

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Yöneticisi
Doç.Dr.Seval AKPINAR**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TANI
ANINDAKİ KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ;
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Dilara KOÇ ŞERAMET

TEKİRDAĞ - 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez yazım sürecimde hep yanımda olan başta saygıdeğer hocam Doç.Dr. Seval Akpınar ve Prof. Dr. Burhan Turgut olmak üzere tüm Hematolojiailesine, hem tıp eğitimim hem de uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve sevgilerini esirgemeyen değerli hocalarıma;

Eşim Serkan Şeramet ve eğitimim boyunca beraber çalıştığım Dr. Bartu Ediz başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personel ve diğer tüm hastane ve fakülte çalışanlarına;

Tez yazım sürecimde sıcak bir tebessüm ile beni misafir eden Diyaliz ünitesi ve tüm Nefroloji ailesine;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve biricik kardeşim Alper'e;

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dilara KOÇ ŞERAMET

2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (GENEL BAKIŞ).....	4
2.3. KLİNİK BULGULAR.....	5
2.4. TANI VE İZLEM	5
2.5. EVRELEME	6
2.5.1. Kronik Faz	6
2.5.2. Akselere (Hızlanmış) Evre	7
2.5.3. Blastik Evre	8
2.6. PROGNOZ ve SKORLAMA SİSTEMİ	9
2.7. ETİYOLOJİ –PATOGENEZ	11
2.7.1.ABL.....	12
2.7.2. BCR	13
2.7.3. BCR-ABL Füzyon Geni	13
2.8. TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRME	17
2.9. TEDAVİ.....	18
2.9.1.İmatinib	20
2.9.2.Dasatinib	21
2.9.3.Nilotinib.....	22
2.9.4.Bosutinib	22
2.9.5.Ponatinib	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. ÇALIŞMAMIZDAKİ TANIMLAR.....	23
3.2.TEDAVİ SONUÇLARIN KAYDEDİLMESİ	24
3.3.TEDAVİ SONUÇLARINA İLİŞKİN VERİLERİN KAYDEDİLMESİ	24

3.4. İSTATİSTİK ANALİZ	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	52
5.1. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ	52
5.2. İKİNCİ BASAMAK, ÜÇÜNCÜ BASAMAK VE DÖRDÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ	60
SONUÇLAR	63
ÖZET	65
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	83



SİMGE VE KISALTMALAR

ATP	: Adenosintrifosfat
BCR	: Breakpoint Cluster Region
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELN	: “EuropeanLeukemiaNet”
ELTS	: “EUTOS long-term survival” EUTOS uzun süreli sağkalım
EUTOS	: “European Treatment and Outcome Study” Avrupa Tedavi ve Sonuç Çalışması
FISH	: Floresan in situ Hibridizasyon
GTP	: Guanozintrifosfat
HE	: Hızlanmış (akselere) evre
Hgb	: Hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IRIS	: Uluslararası Randomize İnterferon ve STI571 Çalışması
IS	: “İnternational Scale”Uluslararası Skala
KF-KML	: Kronik faz KML
LAP	: Lenfadenopati
MMY	: Major Moleküler Yanıt
mRNA	: Messenger RNA
OS	: “Overall Survival” Genel Sağkalım
PCR	: “Polymerase Chain Reaction ”Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGFR	: “Platelet Derived Growth Factor Receptör ” Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PLT	: “Platelet” Trombosit
PI-3K	: “Phosphoinositide 3 kinaz” Fosfoinozidit-3 kinaz
RAS	: Retiküler aktive edici sistem
RT-qPCR	: “Real time quantitative PCR”
SH	: Src-homolog
THY	: Tam Hematolojik Yanıt
TKA	: Tirozin Kinaz Aktivitesi
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitör
TSY	: Tam Sitogenetik Yanıt
WBC	: “White Blood Cell” Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ'ye göre KML faz kriterleri

Tablo 2. KML risk skorlama sistemlerinin formülleri

Tablo 3. Tedavi yanıt kriterleri

Tablo 4. KML hastalarında demografik ve klinik özellikler

Tablo 5. KML hastalarında hematolojik parametreler ve prognoz indeksleri

Tablo 6. KML hastalarında birinci basamak tedaviye 6., 9., 12., 24. ve 36. ayda gözlenen THY, MMY ve TSY

Tablo 7. KML hastalarında ikinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, ikinci basamak tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

Tablo 8. KML hastalarında üçüncü basamak tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

Tablo 9. KML hastalarında dördüncü basamak tedavide kullanılan ilaçlar ve tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

Tablo 10. KML hastalarında prognoza dair verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 11. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 6. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 12. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 6. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 13. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 9. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 14. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 9. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 15. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 12. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 16. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 12. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Tablo 17. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 24.aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KML-KF hastasının periferik yayması

Şekil 2. Periferik yaymada akselere evreye dönüşümde blastlarda artış görüntüsü

Şekil 3. Phkromozun yapısı

Şekil 4. BCR-ABL füzyon geni oluşum şekilleri

Şekil 5. BCR-ABL'nin oluşmasıyla üç önemli düzenek etkilenir; adezyon defekti, mitojenik aktivasyon ve programlı hücre ölümünün inhibisyonu meydana gelerek malign dönüşüm mekanizması gerçekleşmesi.

Şekil 6. BCR-ABL ile aktif olan sinyal yolları

Şekil 7. Tirozinkinaz inhibitörünün etki mekanizması

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), kemik iliği kök hücrelerinin habis genişlemesi ile karakterize hematopoietik bir hastalıktır. Sitogenetik ayırt edici özelliği, Philadelphia (Ph) kromozomu $9q^{+}$ türevi ile $22q$ nün karşılıklı $t(9;22)(q34;q11)$ kromozomal translokasyonudur. Bu translokasyon sonucu BCR-ABL1 füzyon geni oluşur(1).

Kronik fazda kronik myeloid lösemi (KML-KF) bulunan, yeni teşhis edilmiş bir hastanın yaşam beklentisi, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedavi sürecine girmesiyle, artık genel popülasyondaki aynı yaştaki bireylerinkine çok yakındır. Bu dikkate değer değişim, daha önce European Leukemia Net (ELN) tarafından yayınlanan takip ve tedavi önerilerinde özetlenen çok sayıda prospektif klinik çalışmanın başarısını yansıtmaktadır (2-5).

Günümüzde KML’de birinci basamak tedavi TKİ’lerdir. İmatinib, KML-KF’de uygun maliyetli başlangıç tedavisidir. Yanıtın izlenmesi, mümkün olduğunca, BCR-ABL transkriptinin kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile ölçülerek yapılmalıdır. İntolerans gelişmesi veya tedavide hedeflenen yanıtı ulaşılmadığında tedavi değişikliği önerilir. Allojeneik kök hücre nakli, özellikle ileri faz KML için terapötik bir seçenek olmaya devam etmektedir (6).

Basit klinik ve hematolojik verilere dayanan üç prognostik sistem, Hasford, Sokal, Euro ve EUTOS başlangıçta hayatta kalma riskini tahmin etmek için kullanılmıştır (7,8). Sokal skoru özellikle popüler olmuştur ve çoğu TKİ çalışmasında kullanılmıştır (7). Bu risk skorları, hayatta kalma veya yanıt farklılıklarını değerlendirmek için tasarlanmıştır (8). Hastaların çoğu artık remisyonda iken lösemi dışındaki nedenlerden öldüğü için, KML'den (lösemi ile ilişkili ölüm)

ölme olasılığını tahmin etmek için dördüncü bir risk skoru geliştirilmiştir. Bu skor yeni ELTSskorudur. TKİ ile tedavi edilen hastalara dayalı ELTS skoru, Sokal ile aynı basit hematolojik verileri, dalak boyutunu ve yaşı kullanır (9-11).

TKİ tedavisine yanıt, hematolojik (periferik kan sayımlarının normalleşmesi), sitogenetik (kemik iliği sitogenetiği kullanılarak Ph (+) metafazların sayısında azalma) ve moleküler değerlendirmelerin (real time quantitative PCR (RT-qPCR) ile BCR-ABL1 messenger RNA (mRNA) miktarında azalmanın tayini) ölçülmesiyle belirlenir (12). Moleküler yanıt, BCR-ABL1 transkriptlerinin ABL1 transkriptlerine veya diğer uluslararası kabul görmüş kontrol transkriptlerine göre değerlendirilmelidir. BCR-ABL1 transkriptindeki azalma yüzde (%) olarak ifade edilmeli ve rapor edilmelidir. IRIS(uluslar arasırandomize interferon ve ST1I571 çalışması) çalışmasında BCR-ABL1 $\leq$ %1 olması, tam sitogenetik yanıtla eşdeğer olarak (TSY) tanımlanmaktadır (6,13,14). BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq$ %0,1 olması, majör moleküler yanıt (MMY) veya MR³ olarak tanımlanmaktadır (6).

Bu çalışmada amacımız 01/01/2010-01/01/2022 tarihleri arasında KML tanısıyla hematoloji polikliniğinde takipli 19' u kadın, 31'i erkek olmak üzere 50 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerinin tedaviye yanıtı ile ilişkisi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

KML'nin keşfi; araştırmacılar Bennett (15) ve Virchow (16) tarafından ilk kez 1845'te tarif edilmiş. Yaptıkları otopsi kayıtlarında dalak büyüklüğü, anemi, lökosit (WBC) sayısında artış bulunan hasta grupları saptamışlar. 1960 senesinde Nowell ve Hungerford (17) tarafından KML hastalarında yirmi ikinci kromozomun uzun kolun büyük parçası koparak kaybolduğu bulunmuş. Bu genetik hasarın keşfedilmesi en önemli gelişmedir. Kısalmış olan yeni kromozoma yaşadıkları yerin ismi olan, Philadelphia (Ph) adını koymuşlar (18). 1973 yılında JanetRowley, yirmi ikinci kromozomdan ayrılan, bulunamayan parçanın, dokuzuncu kromozomun uzun koluna transfer olduğunu ispat etmiş (1).

1982 yılında KML patogenezinde rolü olan; 9. kromozomdan yer alan ABL geni keşfedilmiş. 1984 de 22. Kromozom üzerindeki BCR keşfedilmiş. Bu süreçte hastaların tedavilerinde busulfan, interferon, hidroksiüre gibi farklı tedavi yöntemleri denenmiş. 2001 senesinde KML hastalarında klinikde önemli etki gösterdiği ispatlanan bir TKİ geliştirilmiş. Aynı sene içinde İmatinib, IFN'a tedavi yanıtı alınamayan hastalarda kullanılmaya başlanmış. İmatinib'e yanıt alınamayan hastalarda ikinci nesil TKİ'ler (Nilotinib, Dasatinib) 2007 yılında FDA'nın kabul görmesi ile kullanılmaya başlanmıştır (19).

TKİ'lerin bulunması ile BCR-ABL1 onkoprotein ve adenosintrifosfat (ATP) birbirine bağlanmasını engelleyerek, malign klonun hücrel proliferasyonunun bloke edilmesini sağlamıştır. Bu da 10 yıllık sağ kalım oranı ortalama yüzde doksanlara yükseltmiştir. Bu keşif; KML'nin gidişatını değiştirmiştir (20).

2.2. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (GENEL BAKIŞ)

KML, kemik iliğinde kontrol altına alınamayan anormal myeloid öncü hücrelerin üretimi, azalmış apoptoz, artan proliferasyon ve periferik dolaşımda myeloid kökenli hücrelerin (sıklıkla granülosit serisi) yüksek miktarda bulunması ile karakterize myeloproliferatif hastalıktır(21-26).

KML, hafif bir erkek üstünlüğü ile yılda 100.000 popülasyonda yaklaşık bir kişiyi etkiler ve batı yarım kürede tüm yeni lösemi vakalarının %15'ini oluşturur. TKİ ile hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesinden önce, medyan sağkalım 5-7 yıldır. TKİ'ler tedavide kullanılmaya başlanması ile KML'nin yaygınlığındaki mevcut tahminler; ABD'de yaygınlığın 2010'da 70.000 vakadan 2020'de 112.000'e, 2050'de 181.000'lik bir platoya yükseleceğini gösteriyor (27).

Gençlerde daha nadir rastlanırken, ileri yaşlarda bildirilen vaka sayısı daha fazladır. Her yaş grubunu etkilemekle birlikte görülme sıklığı 40-60 yaş arasında artış göstermektedir. Çocukluk dönemi lösemilerin %2-3' ünü oluşturmakta olup, ender görülür (21,22,24,25).

Günümüzde KML'nin ailesel kalıtıldığına dair kanıt bulunmamaktadır. Aynı aileden gelenlerde, birden fazla vaka nadiren rastlanılması ve özdeş ikiz kardeşler arasında görülme sıklığının farklı olması KML'nin kalıtsal olmadığını doğruluyor (22-24).

İlk başvuruda genellikle periferde WBC sayısı $50 \times 10^3/\text{uL}$ - $200 \times 10^3/\text{uL}$ arasında rastlanmaktadır (21,22,28).

Ph kromozomu KML hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup, KML vakaların %90'ında görülmektedir. Bu kromozom; 9q34'deki ABL geni ile 22q11'deki BCR geni ile çapraz parça değişimi sonucunda meydana gelen anormal kromozomdur. t(9;22)(q34;q11) olarak isimlendirilmektedir (29). Onkolojide genetik anomali ile bağlantılı olduğu düşünülen ilk kanser olma özelliğindedir (30).

KML trifazik olup; kronik faz, hızlanmış (akselere) faz ve blastik faz olarak isimlendirilir (31). Yeni tanı almış KF-KML hastalarına etkili tıbbi müdahale uygulanmaz ise akut lösemik benzeri bir hastalığa terminal dönüşüme veya hızlanma olarak bilinen artan bir istikrarsızlık periyot ile blastik faza doğru yön değiştirir. Blastik faz da sağ kalım süresi ortalama 3-6 aylık süreler olup, kötü seyirlidir (32). Klinikde hastalar tanı aldığı anda genelde kronik fazdadırlar (33).

2.3. KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular KML’de farklılık gösterir. Tanı anında vakaların üçte biri asemptomatiktir. Onda biri akselere fazda, onda biri de blastik fazda tanı almaktadır. Tanı alanların yaklaşık yarısı herhangi bir şikayet yok iken başka nedenle yapılan tetkiklerde belirgin lökositoz saptanması üzerine ileri tetkik edilerek KML tanısı koyulur. Bunun sebebi bariz lökositozun malign kaynaklı olduğu halde immün sisteminde anlamlı derece yetersizliğe neden olmaması ile izah edilmiştir(22,23).Blastik fazda terleme,kemik ağrısı ve kilo kaybı rastlanabilir. Hastalar kilo kaybı, dalak büyümesi nedeni ile batında distansiyon, halsizlik, enfeksiyon, eklem ağrıları, tükenmişlik, baş ağrısı, öksürme, baş dönmesi, serebrovasküler hastalıklar gibi spesifik olmayan semptomlar ile başvurabilirler (24,34). Daha seyrek olarak da priapizm, retinal kanamalar, tromboz, kanama, hepatomegali, cilt infiltrasyonuna rastlanabilir (35).

2.4. TANI VE İZLEM

Nedeni açıklanamayan kalıcı lökositoz görüldüğü durumlarda Ph kromozomunun varlığı araştırılmalıdır. Rutin sitogenetik flüoresan insitu hibridizasyon (FISH) veya moleküler çalışma yöntemleri ile Ph kromozomunun saptanması ile tanı konulur (11). Ph kromozom varlığında kemik iliği sitogenetiği, ek kromozomal anormalliklerin tespiti için tanı aşamasında önerilir. Kemik iliği değerlendirme imkanı yoksa KML tanısı için; BCR ve ABL1 genleri için çift problu periferik kan örneğinde FISH yöntemi kullanılabilir.

Başlangıçta KML tanısını doğrulamak için; RT-qPCR ile ölçülebilir BCR-ABL1 mRNA transkriptlerinin varlığını belirlemek, morfolojik ve sitogenetik değerlendirme için de kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması gerekmektedir.

RT-qPCR, ölçülebilir BCR-ABL1 mRNA transkriptlerinin varlığını belirlemek için ilk çalışmada yapılmalıdır. Genellikle periferik kan üzerinde yapılan qPCR, BCR-ABL1 mRNA'nın ölçümü için mevcut olan en hassas tahlildir ve ≥ 100.000 normal hücreden oluşan bir arka planda bir KML hücresini saptayabilir. qPCR sonuçları, örneğin BCR-ABL1 transkript sayılarının kontrol gen transkriptlerinin sayısına oranı gibi çeşitli şekillerde ifade edilebilir. 3 kontrol geninden 1'inin (BCR, ABL1 veya GUSB) kullanılmasıyla farklı laboratuvarlarda qPCR ile moleküler izlemeyi standart hale getirmek için uluslararası bir ölçek (IS) oluşturulmuş ve standardize edilmiştir. Başlangıca göre en az 4 log azalma hassasiyetine

sahip bir qPCR testidir. Son yıllarda IS, qPCR değerlerini ifade etmede altın standart haline gelmiştir.

TKİ tedavisine yanıt, hematolojik (periferik kan sayımlarının normalleşmesi), sitogenetik (kemik iliği sitogenetiği kullanılarak Ph-pozitif metafazların sayısında azalma) ve moleküler değerlendirmelerin (BCR-ABL1 kimerik mRNA miktarında azalma) qPCR ölçülmesiyle belirlenir. qPCR, hasta TSY'a ulaştıktan sonra yanıtları izleyebilen tek araçtır. Çünkü tipik olarak TSY elde edildikten sonra BCR - ABL1 transkriptleri saptanabilir. qPCR'nin önemli bir avantajı, periferik kandan ve kemik iliğinden elde edilen sonuçlar arasındaki güçlü korelasyondur ve kemik iliği aspirasyonları olmadan moleküler izlemeye izin verir.

IS'de, standardize edilmiş taban çizgisi (IRIS denemesine kayıtlı tedavi edilmemiş KML'li 30 hastada BCR-ABL1 transkriptlerinin ortalama ifadesi olarak tanımlanır) %100 olarak ayarlanmıştır. Moleküler yanıt, %100'den log-indirgeme olarak ifade edilir. Örneğin, 2-log veya daha büyük bir azalma (≤ 1 BCR-ABL1 IS; MR2.0) genellikle TSY ile ilişkilidir ve ≥ 3 -log azalma (≤ 0.1 BCR-ABL1 IS) MMY veya MR3 olarak adlandırılır.

qPCR (IS), TKİ tedavisine yanıtı izlemek için tercih edilen yöntemdir. BCR-ABL1 transkriptlerinin ölçümü için standardize edilmiş başlangıca göre $\geq 4,5$ log azalma hassasiyetine sahip qPCR tahlilleri önerilir

TKİ tedavisine başladıktan sonra tüm hastalar için her 3 ayda bir qPCR (IS) ile izleme önerilir. 3. ayda IS ≤ 10 ve 6. ayda IS ≤ 1 , 12.ay ve sonrasında IS $\leq 0,1$ elde edildikten sonra, 2 yıl boyunca her 3 ayda bir ve sonrasında her 3 ile 6 ayda bir moleküler izlem önerilir (12).

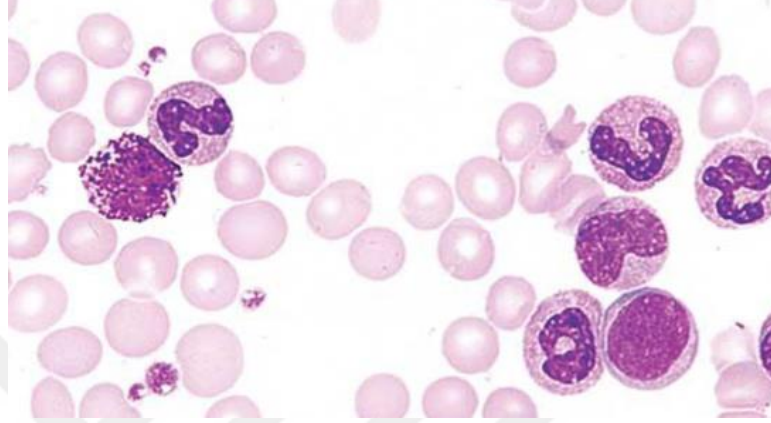
2.5. EVRELEME

Evreleme: Kronik faz, hızlanmış (akselere) faz ve blastikf az olmak üzere üç fazı olan bir hastalıktır (31).

2.5.1. Kronik Faz

Görülme sıklığı %85'dir. Hastaların çoğunluğu bu fazda semptom belirtisi göstermemektedir. Kuvvetsizlik, kilo kaybı, dispne, terleme gibi spesifik olmayan semptomlar rastlanabilir. Bu fazda ateş ve lenfadenopati daha az sıklıkla görülür. Hastaların %50-70'in de

tanı anında splenomegali ve anemi mevcuttur (36). KF-KML hastasının periferik yayması Şekil 1’de verilmiştir.

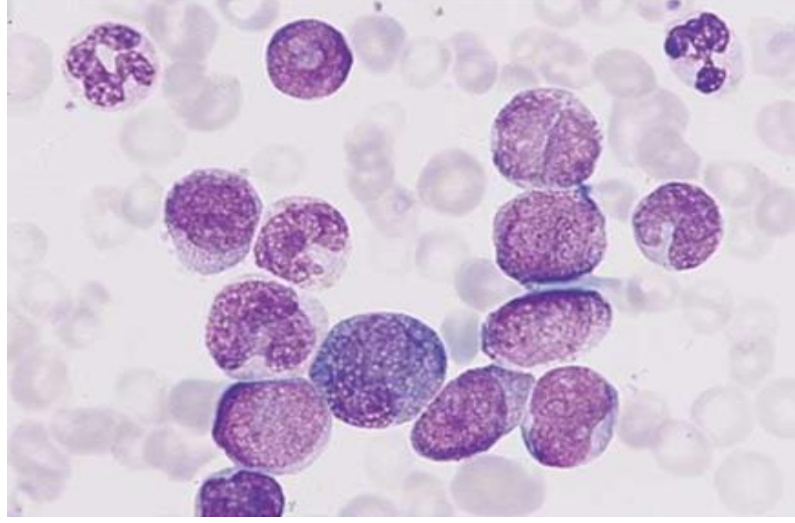


Şekil 1. KML-KF hastasının periferik yayması (37).

Mikroskop altında bakılan periferik yaymada bazofil, nötrofil, myeloblastlarda artış görülmektedir (hematoloji atlasından alınmıştır).

2.5.2. Akselere (Hızlanmış) Evre

Görülme sıklığı %10’dur. Kilo kaybı, ateş, dalak büyümesi gibi semptomlara rastlanabilir (38). DSÖ (dünya sağlık örgütü) 2016 senesinde akselere evrenin ölçütlerini yeniden düzenlemiştir (28). Şekil 2’de akselere faz KML hastanın periferik yayması bulunmaktadır.



Şekil 2. Periferik yaymada akselere evreye dönüşümde blastlarda artış görüntüsü (37).

2.5.3. Blastik Evre

Görülme sıklığı %5'tir. Bu evrede akut lösemilerin bütün belirtilerine rastlanabilir (38). Blastik evre kriterleri 2008 senesinde de açıklanan DSÖ sınıflamasında yer verilmiştir (28).

Tablo 1. DSÖ'ye göre faz kriterleri (39)

Kronik Faz DSÖ kriterleri	Hızlanmış Faz DSÖ kriterleri	Blastik Faz DSÖ kriterleri
Periferik kanda aşırı lökositoz ve bazofillerde artış görülür . Bazofillerdeki artış genel %20'nin altındadır.	Periferik kandaki bazofillerin $\geq 20\%$ üzerinde saptanması	Ekstramedüller, dalak hariç blast yayılması
Blast hücreleri kronik fazda %10'dan daha az rastlanır.	Periferik kan veya kemik iliğinde blast hücrelerin % 10–19	Periferik kan veya kemik iliğinde blast hücrelerin $\geq 20\%$ görülmesi
Bazofil ,nötrofiller ve myeloblastlarda artış saptanır.	Trombositlerin $< 100 \times 10^9 /L$ veya trombositler $> 1000 \times 10^9 /L$ görülmesi	Kemik iliği veya dalak büyük blast odakları
	Tedavi sırasında ortaya çıkan ek kromozom anormallikler	
	Beyaz hücre sayısı ve dalak boyutunun tedavide kontrolsüz artması	

2.6. PROGNOZ ve SKORLAMA SİSTEMİ

Ph kromozomu pozitif, KML-KF hastalar için, en son ELN tavsiyelerine göre dört temel prognostik skor ele alınmıştır (6). İlk olarak 1984'te, kemoterapi ile tedavi edilen hastaları, önemli ölçüde farklı genel sağkalım ("overall survival" OS) olasılıklarını tahmin eden yaklaşık olarak eşit büyüklükteki üç risk grubuna ayırmak için Sokal skoru geliştirildi (7,40). 1998'de, OS'yi interferon alfa ile tedavi edilen hastalardan oluşan üç risk grubu arasında ayırt etmek için Euro skoru önerildi (40,41). 2011'de imatinib ile tedavi edilen hastalara ilişkin verileri kullanarak, KML için EUTOS (European Treatment and Outcome Study) skoru, 18 aylık tedaviden sonra ve 2016'da önemli ölçüde farklı TSY olasılıklarına

sahip iki risk grubu tanımladı (8,40). 2016 yılında imatinib ile tedavi edilen hastalarda güçlü "lösemik ölümün" tanımlanması ve tahmin edilmesi için ELTS skoru oluşturulmuştur (9).

TKİ döneminden önce, KML-KF hastalarında riski değerlendirmek için ağırlıklı olarak iki prognostik araç kullanılıyordu; Sokal ve Hasford puanları. Bu puanlar, sırasıyla geleneksel kemoterapi, splenektomi döneminde ve interferon döneminde 1984 ve 1998'de oluşturulmuştur. İmatinibin piyasaya sürülmesinden sonra, 2011'de yayınlanan EUTOS skoru, sağkalımbelirteçi olarak; tedavinin başlamasından 18 ay sonraki TSY'ı tahmin etmek için geliştirildi (7,8). Daha önceden de yapılan bir çalışmada, EUTOS skorunun, imatinib alan KML'li hastalarda OS, progresyonsuzsağkalım (PS) ve KML ile ilişkili mortaliteyi tahmin etmek için şu anda mevcut olan en iyi puanlama sistemi olduğu bildirilmiş (42). Bununla birlikte 2. nesil TKİ'lerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, bu yeni tedavileri alan hastalarda EUTOS skoru güvenilir olmayabilir. Bu nedenle, mevcut tedavi eğilimleri için en öngörülebilir puanlama sistemi dikkate alınmalıdır (43). ELTS skoru, imatinib ile tedavi edilen hastalarda güçlü "lösemik ölümün" tanımlanması ve tahmin edilmesi için 2016 yılında oluşturulmuştur (9).

ELTS skoru, KML-KF hastalarında imatinib ile tedavi edilen KML hastalarında hastalığa özgü ölümü öngörür. Bununla birlikte, ELTS skorunun KML ile ilişkili olayları veya tedavi yanıtlarını tahmin edip etmediği açık değildir. Bu nedenle Eriko Satov ve ark. (44) çalışmasında, KF-KML hastalarında prognoz ve tedavi yanıtı ile ilgili olarak ELTS skorunun prediktif değerini değerlendirmiştir. Bu çalışmaya, Nisan 2001'den Ocak 2016'ya kadar KF-KML tanısı konan ve birinci basamak tedavi olarak herhangi bir TKİ ile tedavi edilen 342 hasta alınmıştır. ELTS skorları hastaların %74'ünde düşük, %21'inde orta ve %5'inde yüksek risk bulunmuş. Yüksek ELTS skorları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek hastalığa özgü mortalite, daha düşük oranda OS ve PS saptanmış. Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS skorlarını içeren dört risk skoru arasında ELTS skoruna göre risk sınıflandırması, hasta prognozunun değerlendirilmesinde ve ayrıca tedavi yanıtlarında en yüksek prediktif değere sahip olarak değerlendirilmiş. Aslında, EUTOS ve ELTS puanları, 12 ay içindeki ana moleküler yanıt tahmin edebilmiş. En önemlisi, ELTS puanı risk seviyesinden bağımsız olarak herhangi bir zamanda derin moleküler yanıt tahmin eden tek puanlama sistemi olarak bulunmuş (44). Tablo 2' de KML risk skora sistemi formüllerine yer verilmiştir.

Tablo 2. KML risk skorlama sistemi formülleri (6,45).

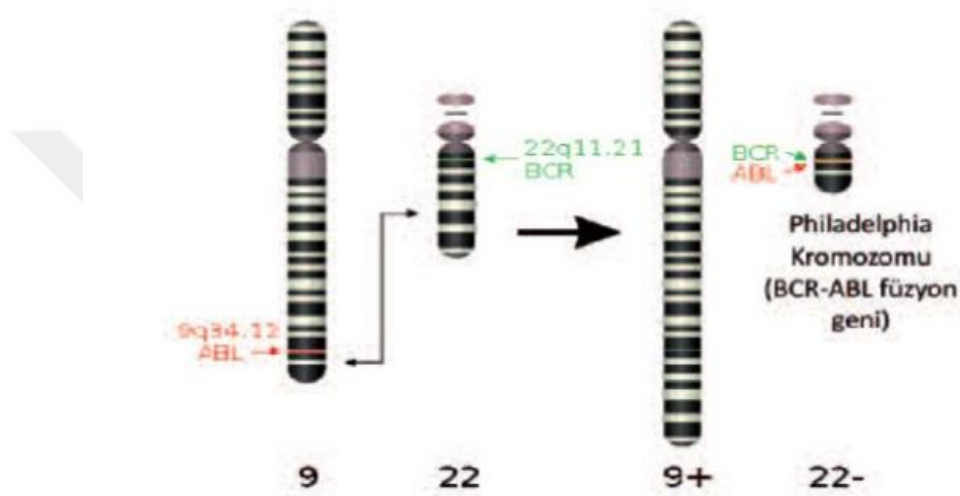
Sokal	$0.0116 \times (\text{yaş}-43.4) + 0.0345 \times (\text{dalak büyüklüğü}^* - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700) - 0.563] + 0.0887 \times (\text{periferikblast yüzdesi} - 2.10)$ Sokal indeks puanı 0,8 altında saptanırsa düşük, 0,8-1,2 arasında orta, 1,2 üzerinde yüksek risk olarak kabul edilir.
Hasford	$\text{Yaş} > 50 \text{ ise } 0.666 + (0.042 \times \text{dalak}) + \text{Platelet} \geq 1500 \text{ ise } 1.0956 + (0.0584 \times \text{blast}) + \text{Bazofiller} > \%3 \text{ ise } 0.20399 + (0.0413 \times \text{eozinofiller})$ Hasford indeks risk puanı 780 ve altında saptanırsa düşük, 781-1480 arasında orta, 1480 ve üzeri yüksek risk olarak kabul edilir.
EUTOS	$\text{Dalak} \times 4 + \text{bazofil} \times 7$ olarak hesaplanır Risk puanı 87 ve altında düşük risk 87 üzerinde ise yüksek risk olarak kabul edilir.
ELTS	$0.0025 \times (\text{yaş}/10)^3 + 0.0615 \times \text{dalak} + 0.1052 \times \text{periferikblast yüzdesi} + 0.4104 \times (\text{platelet}/1000)^{-0.5}$ düşük risk: <1.5680 orta risk: 1.5680–2.2185 Yüksek risk: >2.2185

2.7. ETİYOLOJİ –PATOGENEZ

9. Kromozomun üstünde yer alan ABL1 geni ve 22. Kromozomun üstündeki BCR geninin translokasyonu sonucu meydana gelen anormal kromozoma Ph kromozomu adı verilir (46,47). BCR geni ile ABL1 genin kaynaşması, KML patogenezinin merkezini yer almaktadır. KML vakalarının %90' ından fazlasında t(9;22)(q34.1;q11.7) rastlanmaktadır (1). Şekil 3'de Ph(+) kromozomu gösterilmiştir.

FISH ve konfokalmikroskopi teknikleri ile yapılan araştırmalar neticesinde, ABL ve BCR genlerinin hücre siklusunun S fazından G2 fazına akışında aralarındaki mesafenin kısaldığı görölmüştür. Hücre döngüsündeki bu periyotta ABL ve BCR genlerinin birleştiği düşünölmektedir (48).

Çalışmalarda BCR genine ve ABL genine çok yakın yerleşimli duplike olmuş genomik bölümlerin yer aldığı ve bugenomik bölümlerin BCR-ABL oluşumunu kolaylaştırarak katkıda bulundukları düşünölmektedir (49).



şekil 3.Phkromozun yapısı (46)

2.7.1.ABL

ABL geni 11 ekzon içerir. 230 Kb uzunluğunda bir gendir (25,50). Çekirdek ve sitoplazmada bulunabilir (25,51).ABL birçok göreve sahip olup; genotoksiteye karşı p53 veya bunun eř fonksiyoneli p73'ün kontrolünü sağlayarak apopitozisi başlatır. Hücre döngüsünü G1 evresinde tutarak büyümeyi baskılar. Ayrıca integrinler aracılığı ile sinyal iletiminde de sitoplazmik ABL görev alır (25,51).

N Terminalinde üç adet SH (srchomolojisi) bölgesi bulunur. SH1 bölgesi tirozin kinaz bölgesidir. ABL1; SH1 alanı yoluyla substrat proteinlerini fosforile eder. Ayrıca artan proliferasyon, stromal adezyon kaybı ve apopitoza direnç gibi önemli hücreyel aktiviteleri etkileyen reseptör olmayan bir tirozin kinazı kodlar (52). SH2 alanı fosfotirozinlere bağlanmasının sağlayan bölgedir. SH3 bölgesi prolince zengin proteinlerin bağladığı bölgedir.

SH2 ve SH3 bölgesi tirozin kinaz aktivitesini (TKA) düzene koyan başka proteinler için tutunma bölgesi olup, katalitik aktiviteye sahip değildir (25,50).

ABL proteinin aminocunda bulunan “cap” olarak adlandırılan yapı, ABL proteinine ait olan SH3 bölgesine ve katalitik aktiviteye sahip bölgelere tutunup protein kinaz aktivitesini bloke eder. Bu sayede ABL genin TKA’sı denetim altında tutulmaktadır (53). 9q34 de lokalize olan ABL genin SH1 kısmı, TKA gösterdiği için önem arz eder. Tirozinkinazlar, fosfat grubunu ATP’den substrat proteine ileterek; farklılaşma ve büyümede görev almaktadırlar. Bu nedenle TKA’nın bozulması maligniteye sebep olabilir (54). Büyümede görevli olan SH1’in, homolog olmayan kromozomlar arasında karşılıklı parça değişimi nedeni ile TKA bozulurak sürekli hale gelir. BCR-ABL birleşmesi, ABL’nin SH1 kısmının malignite dönüşümünde önemli bir rol almaktadır (55).

2.7.2. BCR

BCR (Breakpoint Cluster Region) geni; 22.kromozomun uzun kolunda bulunan 130 kb uzunluğunda bir gen ürünüdür. Bu gen, 160kD’luk sitoplazmik fosfoprotein olan BCR proteini kodları 23 ekzonas sahiptir (56).

2.7.3. BCR-ABL Füzyon Geni

Ph kromozomu, 9. kromozomda yer alan ABL1 ile 22. kromozom üzerinde yer alan BCR genin translokasyonu ile meydana gelir (9;22)(q34;q11). Şekil 4’de füzyon genin oluşumu gösterilmiştir. BCR –ABL1 füzyon geni oluşmasına sebep olur. Bu füzyon geni 22.kromozomdaki BCR nin 5’ucu, 9.kromozomdaki ABL nin 3’ ucu eksonlarından meydana gelir. BCR genin kırılma noktalarına göre değişiklik gösteren; 3 farklı BCR-ABL genin varyantı görülür (p190BCR/ABL, p210BCR/ABL, p230BCR/ABL) (50).

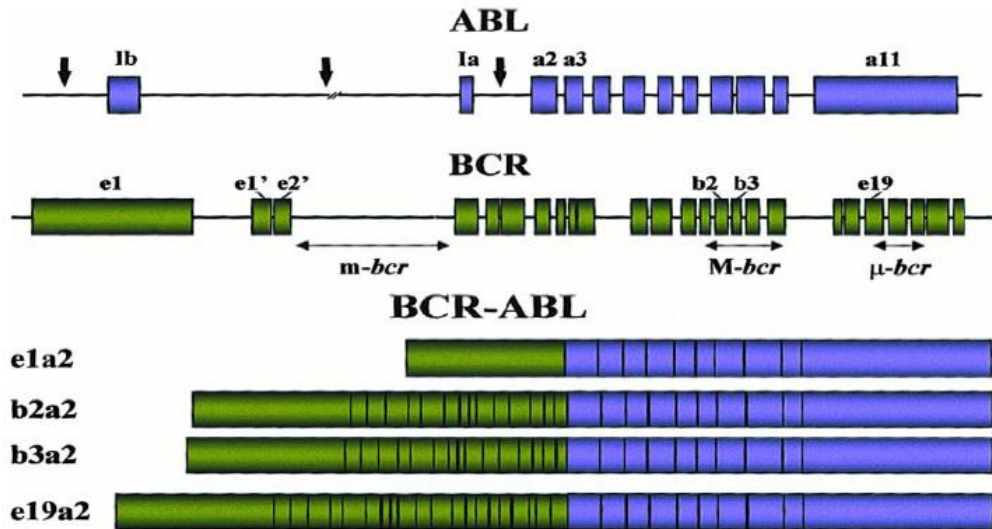
Ph (+) KML hastalarının %99’unda BCR geni ‘‘Majör breakpoint cluster region ‘‘ (M-bcr) adı verilen 5.8kb’lık bölgenin içinde, e12-e16 eksonlar arasındaki bölgeden kırılmasıyla, mRNA 210 kD ağırlığında p210 BCR-ABL füzyon proteini oluşmaktadır. Çoğunlukla kırılmalar ya ekzon 14’ ün (b3) 3’ ya da ekzon 13’ ün (b2) kısmındaki intronlarda meydana gelir. Meydana gelen hibrid transkriptler ya e13a2 (b2a2) ya da e14a2 (b3a2) bütünleşmesine sahiptirler (56).

Nadiren KML vakalarının ve ALL vakalarının üçte ikisinde kırılma e2 ile e2 ekzonlar arasında meydana gelir. Bu bölgede minör BCR (minör break point cluster region(m-bcr)) meydana gelmekte ve 190 kD ağırlığındaki, BCR-ABL proteinini sentezlemektedir. p190 BCR-ABL proteini taşıyan KML hastasında belirgin monositoz görülebilir ve p210 BCR-ABL proteini taşıyan hastalara göre prognozu daha kötü seyredebilir.

Kırılmanın, ABL geninde sabit olması; sağlam ve sağlıklı hücelere etki ederek kanser hücresine çevirmesini kanıtlamaktadır. Kırılmanın BCR geninde sabit olmaması ise hastalığın fenotipini oluşturduğunu ispat etmektedir (56).

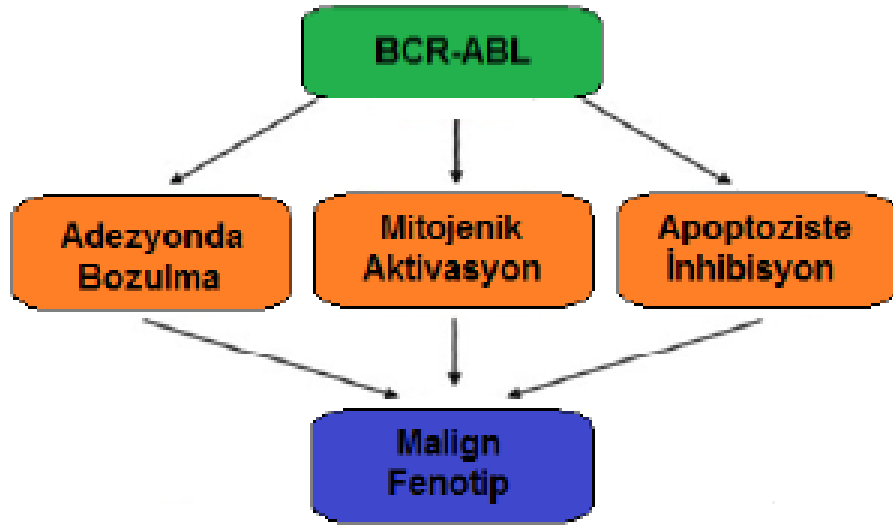
Ondokuzuncu eksonun üzerindeki 3. kırılma bölgesi 'micro break point cluster region'(μ-bcr) olarak isimlendirilir. μ-bcr füzyonu ile 230kD ağırlığındaki BCR-ABL füzyon proteini oluşmaktadır (p230BCR-ABL) (22,23,57). p230BCR-ABL füzyon proteini KNL (kronik nötrofilik lösemi)ile ilişkilendirilmiştir (23,57). KNL klasik KML'ye göre daha iyi seyirli olduğu gözlenmiştir. KNL'de splenomegali ve bazofiliye rastlanmaz (22,23,58). Genellikle hastalığın ilk teşhisinde periferde WBC sayısı $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ aralığındadır(22,23,58).

Üç çeşit BCR-ABL füzyon proteininin de TKA'ı olup deneysel farelerde KML benzeri hastalığa yol açtığı gösterilmiştir (23).



Şekil 4. BCR-ABL füzyon geni oluşum şekilleri (50)

BCR-ABL'nin oluşması ile üç önemli düzenek etkilenir; adezyon defekti, mitojenik aktivasyon ve programlı hücre ölümün inhibisyonu meydana gelerek malign dönüşüm mekanizması gerçekleşmesi Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. BCR-ABL'nin oluşmasıyla üç önemli düzenek etkilenir; adezyon defekti, mitojenik aktivasyon ve programlı hücre ölümünün inhibisyonu meydana gelerek malign dönüşüm mekanizması gerçekleşmesi

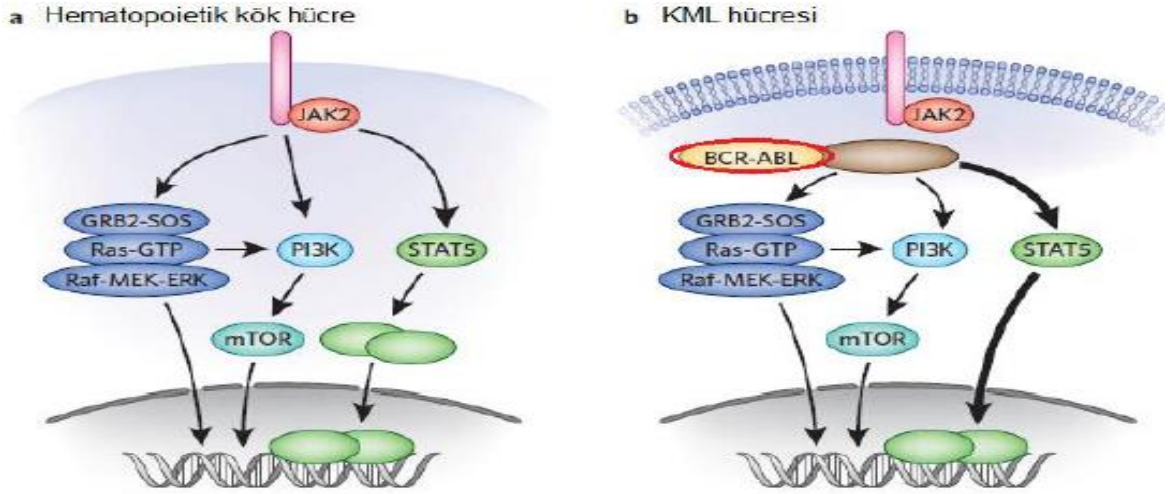
2.7.3.1. Hücre adezyon defekti

Adezyon molekülleri, spesifik olarak dokulara yöneliminde, hücrelerin büyümesinde, inflamasyonun düzene sokulmasında, hücre farklılaşmasında, birbirlerini tanımada ve embriyogenezde rol alırlar.

Sağlıklı hematopoezde öncül hücreler, ilişkili ekstraselüler matrikse ve kemik iliği stroma hücrelerine tutunur. Matriks, progenitör hücrelerin yüzeylerinde eksprese olan reseptörler için adezyon ligand görevi gören ve fibronektin gibi stromal hücrelerce sentezlenen proteinlerden meydana gelir. Progenitör hücreler, adezyon sayesinde sitokin salgılayan hücreler ile bir arada tutulur. Bu sayede sitokinler ile iletilen sinyalleri alabilirler. Bu sinyaller ile öncül hücrelerin gelecekleri belirlenir. İletilen veya iletilemeyen sitokin mesajlarına göre apoptoza uğrar yada hayatta kalır. Ph pozitif progenitör hücrelerinin kemik iliği hücrelerine adezyonları azalır. Bu nedenle; bu progenitör hücreler, normal adezyon progenitörlere sağlanan sinyalleri alamazlar (25).

2.7.3.2. Mitojenik aktivasyonu

BCR-ABL mitojenik olan sinyal yollarını aktif hale getirmektedir. Şekil 6'da aktif olan sinyal yolları gösterilmiştir (59).



Şekil 6.BCR-ABL ile aktif olan sinyal yolları (59).

2.7.3.2.1. Retiküler aktive edici sistem (RAS) aktivasyonu ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağı aktivasyonu: Ras sinyal yolağının kalıcı aktivasyonu malign dönüşüme sebep olur. Ras aktivasyonunda SOS (Son Of Svenless Protein) ve GRB2 (growth factor receptor bound protein) proteinleri görev alır. İnaktif (Ras-GDP), SOS proteinini ile aktif GTP bağlı Ras'a dönüştürülür. Ras proteinleri istirahat halindeki hücrelerde inaktif (Ras-GDP) haldedir. GTP- Ras, Raf-1' e yüksek afinite ile bağlanır. MAPK sinyal yolağını aktifleştirir. Ras sinyal yolağına, BCR-ABL doğrudan tutunarak aktifleştirebilir (25).

2.7.3.2.2. MYC yolağı: Yapılan çalışmalarda MYC'nin seçici gen ekspresyonunun onkogenik role sahip olduğu gösterilmiştir. Myc yolağın etkinleşmesi, BCR-ABL proteininin SH2 kısmı ile alakalıdır. Fakat bu ilişki henüz tam olarak açığa çıkartılamamıştır. Sıçan deneylerinde, Myc'nin etkinleşmesi ile BCR-ABL'in hücresel geninde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (25) .

2.7.3.2.3. JAK-STAT yolağı: JAK proteinleri STAT proteinlerini fosfatlayarak transformasyonuna neden olurlar. BCR-ABL pozitif hücrelerde JAK'lara ihtiyaç duymadan doğrudan fosforlayarak aktifleştirir ve transformasyona sebep olurlar. STAT 3 ve STAT 5 in sürekli kontrolsüz aktif çalışması, apoptozu inhibe ederek malign dönüşüme neden olmaktadır (25).

2.7.3.2.4. Fosfoinozitol-3 kinazyolağı (PI-3K) : Bu sinyal iletim yolağı; büyüme ve yaşama sinyallerinin iletiminden sorumludur (21). Bu yolağın aktivasyonu malign dönüşümle

bağlantılıdır. BCR-ABL, PI-3 kinazı etkinleştirir. Bu yolağın aktifleşmesi sonunda hücre siklusunun inhibitörü olan P27' nin sayısı ve aktivitesini azaltır (25).

2.7.3.3. Apoptozisin İnhibisyonu

Apoptozis genetik olarak programlı ve kontrollü hücre ölümü anlamına gelir. Fare ve insanlarda elde edilen hücre kültürlerine eksojen olarak BCR-ABL aktarılmış. Bunun sonucu büyüme faktörü geri çekilmesiyle apoptozisin başlamasını bloke ettiği görülmüştür (25).

BCR-ABL'nin apoptozu engelleme mekanizmasının nasıl olduğu iyi bilinmemektedir. Bcl-2 protein ailesinin üyeleri BCR-ABL aracılı apoptozun engellenmesine destek olabilirler. BCR-ABL, Ras ve PI-3K aracılığıyla Bcl-2 ailesi üyelerini upregüle edebilmektedir. Bcl-2, Raf-1'in mitokondriye hedeflenmesinde ve böylece pro-apoptotik protein Bad'ın inaktivasyonunda görev alır (25).

2.8. TEDAVİ YANITINI DEĞERLENDİRME

KML hastalarında tam hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt, majör moleküler yanıt kriterleri Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Tedavi yanıt kriterleri (3)

Tam Hematolojik Yanıt	Trombosit sayısı $450 \times 10^3/\mu\text{l}$ altında olması Periferik kanda bazofil % 5 altında olması Beyaz küre sayısı $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ altında olması Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit görülmemesi Splenomegalinin görülmemesi
Sitogenetik Yanıt	Tam sitogenetik yanıt : Ph+ metafazın olmaması Kısmi sitogenetik yanıt : Ph+ metafaz % 1-35 Minör sitogenetik yanıt : Ph+ metafaz % 36-65 Minimal sitogenetik yanıt : Ph+ metafaz % 66-95 Sitogenetik yanıtsızlık : Ph+ metafaz > % 95
Major Moleküler Yanıt	Tam moleküler yanıt : RT-PCR ile ardışık iki ölçümde BCR-ABL mRNA'sının saptanmaması Majör moleküler yanıt : BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçeğe göre % 0,1 altında bulunması

2.9. TEDAVİ

KML hastaları için tedavi yöntemleri, 19. yüzyılda arsenik içeren bileşiklerle başlanmıştır. 1960'lerde busulfan gibi alkalliyici ajanlara geçilmiştir. Busulfan spesifik olmayan bir ajan olup; DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonu etki ederek, nükleik asit işlevini bozar (60).

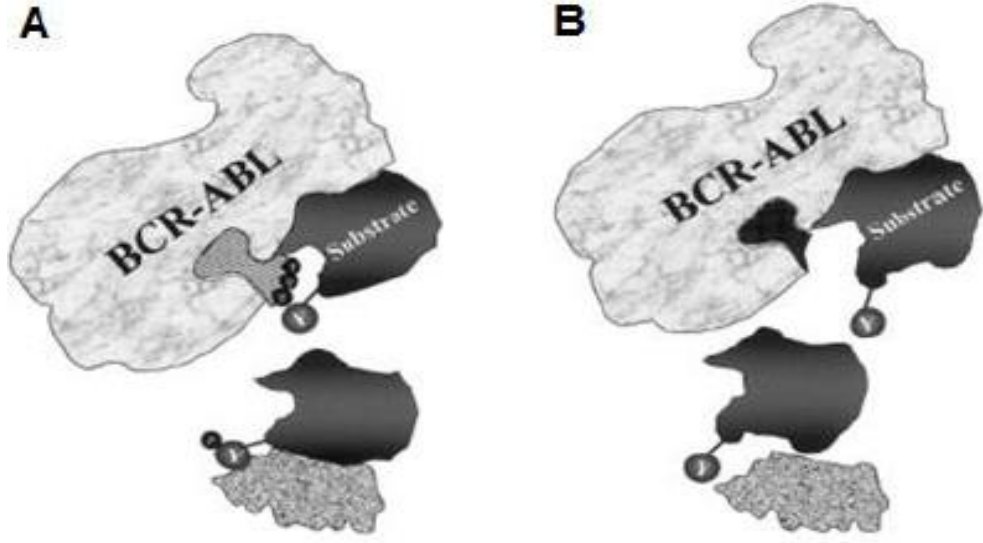
Busulfan tedavisi; 6-8mg/gün başlanarak, takiplerinde beyaz küre sayısının tedavi öncesine göre yarıya düştüğünde, busulfan dozunda yarıya düşürülmelidir. Beyaz küre sayısı $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında görüldüğünde tedavi kesilmelidir (61). Geri dönüşümsüz aplaziye sebebiyet

verebilir. Uzun süreli kullanımında myelodisplazi ve AML'ye neden olabilir (62). Sonraki yıllarda busulfan verilen hastalarda hayatta kalım sürecinin arttığı gösterilmiş. Ancak her zaman kan sayımında düzelme sağlayamamıştır. Ciddi yan etkilerin görülmesinden dolayı tedavi semptomatik olmaktan ileri gidememiştir. Bu nedenlerle günümüzde tercih edilmemektedir(35).

Daha sonraki yıllarda ribonükleotidlerin, deoksiribonükleotide dönüşümünü yani DNA sentezini engeleyen, ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan hidroksiüreler kullanılmaya başlanmıştır. Hidroksiüre 1-6gr/gün dozunda başlanarak, beyaz küre sayısı $5 \times 10^3/\text{uL}$ - $15 \times 10^3/\text{uL}$ arasında olacak şekilde doz düzenlenmelidir (63). Hidroksiüre tedavisi ile kan sayımında düzelme ve semptomatik olarak rahatlama sağlanmıştır fakat busulfan tedavisinde olduğu gibi hastalığın ilerleyişini geciktirmediğinden tercih edilmemektedir (35).

Allojenik kök hücre transplantasyonunu ve interferon α 1970lerde kullanılmaya başlanmış. Bu yöntem Ph kromozomunda negatiflik sağlamış, bununla birlikte yaşam ömrünü de arttırmıştır (35). TKİ öncesi dönemde %50'ye varan kür oranları ve uzun süreli remisyon sağlaması nedeni ile allojenik kök hücre transplantasyonu önemli bir seçenektir (64-66). TKİ'ler klinik kullanıma girmesi ile KML'de allojenik kök hücre transplantasyonu endikasyon kriterlerinde farklılıklar olmuştur(67). Son zamanlarda TKİ'lere yanıt alınmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Genç hasta ve HLA uyumlu (human leukocyte antigen) fenotipi olan durumlarda en iyi cevap alınır (64,65).KML'nin TKİ'lere yanıtı her üç evresinde de allojenik kök hücre transplantasyonu tercih edilebilir (66-68). TKİ'lerin klinik başarısı ile allojenik kök hücre transplantasyonu son zamanlarda ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır (69,70).

KML'nin oluşumu için ABL'nin TKA'sı ve BCR-ABL füzyon geninin gerekliliğinin keşfi ile TKİ bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır.TKİ, imatinib'in piyasaya sürülmesinden sonra, KML ile ilişkili prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir (71). TKİ, BCR-ABL molekülünde ATP'nin bağlandığı bölgeye bağlanır. Substratın ATP tarafından karşılanan fosfat gruplarıyla fosforilasyonunu bloke eder. Böylece BCR-ABL'nin inaktif formda kalmasını sağlar. Sonuç olarak sinyal iletim yollarını bloke ederek apoptozise ve büyüme duraklamasına sebep olarak malign hücrelerde proliferasyonunu azaltır (71). İmatinib etki mekanizması Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7. Tirozinkinaz inhibitörünün etki mekanizması. A- ATP, BCR-ABL'ye bağlanmıştır ve substratı fosforlamaktadır. B- ATP'yi taklit eden sentetik bir molekül, BCR-ABL'nin katalitik merkezine bağlanarak ATP'nin bağlanmasını engellemektedir (25).

Güncel olarak, FDA (U.S Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) tarafından birinci basamak tedavi için dört TKİ onaylanmıştır: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib. Radotinib (Supect®, Dae Wong Pharmaceuticals) yalnızca Güney Kore'de onaylanmıştır. (71)

2.9.1. İmatinib

İlk selektif tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (**Glivec, Novartis Pharmaceuticals**) 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. KML tedavisinde ilk seçenek haline gelmiş olup, standart imatinib günlük dozu 400 mg'dır (71).

İlk TKİ olan imatinib BCR-ABL1'in ATP bağlama bölgesinin hedefleyerek tirozin kinazı inhibe eder. İmatinib, ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere ATP bağlanmasını engeller. Bu sayede BCR-ABL proteininin inaktif formda kalır. ATP'den fosfat transferi yapılamaz. BCR-ABL otofosforilasyonunun inhibisyonu; büyüme duraklamasına ve apoptozise sebep olur (72,73).

İmatinib mesilat kullanımında 3. ve 6. aylarda erken moleküler yanıt oranları (BCR-ABL1 $\leq$ %10 IS) %60 ile %80 arasında farklılık göstermektedir. Birinci ve 5. yılda, MMY oranları sırasıyla %20-59 ve %60-80 arasında değişmektedir. İmatinibin başka bir TKİ ile değiştirilme olasılığı, 10 yıl içinde %26,5 iken, 5 yıl içinde %37 ve %50'ye kadar değişkenlikler olmaktadır (74). Beş yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım sırasıyla % 80–90 ve % 90–95 arasındadır. On yıllık genel sağ kalım % 82-85 arasındadır (75).

İmatinib, düşük kalp ejeksiyon fraksiyonu ve düşük glomerüler filtrasyon hızı olan hastalar için bile mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır ancak bu hastalar için organ toksisitesi açısından dikkatli izlenmelidir uyarısı bulunmaktadır (75). Düşük toleransın en sık görülen nedenleri; erken sıvı tutulumu, gastrointestinal semptomlar, kas krampları, eklem ağrısı, deri döküntüsü ve yorgunluktur (76). Bu advers olayların çoğu zamanla veya kısa bir ilaç arasından sonra düzelir. MMY'ye ulaşan hastalarda doz azaltımı düşünülebilir (77).

İmatinib kullanımı sürecinde en önemli problem, belli bir zamandan sonra tedaviye direnç oluşmasıdır. Yeni sitogenetik anormallikler BCR-ABL amplifikasyonu, P-glikoproteininin aşırı ekspresyonu, BCR-ABL'in kinaz bölgesinde meydana gelen nokta mutasyonları, dirence neden olan mekanizmalardır (71).

İmatinibe yanıtsızlık, intolerans veya direnç olduğu durumlarda nilotinib, bosutinib, dasatinib vs. ikinci nesil ilaçlara geçilmektedir. Bu ilaçların hangisinin seçileceği mevcut mutasyona ve ilaç toksisitesine göre belirlenir (35).

2.9.2.Dasatinib

İkinci nesil bir TKİ olan dasatinib, in vitro olarak mutasyona uğramamış BCR:ABL1'e karşı imatinib'in 325 katı potansiyele sahiptir (77). Dasatinib ayrıca hedef dışı etkiler olarak Src ailesi kinazlarını da inhibe eder. Açık etiketli, çok uluslu randomize faz 3 DASISION çalışması, dasatinib 100 mg/gün'ün, imatinib 400 mg/gün'den önemli ölçüde daha yüksek ve daha hızlı TSY ve MMY'yi indüklediğini ortaya koydu. 12 aylık TSY ve MMY oranları dasatinib grubunda sırasıyla %77 ve %46 ve imatinib grubunda %66 ve %28 olarak bulunmuştur (79).

Dasatinib, ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörüdür. FDA tarafından 2006'da Ph kromozomu pozitif olan imatinibe duyarlı ve dirençli hastalarda kullanımı kabul görmüştür (80). Kullanımında önerilen 100 mg/gün dozdur. Tedavi sürecinde plörezi,diare,pulmoner ödem, aritmi gibi yan etkiler görülebilir (35). İmatinibe intoleransı olan, dasatinib kullanılan

KF-KML hastalarda TSY ve MMY oranları %75 ve %76 şeklinde saptanmıştır. İlk basamak tedaviye dirençli hastalarda TSY ve MMY oranları %40 ve %51 şeklinde saptanmıştır (81,82).

2.9.3.Nilotinib

İkinci nesil bir TKİ olan Nilotinib, BCR-ABL1 için imatinib'den daha fazla potansiyele ve seçiciliğe sahiptir (83).

Nilotinib, imatinibe duyarlı ve dirençli hastalar için kullanımı kabul görmüştür. Kullanımında önerilen doz 400mg/12 sa olup, günde 800mg dozdur. Yapılan bir çalışmada 194 KML hastasında ilk basamak tedaviye dirençli hastalarda nilotinibe TSY ve MMY oranları %30 ve %48 şeklinde saptanmış.

İmatinibe intoleransı olan nilotinib kullanılan KF-KML hastalarda TSY ve MMY oranları %35 ve 47 şeklinde saptanmış (79).

2.9.4.Bosutinib

Src ve ABL'yi hedefleyen ikinci nesil bir TKİ olan Bosutinib'invitro olarak BCR-ABL1'e karşı imatinib ile karşılaştırıldığında c-KIT veya PDGFR'ye (platelet kaynaklı büyüme faktörü) karşı minimum aktivite ile daha yüksek aktivite gösterdi (84,85). BFORE'un 5 yıllık takibinde bosutinib tedavisi sırasında gastrointestinal, karaciğer disfonksiyonu ve döküntü sık görülen yan etkiler olarak gözlenmiştir(86).

2.9.5.Ponatinib

Tek üçüncü nesil TKİ olan ponatinib, birinci ve ikinci nesil TKİ'lere direnç sağlayan T315I mutasyonu dahil olmak üzere mutasyona uğramış BCR-ABL1'i inhibe eder. Ponatinib ayrıca VEGFR, SRC, FGFR ve PDGFR'ye karşı aktiviteye sahiptir (87). Ponatinib, önceki TKİ tedavisine direnç gösteren veya tolere edemeyen KML hastaları için onaylanmıştır. Faz 2 PACE çalışması, dasatinib veya nilotinibe direnç yaşayan veya tolere edemeyen veya T315I mutasyonuna sahip KML'li hastalarda günde bir kez 45 mg başlangıç dozunda ponatinib'in etkinliği gösterilmiştir (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Namık Kemal Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran toplam 50 KML hastasının elektronik ortama kayıtlı poliklinik takip dosyaları incelendi.

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastaların cinsiyeti, KML tanısı koyulduğundaki yaşı, tanı aldığındaki ek hastalıkları (diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik hava yolu hastalıkları), splenomegali varlığı, LDH, albümin, kreatin, hematokrit (Hct), hemoglobin (Hgb), lökosit sayısı, “mean corpuscular volume” ortalama eritrosit volümü (MCV), “mean platelet volume” ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı, periferik yaymadaki eozinofil ve bazofil oranları kaydedildi. Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS risk skorları değerlendirildi. Tanı anında ve tedavinin 6. ayı sitogenetik yanıt karyotip ve FISH çalışmaları ile kemik iliğinden değerlendirildi. Tanı ve takip sürecinde (her 3 ayda bir) RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL gen transkript ölçümleri ile uluslararası ölçeğe göre hesaplanan BCR-ABL/kontrol gen oranları kaydedildi. Yapılan bütün tedaviler kronolojik sıraya göre kaydedildi.

3.1. ÇALIŞMAMIZDAKİ TANIMLAR

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi. Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi (lökosit $<10 \times 10^3 / \mu\text{L}$, trombosit $<450 \times 10^3 / \mu\text{L}$), çevresel kan yaymasında myelosit ve metamyelosit toplamının %5’in altında olması, blast ve promyelosit saptanmaması, ekstramedüller tutulumun olmaması, hızlanmış ve blastik evre belirtilerinin bulunmaması olarak değerlendirildi. Sitogenetik yanıt için FISH yöntemi ile

hesaplanan BCR-ABL1 pozitif interfazların yüzdesine göre değerlendirildi. Moleküler yanıt ise, RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL1 düzeylerine göre değerlendirildi.

a) Remisyon Süresi: Hastaların tedavi sürecinde; THY, TSY ve MMY bir arada olduğu süre olarak kabul edildi (89).

b) Yanıtsızlık: Tedaviye direncin olduğu, tedavi sürecinde remisyonun elde edilemediği durumdur (22).

c) Yanıt Kaybı: Diğer adı ‘sekonder direnç’ olup remisyon sağlandıktan bir süre sonra remisyon öğelerinin THY, TSY ve MMYher hangi birinin bozulması olarak tanımlandı (22).

3.2.TEDAVİ SONUÇLARIN KAYDEDİLMESİ

THY elde edildiği süre (ay olarak) ,TSY elde edildiği süre (ay olarak) ve MMY elde edildiği süre (ay olarak) kaydedildi. Sürelerin başlangıcı imatinibin ilk dozundan itibaren alındı.

3.3.TEDAVİ SONUÇLARINA İLİŞKİN VERİLERİN KAYDEDİLMESİ

Tedavi yanıtını değerlendirmek için tedavi başladıktan sonra 6.ay, 9.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.aylardaki THY,TSY ve MMY ayrı ayrı değerlendirilerek kaydedildi. Sağlanan remisyonun ne kadar sürdüğü ay olarak kaydedildi. Tedavi değişim sebebi; tedavi direnci veya intolerans nedeniyle değişiklik yapıldığı kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darlingtestleri ile kontrol edildi.

6.ay, 9.ay, 12.ay, 24.ay TSY ve MMY varlığı için prediktif değeri olabilecek klinik değişkenleri tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli kullanılarak ayrı ayrı değerlendirildi.

İstatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.



4. BULGULAR

Tablo 4. KML hastalarında demografik ve klinik özellikler

		Overall (n=50)
Yaş (yıl)		52.1 ± 15.7
Cinsiyet	Kadın	19 (38.0)
	Erkek	31 (62.0)
Splenomegali	Splenomegali yok	30 (60.0)
	Splenomegali var	20 (40.0)
HT	Yok	40 (80.0)
	Var	10 (20.0)
DM	Yok	40 (80.0)
	Var	10 (20.0)
KAH	Yok	45 (90.0)
	Var	5 (10.0)
KOAH	Yok	48 (96.0)
	Var	2 (4.0)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı(yüzde); sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde verildi.

HT: Hipertansiyon ;**DM:** Diyabet mellitus; **KAH:** Koroner arter hastalığı; **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Hastaların yaş ortalaması 52.1 ± 15.7 idi. Katılımcıların 19'u (%38) kadın, 31'i (%62) erkekti ve 20 (%40) hastada splenomegali saptandı. Bunların yanında 10 (%20) hastada HT (hipertansiyon), 10 (%20) hastada DM (diyabet mellitus), 5 (%10) hastada KAH (koroner arter hastalığı) ve 2 (%4) hastada KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) mevcuttu (Tablo4).

Tablo 5. KML hastalarında hematolojik parametreler ve prognoz indeksleri

Overall (n=50)		
Hgb (g/dl)		11.6 $\pm$ 1.9
Lökosit ($10^3/uL$)		85.3 [8.4 – 566.0]
Trombosit ($10^3/uL$)		370.5 [105.0 – 830.0]
MCV(fl)		87.2 $\pm$ 7.1
MPV		9.2 [7.6 – 92.0]
Periferik yaymadaki bazofil oranı (%) (tanı anı)		5.0 [1.0 – 24.0]
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (%) (tanı anı)		3.0 [1.0 – 10.0]
LDH (IU/L) (tanı anı)		606.0 [173.0 – 1730.0]
Albumin(gr/dl) (tanı anı)		4.5 [3.5 – 5.2]
Kreatinin(mg/dl) (tanı anı)		0.9 [0.5 – 2.2]
CD34+ oranı (%)		2.0 [0.0 – 56.0]
Sokal skor risk düzeyi	Düşük risk	26 (52.0)
	Orta risk	18 (36.0)
	Yüksek risk	6 (12.0)
Hasford skor risk düzeyi	Düşük risk	22 (44.0)
	Orta risk	23 (46.0)
	Yüksek risk	5 (10.0)
EUTOS skor risk düzeyi	Düşük risk	43 (86.0)
	Yüksek risk	7 (14.0)
ELTS risk düzeyi	Düşük risk	28 (56.0)
	Orta risk	16 (32.0)
	Yüksek risk	6 (12.0)
KML hastalarında BCR-ABL1 alt tipi	210	50 (100)
	190	0 (0)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (min -maks) şeklinde verildi.

Hgb:Hemoglobin ;**MCV:**Mean corpuscule rvolüm; **MPV:**Mean Platelet Volum ;

EUTOS:EuropeanTreatmentandOutcome Study ; **ELTS:**EUTOS long term survival score

Hastaların laboratuvar değerleri dağılımı Tablo 2’de verildi. Periferik yaymada tanı anında ortalama bazofil ve eozinofil oranları 5.0 (1.0 – 24.0)ve 3.0 (1.0 – 10.0)idi. Hastaların

tümünde BCR-ABL1 alt tipi 210 idi. Tanı anında ortalama LDH, albumin, kreatinin ve CD34+ kök hücre oranları sırasıyla; 606.0 (173.0 – 1730.0), 4.5 (3.5 – 5.2), 0.9 (0.5 – 2.2) ve 2.0 (0.0 – 56.0) olarak saptandı.

Sokalskorlamasında 26 (%52) hasta düşük risk, 18 (%36) hasta orta risk ve 6 (%12) hasta ise yüksek risk grubundaydı. Hasfordskorlamasında 22 (%44) hasta düşük risk, 23 (%46) hasta orta risk ve 5 (%10) hasta ise yüksek risk grubunda saptandı.. EUTOS skorlarına bakıldığında; 43 (%86) hasta düşük risk ve 7 (%14) hasta ise yüksek risk grubunda saptandı. Son olarak ELTS risk grupları incelendiğinde; 29 (%58) hasta düşük risk, 15 (%30) hasta orta risk ve 6 (%12) hasta ise yüksek risk grubundaydı (Tablo 5).



Tablo 6. KML hastalarında birinci basamak tedaviye 6., 9., 12., 24., 36. ayda gözlenen THY, MMY ve TSY

İmatinib tedavisi		Yanıt n(%)
THY (6. ay), n=50	Var	50 (100)
TSY (6. ay)n=50	Var	34 (68.0)
MMY (6. ay)n=50	Var	15(30.0)
TSY (9. ay)n=50	Var	38 (76.0)
MMY (9. ay)n=50	Var	25 (50,0)
TSY (12. ay)n=48	Var	35(72,9)
MMY (12. ay)n:48	Var	29 (60,4)
TSY (24.ay)n:45	Var	33(73,3)
MMY (24. ay)n:45	Var	26(57,8)
TSY(36.ay)n:32	Var	25(78.1)
MMY (36. ay)n:32	Var	23(71,9)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

THY:Tam hematolojik yanıt **TSY:**Tamsitogenetik yanıt; **MMY:** Major moleküler yanıt

KML hastalarında birinci basamak tedaviye 6. ayda THY, TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 50 (%100), 34 (%68) ve 15 (%30); 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 38 (%76) ve 25 (%50); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 35(%72,9) ve 29 (%60,4); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 33(%73.3) ve 26 (%57,8); 36. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 25(%78.1) ve 23(%71.9) olarak elde edildi.



Tablo 7. KML hastalarında ikinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, ikinci basamak tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

İkinci basamak tedavi		Overall (n=50)
İkinci basamak tedavi değişikliği	Birinci basamak tedaviye	
	MMY yanıtıslılık	20 (40.0)
	Birinci basamak tedaviye intolerans	5 (10.0)
	Tedavi değişikliği yok	25 (50.0)
İkinci nesil tirozinkinaz İnhibitörleri	Dasatinib	18 (72.0)
	Nilotinib	5 (20.0)
	Bosutinib	2 (8.0)
TSY (6. ay)n:25	Yok	19 (76.0)
MMY (6. ay) n:25	Var	13 (52.0)
TSY (9. ay)n:22	Var	18 (81.8)
MMY (9. ay) n:22	Var	15 (68.2)
TSY (12. ay) n:16	Yok	13 (81.2)
MMY (12. ay) N:16	Var	13 (81.2)
TSY (24. ay)n:9	Var	9 (100)
MMY (24. ay) n:9	Var	9 (100)
TSY (36. ay) n:6	Var	6 (100)
MMY (36. ay) n:6	Var	6 (100)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

TSY:Tam sitogenetik yanıt; **MMY:** Major moleküler yanıt

KML hastalarında ikinci basamak tedavide 18 (%72) hastada dasatinib, 5 hasta (%20) nilotinib ve 2 (%8) hastada bosutinib kullanıldı. İkinci basamak tedaviye geçiş nedenleri arasında en önemli neden 20 (%40) hastada gözlenen birinci basamak tedaviye yanıt alınamaması iken 5 (%10) hastada ise birinci basamak tedaviyi tolere edemedi.

KML hastalarında ikinci basamak tedaviye 6. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 19 (%76) ve 13 (%52); 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 18 (%81.3) ve 15 (%68.2); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 13 (%81.2) ve 13 (%81.2); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı sırasıyla 9 (%100) ve 9 (%100); 36. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı 6 (%100) ve 6 (%100) olarak elde edildi (Tablo 7).



Tablo 8. KML hastalarında üçüncü basamak tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

Üçüncü basamak tedavi		Overall (n=25)
Üçüncü basamak tedavi değişikliği	İkinci basamak tedaviye	
	MMY yanıtı	5 (20.0)
	İkinci basamak tedaviye intolerans	5 (20.0)
	Tedavi değişikliği yok	15 (60.0)
İkinci nesil tirozinkinaz İnhibitörleri	Dasatinib	2 (20.0)
	Nilotinib	3 (30.0)
	Bosutinib	4 (40.0)
	Ponatinib	1 (10.0)
TSY (6. ay) n:10	Var	6 (60.0)
MMY (6. ay) n:10	Var	5 (50.0)
TSY (9. ay) n:7	Var	5 (71.4)
MMY (9. ay) n:6	Var	4 (66.7)
TSY (12. ay) n:6	Var	4 (66.7)
MMY (12. ay) n:6	Var	4 (66.7)
TSY (24. ay) n:3	Var	3 (100)
MMY (24. ay) n:3	Var	3 (100)
TSY (36. ay) n:1	Var	0 (0)
MMY (36. ay) n:1	Var	0 (0)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

TSY: Tam sitogenetik yanıt; **MMY:** Major moleküler yanıt

KML hastalarında üçüncü basamak tedavide 2 (%20) hasta dasatinib, 3 hasta (%30) nilotinib, 4 (%40) hasta bosutinib ve 1 (%10) hasta ponatinib kullanmıştı. Üçüncü basamak tedaviye geçiş nedenleri 5 (%20) hastada ikinci basamak tedaviye yanıt alınamaması iken 5 (%20) hastada ise ikinci basamak tedaviyi tolere edememesiydi. 40 (%80) hastada en son kullanmakta olduğu tedaviye devam edildi.

KML hastalarında üçüncü basamak tedaviye 6. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 6 (%60) ve 5 (%50); 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 5 (%71.4) ve 4 (%66.7); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 4 (%66.7) ve 4 (%66.7); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı sırasıyla 3 (%100) ve 3 (%100) idi. 36. ay takibinde olan 1 hastada nüks olarak TSY ve MMY kaybı görülmüş (Tablo 8).

Tablo 9.KML hastalarında dördüncü basamak tedavide kullanılan ilaçlar ve tedaviye geçiş nedenleri ve 6., 9., 12., 24., 36. ve 48. ayda gözlenen MMY ve TSY sayıları

		Overall (n=5)
Dördüncü basamak tedavi		
Dördüncü basamak tedavi değişikliği	Üçüncü basamak tedaviye MMR yanıtı	4 (8.0)
	Üçüncü basamak tedaviye intolerans	1 (2.0)
İkinci nesil tirozinkinaz İnhibitörleri	Nilotinib	1 (20.0)
	Bosutinib	1 (20.0)
	Ponatinib	3 (60.0)
TSY (6. ay)n:4	Var	4 (100)
MMY (6. ay) n:4	Var	3 (75.0)
TSY (9. ay) n:2	Var	2 (100)
MMY (9. ay) n:2	Var	1 (50.0)
TSY(12. ay) n:1	Var	1 (100)
MMY (12. ay) n:1	Var	1 (100)
TSY (24. ay) n:1	Var	1 (100)
MMY (24. ay) n:1	Var	1 (100)
TSY (36. ay) n:1	Var	1 (100)
MMY (36. ay) n:1	Var	1 (100)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verildi.

TSY:Tam sitogenetik yanıt; **MMY:** Major moleküler yanıt

KML hastalarında dördüncü basamak tedavide 1 hasta (%20) nilotinib, 1 (%20) hasta bosutinib ve 3 (%60) hasta ponatinib kullanmıştı. Üçüncü basamak tedaviye geçiş nedenleri 4 (%8) hastada üçüncü basamak tedaviye yanıt alınamaması iken 1 (%2) hastada ise ikinci basamak tedaviyi tolere edememesiydi. 45 (%90) hastada en son kullanmakta oldukları tedaviye devam edildi.

KML hastalarında dördüncü basamak tedaviye 6. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 4 (%100) ve 3 (%75); 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 2 (%100) ve 1 (%50); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 1 (%100) ve 1 (%100); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı sırasıyla 1 (%100) ve 1 (%100); 36. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı 1 (%100) ve 1 (%100) idi (Tablo 9).



Tablo 10. KML hastalarında prognoza dair verilerin tanımlayıcı istatistikleri

		Total (n=50)
İmatinib sonrası ilaç değişikliği	Sadece imatinib verilmiş	25 (50.0)
	2.basamak tedaviye geçilmiş	25(50.0)
Transplantasyon	Olmamış	49 (98.0)
	Olmuş	1 (2.0)
Nüks	Olmamış	45 (90.0)
	Olmuş	5 (10.0)
Nüks tipi	Sitogenetiknüks	1 (20.0)
	MMYnüks	4 (80.0)
Tedavinin başından nükse kadar geçen süre (ay)		37.5 [9.0 – 60.0]
Mortalite	Sağ	48 (96.0)
	Ex	2 (4.0)
Ex nedeni	KML hastalığı ile ilişkili	0 (0)
	Diğer nedenler	2 (100)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

KML hastalarının 25'ine (%50) sadece imatinib verilirken 25 (%50) hastada ikinci basamak tedaviye geçilmiştir. Hastaların sadece 1'ine (%2) transplantasyon uygulanmış, 5 (%10) hastada nüks gelişmiş ve nüks gelişen hastaların 1'inde (%20) sitogenetiknüks 4'ü (%80) MMYkayı görüldü. Tedaviden nükse kadar geçen süre ortalama 24.0 (12.0 – 54.0) aydır. İzlemlerde 2 hasta (%4) ex olmuştur (Tablo 10).

Tablo 11. Tanı anındaki demografik, patolojik ve klinik özelliklerin 6. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Tam sitogenetik yanıt (6. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,422 (0,113-1,578, p=0,2)	
Yaş	1,042(1,0-1,086 p=0,052)	
Hgb	2,095(1,297-3,385 p=0,002)	1,279(0,615-2,659 p=0,510)
Lökosit	0,981(0,967-0,995 p=0,008)	0,992(0,975-1,010 p=0,387)
Trombosit	0,994(0,990-0,999 p=0,009)	0,994(0,989-0,999 p=0,025)
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	1,039(0,771-1,399 p=0,803)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,852(0,714-1,018 p=0,078)	
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,103(0,026-0,408 p=0,001)	0,141(0,019-1,070 p=0,058)
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	1,556(0,388-6,237 p=0,533)	
<i>Yüksek</i>	0,222(0,034-1,472 p=0,119)	
Hasford skor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,417(0,105-1,660 p=0,214)	
<i>Yüksek</i>	0,056(0,005-0,640 p=0,020)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	0,138(0,023-0,813 p=0,029)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,733(0,188-2,857 p=0,655)	
<i>Yüksek</i>	0,167(0,025-1,115 p=0,065)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

6. ayda TSY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, tanı anındaki periferik yaymada eozinofil ve bazofil oranı, Sokal skor, ELTS skor risk indekslerinin 6. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Hgb, lökosit, trombosit, splenomegali, Hasford skor ve EUTOS skor indeksleri 6. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tanı anındaki anemi derinleştikçe, lökosit ve trombosit sayısı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi. Splenomegali varlığında da tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı. Ayrıca yüksek risk Hasford skoru ve EUTOS skorun , düşük risk grubuna göre 6.ay TSY elde etme olasılığını azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çok değişkenli analizde trombosit sayısı değişkenin anlamlı prediktif etkisi olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 12. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 6. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Major moleküler yanıt (6. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,596(0,174-2,043 p=0,410)	
Yaş	1,006(0,967-1,046 p=0,764)	
Hgb	2,129(1,326-3,418 p=0,002)	1,685(0,984-2,884 p=0,057)
Lökosit	0,972(0,954-0,990 p=0,003)	0,981 (0,960-1,002 p=0,071)
Trombosit	0,999(0,995-1,003 p=0,679)	
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	1,033(0,762-1,401 p=0,834)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,939(0,788-1,119 p=0,481)	
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,000(0,000 p=0,998)	
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,944(0,265-3,363 p=0,930)	
<i>Yüksek</i>	000 (000 p=0,999)	
Hasfordskor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,510(0,145-1,798 p=0,295)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	000(000 p=0,999)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,165 (0,031-0,865 p=0,033)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
Hgb: Hemoglobin; EUTOS: European Treatment an dOutcome Study; ELTS: EUTOS long term survival score		

6. ayda MMY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, tanı anındaki trombosit sayısı, periferik yaymada eozinofilve periferik yaymada bazofil oranı, splenomegali, Sokal skor,Hasford ve EUTOS skor risk indekslerinin 6. ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$) .

Tanı anındaki Hgb, lökosit sayısı, ELTS skor indeksi 6. ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tanı anındaki anemi derinleştikçe, lökosit sayısı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi. Orta risk ELTS skor risk grubun,düşük risk grubuna kıyasla 6.ay MMY elde etme oranını azaldığı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Çok değişkenli analizde hiçbir değişkenin 6.ayda MMY varlığına anlamlı prediktif etkisi olamadığı saptandı (her biri için $p>0.05$).

Tablo 13. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 9. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Tam sitogenetik yanıt (9. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,767(0,196-3,003 p=0,703)	
Yaş	1,047 (1,000-1,096 p=0,052)	
Hgb	4,127(1,756-9,700 p=0,001)	2,681(0,610-11,779 p=0,192)
Lökosit	0,975(0,958-0,992 p=0,005)	0,989(0,971-1,008 p=0,266)
Trombosit	0,995(0,991-0,999 p=0,021)	0,996 (0,988-1,004 p=0,288)
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	0,992(0,728-1,351 p=0,959)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,833(0,695-0,998 p=0,048)	0,837(0,623-1,124 p=0,237)
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,028 (0,003-0,249 p=0,001)	0,066 (0,000-36,942 p=0,399)
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,833(0,190-3,655 p=0,809)	
<i>Yüksek</i>	0,238(0,037-1,551 p=0,133)	
Hasford skor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,568(0,118-2,732 p=0,481)	
<i>Yüksek</i>	0,039(0,003-0,484 p=0,012)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	0,171(0,032-0,922 p=0,040)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,500(0,106-2,355 p=0,381)	
<i>Yüksek</i>	0,083(0,011-0,616 p=0,015)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

9. ayda TSY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, periferik yaymada eozinofil, Sokal skor indekslerinin 9. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Hgb, lökosit sayısı, trombosit sayısı, splenomegali, periferik yaymada bazofil oranı EUTOS, Hasford skor ve ELTS skor indeksleri 9. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tanı anındaki aneminin derinliği artıkça, periferik yaymada bazofil oranı , lökosit ve trombosit sayısı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi. Splenomegali varlığında da tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı. Ayrıca yüksek risk Hasford skoru ve ELTS skorun, düşük risk grubuna kıyasla 9.ay TSY elde etme oranının azaldığı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Çok değişkenli analizde hiçbir değişkenin 9.ayda TSY varlığına anlamlı prediktif etkisi olmadığı saptandı (her biri için $p>0.05$).

Tablo 14. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 9. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Major moleküler yanıt (9. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,421(0,130-1,363 p=0,149)	
Yaş	1,017(0,980-1,055 p=0,369)	
Hgb	2,047(1,315-3,186 p=0,002)	1,563(0,942-2,594 p=0,084)
Lökosit	0,976 (0,962-0,990 p=0,001)	0,985(0,968-1,003 p=0,1)
Trombosit	0,998(0,995-1,001 p=0,262)	
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	1,233(0,897-1,695 p=0,197)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,850(0,693-1,041 p=0,117)	
Splenomegali(ref. Var vsYok)	000(000 p=0,998)	
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	1,071(0,320-3,585 p=0,911)	
<i>Yüksek</i>	0,171(0,018-1,678 p=0,130)	
Hasford skor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,524(0,159-1,727 p=0,288)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	000(000 p=0,999)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,432(0,123-1,515 p=0,190)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

9. ayda MMY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, tanı anındaki trombosit sayısı, periferik yaymada eozinofil ve periferik yaymada bazofil oranı, splenomegali varlığı, Sokal skor, Hasford, EUTOS ve ELTS skor risk indekslerinin 9. ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tanı anındaki Hgb, lökosit sayısı 9. ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tanı anındaki aneminin derinliği artıkça, lökosit sayısı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi.

Çok değişkenli analizde hiçbir değişkenin 9.ayda MMY varlığına anlamlı prediktif etkisi saptandı ($p<0.05$).

Tablo 15. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 12. aydaki TSY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Tam sitogenetikyanıt (12. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,593(0,153-2,297 p=0,449)	
Yaş	1,044(0,997-1,092 p=0,064)	
Hgb	3,508(1,646-7,476 p=0,001)	1,152(0,267-4,964 p=0,850)
Lökosit	0,969(0,951-0,988 p=0,002)	0,983(0,958-1,008 p=0,186)
Trombosit	0,996(0,991-1000 p=0,033)	0,996(0,987-1,004 p=0,317)
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	1,005(0,736-1,372 p=0,977)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,811(0,663-0,991 p=0,041)	0,863(0,630-1,183 p=0,161)
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,021(0,002-0,188 p=0,001)	0,004(00-86,027 p=0,278)
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,900(0,210-3,850 p=0,887)	
<i>Yüksek</i>	0,300(0,048-1,893p=0,200)	
Hasfordskor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,711(0,162-3,115 p=0,651)	
<i>Yüksek</i>	0,56(0,005-0,640 p=0,020)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	0,136(0,021-0,868 p=0,035)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,543(0,120-2,460 p=0,429)	
<i>Yüksek</i>	0,109 (0,015-0,767 p=0,026)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

12. ayda TSY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, periferik yaymada eozinofil oranı ve Sokal skor risk indekslerinin 12. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tanı anındaki Hgb, lökosit sayısı, trombosit sayısı, periferik yaymadaki bazofil değerleri, splenomegali, EUTOS, yüksek risk Hasford ve ELTS skor risk indeksleri 12. ayda TSY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tanı anındaki anemi derinleştikçe, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve periferik yaymadaki bazofil oranı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi. Splenomegali varlığında da tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı. EUTOS, yüksek risk Hasford ve ELTS skor grubundaki hastaların, düşük risk grubuna göre 12.ayda TSY elde etme oranının azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çok değişkenli analizde hiçbir değişkenin 12.ayda TSY varlığına anlamlı prediktif etkisi olmadığı saptandı (her biri için $p>0.05$).

Tablo 16. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 12. aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Major moleküler yanıt (12. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,568(0,169-1,911 p=0,361)	
Yaş	1,030(0,989-1,072 p=0,152)	
Hgb	5,176(1,984-13,503 p=0,001)	5,67E(000p=0,991)
Lökosit	0,972(0,957-0,989 p=0,001)	0,877(000-3,051E p=0,995)
Trombosit	0,998(0,995-1,002 p=0,330)	
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	1,165(0,855-1,588 p=0,334)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,850(0,700-1,032 p=0,1)	
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,002(000-0,034 p=0,00)	000(000 p=0,990)
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,741(0,200-2,747 p=0,654)	
<i>Yüksek</i>	0,089(0,009-0,889 p=0,039)	
Hasford skor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,392(0,105-1,467 p=0,164)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	000(000 p=0,999)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,444(0,114-1,733 p=0,243)	
<i>Yüksek</i>	000 (000 p=0,999)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

12. ayda MMY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, trombosit sayısı, periferik yaymada eozinofil ve bazofil oranı, Hasford, EUTOS, ELTS skor risk indekslerinin 12. Ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tanı anındaki Hgb, lökosit sayısı, splenomegali, yüksek risk Sokal skor indeksi 12.ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tanı anındaki anemi derinleştikçe, lökosit sayısı yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi.Splenomegali varlığında da tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı. Yüksek risk Sokal skor grubundaki hastaların, düşük risk grubuna göre 12.ayda MMY elde etme oranının azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 17. Tanı anındaki demografik,patolojik ve klinik özelliklerin 24.aydaki MMY varlığına göre yanıt etkisi

Bağımlı değişken: Major moleküler yanıt (24. ay)	Tek değişkenli	Çok değişkenli
	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)	Odds oranı (güvenlik aralığı, p)
Cinsiyet	0,417(0,116-1,498 p=0,180)	
Yaş	1,013(0,973-1,054 p=0,541)	
Hgb	3,065(1,582-5,938 p=0,001)	1,302(0,545-3,109 p=0,553)
Lökosit	0,974(0,958-0,991 p=0,002)	0,990(0,973-1,008 p=0,269)
Trombosit	0,998(0,994-1,001 p=0,245)	
Periferik yaymadaki eozinofil oranı (tanı anı)	0,992(0,740-1,330 p=0,958)	
Periferik yaymadaki bazofil oranı (tanı anı)	0,855(0,706-1,037 p=0,112)	
Splenomegali(ref. Var vsYok)	0,016 (0,002-0,104 p=000)	0,026(0,002-0,294 p=0,003)
Sokal skor risk düzeyi (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,627(0,162-2,424)	
<i>Yüksek</i>	0,094(0,009-0,944 p=0,045)	
Hasfordskor risk (ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,469(0,125-1,756 p=0,261)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
EUTOS skor risk düzeyi (ref. Düşük vs Yüksek)	000(000 p=0,999)	
ELTS skor risk düzeyi(ref. Düşük)		
<i>Orta</i>	0,589(0,143-2,424 p=0,464)	
<i>Yüksek</i>	000(000 p=0,999)	
Hgb: Hemoglobin ; EUTOS: European Treatment and Outcome Study ; ELTS: EUTOS long term survival score		

24. ayda MMY varlığı için klinik ve demografik bazı değişkenlerin prediktif değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli olarak lojistik regresyon analizi ile ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre tek değişkenli olarak ele alındığında cinsiyet, yaş, trombosit sayısı, periferik yaymada eozinofil ve bazofil oranı , Hasford, EUTOS, ELTS skor risk indekslerinin 24.ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tanı anındaki Hgb, lökosit sayısı ,splenomegali varlığı, yüksek risk Sokal skor risk indeksi 24. ayda MMY için prediktif olarak anlamlı bir etkileri olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tanı anındaki anemi derinleştikçe, lökosit sayısı ve eozinofil değerleri yükseldikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği gözlemlendi. Splenomegali varlığında da tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı. Yüksek risk Sokal skor grubundaki hastaların, düşük risk grubuna kıyasla 24.ayda MMY elde etme oranının azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çok değişkenli analizde splenomegalinin anlamlı prediktif etkisi olduğu saptandı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

5.1. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

KML, Ph kromozomu ile karakterize edilen ve onun ürünü olan BCR-ABL1 tirozinkinazın artmış aktivitesiyle gelişen bir miyeloproliferatif neoplazmdır (90).

Hastalığın teşhisi ve izlenmesi BCR-ABL1'in saptanmasını içerir. KML'nin patogenezi oluşturan BCR-ABL1 proteini, tirozinkinaz aktivitesine sahiptir. BCR-ABL1'in varlığı, lösemnin hemen hemen tüm hücresel özelliklerini açıklayabilir (artmış hücre büyümesi, apoptozun inhibisyonu, değişen hücre adezyonu, büyüme faktörü bağımsızlığı, bozulmuş genomik süveyans ve farklılaşma) (91).

KML yıllık insidansı, 100.000 yetişkin başına 1.6 vakadır. Hafif bir erkek üstünlüğü vardır (erkek/kadın oranı, 1.4:1). Ortanca tanı yaşı 65'tir (22). Bizim çalışmamızda KML hastalarımızın tanı aldıkları yaş ortalaması 52.1 ± 15.7 olarak bulundu. Katılımcıların cinsiyet dağılımı 19'u (%38) kadın, 31'i (%62) erkek olup erkek üstünlüğü mevcuttu. Erkek/kadın oranı 1,6 saptandı.

1106 hastanın incelendiği ve imatinib ile interferon alfa + düşük doz sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı IRIS çalışmasında; imatinib alan kolda erkek hasta oranı %61,7, kadın hasta oranı %38,3, yaş ortalaması 50 saptanmış (92). Yapılan başka bir çalışmada hastaların 48'i (%56,5) erkek, 37'si (%43,5) kadın olarak saptanmış. Ortanca tanı yaşı 52 olarak bulunmuş (93). Verilerimiz literatürdeki ortalama veriler ile uyumlu görüldü.

Erkekler ve kadınlardaki farklı hedef hücre miktarları, hormonal durumun hastalık seyri üzerindeki etkisi, diğer genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olarak cinsiyet farkının

tedavi yanıtına etkisi ileri sürülmüştür (94-96). Lin ve ark.(97) yaptıkları çalışmada, 10 yıla kadar imatinib tedavisi almış 166 hastanın %54,2'si erkek, %45,8'i kadındı. Erkeklerde kadınlardan daha düşük MMY oranı (%63,3'e karşı %81,6, p= 0,006) ve daha kısa relaps süresi (medyan 354'e karşı 675 gün, p= 0,049) bulmuşlar. Kadın hastaların MMY oranının erkek hastalardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ek olarak, kadınlar erkeklerden daha iyi bir erken moleküler tepkiye sahip olma eğiliminde oldukları gösterilmiş(6 aylık MMY oranı %18,4'e karşılık %11,1). Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavi alan hastalarda 6.ay,9.ay,12.ay,24.ay TSY ve MMY varlığına, cinsiyetin prognostik açıdan anlamlı bir farkı görülmedi. Bunun nedeniçalışmamızdaki hasta sayısının düşüklüğü ile açıklanabilir.

Çalışmamızda KML hastalarımızın tanı anındaki laboratuvar değerleri dağılımı Hgb 11.6 gr/dl $\pm$ 1.9, lökosit sayısı 85.3×10^3 /uL (8.4-566), trombosit sayısı 370.5×10^3 /uL (105.0 – 830.0), periferik yaymada tanı anında bazofil ve eozinofil oranları %5.0 (1.0 – 24.0) ve 3.0 (1.0 – 10.0) olarak saptandı. Hastaların tümünde BCR-ABLalt tipi 210 idi.

Sokalskorlamasında 26 (%52) hasta düşük risk, 18 (%36) hasta orta risk ve 6 (%12) hasta ise yüksek risk grubundaydı. Hasfordskorlamasında 22 (%44) hasta düşük risk, 23 (%46) hasta orta risk ve 5 (%10) hasta ise yüksek risk grubunda saptandı.EUTOS skorlarına bakıldığında; 43 (%86) hasta düşük risk ve 7 (%14) hasta ise yüksek risk grubunda saptandı.. Son olarak ELTS risk grupları incelendiğinde; 28 (%56) hasta düşük risk, 16 (%32) hasta orta risk ve 6 (%12) hasta ise yüksek risk grubundaydı.

KML hastalarının 25'ine (%50) sadece imatinib verilirken 25 (%50) hastada ikinci basamak tedaviye geçildi. Hastaların sadece 1'ine (%2) transplantasyon uygulandı. 5 (%10) hastada nüks gelişti. İzlemlerde 2 hasta (%4) KML dışı sebeplerden ex oldu.

Çalışmamızda, KML hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi; retrospektif olarak inceledik

Tanı anında KML-KF hastalarında eşlik eden anemi sık görülür, ancak aneminin prognoz üzerindeki rolü net değildir. Anemi, KF-KML hastalarında yaygındır ve hastalığın doğası veya diğer komorbiditeler ile ilişkili olabilir. Yapılan önceki çalışmalarda, KF-KML hastaların tanı anındaki aneminin (temel Hgb<12.0 g/dl) yüksek risk özellikleri ve KML ile ilişkili ölümlerle ilişkili olduğunu ancak tedavi yanıtıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır (98). Anemi ayrıca, birkaç çalışmada imatinib başarısızlığından sonra nilotinib alan KML hastalarında progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur(99,100).

Liu ve ark. (101) çalışmalarında; TKİ ile tedavi edilen 258 KML hastası dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, orta derecede anemi ($Hgb \leq 9$ g/dl) ve orta derecede olmayan anemi ($Hgb > 9$ g/dl) olan hastalar karşılaştırmışlar. Orta derecede anemisi olan hastalarda daha yüksek oranda orta-yüksek Sokal riskleri ve daha yüksek lökosit sayıları, daha yüksek myeloblast ve bazofil yüzdesi gibi daha agresif özellikler görülmüş. Ancak optimal yanıt oranları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Sonuç olarak orta derecede anemi, KF-KML hastalarında yüksek riskli KML ile ilişkilidir yorumunu yapmışlardır.

Başka bir çalışmada, Ko ve ark. (102); yüz elli dört KF-KML hastası çalışmaya alınmış. Analizlerinde, orta derecede anemi ($Hgb < 10$ g/dl) ile KF-KML'nin agresifliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Orta derecede anemisi olan hastalarda 3., 6. ve 12. aylarda daha kötü tedavi yanıtları sağlanmıştır.

Jabbour ve ark.(99) yaptıkları bir çalışmada; imatinib başarısızlığından sonra ikinci nesil TKİ'ler ile tedavi edilen KF-KML'li 123 hastada 3 aylık TSY'nin elde edilip edilemeyeceğini değerlendirmişler. Bu çalışmada çok değişkenli bir analizde, yüksek Hgb düzeyi, imatinibe dirençli ikinci nesil TKİ ile tedavide 3 aylık bir TSY başarısı ile ilişkili olduğunu bildirmişler.

KML'nin doğası dışında, anemi diğer komorbiditelerle, yaş veya cinsiyet gibi değişmez özelliklerle ilişkili olabilir. Çalışmamızda tanı anındaki Hgb'nin yanıt etkisini istatistiksel olarak değerlendirdik. Çalışmamızda birinci basamak tedavi alan hastalarda 6.ay, 9.ay, 12.ay, 24.ay TSY ve MMY varlığına etkisi tek faktörlü analizde anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Çoklu analiz değerlerinde sınırda p değerleri görülsede istatistiksel anlamlı saptanmadı. Sonuç olarak tarafımızca tanı anındaki düşük Hgb değerlerinin, yüksek riskli KML ile ilişkili olarak yorumlandı ve birçok literatürdeki verilerde çalışmamızı desteklemektedir.

KML hastalarının % 40'ı başvuru sırasında asemptomatiktir ve başlangıçta tarama amaçlı değerlendirilen hastalarda yüksek lökosit sayısına rastlanır. Yüksek lökosit sayısı nihai KML teşhisine götüren hızlandırıcı bir faktör olarak görülmüştür. Klinik semptomların çoğu, lökosit sayımlarının yükselmesine bağlanabilir. Karaciğer ve dalağın yüksek lökosit nedeni ile büyümesi, tokluk hissine, buna bağlı olarak kilo kaybı ve yorgunluğa yol açan anoreksik davranışa neden olabilir (103).

Quin ve ark. (104) lökosit sayısının MMY'nin elde edilmesi üzerindeki etkisini değerlendirmiş. İmatinib alan yeni teşhis edilmiş toplam 362 KML-KF hasta, ortalama 36 ay boyunca seri olarak izlenmiş. 2013 ELN tavsiyeleri tarafından tanımlandığı gibi 3., 6. ve 12. aylarda optimal yanıt gösteren hastalar, başvuru sırasında optimal olmayan yanıtlar gösterenlere göre önemli ölçüde daha düşük lökosit sayılarına sahip olduğunu saptamışlardır.

Tanı anında yüksek lökosit sayısı, akut lösemi için önemli bir negatif prognostik faktördür (105,106). Oysa KML'deki prognostik değeri, TKİ kullanımının son on yılı boyunca belirsizliğini korumuştur. Çalışmamızda lökosit sayısının tedavi yanıtına etkisini değerlendirdik. Çalışmamızda 6.ay, 9.ay, 12.ay, 24.ayTSY ve MMY varlığına etkisi tek faktörlü analizde, literatürde bildirilen çalışmalar ile uyumlu olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Çoklu analizde anlamlı saptanmamıştır.

Hughes ve ark.nın (107) trombosit sayısının KML yanıt ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada;yeni teşhis edilmiş KF-KML'li imatinib kullanan 103 hastada ; trombosit sayısı 450×10^3 /uLüstünde 35 hasta ilk 12 ay MMY yanıt oranı %54.3; trombosit sayısı 450×10^3 /uL altında 68 hasta ilk 12 aydaki MMY yanıt oranı %38.8 saptanmış ($p=0,137$).Tek faktörlü analizde anlamsız bulunmuş.

Prabhu ve ark. (108), 152 KML vakasında, prognostik değerlerini belirlemek için bireysel parametrelerin sağkalım ile istatistiksel ilişkisi incelenmiştir. Trombosit sayıları gibi parametrelerin sağkalım ile ilişkisiz olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda KML hastalarının tanı anındaki trombosit sayısı ile 6.ay,9.ay,12.ay, 24.ay TSY ve MMY'e etkisi değerlendirildi. Literatürle benzer olarak trombosit sayısı ile MMY arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (her biri için; $p>0,05$). Fakat 6.ay,9.ay ve 12.ay TSY varlığına etkisi tek faktörlü analizde ve 6.ay TSY'e etkisi çok faktörlü analizde anlamlı bulundu.Tanı anındaki yüksek trombosit sayısının MMY varlığı üzerine etkisiz olduğu gözlenmede, geç TSY ilişkili olabileceği düşünüldü.

KML hastalarında bazofil sayısındaki bir artışın hastalığın ilerlemesinin bir işareti olduğu ön görülmektedir (109,110). Kan bazofilinin $> \%20$ hızlanmış fazı tanımlar (3). Bu nedenle bazofil yüzdeleri, bu ölçümün prognostik gücünün nedenleri açık olmasa da yerleşik ve doğrulanmış bir prognostik faktördür(6) .Gelişmiş tahmin gücüne sahip EUTOS skorunda kandaki bazofillerin yüzdesine ve dalak büyüklüğüne dayanan yeni bir prognostik skordur (109).

Hughes ve ark. (107) yeni teşhis edilmiş 103 KF-KML'liimatinib kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada tek faktörlü analizlerde, periferik kan bazofilleri ($p= 0.005$) anlamlı şekilde MMY başarısı ile ilişkiliydi. Çok faktörlü analizde; tedavi öncesi bazofiller ($p= 0.004$) 12. ayda MMY'e ulaşılmasıyla önemli ölçüde ilişkiliydi. Tanı anında bazofil sayısı düşük olan hastalarda 12.ayda MMY yanıtına ulaşma oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Bazofil değerleri 24.ay MMY yanıtı üzerinde anlamlı bulunmamıştır.

Braga ve ark .nın (111) yaptıkları çalışmada da tanı anındaki periferik yaymadaki yüksek bazofil oranı kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda 9.ay ve 12.ay TSY varlığı için tek değişkenli analizimizde periferik yaymadaki bazofil oranı anlamlı bulundu (her biri için $p<0.05$). Tanı anındaki periferik yaymadaki yüksek bazofil oranı KML ilişkili kötü risk faktörü olarak yorumlandı ve literatürdeki verilerde çalışmamızı desteklemektedir.

Splenomegali yeni teşhis edilmiş KML'li hastalarda fizik muayenede tipik bulgular arasındadır. Hughes ve ark.nın (107) yaptıkları çalışmada; tek faktörlü analizlerde dalak boyutu ($p < 0.001$) MMY'in başarısı ile anlamlı ilişkili bulunmuş. Dalağı sol kosta kenarının 5 cm altında olan hastaların %57.4'inde 12. ayda MMY alınmıştır. Daha yüksek derecede splenomegalisi olan hastalarda ise %20.5 'inde 12. ayda MMY'e ulaşılmıştır. Tek faktörlü analizlerde dalak büyüklüğü ($p = 0.002$), MMY'in başarısı ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuş. Dalağı sol kosta kenarının 5 cm altında olan hastaların %78'inde 24. ayda MMY'e, daha yüksek derecede splenomegalisi olan hastalarda ise %46'sında 24. ayda MMY'e ulaşılmıştır. Çalışmamızda tanı anındaki splenomegali varlığının tedavi yanıtı etkisinin birinci basamak tedavide 6.ay TSY, 9.ay TSY, 12.ay TSY ve MMY,24.ay MMY etkisi tek faktörlü analizlerimizde ve 24.ay MMY etkisi çok faktörlü analizimizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatür ile uyumlu olarak tanı anındaki splenomegali varlığının tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı.

Prognostik puanlar, klinisyenlere riske göre tedavileri seçmede ve farklı sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirmede yardımcı olur. KF-KML hastalar için yaygın olarak dört temel prognostik skor kullanılır (Sokal skor, Hasford skor, EUTOS skor, ELTS skor) (112).

TKİ döneminden önce, KML-KF hastalarında riski değerlendirmek için ağırlıklı olarak iki prognostik araç kullanılıyordu; Sokal ve Hasford puanları. Bu puanlar, sırasıyla geleneksel kemoterapi, splenektomi döneminde ve interferon döneminde 1984 ve 1998'de oluşturulmuştur. İmatinibin piyasaya sürülmesinden sonra, 2011'de yayınlanan EUTOS skoru, sağkalım belirteci olarak; tedavinin başlamasından 18 ay sonraki TSY'ı tahmin etmek için geliştirildi (7,8). Bununla birlikte ikinci nesil TKİ'lerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, bu yeni tedavileri alan hastalarda EUTOS skoru güvenilir olmayabilceği görülmüş (43). 2016 yılında imatinib ile tedavi edilen hastalarda güçlü "lösemik ölümün" tanımlanması ve tahmin edilmesi için ELTS skoru oluşturulmuştur (9). Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS skorlarını içeren dört risk skoru arasından ELTS skoruna göre risk sınıflandırması, hasta prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtlarında en yüksek prediktif değere sahip olarak

değerlendirilmiş. Aslında, EUTOS ve ELTS puanları 12 ay içindeki MMY tahmin edebilmiş. En önemlisi, ELTS puanı risk seviyesinden bağımsız olarak herhangi bir zamanda derin moleküler yanıtı tahmin eden tek puanlama sistemi olarak bulunmuş (44).

Bizim çalışmamızda Sokal skor düşük, orta, yüksek risk; Hasford skor düşük, orta , yüksek risk; EUTOS skor düşük, yüksek risk; ELTS skor düşük, orta, yüksek risk gruplarının birinci basamak tedavide 6.ay, 9.ay, 12.ay, 24.ay TSY ve MMY etkisi istatistiksel olarak tek faktörlü analiz ile değerlendirildi. Analizlerimizde Hasford, Sokal, EURO skorlarından orta ve düşük risk grupları anlamlı bulunmadı. Yang ve ark. (113) yaptıkları çalışmada da Hasford orta risk skoru, düşük riskli gruba göre TSY oranı hiçbir önemli farklılık göstermemiş. Düşük ve orta riskli Sokal ve Hasford skorları olan hastalar arasında MMY başarısında da fark bulunmamıştır.

Leiming Xia ve ark. (114) yaptıkları çalışmada Hasford skoru 3 aylık ve 12 aylık TSY ile ilişkisi değerlendirilmiş. Hasford skoru bağımsız olarak 3 aylık TSY varlığı ile ilişkisi anlamlı bulunmuş. Çalışmamızda 6.ay, 9.ay ve 12.ay TSY varlığını değerlendirdiğimiz tek faktörlü analizde yüksek risk Hasford skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yüksek risk Hasford skoru olan hastalarda daha geç TSY alındığı şeklinde yorumlandı. Eri Yamamoto ve ark. (115) yaptıkları çalışmada Sokal ve Hasford skorları, 12 ve 18 aylık TSY tahmin edebildiği ön görüldü.

Seung Ah Yahng ve ark. (116) yaptıkları çalışmada Sokal, Hasford ve EUTOS skorlarında yüksek risk grubunun tümü, düşük risk gruplarına kıyasla hem TSY hem de MMY insidansını önemli ölçüde azalttığı saptanmış. Çalışmamızda literatür ile kısmi benzer olarak yüksek Sokal risk grubu; düşük risk grubuna kıyasla 12.ay ve 24.ay MMY değerlendirilmesinde anlamlı bulunup daha geç yanıt verdiği gözlemlendi. Literatürden farklı olarak yüksek risk Hasford gruplarının; düşük risk grubuna kıyasla MMY oranları açısından fark bulunamadı.

Çalışmamızda yüksek risk EUTOS skor grubu; düşük risk grubuna kıyasla 6.ay, 9.ay ve 12.ay TSY ile ilişkisi anlamlı bulunup , TSY insidansını önemli ölçüde azalttığı saptandı. Yüksek risk EUTOS skor grubu; MMY ilişkisi anlamlı bulunamadı. Hasford ve ark. (8) yaptıkları çalışmada; bazofillerin yüzdesini ve dalak boyutunu kullanan EUTOS skorunun, yüksek risk grubunun %34'ü TSY ulaşmayıp, TSY varlığı ilişkisi anlamlı saptanmış. Hoffmann ve ark. (117) 18.ayda TSY, PFS ve OS'yi tahmin edebildiğini bildirdi. Hoffman ve ark.(118) yaptıkları başka bir çalışmada da yüksek EUTOS risk skorlarına sahip hastalar, TSY ve MMY'e düşük EUTOS riski olan hastalardan önemli ölçüde daha sonra ulaştı.

Çalışmamızda orta risk ELTS skorunun 6.ay MMY ile ; yüksek risk ELTS skoru , referans grubumuz olan düşük risk grubuna kıyasla 9.ay ve 12.ay TSY elde etme oranı azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Eriko Satov ve ark. (44) çalışmasında, KF-KML hastalarda prognoz ve tedavi yanıtı ile ilgili olarak ELTS skorunun prediktif değerini değerlendirmiş. 342 uygun hasta arasında, ELTS skorları hastaların sırasıyla %74'ünde, %21'inde ve %5'inde düşük, orta ve yüksek risk bulunmuş. Yüksek ELTS skorları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek hastalığa özgü mortalite ve daha kötü olaysız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım saptanmış. Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS skorlarını içeren dört risk skoru arasında ELTS skoruna göre risk sınıflandırması, hasta prognozunun değerlendirilmesinde ve ayrıca tedavi yanıtlarında en yüksek prediktif değere sahip olarak değerlendirilmiş (44).

Çalışmamızdaki veriler; literatürdeki veriler ile kısmi uyumlu saptanmıştır. Çalışmamızın tek merkezli ve hasta sayısının kısıtlı olması, ayrıca bütün skora sistemlerinde splenomegali bir risk faktörü olmasına rağmen, bizim çalışmamızda birçok hastanın tanı anındaki radyolojik görüntülerinin olmaması bu nedenle çalışmamızda splenomegalinin fizik muayene ile göreceli değerlendirilmesi sonuçlarda kısmi farklılıklara neden olabileceği düşünüldü.

KML, çoğunlukla 9 ve 22 numaralı kromozomların füzyon proteini BCR-ABL'yi oluşturmak için translokasyonundan kaynaklanır. Yapısal olarak aktif olan bu tirozinkinaz, hücre bölünmesini teşvik eder ve apoptozu bloke ederek hematopoietik kök hücrelerin düzensiz büyümesine yol açar. İmatinib, ATP bağlandığı ve ATP kullanma yeteneğini bloke ederek BCR-ABL fonksiyonunu bloke ettiği bölgede BCR-ABL'ye bağlanan küçük bir moleküldür (119).

1998 yılında klinik uygulamaya giren ilk TKİ, imatinib mesilat idi. İmatinib, yüksek etkinliği, düşük toksisitesi ve kalıcı hematolojik ve sitogenetik yanıtları sürdürme yeteneği nedeniyle KF-KML'de ilk tercih edilen ilaç oldu (120). Başlangıç tedavisi imatinib 400 mg/gün olarak onaylandı. Optimal yanıt verenlerde imatinib süresiz olarak devam ettirilmelidir. Yetersiz yanıt verenler, imatinib başarısızlığı durumlarında, ikinci nesil TKİ'ler önerilir (3).

Cervantes ve ark.(121) yaptıkları çalışmada; KML tanısı aldıktan itibaren üç aydan kısa bir süre içinde imatinib tedavisine başlanmış. Çalışmaya KF-KML'li imatinib kullanan 210 erişkin dahil edilmiş. İlk 3 ayda %98 'inde THY ; altı ayda %73,8'inde TSY elde edilmiş. Üç yıldaki kümülatif yanıt oranları; THY %98,6, TSY %90 ve MMY %82 olarak bulunmuş. TSY 18. ayda %78,8 saptanmıştır. Karaman ve ark. (24) yaptıkları çalışma; 84 Ph (+) imatinib kullanan KML

vakası çalışmaya alınmış. THY oranı üçüncü ayda %88,1 olarak saptanmış. Elde edilen THY altıncı ayda %90,8, 12.ayda %93 ve 18.ayda %96,9 olarak bulunmuştur. 12. ayda%75,4'ünde tam TSY elde edilmiş. 18. ayda10 hastada MMY elde edilmiş (%26,3). KF-KML'de imatinib mesilat halen tolere edilebilir ve etkin bir tedavi seçeneği olarak ilk sıradaki yerini koruduğu saptanmıştır.

Hochhaus ve ark.'nın (92) yaptıkları çalışmada; 1106 KML hastası birinci basamak tedavide 2 gruba ayrılıp bir gruba imatinib diğer gruba TNF- α ve sitozinarabinozid uygulanmış. Çalışma primer sonlanım noktası TSY olarak belirlenmiştir. Çalışma süresince gerektiğinde tedavi değişimine izin verilmiş. İmatinib grubundaki hastaların %15,9'u tatmin edici tedavi yanıtı olmaması nedeniyle çalışmayı bırakmış. İmatinib ile birinci basamak tedavi alan 551 hastanın toplam 51'inde (%9,3) araştırmacılar tarafından çalışma ilacıyla ilişkili olduğu düşünülen ciddi bir yan etki (en sık karın ağrısı)saptanmıştır. İmatinibe rastgele atanan hastaların yaklaşık yarısı (%48,3) imatinib ile çalışma tedavisini tamamlamış ve %82,8'inde TSY ulaşılmıştır. İmatinib grubundaki tüm hastaların tahminen %49,1'i 6. ayda TSY sahip olduğu görülmüş.10 yılın sonunda %91.8 TSYve %93,1 MMY bulunmuş(92).

Çalışmamıza katılan tüm KML hastalarına birinci basamak tedavi olarak imatinib verildi. Çalışmamızda birinci basamak tedavide 6. ayda literatür ile benzer olarak %100 THY elde edildi. Karaman ve ark. (24) yaptıkları çalışma THY altıncı ayda %90,8 idi. Çalışmamızda 6.ayda TSY alınan hasta sayısı literatür ile kısmi benzer olarak 34(%68) saptandı. Cervantes ve ark. (121) yaptıkları çalışmada da; ilk 3 ayda %98'i THY, altı ayda %73.8'i TSY'de bulunmuştu. Çalışmamızda 6.ayda MMY alınan hasta sayısı 15 (%30) elde edildi.

Çalışmamızda KML hastalarında birinci basamak tedaviye 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 38 (%76) ve 25 (%50); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 35 (%72,9) ve 29 (%60,4); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı 33 (%73,3) ve 26 (%57,8); 36. Ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 25(%78.1) ve 23(%71.9) bulunarak literatür ile kısmi benzerdir. Hochhaus ve ark.'nın (92) yaptıkları çalışmada da imatinib grubunda, çalışmanın sonunda TSY oranı %82,8 bulunmuş. Cervantes ve ark. (121) yaptıkları çalışmada üç yıldaki kümülatif yanıt; TSY %90 ve MMY %82 olarak bulunmuş.

Bizim çalışma grubumuzda birinci basamak tedavide imatinib alan hastalarımızın %50'sinde tedavi değişimi gerekli oldu. Çalışmaya katılan 20 (%40) hastada birinci basamak tedaviye yanıt alınamaması ve 5 (%10) hastada ise birinci basamak tedavide intolerans görülmesi nedeniyle ikinci basamak tedaviye geçildi. 25 (%50) hastada imatinib tedavisine devam edildi. Hochhaus ve ark.'nın (92) çalışmasında %9.3 hastada imatinibe bağlı yan etki

görülmüş. Çalışmamızdaki istatistiksel farklılıkların sebeplerinde başta diğer çalışmaların çoğunda tedavi yanıtı ve ilaç değişikliği esas THY ve TSY'e göre değerlendirilirken; bizim çalışmamızda THY, TSY ve MMY tümünün bulunması şartı olması ve buna göre 2. basamak tedaviye geçilmesidir. Ayrıca çalışmamızın tek merkezli ve hasta sayısının kısıtlı olması, çalışmamıza katılan hastaların covid dönemi nedeni ile takiplerinde aksamaların olması, hastaların takip süreleri eşit olmayıp farklılık göstermesi ve takip sürelerinin uzun süreli olmaması nedeni ile ufak istatistiksel farklılıklar açıklanabilir. Sonuç olarak çalışmamızda KML hastalarında imatinib, yüksek etkinliği, düşük toksisitesi ve kalıcı hematolojik, sitogenetik ve majör moleküler yanıtları sürdürme yeteneği olan bir tedavi seçeneği olarak yorumlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda bunu desteklemektedir.

5.2. İKİNCİ BASAMAK, ÜÇÜNCÜ BASAMAK VE DÖRDÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doz artışı da dahil olmak üzere imatinib tedavisine dirençli hale gelen veya doğal olarak dirençli olan KML'li hastalar için, bir sonraki stratejinin denenmesine karar verilirken birkaç önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci nesil TKİ'ler, dasatinib ve nilotinib, bu hastalar için geliştirilmiş etki ve yüksek başarı olasılığı sunar. Genel olarak, etkinlik verileri bu iki ajan için karşılaştırılabilir ve bu nedenle ikinci nesil ajan seçiminde BCR-ABL mutasyon profilini ve hastanın ek hastalıkları dikkate alınmalıdır. Sadece birkaç BCR-ABL mutasyonu, nilotinib veya dasatinib'e daha az yanıt veriyor gibi görünmektedir ve bu vakalarda spesifik mutasyona karşı klinik aktivite gösteren ikinci basamak TKİ'nin seçilmesi önerilir (122).

a) Dasatinib: İkinci nesil TKİ olan dasatinib, in vitro olarak mutasyona uğramamış BCR-ABL1'e karşı imatinib'in 325 katı daha güçlü inhibisyon potansiyeline sahiptir (78). Açık etiketli, çok uluslu, randomize faz 3 DASISION çalışması, dasatinib 100 mg/gün'ün, imatinib 400 mg/gün'den önemli ölçüde daha yüksek ve daha hızlı TSY ve MMY sağladığı ortaya koyulmuştur. 12 aylık TSY ve MMY oranları dasatinib grubunda sırasıyla %77 ve %46 ve imatinib grubunda %66 ve %28 bulunmuştur (123).

b) Nilotinib: İkinci nesil bir TKİ olan nilotinib, BCR-ABL1'i imatinib'den daha güçlü inhibe eder ve daha seçici olarak BCR-ABL1'e bağlanır (83). Açık etiketli, çok merkezli, faz 3 randomize ENESTnd çalışması, nilotinibin (600 mg/gün veya 800 mg/gün), imatinib 400 mg/gün'den daha etkili olduğunu göstermiştir. 12 aylık kümülatif TSY oranları nilotinib 600 mg/gün, nilotinib 800 mg/gün ve imatinib 400 mg/gün'de sırasıyla %80, %78 ve %65

bulunmuştur ($p<0.001$); 12 aylık kümülatif MMY oranları nilotinib 600 mg/gün, nilotinib 800 mg/gün ve imatinib 400 mg/gün'de sırasıyla %44, %43 ve %22 olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$) (124).

c) **Bosutinib:** Faz 3 BFORE çalışması, yeni teşhis edilmiş KML hastalarında bosutinib (günde bir kez 400 mg) ile imatinib (günde bir kez 400 mg) karşılaştırmış. Bosutinib ve imatinib grubunda 12 aylık TSY oranları sırasıyla %77,2 ve %66,4 idi; 12 aylık MMY oranları sırasıyla %47,2 ve %36,9 bulunmuştur. Randomize denemeler, standart doz imatinib ile karşılaştırıldığında 400 mg/gün dozundaki ilk sıradaki bosutinib'in etkililiğini doğrulanmıştır (125).

d) **Ponatinib:** Tek üçüncü nesil TKİ olan ponatinib, birinci ve ikinci nesil TKİ'lere direnç gelişen, T315I mutasyonu dahil olmak üzere mutasyona uğramış BCR-ABL1'i inhibe etme potansiyeline sahiptir. Ponatinib ayrıca VEGFR, SRC, FGFR ve PDGFR'ye karşı aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (87).

Çalışmamızda ikinci basamak tedavisine geçilen 25 (%50) KML hastasından; 20'sinin (%40) birinci basamak tedaviye yanıt vermemesi ve 5'inde ise (%10) ise birinci basamak tedaviye intolerans gelişmesi nedeniyle ikinci basamak tedaviye geçildi. İkinci basamak tedaviye geçilen 25 hastanın (imatinibe yanıtız veya intolerans gelişen hastalar) 15'inde (%60) ikinci basamak tedavide remisyon sağlandı. 25 hastanın 5'inde tedaviye yanıtızlık; 5'inde (%10) ilaç intoleransı gelişmesi nedeni ile tedavi değişikliği yapılarak üçüncü basamak tedaviye geçildi. İkinci basamak tedavide 6. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 19 (%76) ve 13 (%52) ; 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 18 (%81.3) ve 15 (%68.2); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 13 (%81.2) ve 13 (%81.2); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı sırasıyla 9 (%100) ve 9 (%100); 36. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı 6 (%100) ve 6 (%100) ve 48. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı 5 (%100) ve 5 (%100) olarak elde edildi.

İkinci basamak tedavide 18 hastaya dasatinib verildi. 18 hasta içinden 5 hastada (%27) dasatinibe bağlı intolerans gelişmesi nedeni ile üçüncü basamak tedaviye geçildi. Dasatinib ilişkili plevral efüzyon insidansının %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir (126). Yapılan bir çalışmadada dasatinib tedavisine bağlı genel olarak hastaların %16'sında kanama, %26'sında plevral efüzyon ve %9'unda ciddi olumsuz yan etkiler görülmüştür (127). İkinci basamak tedavide dasatinibe bağlı intolerans oranlarını literatür ile desteklenmektedir. Çalışmamızda üçüncü basamak tedavide 2 hasta (%20) dasatinib, 3 hasta (%30) nilotinib, 4 (%40) hasta bosutinib ve 1 (%10) hasta ponatinib kullanmıştı. Üçüncü basamak tedaviye geçiş nedenleri 5

(%10) hastada ikinci basamak tedaviye yanıt alınamaması iken 5 (%10) hastada ise ikinci basamak tedavide intolerans gelişmesi olarak görüldü. 40 (%80) hastada en son kullanmakta olduğu tedaviye devam edildi. KML hastalarında üçüncü basamak tedaviye 6. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 6 (%60) ve 5 (%50); 9. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 5 (%71.4) ve 4 (%66.7); 12. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayıları sırasıyla 4 (%66.7) ve 4 (%66.7); 24. ayda TSY ve MMY alınan hasta sayısı sırasıyla 3 (%100) ve 3 (%100) bulundu.



SONUÇLAR

- 1.Tanı alan KML hastalarımızın erkek/kadın oranı 1,6 bulundu. Hafif bir erkek üstünlüğü saptandı.
- 2.Tanı anında hastalara eşlik eden anemi sık görüldü. Eşlik eden aneminin derinliği ile tedaviye yanıt verme oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.
- 3.Tanı anındaki lökosit sayısındaki artışın TSY ve MMY elde etme olasılığını azalttığı saptandı.
4. Tanı anındaki yüksek trombosit sayısının MMY ilişkisi anlamsız bulunsa da, TSY ile ilişkisi istatistiksel anlamlı görüldü. Yüksek trombosit sayısına sahip hastaların daha geç TSY ulaştığı şeklinde yorumlandı.
- 5.Tanı anında periferik yaymada yüksek bazofil oranına sahip hastaların, tedaviye yanıt verme oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.
- 6.Tanı anında splenomegali varlığının tedavi yanıtını olumsuz etkilediği bulundu.
- 7.Tanı anında düşük ve orta risk skorlarına sahip olan hastalar genel olarak birbirine üstünlüğü görülmedi. Yüksek risk Hasford, EUTOS ve ELTS skorlarına sahip hastaların, düşük risk gruplarına kıyasla TSY elde etme olasılığını azalttığı görüldü. Ayrıca tedavi yanıtlarında en yüksek prediktif değere sahip ELTS skorunda, bizim çalışmamızda da orta risk ELTS skorunun 6.ay MMY insidansının düşük riske göre daha az olduğu görüldü. Yüksek risk ELTS skoru nun düşük risk grubuna kıyasla 9.ay ve 12.ay TSY insidansında önemli ölçüde azalttığı saptandı.

8.İmatinib ile intolerans gelişen veya MMY ulaşamayan hastalarda 2.basamakda 2.nesil TKİ kullanıldı. 2.basamak tedaviye geçen hastaların 6.ayında %52 hastada MMY görüldü. İmatinibe dirençli hastalarda 2.nesil TKİ şans verilmesi gerektiği şeklinde yorumlandı.



ÖZET

AMAÇ: KML,BCR-ABL'yi barındıran, Ph kromozomu ile ilişkili bulunan ilk insan malignitesidir. TKİ'lerin kullanımından önce, medyan sağ kalım 5-7 yıldır. TKİ'lerin kullanımı 10 yıllık sağ kalım oranını yaklaşık %80-90 arasında arttırdı. TKİ'nin tedaviye girmesiyle tedavi yanıtları ve sağkalımı belirleyen yeni prognostik skorlama sistemlerinin kullanımı gündeme gelmişti.ELTS TKİ kullanan hastalarda güncel olarak kullanılmakta olan prognostik skorlama sistemidir. Çalışmamızın TKİ ile tedavi altında olan KML hastalarımızda tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerin tedaviye yanıtı üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM: Çalışmamıza, 2010-2022 yılları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği tarafından tanı almış ve takip edilmiş 50 KML hastası alındı. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımı sonuçları (hemoglobin, lökosit, platelet, periferik yaymada eozinofil ve bazofil oranları) splenomegali varlığı, aldığı tedaviler, TSY ve MMY'leri, risk skorları, periferik kan yayması ve BCR-ABL gen transkript ölçümleri retrospektif olarak toplandı.

BULGULAR: Çalışmamıza 19'u kadın ,31'i erkek 50 KF-KML hastası alındı. KML hastalarının 25'ine sadece imatinib verilirken 25 hastada ikinci basamak tedaviye geçilmiştir. Çalışmamızda tanı anındaki lökosit sayısı daha düşük olan hastaların, birinci basamak tedavide TSY ve MMY verme oranı daha yüksek saptandı. Ayrıca tanı anındaki trombosit sayısı daha yüksek olan hastaların TSY varlığı oranı daha düşük saptandı.Yüksek Hgb değerlerine sahip olan hastaların daha erken TSY ve MMY ulaşıldığı gözlemlendi. Splenomegali varlığı 6.,9.,12. Ay TSY ve 12., 24.ay MMY varlığına etkisi tek faktörlü ve 24.ay MMY etkisi çok faktörlü analizimizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yüksek risk Hasford, EUTOS, ELTS skorların, düşük risk grubuna kıyasla TSY oranları daha düşük olduğu görüldü.

SONUÇ:Çalışmamıza katılan KML hastalarında anemi derinleştikçe tedavi yanıtını olumsuz etkilediği şeklinde yorumlandı. Tanı anındaki yüksek periferik yaymadaki bazofil oranı, yüksek lökosit ve trombosit sayısı kötü prognozla ilişkili bulundu. Tanı anında splenomegali varlığında tedavi yanıtının olumsuz etkilendiği saptandı.Yüksek risk Hasford, EUTOS, ELTS skorların, düşük risk gruplarına kıyasla TSY insidansını azalttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler:Kronik Myeloid Lösemi, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Prognoz, İnsidans

THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AT DIAGNOSIS WITH THE TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA; RETROSPECTIVE STUDY

SUMMARY

OBJECTIVE: CML is the first human malignancy found in animals with the Ph chromosome including BCR-ABL. Before the use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), the median survival was 5-7 years. The use of TKI increased the 10-year average survival rate by approximately 80-90%. With the participation of TKI, new prognostic scoring sites have been used for treatment responses and survival.ELTS is the currently used prognostic scoring system for people using TKI. We aimed to investigate the effect of clinical and laboratory features at the time of diagnosis on treatment response in CML patient under treatment with TKI.

METHODS: 50 CML patients diagnosed and followed up by Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine Hematology Clinic between 2010-2022 were included in our study. Demographic data of the patients, complete blood count results (hemoglobin, leukocyte, platelet, eosinophil and basophil criteria in peripheral smear), presence of splenomegaly, treatments received, complete cytogenetic response (CCR) and major molecular response (MMR), risk scores, peripheral blood smear and BCR-ABL gene transcript measurements were taken retrospectively.

RESULTS: 50 CF-CML patients, 19 female and 31 male, were included in our study. While only imatinib was given in 25 of the CML patients, it was passed in the second step in 25 patients. In our study, patients with lower leukocyte counts at the time of diagnosis had a higher rate of CCR and MMR in the first-line treatment. In addition, the rate of presence of CCR was found to be lower in patients with higher platelet count at the time of diagnosis. It was observed that patients with high Hgb values achieve earlier CCR and MMR. Splenomegaly had an effect on 6th, 9th, 12th month CCR and 12th, 24th month MMR was found to be statistically effective in our single factor and 24th month MMR multi-factor analysis. High-risk Hasford, EUTOS,ELTS scores, and low-risk groups CCR rates were lower.

CONCLUSION: As the anemia deepened in CML patient participating in our study, it was interpreted as negatively affecting the treatment response. High basophil ratio in peripheral smear at the time of diagnosis, high leukocyte and platelet counts were found in those living with a poor prognosis. At the time of diagnosis, the negative effect of splenomegaly examination treatment was detected. It was observed that the high-risk Hasford, EUTOS,ELTS

scores decreased the incidence of CCR compared to the low-risk class.

