

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.İbrahim (Sanwara)**

**ABDULRAHMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**



**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Meliha NALÇACI**

Mayıs 2019



# KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA TEDAVİ CEVABININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## TEŞEKKÜRLER:

*Bu tezi hazırlamama vesile olan ve aynı zamanda en büyük destekçim değerli tez danışmanım ve Kürsü Başkanı'mız Prof Dr Meliha Nalçacı'ya teşekkür ederim. Bu çalışma sürecinde yaşadığım bütün sorunların üstesinden gelmem için bana yol göstermesi ve verdiği teşvik unutulmaz. Başarabildiklerim kendilerinin sayesinde eksiklerim ise tamamen benim sorumluluğumdur. Uzmanlık eğitimi boyunca İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarım bana hep destek verdi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı kaliteli eğitim vermekte ve çok kıymetli hocalara sahiptir. Hocalarıma saygılarımı sunarım. Çok değerli hocam Doç Dr Halil Yazıcı'ya yardımları için teşekkür ederim. Bu çalışmanın bütün aşamasında hep yanımda bulunan aileme teşekkür etmeden olmaz. Bana verdikleri moral, maddi ve manevi destek için teşekkürler. Çalışma bulgularının istatistiksel değerlendirmesinde yardımını esirgemeyen istatistikçi Sayın Emire Bor'a teşekkürlerimi sunarım. Çalıştığım sırada bana yardım eden Hematoloji Polikliniği arşiv çalışanlarına, evrak işlerinde yardımcı olan kürsü sekreteri Ersoy Adıgüzel Bey'e özellikle teşekkür ederim.*

*Dr İbrahim (Sanwara) ABDULRAHMAN*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR.....                                                  | I  |
| İÇİNDEKİLER.....                                               | II |
| TABLolar LİSTESİ.....                                          | IV |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                          | V  |
| KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....                           | VI |
| ÖZET.....                                                      | 1  |
| SUMMARY.....                                                   | 2  |
| GİRİŞ ve AMAÇ.....                                             | 3  |
| 1-GENEL BİLGİLER.....                                          | 4  |
| a. Kronik Myeloid Lösemi: Genel Bakış.....                     | 4  |
| i. Philadelphia Kromozomu.....                                 | 4  |
| ii. BCR-ABL Füzyon Onkogeni.....                               | 5  |
| iii. Tirozin Kinazın Kontrolsüz Aktivitesi ve Sonuçları.....   | 7  |
| b. Kronik Myeloid Lösemide Klinik Bulgular.....                | 8  |
| c. Kronik Myeloid Lösemide Laboratuvar Bulguları.....          | 8  |
| d. Kronik Myeloid Löseminin Fazları.....                       | 9  |
| i. Kronik Faz.....                                             | 9  |
| ii. Akselere (Hızlanmış) Faz.....                              | 9  |
| iii. Blastik Faz.....                                          | 10 |
| e. Kronik Myeloid Lösemide Tanı Yöntemleri.....                | 11 |
| f. Kronik Myeloid Lösemi Tedavisi.....                         | 12 |
| i. İmatinib Öncesi Dönemde Kronik Myeloid Lösemi Tedavisi..... | 12 |
| ii. Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....                           | 13 |
| iii. Allojenik Kemik İliği Kök Hücre Nakli.....                | 14 |
| iv. Otolog Kemik İliği Kök Hücre Nakli.....                    | 14 |
| v. Diğer Tedaviler .....                                       | 14 |
| g. Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavisine Yanıt Tanımları.....    | 15 |
| 2-MATERYAL ve METOT.....                                       | 18 |
| a. Çalışmamızdaki Tanımlar.....                                | 19 |
| b. Tedavi Sonuçlarına İlişkin Verilerin Kaydedilmesi .....     | 19 |
| c. İstatistiksel İnceleme.....                                 | 20 |

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3-BULGULAR.....                                                              | 20 |
| a. Tanısal Veriler .....                                                     | 20 |
| b. Birinci Tedavi Bulguları.....                                             | 22 |
| c. İkinci Tedavi Bulguları.....                                              | 29 |
| d. Üçüncü Tedavi Bulguları.....                                              | 32 |
| e. Dördüncü Tedavi Bulguları.....                                            | 34 |
| f. Beşinci Tedavi Bulguları.....                                             | 36 |
| g. Altıncı Tedavi Bulguları.....                                             | 37 |
| h. Tüm Tedavi Basamaklarında Sağlanan Kalıcı Remisyon Verilerinin Özeti..... | 38 |
| i. İlave Klonal Kromozomal Anomalilerin ve Mutasyonların Dağılımı.....       | 39 |
| j. Tedavi Seyrini Etkileyen İlaç Yan Etkilerine ilişkin Veriler.....         | 40 |
| k. Tedavi Seyrini Etkileyen Diğer Sağlık Durumu (Gebelik).....               | 40 |
| 4-TARTIŞMA .....                                                             | 41 |
| a. Tanısal Bulguların Değerlendirilmesi.....                                 | 41 |
| b. Takip ve Tedavi Basamaklarının Değerlendirilmesi.....                     | 42 |
| i. Birinci Tedavinin Değerlendirilmesi .....                                 | 42 |
| ii. İkinci Tedavinin Değerlendirilmesi .....                                 | 47 |
| iii. Üçüncü Tedavinin Değerlendirilmesi .....                                | 48 |
| iv. Dördüncü Tedavinin Değerlendirilmesi.....                                | 49 |
| v. Beşinci Tedavinin Değerlendirilmesi.....                                  | 49 |
| vi. Altıncı Tedavinin Değerlendirilmesi.....                                 | 49 |
| c. Hastalarımızda Genel Remisyon Oranları.....                               | 49 |
| d. Gebelik Olgularının Değerlendirilmesi.....                                | 50 |
| 5-SONUÇ.....                                                                 | 51 |
| 6-REFERANSLAR.....                                                           | 52 |

## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo 1: Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) tedavisinde yanıt tanımları

Tablo 2: TKİ'lerinin Önerilen Klinik Kullanım Şekilleri ve Yan Etkileri

Tablo 3: Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 4: Tanısal Verilerin Dağılımı

Tablo 5: Birinci Tedavilerin Hasta Sayısına Göre Dağılımları

Tablo 6: Birinci Tedavi Yanıt Süreleri, Dağılımı ve Tedavi Değişim Nedenleri

Tablo 7: Tanımlayıcı Özelliklere Göre Birinci Tedavi Yanıtlarının Dağılımı

Tablo 8: Tanısal Verilere Göre Birinci Tedaviye Yanıtların Karşılaştırılması

Tablo 9: Birinci Tedavi Çeşidine Göre Yanıtların Karşılaştırılması

Tablo 10: İkinci Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı

Tablo 11: Üçüncü Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı

Tablo 12: Dördüncü Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı

Tablo 13: Beşinci Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı

Tablo 14: Altıncı Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı

Tablo 15: Kalıcı Remisyonun Sağlandığı Tedavilerin Dağılımı

Tablo 16: İlave Klonal Kromozomal Anomalilerin (KKA) Dağılımı

Tablo 17: JAK-2 V617F ve Tirozin Kinaz Geni Lokusundaki Mutasyonların Dağılımı

Tablo 18: Tedavi Seyrini Etkileyen İlaç Yan Etkileri ve Dağılımı

Tablo 19: Gebelik Vakalarının Durumu ve Tedavilerinin Dağılımı

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Philadelphia (Ph) Kromozomu Oluşumu

Şekil 2: BCR-ABL Füzyon Geni Oluşumu

Şekil 3: BCR-ABL Tirozin Kinaz Aktivitesi

Şekil 4: Moleküler Yanıt (MY)

Şekil 5: Birinci Tedavi Şekillerinin Dağılımı

Şekil 6: Tanı Sürecindeki Dalak Boyutuna Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı

Şekil 7: Tanı Sürecindeki HGB Değerine Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı

Şekil 8: Birinci Tedavi Çeşidine Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı

Şekil 9: Birinci Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı

Şekil 10: İkinci Tedavi Şekillerinin Dağılımı

Şekil 11: İkinci Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı

Şekil 12: Üçüncü Tedavi Şekillerinin Dağılımı

Şekil 13: Üçüncü Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı

Şekil 14: Dördüncü Tedavi Şekillerinin Dağılımı

Şekil 15: Dördüncü Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı

Şekil 16: Beşinci Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı

Şekil 17: Kalıcı Remisyon Sağlanan Tedavilere Göre Hastaların Dağılımı

## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

|                                |                                                    |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>ABL</b>                     | : Abelson Geni                                     |
| <b>AKİN</b>                    | : Allojenik Kemik İliği Kök Hücre Nakli            |
| <b>ALL</b>                     | : Akut Lenfoid Lösemi                              |
| <b>AML</b>                     | : Akut Myeloid Lösemi                              |
| <b>BCR</b>                     | : Breakpoint Cluster Region                        |
| <b>HLA</b>                     | : Human Leukocyte Antigen                          |
| <b>İNF-<math>\alpha</math></b> | : İnterferon Alfa                                  |
| <b>JAK-2</b>                   | : Just Another Kinase (Janus Associated Kinase)    |
| <b>JUN</b>                     | : Kuş Sarkom Virüs Onkogeni                        |
| <b>KKA</b>                     | : Klonal Kromozomal Anomali                        |
| <b>KML</b>                     | : Kronik Myeloid Lösemi                            |
| <b>LAP</b>                     | : Lökosit Alkalen Fosfatazi                        |
| <b>MMY</b>                     | : Majör Moleküler Yanıt                            |
| <b>MYC</b>                     | : Myelositomatozis Onkogeni                        |
| <b>OKİN</b>                    | : Otolog Kemik İliği Kök Hücre Nakli               |
| <b>Ph</b>                      | : Philadelphia Kromozomu                           |
| <b>RAF</b>                     | : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma onkogeni        |
| <b>RAS</b>                     | : Rat Sarcoma Onkogeni                             |
| <b>STAT</b>                    | : Signal Transducer and Activator of Transcription |
| <b>THY</b>                     | : Tam Hematolojik Yanıt                            |
| <b>TK</b>                      | : Tirozin Kinaz                                    |
| <b>TKİ</b>                     | : Tirozin Kinaz İnhibitörü                         |
| <b>TK-mut</b>                  | : Tirozin Kinaz Geni Lokusundaki Mutasyon          |
| <b>TSY</b>                     | : Tam Sitogenetik Yanıt                            |
| <b>WHO</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                              |

## ÖZET:

**Giriş ve Amaç:** Son 20 yıla yakın sürede Kronik Myeloid Lösemi'nin (KML) sitogenetiği ve moleküler biyolojisinde gerçekleşen olumlu gelişmeler ışığında hastalığın tanı yaklaşımı ve hastaların takibi ve tedavisinde olumlu yansımalar olmuştur. Bu gelişmelere paralel olarak hastanemizdeki KML hastalarının takip ve tedavisi şekillenmiştir. Çalışmamızın amacı bu yeni dönemde hastalarımızın tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

**Materyal ve Metot:** 02 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran takipli ve yeni tanılı toplam 200 KML'li hastanın demografik, tanısal ve aldığı basamak tedavi verileri, majör moleküler yanıt süreleri, tedavi seyrini etkileyen ilave klonal kromozomal anomaliler, gen mutasyonları ve ilaç yan etkileri ile ilgili veriler ve tedavi sonuçları hasta poliklinik dosyalarından retrospektif olarak toplandı.

**Bulgular:** Takip süreleri 3 ay ile 22 yıl arasında değişen toplam 200 hastanın tedavisinde hasta başına en fazla 6 basamakta %97,0 hastada çalışma dönemimiz itibarıyla kalıcı remisyon elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Myeloid Lösemi, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Majör Moleküler Yanıt, Tedaviye Yanıtsızlık, Tedaviye Yanıt Kaybı, Kalıcı Remisyon

## **SUMMARY:**

**Introduction and Aim:** In the light of the substantial and favourable developments in the cytogenetics and molecular biology of chronic myeloid leukemia (CML) within the past two decades the approach to the diagnosis and management of the disease has improved significantly. The management of CML patients in our center has taken shape parallel to these developments. Our aim in this current study was to evaluate the treatment outcomes of our patients in this new era.

**Material and Methods:** Data from the demographics, diagnostics, the type of treatment given, major molecular response time, additional clonal chromosomal anomalies, genetic mutations and drug side effects that affected the course of treatment of 200 CML patients who reported to the out-patient department for regular visits and new diagnosis between January 02, 2018 and December 31, 2018 were collected from the patients' charts retrospectively.

**Findings:** The 200 patients had been on regular visits for durations varying between 3 months and 22 years. Sustained remission was achieved in 97.0% in a maximum of 6 treatment steps per patient.

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Major Molecular Response, Lack of Response to Treatment, Loss of Response to Treatment, Sustained Remission

## **GİRİŞ ve AMAÇ:**

Bu çalışmamızda 2 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde kronik myeloid lösemi (KML) tanısı ile izlenen 200 hastada uygulanan tedavilerin yanıtı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1-Son yıllarda hematolojik maligniteler üzerinde yapılan çalışmalarda moleküler düzeyde keşfedilen tanısal ve prognostik markerler olmuştur (1, 2).

2-Özellikle myeloproliferatif neoplazmlar arasında ayırıcı tanıya yardımcı morfolojik özelliklerin yeniden standart hale getirilmiş olması bu hastalıklarda yapılan tanısal çalışmaların güvenilirliğini artırmıştır (1, 2, 3).

Bu iki nedenle hematolojik malignitelerin sınıflandırılmasında güncellemeye ihtiyaç duyulmuştur (1, 4). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 yılında güncellediği hematolojik malign hastalıklar sınıflandırmasında: BCR-ABL pozitif KML, kronik nötrofilik lösemi (KNL), polisitemi vera (PV), primer myelofibrozis (PMF), esansiyel trombositemi (ET), kronik eozinofilik lösemi (KEL), ve sınıflandırılmayan myeloproliferatif neoplaziler birlikte myeloproliferatif neoplaziler (MPN) grubunda yer almıştır (1, 4). Bu çalışmamızda hastalıklardan bahsederken bu sınıflandırma esas alınmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla özellikle hematolojik maligniteler ve genel ölçüde bütün onkolojik hastalıklar arasında KML özel bir model olmuştur. KML hastalarının takip ve tedavisinde farklı yaklaşımlar geliştirildi ve hastalığın seyri bakımından çok olumlu gelişmeler oldu. Şimdiki çalışmamızda bu yeni dönemde merkezimizde takip edilen hastaların tedavi seyrini ve sonuçlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ve bulguların diğer merkezlerdeki sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 1 - GENEL BİLGİLER:

### a. Kronik Myeloid Lösemi (Genel Bakış):

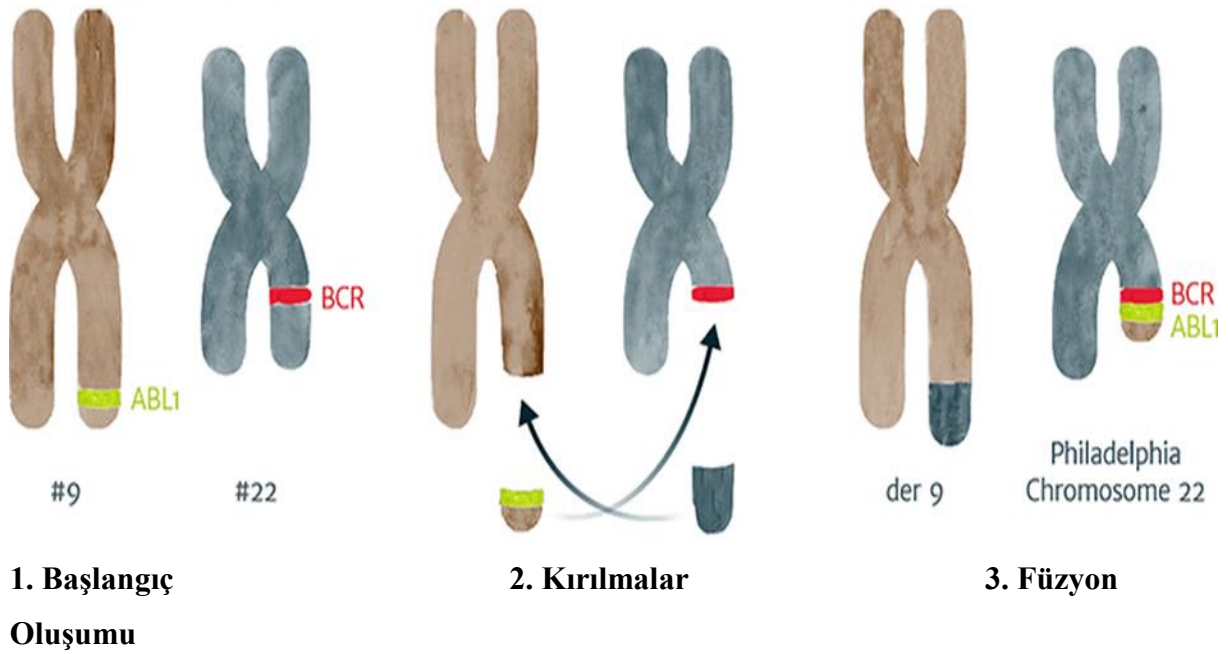
Kronik Myeloid Lösemi (KML), bütün lösemi vakalarının %15'ini oluşturmakta olup dünya genelinde insidansı 100 000 kişide 1-2 vakadır (5, 6). Ülkemizde her yıl tanı koyulan ortalama 300 yeni KML vakası bildirilmektedir (6). Hastalığın prevalansı genç yaşlarda nadir iken yaş grubu ilerledikçe artış göstermektedir ve erkeklerde biraz daha yaygındır (2, 3, 5, 7). Radyasyona maruz kalanlarda ve sigara içenlerde insidansın daha fazla olduğu bildirilmiştir (3, 5, 8.). Başka çalışmalarda ise sigara içmek hastalığın kötü prognozu ile ilişkili bulunmuştur (6, 8). Aşırı kilo ve obezitenin KML insidansını artırdığına dair kanıtlar vardır (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Aynı ailede birden fazla vaka bulunmasının nadir olması ve özdeş ikiz kardeşler arasında prevalansın farklı olması KML'nin kalıtsal olmadığını destekliyor (3, 5, 6, 7). KML, kemik iliğindeki myeloid öncü hücrelerin anormal klonal çoğalması ve bunun yansıması olarak periferik dolaşımda myeloid kökenli hücrelerin (sıklıkla granülosit serisi) aşırı sayıda bulunması ile karakterize bir hematolojik malignitedir (2, 3, 5, 6, 7, 8). Genellikle ilk başvuruda periferde lökosit sayısı 50 000-200 000/mm<sup>3</sup> arasındadır, ancak bazı hastalarda 1 000 000/mm<sup>3</sup>'e ulaşabilir (2, 3, 5).

### i. Philadelphia (Ph) kromozomu:

KML'nin etiyolojik etkeni olarak tanımlanan Philadelphia (Ph) kromozomu ilk keşfedildiği 1960 yılında KML kendine özgü kromozom bozukluğu olan ilk malignite olarak rapor edilmiştir (3, 5, 15). O dönemden bu yana hastalığa yaklaşım konusunda klinik ve temel bilim alanlarında çok önemli gelişmeler olmuştur (3, 5). Ph kromozomu, edinsel bir mutasyon sürecinde 9. ile 22. Kromozomlar arasında gerçekleşen resiprokal translokasyon t(9;22) sonucunda meydana gelir (şekil 1), (2, 3, 5, 6, 16, 17). Oluşan 22. Kromozom normalinden daha kısadır (2, 3, 5, 15). Moleküler seviyede meydana gelen kırılmalar sonrasında 22. kromozomun q11.21 bandında bulunan 'Breakpoint Cluster Region' (BCR) geninin 5' kısmı 9. Kromozomun q34.1 bandında yer alan 'Abelson' (ABL) geninin 3' kısmı ile birleşerek BCR-ABL füzyon onkogenini oluşturur (3, 5, 18, 19). Ph kromozomu KML hastalarının %90-95'inde, pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakalarının %5'inde ve yetişkin ALL vakalarının % 15-30'unda bulunur (2, 3, 5, 20, 21, 22). Ayrıca akut myeloblastik lösemi (AML) vakalarının %1-2'sinde görülür (22, 23, 24, 25).

Nadiren Ph translokasyon süreci 3 veya daha fazla kromozomu ilgilendirir veya aynı 22. Kromozomda birden fazla BCR-ABL füzyon geni kopyası bulunabilir (26, 27). Her iki durum için varyant Ph kromozomal translokasyonu kavramı kullanılmaktadır (26, 27, 28, 29). Daha önce varyant Ph kromozomunun kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmüştü, ancak yeni çalışma verilerine bakıldığında klasik Ph ile varyant Ph kromozomları arasında prognoz bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (29, 30, 31). Tipik KML fenotipi olan hastaların %5'inde Ph kromozomu saptanmadığı halde BCR-ABL mutasyonu bulunmaktadır (31). Bu hastalarda da prognoz bakımından Ph kromozomu taşıyanlardan anlamlı fark bulunmamıştır (31, 32, 33, 34, 35).

