

## KRONİK FAZ KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİNİN GERÇEK HAYATTA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

### LONG TERM TREATMENT RESULTS OF TARGETED THERAPY IN CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ali Hakan KAYA

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 1 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :59-63

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2019 /January 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Şubat 2019 /February 2019

#### ÖZET

**AMAÇ:** Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinde aşırı ve kontrolsüz çoğalmayla karakterize olan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Tirozinkinaz inhibitörleri (TKİ) ile KML tedavisinde başarı yüksek oranda artmıştır. Bu hastaların uzun dönem takibinde hedefe yönelik tedavinin yan etki yönetimi, yanıt kaybı ve ilaca direnç mekanizmalarının yakından izlemi klinik pratikte önem kazanmıştır. Bu çalışmada da ünitemizde tedavi alan ve takip altında olan kronik faz KML hastalarının klinik seyirlerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Haziran 2001 - Aralık 2016 tarihleri arasında tanı almış, TKİ ile tedavi edilen 72 kronik faz KML olgusunun sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Çalışmaya tanı anı medyan yaşı 40 (16-66) olan 36 (%50)'sı kadın ve 36 (%50)'sı erkek toplam 72 olgu dahil edildi. Tanı sonrası takip süresi medyan 88 (20-207) ay, toplam sağ kalım ise medyan 92,5 (21-207) ay idi. Halen takipte olan 68 olgunun 65 (%95,6)'inin majör moleküler yanıt ile ve 3 (%4,4) olgunun ise tam sitogenetik yanıt ile takip edildiği gözlemlendi.

**SONUÇ:** Kronik faz KML olgularında prognoz, son 20 yılda TKİ'lerin klinik pratiğe girilmesiyle dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve yaşam beklentisi genel sağlıklı popülasyona yaklaşmıştır. KML hastalarının günlük pratik izleminde, kılavuzlarda ki önerilere azami düzeyde uyulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Myeloid Lösemi, Kronik, Kronik Faz

#### GİRİŞ

Lösemilerin %15-20'sini oluşturan kronik myeloid lösemi (KML) olgularında yaş ortalaması 50 olup, hastalığın insidansı 1-2/100.000 kadardır (1-3). 22. kromozomun 11q bandındaki break point cluster region (BCR) geni ile 9. kromozomun q34 bandındaki Abelson (ABL) genininin 22. kromozom üzerinde birleşmesi ile BCR-ABL1 füzyon geni oluşur. BCR-ABL füzyon proteini hastalı-

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematopoietic stem cell disease characterized by excessive and uncontrolled proliferation in myeloid cells. Treatment success in CML has been significantly increased with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). In the long-term follow-up of CML patients, side-effect management of targeted therapy, loss of response and close monitoring of drug resistance mechanisms have gained importance in clinical practice. The aim of this study was to evaluate the clinical course of chronic phase CML patients who were treated and followed up in our center, retrospectively.

**MATERIAL AND METHOD:** The results of 72 chronic phase CML patients treated with TKIs between June 2001 and December 2016 were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** Seventy-two patients (36 (50%) female and 36 (50%) male) with a median age of 40 years (16-66) were included in the study. The median follow-up period was 88 (20-207) months and the median overall survival was 92.5 (21-207) months. Sixty-five (95.6%) of 68 patients who were still under follow-up had major molecular response and 3 (4.4%) had complete cytogenetic response.

**CONCLUSION:** The prognosis of chronic phase CML patients has improved dramatically in the last 20 years with the introduction of TKIs into clinical practice, and life expectancy has approached the general healthy population. In the daily practical follow-up of CML patients, the recommendations in the guidelines should be strictly followed.

**Keywords:** Myeloid Leukemia, Chronic, Chronic Phase

ğın moleküler temelini oluşturmakta ve KML tanısında, tedavi izleminde kullanılmaktadır (4).

Kronik faz KML tedavisinin evrimine bakıldığında tedavi seçeneklerine sırasıyla busulfan, hidroksiüre, interferon alfa, allogeneikhematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) ve tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) girildiği görülür (5,6). Günümüzde KML tedavisinde TKİ

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ali Hakan KAYA

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü

Gsm: +90 530 924 90 45 E-posta: dr.alihakankaya@gmail.com

olarak imatinib, dasatinib ve nilotinib en sık kullanılan ajanlardır (7-9). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ise standart bir yaklaşım oluşturmak üzere The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Leukemia Net (ELN) tedavi kılavuzları sıklıkla kullanılmaktadır (10-11).

KML tedavisinde başarı TKİ kullanımı ile yüksek oranda artmış ve bu nedenle uzun dönem takipte hedefe yönelik tedavinin yan etki yönetimi, yanıt kaybı ve ilaca direnç mekanizmalarının yakından izlemi klinik pratikte önem kazanmıştır. Kılavuzlarda belirtilen hedeflere zamanında ulaşmayı ana amaç edinmekle birlikte hastaların günlük poliklinik takip pratiğinde bazı nedenlerle (ilaca ulaşamama, ilacın düzensiz kullanımını, ilaca bağlı gelişen yan etki yönetiminde tedaviye ara vermek vb.) bu hedeflerde sapmalar olmaktadır. Bu çalışmada da ünitemizde takip altında olan kronik faz KML hastalarının TKİ tedavisi ile klinik seyirlerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2001 - Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde tanı almış, TKİ ile tedavi edilen 72 kronik faz KML olgusunun sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Takip süresi 20 ayın altında olan, tanı anında akselere veya blastik fazda başvuran olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

KML tanı ve hastalık evre sınıflaması standart kriterlere göre yapıldı (1). Klinik ve laboratuvar bulgularına göre ön tanı KML aşamasından, t(9,22) pozitifliğinin tespitine kadar ki dönemde tüm hasta grubuna hidroksiüre tedavisi verildi. Genetik sonucu ile tanısı kesinleşen tüm olgulara ilk basamakta imatinib 400 mg/gün başlandı. İmatinib sonrası izlem döneminin güncel rehberleri temel alınarak yapıldı (10,11). Değerlendirmeler imatinib başlangıç tarihinden itibaren geçen süreler göre yapılmıştır. Tam hematolojik yanıt (THY) ulaşana kadar süreç tam kan sayımı ve fizik muayene ile haftalık olarak değerlendirildi. Tam sitogenetik yanıt (TSY) takibi 3 ay aralıklarla kemik iliği aspirasyon örneğinden konvansiyonel sitogenetik çalışması ile izlendi. Major moleküler yanıt (MMY) izlemi ise tam sitogenetik yanıt elde edilene kadar kemik iliği materyalinden, sonraki dönemde ise periferik kaynaklı kan örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile saptanan t(9,22) p210 mutlak değerine ve klinik uygulamaya girmesinden sonra uluslararası skala (IS) ölçeğine göre yapıldı. Rehberlerin önerdiği şekilde PCR izlemi ilk 2 yıl 3 aylık, 2 yıldan sonra ise 3-6 aylık periyodlarla değerlendirildi (10,11). Takip sırasında hastanın takip edildiği dönemdeki rehberlere göre tedavi hedefinde yanıtızsızlık ya da imatinib intoleransı gelişen olgularda ikinci basamak tedavi prosedüründe imatinib doz artırımı (600 mg/gün), dasatinib 100 mg/gün veya nilotinib 800 mg/gün olarak tedavi düzenlemesi yapıldı. Tedavi yanıtında başarısızlık veya yan etki nedeni ile üçüncü basamak tedavi ihtiyacı doğan olgularda

ise tedavi, ulaşılabilen TKİ'nde çapraz geçiş yapılarak düzenlendi (ör; nilotinib-dasatinib, dasatinib-nilotinib). Tedavi yanıtızsızlığı saptanan tüm olgularda direnç analizi yapıldı. İlaç ilişkili yan etki değerlendirilmesinde standart kriterler kullanıldı (14). Tekrarlayan ve tedavi ile kontrol altına alınamayan evre 3-4 yan etki gelişen olgularda TKİ değişikliği yapıldı.

Bütün veriler "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, 30.10.2018 tarih, 2018/12 toplantı kararında, 18/272 numaralı proje numarası ile etik açıdan uygunluk kararı verilmiş ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya tanı anı medyan yaşı 40 (16-66) olan 36 (%50)'sı kadın ve 36 (%50)'sı erkek toplam 72 olgu dahil edildi. Tanı sonrası takip süresi medyan 88 (20-207) ay, toplam sağ kalım ise medyan 92,5 (21-207) ay idi. Olgulara ait demografik ve klinik veriler **Tablo-1**'de verilmiştir. Tüm olgulara TKİ tedavisine başlama dönemine kadar hidroksiüre (%100) tedavisi verilmişti. Sadece bir olguda hidroksiüre ile birlikte kombine interferon tedavisi verilmiş ve bu olguda imatinib başlangıcına kadar geçen süre 627 gündü. Hidroksiüre tedavi başlangıcı ile imatinib tedavisine geçiş için ortalama geçen süre medyan 30 (2-627) gündü. Olguların biri hariç diğerlerinde (%98,6) ortalama 26 (7-112) günde THY'a ulaşıldı. İlk basamak tedavide kullanılan imatinib ile 62 (%86,1) olguda TSY elde edilirken 10 (%13,9) olguda TSY sağlanamadı. İmatinib tedavisi ile 49 (%68,1) olguda MMY'ye ulaşılmışken, 23 (%31,9) olguda ise hedef yanıtı ulaşamadı.

**Tablo 1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri**

Yaş	40 (16-66)
Cinsiyet	Erkek: 36 (%50) Kadın: 36 (%50)
Tanı anı dalak boyutu (normal: 12,5 cm)	Normal: 15 (%20,8) >12,5 cm: 57 (%79,2)
Tanı anı lökosit (/µL)	113.000 (15.600-520.000)
Tanı anı hemogloblin (g/dL)	<12: 44 (%61,1) >12: 28 (%38,9)
Tanı anı trombosit (/µL)	306.000 (130.000-1.310.000)

İmatinib 400 mg/gün tedavisi altında iken tedavi değişikliği ihtiyacı 35 (%48,6) olguda gözlemlendi. Bu olgularda T315I mutasyon analizi yapıldı ve pozitif saptanan olgu saptanmadı. Bu tedavi değişikliğinin nedenleri; 6 (%8,3) olguda TSY sağlanamaması, 10 (%13,9) olguda TSY kaybı, 8 (%11,2) olguda MMY sağlanamaması, 6 (%8,3) olguda MMY kaybı ve 5 (%6,9) olguda ise imatinib intoleransı nedeniyleydi. Tedavi değişikliği yapılan 35 olgunun 12'sine (%34,3) nilotinib, 16'sına (%45,7) dasatinib başlanırken, 7 (%20) olguda ise imatinib 600

mg/gün uygulamasına geçildi. Bu olgularda imatinib 400 mg/gün tedavisinin değişimi için geçen süre medyan 24 (2-118) aydı. **Tablo 2'**de tedavi değişikliği yapılan olguların tedavi yanıtları verilmiştir.

Kronik faz KML tanısı ile takip edilen tüm olguların sadece 1 (%1,4)'inde THY'a ulaşamadı ve takibinde blastik faza geçiş gözlemlendi. Bu tek olgu AHKHN için transplant merkezine yönlendirildi. AHKHN uygulanan bu olgu takip dışı kalmasına rağmen, halen hayatta olduğu öğrenildi. Toplam takip sürecinde intolerans nedeni ile ilaç değişimi; imatinib kullanan 5 (%6,9) olguda, dasatinib kullanan 3 (%18,7) olguda yapılmışken nilotinib kullanan olgularda ise ilaç değişikliğini gerektirecek düzeyde intolerans gözlenmedi. Tüm izlem sürecinde gerekli durumlarda TKİ değişikliği de dahil olmak üzere yanıt elde edilen olgularda TSY'a geçiş süresi medyan 6 (2-34) ay, MMY'a geçiş süresi ise 15 (3-61) ay olarak saptandı.

Verilerin aktarıldığı son tarih baz alınarak yapılan değerlendirmede hastaların 69 (%95,8)'unun halen hayatta olduğu ve sadece 3 (%4,2) hastanın kaybedildiği saptandı. Bu üç olgunun ikisi (%66,6) MMY ile izlemde iken KML dışı nedenlerden dolayı kaybedilmişti, bir (%33,3) olgunun ise hayatını kaybetme nedenine ulaşamadı. Halen takipte olan 68 olgunun 65 (%95,6)'inin MMY ile ve 3 (%4,4) olgunun ise TSY ile takip edildiği gözlemlendi.

#### TARTIŞMA

KML, erkeklerde kadınlara göre 1,3/1 oranında olmak üzere daha sık görülmekte ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artmaktadır (3). Çalışmamıza aynı sayılarda erkek ve kadın hasta dahil edildi. Olguların medyan yaşı ise literatüre göre kısmen daha genç yaş olarak 40 idi. Yapılan çalışmalarda olguların tam kan sayımına göre tanı anı beyaz küre sayıları ortalama 100.000/ $\mu$ L, trombosit sayıları 600.000/ $\mu$ L ve %45-60 oranında ise normokromnormositer karakterde aneminin gözlemlendiği saptanmıştır (13,14). Çalışmamızda ise literatürle benzer olarak tanı anı beyaz küre sayısı medyan 113.000/ $\mu$ L, anemi ise %61,1 olguda vardı. Trombosit sayısı ise medyan 306.000/ $\mu$ L ile literatüre göre daha düşük oran-

da olduğu görüldü. Düşük trombosit sayısı ile başvuran olgularda myelodisplastiksendrom olasılığı açısından tanının gözden geçirilmesi önerilmektedir (1). Bizim olgularımızda en düşük trombosit sayısı 135.000/ $\mu$ L idi ve myelodisplastiksendrom bulguları yoktu. Tanı anı %48-80 oranında saptanan splenomegali bizim çalışmamızda %79,2 olguda vardı (14,15). Yüksek lökositöz veya semptomatiksplenomegali ile başvuran KML ön tanı olgularda, teşhisinin doğrulamasını beklerken, 20-40 mg/kg/gün dozunda hidroksiüre tedavisi sistemik semptomları kontrol altında alınmasında, TKİ'e geçiş dönemine kadar önerilen bir tedavi seçeneğidir (16). Çalışmaya dahil olan tüm olgularda KML ön tanısı konulması ile hidroksiüre tedavisi başlanmıştır. Olgularımızda hidroksiüre tedavisinden imatinib tedavisine geçiş için ortalama geçen süre medyan 30 (2-627) gündü. 3 hastanın tanı tarihi 2004 öncesiydi ve bu hastalara hidroksiüre tedavisinden imatinib tedavisine geçiş süresi o dönemde ilaca ulaşımın zorluğu nedeni ile 100 günün üstündeydi.

Tüm olgulara ilk basamak tedavi olarak imatinib 400 mg/gün olarak tedavi başlanmıştır. Günümüz kılavuzlarına göre TKİ başlangıcından itibaren 3 ay içinde THY'a ulaşamaması tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir (10,11). Çalışmamızda olguların bir tanesi hariç medyan 26 (7-112) günde THY'a ulaşıldı. Başta uluslararası randomize interferon ve imatinib karşılaştırma çalışması (IRIS) olmak üzere yeni tanı kronik faz KML olgularında imatinib ile TSY yanıt oranları %75-77, MMY yanıt oranları ise %39-58 civarındadır (11,17-19). Bizim çalışmamızda ise imatinib ile elde edilen yanıtlar, TSY ve MMY olmak üzere sırasıyla %86,1 ve %68,1 olarak daha iyi düzeydeydi. Yine bu çalışmalarda 5 yıl içinde ortalama %40 olguda tedavi başarısızlığı ya da yan etki nedeni ile imatinib tedavisinde değişiklik yapılmak zorunda kalındığı bildirilmiştir (11,17-19). Bizim çalışmamızda ise %48,6 oranında tedavi değişikliğine gidildiği saptandı. Bu verilere bakıldığında çalışmamızda daha yüksek oranlarda yanıtlar elde edilmişken daha fazla tedavi değişikliğine gidildiği görülmektedir. Bunun nedeni diğer çalışmalarda yanıt alınan olgularda değişiklik oranı verilmişken, bizim çalışmamızda sadece yanıt kaybı ya da yan etki nede-

**Tablo 2 İmatinib 400 mg/gün tedavisi altında iken tedavi değişikliği ihtiyacı olan olgularda yanıtlar**

	n(%)	n(%)
İmatinib 600 mg/gün	7 (%20)	MMY: 5 (%71,4) MMY başarısızlığı: 2 (%28,6) Evre 3-4 yan etki: 0 (%0)
Dasatinib 100 mg/gün	16 (%45,7)	MMY: 10 (%62,5) MMY başarısızlığı: 3 (%18,8) Evre 3-4 yan etki: 3 (%18,8)
Nilotinib 800 mg/gün	12 (%34,3)	MMY: 11 (%91,7) MMY başarısızlığı: 1 (%8,3) Evre 3-4 yan etki: 0 (%0)

MMY: majör moleküler yanıt

ni ile değil imatinib tedavisine yanıtızsız olguların da bu kapsamda değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmamızda ki imatinib tedavi değişikliğinin nedenleri ise %19,5 hedef yanıtı ulaşamama, %22,2 yanıt kaybı ve %6,9 ise ilaç intoleransıydı. Literatürde imatinib tedavisine intolerans nedeni ile tedavi değişikliği %3-7 oranında bildirilmektedir (12,16). Sonuçlarımızda bu oran %6,9 oranında olup literatürle uyumludur. Bu %48,6 olguda imatinib 400 mg/gün tedavisinin değişim gereksinimi için geçen süre medyan 24 (2-118) aydı.

Kılavuzlarda ikinci seçenek TKİ'ye geçilmeden T315I mutasyonu başta olmak üzere direnç analizinin yapılması ve direnç saptanan mutasyona göre seçilecek ajanın belirlenmesi önerilmektedir (10,11). Çalışmamızda rehberlerin önerisi doğrultusunda imatinib değişimi gereken olgularda T315I mutasyonu bakıldı ve mutasyon saptanan olgu saptanmadı. Bu nedenle imatinib 400 mg/gün tedavisi yerine düzenlenecek tedavi stratejisi belirli bir protokol kapsamında değil, hasta temelli karar verilmişti. Bu olguların %45,7'sine dasatinib 100 mg/gün, %34,3'üne nilotinib 800 mg/gün ve %20'sine ise imatinib 600 mg/gün olarak doz artımı ile tedavi değişikliği yapılmıştı. İlk TKİ başarısızlığı yaşayan kronik faz KML hastalarında ikinci nesil TKİ'lerin etkililiğini doğrudan karşılaştıran randomize bir çalışma halen yoktur. Bu popülasyondaki Faz II çalışmaları, benzer etkililiklere sahip olduklarını göstermektedir. İmatinib yanıtızsızlığı nedeni ile ikinci kuşak TKİ ile neredeyse olguların yarısında hedef yanıtı ulaşabileceği bildirilmektedir (8,9). Çalışmamızdaki ikinci basamak tedavi yanıt oranlarına bakıldığında dasatinib ile MMY, MMY başarısızlığı ve ilaç intoleransı oranları sırasıyla %62,5-%18,8-%18,8 iken bu oranlar nilotinib başlanan olgularda ise sırasıyla %91,7-%8,3-%0 idi. Bu oranlara bakıldığında, nilotinib yanıtları dasatinib'e göre daha yüksek gibi gözükse de vaka sayılarının az olması (dasatinib n:16, nilotinib n:12) nedeni ile anlamlı bir yorumda bulunmak mümkün değildir. Dasatinib kullanımına bağlı plevraefüzyon göz önüne alındığında, yan etki yönetiminin nilotinib alanlarda daha kolay olduğu yorumu yapılabilir (8,9). İmatinib ile hedef yanıtı ulaşamayan olgularda ikinci nesil TKİ veya imatinib doz artırımını (600-800 mg/gün) seçeneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ikinci kuşak TKİ ile daha derin yanıtlara ulaşılabilirliği vurgulanmış olsa da bunun toplam sağ kalıma etkisi ise halen tartışmalıdır (20,21). Çalışmamızdaki İmatinib doz artırımını ile takip edilen toplam 7 olgunun 5 (%71,4)'inde MMY elde edilmişken, 2 (%28,6)'sinde MMY'a ulaşamadı. Bu 7 olguda ilaç değişimini gerektirecek evre 3-4 yan etki gözlenmedi. Çalışmamızda ki olgu sayısı az olsa da, literatürle birlikte değerlendirildiğinde imatinib 400 mg/gün tedavisi altında yanıtı olan fakat kılavuzlara göre hedeflenen sürede optimal yanıtı ulaşamayan olgularda ikinci kuşak TKİ'leri yanında yüksek doz (600 mg/gün) imatinib tedavisinin de etkili bir seçenek olabileceği söylenebilir. TKİ tedavisi altında kronik faz KML olgularının 5 yılda %4 oranında akselere veya blastik evreye transforme olabileceği vurgulanmaktadır (22). Kılavuzlara göre

blastik faza dönüşen olgularda önerilen tedavi AH-KHN'dir (4,10,11). Çalışmamızdaki olguların sadece 1 (%1,4)'inde blastik faza geçiş gözlemlendi. Bu olguda ilk basamak imatinib tedavisi ile hematolojik yanıt elde edilemedi ve bu tek olgu AHKHN'ne yönlendirildi. AHKHN yapılan bu olgu takip dışı kalmasına rağmen halen hayattadır.

Literatüre bakıldığında yan etki nedeni ile ajan değişikliğine; imatinib, dasatinib ve nilotinib tedavileri sırasında, sırasıyla %5, %6 ve %1-2 oranında ihtiyaç duyulmaktadır (23,24). Çalışmamızın takip sürecinde yan etki nedeni ile ilaç değişimi; imatinib kullanan 5 (%6,9) olguda, dasatinib kullanan 3 (%18,7) olguda yapılmışken, nilotinib kullanan olgularda ise ilaç değişikliğini gerektirecek düzeyde yan etki gözlenmedi. Çalışmamızda imatinib ve nilotinib kullananlarda şiddetli yan etki sıklığının literatürle uyumlu olmasına karşın, dasatinib kullananlarda özellikle plevraefüzyon gelişimi nedeni ile ilaç değişimine daha fazla gereksinim duyulduğu gözlemlendi. Hasta sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı yorumlarda bulunmak çok sağlıklı olmasa da, dasatinib kullanan hastalarımızda ilaç değişikliğine gerekenden daha hızlı karar verildiği söylenebilir.

Kılavuzlara bakıldığında; birinci basamak tedavi ile 6. ayda TSY'ı hedeflerken, 12. ayda halen TSY'a ulaşamamayı tedavi başarısızlığı olarak kabul etmektedir. İkinci basamak tedavide ise 12. ayda TSY'ı hedeflerken, 12. ayda minör sitogenetik yanıt dahil daha az yanıtlarda tedavi başarısızlığıdır (10,11). Çalışmamızda tüm izlem sürecinde gerekli durumlarda ajan değişikliği de dahil olmak üzere yanıt elde edilen olgularda TSY'a geçiş süresi medyan 6 (2-34) aydı. TSY'a kadar iki yılın üzerinde zaman geçen 3 olguda imatinib, dasatinib ve nilotinib tedavi seçeneklerinin optimal sürede kullanıldığı gözlemlendi. Kılavuzlara göre; birinci basamak tedavi ile 12. ayda MMY hedeflenirken, ikinci basamak tedavide ise 12. ayda BCR-ABL1 (IS) <%1 saptanmasını optimal yanıt olarak kabul etmektedir (10,11). Çalışmamızda tüm izlem sürecinde ajan değişikliği de dahil olmak üzere yanıt elde edilen olgularda MMY'a geçiş süresi ise 15 (3-61) ay olarak saptandı. Bu sonuç kılavuzlara göre TKİ yanıtızsız olmayan fakat optimal yanıt da elde edilemeyen olgularda TKİ kullanımına devam edilmesi ile MMY'a ortalama 3 ay daha geç olmasına rağmen ulaşılabilirliğini göstermektedir.

## SONUÇ

Kronik faz KML olgularında prognoz, son 20 yılda TKİ'lerinin klinik pratiğe girmesiyle dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve yaşam beklentisi genel sağlıklı popülasyona yaklaşmıştır (24,25). Tanı sonrası takip süresi medyan 88 (18-207) ay, toplam sağ kalım ise medyan 92,5 (21-207) ay olan çalışmamızda %95,8 olgunun halen hayatta olduğu, %4,2 oranında ki kaybedilen olgularda ise ölüm sebebinin %66,6'sında KML dışı hastalık nedeniyle olduğu gözlemlendi. Halen takipte olan 68 olgunun 65 (%95,6)'i MMY'ta ve 3 (%4,4) olgunun ise

TSY'ta takip ve tedavilerine devam edilmektedir. Son yıllarda bu başarılı sonuçlar, TKİ tedavisi altında uzun süreli derin yanıtla takip edilen hastalarda kür kabul edilebileceği ve bu olgularda TKİ tedavisinin kesilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. KML hastalarının günlük pratik izleminde, kılavuzlarda ki önerilere azami düzeyde uyulmalıdır. Bu gelişmelere rağmen tedavi yanıtı azlığı veya ilaç intoleransı durumlarında, günümüz bilgileri dahilinde uzun yıllar tedavi gereksinimi olan KML olgu izleminde yeni moleküllere ihtiyaç duyulacağı açıktır.

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında katkısı olan İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görevli Hematoloji Uzmanı Doktor Mesut Ayer'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluşun maddi destek sağlanmamıştır ve çıkar çatışması yoktur.

Sözlü sunum olarak '13. Ulusal Aferez Kongresi 15-16 Aralık 2018, İstanbul' kongresinde sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

- 1.)Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391-405.
- 2.)Tefferi A. Chronic myeloid disorders: Classification and treatment overview. *Semin Hematol* 2001;38:1-4.
- 3.)Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015;94:241-7.
- 4.)Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:41-51.
- 5.)Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol* 2010;47(4):302-11.
- 6.)Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood* 2011;117(3):755-63.
- 7.)Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003;98(12):2636-42.
- 8.)Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333-40.
- 9.)Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30(5):1044-54.
- 10.)Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ch-

- ronic myelogenous leukemia version 2. NCCN; 2018. p. 2017.
- 11.)Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European Leukemia Net recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 2015;94:141-7.
- 12.)Stegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016;30(8):1648-71.
- 13.)Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-72.
- 14.)Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96(1):111-6.
- 15.)Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008;112(13):4808-17.
- 16.)Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012;120(7):1390-7.
- 17.)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(11):994-1004.
- 18.)Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101(1):97-100.
- 19.)Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349(15):1423-32.
- 20.)Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol* 2014;32(5):415-23.
- 21.)Lee SE, Choi SY, Kim SH, et al. Comparative analyses of nilotinib versus high-dose imatinib versus sustained standard-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia following suboptimal molecular response to first-line imatinib. *Leuk Res* 2018;70:100-105.
- 22.)Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Blood* 2006;107(2):480-2.
- 23.)Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917-27.
- 24.)Brave M, Goodman V, Kaminskas E, et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2008;14(2): 352-59.
- 25.)Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27(1):107-12.