



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA EK
SİTOGENETİK ANOMALİ TAŞIYAN VE TAŞIMAYAN HASTA
GRUPLARININ HEMATOLOJİK, SİTOGENETİK VE
MOLEKÜLER YANITLARI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe FADİLOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA EK
SİTOGENETİK ANOMALİ TAŞIYAN VE TAŞIMAYAN HASTA
GRUPLARININ HEMATOLOJİK, SİTOGENETİK VE
MOLEKÜLER YANITLARI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe FADİLOĞLU

Tez Danışmanı:

Uzm.Dr.Mesut Ayer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek akademik bilgisini, tecrübelerini gerekse hekimliğe olan bakış açısını her zaman örnek aldığım ve her fırsatta bize bilgilerini aktarmaya çalışan, başımızın sıkıştığı her anda bizi sabırla dinleyen, Dahiliye Kliniği eğitim sorumlusu değerli hocam Doç.Dr.Zeynep Karaali'ye ,

Bilimselliği, çalışma aşkı, insanlara her daim yardım etme amacında olmasıyla tüm asistan arkadaşlarım ve benim her fırsatta takdir ettiğimiz, aynı zamanda tez çalışmamı yöneten, bu süreçte hertürlü desteğini ve fikirlerini yanımda hissettiğim; dört yıllık asistanlığım boyunca klinik tecrübe ve bilgisinden her daim yararlandığım çok kıymetli hocam Uzm.Dr.Mesut Ayer'e,

Her fırsatta bizlere karşı olan ılımlı tavırlarıyla ve eğitimimize olan katkılarıyla Uzm.Dr.Taner Alioğlu'na,

Dahiliye kliniğimizin kıymetli hocaları Uzm.Dr. Taner Alioğlu'na, Uzm.Dr. Namık Yiğit'e, Uzm.Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Doç.Dr.Esra Ataoğlu'na, Uzm.Dr.Fuat Şar'a, Doç.Dr.Şule Poturoğlu'na, Doç.Dr.Aslı Çiftçi başı Örmeci'ye, Doç.Dr. Evrim Çakır'a,

Daha önce beraber çalışma şansı da yakaladığım klinik tecrübeleriyle bizi her zaman bilgilendirme gayretinde olan ve kapısını her zaman çalabileceğimi bildiğim değerli hocam Prof.Dr.Abdulbaki Kumbasar'a,

Kliniğimizin uzmanları Uzm. Dr.Mustafa Velet, Uzm.Dr.Mehmet Burak Aktuğlu, Uzm.Dr. Meryem Tahmaz, Uzm.Dr.Mehmet Köse, Uzm.Dr.Gülнар Gülaçtı, ,Uzm.Dr. Sami Uzun, Uzm.Dr. Egemen Cebeci, Uzm.Dr. Serhat Karadağ, Uzm.Dr.Oktay Özkan, Uzm.Dr. Ayşenur Tufan'a,

Hastanemiz Kardiyoloji kliniği eğitim görevlisi Doç. Dr. Mehmet Mustafa CAN'a,

Dört yıllık asistanlık sürecimde yakın dostluğunu hep hissettiğim, aynı zamanda tezime katkılarıyla beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan Dr.Eyyüp Çavdar'a ve tezimde

olan emeğinin yanısıra her zaman en yakın arkadaşlarımdan biri olan Dr.Melike Doğruel Yılmaz'a,

Eğitime verdiği önemle bugünlere gelmemi sağlayan, bana hep destek olan babama, kendinden fedakarlık edip benim iyiliğim için her zaman koşturan ve hayatımdaki en büyük destekçim ve en değerli varlığım olan canım anneme teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ayşe FADİLOĞLU



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	3
2.2 Patofizyoloji	4
2.3 Evre	8
2.4 KML Tanısı ve Klinik Bulgular:.....	9
2.5 KML’de Prognoz:	12
2.6 KML Tedavisi	13
2.6.1. Klasik Sitotoksik Kemoterapi.....	13
2.6.2. İnterferon-Alfa (IFN- α)	13
2.6.3. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli	13
2.6.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	14
2.6.5.KML de tedavi yönetimi:	17
2.6.6. Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisinde Yanıt Takibi	18
2.6.7.Tedaviye Direnç	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1.ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	22
3.2.KATILIMCI SEÇİMİ	22
3.3.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ	22
3.4.HASTANIN TAKİBİ.....	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA	34

6.KAYNAKLAR.....	38
7.EKLER.....	45
Ek 1: Etik Kurul Kararı	45
8.ÖZGEÇMİŞ.....	46



KISALTMALAR

AE	: Akselere evre
AHKN	: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli
AKT	: Protein kinaz B
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ATP	: Adenozin trifosfat
BE	: Blastik evre
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ELN	: European Leukemia Network (Avrupa Lösemi Ağı)
EMY	: Erken Moleküler Yanıt
ERK	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
ESGA	: Ek sitogenetik anomali
EUTOS	: European Treatment and Outcome Study
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: Floresans in situ hibridizasyon
HB	: Hemoglobin
ISS	: Uluslararası skala sistemi
IRIS	: International Randomized Study of Interferon and STI571
JAK	: Janus Kinaz
JMML	: Juvenil miyelomonositik lösemi
KMML	: Kronik miyelomonositik lösemi
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KMPH	: Kronik miyeloproliferatif hastalık
KSİ	: Kısmi sitogenetik yanıt
LAP	: Lökosit alkalen fosfataz skoru
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LN	: Lenf nodu
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MEK	: Mitojen aktif protein kinaz
MMY	: Major moleküler yanıt
MSY	: Major sitogenetik yanıt
NHL	: Non hodgkin lenfoma

OKHN	: Otolog kök hücre nakli
Ph	: Philadelphia kromozomu
PI3K	: Fosfotidil inositol-3 kinaz
PLT	: Platelet
PSY	: Parsiyel sitogenetik yanıt
QPCR	: Quantitative polymerase chain reaction
RT-PCR	: Real-time polymerase chain reaction (Gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu)
SAPK	: Stres aktive protein kinaz
SSS	: Santral sinir sistemi
STAT	: Signal transducers and activators of transcription
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
TMY	: Tam moleküler yanıt
TSY	: Tam sitogenetik yanıt
WBC	: White blood cell

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Sokal ve Hasford risk skorlamaları	11
Tablo 2: EUTOS Risk Skoru	12
Tablo 3: Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedavi önerileri (KML tanı/tedavi kılavuzu 2013 THD).....	17
Tablo 4: KML hastalarının cinsiyet,tanıda yaş, takip süresi, Bcr-abl ve Ph durumları, ESGA, mutasyonlar, laboratuvar verileri ve ilaç değişim durumları	24
Tablo 5: Tanı anında cinsiyet gruplarının yaş ortalamalarına göre dağılımı	25
Tablo 6: Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların sitogenetik analizi	25
Tablo 7: ESGA taşıyan hastaların tanı yaşı ile ESGA taşımayan hastaların karşılaştırılması.....	26
Tablo 8: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların cinsiyet oranlarına göre dağılımı.....	26
Tablo 9: Cinsiyetlere göre ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 10: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarında tanı yaşı ortalamalarının dağılımı ..	27
Tablo 11: ESGA taşıyan ve taşımayan hasta gruplarında, hasta takip süre ortalamalarının dağılımı.....	27
Tablo 12: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının takip süre ortalamasının karşılaştırılması.....	27
Tablo 13: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların hematolojik yanıt zamanının karşılaştırılması.....	28
Tablo 14: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların 3-6-9-12.ayda verdikleri sitogenetik ve moleküler yanıt ortalamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 15: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarında sitogenetik yanıt, moleküler yanıt ortalamalarının karşılaştırılması	29
Tablo 16: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların erken moleküler yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 17: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının erken moleküler yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 18: Hastaların cinsiyetine göre, sitogenetik ve moleküler yanıt oranları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması.....	30

Tablo 19: İmatinib kesilen hastaların erkek/kadın oranlarına göre dağılımı	31
Tablo 20: İmatinib kesilen hastaların tanı yaşı ortalamalarına göre dağılımı.....	31
Tablo 21: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların imatinib kesilme oranlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 22: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının imatinib kesilme oranlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 23: Hastaların İmatinib tedavisine yanıtızsızlık nedenleri	32
Tablo 24: Ek sitogenetik anomali taşıyan 11 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık fazı, aldıkları tedaviler, tedavilere verdikleri yanıtların değerlendirilmesi	33



ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Ph kromozomunun şematik yapısı.....	4
Şekil 2: BCR-ABL'nin yapısı ve kırılma bölgelerine göre alt tipleri.....	5
Şekil 3: BCR-ABL ile aktive olan sinyal yolları.	7
Şekil 4: İmatinib mesilatın etki mekanizması	15



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturan KML, sıklıkla 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9.kromozomun q34 bandına yerleşik ABL geninin 22. kromozom üzerinde translokasyonu(Ph kromozomu) meydana gelen bir kök hücre hastalığıdır. Ayrıca KML'de Ph kromozomu dışında, ek sitogenetik anomaliler (ESGA) bulunabilen hastalar da görülmektedir. KML hastalarının izleminde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtların değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda KML tanılı hastalarda ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta gruplarını tedaviye verdikleri hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL METOD: Çalışmamıza takip ve tedavisi süren 18 yaş üstü KML hastaları dahil edildi. KML tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan bu hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. KML hastalarının takibinde aldığı tedaviler, 3 aylık aralıklarla bakılan BCR-ABL ve Ph değerleri (özellikle ilk 12 aydaki), hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt zamanları, varsa aldığı 2.kuşak TKİ'ler, imatinib kesilme nedenleri, 2.kuşak TKİ'ye geçilme nedenleri kaydedildi. Ek sitogenetik anomalisi (ESGA) olan ve olmayan hastalar bu veriler ışığında karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Student's t testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare testi, koşulların sağlanmadığı durumlarda da Monte Carlo simülasyonu kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalamaları $45,1 \pm 14,3$ yıl olan 49'u erkek, 93 KML hastası dahil edildi. Bu hastaların 82'si(%88.2) ek sitogenetik anomali taşımıyordu, 11'i ise ek sitogenetik anomali taşıyordu. ESGA'si olan, 7 hasta (%7.5) Ph kromozomu ile ilişkili, 4 hasta (%4.3) ise Ph kromozomu ile ilişkisiz anomali taşıyordu. Yapılan istatistiksel analizlerde ESGA taşıyan hastaların yaş ortalaması daha düşük bulundu. Bunun yanında ESGA taşıyan hastaların hematolojik yanıt zamanı daha kısa iken, moleküler yanıt zamanı daha uzun olarak saptanmış olup, ESGA ve sitogenetik yanıt zamanı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

SONUÇ: Erken yaşta ESGA görülme sıklığının daha fazla olması sebebiyle; KML tanısı konulan erken yaştaki hastalarda ilk tanı esnasında ESGA bakılmasının,

hastalık yönetimi açısından önemli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanında; ESGA taşıyor olmanın hematolojik yanıt zamanını kısaltırken, moleküler yanıt zamanını geciktirdiğini, sitogenetik yanıt zamanına ise etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Ancak ESGA'nın Ph ilişkili veya ilişkisiz olmasına göre moleküler yanıt zamanının değişmediği de saptanmıştır. KML hastalığında ESGA taşımanın prognostik önemini vurgulayan çok sayıda çalışma olmamasına rağmen, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmaların da artmasıyla ESGA'nın tedavi yanıtını etkileyici bir prognostik parametre olarak kabul edilmeye başlanması beklenmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Ph kromozomu, Ek sitogenetik anomaliler, hematolojik yanıt zamanı, sitogenetik yanıt zamanı, moleküler yanıt zamanı.

ABSTRACT

ABSTRACT AND AIM: Chronic Myeloid Leukemia is a stem cell disorder that makes up %15 of adult onset leukemias. It takes place with the translocation of chromosome 22's 11q band's BCR gene and chromosome 9's q34 band's ABL gene (Ph chromosome). Besides of the Ph chromosome, there are also patients with additional cytogenetic anomalies (ACGA). It is important in the follow up that evaluation of the hematologic, cytogenetic and molecular responses. In our study, we aimed to compare the hematologic, cytogenetic and molecular responses to the treatment in the patients who have cytogenetic anomalies with patients who don't have any anomalies.

MATERIAL AND METHODE: We included the patients aged over 18 years who have been following up from our clinic. We retrospectively noted the patients under tyrosine kinase inhibitors and their demographic features, clinical course, response to treatment. We recorded the treatments of CML patients, the BCR-ABL and Ph levels which measured in every other three months (especially in first 12 months), hematologic, cytogenetic and molecular responses, 2th generation TKI's if applied, the reason to stop imatinib, the reason to switch to 2th generation TKI. In light of these parameters we compared the patients who have additional cytogenetic anomalies (ACGA) with the patients who don't have cytogenetic anomalies. We used the Student's t test, Mann Whitney U test, Chi-square test, and Monte Carlo stimulation test as a statistical method.

