

Araştırma

İmatinib tedavisi alan kronik myeloid lösemi hastalarında tedavi etkinliğinin ve prognozun değerlendirilmesi

Ali Veysel Kara¹, Salih Aksu²

1 Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Erzincan, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7251-046X

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Ankara,
Türkiye ORCID ID: 0000-0002-1144-2520

Yazışma Adresi: Ali Veysel Kara, Erzincan meğücek gazi eğitim araştırma hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Erzincan, Türkiye e-mail: aliveyselkara@hotmail.com

Geliş: 21.06.2018, Revizyon: 25.09.2018, Kabul Tarihi: 27.09.2018

DOI: 10.5798/dicletip.468050

Öz

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML), immatür hematopoietik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bugün KML tedavisinde imatinib mesilat ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir ancak imatinib mesilat tedavisine yanıtızlık ve intolerans gelişebilmektedir. Bu çalışmamızda TKİ tedavisi verilen KML hastalarında tedavi etkinliğinin ve prognozun değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmamızda Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Ünitesinde Kasım 1995 ile Aralık 2009 tarihleri arasında takip edilen 16 yaşından büyük 54 KML hastası çalışmaya dahil edildi. Verilere retrospektif olarak hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların TKİ başlandığı sıradaki hastalık evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapıldı. Tanı anındaki risk profili Sokal risk skorlamasına göre değerlendirildi. Yanıt oranları (hematolojik ve sitogenetik), relaps oranı (hematolojik, sitogenetik ve moleküler relapstan herhangi birinin varlığı), relaps bağımsız sağkalım ve genel sağkalım değerlendirildi. Hastaların sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların %94,4'ünde tam hematolojik yanıt (THY) ve %75,9'unda tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edildi. Çalışmamızda relaps oranı %31,5 olarak bulundu. Hastaların %40'ında imatinib tedavisi sonlandırıldı. Bu hastaların %40'ında primer imatinib direnci, %46,6'ında sekonder imatinib direnci ve %13,4'ünde yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldı. 18 aylık ve 5 yıllık relaps bağımsız sağkalım sırasıyla %86,7 ve %56,2 idi. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %93,7 olarak hesaplandı.

Sonuç: imatinib tedavisinin tolere edilebilir etkin bir tedavi yöntemi olduğu ancak günümüzde daha yeni TKİ'lerin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte, TKİ'leri veya kombinasyonlarını etkinlik ve tolerabilite açısından kıyaslayacak çalışmaların yapılmasıyla, KML tedavisinde en uygun tedavi seçeneğinin belirlenebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, imatinib mesilat, tirozin kinaz inhibitörü, tam sitogenetik yanıt, genel sağkalım

Evaluation of efficacy of treatment and prognosis in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib

Abstract

Objective: Chronic myeloid leukemia (CML), is a clonal myeloproliferative disease due to neoplastic transformation of immature hematopoietic stem cells. The introduction of imatinib mesylate, specific BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), opened a new era in treatment of CML. Currently, imatinib is considered as the first line treatment regime for CML however nonresponse or intolerance to imatinib therapy may develop. The aim of our study is to evaluate the prognosis and the efficacy of treatment in CML patients treated with TKI.

Methods: In the study THY: Tam hematolojik yanıt, MSY: Major sitogenetik yanıt, TSY: Tam sitogenetik yanıt, 16 years old and older 54 patients with CML who had been followed-up at Adult Hematology Department in the university hospital between November 1995 and December 2009, were analyzed retrospectively. The disease phases of patients when the TKI was started were defined according to criteria proposed by World Health Organisation (WHO). Risk profiles of patients at the time of diagnosis were determined by Sokal risk scoring system. Response rates (hematologic and cytogenetic), relapse rate (hematologic, cytogenetic or molecular relapse), relapse free survival and overall survival were evaluated. The survival curves were evaluated by Kaplan Meier method.

Results: In our study, complete hematologic response (CHR) and complete cytogenetic response (CCR) rates were 94.4% and 75.9%, respectively. Relapse rate was 31.5%. Imatinib therapy was discontinued 40% of patients. Causes for imatinib discontinuation were primary imatinib resistance (40%), secondary imatinib resistance (46.6%) and side effects (13.4%). Estimated rate of relapse free survival was 86.7% at 18 months and 56.2% at 5 years. Estimated three-year and five-year overall survival rates were 93.7%.

Conclusion: It was concluded that imatinib mesylate is an effective and tolerable treatment choice but further studies that compares TKI's or combinations in terms of efficacy and tolerability, are required to decide the most appropriate treatment choice in CML treatment.

Key words: Chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, tyrosine kinase inhibitor, complete cytogenetic response, overall survival.

GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi (KML), ilkel hemotopoitik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır¹. Hastalık genel olarak 3 ile 6 yıl sürebilen kronik faz, sonrasında akselere faza transformasyon ve son evre olarak hızla ölümcül seyreden blastik kriz evresi olarak üç fazlı bir klinik seyir gösterebilmektedir^{2,3}.

KML' nin ilk bilimsel tanımı 1845 yılında John Hughes Bennet tarafından yapılmıştır⁴. 1960 yılında Amerika' nın Philadelphia eyaletinden Peter Nowell ve David Hungerford isimli iki araştırmacının KML hastalarının hücrelerinde anormal bir kromozom varlığını göstermeleri ve hastalıkla ilişkilendirmeleri, KML patogenezi anlamada en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur⁵. Daha sonraları bu anormal kromozom bulunduğu şehrin adıyla, Philadelphia (Ph) kromozomu olarak anılmaya başlandı. 1973 yılında Ph kromozomunun 9. ve 22. kromozomlar arasındaki bir translokasyon sonucu meydana geldiğini gösteren mekanizma Janet D. Rowley tarafından tanımlanmıştır⁶. Daha sonraki yıllarda Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin füzyonu ile

oluşturduğu gösterildi ve oluşan füzyon geninin, BCR-ABL,KML patogenezinin primer sorumlu olduğu gösterildi⁷. BCR-ABL geni aktif bir protein kinazı kodlar ve bu protein kinaz; çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek anormal hücreyel adhezyona, artmış hücreyel proliferasyona ve apoptozisin baskılanmasına yol açar⁸.

KML tanısı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanması ile konur⁹. Sitogenetik analiz ile hastaların yaklaşık olarak %95' inde Ph kromozomu saptanır, sitogenetik analiz ile Ph kromozomu saptanmayan KML hastalarının çoğunda moleküler tekniklerle translokasyon saptanabilir⁹. Hastaların %1' inden az kısmında Ph kromozomu yoktur ve bu durum Ph(-) KML veya atipik KML olarak adlandırılır¹⁰.

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidrokisiüre ve busulfan) kullanılmıştır¹¹. Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ajanlar (interferon vs.) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı kullanılmıştır¹². 1998 yılında spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır¹³. İmatinibin, günlük 400 mg oral olarak kullanıldığında özellikle kronik fazda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon sağladığı ve KML hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir¹³. Bugün elimizde yeni TKİ' ler bulunmaktadır. Bunlardan dasatinib ve nilotinib, imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır¹³.

Biz bu çalışmamızda hematoloji kliniğinde takip edilen ve TKİ tedavisi verilen KML hastalarında tedavi etkinliğini ve prognozu değerlendirdik. TKİ uygulamalarının KML patobiyolojisini etkileyerek hastalarda klinik yanıtlar oluşturduğu hipotezi bu çalışma ile de gösterilmek istendi.Oluşan yanıtların süre ve kalite olarak da özellikleri irdelendi.

YÖNTEMLER

Çalışmaya, Kasım 1995 ile Aralık 2009 tarihleri arasında izlenen ve dosya kayıtları retrospektif değerlendirme için yeterli verileri içeren, 16 yaş ve üzerinde olan 54 KML hastası alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı ve verilere hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan in situ hibridizasyon ya da polimeraz zincir reaksiyonuyöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kriterlerine göre imatinib tedavisi başlandığı sıradaki hastalık fazı belirlendi. Dosya kayıtlarından yeterli verilere ulaşılan hastalarda tanı anındaki risk profili Sokal risk skorlamasına göre yapıldı. Sokal risk skoru, <http://www.roc.se/Sokal.asp> internet sitesinden online olarak hesaplandı. Hastaların tümünde, TKİ olarak imatinib tedavisi başlandığı tespit edildi. Hastaların çoğunda imatinib başlangıç dozu 400 mg/gündü. Hastalık fazı ve yan etki şiddetine göre doz ayarlamaları yapıldığı görüldü. Hasta verileri ELN tarafından geliştirilen veri tabanına girilerek (www.leukemia.net) veri standardizasyonu sağlandı.

Hasta kayıtlarındaki standart hematolojik ve kemik iliği tetkikleri incelenerek tedaviye verilen THY ve TSY oranları belirlendi. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri tablo 1 de görülmektedir. THY kaybı; hematolojik relaps, TSY kaybı; sitogenetik relaps ve TMY kaybı da moleküler relaps olarak değerlendirildi.İmatinib tedavisinin sonlandırılıp diğer TKİ tedavisine geçme nedenleri; primer imatinib direnci, sekonder (kazanılmış) imatinib direnci ve yan etki olmak üzere 3

grupta incelendi. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler relaps olaylarından herhangi birinin varlığı genel relaps olarak kabul edildi ve relaps bağımsız sağkalım hesaplamalarında bu parametre kullanıldı.

Etik kurul

07.01.2010 tarihinde 3 No'lu Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar no: 47.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 17 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama± standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin relaps bağımsız ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ait kaba sağkalım, 18 aylık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları hesaplandı. Sürekli değişkenlerin hastalıktan bağımsız ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı ise Cox'un Oransal Hazards' Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir değişkene ait rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Dosya kayıtlarındaki verilerin yetersizliği dolayısıyla hematolojik, sitogenetik ve moleküler relaps oranları ayrı olarak değerlendirilmedi. Herhangi birinin varlığı genel relaps tanımı içerisinde değerlendirilerek relaps oranı incelendi. Hastaların 17 sinde (%31,5) relaps olduğu, 28' inde (%51,8) relaps olmadığı görüldü ve hastaların 9' unda (%16,7) dosya kayıtlarından yeterli verilere ulaşılamadı. Hastaların genel takip süresi ortalama 47 (9-169) aydı. Relaps bağımsız takip süresi ortalama 36 ay (3-169) olarak bulundu. İzlemede 4 hastanın öldüğü belirlendi.

Hastaların tümünde TKİ olarak imatinib tedavisi başlandığı görüldü. 54 hastanın 15' inde (%27,8) imatinib tedavisi sonlandırıldı. İmatinib tedavisi sonlandırılan 15 hastanın 14' ünde (%93,3) tedaviye diğer bir TKİ ile devam edildi. İmatinib tedavisi sonlandırılan 15 hasta incelendi. Hastaların 6' sında (%40) primer imatinib direnci nedeniyle, 7' sinde (%46,6) sekonder imatinib direnci nedeniyle ve 2' sinde (%13,4) yan etki nedeniyle imatinib tedavisinin sonlandırıldığı belirlendi. İmatinib direnç kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir¹³.

Relaps üzerinde etkili olabilecek sürekli ve kategorik değişkenler incelendi. Yaş ($p=0.224$), sokal skoru ($p=0.70$), cinsiyet ($p=0.866$), sokal risk grubu ($p=0.358$) ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün ($p=0.184$) relaps bağımsız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (tablo 5 ve tablo 6).

Hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %93,7 olarak hesaplandı. Cinsiyet, sokal risk grubu, TKİ öncesi ilaç kullanma, yaş, sokal skorunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Çalışmada genel relapsın ve TSY'ın genel sağkalım üzerindeki etkisi incelendi. TSY elde edilen hastalarda ($p < 0.05$) ve genel relaps olmayan hastalarda ($p < 0.05$) genel sağkalım oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü TSY ve genel relapsa göre genel sağkalım eğrileri sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2 gösterilmiştir. Tablo 7 de TSY ve genel relapsın genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım süreleri verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 54 hastanın 52'si kronik fazda, 1'i akselere fazda ve 1'blastik fazdaydı. Akselere fazdaki hastada, THY ve TSY elde edilirken, blastik fazdaki hastada ise THY ve TSY sağlanamadı. Bizim çalışmamızda THY ve TSY oranları değerlendirilirken; hastalar tedavi başlangıcındaki hastalık evresine, TKİ kullanmaya başlamadan önce IFN kullanma öyküsünün olup olmadığına ve hastalık tanısı ile TKİ tedavisi başlanması arasında geçen süreye göre gruplandırılmadı. Hastaların %94,4'ünde THY ve %75,9'unda TSY elde edildi. Daha önce akselere faz ve blastik fazla yapılan çalışmalarda yanıt oranlarının her ne kadar konvansiyonel kemoterapotik yöntemlere göre üstünlüğü gösterilmişse de, kronik fazla yapılan çalışmalarda elde edilen yanıt değerlerine göre oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Lange T ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, imatinib tedavisi başlangıcındaki hastalık evresine ve imatinib tedavisi öncesi IFN kullanma öyküsüne bakılmaksızın çalışmaya dahil edilen 144 hastanın %41'inde TSY elde edildiği bildirilmiştir¹⁴. Dolayısıyla evre ayrımı yapılmaksızın yapılan bir çalışmada daha düşük yanıt oranlarının elde edilmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda evre ayrımı yapılmaksızın tüm hastaların yanıt oranlarının birlikte değerlendirilmesine rağmen yüksek oranlar elde edilmesi, akselere ve blastik fazdaki hastaların toplam hasta popülasyonunun %3,8'ini oluşturması ile açıklandı. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak imatinib tedavisinin yüksek oranda THY ve TSY sağlayan etkin bir tedavi yöntemi olduğu görüldü¹⁵⁻¹⁶.

Çalışmamızda, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %93,7 olarak hesaplandı. Cinsiyet ($p=0.324$), TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsü ($p=0.114$), sokal risk grubu ($p=0.051$), yaş ($p=0.732$), sokal skoru ($p=0.474$) ve hastalık tanısı ile TKİ başlaması arasında geçen sürenin ($p=0.354$) genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek genel sağkalım oranları elde edildi ve yine literatürle uyumlu olarak TSY yanıt elde edilen hastalarda ($p<0.001$) genel sağkalım oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü^{14,17}. Mevcut çalışmada sokal risk grubunun genel sağkalım üzerinde anlamlı olmasada ($p=0.051$) önemli bir etkisinin olduğu görüldü. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cinsiyetin tedaviye yanıt ve prognoz üzerindeki etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır¹⁸. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı belirlendi¹⁹. Literatürde hastalık tanısı ile imatinib tedavisi başlangıcı arasında geçen sürenin genel sağkalıma etkisini inceleyen araştırmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda ayrıca beklendiği gibi hematolojik, sitogenetik veya moleküler relapstan herhangi birinin varlığının genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi gösterildi. Ancak çalışmamızdaki kısıtlılıklardan dolayı bu parametrelerin bağımsız olarak genel sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmedi. Günümüzde imatinib tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kullanılacak yeni TKİ'leri klinik uygulamaya girmiştir. İmatinib başarısızlık kriterleri içerisinde moleküler yanıt yer almamaktadır²⁰. Bu yüzden özellikle moleküler relapsın genel sağkalım üzerindeki etkisine yönelik kapsamlı çalışmaların yapılması ve moleküler relapsın rolünün net olarak belirlenmesi ile mevcut literatürde yer alan imatinib başarısızlık tanımları geliştirilebilir ve imatinib tedavisinin sonlandırılıp yeni TKİ tedavisine geçiş zamanı optimal olarak belirlenebilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri yetersiz dosya kayıtları ve düzensiz takip sıklığı nedeniyle hasta popülasyonunun az sayıda vakadan oluşmuş olmasıdır. Yine son 2 yıla kadar kemik iliği sitogenetik ve RT-PCR incelemelerinin merkezimizde yapılamaması ve yapılan kemik iliği sitogenetik incelemelerinin önemli bir kısmında metafaz elde edilememesi, kantitatif RT-PCR ölçümlerinin düzenli olarak yapılamaması gibi nedenler çalışma dizaynını etkilemiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received

KAYNAKLAR

1. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/ macrophage. *Am J Med*, 1977; 63: 125–30.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z ve ark. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999; 341 : p. 164-72.
3. Sawyers CL, Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999; 340 : p. 1330-40.
4. Bennett J, Case of hypertrophy of the spleen liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J*, 1845; 64: p. 413-23.
5. Nowell P, Hungerford D. "A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia." *Science* 1960; 132: 1497.
6. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973; 243:290-3.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl J Med*, 2003. 349:1451-64.
8. Deininger MW, Goldman JM ve Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2000; 96: p. 3343-56.
9. Tefferi A, Thiele J, Orazi A ve ark. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*, 2007; 110: 1092–7.
10. Cortes JE, Talpaz M, Beran M ve ark. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer*, 1995; 75: p. 464-70.
11. Garcia-Manero G, Talpaz M ve Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med*, 2002. 41: p. 254-64.
12. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 1994; 330 : p. 820-5.
13. Carolina P, Kantarjian HM, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am. J. Hematol*, 2009; 84: 287–93.
14. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS ve ark. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3358-63.

15. Yasuhito Nannya, Hiromitsu Yokota, Yumiko Sato ve ark. Molecular and cytogenetic response of chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate: one institutional experience in Japan. Int J Hematol. 2008; 88: 159–64.
16. E Yanmin Zhao, Lizhen Liu, Yingjia Wang ve ark. Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a Chinese population. Int J Hematol. 2009; 89: 445–51.
17. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N ve ark. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow up. Haematologica. 2008, 93: 1792-6.
18. Lee JP, Birnstein E, Masiello D ve ark. Gender and ethnic differences in chronic myelogenous leukemia prognosis and treatment response: a single institution retrospective study. J Hematol Oncol. 2009; 2: 30.
19. Matsuo E, Miyazaki Y, Tsutsumi C ve ark. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in Nagasaki prefecture, Japan. Int J Hematol. 2007;85: 132-9.
20. Baccarani M, Saglio G, Goldman J ve ark. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006 Sep 15; 108 : 1809-20.

Tablo 1: KML' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

| Yanıt düzeyi | tanım |
|----------------------------------|--|
| Tam hematolojik yanıt | Normal kan sayımı ve lökosit diferansiyasyonu (lökosit<10000/mm ³ , trombosit< 450000/mm ³ , myelosit+metamyelosit< %5,bazofil< %20, blast(-)), ekstra medüller hastalığın olmaması |
| Minimal sitogenetik yanıt | Ph kromozom pozitif metafaz oranı %66-95 ¹ |
| Minör sitogenetik yanıt | Ph kromozom pozitif metafaz %36-65 ¹ |
| Kısmi sitogenetik yanıt | Ph kromozom pozitif metafaz %1-5 ¹ |
| Major sitogenetik yanıt | Ph kromozom pozitif metafaz %0-35 ¹ |
| Tam sitogenetik yanıt | Ph kromozom pozitif metafaz %0 ¹ |
| Major moleküler yanıt | BCR-ABL m-RNA da 3 log veya daha fazla azalma veya BCR-ABL oranı < %0.10 |
| Tam moleküler yanıt | RT-PCR da negatiflik |

En az 20 metafaz analiz edilmelidir

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| Değişkenler | n=54 |
|-----------------|-------------------|
| Yaş | 43,3±12,8 (16-81) |
| Cinsiyet | |
| Erkek | 26 (%48,1) |

| | |
|--|------------|
| Kadın | 28 (%51,9) |
| Sokal Risk¹ | |
| Düşük | 13 (%24,1) |
| Orta | 11 (%20,4) |
| Yüksek | 24 (%44,4) |
| Belirtilmemiş | 6 (%11,1) |
| Hastalık Fazı² | |
| Kronik Faz | 52 (%96,3) |
| Akselere Faz | 1 (%1,9) |
| Blastik Kriz | 1 (%1,9) |
| TKİ Öncesi ilaç Kullanımı³ | 8 (%14,9) |

1. Tanı anındaki değerlendirilmede
2. İmatinib tedavisi başlandığı sıradaki
3. Hidroksiüre tedavisinden bağımsız olarak

Tablo 3: Tedaviye yanıt, relaps oranları ve takip süresi

| | |
|--|------------|
| Değişkenler | n=54 |
| Tedaviye Yanıt | |
| Tam Hematolojik Yanıt | 51 (%94,4) |
| Tam Sitogenetik Yanıt | 41 (%75,9) |
| Genel Relaps | 17 (%31,5) |
| Ölüm | 4 (%7,4) |
| Relaps Bağımsız Takip Süresi (ay) | 36 (3-169) |

Tablo 4: İmatinib direnç kriterleri

| İmatinib direnç kriterleri | | |
|----------------------------|--|-----------------------------------|
| Primer direnç | | Sekonder (kazanılmış) direnç |
| Parametre | | |
| Hematolojik | THY elde edilememesi | THY'ın herhangi bir zamanda kaybı |
| Sitogenetik | 6 ay içinde sitogenetik yanıt elde edilememesi, 12 ay içinde MSY elde edilememesi, 18 ay içinde TSY elde edilememesi | TSY'ın herhangi bir zamanda kaybı |

THY: Tam hematolojik yanıt, MSY: Major sitogenetik yanıt, TSY: Tam sitogenetik yanıt

Tablo 5: Relaps üzerinde etkili olabilecek sürekli değişkenlerin incelenmesi

| Değişkenler | Relaps Yok | Relaps Var | p | RR (%95 GA) |
|-------------|------------|------------|---|-------------|
|-------------|------------|------------|---|-------------|

| | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------|------------|---------------------|
| Yaş | 40,9±12,9 | 44,8±12,5 | 0,224 | 1,024 (0,985-1,065) |
| Sokal | 1,5±2,2 | 1,7±1,1 | skoru0,780 | 1,031 (0,831-1,279) |
| Hastalık Süresi ¹ | 1 (0-66) | 0 (0-103) | 0,629 | 0,992 (0,961-1,024) |

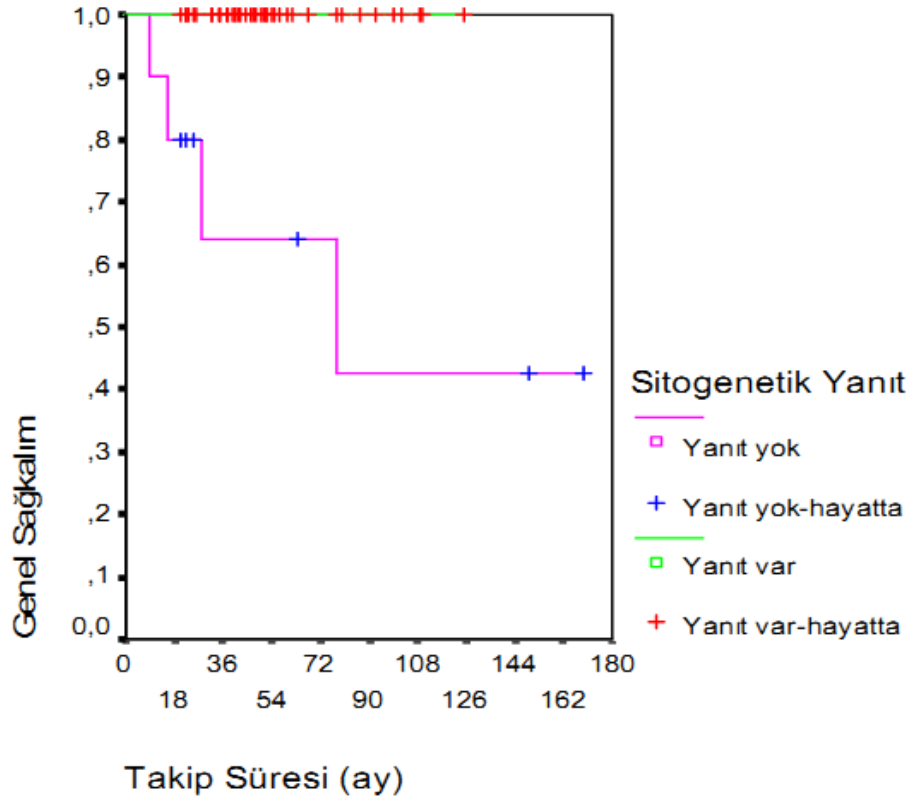
Tablo 6: Relaps üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin incelenmesi

| Değişkenler | N | Kaba ¹ | 18 Aylık ¹ | 36 Aylık ¹ | 60 Aylık ¹ | Log-Rank | P |
|--------------------|----|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-------|
| Cinsiyet | | | | | | 0,03 | 0,866 |
| Kadın | 23 | 65,2 | 91,3 | 63,8 | 55,8 | | |
| Erkek | 22 | 59,1 | 81,8 | 63,3 | 56,3 | | |
| Sokal Risk | | | | | | 2,06 | 0,358 |
| Düşük | 12 | 75,0 | 91,7 | 72,2 | 72,2 | | |
| Orta | 11 | 54,5 | 90,9 | 71,6 | 42,9 | | |
| Yüksek | 17 | 47,1 | 76,5 | 42,1 | 42,1 | | |
| TKİ Öncesi | | | | | | 1,76 | 0,18 |
| İlaç | | | | | | | |
| Kullanmamış | 36 | 58,3 | 83,3 | 56,3 | 50,7 | | |
| Kullanmış | 8 | 75,0 | 100,0 | 87,5 | 75,0 | | |
| Genel | 45 | 62,2 | 86,7 | 63,7 | 56,2 | - | - |

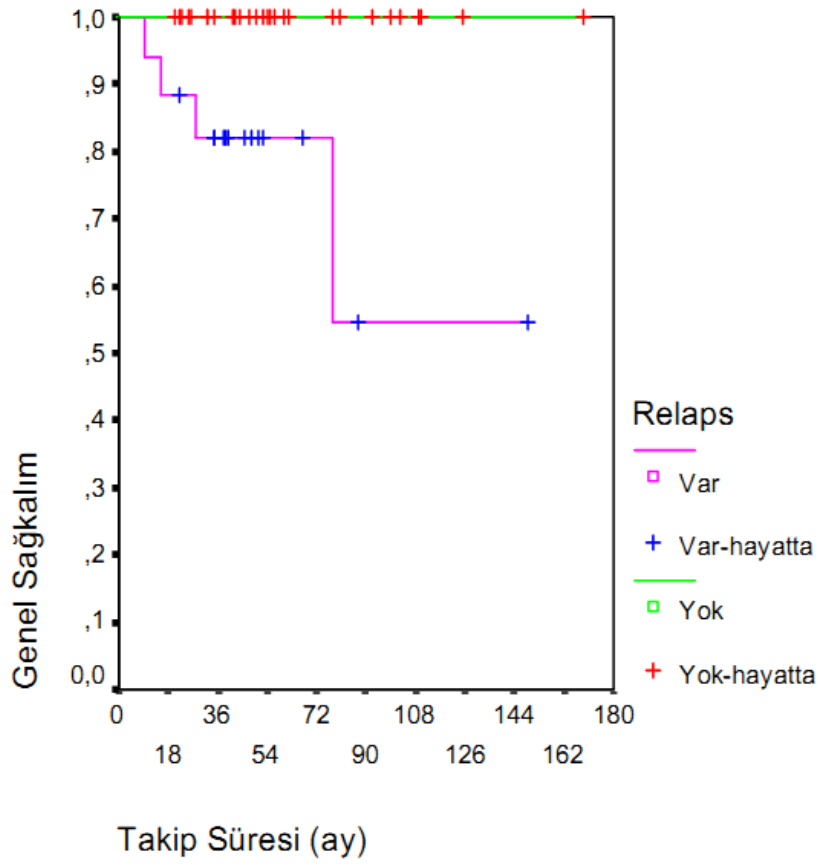
TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 7: Tam sitogenetik yanıt ve genel relapsın genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genelsağkalım süreleri üzerine etkileri

| Değişkenler | N | Kaba ¹ | 3 Yıllık ¹ | 5 Yıllık ¹ | Log-Rank | P |
|------------------------------|----|-------------------|-----------------------|-----------------------|----------|--------|
| Tam Sitogenetik Yanıt | | | | | 17,21 | <0,001 |
| Yok | 10 | 60,0 | 64,0 | 64,0 | | |
| Var | 40 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | |
| Genel Relaps | | | | | 7,78 | 0,005 |
| Yok | 28 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | |
| Var | 17 | 76,5 | 81,9 | 81,9 | | |
| Genel | 51 | 92,2 | 93,7 | 93,7 | - | - |



Şekil 1. Tam Sitogenetik Yanıtı Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Şekil 2. Genel Relapsa Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri