



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN
TEDAVİ SONUÇLARININ VE YAN ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ummuhan ÇOBAN ATICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehmet DAĞLI

Konya - 2021

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi

Birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez hocam

Prof.Dr. Mehmet Dağlı'ya,

Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan

tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım ve kendileri ile

çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarımıza

ve asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve

yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,

Sonsuz desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, insana sevgi ve saygıyı,
doğru ve dürüst yaşamayı hayatımın bir ilkesi haline getirmemi sağlayan aileme

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Tanım	8
2.2. Epidemiyoloji	8
2.3. Etyopatogenez	8
2.4. Klinik bulgular	9
2.5. Tanı	12
2.6. Tedavi	13
2.6.1. Birinci basamak tedavi	13
2.6.2. İkinci basamak tedavi	18
2.6.3. Ponatinib	18
2.6.4. Allojenik kök hücre nakli (allo-SCT)	19
2.7. Tedavi Yanıt Takibi	20
2.8. Toksisite ve Yan Etki Yönetimi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı	26
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	26
3.3. Veri toplama formu ve verilerin toplanması	26
3.4. Etik İzinler	26
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZET	62
9. ABSTRACT	63
10. EKLER	624

TABLÖLAR

Tablo 1. KML risk tayini için kullanılan skorlamalar (1,2)	111
Tablo 2. TKİ direnç mutasyonlarına karşı tedavi seçenekleri (53)	222
Tablo 3. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyet, ek hastalık ve tedavide kullanılan ilaç sıklığının dağılımı.....	28
Tablo 4. Çalışmaya katılan KML olgularında yaş ve farklı dönemlerde değerlendirilen BCR-ABL değerinin dağılımı.....	30
Tablo 5. Çalışmaya katılan KML olgularının 3, 6, 12.ayda kaydedilen yanıt sıklığının dağılımı	31
Tablo 6. Çalışmaya katılan KML olgularında görülen yan etkilere dair özelliklerin dağılımı	32
Tablo 7. Çalışmaya katılan KML olgularında ilaç direnç sıklığının dağılımı.....	34
Tablo 8. Çalışmaya katılan KML olgularının cinsiyete göre ek hastalık ve tedavi özelliklerinin dağılımı	35
Tablo 9. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yaş ve BCR-ABL değerlerinin dağılımı	37
Tablo 10. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yanıt sıklığının dağılımı	39
Tablo 11. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yan etki özelliklerinin dağılımı	39
Tablo 12. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre ilaç direnç özelliklerinin dağılımı	41

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya katılan KML olgularında tedavide kullanılan ilaçların dağılımının grafiksel gösterimi	29
Şekil 2. Çalışmaya katılan olguların farklı zamanlarda değerlendirilen BCR-ABL değerinin grafiksel gösterimi.....	30
Şekil 3. Cinsiyete göre tedavide kullanılan ilaç sıklığının grafiksel gösterimi	36
Şekil 4. Farklı zamanlarda değerlendirilen BCR-ABL değerinin cinsiyete göre dağılımının grafiksel gösterimi	38



KISALTMALAR ve SİMGELER

2KTKI : İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü

AF : Akselere Faz

BF : Blastik Faz

DMR : Derin Moleküler Yanıt

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FISH : Floresan In Situ Hibridizasyon

IFN α : İnterferon Alfa

KF : Kronik Faz

KML : Kronik Myeloid Lösemi

MMR : Majör Moleküler Yanıt

OS : Genel Sağkalım (Overall survival)

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFS : Progresyonsuz Sağkalım

Ph : Philedelphia

TKI : Tirozin Kinaz İnhibitörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Myeloid Lösemi (KML), myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile ortaya çıkan önemli bir hastalıktır. Hastalık kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi ve kanda olgun myeloid hücrelerin çoğalamasıyla görülen beyaz küre sayısının artışı ve splenomegali ile kendini gösterir. Genellikle hastalar 55-65 yaş arasında tanı almaktadır. Yetişkinlere göre pediatrik popülasyonda oldukça az görülmektedir. Yaklaşık her 5-7 lösemi olgusunun 1'i KML'dir. Global olarak senede her 100.000 kişide 1-2 vaka bildirilmektedir. Türkiye'de ise yılda yaklaşık 300 yeni olgu rapor edilmektedir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı farklı olup, erkeklerde yaklaşık 1,5 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir. Klinik ve prognoz ise cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (1).

Kronik myeloid lösemide kemik iliğindeki myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ve bunun yansıması olarak periferik dolaşımda myeloid kökenli hücrelerin (sıklıkla granülosit serisi) aşırı sayıda bulunması gözlenmektedir. Genellikle ilk başvuruda periferik kanda lökosit sayısı oldukça yüksek düzeylere ulaşabilir. Akut lösemilerde var olan tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. Fagositoz ve bakterisidal aktivite gibi nötrofilik fonksiyonlar büyük oranda korunmuştur (2).

Hastalığa sebep olan moleküler defekt Philedelphia (Ph) kromozomu, t(9;22)-(q34;q11), 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında resiprokal bir transformasyon sonucu oluşan bir kromozomdur. Bu translokasyon 9. kromozom üzerindeki ABL geni ile 22. kromozom üzerindeki BCR geninin füzyonuna sebep olur. BCR-ABL füzyon geninin kodladığı ürünler artmış tirozin kinaz aktivitesi gösterir ve bu da hastalıkta gözlenen artmış myeloid proliferasyon ve azalmış apoptotik hücre ölümünden sorumludur. Ph kromozomu KML'nin ayırt edici özelliğidir ve KML hastalarının %90-95'inde saptanır (3).

Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir şikayet yokken başka nedenle yapılan tetkiklerde tesadüfen belirgin lökositoz saptanması üzerine ileri tetkik edilerek KML tanısı koyulur. Bunun nedeni de belirgin lökositozun malign kaynaklı olmasının yanısıra immün sisteminde anlamlı derece yetersizliğin olmaması olarak

açıklanmıştır. Diğer hastalar; hipermetabolizmaya bağlı zayıflama, gece terlemesi ve yüksek ateş, anemiye bağlı yorgunluk, splenomegali veya perisplenite bağlı karın ağrısı ve şişkinlik, osteokondrite bağlı sternum hassasiyeti ve kemik ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvurur. Şikayetler, hafif başlayıp haftalar ile aylar içinde gittikçe artış gösterir. KML hastalığı klinik olarak; kronik faz, akselere faz ve blastik kriz fazı olmak üzere üç aşamaya ayrılır (2).

KML tedavisinde Ph kromozomunun etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik geliştirilen bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan İmatinib bugün için tedavinin ilk basamağının temelini oluşturur. Halen en yaygın kullanılan KML ilacı olan İmatinib hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirmiştir. Bu ilaç KML'nin belirtilerini kontrol etmekle kalmayıp hastaların önemli bir kısmında Ph kromozomunu ortadan kaldırmaktadır. Bu ilacın kullanılmaya başlanmasından sonra KML olgularında kök hücre nakli uygulamalarının sayısı giderek azalmıştır. İmatinib tedavisini yan etkiler nedeniyle kullanamayan veya bu tedaviye yanıt vermeyen hastalardan ikinci kuşak TKI (2KTKI) tedavi alternatifleri olan dasatinib ve nilotinib kullanılabilir. İmatibine benzer yan etkileri olmakla beraber dasatinib tedavisi sırasında plörezi ve nilotinib tedavisi sırasında da pankreatit görülebilir. Her iki ilaç da nadir de olsa aritmiye neden olabilmektedir. Kan değerlerinin normalleşmesi hastalığın kontrol altında olduğunu gösterir. Tedavinin etkinliğini değerlendiren diğer test ise kromozom analizi, floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BCR-ABL geninin araştırılmasıdır. Ph kromozomunun azalması/kaybolmasına sitogenetik yanıt, BCR-ABL'nin azalması moleküler yanıtı göstermektedir ve bu hastalığın vücuttan temizlendiğine ait güvenilir bir veridir (4).

Kronik miyeloid lösemi tedavi seçenekleri halen birçok çalışmada incelenmektedir. Tedavide yeni alternatiflerin geliştirilmesi ve mevcut kullanılan ilaçların etki düzeyi ile olası yan etkileri bu çalışmaların odak noktasıdır. Hastalığın kontrol altına alınmasında kullanılan ilaçların etkilerinin ortaya konması oldukça değerlidir. Bu çalışmada KML tanısıyla tedavi edilen olguların klinik özelliklerinin ve uygulanan tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kronik Miyeloid Lösemi kemik iliğinde myeloid hücrelerin çoğalması, periferik kanda olgun ve genç miyeloid seri hücrelerinin aşırı artması, kan profilinde bazofili ve trombositosis ve ultrasonografi ya da fizik muayene ile tespit edilebilen splenomegali ile seyreden bir hemotopoetik kök hücre hastalığıdır. KML myeloproliferatif hastalık sınıfına girmektedir. Fakat tedavi edilmediği takdirde kısa sürede akut lösemiye dönüşmesi, spesifik bir mutasyon sonucu oluşan spesifik bir kromozomun varlığı ve Lökosit Alkalen Fosfataz (LAP) skorunun düşük olması gibi özellikleriyle diğer myeloproliferatif hastalıklardan ayrılır. KML tanısı konulan hastaların çoğunluğunda Ph kromozomu pozitifdir. Yetişkinlerde görülen yaklaşık her 5-7 lösemi olgusunun 1'i KML'dir. Hastalığın seyri, erken tanı konulması ve yeni tedavi modaliteleri ile son dekatlarda daha da iyileşmiş ve KML hastalarının yaşam süreleri uzamıştır (5).

2.1. Epidemiyoloji

EUTOS ve SIMPLICITY kayıtlarından tahmin edildiği üzere Batı ülkelerinde KML teşhisinde ortalama yaş yaklaşık 56 ila 57'dir. (6,7). Hastaların %20'den fazlası 70 yaşın üzerindedir. Daha genç nüfusa sahip gelişmekte olan ülkelerde ortalama yaş 50 yıldan daha azdır (8). 100.000 nüfus başına yıllık insidans, yaşa göre değişir ve ilgili popülasyonların yaş dağılımına bağlı olarak 1 ile 2 arasındadır (9).

2.2.Etyopatogenezi

Philadelphia kromozomu; 9 ve 22. kromozomlarda meydana gelen kırılmalar sonucu ortaya çıkan yapısal bir kromozom anomalisidir. Moleküler mekanizması, 9.kromozomun uzun kolunun 34.bant bölgesinde yer alan ABL1 protoonkogeni ile 22.kromozomun uzun kolunun 11.bant bölgesinde yer alan BCR geni arasında, meydana gelen karşılıklı parça değişiminden kaynaklanmaktadır. Bu translokasyon t(9;22)(q34;q11), kromozom 22 üzerinde onkogenik BCR/ABL1 füzyon geninin oluşumuna neden olmaktadır. BCR/ABL1 füzyon geni 5'ucu BCR, 3'ucu ABL1 domainlerini içeren, tirozin kinaz aktivitesine sahip BCR/ABL1 kimerik proteinini kodlar. Tirozin kinaz, normal hücrelerin büyüme, çoğalma, motilite, sinyalizasyon ve yaşamları için gerekli bir protoonkogendir. Ancak, füzyon sonucu oluşan

BCR/ABL1 onkogeninin aşırı ve düzensiz tirozin kinaz aktivitesi, BCR/ABL1 pozitif hücrelerin proliferasyon kontrolünün kaybına, apoptotik dirençle malign transformasyonuna ve KML'ye sebep olmaktadır (3).

2.3.Klinik bulgular

KML, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre; kök hücrede meydana gelen mutasyon ile karakterize klonal miyeloid bir malignensidir. DSÖ, KML'yi klinopatolojik özelliklerine göre üç evrede gruplandırır. Bu evreleme sistemi, vakaların klinik ve hematolojik bulgularına ayrıca sitogenetik tanılarına göre yapılır. Sınıflandıma, hastalığın seyrini belirleyerek ona göre şekillenecek tedavi rejiminin ortaya konmasına olanak verir. Bu doğrultuda KML için; 1.Kronik Faz 2.Akselere Faz 3.Blastik Faz olmak üzere üç evre tanımlanmaktadır (2).

1.Kronik Faz (KF): Hastaların yaklaşık %85'i kronik evrede tanı alır. Diğer fazlara göre semptomların daha hafif olduğu evredir. Hematopoezde; miyeloid hücreler olgunlaşırken anormal artışı söz konusudur. Buna bağlı olarak; KF vakalarının periferik kan ve kemik iliğinde lökositöz en belirgin bulgudur. Miyeloblast oranı, %10 ve altıdır. Splenomegali erken tanıda çoğunlukla gözlenmez.

2.Akselere Faz (AF): KML hastalarının yaklaşık %10'u bu evrede tanımlanır. Hızlanmış faz olarak da ifade edilir. Blast oranı %10-20 seviyesinde gözlenirken trombosit artışı belirgindir. Tedavi almayan veya yanıtızsız hastalarda splenomegali gözlenebilmektedir.

3. Blastik Faz (BF): %5 KML vakası bu evrede tanı alır. En ağır evredir. %20 ve üzerinde blastik proliferasyonun gözleendiği safhadır. Tedavi almayan vakalar, KF'de 3-5 yıl, AF'de 1-2 yıl, BF'de 2-6 ay yaşam süresine sahiptir. Blastik fazda, ek kromozomal anomaliler veya ilave Ph kromozomu prognozu daha da kötüleştirir. Trizomi 8,17,19,Y delesyonu ve izokromozom 17 en sık bildirilen ek sitogenetik anomalilerdir.

Kronik faz KML hastalarının ilk değerlendirmesinde, fizik muayene, hematolojik laboratuvar bulguları ve genetik analiz sonuçları ile hastalar tanı almaktadır.

Kronik Evre KML İlk Değerlendirme (1,2)

- ✓ Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, lökosit formülü, biyokimya
- ✓ Kİ biyopsisi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH)
- ✓ Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) periferik kandan yapılabilir.
- ✓ Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde BCR/ABL1, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta periferik kandan BCR/ABL1 q-PCR çalışılması önerilir.
- ✓ Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, KML evre tanımları için 2008 klavuzunu 2016 yılında yeniden gözden geçirerek güncellemiştir. Bu düzenlemede, blastik faz parametrelerinde değişkenlik mevcut değilken akselere faz için birkaç kriter değiştirilmiştir (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre KML akselere (hızlanmış) faz evre tanımları (1,2).

