

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ KLİNİK,
DEMOGRAFİK VE TEDAVİYE YANIT ÖZELLİKLERİNİN
GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat ARDOĞAN

UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Demircan ÖZBALCI

ISPARTA - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, doktorluğu ve insanlığı ile örnek aldığım, değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Demircan ÖZBALCI'ya,

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas sürem boyunca, başlangıcından itibaren hep yanımda olduğunu hissettiren, türlü fedakarlıklarla daha iyi bir çalışma ortamı sunan ve deneyimleri ile eğitim hayatıma birçok katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Muhammed Cem KOÇKAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım; başta tezimdaki hastaların yıllarca tanı, takip ve tedavisini yapan, tezime katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Emine Güçhan ALANOĞLU'na, doktorluğunu ve insanlığını hep örnek alacağım Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Prof. Dr. Altuğ ŞENOL'a, Doç. Dr. Murat KOÇER'e, Prof. Dr. Barış AFŞAR'a, Prof. Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR'a, Doç. Dr. Hakan KORKMAZ'a, Doç. Dr. Bülent ÇETİN'e, Dr. Öğretim Üyesi Seyfullah KAN'a Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN'a ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, özellikle bilgi tecrübelerini paylaşan ve tezimin yapım aşamasında yardımını esirgemeyen dostum Uz. Dr. Özgür Timuçin KUTLU'ya, ayrıca tezimin istatistikî analizlerini yapan, Halk Sağlığı Anabilimdalı'ndan Dr. Serdar YILDIRIM'a,

İç Hastalıkları poliklinik ve servisinde görevli tüm hemşire, personel ve sekreterlerine, ve tez yapım aşamasında görevlerini fazlasıyla yapan, yardımcı olan arşiv görevlilerine,

Hayatını bizlerin yetişmesine adayan annem ve babama ayrıca özellikle öğrencilik zamanında hem maddi hem manevi desteğini hep hissettiğim ablam Rebiha'ya,

Son olarak özellikle her zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen, her türlü olumsuzlukta yanımda olan, biricik eşim ve hayat arkadaşım Şerife'ye sonsuz teşekkürler...

Dr. Murat Ardoğan
Isparta, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hastalığa Genel Bakış	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Patofizyoloji ve Diyagnostik Değerlendirme	2
2.2. Klinik.....	4
2.3. Tanı.....	6
2.4. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi	8
2.5. Ayırıcı Tanı	9
2.6. Tedaviye Yanıt Tanımları	10
2.7. Tedavi.....	14
2.7.1. İlk Sıra Tedavi Seçenekleri.....	14
2.7.1.1. İmatinib	15
2.7.1.2. İmatinib Jenerikleri	15
2.7.1.3. Yüksek Doz İmatinib ve İmatinib Bazlı Kombinasyonlar	16
2.7.1.4. Dasatinib	17
2.7.1.5. Düşük doz dasatinib	18
2.7.1.6. Nilotinib	18
2.7.1.7. Bosutinib	19
2.7.1.8. MDACC Deneyimi	20
2.7.2. Bir İlk Sıra Tedavinin Seçilmesi.....	21
2.7.3. Hastanın Yaşı, Komorbiditeleri ve TKİ Yan Etkileri	23
2.7.3.1. İmatinib Yan Etki Yönetimi	24
2.7.3.2. Dasatinib Yan Etki Yönetimi	26
2.7.3.3. Nilotinib Yan Etki yönetimi	27
2.7.4. İkinci ve Üçüncü Nesil TKİ'ler	29
2.7.5. İkinci veya Üçüncü Basamak Tedavi Nasıl Seçilir?.....	33

2.7.6. Maliyet.....	35
2.7.7. KML’de Prognoz	38
2.7.7.1. KML Risk Skorlamaları	38
2.7.7.2. Tedavi Başarısızlığını İzlemek Ve Belirlemek İçin Önemli Noktalar	39
2.7.7.3. Tedavinin Değiştirilme Zamanı	41
2.7.8. Tki Direnci Yönetimi.....	43
2.7.9. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu (Allo-SCT).....	44
2.7.10. Tedavi Süresi ve Kesilmesi	44
2.8. İleri Evre KML	48
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	50
4. BULGULAR.....	53
4.1. Hastalara Ait Veriler	53
4.1.1. Cinsiyet	53
4.1.2. Yaş	53
4.1.3. Ek Hastalıkları	54
4.2. Klinik, Laboratuar, Risk Skor ve Patoloji Verileri.....	56
4.2.1. Klinik Veriler	56
4.2.1.1. Başvuru Şikayeti	56
4.2.1.2. Başvurudaki Splenomegali, Hepatomegali	57
4.2.2. Laboratuar Verileri	58
4.2.3. Risk Skor Verileri	59
4.2.4. Patoloji Verileri	62
4.3. Tedavi Verileri	63
4.3.1. Tedavi Yanıt Verileri	63
4.3.1.1. Tam Hematolojik Yanıt Verileri	63
4.3.1.2. Major Moleküler Yanıt Verileri	64
4.3.2. İkinci jenerasyon TKI Geçiş Nedeni Verileri	64
4.3.3. Tedavi Altında Gelişen Yan Etki Verileri	66
4.3.3.1. İmatinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı	66
4.3.4. İkinci jenerasyon TKI’de Yan Etki Verileri	67
4.3.4.1. Dasatinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı.....	67
4.3.4.2. Nilotinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı	68
4.4. Sağkalım Verileri	69
4.4.1. Genel Sağkalım Verileri	69

4.4.2. Hastalığa Bağlı Sağkalım Analizi.....	73
4.4.3. Progresyonsuz Sağkalım Verileri	76
5. TARTIşMA VE SONUÇ.....	79
ÖZET.....	85
ABSTACT.....	87
KAYNAKLAR	89



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABL001	: Asciminib
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALLO-KHT	: Allojenik kök hücre transplantasyonu
BE	: Blastik Evre
CCyR	: Tam Sitogenetik Yanıt
DFS	: Hastalıksız Sağkalım, Disease Free Survival
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELN	: Avrupa Leukemia Net
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu
EUTOS	: Avrupa Tedavi Ve Sonuç Çalışması
FISH	: Floresan in situ Hibridizasyon
HE	: Hızlanmış (akselere) evre
HT	: Hipertansiyon
ICER	: Maliyet Etkinliği Oranına
IRIS	: Uluslararası Randomize İnterferon ve STI571 Çalışması
IS	: Uluslararası Skala
KE	: Kronik Evre
KML	: Kronik miyeloid lösemi
MDACC	: Dr. Anderson Kanser Merkezi
MMR	: Majör Moleküler Yanıt
MPN	: Myeloproliferatif neoplazm
NA	: Uygulanabilir Değil
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PAOD	: Periferik Arter Okluziv Hastalık
PCyR	: Parsiyel Sitogenetik Yanıt
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitör
TMY	: Tam Moleküler Yanıt
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO- ELN'ye Göre HE ve BE'nin Tanımlanması İçin Klinik- Hematolojik Kriterler	5
Tablo 2. Diyagnostik Çalışma, Yanıt Değerlendirmesi ve Takip İçin Öneriler	7
Tablo 3. Herhangi Bir Tedaviden Önce, Elde Edilmiş Klinik Ve Hematolojik Verileri Kullanarak KML'li Bir Hastanın Rölatif Riskinin Hesaplanması.....	9
Tablo 4. Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü (Herhangi Bir Tirozin Kinaz İnhibitörü) Tedavisine Yanıt Tanımları	13
Tablo 5. İlk Sıra Tedavi Seçenekleri	14
Tablo 6. İlk Sıra TKI'ler Tedavisi: MDACC Deneyimi	21
Tablo 7. Birinci basamak KML tedavisi için Faz III Çalışmalarının Özeti	22
Tablo 8. KE-KML de Birinci basamak tedavide TKI'lerin yan etkileri	24
Tablo 9. Önceki TKI Başarısızlığından Sonra 2. ve 3. Nesil TKI'lerin Önemli Faz II Çalışmalarının Özeti	31
Tablo 10. KML Risk skorlama sistemi	39
Tablo 11. Erken Moleküler Yanıtla Sağkalım Yüzdesi.....	41
Tablo 12. Birinci Basamak Tedavi Olarak Kullanılan TKI'lere Yanıt Değerlendirmesi (ELN 2013).....	41
Tablo 13. Yanıt/Başarısızlık ve Tedavi Değişimi İçin MDACC Kriterleri.....	41
Tablo 14. TKI bırakma takip verileri çalışma özeti (6).....	45
Tablo 15. Klinik Uygulamada TKI Kesilmesine Yönelik Gereksinimler	48
Tablo 16. Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi	51
Tablo 17. Charlson indeksine göre komorbidite derecesi	51
Tablo 18. Laboratuvar Verilerine Göre Dağılımı.....	59
Tablo 19. Sokal Risk Skorunun 12. Ayda MMR'ye etkisi	61
Tablo 20. Sokal Risk Skorunun Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KML’de Ph Kromozomu	3
Şekil 2. Kadın-Erkek Dağılımı	53
Şekil 3. Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı	54
Şekil 4. Eşlik Eden Hastalıklar	54
Şekil 5. Ek Hastalıkların Dağılımı	55
Şekil 6. Charlson komorbidite yaş indeksi	55
Şekil 7. Charlson komorbidite indeksi	56
Şekil 8. Tanı Anındaki Şikayetlerin Dağılımı	57
Şekil 9. Splenomegali oranları	57
Şekil 10. Hepatomegali oranları	58
Şekil 11. Sokal Risk Skoruna Göre Dağılımı	60
Şekil 12. Retiküler Lif Derecesine Göre Dağılımı	63
Şekil 13. 3. Ayda tam Hematolojik Yanıt Dağılımı	63
Şekil 14. 12. Ayda MMR Yanıt Dağılımı	64
Şekil 15. 2. Basamak TKI Geçiş Nedenleri	65
Şekil 16. 2. Basamak TKI’ye Geçilen Hastaların Dağılımı	65
Şekil 17. İmatinib Yan Etki Gelişimi	66
Şekil 18. İmatinib Tedavisinde En Sık Gelişen Yan Etki Dağılımı	67
Şekil 19. Dasatinib Yan Etki Gelişimi	68
Şekil 20. Dasatinib Yan Etki Dağılımı	68
Şekil 21. Nilotinib Yan Etki Gelişimi	69
Şekil 22. Nilotinib Yan Etki Dağılımı	69
Şekil 23. Genel Sağkalım Analizi	70
Şekil 24. Yaş Dağılımının Genel Sağkalıma Etkisi	71
Şekil 25. Charlson komorbidite yaş İndeksine Bağlı Sağkalım	71
Şekil 26. Retiküler Lif Derecesinin Genel Sağkalıma Etkisi	72
Şekil 27. Sokal Risk Derecesinin Genel Sağkalıma Etkisi	72
Şekil 28. Hastalığa Bağlı Sağkalım Analizi	73
Şekil 29. CCAI’nın Hastalığa Bağlı Sağkalıma Etkisi	73
Şekil 30. MMR’nin Hastalığa Bağlı Sağkalıma Etkisi	74
Şekil 31. Sokal Risk Skorunun Hastalıksız Sağkalıma Etkisi	75
Şekil 32. Retiküler Lif Derecesinin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi	76

Şekil 33. Progresyonsuz Sağkalım Analizi.....	76
Şekil 34. 12. Ayda MMR'nin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi.....	77
Şekil 35. Retiküler Lif Derecesinin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi.....	77
Şekil 36. Sokal Risk Skorunun Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi	78



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myeloproliferatif neoplazmlardan olan KML yetişkinde 100.000 de 1-2 insidansında görülmektedir (1). Yetişkinlerde yeni tanı almış lösemi vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur (2). Avrupa'da ortalama tanı yaşı 60-65 arasında değişmektedir, ancak daha genç nüfusa sahip ülkelerde tanı yaşı daha düşüktür. Hedeflenen tedavi ile elde edilen sağkalım uzaması nedeniyle KML prevalansı giderek artmaktadır (3). KML olgularının klinik seyri ve tedavi yanıtı homojen değildir. KML'den ölme riski azaldıkça, komorbiditelerin prognostik etkisi daha büyük önem kazanmıştır. Hastalar arasında laboratuvar parametrelerinde, miyelofibrosis derecelerinde farklılıklar görülmektedir. Örneğin bazı hastalarda trombositoz veya miyelofibrosis belirginken, bir kısmında hiç yok ya da minimal düzeydedir. Benzer şekilde eritrosit değerleri değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıklar için patogenetik mekanizmalar aydınlatılabilmemiş değildir. Ayrıca bazı hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerine sitogenetik ve moleküler yanıt devam ederken hematolojik yanıt kaybı olmakta, bu da KML için bilinen patogenetik mekanizmalardan bağımsız faktörlerin devreye girdiğini düşündürmektedir.

TKİ ile tedavi altında olan KML hastalarımızda etkin tedavi değişikliği zamanında yapıp yapılmadığı, tedavi yanıt oranları sağ kalım verilerinin güncel literatür ile benzer olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2000-2018 yılları arasında KML tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri KML hastaları çalışmaya alındı. KML tanısı ile birinci, ikinci jenerasyon ve jenerik TKİ ile tedavi altında olan hastalarının demografik özelliklerinin klinik seyirlerinin ve güncel kılavuzlara göre tedavi takiplerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Veriler retrospektif olarak dosya ve sistem kayıtlarından toplandı. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 58 KML hastası çalışmaya alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastalığa Genel Bakış

Kronik miyeloid lösemi (KML) miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına yol açan bir hematopoetik pluripotent kök hücre hastalığıdır (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

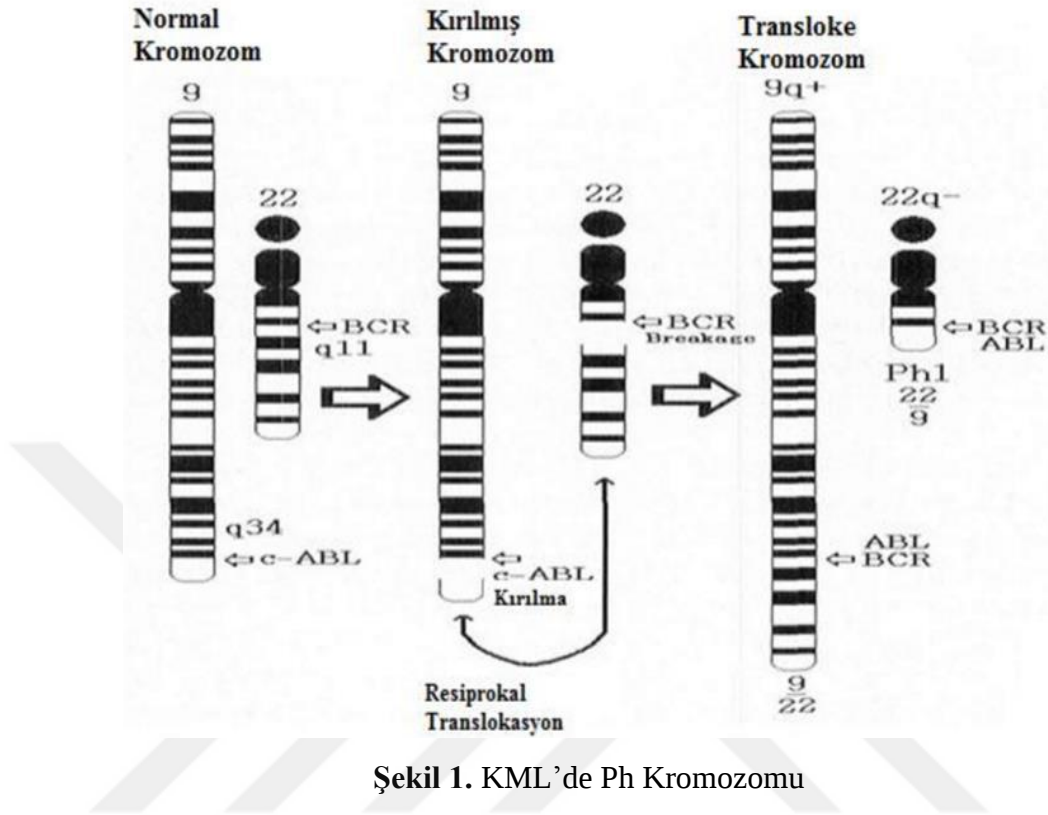
Myeloproliferatif neoplazmlardan (MPN) olan KML yetişkinde 100.000 de 1-2 insidansında görülmektedir (1). Yetişkinlerde yeni tanı almış lösemi vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur (2). Avrupa'da ortalama tanı yaşı 60-65 arasında değişmektedir, ancak daha genç nüfusa sahip ülkelerde tanı yaşı daha düşüktür. Hedeflenen tedavi ile elde edilen sağkalım uzaması nedeniyle KML prevalansı giderek artmaktadır (3).

2017 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 9.000 yeni KML vakasının teşhis edileceği ve yaklaşık 1.000 hastanın KML'den öleceği tahmin ediliyor. 2000 yılında imatinib'in kullanıma girmesinden bu yana, KML'deki yıllık mortalite %10-20'den %1-2'ye düşmüştür. Sonuç olarak, 2000 yılında yaklaşık 25-30.000 olarak tahmin edilen ABD'ndeki KML prevalansı, 2017 yılında tahmini olarak 80-100.000'e çıkmış ve 2030 yılında yaklaşık 180.000 vakaya ulaşacağı düşünülmektedir (5).

2.1.2. Patofizyoloji ve Diyagnostik Değerlendirme

KML, MPN olan bir hastada Philadelphia kromozomunun (Ph) varlığı ile tanımlanır (6). KML t(9:22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik ABL geninin 22. kromozom üzerinde birleşmesi ile BCR-ABL1 füzyon geni oluşur ve bu Şekil 1'de gösterilmiştir. BCR-ABL1; RAS, RAF, JUN kinaz, MYC ve STAT gibi sinyal yolları yoluyla replikasyona yol açan aktif bir tirozin kinazdır (7). Bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Ph pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositöze neden olur (4). Başka bir füzyon proteini olan p190 da genellikle Ph-

pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) ortamında üretilir. p190, sadece KML'li hastaların% 1'inde saptanır (6).



Şekil 1. KML'de Ph Kromozomu

KML'nin moleküler patogenezi iyi anlaşılmıştır, ancak gen translokasyonuna yol açan mekanizma bilinmemektedir (2). KML'nin 3 evresi vardır: 1. Kronik evre (KE, %85), 2. Hızlanmış (akselere) evre (HE, %10), 3. Blastik evre (BE, %5). Hastalar hekime genellikle kronik evrede başvururlar (4). Tedavi edilmemiş kronik evre KML (KE-KML) sonunda 3-5 yıl içinde ileri evrelere progrese olabilir (6).

2000 yılına kadar, KML tedavisi busulfan, hidroksiüre ve interferon-alfa (IFN-a) gibi nonspesifik ajanlarla sınırlıydı (8). IFN-a, hastalık regresyonuna ve hayatta kalma oranının artmasına yol açmış, ancak etkinliğinin zayıf olması ve ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımını sınırlamıştır (9). Allojenik kök hücre transplantasyonu (Allo-KHT) küratiftir, ancak morbidite ve mortalite riskleri taşır (9). Allo-KHT sadece performans durumu iyi, organ fonksiyonları sağlam ve uygun bir donörü olan hastalar için bir seçenektir (9).

KML tedavisi, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) BCR-ABL1 onkoprotein ve adenosin trifosfat (ATP) arasındaki etkileşimi bloke ederek malign klonun

proliferasyonunu engelleyerek değişmiştir. Bu hedeflenmiş yaklaşım, KML'nin doğal seyrini değiştirdi ve 10 yıllık sağ kalım oranını yaklaşık %20 ile %80-90 arasında arttırdı (5).

2.2. Klinik

ABD'de KML tanısı alan hastaların yaklaşık %50'si asemptomatiktir ve genellikle rutin fizik muayene veya kan testleri sırasında teşhis edilir. KML üç fazda sınıflandırılabilir: KE, HE ve BE. Çoğu hasta (%90-95) KE'de bulunmaktadır. KE-KML'nin belirtileri ve semptomları, anemi ve splenomegaliden kaynaklanır. Bunlar; yorgunluk, kilo kaybı, halsizlik, erken doyma ve sol üst kadranda dolgunluğu veya ağrıyı içerir. Nadir bulgular arasında; kanama (düşük trombosit sayısı ve/veya trombosit disfonksiyonu ile ilişkili), tromboz (trombositoz ve / veya belirgin lökositoz ile ilişkili), gut artriti (yüksek ürik asit seviyelerinden), priapizm (genellikle belirgin lökositoz veya trombositoz ile birlikte), retinal hemorajiler ve üst gastrointestinal ülserasyon ve kanama (bazofili nedeniyle yükselmiş histamin seviyelerinden) mevcuttur. Pulmoner veya serebral damarlarda biriken lösemik hücrelerden kaynaklanan lökostatik semptomlar (dispne, uyuşukluk, koordinasyon kaybı, konfüzyon), $100 \times 10^9/L$ 'yi aşan lökosit sayısı KE'de nadirdir. Splenomegali, vakaların %40-50'sinde saptanan en sık görülen fizik muayene bulgusudur. Hepatomegali daha az (<%10) görülür. Lenfadenopati ve deri veya diğer dokuların infiltrasyonu nadirdir. Nadir görülen bulgular genellikle Ph negatif KML veya HE/BE KML olan hastalarda görülür. Baş ağrısı, kemik ağrısı, artralji, splenik infarkt kaynaklı ağrı ve ateş, KML transformasyonu olduğunda daha sık görülür. Çoğu hasta BE'den önce HE'ye dönüşür, ancak HE klinik şikayetleri olmadan %20'si BE'ye dönüşebilir. HE-KML sinsi başlangıçlı veya derinleşen anemi, splenomegali ve organ infiltrasyonu ile birlikte olabilir. BE-KML'de şiddetlenen semptomlar, kanama, ateş, enfeksiyonlar ve akut lösemi (%60 miyeloid, %30 lenfoid, %10 megakaryositik ya da undiferansiye lösemi) ile kendini gösterir (9).

BCR-ABL1 pozitif hücreler genetik olarak stabil değildir ve multipl, heterojen genomik anormallikler geliştirmeye yatkındır, bu da lösemik fenotipin kronikten akut hale dönüşmesine neden olur. Dolayısıyla kronikten hızlandırılmış ve

blastik evre progresyonuna yol açar. Tablo 1 de HE ve BE kriterleri gösterilmiştir (10). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Leukemia Net (ELN) KML fazlarının tanımlarını karşılaştırmaktadır. ELN tanımı TKI etkinliğini değerlendiren hemen hemen bütün klinik çalışmalarda kullanılmıştır ve tedavi kararlarının temeli olarak önerilmektedir (11).

Progresyon, BCR-ABL1'e bağlı faktörlere, örneğin TKİ'lere dirençle ilişkili kinaz bölgesinin (domain) nokta mutasyonları veya BCR-ABL1'den bağımsız faktörlere, örneğin klonal değişime neden olan ek sitogenetik anormalliklere bağlıdır (11).

Tablo 1. WHO- ELN'ye Göre HE ve BE'nin Tanımlanması İçin Klinik-Hematolojik Kriterler

	Hızlandırılmış Evre		Blastik Evre	
	WHO	ELN	WHO	ELN
Dalak	Splenomegalinin tedaviye yanıtı kalması veya artması	-	-	-
WBC sayısı	WBC sayısının tedaviye yanıtı kalması veya artması ($>10 \times 10^9/L$)	-	-	-
Blast hücreleri	%10-19	%15-29	≥ 20	≥ 30
Bazofiller	$> \%20$	$> \%20$	-	-
Platelet sayısı	$> 1000 \times 10^9/L$ tedavi ile kontrolsüz	-	-	-
	$< 100 \times 10^9/L$ tedavi ile ilişkisiz	Evet	-	-
CCA-Ph+	Tedavi sırasında herhangi bir yeni klonal aberasyon. "Majör yol" anormallikleri (ikinci Ph, trizomi 8, izokromozom 17q, trizomi 19), kompleks karyotip veya 3q26.2 anormallikleri gibi tanı sırasında Ph hücrelerinde ek klonal kromozomal anormallikler.	Mevcut	-	-
Ekstramedüller tutulum	-	-	Mevcut	Mevcut
TKI kriterlerine geçici cevap	İlk TKİ'ye hematolojik direnç (veya ilk TKİ'ye tam hematolojik yanıt vermemesi) veya; 2 ardışık TKİ'ye karşı herhangi bir hematolojik, sitogenetik veya moleküler endikasyon veya; TKI tedavisi sırasında BCR-ABL1'de 2 veya daha fazla mutasyon oluşumu			

HE kriterleri farklıdır, bu geçici fazın teşhisini yapmanın zorluğunu yansıtır. BE kriterleri sadece blast hücrelerinin yüzdesi için farklıdır. HE'nin teşhisi için listelenen kriterlerden sadece 1 tanesi yeterlidir.

2.3. Tanı

Tipik KML tanısı basittir. Persistan açıklanamayan lökositoz (bazen trombositoz) durumunda, Ph kromozom varlığının; rutin sitogenetik, fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) veya moleküler çalışmalarda saptanması ile tanı konulur (11). Kemik iliği sitogenetiği, klonal sitogenetik evrim olarak da bilinen Ph pozitif hücrelerde ek kromozomal anormallikleri tespit etmek için tanı aşamasında yapılmalıdır (6).

Kemik iliği değerlendirmesi mümkün değilse, BCR ve ABL1 genleri için çift problu periferik kan örneğinde FISH, KML tanısını doğrulamak için kabul edilebilir bir yöntemdir (6). BCR-ABL1 transkript seviyesini, Uluslararası Skalada (IS) BCR-ABL1 % olarak ölçen kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve BCR-ABL1 mutasyon analizi başlangıçta gerekli değildir. Yeni tanı konmuş KE-KML'li hastalarda bazal mutasyon analizi önerilmemektedir, çünkü bunun, optimal tedavi seçimi hakkında bilgi sağladığı ve tedavi sonucunu tahmin ettiği kanıtlanamamıştır (11). Bazal diyagnostik çalışma önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Diyagnostik Çalışma, Yanıt Değerlendirmesi ve Takip İçin Öneriler

	Bazal Diyagnostik Çalışma	Yanıt Değerlendirmesi	Yanıt ve Tedavinin Takibi
Kan sayımı	Evet	Önemli sitopeni olmadan bir CHR elde edilene kadar her 15 günde bir	Her 3 ayda
BM, sitoloji	Evet	Hayır	Hayır
BM, karyotip	Evet	3 ve 6 ayda	Daha sonra CCyR'ye ulaşılanaya kadar her 6 ayda bir
Kan, İFISH	Hayır	Hayır	Sadece BM metafazlarının sitogenetiği analiz edilemiyorsa veya normal olup ve moleküler yanıt değerlendirilemiyorsa
Kan, RT-PCR (kalitatif)	Evet	Hayır	Hayır
Kan, qRT-PCR (kantitatif, BCR-ABL %)	Hayır	Her 3 ayda	Tedavi kesilmesinden sonra her 4-6 haftada
Mutasyonel analiz	Yalnızca AP veya BP'de	Hayır	Sadece yetmezlik durumunda

BM, kemik iliği; CCyR, tam sitogenetik cevap; CHR, tam hematolojik cevap; İFISH, interfaz floresan in situ hibridizasyon; RT-PCR, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu; qRT-PCR, kantitatif RT-PCR.

Olguların yaklaşık %5'inde Ph kromozomu saptanamaz ve tanının doğrulanması, BCR-ABL1 füzyonunun FISH veya RT-PCR ile doğrulanmasına bağlıdır. Bu hastalar, Ph pozitif hastalarla aynı şekilde tedavi edilmelidir. KML özelliklerine sahip bazı hastalarda, Ph kromozomu veya BCR-ABL1 saptanamaz. Bu hastalar ayrı bir hastalık varlığını temsil eder. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre Ph negatif ve BCR-ABL1 negatif veya atipik KML olarak tanımlanır. Atipik KML tedavisi bu kılavuzların kapsamı dışındadır (11).

FISH analizi, BCR ve ABL genlerine özgü genomik problemlerin ortak lokalizasyonuna dayanır. FISH analizi ile eş zamanlı kemik iliği ve kan örneklerinin karşılaştırılması yüksek uyum göstermektedir. FISH çalışmaları, kullanılan problemlere bağlı olarak %1-5 arasında bir yanlış pozitiflik olabilir. RT-PCR, BCR ve ABL1 arasındaki birleşim noktasını genişletir. Minimal rezidüel hastalığın saptanmasında

oldukça hassastır. PCR testi, BCR-ABL1 transkriptinin varlığı hakkında bilgi veren, kalitatif veya BCR-ABL1 transkriptlerinin miktarını değerlendiren kantitatif olabilir. Kalitatif PCR, KML teşhisinde yararlıdır; kantitatif PCR rezidüel hastalığın izlenmesi için idealdir. Eşzamanlı periferik kan ve kemik iliği QPCR çalışmaları yüksek düzeyde uyum gösterir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar PCR ile gerçekleşebilir. Yanlış negatif sonuçlar, düşük kaliteli RNA veya reaksiyonun başarısızlığından olabilir; yanlış pozitif sonuçlar kontaminasyona bağlı olabilir. Test prosedürlerine, örnek işlemeye ve laboratuvar deneyimlerine bağlı olarak bazı numunelerde 0,5-1 log farkı oluşabilir (12).

2.4. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

KE-KML tanısı konmuş hastalar için TKİ tedavisine başlamadan önce ya Sokal ya da Hasford skorum sistemi kullanılarak risk skorunun belirlenmesi önerilmektedir. TKİ'leri değerlendiren klinik çalışmalarda üç risk grubuna (düşük, orta ve yüksek) göre Sokal ve Hasford skorum sistemleri kullanılmıştır (6).

Sokal skoru hastanın yaşı, dalak büyüklüğü, trombosit sayısı ve periferik kandaki blast yüzdesine dayanmaktadır. Euro skoru, Sokal skorunda kullanılan aynı klinik değişkenlere ek olarak eozinofiller ve periferik kandaki bazofiller içerir. EUTOS skoru, sadece kandaki bazofillerin yüzdesine ve dalak boyutuna dayanmaktadır. EUTOS skoru, 18 ayda CCyR ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) elde etme olasılığını öngörmede Sokal ve Euro skorundan daha iyi idi. Bununla birlikte, EUTOS puanının tahmin değeri diğer araştırmacılar tarafından sonraki çalışmalarda teyit edilmemiştir ve EUTOS puanının doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (6). Sokal skoru, kemoterapi döneminde ve IFNa dönemindeki Euro skorunda geliştirilmiştir ve her ikisi için de sonlanım noktası sağkalımdır. 18 aylık TKİ tedavisinden sonra CCyR elde edilmesi, EUTOS skoruyla tahmin edilebilir. TKİ tedavisi alan hastalar için EUTOS Uzun Vadeli Sağkalım (ELTS) puanı sadece KML ile ilişkili ölümleri göz önünde bulundurmaktadır (Tablo 3). Farklı puanlar kullanan randomize birinci basamak çalışmalarına rağmen, düşük riskli hastalarda erken hızlanma veya blast krizinin intrinsik riski tüm mevcut TKİ'lerle düşüktür. Tanı sırasında; majör sitogenetik aberasyonları (+8, iso (17-q),

s19, s22q-), kromozom 3 aberasyonları ve kemik iliği fibrozisi imatinib tedavisinden sonra istenmeyen sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve uyarı işaretleri olarak kabul edilirler (11).

Tablo 3. Herhangi Bir Tedaviden Önce, Elde Edilmiş Klinik Ve Hematolojik Verileri Kullanarak KML’li Bir Hastanın Rölatif Riskinin Hesaplanması

	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS
Yaş (yıl)	0.116 (yıl - 43.4)	Yaş >50 ise 0.666	N/A	$0.0025 \times (\text{yaş}/10)^3$
Dalak boyutu ^a (cm)	0.345 x (dalak - 7.51)	0.042 x dalak	4 x dalak	0.0615 x dalak
Platelet sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	$0.188 \times [(\text{platelet}/700)^2 - 0.563]$	Platelet ≥ 1500 ise 1.0956	N/A	$0.4104 \times (\text{platelet}/1000)^{-0.5}$
Kan blast hücreleri (%)	$0.887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	0.0584 x blast hücreleri	N/A	
Kan bazofilleri (%)	N/A	Bazofiller >%3 ise 0.20399	7 x bazofiller	
Kan eozinofilleri (%)	N/A	0.0413 x eozinofiller	N/A	
Rölatif risk	Totalin üssü	Total x 1000	Total	Total
Düşük	<0.8	≤ 780	≤ 87	≤ 1.5680
Orta	0.8-1.2	781-1480	N/A	1.5680-2.2185
Yüksek	≥ 1.2	≥ 1480	≥ 87	≥ 2.2185
Sonlanım noktası	Sağkalım	Sağkalım	CCyR	KML spesifik sağkalım

2.5. Ayırıcı Tanı

KML; genellikle WBC sayıları $50 \times 10^9/\text{L}$ 'den düşük, toksik granülositik vakülasyon, granülositlerdeki Döhle cisimleri, bazofilinin yokluğu ve normal veya artmış LAP seviyeleri lökomoid reaksiyonlardan ayırt edilmelidir. Klinik öykü ve fizik muayene genellikle lökomoid reaksiyonun kökenini gösterir. Kortikosteroidler nadiren sola kayma ile aşırı nötrofiliye neden olabilir, ancak bu anormallik geçicidir ve kısa sürelidir (9).

KML’nin diğer miyeloproliferatif veya miyelodisplastik sendromlardan ayırt edilmesi daha zor olabilir. Miyelofibrozisi olan veya olmayan agnogenik miyeloid metaplazi hastaları; sıklıkla splenomegali, nötrofili ve trombositoya sahiptir. Normal

hemoglobin ve hematokrit değerlerine neden olan demir eksikliği ile ilişkili polisitemia vera, lökositoz ve trombositoz ile kendini gösterir. Bu hastalar genellikle normal veya artmış LAP skoruna, $25 \times 10^9/L$ 'den düşük WBC sayısına ve Ph anormalliğinin olmamasına sahiptir (9).

En büyük tanı zorluğu splenomegali ve lökositozu olan fakat Ph kromozomu olmayan hastalarla ilgilidir. Bazılarında, BCR-ABL1 hibrid geni normal veya atipik bir sitogenetik paterne rağmen gösterilebilir. Ph ve BCRABL1 negatif olan hastaların Ph negatif KML veya kronik miyelomonositik lösemi olduğu düşünülmektedir. Hastalar nadiren; neredeyse sadece nötrofil, eozinofil veya bazofil hücre soyunu içeren miyeloid hiperplaziye sahiptir. Bu hastalar kronik nötrofilik, eozinofilik veya bazofilik lösemiye sahip olarak tanımlanır ve Ph kromozomu veya BCR-ABL1 genine ait kanıtlara sahip değildir. İzole megakaryositik hiperplazi; belirgin trombositoz ve splenomegali ile birlikte, temel trombositemide görülebilir. Esansiyel trombositeminin klinik özelliklerine (belirgin trombositozu olan ancak lökositozu olmayan) sahip bazı hastalar KML'ye sahiptir; Ph kromozomu, BCR-ABL1 yeniden düzenlemesini veya her ikisini gösteren sitogenetik ve moleküler çalışmalar, uygun tanı ve tedaviye yol açar (9).

2.6. Tedaviye Yanıt Tanımları

KML tedavisine yanıt; hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt RT/PCR ile veya alternatif olarak FISH ile saptanır. Türk Hematoloji Derneği klavuzunda yer alan tedavi tanımları aşağıdaki gibidir (13).

Tam hematolojik yanıt

- Lökosit sayısı $< 10.000/mm^3$
- Çevresel kanda bazofil $< \% 5$,
- Çevresel kanda miyelosit metamiyelosit blast ve promiyelosit olmaması
- Trombosit sayısı $< 450.000/mm^3$
- Dalağın ele gelmemesi

Sitogenetik Yanıt

- Tam sitogenetik yanıt: Ph + metafazın olmaması %0
- Kısmi sitogenetik yanıt: 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: tam ve kısmi sitogenetik yanıtı içerir (Ph+ metafaz % 0 - %35) (13).

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir. Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt değerlendirilmesi amaçlı FISH kullanılabilir. Bunun için interfazdaki en az 200 çekirdekde bcr-abl 1 pozitifliği <%1 olması gereklidir (13).

Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph dışındaki kromozom anomalileri de saptar. Sitogenetik yanıt FISH ile değerlendirildiğinde laboratuvarın raporunda belirtilen yanlış pozitiflik oranı dikkate alınmalıdır (13).

Moleküler Yanıt

Sitogenetik tam yanıtı olan bir hastada halen 10^9 lösemi hücresi bulunma ihtimali olması nedeniyle moleküler izlem minimal kalıntı hastalığı takip etmek üzere KML hasta tedavi takiplerinde önemini korumaktadır. Moleküler yanıtın değerlendirilmesinde polimerize zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Bu yöntem deoksiribonükleik asit (DNA) özel bir bölgesinin in vitro ortamda çoğaltılması tekniğine dayanır. Bu yöntemden daha duyarlı olan diğer yöntem ise ters transkriptaz PCR'dur ve RNA düzeyinde BCR/ABL transkriptlerini saptar. Bu yöntemde sonuçlar BCR/ABL transkriptlerinin kontrol gene oranı şeklinde verilir. Kontrol gen kullanım amacı uluslararası standardizasyon sağlamaktır. Kontrol gen önceden KML tanısı almış hastaların tanı anındaki bcl-abl füzyon gen değerlerine göre oluşturulmuştur. Buna göre önceden hesaplanmış olan tanı bcl /abl füzyon gen değerine göre hastadan gönderilen örnekteki bcl abl füzyon gen değerinin

oranlanması tedavi yanıtının takibinde kullanılır ve günlük pratikte yüzdelik oran olarak ifade edilen IS değeri kullanılmaktadır (13).

BCR-ABL1/ABL1 oranına göre moleküler yanıt (MY) oranları;

MY1.0 log: % 10

MY2.0 log: % 1

MY3.0 log: % 0.1

MY4.0 log: % 0.01

MY4.5 log: % 0.0032

MY5 log: % 0.0001 olarak derecelendirilmiştir.

- Majör moleküler yanıt (MMY, MY3.0 veya daha derin yanıt):BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası ölçeğe göre $\leq$ % 0,1 olarak tanımlanır.

- MY4.0 aşağıdakilerden biridir;

- (i) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <0.01

- (ii) Tespit edilemeyen hastalık, cDNA >10.000 ABL1 kopya

- MY4.5 aşağıdakilerden biridir;

- (i) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <0.0032

- (ii) Tespit edilemeyen hastalık, cDNA >32.000 ABL1 kopya

- Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı “moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi” ile değiştirilmiştir ve RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmamasıdır.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

KML tedavisi alan hastaların hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları belli aralıklar ile takip edilir. 2009 yılında yayınlanan ELN kılavuzunda yanıt değerlendirmesi, optimal yanıt, suboptimal yanıt, yanıtız ve uyarı olarak sınıflandırılmışken (6), 2013 yılındaki kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü (Herhangi Bir Tirozin Kinaz İnhibitörü) Tedavisine Yanıt Tanımları

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/ Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $\leq$ %35	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve-veya Ph+ $>$ %95
6 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ %35
12 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %0,1	BCR-ABL1 $>$ %0,1-1	BCR-ABL1 $>$ %1 ve/veya Ph+ $>$ 0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 $\leq$ %0,1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY* kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

Tedavi yanıtının izlenmesi

- Hematolojik değerlendirme: Tanı sonrasında tam hematolojik yanıt sağlanana kadar 15 günde bir, daha sonra en az 3 ayda bir veya gerek olduğunda yapılmalıdır.
- Sitogenetik değerlendirme: Tanıda, 3. ve 6. ayda, tam sitogenetik yanıt elde edilmesine kadar 6 ayda bir, daha sonra 12 ayda bir (düzenli moleküler takip yapılamıyorsa)
- Tedaviye yanıtsızlık (primer veya sekonder direnç) durumunda her zaman
- Açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni gelişiminde her zaman yapılmalıdır.
- RT-Q PCR ile Moleküler takip: MMY elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra en az 6 ayda bir yapılmalıdır. Uyarı durumunda, hasta daha yakından izlenmeli ve eğer gerekirse moleküler ve sitogenetik testler daha sık (<3 ay) yapılmalıdır.
- Moleküler mutasyon analizi: Yanıtsızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedavilere geçmeden önce daima bakılmalıdır. Akselere ve blastik evrede başvuran hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir. Mutasyon saptanması halinde 2. kuşak tirozin kinaz

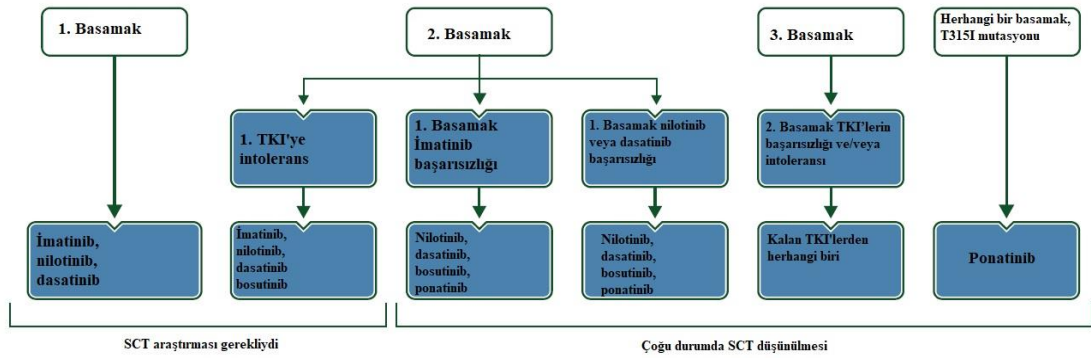
inhibitörleri ile daha hızlı, daha etkin ve kalıcı yanıtlar sağlanmaktadır. ELN tarafınca 3, 6 ve 12. aylarda sitogenetik yanıt takibi, 12.ayda moleküler yanıt takibine göre bu süreler içerisinde yanıtsızlık durumunda mutasyon analizi önerilmektedir (13).

2.7. Tedavi

2.7.1. İlk Sıra Tedavi Seçenekleri

KML birinci basamak tedavisinde ticari olarak temin edilebilen imatinib, dasatinib ve nilotinib kullanılabilir (Tablo 5). KE-KML’de birinci basamak tedavi seçenekleri 400-800 mg/gün imatinib, günde iki kez 300 mg nilotinib veya dasatinib 100 mg/gün'dür (11). Dasatinib ve nilotinib, risk skorlamasına göre kullanıldığında imatinib üzerinde üstünlük gösterirken, çok sayıda KML hastasında hala imatinib etkilidir. MDACC’de bir ajan seçerken; komorbiditeler, hastanın yaşı, advers olay profili, risk skoru ve maliyet gibi konuları dikkate alıyoruz. Kinaz domain mutasyon profili, TKI seçiminde ancak relaps durumunda rol oynar (9).

Tablo 5. İlk Sıra Tedavi Seçenekleri



Figür 1. Kronik fazlı KML hastaları için tedavi seçenekleri.
KML, kronik miyeloid lösemi; SCT, kök hücre nakli; TKI, tirozin kinaz inhibitörü.

KE-KML de sağkalım tahmini için Sokal veya Hasford gibi mevcut risk skorları kullanılmaktadır. Düşük riskli hastaların imatinib, dasatinib veya nilotinib ile optimal yanıtlara sahiptir. Ancak, Sokal veya Hasford skorlarına dayanan ikinci nesil bir TKI'nin ilk sıra tedavi olarak seçilmesi, DASISION ve ENEST-nd çalışmalarında gösterildiği gibi, orta veya yüksek riskli hastalığa sahip hastalarda daha yararlı

olduğu kanıtlanmıştır (14). Daha yüksek riskli hastalığı olanların CCyR ve MMR oranına daha geç ulaşılmakta ve ileri evre KML'ye progresyon riski yüksektir (9).

2.7.1.1. İmatinib

İmatinib mesilat, kronik faz KML'li hastaların tedavisi için FDA onayı alan ilk TKİ'dir. BCR-ABL1 onkoproteininin ATP bağlanma bölgesinde kompetitif inhibisyon yoluyla etki eder, bu da hücre sinyal iletimi ile ilgili proteinlerin fosforilasyonunun inhibe edilmesi ile sonuçlanır. Aynı zamanda trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü ve C-KIT tirozin kinazı bloke eder (15).

Uluslararası Randomize İnterferon ve STI571 Çalışması (IRIS); TKİ'ler ve KML için önemli bir klinik çalışma olarak kabul edilmektedir. Araştırmacılar, 400 mg/gün imatinib veya IFN-a ve düşük doz sitarabin almak üzere KE KML'de olan 1106 hastayı randomize etti. Medyan 19 aylık takipten sonra; imatinib alan hastalara ait sonuçlar, IFN-a ve sitarabin uygulananlardan belirgin olarak daha iyi idi, özellikle tam sitogenetik yanıt oranı (CCyR) (%74'e karşı. %9, $P < .001$) ve 12 aylık dönemde HE veya BE'ye ilerlememe oranı (%99'a karşı %93, $P < .001$). 11 yıllık ortalama takipte, imatinib alan hastalar için tahmini genel sağkalım oranı %83,3, CCyR oranı %83 ve 10 yıllık majör moleküler yanıt (MMR) oranı %93 olarak bulunmuştur (16).

İmatinib tedavisinde sonuçlar etkileyici iken, IRIS çalışmasına kayıtlı hastaların sadece %48'i 10 yıllık takip süresinde tedavide kalmıştır. Bu imatinibe direnç veya intoleransı olan hastalar için ek tedavi seçenekleri ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu, ikinci jenerasyon TKİ'lerin rasyonel gelişmesine yol açtı (9).

2.7.1.2. İmatinib Jenerikleri

Glivec'in Novartis patentinin sona ermesinden sonra, İmatinib jenerik ürünleri pazara girmiştir. Jenerik imatinib'in Glivec'e kıyasla etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Polonyalı Yetişkin Lösemi Grubu'nun; KML tanısıyla imatinib jenerik (multipl üretici) tedavi başlatılan (grup A, n=599) ya da Glivec'ten jeneriğe geçilen (grup B, n=5627) 12 ay boyunca takip edilen geniş bir hasta serisinde tescillenmiştir. İlk sıra tedavi alan hastalar arasında

(grup A), 3 aylık parsiyel sitogenetik yanıt (PCyR), 6 aylık CCyR ve 12 aylık MMR oranları sırasıyla %66, %53 ve %50 idi, markalı imatinib oranlarına benzerdi. Direnç ve intolerans oranları da benzerdi (sırasıyla %26 ve %28). Tedavisi değiştirilen hastalar arasında yanıtların büyük çoğunluğunda, hastaların sadece %0,3 ve %1'inde CCyR ve MMR kaybı olduğu saptandı. Hindistan'dan benzer veriler rapor edildi. Jenerikle tedavi edilen 174 hasta arasında yanıt ve sağkalım oranları markalı imatinib ile tedavi edilen 1193 hastada gözlemlenenlere benzerdi. Güvenlik profilleri de benzerdi (17).

2.7.1.3. Yüksek Doz Imatinib ve Imatinib Bazlı Kombinasyonlar

Yeni tanı KE-KML'de ikinci kuşak TKİ'lerin etkinliğini gösteren son veriler göz önüne alındığında, ilk tedavi olarak Imatinib 800 mg önerilmez. KE-KML için birinci basamak tedavide yüksek doz imatinibi değerlendiren randomize faz III çalışmalarından elde edilen veriler, 400 mg imatinib tedavisinden daha hızlı yanıtların elde edilmesine rağmen progresyonda azalma saptanmamıştır (6).

Birinci basamak tedavide diğer stratejiler arasında daha yüksek dozlarda imatinibin kullanılması veya bir TKİ ile IFN-a gibi ilave ajanın kombinasyonu yer alır. TKİ Optimizasyonu ve Selektivitesi (TOPS) çalışmasında, hastalar günde bir kez 400 mg imatinib veya günde iki kez (800 mg) almak üzere randomize edildi. Yüksek doz grubundaki hastalar daha hızlı CCyR ve MMR elde ettiler, ancak oranlar 12 ayda anlamlı olarak farklı değildi (18).

İnterferon, daha az sıklıkta uygulama gerektiren ve daha fazla tolere edilen pegile formu ortaya çıkmasıyla KML'de yeni bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Faz III randomize bir çalışmada hastalar dört tedavi koluna ayrılmıştır: günde bir kez 400 mg imatinib; günde bir kez 600 mg imatinib; günde bir kez 400 mg imatinib ve peginterferon alfa-2a; günde bir kez 400 mg imatinib ve subkutan sitarabin. 12 ayda CCyR oranları dört grup arasında benzerdi. İmatinib peginterferon alfa-2a kombinasyonu ile tedavi edilen grupta daha yüksek oranda MMR ve daha derin moleküler yanıtlar elde edilmiş, ancak uzun dönem sonuçlar üzerindeki etki açısından izlemin yeterli olmadığı görülmüştür (19).

KML 4 çalışması; imatinib 400 mg/gün (n=400) ile tedavinin, dozun iki katına çıkarılması (n=420), interferon (n=430) veya sitarabin (n=158) eklenmesi veya interferon başarısızlığından sonra (n=128) imatinib kullanılması değerlendirildi. 10 yıllık genel sağkalım oranı %82, 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %80, 10 yıllık relatif sağkalım oranı %92 idi. İmatinib 800 mg ile daha hızlı bir yanıt olmasına rağmen, standart doz ve daha yüksek doz imatinib arasındaki sağkalım farkı 5 yılda sadece %3'tü (%5'ten az) (20).

2.7.1.4. Dasatinib

Dasatinib, in vitro ortamda imatinib'den 350 kat daha güçlü, oral, ikinci nesil TKI'dir (21). Aynı zamanda, kritik hücre sinyal yollarının kesilmesinde önemli olabilen Src kinaz ailesini de inhibe eder (22). Başlangıçta kurtarma tedavisindeki hastalarda kullanılmasına rağmen, daha güçlü TKI'lerin ilk sıra kullanımının sağkalımda iyileşmeler açısından değerlendirilmiştir (9).

DASISION çalışması, KML'li yeni tanı almış hastalarda günde bir kez 400 mg imatinib ve günde bir kez 100 mg dasatinib kullanımını karşılaştıran faz III randomize bir çalışmadır. Toplam 519 hasta randomize edildi (1:1) (23). Dasatinib'e göre, CCyR'yi imatinib'e göre 12 ay içinde daha sık elde edilmiştir (%77'ye karşılık %66, P=.007). Sekonder sonlanım noktaların çoğu da dasatinib kolunu tercih etti. Beş yıllık bir takipte, imatinib ile karşılaştırıldığında dasatinib ile daha hızlı ve derin yanıtlar verdiği görülmüştür (14). 3 ayda, dasatinib ile daha yüksek bir oranı (%84'e karşılık %64, P <.0001) BCR-ABL1 transkriptlerini [IS] $\leq$ %10 elde etti. Her iki kolda da, daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmüştür. HE-KML veya BE-KML'ye transformasyonlar, dasatinib alanlarda daha azdı (%4.6'ya karşılık %7.3). Ancak 5 yıllık sağkalım benzerdi (%91 ve %90) (9).

Çok merkezli başka bir çalışmada Kuzey Amerika iş birliği grubu, yeni tanı almış KE-KML'li hastaları günde bir kez 100 mg dasatinib veya günde bir kez 400 mg imatinib ile randomize etti. DASISION çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde, dasatinib ile tedavi edilen hastalar imatinib alan hastalara kıyasla daha yüksek oranda CCyR elde etmiştir (%84'e karşılık %69, P=.04). Dasatinib kolunda daha fazla toksisite görülmüştür (grade 3 veya 4 advers olaylar dasatinib ile %58 ve imatinib ile

%35), çoğunlukla hematolojik toksisite görülmüştür (24). SPIRIT 2 çalışmasında, günlük 100 mg dasatinib ile 400 mg imatinib karşılaştırdı (25). Bu çalışmanın primer sonlanım noktası 5 yılda EFS'dir, MMR sekonder sonlanım noktasıdır. Ara sonuçlar, dasatinib ve imatinib ile 12 aylık MMR oranlarının %58'e karşılık %43 olduğunu gösterdi (P <.001). 12 aylık CCyR oranları sırasıyla %51 ve %40'dı (P <.002). HE-KML'ye ilerleme oranı imatinib ile % 0.7 ve dasatinib ile %0.5 olmuştur. BE-KML'ye ilerleme oranı %1,7'ye karşılık % 1 idi (9).

Plevral efüzyonlar dasatinib ile daha sık görüldü (%19'a karşılık <%1). Dasatinib'in diğer yan etkileri miyelosupresyon (%20) ve nadiren pulmoner hipertansiyondur (%1-2) (9).

2.7.1.5. Düşük doz dasatinib

Çalışmalarda, dasatinib daha düşük dozlarda etkin bulunmuştur (26). Randomize bir çalışmada, günlük 100 mg dasatinib günde 140 mg kadar etkili ve daha iyi güvenlik profili saptanmıştır (27). Ayrıca DASISION çalışmasında, güvenlik profilini geliştirirken dozu azaltılmış hastaların etkinliğini sürdürdüğü gözlenmiştir. Bu gerekçeye dayanarak, günlük 50 mg dasatinib içeren 75 KE-KML hastasının %95'i 3 aylık bir PCyR elde etti. 12 ayda, MMR ve MR4.5 oranları %83 ve %74 idi. Bu stratejinin gelecekteki uygulamalarımız üzerinde, özellikle eşdeğer etkinlik, daha iyi güvenlik profili ve daha düşük maliyetler üzerinde önemli bir etkisi olacaktır (28).

2.7.1.6. Nilotinib

Nilotinib, imatinibin yapısal bir analogudur. BCR-ABL1'deki ATP bağlanma noktası için afinitesi in vitro olarak 30-50 kat daha fazladır (29). Dasatinib gibi, nilotinib başlangıçta imatinib başarısız olan hastalarda hematolojik ve sitogenetik yanıtları indüklemeye yeteneği göstermiştir (9).

Dasatinib'e benzer şekilde, nilotinib de, uluslararası randomize bir çalışmada (ENEST-nd) imatinib ile karşılaştırılmıştır. ENEST-nd'de iki doz nilotinib (günde iki kez 300 mg veya 400 mg), günde bir kez 400 mg imatinib ile karşılaştırıldı. İmatinib

ile karşılaştırıldığında her iki nilotinib dozu için istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda 12 ayda MMR elde edildi (%44 ve %43'e karşılık %22, $P < .001$). CCyR'nin 24 aylık kümülatif insidansı günde iki kez 300 mg nilotinib ile %87, günde iki kez 400 mg nilotinib ile %85 ve günlük 400 mg imatinib ile %77 ($P < .001$) idi (30). En az 5 yıllık takip sonunda, nilotinib'in iki kolu imatinib ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar gösterdi (31). MMR , sırasıyla %77, %77 ve %60 idi ($P < .0001$). 72 aylık BCR-ABL1 transkriptlerinin [IS] %<0,0032(MR 4.5) insidansı, sırasıyla %54, %52 ve %33 idi ($P < .0001$). HE veya BE'ye transformasyon insidansı sırasıyla %3.9, %2.1 ve %7.4'tür (sırasıyla $P = .06$ ve $.003$). Tahmini 5 yıllık EFS oranları farklı değildi, sırasıyla %95, %97 ve %93 idi. Tahmini 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94, %96 ve %92 idi. Nilotinib, daha yüksek CCyR ve MMR oranlarının indüklenmesinde bütün Sokal skor kategorilerinde imatinib'e üstün olsa da, orta ve yüksek-Sokal riskli KML hastalarında transformasyon oranlarının azaltılmasındaki avantaj daha belirgindi. Günde iki kez oral 300 mg nilotinib, günde iki kez oral 400 mg nilotinib veya günde bir kez oral 400 mg imatinib ile tedavi edilen düşük Sokal riskli hastalar arasında transformasyon oranları %1, %1 ve %0'dır. Orta Sokal riskli hastalarda %2, %1 ve %10 ve yüksek Sokal riskli hastalarda %9, %5 ve %11 oranlarındaydı (9).

267 Çinli hastayı içeren bir randomize çalışmada, 12 aylık MMR oranı nilotinib ile %52 iken imatinib ile %28 oranındaydı. Bununla birlikte, CCyR (%84'e karşılık %87) ve progresyonsuz sağkalım oranları (her biri %95) 24 ayda benzerdi. Her iki kolda, tahmini 2 yıllık sağkalım oranı %98 idi (32).

2.7.1.7. Bosutinib

Bosutinib, güçlü SRC/ABL kinaz inhibitörüdür. İlaç önce KML dirençli ve/veya önceki tedaviye toleranssız yetişkinler için onaylanmıştır (33). Bosutinib, ilk sıra KE-KML için yakın zamanda değerlendirildi. Çok uluslu faz III bir çalışmada, yeni tanı almış KE-KML'si olan 536 hasta, günlük 400 mg bosutinib ($n=268$) veya imatinib ($n=268$) almak üzere rasgele seçilmiştir. 12 aylık majör MMR oranı; imatinib ile karşılaştırıldığında bosutinib ile anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %47 ve %37; $P=.02$), 12 aylık CCyR oranında olduğu gibi (sırasıyla %77 ve %66

P=.0075). Tedavi edilen hastalar arasında, bosutinib alan hastaların %22'sinde ve imatinib alan hastaların %27'sinde çoğunlukla ilaçla ilişkili toksisite nedeniyle tedavi kesilmiştir (sırasıyla %13 ve %9) (33). Grade ≥ 3 diyare (%8'e karşılık %0.8) ve yükselmiş ALT (%19'a karşılık %1.5) ve AST (%10'a karşılık %2) seviyeleri bosutinib ile daha sıktı. Kardiyak ve vasküler toksisiteler nadirdir. Bu sonuçlara dayanarak, bosutinib Aralık 2017 itibarıyla KE-KML tedavisinin ilk sıra onayını aldı (9).

2.7.1.8. MDACC Deneyimi

KE-KML'li hastaların uzun dönem sonuçları değerlendirildi. İmatinib 800 mg, dasatinib veya nilotinibi sadece imatinib 400 mg ile karşılaştıran önceki raporlardan farklı olarak, çalışmamız uzun bir takip sonrasında dört TKI'nin karşılaştırmalı bir analizini sağlamıştır. Analiz günlük 400 mg imatinib (n= 68), günlük 800 mg imatinib (n=200), günde iki kez 50 mg veya günlük 100 mg dasatinib (n=106) veya günde iki kez 400 mg nilotinib (n=108) alanlar olmak üzere 482 hastayı (Temmuz 2000-Eylül 2013) içeriyordu. İmatinib 800 mg veya ikinci nesil TKI'lar (yani, dasatinib veya nilotinib) alan daha fazla hasta CcyR elde etmiştir. (400 mg imatinib için %87, 800 mg imatinib için %90; dasatinib için %96; ve nilotinib için %93.) MMR oranları sırasıyla %76, %86, %90 ve %91 idi. MR4.5 yanıt oranlarında sırasıyla %57, %74, %71 ve %71 idi (Tablo 6). Bu bulgular zamanla tutarlıydı (3-60 ay); herhangi bir zaman noktasında, imatinib, daha düşük sitogenetik ve moleküler tepki oranları indüklemiştir. Bu dönüm noktası değerlendirmeleri, sonuçların kümülatif olarak raporlandığı ve yanıltıcı olabileceği önceki raporlarla çelişir. 5 yıllık olaysız sağkalım, imatinib 400 mg ve diğer TKI grupları arasında önemli ölçüde farklıydı (imatinib 800 mg P = .029, dasatinib P = .003, nilotinib P = .031). Bununla birlikte, 5 yıllık progresyonsuz sağkalımda (P = .32, = 5.075, P = .332), transformasyonsuz sağkalımda (P = .053, P = .038, P = .493) veya genel sağkalımda (P = .563, P = .162, P = .981) anlamlı bir fark yoktu (34).

Tablo 6. İlk Sıra TKI'ler Tedavisi: MDACC Deneyimi

% Kümülatif	İmatinib 400 mg	İmatinib 800 mg	Nilotinib	Dasatinib
CCyR	85	90	99	97
MR4.5	56	74	80	78

Güncel kılavuzlar üç TKI'den birinin; imatinib, dasatinib veya nilotinib, KE-KML'nin başlangıç tedavisi için kategori 1 önerisi ile iyi bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (35). İkinci nesil TKI'ler erken optimal yanıtlar vermişlerdir, ancak şimdiye kadar uzun vadeli sağkalım üzerinde hiçbir etkileri yoktur (muhtemelen mevcut etkin kurtarma tedavileri nedeniyle). İkinci nesil TKI'nin asıl avantajı yüksek riskli hastalıklar arasında elde edilir; nilotinib ve dasatinib ile HE ve BE'ye transformasyon oranında anlamlı azalma sağlandı. Bu nedenle, ilk sıradaki ikinci nesil TKI'ler daha yüksek riskli hastalara ayrılabilir. İlk sıradaki yüksek doz imatinib ve kombinasyon yaklaşımları, bugüne kadar yapılan farklı çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle araştırılmıştır. Bu stratejiler, hem ekonomik nedenler hem de toksisite nedeniyle uygun bulunmamıştır. TKI'ler ile elde edilen mükemmel sonuçlar ve uzun süreli sağkalım göz önüne alındığında, allo-SCT veya diğer kemoterapi ajanları KE-KML için ön tedavi olarak önerilmemektedir. Bir istisna, allo-SCT'nin 14-20.000 dolarlık bir kerelik bir prosedür olduğu gelişmekte olan ülkelerde, çoğu hasta için erişilebilir olabilir. Tersine, bu coğrafyalarda (örneğin, Hindistan) jenerik imatinib, yılda 400 dolardan daha az bir maliyete sahiptir. MDACC, hastalara günde 50 mg dasatinib tedavisi önerilmektedir. Düşük doz dasatinib, iyi bir güvenlik profiline ek olarak standart doza kıyasla eşdeğer etkinlik göstermiştir. İkinci nesil TKI'lerle MMR daha yüksek oranlarda olmasından dolayı, KML'li genç hastalarda ikinci nesil TKI'lar (örn. yaş <50 yıl) yaşlı hastalara karşı dikkate alınabilir (9).

2.7.2. Bir İlk Sıra Tedavinin Seçilmesi

Birinci basamak TKI tedavisinin (dasatinib, imatinib, bosutinib veya nilotinib) seçimi KML risk skoruna, TKI'nin toksisite profiline, hastanın yaşına, tedaviyi tolere edebilmesine ve eşlik eden komorbid hastalıkların varlığına dayanmalıdır. Allo-KİT, KE-KML'li hastalarda birinci basamak tedavide önerilmemektedir (6). Her üç TKI ile, 5 yıl sonra genel sağkalım (GS) %85-95'tir

(11). Mevcut kılavuzlarda, her üç TKI, KE-KML başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Tablo 7’de birinci basamak KML tedavisi için Faz III çalışmalarının özeti gösterilmiştir (9). Özetle; 1- Tüm TKI’ler yeni tanı konan KE-KML’de oldukça etkilidir ve uzun süreli genel sağkalım tüm yaş gruplarında normal popülasyon değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. 2) genellikle ikinci basamak TKI’ler, imatinib ile karşılaştırıldığında, ileri evre KML’ye daha az dönüşmekte ve daha hızlı sitogenetik ve moleküler yanıt oranı mevcuttur. 3) randomize klinik çalışmalarda imatinib ve ikinci kuşak TKI’ler (dasatinib, nilotinib ve bosutinib) arasında genel sağkalımda bir fark yoktur (6).

Tablo 7. Birinci basamak KML tedavisi için Faz III Çalışmalarının Özeti

Çalışma	Tedavi	CCyR (%)	MMR (%)	3 ayda BCR-ABL < 10% (%)	EFS/PFS (%)	OS (%)	En uzun takip (yıl)
		10 yılda			10 yılda		
IRIS	İmatinib (n=304)	83	93	Raporlanmamış	80	83	11
		2 yılda	5 yılda		5 yılda		
DASISION	Dasatinib (n=259)	86	76	84	85	91	5
	İmatinib (n=260)	82	64	64	86	90	
		2 yılda	5 yılda		5 yılda	6 yılda	
ENESTnd	Nilotinib 300 mg (n=282)	87	77	91	95	92	6
	Nilotinib 400 mg (n=281)	85	77	89	97	96	
	İmatinib (n=283)	77	60	67	93	91	
		12 ayda			12 ayda		
BEFORE	Bosutinib 400 mg (n=268)	77	47	75	96	99.9	18 ay
	İmatinib (n=268)	66	37	57	94	99.7	

İmatinib ve ikinci nesil TKI’ler (dasatinib, nilotinib ve bosutinib), tüm risk skorlarında birinci basamak KE-KML tedavisi için uygun seçeneklerdir. Orta veya yüksek risk skoru olan hastalarda HE/BE-KML’ye hastalığın ilerlemesi daha sık görülür. HE/BE-KML’ye hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, KE-KML’li hastalarda

TKI tedavisinin birincil hedefidir. İkinci nesil TKİ'ler imatinibden daha düşük hastalık ilerlemesi riski ile ilişkilidir ve bu nedenle orta veya yüksek Sokal veya Euro skoru olan hastalar için tercih edilir. İkinci nesil TKİ'ler daha hızlı moleküler yanıtlar ve daha yüksek derin moleküler yanıt oranları ile sonuçlanır ayrıca TKİ tedavisinin daha sonra kesilmesini kolaylaştırabilir. Bu nedenle, daha genç hastalar için imatinib yerine ikinci kuşak TKİ'ler tercih edilebilir, çünkü derin ve hızlı bir moleküler yanıtın elde edilmesi, TKI tedavisinin hamilelik durumunda kesilmesine izin verebilir. İmatinib, özellikle kardiyovasküler olmak üzere komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalarda, tercih edilebilir (6).

2.7.3. Hastanın Yaşı, Komorbiditeleri ve TKİ Yan Etkileri

Tüm TKİ'ler oldukça iyi tolere edilmektedir. Bosutinib, dasatinib ve nilotinib çok etkin olduklarından, TKİ seçimi potansiyel toksisiteye göre belirlenir. Nilotinib veya bosutinib, akciğer hastalığı öyküsü olan veya plevral efüzyon gelişme riski taşıdığı düşünülen hastalarda tercih edilebilir. Aritmi, kalp hastalığı, pankreatit veya hiperglisemi öyküsü olan hastalarda dasatinib veya bosutinib tercih edilebilir. Faz III randomize çalışmalarda bildirilen KE-KML hastalarında birinci basamak TKI tedavisinin yan etkileri aşağıda tartışılmış ve ayrıca Tablo 8'te özetlenmiştir (6).

Tablo 8. KE-KML de Birinci basamak tedavide TKİ'lerin yan etkileri

	DASISION		ENESTnd		BFORE	
	Dasatinib 100 mg	Imatinib 400 mg	Nilotinib 300 mg BID	Imatinib 400 mg	Bosutinib 400 mg	Imatinib 400 mg
Grade 3-4 Hematolojik Yan Etkiler						
Anemi	13%	9%	4%	6%	3%	5%
Nötropeni	29%	24%	12%	22%	7%	12%
Trombositopeni	22%	14%	10%	9%	14%	6%
Biyokimyasal Grade 3-4 Yan Etkiler						
Lipaz artışı	NR	NR	9%	4%	13%	6%
Hiperglisemi	NR	NR	7%	<1%	2%	2%
AST yüksekliği	7%	28%	8%	10%	5%	17%
ALT yüksekliği	NR	NR	4%	2%	23%	3%
Hematolojik Olmayan Yan Etkiler (Herhangi Bir Grade)						
Döküntü	13%	18%	38%	19%	20%	13%
Baş ağrısı	13%	11%	32%	23%	19%	13%
Yorgunluk	9%	11%	23%	20%	19%	18%
Kas ağrısı	23%	41%	12%	34%	2%	26%
Periferik Ödem	13%	37%	9%	20%	4%	14%
Plevral Efüzyon	28%	<1%	2%	1%	NR	NR
Hipertansiyon	NR	NR	10%	4%	NR	NR
Pulmoner HT	5%	<1%	0%	0%	NR	NR
İshal	21%	22%	19%	46%	70%	34%
Kabızlık	NR	NR	20%	8%	NR	NR
Bulantı	10%	24%	22%	41%	35%	39%
Kusma	5%	11%	15%	27%	18%	16%

2.7.3.1. İmatinib Yan Etki Yönetimi

İmatinib; kilo alımı, yorgunluk, periferik ve periorbital ödem, kemik ve kas ağrıları, mide bulantısı olmak üzere yaşam kalitesi üzerine yan etkilerine neden olur. Bunların çoğu hafif ila orta derecededir. Hastaların <%5-10'unda, uzun süreli tedavi ile kreatinin artışı görülür (9). Kas spazmı, periferik ödem ve hipofosfatemi gibi hematolojik olmayan advers olaylar imatinib ile daha sık görülmüştür. Küçük bir grup hastada hipofosfatemi ve kemik mineral yoğunluğundaki azalma görülmüştür (6).

KE-KML imatinib tedavisi altında nötropeni $<1000 \text{ mm}^3$ ve trombositopeni $<50.000 \text{ mm}^3$ gelişmesi durumunda imatinib tedavisine ara verilir. Nötrofil sayısı $>1500 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $>75.000 \text{ mm}^3$ olduğunda tekrar imatinip 400 mg/gün olarak başlanır. İmatinib tedavisi altında nötropeni $<1000 \text{ mm}^3$ ve trombositopeni $<50.000 \text{ mm}^3$ tekrar gelişmesi durumunda imatinib tedavisine stoplanıp nötrofil sayısı $>1500 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $>75.000 \text{ mm}^3$ olduğunda imatinip 300 mg/gün olarak başlanır. HE/BE-KML imatinib tedavisi altında nötropeni $< 500 \text{ mm}^3$ ve trombositopeni $<10.000 \text{ mm}^3$ olanlarda HE/BE-KML ile ilişkili olabilir. İleri evre KML ile ilgili değilse nötrofil sayısı $>1000 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $>20.000 \text{ mm}^3$ olduğunda imatinip 300 mg/gün olarak başlanır. Büyüme faktörleri, dirençli nötropenili hastalarda imatinib ile birlikte kullanılabilir. Grade 3-4 anemi olan hastalarda retikülosit sayısını, ferritin, transferin saturasyonu, vitamin B12, folat eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir. Hasta semptomatik ise transfüzyon desteği sağlanmalıdır (6).

Hastalarda bilirubin seviyesi 3 kat, karaciğer transaminazları 5 kat kadar yükselmesi durumunda imatinib tedavisi stoplanmalıdır. Hastanın bilirubin seviyesi >1.5 kat, karaciğer transaminazları $>2,5$ kat durumunda imatinib tedavisi azaltılmış dozda tekrar başlanır. Şiddetli hepatotoksisite durumunda imatinib tedavisi stoplanmalı, hepatotoksite durumu aydınlatılınca tekrar başlanabilir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi $[\text{CrCl}] = 20\text{--}39 \text{ mL / dak}$) tedavi dozu % 50 azaltılmalıdır ve takipte tolere edildiği gibi arttırılabilir. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda 600 mg'den büyük dozlar önerilmemektedir ($\text{CrCl} = 40\text{--}59 \text{ mL / dak}$). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için 400 mg'dan daha büyük dozlar önerilmemektedir. Imatinib, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (6).

Sıvı retansiyonu (yani, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, ödem, asit) olan hastalarda destek tedavisi diüretikler, doz azaltılması ya da gereğinde tedavi stoplanması açısından değerlendirilmelidir. Döküntü olan hastalarda topikal veya sistemik steroidler, doz azaltılması ya da gereğinde tedavi stoplanması açısından değerlendirilmelidir(6).

2.7.3.2. Dasatinib Yan Etki Yönetimi

Plevral efüzyon gelişme riski olan hastalarda, dasatinib dışındaki TKİ'ler seçilmelidir. Plevral efüzyon gelişmesi dasatinib (% 28) ile imatinibten (<% 1) daha yaygındır. Plevral efüzyon, günde iki kez 70 mg'a kıyasla günde bir kez 100 mg dasatinib ile önemli ölçüde azalır (6). Akciğer hastalığı (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), kalp hastalığı (örneğin, konjestif kalp yetmezliği), Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) da, veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda alternatif TKİ'ler düşünülebilir. Dasatinib ayrıca trombosit fonksiyonunu inhibe eder ve antikoagülan alan hastalarda, hemorajik komplikasyona neden olabilir. DASISION çalışmasında, Grade 3/4 hematolojik yan etkiler dasatinib için imatinibden daha yüksekti (6).

Tavsiye edilen dasatinib başlangıç dozu, KE-KML'li hastalar için günde bir kez 100 mg'dır. Az sayıda hasta gruplarından elde edilen sınırlı veriler, daha düşük dasatinib dozlarının potansiyel olarak benzer etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Dasatinibin günde iki kez 40 mg daha düşük bir dozda tekrar verilmesi de tüm pulmoner komplikasyonları nüks etmeden çözmüştür. Bununla birlikte, minimum etkili doz randomize klinik çalışmalarda tespit edilmemiştir. 100 mg dasatinibin kesilmesini gerektiren ciddi advers olaylardan (örneğin, plevral efüzyon, miyelosupresyon) kaçınmak için 50 mg dasatinib verilebilir..

Kalp hastalığı, hipertansiyonu ve günde iki kez 70 mg dasatinib alan hastalar, plevral efüzyon gelişme riski altındadır ve yakın takip gereklidir. DASISION çalışmasında, dasatinib ile tedavi edilen hastaların % 5'inde, imatinib ile tedavi edilen hastaların <% 1'ine kıyasla pulmoner hipertansiyon bildirilmiştir. PAH saptanırsa, dasatinib kalıcı olarak kesilmelidir.

KE-KML dasatinib tedavisi altında nötropeni <500 mm³ ve trombositopeni <50.000 mm³ gelişmesi durumunda dasatinib tedavisine ara verilir. 1 haftada nötrofil sayısı >1000 mm³ ve trombosit sayısı >50.000 mm³ olursa dasatinib aynı dozda devam edilir. Dasatinib tedavisi altında 1 haftadan uzun nötropeni <500 mm³ veya trombositopeni <25.000 mm³ gelişmesi durumunda dasatinib tedavisine ara verilir. Nötrofil sayısı >1000 mm³ ve trombosit sayısı >50.000 mm³ olunca 80 mg dasatinib olarak doz azaltılır. Üçüncü kez nötropeni ve trombositopeni gelişirse yeni tanı almış

hastalarda günde bir kez 50 mg'a düşürün veya imatinib dirençli/intoleransı olan hastalarda dasatinib'i stoplanmalıdır. HE/BE-KML dasatinib tedavisi altında nötropeni $< 500 \text{ mm}^3$ ve trombositopeni $< 10.000 \text{ mm}^3$ olanlarda HE/BE-KML ile ilişkili olabilir. İleri evre KML ile ilgili değilse nötrofil sayısı $> 1000 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $> 20.000 \text{ mm}^3$ olduğunda dasatinib aynı dozda devam edilir. Lökopeni ve trombositopeni tekrar ederse dasatinib dozu 100 mg a, 3. kez olması durumunda 80 mg olarak doz azaltılmalıdır. Büyüme faktörleri, dirençli nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda dasatinib ile birlikte kullanılabilir. Grade 3-4 anemi olan hastalarda retikülosit sayısını, ferritin, transferin saturasyonu, vitamin B12, folat eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir. Hasta semptomatik ise transfüzyon desteği sağlanmalıdır (6).

Dasatinib ile ciddi, hematolojik olmayan advers bir reaksiyon ortaya çıkarsa, tedaviye ara verilir. Daha sonra, ciddiyetine bağlı olarak, uygun bir şekilde, azaltılmış bir dozda tedaviye devam edilebilir. Sıvı retansiyonu durumunda (yani asit, ödem, plevral ve perikardiyal efüzyon): Diüretikler, destekleyici bakım sağlanmalıdır. Plevral / perikardiyal efüzyon durumunda diüretikler başlanmalı ilaca ara verilmelidir. Hastada belirgin semptomlar varsa, kısa süreli steroid tedavisi düşünülmelidir. (prednisone 20-50 mg / gün x 3-4 gün, 20 mg / gün x 3-4 gün ile konik olabilir); Sıvı retansiyonu tedavi edildikten sonra daha düşük doz dasatinib ile tedaviye başlanılmalıdır. Döküntü durumunda topikal veya sistemik steroidler, gereğinde doz azaltma, kesilmesi açısından değerlendirilmelidir. PAH gelişmesi durumunda nilotinib kesilmelidir (6).

2.7.3.3. Nilotinib Yan Etki yönetimi

Nilotinib tedavisi genel olarak iyi tolere edilirken, vasküler olay riski artmıştır. Diğer kayda değer yan etkiler; baş ağrısı ve deri döküntüleri (yaygın %20-30 hafif ila orta; doz redüksiyonu ile hafifletildi), indirekt bilirubinin yükselmesi (%10), kan şekerinin yükselmesi (%10-20) ve nadiren pankreatit (%1-2). Hastaların aşırı ilaç maruziyetinden kaçınmak için, nilotinib'i açlık durumunda almaları önerilir.

Nilotinib; iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar ve periferik arter oklüziv hastalık (PAOD) gibi vazospastik ve vaso-oklüziv vasküler olaylarla da

ilişkilidir. ENEST-nd çalışmasında 6 yıllık takipte, hastaların yaklaşık %10'u vasküler olaylarla karşılaştı. Geçmişte vasküler öyküleri olan hastalarda nilotinib kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır, diğer alternatif tedaviler öncelikle düşünülmelidir. ENESTnd çalışmasında, mide bulantısı, ishal, kusma, kas spazmı ve herhangi bir derecedeki periferik ödem gibi hematolojik yan etkiler imatinib alan hastalarda daha yüksektir. Tersine, döküntü ve baş ağrısı nilotinib ile daha yüksektir. İmatinib grubunda Grade 3 veya 4 nötropeni daha sık görülürken, her iki grupta da trombositopeni ve anemi benzerdi. Elektrolit anormallikleri, lipaz, glukoz ve bilirubindeki yükselmeler nilotinib ile imatinibden daha sık görülmüştür. Tedavinin kesilmesine neden olan advers olayların genel insidansı, imatinib ile (%12) nilotinibe göre (%14) biraz daha yüksektir.

Nilotinib'in QT intervalini uzattığı gösterilmiştir ve ilaç başlandıktan sonra dikkat edilmesi önerilmiştir. Nilotinib başlatılmadan önce serum K, Mg ve QTc değerlendirilmelidir, replasman gerekiyorsa yapılmalıdır. QTc > 480 msn nilotinib tedavisi ara verilmelidir, birlikte verilen ilaç kullanımını gözden geçirilmelidir ayrıca K ve Mg replasmanı gerekiyorsa yapılmalıdır. QTcF, 2 hafta sonra <450 ise aynı dozda, 450-480 msn arasındaysa, azaltılmış doza devam edilmelidir. EKG, herhangi bir doz değişiminden 1 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Tekrar QTc > 480 msn nilotinib tedavisi kesilmelidir.

KE-HE KML olan nötropeni (<1000 mm³) ve trombositopeni (<50.000 mm³) gelişmesi durumunda nilotinib tedavisine ara verilir. 2 hafta içinde nötrofil sayısının >1000/mm³ ve trombosit sayısının >50.000/mm³ olması durumunda aynı dozda devam edilmeli; 2 haftadan fazla sürede değerler düşük seyrederse doz günde 1 kez 400 mg a düşürülür. Büyüme faktörleri, dirençli nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda nilotinib ile birlikte kullanılabilir. Grade 3-4 anemi olan hastalarda retikülosit sayısını, ferritin, transferin satürasyonu, vitamin B12, folat eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir. Hasta semptomatik ise transfüzyon desteği sağlanmalıdır (6).

Serum lipaz, amilaz, bilirubin yüksekliği veya karaciğer fonksiyon testleri grade 3 (üst sınırın 5 ile 10 katı arasında olması) ve üzerine çıkması durumunda nilotinib tedavisine ara verilir, normale geldiğinde nilotinib günde bir kez 400 mg

olarak devam edilir. Karaciğer yetmezliği durumunda alternatif TKİ'lere geçilmelidir. PAOD gelişmesi durumunda nilotinib kesilmelidir. Döküntü durumunda topikal veya sistemik steroidler, gereğinde doz azaltma ve kesme açısından hasta değerlendirilmelidir (6).

Son olarak, tedavi kararında hasta yaşı önemli bir rol oynar. 50 yaşın altındaki hastaların 30+ yıl daha yaşamaları beklenmektedir. Bu nedenle, kalıcı bir MMR'nin indüklenmesi potansiyel olarak terapinin kesilmesine yol açabilir. İkinci nesil TKİ'ler imatinib ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek MMR oranına neden olurlar. Kalıcı MMR ve potansiyel terapi kesilmesi sorunu, beklenen sağkalımın daha kısa olduğu ve tedaviyi bırakmanın daha az ilgili olduğu yaşlı hastalarda daha az önemli bir rol oynamaktadır (9).

2.7.4. İkinci ve Üçüncü Nesil TKİ'ler

İlk basamak KE-KML tedavisinde onaylanmadan önce, hem nilotinib hem de dasatinib, ilk basamak tedaviyi takiben ikinci basamak tedavide kullanılmak üzere onaylanmıştır. İkinci ve üçüncü basamak TKİ'lerin klinik çalışmaları Tablo 9'da özetlenmiştir. Bu çalışmalara dayanarak bazı önemli fikirler ortaya çıkmıştır. İlk olarak, nilotinib, dasatinib veya bosutinib ile ikinci basamak tedavi, imatinib'e yetersiz yanıt veren hastalarda dahil olmak üzere yüksek yanıt oranlarına sahiptir. İkincisi, imatinib dozunun artması, standart doz imatinib'e yetersiz yanıt veren hastalarda yanıt oranlarını iyileştirebilir, ancak ikinci basamak TKİ'ye geçiş daha etkilidir. İkinci basamak nilotinib, dasatinib veya bosutinib ve yüksek doz imatinibi (günde 2 defa 400 mg) değerlendiren birkaç çalışma, yeni TKİ'lerle yüksek doz imatinibden anlamlı olarak daha yüksek CHR, CCyR ve MMR oranları göstermiştir. Dahası bu çalışmalarda PFS, yeni TKİ'lerle yüksek doz imatinib'den daha iyidir. İkinci basamak TKİ'ye erken geçiş, daha geç geçişten daha etkili olabilir. TIDEL-II çalışmasında, imatinib'e suboptimal yanıtı olan ve nilotinib'e geçilmiş olan hastalar, nilotinib'e geçmeden önce imatinib dozu yükseltilebilen hastalardan 12 ay içinde daha yüksek CMR oranına sahipti. İmatinib'e dirençli veya toleranssız hastalar için ikinci basamak dasatinib ile ilgili üç klinik çalışmanın retrospektif olarak bir araya getirilmiş analizinde, MCyR (erken müdahale grubu) kaybindan sonra dasatinib'e

geçen hastalar; hem MCyR hem de CHR'nin (geç müdahale grubu) kaybindan sonra değiştirilen hastalara kıyasla daha yüksek oranlarda CHR, CCyR ve MMR'ye sahipti. Bu analiz; farklı çalışma tasarımları ve dasatinib'in çeşitli dozlama programlarını içeren çalışmaları içermesine rağmen temel bulgu, dasatinib'e daha erken geçişin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğudur (9).



Tablo 9. Önceki TKI Başarısızlığından Sonra 2. ve 3. Nesil TKI'lerin Önemli Faz II Çalışmalarının Özeti

	Yanıt Yüzdesi													
	Dasatinib				Nilotinib				Bosutinib				Ponatinib	
	CP N=167	AP N=174	MyBP N=109	LyBP N=48	CP N=321	AP N=137	MyBP N=105	LyBP N=31	CP N=200	AP N=51	BP N=38	CP N=270	AP N=79	BP N=94
Medyan takip (ay)	24	14	12	12	48	9	3	3	24	6	3	36	36	36
İmatinib direnç %	74	93	91	88	70	80	82	82	69	NR	NR	75	96	-
Hematolojik yanıt %	-	79	50	40	94	56	22	19	85	54	36	NR	NR	NR
CHR	92	45	27	29	76	31	11	13	81	54	36	NR	MaHR: 57	MaHR: 34
NEL	-	19	7	6	-	12	1	0	-	0	NR	-	NR	NR
Sitogenetik yanıt %	-	44	36	52	NR	NR	NR	NR	-	NR	NR	-	NR	NR
Tam yanıt	50	32	26	46	45	20	29	32	46	27	35	53	55	36
Parsiyel yanıt	13	7	7	6	14	12	10	16	12	20	18	30	NR	NR
	6 Yılda				4 Yılda				4 Yılda				5 Yılda	
Sağkalım %	91	82	50	50	87	67	42	42	98	60	50	73	59	9

AP, hızlandırılmış faz; BP, patlama fazı; CHR, tam hematolojik cevap; CP, kronik faz; LyBP, lenfoid blast fazı; MaHR, majör hematolojik cevap; MyBP, miyeloid blast fazı; NEL, lösemi kanıtı yok; NR, bildirilmedi.

Bosutinib başlangıçta, imatinib'e karşı direnç veya intoleransı olan hastalarda çalışıldı. Faz II dozu olarak günde bir kez 500 mg seçildi ve önceden belirlenmiş kriterleri karşılamayan hastaların günde bir kez 600 mg doz yükseltme potansiyeli vardı. Esas faz II çalışmasına toplam 288 hasta dahil edildi; üçte ikiden fazlasında imatinibe dirençli hastalık vardı. 6 aydaki primer sonlanım noktası MCyR'nin %31 olarak elde edildi; %41'i bir CCyR elde etti. Bosutinibin, T315I haricinde, imatinib direnci bilinen mutasyonların çoğunda aktiviteyi sürdürdüğü görülmüştür. Yanıtlar, hastaların imatinib'e karşı dirençli veya toleranssız olup olmadıklarından bağımsızdı. En yaygın toksisiteler; diyare, mide bulantısı, kusma ve döküntüdür. Diyare, hastaların %84'ünde görüldü, %9'unda 3. derece diyare görüldü (dokümente edilen 4. derece olay yoktu). Diğer dikkate değer advers olaylar arasında miyelosupresyon ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri vardı (9).

Ponatinib, üçüncü nesil bir TKİ'dir ve T315I mutasyonu olan KML'ye karşı aktivite gösteren ilk TKİ'dir. BCR-ABL1'in inhibe edilmesinde imatinib'den 500 kat daha güçlüdür. Ponatinib onayı, yoğun tedavi almış KML veya Ph pozitif akut lenfoblastik lösemisi (ALL) olan 449 hastanın tedavi edildiği faz II PACE çalışmasına dayanıyordu. Hastalar, dasatinib veya nilotinib'e karşı dirençli veya intolere olmaları ya da T315I mutasyonu olan KML'ye sahip olanlar bu çalışma için düşünülmüştür. Ponatinib dozu günde bir kez 45 mg idi ve hastalar hastalık fazı ve bir T315I mutasyonunun varlığı veya yokluğu ile sınıflandırıldı. KE-KML'de ponatinib alan 267 hastanın %56'sı 12 aylık bir MCyR'ye sahipti ve bunlar arasında T315I mutasyonu olan 45/64 (%70) hasta vardı. Hastaların, daha az sıra TKI almış olması durumunda daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. Medyan 5 yıllık takipten sonra hastaların %60'ı herhangi bir zamanda MCyR elde etti; bunların %82'si 5 yılda MCyR'de kaldı. Ayrıca, hastaların %40'ı MMR'ye veya daha iyisine ulaştı. 5 yıllık sağkalım oranı %73 idi. Arteriyel okluziv olaylar hastaların %31'inde meydana geldi (%26'sı ciddi). KE-KML'li hastaların $\geq$ %40'ında görülen tüm yaygın tedavide ortaya çıkan advers olaylar; abdominal ağrı (%46), döküntü (%46), trombositopeni (%45), baş ağrısı (%43), konstipasyon (%46) ve kuru cilt (%41). Diğer kayda değer toksisiteler arasında ciddi deri döküntüleri (%4-7), pankreatit (%7) ve ciddi hipertansiyon (%20) yer alıyordu (9).