**Şekil 1: Philadelphia (Ph) kromozomu oluşumu**

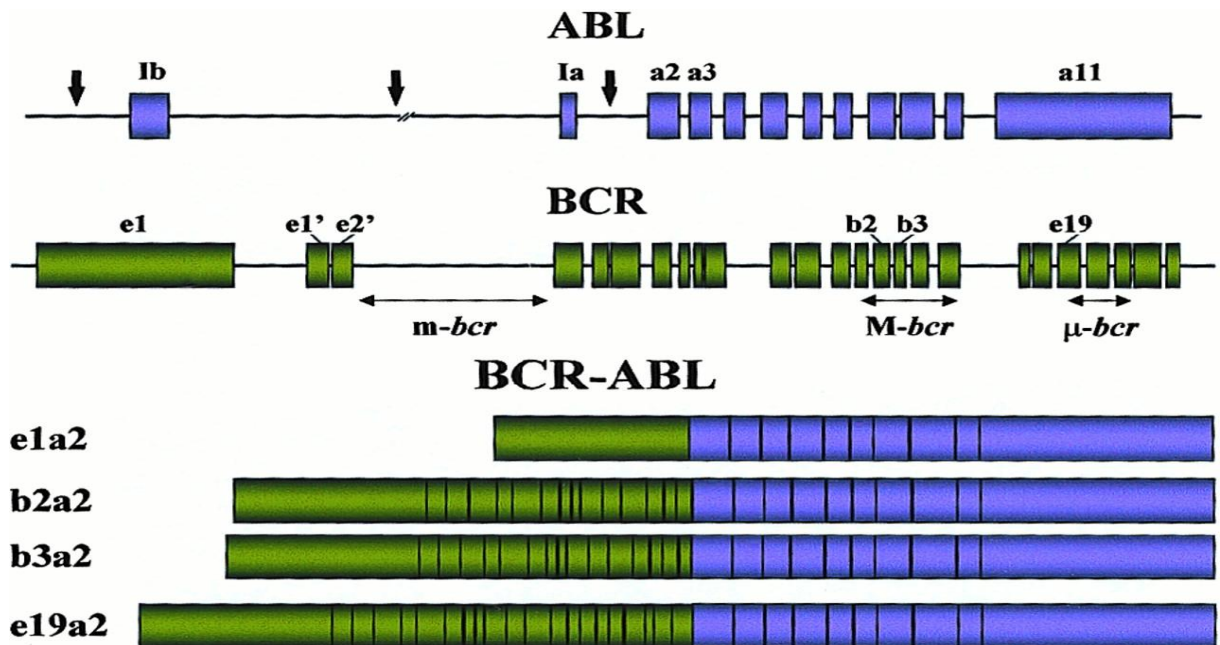


## ii. BCR-ABL Füzyon Onkogeni:

İnsan 9. kromozomunda bulunan ABL geni Abelson faresi lösemi virüsünde bulunan *v-abl* onkogeninin karşılığı olup reseptör olmayan tirozin kinaz (TK) enzimini kodlar (36, 37, 38, 39). BCR geni ise serin-treonin kinaz enzimini kodlar (5, 40). İki genin füzyonu protoonkogen olan c-ABL'nin aktif onkogen formuna dönüşmesini sağlar (5, 40, 41). BCR-ABL füzyon onkogeni başlıca 3 şekilde bulunur (Şekil 2), (3, 5, 40, 41). Yirmi ikinci kromozomdaki BCR geninin 3 ana kırılma noktası vardır (3, 5). KML hastalarının çoğunda ve Ph kromozom pozitif ALL hastalarının üçte birinde kırılma 5.8kb'lık e12-e16 eksonlar

arasındaki bölgede gerçekleşir (3, 5). Bu bölgeye '*major breakpoint cluster region*' (M-bcr) denir (3, 5). M-bcr bölgesinde kırılma sonucunda oluşan BCR-ABL füzyon geninden b14a2 veya b13a2 kavşağından transkripsiyon ürünü olan mRNA'dan 210kDa ağırlığında protein ( $p210^{BCR-ABL}$ ) sentez edilir (3, 5,). Ph kromozomu pozitif ALL hastalarının üçte ikisinde ve nadiren KML hastalarında kırılma e2' ile e2 eksonlar arasındaki 54.4kb'lık bölgede gerçekleşir (3, 5, 42, 43). Bu bölgeye de '*minor breakpoint cluster region*' (m-bcr) denir (3, 5, 44). m-bcr bölgesindeki kırılmadan oluşan füzyon geninden transkripsiyon b1a1 kavşağında gerçekleşip elde edilen mRNA'dan sentez edilen  $p190^{BCR-ABL}$  proteini 190kDa'dır (3, 5, 44).  $p190^{BCR-ABL}$  proteini taşıyan KML hastasında belirgin monositoz olabilir ve  $p210^{BCR-ABL}$  proteini taşıyan hastalara göre prognozu daha kötü olabilir (3, 5, 44). On dokuzuncu eksonun üzerindeki 3. kırılma bölgesi '*micro breakpoint cluster region*' ( $\mu$ -bcr) olarak adlandırılır.  $\mu$ -bcr füzyonu ise 230kDa ağırlığında füzyon proteini ( $p230^{BCR-ABL}$ ) sentez eder (3, 5, 45).  $p230^{BCR-ABL}$  füzyon proteini KNL ile ilişkilendirilmiştir (5, 45, 46). KNL klasik KML'ye göre daha selim seyirli olup hastalığın ilk teşhisinde genellikle periferde lökosit sayısı 30 000-50 000 arasındadır (3, 5, 46). KNL'de genelde splenomegali ve bazofili bulunmaz ve lökositlerde (lökosit alkale fosfatase) LAP skoru düşük değildir (3, 5, 46). Üç çeşit BCR-ABL füzyon proteininin de TK aktivitesi olup deneysel farelerde KML benzeri hastalığa yol açtığı gösterilmiştir (5, 45).

**Şekil 2: BCR-ABL füzyon geni oluşum şekilleri\***

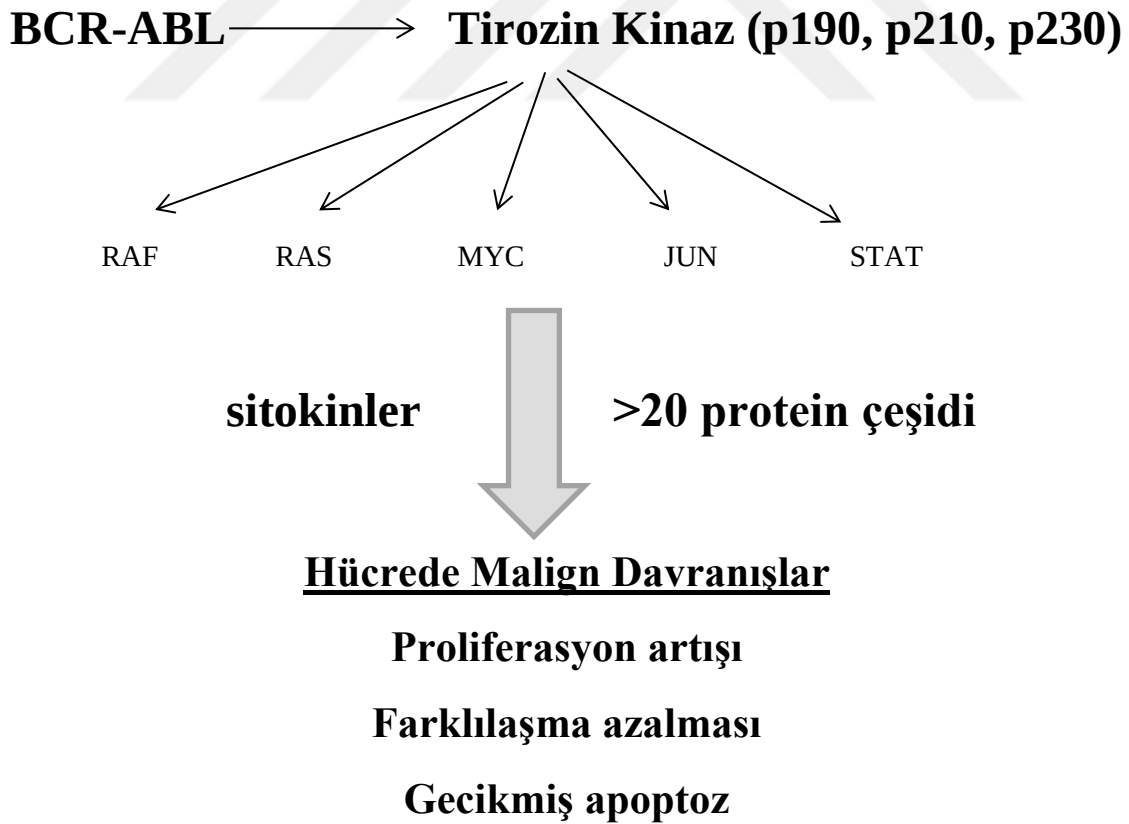


\*Şekil 2, M. W. N. Deininger et al; The molecular biology of chronic myeloid leukemia, Blood dergisi 2000 96:3343-3356' dan alınmıştır.

### iii. BCR-ABL Tirozin Kinazın Kontrolsüz Aktivitesi ve Sonuçları:

BCR-ABL onkogeninden sentez edilen onkoproteinlerin TK aktivitesi artmıştır (3, 5). p210<sup>BCR-ABL</sup> füzyon proteininin sitoplazmada yerleşik olması nedeniyle ortamda fosforile ettiği çok sayıda hedef protein bulunur (5). p210<sup>BCR-ABL</sup> kontrolsüz bir TK olup RAS, RAF, JUN kinaz, MYC ve STAT gibi yolakları aktif hale getirerek büyümeyi ve replikasyonu hızlandırır (Şekil 3) (5). Ayrıca, hücre içinde sitokinler, büyüme faktörleri ve enzimleri içeren 20'den fazla çeşit proteine bağlanır (5). Bu temaslardan doğan sinyaller ile hücrelerde kontrolsüz çoğalma, azalmış farklılaşma ve gecikmiş apoptoz gibi malign davranışların ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (5). Örnek olarak p210<sup>BCR-ABL</sup>'nin fosfatidil inositol-3-kinaza bağlanması sonucunda hücre proliferasyonu artar (5). p210<sup>BCR-ABL</sup> hücre çekirdeği DNA'sına zarar vererek hücre döngüsünün G<sub>2</sub>/M aşamasında takılmasına yol açar, böylece apoptozisi inhibe eder (5).

*Şekil 3: BCR-ABL Tirozin Kinaz aktivitesi*



### **b. Kronik Myeloid Lösemide Klinik Bulgular:**

Hastaların yaklaşık %40-50'sinde her hangi bir şikayet yokken başka nedenle yapılan tetkiklerde tesadüfen belirgin lökositoz saptanması üzerine ileri tetkik edilerek KML tanısı koyulur (3, 5). Bunun nedeni de belirgin lökositozun malign kaynaklı olduğu halde immün sisteminde anlamlı derece yetersizliğin olmaması olarak açıklanmıştır (3, 5). Diğer hastalar, hipermetabolizmaya bağlı zayıflama, gece terlemesi ve yüksek ateş, anemiye bağlı yorgunluk, splenomegali ve perisplenite bağlı karın ağrısı ve şişkinlik, ve osteokondrite bağlı sternum hassasiyeti ve kemik ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvurur (3, 5). Şikayetler, hafif başlayıp haftalar ile aylar içinde gittikçe artış gösterir (3, 5). Bazı hastalarda hipermetabolizma tirotoksikozisi tetikleyebilir (3, 5). Artmış histamin düzeyi gastrik hiperasiditeye yol açıp dispeptik yakınmalara neden olabilir (3, 5). Cilt bulguları olarak hiperhistaminemiye bağlı akne ürtikata, ve dermiste perivasküler nötrofil infiltrasyonu ile seyreden akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) gelişebilir (5). Sweet sendromu, yüksek ateş, ekstremitelerde, yüzde ve gövdede makülonodüller, ağrılı cilt lezyonları ile karakterizedir (5). Spontan dalak rüptürü ve parmaklarda nekroz çok nadir bulgulardır (5). Çok fazla lökositoz olan hastalarda retinal kanama, serebrovasküler olaylar, iskemik kalp hastalığı ve şuur bozukluğu gibi hiperviskoziteye bağlı lökostaz belirtileri görülebilir (5).

### **c. Kronik Myeloid Lösemide Laboratuvar Bulguları:**

Vakalarda, çoğu zaman ilk başvuruda belirgin lökositoz ek olarak sıklıkla trombositoz, mutlak bazofili ve myelositoz vardır (2, 3, 5, 8, 9). Periferdeki granülositler normal görünümlü ve tüm gelişme safhalarında (2, 3, 5). Periferik kanda blastik hücreler genellikle %10'un altındadır (5, 6). Kemik iliği hipersellular olup hücrelerde %95 oranında hastalığın patogenezinde rol aldığı kanıtlanan füzyon onkogeni taşıyan Philadelphia (Ph) kromozomu bulunur ve blastik hücreler genellikle %10'un altındadır (2, 3, 5, 6, 8, 9). Kemik iliği biyopsisinde miyeloid hiperplazi ve megakaryosit artışı dikkati çeker (5, 6, 10, 11, 13). Hastaların yarısında tanı anında kemik iliğinde tip-III kollajenin arttığı görülür (5, 6). Bu kollajenin birikmesi sonucunda retikülin fibrozisi oluşup hastalık süresince giderek artış gösterir (5, 6). Retikülin fibrozis derecesi kemik iliğindeki megakaryosit oranı ile paraleldir (5, 6). Fibrozisteki artış ile birlikte hastalarda dalak büyür, anemi derinleşir, kemik iliği ve periferde ise blast sayısı artar (5, 6). KML'li hastaların %90'ında nötrofillerde lökosit alkalin fosfat (LAP) aktivitesi düşük veya tespit edilemeyecek düzeydedir (5, 6). Bu bulgu, KML

kronik fazı için önemli olup bu hastalığın tanısal tetkik aşamasında diğer miyeloproliferatif hastalıklardan ve lökomoid reaksiyonlardan ayırt edilmesinde yararlıdır (5, 6).

***Diğer laboratuvar bulguları:*** Henüz tedavi görmeyen hastalarda hiperürisemi ve hiperürikozüri görülebilir (5, 8, 9). Nötrofil sayısının fazla olması nedeniyle serum vitamin B12 bağlama kapasitesi artmıştır (5). KML hastalarında vitamin B12'nin serum düzeyinin sağlıklı kişilere göre ortalama 10 kat arttığı bildirilmiştir (5). KML hastalarında ortalama serum histamin düzeyi sağlıklı kişilere göre yaklaşık 100 kat artmıştır (3, 5). Bu yükseliş kandaki mutlak bazofil sayısı ile paralellik gösterir (3, 5). Artmış hücre dönüşümüne bağlı olarak serum laktik asit dehidrogenaz (LDH) enzimi genellikle yüksektir ve pıhtılaşma sürecinde lökositlerden salınan potasyuma bağlı olarak psödohiperkalemi oluşabilir (3, 5).

#### **d. Kronik Myeloid Löseminin Fazları:**

KML'nin 3 fazı vardır: Kronik faz, Akselere (hızlanmış) faz ve Blastik faz (3, 5).

##### **i. Kronik Faz KML:**

Hastaların yaklaşık %90'ına kronik fazda iken tanı koyulur. (3, 5). Kronik faz için kriterler (3, 4, 5):

- Periferik kanda belirgin lökositozun yanı sıra olgun nötrofil sayısının artması
- Periferik kanda bazofil oranının artması, fakat %20'nin altında kalması
- Periferik kanda blastik hücre oranının %10'un altında olması (çevresel kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı %10'un altında dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilmektedir)
- Periferik kanda trombositoz veya normal trombosit sayısı olması
- Kemik iliği hipersellüler olup blastik hücre oranının %10'un altında olması

##### **ii. Akselere Faz:**

Hastaların %5-6'sına akselere fazda tanı koyulur (4). Akselere faz için WHO ölçütleri (2016) (4):

- Tedaviye yanıtız ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı ( $>10\ 000/\text{mm}^3$ )
- Tedaviye yanıtız ve ısrarcı veya giderek artan dalak büyüklüğü

- Tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz ( $>1\ 000\ 000/\text{mm}^3$ )
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ )
- Çevresel kandaki bazofillerin %20 veya üzerinde olması
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya kemik iliğinde bulunan çekirdekli hücrelerin %10-19'unun blast olması (çevresel kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı %10'un altında dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilir)
- Tanı sırasında Ph kromozomu pozitif bulunan hücrelerde bazı ilave klonal kromozom anomalilerinin meydana gelmesi ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

### iii. Blastik Faz:

Geriye kalan (%4-5) hastalara blastik fazda tanı koyulur (3, 5). Blastik faz kriterleri:

- Periferik kanda blastik hücre oranının %20 veya üstünde olması
- Kemik iliğinde blastik hücre oranının %20 veya üstünde olması
- Ekstrameduller hücre proliferasyonu
- Kemik iliğinde küme blastların bulunması

Kronik faz KML hastalarında ilk başta B, T ve '*natural killer*' (NK) lenfositlerin öncü hücrelerinde de Ph kromozomu bulunurken daha sonra B lenfosit öncülerinin çoğu ve T lenfosit öncülerinin tümü apoptoz geçirerek yok olur (5). Bu nedenle KML kronik fazda myelopoiezis değişmez bir klonal süreç olduğu ve lenfopoiezis ise tahmin edilemeyen mozaik bir özellikte olduğu söylenebilir (5).

Kronik fazdan akselere faza geçiş genellikle asemptomatik gerçekleşir ve laboratuvar takip sürecinde saptanır (3, 5). WHO'nun 2016 yılında yayınladığı kriterlerde KML kronik faz tanısı ile takipte olan hastada Ph kromozomu pozitif hücrelerde ilave kromozomal anomalinin ortaya çıkması akselere faz için bir kriterdir (4). En sık rastlanan ilave kromozomal anomaliler trizomi 8, varyant Ph kromozomu, izokromozom 17 ve trizomi 19'dur (3, 5, 30, 47, 48). Diğer ilave kromozomal anomaliler şunlardır: trizomi 21, trizomi 17 ve 7. kromozomda delesyondur (3, 5, 30, 47, 48, 49). Yüzde 2-3 vakada BCR-ABL füzyonu 9. kromozomdaki kırılma noktasının proksimalinde ve/veya 22. kromozomun kırılma noktasının distalinde meydana gelir veya BCR-ABL füzyon geninde delesyon oluşur (49, 50). Bu şekilde oluşan füzyonlar atipik Ph kromozomu olarak adlandırılır (49, 50). Hastalığın

kronik fazdan akselere faza ilerleyişinin diğer muhtemel sebepleri tedaviye direncin artmasına yol açan BCR-ABL genindeki yeni mutasyonlardır (51, 52, 53, 54, 55). KML tanısının koyulduğu zaman hesaplanan risk skorlarının yüksek bulunmasının ileride görülebilecek progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51, 52, 53, 56). Günümüzde KML için en sık kullanılan risk skorlaması Sokal, Hasford ve *'European Treatment and Outcome Study for CML'* (EUTOS) skorlamalarıdır (51, 56, 57, 58).

Tedavi edilmeyen akselere fazdaki hastaların ortalama yaşam süresi 1-2 yıldır (3, 5, 40, 46). Tedavi edilmeyen KML kronik faz hastalarının hastalığı ortalama 3-5 yıl içinde blastik faza ilerler (3, 5). Blastik faz, tedaviye dirençli olup hastaların çoğunda normal dozlarda ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan aşırı lökositozun yanı sıra yüksek ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, yorgunluk, zayıflama, enfeksiyona yatkınlık, massif splenomegaliye bağlı dalak enfarktı ve kanama gibi tümör yüküne bağlı belirtiler ile karakterizedir (3, 5). Tedavi edilmeyen blastik fazdaki hastaların ortalama yaşam süresi 3-6 ay olarak bildirilmiştir (5). KML'de blastik dönüşümde blastların immünofenotipi myeloid, lenfoid veya bifenotipik olabilir (5, 45, 46). Önceki çalışmalarda vakaların %50'sinde blastik fazdaki blastlar myeloperoksidaz ile boyanan ve CD13, CD33 ve CD117 markerleri taşıyan myeloblastlar olarak bulunmuştur (5, 7, 45, 46). Söz konusu çalışmalarda %20-30 vakada da CD10, CD19 ve CD22 markerleri taşıyan lenfoblastlar ve %25'inde ise farklılaşmamış blastlar olarak bildirilmiştir (5, 7, 45, 46).

#### **e. Kronik Myeloid Lösemide Tanı Yöntemleri:**

İlk başvuruda hastanın detaylı anamnezinin ve fizik muayene bulgularının kayda alınması (3, 5)

Etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüpe alınan periferik kan numunesinden tam kan sayımının yapılması, belirgin lökositoz (sıklıkla granülositoz), trombositoz ve anemi varlığında ayırıcı tanıda KML'nin ele alınması (3, 5, 6, 7)

Periferik yaymada tüm gelişme aşamalarındaki nötrofiller, bazofiller ve eozinofillerin sayı ve oranları, trombosit yeterliliği, eritrositlerin morfolojisi ve blastların oranlarının uzman hematolog tarafından değerlendirilmesi (3, 5, 6, 7)

Kemik iliği aspirasyon yaymasında blastların oranı, lökositlerin yoğunluğu, myeloid ve lenfoid serileri ve oranlarının uzman hematolog tarafından değerlendirilmesi (3, 5, 6, 7)

Trephine ile alınan kemik iliği biyopsisinde preparatların sellularitesi, yağ dokusu oranı, hücre çeşitlerinin sayısı ve oranları, hücrelerin olgunlaşma düzeyi ve fibroz oranının uzman patolog tarafından değerlendirilmesi (3, 5, 6, 7)

Sitogenetik çalışması için geleneksel yöntemde kemik iliği numunesi trephine ile alınır, hücre kültürü yapılır ve '*high resolution banding*' (HRB) tekniği uygulanır, mikroskop ile incelenir, en az 20 metafazda Ph kromozomu aranır (3, 5, 6, 7)

Floresan in situ hibridizasyon (FISH): kemik iliği geleneksel sitogenetik çalışmasında yeterince metafaz elde edilemediğinde Ph kromozomunun saptanması için periferik kanda FISH çalışması yapılır, en az 200 interfazda çekirdek puanlaması esas alınır, Ph kromozomu sonuçları negatif veya pozitif ve yüzde (%) olarak bildirilir (3, 5, 6, 7)

Moleküler biyoloji çalışması: BCR-ABL başta olmak üzere gen mutasyonlarını ve transkriptlerini saptamak için periferik kanda izole edilen RNA örnekleri ile ters transkriptaz kullanarak cDNA elde edilir, sonra özgül primer ve probler kullanarak '*real time*' kantitatif polimeraz zinciri reaksiyonu (RT-PCR), ve gerektiğinde '*nested*' (çifte) PCR uygulanır, BCR-ABL mutasyonu sonuçları negatif veya pozitif belirlenip ABL veya glikoz 6 fosfat dehidrogenaz geni (G6PDH) ekspresyonu ile oranlanarak yüzde olarak bildirilir, diğer mutasyon genleri negatif veya pozitif olarak bildirilir (3, 5, 6, 7).

#### **f. Kronik Myeloid Lösemi Tedavisi:**

##### **i. İmatinib Öncesi Dönemde KML Tedavisi:**

Tedavi cevabı ve prognoz bakımından 2 dönem arasında çok fark olması nedeni ile KML tedavisi 2001 yılı öncesi (İmatinib öncesi) ve sonrası olarak ele alınabilir (3, 5, 59). Başlangıçta hidroksiüre ve busulfan gibi hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen sitotoksik tedavi protokolleri kullanılmıştır (3, 5, 59). Daha sonra sitogenetik remisyon elde etmek için immün modülatör olan interferon alfa (INF  $\alpha$ ) ve sitozin arabinozit (ARA-C) içeren protokoller uygulandı (60). INF  $\alpha$ 'nın başarısı az değildi ancak yeterli değildi (59, 60). Bazı çalışmalarda INF  $\alpha$  tedavisinde tam sitogenetik yanıt %25 ve majör sitogenetik yanıt %40 olarak bildirildi (61, 62). INF  $\alpha$  ile birlikte ARA-C'nin kullanılması tam sitogenetik cevabın

%35'e kadar çıktığı çalışmalar da olmuştur (63, 64, 65, 66). Ancak, bu başarı özellikle düşük riskli KML hastalarında gerçekleşmekteydi (67). Yüksek riskli hastalarda INF  $\alpha$ 'nın ve genel olarak imatinib öncesi protokollerin etkisi sınırlıdır, ayrıca INF  $\alpha$  tedavisi için haftada 3 gün rahatsızlık verici enjeksiyon gerektirmektedir (67).

## ii. Tirozin Kinaz İnhibitörleri:

İlk selektif TK inhibitörü (TKİ) İmatinib'in (STI571) geliştirilmesi ve 2001 yılında klinik kullanımı için '*Food and Drug Association*' (FDA) tarafından onaylanmasından sonra KML tedavisinde belirgin iyileşme olmuştur (3, 5, 68). İmatinib kullanımı ile Kronik faz KML hastalarında ortalama sağkalım süresi nerede ise sağlıklı kişiler kadar olmuştur (5, 6, 68). İmatinib öncesi dönemde KML'ye bağlı yıllık mortalite %10-20 arasında iken İmatinib döneminde mortalite %1-2 seviyesine inmiştir (5). İmatinib, selektif olarak hücre içinde BCR-ABL füzyonundan sentez edilen TK enzimine bağlanarak adenosin trifosfatın (ATP) bu enzime bağlanmasını engeller ve bu şekilde TK'nın kinaz aktivitesini inhibe ederek büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonunu engeller (3, 5, 6, 68). Sonuç olarak malign hücrelerde proliferasyon azalır ve apoptoz artar (3, 5, 68). İmatinib oral tablet formunda olup Kronik faz KML için günlük dozu 400mg'dır (3, 5, 68, 69, 70). Tedaviye yanıt kaybında, akselere fazda ve blastik fazda daha yüksek günlük dozlar (600mg) etkili olabilir (68, 69, 70). İmatinib ile olumlu tedavi yanıtı alınamayan hastalarda sonradan geliştirilen 2. Kuşak TKİ'ler (Nilotinib ve Dasatinib) ve 3. Kuşak TKİ'ler (Bosutinib ve Ponatinib) kullanılabilir (68, 69, 70). TKİ tedavisine başlamadan aşırı lökositoz (lökosit sayısı 100 000/ $\mu$ L üzerinde) olan hastalarda önce sitoredüksiyon tedavisi olarak Hidroksiüre ve (hiperürisemiye engellemek için) Allopurinol geçici olarak kullanılabilir (5, 71, 72). Lökostaz gibi lökosit sayısının acilen düşürülmesi gereken bazı durumlarda lökaferez yapılabilir (5, 73, 74, 75). TKİ tedavisinde yanıt tanımları tablo 1'de gösterilmiştir.