FINDINGS: We included 93 CML patients, mean age was $45,1 \pm 14,3$, 49 of them were male. 82 of these patients (%88.2) didn't have cytogenetic anomalies, 11 of them had additional cytogenetic anomalies. 7 patients (%7.5) with ACGA had chromosome Ph related anomalies and 4 patients's (%7.5) anomalies were chromosome Ph irrelevant. We determined that, the patients with ACGA had a lower median age. In addition, patients with ACGA had shorter hematologic response time but, longer molecular time, and there was no relation between cytogenetic response and ACGA.

DISCUSSION: It's because of the patients with ACGA are younger, It's important in the maganement of the disease to determine that whether there is ACGA in young CML patients. Additionally, It is show that having ACGA is related to short

hematologic response, delayed molecular response and It hasn't any effect on cytogenetic response. Also It's determined that according to whether Ph related or unrelated; molecular response time didn't change. Even though there isn't lots of studies about the prognostic value of having ACGA in CML patients, in coming years, with the increasing number of studies, It is expected that having ACGA will be a prognostic factor in response to treatment.

KEY WORDS: Ph chromosome, additional cytogenetic anomalies, hematologic response time, cytogenetic response time, molecular response time.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturan Kronik Miyeloid Lösemi(KML) öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığıdır. Bu çoğalmanın sonucu lökositoz ve splenomegalidir. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde daha sık görülür (E/K:3/2) ve en sık görüldüğü yaş 40-60 yaştır (1,2).

KML de t(9;22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9.kromozomun q34 bandına yerleşik ABL geninin 22. kromozom (Ph kromozomu) üzerinde birleşmesi ile BCR-ABL1 füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210, apopitoza karşı direnç gelişmesi sonucu lökositozu neden olur. Klinik olarak iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi, ateş yüksekliği, nefes darlığı gelişir. Ayrıca hepatosplenomegali anemi , lökositoz, trombositoz gibi belirti ve bulgular görülür.

Bu translokasyon BCR-ABL'yi tayin eden moleküler tekniklerle sağlıklı gönüllülerin 25.000-30.000'de 1-2'sinde saptanmıştır. Klinik olarak KML,100.000 kişide 1-2 ve BCR-ABL ekspresyonu ise 25.000-30.000 kişide 1-2 görülür. Bu nedenle KML gelişiminde immün regülatuar süreçler veya ek moleküler bulgular büyük olasılıkla etkili olurlar (1).

KML hastalarının yaklaşık %40-50'si asemptomatiktir. Bu hastalarda, rutin fizik muayene ve kan tahlilleri sırasında saptanan splenomegali ve lökositoz ile KML tanısı konulur. Semptomatik vakalarda; anemi ve splenomegaliyle bağlı semptomlar görülür. KML'nin 3 evresi vardır:

1. Kronik evre (% 85-90)
2. Hızlanmış (akselere) evre (% 10)
3. Blastik evre (% 5)

Tedavi edilmeyen ve tedavide cevap alınmayan hastalar akselere veya blastik evreye dönüşür. Kronik evreden akselere veya blastik evreye geçişte ek sitogenetik anomaliler rol oynar (1).

Önceleri ölümcül bir hastalık olarak değerlendirilen KML hastalığının tedavisinde interferon, hidroksiüre, busulfan ve sitarabin tedavileri uygulanmakta idi. Ancak 1998'de bir tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan imatinib mesilatın kullanıma girmesi ile

hastalığının uzun dönem kronik fazda izlenmesi sağlanmıştır. İmatinib mesilat Türkiye’de 2003 yılından itibaren kullanıma girmiştir ve halen kullanılmaktadır. İmatinib öncesi dönemlerde, interferon ve sitozin arabinozid kullanımı ile %20'lere varan sağ kalım oranları, imatinib ile birlikte 2 yıllık takipte %83'e yükselmiştir. Ancak gelişen direnç nedeniyle imatinibe yanıtızsızlık gelişmesi üzerine 2.kuşak TKİ (dasatinib ve nilotinib), 3. kuşak TKİ (ponatinib) klinik kullanıma girmiştir(3).

KML hastalarında tirozin kinaz inhibitörlerine tedavi sırasında direnç gelişiminden sorumlu BCR-ABL mutasyonları gelişebilir. Hastalığın patogenezindeki Ph kromozomu, hastalığın progresyonunda gelişen ek sitogenetik anomaliler ve TK inhibitörlerine dirençten sorumlu olan mutasyonlar görülebilir.

KML hastalarının izleminde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar değerlendirilmektedir. Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde fizik muayenede splenomegali, hemogram ve periferik kan yayması tetkik edilir. Sitogenetik değerlendirmede kemik iliği aspirasyon örneklerinde Ph kromozom varlığı ve yüzdesi, Ph dışındaki ek yapısal kromozom anomalileri değerlendirilir. Moleküler yanıt değerlendirilmesinde RT/ PCR veya nested PCR yöntemleri ile bcr/abl kimerik mRNA düzeyi takip edilir. Hastalık kliniğe yansımadan önce moleküler yanıtta bozulma olduğu için moleküler takip hastalık progresyonu olmadan tedavi değişikliği yapabilmek adına önemlidir (3).

KML hastalarında hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıtların değerlendirilmesi önemlidir. Tedavi yanıtızsızlığı ya da izlemde yanıt kaybı gelişen hastalar erken dönemde saptanarak etkin tedavi değişikliği yapılmalıdır.

Bu çalışmada Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran KML tanılı hastalarda ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta grupları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları yönünden karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Kronik miyeloid lösemi (KML), kronik miyelositik lösemi veya kronik granülositik lösemi olarak da adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflamada miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanır (3).

Myeloid Neoplazilerde 2008 WHO Sınıflaması

1. Akut myeloid lösemi
2. Myelodisplastik sendromlar (MDS)
3. Kronik Myeloproliferatif hastalıklar /kanserler (KMPH)
 - 3.1 Kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL 1 pozitif (KML)
 - 3.2 Polisitemia vera
 - 3.3 Esansiyel trombositemi
 - 3.4 Primer myelofibrozis
 - 3.5 Kronik nötrofilik lösemi
 - 3.6 Kronik eozinofilik lösemi, sınıflandırılmamış
 - 3.7 Mastositoz
 - 3.8 MPH, sınıflandırılmamış
4. MDS/KMH
 - 4.1 Kronik miyelomonositik lösemi (KMML)
 - 4.2 Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)
 - 4.3 Atipik kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL negatif KML
 - 4.4 MDS/KMH sınıflandırılmamış
5. Eozinofili ile seyreden miyeloid ve lenfoid kanserler (PDGFRA, PDGFRB, veya FGFR1 defektli miyeloid maligniteler) (4).

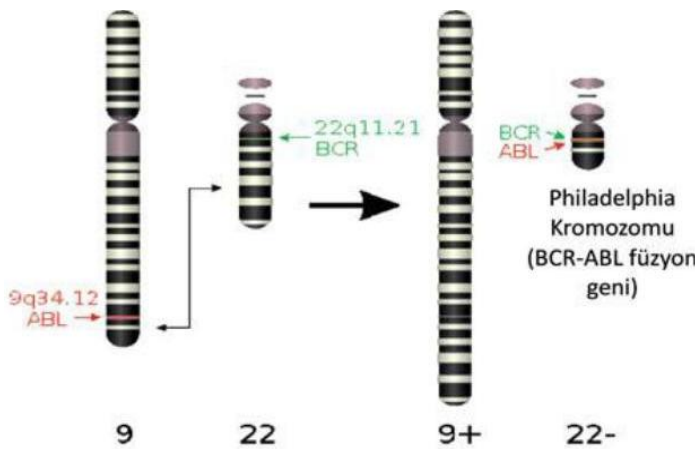
KML miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına yol açan bir hematopoetik pluripotent kök hücre hastalığıdır. KML için karakteristik bir sitogenetik anormallik olarak Philadelphia (Ph) kromozomu vakaların %90'dan daha fazlasında kemik iliği hücrelerinde bulunur.

KML erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Yıllık insidansı yaklaşık 1-2/100000'dir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (E/K: 3/2) görülürken, tanısı sırasında ortalama yaşı 65 olduğu saptanmıştır (1,2).

KML'de suçlanabilen bir etiyolojik ajan yoktur. İyonize radyasyon maruziyetinin(1945de Japonya'da atom bombası sonrası yaşayanlar ve servikal ankilozan spondilitin radyoterapiyle tedavisi) KML riskini artırdığı düşünülmektedir. Pk insidansı maruziyetten 5-12 yıl sonra meydana gelir. KML, diğer kanserlerin tedavisi için kullanılan radyasyon ve/veya alkilleyici ajanlar sonrasında sekonder lösemi olarak sık görülmez (1, 17).

2.2 Patofizyoloji

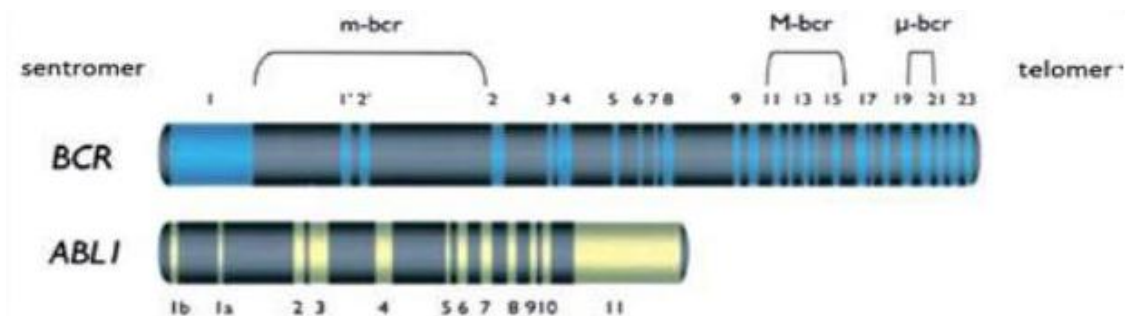
9. ve 22. kromozomun uzun kolları arasındaki genetik materyalin dengelenmiş translokasyonu sonucu t(9;22)(q34;q11.2) oluşan Ph kromozomu tipik KML'li hastaların %90'ından fazlasında bulunur (1,2). Ph kromozomu resiprokal bir translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozomda yer alan ABL1 (Abelson) protoonkogeni ile 22.kromozomda yer alan BCR (Break point cluster region-kırılma bölgesi) geninin füzyonu sonucu oluşur (Şekil 1) (6).



Şekil 1: Ph kromozomunun şematik yapısı

BCR-ABL hibrid geni normal ABL genine göre yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahip bir kimerik füzyon proteini sentezletir (7). ABL1 geni, v-ABL (Abelson murin lösemi virus) olarak isimlendirilen onkogenin insandaki homologudur ve reseptöre bağlanmayan bir tirozin kinazı kodlar (8,9). Aynı şekilde BCR de serin-treoinin kinaz aktivitesi olan bir proteini kodlar. Bu iki genin füzyonu sonucunda c-ABL proto-onkogeni aktive olur (10,11).

ABL geni daha stabil iken, BCR geninde kırılma bölgelerindeki farklılıklar sonucunda farklı molekül ağırlığına ve farklı tirozin kinaz aktivitesine sahip füzyon genleri oluşur. KML hastalarının çoğunda ve Ph pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının yaklaşık 1/3'ünde saptanan füzyon geninde kırılma noktası BCR ekzon e12-e16 arasında gelişir. Bu bölge Major kırılma noktası (M-bcr) olarak tanımlanır. Bu kırılma sonrasında gelişen füzyon sonucunda, 210-kd ağırlığında bir hibrid protein oluşur ve p210 BCR-ABL olarak isimlendirilir (12). Ph pozitif ALL hastalarının 2/3'ünde ve KML hastalarının çok az bir kısmında kırılma e2 ekzonunda gerçekleşir. Minor kırılma noktası (m-bcr) olarak isimlendirilen bu bölgedeki kırılma sonucunda 190-kd ağırlığında bir füzyon proteini kodlanır. p190 BCR-ABL taşıyan KML hastalarının sağkalımı ve tedavi yanıt oranları p210 BCR-ABL taşıyan hastalara göre daha düşüktür. Bir diğer kırılma noktası olan e19 ekzo nunda gelişen kırılmalar sonucunda ise, 230-kd ağırlığında bir füzyon proteini kodlanır. μ -bcr olarak isimlendirilen kırılma noktası sonucu özellikle kronik nötrofilik lösemi hastalarında saptanan p230 BCR-ABL oluşur (13) (Şekil 2).



Şekil 2: BCR-ABL'nin yapısı ve kırılma bölgelerine göre alt tipleri

Onkogenik Bcr-Abl proteinleri çeşitli sinyal yollarını değiştirerek hücre çoğalması, adezyonu, migrasyonu ve DNA tamir mekanizmalarını etkiler. Normal p140 c-abl proteini hem sitoplazmada hem de çekirdekte bulunur ve DNA'ya bağlanarak normal işlevlerini yerine getirir. Kimerik p210 BCR-ABL ve diğer onkogenler ise, sadece sitoplazmada bulunur ve DNA'ya bağlanamaz (14). BCL-ABL 'nin Abl 'ye ait Src homolog 1 bölgesi (SH1) tirozin kinazı kodladığı için onkogenik transformasyonda önemli bir rolü vardır. ABL'ye ait diğer önemli bölgeler protein yapımını etkileyen SH2 bölgesi, C-terminal nükleer lokalizasyon sinyal bölgesi ve DNA ile aktin bağlama bölgeleridir. BCR geni ise, hem ABL tirozin kinaz aktivitesini düzenler, hem de c-abl ile ilişkili aktin bağlayıcı fonksiyonları aktive eder. BCR geninin Y177 bölgesinin fosforilasyonu lökomogenez için önemlidir (15). Meydana gelen kalıntı Grb2'nin (Reseptör bağlı büyüme faktör protein 2) SH2 bölgesine yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Grb2'nin aktive olması SH3 bölgesine bağlanan SOS (RAS 'a etkili guanin-nukleotidi) ve GAB2 (Grb2 ilişkili protein 2) oluşumunu artırır. SOS, RAS'ı aktive eder. GAB2'nin fosforilasyonu ise fosfotidil inositol-3-kinaz (PI3K) ve SHP2 salınımını sağlar. SHP2 aynı zamanda birçok tirozin kinaz sinyal yolağının içinde yer aldığı RAS ekstra selüler sinyal ilişkili kinaz yolağının normal aktivasyonu için gereklidir (16). BCR-ABL Src kinazları fosforile eder. Bir Src kinaz olan Hck fosforile olduğunda STAT5'i (Sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü-Signal Transducer and Activator of Transcription) aktive eder. BCR-ABL 'in hematopoetik kök hücre transformasyonu üzerine etkileri daha çok RAS, PI3K ve STAT5 aktivasyonu aracılığı ile olur (Şekil 3)(17,18). Ayrıca Bcr-Abl'e bağlı Myc yolu aktivasyonu da SH2 üzerinden gerçekleşir. Myc onkogeni transkripsiyon faktörü gibi etki ederek birçok malignitede programlanmış hücre ölümünü etkilemektedir(19).

BCR-ABL 'ye bağlı malign dönüşüm 3 mekanizma ile gerçekleşir.

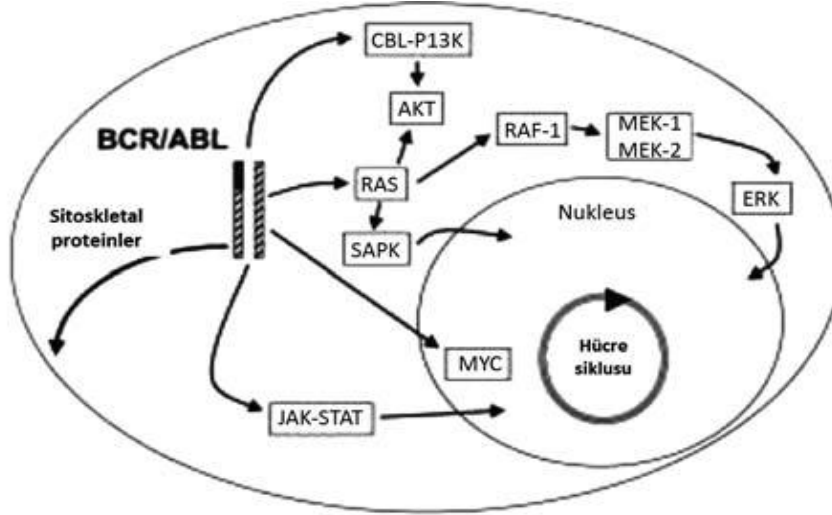
1-Azalmış adezyon:

KML öncül hücrelerin kemik iliği stroması ve ekstraselüler matrikse adezyonu azalır. Adezyonun hücre çoğalması üzerine düzenleyici bir etkisi vardır. Stroma ve öncü hücreler arasındaki bu ilişkide β -integrinler çok önemlidir. KML hücreleri adezyonu inhibe edici özelliğe sahip olan ve normal hücrelerde bulunmayan bir β -integrin proteini üretir (20). Ayrıca başta BCR-ABL fosforilasyonu sonucu oluşan Crk1,paksillin, Fak

(fokal adezyon kinaz), p130 Cas ve Hef1 olmak üzere çeşitli fokal adezyon proteinleri hücre motiliteyi ve integrin ilişkili hücre adezyonunu düzenler (21).

2-Mitojenik sinyal yollarının aktivasyonu:

BCR-ABL'in hematopoetik kök hücre transformasyonu üzerine etkileri daha çok RAS,PI3K, STAT5 ve Myc sinyal yollarının aktivasyonu aracılığı ile olur (Şekil 3).



Şekil 3: BCR-ABL ile aktive olan sinyal yolları.

(AKT: Protein kinaz B; ERK: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz; JAK: Janus kinaz; MEK: Mitojen aktive protein kinaz; PI3K: Fosfotidilinositol 3-kinaz; SAPK: Stres aktive protein kinaz; STAT:Sinyal iletim transkripsiyon aktivatörü).

3-Programlanmış Hücre Ölümü (Apoptoz) İnhibisyonu:

BCR-ABL pozitif olan hücreler apoptoza karşı da dirençlidirler. Bunun altındaki mekanizma tam açıklanamamakla birlikte, özellikle BCR-ABL'nin sitokrom C salınımını engelleyerek kaspaz aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (22). Kaspaz aktivasyonu aynı zamanda Bcl-2 protein ailesi tarafından düzenlenmektedir. BCR-ABL'nin RAS ve PI3K sinyal yolları aracılığıyla Bcl-2 aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir(23). Ayrıca BCR-ABL pozitif hücrelerde STAT5 aracılığıyla bir antiapoptotik protein olan BclXL transkripsiyonu aktive edilir (24).

BCR-ABL füzyon geni ve p210 proteini, sitogenetik anormallikler bulunmayan veya t(9;22)(q34;q11.1) dışındaki değisikliklerin bulunduğu tipik morfolojideki KML’li vakalarda da görülür. Bu hastalar Ph (+) KML’dekine benzer tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarına sahiptir. Ph (-) ve BCR-ABL proteini olmayan atipik KML’liler; hem Ph (+) hem de Ph (-) ve BCR-ABL (+) vakalara göre daha kötü prognoza sahiptir. KML’de hastalar üç grupta toplanabilir.

Bunlar;

1. Ph (+) ve BCR-ABL (+) olan vakalar
2. Ph (-) ve BCR-ABL (+) olan vakalar
3. Ph (-) ve BCR-ABL (-) negatif olan vakalar (1).

2.3 Evre

Hastalığın klinik seyrinde üç evre bulunmaktadır. Bu üç evre hastaların tanı anında büyük çoğunluğunu oluşturan kronik evre (KE: %85), hastalık tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakıldığında veya tedaviye yanıt alınmadığında gözlemlenebilen ve hastalık progresyonunu gösteren akselere evre (AE: %10) ve blastik evredir (BE: %5).

Evre Tanımları:

DSÖ KML evre tanımları şöyledir (18):

Akselere Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

- Periferik kanda lökositlerin ve/veya çekirdekli kemik iligi hücrelerinin %10-19’unun blast olması
- Periferik kanda bazofillerin $\geq$ %20 olması
- Tedavi ile iliskisiz kalıcı trombositopeni $<100.000/\text{mm}^3$ veya tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz $>1 \times 10^6/\text{mm}^3$
- Tedaviye yanıtızsız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

Blastik Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

- Periferik kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin $\geq 20\%$ 'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (Ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması

2.4 KML Tanısı ve Klinik Bulgular:

KML hastalarının yaklaşık %20-40'ı herhangi bir şikâyetleri yok iken (asemptomatik), yapılan rutin muayeneleri sırasında lökosit sayılarında yükseklik ve splenomegali saptanması sonucu ileri tetkik edilmeleri ile tanı almaktadır (24). Bu hastalarda lökosit sayısı tanıda kısmen düşüktür. Lökositozun derecesi, dalak boyutuyla olduğu gibi tümör yükü ile de ilişkilidir.

KML klinik olarak üç faza ayrılır. Kronik faz, akselere faz ve akut faz (blastik kriz fazı). KML hastalarının %80-85'i kronik fazda, %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda tanı almaktadır. Myeloid hiperplazi ve splenomegali ile karakterize kronik fazı akselere faz ya da blastik faz izler. Blastik faz da birkaç ay sürüp ölümle sonuçlanır.

Semptomatik vakalarda; semptomlar anemi ve splenomegaliye bağlı görülür.

Bunlar halsizlik, kilo kaybı, erken doyma ve sol üst kadranda dolgunluk ya da ağrıdır. Nadiren kanama (trombositopeni ve/veya trombosit disfonksiyonu ile ilişkili) veya tromboz (trombositoz ve/veya belirgin lökositozla ilişkili) meydana gelir. Diğer başvuru şekilleri; splenik infarkta bağlı akut karın tablosu, gut artriti (yüksek ürik asit seviyelerine bağlı) priapizm (genellikle belirgin trombositoz ve lökositozla beraber), retinal hemorajiler gibi hiperviskozite bulguları ve üst gastrointestinal sistemde ülser ve kanama (bazofili nedeniyle yüksek histamin seviyesine bağlı) olmakla beraber nadirdir (1). Nötrofil fonksiyonları kabaca normal olduğu için enfeksiyonlar sık değildir. Cilt altı lokal granülosit proliferasyonuna bağlı palpabl kitleler veya kloroma (granülositik sarkom) olarak bilinen cilt, LN ve SSS'de ekstramedüller tümörler görülebilir. Vazopressine cevap veren diabetes insipitus, hiperhistaminemiye bağlı ürtiker, akut febril nötrofilik dermatosis (Sweet's sendromu) görülebilir. Ağrılı

makülonodüler lezyonlar gövde, kol, bacak ve yüzde izlenebilir. Hiperürisemiye bağlı akut gut artriti, spontan dalak rüptürü, paraneoplastik olarak digital nekroz gelişebilir.

KML’de en sık görülen fizik muayene bulgusu splenomegalidir. Vakaların %50’sinde görülür. Dalak büyüklüğüyle lökosit sayısı ile ilişkili olup, enfarkt gelişmedikçe palpasyonla hassasiyet saptanmaz. Hepatomegali hastaların %10-20 görülür ve hafif derecede büyümüştür (Kosta kavsini 1-3 cm geçer). Lenfadenopati, cilt ve diğer dokuların infiltrasyonu nadirdir. Eğer varsa bu bulgu akselere/blastik fazı düşündürür (31,32, 33).

Lökositoz KML’nin en tipik bulgusudur. Lökosit sayısı 15.000–500.000/μl arasında değişir. Eğer hipervizkozite bulgularına neden olacak kadar yüksek değilse, çoğu zaman semptom vermez. KML’de lökosit sayısı genellikle 25.000/mm³’ün üzerindedir. Periferik kan yayması incelemesinde granülositer serinin öncül ve olgun tüm evreleri izlenir. Miyeloblastlar tipik olarak %1-2 civarındadır ve kronik faz KML’de %10’u geçmez. Bazofil, eozinofil ve monositler de artmıştır. Bazofili prognostik öneme sahiptir. Bazofili hastalığın erken döneminde lökosit sayısı artmadan önce bile tespit edilebilir. Trombositoz sıkken, trombositopeni nadir olarak görülür. Nadiren tanı anında trombosit sayısı düşük olabilir fakat bu genellikle akselere faza progresyonun bir işaretidir. Hastaların üçte birinde hemoglobin seviyeleri 11g/dl’den azdır. KML’deki biyokimyasal anormallikler, düşük lökosit alkalen fosfataz skorunu (LAP) içerir. Ancak infeksiyon/inflamasyon varlığında, KML tedavisi sonrasında, hızlanmış ve/veya blastik evre esnasında yüksek bulunabilir(1,32,33).

