



**T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ DÖNEMİNDE
(2006-2019 YILLARI ARASINDA) DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NE BAŞVURUP TEDAVİ ALAN KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. LEYLA SERT
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DIYARBAKIR-2019



T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ DÖNEMİNDE
(2006-2019 YILLARI ARASINDA) DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NE BAŞVURUP TEDAVİ ALAN KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. LEYLA SERT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

DİYARBAKIR-2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen ve tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran başta Anabilimdalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ'a,

Rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Verilerin toplanma aşamasında her türlü yardımda bulunan değerli hematoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Ve bu günlere gelmemde tarifsiz emeği olan, her zaman benim için ellerinden gelenin en iyisini yapan anneme ve babama, varlıkları ile bana güç veren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. LEYLA SERT

DiYARBAKIR/2019

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER TABLOSU	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
Şekil Listesi	x
Tablo Listesi.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Miyeloid Lösemi.....	2
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patofizyoloji ve genetik	3
2.1.4.1. BCR-ABL Sinyal Yolakları.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular - Evreleme	8
2.1.5.1. Kronik Evre	8
2.1.5.2. Akselere Evre.....	8
2.1.5.3. Blastik Evre	9
2.1.6. Tanı yöntemleri - Laboratuar Bulguları	10
2.1.6.1. Periferik Kan Bulguları.....	10
2.1.6.2. Kemik iliği bulguları	12
2.1.6.3. Konvansiyonel sitogenetik incelemeleri	13
2.1.6.4. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH).....	13
2.1.6.5. Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR).....	13
2.1.7. Prognostik Faktörler.....	14
2.1.8. Tedavi.....	15
2.1.8.1. Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) öncesi dönemde tedavi	15
2.1.8.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	18
2.1.8.3. KML'de Evrelerine Göre Tedavi Önerileri	23
2.1.8.4. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	24
2.1.9. Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi	28

2.1.9.1.	BCR-ABL1 Bağımlı Direnç Mekanizmaları.....	28
2.1.9.2.	BCR-ABL1 Bağımsız Direnç Mekanizmaları	28
2.1.10.	Tirozin Kinaz İnhibitör Tedavisine Ara Verilmesi.....	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.	Hasta seçimi	30
3.2.	Araç Gereç.....	30
3.2.1.	Yanıt Kriterleri	30
3.2.1.1.	Hematolojik yanıt:.....	30
3.2.1.2.	Moleküler inceleme:	31
3.3.	Araştırmanın Analizi	31
3.4.	Araştırmanın Tipi.....	32
3.5.	Araştırmanın Değişkenleri.....	32
3.5.1.	Bağımlı değişkenler	32
3.5.2.	Bağımsız değişkenler	32
4.	BULGULAR.....	33
5.	TARTIŞMA.....	44
6.	SONUÇLAR.....	49
7.	KAYNAKLAR	50
8.	ÖZGEÇMİŞ	62

ÖZET

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinde aşırı ve kontrolsüz çoğalmayla karakterize olan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. KML patofizyolojisindeki BCR-ABL proteinini hedef alan TKİ'lerinin geliştirilmesi ile KML tedavisinde tedavi şekli değişmiş ve başarı yüksek oranda artmıştır. Bu hastaların uzun dönem takibinde hedefe yönelik tedavinin yan etki yönetimi, yanıt profillerinin yakından izlemi hastalığın prognozunun tayininde önem kazanmıştır.

Yöntem: Ocak 2006 - Mayıs 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan 18 yaş üstü 220 hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet), başvuru anındaki laboratuvar parametreleri (hemoglobün, platelet, lökosit, eozinofil, bazofil, BCR-ABL majör, BCR-ABL minör değerleri), tanı sonrası aldığı tedaviler (Tirozin Kinaz İnhibitörleri: İmatinib Mesilat, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib) ve tedaviye yanıt oranları hastane kayıtlarındaki bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızdaki olguların tamamı kronik evrede tanı almış olup, %50,4'ü kadın, %49,6'sı erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 44,2 (min-max=13-92) olup, kadınların tanı anındaki yaş ortalaması 44,8 yıl iken erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 43,7 yıl olarak belirlendi. Değerlendirmeye alınan olguların %70,3'ünde splenomegali saptandı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna (%96,8) 1. basamak tedavide 400 mg imatinib tedavisi başlandı. Takip edilen 214 hastanın 117 (%54,7)'si 1. basamak tedavide başlanan 400 mg imatinib tedavisine devam ederken 97 (%45,3) hastanın tedavisi yanıtızsızlık, tedaviye direnç, yan etki nedeniyle değiştirildi. 200 hastanın 166 (%83)'sında 1.ayda tam hematolojik yanıt alındı. 400 mg imatinib tedavisi sonrası moleküler yanıt oranlarına ulaşılabilen hastaların 3. ayda %59,6'sında, 6. ayda %50 hastada, 12. ayda %51,2 hastada, 24. ayda %57,5'inde majör moleküler yanıt alındı. 3. aydaki majör moleküler yanıt ile 24. aydaki majör moleküler yanıt ilişkisi değerlendirildiğinde 3. ayda majör moleküler yanıt alınan hastaların %62,9'unda 24. ayda da majör moleküler yanıt varken, 3. ay major moleküler yanıt alınmayan hastaların %20'inde 24. ayda da moleküler yanıt alındı. Tanı anından sonra Mayıs 2019'a kadar yapılan takipte hastaların ortalama yaşam süresi 65,7 ay (standart sapma 45,7 ay) olarak saptandı. 5 yıllık sağ kalım oranı %90,9 olarak belirlendi. 3, 6 ve 12. aylarda moleküler yanıt

alınan ve alınamayan hastaların yaşam süresi incelendiğinde, yanıt alınan hastalarda sırasıyla 50,3 (standart sapma: 35,2), 65 (standart sapma: 40,37), 74,6 (standart sapma: 41) ay ortalama yaşam süresi olduğu görüldü. Tanı anındaki ortalama lökosit sayısı, hemoglobin değeri, platelet sayısı, LDH düzeyi ve ürik asit düzeyi ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, LDH değerinin ortalama yaşam süresine etkisi olduğu görülürken diğer parametrelerin etkili olmadığı görüldü. Hastaların risk değerlendirilmesi EUTOS risk skoruna göre yapıldı. Yapılan skorlamada hastaların %65,3'ü 'düşük risk' grubundayken %34,7'si 'yüksek risk' grubundaydı. EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların ortalama yaşam süresi incelendiğinde, düşük riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 52,4 (standart sapma:35) ay iken, yüksek riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 51,3 (standart sapma:27,2) ay olduğu görüldü. EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesinde düşük risk grubundaki hastaların %68,8'inde 1. basamak tedaviye yanıt alınırken, yüksek risk grubundaki hastaların %57,6'sında 1. basamak tedaviye yanıt alınamayıp 2.basamak tedaviye geçildiği belirlendi.

Sonuç: Tanı anındaki LDH ve lökosit düzeyinin sağkalım ile ilişkisi olduğu görüldü. EUTOS risk skoru ortalama yaşam süresi açısından fark oluşturmazken, tedaviye yanıt oranının öngörülmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: kronik myeloid lösemi, EUTOS, tirozin kinaz inhibitörleri

ABSTRACT

Purpose: Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematopoietic stem cell disease characterized by excessive and uncontrolled proliferation of myeloid serial cells. With the development of TKIs targeting the BCR-ABL protein in the pathophysiology of CML, success in the treatment of CML has increased significantly. In the long-term follow-up of these patients, side-effect management of targeted therapy and close monitoring of response profiles have gained importance in determining the prognosis of the disease.

Method: Demographic data (age, sex) of 220 patients over the age of 18 who were followed up at the Department of Hematology of Dicle University Faculty of Medicine between January 2006 and May 2019, laboratory parameters at the time of application (hemoglobin, platelet, leukocyte, eosinophil, basophil, BCR-ABL major, BCR-ABL minor values), treatment after diagnosis (Tyrosine Kinase Inhibitors: Imatinib Mesylate, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib) and treatment response rates were retrospectively analyzed according to the information in the hospital records.

Results: All of the cases in our study were diagnosed in chronic stage and 50.4% were female and 49.6% were male. The mean age at the time of diagnosis was 44.2 (standard deviation: 16), while the mean age at diagnosis was 44.8 years for women and the mean age at diagnosis for men was 43.7 years. Splenomegaly was detected in 70.3% of the cases. In our study, the majority of patients (96.8%) received 400 mg imatinib treatment in the first line treatment. Of the 214 patients followed, 117 (54.7%) were treated with 400 mg imatinib in the first-line treatment, while 97 (45.3%) patients were changed due to non-response, resistance to treatment and side effects. Of the 200 patients, 166 (83%) had complete hematologic response at 1st month. Molecular response rates were achieved after 400 mg imatinib treatment in 59.6% at 3rd month, 50% at 6th month, 51.2% at 12th month and 57.5% at 24th month. When the major molecular responses of the patients who received a major molecular response at 3 months and not at 24 months were evaluated; Major molecular response was observed in 62.9% of patients who received major molecular response at 3 months, while there was no molecular response in 24 months at 80%. After the diagnosis to the follow-up until May 2019, the mean survival of the patients was 65.7 months (standard deviation 45.7 months). The 5-year survival rate was

90.9%. In our study, when the survival of the patients with and without molecular response at 3, 6 and 12 months was examined, 50.3 (standard deviation: 35.2), 65 (standard deviation: 40.37), 74.6 (standard deviation: 41) months, the mean life expectancy was found. When the mean leukocyte count, hemoglobin value, platelet count, LDH level and uric acid level at the time of diagnosis were evaluated, it was seen that LDH value had an effect on the mean life expectancy and other parameters were not effective. Risk assessment was performed according to the EUTOS risk score. In the scoring, 65.3% of the patients were in the low risk group and 34.7% were in the 'high risk' group. When the mean life expectancy of low and high risk patients was examined according to the EUTOS risk score, the mean life expectancy of the low-risk group was 52.4 (standard deviation: 35) months, while the mean life expectancy of the high-risk group was 51.3 (standard deviation: 27.2) month. According to the EUTOS risk score, 68.8% of the low-risk patients responded to the first-line treatment, while 57.6% of the high-risk patients failed to respond to the first-line treatment in the evaluation of the response rates of first-line treatment to low and high-risk patients, second line treatment was started.

Conclusions: LDH and leukocyte levels at the time of diagnosis were associated with survival. While the EUTOS risk score does not differ in terms of mean life expectancy, it is important for predicting the response to treatment.

Key words: chronic myeloid leukemia, EUTOS, tyrosine kinase inhibitors

SİMGELER VE KISALTMALAR

KML	Kronik Miyeloid Lösemi
BCR	Break Point Cluster Region geni
ABL	Abelson geni
TKİ	Tirozin kinaz İnhibitörleri
Ph	Philadelphia kromozomu
ALL	Akut Lenfositik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
mRNA	messenger Ribonükleik asit
kb	Kilobaz
kDa	kilodalton
SH	Src Homology Region
GTP	Guanosin Trifosfat
M-BCR	majör Break Point Cluster Region geni
m-BCR	minör Break Point Cluster Region geni
μ-BCR	mikro Break Point Cluster Region geni
Fak	Fokal Adezyon Kinaz
Grb2	Growth Factor Receptor-Binding Protein 2
GAB2	Grb2 ilişkili protein 2
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinases
SHP2	Src Homology Region 2-Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
IFN-α	İnterferon-alfa
Sitarabin	Sitozin+Arabinozid
DNA	Deoksiribonükleik Asit
CSF-1	Koloni Stimule Edici Faktör 1
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
IL	Interlökin
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
STI571	İmatinib mesilat
ATP	Adenozin Trifosfat
PDGFR	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571 karşılaştırma çalışması
TSY	Tam Sitogenetik Yanıt
DASISION	Yeni tanı kronik faz KML’de dasatinib ve imatinib tedavisinin karşılaştırıldığı çalışma
MMY	Majör Moleküler Yanıt
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
SKI606	Bosutinib
AHKHN	Allojenik Hematopietik Kök Hücre Nakli
EBMT	Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu
THD	Türk Hematoloji Derneği
HLA	Human Lökosit Antijen
THY	Tam Hematolojik Yanıt
SY	Sitogenetik Yanıt
MY	Moleküler Yanıt
TMY	Tam moleküler yanıt
ACA:	Ek Kromozomal Anomali
ELN:	Avrupa Lösemi Ağı
STIM:	Stop imatinib çalışması

Şekil Listesi

Şekil 1: KML'de Ph kromozomu

Şekil 2: A:Ph kromozomu, B:BCR-ABL füzyon geni moleküler anatomisi

Şekil 3: BCR-ABL moleküler yolak

Şekil 4: Kronik myeloid lösemi periferik yaymasında miyeloblast, promiyelosit, miyelosit ve nötrofiller

Şekil 5: Periferik yaymada blast artışı ile akselere faza geçiş

Şekil 6: Kronik faz KML, periferik yaymada LAP skoru düşüklüğü (nötrofillerin boyanmaması)

Şekil 7: İmatinib Mesilat Çalışma Mekanizması

Şekil 8: Hastaların cinsiyet dağılımları

Şekil 9: Splenomegali varlığı

Şekil 10: 1. Basamak TKİ sonrası 1. aydaki hematolojik yanıt oranı

Şekil 11: 1. Basamak TKİ sonrası 3-6-12-24. aydaki moleküler yanıt oranları

Şekil 12: 3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınamayan hastaların 24. aydaki majör moleküler yanıt oranları

Şekil 13: 2, 3 ve 4. basamakta kullanılan tedavilerin oranları

Şekil 14: 2. basamak tedavilerin 3. basamağa geçiş oranları

Şekil 15: 3. ayda moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları

Şekil 16: 6. ayda moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları

Şekil 17: 12. ayda moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları

Şekil 18: 3-6-12. ayda moleküler yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi (ay)

Şekil 19: EUTOS risk skoruna göre hastaların dağılımı

Şekil 20: EUTOS risk skoruna göre ortalama yaşam süresi (ay)

Şekil 21: EUTOS risk skoruna göre 1. basamak tedaviye yanıt oranı

Tablo Listesi

Tablo 1: KML’de Kullanılan Prognostik Skorlama Yöntemleri

Tablo 2: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu (EBMT) skoru

Tablo 3: Birinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri

Tablo 4: İkinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri

Tablo 5: Hastaların tanı anındaki ortalama değerleri

Tablo 6: Yaşam süresi ile ex durumu arasındaki ilişki.

Tablo 7: Tanı anındaki lökosit değerleriyle 1. basamak tedaviye yanıt oranı

Tablo 8: Tanı anındaki LDH düzeyinin ortalama yaşam süresi ile ilişkisi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinde aşırı ve kontrolsüz çoğalmayla karakterize olan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Lösemilerin %15'ini oluşturan KML hastalığı erkeklerde daha çok görülür ve insidansı 1-2/100.000 kadardır. Hastalık çoğunlukla 40-60 yaş arasında görülmektedir (1-3). 22. kromozomun 11q bandındaki break point cluster region (BCR) geni ile 9. kromozomun q34 bandındaki Abelson (ABL) geninin 22. kromozom üzerinde birleşmesi ile BCR-ABL1 füzyon geni oluşur. BCR-ABL proteini hastalığın moleküler temelini oluşturmakta ve KML tanısında, tedavi izleminde kullanılmaktadır (3). Tirozin kinaz 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 kliniğimizde tedavi alan ve takip altında olan KML hastalarının demografik verileri (yaş, cinsiyet), başvuru anındaki laboratuvar parametreleri (hemoglobün, platelet, lökosit, eozinofil, bazofil, BCR-ABL majör, BCR-ABL minör değerleri), tanı sonrası aldığı tedaviler (Tirozin Kinaz İnhibitörleri: İmatinib Mesilat, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib) ve tedaviye yanıt oranları hastane kayıtlarındaki bilgiler doğrultusunda incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Miyeloid Lösemi

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Kronik Miyeloid Lösemi miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığıdır. Erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur ve insidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde az farkla daha sık (Erkek / Kadın: 1,3 / 1) görülür (4). Ortalama tanı yaşı 55-65 yaş olup, çocuklarda nadiren görülür. KML tanılı hastaların yalnızca %3'ü 20 yaş altında olmakla beraber son yıllarda genç hastalarda da KML görülme oranı artmıştır. Hastalığın insidans hızı yaşla birlikte artış göstermektedir. 30 yaşından küçük hastalarda insidans hızı yüz binde 0,2 iken, 90'lı yaşlarda yüzbinde 10'a çıkmaktadır (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında KML prevalansı 25-30.000 iken, 2017'de 80-100000'e ulaşmıştır. 2030 yılında yaklaşık 180.000'den fazla KML hastasının bulunacağı tahmin edilmektedir (6).

2.1.2. Tarihçe

KML, 1845 yılında İskoçya'da John Huges Bennet ve Almanya'da Rudol Virchow tarafından otopsi serilerinde splenik enfarkt, tam kan sayımında ciddi anemi ve lökositlerde belirgin artış olan hasta gruplarının tanımlanması ile ilk olarak ortaya çıkarılmıştır (7,8). Bennett bu durumu aşırı piyemia olarak açıklamış, Virchow ise bir nedene sekonder süpürasyonun tabloya neden olabileceğini savunmuştur (7,8). Benzer hasta serilerinin verilerinin toplanmasıyla, Virchow tabloyu beyaz küre lösemisi olarak yeniden tanımlamıştır [9]. 1878'de Neumann tarafından, kemik iliğinin sadece normal kan hücresi üretiminin yeri olmadığı, aynı zamanda löseminin ortaya çıktığı yer olduğu ileri sürülmüş ve bu iddiasında miyelojen (miyelojenöz) lösemi terimi kullanılmıştır (10).

Devam eden çalışmalarada 1960 yılında Peter Nowel ve David Hungerford KML'li hastalarda anormal bir kromozom tanımlamıştır. Bu kromozoma bulunduğu şehrin adı olan Philadelphia kromozomu (Ph) adı verilmiştir (11). 1973 yılında Chicago Üniversitesi'nden Janet D. Rowley, Ph kromozomunun 9. ve 22. kromozomlar arasında meydana gelen resiprokal bir translokasyon sonucu oluştuğunu göstermiştir (12). İlerleyen yıllarda Ph kromozomunun 9. kromozomdaki

ABL proto-onkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin füzyonu ile oluştuğu keşfedilmiştir (13) Daha sonra yapılan araştırmalarda füzyon geninin farelerde hastalığı tetikleyen yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz olan BCR-ABL1'i kodladığı keşfedilmiş, Böylece füzyon gen ürününün, malign transformasyonun temel nedeni olduğunu göstermiştir (14).