TKİ'lerin KML tedavisinde gösterdiği olağan üstü başarıya rağmen bazı hastalarda mutasyonlar veya ilave klonal kromozomal anomaliler nedeniyle yanıt alınamayabilir veya sağlığı tehdit edici ilaç yan etkileri nedeni ile tedavi kesilebilir (3, 5, 76). TKİ'lerin önerilen klinik kullanım şekilleri ve yan etkileri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedavi süresince belirgin anemi, lökopeni veya trombositopeninin geliştiği durumlarda ilaç tedavisine birkaç gün ara verilerek yeniden tam kan sayımı kontrol edilir ve gerektiğinde uygun kan ürünü replasmanı yapılır (77, 78, 79, 80).

### **iii. Allojenik kemik iliği kök hücre nakli (AKİN):**

İyileştirme amaçlı uygulanan bir diğer tedavi ise AKİN'dir (3, 5, 81). TKİ'ler klinik kullanıma girdikten sonra KML'de AKİN endikasyon kriterleri değişmiştir (82). Son dönemde özellikle TKİ'lere yanıt alınamadığı durumlarda uygulanmaktadır. Özdeş '*human leukocyte antigen*' (HLA) fenotipi olan kardeş verici ve hastanın genç olduğu durumlarda en iyi yanıt alınır (83, 84). TKİ öncesi dönemde uzun süreli remisyon sağlaması ve %50'ye varan kür oranları ile KML tedavisinde AKİN önemli bir seçenektir (83, 84, 85). AKİN, KML'nin 3 evresinde de uygulanabilir (82, 85, 86). AKİN, özellikle yaşlı hastalarda ciddi infeksiyon riski, kemik iliği depresyonu, erken mortalite olasılığı ve graft - versus - host hastalığı başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlar ile ilişkilidir (82, 87, 88, 89). TKİ'lerin klinik başarısı nedeniyle son yıllarda AKİN ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmış olup uygulanma sıklığı çok azalmıştır (88, 90).

### **iv. Otolog kemik iliği kök hücre nakli (OKİN):**

Genellikle palyatif amaçlı uygulanan bir tedavi yöntemidir (91). Bu yöntemde temel amaç blastik transformasyonu önlemek için mutasyona uğramış hücrelerin uzaklaştırılması veya en aza indirilmesidir (91). Blastik fazda bulunan hastalar bu yöntemle %50'ye varan oranda yeniden kronik faza sokulabilmektedir (91). OKİN'de ciddi infeksiyon riski, kemik iliği depresyonu, erken mortalite riski ve hastalığın nüksü gibi bir takım komplikasyonlar olduğu bilinmektedir (5, 91). İmatinib'in klinik olarak kullanılmaya başlanması ile OKİN'nin uygulanma sıklığı büyük oranda azalmıştır (5, 91).

### **v. Diğer Tedaviler:**

Son dönemde TKİ'ler kullanılmaya başlandıktan sonra kemoterapi tedavisi çok nadir uygulanmaktadır (92). Bazı merkezlerde özellikle TKİ'lere yanıt vermeyen ve/veya blastik fazdaki vakalarda Akut lösemi protokolleri uygulanmaktadır (92). Myeloid blastik faz için AML'ye benzer, Lenfoid blastik faz için ALL'ye benzer endüksiyon kemoterapisi, TKİ'ler veya INF  $\alpha$  ile birlikte uygulanmaktadır (92).

**g. Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavisine Yanıt Tanımları:**<sup>F</sup>

**Tam Hematolojik Yanıt (THY)**

- Lökosit sayısı <10,000/ $\mu$ L,
- Çevresel kanda bazofil <%5,
- Çevresel kanda myeloblast, promyelosit ve myelositin görülmemesi,
- Trombosit sayısı <450,000/ $\mu$ L,
- Dalağın ele gelmemesi

**Sitogenetik Yanıt (SY)**

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph + metafazın olmaması,
- Parsiyel (kısmi) sitogenetik yanıt (KSY): Ph + metafaz %1-35,
- Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %36-65,
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %66-95,
- Sitogenetik yanıtsızlık: >%95 Ph + metafaz

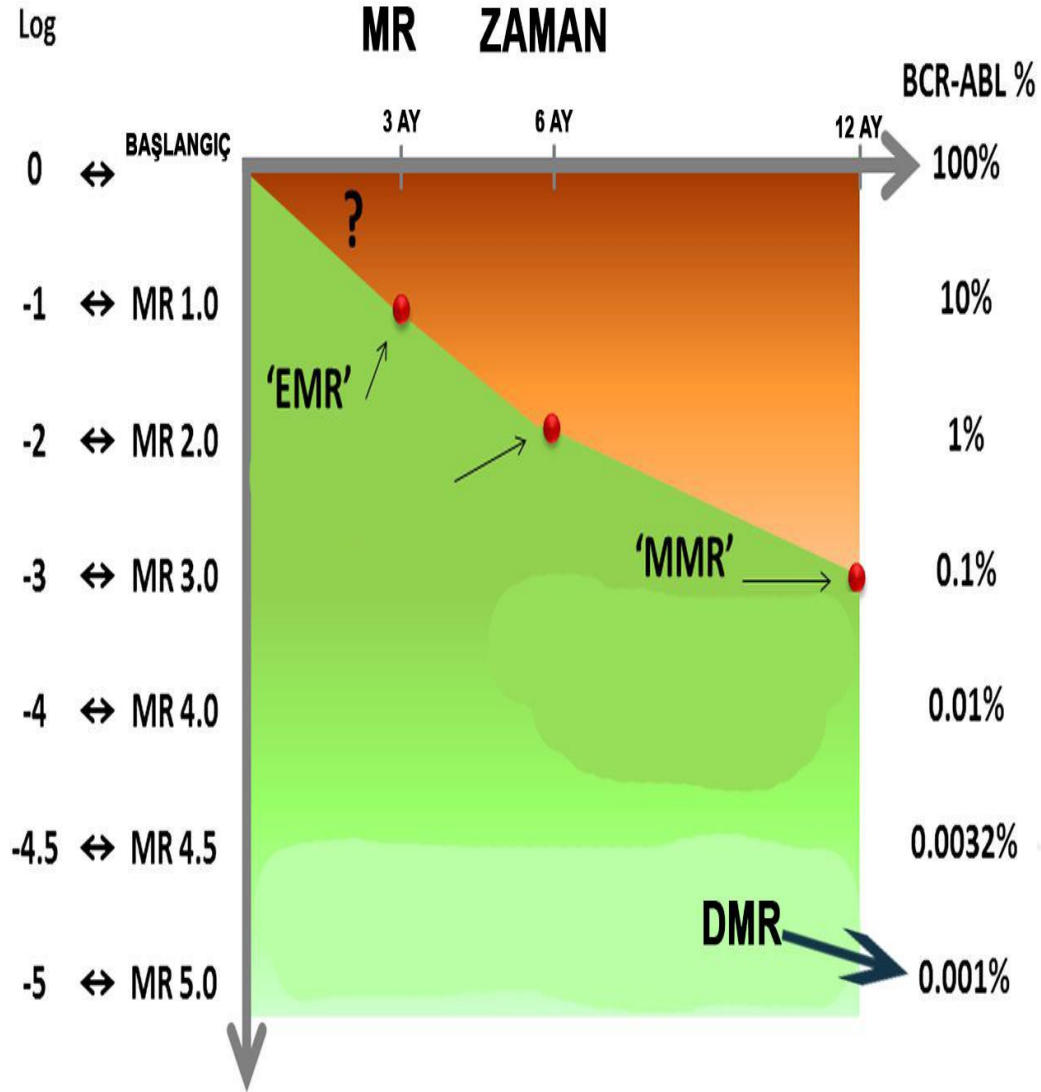
**Majör sitogenetik yanıt (MSY): TSY + KSY**

**Moleküler Yanıt (MY) (Şekil 4)**

- Majör moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt demek): BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçeğe göre  $\leq 0,1$  olması,
- MY 4.0 aşağıdakilerden biridir;
  - (i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL uluslararası ölçeğe göre <%0,01,
  - (ii) Saptanamayan moleküler hastalık, cDNA >10,000 ABL kopya,
- MY 4.5 aşağıdakilerden biridir;
  - (i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL uluslararası ölçeğe göre <%0,0032,
  - (ii) Saptanamayan moleküler, cDNA >32,000 ABL kopya,
- Moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi ve RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi ile BCR-ABL saptanamamasıdır.

<sup>F</sup> Ulusal tanı ve Tedavi kılavuzu 2016, KML, Türk Hematoloji Derneği

Şekil 3: Moleküler Yanıt (MY)



MR: moleküler yanıt, EMR: erken moleküler yanıt, MMR: majör moleküler yanıt, DMR: derin moleküler yanıt

Not: Şekil 2, Blood dergisi 2014 124:469-471; Michele Baccarani ve Simona Soverini, 'Molecular response in CML: Where is the bar?' Makalesinden uyarlanmıştır.

**Tablo 1: TKİ tedavisinde yanıt tanımları <sup>T</sup>**

|                                  | Optimal                                         | Uyarı                                         | Yanıtsız                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Başlangıç                        | -                                               | Yüksek risk veya Ph+ hücrelerde KKA bulunması | -                                                                      |
| 3. ay                            | BCR-ABL $\leq$ %10<br>ve/veya<br>Ph+ $\leq$ %35 | BCR-ABL $>$ %10 ve/veya<br>Ph+ %36-95         | THY yok ve/veya<br>Ph+ $>$ %95                                         |
| 6. ay                            | BCR-ABL $\leq$ %1<br>ve/veya<br>Ph+ 0           | BCR-ABL %1-10 ve/veya<br>Ph+ %1-35            | BCR-ABL $>$ %10<br>ve/veya<br>Ph+ $>$ %35                              |
| 12. ay                           | BCR-ABL $\leq$ %0.1                             | BCR-ABL %0.1-1                                | BCR-ABL $>$ %1<br>ve/veya<br>Ph+ $>$ 0                                 |
| Tedavinin herhangi bir döneminde | BCR-ABL $\leq$ %0.1                             | Ph- hücrelerde KKA (-7 veya 7q-) bulunması    | THY kaybı, TSY kaybı<br>Teyit edilmiş MMY kaybı<br>Mutasyonlar KKA/Ph+ |

KKA: Klononal kromozomal anomali, Ph: Philadelphia kromozomu, THY: Tam hematolojik yanıt, TSY: Tam sitogenetik yanıt, MMY: Major moleküler yanıt

<sup>T</sup> Ulusal tanı ve Tedavi kılavuzu 2016, KML, Türk Hematoloji Derneği

**Tablo 2: TKİ'lerin Önerilen Klinik Kullanım Şekilleri ve Yan Etkileri**

|                               | <b>İmatinib</b>                                                                | <b>Nilotinib</b>                                                                                                     | <b>Dasatinib</b>                                                            | <b>Bosutinib</b>                                                              | <b>Ponatinib</b>                                                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Standart Dozu (mg/gün)</b> | KF 400<br>AF,BF,progresyon<br>600-800mg                                        | 2x400                                                                                                                | KF 100<br>AF,BF 140                                                         | 500                                                                           | 45                                                                                                |
| <b>Kullanım şekli</b>         | Yemekle                                                                        | Yemekle<br>arası<br>En az 2 saat<br>önce ve<br>sonra                                                                 | Yemekle veya<br>Aç karnına                                                  | Yemekle                                                                       | Yemekle<br>veya<br>Aç karnına                                                                     |
| <b>Sık yan etkisi</b>         | GİS bozukluğu,<br>Ödem, artralji<br>kas krampları,<br>hipofosfatemi<br>Döküntü | Döküntü,<br>GİS<br>bozukluğu,<br>lipaz düzeyi<br>yükselmesi,<br>hiperglisemi,<br>hipofosfatemi<br>KCFT<br>yükselmesi | Ödem,<br>Plevral<br>efüzyon,<br>Döküntü, GİS<br>bozukluğu,<br>hipofosfatemi | Diare, Ödem,<br>döküntü,<br>yorgunluk,<br>hipofosfatemi<br>KCFT<br>yükselmesi | Yüksek<br>tansyon,<br>Döküntü,<br>GİS<br>bozukluğu,<br>Yorgunluk,<br>Baş ağrısı                   |
| <b>Diğer ciddi yan etkisi</b> | KCFT<br>yükselmesi,<br>Nadir kardiyak<br>toksikite                             | Periferik<br>damar<br>hastalığı,<br>PT uzaması,<br>Pankreatit<br>QT uzaması,<br>Ani ölüm                             | Pulmoner<br>arter<br>hipertansyonu,<br>QTc uzaması                          |                                                                               | Tromboz,<br>Pankreatit,<br>Karaciğer<br>yetmezliği,<br>Oküler<br>toksikite,<br>Kalp<br>yetmezliği |

KF: Kronik Faz KML, AF: Akselere Faz KML, BF: Blastik Faz KML, GİS: Gastrointestinal sistem

KCFT: karaciğer fonksiyon testi, PT: Protrombin Zamanı

Not: Williams Hematology kitabı 9. (2016) baskısındaki 89-2 nolu tablodan özet olarak çıkarılmıştır. Söz konusu tabloda Nilotinib için standart doz 2x300mg/gündür. Tablomuzdaki Nilotinib'in standart dozu ise İstanbul Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalındaki uygulama esas alınarak kaydedilmiştir.

## **2 - MATERYAL VE METOT**

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine 2 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvurmuş olan (takipli ve yeni başvuru) toplam 318 KML hastasının poliklinik takip dosyaları incelendi. Kayıtlarda verileri yeterli bulunan 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak veri toplandı.

Çalışma döneminde hastaların yaşı, cinsiyeti, KML tanısı koyulduğundaki yaşı, dalak boyutu (SM) (dalağın sol alt kosta altında palpe edilen kısmı, santimetre cinsinden),

periferik kanda hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), lökosit sayısı (WBC), granülosit (GRAN) sayısı, platelet (PLT) sayısı, periferik yaymada blast hücre oranı ve kemik iliği aspirasyonu yaymasında blast hücre oranı kaydedildi. Kemik iliği sitogenetik çalışmasında geleneksel yöntemle metafaz sayımına dayalı veya periferik kanda FISH ile interfaz çalışması ile Ph kromozomu düzeyleri ve tespit edildi ise diğer kromozomal bozukluklara ilişkin sonuçlar kaydedildi. Tanı ve takip sürecinde RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL gen transkript ölçümleri ile uluslararası ölçeğe göre hesaplanan BCR-ABL/kontrol gen oranları kaydedildi. Yapılan bütün tedaviler kronolojik sıraya göre kaydedildi. Ayırıcı tanı çalışmaları dahilinde ölçülen ‘*Just Another Kinase*’ (JAK-2) V617F mutasyonu sonuçları kaydedildi. Kemik iliği biyopsisi ile yapılan histopatolojik değerlendirme sonuçları kaydedildi. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yapılan ilave kromozomal bozukluk ve tirozin kinaz gen mutasyonu çalışma sonuçları kaydedildi. Tedavi sürecinde ortaya çıkan ve tedavinin seyrini etkileyen boyutta gelişen ilaç yan etkileri ve sonuçları kaydedildi. Ayrıca gebelik ve emzirme nedeniyle tedavi ve takip düzeni değişikliğine ilişkin veriler kaydedildi.

**a. Çalışmamızdaki Tanımlar:**

Kalıcı Remisyon Süresi: Çalışmamız döneminde bir hastada THY, TSY ve MMY’ın bir arada devam etmekte olduğu süre olarak tanımlandı (93).

Geçici Remisyon Süresi: Çalışmamızdan önce bir hastada tedavinin her hangi bir döneminde THY, TSY ve MMY’ın bir arada geçici olarak devam etmiş olduğu süre olarak tanımlandı (93).

Yanıtsızlık: Diğer adı ‘primer direnç’ olup remisyonun hiçbir zamanda elde edilemediği durumdur (3).

Yanıt Kaybı: Diğer adı ‘sekonder direnç’ olup remisyon sağlandıktan bir süre sonra remisyon öğelerinin (THY, TSY ve MMY) her hangi birinin bozulması olarak tanımlandı (3).

Progresyon: Hastalığın akselere veya blastik faza ilerlediğine dair bulguların ortaya çıkması olarak tanımlandı (3).

**b. Tedavi Sonuçlarına İlişkin Verilerin Kaydedilmesi:**

Tedavi yanıtını değerlendirmek için tedavi başladıktan sonra THY’ın alındığı zaman (hafta olarak), TSY’ın alındığı zaman (ay olarak) ve MMY’ın alındığı zaman (ay olarak) kaydedildi. Sağlanan remisyonun ne kadar sürdüğü (yıl olarak) kaydedildi. Tedavi

değişimi yapıldığında değişimin nedeni kaydedildi. Son olarak hastanın son durumu kaydedildi.

**c. İstatistiksel İnceleme:**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 3 - BULGULAR

Çalışmaya katılan 200 hastanın %46,5'i (n=93) kadın, %53,5'i (n=107) erkekti. Hastaların çalışma dönemindeki yaşları 23 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama  $54,16 \pm 13,96$  yıl, KML tanısının koyulduğu yaşları ise 13 ile 77 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $44,92 \pm 14,16$  olarak saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3: Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı**

|                 |                   |                   |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)       | Min-Maks (Medyan) | 23-84 (55)        |
|                 | Ort $\pm$ Ss      | $54,16 \pm 13,96$ |
| Cinsiyet        | Kadın             | 93 (46,5)         |
|                 | Erkek             | 107 (53,5)        |
| Tanı Yaşı (yıl) | Min-Maks (Medyan) | 13-77 (44)        |
|                 | Ort $\pm$ Ss      | $44,92 \pm 14,16$ |

**a. Tanısal Veriler:**

Olguların dalak boyutları 0 ile 20 cm arasında değişmekte olup ortalama  $3,97 \pm 4,64$  olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların HCT değerleri %13,4 ile 49 arasında değişmekte olup ortalama  $33,57 \pm 6,71$  olarak, HGB değerleri 4,5 ile 16,9 g/dL arasında değişmekte olup ortalama  $11,27 \pm 2,18$  g/dL

olarak, WBC sayıları 8,3 ile 924 x10<sup>3</sup> /µL arasında değişmekte olup ortalama 159,11±125,19 x10<sup>3</sup> olarak, GRAN sayıları 4,1 ile 901 x10<sup>3</sup> /µL arasında değişmekte olup ortalama 137,25±115,72 x10<sup>3</sup> olarak, PLT sayıları 78 ile 1.701 x10<sup>3</sup> /µL arasında değişmekte olup ortalama 457,37±260,47 x10<sup>3</sup> olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların periferik dolaşımdaki blast hücre oranları % 0 ile 15 arasında değişmekte olup ortalama 2,11±2,54 olarak saptandı.

Olguların kemik iliğindeki blast hücre oranları % 0 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama 3,33±2,99 olarak saptandı.

Olguların Ph kromozomu değerleri % 0 ile 100 arasında değişmekte olup ortalama 96,96±12,20 olarak saptandı.

Olguların BCR-ABL değerleri % 0,01 ile 1450 arasında değişmekte olup ortalama 58,12±116,82 olarak saptandı. Biri kadın diğeri erkek iki hastada Ph kromozomu saptanmamışken BCR-ABL değeri sırasıyla %11,1 ve 70 olarak bulunduğu saptandı.

**Tablo 4: Tanısal Verilerin Dağılımı**

|                                                  |                          |                   |
|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>SM (Dalak Boyutu) (cm)</b>                    | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-20 (2,5)        |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 3,97±4,64         |
| <b>HCT (%)</b>                                   | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 13,4-49 (33,15)   |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 33,57±6,71        |
| <b>HGB (g/dL)</b>                                | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 4,5-16,9 (11,1)   |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 11,27±2,18        |
| <b>WBC (#x10<sup>3</sup> /µL)</b>                | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 8,3-924 (129,450) |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 159,11±125,19     |
| <b>GRAN (#x10<sup>3</sup> /µL)</b>               | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 4,1-901 (109,500) |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 137,25±115,72     |
| <b>PLT (#x10<sup>3</sup> /µL)</b>                | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 78-1701 (405,5)   |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 457,37±260,47     |
| <b>Periferik Dolaşımda Blast Hücre Oranı (%)</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-15 (2)          |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 2,11±2,54         |
| <b>Kemik İliğinde Blast Hücre Oranı (%)</b>      | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-18 (3)          |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 3,33±2,99         |
| <b>Ph (%)</b>                                    | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-100 (100)       |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 96,96±12,20       |
| <b>BCR-ABL (%)</b>                               | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0,01-1450 (32)    |
|                                                  | <i>Ort±Ss</i>            | 58,12±116,82      |

#### **Tanı Çeşidi (KML Fazı):**

KML tanısının ilk koyulduğunda olguların %96,5'inde (n=193) Kronik, %3,5'inde (n=7) Akselere (AK) Faz olduğu gözlemlendi.

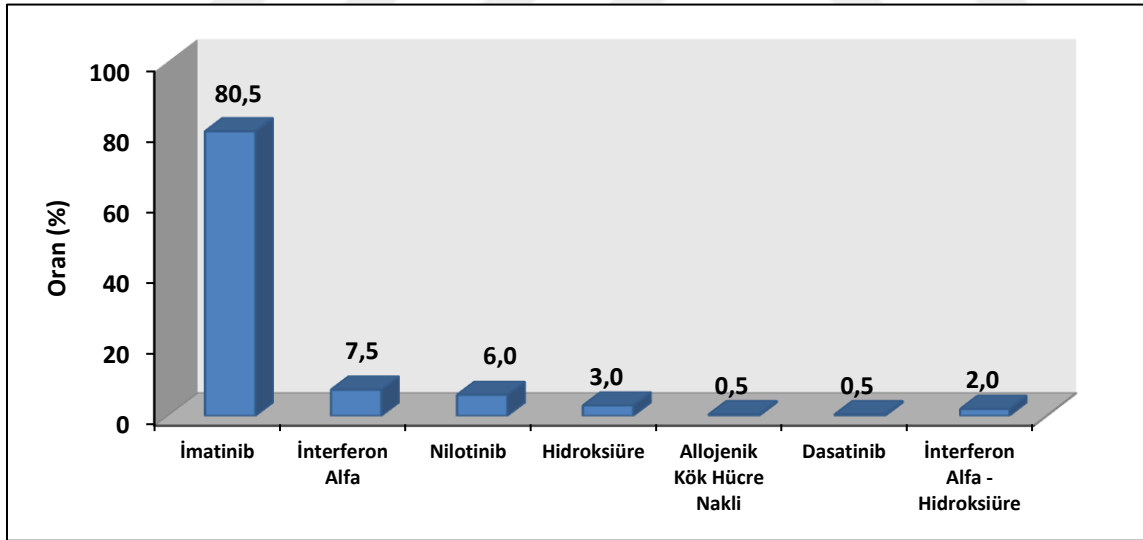
***b. Birinci Tedavi Bulguları:***

Çalışmaya katılan hastaların %80,5'inde (n=161) İmatinib, %7,5'inde (n=15) İnterferon alfa, %6'sında (n=12) Nilotinib, %3'ünde (n=6) Hidroksiüre, %0,5'inde (n=1) allojenik kök hücre nakli, %0,5'inde (n=1) Dasatinib ve %2'sinde (n=4) İNF- $\alpha$  ve Hidroksiüre birleşiminin birinci tedavi olarak uygulandığı görüldü (Tablo 5, Şekil 4).

**Tablo 5: Birinci Tedavilerin Hasta sayısına Göre Dağılımları**

| Tedavi Çeşidi                 | Hasta sayısı (yüzdesi) |
|-------------------------------|------------------------|
| İmatinib                      | 161 (80,5)             |
| İnterferon Alfa               | 15 (7,5)               |
| Nilotinib                     | 12 (6,0)               |
| Hidroksiüre                   | 6 (3,0)                |
| Allojenik Kök Hücre Nakli     | 1 (0,5)                |
| Dasatinib                     | 1 (0,5)                |
| İnterferon Alfa + Hidroksiüre | 4 (2,0)                |

**Şekil 5: Birinci Tedavi Şekillerinin Dağılımı**



**Birinci Tedavi Yanıtlarının Özeti**

Hastaların THY süreleri 1 ile 32 hafta arasında değişmekte olup ortalama  $4,41 \pm 3,68$  hafta olarak, TSY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $7,61 \pm 5,56$  ay olarak, MMY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $11,65 \pm 8,12$  ay olarak, kalıcı remisyon süreleri 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $7,74 \pm 4,67$  yıl olarak ve

geçici remisyon süreleri 1 ile 13 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $6,54 \pm 4,48$  yıl olarak saptandı (Tablo 6).

Hastaların %65'inde (n=130) birinci tedaviye kalıcı remisyon yanıtı alınarak tedavi değişimi yapılmazken %0,5'inde (n=1) gebelik, %1,5'inde (n=3) progresyon, %2'sinde (n=4) ilaç yan etkisi, %3,5'inde (n=7) yanıt kaybı, %27,0'inde (n=54) yanıtızsızlık, ve %0,5'inde (n=1) yanıtızsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi yapılmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6: Birinci Tedavi Yanıt Süreleri, Dağılımı ve Tedavi Değişim Nedenleri**

| Yanıt Çeşidi                   | Min-Maks (Medyan)<br>Ort±Ss |
|--------------------------------|-----------------------------|
| THY Süresi (Hafta) (n=191)     | 1-32 (4)<br>4,41±3,68       |
| TSY Süresi (Ay) (n=149)        | 3-48 (6)<br>7,61±5,56       |
| MMY Süresi (Ay) (n=143)        | 3-48 (9)<br>11,65±8,12      |
| Kalıcı Remisyon Süresi (n=130) | 1-16 (7)<br>7,74±4,67       |
| Geçici Remisyon (n=13)         | 1-13 (5)<br>6,54±4,48       |
| Tedavi Değişim Nedeni          | n (Yüzdesi)                 |
| Tedavi Değişimi Yok            | 130 (65,0)                  |
| Gebelik                        | 1 (0,5)                     |
| Progresyon                     | 3 (1,5)                     |
| İlaç Yan Etkisi                | 4 (2,0)                     |
| Yanıt Kaybı                    | 7 (3,5)                     |
| Yanıtızsız                     | 54 (27,0)                   |
| Yanıtızsız+İlaç Yan Etkisi     | 1 (0,5)                     |

**Tablo 7: Tanımlayıcı Özelliklere Göre Birinci Tedavi Yanıtlarının Dağılımı**

|                        |                          | Birinci Tedavide Kalıcı Remisyon |             | Test Değeri               |
|------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------|---------------------------|
|                        |                          | Var                              | Yok         | <i>p</i>                  |
| <b>Yaş (yıl)</b>       | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 23-82 (54,50)                    | 27-84 (56)  | t:-0,008                  |
|                        | <i>Ort±Ss</i>            | 54,15±13,67                      | 54,17±14,57 | <sup>a</sup> <b>0,993</b> |
| <b>Tanı Yaşı (yıl)</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 16-74 (47)                       | 13-77 (42)  | t:1,640                   |
|                        | <i>Ort±Ss</i>            | 46,12±13,98                      | 42,69±14,34 | <sup>a</sup> <b>0,103</b> |
| <b>Cinsiyet</b>        | Kadın                    | 58 (62,4)                        | 35 (37,6)   | $\chi^2$ :0,530           |
|                        | Erkek                    | 72 (67,3)                        | 35 (32,7)   | <sup>b</sup> <b>0,466</b> |

<sup>a</sup>Student-t Test      <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

### **Tanımlayıcı Özelliklere Göre Birinci Tedavi Yanıtlarının Dağılımı**

Birinci tedaviye yanıt verme durumuna göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7), ( $p>0,05$ ).

Birinci tedaviye yanıt verme durumuna göre olguların tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Cinsiyetlere göre olguların birinci tedaviye yanıt verme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8: Tanısal Verilere Göre Birinci Tedaviye Yanıtların Karşılaştırılması**

|                                     |                          | Birinci Tedavide Kalıcı Remisyon |                  | Test Değeri                |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------|
|                                     |                          | Var                              | Yok              | <i>p</i>                   |
| <b>SM (cm)</b>                      | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-20 (2)                         | 0-18 (3)         | Z:-2,103                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 3,49±4,31                        | 4,86±5,12        | <sup>c</sup> <b>0,035*</b> |
| <b>HCT (%)</b>                      | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 13,4-49 (33,9)                   | 20-46 (31,9)     | t:1,905                    |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 34,23±7,09                       | 32,35±5,80       | <sup>a</sup> <b>0,058</b>  |
| <b>HGB (g/dL)</b>                   | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 4,5-16,9 (11,6)                  | 7,2-16 (10,9)    | t:1,978                    |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 11,49±2,31                       | 10,85±1,87       | <sup>a</sup> <b>0,049*</b> |
| <b>WBC (# x10<sup>3</sup> /μL)</b>  | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 8,3-447 (119,5)                  | 17,6-924 (156)   | Z:-1,886                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 142,85±100,13                    | 189,29±158,21    | <sup>c</sup> <b>0,059</b>  |
| <b>GRAN (# x10<sup>3</sup> /μL)</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 4,1-398 (100,9)                  | 15,3-901 (131,5) | Z:-1,845                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 122,29±89,73                     | 165,04±149,56    | <sup>c</sup> <b>0,065</b>  |
| <b>PLT (# x10<sup>3</sup> /μL)</b>  | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 78-1701 (389,5)                  | 103-1613 (452)   | Z:-1,327                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 444,71±263,65                    | 480,89±254,65    | <sup>c</sup> <b>0,185</b>  |
| <b>Periferik Dolaşımda</b>          | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-13 (1)                         | 0-15 (2)         | Z:-0,498                   |
| <b>Blast Hücre Oranı (%)</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 2,02±2,31                        | 2,27±2,93        | <sup>c</sup> <b>0,618</b>  |
| <b>Kemik İliğinde Blast</b>         | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-13 (3)                         | 0-18 (3)         | Z:-0,485                   |
| <b>Hücre Oranı (%)</b>              | <i>Ort±Ss</i>            | 3,13±2,55                        | 3,70±3,65        | <sup>c</sup> <b>0,628</b>  |
| <b>Ph (%)</b>                       | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0-100 (100)                      | 56-100 (100)     | Z:-0,894                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 96,32±14,27                      | 98,13±6,85       | <sup>c</sup> <b>0,371</b>  |
| <b>BCR-ABL (%)</b>                  | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 0,02-272 (31,24)                 | 0,01-1450 (34,1) | Z:-1,377                   |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>            | 45,68±53,57                      | 81,56±182,87     | <sup>c</sup> <b>0,168</b>  |
| <b>Tam Çeşidi</b>                   | Akselere                 | 4 (57,1)                         | 3 (42,9)         | $\chi^2$ :0,197            |
| <b>(KML Fazı)</b>                   | Kronik                   | 126 (65,3)                       | 67 (34,7)        | <sup>b</sup> <b>0,657</b>  |

<sup>a</sup>Student-t Test

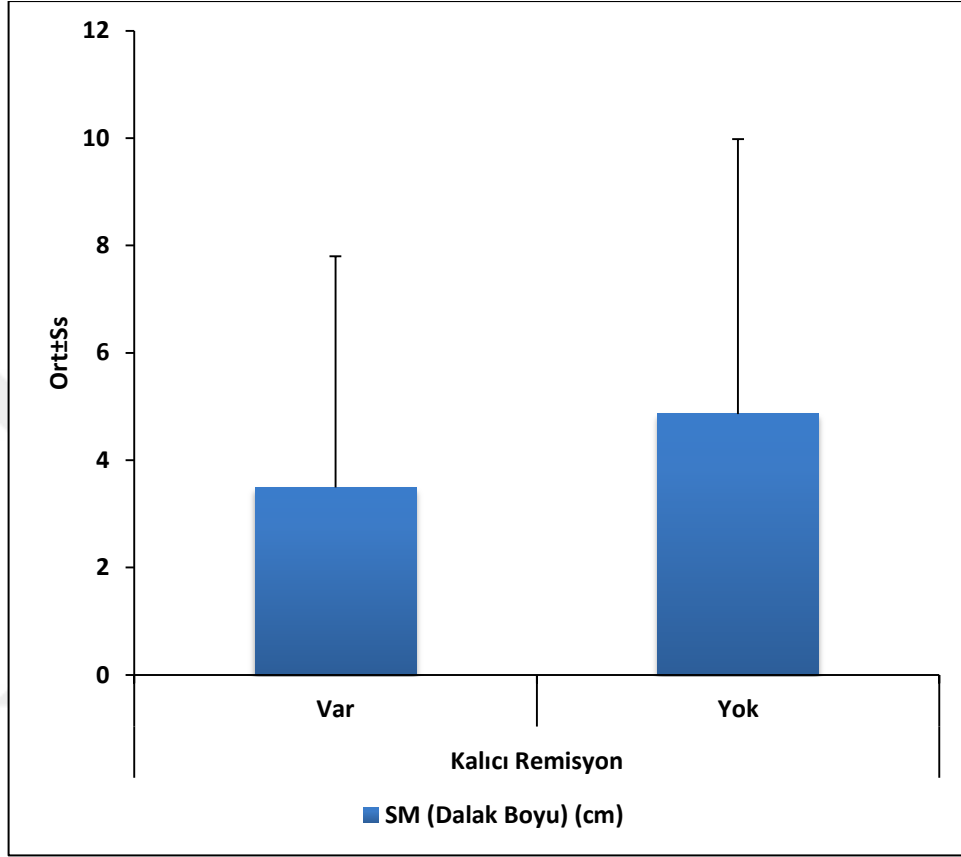
<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Mann Whitney U Test

\**p*<0,05

Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastaların dalak boyutları, sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde küçük bulundu (Tablo 8, Şekil 6), ( $p=0,035$ ;  $p<0,05$ ).

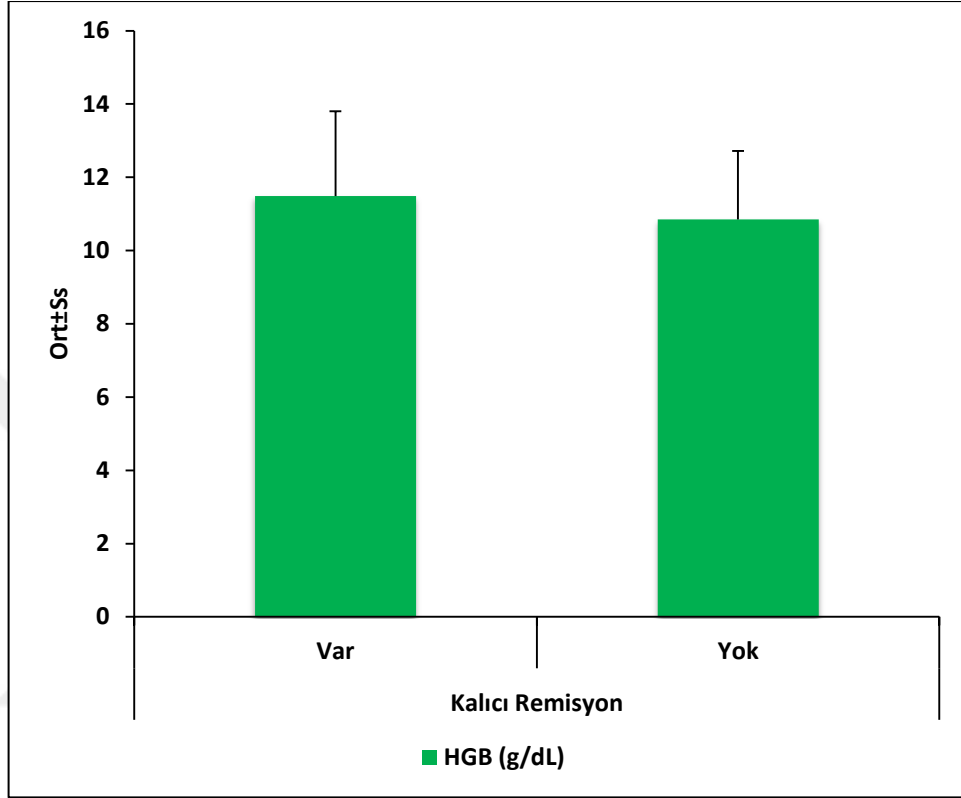
**Şekil 6: Tanı Sürecindeki Dalak Boyutuna Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı**



Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastaların HCT değerleri, sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptandı (Tablo 8), ( $p=0,058$ ;  $p>0,05$ ).

Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastaların HGB değerleri, sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 8, Şekil 7), ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ).

**Şekil 7: Tanı Sürecindeki HGB Değerine Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı**



Birinci tedaviye kalıcı remisyon yanıtı veren hastaların WBC değerleri, yanıt vermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük bulundu ( $p=0,059$ ;  $p>0,05$ ).

Birinci tedaviye kalıcı remisyon yanıtı veren hastaların GRAN değerleri, yanıt vermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük bulundu ( $p=0,065$ ;  $p>0,05$ ).

Birinci tedaviye yanıt verme durumuna göre olguların PLT, periferik dolaşımdaki blast hücre oranı, kemik iliğindeki blast hücre oranı, Ph ve BCR-ABL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Tanı çeşitlerine göre olguların birinci tedaviye yanıt verme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9: Birinci Tedavi Çeşidine Göre Yanıtların Karşılaştırılması**

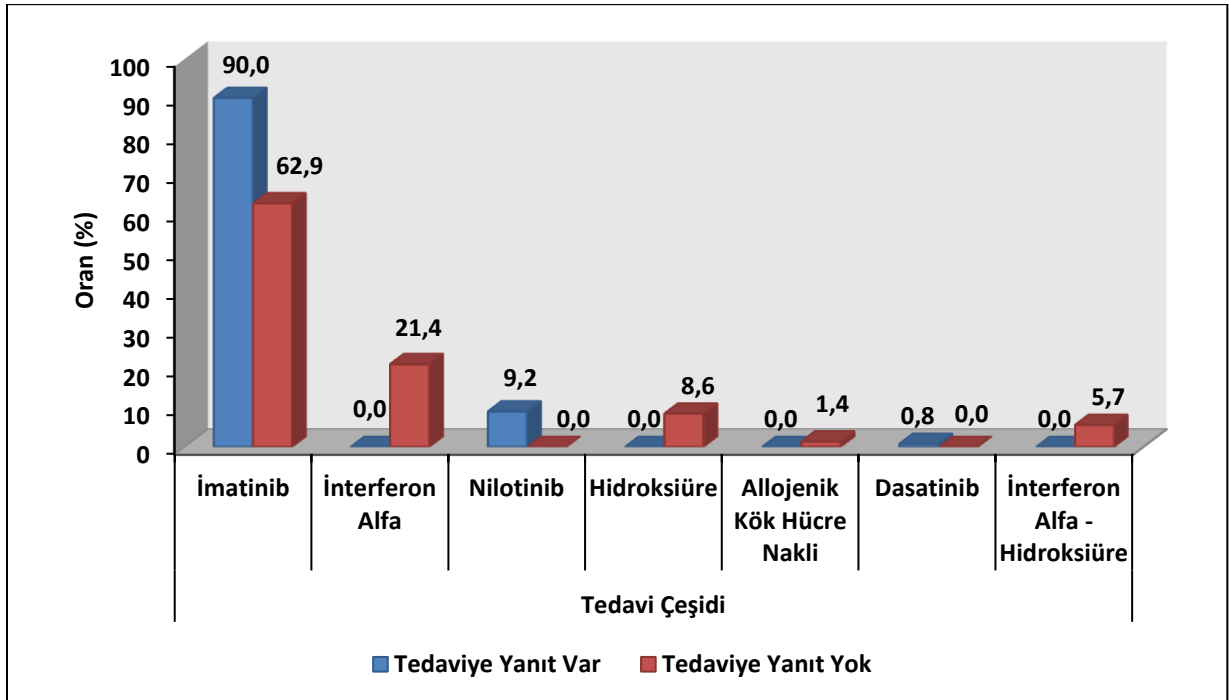
|               |                               | Kalıcı Remisyon |           | Test Değeri          |
|---------------|-------------------------------|-----------------|-----------|----------------------|
|               |                               | Var             | Yok       | p                    |
| Uygulanan     | İmatinib                      | 117 (90,0)      | 44 (62,9) | $\chi^2:59,474$      |
| Tedavi Çeşidi | İnterferon Alfa               | 0 (0,0)         | 15 (21,4) | <sup>b</sup> 0,001** |
|               | Nilotinib                     | 12 (9,2)        | 0 (0,0)   |                      |
|               | Hidroksiüre                   | 0 (0,0)         | 6 (8,6)   |                      |
|               | Allojenik Kök Hücre Nakli     | 0 (0,0)         | 1 (1,4)   |                      |
|               | Dasatinib                     | 1 (0,8)         | 0 (0,0)   |                      |
|               | İnterferon Alfa + Hidroksiüre | 0 (0,0)         | 4 (5,7)   |                      |

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

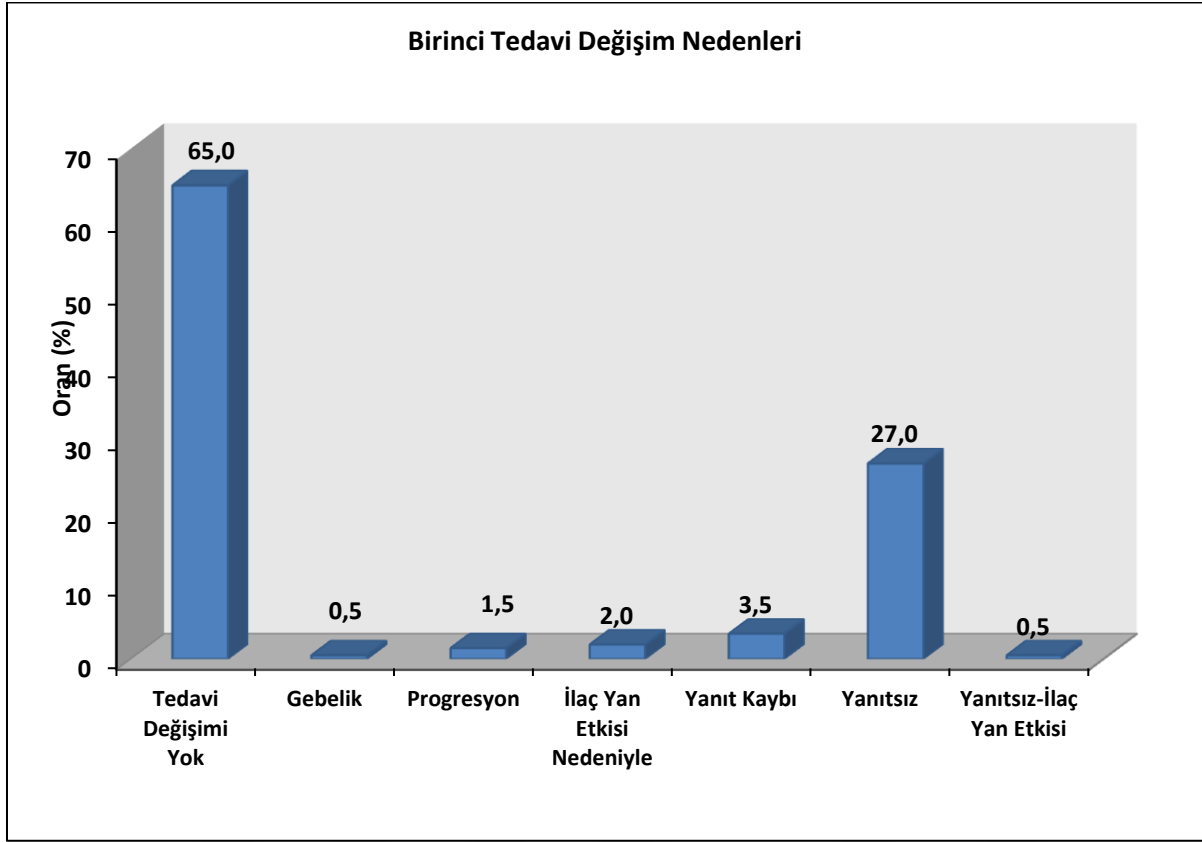
\*\*p<0,01

Birinci tedavi çeşitlerine göre olgularda tedaviye yanıt verme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,001; p<0,01). Tedavi çeşidi imatinib olan olgularda kalıcı remisyon yanıtı alma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken (p=0,001; p<0,01); tedavi çeşidi interferon alfa olan olguların kalıcı remisyon oranı anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,001; p<0,01), (Tablo 9, Şekil 8).

**Şekil 8: Birinci Tedavi Çeşidine Göre Kalıcı Remisyon Dağılımı**



**Şekil 9: Birinci Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı**



Birinci tedavi yanıtına göre tedavi değişiminin yapıldığı toplam 70 (%35) hastada değişimin nedenlerinin 54 hastada (%27,0) tedaviye yanıt vermeme, bir hastada (%0,5) gebelik, 3 hastada (%1,5) hastalık progresyonu, 4 hastada (%2,0) ilaç yan etkisi, 7 hastada remisyon sağlandıktan bir süre sonra yanıt kaybı, bir hastada ilaç yan etkisi ile birlikte tedaviye yanıt vermeme olduğu görüldü (Tablo 6, Şekil 9).

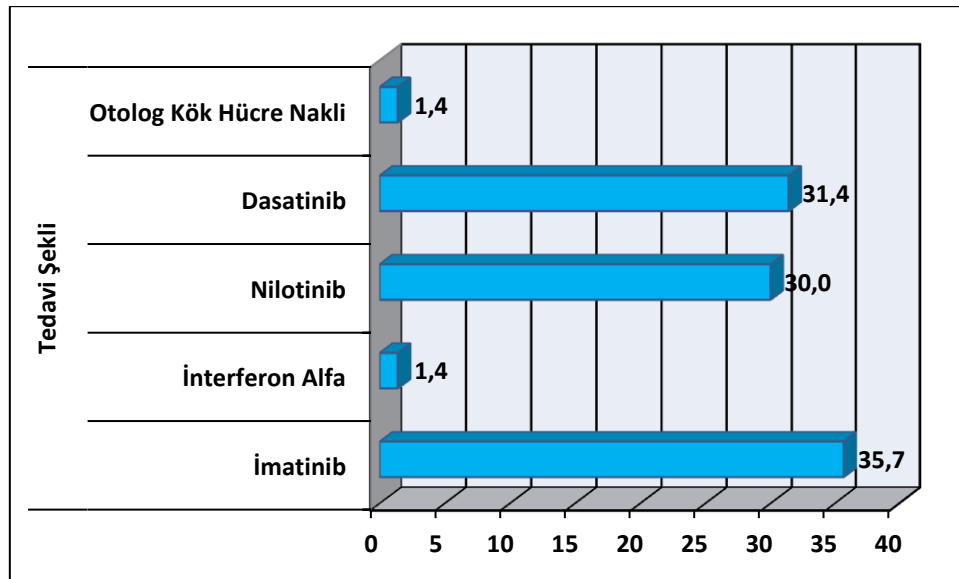
**c. İkinci Tedavi Bulguları:**

İkinci tedaviye geçilen 70 hastanın %35,7'sinin (n=25) ikinci tedavisinin İmatinib, %1,4'ünün (n=1) İnterferon alfa, %30'unun (n=21) Nilotinib, %31,4'ünün (n=22) Dasatinib ve %1,4'ünün (n=1) otolog kök hücre nakli (OKİN) olduğu gözlemlendi (Tablo 10, Şekil 10).