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

Kemik iliği aspirasyon incelemesinde Kİ hipersellülerdir. Monosit/Eozinofil oranı çok yüksektir.(10-30/1). Maturasyon ve morfoloji normaldir. Eozinofil ve bazofiller artabilir. Megakaryositler normal veya sayıca artmış olup displastiktirler. Eritropoezis azalmıştır. Yağ hücrelerinde azalma görülür.

Kİ biyopsi incelemesinde ise myeloid hiperplazi, megakaryosit artışı dikkat çeker. Kemik iliğinde retikülin boyası ile tespit edilen retikülin fibrozisi vardır ve

hastalık süresince giderek artar. Fibrozisdeki artış büyük dalak boyutu, ciddi anemi, kemik iliği ve periferde yüksek blast sayısı ile de korelasyon gösterir (25).

Hastaların sitogenetik incelmesinde %90'ından fazlasında t(9;22)(q34;q11) ve Ph kromozomu izlenir. Hastaların %5'inde kromozom 9 ve 22'ye ek olarak gelişen varyant gen rearanjmanları saptanabilir (34).

KML şüphesi olan hastalarda Ph kromozomu saptanamazsa, hibrid BCR-ABL genini araştırmak için moleküler çalışmalar yapılmalıdır. Ph (-) olan, KML'nin tipik morfolojik tablosunun olduğu hastaların yaklaşık %25-30'unda BCR-ABL hibrid proteini bulunur. Ph kromozomu tek anormallik olarak metafazın %100'ünde vardır. Hastaların %10-15'inde ek kromozomal değişikliklere sahiptir(Y kromozom kaybı, trizomi 8, 22q'daki materyalin ek kaybı, çift Ph). Bazı hastalarda 3, 4, 5 kromozomu kapsayan kompleks translokasyonlar bulunur(varyant translokasyonlar olarak adlandırılır) (1).

Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) veya EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır (35-37) (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1: Sokal ve Hasford risk skorlamaları (35,36)

Sokal Risk Skoru Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$\text{Skor} = 0,0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43,4] + 0,0345 \times (\text{dalak} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blast} - 2,10)$	Düşük risk < 0,8
	Orta risk 0,8-1,2
	Yüksek risk >1,2
Euro Hasford Risk Skoru Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$\text{Skor} = (0,6666 \times \text{yaş } [>50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 0,0420 \times \text{dalak boyutu} + 0,0584 \times \text{blast } [\%] + 0,0413 \times \text{eozinofil } [\%] + 0,2039 \times \text{bazofil } [\text{bazofiller} < \%3 \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1,0956 \times \text{trombosit sayısı } [\text{trombositler } < 1.500 \times 10^9/\text{L ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1,00$	Düşük risk < 780
	Orta risk 781-1480
	Yüksek risk >1480

Günümüzde Sokal skorlaması eski önemini kaybetse de hastaların risk sınıflandırılmasında halen kullanılmaktadır. Çünkü o dönemdeki tedavi yöntemleri ile günümüzde imatinib sonrası dönemde sağ kalımda belirgin farklılıklar elde edilmiştir. Bu skorlamada düşük risk grubunda ($<0,8$) olanların ortalama yaşam beklentisi 4,5 yıl, orta risk grubunda (0,8-1,2) 3,5 yıl ve yüksek risk grubunda ($>1,2$) ise, $<2,5$ yıl olarak saptanmıştır(35).

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

Tablo 2: EUTOS Risk Skoru (37)

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

EUTOS risk skorlaması, tirozin kinaz tedavisi başladıktan sonra 18. ayda tam moleküler yanıt elde edilip edilemeyeceğini ön görmede kullanılır. Bu skorlamada çıkan risk yüksek ise 18. ayda tam moleküler yanıt (TMY) elde etmek güç iken, riski düşük çıkan hastalarda, TMY elde etme olasılığı daha yüksektir (Tablo 2).

2.5 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, akselere faz ya da blastik krizdeki hastalarda kötü prognoz beklenir. TKİ’ne direnç ile ilişkili Bcr/Abl T315I mutasyonu varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(26).

2.6 KML Tedavisi

2.6.1. Klasik Sitotoksik Kemoterapi

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Busulfan yavaş etkili alkilleyici bir ajan olup, en önemli toksik etkisi kemik iliği depresyonudur. Ayrıca yaptığı kemik iliği depresyonu uzun süreli ve bazen geri dönüşümsüzdür. Busulfan ile tedavide uzun süreli kemik iliği hipoplazisi gelişme ve sekonder malignite riski olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Hidroksiüre, ribonukleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen bir ajandır. Etkisi çabuk başlar, yan etkisi busulfana göre daha azdır. Ortalama 2 gün içinde lökosit sayısını hızlıca düşürür ve megaloblastik eritropoezle seyreden hematopoezin reversibl supresyonu dışında ciddi yan etkisi yoktur. İlaç kesildikten sonra aplazi düzelir. Başlangıç günlük dozu 2000 mg ile 4000 mg arasındadır ve beyaz küre sayısı 5000-15000/mm³ arasında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Günümüzde Hidroksiüre, lökostaz komplikasyonlarını önlemek amacıyla myeloid hiperplaziyi azaltmak için ya da allojeneik kök hücre nakli (AHKHN) öncesi transplantasyon sonrasındaki komplikasyonları artırmadığı için güvenle kullanılabilir. Ancak sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaz ve uzun süreli sağkalım üzerinde anlamlı sağkalım etkisi yoktur (38,39,40).

2.6.2. İnterferon-Alfa (IFN- α)

İmatinib öncesi dönemde interferon-alfa (IFN- α) uzun süre ilk tedavi seçeneği olmuştur. IFN- α erken kronik evre KML olgularında kullanıldığında, olguların %70'inden fazlasında hematolojik yanıt (41), %15-30'unda ise majör sitogenetik yanıt alınmıştır(42). Sağ kalımda önemli uzama sadece sitogenetik yanıt alınan hastalarda görülmüştür. Tam sitogenetik yanıt alınan hastalarda 10 yıllık sağkalım yaklaşık %80'dir (43).

2.6.3. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) ise imatinib öncesi dönemde, uzun süreli remisyon sağlaması ve %50'ye varan kür oranları ile KML

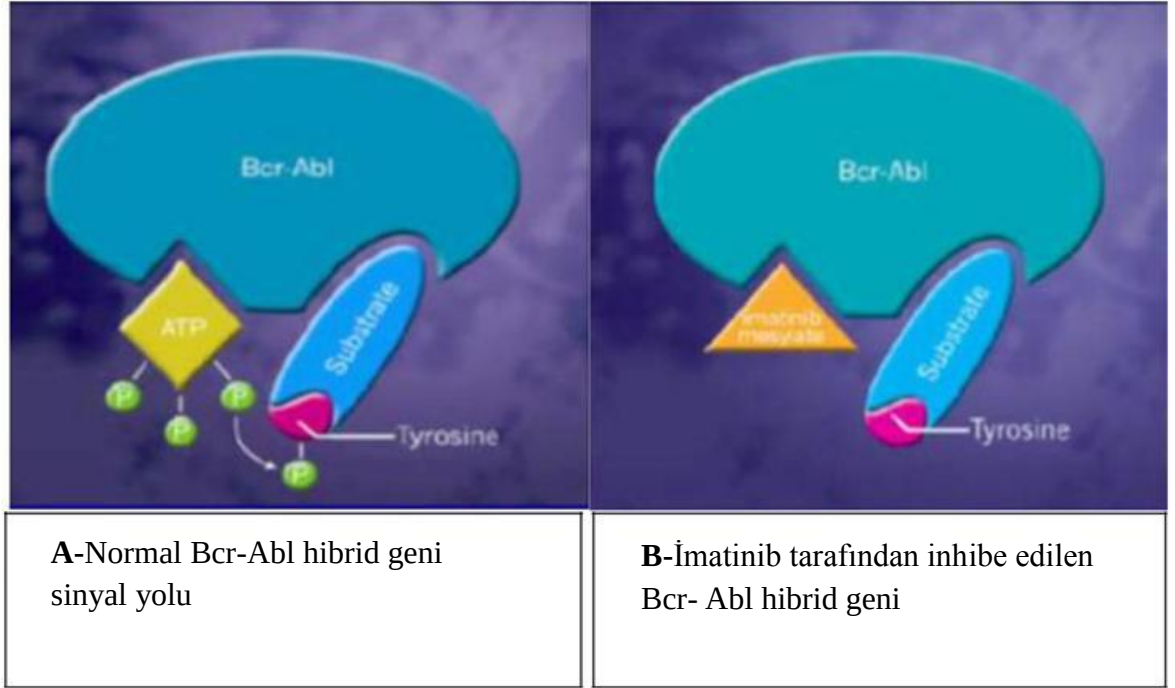
tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almıştır(27). Ancak transplantasyon işlemine bağlı olarak erken mortalite olasılığı ve graft-versus-host hastalığı başta olmak üzere çeşitli komplikasyon olasılıkları vardır. AHKHN'in yaşlı hastalarda tedaviyle ilişkili mortalite olasılığı daha fazladır. AHKHN'in genç hastalardaki kür şansına karşılık, kısa ve uzun dönemde artmış mortalite/morbidite ile birlikte olduğundan, güncel olarak bazı durumlar dışında başlangıç tedavisi olarak önerilmemekte ve genellikle TKİ'lere direnç gelişmesi durumunda tercih edilmektedir. Hastalığın evresi allojeneik kemik iligi naklinin başarısında önemlidir. Kronik evrede uygulandığında blastik evrede uygulananlara oranla hastalıktan bağımsız yaşam süresi daha uzundur. İmatinibin tedavide kullanıma girmesi ile birlikte KML tanısı ile yapılan transplantasyon sayılarında hızlı bir düşüş olmuş ve AHKHN, KML için ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır. Otolog kök hücre nakli (OKHN), 1970'li yıllarda KML tedavisinde yer almışsa da, daha sonraki yıllarda terk edilen bir tedavi yöntemidir.

2.6.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İmatinib Mesilat

İmatinib Ph (+)KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür. 1998 de kullanıma girmiştir(14). BCR-ABL otofosforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke eder ve hücrelerin lösemik hücrelere dönüşümünü engeller(15).

İmatinib ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere bağlanır ve adenosin trifosfatın bağlanmasını bloke ederek BCR-ABL proteininin inaktif formda kalmasını sağlar. Böylece adenosin trifosfattan fosfat transferini engeller ve sinyal ileti yollarını bloke ederek hücre büyümesinin duraklamasına ve hücre ölümüne neden olur.



Şekil 4: İmatinib mesilatın etki mekanizması (51)

KML hastalarında İmatinib tedavisinin dozu oral olarak 400 mg/gün'dür(45). Miyelosupresyon, ödem, cilt döküntüleri, kas ve iskelet ağrıları, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve baş ağrısı, doza bağımlı hepatotoksisite gibi yan etkiler görülebilir (46). Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması hastaların ancak %5 kadarında görülmüştür. 800 mg kullanan hastaların tedaviyi bırakma oranı, 400 mg kullanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Randomize bir faz III çalışma olan IRIS çalışmasında yeni tanı alan KML hastalarında imatinib mesilat ile interferon-alfa/Ara-C kombinasyonu karşılaştırılmıştır (47). Majör sitogenetik yanıt oranı (MSY) ilk yılın sonunda imatinib alan kolda %83, interferon/Ara-C alan grupta ise %20 saptanmış, bu da imatinib mesilatın 2001 yılında dirençli KML tedavisinde ve hemen ardından 2002 yılında birinci basamak KML tedavisinde yerini almasına neden olmuştur. IRIS çalışmasında 60 aylık izlemde imatinib alan hastalarda majör sitogenetik yanıt %92, tam sitogenetik yanıt ise %87 saptanmış ve elde edilen sitogenetik yanıtın sürekli olduğu görülmüştür (48). Novartis tarafından üretilen imatinib, kullanıma Gleevec (Türkiye'de Glivec) adıyla sunuldu.

İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Nilotinib:

Novartis tarafından üretilen ve Tasigna (AMN107) adı ile kullanıma sunulan 2. kuşak TKİ olan nilotinib ilk önce 2007 yılında imatinib tedavisine dirençli KML hastalarında kullanıldı. Yapı olarak imatinibe çok benzeyen ancak imatinibe oranla in vitro 20-50 kat daha fazla inhibasyon yapıcı etkisi olan bir ilaçtır. Ayrıca ENESTnd çalışması sonuçlarına göre daha erken ve derin sitogenetik yanıt izlenmesi nedeniyle FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak tedavisinde kullanıma başlanmıştır (5). İkinci basamakta kullanıldığında 2x400 mg iken birinci basamak kullanımında 2x300 mg önerilmektedir. Yan etkileri arasında en sık olarak hematolojik yan etkilerin (sitopeniler) dışında hiperglisemi, amilaz/lipaz yüksekliğinin eşlik ettiği pankreatit izlenmektedir. Ayrıca kardiyak açıdan QT uzaması yapması nedeni ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografi incelemeleri yapılmalıdır.