Ponatinib; trombotik olaylar (yılda %13), vasküler oklüzyonlar, kalp yetmezliği ve hepatotoksisite riski mevcuttur. Ayrıca revize edilmiş dozlama bilgileri ve T315I mutasyonu olan erişkinlerle sınırlı endikasyonları ve başka hiçbir TKİ'nin endike olmadığı kişiler için bir uyarı içeriyordu. Vasküler oklüzif advers olaylar; yaşla birlikte ve iskemi, hipertansiyon, diyabet veya hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda daha sıklıkla. Artan vasküler oklüzyon olayları ile ilişkili faktörler arasında daha ileri yaş, daha yüksek doz, miyokardiyal enfarktüs öyküsü veya önceki vasküler olaylar ve uzun KML süresi yer alır. Daha düşük ponatinib dozlarını değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. Günlük 45 mg'lık FDA onaylı dozundan ziyade günde 30 mg ponatinib kullanmak (ve toksisite için günlük olarak 15 mg dozu düşürmek) daha güvenli olabilir (9).

ABL001 (asciminib), miristoil cebi kaplayan allosterik BCR-ABL1 kinaz inhibitörüdür. ABL001, TKİ'lere direnç kazandıran BCR-ABL1 mutasyonlarına karşı aktiviteyi sürdürmek için non-ATP kompetitif BCR-ABL1'i inhibe etmek üzere tasarlanmıştır. Öncelikli olarak, ATP kompetitif TKİ'ler ile kombine edilen ABL001, erken lösemik progenitörleri ortadan kaldırır ve dirençli klonların ortaya çıkışını azaltır. Tekrarlayan refrakter KML ve Philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemili 101 hasta faz I çalışmasında tedavi edildi. Doz sınırlayıcı 5 toksisite vardı: 2 Grade 3 lipaz yüksekliği (günde 2 defa 40 mg ve 200 mg QD), 1 Grade 2 artralji (günde 2 defa 80 mg), 1 akut koroner sendrom (günde 2 defa 150 mg) ve 1 Grade 3 bronkospazm (günde 2 defa 200 mg). KML-CP hastaları için günde 2 defa 40 mg'lık bir doz önerildi. MMR, 6 ve 12 aylık bir tedavi ile sırasıyla %13 ve %38 oranında elde edildi. %35'inden fazla Philadelphia pozitif metafazı olan hastaların yüzde sekseni (8/10) CCyR'ye 6 ay boyunca ulaşmıştır. İlacın daha fazla geliştirilmesi devam etmektedir (9).

2.7.5. İkinci veya Üçüncü Basamak Tedavi Nasıl Seçilir?

Tedavi başarısızlığı sırasında hastalar, KML fazının uygun şekilde belirlenmesinin ve herhangi bir klonal değişimin belgelenmesinin sağlanması amacıyla kemik iliği incelemesinden geçmelidir. Tüm hastalar, TKİ seçiminde yardımcı olacağından, BCR-ABL1 mutasyonları için test edilmelidir. Dasatinib,

bosutinib ve nilotinib arasında seçim yaparken; ajanların her birine karşı azalmış sensitivite gösteren farklı mutasyonlar tanımlamıştır. Eğer hasta şu mutasyonlara sahipse doktor dasatinib veya bosutinib'i tercih edebilir: Y253H, E255K/V veya F359C/V. Nilotinib, V299L ve F317L mutasyonlarının varlığında tercih edilebilir. Bu mutasyona sahip olmayan hastalar için tedavi seçimi; mevcut koşullar, toksisite profilleri ve maliyet üzerinde olmalıdır (9).

Bosatinib, imatinib başarısızlığına yol açan mutasyonlara sahip hastalar için kullanılabilir. Bosutinib, dasatinib ve nilotinib gibi, T315I'ye karşı faydasızdır. Bosutinib, dasatinib veya nilotinib için iyi aday olmayan, imatinib'in başarısız olduğu hastalar için makul bir seçim olabilir. Bosutinib, diğer TKI'lerden nispeten farklı bir toksisite profiline sahiptir ve predominant sorun diyare ve diğer gastrointestinal şikayetlerdir. Son zamanlarda, bosutinib ile ilgili analiz yapılmıştır. Diyare, hastaların %82'sinde (n=570) belgelenmiştir, bunların çoğu grade olarak 1/2 idi. Miyelosüpresyon ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri de yaygındı. Persistan diyare için uygun destekleyici tedavi, takip ve doz azaltımı ile olmak üzere, çoğu hasta periyodik doz kesintileri veya ayarlama ile tedaviye devam edebilir (9).

Ponatinib, KML'si ve T315I mutasyonu olan hastalarda ve diğer TKI'lerin kullanılamadığı durumlarda (en az bir ikinci nesil TKI'ye dirençli hastalar) tercih edilen ajan olarak düşünülmelidir. Ticari olarak mevcut başka hiçbir TKI, T315I mutasyonuna karşı aktiviteye sahip değildir. Ciddi toksisite riski (vazo-oklüziv hastalığı, pankreatit, hipertansiyon, şiddetli deri döküntüleri) ve ponatinib ile trombotik olaylar önemlidir, ancak hastalığın kontrolünde başka bir seçenek olmadığından, T315I mutasyonu olan hastaların çoğu için faydalar risklerden ağır basar. Bu yan etkiler günlük 15-30 mg ponatinib ile daha düşüktür (9).

İkinci ve üçüncü nesil TKI'ler karşılaştırılmamıştır. Bir veya diğerinin seçimi; yan etki profillerine, mutasyon profiline, ilaç etkileşimlerine, uyum sorunlarına ve hastanın önceden var olan hastalıklarına dayanmaktadır. İmatinib veya ikinci nesil TKI'lere başarısız olan ya da HE/BP'ye ilerleyen hastalarda mutasyon analizleri gereklidir. Yeni tanı konmuş KE-KML'li hastalarda bazal mutasyon analizi önerilmez, çünkü bunun optimal tedavi seçimi hakkında bilgi sağladığı ve tedavi sonucunu tahmin ettiği kanıtlanamamıştır (9).

MDACC’de imatinib başarısızlığı sonrası ikinci veya üçüncü nesil TKI seçimi hastalık fazına, mutasyon profiline ve hastanın komorbiditelerine dayanır. İleri evrelerde kemoterapi ve TKI (özellikle ponatinib veya dasatinib) kombinasyonu tercih edilir. T315I mutasyonu olan KE-KML’li hastalarda, bir donör mevcutsa ve optimal yanıt elde edilmezse, allo-SCT’nin takip ettiği ilk seçenek ponatinib olacaktır. T315I mutasyonları dışında, mutasyon türü terapi seçimini belirleyecektir. Not olarak, bileşik mutasyonları olan hastalar ikinci nesil TKI’ye iyi cevap vermeyebilir. Yakın bir takip yapılmalıdır. Optimal bir yanıt elde edilmezse, üçüncü nesil TKI ve/veya allo-SCT’ye yönelik bir tedavi değişimi gerekli olur. Tüm ikinci nesil TKI’lere duyarlı mutasyonu olan ya da herhangi bir mutasyon olmayan hastalarda, seçim komorbiditelere dayanacaktır. Vasküler risk faktörleri ve metabolik disfonksiyonları olan hastalar nilotinib için aday değildir. Akciğer hastalığı öyküsü dasatinib için aday değildir. Bosutinib, kardiyak problemleri ve aritmileri olan hastalar için en iyi seçim olabilir (9).

2.7.6. Maliyet

Kanser ilaçlarının maliyeti geçtiğimiz on yılda katlanarak artmıştır. Son yıllarda onaylanan kanser tedavisinde kullanılan ajanlar yıllık 120.000 doların üzerinde fiyatlandırılmıştır. Uluslararası bir KML uzmanları grubu TKI’lerin yüksek fiyatlarına dikkat çektiğinde, imatinib’in maliyet geçmişi, yüksek kanser ilaç fiyatları ile ilgili problemi göstermek için kullanılmıştır. ABD’de ilk onaylandığında imatinib için yıllık fiyat 30.000 dolardan azdı; imatinib’in araştırma maliyetine, risk altındaki popülasyona, rekabetçi pazara, tahmini yararlar ve tahmini kısa süreli hasta sağkalımına bağlı olarak imatinib kârlılığının geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi sağlanıyordu. Tedavi rejimleri ile uyumlu hastalar artık “normal” bir yaşam sürüyor ve süresiz olarak imatinib alıyor. Paradoksal olarak, daha fazla sayıda hasta ve daha uzun bir tedavi süresi ile, imatinib’in yıllık fiyatı dörde yani 132.000 dolara katlandı. Bu fiyat, her ikisi de yıllık 130.000 doların üzerinde fiyatlandırılan, dasatinib ve nilotinib ile aynı aralıktadır (9).

2016 yılında, imatinib jenerik formülasyonları, beklenenden daha yüksek bir fiyata rağmen mevcuttu. Bu fiyat eninde sonunda yıllık 5-8000 doların altına

düşmelidir (Kanada'da olduğu gibi, Hindistan'daki jeneriklerin yıllık fiyatı sadece 400 dolar). Doktorlar ikinci nesil TKİ'nin (dasatinib veya nilotinib) tedavi değerini; faydalara karşı maliyet ile ilgili olarak jenerik imatinib karşısında ilk sırada değerlendirmek zorunda kalacaklardır. Yüksek riskli hastalara ikinci nesil TKİ'ler sunulabilirken, imatinib ve/veya onun jenerik formülasyonları düşük riskli hastalara sunulacaktır. Uzmanlar, imatinib'in patent imtiyazını kaybettikten sonra yeni tanı KE-KML'yi tedavi etmek için en uygun maliyetli strateji olan Markov modelini değerlendirdi. Onlar, imatinib'i ilk sıra tedavi olarak başlatmayı ve basamaklı bir yaklaşımla tedaviyi doktor seçimine göre başlatmanın, daha az maliyetli olduğunu ve klinik olarak eşdeğer yarar sağladığını bulmuşlardır. Bu analizde, aşamalı tedavinin 227 \$ yıllık bir artan ICER sahip olduğu bulunmuştur. Her bir Sokal risk grubu ICER basamaklı tedavi için elverişliydi. Ayrıca, jenerik imatinibin etkinliği ve güvenliği patentli ilaçla karşılaştırıldı. Son olarak; imatinib'in jeneriklerine benzer fiyat düşük doz dasatinib, ikinci nesil TKİ'lere kıyasla eşdeğer etkinlik ve düşük maliyetle (günlük 100 mg markalı dasatinibin %50'si) nihai çözüm olarak sunulabilir (9).

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Rehberi

İmatinib; Yeni tanı konulmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik, hızlanmış veya blastik evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde, ilk tanıda ph(+) olup tedavi sonrası ph kromozomu negatifleşen, kronik, hızlanmış veya blastik evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde ve diğer tedavilere dirençli ph(+) KML hastaların tedavisinde tıbbi onkoloji veya hematoloji uzman hekimlerinden en az birinin yer aldığı en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporu ile bu uzman hekimler tarafından reçetelenir .

Dasatinib ve Nilotinib; a) Kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde;

1) Dasatinib (Sprycel); İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere, Philadelphia kromozomu pozitif kronik, hızlanmış veya blastik evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde; prospektüsünde yazılan başlama kriterleri dikkate alınarak, bu durumların belirtildiği en az bir hematoloji uzmanının yer aldığı en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak tıbbi onkoloji veya hematoloji uzman hekimleri tarafından reçetelenir.

2) Nilotinib (Tasigna); Yalnızca; imatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere (aşağıdaki 4. ve 5. maddede belirtilen koşullarda), Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre veya hızlanmış evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde; prospektüsünde yazılan başlama kriterleri dikkate alınarak, bu durumların belirtildiği en az bir hematoloji uzmanının yer aldığı, en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak tıbbi onkoloji veya hematoloji uzman hekimleri tarafından reçetelenir.

KE-KML hastalarında tüm risk gruplarında imatinib (günde 400 mg) ve ikinci nesil TKI'ler (dasatinib [günde bir kez 100 mg], nilotinib [günde iki kez 300 mg] ve bosutinib [günde 400 mg]) birinci basamak TKI tedavisi için uygun seçeneklerdir (6). KE-KML hastalarında birinci basamakta İmatinib (400 mg/gün). Kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib ise 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2x400 mg/ gün'dür. İlk seçenek tedavide ülkemizde de ruhsatlanmış olmalarına rağmen henüz geri ödeme almamışlardır. Bosutinib ve ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür (4).

Direnç gelişmesi durumu;

1- 3. ayda tam hematolojik yanıt olmaması veya Philadelphia kromozomu %95 üzerinde pozitif olması,

2- 6. ayda uluslararası skala ile (IS) BCR-ABL >%10 olması veya Philadelphia kromozomu % 35 üzerinde pozitif olması,

3- 12. ayda uluslararası skala ile (IS) BCR-ABL >% 1 olması veya Philadelphia kromozomu pozitif olması,

4- Tedavi sırasında herhangi bir zamanda aşağıdaki durumlardan herhangi birinin oluşması;

a) Tam hematolojik yanıt kaybı

b) Tam sitogenetik yanıt kaybı

c) En az 2 ölçümle konfirme edilmiş majör moleküler yanıt kaybı (uluslararası skala ile %1'in üzerinde olması)

ç) Mutasyon

d) Philadelphia kromozomu pozitifliği ile birlikte klonal karyotipik anormallik

İntolerans gelişmesi durumu; Yan etkinin ne olduğu ve derecesinin nasıl saptandığı raporda belirtilmek koşulu ile grade (derece) 3-4 yan etki oluşması.

Dasatinib ve nilotinib kombine olarak kullanılamayacaktır.

2.7.7. KML'de Prognoz

KML'li hastalarda prognoz üzerine en güçlü belirleyici, tanı anındaki hastalık evresidir. Tanı anında kronik fazda olan hastalarda tedavi ile hastalığın kontrolü uzun yıllar sağlanabilirken, HE-BE KML olan hastalarda kötü prognoz beklenir. TKİ'ne direnç ile ilişkili Bcr/Abl T315I mutasyonu varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

2.7.7.1. KML Risk Skorlamaları

Sokal risk skorunun 12 aylık imatinib tedavisinden sonra TSY sağlanan hastalarda hiçbir prognostik anlamının olmadığı saptanmıştır. İmatinib sonrasında 2060 hastanın katılımıyla elde edilen ve 18. ayda tam sitogenetik yanıtı ulaşılabileceğini öngören, bazofil yüzdesi ve dalak boyutuna göre hesaplanan EUTOS skoru geliştirilmiştir. Tablo 10'da KML Risk skorum sistemi görülmektedir (36).

Tablo 10. KML Risk skarlama sistemi

	Risk skoru Hesaplanması	
Sokal	$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Düşük risk < 0.8
		Orta risk 0.8-1.2
		Yüksek risk > 1.2
Euro, Hasford (modifiye Sokal)	$\text{Yaş} \geq 50 \text{ ise } 0.666 + (0.042 \times \text{dalak boyutu}) + \text{trombosit sayısı} > 1500 \times 10^9/\text{L} \text{ ise } 1.0956 + (0.0584 \times \text{blast} + \text{bazofil sayısı} > \%3 \text{ ise } 0.20399 + (0.0413 \times \text{eozinofiller}) \times 100$	Düşük risk ≤ 780
		Orta risk 781-1480
		Yüksek risk >1480
EUTOS	$\text{dalak} \times 4 + \text{basofil sayısı} \times 7$	Düşük risk < 87
		Yüksek risk >87

2.7.7.2. Tedavi Başarısızlığını İzlemek Ve Belirlemek İçin Önemli Noktalar

Başlangıçta tüm hastalar; tanı koymak, blast ve bazofillerin yüzdesini değerlendirmek, Philadelphia kromozomunun varlığını doğrulamak ve klonal değişimi (özellikle de nispeten zayıf bir prognozla ilişkili olan i(17) (q10) 27/del7q ve 3q26.2) dışlamak için sitogenetik analizler yapmak üzere kemik iliği muayenesinden geçmelidir. Hastaların, tedaviye başladıktan sonra 3, 6 ve 12. ayda bir kemik iliği bakılmasına gerek olmayabilir. Sitogenetik cevabı belirlemek için alternatif bir yöntem, periferik kanda FISH ve PCR kullanımıdır. Eğer bir hasta en iyi şekilde yanıt veriyorsa, 6-12 ayda FISH çalışması negatif ve/veya BCR-ABL1 transkriptlerinde [IS] <%1 ise, hasta CCyR'de olduğu için kemik iliği bakılmaması makul olabilir (9).

TKI tedavisi alan kalıcı CCyR hastaları için RT-Q-PCR kullanılarak periyodik moleküler izleme kabul edilebilir ve yararlıdır, ancak laboratuvar arasında veya hatta aynı laboratuvar içinde bile görülebilen uyumsuz sonuçlara bağlı

olarak etkili bir tedavide hatalı değişikliklere yol açabilir. Bunu minimize indirecek bir strateji, her iki durum tarafından üretilen olası yanlış pozitif veya negatif sonuçları saptamak için moleküler test ile birlikte tamamlayıcı bir tanı testi olarak interfaz FISH kullanmaktır. CCyR'deki hastalar için, MMR' nin başarısı ve idamesi tartışmalıdır. İmatinib veya ikinci jenerasyon TKI alan hastaları değerlendiren birkaç çalışma, CCyR'deki hastaların MMR'ye ulaşır ulaşmadıklarına bakılmaksızın benzer bir sağkalım olduğunu göstermiştir (9).

Erken moleküler yanıtın güçlü prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 11). Bu, ilk sıra durumunda kullanılan 3 TKİ'nin her biri ile gösterilmiştir. 3 ayda BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $<10\%$, uzun süreli sonuçlar için hastaları yüksek ve düşük risk kategorilerine ayırır. Önemli soru şudur: 3 aylık kriterlere uymayan bir hastaya nasıl tavsiyede bulunmalıyız? Bir seçenek TKİ'leri erkenden değiştirmektir, ancak bunun uzun vadeli sonuçları değiştireceğini gösteren hiçbir veri yoktur. Bazı uzmanlar 6 aylık takip ölçümünün, hastaların tedavide bir değişikliğe ihtiyaç duyup duymadıklarını açıkça tanımlamaya yardımcı olacağını öne sürdüler. Bu strateji, birbiriyle çelişen sonuçlara sahip birkaç büyük grup tarafından, retrospektif olarak analiz edilmiştir. İki bağımsız çalışma grubunun sonuçları, 3 ayda BCR-ABL1 transkriptleri $>10\%$ olmasının mutlaka daha düşük bir sonucu olmadığını düşündürmektedir. Tedaviye devam eden ve transkript düzeyleri 6 ayda 10% 'dan az olan hastalar, 3 ayda optimal moleküler yanıt verenler ile aynı uzun vadeli olumlu sonuçlara sahipti. 6 ay sonra BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $>10\%$ olan hastalar daha kötü bir sonuca sahipler. Yine de 6 aylık BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $>10\%$ 'a karşı $<10\%$ olan hastalar sırayla, 100% 'e karşı 74% oranında 4 yıllık sağkalıma sahipler. KML IV çalışması, 6 aylık BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $<10\%$ yanıtının, bir optimum dönüm noktası olduğunu belirlemiştir. 6 ay dönüm noktasına ulaşan hastalar, tedaviden bağımsız olarak 10 yıl sonra belirgin bir sağkalım avantajına sahipti. Bu nedenle, 6 ay sonra BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $>10\%$ olduğundan TKİ'nin imatinib'den ikinci nesil TKİ'ye değiştirilmesi makul olabilir. Bununla birlikte, ikinci nesil TKI (dasatinib, nilotinib) alan bir hastada benzer bir durum mutlaka allo-SCT'yi gerektirmez (9).

Tablo 11. Erken Moleküler Yanıtla Sağkalım Yüzdesi

Çalışma	Q-PCR < 10%	Q-PCR > 10%
UK (8 yıl)	93	54
MDACC (10 yıl)	98	94
ENEST-nd	97	87
DASİSİON	97	86

2.7.7.3. Tedavinin Değiştirilme Zamanı

KML’de tedavinin amacı; 12 ay içinde CCyR’nin başarılması ve özellikle standart doz imatinib tedavisi ile 12 ayın ötesinde CCyR’de olmanın sağlanmasıdır. İkinci nesil TKI’lar için, optimal bir sonuç elde etmek için CCyR’nin daha erken elde edilmesi gerekebilir (6 ay içinde) Tam bir hematolojik cevabı 3 ay boyunca elde etmeyen hastalarda, tedavide bir değişiklik düşünülmelidir (Tablo 12 ve 13) (9).

Tablo 12. Birinci Basamak Tedavi Olarak Kullanılan TKİ'lere Yanıt Değerlendirmesi (ELN 2013)

	Optimal	Uyarı	Başarısızlık
TANIDA	-	Ph+ hücrelerde CCA	-
		Yüksek riskli Sokal veya Hasford skoru	
3 ay	Ph+ <%35 ve/veya BCR-ABL ≤%10	Ph+ %36-95 ve/veya BCR-ABL >%10	Ph+ >%95 ve/veya CHR yok
6 ay	Ph+ <%0 ve/veya BCR-ABL <%1	Ph+ <%1-35 ve/veya BCR-ABL %1-10	Ph+ >%35 ve/veya BCR-ABL >%10
12 ay	BCR-ABL ≤%0.1	BCR-ABL %0.1-1	BCR-ABL >%1 ve/veya Ph+ >%0
Herhangi bir zaman	BCR-ABL ≤%0.1	Ph(-) hücrelerde CCA (-7 veya 7q-)	CHR kaybı CCyR kaybı Onaylı MMR kaybı Ph+ hücrelerde CCA

Tablo 13. Yanıt/Başarısızlık ve Tedavi Değişimi İçin MDACC Kriterleri

Zaman (Ay)	İmatinib	İkinci Nesil TKI'ler
3-6	MCyR; PCR ≤%10 [IS]	CCyR; PCR ≤%1 [IS]
12	CCyR; PCR ≤%1 [IS]	CCyR; PCR ≤%1 [IS]
Sonra	CCyR; PCR ≤%1 [IS]	CCyR; PCR ≤%1 [IS]

İmatinib tedavisi alan hastalar için 3 aylık BCR-ABL1 transkript [IS] seviyesi %10'dan büyükse, ELN kılavuzlarına benzer bir yaklaşım önermekteyiz: yanıtın kesin olarak belirlenmesi için 3 ila 6 ay arasında seri moleküler izleme yapılması. Hastalar 6 ayda hala %10'dan fazla BCR-ABL1 transkriptine [IS] sahipse, CCyR elde etme şansı düşüktür ve tedavi değişikliği endike olabilir. Ayrıca, 3 aylık [IS] %10'luk bir değer doğru olmayabilir: 3 ayda toplanan ve 96 kez test edilen çalışmada yeni bir raporda ortalama değer %11'dir (aralık, %5-16), testlerin sadece %31'i $\leq$ %10'dur. Bu yaklaşım aynı zamanda ikinci nesil TKI'lar için de geçerlidir, çünkü daha önce de belirtildiği gibi, erken tedavi değişimi uzun vadeli sonuçları henüz etkilememiştir. Başka bir çalışma, imatinib'i devam ettirmek veya nilotinib'e geçmek için en az 2 yıl boyunca imatinib alan CCyR'deki hastaları randomize etti. Nilotinib'e geçişle daha derin moleküler yanıt alındı, ancak progresyonsuz sağkalımda veya diğer sonuçlarda bir iyileşmeye dönüşmedi (9).

İlk 12 ayda tüm ilgili kriterleri karşılayan hastalar FISH ve moleküler testler kullanılarak periyodik olarak izlenir (BCR-ABL1 [IS] transkriptleri sürekli olarak % 0.1'in altında ise sadece moleküler test). Muhtemel başarısızlık belirtileri varsa; hastalar, sitogenetik çalışmalar ile kemik iliği incelemesi ve mutasyonlar için analiz dahil olmak üzere moleküler testlerden geçmelidir. Herhangi bir sitogenetik relaps derecesi, tedavide bir değişiklik yapılmasını gerektirir. Sürekli CCyR sırasında dalgalanan moleküler seviyeler, sadece daha yakın izleme ve tedaviye uyum değerlendirmesi yapılmasını gerektirir (9).

Çeşitli çalışmalarda, 12 ay veya daha sonra TKI tedavisindeki bir CCyR (Ph-pozitif metafazlar %0; BCR-ABL1 transkriptleri [IS] $\leq$ %1) başarısı, daha düşük dereceli yanıtların elde edilmesine kıyasla anlamlı sağkalım yararı ile ilişkiliydi. CCyR'nin başarısı TKI tedavisinin primer sonlanım noktasıdır. MMR, olaysız sağkalım oranlarında, CCyR'nin daha uzun olmasıyla ilişkili olup, sağkalım yararı görülmemiştir. CMR'nin başarısı, sadece klinik çalışmalarda tedaviyi bırakma olasılığını sunar (Tablo 13). MMR veya CMR'nin başarılamaması TKI tedavisini değiştirme gerekliliği veya allo-SCT'yi düşünme olarak yorumlanmamalıdır. İlk sıra TKI tedavisinin erken zamanlardaki yanıt değerlendirmeleri (3-6 ay), imatinib tedavisi için 3 ila 6 ay boyunca majör sitogenetik yanıtın elde edilmesiyle daha iyi sonuçlar vermiştir (Ph-pozitif metafazlar $\leq$ %35; BCR-ABL1 transkriptleri [IS]

≤ 10). Bununla birlikte, bu sonuç elde edilmediğinde ikinci TKI tedavisindeki bir değişikliğin düşünölebileceği anlamına gelmekle birlikte, hiçbir çalışma imatinib'den ikinci TKI'ye değişen tedavinin hasta sonuçlarını iyileştirdiğini göstermemiştir. Nilotinib veya dasatinib ilk sıra tedavide kullanıldığında, 3 ila 6 aylık TKI tedavisi ile tam sitogenetik yanıtın elde edilmesi, daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (9).

MDACC'de, başlıca tedavi dönüm noktaları 6 ve 12 aydadır. 6 ayda BCR-ABL1 transkriptleri [IS] > 10 olan veya 12 ayda CCyR (BCR-ABL1 transkriptleri [IS] ≤ 1) olmayan veya herhangi bir zamanda yanıt kaybı olan hastalar, tedavi değişimi için adaydır. TKI'ların seçimi, mutasyon profillerine ve hasta komorbiditelerine dayanmaktadır. CCyR'de olup, ancak MMR'si olmayan hastalarda TKI tedavisinin değişimini dikkate almıyoruz (9).

2.7.8. Tki Direnci Yönetimi

Piyasada bulunan tüm TKI'lerin yaygın kullanımı ile geriye kalan bir sorun, ilaç direncinin artmasıdır. Yaygın bir direnç mekanizması, mevcut TKI'lerin aktivitesini bozan BCR-ABL1'in kinaz bölgesindeki nokta mutasyonlarını içerir. İkinci nesil TKI'lar, imatinib'e direnç kazandıran mutasyonların çoğunun üstesinden gelirken, dasatinib ve/veya nilotinib'e dirençli lösemi oluşturan yeni mutasyonlar ortaya çıkmıştır. Önemli bir mutasyon olan ve “gatekeeper” mutasyonu olarak bilinen T315I, ponatinib dışındaki tüm mevcut TKI'lere direnç gösterir (9).

Bir hastayı TKI direncine sahip olarak tanımlamadan ve tedaviyi değiştirmeden önce, tedaviye uyum ve ilaç-ilac etkileşimleri değerlendirilmelidir. İmatinib bağlılık oranlarının 75 ila 90 arasında değiştiği ve düşük bağlılık oranlarının daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Her gün 400 mg imatinib ile tedavi edilen KE-KML'li 87 hastada yapılan bir çalışmada, 90 veya daha düşük bir bağlılık oranı 28 'lik bir MMR oranı, 90 'dan fazla bağlılık oranı ise 94 MMR oranı ile sonuçlanmıştır ($P < .001$). CMR oranları 0 'a karşılık 44 ($P = .002$) idi ve bağlılık oranları 80 veya daha düşük olduğuunda hiçbir moleküler yanıt gözlenmedi. Daha genç hastalarda daha düşük bağlılık oranları tanımlanmıştır, bunlar tedavinin olumsuz etkileri ve gerekli doz artışları ile birlikte (9).

2.7.9. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu (Allo-SCT)

KE-KML için allo-SCT uygulanan hastaların sayısı TKİ'lerin kullanılmasından bu yana önemli ölçüde azalmıştır, ancak KML prevalansı arttıkça tekrar artmaya başlayacaktır, çünkü her yıl hastaların yaklaşık %2'si birçok TKİ'ye dirençli olmaktadır ve allo-SCT'ye ihtiyaç duymaktadır. Hastalar AP/BP'ye dönüştüğünde Allo-SCT'nin daha önemli bir rolü vardır (aşağıya bakınız). Allo-SCT, KE-KML'nin en az 2 TKİ'den sonra progrese olduğu ve potansiyel olarak T315I mutasyonunu (ponatinib tedavisi denemesinden sonra) barındıran hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. TKİ tedavisi transplant sonuçlarını olumsuz etkilemez. Transplantasyona başvuran hastalar, transplantın TKİ'lere daha iyi yanıt vermesi durumunda daha iyi bir sonuca sahip olabilir (9).

Son olarak, TKİ'lerin maliyet ve kullanılabilirliğine karşı allo-SCT maliyeti dikkate alınmalıdır. Allo-SCT, küratif tek seferlik prosedür ABD'de 500.000 dolar olup, ancak gelişmekte olan ülkelerde sadece 20.000 dolardır. TKİ fiyatları, bir ülkenin sağlık hizmetleri bütçesine engel teşkil etmediği veya çoğunun erişememesi dışında Allo-SCT, ilk sıra tedavi olarak sunulmamalıdır. Hindistan'da, jenerik imatinib'in yıllık fiyatı 400 dolardır. KML'li hastaların medyan yaşı ve 30+ yıllık beklenen hayatta kalma oranı ($400 \times 30 \text{ yıl} = 12.000 \text{ dolar}$) göz önüne alındığında, imatinib tedavisi en iyi ilk sıra seçenek olmaya devam etmektedir. TKİ'lerin yaygın olarak erişilemediği ülkelerde, hastaların %100'ünde allo-SCT yapılması ve %60'ında kür sağlanması, %10 kişinin TKİ'lere ulaşmasından (ve fonksiyonel kür %10) daha iyi olabilir. İlk sıra tedavinin tersine, kurtarma tedavisinde allo-SCT'nin ikinci/üçüncü nesil TKİ'ye karşı değeri daha belirgindir. Allo-SCT ilk kurtarmada; ikinci üçüncü nesil TKİ'lar için 120.000-170.000 dolar/yıl maliyetine karşılık 20.000 dolar ile iyileşme sağladı. Bu koşullarda, allo-SCT finansal kısıtlamalara sahip olan ülkelerde ilk kurtarma seçeneği olarak sunulabilir (9).

2.7.10. Tedavi Süresi ve Kesilmesi

Derin moleküler yanıt ($\geq \text{MR4.0}$; $\leq 0.01\% \text{ BCR-ABL1 IS}$) ≥ 2 ya da daha fazla yıl boyunca sürdüren hastalarda TKİ tedavisinin kesilmesinin uygulanabilirliği,

birçok klinik çalışmada değerlendirilmiştir. TKI bırakma çalışma takip verileri Tablo 14’de özetlenmiştir (6).

Tablo 14. TKI bırakma takip verileri çalışma özeti (6)

Çalışma	Önceki Tedavi	Hasta Sayısı	Derin Moleküler Yanıt Süresi	Tki Tekrar Başlanma Nedeni	Ortalama Takip Süresi	İlaçsız Takip Süresi
STIM1	Imatinib ± interferon	100	En az 2 yıllık MR5.0	MR5.0 Kaybı	77 Ay	60 Ayda % 38
TWISTER	Imatinib ± interferon	40	En az 2 yıllık MR4.5	MR5.0 Kaybı	42 Ay	24 ayda % 47
HOVON	Imatinib + cytarabine	15	En az 2 yıllık MR4.5	MR4.5 Kaybı	36 Ay	24 Ayda % 33
A-STIM	Imatinib ± interferon	80	En az 2 yıllık MR5.0	MMR Kaybı	31 Ay	36 Ayda % 61
ISAV study	Imatinib	108	En az 1.5 yıllık CMR	MMR Kaybı	36 Ay	36 Ayda %52
KID study	Imatinib ± interferon	90	En az 2 yıllık MR4.5	MMR Kaybı	27 Ay	24 Ayda %59
Stop 2G-TKI	Dasatinib/Nilotinib	60	En az 2 yıllık MR4.5	MMR Kaybı	47 Ay	48 Ayda %54
ENESTFreedom	Nilotinib (birinci sıra)	190	1 yıllık MR4.5	MMR Kaybı	96 Hafta	96 Haftada %49
ENESTop study	Nilotinib (ikinci sıra)	126	1 yıllık MR4.5	MMR Kaybı	96 Hafta	96 Haftada %53
DADI	Dasatinib (ikinci sıra)	63	En az 1 yıllık MR4.0	MR4.0 Kaybı	44 Ay	36 Ayda %44
EURO-SKI	Herhangi TKI	758	En az 1 yıllık MR4.	MMR Kaybı	27 Ay	24 Ayda %50

Stop İmatinib (STIM) çalışmasında, 2 yıllık imatinib tedavisinden sonra tam moleküler yanıt (yani, BCR-ABL1 ve ABL1 seviyelerinde >5-log redüksiyon ve quantitatif RT-PCR üzerinde saptanamayan transkriptler) elde eden 100 hastada TKI tedavisi kesilmiş ve prospektif olarak takip edilmiştir. (42 hastada TKİ kesilmesinden sonra 6 ay içinde moleküler relaps yaşanmıştır. İmatinip tedavisinin stoplanmasından sonra 77 ay takip edilen hastalarda, moleküler nüksüz sağkalım 6 ayda %43, 60 ayda% 38 idi.(ncnn –ms 15)) İmatinibin yeniden verilmesinden sonra 26 hasta tekrar CMR elde etti; diğer 16 hastada BCR-ABL1 düzeylerinde düşüşler vardı. Benzer sonuçlar, benzer şekilde tasarlanmış TWISTER çalışmasında gözlenmiştir. Kayıtlı 40 hasta arasında, ilaçsız remisyonda seyreden tahmini 2 yılda %47 idi; nüks olan tüm hastalar imatinib tedavisine karşı sensitifti (9).

İkinci nesil TKI'lar ile, imatinibe kıyasla elde edilen nispeten daha derin ve daha uzun süreli moleküler yanıtlar nedeniyle, daha yüksek ilaçsız remisyon oranlarına ulaşılabilir. ENEST çalışmasında, 1 yıllık nilotinib konsolidasyonunu takiben, ≥ 2 yıl süre ilk basamak nilotinib tedavisinden sonra en az MR4.5'e ulaşan kronik faz KML'si olan hastalarda TKI kesilmesi değerlendirildi. Nilotinib, MMR'yi kaybeden hastalarda yeniden başlatıldı. Toplamda 215 hasta, ilaçsız remisyon fazına giren 190 hasta arasından 98 hasta (%51.6) nilotinib durdurulduktan 2 yıl sonra MMR'de veya daha iyi durumda kaldı. İmatinib ile olan deneyime benzer şekilde, hastaların büyük çoğunluğu nilotinib yeniden başlatılmasından sonra derin bir moleküler yanıtı geri kazanabilmişlerdir, bununla birlikte hastaların %11.6'sı nilotinib'i sürdürdükten sonra MR4.5'i geri kazanamamıştır. STOP 2G-TKI çalışmasında, ≥ 3 yıl boyunca birinci basamak veya daha sonra dasatinib veya nilotinib alan ve önceki 2 yıl boyunca saptanamayan BCR-ABL1 transkriptleriyle birlikte MR4.5'te bulunan hastalar, TKI kesilmesine uygundu. 2 yıllık ilaçsız remisyon oranı %53.6 idi, moleküler relapsı ve tekrar TKI tedavisi alan hastalar arasında tümü tekrar MR4.5'e ulaşabilmişlerdir (9).

KML'de TKI kesilmesinin en büyük çalışması olan EURO-SKI çalışmasında benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bu çalışmada, imatinib, nilotinib veya dasatinib ilk basamak ile tedavi edilen en az MR4'e ulaşmış olan ve daha sonra TKI tedavisini stoplanan KML'li 821 hasta mevcuttu. 2 yılda moleküler rekürrensiz sağkalım %52 idi. MMR'lerini kaybeden ve TKI yeniden başlatılan 321 hastadan %81'i moleküler bir yanıtı (MMR/MR4) geri kazanmıştır. (Bu çalışmada birinci basamak TKI tedavisinin tipi, moleküler relapsız sağkalımı önemli ölçüde etkilemedi. Bu nedenle, 2 yıl boyunca derin moleküler yanıtı elde etmiş ve sürdürmüş olan hastalarda TKI'ye bakmaksızın nüks riski benzer olduğu düşünülmektedir (6).

İkinci jenerasyon TKI'lerle tedavi edilen hastalarda başlangıçta görülen nispeten yüksek TFR(ilâçsız remisyon) oranları, nihai TKI kesilmesinin özellikle değerli olduğu hastalar için, ikinci nesil TKI'lerin başlangıç tedavisi olarak tercih edilebileceğini düşündürmektedir (yani, daha genç hastaların TKI kesilmesinden yararlanarak daha fazla yıl yaşaması bekleniyor). Bununla birlikte, TKI tedavisini durdurmak için yeterli moleküler yanıtı elde eden hastaların sayısında artırma yapılırken, moleküler iyileşme insidansı nispeten düşüktür, imatinib ile yaklaşık

%15, ikinci nesil TKİ'lerle %25-30 arasındadır. İkinci nesil TKİ'lerin kullanımı, TKİ'nin kesilmesi için yeterince derin bir moleküler yanıt elde etme olasılığını kesinlikle arttırsa da, bu ikinci nesil ajanların kullanımı, önemli bir finansal maliyete yol açmaktadır. İlk basamak ikinci nesil TKİ'lerin kullanımının, jenerik imatinib ile karşılaştırıldığında, kalite ayarlı yaşam yılı başına 800.000 dolarlık bir maliyet artışı sağladığı tahmin edilmektedir. İkinci nesil TKİ'lerin ilk basamak kullanımıyla ilgili finansal yük, bu nedenle imatinib ile kıyaslandığında iyileştirme oranındaki marjinal iyileşmeye karşı dikkatli bir şekilde tartılmalıdır (9).

Bazı hastaların uzun süreli TKİ tedavisi ile fonksiyonel olarak tedavi edilebileceği konusunda cesaretli olmakla birlikte, KML'li hastaların iyileşme oranını arttırmak için alternatif stratejiler araştırılmalıdır. Bu yaklaşımlar hem daha derin moleküler yanıtları tetiklemeye hem de KML kök hücrelerini hedeflemeye odaklanmalıdır. Yapısal olarak aktif bir BCR-ABL1 kinazın varlığına rağmen, bu lösemik kök hücreler hareketsiz olabilir ve bu da onları TKİ tedavisine karşı nispeten dirençli kılar. Dirençli lösemik kök hücrelerin varlığı, kısmen, TKİ tedavisi durdurulduğunda hastaların önemli bir oranda hızlı relaps nedenini açıklamaktadır. Lösemik kök hücreyi hedefleyen gelecekteki TKİ bağımsız terapötik yaklaşımlar, tedavi edilebilen KML'li hasta sayısını arttırmak için zorunlu olacaktır. Pegile interferon-alfa-2b'nin imatinib veya dasatinib'e eklenmesi, tek başına TKİ ile gözlemlenenlere kıyasla daha iyi bir şekilde derin moleküler yanıtlar vaat ederek; bunun, ilaçsız remisyon potansiyelinin artırılması için yararlı bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, TKİ'lerle kombinasyon halinde Venetoclax gibi Bcl-2 inhibitörlerinin kombinasyonunun, sitotoksiteyi ve KML kök hücrelerini yok edebileceğini öne süren yeni veriler de vardır. KE-KML öncü tedavisinde günlük 50 mg dasatinib ve Venetoclax'ı kombine eden bir çalışma devam etmektedir. Halihazırda TKİ'ler ile kombinasyon halindeki diğer birçok ajanın çalışmaları devam etmekte olup bunlar arasında; hipo-metile edici ajanlar, JAK2 inhibitörleri ve anti-PD-1 monoklonal antikorları ve dendritik hücre aşılıları dahil olmak üzere immün-destekli tedaviler bulunmaktadır. Umut ediliyor ki bu yeni stratejilerin, tek başına TKİ tedavisinden daha derin ve daha dayanıklı yanıtlara yol açacağı ve dolayısıyla tek ajan TKİ tedavisine kıyasla KML hastalarında daha yüksek oranda fonksiyonel iyileşmeyi kolaylaştıracağıdır (9).

TKİ'lerin durdurulduğu sürekli CMR'si olan hastalarda TKİ kesilmesi çalışmaları, TKİ tedavisini durdurmanın mümkün olduğunu ve bazı hastaların tedavi edilebileceğini göstermektedir. MDACC'de tedavinin kesilmesi sadece; en az 6 yıl boyunca TKİ alan ölçülebilir transkripti olan, en az 3-4 yıl boyunca sürekli bir CMR elde etmiş ve yakın takibin gerçekleştirilebileceği kronik fazdaki hastalar için önerilmektedir (Tablo 15). İleriye dönük olarak, güvenli tedaviyi bırakma olasılığını araştırmaya devam etmek önemlidir. Sonraki çalışmalarda yaşam kalitesi ve advers olay kaçınma ölçüleri incelenmelidir. İmatinib'in uzun süreli kesilmesinin ekonomik etkisi önemlidir (9).

Tablo 15. Klinik Uygulamada TKİ Kesilmesine Yönelik Gereksinimler

Parametre	TKİ Kesilmesi	
	Evet	Hayır
Sokal risk	Düşük-orta	Yüksek
BCR-ABL1 transkriptleri	Ölçülebilir (e13a2 veya e14a2)	Ölçülemez
KML evresi	Kronik	Hızlandırılmış/blast fazı
İlk TKİ yanıtı	Optimal	Başarısızlık
Tüm TKİ tedavi süresi	>6-8 yıl	<3 yıl
Moleküler yanıtın derinliği	CMR (MR4.5)	MR4'ten az
Moleküler yanıtın süresi	>3+ yıl	<3 yıl
Takip geçerliliği	İdeal (1-2 yıl boyunca her 2 ayda bir)	Zayıf; uyumsuz

2.8. İleri Evre KML

HE-KML veya BE-KML hastalarında, KML yükünü azaltmak için TKİ'lerle (imatinib üzerinde tercih edilen dasatinip ve ponatinib gibi yeni nesil TKİ'ler) ilk tedaviyi alabilir ve erken allo-SCT düşünülebilir. BE-KML'de TKİ ve kemoterapinin kombinasyonları ile yanıt oranı lenfoid olmayanlarda % 40, lenfoidlerde % 70-80'dir. Ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 6-12 ay ve 12-24 ay arasındadır. BE-KML'de TKİ'lerin kemoterapiye eklenmesi, yanıt oranlarını artırdı ve ortalama sağkalım süresini uzattı. Tedavi sürecinde TKİ alan BE-KML'si olan 477 hastanın değerlendirildiği çalışmada genel sağkalım 12 ay, progresyonsuz sağkalım 5 aydı.

TKİ'leri ile birlikte yoğun KT verilmesinin ardından SCT uygulanması en iyi sonucu vermiştir (9).

Günümüzde allo-SCT, HE-KML ve BE-KML için tek küratif tedavidir; yanıt oranları, sırasıyla %15-40 ve %10-20 şeklindedir. HE-KML kriteri olarak sadece sitogenetik klonal değişimi mevcut olan hastalarda uzun dönemde % 60 progresyonsuz sağkalıma sahiptir. TKİ'lerle, HE-KML'de %80 hematolojik yanıt , %40-55 oranında 4 yıllık progresyonsuz sağkalım mevcuttur ancak BE-KML'de sadece %40'hematolojik yanıt ve 9-12 aylık ortalama sağkalım mevcuttur. De novo HE-KML'li hastalar, KE'den HE'ye ilerleyen hastalarla kıyaslandığında verilecek TKİ tedavisine daha iyi sonuca sahiptir. TKİ tedavisi ile de novo HE-KML'de tahmini 6-8 yıllık sağkalım oranları %60-80'dir. Bu hastalarda, TKİ tedavisine tam bir sitogenetik cevap elde edilirse tedaviye devam edebilir (9).

TKİ tedavisi yanıtına göre HE-KML'li hastalarda Allo-SCT erken düşünülmelidir. BE'de tek küratif seçenek allo-SCT'dir. TKİ veya TKİ'nin KT ile kombinasyonu; transplant adayı olmayanlar veya allo-SCT'ye köprü tedavi olarak düşünülebilir. TKİ'lerin transplantla ilişkili komplikasyonları arttırmadığı ayrıca düşük yoğunluklu rejimlerden sonra kullanıldığında, relaps oranlarını geciktirdiği ve donörün lenfosit transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (9).

MDACC'de BE KML'li hastalar, KT ve üçüncü jenerasyon TKİ kombinasyonu ile tam yanıt alınmasının ardından allo-SCT yapılmakta ve idamede TKİ ile devam edilmektedir. Denovo HE-KML'li hastalar, tedavinin 6 ayı içinde optimal bir yanıt (CCyR; BCR-ABL1 transkriptleri [IS] <%1) elde edilirse, sonsuza kadar ikinci nesil TKİ ile tedavi edilir. HE-KML'deki diğer tüm hastalar ikinci/üçüncü jenerasyon TKİ ve ardından allo-SCT ile tedavi edilir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2000 2018 yılları arasında SDÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 58 hasta çalışmaya alınmıştır. KML tanısı ile birinci, ikinci jenerasyon ve jenerik TKİ ile tedavi altında olan hastalarının demografik özelliklerinin klinik seyirlerinin ve güncel kılavuzlara göre tedavi takiplerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaların bilgilerine retrospektif dosya kayıtları incelenerek veya hastane bilgisayar sisteminden ulaşıldı.

Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının ve / veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tanı anındaki demografik verileri (ilk tanı tarihi, tanı anındaki yaş, cinsiyet, ek hastalıkları), hastalığın fazı, tanı anındaki kot kavsini geçen dalak büyüklükleri, laboratuvar bulguları (lökosit, trombosit, hemoglobin, çevresel kan blast ve bazofil, kemik iliği blast ve bazofil oranları) kaydedildi. Risk durumları Sokal, Hasford ve Eutos risk skorlarına göre hesaplandı.

Hastaların charlson indexine göre komorbiditeleri ve kemik iliği retikülin lif derecesinin sağkalım, hastalığın progresyonuna ve tedaviye yanıtızsızlık durumuna etkisine bakıldı.

Komorbiditenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır. Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmıştır (Tablo 16-17). Komorbiditelere, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 4 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır. Bu derecelendirmeye göre, hastalar 0, 1-2, 3-4, 5 ve üzeri olmak üzere dört dereceye ayrılarak incelenmiştir. Komorbidite derecesinin; yaş, cinsiyet, evre, performans durumu ve histopatolojik tip gibi bilinen prognostik faktörlerle birlikteliği araştırılmıştır. Komorbidite ve tüm bu prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi tek değişkenli analiz ile ve komorbiditenin bağımsız bir prognostik

faktör olup olmadığı ise çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Komorbiditenin genel sağkalım üzerine olan etkisi, sağkalım eğrisi çizilerek incelenmiştir.

Tablo 16. Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi

Komorbidite Puanı 1	Komorbidite Puanı 2	Komorbidite Puanı 3	Komorbidite Puanı 4
Koroner arter hastalığı	Diabetes mellitus (organ hasarı olan)	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)	Metastatik solid tümör
Konjestif kalp yetmezliği	Renal hastalık(orta veya ağır derecede)		AIDS
Kronik pulmoner hastalık	Hemipleji		
Peptik ülser hastalığı	Non-metastatik solid tümör		
Periferik damar hastalığı	Lösemi		
Serebrovasküler hastalık	Lenfoma		
Diabetes mellitus	Multipl myeloma		
Karaciğer hastalığı (hafif derecede)			
Konnektif doku hastalığı			
Demans			

Tablo 17. Charlson indeksine göre komorbidite derecesi

Komorbidite derecesi	Toplam puan
0	0
1-2	1-2
3-4	3-4
5 ve üzeri	5 ve üzeri

Retikülün gümüş boyası ile boyanma derecelendirmesi modifiye Bauermeister skalası kullanılarak yapıldı. Kollajen fibrozisi Masson trikrom boyası ile değerlendirildi. Masson Trikrom boyası kolajen fibrozisi alanlarını mavi renkte boyamaktadır.

- Grade 0. Kemik iliğinde boyanma yok
- Grade 1. Belirgin ağ yapısı oluşturmayan kısa, ince retikülün lifleri
- Grade 2. Çok sayıda birbiriyle kesişen ve ağ oluşturan ince retikülün lifleri

- Grade 3. Fokal alanlarda kalın retikülin lifleri
- Grade 4. Kemik iliği boyunca yoğun kalın retikülin lif ağı

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi. Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi (lökosit $<10.000/\text{mm}^3$, trombosit $<450.000/\text{mm}^3$), çevresel kan yaymasında miyelosit ve metamiyelosit toplamının %5'in altında olması, blast ve promyelosit saptanmaması, ekstramedüller tutulumun olmaması, hızlanmış ve blastik evre belirtilerinin bulunmaması olarak değerlendirildi. Sitogenetik yanıt için FISH yöntemi ile hesaplanan BCR-ABL1 pozitif interfazların yüzdesine göre değerlendirildi. Moleküler yanıt ise, RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL1 düzeylerine göre değerlendirildi.

Hastaların takiplerinde ikinci TKİ'ye geçiş sebebi ve zamanı, Hematolojik, sitogenetik ve MMR kaybı tarihi ve varsa nedenleri, son kontrol zamanı ve eksitus ise zamanı ve KML'ye bağlı olup olmadığı kaydedildi. Hastaların tüm analizleri için takip verileri 27.03.2019 tarihi itibarı ile güncellendi.

Genel Sağkalım (GS), yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden dosyaların tarandığı tarihe (Mart 2019) kadar geçen süre, ölen hastalar için ilk tanı tarihinden ölüme dek geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım analizlerinde herhangi bir nedene bağlı ölümler esas alındı. Progresyonsuz Sağkalım (PS), ilk tanı tarihinden hematolojik, sitogenetik ve MMR kaybına kadar geçen süre ve ileri evre KML ye progrese olduğu tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sürekli veriler ve kesikli veriler kaydedildi. Sağkalım istatistiklerinde tek değişkenli analizler için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılırken, farklı düzeylerdeki sağkalımı karşılaştırmak için Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için Cox-Hazard Regresyon Ki-kare analizi kullanıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

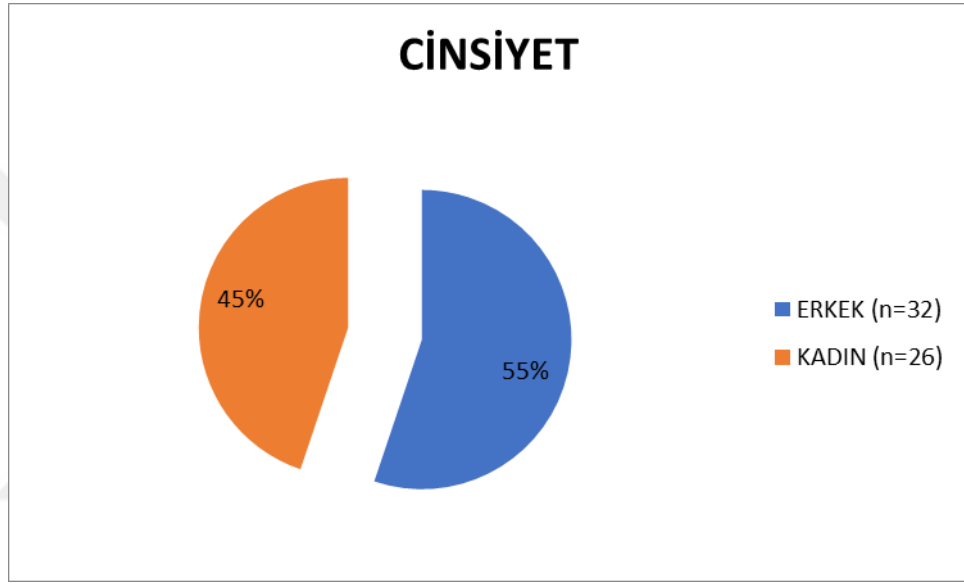
Çalışma için SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.01.2019 tarih ve 17 sayılı onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Veriler

4.1.1. Cinsiyet

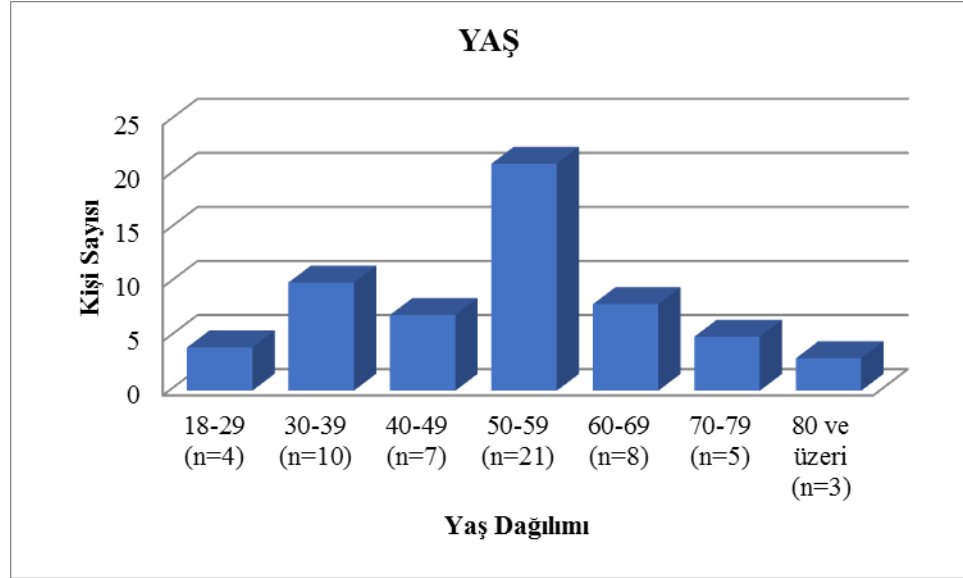
Çalışmaya alınan toplam hastanın 32 tanesi (% 55) erkek, 26 tanesi (% 45) kadındı (Şekil 2). Erkek / Kadın oranı 1,23 bulundu.



Şekil 1. Kadın-Erkek Dağılımı

4.1.2. Yaş

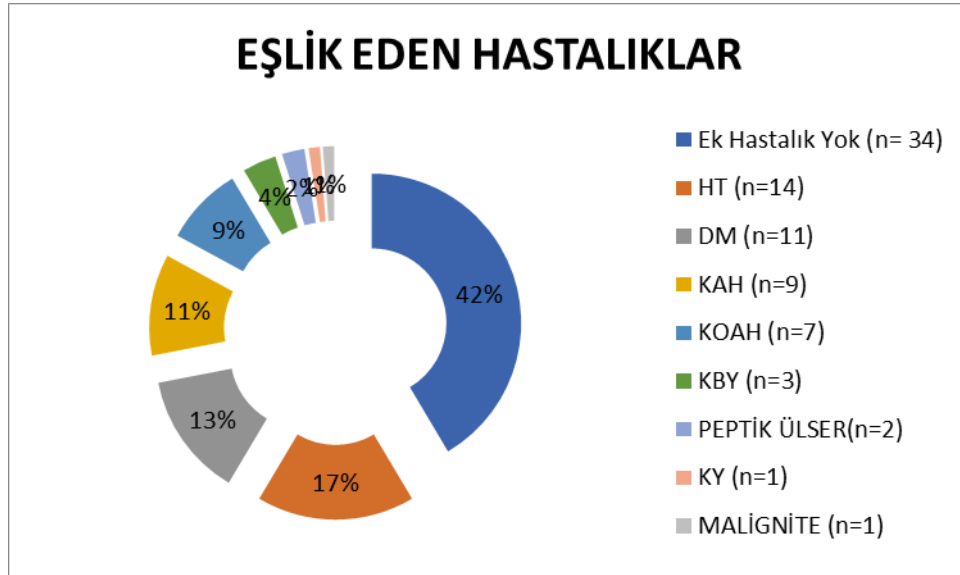
Hastaların yaş dağılımı 18-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 52 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 51,8, kadınların yaş ortalaması 53,6 yılı. (Şekil 3).



Şekil 2. Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

4.1.3. Ek Hastalıkları

Toplam 58 hastanın 29'unda (% 50) ek hastalık bulunmazken, 14 kişide (% 24) HT, 11 kişide (% 18) DM, 9 kişide (% 15) KAH, 7 kişide (% 12) KOAH, 3 kişide (% 5) KBY, 2 kişide (% 3) Peptik Ülser, 1 kişide (% 1.7) KKY, 1 kişide de (% 1.7) Kolon kanseri vardı (Şekil 4).



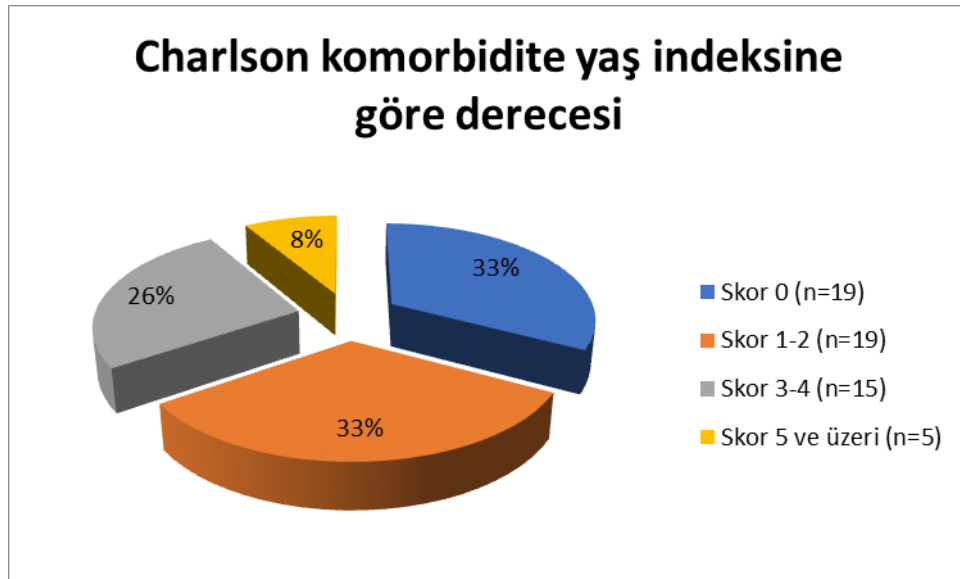
Şekil 3. Eşlik Eden Hastalıklar

Tanı anında ek hastalığı olan hastalık eşlik edenlerin 14 kişide (% 29) HT, 11 kişide (% 23) DM, 9 kişide (% 19) KAH, 7 kişide (% 15) KOAH, 3 kişide (% 6) KBY, 2 kişide (% 4) Peptik Ülser, 1 kişide (% 2) KKY, 1 kişide de (% 2) Kolon kanseri vardı (Şekil 5).



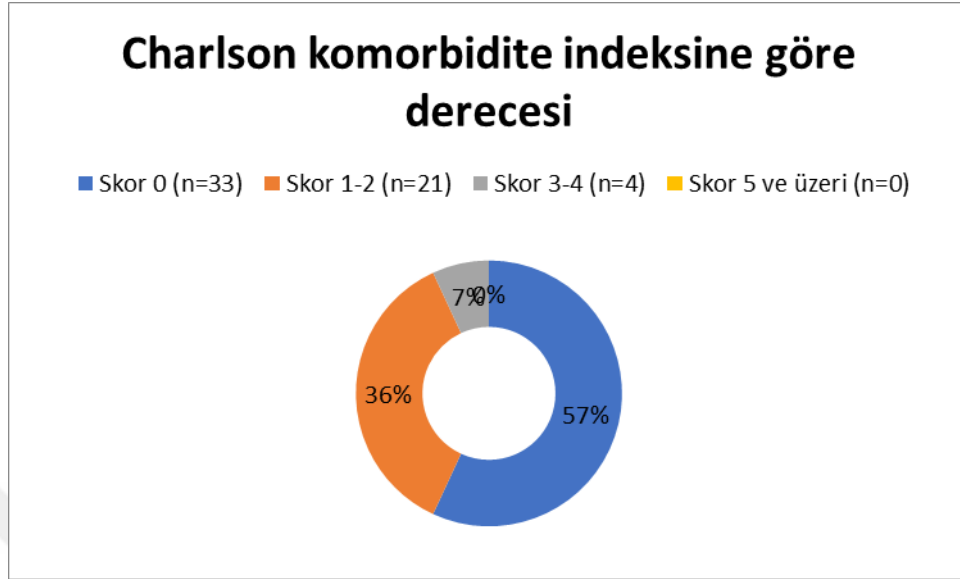
Şekil 5. Ek Hastalıkların Dağılımı

Charlson komorbidite yaş indeksine göre derecesi 19 tanesinde (%33) Skor 0, 19 tanesinde (%33) Skor 1-2, 15 tanesinde (%26) Skor 3-4, 5 tanesinde (%8) Skor 5 ve üzeri olarak saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Charlson komorbidite yaş indeksi

Charlson komorbidite indeksine göre derecesi 33 tanesinde (%57) Skor 0, 21 tanesinde (%36) Skor 1-2, 4 tanesinde (%7) Skor 3-4 olarak saptandı(Şekil 7)..



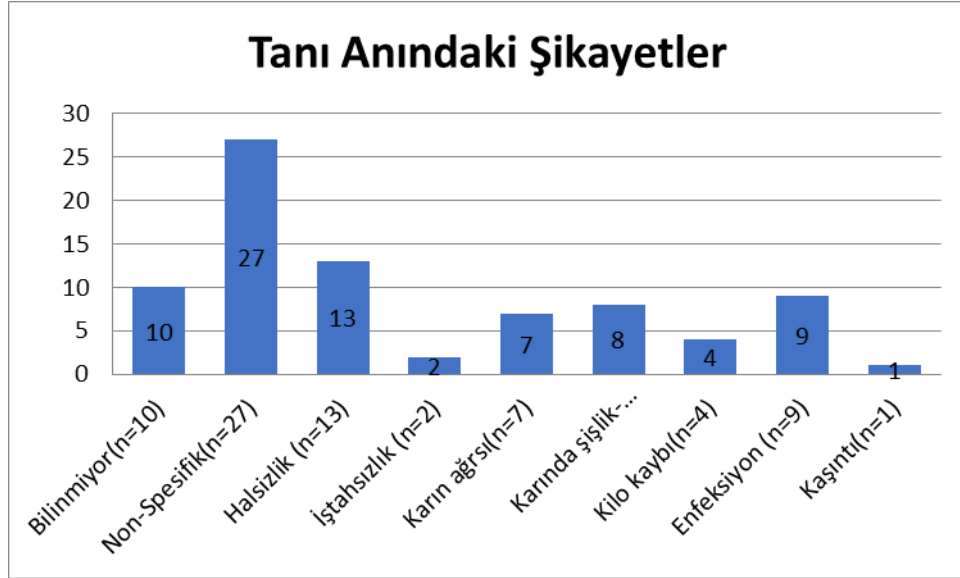
Şekil 7. Charlson komorbidite indeksi

4.2. Klinik, Laboratuvar, Risk Skor ve Patoloji Verileri

4.2.1. Klinik Veriler

4.2.1.1. Başvuru Şikayeti

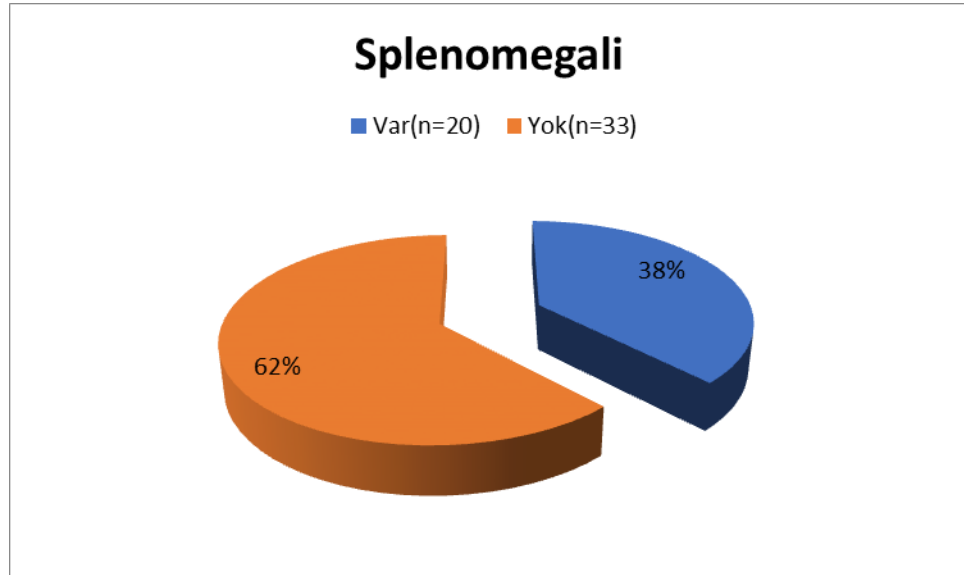
Toplam 58 hastanın 27'sinde (% 56) non-spesifik semptomlar, 13'ünde (% 27) halsizlik, 2'sinde (% 18) iştahsızlık, 7 kişide (% 15) karın ağrısı, 8 kişide (% 12) karında şişkinlik-dolgunluk, 4 kişide (% 5) kilo kaybı, 9 kişide (% 3) enfeksiyon, 1 kişide (% 1.7) kaşıntı şikayeti vardı. On hastanın tanı anındaki yakınmaları bilinmemektedir (Şekil 8).



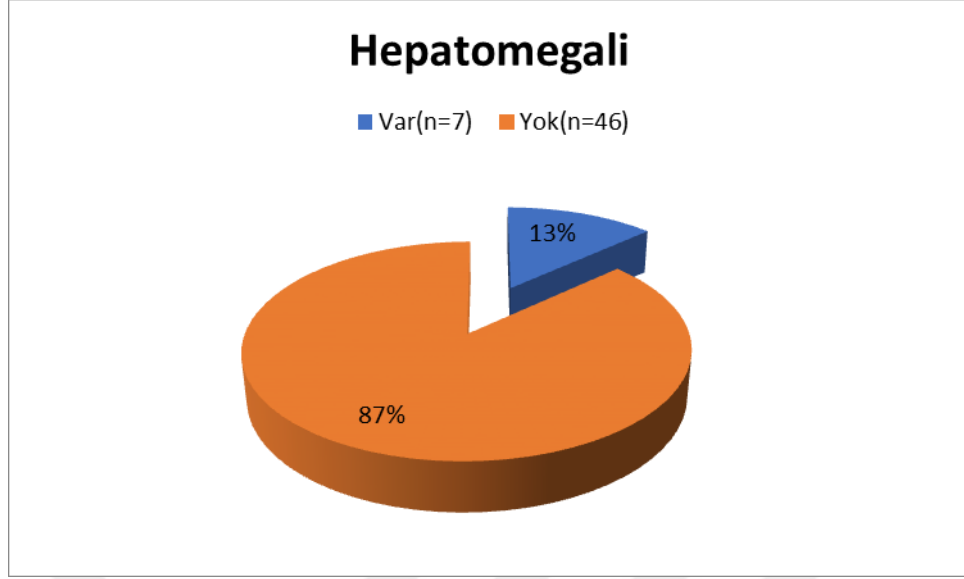
Şekil 8. Tanı Anındaki Şikayetlerin Dağılımı

4.2.1.2. Başvurudaki Splenomegali, Hepatomegali

Toplam 58 hastadan, 5 hastanın tanı anındaki splenomegali, hepatomegali olup olmadığı bilinmiyordu. 53 hastanın 20 tanesinde (% 38) splenomegali, 7 tanesinde (% 13) hepatomegali vardı. Hem splenomegali hemde hepatomegali olan 5 hasta vardı. (Şekil 9/10)



Şekil 9. Splenomegali oranları



Şekil 10. Hepatomegali oranları

4.2.2. Laboratuvar Verileri

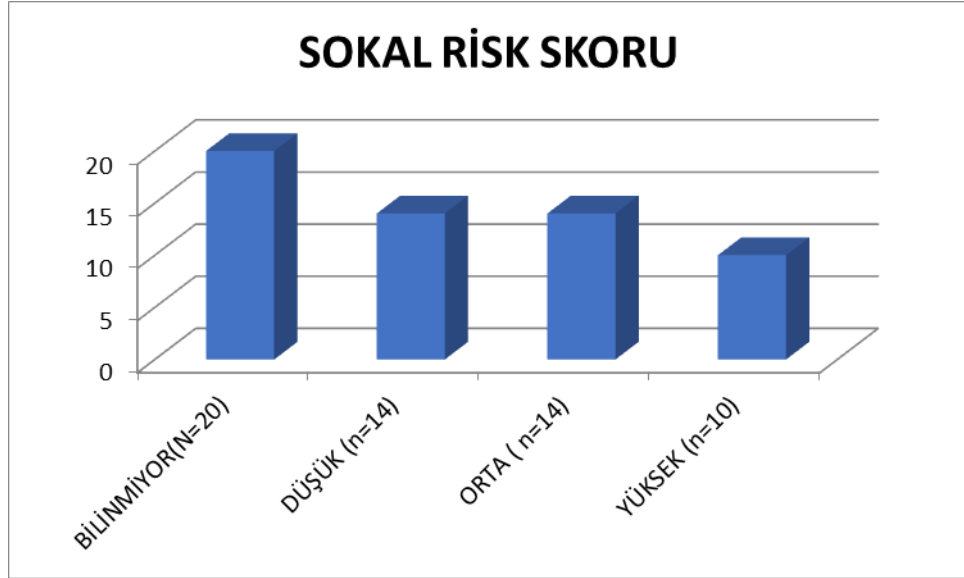
Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulguları olarak; hemoglobin ortalama 11,5 gr/dl (6,7-15,4), lökosit sayısı ortalama 119.000/mm³ (11.500-438.000), nötrofil sayısı 108.000/mm³ (5.400-386.000), trombosit sayısı ortalama 453.000/mm³ (138.000-1.324.000) bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Laboratuvar Verilerine Göre Dağılımı

	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Tanı Yaşı	58	18	89	52	15,718
Takip Süresi(Ay)	58	6	264	88	62
FISH %	47	35	100	88,53	15,13323
Hb	53	6,7	15,4	11,5	1,86384
Lökosit	53	11,5	438,5	119	95,17162
Trombosit	53	138	1324	453	265,24756
Nötrofil %	49	8	97	85,1	13,03928
Lenfosit %	48	1,1	34,	7,2	5,12252
Nötrofil	48	5,4	386,8	108,1	88,29488
Lenfosit	48	1,8	31,2	7,0	5,97923
Eosinofil %	48	,00	7,3	1,74	1,81694
Bazofil %	48	,00	45,7	2,23	6,63963
Eosinofil	48	,00	28,5	3,21	6,04201
Bazofil	48	,00	30,6	1,80	4,59326
Ürik Asit	44	2,70	14,2	7,12	2,21612
Ldh	51	266	1943	900	446,12976
Kreatinin	52	,50	1,69	1,0033	,25180

4.2.3. Risk Skor Verileri

Hastaların tanı anındaki sokal risk skoru, 14 tanesinde (% 36) düşük, 14 tanesinde (% 36) orta, 10 tanesinde (% 27) olarak saptandı. Hastaların 20 tanesinin Sokal risk skoru bilinmemektedir (Şekil 11).



Şekil 11. Sokal Risk Skoruna Göre Dağılımı

Hastaların tanı anında sokal risk skoru düşük olanlardan % 66.7'sinde orta olanların % 70'inde ve yüksek risk skoru olanların % 75 inde 12. Ayda MMR alınmıştır. Ayrıca sokal risk skorunun 12. Ayda MMR alınmasına istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($P= 0.924$). (Tablo 19).

Tablo 19. Sokal Risk Skorunun 12. Ayda MMR'ye etkisi

sokal.risk.skoru * MMR Crosstabulation

			MMR		Total
			alındı	alınmadı	
sokal.risk.skoru	düşük	Count	8	4	12
		Expected Count	8,4	3,6	12,0
		% within sokal.risk.skoru	66,7%	33,3%	100,0%
		% within MMR	38,1%	44,4%	40,0%
		% of Total	26,7%	13,3%	40,0%
	orta	Count	7	3	10
		Expected Count	7,0	3,0	10,0
		% within sokal.risk.skoru	70,0%	30,0%	100,0%
		% within MMR	33,3%	33,3%	33,3%
		% of Total	23,3%	10,0%	33,3%
	yüksek	Count	6	2	8
		Expected Count	5,6	2,4	8,0
		% within sokal.risk.skoru	75,0%	25,0%	100,0%
		% within MMR	28,6%	22,2%	26,7%
		% of Total	20,0%	6,7%	26,7%
	Total	Count	21	9	30
		Expected Count	21,0	9,0	30,0
		% within sokal.risk.skoru	70,0%	30,0%	100,0%
		% within MMR	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	70,0%	30,0%	100,0%

Hastaların tanı anında sokal risk skorunun düşük olanlarda % 21.4, orta riskli olanlarda % 14.3, yüksek riskli olanlarda % 40 progresyon saptandı (Tablo 20).

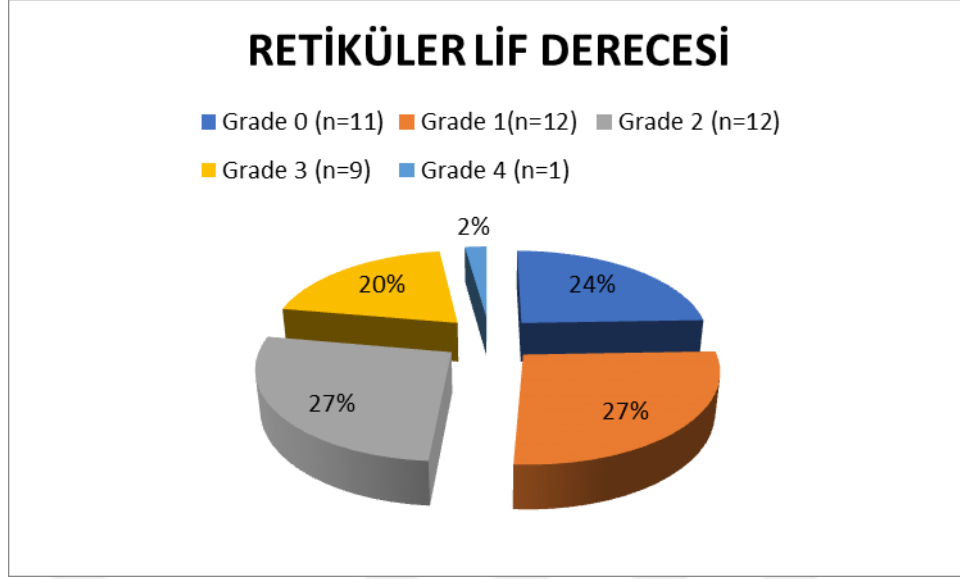
Tablo 20. Sokal Risk Skorunun Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi

sokal.risk.skoru * Progresyon Crosstabulation

			Progresyon		Total
			Progresyon Olanlar	Proresyon Olmayanlar	
sokal.risk.skoru	düşük	Count	3	11	14
		% within sokal.risk.skoru	21,4%	78,6%	100,0%
		% within Progresyon	33,3%	37,9%	36,8%
		% of Total	7,9%	28,9%	36,8%
	orta	Count	2	12	14
		% within sokal.risk.skoru	14,3%	85,7%	100,0%
		% within Progresyon	22,2%	41,4%	36,8%
		% of Total	5,3%	31,6%	36,8%
	yüksek	Count	4	6	10
		% within sokal.risk.skoru	40,0%	60,0%	100,0%
		% within Progresyon	44,4%	20,7%	26,3%
		% of Total	10,5%	15,8%	26,3%
Total	Count	9	29	38	
	% within sokal.risk.skoru	23,7%	76,3%	100,0%	
	% within Progresyon	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	23,7%	76,3%	100,0%	

4.2.4. Patoloji Verileri

Hastaların tanı anındaki kemik iliği retiküler lif derecesi, 11 tanesinde (% 24) Grade 0, 12 tanesinde (% 27) Grade 1, 12 tanesinde (% 27) Grade 2, 9 tanesinde (% 20) Grade 3, 1 tanesinde (% 2) Grade 4, olarak saptandı. Hastaların 13 tanesinin tanı anındaki retiküler lif derecesi bilinmemektedir (Şekil 12).



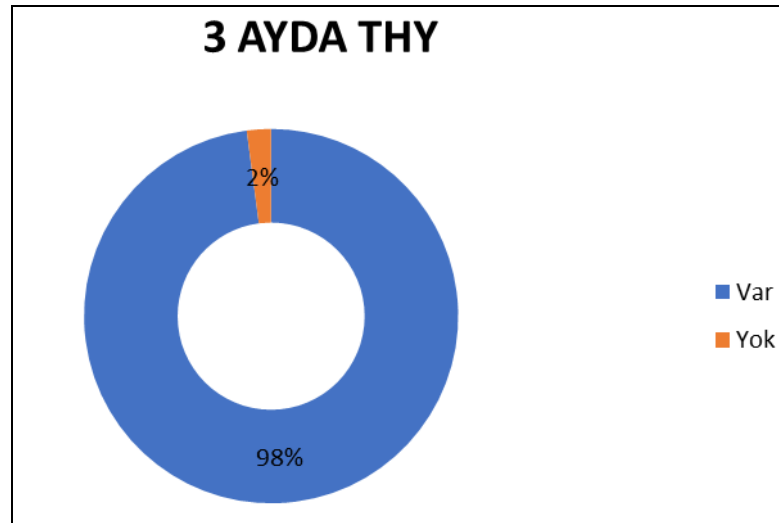
Şekil 12. Retiküler Lif Derecesine Göre Dağılımı

4.3. Tedavi Verileri

4.3.1. Tedavi Yanıt Verileri

4.3.1.1. Tam Hematolojik Yanıt Verileri

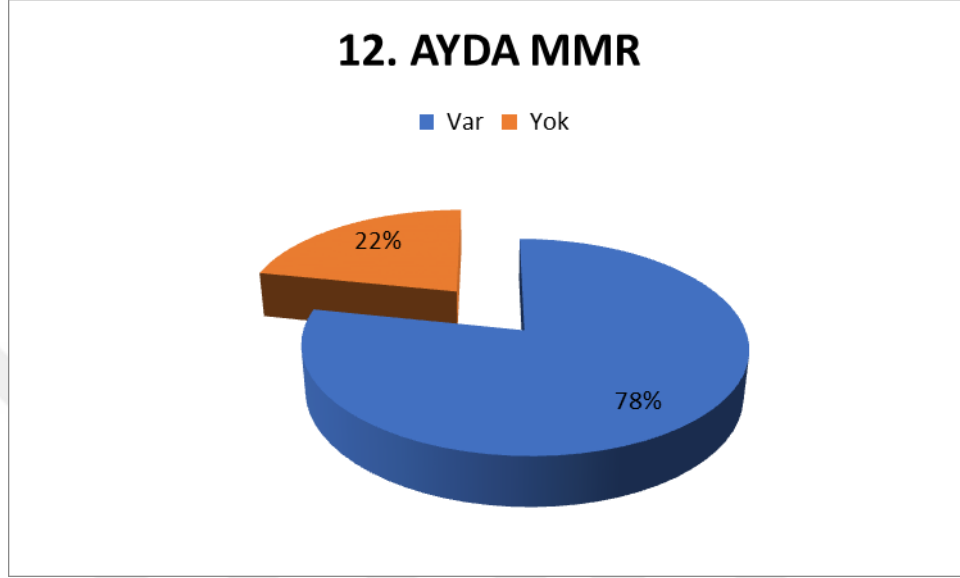
Toplam 58 hastanın 10 tanesinde çeşitli nedenlerle THY alınıp alınmadığı bilinmemektedir. Toplam 48 hastanın 47 tanesinde (% 98) 3 ayda THY alındı (Şekil 13).



Şekil 13. 3. Ayda tam Hematolojik Yanıt Dağılımı

4.3.1.2. Major Moleküler Yanıt Verileri

Toplam 58 hastanın 12 tanesinde çeşitli nedenlerle MMR alınıp alınmadığı bilinmemektedir. Toplam 46 hastanın 36 tanesinde (% 78) 12 ayda MMR alındı (Şekil 14).



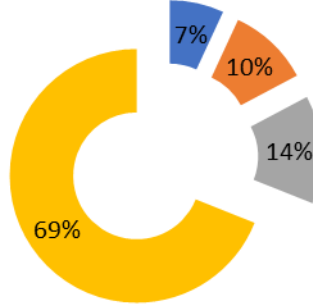
Şekil 14. 12. Ayda MMR Yanıt Dağılımı

4.3.2. İkinci jenerasyon TKI Geçiş Nedeni Verileri

Toplam 58 hastanın 18'inde (% 31) 2. Basamak TKI'ye geçildi. Hastaların 8 tanesinde (% 14) yan etki nedeniyle 2. Basamak TKI'ye geçildi. Hastaların 4 tanesinde (% 7) TKI tedavisine yanıt alınamaması üzerine 2. Basamak TKI'ye geçildi. Hastaların takibinde 6 tanesinde (% 10) MMR kaybı gelişmesi üzerine 2. Basamak TKI'ye geçildi (Şekil 15).

2. Basamak TKI Geçiş Nedenleri

■ Yanıt Alınamama ■ MMR Kaybı ■ Yan Etki ■ Geçiş Yok

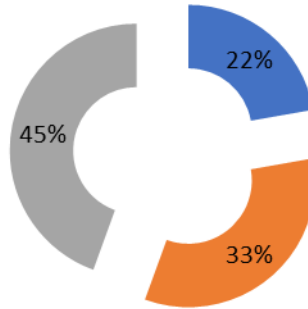


Şekil 15. 2. Basamak TKI Geçiş Nedenleri

En sık yan etki nedeniyle 2. Jenerasyon TKI'ye geçildi (%45). Hastaların 4 tanesinde TKI tedavisine yanıt alınamaması üzerine, 2. Basamak TKI'ye geçildi.(%22) Hastaların takibinde 6 tanesinde MMR kaybı gelişmesi üzerine 2. Basamak TKI'ye geçildi.(%33) Hastaların 8 tanesinde çeşitli nedenlerle yan etki gelişmesi üzerine 2. Basamak TKI'ye geçildi (Şekil 16).

2. Basamak TKI Geçiş Nedenleri

■ Yanıt Alınamama ■ MMR Kaybı ■ Yan Etki

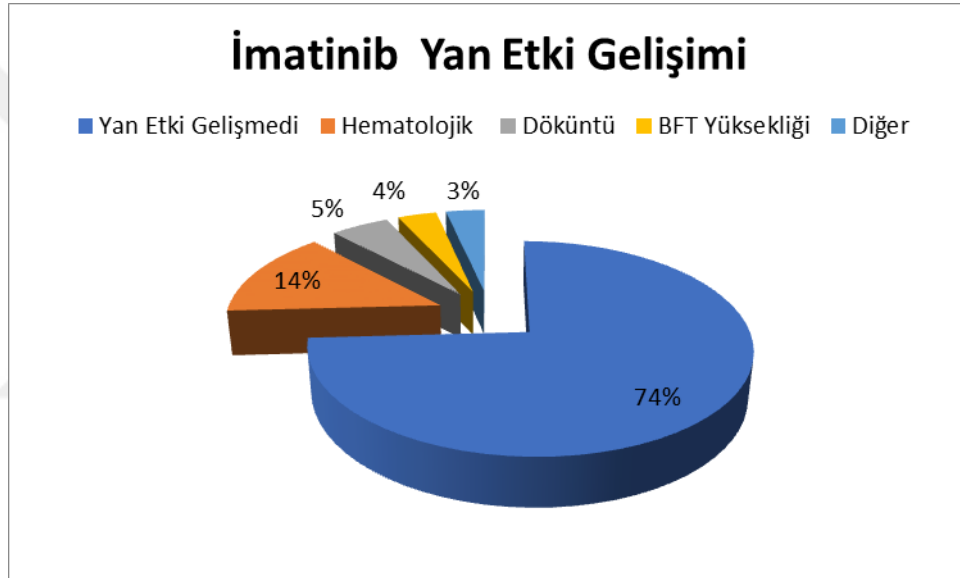


Şekil 16. 2. Basamak TKI'ye Geçilen Hastaların Dağılımı

4.3.3. Tedavi Altında Gelişen Yan Etki Verileri

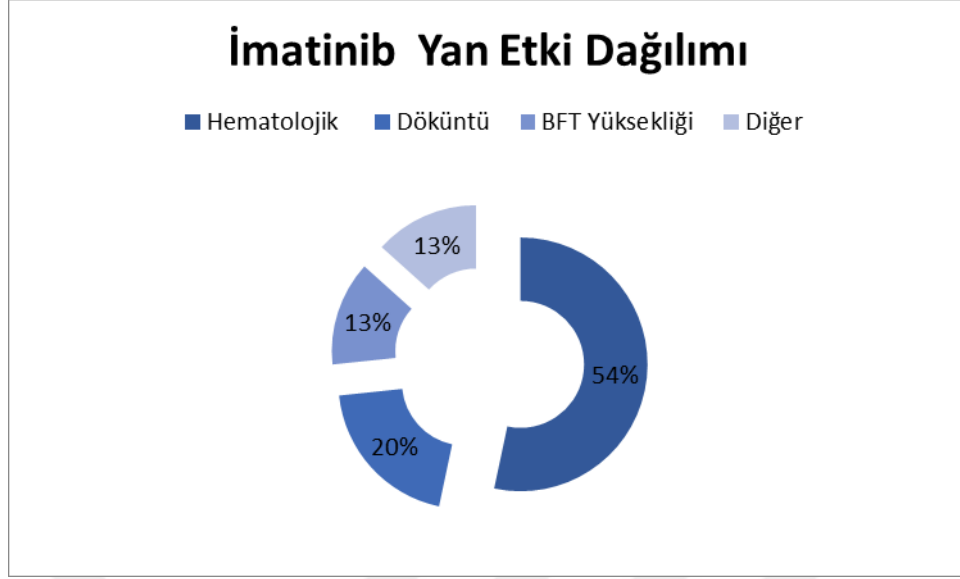
4.3.3.1. İmatinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı

İmatinib tedavisi altında olan 58 hastanın 15 tanesinde (%25.8) yan etki gelişti. İmatinib tedavisi altındaki 58 hastanın 8 tanesinde (% 14) hematolojik yan etki gelişti. İmatinib tedavisi altında 58 hastanın 6 tanesinde (% 10) ilaç değişikliği gerektirecek ciddi hematolojik yan etki gelişmiştir. İmatinib tedavisi altında hastaların 3 tanesinde (% 5) döküntü, 2 tanesinde (% 4) BFT yüksekliği ve diğer yan etkiler geliştiği gözlemlendi (Şekil 17).



Şekil 17. İmatinib Yan Etki Gelişimi

Yan etki gelişen 15 hastada en sık hematolojik yan etki gelişmiştir.(% 54) Hastaların 3 tanesinde (%20) döküntü, 2 tanesinde (%13) BFT yüksekliği 2 tanesinde (%13) diğer yan etkiler geliştiği gözlemlendi (Şekil 18).

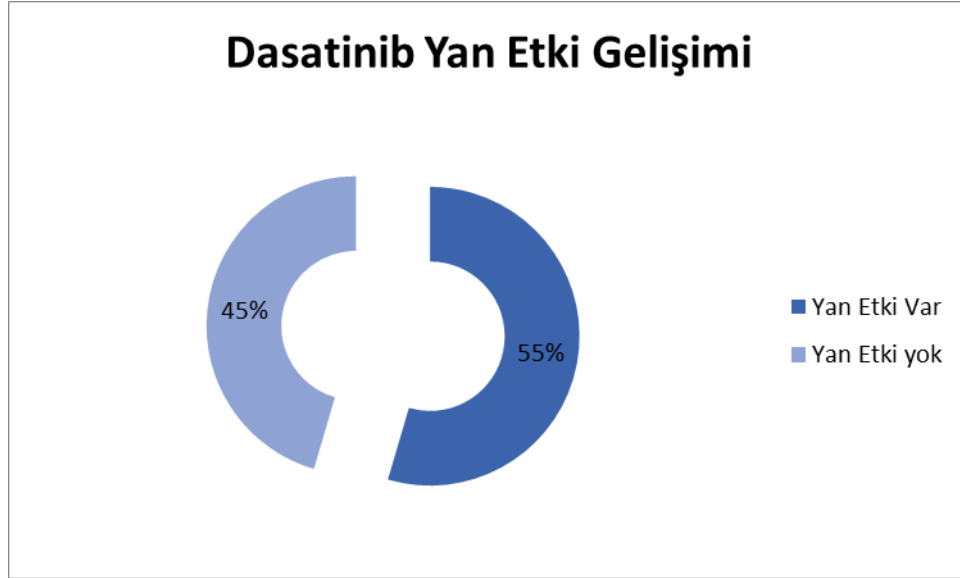


Şekil 18. İmatinib Tedavisinde En Sık Gelişen Yan Etki Dağılımı

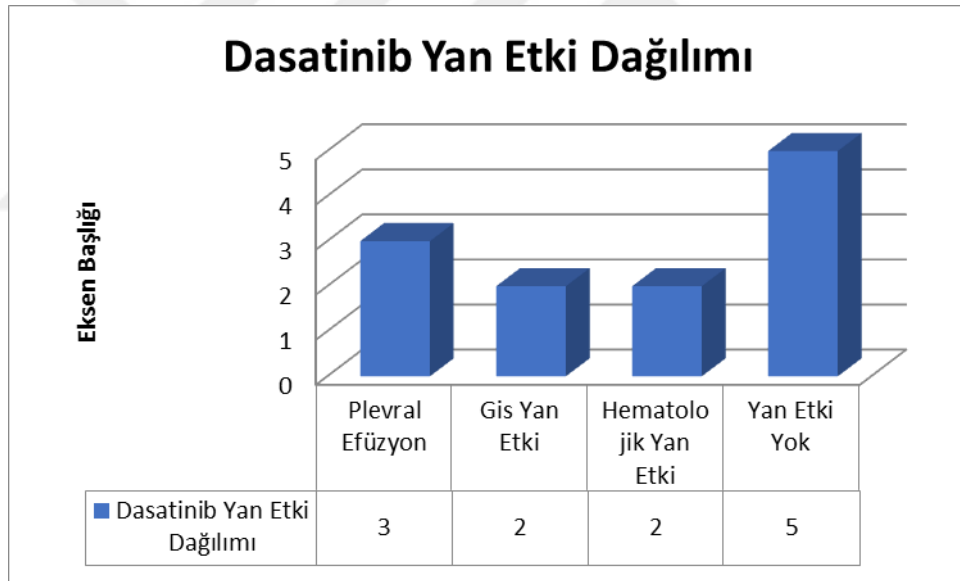
4.3.4. İkinci jenerasyon TKI'de Yan Etki Verileri

4.3.4.1. Dasatinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı

Dasatinib tedavisine geçilen 13 hastadan 2 tanesi takibimizden çıkması nedeniyle gelişen yan etki bilinmiyordu. Dasatinib tedavisi altında olan 11 hastanın 6 tanesinde (% 55) yan etki gelişti (Şekil 19). Dasatinib tedavisi altındaki 11 hastanın 3 tanesinde (% 27) plevral efüzyon, 2 tanesinde (% 18) hematolojik, 2 tanesinde (% 18) Gis yan etki gelişmiştir (Şekil 20).



Şekil 19. Dasatinib Yan Etki Gelişimi



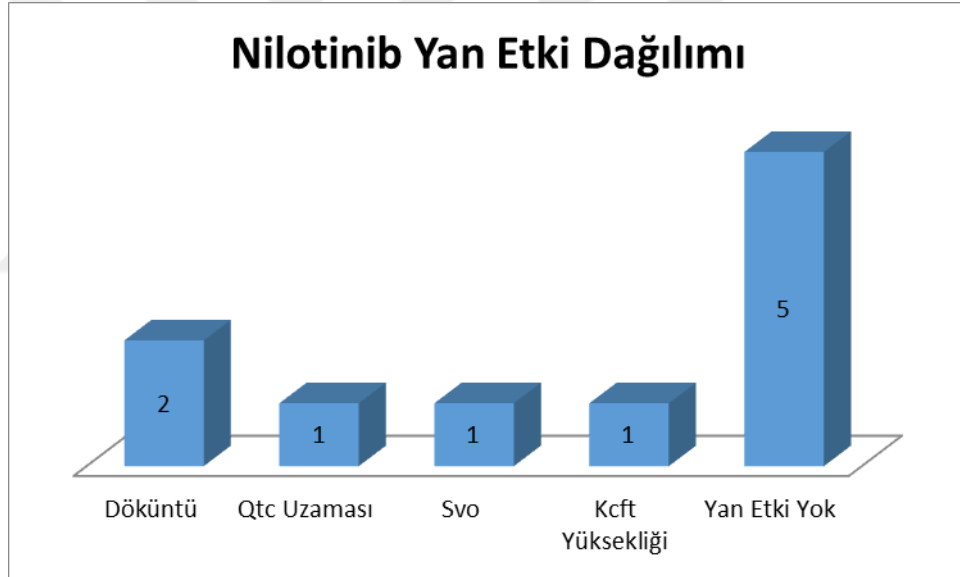
Şekil 20. Dasatinib Yan Etki Dağılımı

4.3.4.2. Nilotinib Tedavisi Altında Gelişen Yan Etkilerin Dağılımı

Nilotinib tedavisine geçilen 10 hastadan 1 tanesi takibimizden çıkması nedeniyle gelişen yan etki bilinmiyordu. Nilotinib tedavisi altında olan 9 hastanın 5 tanesinde (% 56) yan etki gelişmedi (Şekil 21). Nilotinib tedavisi altındaki 9 hastanın 2 tanesinde (% 22) döküntü, 1 tanesinde (% 11) Qtc uzaması, 1 tanesinde (% 11) SVO, 1 tanesinde (% 11) KCFT yüksekliği yan etki olarak gelişmiştir (Şekil 22).



Şekil 21. Nilotinib Yan Etki Gelişimi

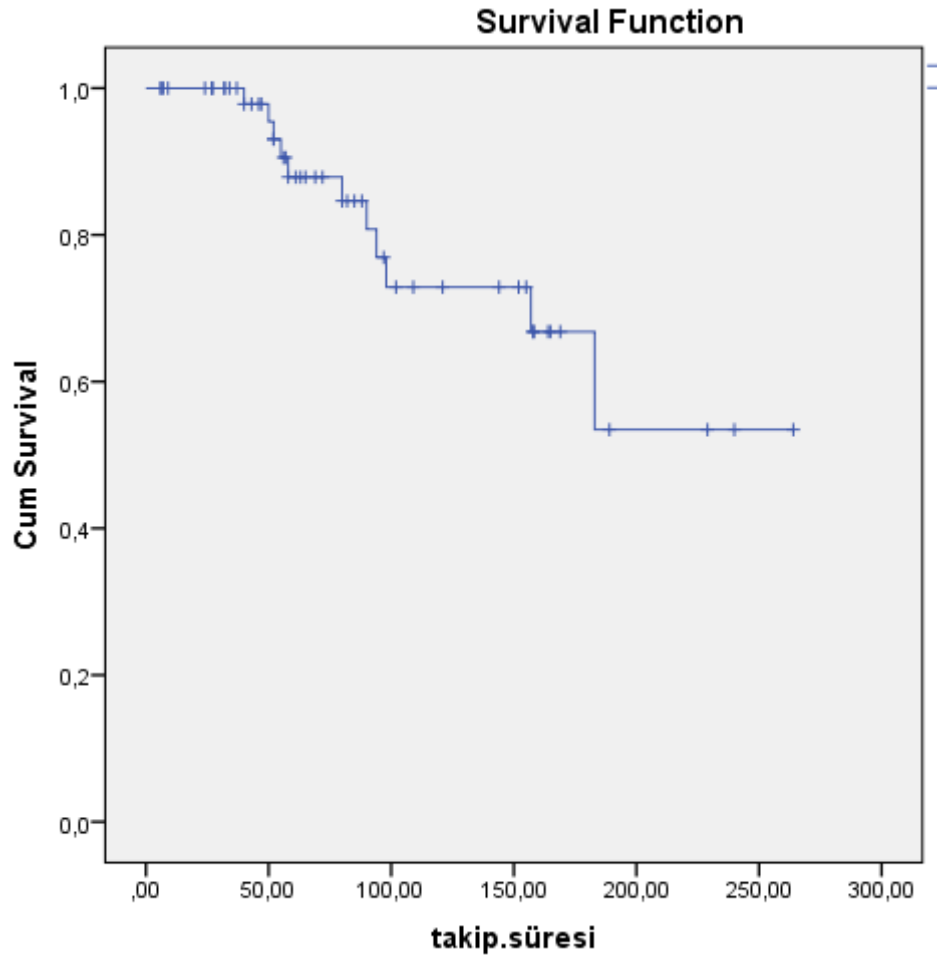


Şekil 22. Nilotinib Yan Etki Dağılımı

4.4. Sağkalım Verileri

4.4.1. Genel Sağkalım Verileri

Çalışmamızda, ortalama takip süresi 88 ay (6-264), ortalama GS süresi 87 ay (40-183) olarak saptandı. Takipte hastaların 11 tanesi (% 19) eksitus olmuştur bu hastalardan 3 tanesi (% 5) blastik evre KML'ye bağlı eksitus olmuştur. Çalışmamızda GS % 81 olarak saptandı. (Şekil 23)



Cinsiyet	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
kadın	26	7	19	73,1%
erkek	32	4	28	87,5%
Overall	58	11	47	81,0%

Şekil 23. Genel Sağkalım Analizi

Çalışmamızda yaş dağılımının ($p=0,001$) Charlson komorbidite İndeksi'nin ($p=0,005$) ve Charlson komorbidite-yaş İndeksi'nin ($p=0,000$) genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. (Şekil 24-25)

Yaş_Dağılımı	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
18-29 yaş	4	0	4	100,0%
30-39 yaş	10	0	10	100,0%
40-49 yaş	7	0	7	100,0%
50-59 yaş	21	4	17	81,0%
60-69 yaş	8	1	7	87,5%
70-79 yaş	5	3	2	40,0%
80 yaş ve üzeri	3	3	0	0,0%
Overall	58	11	47	81,0%

Şekil 24. Yaş Dağılımının Genel Sağkalıma Etkisi

CCAI	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
skor 0	19	0	19	100,0%
skor 1-2	19	3	16	84,2%
skor 3-4	15	4	11	73,3%
skor 5 ve üzeri	5	4	1	20,0%
Overall	58	11	47	81,0%

Şekil 25. Charlson komorbidite yaş İndeksine Bağlı Sağkalım

Çalışmamızda cinsiyet ($p=0.086$), tanıda splenomegali ($p=0.939$), sokal risk skoru($p=0.759$), tanı anında kemik iliği retikülin lif derecesi($p=0.686$), ve 12. Ayda MMR alınmasının ($p=0.183$), genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür. (Şekil 26-27)

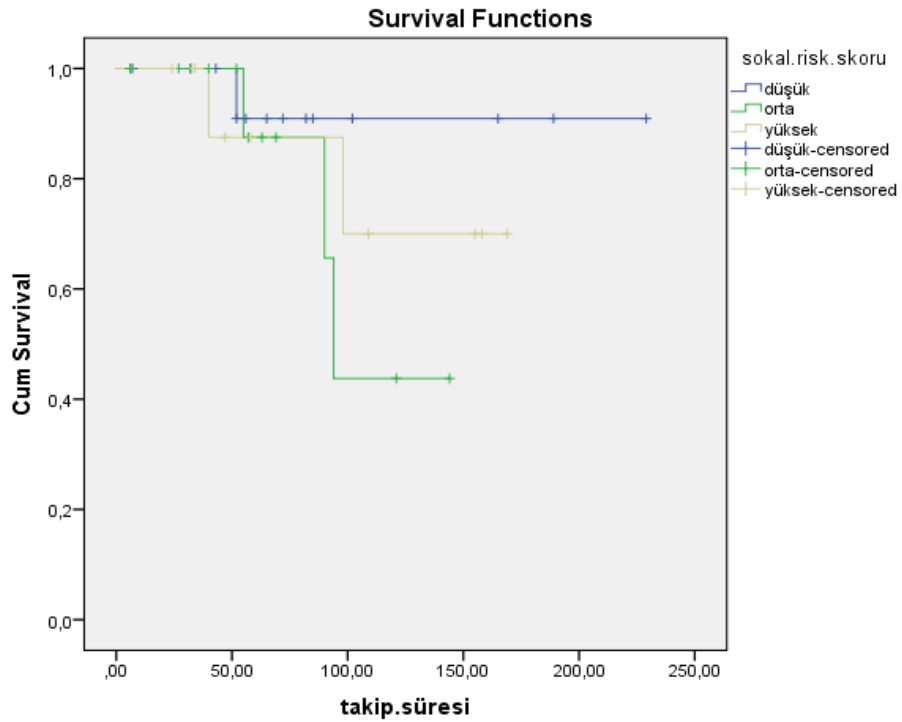
retiküler_lif_grup2	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
grade 0	11	1	10	90,9%
grade 1 ve üstü	34	8	26	76,5%
Overall	45	9	36	81,0%

Şekil 26. Retiküler Lif Derecesinin Genel Sağkalıma Etkisi

Çalışmamızda 58 hastanın tanı anında 38 tanesinin risk skor verilerine ulaşıldı. Düşük, orta ve yüksek sokal risk skoru olan hastalarda sırasıyla genel sağkalım % 92,9, % 78,6 ve % 80 olarak saptandı.

Case Processing Summary

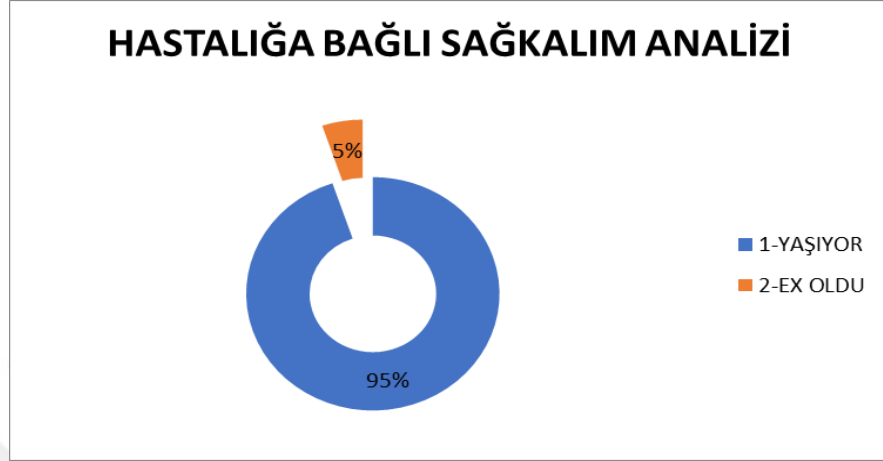
sokal.risk.skoru	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
düşük	14	1	13	92,9%
orta	14	3	11	78,6%
yüksek	10	2	8	80,0%
Overall	38	6	32	84,2%



Şekil 27. Sokal Risk Derecesinin Genel Sağkalıma Etkisi

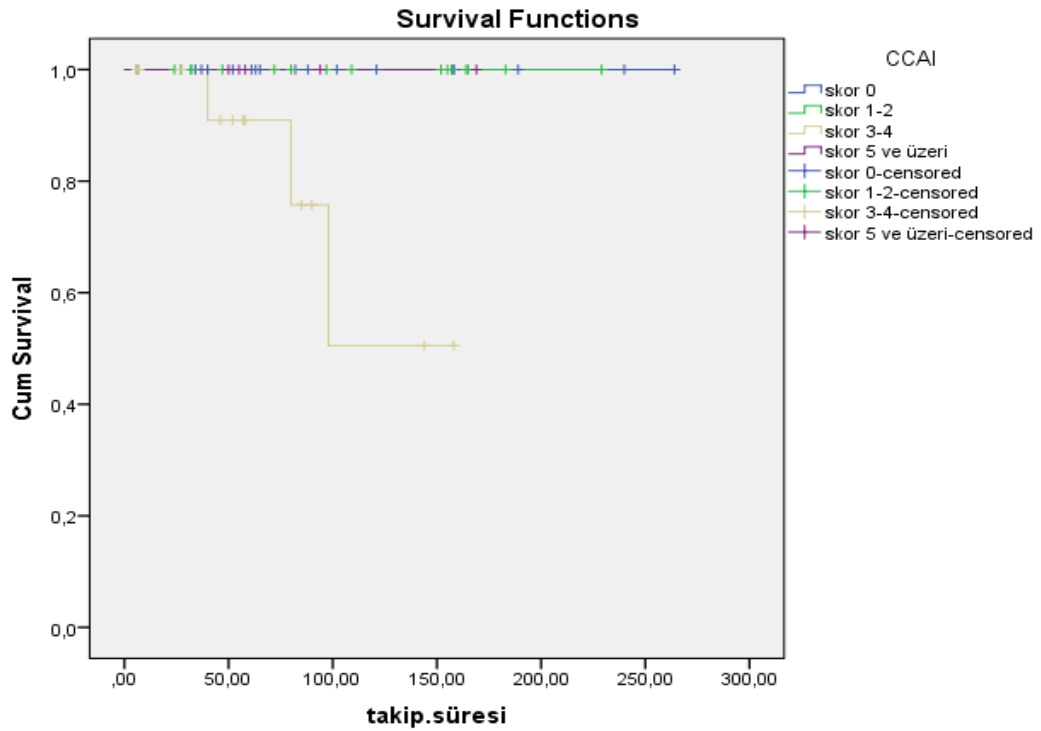
4.4.2. Hastalığa Bağlı Sağkalım Analizi

Çalışmamızda 58 hastadan 3 tanesi blastik evre KML nedeniyle exitus olmuştur. Hastalığa bağlı sağkalım % 95 olarak saptandı (Şekil 28).

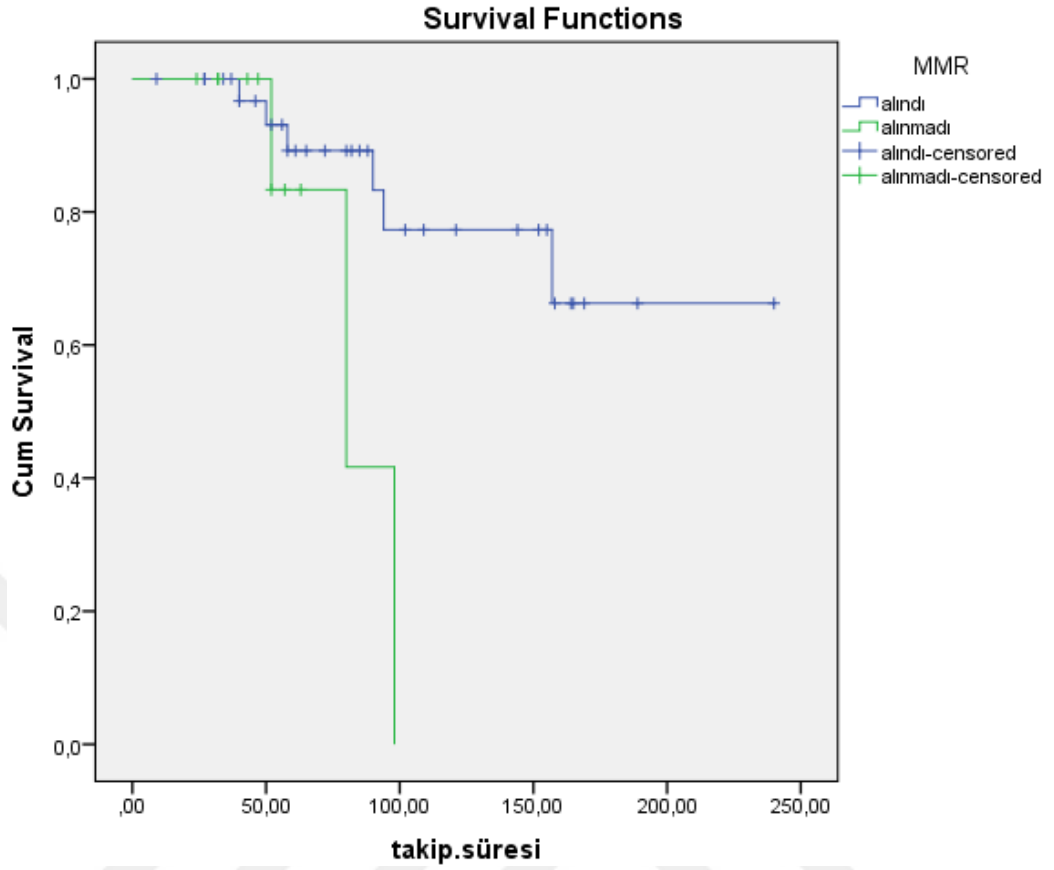


Şekil 28. Hastalığa Bağlı Sağkalım Analizi

Çalışmamızda yaş dağılımının ($p = 0.029$), Charlson komorbidite yaş İndeksi ($p = 0,001$) ve 12. ayda MMR alınmasının ($p = 0,028$) hastalıksız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür (Şekil 29-30).



Şekil 29. CCAI'nın Hastalığa Bağlı Sağkalıma Etkisi

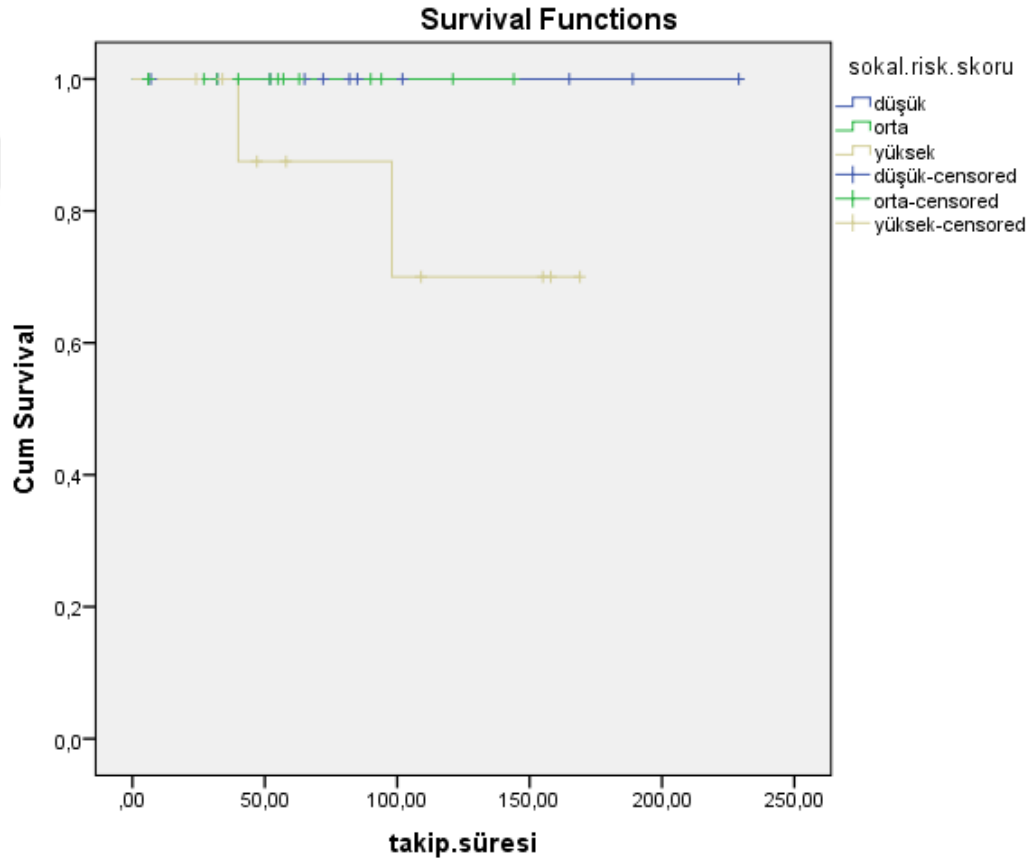


Şekil 30. MMR'nin Hastalığa Bağlı Sağkalıma Etkisi

Çalışmamızda cinsiyet ($p=0.30$), CCI ($p=0.214$) tanıda splenomegali ($p=0.266$), sokal risk skoru($p=0.191$) ve tanı anında kemik iliği retikülin lif derecesi($p=0.620$) hastalığa bağlı sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür. (Şekil 26-27)

Case Processing Summary

sokal.risk.skoru	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
düşük	11	0	11	100,0%
orta	13	0	13	100,0%
yüksek	10	2	8	80,0%
Overall	34	2	32	94,1%



Şekil 31. Sokal Risk Skorunun Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

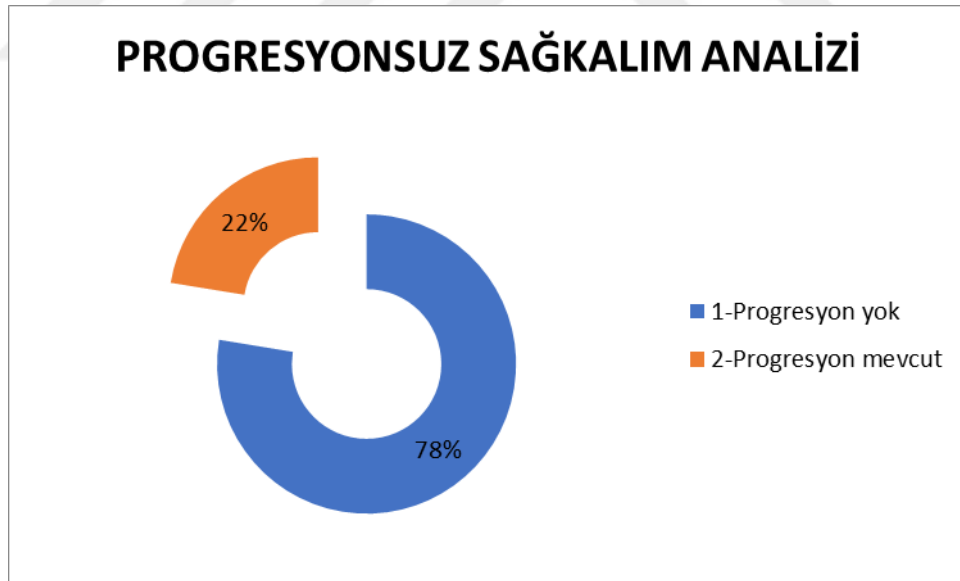
Case Processing Summary

Retiküler_Lif_Derecesi	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Grade 0	9	0	9	100,0%
Grade 1	11	1	10	90,9%
Grade 2	10	0	10	100,0%
Grade 3	9	1	8	88,9%
Grade 4	1	0	1	100,0%
Overall	40	2	38	95,0%

Şekil 32. Retiküler Lif Derecesinin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

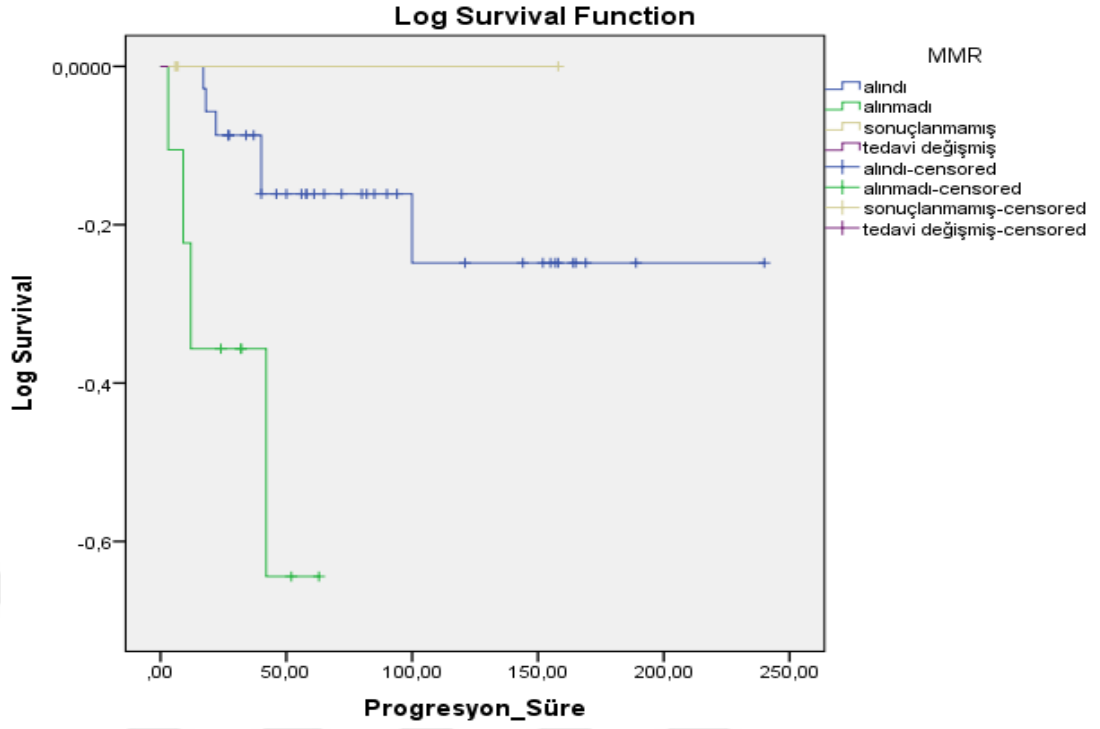
4.4.3. Progresyonsuz Sağkalım Verileri

Çalışmamızda, ortalama PS süresi 73 ay (9-183) olarak saptandı. Takipte hastaların 13 tanesinde (% 22) progresyon gelişmiş bu hastalardan 3 tanesi blastik evre KML'ye bağlı eksitus olmuştur. (Şekil)



Şekil 33. Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Çalışmamızda sadece 12. Ayda MMR ($p=0,006$) progresyonsuz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür.



Şekil 34. 12. Ayda MMR'nin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi

Çalışmamızda cinsiyet ($p=0.431$), yaş dağılımı ($p=0.980$), CCI ($p=0.424$) tanıda splenomegali ($p=0.193$), sokal risk skoru ($p=0.758$) ve tanı anında kemik iliği retikülin lif derecesinin ($p=0.984$) progresyonsuz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür. (Şekil 26-27)

Case Processing Summary

Retiküler_Lif_Derecesi	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Grade 0	11	3	8	72,7%
Grade 1	12	3	9	75,0%
Grade 2	12	2	10	83,3%
Grade 3	9	2	7	77,8%
Grade 4	1	0	1	100,0%
Overall	45	10	35	77,8%

Şekil 35. Retiküler Lif Derecesinin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi

Case Processing Summary

sokal.risk.skoru	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
düşük	14	3	11	78,6%
orta	14	2	12	85,7%
yüksek	10	4	6	60,0%
Overall	38	9	29	76,3%

Şekil 36. Sokal Risk Skorunun Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Myeloproliferatif neoplazmlardan olan KML yetişkinde 100.000 de 1-2 insidansında görülmektedir (1). Yetişkinlerde yeni tanı almış lösemi vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur (2). Avrupa'da ortalama tanı yaşı 60-65 arasında değişmektedir, ancak daha genç nüfusa sahip ülkelerde tanı yaşı daha düşüktür. Hedeflenen tedavi ile elde edilen sağkalım uzaması nedeniyle KML prevalansı giderek artmaktadır (3). Bu çalışmada değerlendirilen olguların tamamı kronik fazda tanı alan hastalardı. KML olgularının klinik seyri ve tedavi yanıtı homojen değildir. Hastalar arasında laboratuvar parametrelerinde, miyelofibrozis derecelerinde farklılıklar görülmektedir. Örneğin bazı hastalarda trombositoz veya miyelofibrozis belirginken, bir kısmında hiç yok ya da minimal düzeydedir. Benzer şekilde eritrosit değerleri değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıklar için patogenetik mekanizmalar aydınlatılabilmiş değildir. Ayrıca bazı hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerine sitogenetik ve moleküler yanıt devam ederken hematolojik yanıt kaybı olmakta, bu da KML için bilinen patogenetik mekanizmalardan bağımsız faktörlerin devreye girdiğini düşündürmektedir.

KML'den ölme riski azaldıkça, komorbiditelerin prognostik etkisi daha büyük önem kazanmıştır. Büyük bir çalışmada, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) tarafından ölçülen komorbidite artışıyla sekiz yıldaki tahmini İS oranı azaldı (37). OS tahminleri, CCI'si 2, 3 ila 4, 5 ila 6 ve ≥ 7 olan hastalarda yüzde 94, 89, 78 ve % 46 idi. Bu sonuçlar, KML'nin genellikle mevcut tedavilerle iyi yönetildiğini ve ölümlerin diğer tıbbi problemler nedeniyle daha sık meydana geldiğini göstermektedir (38).

Çalışmaya alınan toplam 58 hastanın 32 tanesi (% 55) erkek, 26 tanesi (% 45) kadındı. Erkek / Kadın oranı 1,23 bulundu. Hastaların yaş dağılımı 18-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 52 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 51,8, kadınların yaş ortalaması 53,6 yıldır. 1106 hastanın incelendiği ve imatinib ile interferon alfa+düşük doz sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı IRIS çalışmasında imatinib alan kolda erkek hasta oranı %61,7, kadın hasta oranı %38,3, yaş ortalaması 50 ve interferon alfa+sitarabin kombinasyonu kullanan kolda erkek hasta oranı %56,1, kadın hasta oranı %43,9, yaş ortalaması 51 olarak bildirilmiştir (39). 846 kronik faz KML'li

hastanın incelendiği ENESTnd çalışmasında nilotinib 600 ve 800 mg alan kolda yaş ortalaması 47, imatinib alan kolda yaş ortalaması 46 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada nilotinib 600 mg kolunda erkek hasta oranı % 56, nilotinib 800 mg kolunda % 62, imatinib kolunda % 56 olarak bildirilmiştir (30). Kantarjian ve arkadaşlarının kronik fazda tanı alan toplam 519 KML’li hastayı içeren imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında; dasatinib kullanan kolda erkek hasta oranı % 56, kadın hasta oranı % 44 ve imatinib kullanan kolda erkek hasta oranı % 63, kadın hasta oranı % 37, hastaların yaş ortalaması dasatinib kullanan kolda 46, imatinib kullanan kolda 49 olarak bildirilmiştir (23). Radich ve arkadaşlarının 246 kronik faz KML’li hastada yapmış olduğu çalışmada tanı anında imatinib alan kolda yaş ortalaması 50, yaş dağılımı 19-89 ve dasatinib alan kolda yaş ortalaması 47 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada imatinib alan kolda erkek hasta oranı % 59 kadın hasta oranı % 41 olarak görülmüştür(24) Çalışmamızda literatürle benzer yaş ortalaması, erkek/kadın oranı elde edilmiştir.

Çalışmamızda fizik muayenede 20 hastada (% 38) splenomegali, 7 hastada (% 17) hepatomegali görülmüştür. Splenomegali, vakaların % 40-50’sinde saptanan en sık görülen fizik muayene bulgusudur. Hepatomegali daha az (<% 10) görülür (40). Radich ve arkadaşlarının 246 kronik faz KML’li hastada yapmış olduğu çalışmada tanı anında imatinib alan kolda % 44 ve dasatinib alan kolda % 51 oranında splenomegali görülmüştür. Aynı çalışmada hepatomegali oranları sırasıyla % 3 ve % 5 olarak bildirilmiştir (24). Palpabl splenomegali KML’li hastalarda sık görülen bir fizik muayene bulgusudur ve literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en sık görülen fizik muayene bulgusudur.

Hastaların tanı anındaki sokal risk skorları hesaplandığında; 14 (% 36) hasta düşük riskli, 14 hasta (% 36) orta riskli, 10 hasta (% 27) yüksek riskli bulundu. 1106 hastanın incelendiği IRIS çalışmasında imatinib alan grupta tanı anında % 52,5 düşük, % 29 orta, % 18 yüksek riskli hasta ve interferon alfa+sitarabin alan grupta tanı anında % 48,2 düşük, % 29,7 orta, % 22,1 yüksek riskli hasta olduğu bildirilmiştir (30). Saglio ve arkadaşlarının nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında her üç tedavi kolunda (600 mg nilotinib, 800 mg nilotinib ve 400 mg imatinib) düşük sokal skoru izlenen hasta oranı %37, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 36 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta

oranı %28 olarak bildirilmiştir (30). Radich ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tanı anında imatinib alan düşük sokal skoru izlenen hasta oranı % 36, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 37 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 28 olarak bildirilmiştir ve dasatinib alan kolda düşük sokal skoru izlenen hasta oranı % 36, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 33 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 32 olarak bildirilmiştir (24). Çalışmamızda hastaların tanı anında hesaplanan sokal risk skorları literatürle benzer şekilde düşük ve orta risk grubunda yoğunlaşmaktadır. Hastaların tanı anında sokal risk skoru düşük olanlardan % 66.7'sinde orta olanların % 70'inde ve yüksek risk skoru olanların % 75 inde 12. Ayda MMR alınmıştır. Hastalarda sokal risk skorunun 12. Ayda MMR alınmasına istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (P= 0.924). Sokal risk derecesinin KML'li hastalar arasındaki olumsuz prognostik etkisi TKİ tedavisiyle ortadan kalktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda 18 hastada (% 31) imatinib tedavisi sonrası ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilmişti (8 nilotinib, 10 dasatinib). İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçiş nedenleri incelendiğinde; İmatinib kullanan 6 hastada (% 10) yanıt kaybı (sekonder direnç), 4 hastada (% 7) primer direnç, 8 hastada (% 14) yan etki nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçildi. Radich ve arkadaşlarının 246 kronik faz KML'li hastada yapmış olduğu çalışmada, imatinib kolunda (n=123) imatinib tedavisi sonrası 34 hastada (% 28) ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilmiş idi (24). 12 hastada (% 10) yan etki, 4 hastada (% 3) yanıt kaybı, 4 hastada (% 3) primer direnç, 8 hastada diğer nedenlerle (% 7) ikinci kuşak TKİ ile tedaviye devam edilmiştir (24). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde tedavi değişikliğinin en sık nedeni yan etkiydi.

İmatinib tedavisi altında olan 58 hastanın 15 tanesinde (% 25.8) yan etki gelişti. İmatinib tedavisi altındaki 58 hastanın 8 tanesinde (% 14) hematolojik yan etki gelişti. İmatinib tedavisi altında 58 hastanın 6 tanesinde (% 10) ilaç değişikliği gerektirecek ciddi hematolojik yan etki gelişmiştir. İmatinib tedavisi altında hastaların 3 tanesinde (% 5) döküntü, 2 tanesinde (% 4) BFT yüksekliği ve diğer yan etkiler geliştiği gözlemlendi. Radich ve arkadaşlarının 253 kronik faz KML'li hastada imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının kıyaslandığı çalışmasında, hematolojik yan

etkiler her iki tedavi kolunda en sık görülen yan etki olarak bildirilmiş ve non hematolojik yan etkilerden ödem, bulantı, kas ağrısının imatinib alan kolda daha sık gözlemlendiği, plevral effüzyonun ise dasatinib grubunda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir(24). Hastalarımızda, literatürle benzer şekilde sitopeni tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide en sık görülen yan etki idi. Non hematolojik yan etkilerden döküntü ve kreatin yüksekliği literatürden farklı olarak hastalarımızda en sık görülen non-hematolojik yan etki idi. Non-hematolojik yan etkilerin hastalarımızda literatürden farklı olarak görülmesi hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Dasatinib tedavisine geçilen 13 hastadan 2 tanesi takibimizden çıkması nedeniyle gelişen yan etki bilinmiyordu. Dasatinib tedavisi altında olan 11 hastanın 6 tanesinde (% 55) yan etki gelişti. Dasatinib tedavisi altındaki 11 hastanın 3 tanesinde (% 27) plevral efüzyon, 2 tanesinde (% 18) hematolojik, 2 tanesinde (% 18) Gis yan etki gelişmiştir. Plevral efüzyonlar dasatinib ile imatinib'e göre daha sık görüldü (% 19'a karşılık <% 1). Dasatinib'in diğer yan etkileri miyelosupresyon (% 20) ve nadiren pulmoner hipertansiyondur (% 1-2) (9) Hastalarımızda literatürle benzer şekilde en sık yan etki plevral effüzyon ve miyelosupresyon gelişmiştir.

Nilotinib tedavisine geçilen 10 hastadan 1 tanesi takibimizden çıkması nedeniyle gelişen yan etki bilinmiyordu. Nilotinib tedavisi altında olan 9 hastanın 5 tanesinde (% 56) yan etki gelişmedi. Nilotinib tedavisi altındaki 9 hastanın 2 tanesinde (% 40) döküntü, 1 tanesinde (% 20) Qtc uzaması, 1 tanesinde (% 20) SVO, 1 tanesinde (% 20) KCFT yüksekliği yan etki olarak gelişmiştir. 846 kronik faz KML hastasının incelendiği, çok merkezli, 3 kollu ENESTnd çalışmasında nötropeni, trombositopeni ve anemiyi kapsayan hematolojik yan etkiler her 3 kolda en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir. Non hematolojik yan etkilerden döküntü nilotinib tedavi kolunda daha yüksek gözlenirken, bulantı, kusma, ödem ve kas spazmı gibi yan etkilerin imatinib tedavi kolunda daha yüksek gözlemlendiği bildirilmiştir (30). İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine bağlı görülen yan etkilerin hastalarımızda literatürden farklı olarak görülmesi hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Bu çalışmanın uzun süreli sonuçları 12 ay sonra imatinib alan hastaların % 78'sinde MMR alındığını göstermiş olup; ortalama 7.3 (88 aylık) yıllık takipte % 81

olarak tahmin edilen genel sağkalım, yalnızca KML ile ilişkili ölümler dikkate alındığında % 95'e yükselmiştir. IRIS çalışmasında 8 yıllık verilerinde toplam sağ kalım ise % 85 bulunmuştur. Eğer KML ile ilişkili olmayan nedenler çıkartılırsa, sağ kalım oranı % 93 bulunmuştur (39, 41). Çalışmamızda KML nedeniyle TKİ tedavisi alan hastalarda ise sağkalım % 81 olarak bulunmuş olup IRIS verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda yaş dağılımının ($p=0,001$) Charlson komorbidite İndeksi'nin ($p=0,005$) ve Charlson komorbidite-yaş İndeksi'nin ($p=0,000$) genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. GS tahminleri, CCAI'si 0, 1 -2, 3 -4 , ≥ 5 olan hastalarda yüzde 100, 84, 73 % 20 olarak saptandı. Literatürde Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) tarafından ölçülen komorbidite artışıyla sekiz yıldaki tahmini GS oranı azaldı. GS tahminleri, CCI'si 2, 3-4, 5-6 ve ≥ 7 olan hastalarda yüzde 94, 89, 78 ve % 46. Bu sonuçlar, KML'nin genellikle mevcut tedavilerle iyi yönetildiğini ve ölümlerin diğer tıbbi problemler nedeniyle daha sık meydana geldiğini göstermektedir. Çalışmamızda cinsiyet ($p=0.086$), tanıda splenomegali ($p=0.939$), sokal risk skoru($p=0.759$), tanı anında kemik iliği retikülün lif derecesi($p=0.686$), ve 12. Ayda MMR alınmasının ($p=0.183$), genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür.

Sokal risk skorunun düşük, orta ve yüksek olanlarda GS sırasıyla % 92,9 , % 78,4 ve % 80; progresyonsuz sağkalım sırasıyla % 78 % 85 ve % 60; hastalığa bağlı sağkalım % 100, % 100 ve % 80 olarak saptanmıştır. Lakshmaiah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tahmini beş yıl OS düşük, orta ve yüksek riskli Sokal grupları için sırasıyla% 95,% 95 ve% 81 idi. Burada yine puan düşük ve orta risk grupları arasında farklılık gösterememiştir ($P = 0.89$) ancak yüksek risk grubunu önemli ölçüde farklılaştırabilir ($P = 0.015$, düşük ve yüksek riskler için ve orta ve yüksek riskler için) (42). Sokal risk skorunun düşük risk olanlarda sağkalımın arttığını ve risk skorunun artmasının sağkalımı azalttığını göstermiştir. Sokal risk skorunun hasta sayımızın az olması veya günümüzde TKİ tedavileri nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda retiküler lif derecesine göre genel sağkalım grade 0=90.9 grade 1=%75 grade 2= % 75 grade 3= % 77.8 grade 4 = % 100 olarak saptandı. Kantarjian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; KML hastasının % 67'sinde

evre 3–4 myelofibrozis saptanmış; ancak imatinib tedavisi ile takipte, genel sağ kalım ile retiküler lif derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(43). Hastalarda retiküler lif derecesinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği saptanmıştır. Retiküler lif derecesinin KML’li hastalar arasındaki olumsuz prognostik etkisi TKİ tedavisiyle ortadan kalktığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak KML hastalarında sitogenetik ve moleküler izlemlere uyularak, zamanında ve hastanın komorbid durumlarını da gözetenek yapılan tedavi değışiklikleri ile literatüre destekler düzeyde uzun dönem sağ kalım ve hastalıksız sağkalım elde edilebilmektedir. Ancak iyi bir hasta izlemi için sitogenetik ve moleküler izleme özen gösterilmelidir.

ÖZET

Tirozin Kinaz İnhibitörü Uygulanan Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarının Klinik, Demografik ve Tedaviye Yanıt Özelliklerinin Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi

GİRİŞ: KML, 100.000 yetişkinde 1-2 vaka insidansı olan myeloproliferatif bir neoplazm olup erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. KML, miyeloproliferatif neoplazm olan bir hastada Philadelphia kromozomunun varlığı ile tanımlanır. KML tedavisi, tirozin kinaz inhibitörlerinin BCR-ABL1 onkoprotein ve adenosin trifosfat arasındaki etkileşimi bloke ederek malign klonun proliferasyonunu engelleyerek değişmiştir. Bu hedeflenmiş yaklaşım, KML'nin doğal tarihini değiştirdi ve 10 yıllık sağ kalım oranını yaklaşık %20 ile %80-90 arasında arttırdı. KML hastalarında beklenen uzun sağ kalım süresi ve ömür boyu tedavi uygulanması nedeniyle tedavide maliyeti hasta yönetiminde göz önünde bulundurulmalı dirençli olgularda etkin tedavi değişikliği zamanında yapılması gerekmektedir.

AMAÇ: TKİ ile tedavi altında olan KML hastalarımızda etkin tedavi değişikliği zamanında yapılıp yapılmadığı, tedavi yanıt oranları sağ kalım verilerinin güncel literatür ile benzer olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2000-2018 yılları arasında KML tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri KML hastaları çalışmaya alındı. Veriler retrospektif olarak dosya ve sistem kayıtlarından toplandı. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 58 KML hastası çalışmaya alınmıştır.

SONUÇLAR: Çalışmamızda 58 hastanın 32 tanesi (% 55) erkek, 26 tanesi (% 45) kadındı. Hastaların yaş dağılımı 18-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 52 idi. Toplam 58 hastanın 18'inde (% 31) 2. Basamak TKİ'ye geçildi. Ortalama takip süresi 88 aydır. (6-264) Takipte hastaların 11 tanesi (% 19) eksitus olmuştur. Çalışmamızda GS % 81 olarak saptandı. Hastaların 13 tanesinde (% 22) progresyon gelişmiş bu hastalardan 3 tanesi blastik evre KML'ye bağlı eksitus olmuştur. Progresyonsuz sağkalım % 78 olarak saptandı. Hastalıksız sağkalım % 95 olarak saptandı. Sokal risk skorunun düşük, orta ve yüksek olanlarda GS sırasıyla % 92,9 , % 78,4 ve % 80; progresyonsuz sağkalım sırasıyla % 78 % 85 ve % 60; hastalığa bağlı sağkalım % 100, % 100 ve % 80 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda retiküler lif derecesine göre genel sağkalım grade 0=90.9 grade 1=%75 grade 2= % 75 grade 3= % 77.8 grade 4 = % 100 olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmamızda literatürle benzer yaş ortalaması, erkek/kadın oranı saptandı. 2. basamak TKİ'ye geçişin en sık nedeni yan etkiydi. OS tahminleri, CCAI'si 0, 1 -2, 3 -4 , ≥ 5 olan hastalarda yüzde 100, 84, 73 % 20 olarak saptandı. Bu sonuçlar, KML'nin genellikle mevcut tedavilerle iyi yönetildiğini ve ölümlerin diğer tıbbi problemler nedeniyle daha sık meydana geldiğini göstermektedir. Sokal risk skorunun düşük risk olanlarda sağkalımın arttığını ve risk skorunun artmasının sağkalımı azalttığını göstermiştir. Sokal risk skorunun hasta

sayımızın az olması veya günümüzde TKİ tedavileri nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği düşünülmüştür. Hastalarda retiküler lif derecesinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği saptanmıştır. Retiküler lif derecesinin KML'li hastalar arasındaki olumsuz prognostik etkisi TKİ tedavisiyle ortadan kalktığı düşünülmüştür. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde sağkalım oranları saptanmıştır. Çalışmamızda yaş dağılımının ($p=0,001$) Charlson komorbidite İndeksi'nin ($p=0,005$) ve Charlson komorbidite-yaş İndeksi'nin ($p=0,000$) genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Çalışmamızda yaş dağılımının ($p = 0.029$), Charlson komorbidite yaş İndeksi ($p = 0,001$) ve 12. ayda MMR alınmasının ($p = 0,028$) hastalıksız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Çalışmamızda sadece 12. Ayda MMR ($p=0,006$) progresyonsuz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Sonuç olarak KML hastalarında sitogenetik ve moleküler izlemlere uyularak, zamanında ve hastanın komorbid durumlarını da gözeterek yapılan tedavi değişiklikleri ile literatüre destekler düzeyde uzun dönem sağ kalım ve hastalıksız sağkalım elde edilebilmektedir. Ancak iyi bir hasta izlemi için sitogenetik ve moleküler izleme özen gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik myeloid lösemi, imatinib mesilat, tirozin kinaz inhibitörü, tam sitogenetik yanıt, genel sağkalım

ABSTRACT

The Clinical, Demographic and Treatment Response Properties of Chronic Myeloid Leukemia Patient who are Treating with Tyrosine Kinase Inhibitors

INTRODUCTION: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm with an incidence of 1–2 cases per 100 000 adults. It accounts for approximately 15 % of newly diagnosed cases of leukemia in adults. Central to the pathogenesis of CML, is the fusion of the Abelson murine leukemia (ABL1) gene on chromosome 9 with the breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22. The CML therapeutic landscape changed dramatically with the development of the small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that potently interfered with the interaction between the BCR-ABL1 oncoprotein and adenosine triphosphate (ATP), blocking cellular proliferation of the malignant clone. This “targeted” approach altered the natural history of CML, improving the 10-year survival rate from approximately 20% to 80%-90%. Because of long expected survival in cml patients and needs to be treated for life; the cost of treatment should be considered and in resistant cases, effective treatment changes must be done at the right time.

PURPOSE: This study aims to investigate that effective management of tki treatment and overall survival in CML patients. Additional aim is to discuss the results with current literature.

METHOD: In this study, 58 patients who were diagnosed as CML between 2000 and 2018 by Süleyman Demirel University Department of Internal Medicine, Hematology Department were evaluated. This study included 58 cml patient who are treating with tyrosine kinase inhibitors the clinical, demographic and treatment response properties of these patients were evaluated. With this retrospective study, patients' clinical and laboratory characteristics, , treatment options, side effects and responses were evaluated. All the patients evaluated due to demographical and clinical features. Risk assesment and staging applied with World Health Organization criteria and Sokali Hasford and Eutos risk scoring system. We determined hematological, cyotgenetic and moleculer response according to European Leukemia Network criteria.

RESULTS: In this study, 32 (55%) of 58 patients were male and 26 (45%) were female. The mean age of the patients ranged from 18 to 89 years and the mean age was 52 years. In 18 of the 58 patients (31%), TKI was performed in step 2. The mean follow-up period was 88 months. (6-264) During follow-up, 11 patients (19%) died. In our study, GS was found to be 81%. Of these patients, 13 (22%) developed progressive progression and 3 of them died due to blastic stage CML. Progression-free survival was 78%. The disease-free survival was 95%. The low risk, moderate and high risk of GS were 92.9%, 78.4% and 80%, respectively; progression-free survival was 78% 85% and 60%, respectively; disease-related survival was 100%, 100% and 80%. In our study, overall survival according to reticular fiber grade was 0 = 90.9 grade 1 = 75% grade 2 = 75% grade 3 = 77.8% grade 4 = 100%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study, the average age and male / female ratio were found similar to the literature. The second most common

cause of the transition to TKI was side effects. OS estimates were 100, 84, 73, 20% in patients with CCAI 0, 1 -2, 3 -4, ≥ 5 . These results suggest that CML is generally well managed with existing treatments and that deaths occur more frequently due to other medical problems. It has been shown that survival of patients with low risk of Sokal risk score increases and the increase of risk score decreases survival. Sokal risk score was considered not to be statistically significant due to the low number of patients or TKI therapies. The overall survival, disease-free survival and progression-free survival of patients with reticular fiber were not statistically significant. The negative prognostic effect of retinal fiber grade between CML patients was thought to have disappeared with TKI treatment. In our study, survival rates were found similar to those in the literature. In our study, it was observed that the age distribution ($p = 0.001$) and Charlson comorbidity index ($p = 0.005$) and Charlson comorbidity-age index ($p = 0.000$) had a statistically significant effect on overall survival. In our study, age distribution ($p = 0.029$), Charlson comorbidity age index ($p = 0.001$) and MMR at 12 months ($p = 0.028$) were found to have a statistically significant effect on disease-free survival. In our study, it was observed that MMR ($p = 0.006$) had a statistically significant effect on progression-free survival only at 12 months. As a result, CML patients long- term survival and disease-free survival can be obtained as a current literature data, with effective monitoring cytogenetic-molecular response and treatment changing at the right time with considering the patient co-morbidity.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, tyrosine kinase inhibitor, complete cytogenetic response, overall survival

KAYNAKLAR

1. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2005.
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. The Lancet. 2007;370(9584):342-50.
3. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L, editors. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population2016: American Society of Clinical Oncology.
4. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Kml Tani ve Tedavi Kilavuzu 2016
5. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 2012;118(12):3123-7.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2019 — August 1, 2018 NCCN.org.
7. Ilaria RL, Van Etten RA. P210 and P190BCR/ABL induce the tyrosine phosphorylation and DNA binding activity of multiple specific STAT family members. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(49):31704-10.
8. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An Evidence-Based Analysis of the Effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon, and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for the American Society of Hematology: Presented in part at the Education Session of the American Society of Hematology, December 5, 1998, Miami Beach, FL. Blood. 1999;94(5):1517-36.
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. American journal of hematology. 2018;93(3):442-59.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
11. Baccarani M, Dreyling M, Group EGW. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2010;21(suppl_5):v165-v7.
12. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. Cancer. 2008;112(10):2112-8.
13. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Kml Tani ve Tedavi Kilavuzu 2013.
14. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(20):2333.

15. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(1):3-7.
16. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):917-27.
17. Madhav D. Generic imatinib in chronic myeloid leukemia: survival of the cheapest. *Am Soc Hematology*; 2016.
18. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim D-W, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):424.
19. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2511-21.
20. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann M, Krause SW, Kolb H-J, et al. Final evaluation of randomized CML-study IV: 10-year survival and evolution of terminal phase. *Am Soc Hematology*; 2017.
21. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, Norris D, Barrish JC, Behnia K, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino) thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(27):6658-61.
22. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004;305(5682):399-401.
23. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2260-70.
24. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-905.
25. O'Brien SG, Hedgley C, Adams S, Foroni L, Apperley JF, Holyoake TL, et al. Spirit 2: an NCRI randomised study comparing dasatinib with imatinib in patients with newly diagnosed CML. *Am Soc Hematology*; 2014.
26. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2531-41.

27. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American journal of hematology*. 2016;91(9):869-74.
28. Cortes JE, Hochhaus A, Kantarjian HM, Guilhot F, Kota VK, Hughes TP, et al. Impact of dose reductions on 5-year efficacy in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) from DASISION. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
29. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer cell*. 2005;7(2):129-41.
30. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2251-9.
31. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson R, Kim D, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044.
32. Wang J, Shen Z-X, Saglio G, Jin J, Huang H, Hu Y, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood*. 2015;125(18):2771-8.
33. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231.
34. Jain P, Kantarjian H, Alattar ML, Jabbour E, Sasaki K, Gonzalez GN, et al. Long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg, imatinib 800 mg, dasatinib, and nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: retrospective analysis of patient data from five clinical trials. *The Lancet Haematology*. 2015;2(3):e118-e28.
35. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, et al. Chronic myelogenous leukemia, version 1.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11(11):1327-40.
36. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
37. Sauße S, Krauß M-P, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9.
38. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia.

39. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):994-1004.
40. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology*. 2018;93(3):442-59.
41. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1).
42. Kuntegowdanahalli LC, Kanakasetty GB, Thanky AH, Dasappa L, Jacob LA, Mallekavu SB, et al. Prognostic and predictive implications of Sokal, Euro and EUTOS scores in chronic myeloid leukaemia in the imatinib era—experience from a tertiary oncology centre in Southern India. *ecancermedicalscience*. 2016;10.
43. Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, et al. The degree of bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia is not a prognostic factor with imatinib mesylate therapy. *Leukemia & lymphoma*. 2005;46(7):993-7.