**Tablo 10: İkinci Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı (n=70)**

|                                      |                             |           |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>İkinci Tedavi Şekli (n=70)</b>    | İmatinib                    | 25 (35,7) |
|                                      | İnterferon Alfa             | 1 (1,4)   |
|                                      | Nilotinib                   | 21 (30,0) |
|                                      | Dasatinib                   | 22 (31,4) |
|                                      | Otolog Kök Hücre Nakli      | 1 (1,4)   |
| <b>THY Süresi (Hafta) (n=68)</b>     | Min-Maks (Medyan)           | 1-6 (1)   |
|                                      | Ort±Ss                      | 1,69±1,42 |
| <b>TSY Süresi (Ay) (n=57)</b>        | Min-Maks (Medyan)           | 3-48 (3)  |
|                                      | Ort±Ss                      | 6,47±7,23 |
| <b>MMY Süresi (Ay) (n=55)</b>        | Min-Maks (Medyan)           | 3-48 (6)  |
|                                      | Ort±Ss                      | 9,93±9,38 |
| <b>Kalıcı Remisyon Süresi (n=48)</b> | Min-Maks (Medyan)           | 1-16 (6)  |
|                                      | Ort±Ss                      | 7,34±5,11 |
| <b>Geçici Remisyon (n= 7)</b>        | Min-Maks (Medyan)           | 1-6 (4)   |
|                                      | Ort±Ss                      | 3,71±1,89 |
| <b>Tedavi Değişim Nedeni (n=70)</b>  | Tedavi Değişimi Yok         | 48 (68,6) |
|                                      | İlaç Yan Etkisi             | 3 (4,3)   |
|                                      | Yanıt Kaybı                 | 4 (5,7)   |
|                                      | Yanıtsızlık                 | 14 (20,0) |
|                                      | Yanıtsızlık+İlaç Yan Etkisi | 1 (1,4)   |

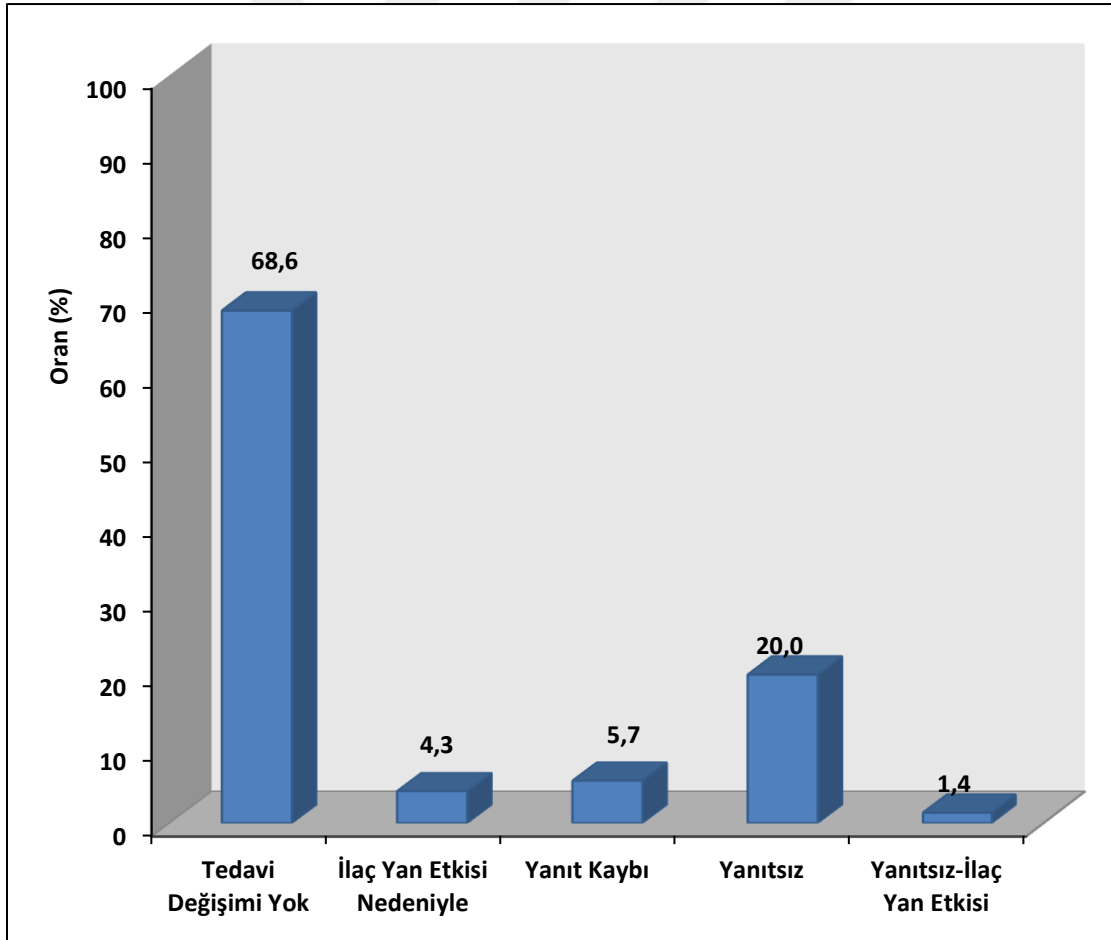
**Şekil 10: İkinci Tedavi Şekillerinin Dağılımı**



Olguların THY süreleri 1 ile 6 hafta arasında değişmekte olup ortalama  $1,69 \pm 1,42$  hafta olarak, TSY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $6,47 \pm 7,23$  ay olarak, MMY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $9,93 \pm 9,38$  ay olarak, kalıcı remisyon süreleri 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $7,34 \pm 5,11$  yıl olarak ve geçici remisyon süreleri 1 ile 6 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $3,71 \pm 1,89$  yıl olarak saptandı (Tablo 10).

Olguların %68,6'sında (n=48) kalıcı remisyon sağlanarak tedavi değişimi yapılmazken %4,3'ünde (n=3) ilaç yan etkisi, %5,7'sinde (n=4) yanıt kaybı, %20,0'ında (n=14) yanıtızsızlık, %1,4'ünde (n=1) yanıtızsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı saptandı (Şekil 11).

**Şekil 11: İkinci Basamakta Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı**



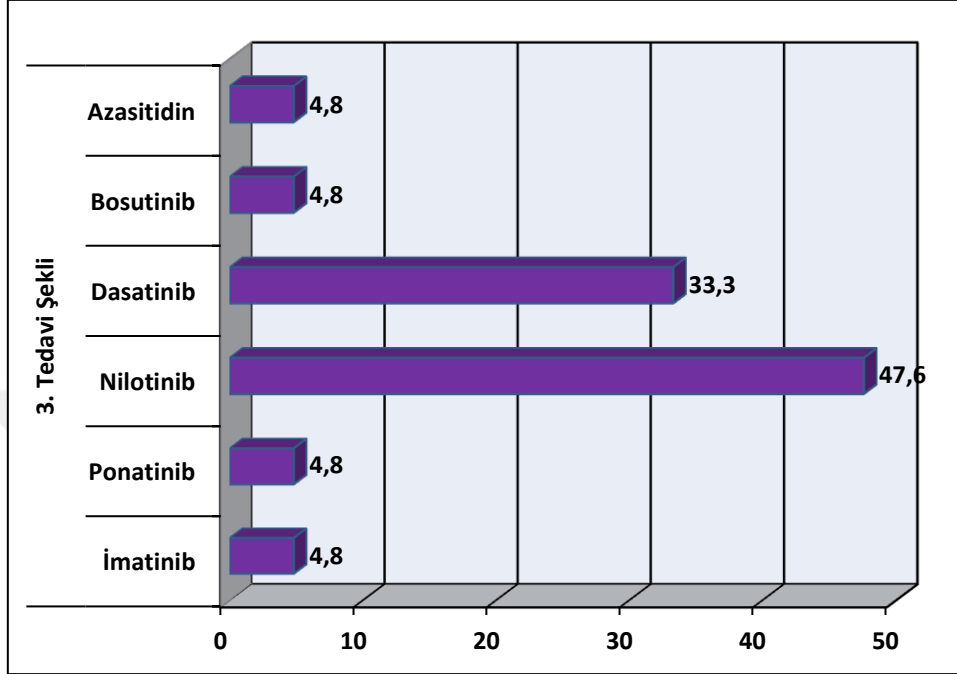
**d. Üçüncü Tedavi Bulguları:**

**Tablo 11: Üçüncü Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı (n=21)**

|                                            |                          |            |
|--------------------------------------------|--------------------------|------------|
| <b>Üçüncü Tedavi Şekli (n=21)</b>          | İmatinib                 | 1 (4,8)    |
|                                            | Ponatinib                | 1 (4,8)    |
|                                            | Nilotinib                | 10 (47,6)  |
|                                            | Dasatinib                | 7 (33,3)   |
|                                            | Bosutinib                | 1 (4,8)    |
|                                            | Azasitidin               | 1 (4,8)    |
| <b>THY Süresi (Hafta) (n=19)</b>           | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 1-7 (1)    |
|                                            | <i>Ort±Ss</i>            | 1,79±1,81  |
| <b>TSY Süresi (Ay) (n=16)</b>              | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 3-18 (3)   |
|                                            | <i>Ort±Ss</i>            | 6,43±4,83  |
| <b>MMY Süresi (Ay) (n=15)</b>              | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 3-36 (12)  |
|                                            | <i>Ort±Ss</i>            | 12,00±8,75 |
| <b>Kalıcı Remisyon Süresi (yıl) (n=12)</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 1-13 (5)   |
|                                            | <i>Ort±Ss</i>            | 4,52±3,31  |
| <b>Geçici Remisyon (yıl) (n=3)</b>         | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 3-8 (4)    |
|                                            | <i>Ort±Ss</i>            | 5,00±2,65  |
| <b>Tedavi Değişim Nedeni (n=21)</b>        | Tedavi Değişimi Yok      | 12 (57,1)  |
|                                            | İlaç Yan Etkisi          | 3 (14,3)   |
|                                            | Yanıtssız                | 6 (28,6)   |

Üçüncü tedaviye geçilen 21 hastanın %4,8'inin (n=1) tedavi şeklinin İmatinib, %4,8'inin (n=1) Ponatinib, %47,6'sının (n=10) Nilotinib, %33,3'ünün (n=7) Dasatinib, %4,8'inin (n=1) Bosutinib ve %4,8'inin (n=1) Azasitidin ile Nilotinib olduğu gözlemlendi (Tablo 11, Şekil 12).

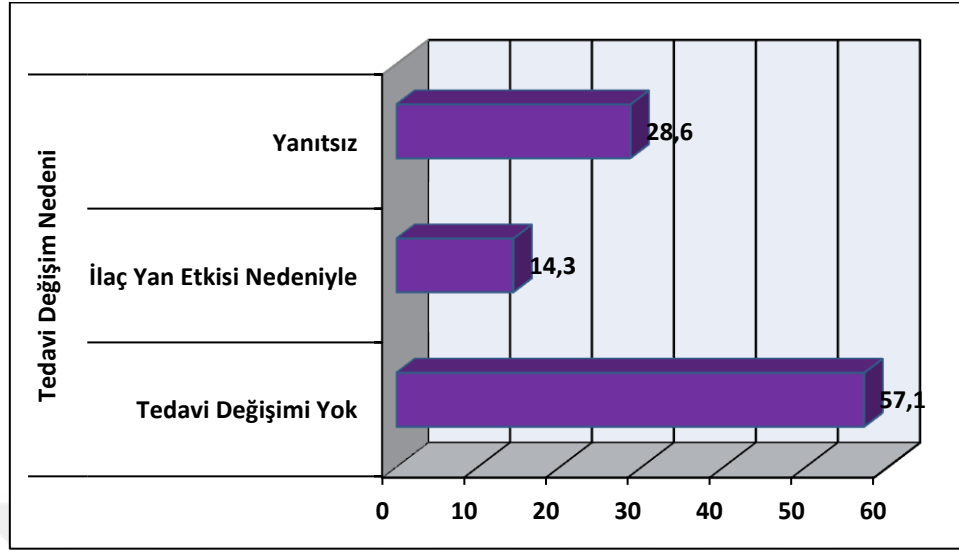
**Şekil 12: Üçüncü Tedavi Şekillerinin Dağılımı**



Olguların THY süreleri 1 ile 7 hafta arasında değişmekte olup ortalama  $1,79 \pm 1,81$  hafta olarak, TSY süreleri 3 ile 18 ay arasında değişmekte olup ortalama  $6,43 \pm 4,83$  ay olarak, MMY süreleri 3 ile 36 ay arasında değişmekte olup ortalama  $12,00 \pm 8,75$  ay olarak, kalıcı remisyon süreleri 1 ile 13 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $4,52 \pm 3,31$  yıl olarak ve geçici remisyon süreleri 3 ile 8 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $5,00 \pm 2,65$  yıl olarak saptandı (Tablo 11).

Olguların %57,1'inde (n=12) kalıcı remisyon sağlanmış olup tedavi değişimi yapılmazken, %14,3'ünde (n=3) ilaç yan etkisi, %28,6'sında (n=6) yanıtızlık nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı gözlemlendi (Şekil 13).

**Şekil 13: Üçüncü Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı**



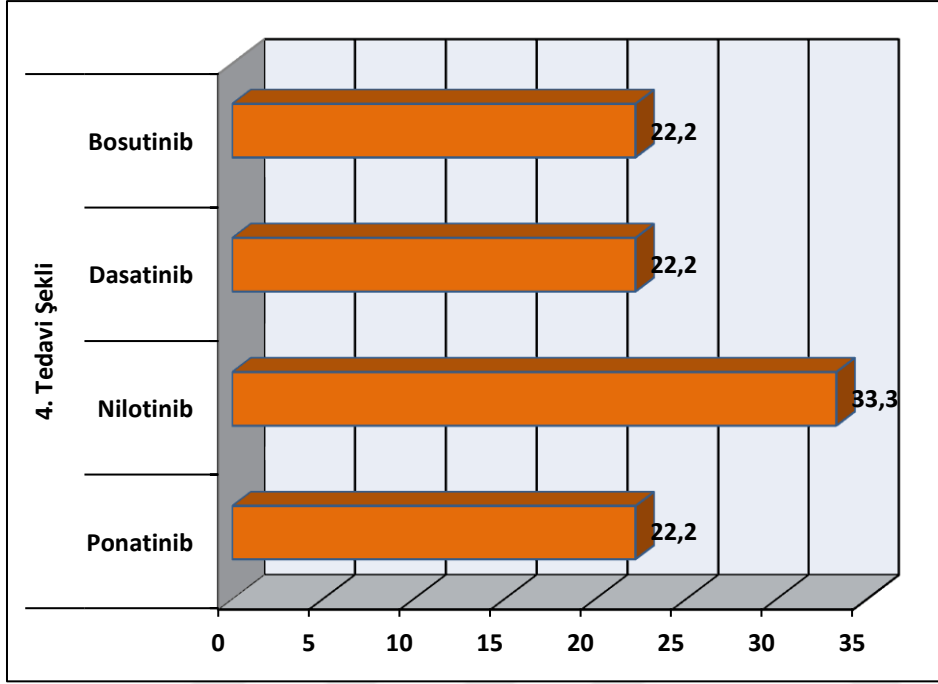
**e. Dördüncü Tedavi Bulguları**

**Tablo 12: Dördüncü Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı**

|                                           |                            |             |
|-------------------------------------------|----------------------------|-------------|
| <b>Dördüncü Tedavi Şekli (n=9)</b>        | Ponatinib                  | 2 (22,2)    |
|                                           | Nilotinib                  | 3 (33,3)    |
|                                           | Dasatinib                  | 2 (22,2)    |
|                                           | Bosutinib                  | 2 (22,2)    |
| <b>THY Süresi (Hafta) (n=8)</b>           | Min-Maks (Medyan)          | 1-6 (1)     |
|                                           | Ort±Ss                     | 2,38±1,99   |
| <b>TSY Süresi (Ay) (n=6)</b>              | Min-Maks (Medyan)          | 3-12 (7,5)  |
|                                           | Ort±Ss                     | 7,50±3,87   |
| <b>MMY Süresi (Ay) (n=6)</b>              | Min-Maks (Medyan)          | 3-24 (22,5) |
|                                           | Ort±Ss                     | 18,00±10,10 |
| <b>Kalıcı Remisyon Süresi (yıl) (n=5)</b> | Min-Maks (Medyan)          | 1-5 (2)     |
|                                           | Ort±Ss                     | 2,57±1,90   |
| <b>Geçici Remisyon (yıl) (n=1)</b>        | Min-Maks (Medyan)          | 3           |
|                                           | Ort±Ss                     | 3           |
| <b>Tedavi Değişim Nedeni (n=9)</b>        | Tedavi Değişimi Yok        | 5 (55,6)    |
|                                           | İlaç Yan Etkisi            | 1 (11,1)    |
|                                           | Yanıtsız                   | 2 (22,2)    |
|                                           | Yanıtsız - İlaç Yan Etkisi | 1 (11,1)    |

Dördüncü tedaviye geçilen 9 hastanın %22,2'sinin (n=2) tedavi şeklinin Ponatinib, %33,3'ünün (n=3) Nilotinib, %22,2'sinin (n=2) Dasatinib ve %22,2'sinin (n=2) Bosutinib olduğu gözlemlendi (Tablo 12, Şekil 14).

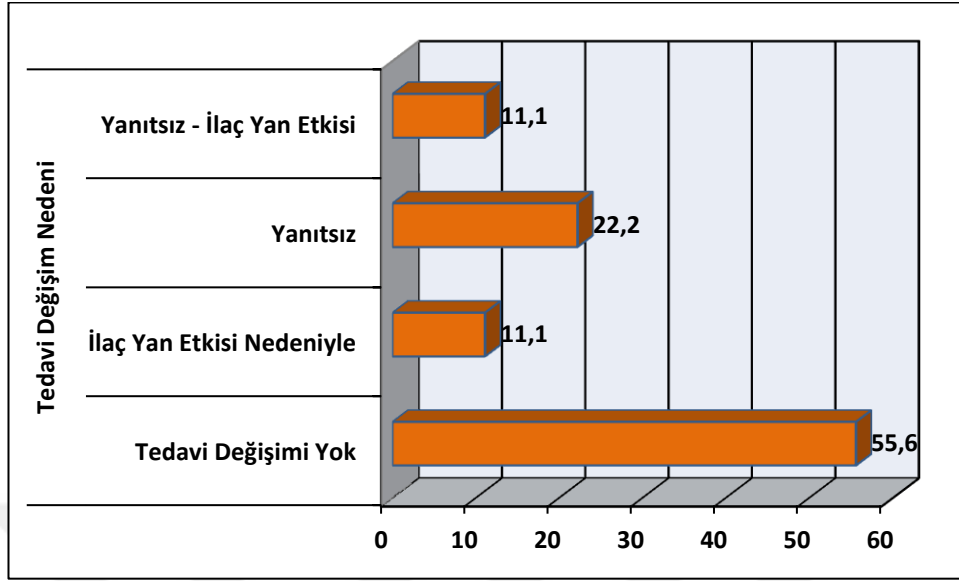
**Şekil 14: Dördüncü Tedavi Şekillerinin Dağılımı**



Olguların THY süreleri 1 ile 6 hafta arasında değişmekte olup ortalama  $2,38 \pm 1,99$  hafta olarak, TSY süreleri 3 ile 12 ay arasında değişmekte olup ortalama  $7,50 \pm 3,87$  ay olarak, MMY süreleri 3 ile 24 ay arasında değişmekte olup ortalama  $18,00 \pm 10,10$  ay olarak, kalıcı remisyon süreleri 1 ile 5 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $2,57 \pm 1,90$  yıl olarak ve geçici remisyon süreleri 3 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Olguların %55,6'sında (n=5) kalıcı remisyon sağlanarak tedavi değişimi yapılmazken, %11,1'inde (n=1) ilaç yan etkisi, %22,2'sinde (n=2) yanıtızsızlık ve %11,1'inde (n=1) yanıtızsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı gözlemlendi (Şekil 15).

**Şekil 15: Dördüncü Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı**



**f. Beşinci Tedavi Bulguları:**

Beşinci tedaviye geçilen 3 hastanın %66,7'sinin (n=2) tedavi şeklinin Ponatinib ve %33,3'ünün (n=1) Bosutinib olduğu gözlemlendi (Tablo 13, Şekil 16).

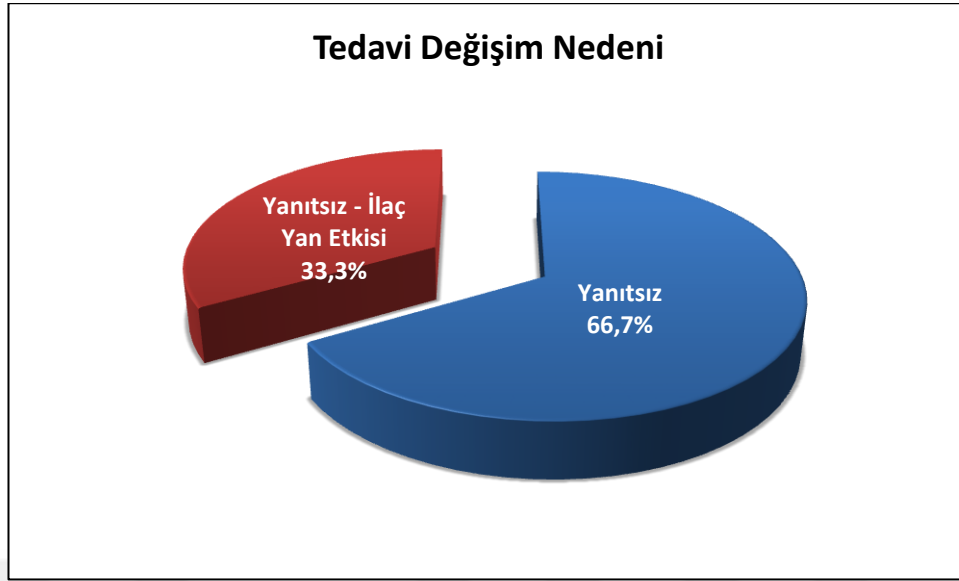
Olguların THY süreleri 1 ile 8 hafta arasında değişmekte olup ortalama  $5,33 \pm 3,79$  hafta olarak, remisyon süreleri 0 olarak saptandı.

Olguların %66,7'sinde (n=2) yanıtsızlık nedeniyle ve %33,3'ünde (n=1) yanıtsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı gözlemlendi.

**Tablo 13: Beşinci Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı**

|                                     |                               |                 |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>Beşinci Tedavi Şekli (n=3)</b>   | Ponatinib                     | 2 (66,7)        |
|                                     | Bosutinib                     | 1 (33,3)        |
| <b>THY Süresi (Hafta) (n=3)</b>     | Min-Maks (Medyan)             | 1-8 (7)         |
|                                     | Ort±Ss                        | $5,33 \pm 3,79$ |
| <b>Kalıcı Remisyon Süresi (n=0)</b> | Min-Maks (Medyan)             | 0               |
|                                     | Ort±Ss                        | 0               |
| <b>Tedavi Değişim Nedeni (n=3)</b>  | Yanıtsızlık                   | 2 (66,7)        |
|                                     | Yanıtsızlık - İlaç Yan Etkisi | 1 (33,3)        |

**Şekil 16: Beşinci Tedavi Değişim Nedenlerinin Dağılımı**



**g. Altıncı Tedavi Bulguları:**

Altıncı tedaviye geçilen 2 hastanın tedavi şeklinin Bosutinib olduğu gözlemlendi. Birinde THY süresi 1 hafta olarak, TSY süresi 6 ay olarak, MMY süresi 12 ay olup kalıcı remisyon sağlandığı görüldü. Diğer hastada yanıtsızlık gözlemlendi (Tablo 14).

