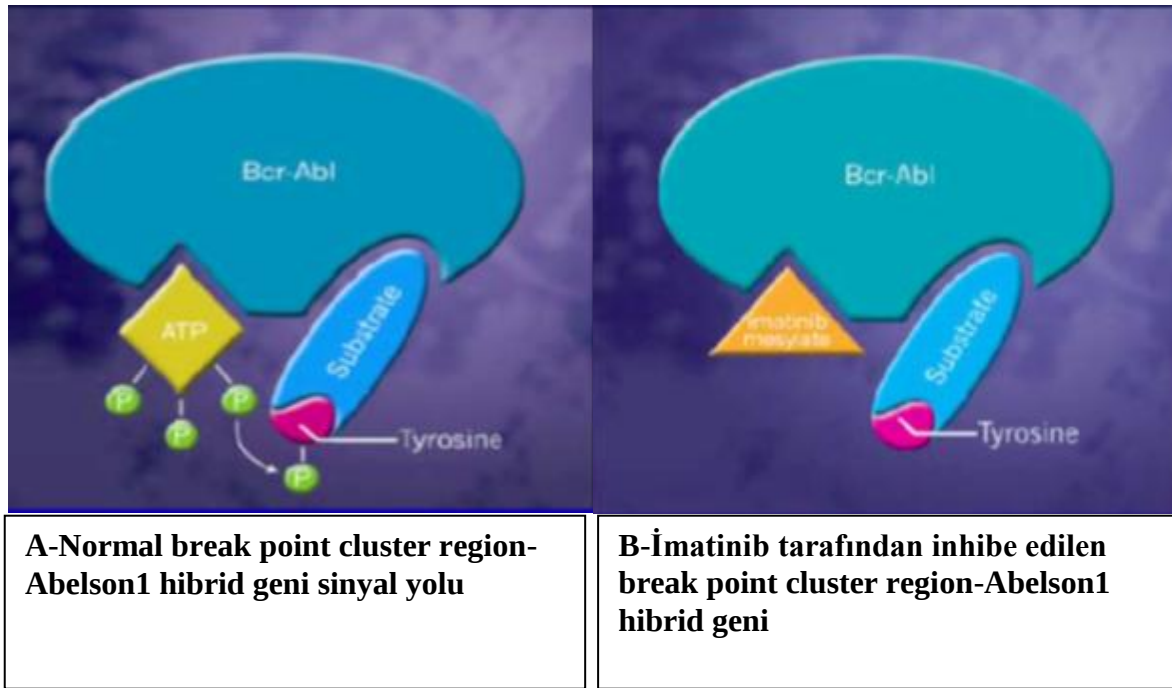
Kronik miyeloid lösemi, günümüzde TKİ kullanımı ile hemato-onkolojik hastalıklarda hedefe yönelik tedavilerin ilk ve en başarılı örneği olmuştur. Ancak TKİ tedavilerinden önce, hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerden bu yana birçok tedavi seçeneği kullanılmıştır. 1900-1950 yılları arasında KML tanısı koyulan hastalarda radyoterapi denenmekteydi. Ancak bu yapılan işlem sağ kalım üzerine bir avantaj sağlamaz iken sadece splenomegaliye bağlı semptomları geriletiyordu. Ardından alkilleyici ajanların hematolojide kullanımı başlaması ile birlikte, Hodgkin lenfomasında nitrojen mustard kullanıldı. Benzer bir mekanizma ile etki eden busulfan, KML hastalarında kullanılması ile ilk defa lökosit sayıları kontrol altına alındı. Ancak busulfana bağlı yan etkilerin yüksek olması, kemik iliği baskılanmasının uzun sürmesi nedeniyle benzer etkinliğe sahip, ancak yan etkileri daha kontrol edilebilir olan hidroksiüre kullanıldı. Ancak hidroksiüre ve busulfan ile hematolojik yanıt sağlanmasına rağmen hastaların yaşam süreleri üzerine belirgin bir artış elde edilemedi. Ardından 1970 yılların sonlarında ilk defa ikiz kardeşten yapılan allogeneik kök hücre nakli ile KML’de tam yanıtın söz edilmeye başlandı (39). Ancak yapılan işlemin tedaviye bağlı morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, özellikle ileri yaşta hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemi olamadı. Ayrıca nakil için uygun verici bulunması gerekmektedir. 1985 yılında kullanımına başlanan interferon alfa ile küçük de olsa bir grup hastada (yaklaşık %20) hematolojik yanıtın yanında sitogenetik yanıt elde edildi (40). Bu çalışmada, sitogenetik yanıt elde edilmiş olan hastalarda ilk defa, uzun süreli sağ kalım elde edilebildi. Tedavide çığır açan gelişme ise, 1990’lı yılların başında hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile ortaya çıktı. 1998 yılında Brian Druker Ciba-Geigy tarafından geliştirilen bir TKİ olan GCP57148B (STI571)’i klinik çalışmalarda kullanmaya başladı. Bunun ardından 2001 yılında yapılan IRIS çalışmasında imatinib mesilat kullanan hastalar interferon alfa-sitozin arabinozid kombinasyonu kullanan hastalar ile karşılaştırıldı. İmatinib kullanan hastalarda tam sitogenetik yanıt oranının interferon-alfa/sitozin arabinozid koluna göre %80’e karşılık %20 gibi büyük bir fark elde etmesi üzerine imatinib mesilat KML hastalarında ilk önce tedaviye yanıtsız hastalarda ve ardından da birinci basamak tedavide yerini aldı (3).

İmatinib

Tirozin kinazların BCR-ABL1 ilişkili lösemilerde tedavide kullanılması fikri ilk defa 1992 yılında Alexander Levitzki tarafından önerildikten sonra ilk klinik olarak kullanılabilecek tirozin kinaz inhibitörü olan GCP57148B Ciba-Geigy tarafından üretildi. 1998 yılında Brian Druker tarafından kullanılmaya başlandı. Elde ettiği başarılı sonuçların

ardından, IRIS çalışmasında interferon/sitozin arabinozid kombinasyonu ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada elde edilen başarı sonucunda Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak KML tedavisinde ilk önce tedaviye dirençli hastalarda ve ardından kısa süre içerisinde birinci basamak tedavisi olarak kullanılmaya başlandı ve KML tedavisinde yeni bir çağ başlattı (3).

İmatinib, BCR-ABL1'nin de dahil olduğu bir grup tirozin kinaz ailesinde, adenosin tri fosfat (ATP) bağlayan bölgeyi bloke ederek substratın fosforile olmasını engeller (Şekil 4)(41). Bu yolla BCR-ABL1 sinyal iletiminin etkili olduğu yolları durdurur ve hücrelerin lösemik dönüşümünü engeller.



Şekil 4. İmatinib mesilatın etki mekanizması (41)

International randomized study of interferon and STI571 çalışmasında ilk yılın sonunda majör sitogenetik yanıt imatinib kolunda %83 iken, interferon/sitozin arabinozid kolunda sadece %20 olduğu saptanması üzerine 2001 yılında dirençli KML tedavisinde ve hemen ardından 2002 yılında birinci basamak KML tedavisinde yerini aldı (3). Novartis tarafından üretilen imatinib, kullanıma Gleevec (Türkiye’de Glivec) adıyla sunuldu. Aynı çalışmanın 5. ve 7. yıl sonuçlarında elde edilen yanıtın sürdürülebilir olduğu izlenmektedir (38,42). Doz çalışmalarında uygun dozun günlük 400 mg olduğu saptanmıştır. Daha yüksek dozlarda kullanılması halinde daha erken ve daha fazla sitogenetik yanıt elde edilmesine rağmen 12. ayında 400 ve 800 mg kullanılan kollar arasında istatistiksel anlamlı bir fark

izlenmemiştir. Ayrıca yan etkileri nedeniyle 800 mg kullanan hastaların tedaviyi bırakma oranı daha yüksek bulunmuştur (43).

İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Nilotinib: Novartis tarafından üretilen ve Tassigna (AMN107) adı ile kullanıma sunulan 2. kuşak TKİ ilk önce 2007 yılında imatinib tedavisine dirençli KML hastalarında kullanıldı. Yapı olarak imatinibe çok benzeyen ancak imatinibe oranla in vitro 20-50 kat daha fazla inhibasyon yapıcı etkisi olan bir ilaçtır. Ayrıca ENESTnd çalışması sonuçlarına göre daha erken ve derin sitogenetik yanıt izlenmesi nedeniyle FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak tedavisinde kullanıma başlanmıştır (44). İkinci basamakta kullanıldığının 2x400 mg iken birinci basamak kullanımında 2x300 mg önerilmektedir. Yan etkileri arasında en sık olarak hematolojik yan etkilerin (sitopeniler) dışında hiperglisemi, amilaz/lipaz yüksekliğinin eşlik ettiği pankreatit izlenmektedir. Ayrıca kardiyak açıdan QT uzaması yapması nedeni ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografi incelemeleri yapılmalıdır.

Dasatinib: Bristol Squibb Myers tarafından üretilen ve Sprycel adı ile 2006 yılında ilk defa kullanıma sunulan 2. kuşak TKİ'dür. İn vitro etkinliği imatinibe göre 325 kat fazla bulunmuştur. BCR-ABL1'nin dışında Src, c-Kit gibi sinyal yollarını da etkiler. Dasatinib de ilk önce imatinib dirençli KML hastalarında kullanıldıktan sonra DASISION çalışması sonucunda elde ettiği erken ve daha fazla yanıtlar sonucunda FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak KML tedavisinde onaylanmıştır (45). Dasatinib ek olarak Ph (+) akut lenfoblastik lösemi tedavisinde de kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi hematolojik yan etkilerin (sitopeniler) dışında sıvı retansiyonudur (plevral, perikardiyal effüzyon, assit). Başta plevral effüzyon olmak üzere yan etkilerinin BCR-ABL1 dışında inhibe olan yollara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Halen Araştırılan Tedavi Yöntemleri

Günümüzde kullanılan birinci ve ikinci kuşak tedaviler ile KML hastalarının büyük bir kısmı tedavi edilirken halen başta T315I gibi mutasyon taşıyan dirençli hastalar mevcuttur. Bu nedenle halen yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bunlar arasında bosutinib ve ponatinib gibi yeni tirozin kinaz inhibitörleri, danusertib gibi aurora kinaz inhibitörleri ve omacetaxine mepesuccinate gibi farklı tedavi protokolleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Birinci Basamak Tedavi Önerileri

Halen Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Network-ELN) ölçütlerine (46) göre birinci basamak KML tedavisi için önerilen tedavi halen imatinib 400 mg/gün'dür. Ancak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzuna (47) (Version 1. 2013) göre başlangıç tedavisinde imatinib 400 mg, dasatinib 100 mg ya da nilotinib 600 mg tercih edilebileceği belirtilmiştir.

İkinci Basamak Tedavi Önerileri

Eğer hastalar birinci basamak tedaviye yanıtızsız kalır ya da tedavi sırasına elde edilen yanıtlarda kayıp izlenirse hastalarda ikinci kuşak TKİ tedavisine geçilmelidir. Bu tedavi değişimleri için ELN, NCCN ve Türk Hematoloji Derneği (THD) tarafından önerilen tedavi yanıt ölçütleri uygulanmalıdır (34,46,47). Başta T315I gibi tedaviye dirençli mutasyonları olan ya da ikinci kuşak TKİ altında da yanıt elde edilemeyen hastalarda uygun verici varlığında allogeneik kök hücre nakli tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Tedaviye yanıtızsız olan ancak allogeneik nakil için uygun vericisi olmayan ya da nakle uygun olmayan hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmesi önerilmektedir.

Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye yanıtları ELN ve NCCN ölçütlerine göre değerlendirilebilir. Ayrıca Türk Hematoloji Derneği; kronik miyelositik lösemi ve kronik miyeloproliferatif hastalıklar ulusal tanı ve tedavi rehberi (Sürüm 1.01-Mart 2011) yol gösterebilir (34,46,47).

Hastalara tedaviye başladıktan 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 (Tablo 5,6).

Sitogenetik yanıt değerlendirilmesi için öneriler tam sitogenetik yanıt elde edilene kadar en az 6 ayda bir, tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra da, daha seyrek aralıklar ile sitogenetik yanıt kontrol edilmesi gereklidir (Tablo 5,6). 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 uygundur. 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 yöntem tercih edilebilir. Ancak iyi 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 takibi RTPCR ile yapılır (Tablo 5,6). Çevresel kandan yapılabilen bu inceleme de MMY elde edilene kadar 3 ayda bir, ardından tedavi boyunca yanıt kaybı gelişmediği sürece 6 ayda bir tekrarlanarak yapılmalıdır.

Tablo 5. Kronik miyeloid lösemide yanıt tanımları (46)

Tam hematolojik yanıt (THY):
Lökosit < 10000/mm ³
Trombosit<450000/mm ³
Myelosit + metamyelosit< %5
Bazofil <%20
Blast ve promyelosit periferde olmaması
Ekstramedüller tutulum olmaması
Splenomegali kaybolması

Sitogenetik yanıt (SY):	
Tam sitogenetik yanıt: (TSY)	Ph (+) metafaz % 0
Kısmi sitogenetik yanıt: (KSY)	Ph (+) metafaz %1-35
Major sitogenetik yanıt: (MSY)(TSY+KSY)	Ph (+) metafaz<% 35
Minör sitogenetik yanıt:	Ph (+) metafaz % 36-65
Minimal sitogenetik yanıt:	Ph (+) metafaz % 66-95

Moleküler yanıt (MY):	
Major moleküler yanıt	BCR-ABL1/ABL oranının uluslararası skalaya göre < % 0,1 olması
Tam moleküler yanıt	BCR-ABL1 mRNA transkriptlerinin RT-PCR ya da nested PCR ile iki ardışık ölçümde negatif bulunması (duyarlılık >10 ⁴)

THY: Tam hematolojik yanıt, **KSY:** Kısmi sitogenetik yanıt, **TSY:** Tam sitogenetik yanıt, **MMY:** Major moleküler yanıt, **RT-PCR:** Gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu, **mRNA:** Messenger ribonükleik asit, **BCR-ABL1:**Break point cluster region-Abelson1 hibrid geni.

Tablo 6. Avrupa lösemi ağı yanıt ölçütlerine göre yanıt takibi (46)

Avrupa Lösemi Ağı Ölçütlerine Göre 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 yanıtsızlık 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 yanıt/yanıtsızlık durumunda
	Başka TKİ tedavisine veya tedaviye geçerken

THY: Tam hematolojik yanıt, **KSY:** Kısmi sitogenetik yanıt, **TSY:** Tam sitogenetik yanıt, **MMY:** Major moleküler yanıt, **TKİ:** Tirozin kinaz inhibitörü.

Birinci basamak tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de sıklıkla ELN ölçütleri kullanılmaktadır (Tablo 7)(46).

Tablo 7. Avrupa lösemi ağı yanıt ölçütleri (46)

Avrupa lösemi ağı yanıt ölçütleri				
Yanıt Süresi	Optimal	Suboptimal	Başarısızlık	Uyarı
Tanı anında				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'dan az yanıt
18. ay	MMY	MMY olmaması	TSY olmaması	
Herhangi bir zamanda	Stabil veya MMY	MMY kaybı, mutasyonlar ^a	THY kaybı, TSY kaybı, KKA/Ph ⁻ , mutasyonlar ^b	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:** Major moleküler yanıt, ^a: İmatinib duyarlı mutasyonlar, ^b: İmatinib dirençli mutasyonlar.

Tedaviye Direnç

Birincil direnç: KML tedavisinin başından itibaren tedaviye yanıt alınamamasıdır.

İkincil direnç: KML tedavisi sırasında her hangi bir zamanda elde edilmiş tedavi yanıtının kaybedilmesidir.

Tedaviye karşı gelişen dirençlerin altında BCR-ABL1 geninde gelişen mutasyonlar olabilir. Günümüzde dirence neden olabilecek birçok mutasyon tespit edilmiştir. Bazı mutasyonlar tüm TKİ tedavilerine dirence neden olabildikleri için başta allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) gibi başka tedavi yöntemleri tercih edilmesine neden olabilirken, bazı mutasyonlar diğer TKİ'lere dirençli iken bir başka TKİ'e duyarlı olabilir.

Avrupa lösemi ağına göre mutasyon analizini imatinibe suboptimal yanıt elde edilmesi, yanıtızsızlık durumu ya da ikinci kuşak TKİ tedavisine geçilmesine karar verildiğinde bakılması önerilmektedir (Tablo 8)(48).

Tablo 8. Break point cluster region-Abelson1 mutasyonlarına göre tedavi seçim önerileri (48)

BCR-ABL1 Mutasyonlarına Göre Tedavi Seçim Önerileri	
T315I	AHKN ya da klinik çalışma
V299L, T315A, F317L/V/I/C	Nilotinib
Y253, E255K/V, F359V/C/I	Dasatinib
DİĞER MUTASYONLAR	Yüksek doz imatinib/nilotinib/dasatinib

AHKN: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Şubat 2003-Kasım 2011 tarihleri arasında tanı konmuş 57 KML hastasının dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.05.2012 tarihli, 2012/107 numarası ile onaylandı (Ek 1).

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde KML tanısı koyulmuş olan, tedaviye yanıt değerlendirilebilmesi için tanı sonrasında en az 6 aylık süre ile tedavi olan, 18 yaşından gün almış ve düzenli takibi yapılmış olan hastalar dahil edildi.

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde tanı koyulmuş olan ve takip edilen KML hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların hematoloji poliklinik takipleri sırasında kullanılan takip dosyalarından, hastalarla ilgili demografik veriler, hastalık tanısında ve prognozunda kullanılan bilgiler kaydedildi. Daha önce uygulanmış olan tedavilere yanıtları, bu yanıtlarda farklılık yaratabilecek alt grupları ve risk faktörleri, KML konusunda merkezimizin tecrübesinin değerlendirildi.

İlgili zaman aralığında poliklinik dosyası bulunan 63 hasta çalışma için değerlendirildi. Ancak 2 hastanın ilk tanı anında yapılan sitogenetik ve moleküler yanıt değerlendirmelerine ulaşamaması, 2 hastanın tanı sonrasında tedavilerinin henüz daha 6. aylarının dolmaması nedeni ile yanıt değerlendirilmesi yapılamaması ve 2 hastanın da düzenli

poliklinik kontrollerine gelmemeleri nedeni ile dosyaları çalışma dışında bırakıldı. Toplamda KML tanısı ile tedavisi almakta olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tanı anındaki kot kavsini geçen dalak büyüklükleri, laboratuvar bulguları (lökosit, trombosit, hemoglobin, çevresel kan blast ve bazofil, kemik iliği blast ve bazofil oranları) kaydedildi. Risk durumları Sokal, Hasford ve Eutos risk skorlarına göre hesaplandı.

Hastaların tanı sırasında evrelemeleri DSÖ ölçütlerine göre yapıldı.

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi.

Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi (lökosit $<10.000/\text{mm}^3$, trombosit $<450.000/\text{mm}^3$), 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 için 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.

Sitogenetik ve moleküler yanıt ölçütleri için ELN yanıt ölçütleri kullanıldı (Tablo 5, 6 ve 7).

Olaysız sağ kalım için olay tanımı olarak; ELN ölçütlerine göre başarısızlık, tedaviyi bıraktıracak yan etki gelişimi, tedavi altında ölüm ve blastik ya da hızlanmış evreye geçiş kullanıldı.

Yan etki tanımlamaları için National Cancer Insititute Common Toxicity Criteria 3.0 (CTC/CTCAE V 3.0) kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

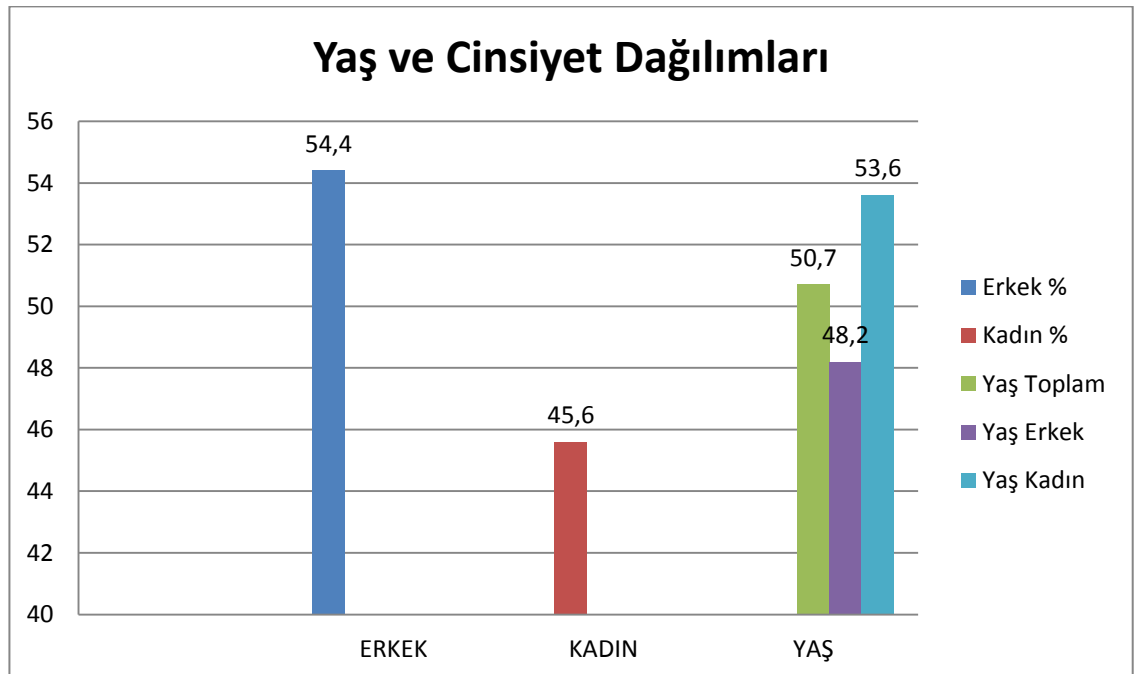
İstatistiksel analizler Math Lab 7.12.0 (Lisans Numarası: 12-64223-05656-55232-40443-24472-55074) programı kullanılarak yapıldı. Veriler; sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu ve Log-rank testi kullanıldı (49,50). İki sonuç arasında farkın, $p < 0,05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon amaçlı Pearson testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı ile birlikte $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Regresyon analizleri multiple lineer regresyon

(çok değişkenli lineer regresyon) yöntemi ile yapıldı. Grup verilerinin karşılaştırılmasında ise Fischer exact testi ile birlikte Spearman rank korelasyon testleri kullanıldı.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 57 hastanın 31'i (%54,4) erkek, 26'sı (%45,6) kadındı. Erkek/Kadın oranı 1,19 bulundu. Hastaların yaş ortalaması 50,7 yıl (22-74), erkeklerin yaş ortalaması 48,2 yıl, kadınların yaş ortalaması 53,6 yıldır (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulguları olarak; hemoglobin ortalama 10,6 gr/dl, lökosit sayısı ortalama 151.000/mm³, nötrofil sayısı 134.000/mm³, trombosit sayısı ortalama 490.000/mm³ bulundu. Çevresel kan yaymasında, bazofil yüzdesi ortalama %2,1, eozinofil %2,1, blast oranı ortalama %1,4 saptandı. Tanı anında FISH testi ile Ph kromozomu ortalama %83,5 bulundu. Fizik muayenede kot altı dalak büyüklüğü ortalama 4,2 cm bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hasta				Standart
	Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Sapma
Tanı yaşı (Yıl)	57	22	74	50,70	14,46
Lökosit (/mm³)	57	5600	597.000	151.278,9	129.426,5
Nötrofil (/mm³)	57	3800	549.000	134.196,5	118.961
Nötrofil %	57	55,02	96,44	85,60	8,08
Hb (gr/dl)	57	4,2	15,5	10,68	2,47
Trombosit (/mm³)	57	30.000	2.220.000	490.280,7	351.484,6
Bazofil (/mm³)	57	0	35.630	2809,22	5355,68
Bazofil %	57	0	9,13	2,06	2,30
Eozinofil (/mm³)	57	100	17.700	2671,40	3126,18
Eozinofil %	57	0,05	8,36	2,13	1,95
Splenomegali (cm)	57	0	17	4,17	4,55
Kİ Blast %	57	0	25	2,47	4,38
ÇK Blast %	57	0	20	1,47	3,47
FISH	57	0,23	1	0,83	0,13

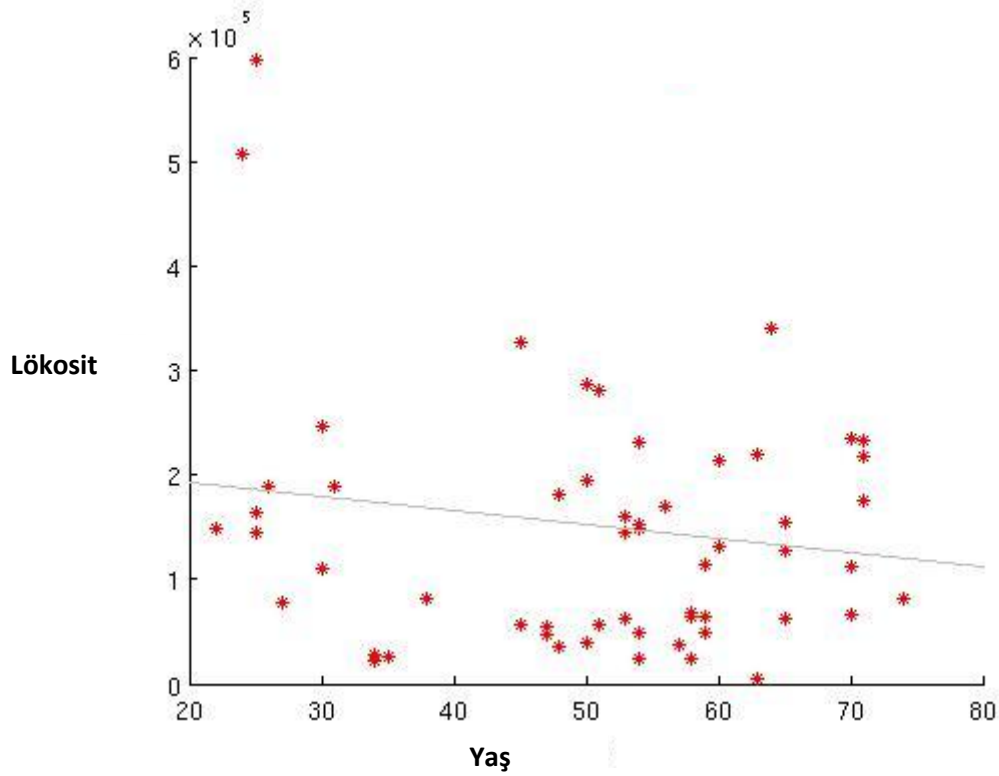
Kİ: Kemik iliği, **ÇK:** Çevresel kan, **Hb:** Hemoglobin, **FISH:** Floresans insitu hibridizasyon.

Korelasyon için Pearson testi kullanarak klinik bulguların birbiri ile ilişkisine baktığımızda; yaştaki değişikliklerin lökositoz ile anlamlı bir ilişkisi saptanamaz iken, lökosit

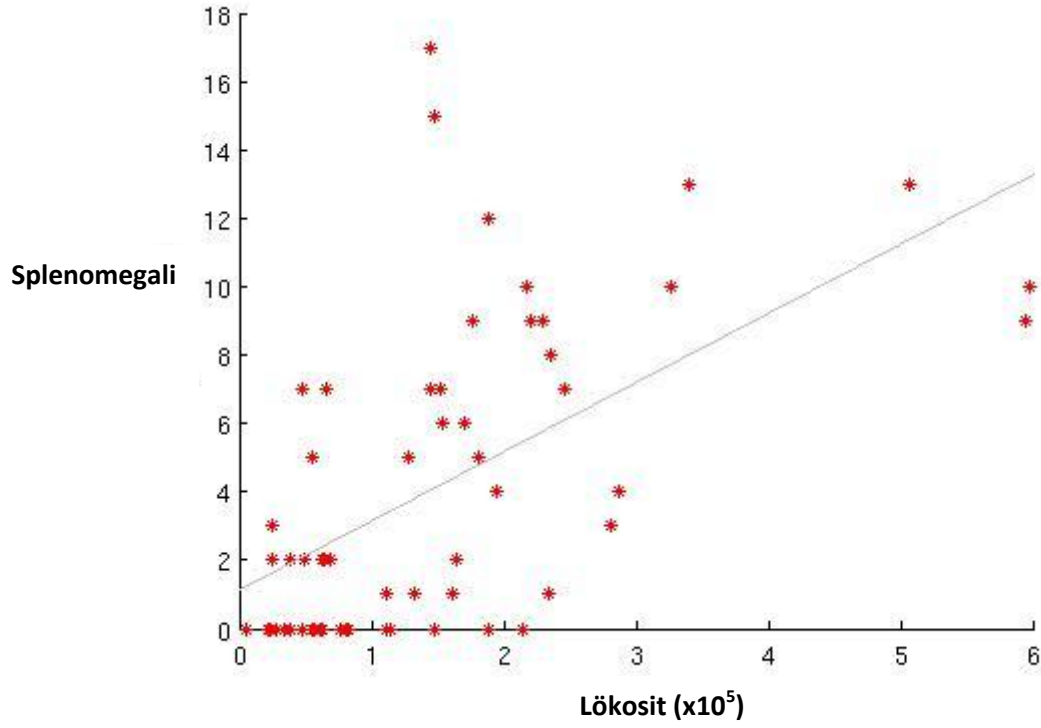
sayısında artış ile hemoglobin seviyesinde azalma arasında anlamlı bir tersine ilişki saptandı. Ayrıca lökosit sayısında ve bazofil sayısında artış ile splenomegali arasında da pozitif bir artış ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde saptandı (Tablo 10, Şekil 6A-6D).