- ✓ Periferik kanda lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinde blast oranı; %10-19
- ✓ Periferik kanda bazofil oranı; $\geq$ %20
- ✓ Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni; $<100,000/\text{mm}^3$
- ✓ Tedaviye yanıtı kalıcı trombositoz; $1 \times 10^6/\text{mm}^3$
- ✓ Tedaviye yanıtı ve ısrarcı veya giderek artan splenomegali, $\leq 10000/\text{mm}^3$ lökosit
- ✓ Ph⁺ hücrelerde klonal evolüsyon

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre KML blastik faz evre tanımları (1,2)

- ✓ Periferik kanda lökositlerin ve/veya çekirdekli Kİ hücrelerde blast oranı; %2
- ✓ Kemik iliği dışı (ekstrameduler) blastik proliferasyon
- ✓ Kemik iliği biyopsisinde gruplar halinde blast olması

Ayrıca tanı kriterleri için DSÖ tarafından bildirilen risk hesaplamaları yapılmaktadır. Bu hesaplamalar ve risk sınıflandırmaları; Sokal, Euro Hassford ve Eutos (European treatment and outcome study) olarak bilinmektedir. DSÖ klavuzuna göre aşağıdaki hesaplamalar ile KML risk tayini yapılmaktadır (1,2)

Tablo 1. KML risk tayini için kullanılan skorlamalar (1,2)

Ad	Skorlama	Risk belirleme
Sokal	$\text{Skor} = 0,0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0,188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Düşük risk $\leq 0,8$ Orta risk 0,8-1,2 Yüksek risk $> 1,2$
Euro (Hasford)	$\text{Skor} : (0,6666 \times \text{yaş} [>50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 0,0420 \times \text{dalak boyutu} + 0,0584 \times \text{blast} [\%] + 0,0413 \times \text{eozinofil} [\%] \times \text{bazofil} [\text{bazofiller} < \%3 \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1,0956 \times \text{trombosit sayısı} [\text{trombositler} < 1,500 \text{ } 10^9/\text{L} \text{ ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1,000$	Düşük risk ≤ 780 Orta risk 781-1480 Yüksek risk > 1480
EUTOS	$\text{Dalak} \times 4 + \text{bazofiller} \times 7$	Düşük risk ≤ 87 Yüksek risk > 87

2.4.Tanı

Tipik KML tanısı basittir ve persistan açıklanamayan lökositoz (veya bazen trombositoz) durumunda Ph kromozom anormalliği, t(9; 22) (q34; q11) varlığını, rutin sitogenetik çalışmalarla veya Ph ile ilişkili moleküler BCR-ABL1 anormalliklerinin FISH veya moleküler çalışmalarla belgelenmesi temeline dayanmaktadır (10–12).

FISH analizi, BCR ve ABL genlerine özgü büyük genomik problemlerin birlikte konumlandırılmasına dayanır. Eşzamanlı kemik iliği ve kan örneklerinin FISH analizi ile karşılaştırılması arasında yüksek derecede uyum gözlenmektedir. FISH çalışmaları, kullanılan problemlere bağlı olarak %1-%5 arasında yanlış pozitifliğe sahiptir (10).

Reverse transkriptaz (RT) PCR, minimal rezidüel hastalığı tespit etmede oldukça hassastır. PCR testi, BCR-ABL1 transkriptinin varlığı hakkında bilgi sağlayarak niteliksel veya BCR-ABL1 transkriptlerinin miktarını değerlendirerek niceliksel sonuç verebilir. Niteliksel PCR, KML'yi teşhis etmek için faydalıdır; niceliksel PCR, rezidüel hastalığı izlemek için idealdir. Eş zamanlı periferik kan ve kemik iliği niteliksel PCR çalışmaları, yüksek düzeyde uyum gösterir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verebilir. Yanlış negatif sonuçlar, düşük kaliteli RNA'dan veya reaksiyonun başarısızlığından kaynaklanabilir; yanlış pozitif sonuçlar kontaminasyona bağlı olabilir. Test prosedürlerine, örnek işleme ve laboratuvar deneyimine bağlı olarak bazı örneklerde 0,5-1 log fark oluşabilir (10–12).

Ph kromozomu genellikle metafazların %100'ünde saptanır ve sıklıkla tek anormallik olarak bulunur. Hastaların %10-15'inde trizomi 8, izokromozom 17 gibi ek kromozomal değişiklikler görülebilir (10).

Hastaların %90'ında tipik t(9; 22) saptanır; % 5'i, basit (kromozom 22 ve kromozom 9 dışındaki bir kromozomu içeren) veya kompleks (kromozom 9 ve 22'ye ek olarak bir veya daha fazla kromozomu içeren) olabilen varyant translokasyonlara sahiptir. Ph varyantları olan hastalar, Ph-pozitif KML'ye benzer şekilde tedavi edilir ve benzer prognoza sahiptir. Hastaların yaklaşık %2-5'i, sitogenetik çalışmalarla Ph-pozitifliği saptanmayan KML tablosu ile başvurmaktadır (10).

Kemik iliği aspirasyonu, tanıyı doğrulayacağı (örn. sitogenetik analiz) ve blast ve bazofil yüzdeleri açısından evreleme için gerekli bilgileri sağlayacağı için KML'den şüphelenilen tüm hastalarda yapılmalıdır. Temel sitogenetik analiz, klonal evrimin, özellikle de nispeten zayıf prognozla ilişkili i(17) (q10) -7 / del7q ve 3q26.2 yeniden düzenlemelerinin saptanmasına olanak sağlar (13).

2.5.Tedavi

2.5.1.Birinci basamak tedavi

Hamilelik sırasında yeni teşhis edilen KML vakaları haricinde, birinci basamak tedavi seçeneği tirozin kinaz inhibitörleridir (TKI). KML tanısının moleküler ve sitogenetik doğrulaması yapılırken, yüksek lökosit veya trombosit sayısı olan semptomatik hastalarda kısa süreli hidroksiüre tedavisi verilebilir. Şu anda, FDA ve EMA tarafından birinci basamak tedavi için dört TKI onaylanmıştır: imatinib, dasatinib, nilotinib ve bosutinib. Bu ilaçlar, endikasyon, dozaj ve geri ödeme farklılıkları gösterse de, hemen hemen her yerde mevcuttur. Beşinci bir TKI, radotinib yalnızca Güney Kore'de onaylanmıştır. Dasatinib, nilotinib, bosutinib ve radotinib yetkili şirket tarafından desteklenen randomize çalışmalarda imatinib ile karşılaştırılmıştır. Diğer ilaçlar kendi arasında şu ana kadar karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmaların sonuçları, bu TKI'lerin birinci basamak tedavide onaylanması için temel kanıtları oluşturmuştur. Bu çalışmalar arasında ya da bu sonuçların akademik çalışmalarla karşılaştırılması, protokoller ve değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle oldukça güçtür (4,14).

2.5.1.1.Imatinib

Birinci nesil TKI olan Imatinib, IRIS çalışmasında test edilmiştir; burada rekombinant interferon alfa (IFN α) ve düşük doz sitarabin (15) kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek sitogenetik ve moleküler yanıt oranları ve daha iyi progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkili bulunmuştur (16). Imatinib, KML tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmektedir. İmatinib hakkında ek bilgiler, diğer prospektif ve retrospektif çalışmaların sonuçları ve ayrıca popülasyon tabanlı kayıtlardan elde edilmiştir (17–20). İmatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve radotinib'i test eden ilaç şirketi destekli çalışmalarda (21–23) ve

dasatinib'i test eden prospektif akademik çalışmalarda (24,25) kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Standart imatinib dozu günde bir kez 400 mg'dır. Kronik fazda, 400 mg tolere edilmezse ve yanıt optimalse, 300 mg'lık daha düşük bir doz kullanılabilir. Akselere fazda günde iki kez 400 mg'lık doz kullanılabilir, ancak daha progresif hastalığa sahip olgularda 2TKI'lere geçiş önerilir (4).

İmatinib tedavisini takiben, 3. ve 6. ayda erken moleküler yanıt oranları (BCR-ABL1 $\leq$ % 10 IS) %60 ile %80 arasında değişmektedir. Bir ve 5 yılda major moleküler yanıt (MMR) oranları sırasıyla %20-59 ve %60-80 arasında değişir. Beş yıllık derin moleküler yanıt (DMR) (MR⁴ veya daha derin) elde etme olasılığı %35 ile 68 arasında değişmektedir. Çoğunlukla başka bir TKI ile imatinibin değiştirilme sıklığı, 10 yıl içinde %26.5 iken (26) 5 yıl içinde %37-%50'ye (21) kadar yükselmektedir. Beş yıllık PFS ve OS sırasıyla %80–90 ve %90–95 arasındadır. On yıllık OS %82 ile 85 arasında değişmekte olup, lösemiye bağlı ölüm oranı yaklaşık %6'dır (16).

İmatinib kullanımı için mutlak bir kontrendikasyon bildirilmemiştir ve düşük kalp ejeksiyon fraksiyonu ve düşük glomerüler filtrasyon hızı olan hastalar ilgili organ toksisitesi için dikkatle izlenmelidir (16). Yetersiz toleransın en sık görülen nedenleri erken dönem sıvı retansiyonu, gastrointestinal semptomlar, kas krampları, eklem ağrısı, deri döküntüsü ve yorgunluktur (27). Bu yan etkiler genellikle zaman içerisinde veya kısa bir ilaç arasından sonra düzelir. MMR'ye ulaşan hastalarda doz azaltımı düşünülebilir (28).

2.5.1.2.Dasatinib

Dasatinib bir 2TKI'dır, imatinibden daha güçlüdür ve birkaç imatinibe dirençli BCR-ABL1 mutantına karşı etkilidir (**Tablo 2**). DASISION çalışması (21), günde bir kez 100 mg dasatinib ile günde bir kez 400 mg imatinib kullanımını karşılaştıran ve minimum 5 yıllık bir takip sonuçlarının incelendiği bir çalışmadır. Çalışma, dasatinib ile erken moleküler yanıt oranının (%84), 1 yıllık MMR oranının (%46), MMR'ye ulaşmanın 5 yıllık kümülatif olasılıklarının (%76) ve MR^{4.5}'in

(%42) daha iyi düzeyde olduğunu; ancak PFS ve OS değerlerinin gruplar arasında benzer olduğunu göstermiştir (sırasıyla %86'ya karşı %85 ve %91'e karşı %95). Her iki grupta da birincil tedavinin değiştirilme oranı benzer sıklıklarda rapor edilmiştir (%39'a karşı %37). Benzer grupların incelendiği diğer akademik çalışmalarda da 1-5 yıllık takip sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (25).

Dasatinib'in onaylanmış kronik faz dozu, günde bir kez 100 mg ve ileri faz KML için günde iki kez 70 mg'dır. Dozun artırılması tavsiye edilmez. Kronik fazda benzer yanıt oranlarında daha az yan etki olması nedeniyle 50 mg'a kadar dozun düşürülmesi de bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (29).

Dasatinib, plöro-pulmoner toksisiteye sahiptir, bu nedenle solunum yetmezliği ve önceki veya eşlik eden plöro-pulmoner veya perikardiyal hastalıklar, birinci basamak tedavi olarak dasatinib kullanımının en önemli kontrendikasyonlarıdır. Kronik komplikasyonlar arasında hastaların %37'sinde tekrarlayan plevral efüzyonlar görülmektedir ve bu; yıllar önce uygulanan kompleks olmayan tedaviden sonra bile ortaya çıkabilir. Nadiren pulmoner arteriyel hipertansiyon görülür. Bu yan etkilerin yanı sıra, tolere edilebilirlik imatinib ile aynıdır (21).

2.5.1.3.Nilotinib

İmatinibden daha güçlü bir başka 2KTKI olan Nilotinib, birkaç imatinibe dirençli BCR-ABL1 mutantını inhibe eder (**Tablo 2**). ENESTnd çalışması (22), günde iki kez 300 mg nilotinib ile günde bir kez 400 mg imatinib'in sonuçlarını karşılaştırmaktadır ve şu ana kadar minimum 10 yıllık takip sonuçlarını yayınlamaktadır (30). Nilotinib tedavisini takiben, MMR'ye ulaşmak için 5 ve 10 yıllık kümülatif olasılıklar sırasıyla %77 ve %82.6, MR⁴ (%66 ve %73) ve MR^{4.5} (%54 ve %64)'dir. Bu sonuçlar imatinib ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi olmasına rağmen, yine de 5 ve 10 yıllık OS tedavi grupları arasında benzer düzeydedir (sırasıyla %94'e karşı %92 ve %87.6'ya karşı %88.3). Birincil tedaviyi değiştirme oranları nilotinib için %40 ve imatinib için %50'dir. İlk basamakta imatinib ile nilotinib arasında yapılan başka bir randomize çalışma, ENESTchina (31), 1 yıla kadar benzer yanıt verilerini ortaya çıkardı; şirket destekli diğer bir

çalışmada (ENEST1st) (32) ve akademik çalışmalarda (33) yaklaşık olarak aynı sonuçlar bildirilmiştir.

Onaylanmış nilotinib dozu, birinci basamak tedavide günde iki kez 300 mg ve birinci basamak tedavi sonrasında günde iki kez 400 mg'dır. Kardiyovasküler yan etki riskinde doza bağlı artış nedeniyle günde iki kez 300 mg'dan fazla kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır (30,33).

On yıllık takip sürecinde hastaların yaklaşık %20'sinde (30) (imatinib kullanımında %5) kardiyovasküler olayların görüldüğü rapor edilmiştir. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar veya periferik arteriyo-oklüzif hastalık öyküsü, nilotinib'i birinci basamak tedavi olarak kullanmak için önemli kontrendikasyonlardır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus hastaları da yüksek risk altında olabilir ve tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde pankreatit bildirildiği için, pankreatit öyküsü de nilotinib kullanımına karşı bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir (4).

2.5.1.4.Bosutinib

Bosutinib, imatinibden daha güçlü olan üçüncü 2TKI'dır. Aynı zamanda birkaç BCR-ABL1 mutantını da inhibe eder (**Tablo 2**). BFORE çalışması bosutinib ile imatinib'in 400 mg dozlarını karşılaştırmıştır. <2 yıllık bir medyan takip süresinden sonra, bosutinib ile erken moleküler yanıt oranı (%75) ve 1 yıllık MMR oranı (%47) imatinibe göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bildirilmiştir (34).

Onaylanan doz, birinci basamakta günde bir kez 400 mg ve ikinci basamakta günde bir kez 500 mg'dır (35). Bu dozların artırılması tavsiye edilmez. 500 veya 400 mg tolere edilmezse ve yanıt optimal olarak kalırsa daha düşük bir doz düşünülebilir. Önemli bir komorbidite ve kontrendikasyon tanımlanmamıştır. Tipik olarak geçici ishal, rahatsız edici bir yan etki olabilir ve hastaların %30 kadarında görülür. Çoğunlukla tedavinin ilk haftalarından ilk aylarına kadar transaminazlarda geçici yükselmeler meydana gelebilir (4).

2.5.1.5.Radotinib

Radotinib, bazı ülkelerde birinci sırada onaylanmış dördüncü bir 2KTKI'dır, ancak bu ilaç FDA veya EMA tarafından incelenmemiştir. Radotinib yapısal olarak nilotinibe çok benzer ve BCR-ABL1 mutantlarına karşı hemen hemen aynı aktivite profili sergiler. Kayıt çalışması (RERISE) (23) ve 4 yıllık güncelleme (36), imatinib ile karşılaştırıldığında günde iki kez 300 mg radotinib kullanımının moleküler yanıt oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Şimdiye kadar hiçbir ilgili komorbidite veya güçlü kontrendikasyon bildirilmemiştir. Transaminaz seviyelerinde sıklıkla artış olduğu bildirilmiştir (4).

2.5.1.6.İnterferon α (IFN α)

TKI öncesi dönemde, tercih edilen tedavi IFN α idi. Daha az sıklıkta uygulama gerektiren ve geliştirilmiş etkinlik ve tolere edilebilirliğe sahip pegile (PEG) formülasyonların ortaya çıkmasıyla, IFN α , kronik faz KML'de terapötik bir seçenek olarak yeniden gözden geçirilebilir (37). 2KTKI'lerin PEG-IFN α ile kombinasyonları, kapsamlı olmayan çalışmalarda karşılaştırılmış ve bazı avantajlarının olduğu rapor edilmiştir (38,39). İmatinib ile kombinasyon halinde PEG-IFN α 'nın sonuçlarının incelendiği iki randomize çalışmada daha hızlı yanıtlar gösterilmiş; ancak uzun vadeli sağkalım yararı gösterilmemiştir (19,40). Nilotinib ile kombinasyon halinde PEG-IFN α 'nın randomize araştırma çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalardaki, PEG-IFN α 'nın immünolojik etkisi nedeniyle tedavisiz sağkalım için uygun olan hastaların oranını artırabileceği düşüncesi umut vericidir (4).

2.5.1.7.Jenerik TKI'ler

Jenerik imatinib (41,42) global olarak piyasada bulunmaktadır. Jenerik dasatinib ise yakında piyasaya sürülecektir (4). Kaliteli jenerik ilaçların, tedavi maliyetinin genellikle önemli ölçüde azalması, ilaçları daha uygun maliyetli ve dolayısıyla sınırlı kaynakları olan hastalar için daha uygun hale getirmesi gibi avantajları vardır. Bu ilaçlar aynı zamanda maddi kaynaklı uyum sorunlarının da azalmasına yardımcı olmaktadır (43).

Jenerik bir ilaç üretim kalitesi, biyoyararlanım ve etkinlik açısından dahil olan ülkenin ulusal standartlarını karşıladığı sürece, markalı ürüne göre kabul edilebilir bir alternatiftir. Jenerik ve marka ürün dozajı aynı olmalıdır. Jenerik ilaçlara verilen cevabın izlenmesi markalı ilaçlarla aynı olmalıdır. Bir hasta markalı üründen jenerik bir ürüne geçerse, tedaviyi cevabını ve yeni advers olayları gözlemlemek açısından ilk 6 ay boyunca daha dikkatli olunması tavsiye edilir. İlaç yapısı, biyoyararlanımı ve yardımcı maddelerdeki değişikliklerden kaynaklanan olası yan etkilerden kaçınmak için hastanın mümkünse aynı jenerik markayı kullanmaya devam etmesi önerilir (4).

2.5.2. İkinci basamak tedavi

Tedavi genellikle farklı nedenlerle değiştirilebilmektedir. Başarısızlık / direnç durumlarında değişiklik zorunludur ve BCR-ABL1 KD-mutasyonlarının araştırılması ile birlikte yapılmalıdır (44,45). İntolerans ve tedaviye bağlı komplikasyonlar görüldüğünde, değişiklik kararı, hastaya, hekime, destekleyici bakım seçeneklerine ve ayrıca yanıt düzeyine bağlı olarak kısmen subjektiftir. BCR-ABL1 KD-mutasyonlarının yokluğunda, herhangi bir özel 2KTKI için net bir öneri bulunmamaktadır, tüm ikinci basamak TKI'ler etkilidir; fakat bu konuda TKI'leri birbirleriyle karşılaştıran herhangi çalışma bulunmamaktadır. İkinci basamak TKI seçim kriterleri neredeyse tamamen hastayla ilişkilidir ve yaşa, komorbiditelere, ilk TKI toksisitesine vb. durumlara bağlıdır. Tüm hastaların kronik fazda ve akselere faz/blastik fazda günlük TKI'lere devam etmesi gerekir. Herhangi alternatif olmadığı durumlarda, sitogenetik yanıtı ulaşılamayan kronik fazlı hastalarda bile TKI devam ettirilmelidir. Bu konuyla ilgili sistematik bir çalışma olmasa da TKI bu durumda olan olgularda hala bir hayatta kalma avantajı sağlıyor gibi görünmektedir. Tüm onaylanmış birinci basamak TKI'ler, daha önce bildirilen dozlarda ikinci basamak kullanım için uygundur (4).

2.5.3. Ponatinib

Ponatinib tüm diğer TKI'lerden daha güçlü bir üçüncü nesil TKI'dir (46,47). Ponatinib, BCR-ABL1T315I mutasyonu olan hastalar ve iki veya daha fazla TKI'ye dirençli KML'si olan hastalar için onaylanmıştır (46). Spesifik mutasyonları olmayan

2KTKI'ye dirençli hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri kullanımını engellemedikçe alternatif bir 2KTKI yerine ponatinib tercih edilir (46,47).

FDA onaylı ponatinib dozu günde bir kez 45 mg'dır. Kardiyovasküler toksisite, hastaların yaklaşık %30'unda meydana gelebilir (46) ve dozla ilişkili olabilir; daha az dirençli veya çoklu intoleransı olan, özellikle artmış kardiyovasküler risk profiline sahip hastalar için daha düşük dozla (günlük 30 mg veya 15 mg) başlanması tavsiye edilmektedir. Doz, yalnızca gerektiğinde artırılır. Yalnızca T315I veya bileşik mutasyonları olan veya ileri bir faza ilerleme gösteren hastalarda günde bir kez 45 mg ile başlanması önerilmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü ve sigarayı bırakma, muhtemelen arteriyel tıkanma olayları riskini azaltmak için önerilmelidir. Profilaktik asetil salisilik asit veya antikoagülasyonun yararı belirsizdir. Allojenik kök hücre nakli, uygunsa göz önünde bulundurulmalıdır (4).

2.5.4. Allojenik kök hücre nakli (allo-SCT)

İlk kronik fazda (CP1) allo-SCT, çok nadir olarak dirençli veya çok sayıda TKI'ye intolerans gösteren hastanın ve normal hematopoezisin yetersiz kaldığı hastalar için hala bir seçenektir. Kaynak sıkıntısı yaşanan ülkelerde, tek seferlik transplantasyon masrafları ömür boyu ilaç masraflarından daha ekonomik olduğu için TKI tedavisine göre önceliğe sahip olabilir (4).

Birinci veya ikinci basamak tedavi olarak verilen ilk 2KTKI'ye dirençli bir hasta için alternatif bir 2KTKI'ye kalıcı yanıt alma şansı düşüktür ve ponatinib veya faz çalışmaları tamamlanmayan bir ajan düşünülebilir. Bu noktada, hasta ayrıca allo-SCT açısından değerlendirilmeli ve bir donör araması başlatılmalıdır. 3 aylık tedaviden sonra ponatinibe yanıt vermeme, bir hastanın yüksek progresyon riski taşıdığını gösterir ve erken nakil endikedir. Hasta allo-SCT açısından değerlendirilmeli ve bir donör araması başlatılmalıdır (4).

Akselere fazda başvuran hastalar, yüksek riskli hasta olarak tedavi edilmeli ve yanıt optimal değilse allo-SCT için değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında akselere faza ilerleyen bir hasta için acil allo-SCT düşünülmelidir (4).

Blastik fazda başvuran veya blastik faza ilerleyen hastalar için, şu anda mevcut olan herhangi bir TKI kullanımı uzun dönem sonuçları kötüdür (48); hastalıkları kontrol altına alındıktan sonra allo-SCT için her türlü çaba sarfedilmelidir. Allo-SCT'den önce ikinci kronik faza dönen hastalar, daha iyi transplantasyon sonuçlarına sahiptir (49). TKI seçimi, önceki tedavilere ve BCR-ABL1 KD-mutasyon durumuna dayanmalıdır. İkinci kronik faz elde edilirse, blastik fazdaki PFS düşük olduğundan ve allo-SCT'ye kadar geçen süre çok önemli bir rol oynadığından, hastalar gecikmeden allo-SCT'ye yönlendirilmelidir (50).

2.6. Tedavi Yanıt Takibi

KML tedavisinin temel hedefi, hastalığın remisyonunu sağlamak ve hastalıksız sağkalım süresini uzatabilmektir. Tanısı birebir genetik analizler ile tesbit edilen ve moleküler terapotik TKİ'ler ile tedavisi yapılan bu kanser türünün, yanıt başarısı da hematolojik değerlendirme ile birlikte büyük oranda genetik sonuçlara dayanmaktadır. Bu amaçla, KML tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt takibi, hematolojik, sitogenetik ve moleküler genetik değerlendirme ölçütleri ile sağlanmaktadır. Ülkemizde ve dünya genelinde KML'nin TKİ tedavisine yanıt takibinde, Avrupa lösemi ağı (ELN) kriterleri temel alınmaktadır (51).

Tam Hematolojik Yanıt (THY) Kriterleri (51,52)

- ✓ Lökosit $< 10000/\text{mm}^3$
- ✓ Trombosit $< 450000/\text{mm}^3$
- ✓ Miyelosit + metamiyelosit $< \%5$ Bazofil $< \%20$
- ✓ Blast ve promiyelosit olmaması
- ✓ Ekstramedüller tutulum olmaması
- ✓ Splenomegali tespit edilmemesi

Sitogenetik yanıt (SY) Kriterleri (51,52)

- ✓ Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph (+) metafaz $\%0$
- ✓ Kısmi sitogenetik yanıt (KSY): Ph (+) metafaz $\%1-35$
- ✓ Majör sitogenetik yanıt (MSY): (TSY+KSY): Ph (+) metafaz $\leq \%35$

- ✓ Minör sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %36-65
- ✓ Minimal sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %66-95
- ✓ Yanıtsız: Ph (+) metafaz $\geq$ %95

Moleküler yanıt (MY) (51,52)

- ✓ Majör moleküler yanıt (MMY): BCR-ABL'nin ABL'ye oranının uluslararası skalaya göre $\leq$ % 0,1 olması.
- ✓ Tam moleküler yanıt (TMY): BCR-ABL mRNA transkriptlerinin gerçek zamanlı ve/veya nested PZR ile iki ardışık ölçümde tespit edilememesi

KML hastalığının tedaviye hematolojik yanıt değerlendirmesi için; hastalar THY elde edilene kadar 15 günde 1, THY elde edildikten sonra da en az 3 ay aralıkla takip edilmektedir. Bu doğrultuda, tam kan sayımı, periferik yayma ve fizik muayene yapılmaktadır (52).

Sitogenetik takip; kemik iliği hücre kültüründen elde edilen metafazlardan Ph kromozom analizine dayanmaktadır. En az 20 metafaz incelenmesi önerilmektedir. TSY alınana kadar 3 aylık peryotlarda 1 yıl boyunca, TSY alındıktan sonra da yılda 1 takip gerekmektedir. TSY için hücre kültür şartları olumsuzluğunda veya diğer konvansiyonel sitogenetik analizlerin sağlanamadığı durumlarda FISH ile analiz yapılabilmektedir (52).

Moleküler takip; hastaların periferik kanından elde edilen RNA örneklerinden RT-qPCR tekniği ile BCR/ABL1 transkript analizine dayanmaktadır. MMY'ye ulaşana kadar 3 aylık peryotlarda, MMY elde edildikten sonra da en az 6 ayda bir yapılmalıdır. Tedaviye yanıt yeterli olarak alınamadığında veya yanıtsızlık hallerinde direnç için BCR/ABL1 mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. İmatinib tedavisi tam yanıt ölçütlerinde; tedaviye başlangıç zamanından itibaren 3.ayda THY, 6. ayda MSY, 12.ayda TSY ve 18.ayda MMY sağlanması gerekliliği yer almaktadır (51).

Öte yandan, BCR/ABL1 transkript seviyesi; 3. Ayda $\leq$ %10, 6. ayda $<$ %1, 12. ayda $\leq$ % 0.1 değerlerinde ise optimal yanıtın söz edilebilir. Ancak, BCR/ABL1 transkript seviyesi 6.ay $>$ %10, 12.ay $>$ %1 ise tedaviye yanıtın olmadığı, tedavi rejiminin değiştirilmesi koşulu doğmaktadır. Bu durumda transkript analizi tekrarlanmalı tek ölçüme göre yapılmamalıdır. 3 ay aralıklar ile iki ölçüm önerilmektedir (53).

Gelişen mutasyonlarda imatinibe alternatif tedavi seçenekleri **Tablo 2**'de yer almaktadır. Literatür verileri doğrultusunda, KML hastalarında imatinib tedavisinin; adverse etkiler, ilaç intoleransı, yanıtızlık, nüks veya kötü prognoz olmadığı süreçte, yaşam boyu devam ettirilmesi önerilmektedir (51). Tedavi izleminde, tedaviye yanıt kaybı hematolojik veya sitogenetik nüks olarak bildirilmektedir. MMR kaybı olan hastalar ise, BCR/ABL1 transkript seviyelerinde 1 log artışı, kemik iliği değerlendirme gereksinimini doğururken direk moleküler nüks olarak değerlendirilmemektedir (53).

Tablo 2. TKİ direnç mutasyonlarına karşı tedavi seçenekleri (53)

Tedavi	Mutasyon
Dasatinib	Y253H, E255K/V, F359V/C/I
Nilotinib	F317L/V/I/C, T315A, V299L
Bosutinib	E255K/V,F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H

2.7. Toksisite ve Yan Etki Yönetimi

Çoğu hasta, tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin erken dönemlerinde hafif ila orta dereceli istenmeyen etkiler ile karşılaşmakta ve çoğu kendiliğinden düzelmekte veya iyi düzeyde kontrol edilebilmektedir (27,54).

Olumsuz olaylar ve yan etkiler, ciddiyet derecesine göre dört sınıfa ayrılır (10,27,54).

- ✓ Derece 1, tirozin kinaz inhibitör terapisinde hiçbir değişiklik gerektirmez; ancak özel tedavi gerektirebilir.
- ✓ Derece 2, yan etkilerin ciddiyeti azalana kadar tedaviyi durdurmayı ve izleme ile semptomların ciddiyeti azalırsa tedaviye devam etmeyi içermektedir. Derece 2 yan etki tekrarlıyorsa, doz azaltılması düşünülmelidir.
- ✓ Derece 3, yan etkilerin şiddeti azalıncaya kadar tedaviyi durdurmayı ve ardından daha düşük bir dozda yeniden başlamayı veya semptomlar 1. derece ya da daha düşük bir düzeye ulaşana ve önceki doza devam edebilece kadar tedaviyi kesmeyi içermektedir. Yan etkiler düzelmiyorsa veya derece 3 yan etkiler tekrarlıyorsa, tirozin kinaz inhibitörü değiştirilmelidir.
- ✓ Derece 4, ortaya çıktığında mümkünse tirozin kinaz inhibitör tedavisinin değiştirilmesi gerekmektedir.

Vasküler Sistem: İskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar ve periferik arter oklüzyon hastalığının görülme sıklığı nilotinib ve ponatinib kullanımı ile korelasyon göstermektedir. Bu ilaçların daha yüksek dozu, bu etkilerin daha yüksek riskleriyle ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler risk, bu ajanlarla tedaviye başlamadan önce değerlendirilmeli ve tedavi sırasında yakından izlenmelidir. Risk değerlendirmesi ve izleme, hemoglobin A1C, lipid profili ve serum kreatininin incelenmesini içermelidir. Bu ilaçlar, damar hastalığı riski yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (10,27,54).

Kardiyak Fonksiyon: Ponatinib, kalp yetmezliği insidansında artış ile ilişkilidir. Ponatinib kullanan hastalar için kalp fonksiyonunun izlenmesi zorunlu olmalıdır (10,27,54).

Kardiyak Ritim Değişiklikleri: Tirozin kinaz inhibitörleri, QT aralığını değiştirme potansiyeline sahiptir. Nilotinib, en yüksek QT aralığı uzaması insidansına sahiptir. Ponatinib, QT aralığı kısalması ile ilişkilidir. Herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü kullanan, QT aralığı uzaması olan ve ponatinib kullanan hastalarda başlangıçta ve periyodik olarak elektrokardiyogram görülmelidir. Nilotinib kullanımından, aritmi riski yüksek olan hastalarda veya QT aralığını

değiştirebilecek başka ilaçlar uygulandığında kaçınılmalıdır. Tüm vakalarda tirozin kinaz inhibitörü tedavisine başlanmadan önce potasyum ve magnezyum seviyeleri normal düzeyde olmalıdır (10,27,54).

Pulmoner Sistem: Tüm tirozin kinaz inhibitörlerinde plevral efüzyon meydana gelebilir, ancak en yaygın olarak dasatinib ile ortaya çıkar. Önceden var olan akciğer hasarı, kronik akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalar, plevral efüzyon geliştirme açısından en yüksek riske sahiptir. Tedavi sırasında hastalarda öksürük, nefes darlığı veya göğüs ağrısı görülürse dikkatli olunmalıdır ve bu gibi durumlarda göğüs filmi çekilmelidir. Dasatinib kullanımıyla birlikte pulmoner hipertansiyon raporları da mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminden şüpheleniliyorsa, dasatinib kullanımı kesilmelidir (10,27,54).

Hepatobiliyer Sistem: Hepatotoksisite, tüm tirozin kinaz inhibitörlerinde yaygındır. Ponatinib, transaminazlarda yüksek dereceli artışların en sık görüldüğü preparattır. Sitokrom P450 ve asetaminofen ile karaciğer metabolizmasını değiştiren maddeler dikkatli kullanılmalı veya bu ilaçlardan tamamen kaçınılmalıdır. Ciddi hepatotoksisite vakalarında glukokortikoidlerle hızlı tedavi, karaciğerin iyileşmesine yardımcı olur (10,27,54).

Hiperglisemi: Nilotinib'in diyabeti olmayan hastalarda ve diyabetik hastalarda hiperglisemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu ilaç kullanılırken açlık glikozu ve hemogloblin A1C izlemi yapılmalıdır (10,27,54).

Hiperkolesterolemi: Nilotinib, LDL-kolesteroldeki artışla korelasyon gösterir. Ponatinib kullanımı ile hipertrigliseridemi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Kalıcı yüksek riskli hiperkolesterolemi gelişirse, uygun statin başlanması gerekebilir (10,27,54).

Diğer Endokrinopatiler: İmatinib, nilotinib ve dasatinib ile hipofosfatemi ve hipokalsemi birlikteliği rapor edilmiştir. Fosfat, kalsiyum ve D vitamini seviyeleri başlangıçta kaydedilmeli ve takiplerde izlenmelidir. Ayrıca hipotiroidizm de gelişebilir ve hormon replasmanı ile etkili bir şekilde tedavi edilir (10,27,54).

Miyelosupresyon: Tirozin kinaz inhibitörlerinin tamamında, hastalarda miyelosüpresyon gelişmesi yaygındır; ancak genellikle tedavinin ilk birkaç haftası ya da ilk ayı ile sınırlı olmaktadır. Lökositler, eritrositler ve trombositlerin tümü etkilenebilir; bu kan sayımlarının yakından izlenmesini ve enfeksiyon ve kanamayı önlemek için destek tedavisini gerektirebilir. Tedaviye başlamadan önce herhangi bir besin yetersizliği varsa düzeltilmelidir (10,27,54).

Gastrointestinal Sistem: Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve kusma, tirozin kinaz inhibitörleri ile ilgili sık görülen yan etkilerdir. İshal, özellikle bosutinib kullananlar için önemlidir ve sıklıkla dozun kesilmesini ve / veya dozun azaltılmasını gerektirir. Hastalar bulantı ve kusmayı önlemek için ilaçlarını yemekle birlikte alabilirler. Şiddetli vakalarda, antiemetik ve / veya ishal önleyici ilaçlar verilebilir ve hidrasyon durumu yakından izlenmelidir. Dasatinib ile gastrointestinal kanama birlikteliği rapor edilmiştir. Ayrıca nilotinib ve ponatinib ile artan lipaz seviyeleri ve pankreatit raporları vardır (10,27,54).

Dermatolojik Sistem: Döküntü gelişimi tüm tirozin kinaz inhibitörlerinde yaygındır. Vakaların çoğu doza bağlıdır ve kendi kendini sınırlar. Dermatolojik bulguların yönetimi topikal tedavileri, antihistaminikleri ve / veya kısa süreli sistemik steroidleri içerebilir (10,27,54).

Böbrek Hasarı: Tüm tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavinin başlangıcından itibaren tümör lizis sendromu açısından izleme yapılmalıdır. Aksi takdirde, imatinib kullanan olgularda akut böbrek hasarı gelişebilir. Dasatinib ve bosutinib de akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir (daha düşük sıklıkta). Bu hastalarda serum kreatinin takibi gereklidir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (10,27,54).

Yaygın olarak bildirilen diğer yan etkiler arasında miyalji, kemik ağrısı, oftalmolojik değişiklikler ve baş ağrısı yer alır (10,27,54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.5. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışma 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile takip edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

3.6. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, ilgili tarihler arasında takip edilen 18 yaş ve üzerinde, klinik ve laboratuvar verileri eksiksiz olan bütün olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.7. Veri toplama formu ve verilerin toplanması

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi. Hastaların bilgileri toplanırken, dosyalar retrospektif olarak tarandı ve hastane veri kayıt sisteminden verilere ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Polimeraz zincir reaksiyon ile Ph kromozom varlığı ve tedavi sonrası 3.-6.-12.ay Ph kromozom değerleri incelendi. Tedavi sırası ve sonrasında hangi yan etkilerin geliştiği ve hangi yan etki ile tedavi değişimi yapıldığı kaydedildi.

3.8. Etik İzinler

Çalışmanın yapılabilmesi için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların isim ve kimlik numarası gibi kişisel bilgileri kayıt altına alınmadı. Her olguya bir sıra numarası verilerek veri toplama formuna ve veri tabanına kaydedildi. Çalışma verileri çalışmanın amacı dışında kullanılmadı ve diğer kişi/kurumlarla paylaşılmadı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro

Wilk testi ile istatistiksel olarak ve histogram ile görsel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

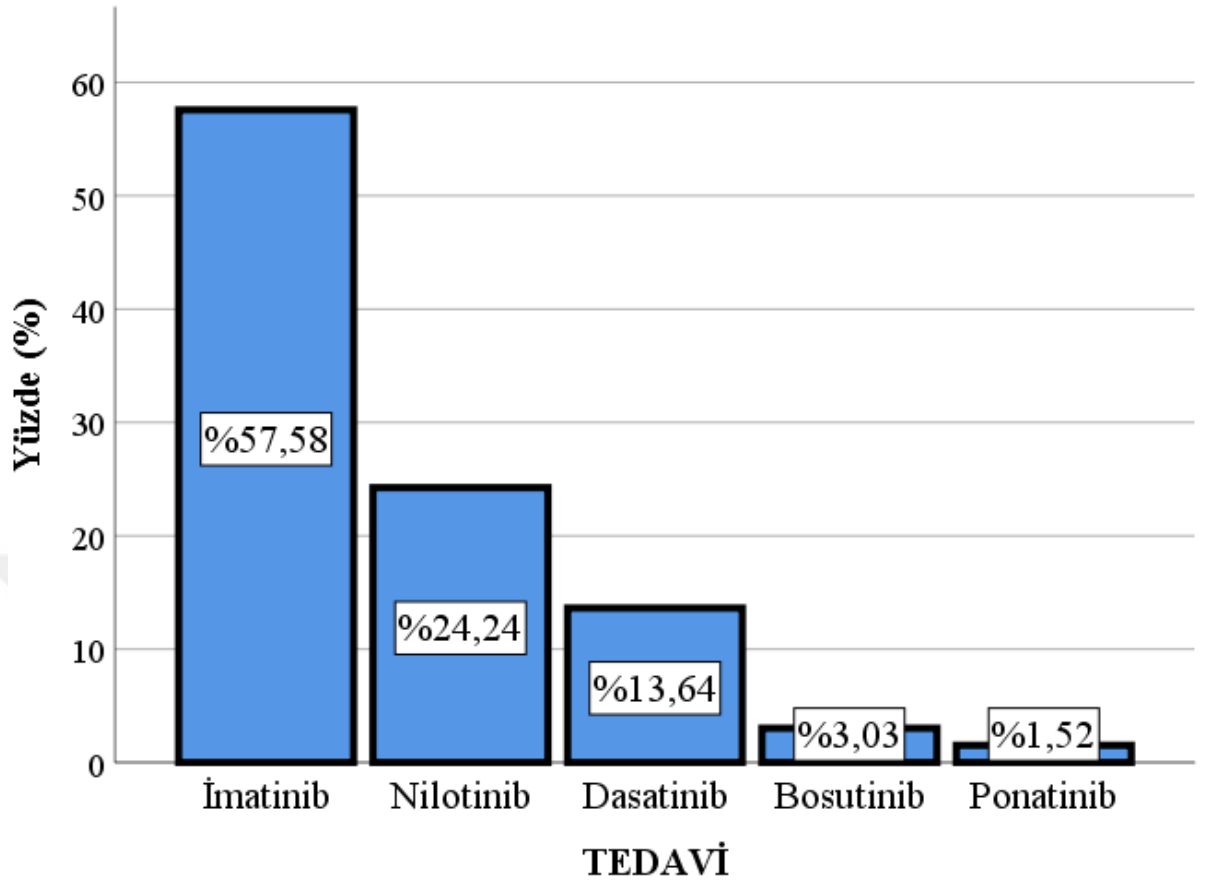


4. BULGULAR

Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile takip edilen 66 hastanın klinik özelliklerinin ve uygulanan tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada olguların %54,5'i kadın, %45,5'i erkekti. En fazla sıklıkta eşlik eden hastalıklar %13,6 hipertansiyon, %6,1 diyabetes mellitus, %4,5 astım %3,0 ülseratif kolitti. Tedavide en fazla sıklıkta imatinib (%57,6) kullanıldığı görüldü.

Tablo 3. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyet, ek hastalık ve tedavide kullanılan ilaç sıklığının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	36	54,5
Erkek	30	45,5
Ek hastalık		
Hipertansiyon	9	13,6
Diyabetes mellitus	4	6,1
Astım	3	4,5
Ülseratif kolit	2	3,0
Hiperlipidemi	1	1,5
Koroner arter hastalığı	1	1,5
Kronik böbrek yetmezliği	1	1,5
Pulmoner emboli	1	1,5
Atriyal fibrilasyon	1	1,5
Yok	50	75,8
Tedavi		
İmatinib	38	57,6
Nilotinib	16	24,2
Dasatinib	9	13,6
Bosutinib	2	3
Ponatinib	1	1,5



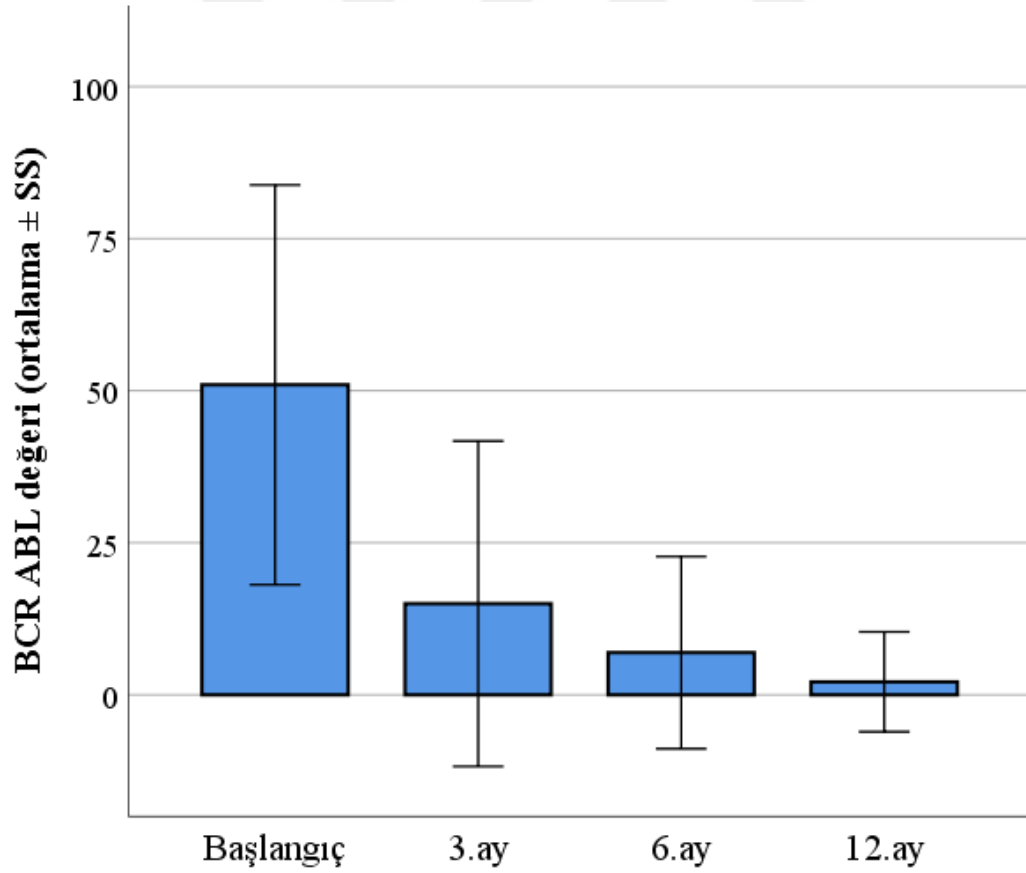
Şekil 1. Çalışmaya katılan KML olgularında tedavide kullanılan ilaçların dağılımının grafiksel gösterimi

Tedavide kullanılan ilaçlar sıklık sırasına göre incelendiğinde, olguların %57,6'sı imatinib, %24,2'si nilotinib, %13,6'sı dasatinib, %3,0'ı bosutinib, %1,5'i ponatinib kullanmaktaydı.

Tablo 4. Çalışmaya katılan KML olgularında yaş ve farklı dönemlerde değerlendirilen BCR-ABL değerinin dağılımı

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min – max)
Yaş (yıl)	53,53 $\pm$ 14,37	55 (21 - 80)
BCR-ABL değeri		
Başlangıç	50,79 $\pm$ 27,84	51,1 (3,22 - 96)
3.ay	11,42 $\pm$ 23,11	0,95 (0 - 100)
6.ay	5,98 $\pm$ 14,07	0,16 (0 - 55)
12.ay	1,82 $\pm$ 7,58	0,05 (0 - 34)

Çalışmaya katılan olguların en küçüğü 21, en büyüğü 80 yaşında olup, ortalama yaş 53,53 $\pm$ 14,37 yılıdır.



Şekil 2. Çalışmaya katılan olguların farklı zamanlarda değerlendirilen BCR-ABL değerinin grafiksel gösterimi

BCR-ABL değerleri kaydedilen olguların ortalama BCR-ABL değeri başlangıçta $50,79 \pm 27,84$, 3.ayda $11,42 \pm 23,11$, 6.ayda $5,98 \pm 14,07$, 12.ayda $1,82 \pm 7,58$ idi.

Tablo 5. Çalışmaya katılan KML olgularının 3, 6, 12.ayda kaydedilen yanıt sıklığının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
3.ayda yanıt (BCR-ABL <1)		
Var	14	56,0
Yok	11	44,0
6.ayda yanıt (BCR-ABL <0,1)		
Var	9	39,1
Yok	14	60,9
12.ayda yanıt (BCR-ABL <0,1)		
Var	13	65,0
Yok	7	35,0

BCR-ABL değerleri kaydedilen olgular arasında yanıt sıklığı incelendiğinde 3.ayda olguların %56,0'ında, 6. ayda %39,1'inde, 12. ayda ise %65,0'ında yanıt olduğu görüldü.

Tablo 6. Çalışmaya katılan KML olgularında görülen yan etkilere dair özelliklerin dağılımı

Yan etkiler	Sayı	Yüzde
Genel		
Periorbital ödem (4 imatinib, 1 dasatinib)	5	7,6
Ciltte döküntü (imatinib)	3	4,5
Bulantı (imatinib)	2	3,0
Eklem ağrısı (1 imatinib, 1 nilotinib)	2	3,0
Ayaklarda şişlik (imatinib)	1	1,5
Pansitopeni (imatinib)	1	1,5
Periferik ödem (imatinib)	1	1,5
Plevral effüzyon (imatinib)	1	1,5
Yok	50	75,8
İlaç değişimi gerektiren		
Dasatinib-plevral efüzyon	5	7,6
İmatinib-G3 ilaç erüpsiyonu	2	3,0
Dasatinib- bulantı	1	1,5
İmatinib-gözlerde kanlanma	1	1,5
İmatinib-periferik ödem	1	1,5
İmatinib-trombositopeni	1	1,5
Nilotinib-cilt döküntü-kaşıntı	1	1,5
Yok	54	81,8
İkinci ilaç değişimi gerektiren		
Dasatinib-G3 baş ağrısı	1	1,5
Dasatinib-plevral effüzyon	1	1,5
İmatinib-trombositopeni	1	1,5
Nilotinib-KCFT yüksekliği	1	1,5
Nilotinib-plevral effüzyon	1	1,5
Yok	61	92,4

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

Olguların %75,8'inde ilaca bağlı herhangi yan etki oluşmadı. Genel yan etkiler değerlendirildiğinde en fazla sıklıkta görülen yan etki ve yan etkiye neden olan ilaçlar %7,6 periorbital ödem (5 kişi; 4 imatinib, 1 dasatinib), %4,5 ciltte döküntü (3 kişi; imatinib), %3,0 bulantı (2 kişi; imatinib), %3,0 eklem ağrısı (2 kişi; 1 imatinib, 1 nilotinib) idi. İmatinib kullanımına bağlı görülen diğer yan etkiler ise her biri 1 olguda olmak üzere; ayaklarda şişlik, pansitopeni, periferel ödem ve plevral effüzyonu.

İlaç değişimi gerektiren yan etkiler değerlendirildiğinde, olguların %81,8'inde ilaç değişimi gerektirecek yan etki saptanmazken, %7,6 plevral efüzyon (dasatinib), %3,0 G3 ilaç erüpsiyonu (imatinib) görüldü. Olguların %7,6'sında ikinci ilaç değişimi gerektiren yan etki saptandı.

Tablo 7. Çalışmaya katılan KML olgularında ilaç direnç sıklığının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Birinci ilaca (imatinib) direnç		
MMY yok	13	19,7
Yanıtsız	5	7,6
MMY kaybı	4	6,1
THY yok	1	1,5
Yok	43	65,2
İkinci ilaca direnç		
Dasatinib- MMY yok	2	3
Nilotinib- MMY kaybı	1	1,5
Nilotinib- MMY yok	1	1,5
Dasatinib-THY yok	1	1,5
Dasatinib-yanıtsız	1	1,5
Yok	60	90,9
Üçüncü ilaca direnç		
Nilotinib- MMY yok	1	1,5
Yok	65	98,5

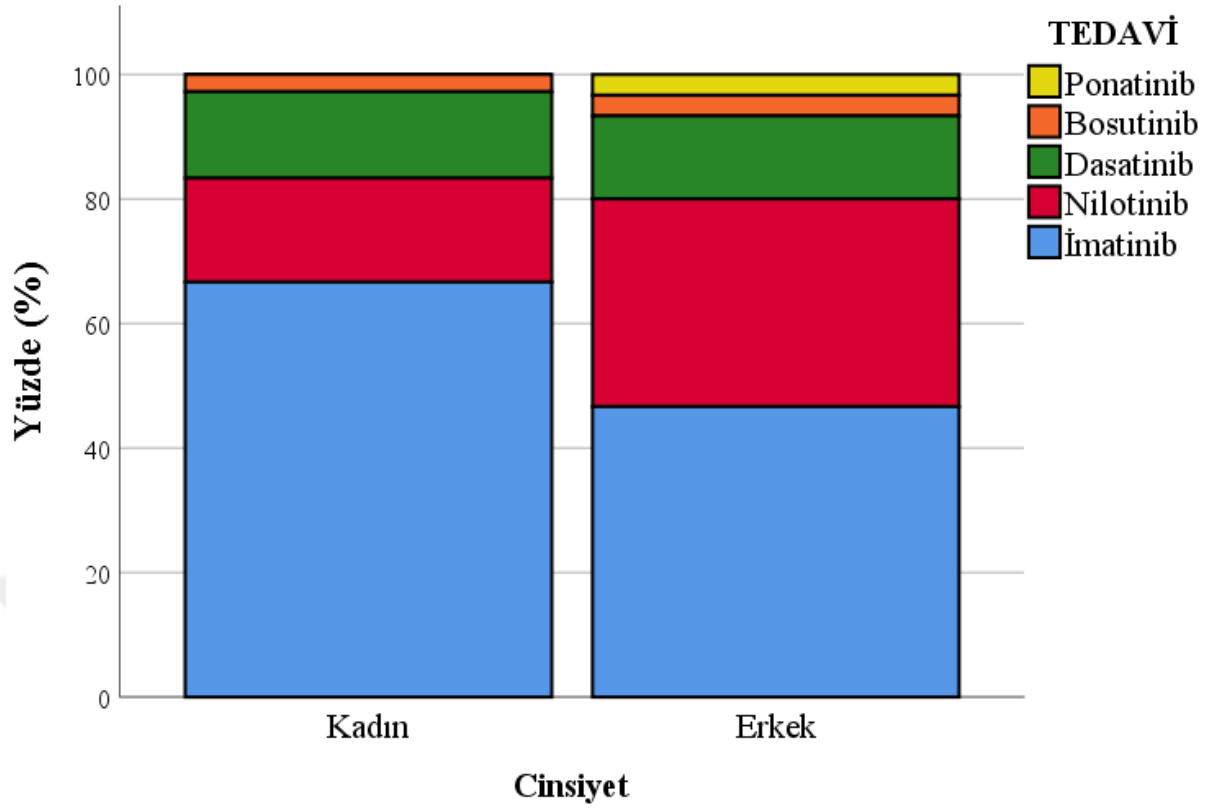
MMY: Majör moleküler yanıt, THY: Tam hematolojik yanıt

Birinci ilaca (imatinib) direnç sıklığı incelendiğinde, olguların %65,2'sinde birinci ilaca direnç yokken, %19,7'sinde MMY yok, %1,5'inde THY yok, %7,6'sı yanıtsız, %6,1'inde MMY kaybı saptandı. Olguların %9,1'inde ikinci ilaca, %1,5'inde üçüncü ilaca direnç saptandı.

Tablo 8. Çalışmaya katılan KML olgularının cinsiyete göre ek hastalık ve tedavi özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet				p
	Kadın (n=36)		Erkek (n=30)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ek hastalık					
Hipertansiyon	3	8,3	6	20,0	0,116
Diyabetes mellitus	2	5,6	2	6,7	
Astım	1	2,8	2	6,7	
Ülseratif kolit	1	2,8	1	3,3	
Hiperlipidemi	1	2,8	0	0,0	
Koroner arter hastalığı	1	2,8	0	0,0	
Kronik böbrek yetmezliği	0	0,0	1	3,3	
Pulmoner emboli	1	2,8	0	0,0	
Atrial fibrilasyon	1	2,8	0	0,0	
Yok	30	83,3	20	66,7	
Tedavi					
İmatinib	24	66,7	14	46,7	0,375
Nilotinib	6	16,7	10	33,3	
Dasatinib	5	13,9	4	13,3	
Bosutinib	1	2,8	1	3,3	
Ponatinib	0	0,0	1	3,3	

Ek hastalık ve tedavide kullanılan ilaç sıklığı bakımından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p = 0,016$, $p = 0,375$).



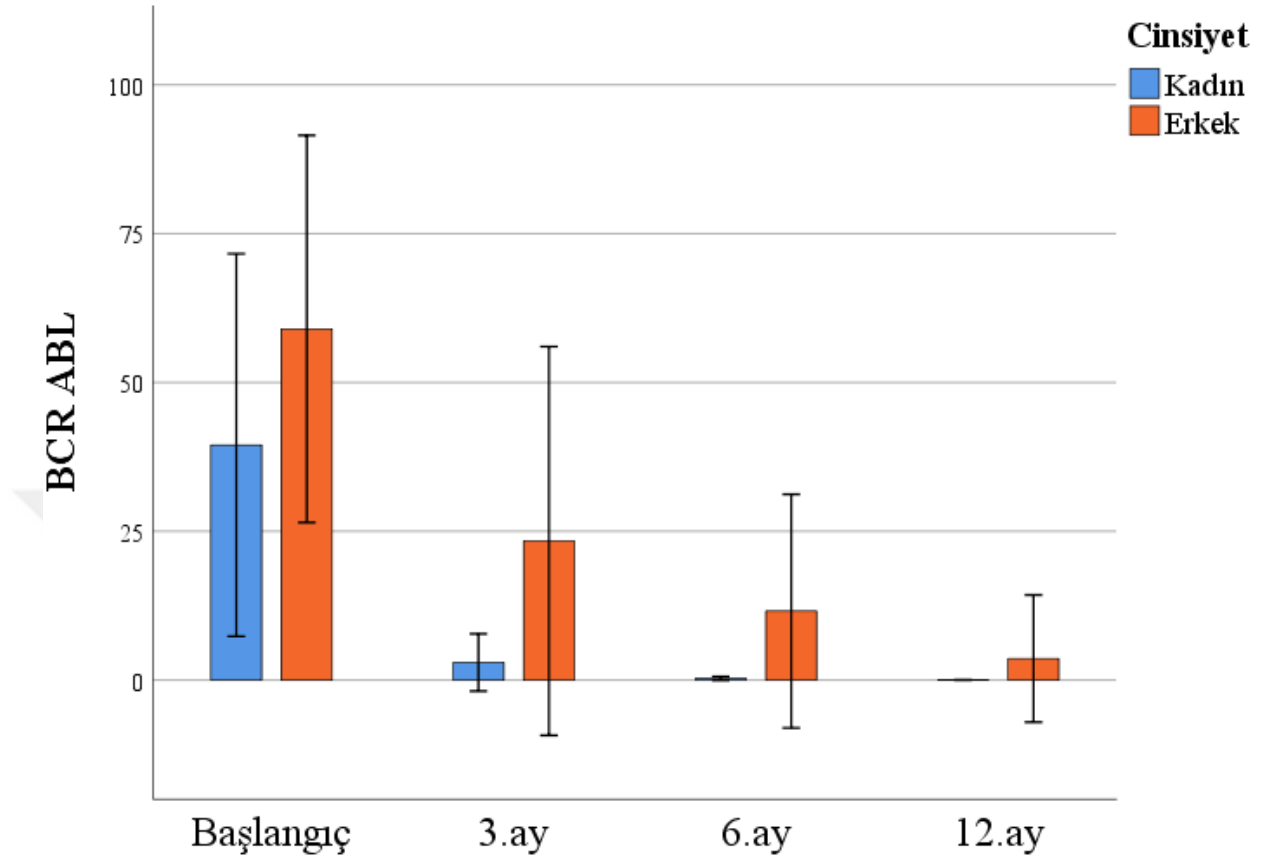
Şekil 3. Cinsiyete göre tedavide kullanılan ilaç sıklığının grafiksel gösterimi

Kadınların %66,7'sinde, erkeklerin %46,7'sinde imatinib, kadınların %16,7'sinde, erkeklerin %33,3'ünde nilotinib kullanılmaktaydı. Kadınlarda daha fazla sıklıkta imatinib, erkeklerde daha fazla sıklıkta nilotinib kullanılıyor olsa da, cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,375$).

Tablo 9. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yaş ve BCR-ABL değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		<i>p</i>
	Kadın	Erkek	
Yaş	50,92 ± 14,31	56,67 ± 14,04	0,106
BCR-ABL			
Başlangıç	43,37 ± 25,12	58,82 ± 29,44	0,170
3.ay	5,05 ± 9,25	15,66 ± 28,51	0,481
6.ay	2,37 ± 6,35	8,3 ± 17,19	0,781
12.ay	0,03 ± 0,04	2,79 ± 9,38	0,097

Çalışmada değerlendirilen erkek KML hastalarının yaş ortalaması 56,67 ± 14,04, kadınların 50,92 ± 14,31 yılı. Yaş ve farklı zamanlarda değerlendirilen BCR-ABL değeri bakımından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4. Farklı zamanlarda değerlendirilen BCR-ABL değerinin cinsiyete göre dağılımının grafiksel gösterimi

Başlangıçta, 3, 6 ve 12. ayda değerlendirilen BCR-ABL değeri erkeklerde biraz daha yüksek olsa da, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 10. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yanıt sıklığının dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet				p
	Kadın (n=36)		Erkek (n=30)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
3.ayda yanıt (BCR-ABL <1)					
Var	6	60	8	53,3	0,742
Yok	4	40	7	46,7	
6.ayda yanıt (BCR-ABL <0,1)					
Var	4	44,4	5	35,7	0,675
Yok	5	55,6	9	64,3	
12.ayda yanıt (BCR-ABL <0,1)					
Var	7	100,0	6	46,2	0,016
Yok	0	0,0	7	53,8	

BCR-ABL değeri kaydedilen olgular arasında cinsiyetlere göre yanıt sıklığı incelendiğinde, 3.ay ve 6. ayda cinsiyetler arasında yanıt sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, p = 0,742, p = 0,675). 12. ayda ise BCR-ABL değeri kaydedilen erkeklerin %46,2'sinde, kadınların %100,0'ında yanıt vardı. Kadınlar ile karşılaştırıldığında erkeklerde 12. ayda yanıt sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (p = 0,016).

Tablo 11. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre yan etki özelliklerinin dağılımı

Yan etkiler	Cinsiyet				p
	Kadın (n=36)		Erkek (n=30)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Genel					
Periorbital ödem (imatinib)	3	8,3	1	3,3	0,318
Periorbital ödem (dasatinib)	1	2,8	0	0,0	
Ciltte döküntü (imatinib)	0	0,0	2	6,7	
Döküntü (imatinib)	0	0,0	1	3,3	
Bulantı (imatinib)	2	5,6	0	0,0	
Eklem ağrısı (nilotinib)	1	2,8	0	0,0	
Eklemlerde ağrı (imatinib)	1	2,8	0	0,0	
Ayaklarda şişlik (imatinib)	0	0,0	1	3,3	
Pansitopeni (imatinib)	1	2,8	0	0,0	
Periferal ödem (imatinib)	1	2,8	0	0,0	
Plevral effüzyon (imatinib)	0	0,0	1	3,3	
Yok	26	72,2	24	80,0	
İlaç değişimi gerektiren					
Dasatinib-plevral effüzyon	0	0,0	1	3,3	0,341
İmatinib-G3 ilaç erüpsiyonu	2	5,6	3	10,0	
Dasatinib- bulantı	2	5,6	0	0,0	
İmatinib-gözlerde kanlanma	0	0,0	1	3,3	
İmatinib-periferal ödem	0	0,0	1	3,3	
İmatinib-trombositopeni	1	2,8	0	0,0	
Nilotinib-cilt döküntü-kaşıntı	0	0,0	1	3,3	
Yok	31	86,1	23	76,7	
İkinci ilaç değişimi gerektiren					
Dasatinib-G3 baş ağrısı	0	0,0	1	3,3	0,380
Dasatinib-plevral effüzyon	1	2,8	0	0,0	
İmatinib-trombositopeni	0	0,0	1	3,3	
Nilotinib-KCFT yüksekliği	1	2,8	0	0,0	
Nilotinib-plevral effüzyon	0	0,0	1	3,3	
Yok	34	94,4	27	90,0	

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

Cinsiyetler arasında genel yan etki, ilaç değişimi gerektiren yan etki, ikinci ilaç değişimi gerektiren yan etki sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 12. Çalışmaya katılan KML olgularında cinsiyete göre ilaç direnç özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet				p
	Kadın (n=36)		Erkek (n=30)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Birinci ilaca (imatinib) direnç					
MMY kaybı	2	5,6	2	6,7	0,214
MMY yok	5	13,9	8	26,7	
THY yok	1	2,8	0	0,0	
Yanıtsız	1	2,8	4	13,3	
Yok	27	75,0	16	53,3	
İkinci ilaca direnç					
Dasatinib-MMY yok	0	0,0	2	6,7	0,254
Dasatinib-THY yok	1	2,8	0	0,0	
Dasatinib-yanıtsız	0	0,0	1	3,3	
Nilotinib-MMY kaybı	1	2,8	0	0,0	
Nilotinib-MMY yok	0	0,0	1	3,3	
Yok	34	94,4	26	86,7	
Üçüncü ilaca direnç					
Nilotinib-MMY yok	0	0,0	1	3,3	0,270
Yok	36	100	29	96,7	

MMY: Majör moleküler yanıt, THY: Tam hematolojik yanıt

Olguların cinsiyetleri arasında birinci, ikinci, üçüncü ilaca direnç bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Miyeloproliferatif neoplazmlardan olan KML'nin insidansı yaklaşık olarak 100.000 yetişkinde 1-2'dir (55). KML yetişkinlerde yeni tanı alan lösemi olguları arasında %15'lik bir yer tutmaktadır (56). Avrupa'da ortalama tanı yaşı 60 yaş civarında olsa da, daha genç nüfusa sahip ülkelerde tanı yaşı daha düşüktür. Hedeflenen tedavi ile elde edilen sağkalım uzaması nedeniyle KML prevalansı giderek artmaktadır (57). Bir üniversite hastanesinin hematoloji kliniğinde takipli olan KML olgularının klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada en sık kullanılan ilaç imatinib, en sık yan etki periorbital ödemdi ve olguların %18,2'sinde ilaç değişimi gerektiren yan etki saptandı. Ek olarak kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerin 12.ayda tedaviye yanıt sıklığı anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Çeşitli hastalıkların cinsiyetler arası ve yaş grupları arasında görülme sıklığı farklı dağılım göstermektedir. Çalışmamızda incelenen KML olguları bu açıdan değerlendirildiğinde olgular arasında cinsiyet dağılımı benzerdi (K/E: %54/%46) ve olguların yaşı 21-80 arasında değişmekte olup ortalama yaş $53,53 \pm 14,37$ yıldır. O'Brien ve ark.'nın çalışmasında (IRIS çalışması) 1106 KML hastası incelenmiş ve imatinib ile interferon alfa+düşük doz sitarabin tedavisinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada imatinib alan olgular arasında erkek hasta sıklığı %61,7, kadın hasta sıklığı %38,3, yaş ortalaması 50 yıl iken, interferon alfa+sitarabin kombinasyonu kullanan olgularda erkek hasta sıklığı %56,1, kadın hasta sıklığı %43,9, yaş ortalaması 51 olarak bildirilmiştir (15). Hochaus ve ark. 846 kronik faz KML'li hastanın sonuçlarını incelediği çalışmalarında (ENESTnd) nilotinib 600 ve 800 mg alan olguların yaş ortalamasını 47, imatinib alan olguların yaş ortalamasını 46 olarak bildirilmiştir. Ek olarak nilotinib 600 mg alan olguların %56'sının, nilotinib 800 mg alan olguların %62'sinin, imatinib alan olguların %56'sının erkek olgulardan oluştuğu rapor edilmiştir (22). Kantarjian ve ark. kronik fazda tanı alan toplam 519 KML'li hastanın sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında (DASISION) imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarını karşılaştırmış; dasatinib kullanan olguların %56'sının erkek, %44'ünün kadın, yaş ortalamasının 46 olduğunu, imatinib kullanan olguların %63'ünün erkek, %37'sinin kadın, yaş ortalamasının 49 olduğunu rapor

etmişlerdir (58). Radich ve ark. 246 kronik faz KML olgusunun sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, imatinib alan olguların tanı anında yaş ortalaması 50, yaş dağılımı 19-89, erkek hasta sıklığı %59, dasatinib alan olguların yaş ortalaması 47 olarak bildirilmiştir (59). Daha önce yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda yaş dağılımının diğer çalışmalara benzer özellikler sergilediği söylenebilir. Cinsiyet dağılımı ise çalışmamızda kadınlar lehine daha fazlaydı. Bu durum çalışmamızın tek merkezli olmasından ve kesitsel özelliğinin olmamasından kaynaklanmış olabilir. Toplum temsiliyetinin sağlandığı daha geniş kapsamlı çalışmalarda çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilebilir.

Tıp alanında yeni gelişmeler ve teknolojik ilerleme ile birlikte birçok hastalık için yeni tedavi alternatifleri ortaya çıkmaktadır. KML hastalığı özelinde değerlendirildiğinde de yıllar içerisinde kullanılan ilaçlar sıklıkla değişmiş ve yeni tedavi protokolleri oluşturulmuştur. Thielen ve ark.'ın Hollanda'da toplum tabanlı yaptıkları çalışmada 3585 KML olgusunun kullandığı ilaçlar ve sağ kalım durumları incelenmiştir. Çalışma sonucunda yıllara göre kullanılan ilaçların dağılımının değiştiği rapor edilmiştir. 2000 öncesinde çoğunlukla hidroksikarmabid ve interferon kombinasyonları verilirken, hastaların %8'ine kemik iliği nakli, sadece 4'üne imatinib tedavisi verildiği, 2006 yılına gelindiğinde KML olgularında TKI kullanım sıklığının yaygınlaştığı ve olguların %83'ünde kullanılmaya başlandığı, %6 kemik iliği nakli yapıldığı belirtilmiştir. Bütün KML olgularının TKI tedavisine ulaşabildiği sonraki süreçte ise olguların %88'inde TKI kullanıldığı, %1'inde kemik iliği nakli yapıldığı rapor edilmiştir (60). İran'da Mansouri ve ark.'ın yaptığı yakın tarihli bir çalışmada KML olgularının imatinib kullanımının özellikle 2008 yılından sonra artmaya başladığı, 2012-2020 yıllarında ise nispeten düşmeye başladığı, nilotinib kullanım sıklığının ise 2014 yılından sonra gözle görülür şekilde artmaya başladığı ve halen arttığı bildirilmiştir. Çalışmada KML olgularının kullandığı ilaç sıklığı ve tipini, ilaçların sigorta tarafından karşılanma durumunun etkili olduğu belirtilmiştir (61). Çalışmamızda ise %57,6 imatinib, %24,2 nilotinib, %13,6 dasatinib, %3,0 bosutinib, %1,5 ponatinib olmak üzere KML olgularının tamamının tedavide TKI kullandığı belirlendi.

KML’de belirli dönemlerde kaydedilen BCR / ABL düzeyinin hastalığın prognozu, tedaviye yanıt ve sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle belirli aralıklarla BCR/ABL düzeyi değerlendirilmektedir. Kronik miyeloid lösemi (CML) için imatinib veya dasatinib tedavisini takiben 3 ayda BCR / ABL transkript seviyesinin $\leq$ % 10’u olarak tanımlanan erken moleküler yanıtın (EMR) prognostik rolü iyi bilinmektedir (22,62,63). EMR’nin, sadece imatinib tedavisini takiben değil, aynı zamanda imatinib başarısızlığı için 2TKTI tedavisinden sonra PFS ve OS dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlarla güçlü bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (64). Marin ve ark. 3. ayda BCR/ABL transkript seviyesinin, ilk basamak tedavi olarak imatinib ile tedavi edilen KML hastalarında uzun vadeli sonuçları tahmin etmeye yardımcı olabileceğini bildirmiştir. 3 ayda %9.84 IS ve 6. ayda %1.67 IS BCR / ABL transkript seviyelerinin OS için en önemli kesim değerleri olduğunu rapor etmişlerdir (62). Hanfstein ve ark. imatinib ile tedavi edilen KML hastalarında 6. ve 3. aylarda BCR / ABL transkript seviyelerinin prognoz ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. 5 yıllık OS değerleri göz önünde bulundurulduğunda 3. ay BCR/ABL transkript seviyesi %10’dan büyük olan olguların sağkalımının (%87), BCR/ABL değeri %1-10 olan (%94) ve %1’den küçük olan (%97) olgulardan daha kötü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, 6 aylık BCR / ABL transkript seviyesinin sağkalım ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. 6 aylık BCR / ABL değerinin %1’in üzerinde olan ve altında olan gruplar arasında 5 yıllık sağkalımın önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (sırasıyla, %89’a %97) (17). Çalışmamızda da olguların BCR/ABL değeri kaydedilmiş olup, ortalama BCR-ABL değeri başlangıçta $50,79 \pm 27,84$, 3.ayda $11,42 \pm 23,11$, 6.ayda $5,98 \pm 14,07$, 12.ayda $1,82 \pm 7,58$ olarak kaydedilmiştir.

KML hastalarında optimal tedavi açısından kullanılan tedaviye yanıt önemlidir. Yapılan birçok çalışmada da KML olgularının tedavi yanıtı incelenmiştir. IRIS çalışmasında yayınlanan 8 yıllık takip sonuçlarına göre, 6. ayda değerlendirilen MMY sıklığı %24, 12. ayda bu değer %39’a, 8.yılın bitiminde yayınlanan raporda ise %86’ya çıktığı rapor edilmiştir (65). IRIS çalışmasında imatinib alan KML olgularda 12. ayda MSY %85, TSY %69 olarak saptanmış ve 18. aydaki MSY oranı %87, TSY oranı ise %76 olarak saptanmıştır (15). DASISION çalışmasında 12. Ayda TSY oranı %66, 24. ayda %82 olarak bulunmuştur (66). ENESTnd

çalışmasında 12. ayda TSY oranı %65, 24. ayda %80 olarak belirlenmiştir (67). BELA çalışmasında ise 12. Ayda TSY oranı %68 tespit edilmiştir (35). Çalışmamızda ise BCR-ABL değerleri kaydedilen olgular arasında yanıt sıklığı incelendiğinde 3.ayda olguların %56,0'ında, 6. ayda %39,1'inde, 12. ayda ise %65,0'ında yanıt olduğu görüldü. Olguların %65,2'sinde birinci ilaca (imatinib) direnç yokken, %19,7'sinde MMY yok, %1,5'inde THY yok, %7,6'sı yanıtızsız, %6,1'inde MMY kaybı saptandı. Olguların %9,1'inde ikinci ilaca, %1,5'inde üçüncü ilaca direnç saptandı.

Türkiyede bu konuda yapılan çalışma sayısı görece olarak daha az sayıdadır. Şahin ve ark.'ın çok merkezli çalışmasında 1133 KML olgusunun yanıt sıklığı değerlendirilmiş ve imatinib ile tedavi edilen olguların %96'sında THY, %64'ünde TSY olduğu bildirilmiş, ek olarak 2KTKİ alan olguların %31'inde TSY bildirilmiştir (68). Karaman ve ark. 88 KML olgusunun klinik özelliklerini retrospektif olarak incelediği çalışmalarında olguların TKİ'ye yanıt sıklığını 3.ayda %80 THY, 12. ayda TSY %75, 18.ayda MMY %75 olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında imatinib ile tedavi edilen olguların %66'sında optimal yanıt görüldüğünü, 2.kuşak TKİ alan olgular arasında ise optimal yanıt sıklığının %33 olduğunu bildirmiştir (69). Ek olarak ülkemizde 2012'dan itibaren imatinib jeneriği tedaviler KML olgularına verilmeye başlamış ve bu ilaçların uygun fiyatları ile tercih edilme sıklığı artmaya başlamıştır. Eşkazan ve ark. bu ilaçların kullanımına yanıtı değerlendirdikleri çalışmalarında 3.ayda KML olgularının %100'ünde THY geliştiğini, 6.ayda olguların yarısında TSY, 3'te birinde MMY oranı bildirmiştir (70). Çeşitli çalışmalarda imatinib ile karşılaştırıldığında 2KTKİ'lerde 3.ay TSY ve MMY sıklığının daha fazla olduğu ileri sürülse de, sigorta kapsamında geri ödeme sıkıntıları nedeniyle ilk sırada kullanımı oldukça sınırlıdır (69).

KML'de kullanılan ilaçların çeşitli özelliklerine bağlı olarak farklı sıklıkta yan etkileri olabilmektedir. Hatta bazı olgularda gelişen yan etkiler tedavi tipinin zorunlu olarak değiştirilmesine neden olmaktadır. Radich ve arkadaşlarının 253 kronik faz KML'li hastada imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının kıyaslandığı çalışmasında, hematolojik yan etkiler her iki tedavi grubunda da en sık görülen yan etki olarak bildirilmiş ve non hematolojik yan etkilerden ödem, bulantı, kas ağrısının

imatinib alan olgularda daha sık gözleendiği, plevral effüzyonun ise dasatinib grubunda daha sık gözleendiği bildirilmiştir (59). 846 kronik faz KML hastasının incelendiği, çok merkezli, 3 kollu ENESTnd çalışmasında nötropeni, trombositopeni ve anemi kapsayan hematolojik yan etkiler her 3 tedavi grubunda da en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir. Non hematolojik yan etkilerden döküntü nilotinib tedavisi alan olgularda daha yüksek gözlenirken, bulantı, kusma, ödem ve kas spazmı gibi yan etkilerin imatinib tedavisi alan olgularda daha yüksek gözleendiği bildirilmiştir (71). IRIS çalışmasında toplam ise 875 KML hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar randomize iki gruba ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır. İlk tedavi grubuna İFN uygulaması yapılırken diğer gruba imatinib verilmiştir. Bu çalışmada imatinib verilen olgularda en sık ortaya çıkan non hematolojik yan etkilerin, %55 oranında ödem, %43 oranında bulantı, %38 oranında kas krampları, %36 oranında döküntü, %34 oranında halsizlik, %32 oranında ishal olduğu belirlenmiştir (15). Daha sonraki dönemlerde 2KTKI'nin incelendiği çalışmaların sonuçları rapor edilmeye başlanmıştır. Larson ve ark'ının (67) yapmış olduğu ENESTnd çalışmasında imatinib ile nilotinib, Kantarjian ve ark'ının (58) yapmış oldukları DASISION çalışmasında imatinib ve dasatinib, Cortes ve ark'ın yapmış olduğu BELA (35) çalışmasında da imatinib ve bosutinib karşılaştırılmıştır. Gerek ENESTnd gerekse DASISION ve BELA çalışmalarında imatinibin yan etki profili IRIS çalışmasına benzer şekilde olmuştur. DASISION çalışmasında en sık non hematolojik yan etkiler ödem %36, miyalji %39, bulantı %23, diyare %21, kusma %10, döküntü %17, baş ağrısı %11, halsizlik %11 olarak saptanmıştır (66). IRIS çalışmasında hastaların %1,1'inde non-hematolojik yan etkilere bağlı olarak doz azaltılmasına gidildiği; %2,3 oranında imatinib'in kesilmek zorunda kalındığı ve 2KTKI tedavisine geçildiği rapor edilmiştir. Hematolojik yan etkiler olarak %14 nötropeni, %7,8 trombositopeni, %3 anemi bildirilmiştir (15). DASISION çalışmasında hematolojik yan etkiler nötropeni %21, trombositopeni %11 anemi %8 olarak bildirilmiştir (66). Çalışmamızda ise olguların %75,8'inde ilaca bağlı herhangi yan etki oluşmazken, %7,6 periorbital ödem (5 kişi; 4 imatinib, 1 dasatinib), %4,5 ciltte döküntü (3 kişi; imatinib), %3,0 bulantı (2 kişi; imatinib), %3,0 eklem ağrısı (2 kişi; 1 imatinib, 1 nilotinib) saptanmıştır. Ayrıca olguların %7,6'sında ikinci ilaç değişimi gerektiren yan etki tespit edilmiştir.

İmatinib ile ilgili toksisitelerden dolayı tedavi kesintileri ve azalan uyum meydana geldiğinde, hastaların başka bir TKİ'ye geçmesi, tolere edilebilirliği ve tedaviye uyumu iyileştirebilir, böylece yanıtları optimize edebilir (72). Tedaviye yanıt vermeyen 3. derece hematolojik olmayan yan etki veya 4. derece hematolojik olmayan herhangi bir yan etki durumunda imatinib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (73,74). Kronik faz KML hastalarında dasatinib ve nilotinib başlanması için yapılan klinik çalışmalarda, tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde imatinib intoleransı, yedi günden uzun süren herhangi bir 4. derece hematolojik yan etkinin veya 3. derece veya daha yüksek hematolojik olmayan yan etkinin ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır (75,76). Önemli bir nilotinib çalışması bunlara ek olarak imatinib intoleransını, bir ay veya daha uzun süren veya optimal doz ayarlaması ve destekleyici müdahalelere rağmen üç defadan fazla tekrarlayan, hematolojik olmayan 2. derece yan etki olarak tanımlamıştır (76). Çalışmalarda imatinib tedavisinin kesilmesine yol açan en yaygın yan etkiler döküntü, hepatotoksisite, artralji, gastrointestinal sistem olayları ve ödem olarak bildirilmiştir (75,76). İmatinib'in kesilmesini takiben terapötik seçenekler olarak kullanılabilen BCR-ABL inhibitörleri arasında dasatinib ve nilotinib bulunur. Dasatinib, yeni teşhis edilen Ph-pozitif kronik faz KML'li hastaların yanı sıra akut faz, blastik faz ve Ph-pozitif akut lenfositik lösemili hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (77). Nilotinib, yeni teşhis edilmiş akut faz, blastik faz ve Ph-pozitif ALL tanılı ve imatinib dahil önceki tedaviye intolerans ve direnç gelişen hastaların tedavisi için onaylanmıştır (78). İlaç değişimi sıklığının rapor edildiği çalışmalar incelendiğinde, Şahin ve ark'ın Türkiyede yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada 1133 KML olgusunun tedavi özellikleri incelenmiş, 332 hastada (%29,3) imatinib'in, dasatinib veya nilotinib ile değiştirilmek zorunda kaldığını ve bunlardan 307'sinin (%90,8) direnç gelişimi/yetersiz yanıt nedeniyle, 25'inin ise (%9,2) ilaç intoleransı nedeniyle imatinib tedavisini değiştirmek zorunda kaldığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında 194 hastada (%58,8) değiştirme tedavisinde ilk tercih TKİ'nin dasatinib, 138 hastada (%41,2) nilotinib olduğunu ve 114 hastanın KML seyrinin kötüleşmesi veya intolerans nedeniyle her iki ilacı kullanmak zorunda kaldığını rapor etmişlerdir (68). Flyght ve ark. İsveçte 584 KML olgusu ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada olguların 58'inde (%45,4) ilk seçeneğin imatinib, 42'sinde (%32,8) 2KTKİ'ler

olduğunu ve bu tedavilerin devam ettiğini, olguların 28'inde (%21,9) ise tedavinin farklı bir TKİ ile değiştirilmesinin gerektiğini rapor etmişlerdir. Tedavi değişimi gerektiren olguların 21'inde imatinib'den ikinci kuşak bir TKİ'ye, 7'sinde ise bunun tersine 2KTKİ'den imatinibe geçilmesini gerektiren durumla karşılaştıklarını bildirmişlerdir (79). Çalışmamızda ise olguların %18,2'sinde ilaç değişimi gerektiren yan etki oluşmuş, %7,6'sında ise ikinci ilaç değişimine gidilmiştir. Çalışmamızda saptanan ilaç değişimi sıklığının önceki çalışmalarla benzer düzeyde olduğu söylenebilir.

KML'nin doğal seyri, TKİ'lerin kullanılmasının ardından hastaların sağkalımında ciddi düzeyde bir iyileşme ile önemli ölçüde değişmiştir (16). KML'nin moleküler olarak tanımlanmış bir neoplazm olduğu düşünüldüğünde, sonuçlarda cinsiyete dayalı önemli değişiklikler beklenmemektedir. Bununla birlikte, TKİ öncesi dönemde yapılan çalışmaların gözden geçirilmesi, KML hastalarının kliniğinde ve sonuçlarında cinsiyete bağlı ilginç farklılıkları ortaya koymaktadır. Sokal ve ark.'nın çalışmasında KML'li genç (<45 yaş) hastalar arasında dalak boyutu, hemoglobin, trombosit sayıları ve dolaşımdaki blastların yüzdesinden bağımsız olarak erkek cinsiyetin negatif bir prognostik gösterge olduğu vurgulanmıştır (80). Berger ve ark. 856 KML hastasının sonuçlarını değerlendirmiş ve kadınların daha yüksek trombosit sayısı ve daha küçük dalak boyutları ile başvurduğunu bildirmiştir. Ek olarak erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların sağkalım sıklığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla erkeklerin ise daha yüksek ek kromozomal anormali insidansına sahip olduğunu rapor etmişlerdir (81). Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak BCR-ABL değeri kaydedilen olgular arasında 3.ay ve 6. ayda cinsiyetler arasında yanıt sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, kadınlar ile karşılaştırıldığında erkeklerde 12. ayda yanıt sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Çalışmamızın aksine, TKİ kullanıma girdikten sonra yapılan, SIMPLICITY çalışmasında (7) elde edilen verilere dayalı olarak kadınlar arasında TKİ değiştirme sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu, bununla birlikte derin sitogenetik ve moleküler remisyonların elde edilmesine ilişkin olarak TKİ'nin etkinliğinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Benzer olarak Lee ve ark. 87 KML olgusunda hastalığın prognozu ve tedaviye yanıt cinsiyet ve etnik kökenin etkisini inceledikleri çalışmalarında cinsiyetin prognoz ve

tedaviye yanıtı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediğini bildirmişlerdir (82). Farklı çalışmalarda da KML hastalarının genel sağkalımında cinsiyete bağlı hiçbir farklılık gösterilmemiştir (16,83). Türkiye’de Kara ve Aksu’nun yaptığı çalışmada da olguların cinsiyetinin tedaviye yanıtı etkilemediği bildirilmiştir (84). Ek olarak çalışmamızda cinsiyetler arasında BCR-ABL düzeyi, tedavide kullanılan ilaç, yan etki, ilaç değişimi gerektiren yan etki ve ilaca direnç bakımından anlamlı fark yoktu.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Çalışma retrospektif, hastane kayıtlarına dayalı ve tek merkezliydi. Bu nedenle sonuçlara etki edebilecek parametreler çalışmada değerlendirmek üzere tekrar sorgulanamamıştır. Ek olarak araştırma Covid-19 pandemisinin olduğu ve çeşitli yasakların uygulandığı dönemde gerçekleştirilmiştir. Bu durum çalışma dizaynı, veri toplama işlemi ve yazımda çeşitli zorluklara yol açmış olabilir. Çalışma sonuçları bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

6. SONUÇ

Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile takip edilen 66 hastanın klinik özellikleri şu şekildedir:

- Olguların %54,5'i kadındı ve yaş ortalaması $53,53 \pm 14,37$ yılı.
- En fazla sıklıkta eşlik eden hastalıklar %13,6 hipertansiyon, %6,1 diyabetes mellitus, %4,5 astımdı.
- Tedavide kullanılan ilaçlar sıklık sırasına göre %57,6 imatinib, %24,2 nilotinib, %13,6 dasatinib, %3,0 bosutinib, %1,5 ponatinib idi.
- Ortalama BCR-ABL değeri başlangıçta $50,79 \pm 27,84$, 3.ayda $11,42 \pm 23,11$, 6.ayda $5,98 \pm 14,07$, 12.ayda $1,82 \pm 7,58$ idi.
- BCR-ABL değerleri kaydedilen olgular arasında yanıt sıklığı incelendiğinde 3.ayda olguların %56,0'ında, 6. ayda %39,1'inde, 12. ayda ise %65,0'ında yanıt olduğu görüldü.
- Olguların %75,8'inde ilaca bağlı herhangi yan etki oluşmazken, %7,6 periorbital ödem (5 kişi; 4 imatinib, 1 dasatinib), %4,5 ciltte döküntü (3 kişi; imatinib), %3,0 bulantı (2 kişi; imatinib), %3,0 eklem ağrısı (2 kişi; 1 imatinib, 1 nilotinib) idi
- Olguların %81,8'inde ilaç değişimi gerektirecek yan etki saptanmazken, %7,6 plevral efüzyon (dasatinib), %3,0 G3 ilaç erüpsiyonu (imatinib) görüldü. Olguların %7,6'sında ikinci ilaç değişimi gerektiren yan etki saptandı.
- Olguların %65,2'sinde birinci ilaca (imatinib) direnç yokken, %19,7'sinde MMY yok, %1,5'inde THY yok, %7,6'sı yanıtızsız, %6,1'inde MMY kaybı saptandı. Olguların %9,1'inde ikinci ilaca, %1,5'inde üçüncü ilaca direnç saptandı.
- Cinsiyetler arasında yaş, ek hastalık, BCR-ABL düzeyi, tedavide kullanılan ilaç, yan etki, ilaç değişimi gerektiren yan etki ve ilaca direnç bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- BCR-ABL değeri kaydedilen olgular arasında 3.ay ve 6. ayda cinsiyetler arasında yanıt sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken,

kadınlar ile karşılaştırıldığında erkeklerde 12. ayda yanıt sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p = 0,016$).

Daha kapsamlı, toplum temsiliyeti olan, prospektif çalışmalar ile KML'nin klinik özellikleri daha detaylı olarak ortaya konabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği. Kronik Myeloid Lösemi (KML) Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016 [Internet] http://www.anadoluissagligi.com/img/file_1497.pdf Erişim: 14.3.21.
2. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon X, Janssen WM. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv41–iv51, 2017.
3. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2012;103(9):1601-10.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984.
5. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells.* 2021;10(1):117.
6. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J. The EUTOS populationbased registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015;29:1336–43.
7. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol.* 2019;94:46–54.
8. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematology Am Soc Hematol.* 2019;2019:433–42.
9. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemasphere.* 2020 Oct; 4(5): e468.
10. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology.* 2018;93(3):442-59.
11. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic

myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer*. 2008;112(10):2112–18.

12. 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):1.
13. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016; 127(22): 2742– 50.
14. Guilhot J, Preudhomme C, Mahon FX, Guilhot F. Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: pitfalls and golden rules. *Cancer*. 2015;121:490–7.
15. 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.
16. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917–27.
17. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib. *J Clin Oncol*. 2014;32:415–23.
18. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29:1123–32.
19. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363:2511–21.
20. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline

- with imatinib. *Leukemia*. 2015;29:1823–31.
21. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333–40.
 22. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044.
 23. Kwak JY, Kim SH, Oh SJ, Zang DY, Kim H, Kim JA, et al. Phase III Clinical Trial (RERISE study) Results of Efficacy and Safety of Radotinib Compared with Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23:7180–8.
 24. Hjorth HH, Stenke L, Soderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase. *Eur J Haematol*. 2015;94:243–50.
 25. O’Brien S, Cork L, Bandeira V, Bescoby R, Foroni L, Alaily L, et al. Spirit 2: final 5 year analysis of the UK national cancer research institute randomized study comparing imatinib with dasatinib in patients with chronic phase CML. *Blood*. 2018;132:457.
 26. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV. *Leukemia*. 2017;31:2398–406.
 27. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, Garcia-Gutierrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648–71.
 28. Michel C, Burchert A, Hochhaus A, Saussele S, Neubauer A, Lauseker M, et

- al. Imatinib dose reduction in major molecular response of chronic myeloid leukemia: results from the German Chronic Myeloid Leukemia-Study IV. *Haematologica*. 2019;104:955–62.
29. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Deltasala S, Yilmaz M, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126:67–75.
30. Hughes T, Saglio G, Larson R, Kantarjian H, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: ENESTnd 10-year analysis. *Blood*. 2019;134:2924.
31. Wang J, Shen ZX, Saglio G, Jin J, Huang H, Hu Y, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood*. 2015;125:2771–8.
32. Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, Steegmann JL, le Coutre P, Ossenkoppele G, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016;30:57–64.
33. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Iurlo A, D’Adda M, Stagno F, et al. Outcome of 472 chronic myeloid leukemia patients treated with frontline nilotinib: a GIMEMA CML WP analysis. *Blood*. 2018;132:458.
34. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:231–7.
35. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Giskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3486–92.
36. Do YR, Kwak J-Y, Kim J-A. Long-term data from a phase 3 study of radotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed, chronic myeloid

- leukemia in the chronic phase (RERISE). *Brit J Haematol*. 2020.
37. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27:803–12.
 38. Hjorth-Hansen H, Stentoft J, Richter J, Koskenvesa P, Hoglund M, Dreimane A, et al. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon-alpha2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase CML patients. *Leukemia*. 2016;30:1853–60.
 39. Nicolini FE, Etienne G, Dubruille V, Roy L, Huguet F, Legros L, et al. Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase CML (NiloPeg): a multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2015;2:e37–46.
 40. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, et al. Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3228.
 41. Eskazan AE, Sadri S, Keskin D, Ayer M, Kantarcioglu B, Demirel N, et al. Outcomes of CML patients with early molecular response at 3 and 6 months: a comparative analysis of generic imatinib and glivec. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:804–11.
 42. Islamagic E, Hasic A, Kurtovic S, Suljovic Hadzimesic E, Mehinovic L, Kozaric M, et al. The efficacy of generic imatinib as first- and second-line therapy: 3-year follow-up of patients with chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:238.
 43. Winn AN, Keating NL, Dusetzina SB. Factors associated with tyrosine kinase inhibitor initiation and adherence among medicare beneficiaries with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34:4323–8.
 44. Smith B, Brümmendorf T, Roboz G, Gambacorti-Passerini C, Charbonnier A, Viquiera A, et al. Efficacy of bosutinib in imatinib-resistant vs dasatinib/nilotinib-resistant chronic phase CML: results from the Phase 4

- BYOND Study. *Blood*. 2019;134:1650.
45. Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, Piazza R. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *Am J Hematol*. 2016;91:67–75.
 46. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393–404.
 47. Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:3099–101.
 48. Soderlund S, Dahlen T, Sandin F, Olsson-Stromberg U, Creignou M, Dreimane A, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era—a report from the Swedish CML register. *Eur J Haematol*. 2017;98:57–66.
 49. Lubking A, Dreimane A, Sandin F, Isaksson C, Markevarn B, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54:1764–74.
 50. Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kroger N, Beelen D, Novotny J, et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia*. 2016;30:562–9.
 51. Baccarani M, Cortes J, Pane F. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6041–51.
 52. Türk Hematoloji Derneği, KML Klinik bulgular, tanı, tedavi. *HematoLog*. 2012;2(1) [Internet] <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/204/kronik-miyeloid-losemi-klinik-bulgular-tani-tedavi.pdf>. Erişim. 14.3.21.
 53. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2019 Guideline. [Internet] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Erişim: 13.3.21).

54. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. 2021 Feb 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30285354.
55. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2005.
56. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2007;370(9584):342-50.
57. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L, editors. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population 2016: American Society of Clinical Oncology.
58. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2260-70.
59. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-905.
60. Thielen N, Visser O, Ossenkoppele G, Janssen J. Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. *European Journal of Haematology*. 2016;97(2):145-54.
61. Mansouri A, Hirbod K, Ghehi MT, Kohneloo AJ, Solduzian M, Hadjibabaie M. Nilotinib and Imatinib Utilization in Iran over 14 Years. *J Pharm Care*. 2020; 8(4): 170-5.
62. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 Transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 232– 8.
63. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic

response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; doi:10.1038/leu.2012.85.

64. Kim D, Hamad N, Lee HG, Reid SK, Lipton JH. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase. *American journal of hematology*, 2014;89(6):626.
65. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8 year follow up. *Blood* 2009;114:3376-81.
66. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE 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;119:1123–9.
67. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012;26:2197–203.
68. Sahin F, Saydam G, Cömert M. et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. *Turk J Hematol* 2013;30:351- 8.
69. Karaman A, Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, Kahraman S, Tunalı S. Kronik myeloid lösemi tanılı hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;30(3):103-12.
70. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica et al. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. *Br J Haematol* 2014;167:139-41.
71. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2251-9.
72. Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, et al. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and*

Leukemia. 2016; 16(5): 286-96.

73. National Comprehensive Cancer Network. (2010). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic myelogenous leukemia [v.2.2021]. [Internet] <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/10/article-p1385.xml>. Erişim:30.5.21.
74. Novartis Pharmaceuticals. Gleevec® (imatinib) [Prescribing information] 2020. East Hanover, NJ: Author. [Internet] https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/gleevec_tabs.pdf. Erişim:30.5.21.
75. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007; 109: 2303–09.
76. Kantarjian HM, Giles F, Gatterman1. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib, a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase.
77. Bristol-Myers Squibb. (2010). Sprycel® (dasatinib) [Prescribing information]. Princeton, NJ: Author. [Internet] https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf. Erişim:30.5.21.
78. Novartis Pharmaceuticals. (2010). Tasigna® (nilotinib) [Prescribing information]. East Hanover, NJ: Author. [Internet] <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/tasigna.pdf?site=PC001536&irmasrc=NA&source=01030>. Erişim:30.5.21.
79. Flygħt H, Sandin F, Dahlen T, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials — data from the population-based Swedish chronic myeloid leukaemia registry. *British Journal of Haematology*, 2021.
80. Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, Gomez GA, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: Relevance to bone marrow transplantation. *Blood*. 1985;66: 1352–57.

81. Berger U, Maywald O, Pfirmann M, Lahaye T, Hochhaus A, Reiter A, et al. Gender aspects in chronic myeloid leukemia: long-term results from randomized studies. *Leukemia*. 2005;19:984–9.
82. Lee JP, Masiello D, Yang D, Yang AS. Gender and ethnic differences in chronic myelogenous leukemia prognosis and treatment response: a single-institution retrospective study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2009;2(1):1-8.
83. Pfirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann VS., et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30: 48–56.
84. Kara AV, Aksu S. İmatinib tedavisi alan kronik myeloid lösemi hastalarında tedavi etkinliğinin ve prognozun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2018; 45 (4): 463-71.

8. ÖZET

Kronik Miyeloid Lösemi Tanılı Hastaların Tedavi Sonuçlarının ve Yan Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Dr. Ummuhan Çoban Atıcı, Uzmanlık Tezi, Konya, 2021.

Amaç: Bu çalışmada KML tanısıyla tedavi edilen olguların klinik özelliklerinin ve uygulanan tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışma 1 Ocak 2008- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile takip edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Olguların %54,5'i kadındı ve yaş ortalaması $53,53 \pm 14,37$ yılı. Tedavide kullanılan ilaçlar sıklık sırasına göre %57,6 imatinib, %24,2 nilotinib, %13,6 dasatinib, %3,0 bosutinib, %1,5 ponatinib idi. Ortalama BCR-ABL değeri başlangıçta $50,79 \pm 27,84$, 3.ayda $11,42 \pm 23,11$, 6.ayda $5,98 \pm 14,07$, 12.ayda $1,82 \pm 7,58$ idi. 3.ayda olguların %56,0'ında, 6. ayda %39,1'inde, 12. ayda ise %65,0'ında yanıt olduğu görüldü. Olguların %75,8'inde ilaca bağlı herhangi yan etki oluşmazken, %7,6 periorbital ödem, %4,5 ciltte döküntü, %3,0 bulantı, %3,0 eklem ağrısı saptandı. Olguların %81,8'inde ilaç değişimi gerektirecek yan etki saptanmazken, %7,6'sında ikinci ilaç değişimi gerektiren yan etki saptandı. Olguların %65,2'sinde imatinibe direnç yokken, %19,7'sinde MMY yok, %1,5'inde THY yok, %7,6'sı yanıtızsız, %6,1'inde MMY kaybı saptandı. Olguların %9,1'inde ikinci ilaca, %1,5'inde üçüncü ilaca direnç saptandı. Kadınlar ile karşılaştırıldığında erkeklerde 12. ayda yanıt sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p = 0,016$).

Sonuç: En sık kullanılan ilaç imatinib, en sık yan etki periorbital ödemdi ve olguların %18,2'sinde ilaç değişimi gerektiren yan etki saptandı. Ek olarak kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerin 12.ayda tedaviye yanıt sıklığı anlamlı düzeyde daha düşüktü. Daha kapsamlı, toplum temsiliyeti olan, prospektif çalışmalar ile KML'nin klinik özellikleri daha detaylı olarak ortaya konabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji, Kronik miyeloid lösemi, Tedavi

9. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Results and Side Effects of Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia, Ummuhan Çoban Atıcı, MD., Dissertation, Konya, 2021.

Aim. In this study, it was aimed to evaluate the clinical features and treatment results of the cases treated with the diagnosis of CML.

Method. This study was carried out by retrospectively examining the files of patients followed up with the diagnosis of CML in the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Selcuk University, between January 1, 2008 and December 31, 2020.

Results. 54.5% of the cases were female and the mean age was 53.53 ± 14.37 years. Medications used in treatment are in order of frequency; 57.6% were imatinib, 24.2% nilotinib, 13.6% dasatinib, 3.0% bosutinib, and 1.5% ponatinib. The mean BCR-ABL value was 50.79 ± 27.84 at baseline, 11.42 ± 23.11 at 3 months, 5.98 ± 14.07 at 6 months, and 1.82 ± 7.58 at 12 months. Response to treatment was observed in 56.0% of the cases at 3 months, 39.1% at 6 months, and 65.0% at 12 months. While no treatment-related side effects did not occur in 75.8% of the cases, 7.6% of the cases had periorbital edema, 4.5% skin rash, 3.0% nausea, 3.0% arthralgia. While there was no side effect requiring treatment switch in 81.8% of the cases, a side effect requiring a second drug switch was detected in 7.6% of the cases. While 65.2% of the cases did not develop resistance to imatinib, 19.7% had no MMY, 1.5% had no THY, 7.6% were unresponsive, and 6.1% lost MMY. Resistance to the second drug was found in 9.1% of the cases, and the third drug in 1.5%. Compared to women, the frequency of response to treatment was statistically significantly lower at 12 months in men ($p = 0.016$).

Conclusion. The most commonly used treatment was imatinib, the most common side effect was periorbital edema, and 18.2% of the cases had a side effect requiring switch to the treatment. In addition, compared to women, men had a significantly lower frequency of response to treatment at 12 months. More comprehensive, community-represented, prospective studies may reveal the clinical features of CML in more detail.

Keywords. Hematology, Chronic myeloid leukemia, Treatment

10. EKLER