**Tablo 14: Altıncı Tedaviye İlişkin Veri Dağılımı**

|                                     |                            |           |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------|
| <b>Tedavi Şekli (n=2)</b>           | <b>Bosutinib</b>           | 2 (100,0) |
| <b>THY Süresi (Hafta) (n=2)</b>     | <i>Min-Maks (Medyan)</i>   | 1         |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>              | 1         |
| <b>TSY Süresi (Ay) (n=1)</b>        | <i>Min-Maks (Medyan)</i>   | 6         |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>              | 6         |
| <b>MMY (Ay) (n=1)</b>               | <i>Min-Maks (Medyan)</i>   | 12        |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>              | 12        |
| <b>Kalıcı Remisyon Süresi (n=1)</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i>   | 1         |
|                                     | <i>Ort±Ss</i>              | 1         |
| <b>Tedavi Değişim Nedeni (n=2)</b>  | <b>Tedavi Değişimi Yok</b> | 1 (50,0)  |
|                                     | <b>Yanıtsız</b>            | 1 (50,0)  |

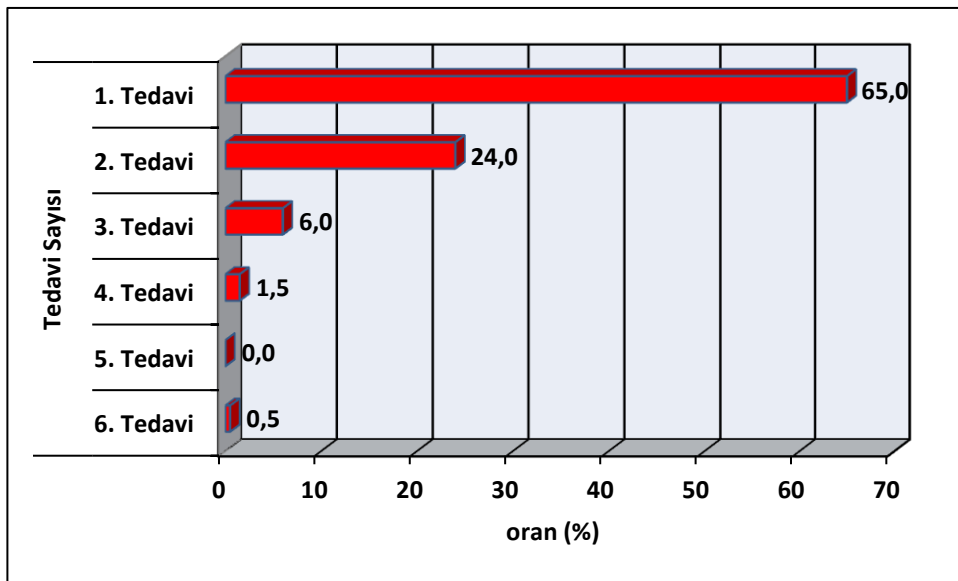
#### **h. Tüm Tedavi Basamaklarında Sağlanan Kalıcı Remisyona İlişkin Verilerin Özeti:**

Çalışma dönemi itibarı ile toplam 187 hastada İmatinib, 46 hastada Nilotinib, 32 hastada Dasatinib, 6 hastada Bosutinib ve 5 hastada Ponatinib'in kullanıldığı gözlemlendi. İki yüz hastanın %65'inde (n=130) birinci tedavide, %24'ünde (n=48) ikinci tedavide, %6,0'ında (n=12) üçüncü tedavide, %1,5'inde (n=3) dördüncü tedavide ve %0,5'inde (n=1) altıncı tedavide kalıcı remisyona ulaşıldığı gözlemlenmiştir. Beşinci tedavide hiçbir hastada remisyona ulaşılamamıştır. Çalışma dönemi itibarı ile toplam 6 hastada (%3,0) kalıcı remisyona ulaşamadığı gözlemlendi (Tablo 15, Şekil 17).

**Tablo 15: Kalıcı Remisyonun Sağlandığı Tedavilerin Dağılımı**

| <b>Kalıcı Remisyonun sağlandığı tedavi (n=200)</b> | <b>Hasta sayısı (%)</b> |
|----------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. Tedavi                                          | 130 (65,0)              |
| 2. Tedavi                                          | 48 (24,0)               |
| 3. Tedavi                                          | 12 (6,0)                |
| 4. Tedavi                                          | 3 (1,5)                 |
| 5. Tedavi                                          | 0 (0,0)                 |
| 6. Tedavi                                          | 1 (0,5)                 |
| Kalıcı Remisyon Yok                                | 6 (3,0)                 |

**Şekil 17: Kalıcı Remisyon Sağlanan Tedavilere Göre Hastaların Dağılımı**



***i. İlave Klonal Kromozomal Anomalilerin ve Mutasyonların Dağılımı:***

Tedavi basamaklarında kalıcı remisyonun sağlanamadığı tüm hastalarda yapılan sitogenetik ve moleküler araştırmalarda 16 (%8,0) hastada ya ilave klonal kromozomal anomali (KKA), yada c-DNA tirozin kinaz gen lokusunda mutasyon (TK-mut) veya ikisinin de bir arada olduğu saptandı. On bir (%5,5) hastada ilave (KKA) saptanırken 9 (%4,5) hastada TK-mut ve JAK-2 V617F'nin saptandığı kaydedildi. Üç hastamızda hem ilave KKA hem de TK-mut'un saptandığı görüldü (Tablo 16, Tablo 17).

***Tablo 16: İlave Klonal Kromozomal Anomalilerin (KKA) Dağılımı***

| <b>İlave KKA</b>  | <b>Hasta sayısı(%)**</b> | <b>Başlangıç Tanı Fazı</b> | <b>Tedavi*</b> |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| <b>Trizomi 8</b>  | 1(9,1)                   | Kronik                     | Bosutinib      |
| <b>Varyant Ph</b> | 2(18,1)                  | Kronik                     | İmatinib       |
|                   | 2(18,1)                  | Kronik                     | Nilotinib      |
|                   | 2(18,1)                  | Kronik                     | Ponatinib      |
|                   | 1(9,1)                   | Kronik                     | Dasatinib      |
| <b>Atipik Ph</b>  | 1(9,1)                   | Kronik                     | İmatinib       |
|                   | 2(18,1)                  | Kronik                     | Dasatinib      |

\*Not: Tedavi sütunundaki veriler hastalarda kalıcı remisyon sağladığı tedavilerdir  
\*\*ilave KKA saptanan olguların toplamına oranlan

***Tablo 17: JAK-2 V617F ve Tirozin Kinaz Gen Lokusundaki Mutasyonların (TK-mut) Dağılımı***

| <b>TK-mut</b>      | <b>Hasta sayısı(%)**</b> | <b>Başlangıç Tanı Fazı</b> | <b>Tedavi*</b> |
|--------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|
| <b>JAK-2 V617F</b> | 1(11,1)                  | Akselere                   | İmatinib       |
| <b>Y253H</b>       | 2(22,2)                  | Akselere                   | Dasatinib      |
| <b>F359V</b>       | 1(11,1)                  | Kronik                     | Dasatinib      |
| <b>L248V</b>       | 1(11,1)                  | Kronik                     | Nilotinib      |
| <b>E255V</b>       | 2(22,2)                  | Kronik                     | Dasatinib      |
| <b>T315i</b>       | 1(11,1)                  | Kronik                     | Ponatinib      |
| <b>c1116GT</b>     | 1(11,1)                  | Kronik                     | Dasatinib      |

\*Not: Tedavi sütunundaki veriler hastalarda kalıcı remisyon sağladığı tedavilerdir  
\*\*TK-mut saptanan olguların toplamına oranla

**j. Tedavi Seyrini Etkileyen İlaç Yan Etkileri**

Hasta serimizde toplam 15 (%7,5) vakada tedavi seyrini etkileyen ciddi ilaç yan etkileri kaydedildi. En sık gelişen yan etki Plörezinin 7 (%46,7) hastada görüldüğü saptandı. İkinci en sık yan etkinin 3 (%20,0) hastada gelişen Efüzyonlu Perikardit olduğu saptandı. İskemik SVO iki (%13,3) hastada görüldü (Tablo 18).

**Tablo 18: Tedavi Seyrini Etkileyen İlaç Yan Etkileri ve Dağılımı**

| Yan Etki                                                 | Hasta sayısı(%) <sup>¶</sup> | Altında olduğu Tedavi                               | Geçilen Tedavi |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|
| <i>İskemik SVO*</i>                                      | 2(13,3)                      | Nilotinib                                           | Bosutinib      |
| <i>Plörezi</i>                                           | 1(6,7)                       | İmatinib ?                                          | Bosutinib      |
|                                                          | 3(20,0)                      | Dasatinib                                           | Bosutinib      |
|                                                          | 3(20,0)                      | Dasatinib                                           | Nilotinib      |
| <i>Akciğer Ödemi</i>                                     | 1(6,7)                       | Dasatinib                                           | Nilotinib      |
| <i>Kalp Yetmezliği</i>                                   | 1(6,7)                       | Ponatinib                                           | Bosutinib      |
| <i>Efüzyonlu Perikardit</i>                              | 1(6,7)                       | Dasatinib                                           | Bosutinib      |
|                                                          | 1(6,7)                       | Ponatinib                                           | Bosutinib      |
|                                                          | 1(7,7)                       | Dasatinib                                           | Nilotinib      |
| <i>Miyokard Enfarktüsü</i>                               | 1(7,7)                       | Nilotinib                                           | Bosutinib      |
| <b>*iskemik SVO: iskemik serebrovasküler olay oranla</b> |                              | <b>¶İlaç yan etkisi yaşanan olguların toplamına</b> |                |

**k. Tedavi Seyrini Etkileyen Diğer Sağlık Durumu (Gebelik):**

KML tedavisi süresince 6 (%3,0) hastanın gebelik yaşadığı kaydedildi. Hastalardan birinin gebelik öncesinde, gebelik süresince ve sonrasında da İmatinib kullanmaya devam ettiği görüldü. Diğer 5 hastada gebelik ve emzirme süresince geçici tedavi değişikliği yapıldığı görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19: Gebelik Vakalarının Durumu ve Tedavilerinin Dağılımı**

| Hasta sırası | Gebelik Öncesi         | Gebelik Süresince       | Gebelik Sonrası | Son Durum       |
|--------------|------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| 1.           | İmatinib/remisyon      | İlaçsız/remisyon        | İmatinib        | Kalıcı Remisyon |
| 2.           | İmatinib/remisyon      | İmatinib/remisyon       | İmatinib        | Kalıcı Remisyon |
| 3.           | İNF- $\alpha$ /Yanıtız | İNF- $\alpha$ /Yanıtız* | İmatinib        | Kalıcı Remisyon |
| 4.           | Nilotinib/remisyon     | İlaçsız/remisyon        | İmatinib        | Kalıcı Remisyon |
| 5.           | İmatinib /yanıtız      | İlaçsız/ yanıtız        | Nilotinib       | Kalıcı Remisyon |
| 6.           | İmatinib/remisyon      | İNF- $\alpha$ /remisyon | İNF- $\alpha$   | Kalıcı Remisyon |

\*İNF- $\alpha$ : interferon alfa

#### 4 - TARTIŞMA

##### a. Tanısal bulguların değerlendirilmesi:

Hastalarımızın çalışma dönemindeki yaş ortalaması ve KML tanısının koyulduğu yaş ortalaması sırasıyla 54 ve 44 yıl olup literatürdeki ortalama veriler ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 3), (3, 5, 6). Cinsiyet dağılımı kadın : erkek oranı 1:1,15 olup literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur (3, 5, 6). Üç hastamızın ilk başvurusunda periferik kandaki WBC 20.000/ $\mu$ L'nin altında idi, ancak trombosit sayısının 750.000/ $\mu$ L'nin üzerinde bulunması ile ileri tetkik edilerek KML tanısı koyuldu. İki (%1,0) hastamızda Ph kromozomu saptanmadı, ancak BCR-ABL/kontrol gen düzeyi yüksek bulundu. KML tanısı koyulduğunda akselere fazda olan bir hastamızda Ph kromozomu %100 pozitif ve BCR- ABL pozitif çıkmışken '*Just Another Kinase (JAK-2) V617F*' mutasyonu da saptandı (94, 95, 96). JAK-2 V617F mutasyonu 9. kromozomda meydana gelmekte olup PV hastalarının ortalama %97'si, ET hastalarının %57'si ve PMF hastalarının %50'sinde pozitif olduğu bildirilmiştir (94, 95, 96). Daha önce bu mutasyon BCR-ABL pozitif KML ile diğer MPN'lar arasında ayırıcı tanıda kullanılmıştır (97). Ancak, bizim bulgumuz ve literatürde yayınlanan birkaç bildirimde JAK-2 V617F mutasyonunun BCR-ABL füzyonu ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (94, 95, 96).

KML tanısı ilk koyulduğunda hastaların 193'ünde (%96,5) KML fazının kronik, geri kalan 7'sinde (%3,5) akselere olduğu gözlemlendi (3, 5). İlk başvuruda blastik fazda olan hastamız yoktur. Hastalarımızın takip süreleri çok değişken olup 3 ay ile 22 yıl arasında değişmektedir. Bu bulgu, KML tedavisinde son yıllardaki gelişmelerin hasta sağkalımı üzerindeki olumlu etkisini yansıtmaktadır. Hastalarımızın tanısal laboratuvar verileri tablo 4'te

özetlenmiştir. Ph kromozomunun yaklaşık 60 yıl önce bulunması ile başlayan, sonradan BCR-ABL geninin keşfedilmesi ve buna ilave olarak moleküler hedef ilacı olan selektif tirozin kinaz inhibitörü (STI571) imatinib'in geliştirilmesi ile gerçekleşen süreç, onkoloji alanında araştırma ve tedavi geliştirme bakımından KML'nin bir model oluşturduğunu göstermektedir (3, 5, 6, 68). Bizim çalışmamızda bu yeni dönemde merkezimizde takip edilen hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **b. Takip ve Tedavi Sürecinin Değerlendirilmesi:**

##### **i. Birinci Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Birinci tedaviye yanıt verme açısından hastalarımızın çalışma dönemindeki yaşları, tanı sürecindeki yaşları ve cinsiyetlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ), (Tablo 7). Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastaların tanı sürecindeki SM değerleri sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde küçük bulundu ( $p=0,035$ ;  $p<0,05$ ), (Tablo 8, Şekil 6). Zdenek ve ark.'nın çalışmasında kronik faz KML hastaları birinci basamak tedavisinde İmatinib alırken 3. ayda splenomegalisi devam eden 20 hastanın 6'sının 18. ayda tedaviye yanıt verdiği saptanarak dalak küçülmesinin yavaş olmasının yanıtsızlık anlamına gelmediği yorumu yapılmıştır (97). European LeukemiaNet (ELN) kriterlerine göre THY için dalağın palpe edilememesi bir kriterdir (98).

Birinci tedavide kalıcı remisyon yanıtı alınan hastaların HCT değerleri, alınamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptandı ( $p=0,058$ ;  $p>0,05$ ), (Tablo 8). Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastaların HGB değerleri, sağlanamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ), (Tablo 8, Şekil 6).

Tanı sürecindeki WBC, GRAN ve HCT ortalama değerleri birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanamayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu ( $p>0,05$ ). Olguların tanı sürecindeki PLT, periferik dolaşımdaki blast hücre oranı, kemik iliğindeki blastik hücre oranı, Ph ve BCR-ABL değerleri bakımından birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanan hastalar ile sağlanamayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Periferdeki ve kemik iliğindeki blastik hücre oranının hastalığın evresi ile orantılı olduğu bilinmektedir (98, 99). Akselere ve Blastik fazlarda tedaviye direnç artmaktadır (3, 5, 6). Hastalarımızda blastik hücre oranlarının kalıcı remisyonla ilişkili

bulunmamasının sebebi hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%96,5) kronik fazda olup blastik hücre ortalama oranlarının periferik kanda ve kemik iliğinde sırasıyla %2,11 ve %3,33 oluşu ile açıklanabilir. Tedavi sürecinde Ph ve BCR-ABL değerlerinin artması yanıt kaybı ve/veya hastalık progresyonu olarak değerlendirilmektedir (3, 4, 98, 99). Ancak bildiğimiz kadarı ile kronik faz KML hastalarında Ph ve BCR-ABL'nin başlangıç değerleri ile tedavi yanıtını doğrudan karşılaştıran çalışma yapılmamıştır.

KML'de takip ve tedavi sürecini İmatinib öncesi ve sonrası olmak üzere iki döneme ayırmak mümkündür (1). Hastalarımızın 17 yılı aşkın süredir takip edilen önemli bir kısmı (26 hasta, %13,0) İmatinib öncesi tedavi almıştır (Tablo 5, Şekil 5). İmatinib öncesi dönemdeki tedavi İNF- $\alpha$  başta olmak üzere Hidroksiüre, Allopurinol, ve Busulfan gibi özgül olmayan ilaçlardan oluşmaktadır (61, 62, 64). İmatinib öncesi dönemde tedavi alan hastalarımızın 21'inde (%80,8) kalıcı remisyonun sağlanamaması, 3 (%11,5) hastada ilaç yan etkisi ve bir (%3,8) hastada hastalık progresyonu nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı (Şekil 7). İmatinib öncesi dönemde bir (%3,8) hastamızda AKİN yapıldı. Önceki çalışmalarda İNF- $\alpha$  kullanan hastaların birçoğunda THY'ın sağlandığı, ancak TSY oranının %13 ile 27 arasında kaldığı bildirilmiştir (3, 5, 99). Randomize bir faz III araştırması olan '*International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (imatinib) (IRIS)*' çalışmasında İNF- $\alpha$  tedavisi alan hastaların 10 yıllık sağkalımı %12 ile %24 arasında bulunmuştur (99).

İmatinib öncesi dönemde AKİN tek iyileştirici tedavi olarak uygulanmıştır (61, 62, 64). Ancak AKİN uygulaması için hasta seçiminde sıkı bir süreç yaşanmaktadır. Süreçte legal belgeleri hazırlamak, biyolojik olarak uygun verici bulmak, alıcı hastanın yaşı ve komorbiditesi gibi bir takım zorlukları dikkate almak gerekmektedir (83, 84, 100). AKİN sürecinde uygulanan kemoterapi nedeniyle hastada enfeksiyon riski artmaktadır (83, 85, 100). Nakil sonrasında konuk dokulara karşı verici dokusundan kaynaklanan reaksiyon (Graft versus host hastalığı), greft yetmezliği, engraftman sendromu, diffüz alveolar hemoraj gibi ciddi yan etkiler sıklıkla meydana gelmektedir (100, 101). AKİN'den sonra hastalık nüks edebilmektedir (102). Bir hastamıza KML tanısı koyulduğunda 13 yaşında iken AKİN yapıldı, ondan 13 yıl sonra nüks kronik faz KML tanısı ile İmatinib başlandı ve halen remisyonudadır.

Kliniğimizde 2002 yılında İmatinib kullanılmaya başlandıktan sonra yeni KML tanısı alan ve çalışmamıza dahil edilen 174 hastamızın çoğunda (161 hasta, %92,5) birinci tedavi İmatinib, 12 hastada (%6,9) Nilotinib ve bir hastada (%0,6) Dasatinib olmuştur (Tablo 5,

Şekil 5). TKİ kullanan hastalarda MMY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama 11,65 ay ve kalıcı remisyon süreleri 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama 7,74 yıl olarak bulundu (Tablo 7). İmatinib kullanan 161 hastanın 117'sinde (%72,7), Nilotinib kullananların 12'si ve Dasatinib kullanan bir, toplamda 130 hastada birinci tedavide kalıcı remisyon sağlandığı ve Nilotinib kullanırken gebe kalan bir hasta hariç hepsinin halen aynı tedavilere devam ettikleri görüldü (Tablo 9, Şekil 8).

Hochhaus ve ark.'nın 2017'de yayınladıkları çok merkezli randomize prospektif çalışmada 11 yıllık takip süresince yeni tanı 1106 KML hastası birinci tedavide 2 gruba ayrılıp bir gruba İmatinib diğer gruba İNF- $\alpha$  ve sitozin arabinozot uygulanmış (103). Çalışmada remisyon THY ile birlikte TSY'nın bulunması olarak tanımlanmış (103). Çalışma süresince gerektiğinde tedavi değişimine izin verilmiş (103). Sonuç olarak İNF- $\alpha$  ile sitozin arabonizit alan grupta ortalama 0,8 yıl içinde %65,6 hastada hastalık progresyonu ve/veya yanıtızsızlık nedeniyle tedavi değişimi yapılmış (103). İmatinib grubunda ise ortalama 8,9 yılda %22,8 hastada yetersiz yanıt ve/veya ilaç yan etkisi nedeniyle tedavi değişimi yapılmış (103). Bizim grubumuzda birinci tedavide İmatinib alan hastalarımızın %27,8'inde tedavi değişimi gerekli oldu. Bu önemsiz fark, bizim çalışma süremizin (İmatinib öncesi dönem sayılmazsa) 17 yıl gibi daha uzun bir süre olması ve remisyon tanımımızın THY, TSY ve MMY hepsinin bir arada bulunması şartı olarak daha sıkı olması ile açıklanabilir. IRIS çalışmasında ise 8 yılın sonunda İmatinib kullanan hastaların %45'i İmatinib'i bırakmış (99). Bırakanlar arasında ölenler ve çalışmadan çekilenler de sayılmış (99). Ancak çalışmalarında İmatinib'e yanıt veren hastalarda 8 yıllık olaysız tahmini sağkalım ve progresyonsuz kalma oranları sırasıyla %81 ve %92 olarak hesaplanmış (99).

Birinci tedavide kalıcı remisyon sağlanamayan hastalarda tedavi başarısızlığının araştırılmasından sonra tedavi değişimi yapıldı (Tablo 6, Şekil 9). Tedavi değişimi gerektirenler, İmatinib alan 43 (%21,5), Nilotinib alan bir (0,5) ve İmatinib öncesi tedavi alan 26 (%13,0) olmak üzere toplam 70 (%35,0) hastadan oluştu. Birinci basamak tedavi değişim nedenlerinin 54 (%27,0) hastada tedaviye yanıt vermeme, bir (%0,5) hastada gebelik, 3 (%1,5) hastada hastalık progresyonu, 4 (%2,0) hastada ilaç yan etkisi, 7 (%3,5) hastada remisyon sağlandıktan bir süre sonra yanıt kaybı, bir hastada ilaç yan etkisi ile birlikte tedaviye yanıt vermeme olduğu görüldü. Gebelik nedeniyle tedavi değişimi yapılan hasta Nilotinib kullanmaktaydı. Nilotinib kesilip gebelik ve emzirme döneminde ilaçsız remisyonda takip edildi, daha sonra İmatinib başlandı ve halen remisyondadır. İlaç yan etkisi yaşayan 3 hasta İNF- $\alpha$  kullanmaktaydı. Ciddi kemik ağrıları, baş ağrısı, yorgunluk, sitopeni ve karaciğer

fonksiyon bozukluğu nedeniyle tedavi değişimi yapılarak ikinci tedaviye geçildi. TKİ kullanan hastalarımızda birinci tedavi seyrini etkileyecek ciddi ilaç yan etkisi izlenmedi.

