

## Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Ayşegül KARAMAN<sup>1</sup>, Şerife SOLMAZ MEDENİ<sup>2</sup>, Ömür GÖKMEN SEVİNDİK<sup>3</sup>, Celal ACAR<sup>1</sup>, Selda KAHRAMAN<sup>4</sup>, Sunay TUNALI<sup>1</sup>, İnci ALACACIOĞLU<sup>1</sup>, Oguz ALTINGÖZ<sup>5</sup>, Özden PİŞKİN<sup>1</sup>, Fatih DEMİRKAN<sup>1</sup>, Hayri Güner ÖZSAN<sup>1</sup>, Mehmet Ali ÖZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD, İzmir

<sup>2</sup> Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD, Elazığ

<sup>4</sup> İzmir Üniversitesi Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

<sup>5</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik AD, İzmir

### ÖZ

**Amaç:** Kronik Miyeloid Lösemi (KML) pluripotent kök hücrelerin anormal çoğalması ile oluşan miyeloproliferatif bir hastalıktır ve erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) KML'nin ana tedavisi haline gelmiştir. Yeni kuşak TKİ'lerinin kullanımı ile dirençli vakalarda etkin tedavi sağlanmıştır. Çalışmamızda KML tanılı hastaların retrospektif olarak verilerini inceleyerek literatüre katkı amaçlı sunmayı planladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 2003 -2014 tarihleri arasında KML tanısı ile tedavi edilen 88 hastanın, demografik özellikleri, birinci ve ikinci sıra TKİ alan hastaların tedavi yanıtları,TKİ yan etkileri, tüm sağkalım (OS) durumları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Olguların 36'sı kadın, 52'si erkek olup medyan yaş 52 idi. TKİ ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar European Leukemia Net 2013 kılavuzuna göre değerlendirildi. Hastaların (n=88) TKİ'ne tedavi yanıtları 3. ay Tam Hematolojik Yanıt (THY) %80, 12. ay Tam Sitogenetik Yanıt(TSY) %75, 18. Ay Major Moleküler Yanıt (MMY) %75 olarak gözlemlendi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının optimal yanıtta oldukları saptandı. 2. Kuşak TKİ ile optimal yanıtta olan hasta yüzdesi %33 idi. Tüm KML hastalarında ortalama izlem süresi 5,5 yıldır. Olguların tüm sağkalım oranı (OS) % 83'tür. Hastalıksız sağ kalım süresi 100 ay (8,3 yıl), 5 yıllık tüm sağkalım oranı ise % 92 bulunmuştur.

**Tartışma ve sonuç:** Sonuç olarak KML hastalarında kılavuzlara uygun şekilde moleküler izlem yapılmalıdır. Tedavi değişikliği, zamanında ve hastanın komorbid durumlarını da gözetenerek olmalıdır. Böylece uzun dönem sağkalım ve hastalıksız sağkalım elde edilebilir. Ancak iyi bir hasta izlemi için sitogenetik ve moleküler izleme özen gösterilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Myeloid Lösemi, Tirozin Kinaz İnhibitörü, Tedavi Yanıtları

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic myeloid leukemia(CML) is a myeloproliferative neoplasm, characterized by the unrestrained expansion of pluripotent bone marrow stem cells and accounts for %15 of newly diagnosed cases of leukemia in adults.

**Ayşegül KARAMAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Hematoloji BD

İZMİR

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have become the main treatment of CML. Effective treatment for resistant cases has been achieved through the use of new-generation TKIs. In our study, we plan to offer contribution to the literature by examining the data of diagnosed CML patients retrospectively.

**Material and Method:** We retrospectively evaluated 88 CML patients, who demographic features, TKIs toxicity profiles and TKIs treatment responses, overall survival of the CML patients in Dokuz Eylül University Department of Hematology between 2003 and 2014

**Results:** We found that 36 of the patients were women and 53 of the patients were men and median age was 52. Response to treatment with imatinib was evaluated in terms of hematological, cytogenetic and molecular response based on ELN guidelines. On this analysis, 80% of patients treated TKIs had Complete Hematologic Response (CHR) at the 3. month, 75% of patient treated TKIs had Complete Cytogenetic Response (CCR) at the 12 month and 75% of patient treated TKIs had Major Molecular Response (MMR) at the 18. month. The optimal response to imatinib was determined in 66% of patients. However, optimal response rate was 33% with the second generation of TKIs. The average follow-up period was 5.5 years for all patients with CML. All of the patients survival (OS) was 83%, Disease Free Survivor (DFS) was 100 months and 5 year overall survival rates of 92%.

**Conclusion:** As a result, CML patients with molecular monitoring should be done in accordance with all guidelines. Treatment changes must be made at the appropriate time and by considering the patient's comorbid conditions. Thus, long-term survival and disease-free survival can be achieved. However, care must be taken for cytogenetic and molecular monitoring to achieve a good patient follow-up.