Kronik evredeki KML hastalarında nilotinib ile 6. ayda tam sitogenetik yanıt oranı imatinibe dirençli olgularda %30, imatinibi tolere edemeyen olgularda ise %35 bulunmuştur(12).

Dasatinib:

Türkiye’de Sprycel adı ile 2006 yılında ilk defa kullanıma sunulan 2. kuşak TKİ’dir. İn vitro etkinliği imatinibe göre 325 kat fazla bulunmuştur. BCR-ABL’nin dışında Src, c-Kit gibi sinyal yollarını da etkiler. Dasatinib de ilk önce imatinib dirençli KML hastalarında kullanıldıktan sonra DASISION çalışması sonucunda elde ettiği erken ve daha fazla yanıtlar sonucunda FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak KML tedavisinde onaylanmıştır(49). Dasatinib ile yapılan bir çalışmada yine kronik evredeki imatinibe dirençli olgularda 6.aydaki tam sitogenetik yanıt %22, imatinibi tolere edemeyenlerde ise %56 bulunmuştur(50). Dasatinib ek olarak Ph (+) akut lenfoblastik lösemi tedavisinde de kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi hematolojik yan etkilerin (sitopeniler) dışında sıvı retansiyonudur (plevral, perikardiyal effüzyon, asit). Başta plevral effüzyon olmak üzere yan etkilerinin BCR-ABL1 dışında inhibe olan yollara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Halen Araştırılan Tedavi Yöntemleri

Bosutinib ve Ponatinib gibi yeni tirozin kinaz inhibitörleri, Danusertib gibi aurora kinaz inhibitörleri ve Omacetaxine mepesuccinate gibi farklı tedaviler üzerinde çalışmalar sürmektedir.

2.6.5.KML de tedavi yönetimi:

THD'nin KML için tedavi önerileri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedavi önerileri (KML tanı/tedavi kılavuzu 2013 THD)

Hastalık Evresi	Öneriler
Birinci basamak	İmatinib (400 mg/gün) veya nilotinib** veya dasatinib**
İkinci basamak ilk TKİ'ye intolerans	İlk kuşakta denenmemiş TKİ'den herhangi biri(nilotinib ve dasatinib)
İkinci basamak, imatinibe yanıtızsız	Dasatinib veya nilotinib veya bosutinib veya ponatinib
İkinci basamak, nilotinibe yanıtızsız**	Dasatinib veya bosutinib veya ponatinib
İkinci basamak, dasatinibe yanıtızsız**	Nilotinib veya bosutinib veya ponatinib
Üçüncü kuşak, 2 TKİ'ye yanıtızsız ve/veya intolerans	Kalan TKİ lerden herhangi biri; uygun hastalarda allo-HKHN önerilir
Herhangi bir basamak tedavide T315I mutasyonu saptanması	Ponatinib Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün

**Randomize karşılaştırmalı çalışmalarda nilotinib (ENESTnd) ve dasatinib (DASISION)'in kronik evrede ilk seçenek tedavide imatinib'e göre daha erken ve daha yüksek oranda sitogenetik ve moleküler yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir . Bu verilerin ardından kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib ise 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlk seçenek tedavide ülkemizde ruhsatlanmış olmalarına rağmen henüz geri ödeme kapsamına girmemişlerdir.

Bosutinib ve Ponatinib Türkiye'de henüz ruhsatlanmamışlardır.

2.6.6. Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisinde Yanıt Takibi

KML’de ölçülebilir tedavi hedefleri hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt elde etmek ve bunun devamlılığını sağlamaktır. Günlük pratikte tirozin kinaz inhibitör tedavisine yanıt değerlendirmesinde NCNN’UN 2017 yılında güncellenen KML Guideline’ı ağırlıklı olarak kullanılmaktadır (66).

Bu ölçütlere göre;

Tam hematolojik yanıt (THY):

- Lökosit sayısı < 10000/mm³
- Trombosit sayısı < 450000/mm³
- Miyelosit + metamiyelosit < %5
- Bazofil < %20, blast ve promiyelosit olmaması
- Splenomegali olmaması
- Ekstramedüller tutulum olmaması

Sitogenetik yanıt (SY):

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph (-) (Ph pozitif metafaz saptanmaz)
- Parsiyel sitogenetik yanıt (PSY): Ph (+) %1-35 metafaz
- Majör sitogenetik yanıt (MSY): Ph (+) %0-35 metafaz (TSY+PSY)
- Minör sitogenetik yanıt: Ph (+) % > %35 metafaz

Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt değerlendirilmesi amaçlı FİSH (Floresan In Situ Hibridizasyon) kullanılabilir.

Moleküler yanıt (MY):

- Erken moleküler yanıt (EMY): BCR-ABL’nin ilk 3-6 ayda $\leq$ %10 olması
- Majör moleküler yanıt (MMY): BCR-ABL1’in $\leq$ % 0.1 olması veya QPCR yapılamıyorsa BCR-ABL1’nin başlangıca göre $\geq$ 3 log azalması
- Tam moleküler yanıt (TMY): BCR-ABL1’in mRNA transkriptlerinin, en az 4.5 log’un altına duyarlı QPCR yöntemi kullanılarak tespit edilememesi

Avrupa Lösemi Ağı Ölçütlerine Göre Yanıt Takibi

Hematolojik Yanıt : Fizik muayene, tam kan sayımı ve çevresel kan yaymasını kapsamaktadır.

- Tam hematolojik yanıt elde edilene kadar 15 günde bir
- Tam hematolojik yanıt elde edildikten sonra en az 3 ayda bir yapılmalıdır.

Sitogenetik yanıt: Kemik iliği incelemesinde Ph(+) metafaz bakılması esasına dayanır. Floresans insitu hibridizasyon (FISH), ve/veya konvansiyonel sitogenetik incelemeleri ile takip edilir.

- Tanı anında, 3. ve 6. aylarda
- Tam sitogenetik yanıt elde edilene kadar 6 ayda bir
- Tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra yılda bir
- Düzenli moleküler takip yapılamacaksa yılda bir
- Tedaviye yanıtsızlık durumunda her zaman
- Açıklanamayan sitopeni gelişimde her zaman yapılmalıdır.

Moleküler yanıt:

- Major moleküler yanıt olana kadar 3 ayda bir
- Major moleküler yanıt olduktan sonra en az 6 ayda bir

Mutasyon analizleri:

- İlaça yetersiz yanıt/yanıtsızlık durumunda
- Diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedaviye geçmeden önce(53)

TKİ tedavisine optimal yanıttan söz edebilmek için; tedaviye başladıktan sonraki 3 ay içinde majör sitogenetik yanıt ve/veya BCR-ABL1 $\leq 10\%$, 6 ay içinde tam sitogenetik yanıt ve/veya BCR-ABL1 $< 1\%$, 12. ayda majör moleküler yanıt, sonraki her bir zamanda majör moleküler yanıtın sağlanmış olması gerektiği bildirilmektedir (52).

2.6.7.Tedaviye Direnç

Birincil direnç: KML tedavisinin başından itibaren tedaviye yanıt alınamama durumudur.

İkincil direnç: KML tedavisi sırasında herhangi bir zamanda elde edilmiş tedavi yanıtının kaybedilme durumudur.

İmatinib direnci:

İmatinib tedavisine başladıktan sonra ilk 3 ay içinde tam hematolojik yanıt gelişmemesi, altı ay içinde hiç sitogenetik yanıtın oluşmaması, 12. ayda majör sitogenetik yanıtın olmaması durumu primer direnç olarak değerlendirilir. Hematolojik yanıtın ve sitogenetik yanıtın kaybedilmesi ve hastalık ilerlemesi durumunda ise sekonder dirençten söz edilir. En sık direnç mekanizması BCR-ABL mutasyonları ile oluşur. İmatinibe direnç gelişmesi durumunda imatinib doz artırılması (600 veya 800 mg/gün) ya da sıklıkla başvurulduğu gibi başka bir TKİ tedavisine geçilmesi veya transplantasyon seçilebilir. Primer direnç, başlangıç tedavisi olarak imatinib alan kronik faz KML hastalarında %25'e varan oranlarda gelişebilir. Sekonder direnç ise yaklaşık iki yıl içinde sırasıyla blastik faz hastalarda %80, akselere faz hastalarda %50 ve kronik faz hastalarda %15 oranlarında görülür. Primer direnç muhtemel doz ilişkili olup, imatinib dozunun artırılması ile büyük oranda giderilebilir. Sekonder imatinib direncinin gelişmesinde Bcr/Abl'de yeni ortaya çıkan mutasyonlar neden olmaktadır.

En sık gözlenen ve en yüksek derecede in vitro ve klinik direnç ile ilişkili olan mutasyonlar; imatinib bağlanma bölgesinde bulunan Y253H, F317L, T315I ve ATP bağlama bölgesinde bulunan E255K'dir.

- **T315I** mutasyonunda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olan dasatinib ve nilotinib de tedavide etkili değildir. Bu mutasyonda yeni TKİ'leri (ponatinib vb) ve allojeneik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir.
- **Y253H, E255K, F359V/C** mutasyonlarında ise dasatinib nilotinib'den daha etkilidir.
- **F317L, F317I/V/C, T315A, V299L** mutasyonlarında ise nilotinib'in dasatinib'den daha etkili olarak bilinmektedir.
- **Diğer mutasyonlarda** Yüksek doz imatinib/nilotinib/dasatinib kullanımı önerilmektedir(38).

İkinci nesil TKİ'ne 3-6 ay içinde sitogenetik yanıt olmayan olguların daha sonra yanıt verme olasılığı çok düşüktür ve donörleri varsa gecikmeden AHKHN

yapılmalıdır. T315I mutasyonu olan olgular ikinci kuşak TKİ'lerine dirençli kabul edildiğinden donörleri varsa en uygun seçenek AHKHN'dir(38).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif araştırma olarak planlandı. Maddi yönden destek amacıyla kurum içi veya kurum dışı proje desteği başvurusu yapılmadı. Çalışma için İstanbul Fatih Kamu Hastaneler Birliği Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı. Çalışmaya KML tanısı almış, hastanemiz Hematoloji polikliniği tarafından takip ve tedavisi yapılan 93 erişkin olgu dahil edildi. 93 hastanın takip dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

3.2.KATILIMCI SEÇİMİ

Çalışmamız kapsamında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine takip ve tedavisi süren 18 yaş üstü erişkin 93 KML hastası katıldı.

3.3.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

1998-2017 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde KML tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan hastalarımızın demografik özellikleri, klinik seyirleri, tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 93 KML hastası çalışmaya alınmıştır.

Hastaların tanı anındaki demografik verileri(yaş,cinsiyet), laboratuvar bulguları,BCR-ABL ve Ph değerleri,ek sitogenetik anomali taşıyıp taşıyamaması 'SPSS for Windows 17.0' programı aracılığı ile kaydedilmiştir. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler imatinib başlangıç tarihinden itibaren geçen sürelerle göre yapılmıştır. Hastaların TKİ tedavisi altında 3, 6, 9, 12.aydaki hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları değerlendirilmiştir. TKİ tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etkisi nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar da geriye dönük değerlendirilmiştir.

Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde beyaz küre ve trombosit sayısının normale gelmesi ($WBC < 10.000 / mm^3$, Trombosit $< 450.000 / mm^3$), periferik yaymada immatür granülosit olmaması, %5 ten daha az bazofili varlığı ve dalağın non-palpabl olması dikkate alınmıştır.

Sitogenetik yanıt için tanı anında kemik iliğinden yapılan karyotip analizinde metafazlardaki Ph kromozomu yüzde oranları, takipte ise 3, 6, 9, 12 aylarda periferik kandan bakılan Ph kromozomu yüzde oranları değerlendirilmiştir. Tam sitogenetik yanıt: %0, Parsiyel sitogenetik yanıt: %1-35, Major sitogenetik yanıt: $\leq$ %35, Minör sitogenetik yanıt: %36-65, Sitogenetik yanıt yok: %95 ve üzerinde metafazda Ph kromozomu olarak tanımlanmıştır.

Moleküler yanıt değerlendirilmesinde; BCR-ABL mRNA transkriptlerinin gerçek zamanlı/nested PCR ile hesaplama yapılan internasyonel skala sistemi (ISS) kullanılmıştır. BCR-ABL nin ABL'ye oranının uluslararası skalaya göre $\leq$ %0.1 olması Majör Moleküler Yanıt, BCR-ABL mRNA transkriptlerinin iki ardışık ölçümde tespit edilememesi Tam Moleküler Yanıt olarak tanımlanmıştır.

3.4. HASTANIN TAKİBİ

KML hastalarının takibinde aldığı tedaviler, 3 aylık aralıklarla bakılan BCR-ABL ve Ph değerleri (özellikle ilk 12 aydaki), hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt zamanları, varsa aldığı 2.kuşak TKİ'ler, imatinib kesilme nedeni, 2.kuşak TKİ'ye geçilme nedenleri ve sağ kalım durumları kaydedilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Testi ile, normal dağılım koşulu sağlandığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya toplam 93 hasta alındı. Hastaların 49'u (%52,6) erkek, 44'ü (%47,3) kadındı. Tanı anındaki ortanca (median) yaş 43'tü (17-80) (yaşlara göre dağılım **tablo 4**'te verildi). Tanı anında cinsiyet gruplarının yaş ortalamalarına göre dağılımı **Tablo 5**'te verildi.

Tablo 4: KML hastalarının cinsiyet,tanıda yaş, takip süresi, Bcr-abl ve Ph durumları, ESGA, mutasyonlar, laboratuvar verileri ve ilaç değişim durumları

		n	%
Cinsiyet	Erkek	49	52,69
	Kadın	44	47,31
Tanıda yaş	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	45,1±14,3 (17-80 / 43)	
Takip süresi(yıl)	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	5,1±3,5 (1-18 / 5)	
Bcr-abl(%)	Pozitif	69	89,6
	Negatif	8	10,4
Ph(%)	Pozitif	83	95,4
	Negatif	4	4,6
Ek sitogenetik anomali	1a*	7	7,5
	1b*	4	4,3
	2*	82	88,2
Mutasyonlar	p.L248V	1	1,4
	p.E255V	1	1,4
	0	69	97,2
WBC	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	145.788,8±99980,2 (24.100-520.000 / 135000)	
HB	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	12,1±10,3 (6-101 / 11)	
PLT	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	39.0664,1±208046,3 (127.000-131.0000 / 343.500)	
LDH	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	1032,9±591,9 (172-3360 / 938)	
İlaç değişimi		39	42,0
İlaç değişim nedenleri	İmatinib intoleransı	6	15,5
	İmatinib direnci	33	84,5

Ph:Philedelphia kromozomu * 1a: Ph kromozomu ile ilişkili anomali taşıyanlar *1b: Ph kromozomu ile ilişkisiz anomali taşıyanlar *2: Ek sitogenetik anomali taşımayanlar

Ph (-) saptanan hastalardaki negatifliğin nedeni kemik iliğinde yeterli metafaz elde edilememiş olması olup, bu hastalarda KML tanısı bcr-abl(+) liği ile konulmuştur.

Tablo 5: Tanı anında cinsiyet gruplarının yaş ortalamalarına göre dağılımı

Cinsiyet					
Erkek			Kadın		
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Tanı yaşı	44,8±14,6	17-79 (42)	45,4±14,2	18-80 (44)	0,848

Cinsiyet gruplarının tanı anındaki yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,848).

Tüm hastaların ortalama laboratuvar verileri değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin değeri 12,1 g / dl (ortanca değeri:11 g/dl), lökosit ortanca değeri 135.000 / mm³ (Min: 24.000-Max: 520.000) Trombosit ortanca değeri 343.000 / µl (Min: 127.000-Max: 1.310.000) olarak saptandı.

Tanı anında hastaların tümü kronik fazda idi.

Çalışmaya alınan 93 hastanın 82'si(%88.2) ek sitogenetik anomali taşııyordu(Grup 2),11'i(%11.8) ise ek sitogenetik anomali taşııyordu(Grup 1).Bunlardan 7 hasta (%7.5) Ph kromozomu ile ilişkili anomali taşıırken (Grup 1a), 4 hasta (%4.3) Ph kromozomu ile ilişkisiz anomali taşııyordu(Grup 1b). Ek sitogenetik anomali taşıyan 11 hastanın kromozom yapıları **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların sitogenetik analizi

Vaka no	Karyotip
1	47XY,t(9;22)(q34;q11), 8+
2	46XY,t(9;22)(q34;q11), der22
3	46XX,t(6;9;22)(p22;q34;q11)
4	46XX,t(9;22;11)(q34;q11;p15.3)
5	46XY,t(9;22;15)(q34;q11;q23)
6	46XY,t(9;22)(q34;q11) del(7)(p11.2;p14),
7	46XX,t(9;22)(q34;q11),i(17)(q10)[6]/46XX,t(9;22)(q34;q11)[14]
8	46XY,t(9;22)(q34;q11) p190
9	46XX,t(9;22;17)(q34;q11;q21)
10	46XX,t(9;22)(q34;q11.2)
11	46XX,t(3;22)(q27;q11.2)

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların tanı yaşı ile ek sitogenetik anomali taşımayan hastaların tanı yaşı **Tablo 7'**de karşılaştırıldı.

Tablo 7: ESGA taşıyan hastaların tanı yaşı ile ESGA taşımayan hastaların karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
Tanı yaşı	36,1±9,1	19-46 (40)	46,3±14,5	17-80 (44)	0,025

Grup 1: *Ek sitogenetik anomali taşıyanlar* Grup 2: *Ek sitogenetik anomali taşımayanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların tanı yaşı ortalaması, ek sitogenetik anomali taşımayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,025).

Tablo 8: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların cinsiyet oranlarına göre dağılımı

		Grup 1		Grup 2		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	5	45,5	44	53,7	0,609
	Kadın	6	54,5	38	46,3	

Grup 1: *Ek sitogenetik anomali taşıyanlar* Grup 2: *Ek sitogenetik anomali taşımayanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hastaların cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,609).

Tablo 9: Cinsiyetlere göre ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Tanı yaşı			
Ek sitogenetik anomali		Ort.±SD	Min-Maks (Median)
Erkek	Grup 1	34,8±10,1	21-46 (38)
	Grup 2	46,0±14,6	17-79 (42,5)
Kadın	Grup 1	37,2±9,1	19-44 (40)
	Grup 2	46,7±14,5	18-80 (48)

Grup 1: *Ek sitogenetik anomali taşıyanlar* Grup 2: *Ek sitogenetik anomali taşımayanlar*

Cinsiyetlere göre, ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,104 p=0,127).

Tablo 10: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarında tanı yaşı ortalamalarının dağılımı

Tanı yaşı			
Ek sitogenetik anomali grupları	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Grup 1a (n=7)	33,1±10,3	19-44 (39)	0,255
Grup 1b (n=4)	41,3±3,4	38-46 (40,5)	

Grup 1a: *Ph ilişkili anomali taşıyanlar* Grup 1b: *Ph ilişkisiz anomali taşıyanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların alt gruplarında, tanı yaşı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,255).

Tablo 11: ESGA taşıyan ve taşımayan hasta gruplarında, hasta takip süre ortalamalarının dağılımı

Takip süresi(yıl)			
Ek sitogenetik anomali grupları	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Grup 1	3,5±2,9	1-11 (3)	0,054
Grup 2	5,4±3,5	1-18 (5)	

Grup 1: *Ek sitogenetik anomali taşıyanlar* Grup 2: *Ek sitogenetik anomali taşımayanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta gruplarında, hasta takip süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,054).

Tablo 12: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının takip süre ortalamasının karşılaştırılması

Takip süresi(yıl)			
Ek sitogenetik anomali grupları	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Grup 1a	3,1±1,6	1-5 (4)	0,700
Grup 1b	4,0±4,7	1-11 (2)	

Grup 1a: *Ph ilişkili anomali taşıyanlar* Grup 1b: *Ph ilişkisiz anomali taşıyanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların alt gruplarında takip süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,700).

Tanı anında kemik iliği örneklerinden yapılan sitogenetik incelemede yeterli metafaz elde edilen ve Philadelphia kromozomu saptanan hasta sayısı 83 (%95,4) idi, 4 hastada (%4,6) Ph kromozomu negatif saptandı. Tanı anında Bcr-abl 69 hastada (%89,6) pozitif, 8 hastada (%10,4) negatif saptandı.

KML nedeniyle takip edilen hastaların tamamında ilk başlanan TKİ İmatinib mesilat idi. Hastaların hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt zamanları, İmatinib tedavisine verdikleri yanıtlara göre karşılaştırıldı. Bu çalışmada özellikle ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta grupları arasındaki hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt zamanları karşılaştırıldı.

KML nedeniyle takip edilen hastaların tamamında (93 hasta) imatinib tedavisine hematolojik yanıt elde edildi.

Tablo 13: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların hematolojik yanıt zamanının karşılaştırılması

Ek sitogenetik anomali grupları	Hematolojik yanıt zamanı		
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Grup 1 (n=8)	14,6±5,2	7-20 (15)	0,018
Grup 2 (n=40)	26,3±17,0	7-90 (20)	

Grup 1: Ek sitogenetik anomali taşıyanlar Grup 2: Ek sitogenetik anomali taşımayanlar

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların imatinibe verdikleri **hematolojik yanıt** zamanı ortalaması, ek sitogenetik anomali taşımayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,018).

Tablo 14: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların 3-6-9-12.ayda verdikleri sitogenetik ve moleküler yanıt ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1				Grup 2				p
	Ort.	SD	Min-Maks	Ort.	SD	Min-Maks	Ort.	SD	
3.ay bcr-abl	13,15	17,80	0,0 39,1	4,59	9,32	0,0 43,2	0,170		
6.ay	3,58	5,42	0,01 16	1,85	5,36	0,0 30	0,048		
9.ay	1,06	1,74	0,10 3,67	0,62	1,17	0,0 4	0,194		
12.ay	0,06	0,06	0,01 0,1	1,13	3,45	0,0 20	-		
3.ayPh	35,82	41,36	0,0 100	30,26	37,89	0,0 100	0,558		
6.ay Ph	5,38	9,98	0,0 23	22,60	35,03	0,0 100	0,297		
9.ay Ph	35,00	.	35 35	15,72	32,16	0,0 100	-		
12.ayPh	55,00	14,14	45 65	9,74	21,18	0,0 85	-		

Grup 1: Ek sitogenetik anomali taşıyanlar Grup 2: Ek sitogenetik anomali taşımayanlar

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların ilk 12 ayda **sitogenetik yanıt** ortalaması ile, ek sitogenetik anomali taşımayan hastaların ilk 12 ayda **sitogenetik yanıt** ortalaması arasında anlamlı fark yoktu (p=0,558 p=0,297).

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların ilk 12 ayda **moleküler yanıt** ortalaması, ek sitogenetik anomali taşımayan hastaların ilk 12 ayda **moleküler yanıt** ortalamasına kıyasla anlamlı olarak düştü ($p=0,048$).

Tablo 15: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarında sitogenetik yanıt, moleküler yanıt ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1a				Grup 1b				p
	Ort.	SD	Min-Maks		Ort.	SD	Median		
3.ay bcr-abl	12,81	18,82	0	39,1	13,82	19,52	2,55	36,36	0,302
6.ay	1,96	2,64	0,01	5,5	6,27	8,47	0,62	16	0,297
9.ay	1,89	2,53	0,10	3,67	0,24	0,18	0,11	0,37	-
12.ay	0,10	.	0,1	0,1	0,01	.	0,01	0,01	-
3.ayPh	34,25	45,01	0	100	37,92	45,63	5	90	1,000
6.ay Ph	10,75	12,47	0	23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,131
9.ay Ph	35,00	.	35	35					-
12.ayPh	55,00	14,14	45	65					-

Grup 1a:Ph ilişkili anomali taşıyanlar Grup 1b:Ph ilişkisiz anomali taşıyanlar

Tablo 16: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların erken moleküler yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		p
		n	%	n	%	
Erken Moleküler Yanıt	Yok	3	33,3	15	27,3	0,708
	Var	6	66,7	40	72,7	

Grup 1: Ek sitogenetik anomali taşıyanlar Grup 2: Ek sitogenetik anomali taşımayanlar

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların ve ek sitogenetik anomali taşımayan hastaların **erken moleküler yanıt** oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,708$).

Tablo 17: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının erken moleküler yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Grup 1a		Grup 1b		p
		n	%	n	%	
Erken Moleküler Yanıt	Yok	2	33,3	1	33,3	1,000
	Var	4	66,7	2	66,7	

Grup 1a:Ph ilişkili anomali taşıyanlar Grup 1b:Ph ilişkisiz anomali taşıyanlar

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların alt gruplarında **erken moleküler yanıt** oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,708$).