Literatürde ilave KKA yeni tanılı KML hastalarının ortalama %5’inde bildirilmiştir (104, 105). WHO ve Avrupa Lösemi Örgütü (ELN) kriterlerine göre tanı sırasında Ph kromozomu pozitif bulunan hücrelerde bazı ilave klonal kromozom anomalilerinin meydana gelmesi ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması durumunda hastalığın progresyonu bakımından değerlendirme yapılması önerilmektedir (5, 104, 106, 107). Ancak meydana gelen bütün ilave KKA’nın prognozu kötü yönde etkilediği söylenemez (107). Çalışmamızda birinci tedavide yanıt kaybı, yanıtsızlık, ve progresyon nedeniyle yapılan sitogenetik araştırmada 11 (%5,5) hastada ilave KKA saptandı (Tablo 16). Bir hastamızda trizomi 8 saptandı. Bu hastamızda İmatinib öncesi dönemde İNF- $\alpha$  birinci tedavi olarak kullanıldı ve kalıcı remisyon elde edilemeyip ikinci tedaviye geçildi. KML hastalarında trizomi 8’in kötü prognozla ilişkili olduğu birçok bildirimde yayınlanmıştır (108, 109, 110).

Birinci tedavide İmatinib ile remisyon elde edilemeyen bir hastamızda BCR-ABL füzyon geninde ekzon 7 delesyon saptandı. Gaillard ve ark.’nın çalışmasında ekzon 7 delesyonunun kinaz bölgesi mutasyonu ile bağlantılı bulunmadığı ve dolayısı ile İmatinib direnci ile ilişkili olmadığı görüşü bildirilmiştir (111, 112).

Hastalarımızın 7’sinde (%3,5) varyant Ph kromozomu saptandı. Yedi hastanın birinde İmatinib öncesi dönemde hem varyant Ph hem atipik BCR-ABL füzyonu saptandı. Hastada hem birinci tedavide İNF- $\alpha$  ve Hidroksiüre hem de ikinci tedavide İmatinib ile TSY ve MMY sağlanamadı. Üçüncü tedavide ilaç yan etkisi nedeniyle Dasatinib bırakılıp dördüncü tedavide Nilotinib ile remisyon sağlandı. Diğer altı hastaya birinci tedavi olarak İmatinib verildi. Bunların ikisinde İlave KKA veya TK-mut saptanmazken birinci tedavide İmatinib ile remisyon sağlandı. Bir hastada İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib’e direnç vardı. Bu hastada ilaç direncinin sebebi belirlenemedi dördüncü tedavide Ponatinib ile kalıcı remisyon sağlandı. Bir başka hastada İmatinib direnci vardı, üçüncü tedavide Nilotinib ile kalıcı remisyon sağlandı. Kalan 2 hastada aynı zamanda TK-mut (T315i ve c1116GT) saptandı, TSY elde edilemedi ve ikinci tedaviye geçildi. Bu bulgularımızla varyant Ph kromozomunun kötü prognozla ilişkili olduğu kanısına varamadık. Eyüpoğlu ve ark. çalışmasında 180 hastanın 5’inde varyant Ph kromozomu saptanarak verilen tedavilerde beşinde de MMY elde edilmiş, ve varyant Ph kromozomunun kötü prognozla ilişkili olmadığı görüşü bildirilmiştir (28). Koshiyama ve ark.’nın çalışmasında 93 hastanın 8’inde varyant Ph kromozomu saptanmış ve

sitogenetik yanıt değerlendirmesinde varyant Ph ile klasik Ph kromozomu arasında anlamlı fark bulunmamış (113).

Toplam 3 (%1,5) hastamızda atipik BCR-ABL fúzyonu (atipik Ph kromozomu) bulundu. Birinde atipik BCR-ABL fúzyonu ve varyant Ph kromozomu birlikte bulunmaktaydı. Bir diğer hastada bir TK-mut (E255V) saptanmış olup birinci tedavide İmatinib'e direnç gösterdi ve ikinci tedaviye geçildi. Atipik fúzyon saptanan 3. hastada birinci tedavide İmatinib ile kalıcı remisyon sağlandı. Daha önce yapılan bir çalışmada 1260 KML hastasının %5,7'sinde atipik BCR-ABL fúzyonu saptanmış olup tedaviye yanıt değerlendirmesinde atipik fúzyon saptananların %67'sinde hastalık progresyonu olmuş (114). Progresyon saptananların %80'inde BCR-ABL fúzyon geninde İmatinib'e dirençle ilişkilendirilen Y253H ve E255K mutasyonları saptanmış (114).

Toplam 8 (%4,0) hastamızda TK-mut saptandı (Tablo 17). Ayrıca JAK-2 V617F mutasyonu saptanan bir hastaya akselere fazda tanı koyulup birinci tedavide İmatinib ile kalıcı remisyon sağlandı. Daha önce yapılan bir çalışmada KML hastalarının %26,7'sinde JAK-2 V617F mutasyonu saptanmış ve bu gen hastalığın erken progresyonu ile ilişkili bulunmuş (115). Akselere fazda tanı koyulan 2 hastamızda Y253H mutasyonu saptandı. Birinci tedavide İmatinib ile TSY alınamadı, ikinci tedaviye geçildi. Kronik fazda tanı koyulan ve uygulanan İmatinib tedavisine direnç gösteren 2 hastada E255V, birer hastada T315i, F359V, L248V ve c1116GT mutasyonlarının saptanmasından sonra ikinci tedaviye geçildi (Tablo 17). E255V saptanan bir hastada aynı zamanda atipik Ph kromozomu bulunmakta idi. T315i ve c1116GT mutasyonu belirlenen hastaların tanısall tetkiklerinde varyant Ph kromozomu bulunmakta idi. Sonuç olarak serimizde saptanan TK-mut'ların hepsi İmatinib'e dirençli olan vakalarda bulundu. Önceki alışmalarda KML hastalarında gözlenen İmatinib direncinin en sık sebebinin TK-mut olduğu bildirildi (116, 117). Bugüne kadar çok sayıda TK-mut çeşidi bildirilmiştir (118). TK-mut ile ilgili hemen bütün çalışmalar özellikle İmatinib'e direnç olarak ele alınmaktadır (119). Global olarak ve bizim kliniğimizde olduğu gibi KML'de birinci basamak tedavide en sık İmatinib tercih edilmektedir (5). Bazı alışmalarda İmatinib'in TK-mut'u tetikleyebileceği görüşü öne sürölmüştür (119). Ancak daha öne çıkan görüş ise ilaç direncinin sebebinin TK'nın ATP'nin bağlanma yeri olan '*P-loop*' kısmında yapısal değişikliğe yol açan mutasyonun olmasıdır (120). Diğer bir görüşe göre cABL geninin kendi içinde oto-inhibitör bölgeler olup normal şartlarda genin kinaz aktivitesini oto-kontrol etmektedir. (117). Bu kontrol mekanizmasının olduğu bölgelerde mutasyon olduğunda TKİ direnci ortaya çıktığı öne süröldü (117). Literatürde İmatinib

direncinde TK-mut'un rolü %5 ile %50 arasında değişmektedir (117). TKİ direncinin nedenleri arasında en sık sorumlu tutulan neden P-loop kısmında yer alan T315i mutasyonu olup birden çok TKİ direncine yol açtığı bildirilmiştir (120). T315i saptanan hastamızda İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib'e direnç belirlenip etki mekanizması farklı olan Ponatinib'e geçilerek kalıcı remisyon sağlandı. Bir başka çalışmada TKİ başlamadan önce Hidroksiüre gibi tümör yükünü azaltan ön tedavinin İmatinib direncini azalttığı gösterilmiştir (117, 118, 120).

## **ii. İkinci Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Hastalarımızda ikinci tedaviye geçilirken tedavi değişim nedenlerini araştırdıktan sonra ilaç seçimi yapıldı. Birinci tedaviye yanıt vermeyen 70 hastanın 48'inde (yaklaşık 2/3'ü) yanıt alınamamasının nedeni belirlenemedi. Bu oran önceki çalışmalardakine benzemektedir (120, 121). Hastaların 25'inde (%35,7) ikinci tedavide İmatinib, birinde (%1,4) İNF- $\alpha$ , 21'inde (%30,0) Nilotinib, 22'sinde (%31,4) Dasatinib ve birinde (%1,4) otolog kök hücre nakli (OKİN) olduğu gözlemlendi (Tablo 10, Şekil 10).

İkinci tedavi olarak imatinib'e geçilen hastaların 24'ünün (%34,3) birinci tedavide İmatinib öncesi döneme ait tedavi aldığı kaydedildi. Bir hastamızda birinci tedavide İmatinib kullanılırken gebelik nedeniyle ilaç kesilip İNF- $\alpha$  başlandı. Gebelik dönemini remisyonda geçiren hastanın çalışmamız döneminde emzirme döneminde olduğu kaydedildi. İmatinib öncesi dönemde İNF- $\alpha$  tedavisinde TSY alınamayan bir hastaya OKİN yapıldı. Dört yıllık remisyonlu süre sonunda nüks kronik faz KML tanısı ile İmatinib başlandı ve halen remisyonudadır. OKİN sonrası nüksün nakil öncesinden kemik iliğinde bulunan kalıntı ve/veya nakledilen kök hücreler arasında bulunan Ph pozitif hücrelerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (120).

İkinci tedavide hastalarımızın MMY süreleri 3 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama 9,93 ay, kalıcı remisyon süreleri 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama 7,34 yıl ve geçici remisyon süreleri 1 ile 6 yıl arasında değişmekte olup ortalama 3,71 yıl olarak saptandı (Tablo 10).

Hastaların 48'inde (%68,6) kalıcı remisyon sağlanarak tedavi değişimi yapılmazken 3'ünde (%4,3) ilaç yan etkisi, 4'ünde (%5,7) tedaviye yanıt kaybı, 14'ünde (%20,0) tedaviye yanıtızsızlık, birinde (%1,4) yanıtızsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi nedeniyle toplam 21 hastada (%31,4) tedavi değişimi yapıldığı saptandı (Tablo 10, Şekil 11).

Kalıcı remisyonun sağlanamadığı 2 (%2,9) hastada ilave KKA (trizomi 8 ve atipik Ph kromozomu), 2 (%2,9) hastada TK-mut (F359V ve T315i) saptanırken diğer 12 (%17,1) hastada yanıtızlığın sebebi belirlenemedi (Tablo 16, Tablo 17).

İkinci tedavide Dasatinib kullanan 22 hastanın 4'ünde (%18,2) gözlenen ilaç yan etkisi olgularının hepsi Dasatinib ile ilişkilendirilen ve ciddi solunum sıkıntısına yol açan plevral efüzyon olup furosemid ve kortikosteroid ile tedavi edildi. Ancak plevral efüzyonun tam olarak gerilememesi nedeniyle Dasatinib kesilip üçüncü tedavi olarak Nilotinib'e geçildi (Tablo 18). Plevral efüzyon yaşayan olguların birinde varyant Ph kromozomu bulunmaktaydı, bir diğerinde ise birinci tedavide İmatinib altında iken hastalığın progresyonu olup akselere faza dönüştükten sonra ikinci tedavide Dasatinib'e geçildi. Dasatinib ilişkili plevral efüzyon insidansının %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir (122). Dasatinib'e bağlı plevral efüzyon oluşma mekanizması kesin bilinmemekle birlikte plevral sıvıda lenfosit sayısının artması, otoantikörün bulunması ve efüzyonun kortikosteroidlere cevap vermesine dayanarak sürecin immün vasıflı olabileceği ileri sürüldü (122).

### **iii. Üçüncü Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Üçüncü tedaviye geçilen 21 hastanın 10'una (%47,6) Nilotinib, 7'sine (%33,3) Dasatinib, birine (%4,8) İmatinib, birine Ponatinib ve birine Bosutinib başlandı. İkinci tedavide Nilotinib kullanan bir hastanın tedavisine Azasitidin eklendi (Tablo 11, Şekil 12). Olguların kalıcı remisyon süreleri 1 ile 13 yıl arasında değişmekte olup ortalama 4,52 yıl olarak ve geçici remisyon süreleri 3 ile 8 yıl arasında değişmekte olup ortalama 5,00 yıl olarak saptandı. On iki hastada (%57,1) kalıcı remisyon sağlanmış olup tedavi değişimi yapılmazken, 4 hastada (%19,0) ilaç yan etkisi, 5 hastada (%23,8) yanıtızlık nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı gözlendi (Şekil 13). Dört hastada gözlenen ilaç yan etkileri şu şekilde idi: Efüzyonlu perikardit ve pulmoner ödem. Dasatinib kullanan bir hastada, Plevral efüzyon atipik Ph kromozomu bulunup Dasatinib kullanan bir hastada, iskemik inme Nilotinib kullanan bir hastada ve myokard enfarktüsü Nilotinib kullanan bir hastada şeklinde idi (Tablo 18). Plevral efüzyon olan hastada hem atipik hem varyant Ph kromozomu bulunmaktaydı. Dasatinib'e bağlı perikard efüzyon plöreziden daha nadirdir, ancak perikard tomponadı gibi ciddi morbiditeye yol açtığı da rapor edilmiştir (123, 124). Dasatinib'e bağlı pulmoner ödem ve pulmoner hipertansiyon nadir olarak rapor edilmiştir (125).

Nilotinib'in sorumlu düşünüldüğu birçok kardiyovasküler olayın yer aldığı bildirimler bulunmaktadır (126). Bunun mekanizması olarak Nilotinib'in vasküler, pankreatik

ve mast hücreleri gibi hematopoietik-dışı hücreler üzerinde etki ederek hiperlipidemi ve ateroskleroza tetiklediği görüşü bildirilmiştir (126).

#### **iv. Dördüncü Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Dokuz hastamızda dördüncü tedaviye geçildi. Bunların 3'üne (%33,3) Nilotinib ve 2'ser hastaya (toplam 6 hasta, %66,7) Ponatinib, Dasatinib ve Bosutinib başlandı (Tablo, 12 Şekil 13). Olguların 5'inde (%55,6) kalıcı remisyon sağlanarak tedavi değişimi yapılmazken, birinde (%11,1) ilaç yan etkisi, 2'sinde (%22,2) yanıtızsızlık ve diğer birinde (%11,1) yanıtızsızlık ile birlikte ilaç yan etkisi gözlemlendi (Şekil 14). Dasatinib alan hastaların birinde MMY alındığı halde inatçı plevral efüzyon gelişti. Dasatinib kesildi ve antibiyotik tedavisi verildi ve beşinci tedavide Ponatinib verildi, ancak TSY ve MMY kaybı ve ilaç yan etkisi yaşandı. Nilotinib verilen bir hasta iskemik inme geçirdi. Ponatinib verilen bir hastaya TSY sağlanamayarak AKİN önerildi. Hasta, AKİN'i istemediği için endikasyon dışı Ponatinib'e devam edildi, beşinci tedaviye geçilmedi.

#### **v. Beşinci Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Beşinci tedaviye 3 hastada geçildi. Bunlardan bir hastaya Bosutinib ve 2 hastaya Ponatinib verildi. Bosutinib alan hasta dördüncü tedavide Nilotinib altında iskemik inme geçirdiği ve over malign tümörü olduğu için endikasyon dışı Bosutinib'e devam edilerek altıncı tedaviye geçilmedi. Bir hastada Ponatinib altında ciddi trikuspid kapak yetmezliği gelişti, ejeksiyon fraksiyonu %40'a kadar düştü ve Ponatinib kesildi. Beşinci tedaviye geçilen 3 hastanın hiç birinde remisyon elde edilemedi (Tablo 13, Şekil 16).

#### **vi. Altıncı Tedavinin Değerlendirilmesi:**

Beşinci tedavide Ponatinib verilen 2 hastada altıncı tedaviye geçildi. İki hastaya da Bosutinib verildi. Birinde TSY ve MMY alındı, diğerinde altıncı tedavi değişimi yeni yapılmış olup çalışma dönemimiz itibarıyla TSY ve MMY değerlendirmek için yeterince zaman geçmemiştir (Tablo 14).

#### **c. Hastalarımızda Genel Remisyon Oranları:**

Toplam 6 basamak tedavide 200 hastanın 194'ünde (%97,0) çalışma dönemimiz itibarıyla kalıcı remisyon sağlandı, 6 hastada (%3,0) remisyon sağlanamadı (Tablo 15, Şekil

17). Remisyonun sağlanamadığı hastaların 2'sinin (%1,0) KML tanısı son 3 ay içinde koyulmuş olup kalıcı remisyon değerlendirmesi için çalışma dönemimiz itibarıyla yeterli zaman geçmemiştir. İki (%1,0) hastanın tedavisi yeni değiştirileli 3 ayı geçmediği için kalıcı remisyon değerlendirmesi yapılamadı. Diğer 2 (%1,0) hasta ise tüm medikal tedavilere yanıt vermemiş olup Kök Hücre Nakli Konsey'ine sevk edildi. Biri kendi isteği ile nakil çalışmasından çekilirken diğeri komorbiditeler nedeniyle nakil için uygun bulunmamıştır. Tedavilerde TKİ'lerle ilişkilendirilen toplam 15 (%7,5) ciddi ilaç yan etkisi, 11 (%5,5) ilave KKA, 8 (%4,0) TK-mut ve bir JAK-2 V617F mutasyonu vakası bulundu (Tablo 16, Tablo 17, Tablo 18). Toplam 187 (%93,5) vaka İmatinib kullanmıştır. İmatinib ile ilişkili tedavi seyrini etkileyen ilaç yan etkisi vakası gözlenmemiştir (79).

#### **d. Gebelik Olgularının Değerlendirilmesi:**

Toplam 6 (%3,0) kadının gebelik yaşadığı saptandı (Tablo 19). Bir vaka İmatinib kullanırken gebe kalmış, İmatinib altında 6. Haftada spontan abortus olmuş. Aynı hasta, 2 yıl aradan sonra İmatinib'i kullanmazken gebe kalmış, medikal abortus olmuş. İlaç kullanmazken üçüncü kez gebe kaldığında spontan abortus olmuş. Dördüncü gebeliği ilaçsız ve sorunsuz seyreden hastanın sağlıklı bebeğini doğurup emzirdiği sürede de ilaçsız ve düzenli takipte remisyonunda seyrettiği kaydedildi. Halen İmatinib kullanan hasta remisyonudadır. İkinci vaka imatinib kullanırken gebe kalmış. Gebelik süresince ilaç kesilmeyen hasta sağlıklı bebek doğurdu ve halen remisyonudadır. Üçüncü vakada gebe ilen KML tanısı koyuldu. İNF- $\alpha$  başlanan hastada gebelik süresince remisyon elde edilemedi. Sağlıklı bebeğini emzirmeden kestikten sonra başlanan İmatinib ile remisyon sağlandı. Dördüncü vaka Nilotinib ile remisyonunda iken gebe kaldı. Nilotinib kesilip ilaçsız remisyonunda takip edildi. Sağlıklı bebek doğurduktan sonra İmatinib başlandı. Beşinci vakada gebelik öncesinde İmatinib'e yanıt kaybı vardı. Gebe kalınca İmatinib kesildi. Gebelik süresince ilaçsız takip edildi. Doğum sonrası başlanan Nilotinib ile remisyon sağlandı. Altıncı vaka ise planlı gebelik öncesinde İmatinib kesildi. Gebelik süresince kullandığı İNF- $\alpha$  ile remisyonunda seyretti, doğumda sağlıklı bebeği oldu. Çalışmamız döneminde halen emzirmekte olan hastada TKİ tedavisi henüz yeniden başlanmadı.

Bildiğimiz kadarı ile gebelikte KML'nin takibi ve tedavisi için hazırlanmış uluslararası bir kılavuz bulunmamaktadır (127). Klinisyenler, yapılmış klinik çalışma verilerine göre takip ve tedavi planlamaktadırlar (127). Bir hastamızda olduğu gibi özellikle

İmatinib ile ilgili abortus bildirimleri gittikçe artış göstermektedir (127, 128). Muhtemelen İmatinib'in çok daha yaygın kullanılıyor olması nedeniyle diğer TKİ'lerle ilgili teratojenite verileri çok kısıtlıdır. Dokuzu kaza ve 13'ü planlı toplam 22 KML'de gebelik olgularının katıldığı bir çalışmada planlı gebeliği olan kadın hastalara gebelikten bir ay öncesinden birinci trimester sonuna kadar İmatinib'e ara verilmesi tavsiye edilmiştir (128). Erkek hastalara da sağlıklı eşlerinin gebe kalmasından bir ay öncesinden İmatinib'e ara verilmesi önerilmiştir (128). Plansız vakaların hepsinde İmatinib altında gebe kalınmış ve sonuç olarak 3 spontan abortus, 4 elektif abortus, bir hipospadias ve bir mikrosefali vakası olmuş. (128).

Bir başka çalışmada gebeliğin olduğu fark edildikten sonra İmatinib'in kesildiği 19 vakada 3 spontan abortus olmuş (129). Doğan 16 bebekten birinde hipospadias ve bir diğerinde ince barsak dönmesi saptanmış (129).

Bizim verilerimiz ile diğer literatürdekilere bakıldığında KML tedavisinde İmatinib kullanan gebe vakaları arasında spontan abortus insidansının yaklaşık % 16,7 gibi yüksek bir oran olduğu söylenebilir (130).

Gebelikte KML'nin takibi ve tedavisi için uluslararası standart bir kılavuzun geliştirilmesi üzerine daha çok çalışmanın yapılması gerektiği görüşümüzü bildirmekteyiz.

## 5 - SONUÇ:

Son 20 yılda KML'de tanı, takip ve tedavide devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri tedavide başarı oranlarını arttırmış olup hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını iyileştirmiştir. Dasatinib'in İmatinib'ten 350 kat ve Nilotinib'in 10-30 kat daha etkin olduğu gösterilmesine rağmen Dasatinib ve Nilotinib ile ilişkilendirilen ciddi yan etkiler nedeniyle İmatinib birinci basamak tedavideki yerini korumaktadır (131, 132). Yeni keşfedilen ve ilaç direncine neden olabilecek mutasyonlar bildirilmeye devam etmektedir. İlaç direncinin önüne geçmek ve yan etkileri daha kabul edilir ilaçları geliştirmek için daha çok klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. KML tedavisi alan hastaların gebe kalmamalarını önermekteyiz.

## 6 - REFERANSLAR:

1. A. Hochhaus, M.D., R. A. Larson, M.D., F. Guilhot, M.D. et al, Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia *n engl j med* 376;10, March 9, 2017, 917-927
2. Rumpold H, Webersinke G. Molecular pathogenesis of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia — is it all BCR-ABL? *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11: 3-19.
3. A. Quintas, J. E. Cortes Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment; *Mayo Clin Proc*, July, 2006, 81 (7): 973-988
4. D. A. Arber , A. Orazi, R. Hasserejian et al; The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia, *Blood*, May 2016, 127(20):2391-2405
5. J. L. Liesveld, M. Litchman, Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders, *Williams Hematology* 9th edition 1437-1475
6. Karaman A., Medeni Ş. S., Sevindik Ö. G. Et al, Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi , 2016 DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2016 Aralık 30(3), 103-112
7. M. W. Deininger, J. M. Goldman, J. V. Melo, The Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukemia, *Blood* 2000;96:3343-3356
8. E. Archimbaud, j. Maupas, C. L. palazzolo, Influence of cigarette smoking on presentation and Course of Chronic Myelogenous Leukemia, *Cancer*, May 1989, 63(10) 2060-2065
9. M. Lauseker, J Hasford, S. Saussele et al, Smokers with Chronic Myeloid Leukemia are at higher risk of Disease Progression and Premature Death, *Cancer*, July 2017, 1; 123(13): 2467-2471

10. S. S. Strom, Y. Yamamura, H. M. Katarijian et al Obesity, Weight Gain, and Risk of Chronic Myeloid Leukemia, *Cancer Emidemiol biomarkers Prev.* 2009 May, 18(5) 1501-1506
11. S. C. Larsson, A. Wolk. Overweight and Obesity and Incidence of Leukemia: A meta-analysis of Cohort Studies, *Int J Cancer* 2008 March 15; 122(6) 1418-1421
12. A. Engeland, S. Tretli, S. Hansen et al Height and body mass index and risk of lymphohematopoietic malignancies in two million Norwegian men and women, *American J of Epidem* 2007; 165:44-52
13. C. Samanic, G. Gridley, W. H. Chow et al Obesity and Cancer Risk among White and Black United States Veterans. *Cancer Causes Control.* 2004; 15:35-43
14. P. Fernberg, A. Odenbro, R. Bellocco et al Tobacco use, Body Mass Index and the Risk of leukemia and Multiple Myeloma, a nationwide cohort in Sweden, *Cancer Res.* 2007; 67: 5983-5986
15. K. Kasim, P. Levallois, B Abdous et al Lifestyle Factors and Risk of Adult Leukemia in Canada, *Cancer Causes Control* 2005; 16: 489-500
16. Nowell P. C., Hungerford, D. A., A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science.* 1960;132:1497
17. Rowley J. D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1973;243:290–293
18. Bartram C. R., de Klein, A, Hagemeijer, A et al, Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1983;306:277–280

19. Groffen J, Stephenson J. R., Heisterkamp, N, de Klein, A, Bartram, CR, Grosveld, G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36:93–99
20. Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):1043-63
21. Ali, F. B., Verma, R. K., Ali, M. et al; The Prevalence of Philadelphia Chromosome in BCR-ABL Positive Chronic Myelogenous Leukemia Cases in North Indian Population *Int J Cur Res Rev*, 2017 January, 9(2) 14-19
22. Yang D., Xiao S., K. et. al, Philadelphia chromosome with acute myeloid leukemia and concurrent large B cell lymphoma of different origins: A case report; *Oncol Lett*. 2017 Mar; 13(3): 1189–1193.
23. Tien H. F., Wang C. H., Chuang S. M et al., Characterization of Philadelphia-chromosome-positive acute leukemia by clinical, immunocytochemical, and gene analysis, *Leukemia*. 1992 Sep;6(9):907-14.
24. Tien H F, Wang CH, Lee FY, et al Cytogenetic study of acute lymphoblastic leukemia and its correlation with immunophenotype and genotype. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992 Apr;59(2):191-8.
25. Maria de Lourdes L. F. C., Ana C A., Rosana M M et al. Frequency and Diversity of Variant Philadelphia Chromosome In Chronic Myeloid Leukemia Patients, *Blood* 2011 118(21):4903;
26. Groffen, J, Stephenson, JR, Heisterkamp, N, de Klein, A, Bartram, CR, Grosveld, G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36: 93–99
27. Hehlmann R et al. Chronic myeloid leukemia. *The Lancet* 2007; 370: 342-350.

28. Eyüpoğlu, D, Bozkurt, S., Haznedaroğlu İ, et al, The Impact of Variant Philadelphia Chromosome Translocations on the Clinical Course of Chronic Myeloid Leukemia, *Turk J Haematol.* 2016 Mar; 33(1): 60–65.
29. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2001;107:76–94
30. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, (GIMEMA) Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2011;117:6793–6800.
31. Huret J. Complex translocations, simple variant translocations and Ph-negative cases in chronic myelogenous leukaemia. *Hum Genet.* 1990;85:565–568
32. Stagno F, Vigneri P, Del Fabro V, et al, Influence of complex variant chromosomal translocations in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2010;49:506–508
33. Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytog.* 2007;173:97–106
34. Valencia A, Cervera J, Such E, Barragán E, Bolufer P, Fuster O, Collado R, Martínez J, Sanz MA. Complex variant t (9; 22) chromosome translocations in five cases of chronic myeloid leukemia. *Adv Hematol.* 2009;2009:187125.
35. Groffen, J, Stephenson, JR, Heisterkamp, N, de Klein, A, Bartram, CR, Grosveld, G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell.* 1984;36:93–99
36. Ayatollahi H., Keramati M R, Shirdel A., Kooshyar M M, MD, et al; BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran, *Caspian J Intern Med.* 2018 Winter; 9(1): 65–70.

37. de Carvalho DL, Barbosa CD, de Carvalho AL, Beck ST. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Philadelphia chromosome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34:280–4.
38. Dan Jones, Rajyalakshmi Luthra, Jorge Cortes, et al, BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome–positive leukemias, *Blood* 2008, 112; 5190-5192
39. Strife, A, Clarkson, B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect?. *Semin Hematol.* 1988;25:1–19
40. Ravandi F, Cortes J, Albitar M, et al. Chronic myelogenous leukaemia with p185(BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. *Br J Haematol* 1999;107:581-586
41. Cimino G, Pane F, Elia L, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica* 2006;91:377-380
42. Animesh Pardanani, Ayalew Tefferi, Mark R. Litzow, et al: Chronic myeloid leukemia with p190BCR-ABL: prevalence, morphology, tyrosine kinase inhibitor response, and kinase domain mutation analysis, *Blood* 2009, 114(16) 3502-3503
43. Durga Prasad Dash, Valerie Trap-stamborski, Curt Czajkowski, et al: Identification of a Novel BCR-ABL1 Fusion Transcript in a Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patient By Unique Molecular Methods and Subsequent Monitoring of the Patient's Response to Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy, *Blood* 2018 132:5453
44. Sakae T, Koiti I, Kazuhiro S, Jyunko T, Masato T, Naoya U, Ayako W, Mituharu I, Hiroki Y and Kazuo D, Hematopoietic Differentiation of ES Cells from P230 Bcr/Abl Transgenic Mouse. *Blood* 2005 106:4331

45. Philip A Thompson, M.B.B.S, Hagop Kantarjian, and Jorge E Cortes, Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in 2015, Mayo Clin Proc. 2015 Oct; 90(10): 1440–1454.
46. Karanas, A, Silver, RT. Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. Blood. 1968;32:445–459
47. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, and Marzieh H, Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East, Blood Res. 2018 Mar; 53(1): 49–52.
48. Hsiao HH<sup>1</sup>, Liu YC, Tsai HJ, Hsu JF, Yang WC, Chang CS, Lin SF. Additional chromosome abnormalities in chronic myeloid leukemia, Kaohsiung J Med Sci. 2011 Feb;27(2):49-54
49. Bingcheng Liu, Ying Wang, Hui Wei, et al, Impact of Additional Chromosomal Abnormalities in Philadelphia-Positive Clone on Prognosis of CML Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors, Blood 2016 128:1926;
50. Thomas Ernst, Vivien Schäfer, Helen E White, Susanne Saussele, Thoralf Lange, Gareth Gerrard, Nicholas CP Cross and Andreas Hochhaus, Assessment of Molecular Response in CML Patients with Atypical BCR-ABL Transcripts. Recommendations By the EUTOS Collaboration, Blood 2016 128:1918;
51. Elias J. Jabbour, MD,<sup>1</sup> Timothy P. Hughes, MD,<sup>2</sup> Jorge E. Cortés, MD,<sup>1</sup> Hagop M. Kantarjian, MD,<sup>1</sup> and Andreas Hochhaus, Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia, Leuk Lymphoma. 2014 Jul; 55(7): 1451–1462.
52. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108:1809–1820

53. 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;30:232–238
54. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood.* 2009;113:6315–6321.
55. Hochhaus A, Guilhot F, Al-Ali KH, et al. Early BCR-ABL transcript levels predict future molecular response and long-term outcomes in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: analysis of ENESTnd 3-year data [abstract 0584]. 17th Congress of the European Hematology Association; June 14–17, 2012; Amsterdam, the Netherlands.<sup>7</sup>
56. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118:686–692.
57. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:850–858.
58. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63:789–799
59. Jorge E, Cortes E, Moshe Talpaz, Hagop Kantarjian, Chronic myelogenous leukemia: A review *The American Journal of Medicine*, 100(5), May 1996, 555-570

60. Moshe Talpaz, Hagop Kantarjian, Razelle Kurzrock, Jose M. Trujillo, Jordan U. Gutterman, Interferon-Alpha Produces Sustained Cytogenetic Responses in Chronic Myelogenous Leukemia: Philadelphia Chromosome-Positive Patients *Annals of Internal Medicine*, April 1991 Vol: 114(7), 532–538
61. R. Hehlmann, H. Heimpel, J. Hasford, H.J. Kolb, H. Pralle, D.K. Hossfeld, W. QueiBer, et al; Randomized Comparison of Interferon-a With Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia, *Blood*, Vol 84, No 12 (December 15), 1994: pp 4064-4077
62. Kujawski LA, Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007 Oct-Dec;18(5-6):459-71
63. M Talpaz, R Hehlmann, A Quintás-Cardama et al, Re-emergence of interferon- $\alpha$  in the treatment of chronic myeloid leukemia, *Leukemia*. 2013 Apr; 27(4): 803–812.
64. Ozer H, George SL, Schiffer CA, Rao K, Rao PN, Wurster-Hill DH, et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: effect on remission duration and survival: Cancer and Leukemia Group B study 8583. *Blood*. 1993;82:2975–2984.
65. Alimena G, Morra E, Lazzarino M, Liberati AM, Montefusco E, Inverardi D, et al. Interferon alpha-2b as therapy for patients with Ph'-positive chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1990;52:25–28.
66. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1994;330:820–825.

67. Francesca Bonifazi, Antonio de Vivo, Gianantonio Rosti et al, Chronic myeloid leukemia and interferon- $\alpha$ : a study of complete cytogenetic responders, *Blood* 2001 98:3074-3081
68. John M. Goldman, How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era, *Blood* 2007 110:2828-2837
69. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):442-459
70. Stefan Schmidt, Short overview on the current treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase, *Memo.* 2016; 9(4): 157–162.
71. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure, *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8 Suppl A):8-12.
72. Heather Oakervee, Bart's Health NHST, CML Guidelines, London Cancer 2015 516 v 1.0
73. Kristina Höliga, and Rainer Moogb, Leukocyte Depletion by Therapeutic Leukocytapheresis in Patients with Leukemia, *Transfus Med Hemother.* 2012 Aug; 39(4): 241–245.
74. Shafique S1, Bona R, Kaplan AA. A case report of therapeutic leukapheresis in an adult with chronic myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis. *Ther Apher Dial.* 2007 Apr;11(2):146-9.
75. Serdal Korkmaz, The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis?, *Transfusion and Apheresis Science*, February 2018, Volume 57, Issue 1, Pages 4–7
76. Rüdiger Hehlmann, How I treat CML blast crisis, *blood-2012-* 120; 737-747
77. T. Roshni Paul, Shantveer G. Uppin, Megha S. Uppin, Rachel T. Jacob, D. Raghunadha Rao, and Senthil J. Rajappa, Evaluation of Cytopenias Occurring in

- Imatinib Treated Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients, *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010 Jun; 26(2): 56–61.
78. Jose Francis, Muthiah Palaniappan, Biswajit Dubashi, Suresh Chandra Pradhan, and Adithan Chandrasekaran, Adverse drug reactions of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: A single-center surveillance study *J Pharmacol Pharmacother.* 2015 Jan-Mar; 6(1): 30–33.
79. Fatou Samba Diago Ndiaye, Seynabou Fall, Abibatou Sall, Awa Oumar Touré, Atoumane Faye, Nafissatou Diagne, Abdoulaye Pouye, Adverse effects of Imatinib Mesylat: 5-year follow-up of 55 patients with chronic myeloid leukemia in Dakar, *Open Journal of Hematology*, 2015, 6-4
80. H. Gréen, K. Skoglund, F. Rommel, et al, CYP3A activity influences imatinib response in patients with chronic myeloid leukemia: a pilot study on in vivo CYP3A activity, *Eur J Clin Pharmacol* (2010) 66:383–386
81. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G., A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML, *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S141-7.
82. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, et al; Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w1392
83. Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, et al. Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience. *Blood.* 2001;98:2922–2929
84. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al, The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow

- transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*. 2002;99:4200–4206.
85. Mehmet Özen, Celalettin Üstün, Bengi Öztürk, Pervin Topçuoğlu, Mutlu Arat, Mehmet Gündüz, Erden Atilla, Gülşen Bolat, Önder Arslan, Taner Demirer, Hamdi Akan, Osman İlhan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, and Muhit Özcan, Allogeneic Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia and the Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on Survival: A Quasi-Experimental Study, *Turk J Haematol*. 2017 Mar; 34(1): 16–26.
86. Grigg A, Hughes T. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2006;12:795–807
87. Saussele S, Lausker M, Gratwohl A, et al German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115:1880–1885
88. Simon W, Segel GB, Lichtman MA. Early allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era: a preliminary assessment. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37:116–124.
89. Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:810–816
90. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112:3500–3507.
91. Olavarria E, Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia, *Semin Hematol*. 2007 Oct;44(4):252-8.

92. Michele Baccarani, Fausto Castagnetti, Gabriele Gugliotta, Francesca Palandri, and Gianantonio Rosti, Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia, *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014005
93. Francois-Xavier Mahon, Treatment-free remission in CML: who, how, and why?, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 102–109.
94. Abdulaziz Hassan, Livingstone Gayus Dogara, Ahmadu Aliyu Babadoko, Sani Awwalu, and Aisha Indo Mamman, Coexistence of JAK2 and BCR-ABL mutation in patient with myeloproliferative neoplasm, *Niger Med J*. 2015 Jan-Feb; 56(1): 74–76.
95. Najia Tabassum, Mohammed Saboor, Rubina Ghani, and Moinuddin Moinuddin, Frequency of JAK2 V617F mutation in patients with Philadelphia positive Chronic Myeloid Leukemia in Pakistan, *Pak J Med Sci*. 2014 Jan-Feb; 30(1): 185–188.
96. Claudia Carranza, Damaris Tinti, Mariana Herrera, et al, Detection of Jak2 V617f Mutation, Secondary to the Presence of Bcr-Abl1 Translocation in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia: Report of a Case and Review of the Literature, *Int J Genomic Med* 2014, 2(116) : 1-4
97. Zdenek Racil, Hana Klamova, Jaroslava Voglova, Edgar Faber, Filip Razga, Persistent splenomegaly during imatinib therapy and the definition of complete hematological response in chronic myelogenous leukemia *American Journal of Hematology* February 2010; 85(5):386-9
98. M. Baccarani, M. W. Deininger, G. Rosti, et al, European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013, *Blood*. 2013 Aug ; 122(6): 872–884
99. Michael Deininger, Stephen G O'Brien, François Guilhot et al International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed

- Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib.  
Blood 2009 114:1126
100. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P, Early complications following haematopoietic SCT in children, Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41 Suppl 2:S39-42.
  101. Lucena CM, Torres A, Rovira M, Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study., Bone Marrow Transplant. 2014 Oct;49(10):1293-9
  102. A John Barrett<sup>1</sup>, and Minoo Battiwalla, Relapse after allogeneic stem cell transplantation, Expert Rev Hematol. 2010 Aug; 3(4): 429–441.
  103. Andreas Hochhaus, M.D., Richard A. Larson, M.D., François Guilhot et al Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia, N Engl J Med 2017 March; 376:917-927
  104. Simona Luatti, Fausto Castagnetti, Giulia Marzocchi, et al Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis, Blood 2012 120:761-767
  105. Ibrahim C. Haznedaroglu, Monitoring the Response to Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (CML), Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014; 6(1): e2014009.
  106. B. Liu, Y. Wang, H. Wei, et al Impact of Additional Chromosomal Abnormalities in Philadelphia-Positive Clone on Prognosis of CML Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors, Blood 2016 128:1926;
  107. W. Wang, J. E. Cortes, G. Tang, et al Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy, Blood 2016 127:2742-2750;

108. Wang W, Cortes JE, Lin P et al, Impact of trisomy 8 on treatment response and survival of patients with chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2015 Nov; 29(11):2263-6
109. W Wang, Z Chen, Z Hu, Clinical significance of trisomy 8 that emerges during therapy in chronic myeloid leukemia, *Blood Cancer J*. 2016 Nov; 6(11)
110. Kim M, Lee S, Jung CK, Transient trisomy 8 abnormality in Philadelphia-negative cells during imatinib mesylate treatment of chronic myelogenous leukemia, *Int J Lab Hematol*. 2008 Dec;30(6):508-12
111. Mikhailov I, BCR-ABL exon 7 deletion and novel point mutation in patient with chronic myelogenous leukemia and TKI resistance, *Clin Case Rep*. 2018 Sep 14;6(11):2057-2060
112. Gaillard JB1, Arnould C, Bravo S, Exon 7 deletion in the bcr-abl gene is frequent in chronic myeloid leukemia patients and is not correlated with resistance against imatinib, *Mol Cancer Ther*. 2010 Nov;9(11):3083-9
113. Dayane Bohn Koshiyama, Marcelo Eduardo Zanella Capra et al, Cytogenetic response to imatinib treatment in Southern Brazilian patients with chronic myelogenous leukemia and variant Philadelphia chromosome, *Annals of Hematology* 2012 October, 92(2): 185-9
114. Arun Kumar Arunachalam et al, Frequency of rare BCR-ABL1 fusion transcripts in chronic myeloid leukemia patients, *International journal of laboratory hematology* · December 2016, 39(3) 1-8
115. Najia T., Mohammed S., Rubina G., Frequency of JAK2 V617F mutation in patients with Philadelphia positive Chronic Myeloid Leukemia in Pakistan, *Pak J Med Sci*. 2014 Jan-Feb; 30(1): 185–188

116. Pahore ZA, Shamsi TS, Taj M, JAK2V617F mutation in chronic myeloid leukemia predicts early disease progression, *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Aug;21(8):472-5
117. Shantashri Vaidya, Babu Rao Vundinti, Chandrakala Shanmukhaiah, Evolution of BCR/ABL Gene Mutation in CML Is Time Dependent and Dependent on the Pressure Exerted by Tyrosine Kinase Inhibitor, *PLoS One*. 2015; 10(1) :e0114828
118. Kantarjian HM1, Giles F, Quintás-Cardama A, Cortes J, Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia; *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 15;13(4):1089-97
119. Nardi V1, Azam M, Daley GQ. Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL, *Curr Opin Hematol*. 2004 Jan;11(1):35-43.
120. Quintás-Cardama, A. , Gibbons, D.L., Kantarjian, H. Mutational analysis of chronic myeloid leukemia (CML) clones reveals heightened BCRABL1 genetic instability and wild-type BCR-ABL1 exhaustion in patients failing sequential imatinib and dasatinib therapy. *Blood*. 2007; 110: 1938
121. Nikolas von Bubnoff, Paul W. Manley, Jurgen Mestan, Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107), *Blood*, 15 Aug 2006; 108(4):1328-33
122. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib, *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Jul;16(4):351-6
123. Sushant Wattal, Mugula Sudhakar Rao, GS Naveen Chandra, et al, Dasatinib Induced Cardiac Tamponade-A Rare Association, *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb; 11(2): FD03–FD04
124. Ahmet Emre Eskazan, Teoman Soysal, Seniz Ongoren, et al, Pleural and pericardial effusions in chronic myeloid leukemia patients receiving low-dose dasatinib therapy, *Haematologica*. 2011 Mar; 96(3):15.

125. Anne Bergeron , Delphine Réa, Vincent Levy et al, Lung Abnormalities after Dasatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia, a Case Series, Am J of Resp and Crit Care Med, 2007 Oct 15;176(8):814-8
126. Quintás-Cardama A1, Kantarjian H, Cortes J., Nilotinib-associated vascular events, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012 Oct;12(5):337-40
127. Amit Bhandari, Katrina Rolen and Binay Kumar Shah, Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy; Intl J of Cancer Res and Treat.; January 2015 vol. 35(1) 1-11
128. Mukhopadhyay A1, Dasgupta S, Kanti Ray U, et al, Pregnancy outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib therapy, Ir J Med Sci. 2015 Mar;184(1):183-8
129. Patricia Ault, Hagop Kantarjian, Susan O'Brien, Pregnancy Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib, J Clin Oncol 24:1204-1208
130. Mitul Modi, Irappa Madabhavi, Mega Lahori, 103 Pregnancy Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia (CML): A Single-Centre Experience, Am J of Clin Path; 149(1), January 2018, S44–S45
131. Hagop M. Kantarjian, Neil P. Shah, Jorge E. Cortes 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 119:1123-1129
132. Francis J Giles; Gianantonio Rosti; Photis Beris; Richard E Clark; Philipp le Coutre; Francois-Xavier Mahon; Juan-Luis Steegmann; Peter Valent; Giuseppe Saglio, Nilotinib is Superior to Imatinib as First-line Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: The ENESTnd Study; Expert Rev Hematol. 2010;3(6):665-673

## ÖZGEÇMİŞ

Ad: İbrahim (Sanwara)

Soyad: ABDULRAHMAN

Doğum Yeri: Yendi – GANA

Doğum Tarihi: 02/09/1968

Uyruğu: T.C., Gana

Mezun Olduğu İlkokul: Zohe Primary School, Yendi, GANA

İlkokul Mezuniyet Tarihi: 01/07/1981

Mezun Olduğu Lise (O’Level): Yendi Secondary School

Lise (O’Level) Mezuniyet Tarihi: 01/07/1986

Mezun Olduğu Lise (A’Level): Tamale Secondary School

Lise (A’Level) Mezuniyet Tarihi: 01/07/1988

Mezun Olduğu Üniversite: Hacettepe Üniversitesi

Mezun Olduğu Fakülte: Tıp Fakültesi, (İngilizce Bölümü)

Fakülte Mezuniyet Tarihi: 30/11/1996

Tıpta Uzmanlık: İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 01/10/1997

Çalıştığı Kurum: Özel Bağcılar Safa Hastanesi (2004 – 2018)

Yabancı Diller: İngilizce, Ganaca, Arapça

#### Bilimsel Çalışmalar:

1. Mustafa Nuri Yenerel, Sevgi Kalayoğlu-Beşışık, İbrahim Sanwara, Levent Tabak, Deniz Sargın; Yoğun Kemoterapi Ünitesinde Eş zamanda Ortaya Çıkan Dört İnvazif Pulmoner Aspergilloz Olgusu; Toraks Dergisi, Cilt 1, Sayı 2, Ağustos 2000, Sayfa 41-44
2. Sevgi Kalayoğlu-Beşışık, İbrahim Sanwara Abdul-Rahman, Burak Erer, Mustafa N. Yenerel, Fatma Savran Oğuz, Murat Tunç, Deniz Sargın; Outcome After Hyperbaric Oxygen Treatment for Cyclophosphamide-induced Refractory Hemorrhagic Cystitis; The Journal of Urology; 170(3), p922
3. Mustafa Nuri Yenerel, Sevgi Kalayoğlu-Beşışık, İbrahim Sanwara, Tülin Budak-Alpdoğan, Levent Tabak, Deniz Sargın, Yücel Tangün; “Yoğun Kemoterapi Ünitesinde Eşzamanda Ortaya Çıkan Dört İnvazif Pulmoner Aspergilloz Olgusu”; Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 3. Febril Nötropeni Sempozyumu, 18-21 Şubat, 1999; Antalya, P 52
4. S. Kalayoğlu-Beşışık, İ. Sanwara, MN Yenerel, A. Torun, H. Nazlıkul, A. Yur, M. Tunç, D. Sargın “Konvansyonel Tedavilere Dirençli, Hiperbarik Oksijen Tedavisinden Sonra Düzelen Bir Hemorajik Sistit Olgusu” XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi. 11-13 Kasım 1999-Conrad, İstanbul. Sözel/Poster Bildiri Özetleri Kitabı: sayfa 202 (P. 141), 1999.

#### İletişim Bilgileri:

e-posta: isanwara@hotmail.com