Tablo 10. Klinik bulgular arasındaki ilişki

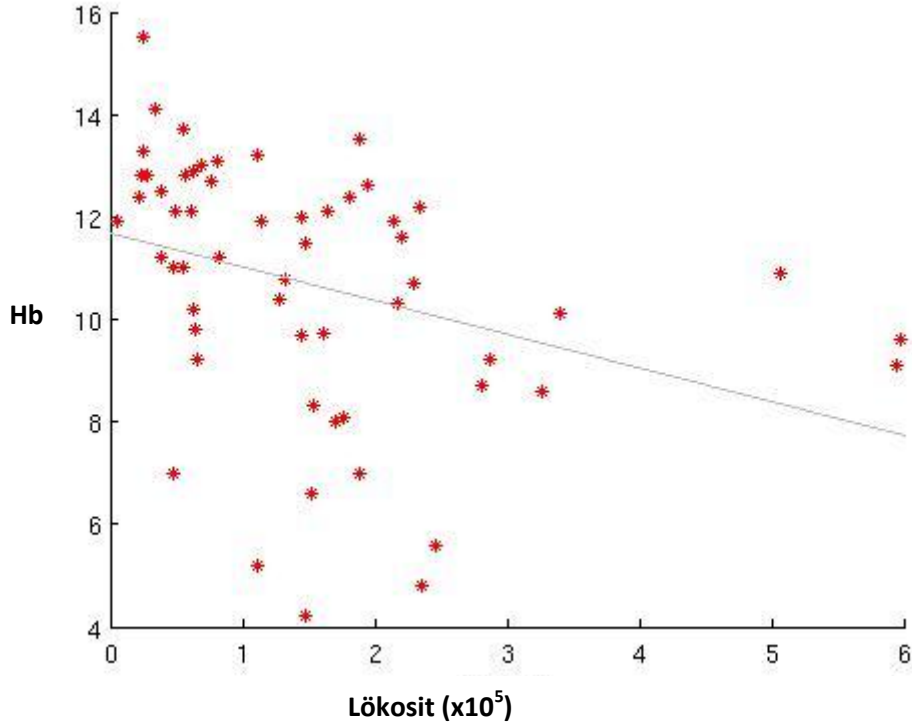
	Korelasyon Katsayısı (r)	P-Değeri
Yaş ile lökosit sayısı	-0.1481	0.2717
Lökosit sayısı ile dalak büyüklüğü	0.5751	0.000003
Lökosit sayısı ile anemi	-0.3433	0.0089
Bazofil sayısı ile dalak büyüklüğü	0.2789	0.0356



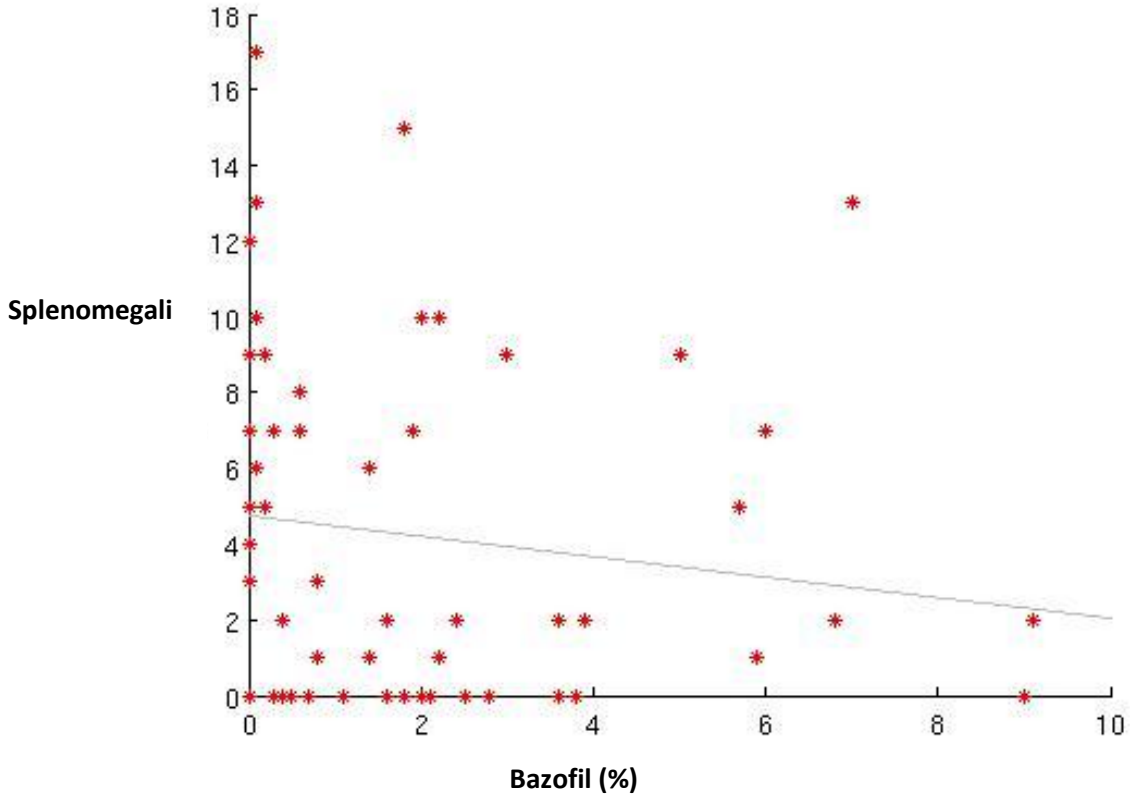
Şekil 6-A. Klinik bulgular arasında korelasyon, yaş ile lökosit sayısı arasında ilişki ($r=-0,1481$; $p=0,2717$)



Şekil 6-B. Klinik bulgular arasında korelasyon, lökosit sayısı ile dalak büyüklüğü arasında ilişki ($r=0,5751$; $p=0,000003$)



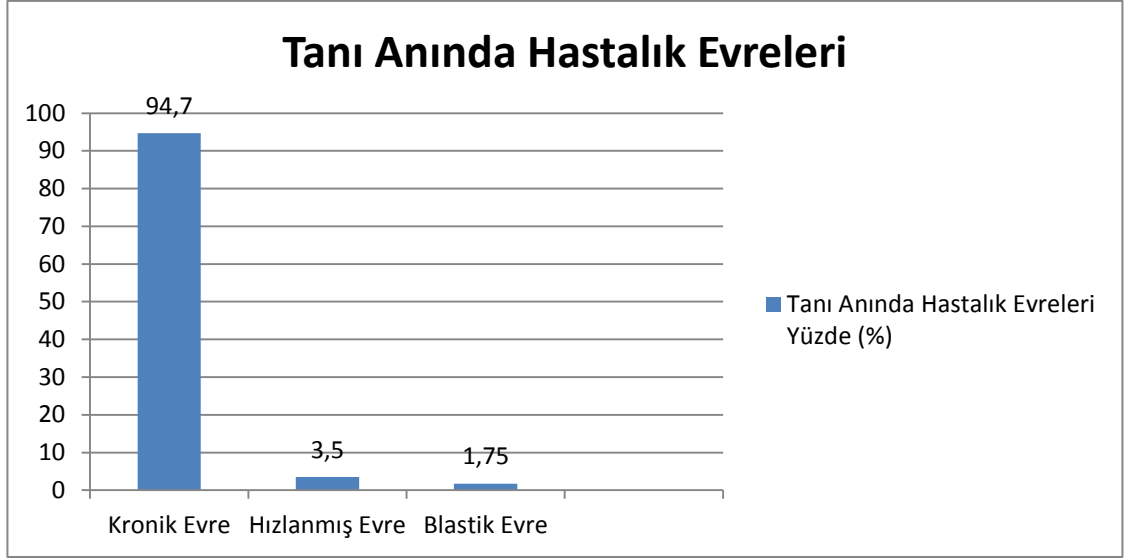
Şekil 6-C. Klinik bulgular arasında korelasyon, lökosit sayısı ile anemi arasında ilişki ($r=-0,3433$; $p=0,0089$)



Şekil 6-D. Klinik bulgular arasında korelasyon, bazofil yüzdesi ile dalak büyüklüğü arasında ilişki ($r=0,2789$; $p=0,0356$)

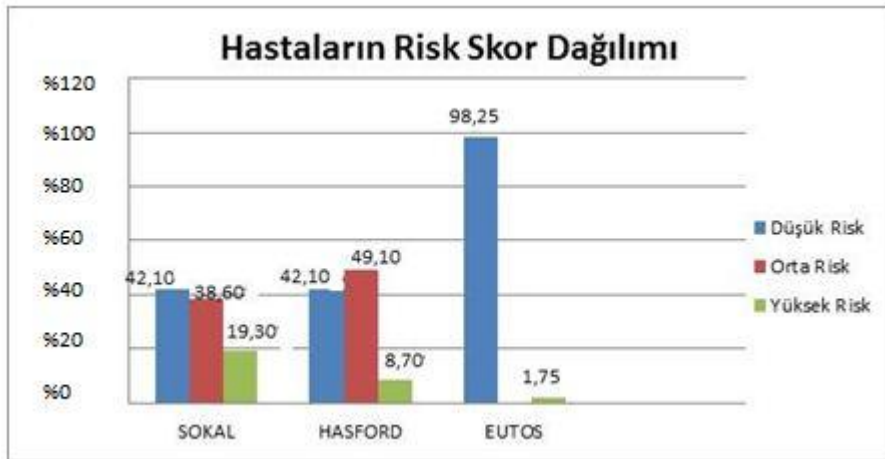
Klinik bulguları ELN ölçütlerine göre, tedavi hedefi olan 12. ayda TSY elde etmeyi başarı ölçütü olarak değerlendirildi. Bu ölçüte göre çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Cinsiyet (E/K), yaş (<60 yıl ve >60 yıl), lökosit sayısı (<100.000/mm³ ve >100.000/mm³), bazofil yüzdesi (<%5 ve >%5) ve dalak büyüklüğü (<10 cm ile >10 cm) ile tedavi başarısı arasındaki ilişki değerlendirildi. Her katsayının, %95’lik güven aralığı sıfır değerini kapsadığı için, bu değişkenlerin 12. ayda TSY elde etme başarısını istatistiksel anlamlı bir biçimde etkilemediği sonucuna varıldı.

Hastaların tanı anında DSÖ tanı ölçütlerine göre; 54’ü kronik evrede (%94,7), ikisi hızlanmış evrede (%3,5) ve bir hasta (%1,75) blastik evredeydi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların tanı anında klinik evrelerinin dağılımı

Risk durumları Sokal, Hasford ve Eutos risk skorlarına göre hesaplandı. Yirmi dört hasta (%42,1) Sokal düşük risk, 22 hasta (%38,6) Sokal orta risk ve 11 hasta da (%19,3) Sokal yüksek riskli saptandı. Hasford skorlamasına göre ise; 24 hasta (%42,1) düşük risk, 28 hasta (%49,1) orta risk ve 5 hasta da (%8,7) yüksek riskli saptandı. Eutos riskine bakıldığında ise 56 hasta (%98,25) düşük risk ve 1 hasta da (%1,75) yüksek risk grubunda yer aldı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların risk skorlarına göre dağılımı

Sokal ve Hasford risk skorlarında korelasyon varlığı Fisher exact testi ile değerlendirildiğinde $p=0,000004$ bulundu. Aynı korelasyon Spearman rank korelasyon testi

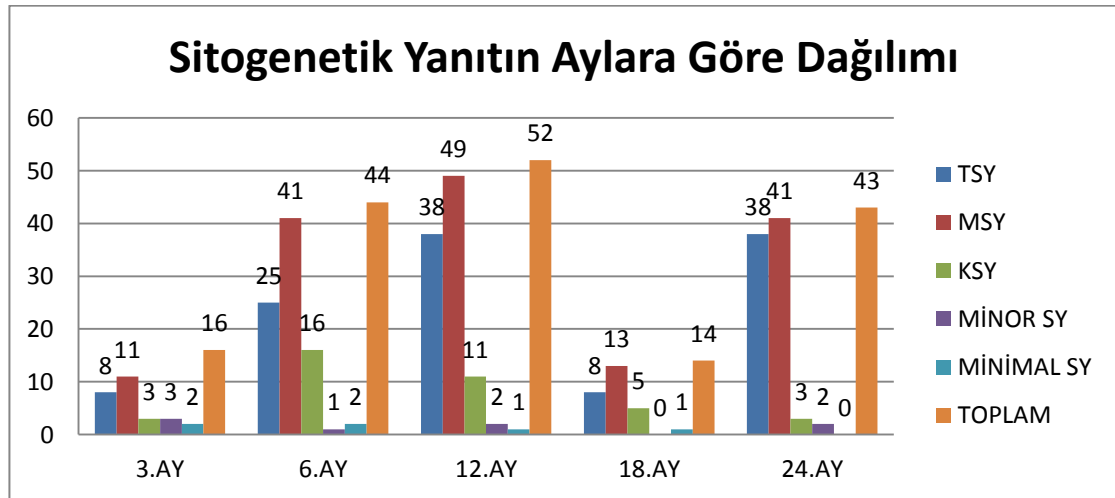
ile değerlendirildiğinde ise korelasyon katsayısı $r=0,58$ ve $p=0,000002$ bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan bir korelasyon mevcuttu.

Hastaların 49'u (%86) TKİ tedavisi öncesi hücre sayısını azaltmak amaçlı hidroksiüre (HU) tedavisi alırken, 8 (%14) hastada ilk olarak imatinib ile tedaviye başlandı. Hastaların hiç biri TKİ öncesi HU dışında bir tedavi almadı. Hiçbir hastada ilk tedavi olarak ikinci kuşak TKİ kullanmamıştı. Hastaların tümüne imatinib 400 mg/gün tedavisi başlandı.

İmatinibin Etkinliği

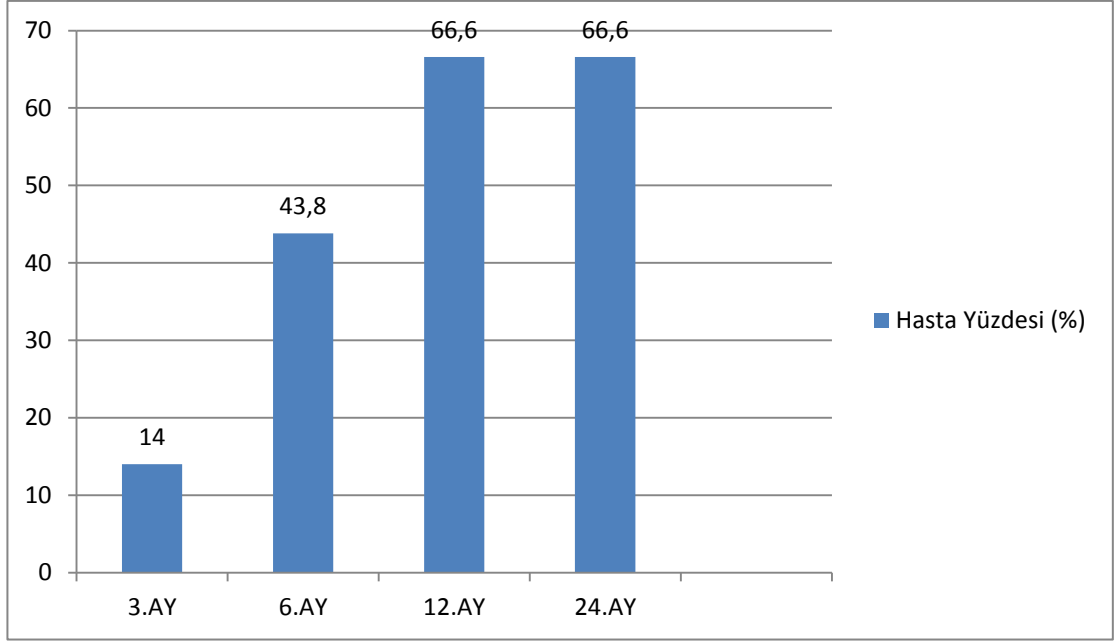
A-Hematolojik yanıt: İmatinib ile tedaviye başlandıktan sonra 55 hastada (%96,5) 3 ay içerisinde THY elde edildi. Tedavi ile 3. ayda THY sağlanamayan sadece iki hasta vardı (%3,5).

B-Sitogenetik yanıt: Hastaların sitogenetik yanıt durumları FISH testi ile yapıldı. Yalancı pozitiflik oranı $< \%8$ olarak kabul edildi. Üçüncü ayda sadece 16 hastada değerlendirme yapıldı. Sekiz hastada 3. ayda TSY elde edilirken, 11 hastada MSY, 2 hastada da minor SY ve 3 hastada minimal SY elde edildi. Altıncı ayda ki değerlendirmede 44 hasta sitogenetik yanıt açısından değerlendirilebildi. Bu hastaların 25'i TSY, 41'u MSY, 1 hastada minor SY ve 2 hastada minimal SY saptandı. On ikinci ay değerlendirilmesinde 52 hasta incelenebildi. Otuz sekiz hastada TSY, 49 hastada MSY, 2 hastada minor SY ve 1 hastada minimal elde edildi. On sekizinci ayda ise sadece 14 hastada sitogenetik yanıt değerlendirildi ve 8 hastada TSY, 13 hastada MSY ve 1 hastada ise minimal SY elde edildi. 24 ayda ise 44 hasta değerlendirilebildi. Bu hastaların 38'i TSY, 42'u MSY ve 2'si minor SY elde etti (Şekil 9-11).

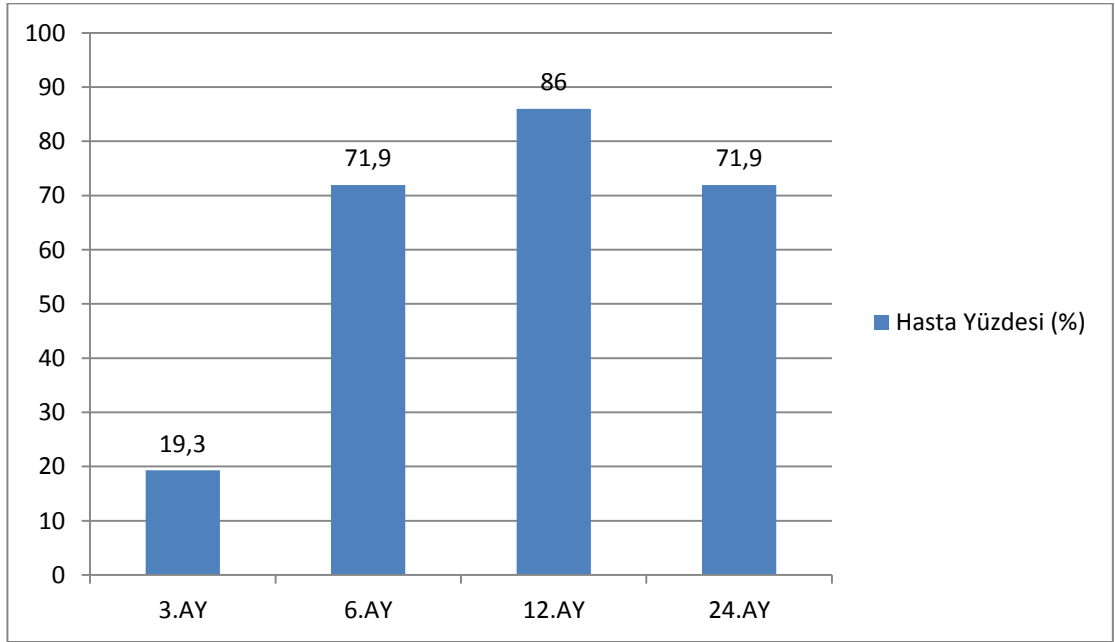


TSY:Tam sitogenetik yanıt, **MSY:** Major sitogenetik yanıt, **KSY:** Kısmi sitogenetik yanıt.

Şekil 9. Hastaların sitogenetik yanıtlarının tedavi süresine göre dağılımı



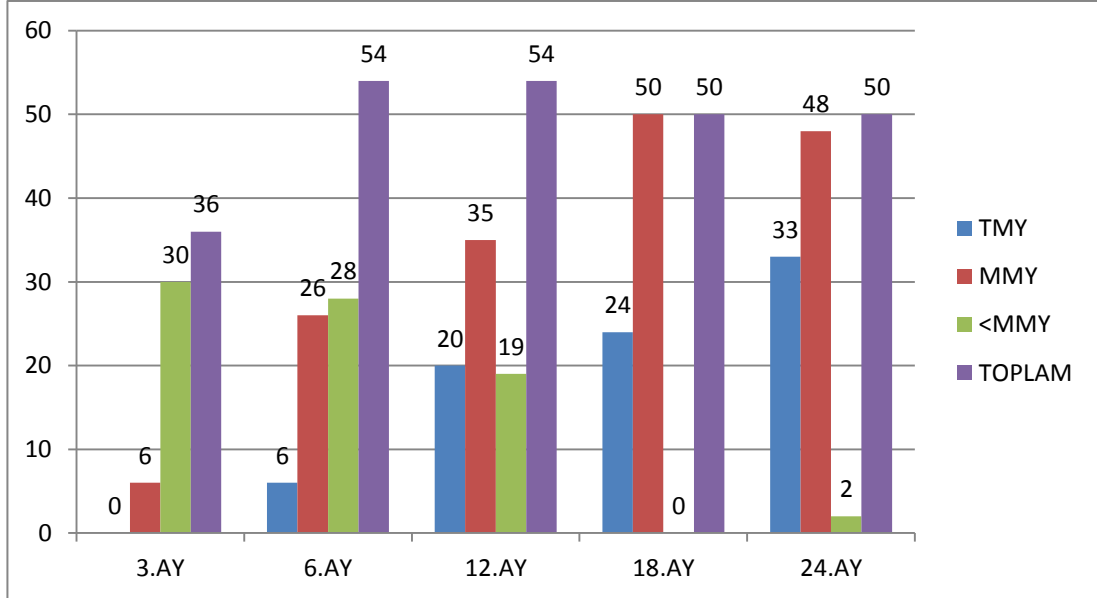
Şekil 10. Hastaların tam sitogenetik yanıt oranları



Şekil 11. Hastaların major sitogenetik yanıt oranları

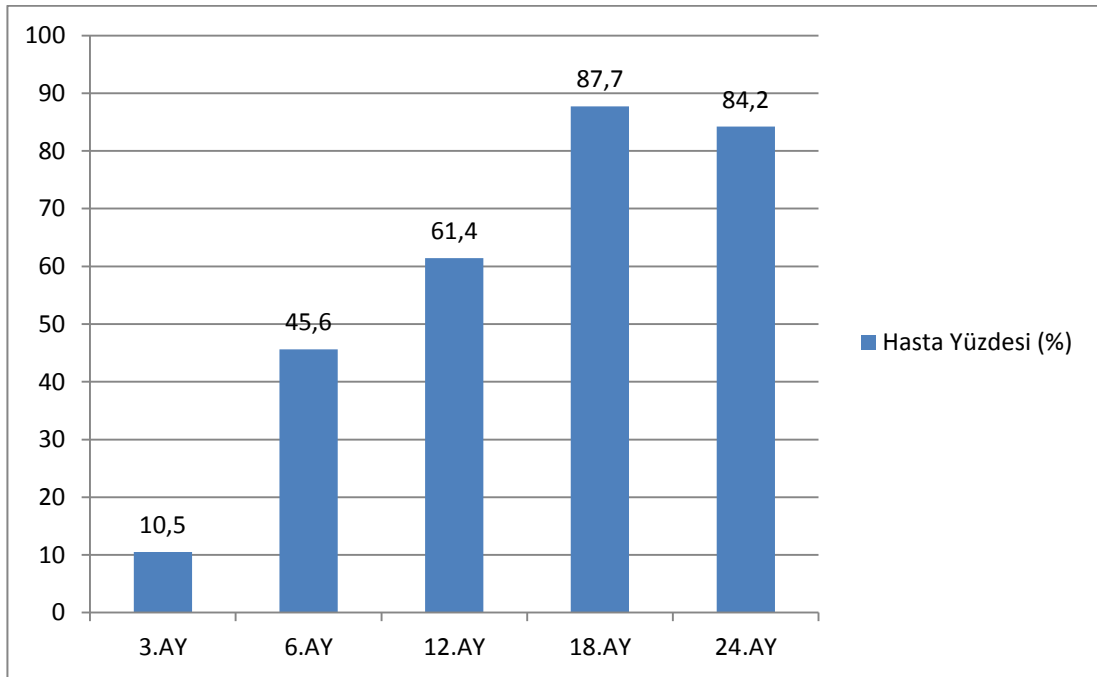
C- Moleküler yanıt: Hastaları moleküler yanıt düzeylerini çevresel kandan RT-PCR testi sonuçları ile ELN ölçütlerine göre sınıflandırdık. Hastaların 3. ayda 36 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 6'sında MMY elde edildi. Hiçbir hastada 3. ayda TMY elde edilemedi. Altıncı ayda ise, 54 hasta moleküler yanıt açısından değerlendirildi. Altı hastada

TMY var iken 26 hastada ise MMY elde edildi. On ikinci ayda 54 hasta değerlendirildi. 20 hasta da TMY vardı. 35 hastada ise MMY bulundu. On sekizinci ayda 50 hasta RTPCR ile değerlendirildi. 24 hastanın TMY ve 50 hastanın MMY elde ettiği izlendi. 24 ayda ise 50 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 33'ü TMY ve 48'i de MMY tespit edildi (Şekil 12-14).

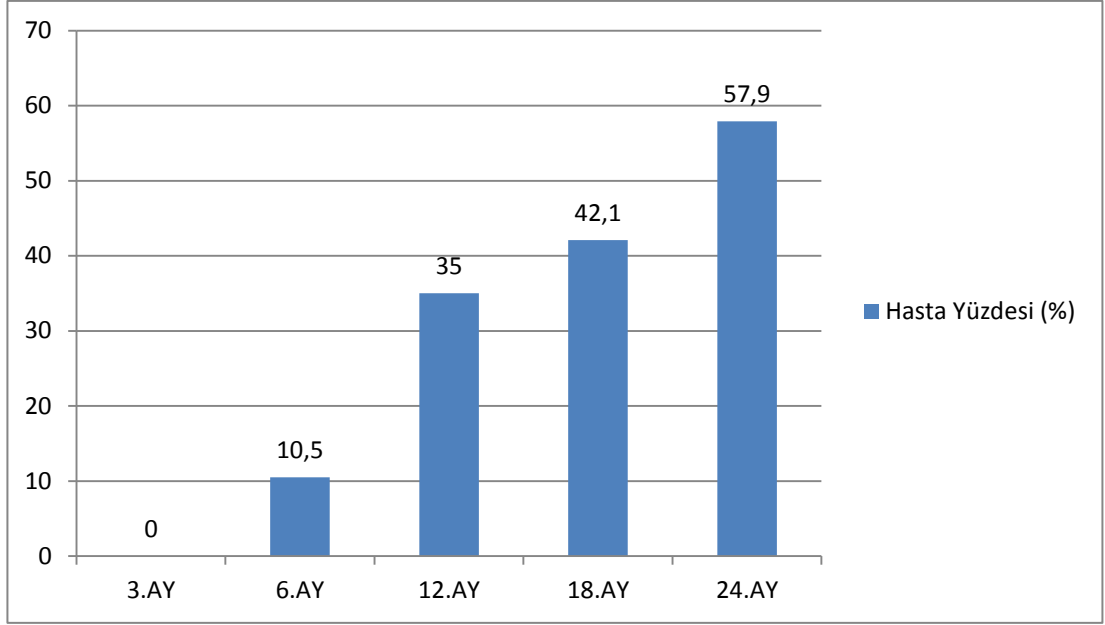


TMY: Tam moleküler yanıt, **MMY:** Major moleküler yanıt, **<MMY:** Major moleküler yanıtın daha düşük yanıt (Minor, minimal ve moleküler yanıtsızlık).

Şekil 12. Hastaların moleküler yanıtlarının dağılımı



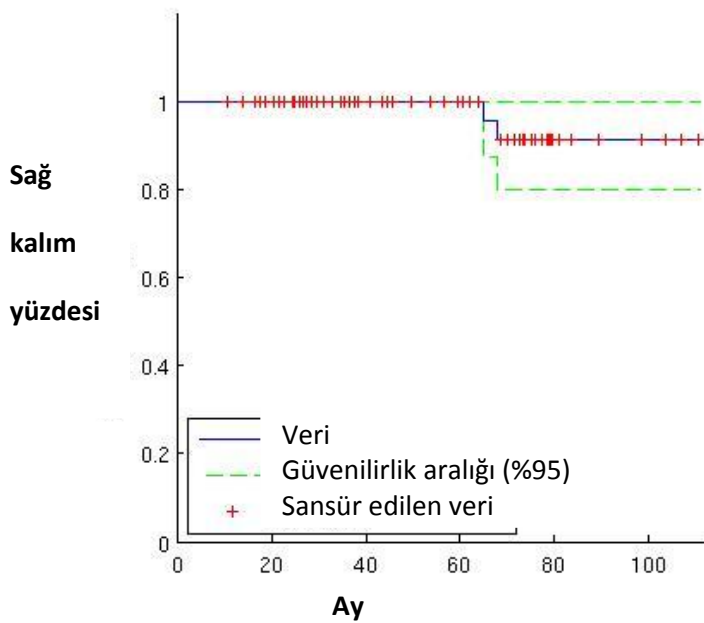
Şekil 13. Hastaların major moleküler yanıt oranı



Şekil 14. Hastaların tam moleküler yanıt oranı

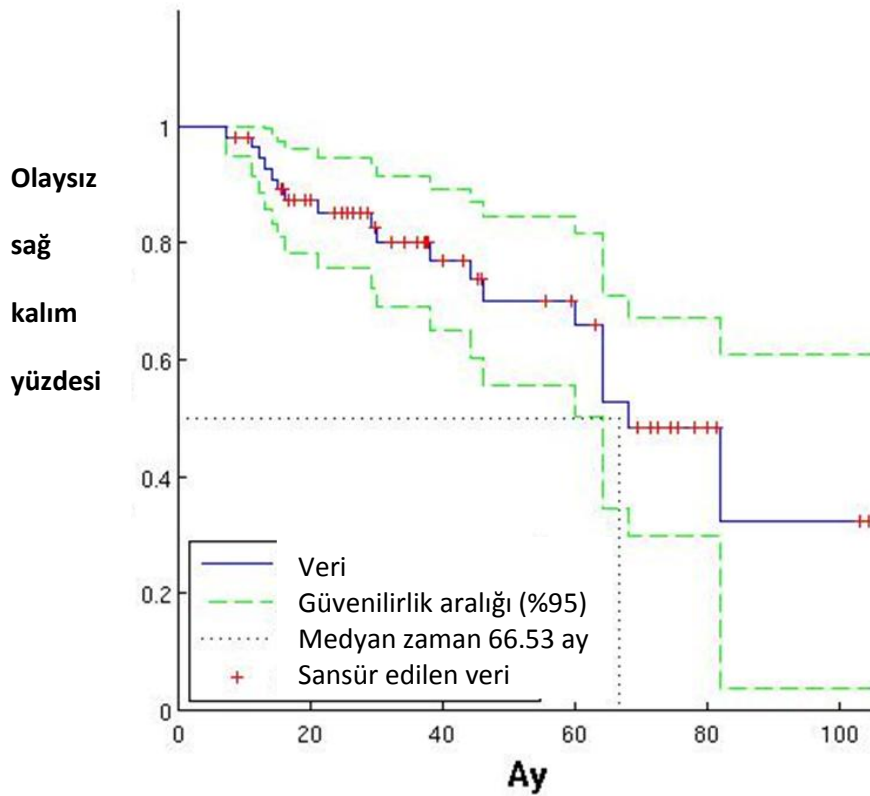
İmatinibin Sağ Kalım Üzerine Etkinliği

Hastaların ortalama takip süresi 51 ay bulundu. Hastaların toplam sağkalım oranını değerlendirdiğimizde, takibimizde olan 57 hastadan sadece iki tanesi hayatını kaybetmişti. Toplam sağ kalım oranı %96,5 saptanmıştır (Şekil 15). İki ölüm olgusundan biri KML ile ilişkili blastik dönüşüm diğeri ise KML ile ilişkisiz kardiyak olay nedeniyle gelişti.



Şekil 15. Toplam sağ kalım zaman eğrisi

Hastaların sağ kalım analizlerini değerlendirdiğimizde olay tanımı olarak; ELN ölçütlerine göre başarısızlık, tedaviyi bırakıracak 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. Bu tanımlamaların altında, toplam olaysız sağ kalım oranları 12. ayda %94,5, 24. ayda %84,9 ve 60. ayda %63,5 bulundu (Şekil 16).



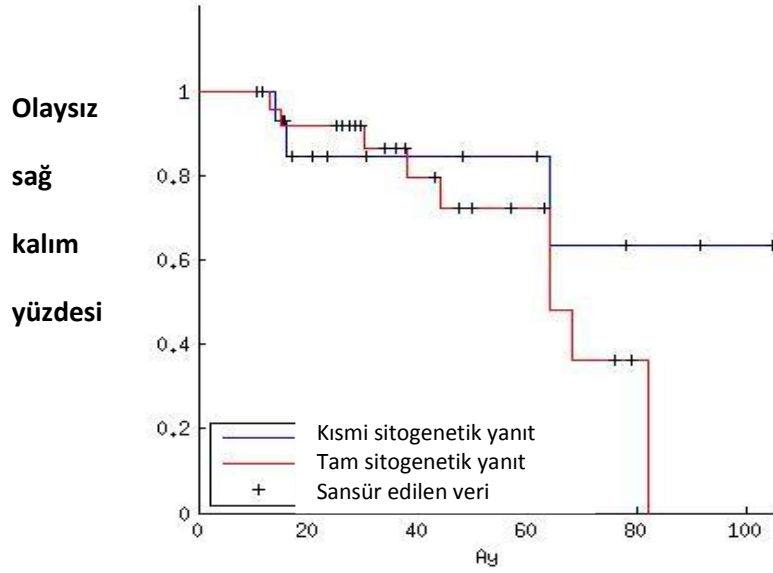
Şekil 16. Toplam olaysız sağ kalım eğrisi

Hastaları olaysız sağ kalım açısından, sitogenetik yanıtlarına göre TSY, MSY ve KSY olarak üç alt grupta karşılaştırdığımızda; TSY için 12. ayda %97,9, 24. ayda %97,4 ve 60. ayda %82,1 bulundu. MSY grubunda ise 12. ayda %97,4, 24. ayda %91,4 ve 60. ayda %72,1 ve KSY grubunda 12. ayda %100, 24. ayda %67,5 ve 60. ayda %18 bulundu (Tablo 11).

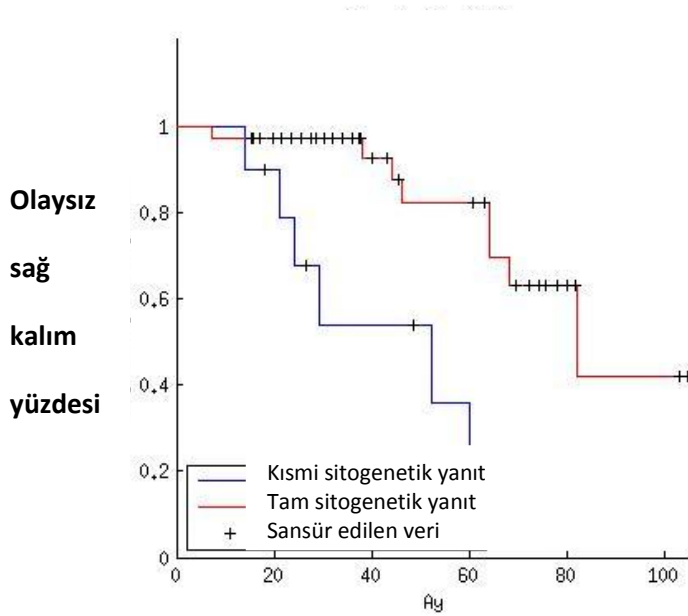
Tablo 11. Olaysız sağ kalımın sitogenetik yanıtla göre dağılımı

Olaysız Sağ Kalım	Tam Sitogenetik Yanıt	Major Sitogenetik Yanıt	Kısmi Sitogenetik Yanıt
12. ay	%97,9	%97,4	%100
24. ay	%97,4	%91,4	%67,5
60. ay	%82,1	%72,1	%18

Olaysız sağ kalım açısından TSY ve KSY değerlendirildiğinde, 6. ay TSY/KSY için $p=0,39020$ ve 12. ayda TSY/KSY olanların arasında $p=0,00361$ saptandı (Şekil 17-A, B).

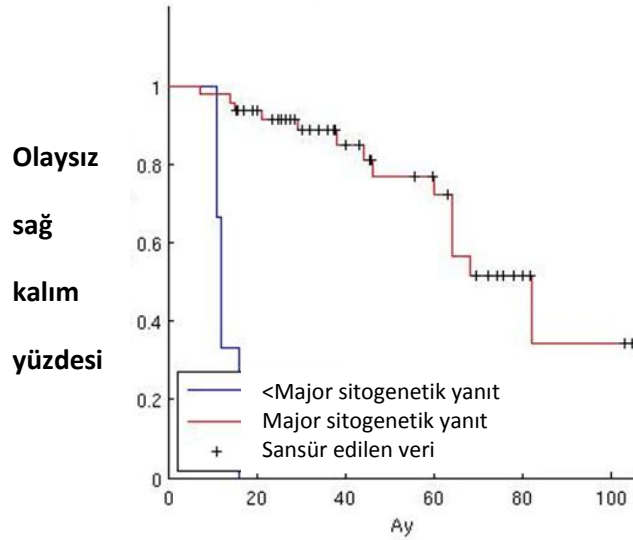


Şekil 17-A. Olaysız sağ kalımın sitogenetik yanıtla göre değerlendirilmesi. 6. ayda tam sitogenetik yanıt/kısmi sitogenetik yanıt elde edilmesine göre olaysız sağ kalım ($p=0,39020$)



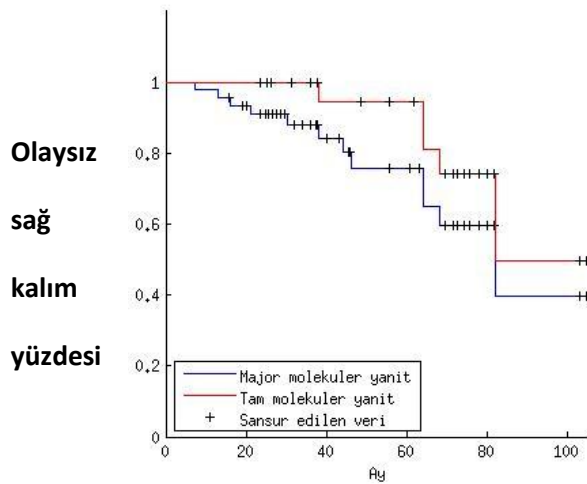
Şekil 17-B. Olaysız sağ kalımın sitogenetik yanıtla göre değerlendirilmesi. 12. ayda tam sitogenetik yanıt/kısmi sitogenetik yanıt elde edilmesine göre olaysız sağ kalım ($p=0,0361$)

On ikinci ayda MSY elde edilen hastalar ile <MSY (minor, minimal ya da yanıtız) olan hastaların olaysız sağ kalımlarının karşılaştırılmasında ise istatistiksel anlamlı bir farklılık ($p=0,00$) izlendi (Şekil 17-C).



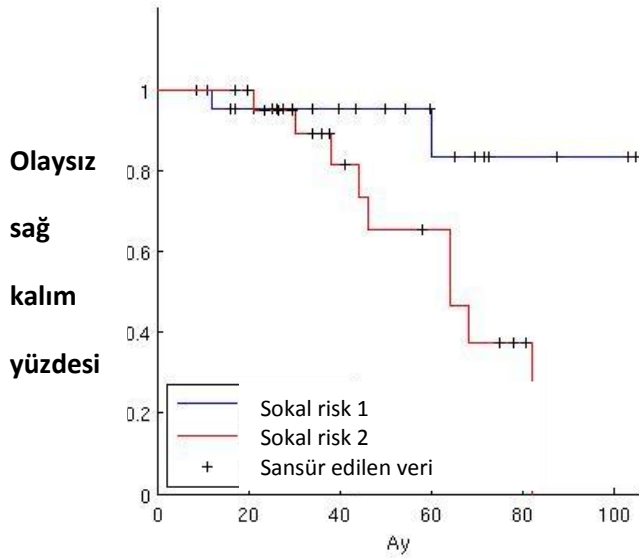
Şekil 17-C. Olaysız sağ kalımın sitogenetik yanıtla göre değerlendirilmesi. 12. ayda major sitogenetik yanıt elde edilmesine göre olaysız sağ kalım ($p=0,00$)

Olaysız sağ kalım açısından TMY/MMY değerlendirildiğinde, 18. ayda TMY/MMY olanlar karşılaştırıldığında $p=0,00021$ tespit edildi. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 18).

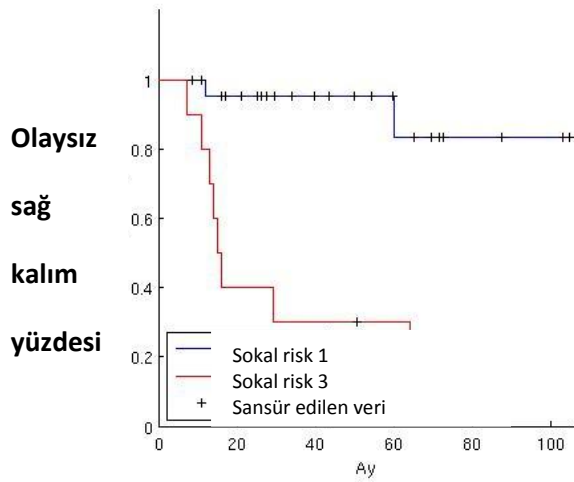


Şekil 18. Olaysız sağ kalımın moleküler yanıtla göre değerlendirilmesi ($p=0,27761$)

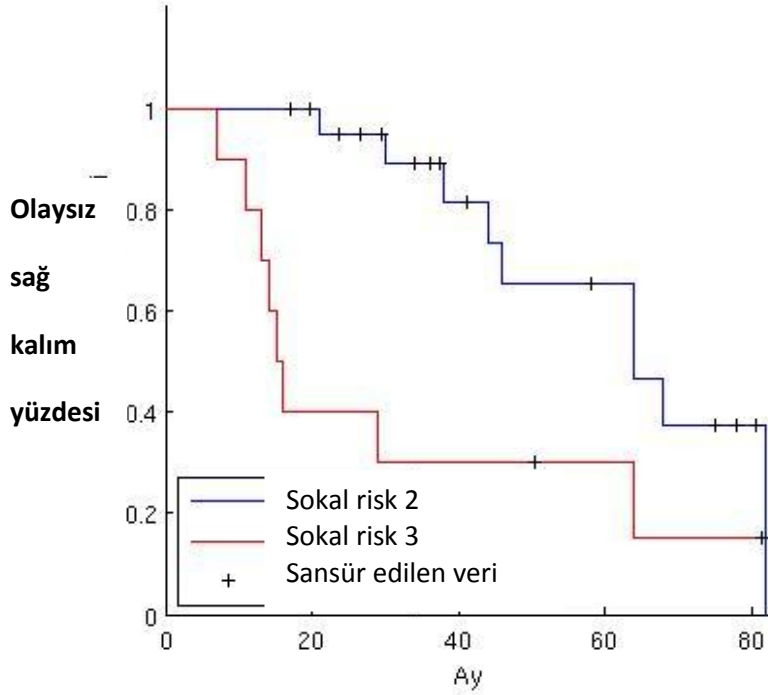
Hastaları Sokal risk grubuna göre düşük (Sokal 1), orta (Sokal 2) ve yüksek (Sokal 3) olarak değerlendirdiğimizde; olaysız sağ kalımı açısından 60 aylık değerlendirmede düşük Sokal riskinde %83,5, orta Sokal riskinde %65,3 ve düşük Sokal risk grubunda ise, %30 olarak saptandı (Şekil 19A-19C).



Şekil 19-A. Olaysız sağ kalımın sokal risk gruplarına göre değerlendirilmesi.
Sokal düşük risk ile orta risk karşılaştırılması (p=0,01934)



Şekil 19-B. Olaysız sağ kalımın sokal risk gruplarına göre değerlendirilmesi.
Sokal düşük risk ile yüksek risk karşılaştırılması (p=0,00018)

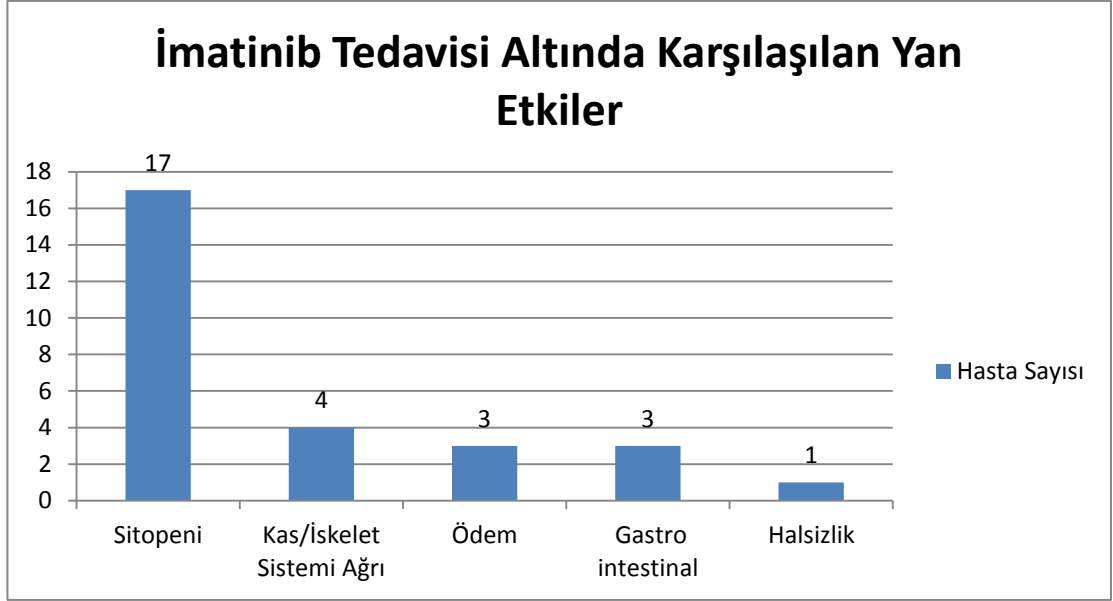


Şekil 19-C. Olaysız sağ kalımın sokal risk gruplarına göre değerlendirilmesi.
Sokal orta risk ile yüksek risk karşılaştırılması (p=0,00844)

Kaplan Meier ve Log rank testi ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda; Sokal risk 1 ve 2 için $p=0,01934$, Sokal risk 1 ve 3 için $p=0,00018$ ve Sokal risk 2 ve 3 için $p=0,00844$ bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

İmatinib Güvenilirliği ve Yan Etkileri

Kullanılan tedaviler ile sık karşılaşılan yan etkiler değerlendirildiğinde, 57 hastanın 30'unda hekime ifade ettiği herhangi bir yan etki olmadı. 27 hastada ise en sık; 17 hastada sitopeni 3 hastada gastrointestinal sistem (GİS) bulguları (%5,2) (1 hastada diare, 1 hastada bulantı kusma ve 1 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde 2-3 kat artış), 4 hastada kas iskelet sisteminde ağrı (%7), 3 hastada ödem (%5,2) (2 hastada periferik 1 hastada biffüssür) ve 1 hasta da halsizlik şikayeti (%1,75) oldu. Hematolojik derece 3 yan etki için nötrofil $500-1000/\text{mm}^3$, Hb:6,5-8 gr/dl ve trombosit $10.000-50.000/\text{mm}^3$. Derece 4 yan etki için ise, nötrofil $<500/\text{mm}^3$, Hb: $<6,5$ gr/dl ve trombosit $<10.000/\text{mm}^3$ olarak tanımlanmıştır. Hematolojik derece 3-4 yan etki izlenen 17 hastanın (%29,8); 5'inde pansitopeni, 2'sinde anemi ve nötropeni (%3,5), 1 hastada anemi ve trombositopeni (%1,75), 1 hastada nötropeni ve trombositopeni (%1,75), 3 hastada izole anemi (%5,2) ve 5 hastada izole nötropeni (%8,7) izlendi (Şekil 20).

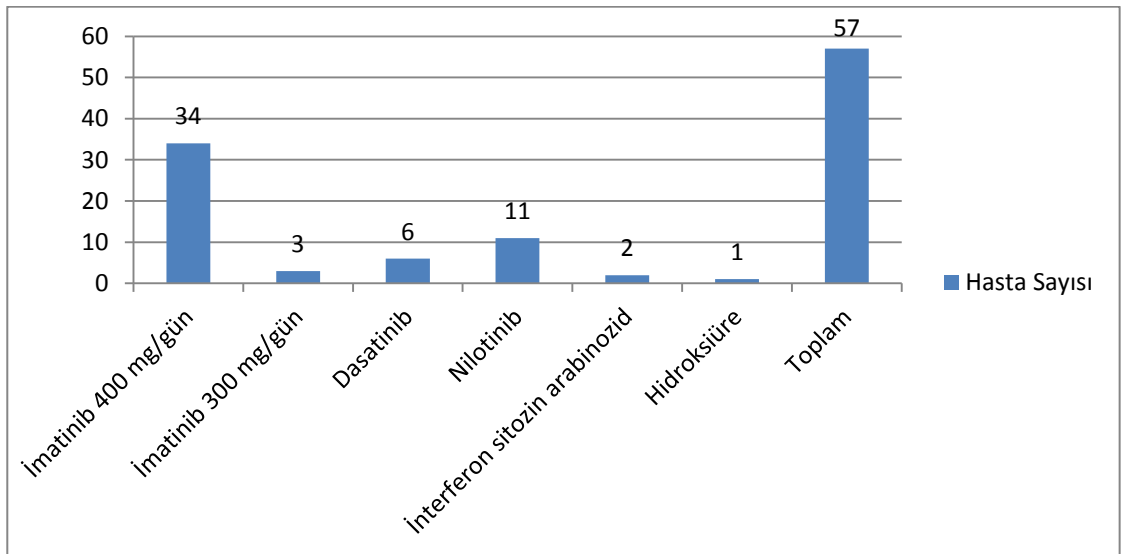


Şekil 20. İmatinib tedavisi altında gelişen yan etkilerin dağılımı

Hastaların Son Tedavi Durumları, İkinci Kuşak ve Diğer Tedaviler

Hastalar son aldıkları tedavi durumlarına göre imatinib altında olanlar, dasatinib verilenler, nilotinib verilenler, hidroksiüre kullananlar ve interferon alfa/sitozin arabinozid olarak ayrıldılar. 57 hastadan 37'si de imatinib ile tedavi devam edilmekteyken, 20 hastada imatinib sonrası 2. kuşak TKİ tercih edilmiş.

Hastalar en son; 37 hastanın imatinib, 11 hasta nilotinib, 6 hasta dasatinib, 2 hasta interferon/sitozin arabinozid ve bir hasta da ise hidroksiüre ile tedavileri devam etmektedir (Şekil 21).



Şekil 21. Hastaların son kullandıkları tedavilerin dağılımı

TARTIŞMA

Ülkemizdeki en büyük eksikliklerden biri izlemi yapılan olguların değerlendirmelerinin olmamasıdır. İzlemi yapan kliniğin geriye dönük olgularının değerlendirmesi, izlem kalite ve standartlar açısından önemli olması yanında, diğer kliniklerin verileri ile birlikte çok merkezli veri toplama açısından dikkate değerdir. Nadir görülen hastalıklar açısından ükle genelini kapsayan verilerin toplanması sağlık politikalarını belirleme yönünden de önemlidir. Bu çalışmaya basit bir geriye dönük veri toplama olarak bakmamak gerekir. Bulgular kısmında verilen başlıklara göre veri değerlendirmesi yapılmıştır.

Philadelphia kromozomunun, KML hastalarında gösterilmesi ile kromozomal bir bozukluğun eşlik ettiği ilk habis hastalık olmuştur. TKİ öncesi dönemlerde hastaların 5 yıllık sağ kalımı sadece %15 iken tedavide yeni bir çağ başlatan TKİ'lerinin klinik kullanıma girmesi ile sağ kalım oranı %85'lere yükselmiştir. Kronik miyeloid lösemi, günümüzde TKİ kullanımı ile hemato-onkolojik hastalıklarda hedefe yönelik tedavilerin ilk ve en başarılı örneği olmuştur. Bu nedenler ile hematolojide ilklerin hastalığı olan KML, hedefe yönelik tedavilere örnek olan bu başarı sonrası birçok hastalıkta yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine de öncülük etmiştir.

Çalışmaya alınan 57 hastanın 31'i (%54,4) erkek, 26'sı (%45,6) kadındı. Erkek/kadın oranı 1,19 saptandı. Hastaların yaş ortalaması 50,7 yıldır. TKİ kullanımı öncesi dönemde en iyi sağ kalım yanıtı sağlayan interferon/sitozin arabinozid tedavisi ile imatinib mesilatın etkinliği, güvenilirliği ve yan etkileri karşılaştırılan IRIS çalışmasında da hastaların %61,7'si erkek, %38,7'si kadın iken, yaş ortalaması 50 yıl bulundu (3). Bu bulgular bizim çalışmamız

ile benzerlik göstermekteydi. Erkek/kadın oranı ise 1,6 olup erkek lehine artmıştı ve bizim çalışmamıza göre daha yüksek bir oran mevcuttu. Kantarjian ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada ise yaş ortalaması 46 yıl bulundu ve hem bizim hem de IRIS çalışmasından daha düşük saptandı. Ayrıca erkek/kadın oranı 1,5 ile IRIS çalışmasına benzer ve bizim çalışmamızdan biraz daha yüksek saptanmıştı. Ancak kanser istatistiklerinde KML yaş ortalaması 64 bulunmuş olup, bizim ve IRIS çalışmasına göre daha yüksektir. Erkek/kadın oranı ise 1,6 olup, bizim çalışmamızdan daha yüksek, IRIS çalışması ile daha uyumludur (2). Kanser istatistikleri ile klinik çalışmalar arasındaki bu yaş farklılığının nedeni, ileri yaştaki hastaların bir kısmının tanı koyulmasına rağmen, kendi istekleri ya da takip eden klinisyenlerin kararı doğrultusunda ileri tedavi kapsamına alınmaması olabilir. Ayrıca günümüzde, henüz Türkiye'deki KML hastalarının demografik özellikleri ile ilgili yayınlanmış çok merkezli bir veri bulunmaması nedeni ile daha genç bir popülasyona sahip olan ülkemiz yerine kullanılan verilerin başta Amerika Birleşik Devletler olmak üzere başka ülkelere ait olması da farklılığa neden olabilir. Cinsiyet oranı açısından ortaya çıkan farklılığın nedeni ise genetik faktörler olduğu düşünülebilir.

Hastaların başvuru laboratuvar bulguları olarak; lökosit sayısı ortalama $151.000/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $134.000/\text{mm}^3$, hemoglobin ortalama 10,6 gr/dl, trombosit sayısı ortalama $490.000/\text{mm}^3$, çevresel kanda bazofil yüzdesi ortalama %2,1, çevresel kanda blast oranı ortalama %1,4 ve tanı anında FISH testi ile Ph kromozomu ortalama %83,5 bulundu. IRIS çalışmasında hemoglobin ortalama 13 gr/dl ile çalışmamızdan daha yüksek, trombosit sayısı $339.000/\text{mm}^3$ ile çalışmamızdan daha düşük ve bazofil yüzdesi ise %3 ile çalışmamıza benzer bulundu (3). Hayran ve ark. (52) tarafından yapılan çevresel kandaki lökosit ve nötrofil sayısının KML erken tanısı açısından önemini araştıran bir çalışmada gerçekleştirildi. Çalışma sonucunda çevresel kanda, lökosit sayısının $>18.000/\text{mm}^3$ olması %67 duyarlılık ve %92 özgüllük ile KML tanısını desteklemekteydi. Bizim çalışmamıza dahil edilen 57 hastanın 56'sında da (%98,25), Hayran ve ark. (52) yaptığı çalışma ile uyumlu olarak lökosit sayısı $>18.000/\text{mm}^3$ saptandı. Tek merkezli, 1965 yılından beri tanı koyulmuş olan 1569 hastalık bir çalışmada ise kronik evre KML hastalarının tanı anında ortalama lökosit sayısı $78.000/\text{mm}^3$ saptanmıştır (51).

Çalışmamızda kot kavsini geçen dalak büyüklüğü ortalama 4,2 cm bulundu. Hastaların %67,7'sinde dalak kot altında palpe edilebilirken, %8,7 hastada dalak 10 cm'den büyük ölçüldü. IRIS çalışmasında ise hastaların %23'ünde splenomegali saptanırken bunun sadece %6'sı 10 cm'den büyük ölçülmüştü ve bu bulgular bizim çalışmamıza göre daha düşüktü (3).

Kantarjian ve ark. (51) ise hastalarının %46'sında dalak büyüklüğü saptadılar. Aynı merkez tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 1965-1980 arasında hastaların %75'inde, 1980-1990 arasında %57'sinde, 1990-2000 arasında %46'sında ve 2001 sonrası %36'sında splenomegali saptanmıştır (53). Zaman ile splenomegali saptanmasında bu gerileme, hastalığın daha erken dönemde tanı koyulması ve tedavi edilmesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda dalak büyüklüğünün diğer çalışmalardan daha yüksek oranda saptanmasının, hastaların rutin kan tetkiklerini daha nadir yaptırmaları, semptomatik olmadıkları sürece doktora başvurmamaları nedeni ile diğer ülkelere göre daha geç tanı koyulmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sokal risk skorlarına göre %42,1'i düşük risk, %38,6'sı orta risk ve %19,3'ü yüksek riskli saptandı. IRIS çalışmasında ise hastaların Sokal risk skorlarına göre %52,5'i düşük risk, %29'u orta risk ve %18,5'i yüksek riskli saptandı (3). Risk skorlarının dağılımı birbirine yakın olarak değerlendirildi.

Avrupa lösemi ağı ölçütlerine göre kronik evredeki hastaların imatinib ile tedaviye başlandıktan sonra 3.ayda THY elde edememesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir.

Bizim çalışmamızda, imatinib ile tedaviye başlandıktan sonra 55 hastada (%96,5) 3 ay içerisinde THY elde edildi. Tedavi ile 3.ayda THY sağlanamayan sadece iki hasta vardı.

Birincil direnç; KML tedavisinin başından itibaren tedaviye yanıt alınamamasıdır. Bu da, 3. ayda THY, 6. ayda hiçbir SY, 12. ayda KSY ve de 18. ayda TSY elde edilememesi anlamına gelir. IRIS çalışmasının 5 yıllık verilerine baktığımızda birincil direnç nedeni ile hastaların %2'sinin THY ve %8-13'ünün MSY/TSY elde edemediğini görmekteyiz (38).

Çalışmamızda birincil direnç gelişen ilk hasta, tanı anında blastik fazda olması nedeni ile tedavisine imatinib ile başlandıktan sonra THY elde edilememesi üzerine ikinci kuşak TKİ olan dasatinib 140 mg/gün tedavisi başlandı. Bu hastanın 2. kuşak TKİ tedavisi altında lökositoz ve anemisi kısmi olarak kontrol altına alınmasına rağmen, tedaviye yanıtsız bir trombositopenisi mevcuttu. Miyeloid tipi blastik evrede olan hasta remisyon indüksiyon kemoterapisini kabul etmemesi üzerine bir yıla yakın süre TKİ tedavisi altında minimal yanıtla izlendi. Ardından tekrar lökositozu oluşan ve anemisi derinleşen hastaya remisyon indüksiyon kemoterapisi yapıldı. Halen takip ve tedavisi devam eden hastada kronik evreye geri dönüş sağlanamadı. THY elde edilemeyen ikinci hastanın ise, ikinci kuşak TKİ kullanımı ile de yanıt alınamaması üzerine yapılan mutasyon analizi incelemesinde T315I mutasyonu taşıdığı tespit edildi.

International randomized study of interferon and STI571 çalışmasında değerlendirilen, imatinib tedavisi başlanan 532 kişilik hasta grubunda THY oranı %95,3 saptandı (3). Bu oran bizim çalışmamızda elde edilen THY oranı (%96,5) ile uyumlu idi. İmatinibin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılan 54 hastalık bir çalışmada ise THY oranı çalışmamıza benzer şekilde %98 bulunmuştur (54). Sitogenetik yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan 50 hastalık bir diğer çalışmada da, THY yine %98 bulunmuştur (55). Bilen ve ark. (56) tarafından yapılan 31 hastalık tek merkezli çalışmada ise, THY elde etme oranı %100 bulundu ve çalışmamızdan daha yüksek seviyede olduğu görüldü. Genel olarak değerlendirildiğinde imatinib altında elde edilen hematolojik yanıt oranları büyük ölçüde birbirine benzerlik göstermekteydi.

Avrupa lösemi ağı ölçütlerine göre imatinib tedavisi altında hastaların 12. ayda TSY elde edilememesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir (46).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sitogenetik yanıt durumları FISH testi ile yapıldı. Yalancı pozitiflik oranı %8 kabul edildi. Altıncı aydaki değerlendirmede 44 hasta sitogenetik yanıt açısından değerlendirilebildi. Bu hastaların 25'i TSY (%43,9), 41'u MSY (%71,9), 1 hastada minor SY ve 2 hastada minimal SY saptandı. On ikinci ay değerlendirilmesinde 52 hasta incelenebildi. Otuz sekiz hastada TSY (%66,6), 40 hastada MSY (%86), 2 hastada minor SY ve 1 hastada minimal elde edildi. 24. ayda ise 44 hasta değerlendirilebildi. Bu hastaların 38'i TSY(%66,6), 42'u MSY(%73,4) ve 2'si minor SY elde etti.

International randomized study of interferon and STI571 çalışmasında ise, 12. ayda hastaların %85'inde MSY ve %69'da TSY elde edildi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile bizim sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda MSY ve TSY oranları birbirine benzer saptandı (3). TOPS çalışmasında da, IRIS çalışmasına benzer şekilde 12. ayda %66 TSY elde edildi (43). TKİ tedavisi altında erken elde edilen sitogenetik yanıtın uzun süreli sağ kalım üzerine etkilerini araştıran 70 hastalık bir çalışmada ise, imatinib 400 mg/gün tedavisi altında 6. ayda %53 ve 12. ayda %66 hastada TSY elde edilmişti ve bu sonuçlar hem kendi aralarında hem de bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile benzer olduğu görüldü (57). Bu çalışmamızda sitogenetik yanıtı FISH testi ile değerlendirildi ve merkezimin Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı'nda yalancı pozitiflik oranını %8 kabul edilmekteydi. Bir çalışmada konvansiyonel sitogenetik ile Ph kromozomu negatif bulunan 217 hastanın %82'sinde FISH testi ile de Ph saptanmamış iken, %15'inde Ph kromozomu %1-5 arasında pozitif bulunmuş ve %3 hastada ise Ph kromozomu >%5 pozitif saptanmıştır (58). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda da FISH testinin yalancı pozitiflik oranının %10 olduğu saptanmıştır (59). Eğer

%5'in altındaki değerleri negatif, yani TSY olarak kabul edersek 12. ayda TSY oranının %52 olarak izlenmektedir. Eğer yalancı pozitiflik oranını %10 kabul edersek 12. ayda TSY oranı %73,6'a yükselmektedir. Eğer FISH testinde %0'ı sadece TSY olarak kabul edersek TSY oranı %15,7'e gerilemektedir.

Avrupa lösemi ağı, NCCN ve THD kılavuzlarında ilk tanı anında ek klonal anomalileri göstermesi açısından en az 20 metafazın değerlendirildiği konvansiyonel sitogenetik incelemesinin tercih edilmesini ve ardından klinik imkanlar dahilinde çevresel kandan en az 200 interfazın değerlendirildiği FISH testinin kullanılabileceği önerilmektedir. FISH testinin yalancı pozitiflik oranları %5 ile 10 arasında değişmekte ve klinikler arasında farklılıklar göstermektedir. Kliniğimizde 2012 yılından önce rutin olarak konvansiyonel sitogenetik inceleme yapılamadığından, tüm hastalarımızda tanı ve izlem açısından FISH testi kullanılmıştır. Ancak FISH testinin uygulanması sırasında karşılaşılan teknik problemler nedeniyle hastaların TSY açısından değerlendirilmesinde sıkıntı yaşanmaktadır. Bu problem ülkemizdeki tüm hematoloji kliniklerinin ortak bir sorunudur.

Avrupa lösemi ağı ölçütlerine göre imatinib tedavisi altında hastaların 18. ayda MMY elde edilememesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir (41).

Hastaları moleküler yanıt düzeyleri çevresel kandan RT-PCR testi sonuçları ile değerlendirildi. On ikinci ayda 54 hasta değerlendirildi. Yirmi hasta da TMY (%35) vardı. 35 hastada ise MMY (%61,4) bulundu. On sekizinci ayda 50 hasta değerlendirildiğinde 24 hastanın TMY (%42) ve 50 hastanın MMY (%87,7) elde ettiği izlendi. Toplamda %87,7 hastada < %0,1 düzeyinde BCR-ABL1 tespit edildi.

International randomized study of interferon and STI571 çalışmasında ise, hastaların 12. ayda %39'unda ve 18. ayda %65'inde MMY elde edildiği izlendi (3). Bu farkın nedeni kliniğimizde bakılan RT-PCR incelemelerinde henüz uluslararası skala (International Scale-IS) ile uyumlu düzeltme katsayısının kullanıldığı akredite edilmiş bir laboratuvar kiti kullanılmamasından dolayı çalışmamızda daha yüksek moleküler yanıt elde edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların ortalama izlem süresi 51 ay bulundu. Hastaların toplam sağ kalım oranını değerlendirdiğimizde, takibimizde olan 57 hastadan sadece iki tanesi hayatını kaybetmişti. Toplam sağ kalım oranı %96,5 saptanmıştır. izlem sırasında hayatını kaybeden iki hastadan ilki, tedavisinin 68. ayında lenfoid tip blastik transformasyon sonrası hayatını kaybederken, diğer hasta ise KML açısından tanı sonrası 65. ayında TSY ve TMY altında iken, KML dışı nedenlerden dolayı (dekompanse konjestif kalp yetersizliği) sonucu hayatını kaybetmiştir.

IRIS çalışmasında toplam sağ kalım ise %89 bulunmuştur. Eğer KML ile ilişkili olmayan nedenler çıkartılırsa, sağ kalım oranı %95 bulunmuştur. Tek merkezli bir çalışmada da, 1965 yılından bu yana tanı koyulmuş olan 1569 KML hastası belli zaman dönemlerine göre sınıflandırıldığında, kronik evre hastalarında 1983 öncesi 8 yıllık sağ kalım sadece <%15 iken, 1983-2000 yılları arasında %42-65 ve 2001 yılından sonra ise %87 bulunmuştur. 2001 sonrası dönemde tanı koyulan 415 kronik evre hastadan sadece 35'i hayatını kaybederken ölümlerin 34'ü 2001-2004 arasında, 1 ölüm 2005 yılında olmuş ve 2006 yılından günümüze hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir. Ayrıca bu ölümlerin sadece 16'sının KML ile ilişkili ve geri kalanların KML dışı nedenler ile olması dikkat çekicidir (51). Günümüzde hedefe yönelik tedavinin ilk ve belki en başarılı örneği olan TKİ tedavisinin başlaması ile, KML hastalığının doğal seyrinde oldukça önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak TKİ öncesi döneme göre çok başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, hastaların hastaların uzun süreli takiplerinde yaklaşık 1/3'ünde başlangıçta tedaviye yanıt alınamaması ile birlikte elde edilen yanıtta kayıp gelişecek olması bizi hastaların tedaviye yanıt kriterlerini gözden geçirmemize ve yeni tedavi yöntemleri aramamıza yol açmaktadır.

Olaysız sağ kalım açısından imatinibin etkinliğini değerlendirdiğimizde ise, toplam olaysız sağ kalım oranları, 12. ayda %94,5, 24. ayda %84,9 ve 60. ayda %63,5 bulundu. Hastaları olaysız sağ kalım açısından, sitogenetik yanıtlarına göre, TSY ve MSY olarak iki alt grupta karşılaştırdığımızda; TSY için 12. ayda %97,9, 24. ayda %97,4 ve 60. ayda %82,1 MSY grubunda ise 12. ayda %97,4, 24. ayda %91,4 ve 60. ayda %72,1 bulundu. KSY grubunda da 12. ayda %100, 24. ayda %67,5 ve 60. ayda %18 bulundu. Olaysız sağ kalım açısından TSY ve KSY değerlendirildiğinde, 6. ay TSY/KSY için $p=0,39020$ ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi. On ikinci ayda TSY/KSY olanların arasında ise $p=0,00361$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ayrıca 12. ayında MSY elde edilen hastaların, <MSY (minor, minimal ya da yanıtızlık) yanıt elde edilen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,00$) bir fark izlendi. Ancak <MSY hasta grubunda sadece 3 hasta vardı. IRIS çalışmasında ise, 12. ayda TSY elde edenlerde hastalık ilerlemesinden bağımsız sağ kalım 60. ayda %97 ve 12. ayda KSY elde edenlerde ise 60. ayda %93 bulunmuştur. Her ikisi arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,20$). Ancak tedavinin 12. ayında MSY elde edilenlerin olaysız sağ kalımı %93 iken 12. ayda MSY'tan daha düşük yanıt elde edilenler de bu oran %81 olmuş ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmiştir ($p<0,001$) (38). Bizim çalışmamızda elde edilen

sitogenetik yanıt ile olaysız sağ kalım arasındaki ilişkiler IRIS çalışması sonuçları ile benzerlik göstermekteydi.

Erken dönemde elde edilen TSY'nın hastaların uzun dönemli sağ kalımları üzerine etkili olduğu ve günümüz kılavuzlarında yer alan başarı ölçütü olan 12. ayda TSY elde edilmesinin özellikle ikinci kuşak TKİ tedavilerinin gündeme girmesi ile değişmesi son dönemlerin oldukça popüler bir konusudur. Yapılan bir çalışmada, 6. ayda TSY elde edilenlerde 3 yıllık olaysız sağ kalım %98 bulunmuş ve TSY elde edilmeyenlerde bulunan %72'lik olaysız sağ kalıma göre arada istatistiksel anlamlı bir farklılık ($p=0,01$) saptanmıştır (57). Ancak bizim çalışmamızda 6. ayda TSY elde edilenlerin 1. yılda %100 ve 2. yılda %91,7 gibi yüksek ve diğer çalışmaya benzer olaysız sağ kalım elde ettiği gözlenmekle birlikte, 6. ayda TSY'nın sadece 6 hastada elde edilebilmesinden dolayı KSY elde edilen grupla karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı bir fark ($p=0,39020$) saptanamamıştır. Eğer örneklem büyüklüğü arttırılabilirse ileride daha anlamlı farkların elde edilebileceği düşünülmektedir.

Olaysız sağ kalım açısından TMY/MMY değerlendirildiğinde, 18. ayda TMY/MMY olanlar karşılaştırıldığında $p=0,27761$ tespit edildi. IRIS çalışmasında 18. ayda hastalar MMY elde edilenler ve MMY elde edilemeyenler olarak 7 yıllık olaysız sağ kalım olasılıkları karşılaştırıldı. MMY elde edilen grupta olaysız sağ kalım %94,9 ve MMY elde edilemeyen grupta ise olaysız sağ kalım %75,3 bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0,001$) (42). Erken sitogenetik yanıtın önemini araştıran çalışmada ise 18. ay yerine 12. ayda MMY elde etmenin önemi araştırıldığında, hastaların TSY elde edilmesi halinde 12. ayda MMY elde edilmesi ya da edilmemesinin olaysız sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir (57). Bizim çalışmamızda ise, TMY elde edilen hastaların olaysız sağ kalım açısından MMY elde edilenlere göre bile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı olmadığı saptanmıştır. Moleküler yanıtlar daha derin yanıt göstergesi olmalarına rağmen günümüzde, mevcut kılavuzlarda halen tedavide birincil hedef TSY elde edilmesi olduğu görülmektedir. Moleküler yanıt hakkında halen ulaşılabilirlik ve standardizasyon konusunda birçok eleştiri vardır. İleride akredite olan ve düzeltme katsayısı kullanan laboratuvarlara ulaşım konusunda imkanların artması halinde daha derin ve duyarlı bir yanıt göstergesi olan moleküler yanıtın tedavi hedefleri arasında daha önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Hastaları Sokal risk grubuna göre düşük (Sokal 1), orta (Sokal 2) ve yüksek (Sokal 3) olarak değerlendirdiğimizde olaysız sağ kalım açısından yaptığımız karşılaştırmalar

sonucunda; Sokal risk 1 ve 2 için $p=0,01$, Sokal risk 1 ve 3 için $p=0,0001$ ve Sokal risk 2 ve 3 için $p=0,008$ bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. IRIS çalışmasında ise, yüksek Sokal riskli grupta hastalık ilerleme olasılığı %17, orta Sokal risk için %8 ve düşük Sokal risk için %3 bulundu. Düşük risk ile yüksek risk arasında anlamlı bir fark ($p=0,002$) mevcuttu. Ancak bu farkları TSY elde edilen hastaların Sokal riskine göre tekrar sınıflandırılması halinde hastalık ilerlemesinden bağımsız sağ kalım yüksek risk ve orta risk için %95 iken düşük risk için %99 bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (38). Sokal riski imatinib öncesi dönemde hastaların sağ kalımları açısından önemli bir belirteç iken, günümüzde TKİ tedavisi sonrası önemini giderek kaybetmiştir. Günümüzde hastaların hangi Sokal grubunda olduğundan bağımsız olarak aynı başlangıç tedavisi uygulanması önerilmektedir. Ancak ikinci kuşak TKİ'lerinin bazı ülkelerde birinci basamak kullanımının başlanması ile birlikte NCCN KML Tedavi Kılavuzunda (Versiyon 2.2013) orta/yüksek risk hastaların ENESTnd ve DASISION çalışmalarının ilk sonuçlarına göre ilk basamakta dasatinib ya da nilotinib tedavisinden daha fazla yararlanabileceği belirtilmiştir (44,45,47).

Çalışmamızda Sokal ve Hasford risk skorları arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ancak aynı korelasyon EUTOS skoru ile izlenmemiştir. Hasford ve ark. (37) yayınladıkları gözden geçirmede, ELN/EUTOS çalışmasına dahil olan 2060 hastayı EUTOS skoruna göre düşük ve yüksek risk olarak değerlendirdiklerinde, yüksek riske sahip olan hastaların %34'ünün TMY elde edemeyeceğini önceden belirtmişlerdir. Ancak Jabbour ve ark. (60) kendi hasta gruplarında bulunan 465 hastayı EUTOS skoruna göre sınıflandırdıklarında 69 aylık takip sonucunda toplam sağ kalım, olaysız sağ kalım ve TMY açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. EUTOS skoru kolay, sadece iki parametreden oluşan bir risk skoru olmasına rağmen klinik kullanımı ile ilgili halen tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenle henüz kılavuzlarda EUTOS risk skoruna göre tedavi seçimi ya da değişimi konusunda henüz her hangi bir öneri yer almamaktadır.

Hematolojik derece 3-4 yan etki izlenen 17 hastanın (%29,8); 5'inde pansitopeni, 2'sinde anemi ve nötropeni (%3,5), 1 hastada anemi ve trombositopeni (%1,75), 1 hastada nötropeni ve trombositopeni (%1,75), 3 hastada izole anemi (%5,2) ve 5 hastada izole nötropeni (%8,7) izlendi. Toplamda 13 hastada nötropeni (%22,8), 12 hastada anemi (%21) ve 6 hastada trombositopeni (%10,5) saptandı. Hematolojik derece 3-4 yan etkileri IRIS çalışması ile karşılaştırıldığında; anemi %3,1, nötropeni %14 ve trombositopeni %7,8 saptandı. Bizim çalışmamızda elde edilen verilerle karşılaştırıldığında hematolojik yan

etkilerin daha sık rastlandığı izlenmiştir. Bu farklılığın toplumlar arasındaki genetik farklılıktan dolayı geliştiği düşünülmektedir.

Hematolojik olmayan yan etkiler ise; 3 hastada GİS bulguları görüldü. 1 hastada diyare (%1,75), 1 hastada bulantı, kusma (%1,75) ve 1 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde 2-3 kat artış (%1,75) izlendi. Dört hastada kas iskelet sisteminde ağrı (%7), 3 hastada ödem (%5,2) (2 hastada periferik 1 hastada bifüssür) ve 1 hastada halsizlik (%1,75) şikayeti oldu. Non hematolojik evre 3-4 yan etkileri IRIS çalışmasına bakarsak, diyare %1,8, bulantı %0,7, karaciğer fonksiyon testlerinde artış %5,1, kas ve iskelet sisteminde ağrı %2,7, ödem %0,9 ve halsizlik %1,1 bulundu (3). Her iki çalışmayı karşılaştırdığımızda kas-iskelet sistemi, ödemin IRIS'e göre daha fazla olduğu izlenirken diğer non hematolojik yan etkilerde belirgin bir farklılık izlenmedi. Ancak bu yan etkilerden diyare nedeni ile bir hastada yaşam kalitesinde belirgin bir bozulma olması sonucu imatinib dozunda azaltılma yapılmak zorunda olması dikkat çekicidir.

İmatinib altında takip edilmekte olan 37 hastanın 34'ü imatinib 400 mg/gün kullanırken, 3 hastada imatinib dozu 300 mg/gün'e düşürülmüş. Bu 3 hastadan birinde tedavi ile yanıt alınamayan diyare, birinde sitopeni ve birinde de diyaliz altında takip edilen kronik renal yetersizlik ve sitopeni olması nedeniyle doz azaltılması gerekmiştir.

İkinci kuşak TKİ kullanılan 20 hastanın (%35), 7'sinde ilk önce o dönemki kılavuzların önerisi doğrultusunda imatinib dozu 600 mg/gün'e yükseltilmesine rağmen yanıt alınamaması üzerine, 2. kuşak TKİ başlanmış. Bir hastada ise, sitopeni nedeni ile imatinib 300 mg/gün'e düşüldükten sonra yanıt kaybı gelişmesi sonucu 2. kuşak TKİ verilmiş. On iki hastada imatinib doz değişikliği yapılmadan ikinci kuşak TKİ başlandı. Yedi hastada ikinci kuşak TKİ olarak ilk önce dasatinib ve 13 hastada ise nilotinib tercih edilmiş. Beş hastada da 2. kuşak kullanılan ilk TKİ ile yanıt alınamaması üzerine diğer 2. kuşak TKİ tedavisine geçildi. Bu hastaların 3'ünde ikinci basamakta ilk önce dasatinib alırken nilotinibe, 2'sinde ise nilotinib alırken dasatinibe geçildi.

Her iki 2. kuşak TKİ kullanmasına rağmen yanıt alınamayan 4 hastada BCR-ABL1 mutasyon analizleri yapıldı. Bir hastada T315I pozitif saptandı. Bu hastada tedavide interferon/sitozin arabinozid tedavisini tolere edememesi üzerine, hematolojik yanıt elde edilmesi amaçlı hidroksiüre tedavisi verildi. Diğer üç hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Ancak bu hastaların ikisinde imatinib, dasatinib ve nilotinib ile yanıt elde edilememesi üzerine interferon/sitozin arabinozid tedavisi başlandı. Bir hasta ise dasatinib altında hematolojik yanıt alması üzerine halen tedaviye devam edilmektedir.

Hastalar en son; 37 hastanın imatinib (%64,9), 11 hasta nilotinib (%19,3), 6 hasta dasatinib (%10,5), 2 hasta interferon/sitozin arabinozid (%3,5) ve bir hasta da ise hidroksüre (%1,75) ile tedavileri devam etmektedir.

SONUÇLAR

Kronik miyeloid lösemi, miyeloid öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile tanımlanan bir hemopoietik kök hücre hastalığı olup, kronik miyeloproliferatif neoplazmlar arasında sınıflandırılmaktadır (1). Kronik miyeloid lösemi, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1,6/100.000'dir. Tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır (2).

Kronik miyeloid lösemi tedavisinde, imatinib mesilatın kullanılmasından önce tedavi seçenekleri arasında; busulfan, hidroksiüre, interferon ve allogeneik kök hücre nakli yer almakta idi. Eğer hastalık tedavi edilmez ise, ortalama 4-5 yıl içerisinde hastalar hızlanmış ve blastik faza ilerleyerek hayatlarını kaybetmekte idiler. İmatinib öncesi dönemlerde, interferon ve ara-c kullanımı ile %20'lere varan olaysız sağ kalım oranları imatinib ile birlikte 2 yıllık takipte %83'e yükselmiştir. Kronik miyeloid lösemi, günümüzde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanımı ile hemato-onkolojik hastalıklarda hedefe yönelik tedavilerin ilk ve en başarılı örneği olmuştur.

Çalışmamızın sonucunda;

1. Klinik bulguların birbiri ile ilişkisine baktığımızda lökosit sayısında artış ile hemoglobin seviyesinde azalma arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanırken, lökosit sayısında ve bazofil sayısında artış ile splenomegali arasında da pozitif bir artış ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi.
2. Risk saptaması Sokal ve Hasford risk skorlarına göre hesaplandı. Hastaların %42,1'i Sokal düşük risk, %38,6'sı Sokal orta risk ve %19,3'ü Sokal yüksek riskli saptandı.

Hasford skorlamasına göre ise; %42,1'i düşük risk, %49,1'i orta risk ve %8,7'si yüksek riskli saptandı. Her iki risk skorlaması arasında korelasyon mevcuttu.

3. TSY elde edilen hastalarda KSY'a göre daha iyi bir olaysız sağ kalım elde edildi. Ayrıca MSY elde edilen grup ile MSY elde edilememiş grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösteren olaysız sağ kalım izlendi. TMY elde edilen hastaların olaysız sağ kalımları MMY'a göre farklılık saptanmadı.
4. Sokal risk skorlarının olaysız sağ kalım üzerinde anlamlı farklılık yarattığı izlendi.
5. TKİ tedavilerinin kullanılmaya başlanması ile tüm dünyada olduğu gibi bizim çalışmamızda da imatinib ile TKİ öncesi dönemlere göre yüksek yanıt oranları ve sağ kalımlar elde edilmiştir. Ancak buna rağmen uzun dönemli takiplerde hastaların bir kısmında imatinib altında yanıt alınamamakta ya da tedavi altında yanıt kaybı gelişmektedir. Bu nedenle ikinci kuşak TKİ kullanmak (bizim çalışmamızda %35) gerekmektedir. Hastaların yanıt kaybı olabilecek olanları, yüksek riskli olanlarını önceden ayırt edebilecek yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Kronik miyeloid lösemi, miyeloid öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile tanımlanan bir hemopoietik kök hücre hastalığı olup, kronik miyeloproliferatif neoplazmlar arasında sınıflandırılmaktadır. Kronik miyeloid lösemi, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1,6/100.000'dir. Tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada amacımız kronik miyeloid lösemi tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı klinik ve polikliniğinden izlenen hastalar ile ilgili merkezimizin sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçları literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

Toplamda kronik miyeloid lösemi tanısı ile tedavisi almakta olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar demografik, klinik özelliklerine göre değerlendirildi ve Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre evrelendirmeleri ile birlikte Sokal, Hasford ve Eutos risk skorlamaları yapıldı. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları Avrupa Lösemi Ağı ölçütlerine göre değerlendirildi. Hastaların tedavilere yanıtları, bu yanıtlarda farklılık yaratabilecek alt grupları ve risk faktörleri, sağ kalım analizleri ve kronik miyeloid lösemi konusunda merkezimizin tecrübesinin değerlendirildi.

Hastaların demografik ve klinik verileri diğer çalışmalara benzer olduğu saptandı. Olaysız sağ kalımda sitogenetik yanıtın en önemli belirteç olduğu ve istatistiksel anlamlı farklılıklar yarattığı izlendi. Risk gruplarının da sağ kalım üzerinde etkili olduğu gözlemlendi. tirozin kinaz inhibitörü sonrası tedavide geçmişe göre büyük başarı sağlanmasına rağmen uzun dönemli takiplerde hastaların bir kısmında imatinib altında yanıt alınamamakta ya da

tedavi altında yanıt kaybı geliştiği izlendi ve bazı hastalarda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü kullanmak (bizim çalışmamızda %35) gerekti.

Bu nedenle hastaların yanıt kaybı olabilecek olanları, yüksek riskli olanlarını önceden ayırt edebilecek yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bir grup hastada tedaviye karşı direnç gelişebilir. Günümüzde artık birinci basamak tedavide yer almayan allogeneik hematopoetik kök hücre nakli bu tip hastalarda özellikle T315I pozitif olanlarda tedavi seçenekleri içerisinde yer almalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, patofizyoloji, tedavi, prognoz

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS: A SINGLE-INSTITUTION EXPERIENCE

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia is a hemapoetic stem cell disorder characterized with clonal proliferation of myeloid precursor cells. Chronic myeloid leukemia has a annual incidence of 1,6 cases per 100.000 population and approximately %15 of the adult leukemias. Average age of diagnosis is 65 years.

In this study we aim to evaluate the patients with chronic myeloid leukemia followed from our institute and compare the characteristics and outcomes with literature data. We included 57 patients to this study. All the patients evaluated due to demografical and clinical features. Risk assesment and staging applied with World Health Organization criteria and Sokali Hasford and Eutos risk scoring system. We determined hematological, cyotgenetic and moleculer response according to European Leukemia Network criteria. We evaluated the subgroups, risk factors, survival analysis and our experience in chronic myeloid leukemia.

Our demographical and clinical data were similar with other studies. We described cytogenetic response as the most effective indicator in event free survival and there was statistically difference. Since the usage of tyrosine kinase inhibitor, we obtained very high rates of responses and over all survivals according to pre tyrosine kinase inhibitor era. Although these succesful results, some of the patients could not have response or lost the obtained response by long term follow up. Due to this, we have to start second generation tyrosine kinase inhibitor therapies (%35 of patients in our study).

We need new definitions and monitoring tools for defining patients who can lose response or high risk patients. Some of the patients can be resistant to all therapies. Allogeneic stem cell transplantation is no longer the first line treatment option since tyrosine kinase inhibitor era but can be an option for the resistant patients especially with mutation such as T315I.

Key words: Chronic myeloid leukemia, pathophysiology, treatment, prognosis

KAYNAKLAR

- 1- 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. 4thed. Lyon, IARC; 2008. ch.2, p.32-8.
- 2- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al (Eds.). SEER Cancer Statistics Review 1975-2009, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09
- 3- 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.
- 4- Bennett J. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. Edinb Med Surg J 1845;64:413-23.
- 5- Virchow R. Weisses Blut. In: Froriep LF, Froriep R (Eds.). Neu notizen aus dem gebiete der natur und heilkunde. Berlin, Weimar; 1845. p.151-6.
- 6- Geary CG. Historical review: The story of chronic myeloid leukemia. Brit J Haem 2001;112:282-92.
- 7- Forkner CE. Leukemia and Allied Disorders. New York, Macmillan; 1938. p.126-35.
- 8- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 1960;132:1497.
- 9- Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. Nature 1973;243:290-3.
- 10- Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Cell. 1984; 36: 93-9.
- 11- Davis RL, Konopka JB, Witte ON. Activation of the c-abl oncogene by viral transduction or chromosomal translocation generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. Mol Cell Biol 1985;5:204-13.

- 12- Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res* 1970;30:2213-22.
- 13- Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 1995;7:255-66.
- 14- Bernards A, Rubin CM, Westbrook CA, Paskind M, Baltimore D. The first intron in the human c-abl gene is at least 200 kilobases long and is a target for translocations in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cell Biol* 1987;7:3231-36.
- 15- Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale PK, Groffen J. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature* 1990;344:251-3.
- 16- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
- 17- Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R et al. Neutrophilic chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88:2410-4.
- 18- Cardama AQ, Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;113:1619-30.
- 19- Dikstein R, Heffetz D, Ben-Neriah Y, Shaul Y. c-abl has a sequence-specific enhancer binding activity. *Cell* 1992;5:751-7.
- 20- Pendergast AM, Gishizky ML, Havlik MH, Witte ON. SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *Mol Cell Biol* 1993;13:1728-36.
- 21- Ren R. Mechanisms of BCR-ABL1 in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2005;5:172-83.
- 22- Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2004;36:453-61.
- 23- Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003;101:4701-07.
- 24- Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992;359:552-4.
- 25- Cardama AQ, Cortes J. Symposium on oncology practice: hematological malignancies chronic myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006;81:973-88.
- 26- Zhao RC, Tarone G, Verfaillie CM. Presence of the adhesion inhibitory $\beta 1B$ integrin isoform on CML but not normal progenitors is at least in part responsible for the decreased CML progenitor adhesion (abstract). *Blood* 1997;90:393a.

- 27- Sattler M, Salgia R, Shrikhande G, Verma S, Uemura N, Susan F. Law SF et al. Differential signaling after $\beta 1$ integrin ligation is mediated through binding of CRKL to p120 (CBL) and p110 (HEF1). *J Biol Chem* 1997;272:14320-6.
- 28- Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL1 delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998;91:2415-22.
- 29- Sanchez Garcia I, Martin Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL1 is mediated by Ras. *J Mol Biol* 1997;267:225-28.
- 30- Horita M, Andreu EJ, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I et al. Blockade of the BCR-ABL1 kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-xL. *J Exp Med* 2000;191:977-84.
- 31- Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:437-57.
- 32- Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:79-86.
- 33- 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.
- 34- Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Kılavuzu, Kronik Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Eflatun Yayıncılık 2011;3-13.
- 35- 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.
- 36- Hasford J, Pfirrmann 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.
- 37- 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.
- 38- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
- 39- Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, Boyd C, Ramberg R, Glucksberg H et al. Disappearance of pH¹-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979;300:333-7.
- 40- Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cyto reduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:689-92.

- 41- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;1938-42.
- 42- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;11;116:3758-65.
- 43- 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.
- 44- 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.
- 45- 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.
- 46- 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.
- 47- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™. V.1.2013. Chronic myelogenous leukemia.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf
- 48- 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.
- 49- Cardillo G. KMPLLOT: Kaplan-Meier estimation of the survival function. 2008.
<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22293>
- 50- Cardillo G. LogRank: Comparing survival curves of two groups using the log rank test. 2008.
<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22317>
- 51- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012;119;9:1981-7.
- 52- Hayran M, Koca E, Haznedaroglu IC, Unsal I, Durgun B, Guvenc F et al. Predicting chronic leukaemias from assessment of complete peripheral blood counts. *J Int Med Res* 2006;34:640-7.
- 53- Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM et al. Chronic myelogenous leukemia: A review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98;437-57.

- 54- Druker B, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-103.
- 55- Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101:1:97-100.
- 56- Bilen Y, Erdem F. Hematologic, cytogenetic, and molecular responses to imatinib therapy for chronic myeloid leukemia: a single-center experience in Turkey. *Turk J Med Sci* 2012;42:31-8.
- 57- Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541-6.
- 58- Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008;111;4:1774-80.
- 59- Dewald G, Schad CR, Christensen R, Tiede A, Zinsmeister A, Spurbeck JL et al. The application of fluorescent in situ hybridization to detect *Mbcr/abl* fusion in variant Ph chromosomes in CML and ALL *Cancer Genet Cytogenet* 1993;71;1:7-14.
- 60- Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Pierce S et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood* 2012;119;19:4524-6.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/107				
	PROTOKOL ADI	Kronik Miyeloid Lösemi Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Tecrübesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Muzaffer DEMİR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/04	Tarih: 31.05.2012				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Uzm. Dr. Onur KIRGIZLAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan UMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistika D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugul KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE
Dekan