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitor, Treatment respons

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) pluripotent kök hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir myeloproliferatif hastalıktır (1). Erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturur ve insidansı 1-2/100.000'dir (2). KML'de t(9:22) sonucu BCR-ABL1 füzyon geni meydana gelir ve bu genin ürünü olan p210, peptidil tirozin kinaz aktivitesine sahip olup; Ph pozitif hücre klonunun çoğalması ve apoptoza karşı direnç gelişmesi sonucu hastalık kliniği oluşur (3,4). Hastalık kronik, akselere ve blastik faz olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır (5). KML tedavisi bir dönem interferon, hidroksiüre ve sitarabin tedavileri ile sınırlı olmuştur (6). 1998'de bir tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan imatinib mesilatın kullanıma girmesi ile ölümcül bir hastalık olarak değerlendirilen KML hastalığının uzun dönem kronik fazda izlenmesi sağlanmıştır (7,8). Ancak KML hastalarında izlemde gelişebilecek ek mutasyon ve direnç gibi durumlar nedeniyle imatinibe yanıtızlık gelişmesi üzerine ya da imatinib tedavisine intolerans durumlarında ikinci kuşak TKİ (dasatinib ve nilotinib), 3. kuşak TKİ (ponatinib) klinik kullanıma girmiştir (9,10).

KML hastalarında izlemde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar değerlendirilmektedir. Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde fizik muayenede splenomegali, hemogram ve periferik kan yayması değerlendirilir. Konvansiyonel sitogenetik incelemesinde kemik iliği aspirasyon örneklerinde Ph kromozom varlığı ve yüzdesi, Ph dışındaki ek yapısal kromozom anomalileri değerlendirilir (11). KML'de sitogenetik, moleküler ve hematolojik tedavi yanıtlarının eldesi hedeflenir. Tedavi yanıtızlığı ya da izlemde yanıt kaybı gelişen hastalar erken dönemde saptanarak etkin tedavi değişikliği yapılmalıdır. KML hastalarında beklenen uzun sağ kalım süresi ve ömür boyu tedavi uygulanması nedeniyle tedavi maliyeti hasta yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda tedavi maliyetlerinin ülke ekonomisine ek yük getirmesi nedeni ile ilaçların jenerik formülasyonları desteklenmektedir. İmatinib mesilat için de ülkemizde 2012 yılı sonrasında jenerik formülasyonlar tedavide yerini almıştır (12). Mevcut kararları doğru ve zamanında verebilmek adına yeterli klinik gözlem sahibi olmak amaçlı güncel kılavuzlar ve kontrollü çalışmalar

yapılmalıdır. Demografik özellikler, ilaç yan etki, direnç, maliyet gibi faktörler değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada da 2003-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi altında olan KML hastalarının demografik özelliklerinin klinik seyirlerinin ve güncel kılavuzlara göre tedavi takiplerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2003-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan hastalarımızın demografik özellikleri, klinik seyirleri, tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 88 KML hastası çalışmaya alınmıştır.

Hastaların tanı anındaki demografik verileri, hastalığın fazı, dalak boyutları (kot kavşından cm olarak palpe edildiği uzaklık), laboratuvar bulguları 'SPSS for Windows 20.0' programı aracılığı ile kaydedilmiştir. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler imatinib başlangıç tarihinden itibaren geçen sürelerle göre yapılmıştır. Hastaların TKİ tedavisi altında 3, 6, 12. aydaki ve en son bakılan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları değerlendirilmiştir. TKİ tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etkisi nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar da geriye dönük değerlendirilmiştir. Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde beyaz küre ve trombosit sayısının normale gelmesi ( $WBC < 10.000 / mm^3$ ,  $Trombosit < 450.000 / mm^3$ ), periferik yaymada immatür granülosit olmaması, %5'den daha az bazofili varlığı ve dalağın non-palpabl olması dikkate alınmıştır. Konvansiyonel sitogenetik analiz yeterli olması için en az 20 metafaz değerlendirilmiş olması dikkate alınmış, sitogenetik yanıt için kemik iliğinden yapılan karyotip analizinde metafazlardaki Ph kromozomu yüzde oranları değerlendirilmiştir. Tam sitogenetik yanıt: % 0, Parsiyel sitogenetik yanıt: %1-35, Minör sitogenetik yanıt: % 36-65, Minimal sitogenetik yanıt: % 66-94, Yanıt yok: % 95 ve üzerinde metafazda Ph kromozomu olarak tanımlanmıştır. Moleküler yanıt değerlendirilmesinde;

2011 yılı öncesi hastanemizde Real Time kantitatif PCR ile bcr-abl transkript düzeyleri değerlendirilmekteydi. Bu yöntemle göre Major Moleküler Yanıt Bcr-abl transkript düzeyinde 3-log azalma, Tam Moleküler Yanıt Bcr-abl transkript saptanmaması olarak tanımlanmıştır. 2011 yılı sonrasında ise daha duyarlı bir yöntem olan ve uluslararası standardizasyon ile hesaplama yapılan internasyonal skala sistemi (IS)'ne geçilmiştir. IS'e göre yanıt tanımı için IS değeri  $< 0,005$  olması major moleküler yanıt. IS değerinin %0 olması tam moleküler yanıt olarak tanımlanmıştır.

## İstatistiksel Değerlendirme

Bütün veriler "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların Hastalısız sağkalım süreleri Kaplan-mayer yöntemine göre hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 hasta alındı. Hastaların 52'si (%59,1) erkek, 36'sı (%40,9) kadındı. Tanı anındaki ortanca (median) yaş 52'idi (18-82) Tanı anında fizik muayenede kot altında palpabl dalak boyutu ortanca değeri 2,2 cm saptandı (Max: 22, Min: 0). 73 hastaya 2003 yılı ve sonrasında tanı konmuş ve ilk sırada TKİ başlanmıştı. 15 hastada TKİ dönemi öncesinde tanı almaları nedeni ile IFN-alfa, Ara-C, Hidroksiüre gibi değişik tedaviler uygulanmış, 2003 yılı sonrasında TKİ tedavilerine geçilmişti. Tüm hastaların ortalama laboratuvar verileri değerlendirildiğinde hemoglobün ortalama değeri 11,5 g / dl ( $SD \pm 1,8$ ) lökosit ortanca değeri 92.000 /  $mm^3$  (Min: 4.900-Max: 560.000) (Lökosit minimum değerinin düşüklüğünün nedeni TKİ tedavisi öncesinde IFN tedavisi almış olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesidir). Trombosit ortanca değeri 430,000 /  $\mu l$  (Min: 32,000-Max: 1,600,000) (Tablo I).

Tanı anında hastaların 68'si (%77) kronik fazda, 18' u (%20) akselere fazda ve 2'si (%2,3) blastik fazda idi. İzlemede kronik faz hastalarının 5'inin (%7,4) blastik ve akselere faza ilerlediği saptandı. Tanı anında akselere fazda olan 18 hastanın 8'inde yanıtızsızlık nedeniyle 2. kuşak TKİ tedavilerine geçildiği saptandı.

**Tablo I.** Hastaların demografik ve klinik bulguları

	n=88
E/K	52/36
Yaş	52 (18-82)
WBC/Mikrolitre	92.000 (4.900-560.000)
Plt /Mikrolitre	430.000 (32.000-1.600.000)
Hb g/dL	11,5 ±1,8
Faz:	
Kronik faz	68 (%76)
Akselere faz	18 (%20)
Blastik faz	2 (%2,3)
Ex (%)	10 (%11)

Tanı anında kemik iliği örneklerinden yapılan sitogenetik incelemede yeterli metafaz elde edilen ve Philadelphia kromozomu saptanan hasta sayısı 52 (%59,1) idi. Sitogenetik yetersiz 36 hastada FISH ile Philadelphia kromozomu pozitif saptandı. Sitogenetik izlemde metafaz sayısı eksik olan olgularda aynı zamanda FISH verileri de kullanıldı.

KML nedeniyle takip edilen hastaların 87 sinde ilk başlanan TKİ imatinib mesilat idi. Bir hasta ilaç araştırma grubunda olması nedeniyle ilk sırada Nilotinib başlanmıştı. Hastada izlemde ilaç yan etkisi (karaciğer toksisitesi) gelişmesi üzerine imatinib mesilata geçilmişti.

TKİ tedavileri altında hastaların yanıt oranları Tablo II'de verilmiştir. Burada imatinib tedavisi ile başlayarak izlemde yetersiz yanıt ya da yanıt kaybı nedeni ile 2. Kuşak TKİ kullanan hastalar da dahil edilmiştir. İzlemde 2. Kuşak TKİ' a geçilen hastaların yanıt oranları da Tablo 3'de verilmiştir.

İmatinib tedavisinin 3. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 80 (%90,9), bir hastada tanı sonrası 2. ayda hastalık progresyonundan dolayı exitus olması nedeniyle hematolojik yanıt değerlendirilememiştir.

**Tablo II:** KML hastalarının TKİ'ne tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=88	TCY n(88):yeni/toplam	MMY n(88):yeni/toplam
3. ay	80	2	9
6. ay	5	22/24	14/23
12. ay	2	26/50	20/43
18. ay	0	16/66	23/66
Toplam	87	66	66

THY: Tam Hematolojik Yanıt, TSY: Tam Sitogenetik Yanıt, MMY: Majör Moleküler Yanıt

**Tablo III.** 2. kuşak TKİ'ne geçilen olgularda yanıt durumları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=23	TSY n(23):yeni/toplam	MMY n(23):yeni/toplam
3. ay	22	9	7
6. ay	0/22	5/14	5/12
12. ay	0/22	2/16	2/14
18. ay	0/22	1/17	2/16
Toplam	22	17	16

Çalışmamızda tüm KML hastaları için tanı konulduktan sonraki ilk 18 aylık süreçte yeterli (20 ve üzeri) metafaz ile sitogenetik verileri değerlendirilebilen hasta sayısı 77 idi, bu hastalar içinde 12. Ayda tam sitogenetik yanıtta olan hasta sayısı 48 idi (%62). İlk 18 aylık süreçte yetersiz sitogenetik inceleme yapılan ve/veya sitogenetik inceleme yapılamayan 11 hastanın 4'ünde FISH verileri değerlendirilmiş ve 2 hastanın 12. ayda Philadelphia kromozomu negatif olduğu gösterilmiştir (FISH yöntemi ile tam sitogenetik yanıtta oldukları gösterilmiştir). FISH ve standart karyotipik analizinin birlikte değerlendirildiğinde toplam 50 hastada (%64) (değerlendirilebilen 79 hastanın) 12. ayda TSY elde edildiği görülmüştür. 18. ay sonunda ise sitogenetik değerlendirmenin yapılabildiği 79 hastadan 66'sı (%84) TSY da izlemededir.

Moleküler takip için hastanemizde 2011 yılına kadar Real Time kantitatif PCR kullanılırken, 2011 yılından sonra bcl-abl gen ürünü daha duyarlı bir yöntem olan ISS yöntemi ile değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle moleküler yanıt değerlendirilmesinde 2011 öncesi ve sonrasında tanı alan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre 2011 yılı öncesinde tanı alan 58 hastadan RT-PCR ile değerlendirilebilen 44 hastada 18. aya kadar major moleküler yanıt elde edilmiş toplam hasta sayısının 35

olduğu saptandı (%84). 2011 yılından itibaren tanı konulan ve ISS yöntemi ile değerlendirilen 30 hastada 18. ay sonunda major moleküler yanıt elde edilmiş toplam hasta sayısının 19 olduğu saptandı (%63). 2011 yılı ve öncesi RT-PCR ile tam-major moleküler yanıt elde edilen 35 hastanın 2011 yılından itibaren ISS yöntemi ile moleküler yanıtlar değerlendirildiğinde 35 hastanın 15'inin 2011 yılında MMY'da olmadığı görüldü. Yine bu 35 hastadan son vizitte major moleküler yanıtta olan hasta sayısı 30'du. Bu 35 hastanın 7'sinde ikinci kuşak TKİ kullanımına geçilmiştir.

Çalışmadaki 88 hastadan 7'si takiplerde izlem dışı olması nedeniyle bu hastaların tedavi yanıt değerlendirilmeleri yapılamamıştır. Geriye kalan 81 hastanın 27'sinde (%32) izlemde ikinci kuşak TKİ (nilotinib veya dasatinib) tedavilerine geçilmiştir. Bu 27 hasta içinde 21 hastada İmatinibe yanıtızlık nedeniyle ikinci sıra TKİ'ye geçilmiştir. 6 hastada ise imatinib altında yan etki gelişmesi nedeniyle tedavi değiştirilmiştir. 4 hastada sitopeni, 1 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve 1 hastada dermatolojik yan etki nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir.

İmatinib tedavisine yanıtız hastalar değerlendirildiğinde 1 hasta 3. aya ulaşmadan kaybedilmiş, 7 hastada 3. ayda HY elde edilememiştir. Bu hastalardan 4'ünde 2. sıra TKİ'ne geçilmiş, 3 hasta ise aynı tedavi ile izlenmiştir. 18. aya kadar halen MMY elde edilemeyen 6 hastada, izlemde MMY'ta bozulma olan 3 hastada, izlemde sitogenetik yanıtta bozulma saptanan 7 hastada, sitogenetik yanıt elde edilemeyen 1 hastada, ikinci kuşak TKİ tedavilerine geçilmiştir. Tedavi değişikliğinin en sık nedeni moleküler yanıt elde edememe ve sitogenetik yanıtta bozulmadır (Tablo V).

**Tablo IV.** İlk sırada TKİ başlanan hastaların tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=73	TSY n(73) yeni/toplam	MMY n(73) yeni/toplam
3. ay	65	Değerlendirilmedi	9
6. ay	5/70	24	17/26
12. ay	1/71	25/49	20/46
18. ay	0/71	10/59	10/56
Toplam	71	69	56

**Tablo V.** İmatinib tedavisine yanıtızlık nedenleri

n=40	
Hematolojik yanıt elde edememe	4
Moleküler yanıt elde edememe	6
Moleküler yanıtta bozulma	3
Sitogenetik yanıt elde edememe	1
Sitogenetik yanıtta bozulma	7

İkinci kuşak TKİ tedavi başlanan 27 hastanın 15'ine nilotinib, 12'sine dasatinib başlanmıştır. İkinci kuşak TKİ başlanan hastaların 9'unda izlemde üçüncü sıra tedavilere (ponatinib, dasatinib veya nilotinib) geçilmiştir.

Dasatinibden nilotinibe geçilen 3 hastanın 1'inde yanıtızlık, 2 hastada yan etki (sitopeni ve plevral/perikardiyal efüzyon) nedeniyle tedavi değişikliği uygulanmıştır.

Nilotinibden dasatinibe geçilen 5 hastanın 3'ünde yanıtızlık, 2'sinde yan etki (pankreatit, toksik hepatit) saptanmıştır. Yanıtızlık nedenleri sitogenetik yanıt elde üçüncü kuşak TKİ olarak ponatinibe geçilen tek hasta 18 yıl önce KML tanısı alan ve izleminde hiç bir zaman moleküler yanıt, hatta TSY elde edilemeyen hastadır. Mutasyon analiz yapılamamış olan hastada ponatinib altında hematolojik yanıt devam etmesine rağmen en son bakılan BCR/ABL (p210) IS değeri %157 ile hastada moleküler yanıt halen elde edilememiştir. Tam uyumlu donörü olmayan hasta akraba dışı donör taramasını da kendi kabul etmediği için allogeneik kök hücre nakli hastada yapılamamıştır. İkinci sıra tedavi alanlardan 2 hasta, üçüncü sıra tedavi alanlardan 1 hasta izlemde akselere faza ilerlemiştir.

Çalışmamaya dahil edilen tüm hastalar 2013 yılında yayınlanan ELN kriterlerine göre 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son tedavi yanıt tanımları optimal, uyarı ve yanıtız olmak üzere tekrar değerlendirildiğinde, ELN 2013'e göre 1 kez yanıtız veya 2 kez uyarı alan hastalarda tedavi değişikliği önerilmekteydi. Çalışmamızdaki ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak eden hastalar ve aldıkları tedaviler gözden geçirildi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının verilen dönüm noktalarına göre optimal yanıtta oldukları saptandı. ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak

eden 3 hastada imatinib kullanımına devam edildiği saptandı.

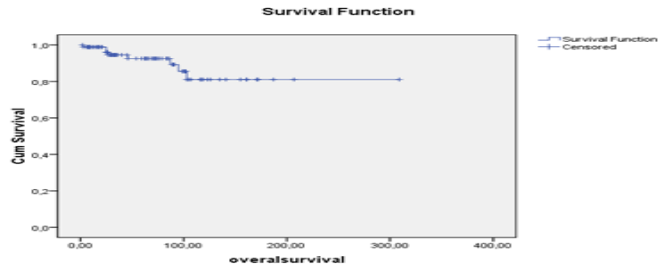
Hematoloji kliniğimizde halen takipli 77 hastadan MMY'da olan hasta sayısı 56 saptanmıştır.(%72) KML nedeniyle 3 hastaya Allojeneik Kök Hücre Nakli(AKHN) uygulanmıştır. AKHN sonrası 2 hastada TKİ kullanımına devam edilmiştir. KML hastalarında İmatinib kullanıma girmeden önce KML tanılı bir hastaya AKHN uygulanmış, AKHN sonrası TKİ kullanım ihtiyacı olmayan bu hasta tam kür olması nedeniyle takipten çıkarılmıştır.

İzlemde KML'den akut lösemiye transforme olan hasta sayısının 4 (% 4,5) olduğu görüldü. Bu 4 hastadan bir tanesi tanı anında %100 uyumlu kardeşinden AKHN yapılan ve takiplerini aksatan, tanıdan 10 yıl sonra akselere faza girerek dasatinib başlanan hastaydı. Sonrasında AML transformasyon gelişmesi üzerine 7+3 AML indüksiyon kemoterapisi uygulanmış, ardından ikinci kez aynı kardeşinden AKHN uygulanmış. Nakilden 8 ay sonra halen MMY elde edilmemiş olması nedeniyle nilotinib başlanan hastada izlemde MMY elde edilmiştir. Bir diğer hastamız 4 yıl önce tanı almış KML hastasıdır. İmatinib tedavisinin 1. yılında akselere faz gelişen hastada dasatinib tedavisi başlanmış. HY elde edilen fakat sonrasında hızla yanıt kaybı olan hastada ALL transformasyonu olmuş tedavi sırasında hasta kaybedilmiştir. KML tanısının 2. yılında AML transformasyonu gelişmiş bir diğer hastada ise IDA-FLAG kemoterapisine rağmen hasta kaybedilmiştir. Hastanın özgeçmişinde 10 yıl önce mide kanseri olduğu ve total gastrektomi + splenektomi ile mide kanseri açısından kür elde edilmiş olduğu saptanmıştır. 2001 yılında tanı konulmuş olan bir diğer hasta lökoz nedeniyle kemoterapi almıştır.

KML dışı hastalık yönünden incelendiğinde 27 (%33) hastada mevcuttu. Üç hastada hematolojik malignite dışı kanser saptandı (meme, mide, akciğer). Mide kanseri olan hasta KML nedeniyle exitus olmuştur. Diğer iki hastanın KML ve diğer onkolojik tedavileri devam etmektedir. KML tedavisi altında DM, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklarından birine sahip olan hasta sayısı 8, kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hasta sayısı 12,

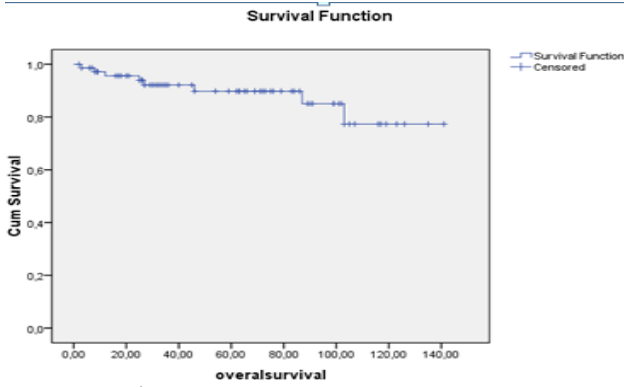
akciğer tüberkülozu eşlik eden hasta sayısı 2, kronik hepatit b nedeniyle antiviral tedavi almakta olan hasta sayısı birdir. TKİ tedavisi alan KML hastalarından 7 hastada ek sitogenetik anomali mevcuttu (Hipodiploidi, Monozomi 7, monozomi 18, y kromozom kaybı, t(8:21), t(21:22), trizomi 8) saptandı. KML nedeniyle izlenen 88 hastanın 10'u (%11) eksitus olmuştur.

Tüm KML hastalarında hastalarda ortalama izlem süresi 5,5 yıl (67 ay, min:2-max:309 ay) olup bu izlem süresi sonunda olguların sağkalım oranı (OS) % 83'tür (ortalama yaşam süresi: 263 ay; 232-294 ay; güven aralığı %95; medyan sağkalıma ulaşılamadı). Hastaliksız sağ kalım süresi 100 ay (8,3 yıl). 5 yıllık sağkalım oranı % 92, 10 yıllık sağkalım oranı %82 olarak saptandı. 5 yıldan önce exitus olan hasta sayısı 5 (%5,6) idi ve hastaların tümünün hastalık nedeniyle exitus olduğu saptandı. Tanı sonrası 5-10 yıl arası exitus olan hasta sayısı 3'tü. 1 hasta nilotinib ilişkili nefrotik sendrom gelişmesi ile ilaç yan etkisi, 1 hasta enfeksiyon ve 1 hastada KML nedeniyle exitus oldu. 10 yıl ve üzerinde takipli olan hastalardan eksitus olan hasta saptanmadı.(Şekil 1)



Şekil 1. Tüm KML hastalarının oversurvival (OS) analizi

2003 yılı ve sonrasında tanı konulan tanı anından itibaren TKİ tedavisi almış olan hastalarda ortalama izlem süresi 4,8 yıl (56,8 ay, 2-141 ay ) olup bu izlem süresi sonunda olguların tüm sağkalım oranı (OS) % 77'dir (ortalama yaşam süresi 123 ay;112- 134 ay; medyan sağkalıma ulaşılamadı). 5 yıllık sağkalım oranı % 89,8, 8 yıllık sağkalım oranı % 85, 10 yıllık sağkalım oranı %77 olarak saptandı. (Şekil 2)



Şekil 2. TKİ alan KML hastalarının oversurvival (OS) analizi

## TARTIŞMA

KML erişkin lösemilerin %15'ini oluşturmakta olup, insidansı yaşla birlikte artış gösterir. Tanı sırasında ortalama yaş 65 ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazladır (2/1,2). Çalışmamızda E/K oranı 1.4/1, medyan yaş 51 olup veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur. KML'de çoğu hasta kronik fazda başvurmaktadır. Kronik faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda akselere veya blastik faza progrese olmaktadır. KML hastalarının %80-85'i kronik fazda, %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir (13). Çalışmamızdaki hastaların tanı anında 68'si (%77) kronik fazda, 18'i (%20) akselere fazda ve 2'si (%2,3) blastik fazda idi. İzlemede kronik faz hastalarının 3'ünün (%4.4) blastik ve 2'sinin akseler faza ilerlediği saptandı. Çalışmamızda tanı anındaki kronik fazda prezente olan hasta sayısı literatür ile benzerdir. TKİ tedavisi alan KML hastalarında tanı anında ek anomalileri olan hasta sayısı 7 idi. Bu anomaliler Hipodiploidi, Monozomi 7, monozomi 18, y kromozom kaybı, t(8:21), t(21:22), trizomi 18 olup, KML için yüksek risk kabul edilen kompleks karyotipli anomaliler (trizomi Ph (+der(22)t(9;22)), izokromozom 17, trizomi 19) çalışmamızdaki hastalarda saptanmamıştır.

IRIS çalışmasının 8 yıllık verilerinde sağkalım 8 yıllık verilerde %85 olarak saptanmıştır (güven aralığı %95) (14). ELN 2013 de yayınlanan kılavuza göre hastalısız sağkalım oranı %94, genel sağkalım oranı %97 saptanmıştır (15). Çalışmamızda KML nedeniyle TKİ tedavisi alan hastalarda ise sağkalım % 83 olarak

bulunmuş olup IRIS verileri ile uyumludur. Ancak ELN 2013'e göre sağkalım oranlarının daha az olmasının nedeni dirençli vakalarda tedavi yönetim yetersizliği ya da KML dışı nedenlerden dolayı hastaların beklenen süreden önce ex olması olabilir.

Çalışmamızda KML dışı hastalık 27 (%33) hastada mevcut idi. Bu 27 hastanın 2'si KML dışı nedenlerden dolayı ex olmuştur. Üç hastada solid tümör (mide, meme, akciğer) tesbit edilmiş, mide kanseri olan hasta KML nedeniyle exitus olmuştur. Solid organ tümörlerinin eşlik ettiği KML hastalarının prognozunun daha kötü olduğu yorumu için solid organ tümörü ve KML birlikteliği olan daha çok hasta ile kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IRIS çalışmasının 8 yıllık analizleri sonucunda MMY oranları 6.ayda %24, 12.ayda %39 ve 8 yıl sonunda en iyi MMY oranı %86 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki MMY oranları ise 6. ayda %37, 12. ayda %48 olarak saptandı. Verilerimizin IRIS çalışmasından daha iyi olmasındaki temel neden moleküler yanıt için IS uygulamasının 2011 yılı sonrasında ünitemizde gerçekleştirilmeye başlanması, mevcut verilerin RT-PZR dönemini de kapsamasından kaynaklanmaktadır.

IRIS çalışmasından elde edilen veriler göz önüne alındığında 12. ayda MMY elde edilen hastalarda akselere ve blastik faz gelişimi olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda 12. ayda MMY yanıt gelişen hastalarımızın da akselere ve blastik faza ilerlemediği saptanmıştır. Veriler IRIS çalışması ile paralellik göstermektedir.

ENESTnd çalışması verileri de göz önüne alındığında sağkalım olasılığı imatinib ile 22,76 yıl ve nilotinib ile 32,56 yıl olarak hesaplanmıştır (16). Dasatinib ile ilgili çalışma START-C de hastalısız sağkalım oranı %90 iken, genel sağkalım %96 bulunmuştur (17). DASİSİON çalışmasının 3 yıllık verilere bakıldığında birinci sıra tedavide imatinib ile dasatinib tedavileri karşılaştırıldığında dasatinib kullanan hastalarda tedavi yanıtı daha hızlı ve daha derin olduğu saptanmış. Tedavi yanıtı hızlı ve derin olan olgularda ise hastalısız sağkalım ve genel sağ kalım diğer hasta gruplarına göre daha iyi saptanmıştır. İkinci kuşak TKİ kullanımı ile sağkalım olasılığı daha yüksek saptanmış (18,19). Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşam süresi 21

yıl(263 ay) olarak saptandı(güven aralığı %95). Çalışmamızda ikinci kuşak TKİ'lerin de dahil edilmesi ile sağkalımın daha yüksek çıkması beklenirken sağkalım değeri imatinib kullananlar ile benzer saptanmıştır. Bu durumun nedeni 2 kuşak TKİ birinci sıra olarak tercih edilmemeleri ve sadece tedaviye dirençli olgularda ve yan etki gelişimi durumunda kullanılabilir olması ile ilgili olabilir.

ELN 2013 kılavuzunda yayınlanan bilgiler ışığında birinci basamak olarak imatinib başlanan hasta çalışmalarının son güncellemelerine göre 12.ay sonunda TSY oranları %77, MMY oranları ise %58 saptanmıştır. Çalışmamızda sitogenetik verileri yeterli olan 79 hastada 12. ayda TSY olan hasta sayısı 50 idi (%63,2). 2011 yılından itibaren tanı konulan ve IS yöntemi ile değerlendirilen 30 hastada 18. ayda MMY'da olan toplam hasta sayısının 19 olduğu saptandı (%63). MMY değerleri ELN 2013 ile benzerlik göstermekte ancak sitogenetik veriler güncel klinik verilerle paralellik göstermemektedir. TSY ve MMY oranları ikinci kuşak TKİ'lerinin ilk sırada kullanılması ya da imatinib alan olgularda daha erken dönemde 2. kuşak TKİ'lerine geçilmesi ile arttırılabilir. ELN kriterlerine göre THD 3.ayda THY alınmasını optimal yanıt olarak bildirmiştir. IRIS çalışmasının imatinib alan hasta grubunda THY oranı %95,3 saptanmıştır. Çalışmamızda TKİ tedavisinin 3. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 80 (%91). IRIS verilerine yakın bulunmuştur.

Çalışmamızdaki veriler ELN 2013'e göre yeniden gözden geçirildi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının optimal yanıtta oldukları saptandı. 2. kuşak TKİ'ne geçilen hastalarda optimal yanıt elde edilen hasta yüzdesi %33 idi. ELN ye göre tedavi değişikliğini hak eden 3 hastada imatinib kullanımına devam edildiği saptandı. ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak eden 3 hastada 2. Kuşak TKİ kullanımına devam edildiği saptandı. Optimal yanıt oranlarının düşük olmasını ve tedavi değişikliği hak etmesine rağmen tedavi değiştirilmemesinin nedeni çalışmaya dahil edilen hastalarda ELN 2013 yayınlanmadan önce imatinib tedavisi başlanmış ve hastalığın kronik fazda stabil olarak devam etmesidir.

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 1133 hastanın incelendiği çalışmada imatinib tedavisi alan hastaların THY oranları %95,7, TSY oranları ise %63,8, 2. Kuşak TKİ ile TSY oranları %31 olarak saptandı (20). Bizim çalışmamızda ise ulaşılabilir sitogenetik sonuçları olan hasta grubumuzda imatinib ile TSY oranı %63,2 olup benzer bulunmuştur. 2. sıra TKİ alan hastalarımızda ise ancak %33'ünün optimal yanıtı olduğu görüldü.

2012 yılı sonrasında ülkemizde glivec jeneriği tedaviler kullanıma girmiş, maliyet yönünden düşük olmaları nedeni ile pazarda yerlerini almışlardır. Literatürde Jenerik formülasyonlar ile veriler sınırlıdır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu konuda ülkemizden yapılmış Eşkazan ve arkadaşlarının 2012 yılı sonrasında jenerik kullanan hastaları içeren çalışmalarında, hastaların tamamında 3. ayda THY elde edilmiş, jenerik kullanan hastalarda 6. ayda TSY oranlarının %52 olduğu saptanmıştır. 6. ay MMY elde edilmiş hasta oranları glivec alanlarda % 33, diğer jenerik formülasyonları kullananlarda %33'tür (12). Tedavi maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda glivec dışı jenerik ilaç formülasyonları KML hastalarında tedavi yanıt kaybına neden olmadıkları için tercih edilebilir. Ancak daha net veriler sunabilmek için prospektif geniş hasta sayılı uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çok merkezli çalışmalarda ilk sıra olarak başlanan 2. kuşak TKİ'lerde tedavi 3. ayında TSY ve MMY oranları imatinib'e göre daha yüksek olmakla birlikte ülkemizde geri ödeme problemleri nedeni ile 2. kuşak TKİ'leri ilk sırada kullanılmamaktadır. Çalışmamızda sadece bir hastada dahil olduğu çalışma gereği ilk sıra tedavi olarak 2. kuşak TKİ başlanmış ve tedavinin erken döneminde ilaç yan etkisi gelişmesi nedeniyle imatinibe geçilmiştir. Bu nedenle veri karşılaştırılması yapılamamıştır.

3. sıra TKİ olan ponatinib T315I mutasyonu olan KML hastalarında en potent TKI olup faz 2 ve 3 çalışmalarında ponatinib 45 mg ve imatinib 400 mg karşılaştırılmıştır. Ponatinib ile daha derin ve erken moleküler yanıtlar elde edilmiştir. Ponatinib alan grupta major arteriyel tromboembolik olaylar görülmüştür (21,22,23 ). Bizim de bir hastamız ponatinib almakta olup 18 yıl önce KML



tanısı alan ve izleminde hiç bir zaman moleküler yanıt, hatta TSY elde edilemeyen hastadır. Mutasyon analiz yapılamamış olan hastada ponatinib altında hematolojik yanıt devam etmesine rağmen en son bakılan BCR/ABL(p210) IS değeri %157 ile hastada moleküler yanıt halen elde edilememiştir. Tam uyumlu donörü olmayan hastada allogeneik kök hücre nakli yapılamamıştır. Hastamızda aynı zamanda komorbid hastalık olarak koroner arter hastalığı mevcut olup stent öyküsü de vardır.

KML hastalarında AKHN artık akselere faz veya blastik fazda olan hastalarda gündeme gelmektedir. Bunun yanında tüm TKİ tedavileri denenmiş ve tolerasyon sorunu olan, TKİ rezistan olan seçilmiş yüksek riskli kronik fazda olan KML hastalarında AKHN yapılabilmektedir. Bu hastalarda AKHN sonuçları değerlendirildiğinde sağkalım oranları %85 civarındadır (24,25). Alman KML grubunun bir çalışmasında AKHN sonrası 3. yıl sonuçları değerlendirildiğinde sağkalım verileri yüksek riskli kronik fazda olan hastalarda %88, imatinip yanıtı kronik faz hastalarda %94, akselere/blastik faz hastalarda %59 olarak bulunmuştur (26). Bizim hastalarımızda nakil yapılan hastalara bakıldığında KML blastik fazda olan 3 hastaya AKHN uygulanmıştır. Tüm hastalarda öncelikle TKİ tedavisi tercih edilmiş, ilk sırada AKHN hiçbir hastada tercih edilmemiştir. AKHN tirozin kinaz inhibitörü kullanıma girdikten sonra KML tedavisinde 3. hatta 4. sıraya gerilemiştir. Ancak halen KML için tam kür elde edilen tek tedavi şeklidir ve dirençli vakalarda halen kullanılmaktadır.

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

#### KAYNAKLAR

1. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic Myeloid Leukemia. In ASH Education Program Book 2003:132-152.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
3. Groffeu J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 1984;36:93-99.
4. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973;243:290-293.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring and management. In ASH Education Program Book 2014;89:547-556.
6. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood 1999;94:1517-1536.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, 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.
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-1432.
9. Garcia-Gutierrez JV, Herrera Pabalo LL, et al. Impact of second-generation tyrosine kinase inhibitors as second line treatment for patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2011;118:632.
10. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369:1783-1796.
11. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica et al. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. Br J Haematol 2014;167:139-41.

12. Kırkızlar O, Demir AM. Kronik Myeloid Lösemi: Patogenez, Klinik Özellikler, Tanı. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2015;5:1-6.
13. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8 year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009;114:3376-3381.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood 2013;122:872-884.
15. Giuseppe Saglio, Dong-Wook Kim, Surapol Issaragrisil et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia N Engl J Med 2010;362:2251-2259.
16. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008;22:1200-1206.
17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-2270.
18. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3 year follow-up from a randomized phase 3 trial. (DASISION). Blood 2014;123:494-500.
19. Sahin F, Saydam G, Cömert M. et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. Turk J Hematol 2013;30:351-358.
20. Jain P, Kantarjian H, Alattar ML, et al. Long term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg, imatinib 800, dasatinib and nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: retrospective analysis of patient data from five clinical trials. Lancet Haematol 2015;2:118-12.
21. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Epic: a phase 3 trial of ponatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CP-CML). Blood 2014;124:519.
22. Philip A, Thompson MBBS, Hagop M, et al. Diagnosis and treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clinic 2015;90:1440-1454.
23. Barret AJ and Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. Blood 2015;125:3230-3235.
24. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant 2012;47:749-756.
25. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib area: evaluation of its impact within subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880-1885.