Tablo 18: Hastaların cinsiyetine göre, sitogenetik ve moleküler yanıt oranları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

	Erkek				Kadın				p
	Ort.	SD	Min-Maks	Ort.	SD	Min-Maks	Ort.	SD	
3.ay bcr-abl	5,68	11,08	0,0 43,2	6,95	12,71	0,00 39,1			0,473
6.ay	2,65	6,74	0,0 30	1,60	3,29	0,00 14			0,165
9.ay	1,05	1,39	0,0 3,67	0,33	0,99	0,00 4,00			0,081
12.ay	1,57	4,33	0,0 20	0,37	0,74	0,00 2,29			0,034
3.ayPh	28,69	36,47	0,0 100	33,84	40,42	0,00 100			0,537
6.ay Ph	21,78	34,50	0,0 96	16,65	30,68	0,00 100			0,736
9.ay Ph	20,38	34,76	0,0 100	14,09	30,48	0,00 100			0,550
12.ayPh	16,79	27,64	0,0 85	8,57	17,01	0,00 45			0,550

Kadınlarda ilk 12 aylık **moleküler** yanıt ortalaması, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,034$). **Sitogenetik** yanıt ortalamasında erkek ve kadın cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda tüm KML hastaları için tanı konulduktan sonraki ilk 18 aylık süreçte yeterli metafaz ile sitogenetik verileri değerlendirilebilen hasta sayısı 80 idi. Bu hastalar içinde 21 hastada 3.ayda, 22 hastada 6.ayda, 5 hastada 9.ayda, 11 hastada 12.ayda, 2 hastada 12-18.ay arasında TSY elde edildi. 6 hastada ise 18 aylık süreçte sitogenetik yanıt elde edilemedi.

Moleküler yanıt değerlendirilmesinde; BCR-ABL mRNA transkriptlerinin gerçek zamanlı/nested PCR ile hesaplama yapılan internasyonel skala sistemi (ISS) kullanılmıştır. 58 hastada moleküler yanıt zamanı bakılabilmıştır ancak 35 hastada veri yetersizliği dolayısıyla değerlendirme yapılamamıştır. 47 hastada ilk 18 aylık süreçte moleküler yanıt elde edilmiş olup, 9 hastada moleküler yanıt elde edilemedi.

Çalışmamızdaki 93 hastanın tamamına başlangıçta 1.kuşak TKİ başlandı. Ancak takiplerde 39 hastada 2.kuşak TKİ'ye geçildi. 6 hastada imatinib intoleransından, 33 hastada ise imatinib direncinden dolayı 2.kuşak TKİ'ye geçildi. İmatinib

intoleransından dolayı ilaç değişikliği yapılan 6 hastadan 4 hastada sitopeni, 1 hastada cilt döküntüleri, 1 hastada da yaygın miyaljiler dolayısıyla imatinib kesilmişti.

Tablo 19: İmatinib kesilen hastaların erkek/kadın oranlarına göre dağılımı

		İmatinib kesilme nedeni					
		Yok		imatinib intoleransı		İmatinib direnci	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	27	50,0	1	16,7	21	63,6
	Kadın	27	50,0	5	83,3	12	36,4

İmatinib kesilme nedenlerinde cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,090).

Tablo 20: İmatinib kesilen hastaların tanı yaşı ortalamalarına göre dağılımı

		Ort.	SD	Mn	Maks	p
İmatinib kesilme nedeni	Yok	45,4	14,5	17	80	0,067
	İmatinib intoleransı	57,0	17,1	28	80	
	İmatinib direnci	42,4	12,6	18	67	

İmatinib kesilme nedenlerinde tanı yaşı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,067)

Çalışmamızın ana dayanağını oluşturan ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta gruplarının imatinib intoleransı veya imatinib direnci dolayısıyla imatinib kesilme oranlarındaki farklılıklar **tablo 21 ve 22**'de gösterilmiştir.

Tablo 21: ESGA taşıyan ve taşımayan hastaların imatinib kesilme oranlarının karşılaştırılması

		Ek sitogenetik anomali olması				
		Grup 1		Grup 2		
		n	%	n	%	p
İmatinib kesilme nedeni	Yok	5	45,5	49	59,8	0,415
	imatinib intoleransı	0	0,0	6	7,3	
	imatinib direnci	6	54,5	27	32,9	

Grup 1: Ek sitogenetik anomali taşıyanlar Grup 2: Ek sitogenetik anomali taşımayanlar

Ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hastaların imatinib kesilme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,415$).

Tablo 22: ESGA taşıyan hastaların alt gruplarının imatinib kesilme oranlarının karşılaştırılması

Ek sitogenetik anomali olması					
	Grup 1a		Grup 1b		p
	n	%	n	%	
İmatinib kesilme nedeni					
Yok	3	42,9	2	50,0	1,000
imatinib direnci	4	57,1	2	50,0	

Grup 1a: *Ph ilişkili anomali taşıyanlar* Grup 1b: *Ph ilişkisiz anomali taşıyanlar*

Ek sitogenetik anomali taşıyan hastaların alt gruplarında imatinib kesilme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$).

Tablo 23: Hastaların İmatinib tedavisine yanıtızsızlık nedenleri

	Hasta Sayısı
Hematolojik yanıt elde edememe	0
Moleküler yanıt elde edememe	9
Sitogenetik yanıt elde edememe	6
Sitogenetik ve Moleküler yanıt kaybı	16

İkinci kuşak TKİ tedavi başlanan 39 hastanın 17'sine nilotinib , 22'sine dasatinib başlanmıştır. İkinci kuşak TKİ başlanan hastaların 8'inde izlemde üçüncü sıra tedavilere (dasatinib veya nilotinib) geçilmiştir.

Tablo 24: Ek sitogenetik anomali taşıyan 11 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık fazı, aldıkları tedaviler, tedavilere verdikleri yanıtların değerlendirilmesi

Vaka no:	Cinsiyet/yaş	Tedavi	Hastalık fazı	Hematolojik,moleküler ve Sitogenetik yanıtları
1	Erkek/41	İmatinib- Nilotinib- Dasatinib	Kronik faz	Tam sitogenetik yanıt 6.ay
2	Erkek/38	İmatinib Dasatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt yok,tam sitogenetik yanıt 6.ay
3	Kadın/40	İmatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 10.gün-moleküler yanıt yok,majör sitogenetik yanıt 4.ay,tam sitogenetik yanıt 8.ay
4	Kadın/19	İmatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 7.gün,erken moleküler yanıt,majör moleküler yanıt,tam sitogenetik yanıt 3.ay
5	Erkek/21	İmatinib- Dasatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 10.gün,moleküler yanıt yok,tam sitogenetik yanıt 3.ay
6	Erkek/46	İmatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 20.gün,erken moleküler yanıt,majör moleküler yanıt 15.ay,majör sitogenetik yanıt 3.ay,tam sitogenetik yanıt 6.ay
7	Kadın/41	İmatinib- Nilotinib	Kronik faz	Moleküler ve sitogenetik yanıt yok
8	Erkek/28	İmatinib- Dasatinib- Nilotinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 20.gün,erken moleküler yanıt,majör moleküler yanıt 6.ay,majör sitogenetik yanıt 11.ay
9	Kadın/44	İmatinib- Dasatinib- Nilotinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 20.gün,erken moleküler yanıt,moleküler yanıt yok,minör sitogenetik yanıt 9.ay
10	Kadın/39	İmatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 15.gün,erken ve majör molekül yanıt 6.ay,tam sitogenetik yanıt 3.ay
11	Kadın/40	İmatinib	Kronik faz	Hematolojik yanıt 15.gün,erken moleküler yanıt,majör moleküler yanıt 12.ay,tam sitogenetik yanıt 6.ay

ESGA taşıyan 11 hastanın 5'inde(%45,4) imatinibe yeterli yanıt sağlanmış olup, 6 hastada(%54,6) 2.kuşak TKİ'lere geçilmiştir. Bu 6 hastanın tamamında(%100) 2.kuşak TKİ'ye geçilme sebebi imatinib direncidir.

5.TARTIŞMA

Spesifik sitogenetik ve moleküler belirteçlerin varlığına rağmen, KML hastalığı halen heterojen klinik prezentasyonlar göstermektedir(54). KML hastalarının çoğunda tanıda, klasik t(9;22)(q34;q11) kromozomu (Ph kromozomu) veya onun varyantları bulunabilirken, %5 vakada Ph kromozomu ile ilişkisiz ek sitogenetik anomalilerinin bulunduğu ortaya koyulmuştur(55-57). Ph(+)'li olan KML'li hastalarda, ESGA varlığının hastalık progresyonuyla güçlü ilişkisi ortaya konulmuş olsa da, tedavi yanıtı üzerindeki etkileri henüz net değildir(59). Lippert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ESGA'lerden biri olan Y kromozomu kaybının, sitogenetik ve moleküler yanıt zamanını anlamlı olarak geciktirdiği ve sağ kalım süresini kısalttığı ortaya konulmuştur(64). Çalışmamızda 93 KML olgusundan 11'inde(%11,8) takip ve tedavisi sırasında ESGA saptanmıştır. Bu 11 ESGA'nın 7'si Ph kromozomu ile ilişkili(%7,5), 4'ü ise Ph kromozomu ile ilişkisiz(%4,3) anomaliler olarak belirlenmiş olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu anomaliler en yaygın olarak +8, +Ph, i(17q), +19, -Y, +21, +17 ve -7 şeklindedir(58). Çalışmamızda ESGA taşıyan hastaların sitogenetik yapıları Tablo 6 'da gösterilmiş olup çeşitlilik yönünden literatür ile benzerlik göstermektedir.

KML erişkin lösemilerin %15'ini oluşturmakta olup, tanı sırasında medyan yaş 53 ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazladır (2/1,2).(40) Çalışmamızda E/K oranı 1,1/1, medyan yaş 43 olup veriler literatür verilerinden düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda ESGA taşıyan hastaların tanı yaşı ortalaması, ESGA taşımayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, yani ESGA'nin daha genç hastalarda görüldüğünü gözlemledik (p=0,025). Çalışmamızı bu yönden destekleyecek bir literatür verisinin olmaması nedeniyle de, erken yaşta KML tanısı konulan hastalarda, ilk tanı esnasında ESGA bakılmasının hastalık yönetimi açısından önemli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda ESGA taşıyan hastaların cinsiyet dağılımı, ESGA taşımayan hastalarla benzer saptanmıştır.

KML'de çoğu hasta kronik fazda başvurmaktadır. Kronik faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda akselere veya blastik faza progrese olmaktadır. KML hastalarının %80-85'i kronik fazda, %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir (38). Çalışmamızdaki hastaların tanı anında 93'ü(%100) kronik fazda idi.

Çalışmamızda tanı anındaki kronik fazda prezente olan hasta sayısı literatürden daha fazla idi.

Çalışmamızdaki 11 ESGA taşıyan hastamızdan yalnızca 1'inde ilk 1 ayda imatinibe **hematolojik yanıt** elde edilemedi. Bu vaka Ph ilişkisiz ESGA taşıyordu. Ayrıca ESGA taşıyan hastaların imatinibe verdikleri hematolojik yanıt zamanı ortalaması ESGA taşımayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,018$). Bu konuda literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda ESGA ile imatinib cevabı arasında negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiş olup(60-62), bazı çalışmalarda Ph ilişkisiz ESGA'larda imatinibe tedavi yanıtı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(59). Bizim çalışmamız ise ESGA taşımanın hematolojik yanıt zamanını kısalttığını ortaya koymuştur.

ESGA taşıyan 11 hastanın 9'unda ilk 12 ayda **tam sitogenetik yanıt** elde edilmiş olup, 2'sinde ise ilk 12 ayda **minör/majör sitogenetik yanıt** elde edildi. Bu vakalardan biri Ph ilişkili, diğeri Ph ilişkisiz ESGA taşıyordu. ESGA taşıyan hastaların ilk 12 ayda **sitogenetik yanıt** ortalaması ile, ESGA taşımayan hastaların ilk 12 ayda **sitogenetik yanıt** ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,558$ $p=0,297$). Sitogenetik yanıt zamanı ile ilgili literatür verileri, ESGA taşıyan hastalarda daha düşük oranda sitogenetik yanıt elde edildiğini belirtmektedir(62,63). Ancak bizim çalışmamızda ESGA taşıyor olmanın sitogenetik yanıt üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Erken moleküler yanıtın önemini araştıran çalışmada ise hastaların TSY elde edilmesi halinde 12. ayda yada 18. ayda MMY elde edilmesinin sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir (65). Moleküler yanıtlar daha derin yanıt göstergesi olmalarına rağmen günümüzde, mevcut kılavuzlarda halen tedavide birincil hedef TSY elde edilmesi olduğu görülmektedir. Moleküler yanıt hakkında halen ulaşılabilirlik ve standardizasyon konusunda birçok eleştiri vardır. İleride moleküler yanıtın tedavi hedefleri arasında daha önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda ESGA taşıyan 11 hastanın 6'sında(%54) ilk 12 ayda **moleküler** yanıt elde edilmiş olup, 5'inde(%46) ilk 12 ayda moleküler yanıt elde

edilemedi. Bu 5 hastanın tamamı Ph ilişkili ESGA taşıyordu. Moleküler yanıt elde edilemeyen 5 hastanın 2'sinde ise tanı sırasındaki ilk 6 ayda **erken moleküler** yanıt ulaşılmış olmasına rağmen takiplerin devamında majör/tam moleküler yanıt sağlanamamıştır. Ayrıca ESGA taşıyan hastaların ilk 12 ayda moleküler yanıt ortalaması, ESGA taşımayan hastaların ilk 12 ayda moleküler yanıt ortalamasına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,048$). Ancak ESGA taşıyan hastalarla taşımayan hastaların erken moleküler yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,708$). ESGA taşımanın moleküler yanıtı nasıl etkilediğini net olarak ortaya koyan yeterli çalışma olmaması nedeniyle literatür ile kıyaslama yapılamamıştır.

Bunun yanında ESGA taşıyan hastaların verdikleri sitogenetik yanıt, moleküler yanıt zamanı ortalamalarında, Ph ilişkili veya Ph ilişkisiz olmalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatüre bakıldığında Ph ilişkili ESGA taşıyanların tedavi yanıtının, Ph ilişkisiz ESGA taşıyanlara göre daha kötü olduğu görülmüştür(59).

Sonuç olarak, bu çalışma ESGA taşıyor olmanın hematolojik yanıt zamanını kısaltırken, moleküler yanıt zamanını geciktirdiğini, sitogenetik yanıt zamanına ise etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Ancak ESGA'nın Ph ilişkili veya ilişkisiz olmasına göre moleküler yanıt zamanının değişmediği de saptanmıştır.

KML tanısı alan tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ile sitogenetik/moleküler yanıt zamanı ortalamasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca **sitogenetik** yanıt ortalamasında erkek ve kadın cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, kadınların ilk 12 aylık **moleküler** yanıt ortalaması erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,034$).

Çalışmamızdaki 93 hastanın tamamına başlangıçta 1.kuşak TKİ başlandı. Ancak takiplerde 39 hastada(%42) 2.kuşak TKİ'ye geçildi.6 hastada(%6,5) imatinib intoleransından,33 hastada(%35,5) ise imatinib direncinden dolayı 2.kuşak TKİ'ye geçildi. İmatinib intoleransından dolayı ilaç değişikliği yapılan 6 hastadan 4'inde sitopeni,1'inde cilt döküntüleri,1'inde de yaygın miyaljiler dolayısıyla imatinib kesilmişti. Çalışmamızdaki hastalarda imatinib direnci sebepleri arasında 6 hastada(%18) sitogenetik yanıtızsızlık,9 hastada(%27) moleküler yanıtızsızlık,18 hastada(%55) da sitogenetik ve moleküler yanıtın tedavi sürecinde kaybı olmuştur.

Bunun yanında, ESGA taşıyan hastaların imatinib direnci veya imatinib intoleransı gibi sebeplerle imatinib kesilme oranları ESGA taşımayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,415$). Ayrıca ESGA taşıyan hastaların Ph ilişkili ve ilişkisiz alt gruplarında imatinib kesilme oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). Oysaki literatürde yer alan bazı çalışmalarda Ph ilişkisiz ESGA taşıyanların tedavi yanıtının daha iyi olduğu belirtildiği için(59), imatinib kesilme oranının da göreceli olarak düşük olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmadaki ESGA taşıyan 11 hastanın 5'inde(%45,4) imatinibe yeterli yanıt sağlanmış olup, 6'sında(%54,6) 2.kuşak TKİ'lere geçilmiştir.2.kuşak TKİ'ye geçilen 6 hastadan 2'sinde moleküler,1'inde de hem moleküler hem de sitogenetik yanıtızsızlık nedeniyle tedavi değişikliği yapılmış olup,3'ünde ise izlemde imatinibe sitogenetik yanıt kaybı gelişmesi tedavi değişikliğinin sebebidir.

KML hastalığında ESGA taşımanın prognostik önemini vurgulayan çok sayıda çalışma olmamasına rağmen, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmaların da artmasıyla ESGA nin tedavi yanıtını etkileyici bir prognostik parametre olarak kabul edilmeye başlanması beklenmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Kantarjian H, O'Brein S, Kronik Miyeloid Lösemi in Cecile Medicine Edt. Goldman L, Ausiello D. Cecil 23. Baskı. Günes Tıp Kitabevi 2011;1397-1402.
2. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 2003;349(15):1451-64.
3. HematoLog 2012;2.1Kronik Miyeloid Lösemi Klinik Bulgular , Tanı, Tedavi (TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ)
4. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos.Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3842-7..
5. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.
6. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, deKlein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 1984;36(1):93-9.
7. Davis RL, Konopka JB, Witte ON. Activation of the c-abl oncogene by viral transduction or chromosomal translocation generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. Mol Cell Biol 1985;5(1):204-13.
8. Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic independent disease in mice. Cancer Res 1970;30(8):2213-22.
9. Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase.Semin Immunol 1995 Aug;7(4):255-66. Bernards A, Rubin CM, Westbrook CA, Paskind M, Baltimore D.
10. The first intron in the human c-abl gene is at least 200 kilobases long and is a target for translocations in chronic myelogenous leukemia. Mol Cell Biol 1987;7(9):3231-6.
11. Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale PK, Groffen J. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. Nature 1990;344(6263):251-3.

12. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110(10):35406.
13. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88(7):2410-4.
14. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.
15. O'Dwyer ME, Druker BJ. STI571: an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment of chronic myelogenous leukaemia. *Lancet Oncol* 2000;1:207-11.
16. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):172-83.
17. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994;137(2 Suppl):S68-97.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
19. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR. Apoptotic cell death induced by cmyc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992;359(6395):552-4.
20. Zhao RC, Tarone G, Verfaillie CM. Presence of the adhesion inhibitory β 1B integrin isoform on CML but not normal progenitors is at least in part responsible for the decreased CML progenitor adhesion [abstract]. *Blood* 1997;90(Suppl 1):393a.
21. Sattler M, Salgia R, Shrikhande G, Verma S, Uemura N, Law SF, et al. Differential signaling after β 1 integrin ligation is mediated through binding of CRKL to p120(CBL) and p110 (HEF1). *J Biol Chem* 1997;272(22): 14320-6.

22. Martiat, P, Mecucci, C, Nizet, Y, et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia* 1990; 4:751.
23. Mitani, K, Sato, Y, Tojo, A, et al. Philadelphia chromosome positive B-cell type malignant lymphoma expressing an aberrant 190 kDa bcr-abl protein. *Br J Haematol* 1990; 76:221.
24. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98: 437-57.
25. Doç.Dr. Oral Nevruz, Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar, www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/ders/hit.asp?id=935
26. Dinçkol G. Nobel Tıp Kitapevleri. Klinik Hemotoloji Kitabı. 2003;199-214.
27. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, et al. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011;117(3):755-63.
28. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL1 delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998;91:2415-22.
29. Sanchez Garcia I, Martin Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL1 is mediated by Ras. *J Mol Biol* 1997;267:225-28.
30. Horita M, Andreu EJ, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I et al. Blockade of the BCR-ABL1 kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-xL. *J Exp Med* 2000;191:977-84.
31. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988;61(7):1441-6.
32. Alimena G, Dallapiccola B, Gastaldi R, et al. Chromosomal, morphological and clinical correlations in blastic crisis of chronic myeloid leukaemia: a study of 69 cases. *Scand J Haematol*. 1982;28(2):103-17.

33. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol.* 1997;96(1):111-6.
34. Sawyers CL, Shah NP. Chronic myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P et al (Eds). *Hematology Basic Principles and Practice* 5th Ed. Churchill, Livingstone, Elsevier. 2005; ch 69;p.1247-53.
35. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
36. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
37. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-92.
38. Hematoloji Derneği Kronik Miyeloid Lösemi Tedavi Klavuzu 2013
39. Kantarjian HM, Melo JV, Tura S et al: Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies, *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2000;90-109
40. Dinçkol G. Nobel Tıp Kitapevleri. Klinik Hemotoloji Kitabı. 2003;199-214.
41. Kantarjian HM, Smith TL, O’Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med.* 1995;122(4):254-61.
42. Claxton D, Deisseroth A, Talpaz M, et al. Polyclonal hematopoiesis in Interferon induced cytogenetic remissions of chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1992;79(4):997-1002.

43. Kloke O, Niederle N, Qiu JY, et al. Impact of interferon alpha-induced cytogenetic improvement on survival in chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol.*1993;83(3):399-403.
44. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(4):223-9.
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2012
46. Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. *Arch Toxicol.* 2011. [Epub ahead of print]
47. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and lowdose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
47. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
48. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;2;119:1123-9.
49. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia.* 2008;22(6):1200-6.
50. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI 571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;1938-42.
51. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of Chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.

52. M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *JCO* 2009;27;35:6041-51.
53. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene*. 2002;21:8652–67.
54. Marktel S, Marin D, Foot N, Szydlo R, Bua M, Karadimitris A, De Melo VA, Kotzampaltiris P, Dazzi F, Rahemtulla A, Olavarria E, Apperley JF, Goldman JM. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica*. 2003;88:260–7.
55. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M, Tura S, Clarkson BD, Cervantes F, Rozman C, Carbonell F, Anger B, Heimpel H, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome positive chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:294–8.
56. Kantarjian HM, Smith TL, McCreddie KB, Keating MJ, Walters RS, Talpaz M, Hester JP, Bligham G, Gehan E, Freireich EJ. Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patients characteristics and therapy with survival. *Blood*. 1985;66:1326-35.
57. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993;11:11–5.
58. Bozkurt S, Uz B, Buyukasik Y, et al: Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol*. 30:4432013.
59. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I, Specchia G, Zanatta L, Rege Cambrin G, Mancini M, Abruzzese E, Zaccaria A, Grimoldi MG, Gozzetti A, Ameli G, Capucci MA, Palka G, Bernasconi P, Palandri F, Pane F, Saglio G, Martinelli G, Rosti G, Baccarani M. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) working party on CML. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic

- influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120: 761–7.
60. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108:1809–20.
 61. Schoch C, Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Berger U, Hehlmann R, Hiddemann W, Hochhaus A. Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003;17: 461–3.
 62. Landstrom A, Ketterling R, Knudson R, Dewald G, Tefferi A, Mayo College of Medicine, Rochester, MN. Philadelphia chromosome mosaicism due to additional cytogenetic abnormalities in chronic myeloid leukemia might adversely affect prognosis and response to imatinib. *J Investig Med*, 2007
 63. Lippert E, Etienne G, Mozziconacci MJ, Laibe S, Gervais C, Girault S, Gachard N, Tigaud I, Dastugue N, Huguet F, Fort MP, Legros L, Eclache V, Mahon FX. Loss of Y chromosome in Philadelphia-positive cells predicts a poor prognosis of chronic myeloid leukaemia patients to imatinib mesylate therapy. *Haematologica*. 2010;95:1604–7.
 64. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541-6.
 65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx.

7.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Karar No: 474
Tarih: 29.03.2017

ETİK KURUL KARARI

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde görevli Uz.Dr. Mesut AYER danışmanlığında Ass.Dr. Ayşe FADİLOĞLU tarafından yürütülen “KML tanılı hastalarda ek sitogenetik anomali taşıyan ve taşımayan hasta gruplarının hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları yönünden karşılaştırılması” adlı tek merkezli retrospektif çalışma içeren araştırma dosyası incelenmiş olup Etik Kurul bilgilendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliği'nin (19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete) 2. maddesinin 2. fıkrasına göre, ilgili çalışma için etik kurul kararı gerekli olmadığı kanaatine varıldı.

Op. Dr. Gamze ÇİTLAK
Etik Kurul Genel Sekreteri

Uzm. Dr. Fuat ŞAR
Etik Kurul Başkanı

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ayşe Fadıloğlu
Doğum yeri ve tarihi: Gaziantep-01.01.1987
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Bekar
Askerlik durumu:
İletişim adresi ve telefonu: aysefadiloglu@hotmail.com-05448376991
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru): SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi: Gaziantep 112 Komuta Kontrol Merkezi, Kanuni Sultan Süleyman EAH İç Hastalıkları, Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH İç Hastalıkları, Haseki EAH İç Hastalıkları

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri