

# Kronik Miyeloid Lösemi Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

## Retrospective Analysis of Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single Institution Experience

Hakkı Onur KIRKIZLAR<sup>1</sup>(ID), Ahmet Muzafer DEMİR<sup>1</sup>(ID)

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML), erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1.6/100.000'dir. Tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada amacımız KML tanısıyla izlenen hastalarla ilgili merkezimizin sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçları literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** KML tanısı ile tedavi almakta olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirildi. Hastaların Dünya Sağlık Örgütü 2008 ölçütlerine göre evrelendirilmeleriyle birlikte Sokal skorlamaları yapıldı. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları Avrupa Lösemi Ağı 2009 ölçütlerine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların demografik ve klinik verilerinin diğer çalışmalara benzer olduğu saptanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörü sonrası tedavide geçmişe göre büyük başarı sağlanmasına rağmen uzun dönemli takiplerde hastaların bir kısmında imatinib altında yanıt alınamamakta ya da yanıt kaybı geliştiği izlenmekte ve çalışmamızdaki hastaların %35'inde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü kullanımı gerekmektedir.

**Sonuç:** Hedefe yönelik tedavilerin en önemli öncüsü olan imatinib ile başta olmak üzere tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte KML'nin sağkalımında çok önemli başarı elde edilmekle birlikte hastaların uzun dönemli takiplerinde direnç ya da intolerans nedeniyle tedavi değişimi gerekmektedir. Yeni tedavi seçenekleriyle birlikte ilk sıra ilaç seçiminde değişiklikler, tedavi hedeflerinde ve hasta takiplerinde yeni kriterler kullanılması beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik miyeloid lösemi; Tedavi; Prognoz

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic myeloid leukemia (CML) has an annual incidence of 1.6 cases per 100,000 population and approximately %15 of the adult leukemias. Average age of diagnosis is 65 years. In this study we aim to evaluate the patients with CML followed from our institute and compare the characteristics and outcomes with literature data.

**Patients and Methods:** We included 57 patients to this study. All the patients evaluated due to demographical and clinical features. Risk assessment and staging applied with World Health Organization 2008 criteria and Sokal risk scoring system. We determined hematological, cytogenetic and molecular response according to European Leukemia Network 2009 criteria.

**Results:** Our demographical and clinical data were similar with other studies. Although these successful results, some of the patients could not have response or lost the obtained response by long term follow up. Due to this, we have to start %35 of the patients second generation tyrosine kinase inhibitor therapies.

**Conclusion:** Since the tyrosine kinase inhibitor therapies introduced as first examples of targeted therapies, the overall survival in CML prolonged. Although these successful results, in longer

**Makale atfı:** Kırkızlar HO, Demir AM. Kronik miyeloid lösemi olgularının geriye dönük değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2019;3(4):85-91.

### Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Hakkı Onur KIRKIZLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Edirne-Türkiye

Geliş: 26.12.2019 - Kabul: 13.01.2020

E-posta: onurkirkizlar@gmail.com

follow up some of the patients still need the switch treatment due to drug intolerance or resistance. With the introduction of new treatment options there will be challenging changes in the choice of first line treatment, treatment aims and follow up criterias of patients.

**Key Words:** Chronic myeloid leukemia; Treatment; Prognosis

## GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalmasıyla tanımlanan bir hematopoetik kök hücre hastalığı olup, Philadelphia kromozomunu yansıtan t(9;22) translokasyonunun eşlik ettiği kronik miyeloproliferatif neoplazmlar arasında sınıflandırılmaktadır. KML, erişkin lösemilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yıllık insidansı yaklaşık 1.6/100.000'dir. Tanısı sırasında ortalama yaşın 65 olduğu saptanmıştır (1,2).

Bu çalışmada amacımız; KML tanısı ile izlenen hastalar ile ilgili merkezimizin sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçları literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Şubat 2003-Kasım 2011 tarihleri arasında tanı konmuş 57 KML hastasının dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.05.2012 tarihli, 2012/107 numarası ile onaylandı.

Çalışmaya, KML tanısı konulmuş, tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için tanı sonrasında en az altı ay süre ile tedavi olmuş, 18 yaşından gün almış ve düzenli takibi yapılmış olan hastalar dahil edildi.

Tanı anında hematolojik, sitogenetik ve moleküler tetkiklerine ulaşılamayan, düzenli takip ve kontrollerine gelmeyen ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. KML tanısı ile tedavi almakta olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tanı sırasında evrelemeleri DSÖ 2008 ölçütlerine göre yapıldı (1). Sokal risk skorları hesaplandı (3).

Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt için Avrupa Lösemi Ağı (ELN) 2009 yanıt ölçütleri kullanıldı (4). Olaysız sağkalım için olay tanımı olarak; ELN ölçütlerine göre başarısızlık, tedaviyi bıraktıracak yan etki gelişimi, tedavi altında ölüm ve blastik ya da hızlanmış evreye geçiş kullanıldı.

Yan etki tanımlamaları için "Cancer Insititute Common Toxicity Criteria 3.0 (CTC/CTCAE V 3.0)" kullanıldı (5).

İstatistiksel analizler Math Lab 7.12.0 (Lisans Numarası: 12-64223-05656-55232-40443-24472-55074) programı kullanılarak yapıldı. Veriler; sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu ve Log-rank testi kullanıldı (6,7). İki sonuç arasındaki fark  $p < 0.05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon amaçlı Pearson testi kullanıldı. Ko-

relasyon katsayısı ile birlikte  $p < 0.05$  olması anlamlı kabul edildi. Regresyon analizleri multipl lineer regresyon (çok değişkenli lineer regresyon) yöntemiyle yapıldı. Grup verilerinin karşılaştırılmasında ise Fischer exact testi ile birlikte Spearman rank korelasyon testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 57 hastanın 31 (%54.4)'i erkek, 26 (%45.6)'sı kadındı. Erkek/Kadın oranı 1.2 bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması 50.7 yıl (22-74), erkeklerin yaş ortalaması 48.2 yıl, kadınların yaş ortalaması 53.6 yıldır. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların tanı anında DSÖ 2008 tanı ölçütlerine göre; 54 (%94.7)'ü kronik evrede, 2 (%3.5)'si hızlanmış evrede, 1 (%1.8)'i de blastik evredeydi. Sokal risk skorlarına göre %42.1'i düşük risk, %38.6'sı orta risk, %19.3'ü yüksek riskli saptanmıştır.

ELN 2009 ölçütlerine göre, tedavi hedefi olan 12. ayda tam sitogenetik yanıt [TSY; t(9;22) negatif saptanması] elde edilmesi başarı ölçütü olarak değerlendirilmiştir. Bu ölçüte göre çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. Cinsiyet (erkek/kadın), yaş ( $< 60$  yıl ve  $> 60$  yıl), bazofil yüzdesi ( $< 5\%$  ve  $> 5\%$ ) ve dalak büyüklüğü ( $< 10$  cm ile  $> 10$  cm) ile tedavi başarısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Her kat sayının %95'lik güven aralığı sıfır değerini kapsadığı için, bu değişkenlerin 12. ayda TSY elde etme başarısını istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Hastaların 49 (%86)'u tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisi öncesi hücre sayısını azaltmak amacıyla hidroksiüre (HU) tedavisi alırken, 8 (%14) hastada ilk olarak imatinib ile tedaviye başlanmıştır. Hastaların hiçbir TKİ öncesi HU dışında bir tedavi almamıştır. Hiçbir hasta da ilk tedavi olarak ikinci kuşak TKİ (nilotinib, dasatinib) kullanmamıştır. Hastaların tümüne imatinib 400 mg/gün tedavisi başlanmıştır.

Imatinib ile tedaviye başlandıktan sonra 55 (%96.5) hastada üç ay içerisinde ELN 2009 kriterlerine göre tam hematolojik yanıt (THY; lökosit  $< 10.000/mm^3$ , trombosit  $< 450.000/mm^3$ , miyelosit + metamiyelosit  $< 5\%$ , bazofil  $< 20\%$ , blast ve promiyelosit periferde olmaması, ekstrapmedüller tutulum olmaması ve splenomegali kaybolması) elde edilmiştir. Tedavi ile üçüncü ayda THY sağlanamayan sadece 2 (%3.5) hasta tespit edilmiştir. Hastaların sitogenetik yanıt durumları floresan in situ hibridizasyon (FISH) testi ile yapılmıştır. Yalancı pozitiflik oranı  $< 8\%$  olarak kabul edilmiştir. On ikinci ay değerlendirilmesinde imatinibe devam eden 52 hasta incelenebilmiştir. Otuz sekiz hastada TSY

**Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

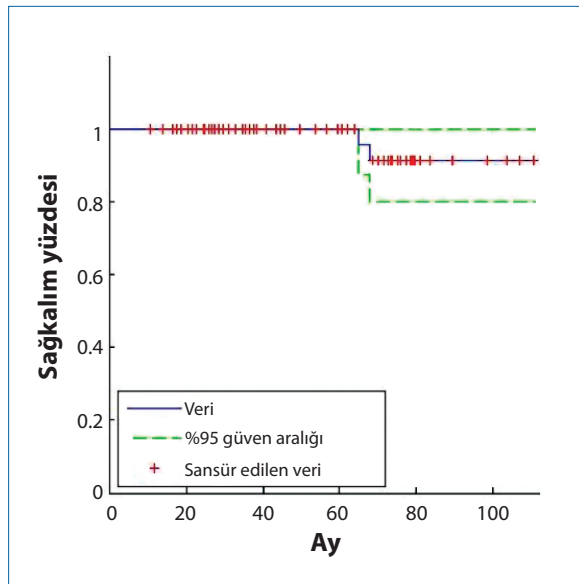
	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Tanı yaş (yıl)	57	22	74	50.70	14.46
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	57	5600	597.000	151.278,9	129.426,5
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	57	3800	549.000	134.196,5	118.961
Nötrofil %	57	55.02	96.44	85.60	8.08
Hb (g/dL)	57	4.2	15.5	10.68	2.47
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	57	30.000	2.220.000	490.280,7	351.484,6
Bazofil (/mm <sup>3</sup> )	57	0	35.630	2809,22	5355,68
Bazofil %	57	0	9.13	2.06	2.30
Eozinofil (/mm <sup>3</sup> )	57	100	17.700	2671,40	3126,18
Eozinofil %	57	0.05	8.36	2.13	1.95
Splenomegali* (cm)	57	0	17	4.17	4.55
Kl Blast %	57	0	25	2.47	4.38
ÇK Blast %	57	0	20	1.47	3.47

\* Kot kavsi geçiren splenomegali.

Kl: Kemik iliği, ÇK: Çevresel kan, Hb: Hemoglobin.

elde edilmiştir. Hastaların moleküler yanıt düzeyleri çevresel kandan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonuçlarıyla ELN 2009 ölçütlerine göre sınıflandırılmıştır. On sekizinci ayda 57 hastanın RT-PCR ile 50'sinde majör moleküler yanıt (MMY; bcr-abl < %0.1) elde edilmiştir.

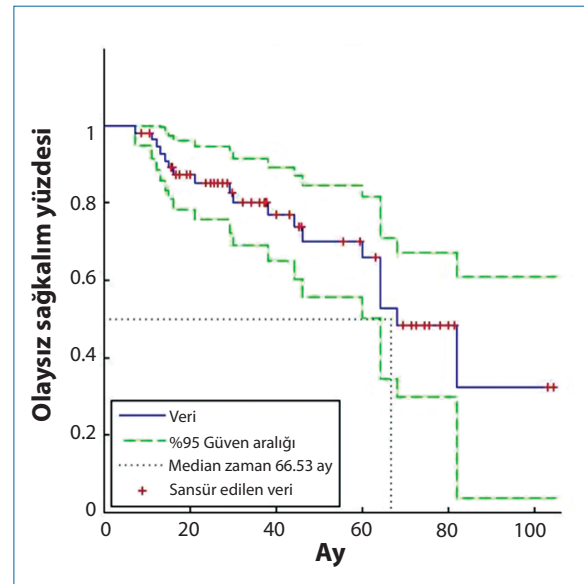
Hastaların median takip süresi 51 ay olarak bulunmuştur. Hastaların toplam sağkalım oranını değerlendirdiğimizde, takibimizde olan 57 hastadan sadece ikisi hayatını kaybetmiştir. Toplam sağkalım oranı %96.5 olarak saptanmıştır (Şekil 1). İki ölüm olgusundan biri KML ile ilişkili blastik dönüşüm, diğeri ise hasta hem TSY hem de MMY altında iken KML ile ilişkisiz kardiyak olay nedeniyle gelişmiştir.



Şekil 1. Toplam sağkalım zaman eğrisi.

Hastaların sağkalım analizlerini değerlendirdiğimizde olay tanımı olarak; ELN 2009 ölçütlerine göre başarısızlık, tedaviyi bıraktıracak yan etki gelişimi, tedavi altında ölüm ve blastik ya da hızlanmış evreye geçiş kullanılmıştır. Olaysız sağkalım olasılıkları Kaplan-Meier ve Log rank testleriyle değerlendirilmiştir. Bu tanımlamaların altında, toplam olaysız sağkalım oranları 12. ayda %94.5, 24. ayda %84.9 ve 60. ayda %63.5 olarak bulunmuştur (Şekil 2).

Kullanılan tedaviler ile sık karşılaşılan yan etkiler değerlendirildiğinde, 57 hastanın 30'unun hekime ifade ettiği herhangi bir yan etki olmamıştır. Hastaların 27'sinde ise en sık; 17 hastada sitopeni, 3 (%5.2) hastada gastrointes-



Şekil 2. Toplam olaysız sağkalım eğrisi.

tinal sistem (GİS) bulguları (bir hastada diyare, bir hastada bulantı kusma, bir hastada karaciğer fonksiyon testlerinde 2-3 kat artış), 4 (%7) hastada kas iskelet sisteminde ağrı, 3 (%5.2) hastada ödem (iki hastada periferik, bir hastada bifüßür) ve 1 (%1.8) hastada halsizlik şikayeti oldu. Hastalardan gastrointestinal yan etki (diyare) şikayeti olan hastada, aynı zamanda günlük hayatını etkileyecek seviyede halsizlik şikayeti de mevcuttu. Hematolojik derece 3-4 yan etki izlenen 17 (%29.8) hastanın; 5 (%8.7)'inde pansitopeni, 2 (%3.5)'inde anemi ve nötropeni, 1 (%1.8)'inde anemi ve trombositopeni, 1 (%1.8)'inde nötropeni ve trombositopeni, 3 (%5.2)'ünde izole anemi ve 5 (%8.7)'inde izole nötropeni izlenmiştir.

Median takip süresi 51 ay olan hastaların son aldıkları tedavi durumlarına göre dağılımları Şekil 3'te özetlenmiştir. Elli yedi hastanın 37'sinde imatinib ile tedaviye devam edilmekteyken, 20 hastada imatinib sonrası ikinci kuşak TKİ tercih edilmiştir. O dönemki kılavuz önerileri doğrultusunda tarif edilen 12. ve 18. ayda moleküler ve sitogenetik yanıt elde edilememesi durumunda 20 hastanın yedisinde önce imatinib dozu 600 mg/gün'e yükseltilmiş, ardından ikinci kuşak TKİ tercih edilmiştir. Bir hastada gastrointestinal yan etki nedeniyle ilk 12 ay imatinib 400 mg/gün kullanıldıktan sonra 12-18. aylar arasında yan etki nedeniyle imatinib 300 mg/gün kullanılmış, ardından 18. ayından daha sonra yan etkinin devam etmesi nedeniyle hastanın kendi kararı ile 300 mg/gün'den daha düşük dozlarda ve düzensiz ilaç kullanımından sonra 3-6 ay arasında gelişen yanıt kaybı nedeniyle ikinci kuşak TKİ'ye geçilmiştir. Geri kalan 12 hastada ise tarif edilen 12. ve 18. aylardan sonraki dönemlerde moleküler yanıt kaybı gelişmesi üzerine doz değişikliği yapmadan ikinci kuşak TKİ'ye geçiş yapılmıştır.

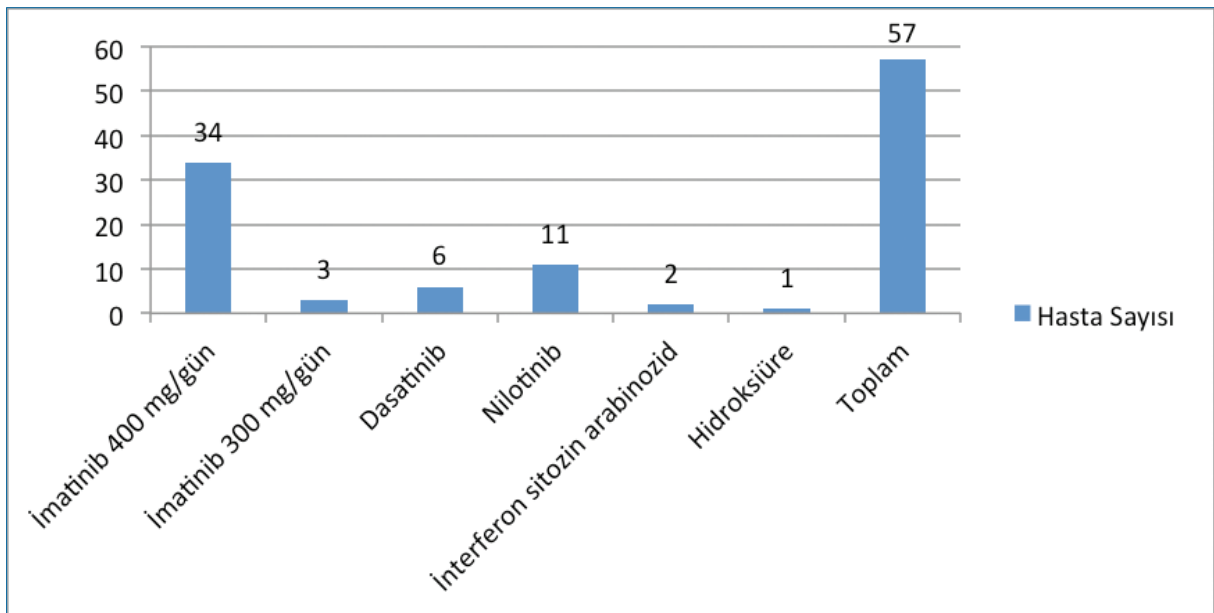
## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı IRIS çalışmasıyla benzerlik göstermekteydi (8). Ancak kanser istatistiklerinde KML yaş ortalaması 64 bulunmuş olup, bizim ve IRIS çalışmasına göre daha yüksektir. Kanser istatistikleri ile klinik çalışmalar arasındaki bu yaş farklılığının nedeni, ileri yaştaki hastaların bir kısmının tanı konulmasına rağmen, kendi istekleri ya da takip eden klinisyenlerin kararı doğrultusunda tedavi kapsamına alınmaması ya da ileri bir merkeze refere edilmeden tedavi başlanması olabilir. Ayrıca günümüzde, henüz Türkiye'deki KML hastalarının demografik özellikleriyle ilgili yapılan çalışmada da yaş oranı bizim çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur (11). Her üç çalışmanın kısa bir karşılaştırması Tablo 2'de özetlenmiştir.

IRIS çalışmasında hastaların Sokal risk skorlarına göre %52.5'i düşük risk, %29'u orta risk ve %18.5'i yüksek riskli olarak saptanmıştır (8). Risk skorlarının dağılımı birbirine yakın olarak değerlendirilmiştir. Türk KML çalışmasında hastaların Sokal skor dağılımı belirtilmemiştir (11).

Hastaların demografik özellikleri ve risk durumları belirlendikten sonra güncel kılavuzlar eşliğinde tedavileri imatinib 400 mg olarak başlanmıştır (4,8-10).

Tedavi ile üçüncü ayda THY sağlanamayan sadece iki hasta vardı. İlk hastanın tanı anında blastik fazda olduğu görülmüştür. İkinci hastanın ise yanıtızlık nedeniyle yapılan mutasyon analizi incelemesinde T315I mutasyonu taşıdığı tespit edilmiştir. Her üç çalışmada da benzer THY elde edildiği görülmüştür (8,11).



Şekil 3. Hastaların son kullandıkları tedavilerin dağılımı.

**Tablo 2. Klinik çalışmaların verilerinin karşılaştırılması**

	Trakya tek merkez	IRIS <sup>a</sup>	Türk KML <sup>b</sup>
Hasta sayısı	57	553	1133
Yaş (median)	50.7	50	46.1
Erkek (%)	54.4	61.7	49.3
Kadın (%)	45.6	38.3	50.7
Tam hematolojik yanıt (3. ayda) (%)	96.5	95.3	95.7
Tam sitogenetik yanıt (12. ayda) (%)	66.6	69	63.8 <sup>c</sup>
Majör moleküler yanıt (18. ayda) (%)	87.7	65	NA <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 8 nolu kaynaktan alınmıştır.  
<sup>b</sup> 11 nolu kaynaktan alınmıştır.  
<sup>c</sup> Herhangi bir zamanda.  
<sup>d</sup> Değerlendirilemedi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sitogenetik yanıt durumları FISH testi ile yapılmıştır. Yalancı pozitiflik oranı %8 kabul edilmiştir. ELN kriterlerine göre başarı belirteci olarak 12 ayda TSY elde edilmesi hedeflenen hastaların 52'si incelenebilmiştir. Çalışmamızın sonuçları IRIS çalışmasıyla benzerdir. Kliniğimizde 2012 yılından önce rutin olarak konvansiyonel sitogenetik inceleme yapılamadığından, tüm hastalarımızda tanı ve izlem açısından FISH testi kullanılmıştır.

On sekizinci ayda 57 hastadan 50 (%87.7)'sinde MMY elde edildiği saptanmıştır. Oysa IRIS çalışmasında 18. ayda %65'inde MMY elde edildiği tespit edilmiştir (8). Bu farkın nedeninin, kliniğimizde 2012 yılına kadar bakılan RT-PCR incelemelerinde henüz uluslararası skala (International Scale-IS) ile uyumlu düzeltme katsayısının kullanıldığı standardize edilmiş bir laboratuvar kiti kullanılmamasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların ortalama izlem süresi 51 ay olarak bulunmuştur. Hastaların toplam sağkalım oranını değerlendirdiğimizde, takibimizde olan 57 hastadan sadece iki tanesi hayatını kaybetmiştir (bir hasta KML ilişkili, bir hasta KML ilişkisiz eksitus). Toplam sağkalım oranı %96.5 olarak saptanmıştır. IRIS çalışmasında toplam sağkalım ise %89 olarak bulunmuştur. Eğer KML ile ilişkili olmayan nedenler çıkartılırsa, sağkalım oranı %95 ve çalışmamıza da benzer bulunmuştur.

Olaysız sağkalım açısından imatinibin etkinliğini değerlendirdiğimizde ise, toplam olaysız sağkalım oranları, 12. ayda %94.5, 24. ayda %84.9 ve 60. ayda %63.5 olarak bulunmuştur.

Hematolojik derece 3-4 yan etkileri IRIS çalışması ile karşılaştırıldığında daha sık rastlandığı izlenmiştir. Bu farklılığın toplumlar arasındaki genetik farklılıktan dolayı geliştiği düşünülmektedir. Non-hematolojik evre 3-4 yan etkilerini IRIS çalışmasıyla karşılaştırdığımızda, kas-iskelet sisteminde ödemin IRIS'e göre daha fazla olduğu izlenirken

diğer non-hematolojik yan etkilerde belirgin bir farklılık izlenmemiştir.

İmatinib altında takip edilmekte olan 37 hastanın 34'ü imatinib 400 mg/gün kullanırken, üç hastada imatinib dozu 300 mg/gün'e düşürülmüştür. Bu üç hastadan birinde tedavi ile yanıt alınamayan diyare, birinde sitopeni, birinde de diyaliz altında takip edilen kronik renal yetersizlik ve sitopeni olması nedeniyle doz azaltılması gerekmiştir. Çalışmada bulunan 20 (%35) hasta ikinci kuşak TKİ kullanmaktadır. Yanıtsızlık nedeniyle yapılan TKİ değişimi öncesi bakılan TKİ direnç mutasyon analizinde bir hastada T315I mutasyonu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen epidemiyolojik, risk belirteçleri ve tedavi yanıt değerlendirmelerini genel olarak değerlendirerek çalışmanın yapıldığı dönemdeki diğer literatür verilerine benzerlik göstermektedir. Ancak çalışma yanıt değerlendirmesinde o dönemde teknik eksiklikler nedeniyle konvansiyonel sitogenetik yerine FISH kullanılması, FISH için dış merkeze gönderilen örneklerde suboptimal yanıt elde edilmesi ve moleküler yanıtın standardize edilememesi göze çarpmaktadır. Güncel hastalarımıza baktığımızda ise 2012 yılından sonra IS kullanılan RT-PCR test kitlerinin ve konvansiyonel sitogenetik testinin kullanıma girmesi ve FISH testinin sürekli ve düzenli olarak merkezimizde uygulanabilir olmasıyla takipte artık daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Ayrıca 2003-2011 yılları arasında ulaşılabilen TKİ'ler imatinib, nilotinib ve dasatinib iken günümüzde ek olarak bosutinib ve T315I mutasyonuna etkili olabilen ponatinibin eklenmesi tedavi seçeneklerini arttırmaktadır.

Çalışmamızda 51 aylık median takip süresi sonunda %35 hastanın ikinci kuşak tedaviye ihtiyaç duyması gibi uluslararası çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. CML IV çalışmasında median 8.1 yıl içerisinde çalışmanın imatinib 400 kolunda olan 400 hastadan sadece 188 (%47)'i ve IRIS çalışmasının 10. yıl değerlendirmesinde 553 hastadan



243 (%43.9)'ü halen imatinib tedavisine devam etmektedir (12,13). Kliniğimizde takip edilen hastaların epidemiyolojik ve tedavi açısından yapılan güncelleme çalışmasında benzer şekilde 2003-2019 yılları arasında tanı konulan 102 KML hastasının sadece %55'inin imatinib tedavisine devam ettiği gözlenmiştir (14). Hedefe yönelik tedavilerin en önemli öncüsü olan imatinib başta olmak üzere TKİ'lerle birlikte KML'nin sağkalımında çok önemli başarı elde edilmekle birlikte hastaların uzun dönemli takiplerinde direnç ya da intolerans nedeniyle tedavi değişimi gerekmektedir.

Günümüzde sitogenetik testlerin ve yanıtın tedavi hedef noktası olmasının yerini moleküler takip ve moleküler yanıt hedefleri almaktadır. Yeni geliştirilen IS kitleri aracılığıyla 2012 yılında tam moleküler yanıt için belirlenen  $10^{-4}$  yerine güncel hedef  $10^{-4.5}$  kavramı kılavuzlarda tedavi hedefi olarak önümüze çıkmaktadır (15-17).

Bu hedefe ulaşılması ve bu yanıtın belli bir süre korunabilmesi halinde ilaç kesme çalışmaları ve tedavisiz remisyon kavramları güncel tartışma konuları arasındadır. Bununla birlikte erken ve derin moleküler yanıt elde edememenin bir risk/uyarı belirtici olduğu ve ilaç değişimi gerekliliği önerilmektedir (18-20). Bu hedefe ulaşabilmek veya yüksek riskli hastaların tedavi başarı şansını arttırmak için de ikinci kuşak ilaçların birinci sıra tedavide kullanımı güncel tedavi kılavuzlarında tedavi seçenekleri içerisinde yer almaktadır (16).

Yeni tedavi seçenekleri ile birlikte ilk sıra ilaç seçiminde değişiklikler, tedavi hedeflerinde ve hasta takiplerinde yeni kriterler kullanılması beklenmektedir. Takip ve tedavideki güncel değişikliklerle birlikte 2012 yılından önce ve sonra takibe aldığımız hastalarımızın karşılaştırmalı çalışmaları da halen devam etmektedir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.05.2012 tarihli, 2012/107 numarası ile onaylandı.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Çalışma, Ahmet Muzaffer Demir'in yöneticisi olduğu, Onur Kırkızlar tarafından yazılan Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri AP, Stein H, et al. (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. Chapter 2. Lyon, IARC; 2008:32-8.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009, National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09)
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
4. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *JCO* 2009;27:6041-51.
5. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006
6. Cardillo G. KMPLLOT: Kaplan-Meier estimation of the survival function. 2008. <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22293>
7. Cardillo G. LogRank: Comparing survival curves of two groups using the log rank test. 2008. <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22317>
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
9. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Kılavuzu, Kronik Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Eflatun Yayıncılık, 2011:3-13.
10. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™. V.1.2013. Chronic myelogenous leukemia. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf)
11. Sahin F, Saydam G, Comert M, Uz B, Yavuz S, Turan E, et al. Turkish chronic myeloid leukemia study: retrospective sectional analysis of CML patients. *Turk J Hematol* 2013;30:351-8.
12. Hehlmann R, Lauseker M, Saubele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31(11):2398-406.
13. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes T, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-27.
14. Akay FE, Koçyiğit B, Tan B, Atli El, Bas V, Kırkızlar O. Retrospective analysis of chronic myeloid leukemia patients in Trakya University School of Medicine. *Turkish Med Stud J* 2019;6(3):70-5.
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European leukemia net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
16. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;16:1108-35.

17. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):41-51.
18. Saubele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:1638-47.
19. Stella S, Zammit V, Vitale SR, Pennisi MS, Massimino M, Tirrò E, et al. Clinical implications of discordant early molecular responses in CML patients treated with imatinib. *Int J Mol Sci* 2019;20:2226.
20. Breccia M, Molica M, Colafigli G, Massaro F, Alimena G. Early molecular response in chronic myeloid leukemia and halving time: latest evidences. *Leukemia Res* 2016;48:20-5.