2.1.3. Etiyoloji

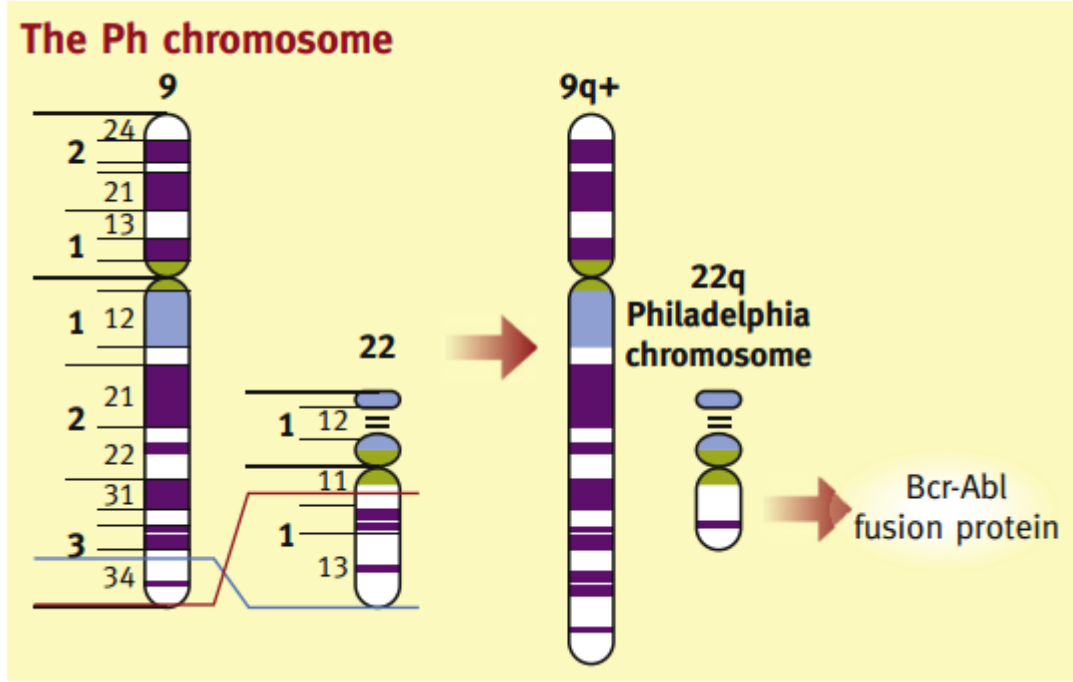
İyonize radyasyon dışında suçlanacak etiyolojik ajan bulunamamıştır. Benzen veya diğer toksinler, gübreler, böcek öldürücüler veya virüslere maruz kalma ile hastalık arasında doğrudan bir ilişki görülmemiştir. KML, diğer kanserlerin alkilleyici ajanlar ve / veya radyasyonla tedavisini takiben sık görülen ikincil bir lösemi değildir. KML'de ailesel kalıtım gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde veya hastaların akrabalarında KML gelişme riskinin artmadığı gösterilmiştir (15).

İyonize radyasyona maruz kalma (örn: nükleer kazalar, ankilozan spondilit veya servikal kanser için radyoterapi alınması) KML riskini arttırmıştır. Bu risk maruziyetten 5-10 yıl sonra doza bağımlı olarak daha da artmaktadır. Atom bombası sonrası hayatta kalanlar arasında KML gelişmesi için geçen sürenin ortalama 6,3 yıl olduğu gösterilmiştir. Çernobil kazasını takiben, KML insidansı artmamış, bu da KML'ye neden olması için daha yüksek doz radyasyon maruziyetinin gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Yeterli korumanın sağlanmasıyla, son zamanlarda nükleer endüstrisinde çalışan kişilerde veya radyologlar arasında KML riski artmamıştır (15).

2.1.4. Patofizyoloji ve genetik

KML etyolojisinde bir kromozom anomalisinin rol oynadığı tanımlanan ilk kanserdir. KML hastalarının büyük çoğunluğunda 9 ve 22 nolu kromozomların uzun kolları arasındaki genetik materyalin dengelenmiş translokasyonu sonucu oluşan philadelphia kromozomu [(Ph), t(9;22)(q34;q11.2)] bulunur. Ayrıca Ph kromozomu, akut lenfositik lösemili (ALL) çocukların %5'inde, erişkinlerin %15-30'unda ve yeni tanı alan akut miyeloid lösemili (AML) hastaların %2'sinde bulunabilir (16,17).

Ph translokasyonunda, kromozom 9q34' deki ABL geninin 3' kısmı, kromozom 22q11' deki BCR geninin 5' kısmına eklenir ve sonuç olarak hibrid BCR - ABL geni oluşur, bu genin transkripsiyonu sonucu kimerik BCR-ABL messenger Ribonükleik asit (mRNA)'sı oluşur. (Şekil 1) (18).



Şekil 1: KML'de Ph kromozomu (18)

9. kromozom üzerine yerleşik olan ABL geni 11 ekzon içerir ve 230 kilobazlık (kb) alana yayılır. Abelson Murine Lösemi virüsünün taşıdığı v-abl geni ile homolog bir yapı gösterir ve 145 kilodalton (kDa) ağırlığında tirozin kinaz aktivitesi olan hücresel döngünün düzenlenmesinden sorumlu bir proteini (p145) kodlar (19). ABL proteininin yapısında farklı bölgeler bulunur. 3 Src-homolog (SH1-SH3) bölgesi, proteinin NH2 ucunda bulunmaktadır. SH1 bölgesi, tirozin kinaz aktivitesine sahip iken SH2 ve SH3 bölgeleri ABL proteininin diğer proteinlerle olan etkileşimini sağlar (20). Normal ABL proteini, hücre döngüsünü, hücre büyüme ve çoğalmasını, hücrelerin stres ortamına verdiği yanıtı ve programlı hücre ölümlerini kontrol eder.

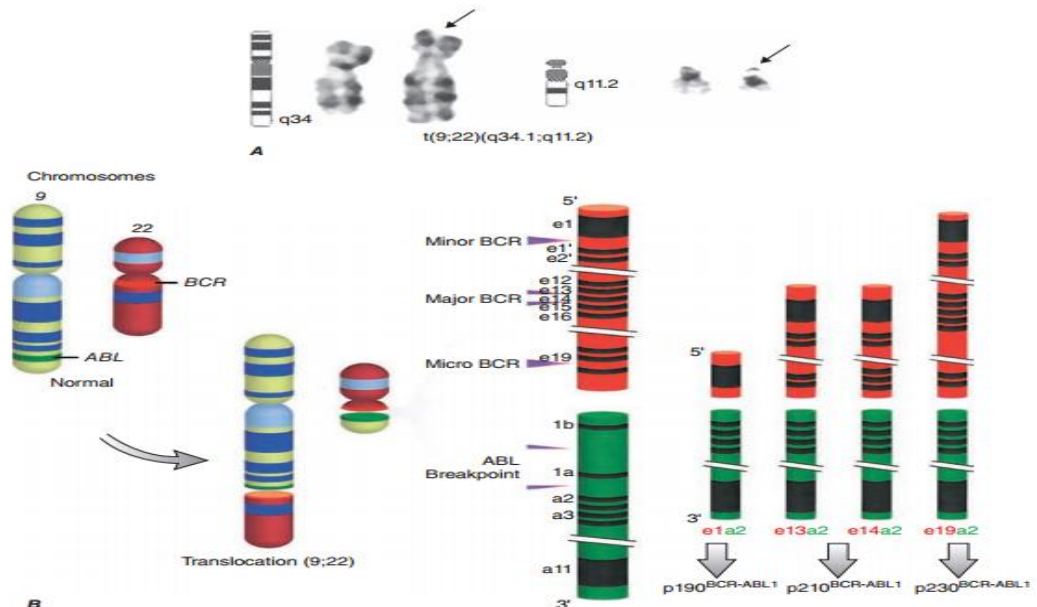
BCR geni 22. kromozom üzerinde yer almakta ve 160 kD ağırlığındaki BCR proteinini üretmektedir. BCR proteini BCR geninin ilk ekzonu tarafından kodlanan serine treonin kinaz enzim aktivitesine sahiptir. Ayrıca guanosin trifosfat (GTP)

bağlayıcı protein olan p21 gibi, intrasellüler sinyal iletiminde, hücre iskeletinin düzenlenmesinde, normal büyüme ve gelişmesinde rolü olan G proteinleri ile etkileşir (19, 21, 22).

BCR-ABL füzyon geni 3 farklı şekilde oluşabilir. En sık ABL genindeki 2. ekzonun 5' ucunda kırılması sonucu 2. ve 11. ekzon arasında kalan bölge; BCR geni üzerindeki majör BCR (M-BCR) olarak adlandırılan 12. ve 16. ekzonların arasındaki bölgeye aktarılarak oluşur. Oluşan füzyon gen ürünü 210 kDa ağırlığında BCR-ABL füzyon proteinini sentezler ve p210 BCR-ABL adıyla anılır. Bu varyant, KML'li hastaların çoğunda ve Ph(+) B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların üçte birinde bulunur (23).

Daha az oranda BCR gen bölgesinin 2. ekzondaki kırılması ile minör BCR (m-BCR) bölgesinde 190 kDa ağırlığındaki p190 BCR-ABL adlı proteinini kodlayan füzyon geni oluşmaktadır. Nadiren de 19. ekzonda kırılma ile mikro-BCR (μ -BCR) gen bölgesinde 230 kDa ağırlığındaki p230 BCR-ABL proteinini kodlayan füzyon genleri oluşmaktadır (16, 24-26). Bu füzyon gen ürünlerinin her biri tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. p190 en yüksek intrinsik kinaz aktivitesine sahipken, onu sırasıyla p210 ve p230 takip etmektedir (27,28) (Şekil 2).

Kırılmanın ABL'de sabit, BCR'de ise değişken olması, ABL geninin sağlıklı hücreleri transformasyona uğratarak kanser hücresine dönüşmesine, BCR geninin ise hastalığın fenotipini belirlemesine neden olmaktadır (18).



ŞEKİL 2: A:Ph kromozomu, B:BCR-ABL füzyon geni moleküler anatomisi (15)

2.1.4.1.BCR-ABL Sinyal Yolakları

BCR-ABL füzyon geni oluştuktan sonra KML öncül hücrelerinde birçok yolağı etkileyerek meydana gelen değişimler malign dönüşüm için zemin hazırlayabilir. Bu değişimler şu şekilde sıralanabilir.

i. Adhezyon özelliklerinin değişimi

BCR-ABL, hematopoietik öncül hücrelerde adhezyonu ve motiliteyi düzenleyen Crk1, paksillin, Fak (fokal adezyon kinaz), p130 Cas ve Hefl benzeri proteinleri fosforile ederek aktivitelerini değiştirebilmektedir (30). Ayrıca KML hücrelerinde, normal hücrelerde bulunmayan bir β -integrin proteini bulunmaktadır. Bu protein adhezyonu inhibe edici özelliğe sahiptir ve hücrelerin kemik iliği stroması ve ekstrasellüler matrikse adhezyonunu azaltarak hücre çoğalmasını etkilemektedir (31).

ii. Mitojen sinyal ileti yollarının aktivasyonu

BCR-ABL1 kinaz bağımlı ve kinaz bağımsız sinyal yollarının aktivasyonu ile immatür ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olabilir.

BCR-ABL1 hücre transformasyonunda önemli rollere sahiptir [32]. Hematopoietik hücrelerde çok sayıda hücreyel proteinin tirozin rezidüleri üzerinden fosforilasyonunu indükler. Bu şekilde intrasellüler sinyal yolları, fosforile proteinler ve SH2 içeren proteinlerin kısmi aktivasyonları sağlanabilmektedir [33].

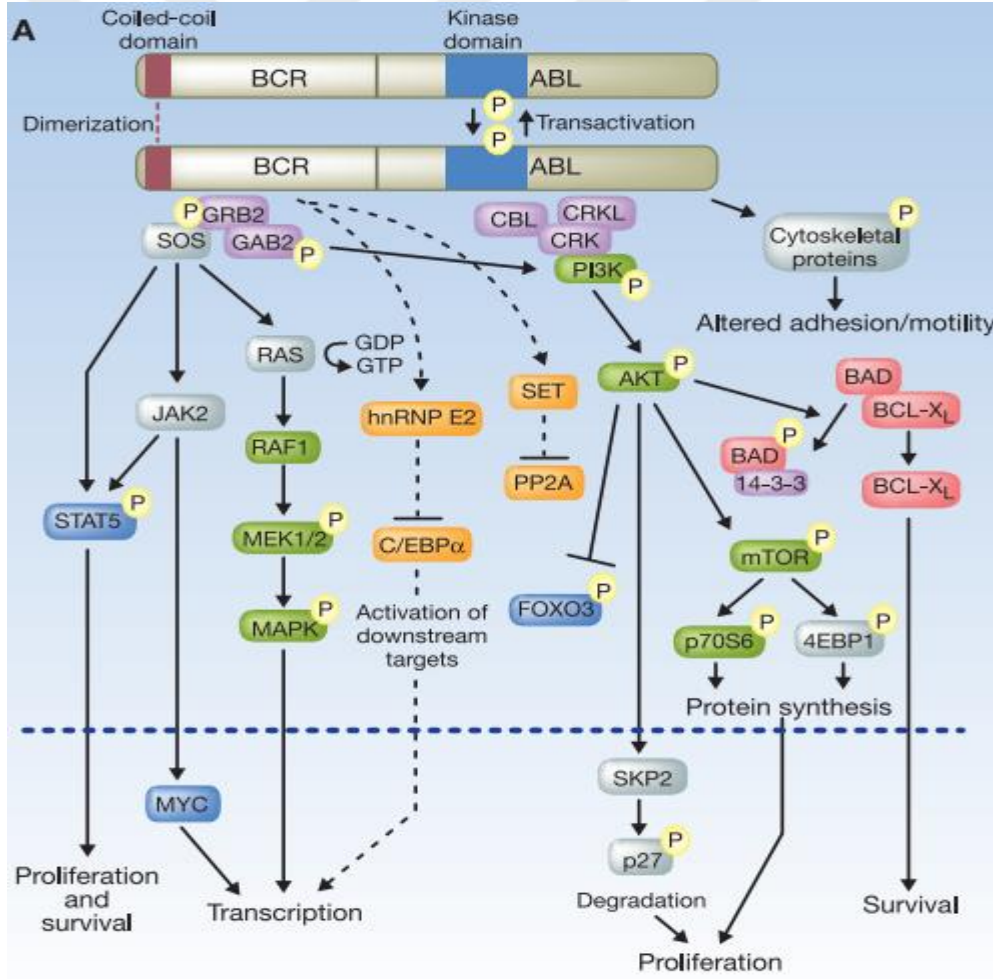
Tirozin kinaz inhibitörlerine direnç durumlarında yapılan çalışmalarla KML kök hücrelerinde kinaz bağımsız yolların aktivasyonunun da hastalık patogeneğinde rol oynayabileceği görülmüştür [34]. Bu yollardan bazıları PTEN, FoxO, Wnt/Beta-katenin, Hedgehog ve Alox5 olarak söylenebilir [35-37].

BCR geninin Y177 bölgesinin fosforilasyonu, mutant hücreden köken alan kemik iliği hücrelerinin klonal bozukluğu olan lökomogenez için önemlidir (38). Fosforilasyon sonucu oluşan rezidü, Grb2'nin (Growth Factor Receptor-Binding Protein 2) SH2 bölgesine yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Grb2'nin aktivasyonu SH3 bölgesine bağlanan SOS (RAS'a etkili guanin nükleotidi) ve GAB2 (Grb2 ilişkili protein 2) oluşmasını artırır. SOS, RAS'ın aktive olmasını sağlar. GAB2'nin fosforilasyonu PI3K (phosphatidylinositol 3-kinases) ve SHP2 (Src Homology Region 2-Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2) salınmasını sağlar.

SHP2, RAS ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz yolağının aktifleşmesi için önemlidir (39). BCR-ABL Src kinazların fosforilasyonunu sağlar. Bu kinazlardan Hck fosforile olduğunda STAT5'i (Signal Transducer and Activator of Transcription) aktifleştirir. BCR-ABL daha çok RAS, PI3K ve STAT5 yolaklarını aktive ederek hematopoetik kök hücre transformasyonuna etki eder. (40).

iii. Programlanmış Hücre Ölümü (Apoptozis) İnhibisyonu

BCR-ABL füzyon gen ürünlerinin STAT 5 aracılığıyla BclXL transkripsiyonunu arttırdığı (41), RAS ve PI3K aracılı Bcl-2 protein ailesinin aktivasyonu (42) ve sitokrom C salınımının inhibe edilerek kaspaz aktivasyonunun engellendiği (43) düşünülmektedir. Tüm bu süreçler sonucunda Ph kromozomu pozitif olan hücrelerde apoptozis inhibe olmaktadır (Şekil 3) (44).



Şekil 3: BCR-ABL moleküler yolak (44).

2.1.5. Klinik Bulgular - Evreleme

KML hastalığı klinik olarak; kronik faz, akselere faz ve blastik kriz fazı olmak üzere üç aşamaya ayrılır.

2.1.5.1.Kronik Evre

Tanı anında hastaların %85'inden fazlasının bulunduğu yavaş seyirli kronik fazda klinik bulgular değişkenlik gösterir (45). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Bu hastalarda genellikle rutin tetkikler sırasında KML tanısından şüphelenilir. Hastalar halsizlik, egzersiz intoleransı, çabuk yorulma gibi anemi semptomları; karında şişkinlik ve ağrı, dalağın mideye basısı sonucu doyunluk hissi gibi splenomegaliye bağlı semptomlar; ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi hipermetabolik duruma bağlı semptomlar; hemoraji, ekimoz, tromboembolik olaylar gibi trombosit disfonksiyonuna bağlı semptomlar; tinnitus, stupor, görme bozukluğu, nefes darlığı, priapizm ve serebrovasküler olaylar gibi hiperlökositoz ve hipervizkoziteye bağlı bulgular ile kliniğe başvurabilir. Sternumun alt ucunda kemik yıkımına bağlı hassasiyet görülebilir. Artmış hücre turnoverına bağlı olarak artan ürik asit üretimi nedeniyle klinikte akut gut artriti ile karşılaşılabilir (46). Fizik muayenede hastaların yaklaşık yarısında, sert kıvamda splenomegali saptanır. Hepatomegali daha az görülür (47).

Belirgin lökositoz ile beraber kemik iliğinde miyeloid hücre proliferasyonu ve matürasyonun bulunduğu kronik fazda blastik hücreler %10'dan daha azdır (48).

Kronik fazdaki bir hastanın tedavisiz takip edilmesi durumunda, ortalama 3-5 yıl sonra akselere evreye gidış izlenmektedir. Akselere ve blastik fazlara geçiş riski, hastalığın ilk 2 yılında %10 iken sonraki yıllarda artış göstermektedir (49, 50).

2.1.5.2.Akselere Evre

Tanı anında yaklaşık %10 hastada görülen, nötrofil farklılaşmasının giderek bozulduğu ve lökosit sayımlarının tedavi ile kontrol edilmesinin daha zor olduğu akselere fazın tanımlanmasının en önemli faydası hastalığın blastik faza transformasyonunu öngörmesidir (51).

Kemik ağrısı, ateş, kilo kaybı, derinleşen anemi, belirginleşen splenomegali akselere fazın klinik özelliklerindedir (52).

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterleri revize edilerek akselere faz için kullanılan kriterler, hematolojik, morfolojik ve genetik değişim ile TKİ tedavisine direnç gelişimindeki etkileri kanıtlanmış sitogenetik parametreleri şeklinde güncellenmiştir (53).

Akselere faz için Hematolojik/Sitogenetik kriterler (DSÖ):

- Tedaviye yanıtız veya artan lökosit değeri ($>10,000/mm^3$)
- Tedaviye yanıtız splenomegali ya da dalak büyüklüğünün progresif artması
- Tedaviye yanıtız trombositoz ($>1.000.000/mm^3$)
- Tedaviye ilişkisiz kalıcı trombosit düşüklüğü ($<100.000/mm^3$)
- Periferik kandaki bazofil oranının $\geq\%20$ saptanması
- Periferik kanda ve/veya kemik iliğinde $\%10-19$ blast olması
- Tanı anında Ph (+) hücrelerde bazı klonal kromozom defektlerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması şeklinde sıralanmıştır.

TKİ tedavisine yanıt kriterleri:

- İlk TKİ'ye hematolojik direnç (veya ilk TKİ ile tam hematolojik yanıt elde edilememesi)
- Sıralı 2 TKİ tedaviye rağmen hematolojik, sitogenetik veya moleküler dirence dair herhangi bir belirti izlenmesi
- TKİ tedavisi altında BCR-ABL1'de iki veya daha fazla mutasyon oluşumu olarak belirlenmiştir.

2.1.5.3.Blastik Evre

Tanı anında $\%5$ hastada görülen, miyeloid veya lenfoid blastların kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı akut lösemiye benzeyen bir durum olan blastik kriz fazı KML evrelemedeki en ileri fazı oluşturmaktadır. Akselere evre'deki bulgulara ilaveten lenfadenopati oluşması blastik evrenin önemli bulgularından biridir (52). Blastik fazda artmış sıklıkta santral sinir sistemi tutulumu, kloromalar gibi önceki fazlardan farklı klinik bulgular ve akut lökozların tüm semptomları görülebilir (54).

Olguların $\%60$ 'ı myeloid, $\%30$ 'u lenfoid, geri kalanı da megakaryoblastik lösemi ve eritrolösemi olarak izlenmektedir. Bu fazda derin anemi, trombositopeni ve tedaviye direnç görülebilir (54).

DSÖ kriterlerine göre aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında blastik faz tanısı konulur: [53]

- Blast miktarının %20 ve üzerinde olması
- Dalak haricindeki ekstramedüller bir organda blastik tutulum olması
- Kemik iliği biyopsisinde geniş blast agregatların varlığı

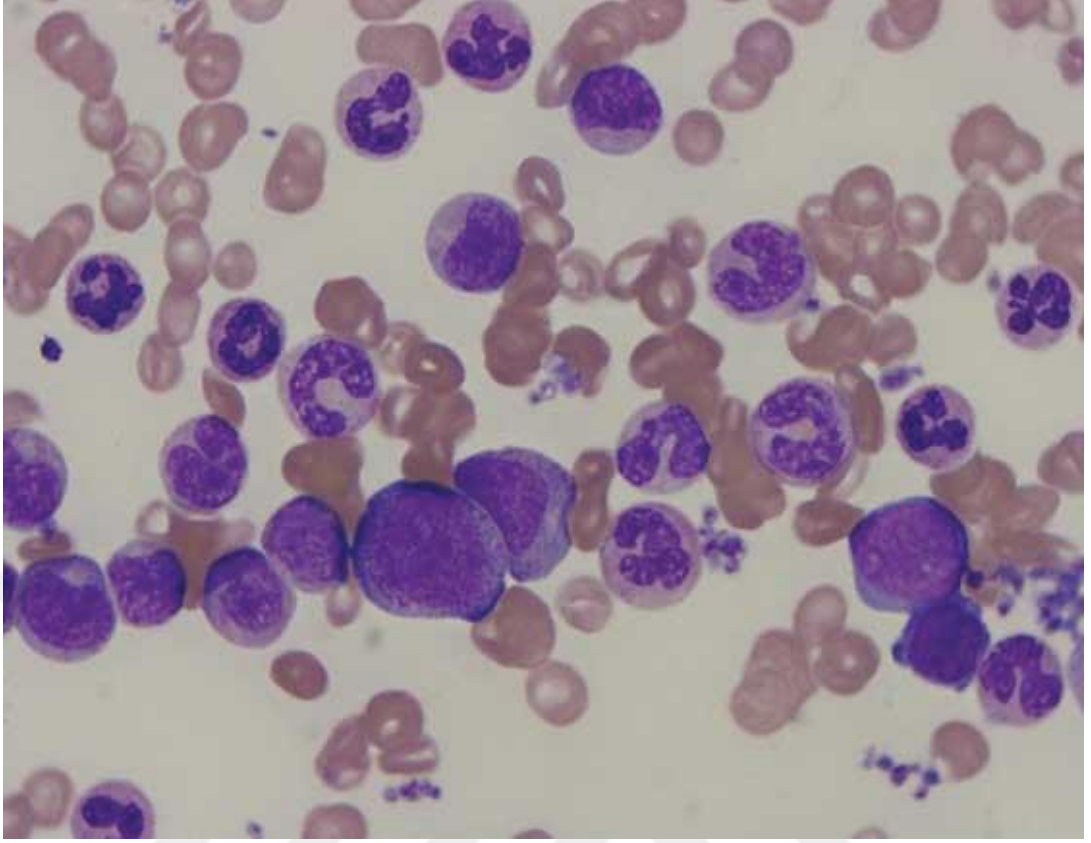
2.1.6. Tanı yöntemleri - Laboratuvar Bulguları

Tanı; anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile beraber karyotip analizinde Ph kromozomu pozitifliği veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanmasıyla konur.

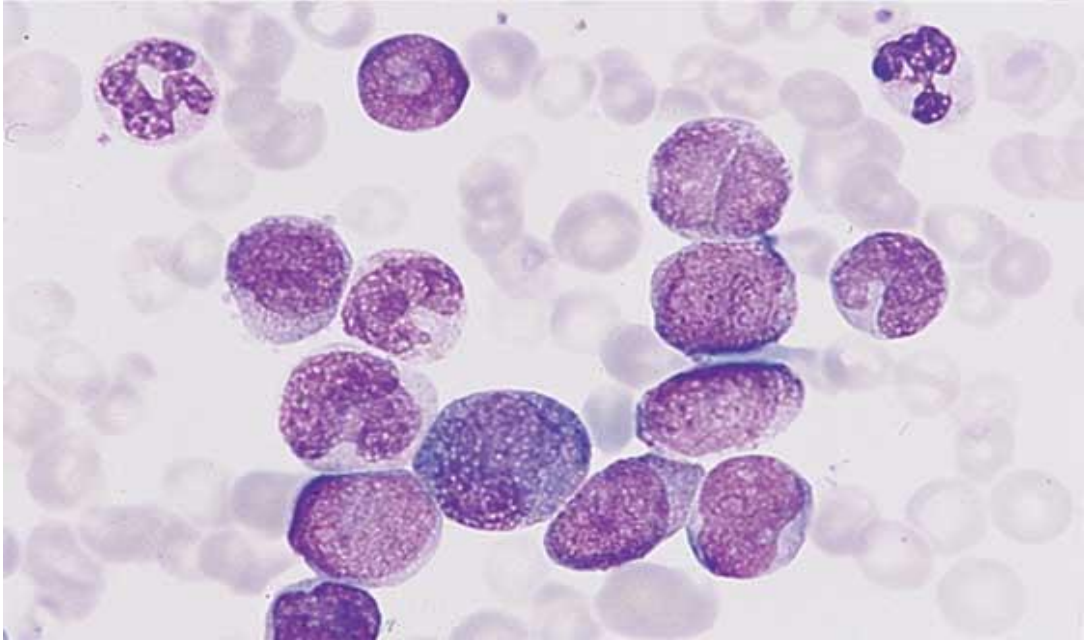
2.1.6.1. Periferik Kan Bulguları

Periferik kan incelemelerinde anemi, lökositoz, trombositoz sık rastlanan bulgulardır. KML hastalarının hemen hemen hepsinde tanı anında lökosit sayısı $25.000/mm^3$ 'ten büyüktür. Periferik yaymada miyeloblastlardan segmenter nötrofillere kadar miyeloid serinin bütün hücrelerinin izlenebiliyor olması KML'nin tipik bulgusudur ve lökoeritroblastik kan tablosu olarak tanımlanmaktadır (55). Total lökositlerin %35'ini segmenter nötrofiller, %3'ünü blastlar, %4'ünü promiyelosit, yaklaşık %40'ını miyelosit, metamiyelosit ve çomaklar oluşturur (Şekil 4). Kronik fazdaki hastaların periferik yaymalarında miyelositer hücre farklılaşması genelde normalden, akselere faz ve blastik fazda blast artışı izlenebilmektedir (Şekil 4, 5).

Tanı anında olguların yarısında trombositoz görülebilir. Bu nedenle esansiyel trombositozla karışabilir. Trombositoz nedeniyle tromboz ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanama görülebilir. Hastalığın seyri sırasında meydana gelen trombositopeni ve trombositozlar akselere faza ilerleme belirtisi olabilir.

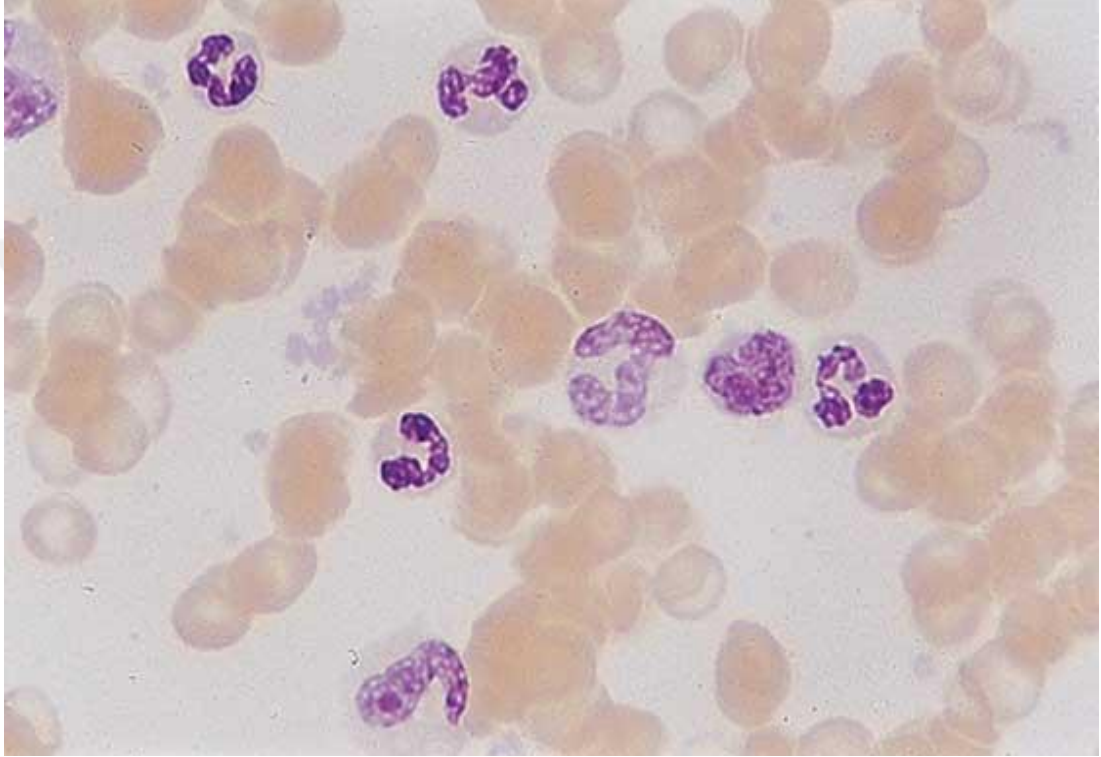


Şekil 4: Kronik myeloid lösemi periferik yaymasında miyeloblast, promiyelosit, miyelosit ve nötrofiller görülmektedir. (hematoloji atlası)



Şekil 5: Periferik yaymada blast artışı akselere faza geçişe dikkat çekmektedir. (hematoloji atlası)

KML'de lökosit alkalin fosfataz (LAP) aktivitesi düşüktür. Enfeksiyona sekonder oluşan lökomoid reaksiyonda LAP seviyeleri genellikle yüksektir (56). LAP boyası KML ile lökomoid reaksiyon ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Şekil 6). LAP aktivite değerlendirmesi nötrofillerin boyanmasına göre yapılır. Her nötrofil 1-4 arasında boyayı kuvvetli tutup tutmadığına göre puanlandırılır. Normalde puan 90 üzerindedir. KML hastalarında 20 ve altındadır.



Şekil 6: Kronik faz KML, periferik yaymada LAP skoru düşüklüğü (nötrofillerin boyanmadığı) görülmektedir. (hematoloji atlası)

2.1.6.2.Kemik iliği bulguları

KML şüphesi olan bütün hastalarda hem tanıyı doğrulamak hem de blast oranlarına göre evreleme ve prognozu belirlemek için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması gerekmektedir (54). KML hastalarında tanı anında kemik iliği genellikle hipersellülerdir ve miyeloid öncül hücrelerde artış görülür. Miyeloid/eritroid hücre oranları normalde 2/1-4/1 iken KML hastalarında 10/1-30/1'a yükselebilmektedir. Kemik iliğinde retikülin fibrozisi vardır ve hastalık süresince giderek artar. Fibrozisdeki artış ile birlikte hastalarda dalak büyür, anemi derinleşir, kemik iliği ve periferde ise blast sayısı artar. Ayrıca KML hastalarında kemik iliği vaskülaritesi de artmıştır (57).

2.1.6.3.Konvansiyonel sitogenetik incelemeleri

Konvansiyonel sitogenetik analiz bütün kromozomların görülebileceği tek tekniktir. Ph kromozomu yanında ek kromozomal anomali gelişimini de ortaya çıkarmaktadır.

Sitogenetik incelemelerde hastaların %90'ında tipik olarak t(9;22) (q34;q11) şeklinde Ph kromozomu izlenirken, %5'inde kromozom 22 ve kromozom 9 dışında bir kromozom içeren basit veya kromozom 9 ve 22'ye ek olarak bir veya daha fazla kromozom içeren karmaşık varyant translokasyonlar görülebilmektedir (58-60).

2.1.6.4.Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH analizi, BCR ve ABL genlerine özgü genomik işaretleyicilerin yan yana lokalizasyonuna dayanmaktadır [58-60]. İnterfaz FISH analizi bölünmekte olan hücreye ihtiyaç duymaz ve daha büyük hücre grupları ile çalışmayı sağlar (61). Sitogenetik incelemenin mümkün olmadığı (metafazın elde edilemediği) durumlarda interfaz hücrelerine FISH yöntemi ile bu translokasyona özel olarak üretilmiş ticari probolar kullanılarak translokasyon gösterilebilmektedir (62). Yapılan çalışmalarda klasik sitogenetik ve FISH sonuçları arasında iyi korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak tam sitogenetik yanıt alınan hastalarda %1-5 arasında FISH pozitifliği izlendiği bildirilmektedir (63).

2.1.6.5.Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), minimal rezidüel hastalığın belirlenmesinde oldukça hassas bir yöntemdir. BCR ve ABL1 genleri arasındaki bağlantı noktası ve çevresindeki bazların ürünleri üzerinden genetik materyalin çoğaltılması esasına dayanır. BCR-ABL1 transkriptlerinin miktarını belirleyen real time kantitatif PCR ya da sadece BCR-ABL1 transkriptinin varlığı hakkında bilgi sağlayan kalitatif PCR kullanılmaktadır. Kalitatif RT-PCR KML'nin tanısında daha yararlıyken, kantitatif RT-PCR hastalığın takibi için idealdir (58-60).

Hastaların %1-5'inin klinik ve laboratuvar bulgularında KML tablosu varken, sitogenetik çalışmalar, FISH veya RT-PCR çalışmalarıyla BCR-ABL1 ortaya konulamamaktadır. Bu gruba Ph(-) KML adı verilmektedir (58-60).

2.1.7. Prognostik Faktörler

KML hastalarının tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri göz önünde bulundurularak prognozun belirlenmesinde 3 farklı risk skorlaması geliştirilmiştir. Bunlar; Sokal risk skoru, Hasford risk skoru ve European Treatment and Outcome Study (EUTOS) risk skorudur.

Tablo 1: KML’de Kullanılan Prognostik Skorlama Yöntemleri (THD kılavuzu)

Risk Skoru	Hesaplama Yöntemi	Risk Sınıflaması
Sokal Risk Skorlaması	$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak cm} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	<0,8- Düşük Risk 0,8-1,2 -Orta Risk >1,2- Yüksek Risk
Hasford Risk Skorlaması	Yaş \geq 50 ise $0.666 + (0.042 \times \text{dalak boyutu}) +$ trombosit sayısı $> 1500000/\text{mm}^3$ ise $1.0956 +$ $(0.0584 \times \text{blast} + \text{bazofil} > \%3$ ise $0.20399 +$ $(0.0413 \times \text{eozinofiller}) \times 100$	≤ 780 - Düşük Risk 781-1479- Orta Risk ≥ 1480 - Yüksek Risk
EUTOS Risk Skorlaması	$(4 \times \text{Palpe edilen dalak cm}) + (7 \times \text{Bazofil yüzdesi})$	≤ 87 - Düşük Risk > 87 - Yüksek Risk

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) öncesi dönemde tedavi

TKİ öncesi dönemde KML uzun yıllar boyunca hidroksiüre ve busulfan gibi kemoterapötik ilaçlarla tedavi edildi. Bu ilaçlar hastalığın klinik belirtilerini kontrol altına alabiliyordu fakat tam remisyona sağlamada yetersiz kalıyordu. Bu nedenle hastalığın doğal seyrinde herhangi bir değişiklik yaratmadı (64).

Sitotoksik ajanlardan sonra kullanılmaya başlanan interferon-alfa (IFN- α) ve sitozin+arabinozid (sitarabin) KML tedavisinde kalıcı sitogenetik yanıt sağlayan ilk biyolojik ajanlardır (65). IFN- α ve sitarabinin tek başına kullanımı ile %20-25 tam sitogenetik yanıt sağlanırken kombine kullanımı ile yanıt oranları daha da yüksek izlenmektedir (66, 67). Biyolojik ajanların sitotoksik ilaçlara göre belirgin bir şekilde daha uzun yaşam süresi sağladığı görülmüştür (68).

İmatinib mesilat öncesi dönemde allojenik kök hücre nakli önemli bir tedavi seçeneği iken TKİ tedavisinin kullanıma girmesiyle kronik fazdaki KML hastalarında allojenik kök hücre nakli sayısı oldukça azalmıştır.

i. Busulfan

1953'ten beri konvansiyonel tedavide kullanılan busulfanın hematolojik remisyona sağladığı görülmüş fakat anormal klonu baskılamadığı için semptomatik tedavi amacıyla kullanılmaya devam edilmiştir. Busulfan faza özgül olmayan alkilleyici bir ajan olup; hidrolizasyona yol açarak methansulfonat gruplarının serbest kalmasına yol açmakta ve bunun sonucu oluşan karbonyum iyonları DNA yapısını bozarak etki göstermektedir. Busulfan kümülatif özelliğinden dolayı 4-6 mg/gün verilir ve lökosit sayısı 30.000/mm³'e düştüğünde kesilir. Busulfan kullanan hastalarda aplazi, myeloid ve pulmoner fibrosis, Addison benzeri hastalık, sterilite ve sekonder malignensi gibi yan etkiler görülebilir (69). Ciddi ve kalıcı olabilen miyelosupresyon etkisi ve hastalığın biyolojik seyrini değiştirmemesinden dolayı günümüzde kullanılmamaktadır (70).

ii. Hidroksiüre

Ribonukleotid redüktaz enzimini inhibe ederek deoksiribonükleotik asit (DNA) sentezini engelleyen bir üre analogudur. Hızlı etkili olup yan etkisi busulfandan daha

azdır. Lökostazın sebep olduğu semptomların oluşmaması için lökosit miktarını hızlı bir şekilde düşürme amacıyla kullanılmaktadır (71). Sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaz ve sağkalıma katkısı yoktur (72).

Yetişkinlerde lökosit sayısına göre 1-6 gr/gün başlanması, çocuklarda 20-30 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. Takiplerde lökosit sayısı düşünce dozu azaltılır (73).

iii. İnterferonlar (IFN)

Konvansiyonel kemoterapi ile Ph kromozomunun baskılanamaması, tedavide yeni ajanların araştırılmasına sebep olmuştur. 1980'li yıllarda interferonların antiproliferatif etkilerinin anlaşılmasıyla KML'li hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır (74).

Busulfan ve hidroksiüre ile karşılaştırıldığında IFN- α 'nın yaşam süresi üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür (68). IFN- α KML tedavisinde kalıcı sitogenetik yanıt sağlayan ilk ajan olup hastaların %20-25'inde tam sitogenetik yanıt (TSY) sağlayabildiği gösterilmiştir (75, 66). IFN- α ve sitarabin (ARA-C) kombinasyonu ile yanıt oranları daha da yükselmiştir (67, 76).

İnterferonlar antiviral, antiproliferatif, immunregülatuar gibi etkileri olan çok fonksiyonlu sitokinlerdir. Ayrıca koloni stimule edici faktör 1 (CSF-1), platelet kaynaklı growth faktör (PDGF) ve epidermal growth faktör (EGF), Interlökin 1 (IL-1), Interlökin 4 (IL-4) gibi sitokinlerin etkilerini de önler (77).

IFN alfa gebelerde de kullanılabilir. TKİ'ler gebelerde güvenilir olmadığından IFN gebelerde tek tedavi seçeneğidir.

IFN- α 'nın dozu ile ilgili net bir konsensus sağlanmamakla birlikte bazı araştırmacılar 5 milyon ünite/m²/gün, bazıları 3 milyon ünite/gün başlayıp 3 hafta sonra cevaba göre 3-6-9 milyon üniteye kadar artırmışlardır. Bazı çalışma grupları ise önce hidroksiüre ile hücre sayısını azaltıp sonrasında IFN ile devam etmişlerdir (78).

iv. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli (AHKHN)

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli KML'de bilinen tek kesin tedavi yöntemidir. TKİ tedavisinin kullanılmaya başlanmasıyla kronik fazdaki KML

hastalarında AHKHN sayısı gittikçe azalmıştır. Fakat KML prevalansının giderek artması ve KML hastalarında çoklu TKİ direnci görülmesi nedeniyle ileride AHKHN tedavisinin tekrar artacağı düşünülmektedir. Özellikle kronik fazdan akselere veya blastik kriz fazına geçen KML hastalarında AHKHN önemli bir tedavi modalitesi durumundadır (79).

Yapılan çalışmalarda nakil öncesi dönemde alıcı ve vericiye ait özelliklerin incelenmesi ile nakil sonrası yaşam süresi ve tekrarlama olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir. Bu yöntemlerden en bilineni olan Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu skoru aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2) (80).

Tablo 2: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu (EBMT) skoru

Risk faktörü	Skor ve tanım
Hastalık evresi	Kronik faz: 0 puan Akselere faz: 1 puan Bastik faz: 2 puan
Yaş	<20 yaş: 0 puan 20-40 yaş: 1 puan > 40 yaş: 2 puan
Tanıdan sonraki süre	≤ 1 yıl: 0 puan > 1 yıl: 1 puan
Donör tipi	HLA uygun verici: 0 puan Diğer: 1 puan
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	Alıcı erkek verici kadın: 1 puan Diğer: 0 puan

Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi kılavuzuna göre AHKHN endikasyon önerileri şunlardır:

-Genç (<20 yaş) olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda, imatinibe yanıtız veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde verici araştırması yapılması önerilir.

-Kronik evredeki olgularda AHKHN, EBMT risk skoruna ve 2.kuşak TKİ tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.

-İmatinibe yanıtızsız ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKİ başlanmalı,

Bu olgular arasında;

1) EBMT skoru 0-5 ve 2. Kuşak TKİ tedavisi sırasında; yanıtızsızlık, yetersiz yanıt veya 2. Kuşak TKİ'lerine intolerans varsa AHKHN en uygun seçenektir.

2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKİ yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde AHKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.

-İmatinibe yanıtızsız ve 2. Kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan AHKHN'ye yönlendirilir.

-Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2.kuşak TKİ tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın AHKHN'ye yönlendirilmelidir.

-Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken AHKHN'ye yönlendirilmelidir. AHKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi ± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra AHKHN'ye yönlendirilir. (THD kılavuzu)

2.1.8.2.Tirozin Kinaz İnhibitörleri

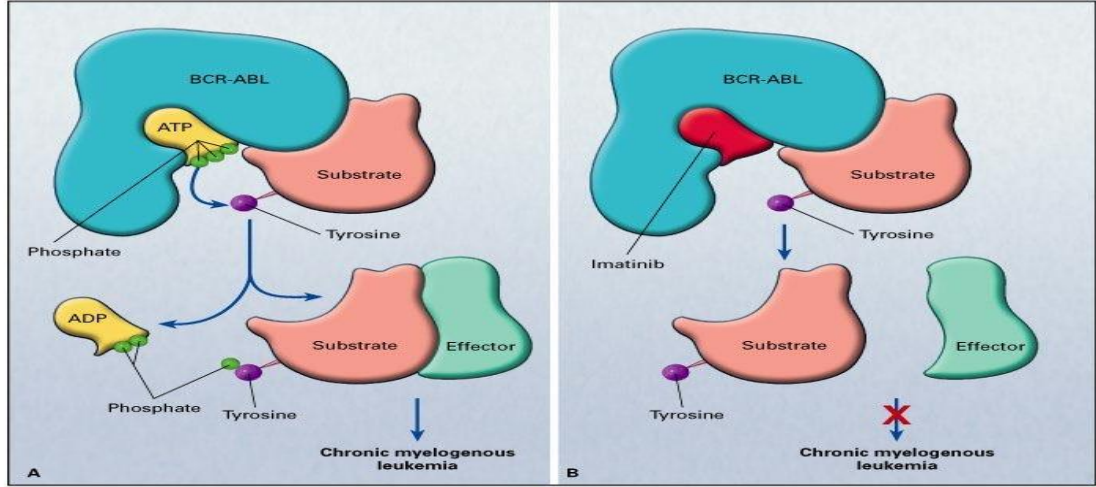
KML patofizyolojisinde asıl problemin BCR-ABL proteininden kaynaklandığının anlaşılması üzerine bu proteine yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) geliştirilmiştir. Bu grup ilaçların önceki tedavilerden daha fazla oranda sitogenetik ve moleküler yanıt geliştirdikleri görülmüştür (65).

Mevcut kılavuzlar kronik fazdaki KML'nin başlangıç tedavisinde imatinib ve imatinibe direnç veya intolerans gelişmesi durumunda dasatinib ve nilotinibin de kullanılabileceğini ifade etmektedirler (54). Son zamanlarda yeni nesil tirozin kinaz inhibitörlerinden bosutinib ve ponatinibin de KML'nin farklı genetik mutasyonlarında etkileri olduğu gösterilmiş ve ilgili çalışmalar devam etmektedir.

i. İmatinib mesilat

Kronik faz KML tedavisinde kullanılan ilaçlardan Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk TKİ İmatinib mesilat (STI571)'tır. Fenilaminoprimidin türevi olan imatinib mesilat BCR-ABL1 onkoproteininin adenozin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanarak hücre sinyal iletimi ile ilgili proteinlerin fosforilasyonunun inhibe edilmesini sağlar. Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörünü (PDGFR) ve c-KİT isimli tirozin kinazı da bloke eder (81) (şekil 7).

İmatinib mesilat kullanımı sonrasında kilo alımı, periferik ve periorbital ödem, yorgunluk, kemik ve kas ağrıları, bulantı, diare, döküntü gibi yan etkiler görülebilir. Laboratuvar bulgularında ise nötropeni, trombositopeni, makrositik anemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkilerin çoğu hafif-orta düzeydedir. Doz azaltılmasına veya tedaviye ara verilmesine gerek kalmadan birkaç ay içerisinde yan etkilerin kendiliğinden düzeldiği görülmektedir (54).



Şekil 7: İmatinib mesilat çalışma mekanizması (82).

IFN- α ile imatinib mesilat tedavi rejimleri karşılaştırıldığı International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) çalışmasında, KML kronik faz tanısı ile izlenen 1106 hasta IFN- α + düşük doz sitarabin kombinasyonu veya 400 mg /gün imatinib tedavisi almak üzere iki kola ayrılmıştır. Medyan takip süresi 19 ay olan bu çalışmada imatinib mesilat tedavisinin yanıt oranları daha iyi bulunmuştur. IFN- α + düşük doz sitarabin kombinasyonu kolunda tam sitogenetik yanı (TSY) oranı %9, imatinib mesilat kolunda %74 olarak bulunmuştur (p<0.001) (83).

İmatinib ile KML tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınmış fakat IRIS çalışmasında hastaların %52'sinin 10 yıllık takip sürecinde imatinib tedavisine devam etmemiş olması imatinib direnci veya intoleransı olan hastalar için başka tedavi seçenekleri ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

ii. Dasatinib

Dasatinib tiyazolkarboksamid yapıda bir çift kinaz inhibitörüdür. Abl kinaz bölgesine bağlanarak Bcr/Abl tirozin kinaz aktivitesini ve benzer yapıdaki Src ailesi kinazlarını inhibe eder (84).

Dasatinib; ilk olarak imatinib tedavisine dirençli veya refrakter KML tedavisinde kullanılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yeni tanı almış hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğunun gösterilmesi ile 2010 yılında birinci basamak tedavide kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (85).

Dasatinibin imatinib ve nilotinibten farklı olarak, BCR-ABL'nin aktif ve inaktif formlarına bağlandığı düşünülmektedir. Dasatinib T315I hariç klinik olarak gösterilmiş birçok mutasyonu inhibe etmektedir (86). Ayrıca dasatinibin, imatinibe göre daha öncül bir lösemik hücre popülasyonu üzerinde etkili olduğu iddia edilmektedir (87).

DASISION, yeni tanı almış 519 KML hastalarında 400 mg/gün imatinib ile 100 mg/gün dasatinib rejimlerinin karşılaştırıldığı faz III randomize bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası 12. ay TSY olarak belirlenen bu çalışmada dasatinib ile elde edilen TSY oranının (%77) imatinib ile elde edilen TSY oranından (%66) daha fazla olduğu görülmüştür ($p = 0.007$) (85).

Çalışmanın 5 yıllık takip sonucunda tekrar değerlendirilmesiyle dasatinibin imatinibten daha hızlı ve daha kuvvetli yanıtlar geliştirdiği görülmüştür. Dasatinib ile tedavide 3. ayda majör moleküler yanıt (MMY) elde edilme oranı (%84) imatinibden (%64) daha yüksek oranda olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Ayrıca dasatinibin akselere faz ve blastik kriz fazına geçiş oranları (%4,6) imatinibden daha azdır (%7,3). Genel sağ kalım oranları karşılaştırıldığında ise (%91 ve %90) fark görülmemiştir (88).

Kronik faz KML’de dasatinibin başlangıç dozu 1x100 mg iken akselere ya da blastik faz KML’de başlangıç dozu 2x70 mg’dır. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, dasatinib tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler görülmektedir (89). Sıvı retansiyonu ve plevral efüzyon gibi yan etkiler görülebildiği için, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda başka TKİ seçilmesi önerilmektedir (54). Ayrıca kardiyotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, gastrointestinal kanama ve dermatolojik yan etkiler de görülebilmektedir (89).

iii. Nilotinib

Bir aminoprimidin türevi olan nilotinib çoğu BCR-ABL1 formlarının tirozin kinaz aktivitesini imatinibe kıyasla daha güçlü ve daha selektif inhibe eder (90).

Dasatinib gibi daha önce ikinci basamak tedavide tercih edilirken birinci basamak tedavideki etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çalışmalar sonrasında 2010 yılında birinci basamak tedavi alternatiflerinden biri olmuştur (91). Akselere ve kronik faz KML’de, imatinibi tolere edemeyen veya imatinibe karşı dirençli hastaların tedavisinde 2x400 mg/gün olarak kullanılmaktadır (92).

Nilotinib tedavisi sırasında görülen yan etkilerden biri hiperglisemi olduğu için diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalı, pankreatit öyküsü olan hastalarda nilotinib verilmemeli veya verilecekse yakın takip edilmelidir. Yapılan prelinik çalışmalarda nilotinibin QT aralığını uzatabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle nilotinib tedavisine başlanacak hastaların QT aralığı kontrol edilmeli, serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde düşüklük varsa düzeltilmelidir (54). Ayrıca nilotinib, iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar ve periferik arter tıkalı hastalık gibi vazospastik ve damar tıkalı vasküler olaylarla da ilişkili olduğu görülmüştür (93-95). Plevral efüzyon ve ağır sitopeniler gibi yan etkiler tedaviye ara verilmesi veya doz azaltılmasıyla genellikle düzelirler. Plevral efüzyon tedavisinde diüretikler ve steroid kullanılabilir (96).

iv. Bosutinib

Bir dual kinaz inhibitörü olan bosutinib (SKI606) BCR-ABL1 ve Src kinaz ailesi üzerinden etki gösterir. Kit ve PDGF üzerinde etkisi yoktur. Bosutinib, T315I

dışındaki imatinib, dasatinib ve nilotinib direncine yol açan mutasyonlara sahip hastalar için kullanılabilen bir ajandır (97).

BELA çalışmasında birinci basamak tedavi takibinin 1. yılında MMY oranı bosutinib ile %41, imatinib ile %27 olarak saptanırken; 1. yıl TSY oranı bosutinib ile %70, imatinib ile %68 izlenmiştir (98). Ancak 536 hastanın izlendiği BEFORE çalışmasında birinci basamak tedavide bosutinib ve imatinib arasında olaysız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark izlenmemiştir (99). Bu sonuçlarla bosutinib, birinci basamak yerine ikinci ve üçüncü basamak tedaviler için daha uygun bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

En sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, kusma ve ciltte döküntü olup sıklıkla hafif - orta derecede ortaya çıkmaktadır (97, 100). Daha az görülen trombositopeni, nötropeni, anemi gibi hematolojik yan etkilerinin şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bunların yanı sıra QT intervalinde minimal uzama ve çok nadir olarak plevral efüzyon görülebilmektedir (100).

v. Ponatinib

Üçüncü nesil bir TKİ olan ponatinib T315I mutasyonuna karşı etki gösteren ilk TKİ'dir (101). İmatinib'den 500 kat daha güçlü BCR-ABL1 inhibisyonu yapar (102).

En çok görülen yan etkileri ciltte döküntü ve kuruluk, karın ağrısı ve ağır sitopenilerdir. Ödem, asit, pankreatit, plevral ve perikardiyal efüzyon, hepatotoksisite, arteriyel tromboz, kardiyovasküler komplikasyonlar daha az görülen yan etkilerdir (103). Özellikle vasküler oklüzif yan etkiler, artan yaş, yüksek doz, uzun KML süresi, geçirilmiş iskemi, hipertansiyon, diyabet veya hiperlipidemi varlığı ile ilişkili olarak izlenmiştir (104).

Bu nedenle 2014 yılında itibaren ponatinib ilaç prospektüsüne trombotik olay riski (yılda %13), vasküler oklüzyonlar, kalp yetmezliği ve hepatotoksisite ile ilgili uyarılar eklenmeye başlanmıştır. Kullanım endikasyonları herhangi bir nedenle başka bir TKİ kullanamayan hastalar ve T315I mutasyonuna sahip KML hastaları olarak belirlenmiştir (54).

2.1.8.3.KML’de Evrelerine Göre Tedavi Önerileri

Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi kılavuzunda KML evrelerine göre tedavi önerileri şu şekilde belirtilmiştir.

Kronik evre KML’de tedavi önerileri;

1. Birinci basamak tedavide; İmatinib 400 mg/gün, Dasatinib 100 mg/gün, Nilotinib 2x300 mg/gün verilebilir. Başlangıçta yüksek riskli olan hastalara ve kardeşlerine Human Lökosit Antijen (HLA) doku grubu bakılması önerilmiştir.

2. İkinci basamak tedavide (imatinibe yanıtız hastalarda); daha önce tedavide kullanılmamış olan TKİ’den (dasatinib ya da nilotinib ya da bosutinib ya da ponatinib) biri verilmelidir. Bosutinib ve ponatinib ülkemizde henüz ruhsat almamıştır. (Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması önerilmiştir.)

3. İkinci kuşak nilotinibe yanıtız hastalarda; dasatinib ya da bosutinib ya da ponatinib, ikinci kuşak dasatinibe yanıtız hastalarda nilotinib ya da bosutinib ya da ponatinib verilebilir. (Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması ayrıca akraba dışı kök hücre vericisi aranılması ve AHKHN düşünülmesi önerilmiştir.)

4. Üçüncü kuşak, 2 TKİ yanıtız olan ya da intolerans gelişen hastalarda; daha önce kullanılmayan TKİ’lerden biri kullanılması ve uygun hastalarda AHKHN düşünülmesi önerilmiştir.

5. T315I mutasyonu saptanan hastalarda; Ponatinib kullanılır. Hastaya ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması ayrıca akraba dışı kök hücre vericisi aranılması ve AHKHN düşünülmesi önerilmiştir.

Akselere evre ve blastik evre KML hastalarında tedavi önerileri

1. Daha önce TKİ kullanmamış tanı anında Akselere evre veya Blastik evrede saptanan hastalarda; İmatinib 600-800 mg/gün, Dasatinib 2x70 mg/gün ya da günde bir defa 140 mg verilebilir. AHKHN için vericilerin taranması yapılır. Blastik evrede saptanan bütün hastalara ve de Akselere evrede olup da yanıt alınmamış hastalara öncesinde kemoterapi verilerek AHKHN önerilir.

2. Kronik evreden, akselere evreye ya da blastik evreye dönen ve TKİ kullanmış hastalarda; öncesinde kemoterapi verilerek AHKHN önerilir. İkinci kuşak TKİ’lerden (dasatinib, nilotinib) seçim yaparken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır (113).

3. Mutasyona göre;

-Dasatinibe karşı duyarlılığı az olan mutasyonlarda nilotinib tercih edilmelidir. Bu mutasyonlar: F317L, F317I/V/C, T315A, V299L

-Nilotinibe karşı duyarlılığı az olan mutasyonlarda dasatinib tercih edilmelidir. Bu mutasyonlar: Y253H, E255K/V, F359V/C

-Nilotinibe ve dasatinibe dirençli mutasyon: T315I

Birlikte görülen hastalığa göre de öncelikle kullanılacak ilaç değişmektedir. Akciğer hastalıkları eşlik ediyorsa nilotinib vermek daha uygundur. Diabetes mellitus pankreatit öyküsü var ise öncelikle dasatinib düşünülmelidir. QT uzun olan hastalarda her iki ilaç da dikkatli kullanılmalıdır (113).

2.1.8.4.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavinin devamı ya da zamanında değiştirilip yeni tedavi yaklaşımlarının düşünülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tedavi yanıtı değerlendirilirken Tam Hematolojik Yanıt (THY), Sitogenetik Yanıt (SY), Moleküler Yanıt (MY) olarak değerlendirilir (THD kılavuzu).

Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi kılavuzunda KML tedavi yanıt kriterleri aşağıdaki şekilde belirtilmiştir.

Tam Hematolojik Yanıt (THY)

- Lökosit değeri <10.000 / μ l
- Periferik kanda bazofil oranının %5'den küçük olması
- Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit izlenmemesi
- Trombosit sayısı 450.000 / μ l'den küçük olması
- Dalağın ele gelmemesi olarak değerlendirilir.

Sitogenetik Yanıt (SY):

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph (+) metafaz %0
- Majör sitogenetik yanıt (MSY) (TSY+KSY): Ph (+) metafaz \leq %35
- Parsiyel (Kısmi) sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %1 ile %35 arasında
- Minör sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %36 ile %65 arasında
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz %66 ile 95 arasında
- Sitogenetik yanıt olmaması Ph (+)>%95 ve metafaz olması

Konvansiyonel sitogenetik değerlendirirken minimum 20 metafaz incelenmelidir. Kemik iliğinde metafaz sağlanmadığında tam sitogenetik yanıt tarifi en az 200 çekirdek puanlaması ile oluşturulan interfaz FISH sonuçlarına dayanır. Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph dışındaki sayısal ve yapısal kromozom patolojilerinde saptayabilir. Sitogenetik yanıt FISH ile değerlendirildiğinde sonuçta gösterilen yanlış pozitiflik oranı düşünülmelidir (50).

Moleküler Yanıt (MY):

-Major moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt): BCR-ABL1/ABL1 oranının %0,1'den küçük olması

MY 4.0;

1. BCR-ABL %0,01'den küçük olması
2. Saptanamayan moleküler hastalık cDNA'nın 10.000 ABL'den fazla olması

MY 4.5;

1. BCR-ABL1 %0,0032'den küçük olması
2. Saptanamayan moleküler cDNA 32.000 ABL1'den fazla olması

-Tam moleküler yanıt (TMY); moleküler anlamda saptanamayan lösemi olarak değiştirilmiştir. RT-PCR ya da nested PCR metodu ile BCR-ABL saptanmamasıdır. Tedavi yanıt değerlendirilmesi 2013 yılında yayınlanan kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız şekilde 3'e ayrılmıştır (106).

Hematolojik değerlendirme; tanı konulduktan sonra hematolojik yanıt oluşana kadar 15 günde bir, sonrasında en az 3 ayda bir olacak şekilde tetkik edilmelidir.

Sitogenetik değerlendirme; tanı anında, 3. ve 6. ayda daha sonrada tam sitogenetik yanıt oluşana kadar 6 ayda bir, yanıt elde edildikten sonra eğer düzenli moleküler takip yapılamıyorsa yılda bir yapılmalıdır. Tedaviye yanıtızlık, açıklanamayan anemi, trombositopeni ve lökopeni meydana gelirse her zaman bakılmalıdır.

RT-PCR ile moleküler izlem; major moleküler yanıt oluşana ve doğrulanana kadar 3 ayda bir daha sonraki süreçte 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Hastalık uyarı durumundaysa hasta yakın takibe alınıp sitogenetik ve moleküler testler sık bakılmalıdır. Moleküler mutasyon analizi; tedaviye karşı yanıtızlık durumunda ve başka TKİ ya da diğer tedavilere geçilmeden önce, hızlanmış ve blastik evrede tanı konulan hastalarda mutasyon analizi bakılmalıdır.

Tablo 3: Birinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri (106)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç		Yüksek Sokal veya Hasford risk skoru Ph pozitif hücrelerde klonal kromozom anomalisi olması	
3. ay	BCR-ABL1 ≤ %10 ve/veya Ph+ ≤ %35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve/veya Ph+ >%95
6. ay	BCR-ABL1 ≤%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35
12. ay	BCR-ABL1 ≤%0,1	BCR-ABL1>%0,1-1	BCR-ABL1 >%1 ve/veya Ph+ >0
Herhangi bir zaman	BCR-ABL1 ≤%0,1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY* kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥%1 olması.

Tablo 4: İkinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri (106)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç		THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKİ'ye SY olmaması veya Yüksek risk	
3. ay	BCR-ABL1 \leq %10 ve/veya Ph+ \leq %65	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok ve/veya Ph+ $>$ %95 Veya Yeni mutasyonlar
6. ay	BCR-ABL1 \leq %10 ve/veya Ph+ $<$ %35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ %65 ve/veya yeni mutasyonlar
12. ay	BCR-ABL1 \leq %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 $>$ %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ 35 ve/veya yeni mutasyonlar
Herhangi bir zaman	BCR-ABL1 \leq %0,1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 $>$ %0,1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya Teyit edilmiş MMY* kaybı Yeni mutasyonlar KKA/Ph+

*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin \geq %1 olması

2.1.9. Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi

Tirozin kinaz inhibitörleri ile etkili sonuçlar elde edilmesine rağmen, halen KML hastalarının %10'unda TKİ direnci görülmektedir (105). TKİ direnci klinik olarak primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer direnç; belirli zamanlarda hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlarda hedeflenen düzeye ulaşamamasıdır. Sekonder direnç ise daha önce hedeflenen düzeyde yanıt elde edilen hastalarda THY, TSY veya MMY durumlarından bir veya birkaçının kaybolmasıdır (106).

Direnç mekanizması üzerinde yoğun olarak çalışılmasına rağmen primer direnç mekanizması tam olarak çözülememiştir. İmatinib direncinin BCR-ABL bağımsız ve BCR-ABL bağımlı olmak üzere iki olası moleküler mekanizmadan kaynaklandığından bahsedilebilir (107).

2.1.9.1.BCR-ABL1 Bağımlı Direnç Mekanizmaları

Ek Kromozomal Anomali (ACA) Gelişimi: Tanı sırasında en sık saptanan anomaliler monozomiler, inversiyonlar, translokasyonlar iken tedavi sırasında en sık gözlenen anomaliler trizomi 8, trizomi 19, Ph duplikasyonu anomalileridir (108).

ABL-1 Mutasyonları: ABL1 bölgesindeki mutasyonlar TKİ direncinde ana nedenlerden biridir. İmatinib dirençli hastaların %30-90'ında ve ikinci nesil TKİ başarısızlığı olan hastaların %20-80'inde tanımlanan ABL1 mutasyonları TKİ veya ATP bağlanma bölgelerini, aktivasyon döngüsünü veya katalitik alanı etkileyebilmektedirler (109).

Somatik Gen Mutasyonlar: Son dönemde yapılan çalışmalarda KML hastalarında DNMT3A, EZH2, RUNX1, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2 ve ASXL1 gibi somatik genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonların daha çok hastalık progresyonunda rolleri olduğu düşünülmektedir (110-112).

2.1.9.2.BCR-ABL1 Bağımsız Direnç Mekanizmaları

Bu grupta Polycomb Gen Mutasyonları, Aurora Kinaz Mutasyonu, MEK/ERK, SRC Kinaz ve Kontrol Noktası Gen Mutasyonları, Wnt Yolağı Mutasyonları, PI3K Yolağı Mutasyonları, Hedgehog Yolağı Mutasyonları, Transmembran Transporter Mutasyonları yer almaktadır.

2.1.10. Tirozin Kinaz İnhibitör Tedavisine Ara Verilmesi

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda TMY olan hastalarda TKİ tedavisine ara verilmesi veya TKİ tedavisinin kesilebileceği belirtilmiş olsa da henüz kılavuzlarda böyle bir uygulama bulunmamaktadır (113, 114, 115).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışma, Ocak 2006-Mayıs 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında KML tanısı ile takip edilen hastaların elektronik kayıt sisteminde mevcut özellikleri göz önüne alınarak yapıldı. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30 Mayıs 2019 tarih ve 2019-177 numaralı kararı ile usul ve esas yönünden uygun görüldü. Çalışmaya cinsiyet farkı gözetmeksizin 18 yaş üstü verilerine ulaşılabilen 220 vaka alındı.

3.2. Araç Gereç

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), başvuru anındaki laboratuvar parametreleri (hb, plt, wbc, eozinofil, bazofil, bcr-abl majör, bcr-abl minör değerleri), tanı sonrası aldığı tedaviler ve tedaviye yanıt oranları, hastane kayıtlarındaki bilgiler doğrultusunda incelendi. Risk durumları EUTOS risk skoruna göre hesaplandı.

3.2.1. Yanıt Kriterleri

Çalışmada tedaviye hematolojik ve moleküler yanıt değerlendirildi, sitogenetik yanıt değerlendirilemedi. Bu değerlendirmeler NCCN-2019 ve ELN kriterleri göz önüne alınarak yapıldı.

3.2.1.1. Hematolojik yanıt:

Tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesidir.

Hematolojik yanıt kriterleri;

- Lökosit değeri $<10.000 / \mu\text{l}$
- Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit izlenmemesi
- Trombosit sayısı $450.000 / \mu\text{l}$ 'den küçük olması
- Dalagın ele gelmemesi olarak değerlendirildi.

3.2.1.2. Moleküler inceleme:

Periferik kan örneklerinden yapılan moleküler inceleme BCR/ABL füzyon geninin p210 transkriptlerinin varlığı ve transkript oranının belirlenmesi amacı ile gönderilen materyalden RNA izolasyonu yapılmakta ve cDNA'ya çevrilmiştir. Real-time quantitative (RQ-PCR) ile karşılaştırmalı analiz sonucu, elde edilen füzyon gen cDNA miktarı, aynı örnekteki ABL kontrol gen cDNA miktarına oranlanmakta ve transkriptin ekspresyon oranı belirlenmektedir. Sonuçlar IS kalibratör kullanılarak elde edilen standardizasyon katsayısı ile çarpılarak uluslararası skalaya uygun BCR-ABL/ABL oranı yüzdesi elde edilmektedir.

Moleküler yanıt kriterleri:

Genel major moleküler yanıt BCR-ABL1/ABL1 oranının %0,1'den küçük olması olarak kabul edildi.

Birinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

- 3. ay BCR-ABL1 \leq %10
- 6. ay BCR-ABL1 \leq %1
- 12. ay BCR-ABL1 \leq %0,1
- Herhangi bir zaman BCR-ABL1 \leq %0,1

İkinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

- 3. ay BCR-ABL1 \leq %10
- 6. ay BCR-ABL1 \leq %10
- 12. ay BCR-ABL1 \leq %1
- Herhangi bir zaman BCR-ABL1 \leq %0,1

3.3.Araştırmanın Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile belirlendi. Kategorik değişkenlerde analiz yöntemi olarak frekans analizi ve ki kare testi kullanıldı. Kategorik olmayan ve normal dağılım gösteren değişkenlerde analiz yöntemi olarak ortalama \pm standart sapma (SD), bağımsız gruplarda t testi (ikili gruplarda), One Way ANOVA testi

(üçlü gruplarda) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde analiz yöntemi olarak ortanca (medyan) Mann Whitney U testi (ikili gruplarda), kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, dağılımın normal olup olmamasına bağlı olarak Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile test edildi. İstatistik değerlendirmeler için, I. Tip hata Alfa; $\alpha=0,05$ olarak değerlendirildi.

3.4.Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı-kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.5.Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımlı değişkenler

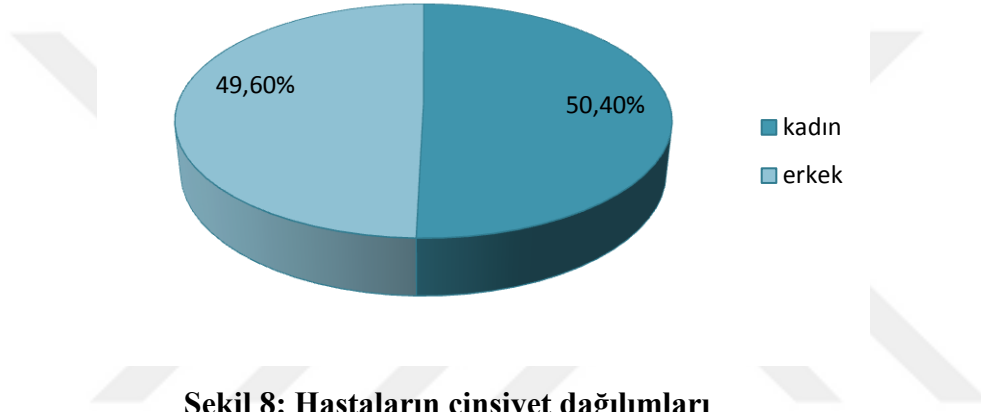
Tedaviye hematolojik yanıt, tedaviye moleküler yanıt, splenomegali, ortalama yaşam süresi, tedavi değişimi

3.5.2. Bağımsız değişkenler

Yaş, cinsiyet, imatinib tedavisi, nilotinib tedavisi, dasatinib tedavisi, ponatinib tedavisi, interferon tedavisi

4. BULGULAR

Araştırmaya 2006-2019 yılları arasında başvurup KML tanısı alan ve verilerine ulaşılabilen 220 hasta dahil edildi. Hastaların **111'ü (%50,4) kadın 109'u (%49,6) erkekti** (Şekil 8). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 50 ± 16 (min-max=18-93) yıl, **tanı anındaki yaş ortalaması $44,2 \pm 16$ (min-max=13-92)** yıl olup, kadınların tanı anındaki yaş ortalaması 44,8 yıl iken erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 43,7 yıl olarak belirlendi ve **kadın ile erkeklerin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı** (Student's $t=0,54$ $P=0,62$).



Şekil 8: Hastaların cinsiyet dağılımları

Tanı anındaki tam kan verilerine ulaşılabilen hastaların;

- Lökosit sayısı en düşük $7.400/\text{mm}^3$ en yüksek $640.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı (ortalama: $131.978/\text{mm}^3$). Lökosit değerleri çok yüksek olup bazofil ve eozinofil değerleri ölçülemeyen 6 hasta haricindeki 145 hastanın eozinofil yüzdesinin ortalaması $1,63 \pm 1,2$ (min-max=0,01-8), bazofil yüzdesi $2,91 \pm 2,0$ (min-max=0,9-13) idi.
- Hemoglobin değeri en düşük $4,7 \text{ g/dl}$ en yüksek 16 g/dl olarak saptandı (ortalama: $11,3 \text{ g/dl}$).
- Platelet sayısı en düşük $124.000/\text{mm}^3$ en yüksek $2.069.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı (ortalama: $489,96/\text{mm}^3$) (Tablo 5).

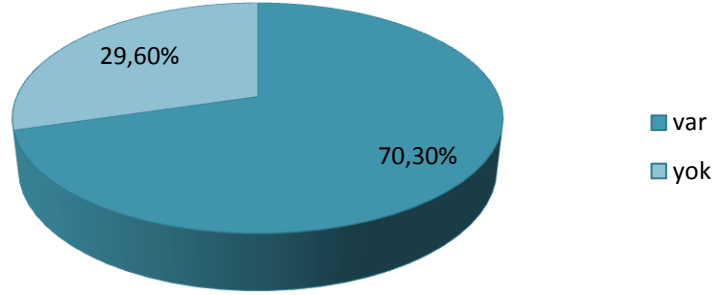
Tanı anındaki biyokimya parametrelerine ulaşılabilen hastaların;

- LDH (laktat dehidrogenaz) ortalaması $856,94 \pm 393,33$ (min-max=170,00-2199,00),
- Ürik asit ortalaması $6,09 \pm 1,76$ (min-max=2,1-10,3) idi (Tablo 5).

Hastaların tanı anındaki ortalama değerleri			
	Ortalama	Std. Sapma	N (kişi)
Yaşam süresi (ay)	65,7183	45,72421	213
WBC (K/mm ³)	131,97867	110,266436	150
Hb (g/dl)	11,3247	2,22620	150
Platelet (K/mm ³)	489,9680	333,05780	150
LDH (U/L)	856,9424	393,33039	139
Ürik asit (mg/dl)	6,0696	1,76354	112

Tablo 5: Hastaların tanı anındaki ortalama değerleri

Tanı anındaki 108 hastanın abdomen ultrason sonuçlarına ulaşıldı ve bu hastaların **ortalama dalak boyutu 15,81 ± 4,56 (min-max=10-30) cm** idi. Normal dalak boyutunun üst sınırı 13 cm olarak kabul edilerek yapılan analizde 76 hastanın (%70,3) splenomegalisi var, 32 hastanın (%29,6) splenomegalisi yoktu (Şekil 9).



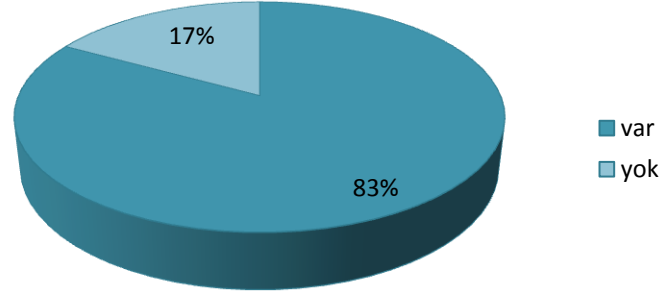
Şekil 9: Splenomegali varlığı

Tanı anında majör BCR-ABL pozitif olup minör BCR-ABL değerleri ölçülen 26 hastanın 19'unda (%73) **BCR-ABL minör pozitif**, 7 hastada (%27) **negatif** olarak saptandı.

220 hastadan 215 hastanın 1. basamak tedavisinin ne olduğu belirlenebilirken, 5 hastanın 1. basamak tedavisine ulaşamadı. **2 (%0,9) hastaya gebelik nedeniyle interferon başlanırken**, bunun dışındaki diğer 213 (%96,8) hastaya 1. basamak tedavide 400 mg imatinib başlandı.

1 hasta bize bilgi vermeden imatinib tedavisi altında gebeliğini sürdürdü ve sağlıklı doğum yaptı. 5 hasta ise gebelik izni alarak sağlıklı doğum yaptı.

1.aydaki hematolojik yanıt oranlarına ulaşılabilen 200 hastanın 166 (%83)'sında yanıt varken, 34 (%17) hastada yanıt yoktu (Şekil 10).



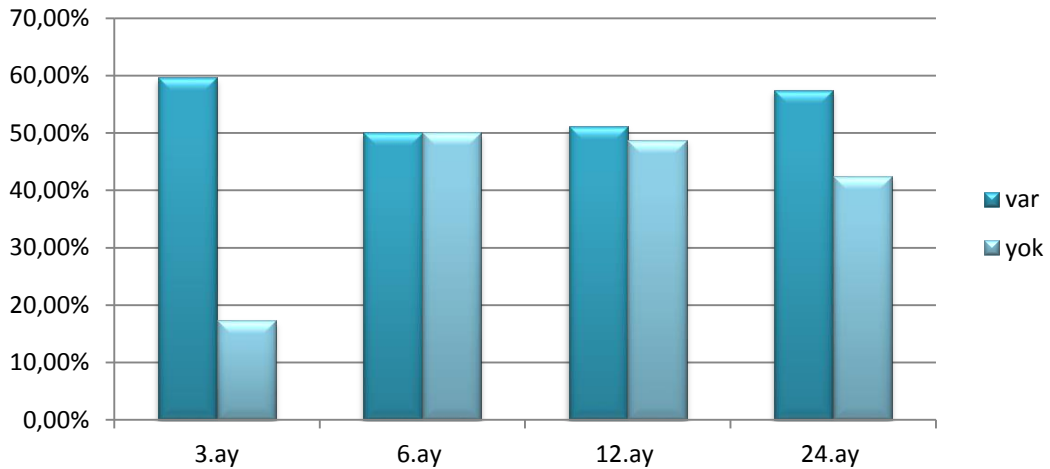
Şekil 10: 1. Basamak TKİ sonrası 1. aydaki hematolojik yanıt oranı

3. ay majör BCR-ABL değerlerine ulaşılabilen 94 hastanın 3. aydaki moleküler yanıt oranlarına bakıldığında **56 (%59,6)** hastada majör moleküler yanıt **varken, 38 (%17,1)** hastada **yanıt yoktu.**

6. ay majör BCR-ABL değerlerine ulaşılabilen 120 hastanın 6. aydaki moleküler yanıt oranlarına bakıldığında **60 (%50)** hastada majör moleküler yanıt **varken, 60 (%50)** hastada **yanıt yoktu.**

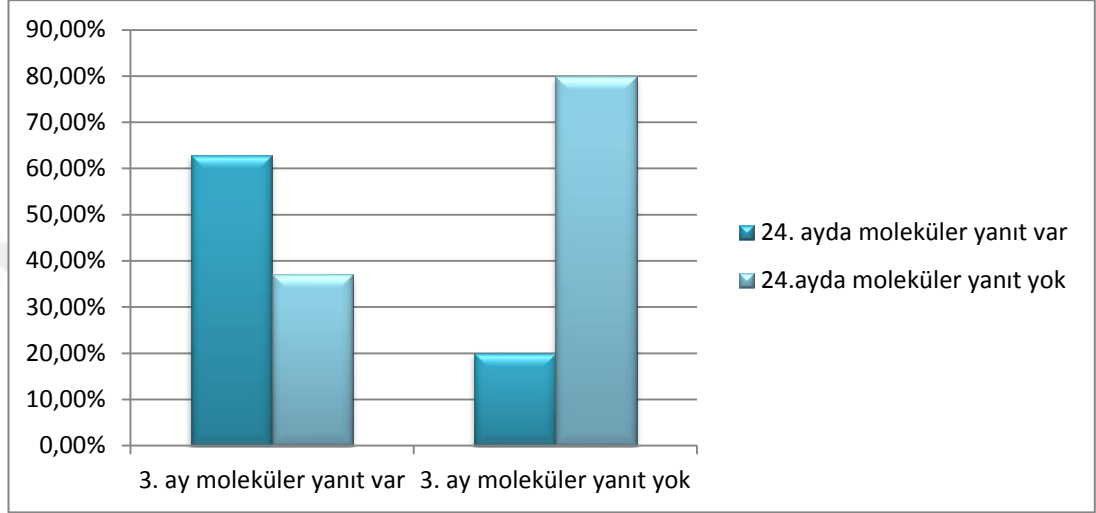
12. ay majör BCR-ABL değerlerine ulaşılabilen 125 hastanın 12. aydaki moleküler yanıt oranlarına bakıldığında **64 (%51,2)** hastada majör moleküler yanıt **varken, 61 (%48,8)** hastada **yanıt yoktu.**

24. ay majör BCR-ABL değerlerine ulaşılabilen 113 hastanın 24. aydaki moleküler yanıt oranlarına bakıldığında **65 (%57,5)** hastada majör moleküler yanıt **varken, 48 (%42,5)** hastada **yanıt yoktu (Şekil 11).**



Şekil 11: 1. Basamak TKİ sonrası 3-6-12-24. aydaki MMY oranları

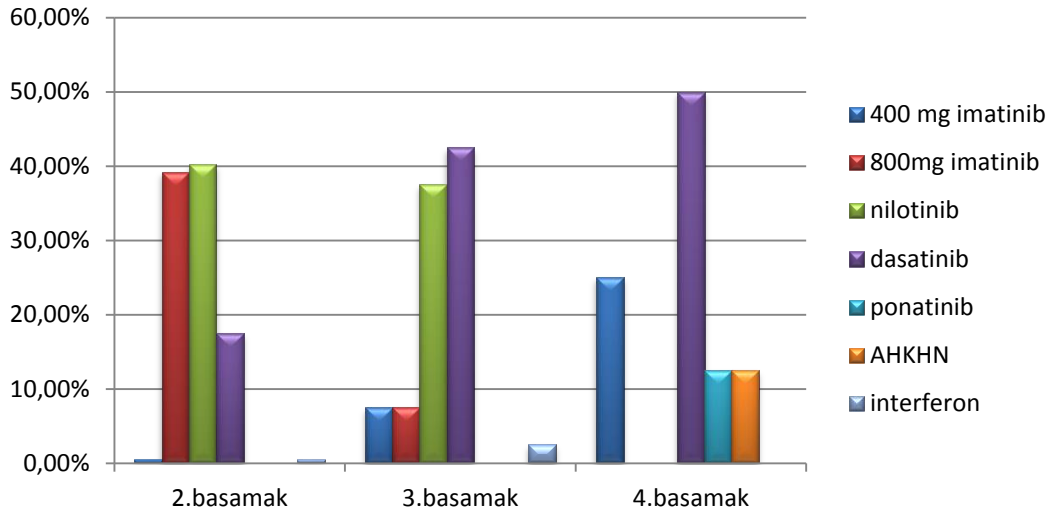
3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınmayan hastaların 24. aydaki majör moleküler yanıtları değerlendirildiğinde; 3. ayda majör moleküler yanıt alınan 35 hastanın 22 (%62,9)'unda 24. ayda da majör moleküler yanıt varken, 3. ay majör moleküler yanıt alınmayan 20 hastanın 16 (%80)'ında 24. ayda da moleküler yanıt yoktu ve aralarında istatistik olarak **anlamli fark bulundu (Ki-Kare=9,37 P=0,02) (Şekil 12).**



Şekil 12: 3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınmayan hastaların 24. aydaki majör moleküler yanıt oranları

Takip edilen 214 hastanın 117 (%54,7)'si 1. basamak tedavide başlanan 400 mg imatinib tedavisine devam ederken 97 (%45,3) hastanın tedavisi yanıtızsızlık, tedaviye direnç, yan etki nedeniyle değiştirildi. 2. basamak tedaviye geçilen 97 hastanın 38 (%39,2)'ine 800 mg imatinib, 39 (%40,2)'ine nilotinib, 17 (%17,5)'ine dasatinib, 1 (%0,5) hastaya gebelik nedeniyle interferon, 1 (%0,5) hastaya 600 mg imatinib, gebelik nedeniyle 1. basamakta interferon kullanan 1 hastaya (%0,5) da 400 mg imatinib tedavisi başlandı.

2. basamak tedavi ile takip edilen 97 hastanın 59 (%60,8)'sinde tedavi değişimi yapılmazken, 38 (%39,2) hastada yanıtızsızlık, tedaviye direnç, yan etki, tedavi dozunun azaltılması nedenleriyle 3. basamak tedaviye geçildi. Merkezimizde takipli 3. basamak tedavi alan 38 hasta ve dış merkez takipli olup 3. basamak tedavide takibimize giren 2 hasta ile beraber toplamda 40 hastanın 17 (%42,5)'sına dasatinib, 15 (%37,5)'üne nilotinib, 4 (%10)'üne uzun süreli stabil yanıt nedeniyle 400 mg imatinib, 3 (%7,5)'üne 800 mg imatinib, 1 (%2,5)'ine gebelik nedeniyle interferon başlandı (Şekil13).



Şekil 13: 2, 3 ve 4. basamakta kullanılan tedavilerin oranları

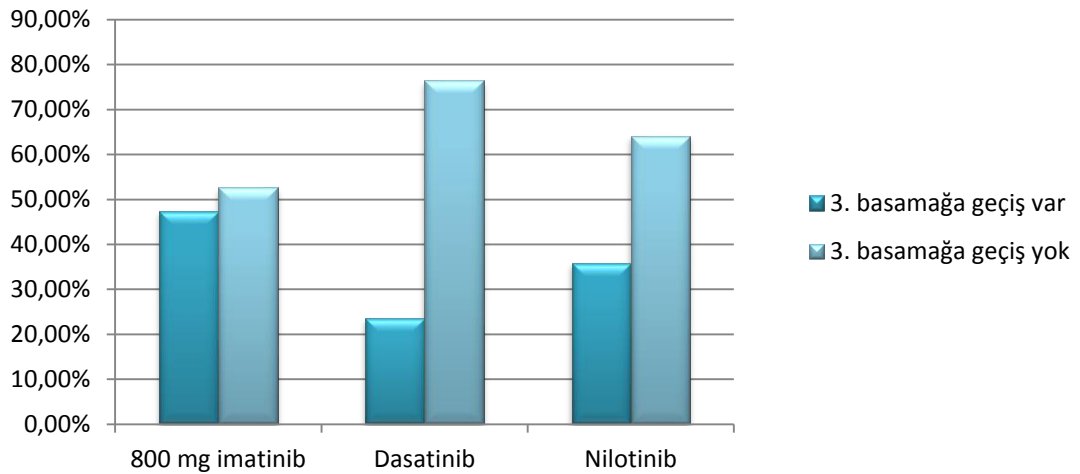
2. basamak tedavide kullanılan 800 mg imatinib, dasatinib ve nilotinibin 3. basamağa geçiş oranları değerlendirildiğinde;

800 mg imatinib kullanan 38 hastanın 20 (%52,6)'si tedaviye devam ederken 18'i (%47,4)'i 3. basamak tedaviye geçti.

Dasatinib kullanan 17 hastanın 13 (%76,5)'i tedaviye devam ederken 4 (%23,5)'i 3. basamak tedaviye geçti.

Nilotinib kullanan 39 hastanın 25 (%64,1)'i tedaviye devam ederken 14 (%35,9)'u 3. basamak tedaviye geçti.

Yapılan bu analizde, 2. basamak tedavide kullanılan ilaçların 3. basamak tedaviye geçiş oranları açısından istatistik olarak **anlamlı fark bulunmadı (Ki-Kare=2,98 P=0,22)** (Şekil 14).



Şekil 14: 2. basamak tedavilerin 3. basamağa geçiş oranları

3. basamak tedavi ile takip edilen 40 hastanın 32 (%82,1)'sinde tedavi değişimi olmazken, 8 (%17,9)'sinde yanıtızlık, tedaviye direnç, yan etki, tedavi dozunun azaltılması, blastik faza geçiş nedenleriyle 4. basamak tedaviye geçildi. Bu 4. basamak tedavi alan 8 hastanın 4 (%50)'üne dasatinib, 2 (%25)'sine 400 mg imatinib tedavisi 1(%12,5) hastaya T315I mutasyonu varlığı nedeniyle ponatinib tedavisi verilirken, blastik faza geçen 1 (%12,5) hastaya da dış merkezde AHKHN yapıldı (Şekil 13).

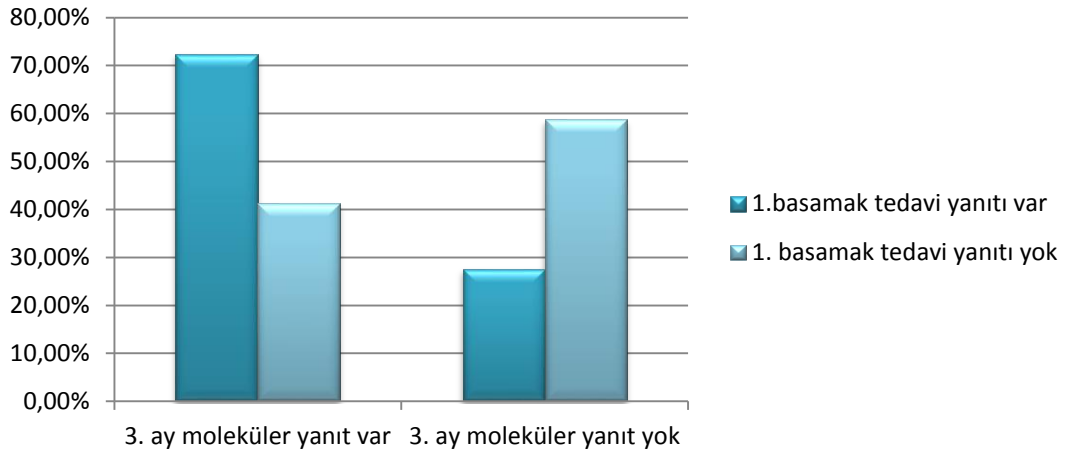
Takip edilen 220 hastanın hastane kayıtlarından 216'inin hayatta oldukları veya ex oldukları bilgisine ulaşılabildi. Bu hastaların 196 (%90,7)'inin hayattayken, 20 (%9,3)'inin ex olduğu saptandı. Tanı anından sonra Mayıs 2019'a kadar yapılan takipte hastaların ortalama yaşam süresi 65,7 ay (standart sapma 45,7 ay) olarak saptandı. 5 yıllık sağ kalım oranı %90,9 olarak belirlenirken, **5 yıldan az yaşayan ile 5 yıldan çok yaşayan hastaların karşılaştırıldığı analizde ex olma durumu açısından anlamlı farklılık bulunamadı (Ki-Kare=2.09 P=0,14)** (Tablo 6).

		Ex Durumu		Toplam
		Yaşıyor	Ex	
Yaşam Süresi	5 Yıldan az	88,2%	11,8%	100,0%
	5 Yıldan çok	93,9%	6,1%	100,0%
Toplam		90,9%	9,1%	100,0%

Tablo 6: Yaşam süresi ile ex durumu arasındaki ilişki.

3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınamayan hastaların yaşam süresi incelendiğinde, yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi 50,3 (standart sapma: 35,24) ay iken, alınmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 32 (standart sapma:17,9) ay olarak saptandı. 3. ayda moleküler yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresinin daha fazla olduğu açısından **anlamlı fark bulundu** (Student's t= 3,309 P=0,001) (Şekil 18).

Aynı hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranları incelendiğinde 3. ayda moleküler yanıt alınan 56 (%60,9) hastanın 42 (%72,4)'sinin tedaviye yanıtı varken, 3. Ayda moleküler yanıt alınamayan 36 (%39,1) hastanın 16 (%41,2)'inin tedaviye yanıtı olduğu görüldü. 3. ayda majör moleküler yanıt alınan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının yüksek**, majör moleküler yanıt alınmayan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının düşük** olduğu saptandı (**Ki-Kare=8.78 P=0,0001**) (şekil 15).



Şekil 15: 3. ayda moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları

6. ayda moleküler yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaşam süresi incelendiğinde, yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi 65 (standart sapma: 40,37) ay iken, alınmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 37 (standart sapma:37,2) ay olarak saptandı. 6. ayda moleküler yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresinin daha fazla olduğu açısından **anlamlı fark bulundu (Student's t= 4,97 P=0,000)** (Şekil 18).

6. ayda 1. basamak tedaviye yanıt oranları incelendiğinde 6. ayda moleküler yanıt alınan 61 (%52,1) hastanın 43 (%66,2)'sinin tedaviye yanıtı varken, 6. Ayda moleküler yanıt alınamayan 56 (%47,9) hastanın 34 (%65,4)'ünün tedaviye yanıtı olmadığı görüldü. 6. ayda majör moleküler yanıt alınan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının yüksek**, moleküler yanıt alınmayan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının düşük** olduğu saptandı (**Ki-Kare=11,51 P=0,000**) (Şekil 16).



Şekil 16: 6. ayda majör moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları

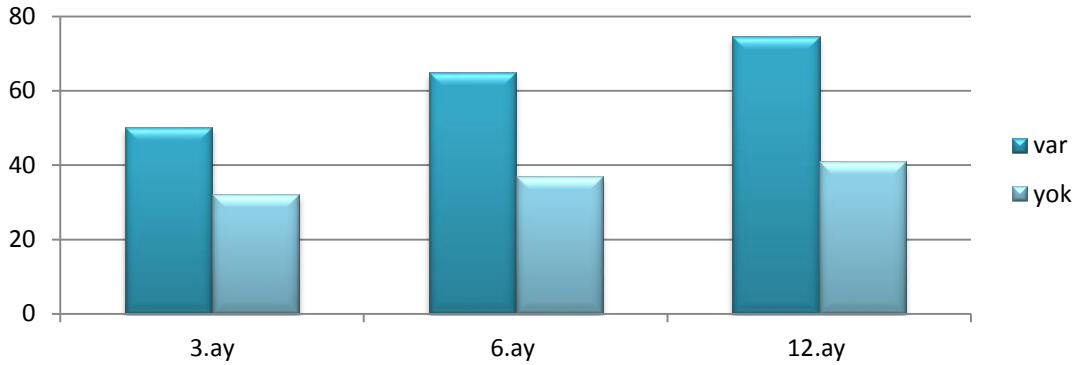
12. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaşam süresi incelendiğinde;

-Yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi 74,6 (standart sapma: 41) ay iken, alınmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 41 (standart sapma:19,2) ay olarak saptandı. 12. ayda majör moleküler yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresinin daha fazla olduğu açısından **anlamlı fark bulundu (Student's t= 5,82 P=0,000)** (Şekil 18).

12. ayda 1. basamak tedaviye yanıt oranları incelendiğinde 12. ayda majör moleküler yanıt alınan 62 (%50,4) hastanın 44 (%62)'sinin tedaviye yanıtı varken, 12. ayda major moleküler yanıt alınmayan 61 (%47,9) hastanın 34 (%65,4)'ünün tedaviye yanıtı olmadığı görüldü. 12. ayda moleküler yanıt alınan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının yüksek**, moleküler yanıt alınmayan hastaların 1. basamak **tedaviye yanıt oranlarının düşük** olduğu saptandı (Ki-Kare=8,98 P=0,003) (Şekil 17).

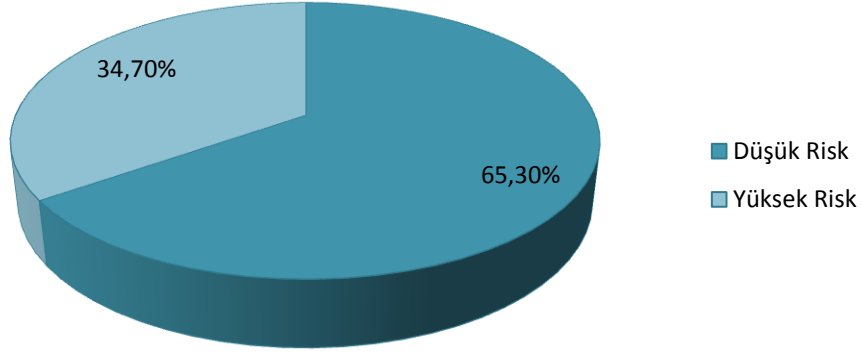


Şekil 17: 12. ayda moleküler yanıt alınan-alınmayan hastalarda 1. basamak tedaviye yanıt oranları



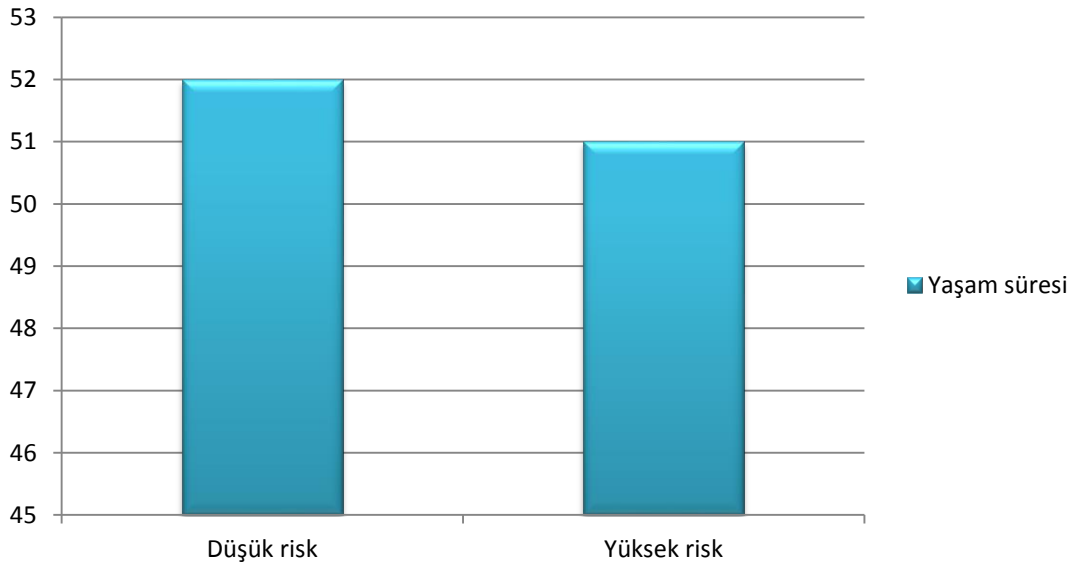
Şekil 18: 3-6-12. ayda moleküler yanıt alınan hastalarda ortalama yaşam süresi (ay).

Hastaların risk değerlendirilmesi EUTOS risk skoruna göre yapıldı. Yapılan skorlamada hastaların %65,3'ü 'düşük risk' grubundayken %34,7'si 'yüksek risk' grubundaydı (Şekil 19).



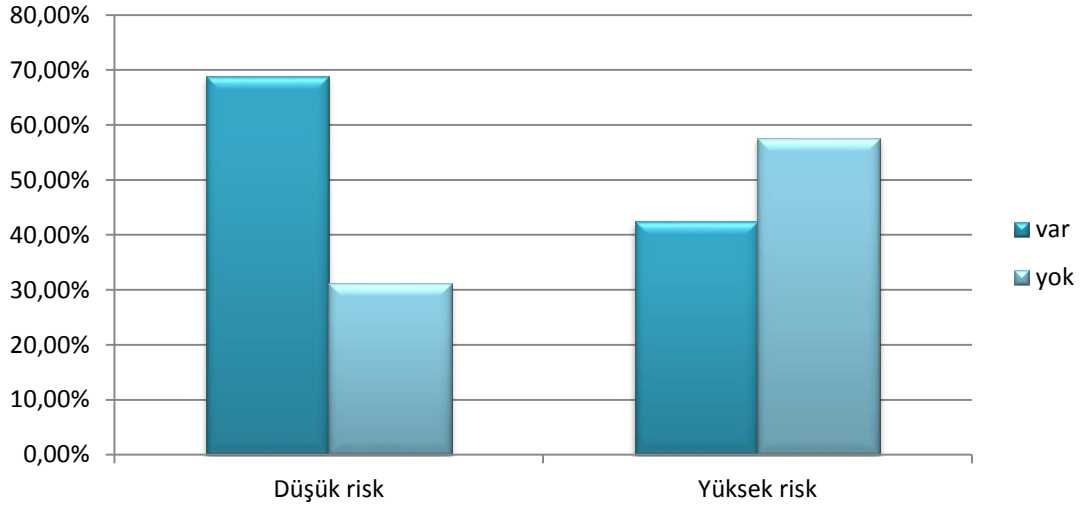
Şekil 19: EUTOS risk skoruna göre hastaların dağılımı

EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların ortalama yaşam süresi incelendiğinde, düşük riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 52,4 (standart sapma:35) ay iken, yüksek riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 51,3 (standart sapma:27,2) ay olduğu görüldü. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastaların ortalama yaşam süresi arasında **anlamlı fark olmadığı görüldü (Student's t= 0,72 P=0,84)** (Şekil 20).



Şekil 20: EUTOS risk skoruna göre ortalama yaşam süresi (ay).

EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesinde; düşük risk grubundaki hastaların %68,8’inde 1. basamak tedaviye yanıt alınırken, yüksek risk grubundaki hastaların %57,6’sında 1. basamak tedaviye yanıt alınamayıp 2.basamak tedaviye geçildiği belirlendi. Düşük risk grubundaki hastalar ile yüksek risk grubundaki hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranları açısından istatistik olarak **anlamlı fark bulundu** (Ki-Kare=6.21 P=0,01) (Şekil 21).



Şekil 21: EUTOS risk skoruna göre 1. basamak tedaviye yanıt oranı

Tanı anındaki lökosit değerleriyle 1. basamak tedaviye yanıt oranı değerlendirildiğinde lökosit değerleri arttıkça tedaviye yanıt oranları azalırken lökosit değerleri azaldıkça tedaviye yanıt oranlarının artması açısından anlamlı fark bulundu (Ki-Kare=12,04 P=0,01) (Tablo 7).

		1.basamak tedaviye yanıt oranı		Toplam
		Var	Yok	
WBC (K/mm ³)	<25	7	3	10
	25-50	3	17	20
	50-100	15	31	46
	100-200	22	22	44
	>200	12	15	27
Toplam		59	88	147

Tablo 7: Tanı anındaki lökosit değerleriyle 1. basamak tedaviye yanıt oranı

Tanı anındaki ortalama lökosit sayısı, hemoglobin değeri, platelet sayısı, LDH düzeyi ve ürik asit düzeyi ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, LDH değerinin ortalama yaşam süresine etkisi olduğu görülürken diğer parametrelerin etkili olmadığı görüldü. LDH düzeyi düşük olan hastalarda ortalama yaşam süresi anlamlı olarak daha uzundu ($r= -0,167$ $p=0,49$) (Tablo 8).

		Yaşam süresi	Tanı WBC	Tanı Hb	Tanı Plt	Tanı LDH	Tanı Ürik asit
Yaşam süresi	Pearson Correlation	1	-,072	-,044	-,055	-0,167	-,025
	Sig. (2-tailed)		,382	,593	,506	,049	,794
	N	213	150	150	150	139	112

Tablo 8: Tanı anındaki LDH düzeyinin ortalama yaşam süresi ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinde aşırı ve kontrolsüz çoğalmayla karakterize olan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. KML patofizyolojisindeki BCR-ABL proteinini hedef alan TKİ'lerinin geliştirilmesi ile KML tedavisinde başarı yüksek oranda artmıştır. Bu hastaların uzun dönem takibinde hedefe yönelik tedavinin yan etki yönetimi, yanıt profillerinin yakından izlemi hastalığın prognozunun tahmininde önem kazanmıştır.

Çalışmamızda Ocak 2006 - Mayıs 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan 18 yaş üstü 220 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki olguların tamamı kronik evrede tanı almış olup, %50,4'ü kadın, %49,6'sı erkekti. Literatürde erkeklerde biraz daha sık görülmekle birlikte (1,3 / 1) (4), çalışmamızda cinsiyet dağılımları arasında fark izlenmedi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 44,2 (standart sapma: 16) olup, kadınların tanı anındaki yaş ortalaması 44,8 yıl iken erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması 43,7 yıl olarak belirlendi. Türkiye'de yapılan 12 merkezli 1133 KML hastasının değerlendirildiği bir çalışmada yaş ortalaması $46,1 \pm 14,8$ olarak saptanmıştır. Bu ortalama kadınlarda $45,9 \pm 14,6$, erkeklerde $46,4 \pm 15$ olup hastaların %50,7'sini kadınlar oluşturmuştur (116). 2012 yılında Kantarjian ve arkadaşlarının yaptıkları imatinib tedavisinin kullanımından sonraki sağkalımın araştırıldığı çalışmaya 1569 KML hastası dahil edilmiştir. Bunların 1148'i kronik faz KML hastası olup ortalama yaşları 46 olarak saptanmıştır (117). Çalışmamızdaki populasyonun yaş ortalaması literatüre göre kısmen daha gençti.

Değerlendirmeye alınan olguların %70,3'ünde splenomegali saptandı. Literatürde splenomegali KML hastalarının büyük çoğunluğunda saptanan fizik muayene bulgusudur. Lavallade ve arkadaşlarının 2000 ile 2006 yılları arasında yaptıkları kronik faz KML hastalarının imatinib kullanımı sırasındaki tedavi yanıtlarının takip edildiği bir çalışmada çalışmaya katılan 204 hastanın %67,6'sında splenomegali saptanmıştır (118). Kantarjian ve arkadaşlarının 2012 senesinde 1148

kronik faz KML hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların 520 (%45)'sinde splenomegali saptanmıştır (117). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların çoğunda splenomegali saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna (%96,8) 1. basamak tedavide 400 mg imatinib tedavisi başlandı. Takip edilen 214 hastanın 117 (%54,7)'si 1. basamak tedavide başlanan 400 mg imatinib tedavisine devam ederken 97 (%45,3) hastanın tedavisi yanıtızsızlık, tedaviye direnç, yan etki nedeniyle değiştirildi. 2. basamak tedavide kullanılan 800 mg imatinib, dasatinib ve nilotinibin 3. basamağa geçiş oranları değerlendirildiğinde; 800 mg imatinib kullanan hastaların %47,4'i, dasatinib kullanan hastaların %23,5'i, nilotinib kullanan hastaların %35,9'u 3. basamak tedaviye geçti. 2. basamak tedavide kullanılan ajanlarda 3. basamak tedaviye geçiş oranları açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı. Kantarjian ve arkadaşları 2007 yılında imatinib tedavisine dirençli 150 KML hastasında yaptıkları çalışmada; yüksek doz imatinib ve dasatinib tedavilerini karşılaştırmış. 15 ay sonunda dasatinib verilen hastalarda %93 THY, %52 MSY, %16 MMY elde edilmiş. Dasatinib grubunda majör moleküler yanıt oranları daha yüksek saptanmıştır (% 16' ya karşın % 4; p=0,038) (119). Tali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ikinci basamak tedavide dasatinib verilen 7 hasta değerlendirilmiş; hastaların %100'ünde 3.ayda THY, %71,4 12. ayda TSY ve %71,4'ünde 18. ayda MMY izlenmiş (12). Tali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ikinci basamak tedavide nilotinib verilen 11 hasta değerlendirilmiş. Hastaların %100'ünde 3. ayda THY, %72,7' sinde 12.ayda TSY ve %72,7'sinde 18.ayda MMY izlenmiş (120).

Birinci basamakta kullanılan 400 mg imatinib tedavisi sonrası 200 hastanın 166 (%83)'sında 1.ayda tam hematolojik yanıt alındı. Moleküler yanıt oranlarına ulaşılabilen hastaların 3. ayda %59,6'sında, 6. ayda %50'sinde, 12. ayda %51,2'sinde, 24. ayda %57,5'inde majör moleküler yanıt alındı. O'Brien ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 1106 KML hastasının değerlendirildiği IRIS çalışmasında; imatinib tedavisine 12. ayda THY oranı %96, 60. ayda THY oranı %98 olarak bildirilmiştir (83). Tali ve arkadaşlarının 2013 yılında Türkiye'de 70 KML hastasının değerlendirildiği retrospektif çalışmada 400 mg/gün imatinib tedavisi ile

hastaların %84,2' sinde 3. ayda THY, %52,8'inde 12. ayda TSY ve %37' sinde 18.ayda MMY izlenmiş (120).

Çalışmamızda takip edilen 216 hastanın 196 (%90,7)'inin hayattayken, 20 (%9,3)'inin ex olduğu saptandı. Tanı anından sonra Mayıs 2019'a kadar yapılan takipte hastaların ortalama yaşam süresi 65,7 ay (standart sapma 45,7 ay) olarak saptandı. 5 yıllık sağ kalım oranı %90,9 olarak belirlenirken, 5 yıldan az yaşayan ile 5 yıldan çok yaşayan hastaların karşılaştırıldığı analizde ex olma durumu açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Yakın dönemde 10 yıllık takip sonuçları yayınlanan IRIS çalışmasında 10 yıllık genel sağkalım oranı 383 hasta üzerinden değerlendirilmiş ve %83,3 olarak bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da 5 yıllık genel sağkalım oranı yüksekti.

Tanı anındaki ortalama lökosit sayısı, hemoglobin değeri, platelet sayısı, LDH düzeyi ve ürik asit düzeyi ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, LDH değerinin ortalama yaşam süresine etkisi olduğu görülürken diğer parametrelerin etkili olmadığı görüldü. LDH düzeyi düşük olan hastalarda ortalama yaşam süresi anlamlı olarak daha uzundu. Laktat dehidrogenaz akut ve kronik doku hasarını göstermede genel bir belirteçtir. 2006 yılında Rama Mani ve arkadaşlarının 265 hasta ile yaptıkları çalışmada serum LDH seviyesi yüksek olan hastalardaki yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilmiş ve serum LDH düzeyinin hematolojik malignitelerin prognızunun belirlenmesinde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir (122).

Yapılan çalışmalarda tedavinin ilk 6 ayında BCR-ABL1 transkript düzeylerinde düşüş elde edilemeyen hastalarda MMY elde edilme olasılığı azalmaktadır ve bu hastalarda progresyon riski daha fazla olmaktadır (123, 124). Bizim çalışmamızda da 3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınamayan hastaların 24. aydaki majör moleküler yanıtları değerlendirildiğinde; 3. ayda majör moleküler yanıt alınan hastaların %62,9'unda 24. ayda da majör moleküler yanıt varken, 3. ay major moleküler yanıt alınmayan hastaların %80'inde 24. ayda da moleküler yanıt yoktu.

Literatürde yeni tanı konmuş hastalarda yapılan çalışmalarda erken yanıtın sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (125-127). Çalışmamızda da 3, 6 ve 12. aylarda moleküler yanıt alınan ve alınamayan hastaların yaşam süresi incelendiğinde, yanıt alınan hastalarda sırasıyla 50,3 (standart sapma: 35,2), 65 (standart sapma: 40,37), 74,6 (standart sapma: 41) ay ortalama yaşam süresi olduğu görüldü. Yanıt alınan hastaların ortalama yaşam süresinin daha fazla olduğu görüldü. Castagnetti ve arkadaşlarının yaptığı 559 KML hastasını içeren bir çalışmada genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde hastaların tanı anındaki Sokal risk skorları, performans durumları ve takipleri sırasındaki moleküler ve sitogenetik yanıt durumları ilişkili olarak bulunmuştur. Hastalarda 3. ayda ($p=0,015$), 6. ayda ($p<0,001$) ve 12. aydaki ($p<0,001$) MMY izlenmesi durumunda genel sağkalım daha yüksek izlenirken, 24. ay moleküler yanıt durumları ile genel sağkalım arasında bir farklılık görülmemiştir ($p=0,34$) (128).

Hastaların risk değerlendirilmesi EUTOS risk skoruna göre yapıldı. Yapılan skorlamada hastaların %65,3'ü 'düşük risk' grubundayken %34,7'si 'yüksek risk' grubundaydı. EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların ortalama yaşam süresi incelendiğinde, düşük riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 52,4 (standart sapma:35) ay iken, yüksek riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 51,3 (standart sapma:27,2) ay olduğu görüldü. Yakın dönemde Huang ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı 234 kronik faz hastasını içeren bir çalışmada EUTOS skorlama sistemine göre hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım düşük riskli gruplarda %92,6 ve yüksek riskli gruplarda %77,6 olarak izlenmiştir ($p = 0,001$) (129). Elbedewy ve arkadaşlarının yaptığı 167 kronik faz hastasının incelendiği çalışmada ise EUTOS skorlama sistemine göre ise hastaların 5 yıllık EFS'si düşük riskli gruplarda %40 ve yüksek riskli gruplarda %26,7 olarak izlenmiştir ($p = 0,056$) (130). Çalışmamızda düşük ve yüksek risk grubundaki hastaların ortalama yaşam süresi arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

EUTOS risk skoruna göre düşük ve yüksek riskli hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesinde düşük risk grubundaki hastaların %68,8'inde 1. basamak tedaviye yanıt alınırken, yüksek risk grubundaki hastaların

%57,6'sında 1. basamak tedaviye yanıt alınmayıp 2.basamak tedaviye geçildiği belirlendi. Düşük risk grubundaki hastalar ile yüksek risk grubundaki hastaların 1. basamak tedaviye yanıt oranları açısından istatistik olarak anlamlı fark bulundu. Tanı anındaki lökosit değerleriyle 1. basamak tedaviye yanıt oranı değerlendirildiğinde lökosit değerleri arttıkça tedaviye yanıt oranları azalırken lökosit değerleri azaldıkça tedaviye yanıt oranlarının artması açısından anlamlı fark bulundu. 2013 yılında Hoffman ve arkadaşlarının yapmış olduğu EUTOS risk skorunun öneminin değerlendirildiği çalışmada da düşük risk grubundaki hastalarda TSY ile takip edilen süre (30,1 ay), yüksek riskli hastaların TSY ile takip edildiği süreden (20,7 ay) anlamlı derecede yüksekti (131).



6. SONUÇLAR

- 1- Tanı anındaki LDH ve lökosit düzeyinin sağkalım ile ilişkisi vardır.
- 2- EUTOS risk skoru ortalama yaşam süresi açısından fark oluşturmazken, tedaviye yanıt oranının öngörülmesi açısından önemlidir.
- 3- Takip edilen 216 hastanın 196 (%90,7)'inin hayattayken, 20 (%9,3)'inin ex olduğu saptandı.
- 4- 5 yıllık sağ kalım oranı %90,9 olarak belirlendi
- 5- Takip edilen 214 hastanın 117 (%54,7)'si 1. basamak tedavide başlanan 400 mg imatinib tedavisine devam ederken 97 (%45,3) hastanın tedavisi yanıtızlık, tedaviye direnç, yan etki nedeniyle değiştirildi. İmatinib mesilat tedavisi altındaki bu hastaların zamanında belirlenmesi için düzenli hematolojik ve moleküler takiplerin yapılması ve gerektiğinde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin başlanması geciktirilmemesi sağkalım açısından önemlidir.
- 6- 3. ayda majör moleküler yanıt alınan ve alınamayan hastaların 24. aydaki majör moleküler yanıtları değerlendirildiğinde 3. ayda yanıt alanların 24. aydaki yanıt oranları yüksekken, yanıt alınamayanlarda düşüktü. Erken moleküler yanıtın hastalığın prognozu açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

7. 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. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015;94:241-7
3. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:41–51.
4. Türk Hematoloji Derneği, KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML) ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016; sayfa 3.
5. Liesveld J, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Williams hematology*. 2010;8.
6. Huang XL, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer-Am Cancer Soc*. 2012;118(12):3123-7
7. JH B. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845;64.
8. Virchow R. Weisses blut. *Froiep Notizen*. 1845;36:151-6.
9. Virchow R. Weißes Blut (Leukämie). *Archiv für path Anat*. 1847;1:563.
10. Neumann E. Ueber myelogene leukämie 1878
11. Geary CG. The story of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 2000; 110:2-11.
12. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973. 243:290-293.
13. Randolph TR: Chronic myelocytic leukemia. Part 1. History, clinical presentation and molecular biology. *Clin Lab Sci*, 2005. 18: 38-48.
14. Liesveld J, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Williams hematology*. 2010;8.
15. Harrison's Principles of Internal Medicine; 20th edition
16. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988;319:990-8.

17. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A et al. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma* 1995;18: Suppl 1: 37- 42.
18. Hugues de Lavallade, Chronic myeloid leukemia
19. Lnauville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 1995; 7: 255-66.
20. Cohen GB, Ren R, Baltimore D, Modular binding domains in signal transductions proteins. *Cell* 1995;80:237-48.
21. Maru Y, Witte, On. The BCR gene encodes a novel serine/Threonine kinase activity within a single exon. *Cell* 1991;67:459-68.
22. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819-30.
23. Clark SS, McLaughlin J, Timmons M, Pendergast AM, Ben-Neriah Y, Dow LW, et al. Expression of a distinctive BCR-ABL oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science*. 1988;239(4841 Pt 1):775-7.
24. Padmavathi G, Banik K, Roy NK, Monisha J, Kunnumakkara AB. Role of BCR-ABL Fusion Kinase in the Development of Leukemia. *Fusion Genes And Cancer: World Scientific; 2017. p. 111-27.*
25. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
26. Salesses S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 2002;21(56):8547-59.
27. Li S, Ilaria RL, Million RP, Daley GQ, Van Etten RA. The P190, P210, and P230 forms of the BCR/ABL oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(9):1399-412
28. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82
29. Michel WND, Jhon MG, Junia VM. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96-10: 3343-56.

- 30.** Sattler M, Salgia R, Shrikhande G, Verma S, Uemura N, Law SF, et al. Differential signaling after beta1 integrin ligation is mediated through binding of CRKL to p120(CBL) and p110(HEF1). *J Biol Chem.* 1997;272(22):14320-6.
- 31.** Zhao R, Tarone G, Verfaillie C, editors. Presence of the adhesion inhibitory beta 1E integrin isoform on CML but not normal progenitors is at least in part responsible for the decreased CML progenitor adhesion. *Blood*; 1997: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399.
- 32.** Pendergast AM, Gishizky ML, Havlik MH, Witte ON. SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *Mol Cell Biol.* 1993;13(3):1728-36.
- 33.** Sawyers CL. Signal transduction pathways involved in BCR-ABL transformation. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10(2):223-31.
- 34.** Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood.* 2003;101(12):4701-7.
- 35.** Chen Y, Peng C, Sullivan C, Li D, Li S. Critical molecular pathways in cancer stem cells of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2010;24(9):1545-54.
- 36.** Jagani Z, Dorsch M, Warmuth M. Hedgehog pathway activation in chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle.* 2010;9(17):3449-56.
- 37.** Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, et al. TGF-beta FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature.* 2010;463(7281):676-80.
- 38.** Pendergast AM, Gishizky ML, Havlik MH, Witte ON. SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *MolCellBiol* 1993;13(3):1728-36. (gri kaynak 38 ile aynı)
- 39.** Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *NatRev Cancer* 2005;5(3):172-83.
- 40.** Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D, et al. Requirement of Src kinases LynHck and Fgrfor BCR-ABL1 induced B-

lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia *Nat Genet* 2004;36(5):453-61.

41. Mui AL, Wakao H, Kinoshita T, Kitamura T, Miyajima A. Suppression of interleukin-3-induced gene expression by a C-terminal truncated Stat5: role of Stat5 in proliferation. *EMBO J.* 1996;15(10):2425-33.

42. Sanchez-Garcia I, Martin-Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL is mediated by Ras. *J Mol Biol.* 1997;267(2):225-8.

43. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood.* 1998;91(7):2415-22.

44. Targeting the BCR-ABL Signaling Pathway in Therapy-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia Thomas O'Hare, Michael W.N. Deininger, Christopher A. Eide, Tim Clackson, and Brian J. Druker

45. 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.

46. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemiasource=search_result&search=clinical+manifestations+and+diagnosis+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150, Uptodate.com Web Sitesi.

47. Greer JP, Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Luekens JN and Glader B. 11rd Ed. Lipincott Williams & Wilkins, Wintrobe's clinical hematology, 2004.

48. Goldman JM, Marin D. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematology.* 2003; 40: 1-103.

49. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer-AmCancer Soc.* 1988;61(7):1441-6.

50. Alimena G, Dallapiccola B, Gastaldi R, Mandelli F, Brandt L, Mitelman F, et al. Chromosomal, morphological and clinical correlations in blastic crisis of chronic myeloid leukaemia: a study of 69 cases. *Scand J Haematol.* 1982;28(2):103-17.

51. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(3):569-84, viii.

52. Soysal T, Eşkazan E. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/204/kronik-miyeloid-losemi-klinik-bulgular-tani-tedavi.pdf> *HematoLog* 2012; 2:1 p3-4.

- 53.** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- 54.** Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-59.
- 55.** Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(4):277-85
- 56.** www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemiasource=search_result&search=clinical+manifestations+and+diagnosis+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150, Uptodate.com Web Sites
- 57.** Liesveld J, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Williams hematology*. 2010;8.
- 58.** Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer-Am Cancer Soc*. 2008;112(10):2112-8.
- 59.** Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008;111(4):1774-80.
- 60.** Schoch C, Schnittger S, Bursch S, Gerstner D, Hochhaus A, Berger U, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*. 2002;16(1):53-9.
- 61.** Seong DC, Kantarjian H, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Ph chromosome positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. *Blood* 1995; 86:2343-2349.
- 62.** Campbell LJ. Cytogenetic and FISH techniques in myeloid malignancies. *Myeloid Leukemia, Methods and Protocols. Methods in Molecular Medicine* 125, New Jersey, Humana Press. 2006; 13-26.
- 63.** Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, et al. A prospective study in Ph+ CML patients showing that interphase fluorescence FISH is as effective as conventional cytogenetics for definition of cytogenetic response. Correlation with molecular response. *Blood* 2006; 108 suppl 1. Abstract 4779.

- 64.** Garcia-Manero G, Talpaz M ve Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med*, 2002. 41: 254-264. (gri 77 ile aynı kaynak)
- 65.** Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future. *Am J Hematol*. 2009;84(5):287-93.
- 66.** Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med*. 1995;122(4):254-61.
- 67.** Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(4):223-9.
- 68.** Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(21):1616-20
- 69.** Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology* London: MC Graw Hill, International Edition, 1995; 298-343.
- 70.** *Br Med J*. Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. 1968;(1):201-208.
- 71.** Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1972;29(4):1052-6.
- 72.** Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302-11.
- 73.** Rushing D, Goldman JM, Gibbs G, et al. Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogeneous leukemia. *Am J Clin Oncol* 1982; 307.
- 74.** Giralt S, Kantarjian H, Talpaz. The natural history of chronic myelogenous leukemia in the interferon era. *Semin Hematol* 1995; 32:152-8.
- 75.** Carolina P, Kantarjian HM, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am. J. Hematol*, 2009. 84: 287 –293.
- 76.** Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia

(CML-study II): Prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003; 17:1529– 1537.

77. Ertabak A. İnterferonların antitümöral etkilerinin muhtemel mekanizmaları. *Acta Oncologica Turcica* 1993; 26:72-8.

78. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon a in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:1065-69.

79. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2010:blood-2010-08-302679.

80. Gratwohl A, Hermans J, Goldman J, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *The Lancet*. 1998;352(9134):1087-92

81. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*. 2000;105(1):3-7.

82. David G. Savage, M.D. and Karen H. Antman, M.D. İmatinib mesylate - A New Oral Targeted Therapy

83. 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(11):994-1004.

84. Shah N P, Tran C, Lee F Y, Chen P, Norris D, Sawyers C L. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004; 305:399 401.

85. Kantarjian H, Shah N P, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010 Jun 17;362(24):2260-70.

86. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500–4505.

87. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* 2006;107:4532–4539.

- 88.** Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, 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.
- 89.** Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al: Dasatinib or high dose imatinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of firstline imatinib A randomized phase 2 trial. *Blood* 2008; 109: 5143-5120.
- 90.** Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al: Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia chromosome positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354: 2542- 2551.
- 91.** Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
- 92.** Kantarjian HM, Giles F, Gatterman N, et al: Nilotinib (AMN107), a highlyselective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2008; 110:3540- 3546.
- 93.** Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, MitterbauerHohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol.* 2011;86(7):533-9.
- 94.** Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12(5):337-40.
- 95.** Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86(7):610-1
- 96.** Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3908–3914.
- 97.** Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66(23):11314-22.
- 98.** Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid

leukemia: results from the BELA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3486.

99. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231.

100. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.

101. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer cell*. 2009;16(5):401-12.

102. Zhou T, Commodore L, Huang WS, Wang Y, Thomas M, Keats J, et al. Structural mechanism of the pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chemical biology & drug design*. 2011;77(1):1-11.

103. 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 Nov 7;369(19):1783-96.

104. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.

105. Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of resistance and treatment. *Hematology/Oncology Clinics*. 2011;25(5):981-95.

106. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.

107. Wong S ve Witte ON. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 247-306.

- 108.** Crisan A, Coriu D, Arion C, Colita A, Jordan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *Journal of medicine and life.* 2015;8(4):502
- 109.** Soverini S, Rosti G, Iacobucci I, Baccarani M, Martinelli G. Choosing the best second-line tyrosine kinase inhibitor in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients harboring Bcr-Abl kinase domain mutations: how reliable is the IC50? *The oncologist.* 2011:theoncologist. 2010-0388.
- 110.** Schmidt M, Rinke J, Schäfer V, Schnittger S, Kohlmann A, Obstfelder E, et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia.* 2014;28(12):2292.
- 111.** Boulwood J, Perry J, Zaman R, Fernandez-Santamaria C, Littlewood T, Kusec R, et al. High-density single nucleotide polymorphism array analysis and ASXL1 gene mutation screening in chronic myeloid leukemia during disease progression. *Leukemia.* 2010;24(6):1139.
- 112.** Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, O'Keefe C, Dujardin S, Cazzolli H, et al. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2011:blood-2010-06-292433.
- 113.** Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10;32(5):424-30.
- 114.** Hochhaus A, Masszi T, Giles F, Radich J, Ross D, Casares MG, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia.* 2017;31(7):1525.
- 115.** Mahon F-x, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJJ, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial. *Am Soc Hematology;* 2016.

- 116.** Şahin F ve arkadaşları. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients Turk J Hematol 2013; 30:351-358.
- 117.** Kantarjian ve arkadaşları. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single institution historical experience. Blood, 1 March 2012 Volume 119, Number 9.
- 118.** Lavallade ve arkadaşları. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention to Treat Analysis 2008 American Society of Clinical Oncology.
- 119.** Kantarjian H, Pasquini R et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood. 2007 Jun 15;109(12):5143-50. Epub 2007 Feb 22
- 120.** Özge Alkan Tali, Beyhan Durak Aras et al. İmatinib mesilate kullanan kronik myeloid lösemili 70 oldgunun değerlendirilmesi. <http://thd.org.tr/thdData/Books/668/bildiri-ozetleri-listesi.pdf>. S:54
- 121.** Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917-27.
- 122.** Rama Mani, S. Sudha Murthy and Kaiser Jamil, 2006. Role of Serum Lactate Dehydrogenase as a Bio-Marker in Therapy Related Hematological Malignancies. International Journal of Cancer Research, 2: 383-389.
- 123.** Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2003;120(6):990-999.
- 124.** Press RD, Love Z, Tronnes AA et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. Blood. 2006 Jun 1; 107(11): 4250-4256.
- 125.** Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4754-9

- 126.** Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):424-30.
- 127.** Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon - α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20;29(12):1634-42.
- 128.** Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia.* 2015;29(9):1823.
- 129.** Huang J, Zhao X. [Efficacy of three prognostic scoring systems on evaluating the prognosis for patients with chronic myeloid leukemia]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;41(8):809-14.
- 130.** Elbedewy TA, Elashtokhy HEA. The Utility and Applicability of Chronic Myeloid Leukemia Scoring Systems for Predicting the Prognosis of Egyptian Patients on Imatinib: Retrospective Study. *Journal of Leukemia.* 2016:1-9.
- 131.** Hoffmann, M Baccarani, D Lindoerfer, F Castagnetti, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* (2013) 27, 2016–2022

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlköğretimimi 1996-2003 yılları arasında 5 Nisan ilköğretim okulunda gördüm. Liseyi 2003-2006 yılları arasında Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde okuduktan sonra, 2007-2014 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İngilizce bölümünde tıp eğitimimi tamamladım. 2015 yılından itibaren de Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde dahiliye ihtisasıma devam etmekteyim.