Key Words:Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Prognosis, Incidence



KAYNAKLAR

1. Rowley JD (1973). Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243(5405), 290–293. <https://doi.org/10.1038/243290a0>
2. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF (2003). Chronic myeloid leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 132–152. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.132>
3. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley JF et al. European LeukemiaNet (2009). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *Journal of clinical oncology :official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(35), 6041–6051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0779>
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. (2013). European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 122(6), 872–884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F. et al. (2006). Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*, 108(6), 1809–1820. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-005686>
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F. et al. (2020). European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4), 966–984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
7. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. (1984). Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 63(4), 789–799.
8. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. (2011). Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*, 118(3), 686–692. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-319038>

9. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G. et al. (2016). Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 30(1), 48–56. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.261>
10. Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, Janssen JJWM, Hoogendoorn M, Visser O. et al. (2018). Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "realworld" CML patients. *Leukemia*, 32(10), 2299–2303. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0136-7>
11. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Specchia G, Levato L. et al. (2018). The use of EUTOS long-term survival score instead of Sokal score is strongly advised in elderly chronic myeloid leukemia patients. *Blood*, 132, 44.
12. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B. et al. (2020). Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(10), 1385–1415. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0047>
13. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J. et al. (2006). Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 108(1), 28–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-0092>
14. Branford S, Fletcher L, Cross NC, Müller MC, Hochhaus A, Kim DW. et al. (2008). Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*, 112(8), 3330–3338. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150680>
15. Two Cases of Disease and Enlargement of the Spleen, in Which Death Took Place from the Presence of Purulent Matter in the Blood. (1845). *Edinburgh medical and surgical journal*, 64(165), 400–423.
16. Virchow R. (1845). Weisses Blut. *Virchow's Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur- und Heilkunde*.
17. Nowell PC, Hungerford DA (1960). Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*, 25, 85–109.

18. Virchow R: Die leukaemie in gesammelte abhandlungen zur wissen, Schaftlichen Medizin, Meidinger, Frankfurt, 1865.
19. Oberender C. (2014). Sequence analysis of the NUMB gene in chronic myeloid leukaemia patients (Doctoraldissertation).
20. Bresalier RS, Kopetz S, Brenner DE (2015). Blood-based tests for colorectal cancer screening: do they threaten the survival of the FIT test? Digestive diseases and sciences, 60(3), 664–671. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3575-2>
21. Rumpold H, Webersinke G. (2011). Molecular pathogenesis of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia - is it all BCR-ABL?. Current cancer drug targets, 11(1), 3–19. <https://doi.org/10.2174/156800911793743619>
22. Quintás-Cardama A, Cortes JE, (2006). Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clinic proceedings, 81(7), 973–988. <https://doi.org/10.4065/81.7.973>
23. Liesveld JL, Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders, Williams Hematology 9th edition. p. 1437-1475
24. Karaman A, Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, Kahraman S, Tunalı S. ve ark. (2016). Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. DEU Tıp Fakultesi Dergisi, 30, 103-12.
25. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. (2000). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood, 96(10), 3343–3356.
26. Archimbaud E, Maupas J, Lecluze-Palazzolo C, Fiere D, Viala JJ. (1989). Influence of cigarette smoking on the presentation and course of chronic myelogenous leukemia. Cancer, 63(10), 2060–2065. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890515\)63:10<2060::aid-cnrcr2820631031>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890515)63:10<2060::aid-cnrcr2820631031>3.0.co;2-2)
27. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. (2012). Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitör therapy. Cancer, 118(12), 3123–3127. <https://doi.org/10.1002/cncr.26679>
28. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. (2016). The 2016 revisiontothe World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

29. Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G. et al. (2005). Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics*, 116(1), 140–143. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2473>
30. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM (1999). Thebiology of chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 341(3), 164–172. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410306>
31. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. (1988). Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Seminars in hematology*, 25(1), 49–61.
32. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Rios MB, Giles FJ. et al. (1999). Chronic myelogenous leukemia in non lymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer*, 86(12), 2632–2641. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991215\)86:12<2632::aid-cnrcr7>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991215)86:12<2632::aid-cnrcr7>3.0.co;2-a)
33. Steinberg M. (2007). Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clinical therapeutics*, 29(11), 2289–2308. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.11.005>
34. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM (1997). Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *British journal of haematology*, 96(1), 111–116. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.d01-1982.x>
35. Apperley JF. (2015). Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* (London, England), 385(9976), 1447–1459. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62120-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62120-0)
36. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, Green DR. (1992). Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature*, 359(6395), 552–554. <https://doi.org/10.1038/359552a0>
37. http://hematolojياتlasi.com/atlas_content.php?id=51, h.a.
38. Soysal T, Eşkazan AE, <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/204/kronik-miyeloid-losemi-klinik-bulgular-tani-tedavi.pdf>
39. Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. et al. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Vol. 2, p. 439). S. H. Swerdlow (Ed.). Lyon: International agency for research on cancer.

40. Pfirrmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. (2015). Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Annals of hematology*, 94 Suppl 2, S209–S218. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2316-0>
41. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC. et al. (1998). A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(11), 850–858. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.11.850>
42. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D. et al. (2014). The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European Leukemia Net 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *International journal of hematology*, 100(4), 379–385. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1649-0>
43. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T. et al. (2018). Introduction of second-generation tyrosine kinase inhibitors may reduce the prognostic impact of high-risk patients, according to the European treatment and outcome study (EUTOS) score. *Leukemia & lymphoma*, 59(5), 1105–1112. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1365858>
44. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T. et al. (2020). The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer Medicine*, 9(23), 8931–8939. <https://doi.org/10.1002/cam4.3516>
45. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S. et al. National Comprehensive Cancer Network (2009). NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 7(9), 984–1023. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0065>
46. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. (1984). Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*, 36(1), 93–99. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90077-1)
47. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. (1999). Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Annals of internal medicine*, 131(3), 207–219. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00008>

48. Neves H, Ramos C, da Silva MG, Parreira A, Parreira L. (1999). The nuclear topography of ABL, BCR, PML, and RAR alphagenes: evidence for gene proximity in specific phases of the cell cycle and stages of hematopoietic differentiation. *Blood*, 93(4), 1197–1207.
49. Saglio G, Storlazzi CT, Giugliano E, Surace C, Anelli L, Rege-Cambrin G. et al. (2002). A 76-kb duplicon maps close to the BCR gene on chromosome 22 and the ABL gene on chromosome 9: possible involvement in the genesis of the Philadelphia chromosome translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(15), 9882–9887. <https://doi.org/10.1073/pnas.152171299>
50. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. (2002). BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene*, 21(56), 8652–8667. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206094>
51. Saglio G, Cilloni D. (2004). Abl: the prototype of oncogenic fusion proteins. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 61(23), 2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4271-0>
52. Goldman JM, Melo JV (2001). Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 344(14), 1084–1086. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441409>
53. Laneuville P. (1995). Abl tyrosine protein kinase. *Seminars in immunology*, 7(4), 255–266. <https://doi.org/10.1006/smim.1995.0030>
54. Goldman JM, Melo JV. (2003). Chronic myeloid leukemia-- advances in biology and new approaches to treatment. *The New England journal of medicine*, 349(15), 1451–1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020777>
55. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. (2002). Chronic myelogenous leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 111–135. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.111>
56. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. (2000). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *BLOOD-NEW YORK-*, 96(10), 3343-3356.
57. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE (2015). Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic proceedings*, 90(10), 1440–1454. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>
58. Karanas A, Silver RT. (1968). Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 32(3), 445–459.

59. Fabbro D. (2012). BCR-ABL signaling: A new STATUS in CML. *Nature chemical biology*, 8(3), 228–229. <https://doi.org/10.1038/nchembio.900>
60. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology* London: MC Graw Hill, International Edition, 1995; 298-343
61. Enright H, McGlave P. Chronic myelogenous leukemia in Hoffman R, Edward S, *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd Edition: 1155-1171.
62. Shepherd PC, Richards S, Allan NC. (1994). Severe cytopenias associated with sequential use of busulphan and interferon-alpha in chronic myeloid leukaemia. *British journal of haematology*, 86(1), 92–96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb03257.x>
63. Rushing D, Goldman A, Gibbs G, Howe R, Kennedy BJ. (1982). Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *American journal of clinical oncology*, 5(3), 307–313. <https://doi.org/10.1097/00000421-198206000-00013>
64. Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, Dupont B, Nademanee A, Begovich AB. et al. (2001). Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience. *Blood*, 98(10), 2922–2929. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.10.2922>
65. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K. et al. (2002). The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*, 99(11), 4200–4206. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.11.4200>
66. Özen M, Üstün C, Öztürk B, Topçuoğlu P, Arat M, Gündüz M. ve ark. (2017). Allogeneic Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia and the Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on Survival: A Quasi-Experimental Study. *Kronik Myeloid Lösemide Allojenik Nakil ve Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Sağkalıma Etkisi Bir Öncesi-Sonrası Çalışması*. *Turkish journal of haematology :official journal of Turkish Society of Haematology*, 34(1), 16–26. <https://doi.org/10.4274/tjh.2015.0346>
67. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A. et al. (2014). Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. *Swiss medical weekly*, 144, w13928. <https://doi.org/10.4414/smwm.2014.13928>

68. Grigg A, Hughes T. (2006). Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12(8), 795–807. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.03.012>
69. Simon W, Segel GB, Lichtman MA. (2006). Early allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the imatinib era: a preliminary assessment. *Blood cells, molecules & diseases*, 37(2), 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2006.06.006>
70. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, Giralt SA, Szer J, Arora M. et al. (2008). Impact of prior imatinibmesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 112(8), 3500–3507. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141689>
71. Litzow MR. (2006). Imatinib resistance: obstacles and opportunities. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 130(5), 669–679. <https://doi.org/10.5858/2006-130-669-IROAO>
72. Walz C, Sattler M. (2006). Novel targeted therapies to overcome imatinibmesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Critical reviews in oncology /hematology*, 57(2), 145–164. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.06.007>
73. Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R, Galietta A, Rostagno R, Scapozza L. (2003). Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *The Lancet. Oncology*, 4(2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)00979-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)00979-3)
74. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C. et al. (2016). Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of clinical oncology :official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(20), 2333–2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
75. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ et al. (2017). Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*, 31(11), 2398–2406. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.253>
76. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L. et al. (2015). Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the

- randomized CML-study IV. Leukemia, 29(5), 1123–1132.
<https://doi.org/10.1038/leu.2015.36>
77. Michel C, Burchert A, Hochhaus A, Saussele S, Neubauer A, Lauseker M. et al. (2019). Imatinib dose reduction in major molecular response of chronic myeloid leukemia: results from the German Chronic Myeloid Leukemia-Study IV. *Haematologica*, 104(5), 955–962. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.206797>
 78. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, Norris D, Barrish JC, Behnia K. et al.. (2004). Discovery of N-(2-chloro-6-methyl- phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)- piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4- ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *Journal of medicinal chemistry*, 47(27), 6658–6661. <https://doi.org/10.1021/jm049486a>
 79. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F. et al. (2007). 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*, 110(10), 3540–3546. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080689>
 80. Alkan Tali Ö. İmatinib mesilate kullanan kronik myeloid lösemili hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi.
 81. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL. et al. (2008). Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 22(6), 1200–1206. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.84>
 82. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ. et al. (2007). Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 109(6), 2303–2309. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047266>
 83. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A. et al. (2005). Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer cell*, 7(2), 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.007>
 84. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A. et al. (2006). Invitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against

- imatinib-resistant Bcr-Abl⁺ neoplastic cells. *Cancer research*, 66(23), 11314–11322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1199>
85. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J. et al. (2003). SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Ablkinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer research*, 63(2), 375–381.
 86. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P. et al. (2022). Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*, 36(7), 1825–1833. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>
 87. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F. et al. (2009). AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer cell*, 16(5), 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
 88. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C. et al. (2018). Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*, 132(4), 393–404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>
 89. Mahon FX. (2017). Treatment-free remission in CML: who, how, and why?. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2017(1), 102–109. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.102>
 90. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, *Essential Haematology* 5th Edition p:174- 175
 91. Chereda B, Melo JV (2015). Natural course and biology of CML. *Annals of hematology*, 94 Suppl 2, S107–S121. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2325-z>
 92. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP et al. (2017). Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*, 376(10), 917–927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>
 93. Çekdemir D, Gündüz M. Imatinib Mesylate Treatment in Chronic Myeloid Leukemia. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2020. **10**(1): p. 107-112.

94. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR. et al. (2014). Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiation and environmental biophysics*, 53(1), 55–63. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0507-4>
95. Shaw HM, Milton GW, Farago G, McCarthy WH (1978). Endocrine influences on survival from malignant melanoma. *Cancer*, 42(2), 669–677. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197808\)42:2<669::aid-cnrc2820420238>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197808)42:2<669::aid-cnrc2820420238>3.0.co;2-l)
96. Waldron I. (1983). Sex differences in illness incidence, prognosis and mortality: issues and evidence. *Social science & medicine* (1982), 17(16), 1107–1123. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(83\)90004-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(83)90004-7)
97. Lin HX, Sjaarda J, Dyck J, Stringer R, Hillis C, Harvey M. et al. (2016). Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *European journal of haematology*, 96(4), 360–366. <https://doi.org/10.1111/ejh.12597>
98. Faber E, Mužík J, Koritáková E, Nečasová T, Jindra P, Cmunt E. et al. (2015). Significance of anemia in patients with cml at diagnosis and during the treatment with imatinib outside the clinical trials: Camelia Registry Experience.
99. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G. et al. (2013). The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 13(3), 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.12.005>
100. Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, Giles F, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J. et al. (2013). Prediction of outcomes in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia*, 27(4), 907–913. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.305>
101. Liu Z, Shi Y, Yan Z, He Z, Ding B, Tao S. et al. (2020). Impact of anemia on the outcomes of chronic phase chronic myeloid leukemia in TKI era. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 25(1), 181–185. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1765563>
102. Ko PS, Yu YB, Liu YC, Wu YT, Hung MH, Gau JP. et al. (2017). Moderate anemia at diagnosis is an independent prognostic marker of the EUTOS, Sokal, and Hasford scores for survival and treatment response in chronic-phase, chronic myeloid

- leukemia patients with frontline imatinib. *Current medical research and opinion*, 33(10), 1737–1744. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1356708>
103. Sessions J. (2007). Chronic myeloid leukemia in 2007. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64(24 Suppl 15), S4–S9. <https://doi.org/10.2146/ajhp070484>
 104. Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, Lai YY, Zhu HH, Liu YR.et al. (2016). Combination of White Blood Cell Count at Presentation With Molecular Response at 3 Months Better Predicts Deep Molecular Responses to Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Medicine*, 95(2), e2486. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002486>
 105. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ.et al. (2007). Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*, 109(3), 926–935. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-024729>
 106. Hoyos M, Nomdedeu JF, Esteve J, Duarte R, Ribera JM, Llorente A.et al. (2013). Core binding factor acute myeloid leukemia: the impact of age, leukocyte count, molecular findings, and minimal residual disease. *European journal of haematology*, 91(3), 209–218. <https://doi.org/10.1111/ejh.12130>
 107. Hughes TP, Branford S, White DL, Reynolds J, Koelmeyer R., Seymour JF. et al. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (2008). Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic- phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood*, 112(10), 3965–3973. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-161737>
 108. Prabhu M, Kochupillai V, Sharma S, Ramachandran P, Sundaram KR, Bijlani L. et al. (1986). Prognostic assessment of various parameters in chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 58(6), 1357–1360. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860915\)58:6<1357::aid-cnrcr2820580629>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860915)58:6<1357::aid-cnrcr2820580629>3.0.co;2-m)
 109. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB. et al. (1988). Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 61(7), 1441–1446. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880401\)61:7<1441::aid-cnrcr2820610727>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1441::aid-cnrcr2820610727>3.0.co;2-c)

110. Cervantes F, López-Guillermo A, Bosch F, Terol MJ, Rozman C, Montserrat E. (1996). An assessment of the clinicohematological criteria for the accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *European journal of haematology*, 57(4), 286–291. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1996.tb01379.x>
111. Braga GW, Chauffaille MDLLF, Moncau JEC, Souto EX, Silva MRR, Kerbaux J. (1996). Chronic myeloid leukemia (CML): prognostic factors and survival analysis. *Sao Paulo Medical Journal*, 114, 1083-1090.
112. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S. et al. (2020). The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(8), 2138–2149. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9>
113. Yahng SA, Jang EJ, Choi SY, Lee SE, Kim SH, Kim DW. (2014). Prognostic discrimination for early chronic phase chronic myeloid leukemia in imatinib era: comparison of Sokal, Euro, and EUTOS scores in Korean population. *International journal of hematology*, 100(2), 132–140. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1600-4>
114. Xia L, Qian W, Yang M, Li Q, Liu F, Xie Y. (2015). Comparison of the utility and applicability of the Sokal, Hasford, and EUTOS scores in a population of Chinese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia undergoing imatinib therapy. *OncoTargets and therapy*, 8, 2485–2492. <https://doi.org/10.2147/OTT.S85313>
115. Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, Tanaka M, Fujimaki K, Kishimoto K. et.al (2014). European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer science*, 105(1), 105–109. <https://doi.org/10.1111/cas.12321>
116. Yahng SA, Jang EJ, Choi SY, Oh YJ, Bang JH, Park J. et al (2012). Comparison of Sokal, Hasford and EUTOS Scores in Terms of Long-Term Treatment Outcome According to the Risks in Each Prognostic Model: A Single Center Data Analyzed in 255 Early Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Frontline Imatinib Mesylate. *Blood*, 120(21), 2794.
117. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A. et. al (2013). The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*, 27(10), 2016–2022. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.171>

118. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Castagnetti F, Di Raimondo F, Casado LF. et al (2017). Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia*, 31(3), 593–601. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.246>
119. Frame D. (2007). New strategies in controlling drug resistance. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*, 13(8 Suppl A), 13–17. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2007.13.s8-a.13>
120. Gora-Tybor J, Robak T. (2008). Targeted drugs in chronic myeloid leukemia. *Current medicinal chemistry*, 15(29), 3036–3051. <https://doi.org/10.2174/092986708786848578>
121. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda JC. et al. (2010). Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*, 95(8), 1317–1324. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.021154>
122. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosée P, Kantarjian HM. (2010). Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia*, 24(1), 6–12. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.193>
123. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M. et al. (2010). Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 362(24), 2260–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>
124. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C. et al. (2010). Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 362(24), 2251–2259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614>
125. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW. et al. (2018). Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(3), 231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>

126. Brixey AG, Light RW. (2010). Pleural effusions due to dasatinib. Current opinion in pulmonary medicine, 16(4),351–356.
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328338c486>
127. PLZF, LEUKEMIC TRANSFORMATION BY(2008). Dasatinib long-term efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib: a two-year update of the START-C study. Assistant Editors, 93(s1), 372.



EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAYI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Kronik Myeloid Lösemi hastalarında tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin tedavi yanıtı ile ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Seval Akpınar / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	25.01.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.03.01.03		
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	67 b		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: