



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA
SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erdinç EREN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMAN

Prof. Dr. Eyüp Naci Tiftik

Mersin – 2014



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA
SAĞKALIM ANALİZİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erdiñç EREN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMAN

Prof. Dr. Eyüp Naci Tiftik

Mersin – 2014

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Eyüp Naci TİFTİK'e ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali ARICAN nezdinde bütün hocalarıma, İç Hastalıkları yan dal asistan ve asistan doktor arkadaşlarıma, çalışmamızda bize yardımcı olan Biyoistatistik Ana Bilim Dalın' da görev yapan Arş. Gör. Didem Ovla'ya, eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen ailem ve nişanlım Deniz'e,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Erdiñç EREN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Kronik Myeloid Lösemi	9
Tanım ve tarihçe	9
KML Moleküler Patogenezi	11
KML' nin Hücresel Biyolojisi	16
KML Tanı	18
KML Klasifikasyonu ve Klinik Seyir	20
Prognostik Faktörler	22
KML Ayırıcı Tanı	23
KML Tedavisi	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni	44
İstatistik Analiz	45
BULGULAR	46
TARTIŞMA	59
SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	87
GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ	89
TABLolar DİZİNİ	90

ÖZET

Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) tedaviye girmesiyle hastalık seyri tamamen değişmiş, remisyon ve sağkalım oranları artmıştır.

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2002-2014 yılları arasında takip edilen 66 KML hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar), hastalık evresi, risk profili değerlendirildi. Birinci basamak (imatinib) ve ikinci basamak (nilotinib ve dasatinib) tedavilere 3, 6, 12 ve 18. aylardaki yanıt oranları ve ilaçlarla ilişkili yan etkiler incelendi. Sağ kalım oranları ve erken remisyonun sağ kalım ve takiplerde remisyon kaybı ile ilişkisi araştırıldı.

24. ay sonunda birinci basamakta imatinib tedavisi alan hastalarda; %92,4, (n=61) tam hematolojik yanıt (THY), %82,7 (n=43) tam sitogenetik yanıt (TSY), %73 (n=46) tam moleküler yanıt (TMY) izlenirken, ikinci basamakta dasatinib alan hastalarda; %100 THY (n=10), %80 TSY (n=8), %70 TMY (n=7), nilotinib alan hastalarda; %95,2 (n=20) THY, %85,7 TSY (n=18), %80,9 TMY (n=17) sağlanmış olduğu görüldü. KML ilişkili sağ kalım oranları; 3 yılda %98,2, 5 yılda %93,5, 10 yılda %79,5 olarak değerlendirildi. Erken remisyon (3.ay ve 6.ay) sağlanmış olan hastalarda remisyon kaybı oranları tüm hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,89$, $p=0,57$), 5 yıllık sağ kalım oranları daha yüksek saptandı (3. ayda %100, 6. ayda %96,6).

Sonuç olarak imatinib tedavisi ve imatinib dirençli hastalarda nilotinib ve dasatinib tedavileri ile yüksek remisyon ve uzun süreli takiplerde yüksek sağ kalım oranları sağlanmış olduğu izlendi. Erken remisyon sağlanan hastalarda sağ kalım oranları daha yüksek saptandı.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid Lösemi, Tirozin kinaz inhibitörleri

ABSTRACT

Retrospective Study of Survival Analysis and Prognostic Factors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease of primitive hematopoietic stem cell that is characterized with the extreme and uncontrolled proliferation of myeloid cells. With the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) for treatment, course of the disease completely changed; rates of remission and survival increased.

In our study, 66 patients with CML who have been followed-up in Hematology Department of Mersin University Medical Faculty between 2002 and 2014 were analyzed retrospectively. Characteristics of the patients (age, gender, co-morbidities), stage of the disease, risk profile were analyzed. The response rates at 3th, 6th, 12th and 18th months of the first (imatinib) and second (nilotinib and dasatinib) line therapies, and the adverse reactions related to the drugs were studied. Survival ratios, and the relation of early remission with survival and with the loss of remission in the follow-up were analyzed.

While 92.4% complete hematologic response (CHR), 82.8% complete cytogenetic response (CSR) and 73% complete molecular response (CMR) were determined in patients treated with imatinib for the first line therapy at the end of 24th month, 100% CHR, 80% CCR and %70 CMR were determined in patients treated with dasatinib, and 95.2% CHR, 85.7% CCR and %80.9 CMR were determined in patients treated with nilotinib for the second line therapy. Survival ratios related with CML were 98%, 93.5% and 79.5% at the end of 3rd, 5th and 10th years, respectively. While no significant difference was determined when the ratios of remission loss in patients with early remissions (3rd and 6th months) were compared with all the patients ($p=0.89$, $p=0.57$), 5 years survival rates were higher (100% at 3rd and 96,6% at 6th months).

In conclusion, it was seen that high remission and survival rates were provided with imatinib treatment, and with dasatinib and nilotinib treatment in imatinib-resistant patients, in long-term follow-up. Survival ratios were higher in patients who achieved early remission.

Key words: Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), primitif hemotopoitik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (1). Erişkinlerde yeni tanı konan lösemilerin %20'sini oluşturur. Tanıda ortalama yaş 45-55'tir. Erkeklerde biraz daha sık (1,3 / 1) görülür (2). Hastalık genel olarak 3 ile 6 yıl sürebilen kronik faz, sonrasında akselere faza dönüşüm ve son evre olarak hızla ölümcül seyredabilen blastik kriz evresi olarak üç fazlı bir seyir göstermektedir (2, 3).

KML kromozom anomalisi ile tanımlanan ilk kanser tipidir. Vakaların %90'ından fazlasında Philadelphia (Ph) kromozomu görülmektedir (4). Ph kromozomunda 9q34 deki ABL protoonkogeninin 22q11 deki bcr geni karşılıklı translokasyonu ile oluşan BCR-ABL füzyon geni ortaya çıkar. BCR-ABL geni aktif bir protein kinazı kodlar ve bu protein kinaz; çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek anormal hücrel adhezyona, artmış hücrel proliferasyona ve apoptozisin baskılanmasına yol açar (4).

KML tanısı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanması ile konur (5). Sitogenetik analiz ile hastaların yaklaşık olarak %95'inde Ph kromozomu saptanır, sitogenetik analiz ile Ph kromozomu saptanmayan KML hastalarının çoğunda moleküler tekniklerle füzyon gen saptanabilir (5). Hastaların %1'inden az kısmında Ph kromozomu yoktur ve bu durum Ph(-) KML veya atipik KML olarak adlandırılır (6).

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır (7). Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ajanlar (interferon, vs.) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı kullanılmıştır (8). 1998 yılında spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (9). İmatinibin günlük 400 mg oral olarak kullanıldığında, özellikle kronik fazda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon sağladığı ve KML hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir (9). Bugün elimizde yeni TKİ'ler

bulunmaktadır. Bunlardan dasatinib, nilotinib, bosutinib gibi ikinci kuşak ve ponatinib gibi üçüncü kuşak tirozin kinaz inhibitörleri imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda kullanılmaktadır (9).

KML ile ilişkili bilgiler her geçen gün artmakta ve özellikle son zamanlarda klavuzlarda KML takip ve tedaviler ile ilişkili bilgiler sürekli güncellenmektedir. Bu bilgiler ışığında ülkemizde KML hastalarında demografik özellikleri, hastalık durumları, imatinib tedavisine yanıt ve direnç oranları, sağkalım oranları ile ilişkili yapılmış geniş çaplı çalışmalar bulunmakla birlikte ikinci kuşak tedavilere yanıt ve direnç oranları ve tedaviye erken yanıtın sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır (10-12).

Bu Çalışmanın amacı; KML hastalarının demografik özelliklerini, birinci basamak tedaviye yanıt ve sağkalım oranlarındaki bölgesel farklılıkları incelemek, nilotinib ve dasatinib almış olan hastalarda tedaviye yanıt, primer ve sekonder direnç oranlarını ve başlangıç tedavisine erken yanıt sağlanan hastalarda erken yanıt ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir.

GENEL BİLGİLER

Kronik Myeloid Lösemi

Tanım ve Tarihçe

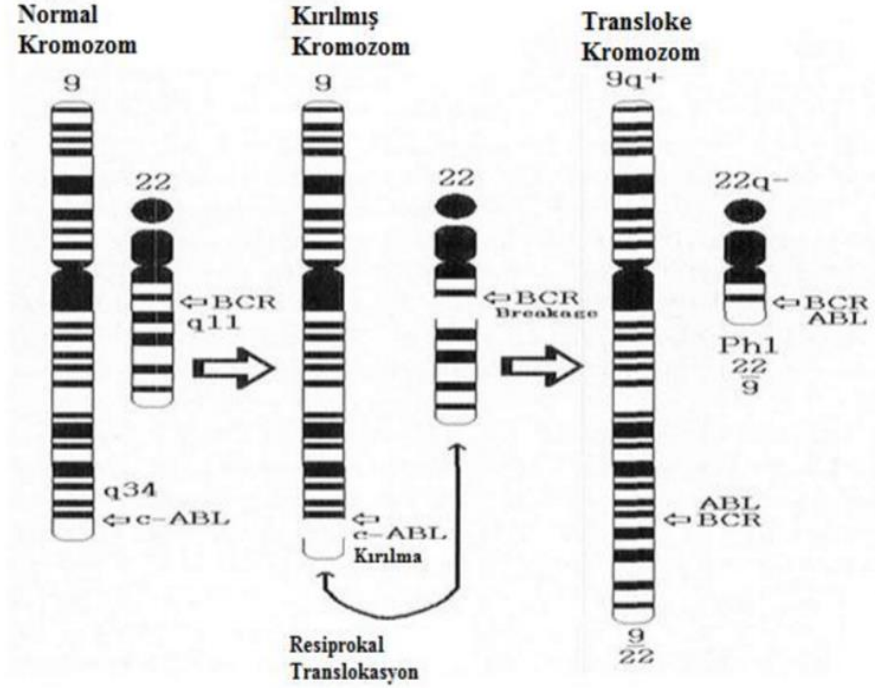
KML, 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen resiprokal bir translokasyon sonucu oluşan, primitif hematopoetik kök hücrelerinin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır (1).

KML, kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi, periferik kanda olgun myeloid hücrelerin artışı ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. Akut lösemilerde var olan tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. Fagositoz ve bakterisidal aktivite gibi nötrofilik fonksiyonlar büyük oranda korunmuştur (13).

Hastalık genel olarak üç fazlı bir seyir izlemektedir. Hastaların çoğunluğu tanı anında olgunlaşma gösteren myeloid hücrelerinin aşırı artışı ile karakterize kronik fazdadır. Hastalığın doğal seyrinde bu evreyi olgunlaşmış hücrelerin azaldığı ve hastalığın agresif seyrettiği akselere ve blastik faz izlemektedir (14).

KML'nin ilk bilimsel tanımı 1845 yılında John Hughes Bennett tarafından yapılmıştır (15). Ancak Fransız literatüründe benzer semptomu olan hastalar daha önce tanımlanmıştır. Bennett' in bu tespiti 1845 yılında Edinburgh Medical and Surgical Journal' da yayınlanmıştır(16). Sonrasında hastalığın klinik ve morfolojik özelliklerine odaklı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ph kromozomunun keşfinin KML tanısı üzerinde büyük bir etkisi oldu. 1960 yılında Philadelphia şehrinden iki araştırmacı, Peter Nowell ve David Hungerford, KML'li hasta hücrelerinde sonradan Philadelphia kromozomu olarak adlandırılacak anormal bir kromozom varlığını keşfettiler (17). 1973 yılında Chicago Üniversitesi'nden Janet D. Rowley, Ph kromozomunun 9. ve 22. kromozomlar arasında meydana gelen resiprokal bir translokasyon sonucu olduğunu gösterdi (18). İlerleyen yıllarda Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL proto-onkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin füzyonu ile oluştuğu gösterildi (16). Şekil 1' de Ph kromozomu gösterilmiştir.

Şekil 1. KML' de Ph Kromozomu (16).



KML İnsidansı:

KML insidansı 100 000' de 1.5' tir ve yaşa göre insidansı erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (2.0' a karşılık 1.2). KML insidansı 40'lı yaşların ortalarına doğru hafifçe artarken, 50'li yaşlardan sonra daha hızlı bir artış gösterir (13).

KML Etiyoloji:

Genelde KML etiyojisinden sorumlu gösterilebilecek herhangi bir ajan bulunmamaktadır. İyonize radyasyona maruz kalma sonraki yıllarda KML gelişimi açısından risk faktörü olabilir. 1945 yılında Japonya' ya atılan atom bombası sonrası hayatta kalan insanlarda KML insidansının arttığı gösterilmiştir (19). Benzen maruziyeti akut myeloid lösemi riskini arttırmaktadır ancak böyle bir ilişki KML' de gözlemlenmemiştir. Alkileyici ajanlar gibi sitotoksik ajanlara maruz kalmanın veya viral bir etiyojinin, KML ile direk ilişkisi gösterilmemiştir. Sigara kullanımı KML gelişimi açısından risk oluşturmamakla birlikte, KML'li hastalarda blastik faza progresyonu hızlandırdığı ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir (13, 20).

KML Moleküler Patogenezi

Ph Kromozomu

Ph kromozomu, t(9;22)-(q34;q11), 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında resiprokal bir translokasyon sonucu oluşan bir kromozomdur. KML'nin ayırt edici özelliğidir ve KML hastalarının %95'inde bulunur. Ayrıca Ph kromozomu, akut lenfositik lösemili (ALL) çocukların %5'inde, erişkinlerin %15 - 30'unda ve yeni tanı akut myeloid lösemili (AML) hastaların %2'sinde bulunabilir (21, 22).

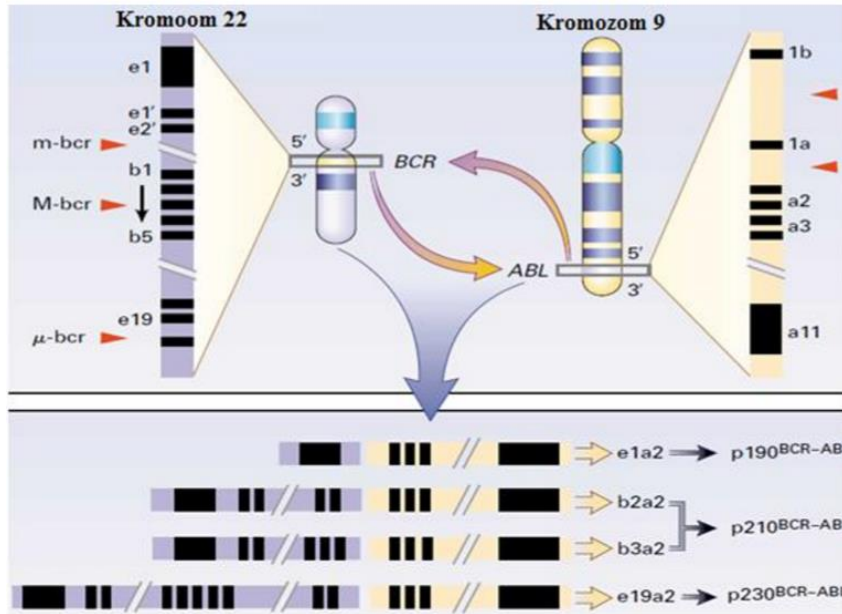
Ph translokasyonunda, kromozom 9q34' deki ABL geninin 3 kısmı, kromozom 22q11' deki BCR geninin 5 kısmına eklenir ve sonuç olarak hibrid BCR- ABL geni oluşur, bu genin transkripsiyonu sonucu kimerik BCR-ABL messenger RNA (mRNA)'sı oluşur (Şekil 2) (23).

ABL geni moleküler ağırlığı 145 kilodalton (kDa) olan reseptör olmayan tirozin kinazı (p145 ABL) kodlar. ABL geni 11 ekzon içerir ve 230 kilobazlık (kb) alana yayılır. ABL genindeki kırılma noktası genellikle ABL'nin 2. ekzonunun 5' ucunda (sentromere doğru) meydana gelir. ABL'nin a2 ve a11 olarak da adlandırılan 2. ile 11. ekzonlarının tamamı 22. kromozomdaki BCR geninin b1 ve b5 olarak da adlandırılan 12. ile 16. ekzonları arasındaki major breakpoint cluster region (M-bcr) olarak da adlandırılan bölgeye aktarılır. BCR' de meydana gelen kırılma noktasının lokalizasyonu ekzon b2 ve b3 arasındaki 5' veya ekzon b3 ve b4 arasındaki 3' ucunda olabilir. b2a2 veya b3a2 birleşimi şeklinde oluşan BCR-ABL füzyon geninin transkripsiyonu sonucu 8.5 kb m-RNA oluşur. m-RNA'nın translasyonu sonucu ise 210 kDa'luk şimerik bir protein oluşur ve bu protein p210 BCR-ABL olarak adlandırılır. BCR-ABL pozitif KML hastalarının %95'inde lösemik hücreler b2a2 veya b3a2 transkriptine sahiptirler ancak % 5 hastada alternatif birleşmeler sonucu farklı füzyon proteinleri oluşur. b2a2 ve b3a2 transkripti olanlarda klinik, tedaviye yanıt ve prognoz benzerdir. Ph kromozomu pozitif ALL'li erişkinlerin %50'sinde ve çocukların %80'inde ve nadiren KML'li vakalarda 22. kromozomdaki kırılma M- bcr'nin 5' ucunda yer alan ve minör breakpoint cluster region (m-bcr) olarak adlandırılan bölgede olur. e1' ve e2' ekzonlarının ABL genindeki ekzonla birleşmesi sonucu oluşan BCR-ABL transkriptinin translasyonu sonucu oluşan 190 kDa'luk protein p190 BCR-ABL

olarak adlandırılır. BCR genindeki üçüncü kırılma noktasının lokalizasyonu m-bcr bölgesinin 3' ucunda yer alan ekzonlar olan e19 ve e20 arasında olur ve bu bölge u-bcr olarak adlandırılır. e19a2 birleşimi ile oluşan transkriptin translasyonu sonucu 230 kDa'luk p230 BCR-ABL olarak adlandırılan füzyon proteini oluşur. KML' deki p190 BCR-ABL ekspresyonu monositoz ve displastik değişikliklerle, p230 BCR-ABL ekspresyonu ise kronik nötrofilik lösemi varyantı ve trombositozla ilişkili olabilir (21-28). Şekil 2' de KML' de t(9;22)- (q34;q11) translokasyonu ve füzyon proteinleri gösterilmiştir.

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda BCR-ABL transkriptinin KML' de myeloid proliferasyon için santral mediatör rolü oynadığı düşünülmektedir (2). BCR-ABL transkriptleri hemapoietik hücre serilerinde faktör bağımsız ve lökomojenik hücre büyümesine neden olur ve farelerde insan KML' sine benzer bir hastalık oluşmasına neden olabilir (29).

Şekil 2. KML' de t(9;22)- (q34;q11) translokasyonu ve füzyon proteinleri (2).



Şekil 2' de görülen Ph kromozomu 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen resiprokal bir translokasyon sonucu oluşan kısalmış 22. kromozomdur. BCR' deki farklı kırılma noktalarına göre farklı boyutlarda BCR-ABL füzyon genleri oluşur. Oluşan füzyon mRNA' lar (e1a2, b2a2, b3a2, e19a2) farklı şimerik proteinlere (p190, p210, p230) translasyon olurlar. (m-bcr; minör breakpoint cluster region' ı, M-bcr; major breakpoint cluster region' ı, u-bcr; e19 ve e20 arasındaki üçüncü kırılma noktasını göstermektedir) (2).

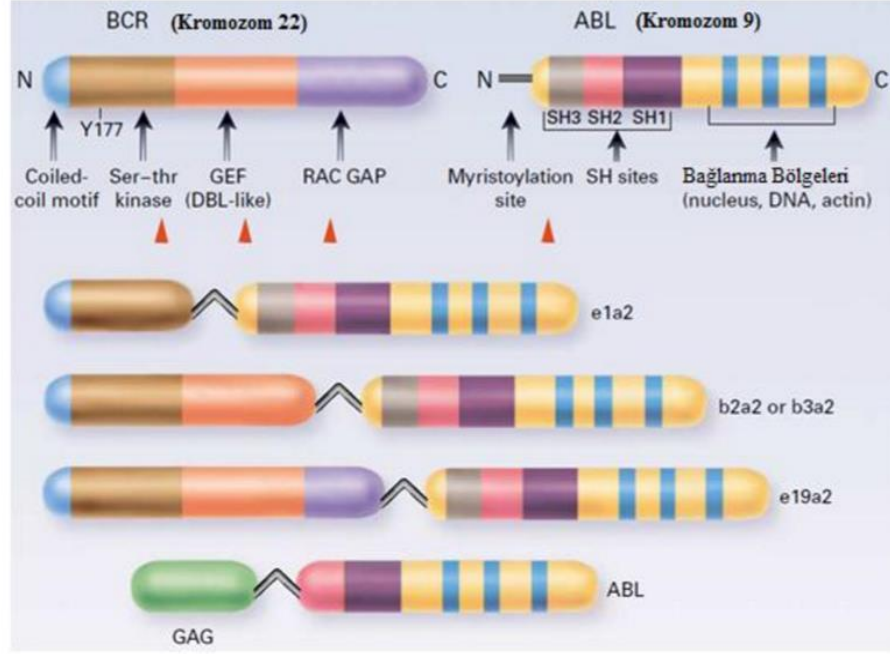
BCR-ABL Proteini

ABL proteinleri sinyal transdüksiyonunda ve hücre büyümesinin regülasyonunda önemli rolleri bulunmaktadır. ABL' nin N-terminal segmentindeki 2 adet SRC homolog bölge (SH2 ve SH3), ABL' nin tirozin kinaz fonksiyonunu regüle eden katalitik bölgelerdir. Yine N-terminal ucundaki myristoylation sekansı ABL' yi plazma membranındaki proteinlere bağlar (30).

SH2' nin fonksiyonel bütünlüğündeki defektler fosfotirozin bağlanmasını ve ABL' nin transforme edici kapasitesini azaltır. Tirozin kinaz fonksiyonu üzerine SH3' ün negatif düzenleyici etkisi vardır. SH3' ün delesyonu ABL' nin transformasyonunu kolaylaştırır. ABL' nin C-terminal kısmında DNA bağlayıcı bölge, nükleer lokalizasyon sinyalleri ve aktin için bağlanma bölgesi bulunur (31, 32).

BCR ve ABL' nin çeşitli yapısal değişimleri BCR-ABL' nin lökomojenik transformasyonunu kolaylaştırır. BCR' nin N-terminalindeki çift sarmal motif tirozin kinaz aktivitesini artırır ve F-aktin' in ABL tarafından bağlanmasını sağlar. BCR' nin serin-treonin kinaz bölgesi, ABL tirozin kinaz ve p210 BCR-ABL tarafından düzenlenen sinyal yollarını aktive eder. BCR' nin ABL' ye N-terminal füzyonu ABL' nin SH2 segmentine geniş bir aminoasit sekansı ekler. BCR komşu SH3 kinaz düzenleyici bölge ile etkileşerek, ABL' nin yapısal olarak aktif bir tirozin fosfokinaza dönüşmesine neden olur (33-35). Hem p210 BCR-ABL hem de p190 BCR-ABL, normal ABL proteini olan p145 ABL' den daha yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (21). Şekil 3' te p160 BCR, p145 ABL ve p210 BCR-ABL' nin fonksiyonel bölgeleri gösterilmiştir.

Şekil 3. p160BCR, p145ABL ve p210BCR-ABL nin Fonksiyonel Bölgeleri (2).



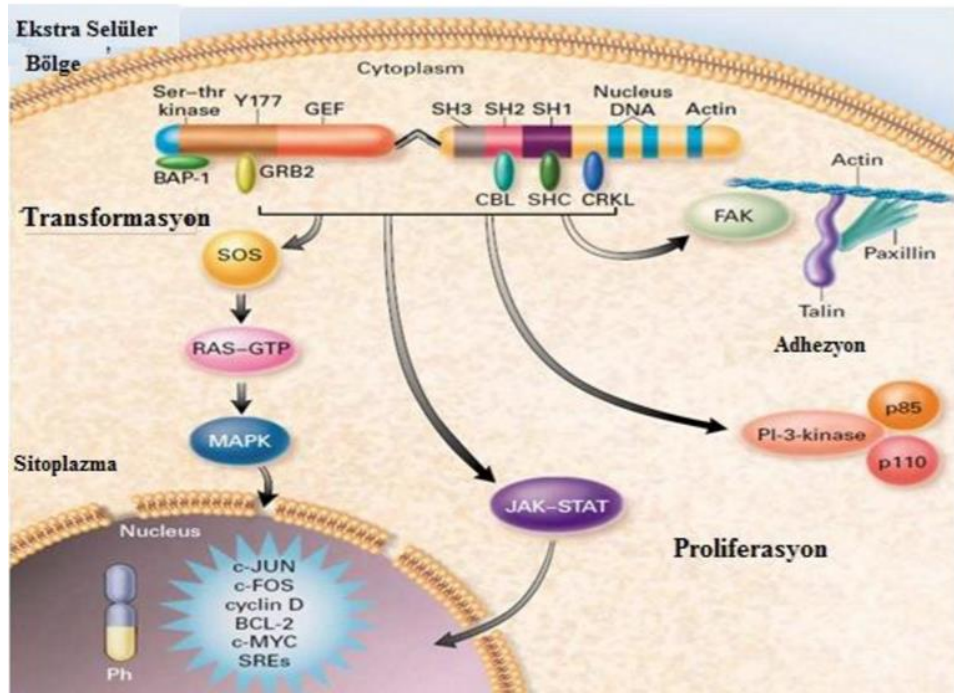
Şekil 3' te BCR ve ABL gen ürünlerinin önemli fonksiyonel bölgeleri ve farklı füzyon proteinlerinin ürünleri gösterilmiştir. Ok başları kırılma noktalarını, N: N terminal amino asit sekansını, C: C terminal amino asit sekansını göstermektedir. (Ser-thr: serine-threonine, GDP: guanosine diphosphate, GTP: guanosine triphosphate, GEF: GDP-GTP exchange factor, DBL: diffuse B-cell lymphoma oncogene, RAC: RAS-like GTPase, GAP: guanosine triphosphatase-activating function, SH: SRC homology domain) (2).

BCR-ABL Sinyal Yolakları

p210 BCR-ABL' nin yapısı çoklu protein etkileşimine neden olur ve farklı intrasellüler sinyal yollarının katılımını sağlar. Birçok BCR bölgesi çeşitli adaptör proteinlerinin bağlanmasına yardım eder. Bu adaptör proteinlerden bazıları GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2), CRKL (CRK-oncogen like protein), CBL (casitas b-lineage lymphoma protein) ve SHC (SRC-homology 2 containing protein) dir. GRB2' nin SH2 bölgesi p210 BCR-ABL' nin BCR kısmındaki bir tirozin rezidüsüne (Y177) bağlanır ve bu olay p210 BCR-ABL' nin RAS' a bağlanmasını sağlar. RAS bir guanozin trifosfat bağlayıcı proteindir, hücre

proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve KML patogenezindeki en belirgin sinyal yollarının merkezinde yer alır. RAS' tan sonraki sinyal akışı tam olarak karakterize edilememiştir. JUN kinaz (JNK) veya yeni adıyla SAPK (stres activated protein kinase) yolağı gibi MAPK (mitogen activated protein kinase)' ları içerebilir. P210 BCR-ABL' nin RAS' ı içermeyen sinyal kaskatları, C-myc gibi belirlenmiştir ama bunların KML patogenezindeki rolleri belirsizdir (36-39). Şekil 4' te p210 BCR-ABL' nin sinyal yolları gösterilmiştir.

Şekil 4. p210 BCR-ABL' nin Sinyal Yolakları (2).



RAS, KML deki birçok sinyal yolağının merkezinde yer alır. BCR-ABL' deki birçok bölge RAS için kontrol görevi yapar. RAS' ın aktivasyonu GRB2, CBL, SHC ve CRKL gibi adaptör proteinler üzerinden olur. Adaptör proteinler aynı zamanda p210 BCR-ABL' yi, PI-3 kinaz gibi fokal adhezyon komplekslerine ve JAK-STAT gibi diğer mesajcı sistemlere bağlar. RAS' tan sonraki sinyal akışı tam karakterize edilememiştir. Muhtemelen MAPK' ları özellikle de JNK yolağını içerir. (BAP-1; BCR associated protein 1, GRB2; growth factor receptor-bound protein 2, CBL; casitas B-lineage lymphoma protein, SHC; SRC homology 2-containing protein,

CRKL; CRK oncogen like protein, JAK-STAT; Janus kinase-signal transducers and activators of transcription, FAK; focal adhesion kinase, SOS; son-of-sevenless, GDP, guanosine diphosphate, GTP; guanosine triphosphate, SRE; stimulated response element, Ser-thr; serine threonine, Y177; bir tirozin rezidüsünü, GEF; GDP GTP exchange factor, SH; SRC homology domaini, göstermektedir (2).

Her ne kadar KML' nin sinyal yolları üzerine yoğun araştırmalar yapılmışsa da bunların hiçbiri KML' nin bütün fenotipik özelliklerini tanımlayamamaktadır. Burada önemli olan bütün bu çalışmaların in vitro hücre dizileri üzerinde ve zorlu aşırı ekspresyon yaptırılarak yapılmış olmasıdır. Bu yüzden in vivo olarak primer lösemi hücrelerinde varlıkları ve KML fenotipine etkileri net olarak bilinmemektedir. Ancak sonuç olarak BCR-ABL'nin kontrol dışı kinaz aktivitesi hücre proliferasyonunda düzensizliklere, lösemik hücrelerin kemik iliği bağ dokusuna adhezyonunda azalmaya ve apoptozisin inhibisyonuna neden olmaktadır.

KML' nin Hücresel Biyolojisi

KML, myeloproliferatif bir hastalıktır. Myeloid progenitor hücre çeşitli maturasyon evrelerinde çoğalarak prematür olarak periferik kana geğer ve çeşitli ekstamedüller bölgelere yerleşir. Myeloid progenitor hücrelerin düzensiz ekspansiyonu, proliferatif kapasitedeki değişikliklerin ve kendini yenileme ile diferansiyasyon arasındaki dengenin diferansiyasyon lehine bozulması sonucu oluşur. Sonuçta progenitor hücrelerin sayısı artarken kök hücre havuzunun sayısı azalır. Kök hücreleri proliferatif kompartmanın parçası haline gelir, bu da neoplastik hücre popülasyonunun daha sonraki matur kompartımanlara ekspansiyonuna, aynı zamanda sitokinler ve büyümeyi düzenleyici sinyallere daha az duyarlı hale gelmesine neden olur (40-41).

Normal hematopoetik progenitor hücreler ekstra-sellüler matrikse veya immobil büyümeyi düzenleyici sitokinlere, hücre yüzeyindeki reseptörlerle özellikle integrinlerle bağlanırlar. Integrinler, alfa ve beta olmak üzere iki kısımdan oluşan hücre yüzeyinde yer alan glikoproteinlerdir. α zinciri ligand spesifitesini belirlerken, beta zinciri sinyal iletim yolağını başlatır. Bu sinyaller

hücre iskeletindeki adhezyon proteinlerinin ve RAS-MAPK yolağının aktivasyonuna neden olur (42).

Programlanmış hücre ölümü veya apoptozisin supresyonunun da KML patogenezinde rolü vardır. Antiapoptotik mekanizmanın aktivasyonu p210 BCR-ABL' nin fosfotirozin kinaz aktivitesi başta olmak üzere, aynı zamanda adaptör protein bağlanmasına ve fosforilasyon bölgelerine bağlı gibi görünmektedir. BCR-ABL, BCLx gibi antiapoptotik mitokondriyal proteinlerin ekspresyonunu indükler (43).

Spesifik sitokinlerin ekspresyonu KML progenitor hücrelerinin ekspansiyonunu artırabilir. KML' li hastaların serumları hematopoetik hücre proliferasyonunu stimüle edebilir. KML' li hastaların kemik iliklerinde bol miktarda interlökin 1- β üretildiği görülmüştür (44, 45).

Hastalık Transformasyonunda Moleküler ve Hücresel Olayların Rolü

Tedaviye direnç, kan ve kemik iliğinde blastlarda artma, bazofili, tedaviden bağımsız olarak trombosit sayısında artma veya azalma, açıklanamayan ateş, splenomegali, ekstramedüller hastalık, açıklanamayan kilo kaybı, kemik ve eklem ağrıları hastalığın ilerlemesiyle birlikte görülebilir. Akselere fazdan blastik faza geçişte hastaların %50-80'inde sitogenetik ve moleküler değişiklikler gözlenir. Minör değişimler 7, 17 ve Y kromozomunda gözlenen trizomiler ve t(3;21)-(q26; q22) translokasyonudur. Majör değişimler ise 8. ve 19. kromozomlarda trizomi, 17. kromozomda izokromozom i (17q) ve ekstra Ph kromozomudur (double Ph). Trizomi 8 en yaygın olanıdır. İzokromozom i (17q) hemen her zaman myeloid tip blastik fazda görülür (2, 46).

Moleküler anormallikler sitogenetik değişikliklere denktir. p53 (17p139), RB1 (13q14), c-MYC (8q24), p16INK4A (9p21), RAS ve t(3;21)-(q26;q22) translokasyonu ile oluşan AML EVI-1 füzyon proteini bunlardan bazılarıdır. p53' ün yapısındaki değişiklikler (delesyonlar, yeniden düzenlenmeler ve mutasyonlar) blastik fazdaki KML hastalarının %20-30'unda meydana gelir ve myeloid transformasyonla direkt ilişkilidirler (2, 47, 48).

KML Tanı

KML tanısı periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan in situ hibridizasyon ya da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL saptanması ile konulur (5).

KML Klinik Prezantasyon

KML, doğal seyirinde bifazik (bazen de trifazik) bir seyir ile karakterizedir. Hastaların % 80'den fazlası tanı anında kronik fazdadır (2, 3, 14). Konvansiyonel kemoterapotik ilaçlarla (busulfan, hidroksiüre vs.) tedavi edildiğinde kronik fazda ortalama sağkalım süresi 35-65 ay arasındadır (49). Bu sağkalım süresinin tedavi almayan veya radyoterapi almış hastalarla ilgili bildirilen verilerle farklılığı yoktur. Hastaların çoğunluğunda, efektif bir şekilde hastalık ortadan kaldırılamaz veya durdurulamazsa blastik faza ilerleme olmaktadır. Blastik fazdaki hastaların ortalama sağkalım süresi 3 ile 12 ay arasındadır. Yaklaşık olarak hastaların üçte ikisinde blastik faza transformasyon olmadan önce akselere faz olarak bilinen ara bir faza transformasyon meydana gelmektedir. Akselere fazdaki hastaların ortalama yaşam süreleri 1 ile 2 yıl arasındadır. Hastalığın doğal seyri Ph kromozomunu ortadan kaldıracak efektif bir tedaviyle değişebilir (2, 14).

Kronik fazdaki KML hastalarının klinik bulguları değişkenlik gösterir. Tanı anında hastaların % 40'a kadarı asemptomatik olabilir ve bu hastalarda tanıdan genellikle rutin medikal inceleme sırasında şüphelenilir. Hastalar, anemi semptomları (halsizlik, efor intoleransı, çabuk yorulma gibi), splenomegaliye bağlı semptomlar (karında şişkinlik ve ağrı, dalağın mideye basısı sonucu doyunluk hissi gibi), hipermetabolik duruma bağlı semptomlar (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi), trombosit disfonksiyonuna bağlı semptomlar (hemoraji, ekimoz, hematoma, tromboembolik olaylar, retinal hemoraji gibi), hiperlökositoz ve hipervizkoziteye bağlı bulgular (tinnitus, stupor, görme bozukluğu, nefes darlığı, priapizm ve serebrovasküler olaylar gibi) ile kliniğe başvurabilir. KML hastalarının fizik muayenelerinde %50-90 splenomegali, %10-20 hepatomegali görülebilir. Dalak boyutu genellikle kosta kenarından itibaren 10 cm' den fazla palpe edilir ve pelvise kadar inebilir. Dalak boyutu lökosit sayısı ile koreledir, genellikle serttir, splenik enfarkt görülebilir ve hastalığın ilk prezantasyon şekli olabilir. Blastik

fazda terleme, kemik ağrısı ve kilo kaybı daha sık görülen semptomlardır. Hastalığın seyrinde ekstramedüller hematopoez odakları, cilt altı lezyonlar, lenfadenopati gelişimi nadirdir. İleri evrelerde veya lenfoblastik dönüşümle birlikte lenfadenopati görülebilir. Bazı hastalarda sternal hassasiyet gözlenebilir (3, 50, 51).

KML Laboratuvar Bulguları

KML hastalarının laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında beyaz küre sayısı artmıştır. Genellikle $25 \times 10^9/L$ 'nin üzerindedir (genellikle $20 \times 10^9/L$ ile $500 \times 10^9/L$ arasındadır). Baskın hücreler nötrofilik seriye ait olanlardır ve belirgin sola kayma görülür. Eozinofil ve bazofiller sayıca artmıştır. Monositlerde hafif artış olabilir. Hem T-helper hem de T-supresor hücrelerinde sayıca artma görülürken B hücrelerinde görülmez. Periferik yaymada myeloid serinin tüm hücreleri görülür. Özellikle myelosit, metamyelosit, çomak ve parçalı yüzdesi artmıştır (13, 20).

Tanı anında hastaların üçte birinde hemoglobin (Hg) $11g/dl$ ' den düşüktür. Eritrositler genellikle normokrom normositiktir ancak hastaların dörtte birinde tanı anında çekirdekli eritrositle gözlenebilir. Trombosit sayısı vakaların yarısında artmıştır ($>450 \times 10^9/L$). Periferik yaymada trombosit şekil bozuklukları görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) nadir olarak görülür (13, 20, 51).

Lökosit alkalin fosfataz (LAP) aktivitesi KML hastalarında belirgin olarak düşüktür ve hastaların % 5-10'unda sıfır olarak ölçülür. Nötrofil sayısındaki artışla beraber nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I, transkobalamin III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin serum düzeyleri artar, bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur. Vitamin B12' nin serum düzeyleri normalin 10 katına kadar çıkabilir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, histamin ve lizozim düzeyleri genellikle artmıştır. KML' de kanda koloni oluşturan hücrelerin sayısı artarken, kemik iliğinde bu hücrelerin sayısı normal aralığındadır. Beyaz küre üretimi üzerindeki kontrol mekanizmaları defektiftir ve bazı hastalarda beyaz küre sayısında siklik osilasyon gözlenebilir. KML' deki nötrofiller normal granülositlere göre intravasküler sirkulasyonda biraz daha uzun yaşayabilirler (20).

Kemik iliğinde belirgin myeloid hiperplazi gözlenir ve artmış retikülin lifleri görülebilir. Myeloid: eritroid oranı 15:1-20:1 olacak şekilde artmıştır. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %15'inde periferde veya kemik iliğinde blast oranı %5 veya daha fazladır (13, 20, 51).

KML' de Sitogenetik ve Moleküler Değerlendirme

BCR-ABL füzyon ürünü KML' nin ayırt edici özelliği olduğu için KML nihai tanısı için sitogenetik veya moleküler yöntemlerle bu spesifik genetik anormalliğin tanımlanması gerekmektedir. Sitogenetik analiz için G-band karyotipleme kullanılmakta ve yaklaşık olarak 25-30 metafaz hücresi değerlendirilmektedir. Sitogenetik analiz ile KML hastalarının % 95'inde Ph kromozomu tespit edilebilmektedir. Hastaların geri kalanında BCR-ABL füzyon ürününün tespiti için FISH ve RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) gibi moleküler yöntemler kullanılabilir. Sonuç olarak sitogenetik ve moleküler teknikler kullanılarak hastaların yaklaşık % 99'unda Ph kromozomu pozitifliği saptanabilir. Hastaların kalan %1'lik kısmına Ph(-) KML veya atipik KML adı verilir ve klinik olarak daha agresif bir seyir gösterirler (5, 51).

KML Klasifikasyonu ve Klinik Seyir:

KML, laboratuvar bulguları ve klinik karakteristiklerine göre genellikle üç evreye ayrılır. Doğal seyrinde KML tipik olarak kronik faz ile başlar, birkaç yıl içinde akselere faza progresyon olur ve son evre olarak da hastalık blastik faza(blastik kriz) ilerler. Blastik kriz, KML' nin terminal evresidir ve klinik olarak akut lösemilere benzer. Kronik fazdan akselere ve blastik faza geçişin en önemli nedenlerinden biri yeni ortaya çıkan kromozom anomalileridir (2).

Kronik Faz:

Hastaların yaklaşık olarak % 85'i tanı anında kronik fazdadır. Hastalar genellikle asemptomatikler veya yorgunluk, karında şişkinlik gibi konstitusyonel semptomlar bulunur. Küratif tedavi yokluğunda hastalık kaçınılmaz olarak diğer fazlara ilerler. Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranı tipik olarak %10'nun altındadır (2, 50).

Akselere Faz:

Akselere faza geçiş tanısı için kriterler değişkenlik gösterebilmektedir. En yaygın olarak kullanılan tanımlamalardan biri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ileri sürülen kriterlerdir (52). Bu kriterlere göre akselere faz tanısı için aşağıdakilerden en az biri olmalıdır;

- Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranının %10-19 arasında olması
- Periferik kanda bazofil oranının en az %20 olması
- Tedaviden bağımsız olarak trombosit sayısının $<100 \times 10^9/L$ olması veya tedaviye yanıtız olarak trombosit sayısının $> 1000 \times 10^9/L$ olması
- Tedaviye yanıtız olarak beyaz küre sayısında ve dalak boyutunda artış olması
- Sitogenetik değerlendirmede Ph kromozomuna ek olarak klonal evrime kanıt olacak yeni anomalilerin bulunması

Akselere fazın önemi hastalığın blastik faza transformasyonunu öngörmesidir (14).

Blastik Faz (Blastik Kriz):

Blastik kriz KML değerlendirmesinde son evreyi oluşturmaktadır. Hızlı seyir ve kısa sağkalım ile birlikte dir. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre blastik faz tanısı için aşağıdakilerden en az birisi olmalıdır (52);

- Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranının %20 veya daha fazla olması
- Kemik iliği biyopsisinde geniş blast kümelerinin varlığı
- Ekstramedüller blast proliferasyonunun olması

Hastaların tümü kronik fazdan akselere ve blastik faza sistematik bir şekilde geçmez. Blastik faz, mevcut bir uyarı olmaksızın, oldukça beklenmedik bir şekilde meydana gelebilir. Blastik fazda artmış sıklıkta santral sinir sistemi tutulumu, kloromalar gibi önceki fazlardan farklı klinik bulgular görülebilir (50).

Prognostik Faktörler

KML' li hastaların klinik sonuçları değişkenlik göstermektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinden önce hastaların %10'unda 2 yıl içerisinde ve sonrasında her yıl %20'sinde ölüm beklenmekteydi ve KML' li hastaların ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 4 yıldır. KML' de prognostik faktörlerin tanımı; en uygun tedavi seçiminde, risk ayarlı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, klinik çalışmalarda tedavi gruplarının seçiminde ve farklı çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında faydalı olabilir. Bu yüzden KML' de farklı risk gruplarını belirleyen çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan skorlama sistemleri prognostik faktörlerin çok değişkenli analizleri yapılarak elde edilmiştir. Sokal indeksi, Hasford skoru ve daha yeni bir skorlama sistemi EUTOS (European Treatment and Outcome Study) risk skoru en sık kullanılan skorlama sistemleridir. Sokal indeksinde, dolaşımdaki blast yüzdesi, dalak boyutu, trombosit sayısı, sitogenetik klonal evrim ve yaş en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bu sistem kemoterapi almış hastalara dayanılarak yapılmıştır. Hasford sistemi interferon- α tedavisi alan hastaların verilerine göre geliştirilmiştir. Bu sistemde yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast yüzdesi, trombosit sayısı, eozinofil ve bazofil yüzdesi en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Sokal indeksinden farkı, klonal evrimin göz ardı edilmesi ve eozinofil ve bazofil yüzdelerinin skorlamaya eklenmesidir (20, 53-56). EUTOS risk skorunda ise periferik kandaki bazofil sayısı ve fizik muayenede dalak büyüklüğü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Tam sitogenetik yanıt, 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım hakkında öngörü sağlar. EUTOS risk skorunun prognoz değerlendirmesinde daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11, 57, 58). Tablo 1' de Sokal, Hasford ve EUTOS risk skorlamalarında kullanılan parametreler ve hesaplama yöntemleri gösterilmiştir.

KML Ayırıcı Tanı

KML' nin erken aşamasında enfeksiyon ilişkili reaktif lökositozdan ayırımı yapılmalıdır. Bu durumda beyaz küre sayısı genelde 50000/mcL' nin altındadır, toksik granülasyon gözlenir, lökosit alkalin fosfataz skoru normal veya artmıştır ve BCR-ABL negatiftir. Kortikosteroidler nadir olarak aşırı nötrofili ve sola kaymaya neden olabilirler ancak bu tablo genellikle kısa süreli ve kendini sınırlayıcıdır. Yine diğer myeloproliferatif ve myelodisplastik sendromlar KML

ayırıcı tanısında yer almaktadır. Blastik veya akselere fazdaki hastalar akut lösemiler ile karıştırılabilir (13).

Tablo 1. Sokal, Hasford ve European Treatment and Outcome Study (EUTOS) risk skorlamaları (59)

Çalışma	Hesaplama	Risk değerlendirme
Sokal ve arkadaşları, 1984*	$0,0116 \times (\text{yaş} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{dalak boyu}^{\wedge} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times \text{blast}^{\wedge} - 2,1)$	<ul style="list-style-type: none"> - Düşük risk, <0,8; - Orta risk, 0,8-1,2; - Yüksek risk, >1,2
Hasford ve arkadaşları, 1998**	$0,666 \times \text{yaş} (\text{yaş} > 50 \text{ ise}) + (0,042 \times \text{dalak boyu}^{\wedge}) + 1,0956 (\text{trombosit} > 1,500 \times 10^9/\text{L} \text{ ise}) + (0,0584 \times \text{blast}^{\wedge}) + 0,2039 (\text{bazofil sayısı}^{\wedge\wedge} > \%3 \text{ ise}) + (0,0413 \times \text{eozinofil} \%) \times 1000$	<ul style="list-style-type: none"> - Düşük risk, ≤ 780; - Orta risk, 781-1480; - Yüksek risk ≥ 1480
European Treatment and Outcome Study 2011	Dalak x 4 + bazofiller x 7	<ul style="list-style-type: none"> - Düşük risk ≤ 87 - Yüksek risk > 87

* Sokal risk toplamın eksponensiyal denklemi olarak hesaplanmakta, ** Hasford risk toplamın 1000 ile çarpımı sonucu hesaplanmakta, [^] Kosta altı ele gelen dalak boyutu, ^{^^} Periferik yaymadaki blast yüzdeleri

KML Tedavisi

KML, uzun yıllar boyunca hidroksiüre ve busulfan gibi kemoterapotik ilaçlarla tedavi edildi. Bu ilaçlar hastalığın klinik belirtilerini kontrol altına alabiliyorlardı ancak tam remisyona sağlamada yetersiz kalıyorlardı. Bu yüzden hastalığın doğal seyrinde herhangi bir değişiklik olmadı (7). İnterferon alfa (IFN- α)'nın KML tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte sonuçlar değişti ve ilk kez sitogenetik yanıt sağlayabilen bir tedavi rejimi ortaya çıktı (8). KML tedavisinde

diğer bir önemli kırılma noktası allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN)'nin tedavide kullanılmaya başlanmasıdır. KML hastalarının sadece bir kısmına uygulanabilmesi ve belirgin riskler içermesine rağmen AHKHN' nin önemli sayıda hastada uzun süreli remisyon sağlayabildiği gösterildi. AHKHN' deki ilerlemelerle birlikte, riskler azaldı ve bu tedavi şekli daha fazla hastada kullanılmaya başlandı. Böylece uzun yıllar boyunca KML hastaları; uygun donör varlığı, hastanın klinik karakteri ve diğer özellikler göz önünde bulundurularak AHKHN veya IFN- α ile tedavi programına alındılar.

BCR-ABL' yi hedefleyen ajanların geliştirilmesiyle yeni tanı KML hastalarının prognozunda ve kullanılan tedavi rejimlerinde dramatik bir değişiklik meydana geldi. Günümüzde KML tedavisinde standart tedavi olarak, oral tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmaktadır. IFN- α artık başlangıç tedavisi olarak kullanılmamakta ve AHKHN çoğunlukla TKİ' lerine yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmektedir. Yine imatinib tedavisine yanıt vermeyen hastalarda remisyon sağlayabilen yeni daha potent TKİ' leri de geliştirilmiştir (9,14).

KML' de yanıt değerlendirmesinde hematolojik, sitogenetik ve moleküler değerlendirmeler kullanılır. Tablo 2' de KML' de tedaviye yanıt kriterleri gösterilmiştir.

Tirozin Kinaz İnhibitörlerinden Önceki Dönem

1950'li yıllarda oral alkilleyici ajan olan busulfan KML tedavisinde başlıca kullanılan ajandı. Busulfan kullanımı kolay ve görece ucuz bir ilaçtı. Hidrolizasyona yol açarak methansulfonat gruplarının serbest kalmasına yol açmakta ve bunun sonucu oluşan karbonyum iyonları DNA yapısını bozarak etki göstermekteydi. 1970'li yıllarda hidroksiüre, busulfan yerine kullanılmaya başlandı. Daha az yan etkiyle daha hızlı fakat geçici bir hematolojik remisyon sağlamaktaydı (60). Ancak bu tedavilere rağmen hastaların çoğunda blastik faza transformasyon meydana gelmekteydi. Sonuç olarak bu ajanlar hastalara bazı klinik faydalar sağlasa da hastalığın doğal seyrinde belirgin bir değişikliğe yol açmamaktaydı (9).

Tablo 2. KML' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (59)

Yanıt Tipi	TANIM
Hematolojik yanıt	
Tam (THY)	<ul style="list-style-type: none">- Lökosit < 10.000/mm³- Trombosit sayısı < 450 x 10⁹/L- Periferik kanda myelosit, promyelosit, myeloblast görülmemesi- Hastalık ile ilişkili semptom ve bulguların bulunmaması, dalağın palpe edilmemesi
Sitogenetik yanıt	
Tam (TSY):	<ul style="list-style-type: none">- Ph+ metafaz olmaması
Kısmi (KSY):	<ul style="list-style-type: none">- %1 - %35 Ph+ metafaz
Majör (MSY) (Tam + kısmi yanıt)	<ul style="list-style-type: none">- %0 - %35 Ph+ metafaz
Minör (minSY)	<ul style="list-style-type: none">- %35 - %95 Ph+ metafaz
Yanıtız:	<ul style="list-style-type: none">- >%95 Ph+ metafaz
Moleküler yanıt	
Tam (TMY)	RT-Q PCR yöntemiyle BCR-ABL mRNA transkriptinin saptanmaması veya en az 4,5 log düşüş olması
Majör (MMY)	BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçeğe göre ≤ %0,1 olması*
<p>Kısaltmalar: THY, tam hematolojik yanıt; TSY, tam sitogenetik yanıt; KSY, kısmi sitogenetik yanıt; minSY, minör sitogenetik yanıt; TMY, tam moleküler yanıt; MMY, majör moleküler yanıt; Ph+ ,philadelphia kromozomu pozitif; PCR, Polimeraz zincir reaksiyonu; RT-Q PCR, gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu</p> <p>*NCCN V.3 2014 KML kılavuzunda uluslararası skala faktörü olmayan yerlerde kimerik mRNA'da başlangıç değerinden 4,5 log veya daha fazla azalma tam sitogenetik yanıt, 3 log veya daha fazla azalma majör moleküler yanıt olarak tanımlanmaktadır (59).</p> <p>**Sitogenetik değerlendirmede en az 20 metafaz analiz edilmelidir (59).</p>	

İnterferon-alfa

IFN- α ' nın kullanılmaya başlanmasıyla KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. IFN- α , busulfan ve hidrokşiüre ile karşılaştırıldığında yaşam süresi açısından belirgin bir avantaj sağlamıştır (61). KML tedavisinde kalıcı sitogenetik yanıt sağlayan ilk ajandır (9). Hastaların %20-25'inde tam sitogenetik yanıt(TSY) sağlayabildiği gösterilmiştir (62). IFN- α ve sitarabin (ARA-C) kombinasyonu ile yanıt oranları daha da yükselmiştir (63, 64).

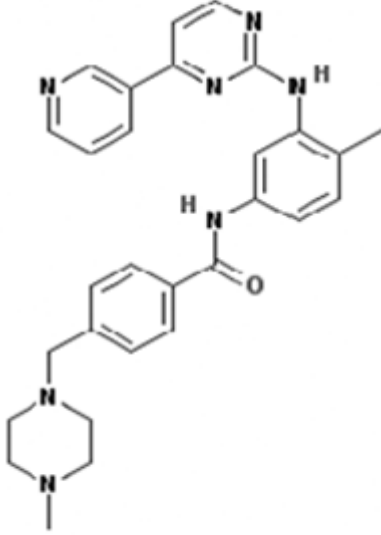
Bu çalışmalar sitogenetik ve moleküler düzeyde yanıtın önemini anlamamıza yardımcı olmuştur. Sitogenetik yanıt ve artmış sağkalım arasında bu denli bir ilişki bulunması KML hastalarının tedavisinde sitogenetik yanıtın temel amaç olmasını sağlamıştır (9).

BCR-ABL Tirozin Kinazı Hedefleyen Tedaviler:

BCR-ABL proteininin anormal aktivitesinin KML patogeneğinde esas rol oynayan faktör olduğunun anlaşılması spesifik olarak bu proteini hedefleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açtı. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri olan imatinib, dasatinib ve nilotinib tedavilerinin daha önceki ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt oranları sağladığı görüldü (9). Bu ilaçlar ABL tirozin kinazın ATP-fosfat bağlama cebini bozar ve enzimin inaktif formuna bağlanma yoluyla enzimatik katalitik aktivitesini ve substrat bağlanma alanını bloke ederek inhibe eder. Bu şekilde tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek etki gösterirler (şekil 6). Ayrıca son zamanlarda ikinci basamak tedavide bosutinib ve diğer çoklu TKİ tedavilerine dirençli hastalarda ponatinib'in kullanıma girmesiyle KML tedavisinde başarı şansı daha da arttı.

İmatinib Mesilat:

Şekil 5. İmatinib Mesilate



İmatinib mesilat 2-fenil-aminopirimidin türevi bir tirozin kinaz inhibitörüdür (şekil 5). 1998 yılında spesifik BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde ve prognozunda yeni bir dönem başladı. 1998 yılının haziran ayında imatinible faz 1 klinik çalışmalara başlandı. IFN- α ' ya dirençli veya refrakter kronik faz KML hastalarına 300 mg veya daha yüksek dozda imatinib mesilat tedavisi başlandı. Çalışmaya alınan 54 hastanın 53' ünde 4 hafta içinde tam hematolojik yanıt (THY) elde edildi. 5 ay içinde 29 hastada

sitogenetik yanıt 17 sinde majör sitogenetik yanıt (MSY), 7 sinde tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edildi. Bazı hastalarda bulantı, myalji ve ödem gibi kontrol edilebilir yan etkiler tespit edildi. Hastaların %16'sında trombositopeni, %14'ünde nötropeni tespit edildi. Her ne kadar takip süresi kısada olsa bu çalışmayla TKİ' lerinin KML tedavisinde oldukça etkin ajanlar olduğu gösterilmiş oldu (9).

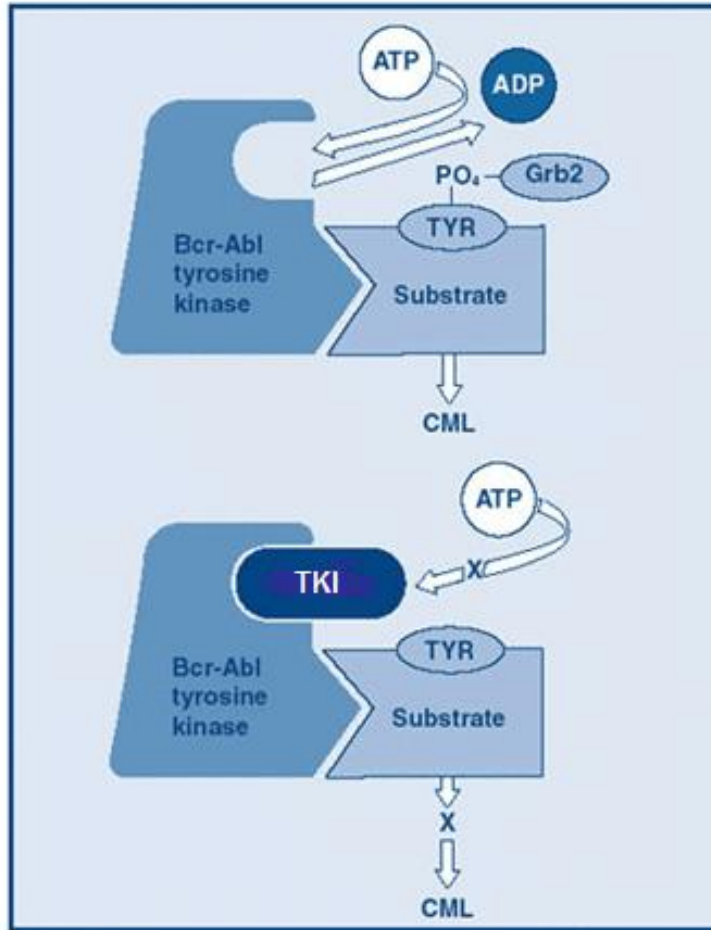
İmatinib ile yapılan faz 1 çalışmalarının başarısı daha büyük ölçekli faz 2 ve faz 3 çalışmalarının yapılmasına olanak verdi. Standart doz imatinib (400 mg/gün), IFN- α tedavisine yanıt vermeyen hastalarda değerlendirildi. On sekiz aylık ortalama takip süresinde, hastaların %95'inde (THY), %60'ında MSY elde edildi (65). Altı yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımın %61, genel sağkalımın ise %76 olduğu belirtildi (66).

Standart doz imatinibin KML'nin ilk basamak tedavisinde kullanılması IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) çalışmasıyla değerlendirildi. (67, 68). Randomize IRIS çalışmasında imatinib ile IFN- α / ARA-C kombinasyonu yeni tanı konmuş 1106 KML hastasında karşılaştırılmıştır. 19 aylık ortalama takip süresi sonunda günlük 400 mg imatinib verilen grupta MSY (%87 ye %35, $p<0.001$) ve TSY (%76 ya %15, $p<0.001$) oranlarının anlamlı

derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. IRIS çalışmasında 60 aylık izlemde imatinib alan hastaların %98'inde THY, %87'sinde TSY elde edilmiştir. 5 yıllık izlemde hastaliksız sağkalımın %83, total sağkalımın ise %89 olduğu tespit edilmiştir (68). İmatinib kullanan hastalarda hesaplanan 5 yıllık sağkalım daha önce yapılmış tüm prospektif çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur (68). Bütün bu veriler ışığında imatinib, KML tedavisinde standart hale gelmiştir.

İmatinib aynı zamanda akselere ve blastik fazdaki KML hastalarında da faz 2 çalışmalarda denenmiştir. Hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları kronik fazdaki hastalara göre oldukça düşük bulunmuştur. Tahmini 4 yıllık yaşam süresinin akselere fazda yaklaşık %40, blastik fazda ise %10'dan az olduğu görülmüştür (69, 70, 71). Her ne kadar bu oranlar önceki ilaç tedavilerine göre daha iyi olsa da bu hastalarda imatinib sıklıkla diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya allojenik nakile bir köprü vazifesi görmesi için kullanılmaktadır (72).

Şekil 6. Tirozin kinaz inhibitörü etki mekanizması (73)



İmatinib Yan Etkileri, Tedavi Takibi ve Yanıt Kriterleri

İmatinib tedavisi ile bulantı, ishal, nötropeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, döküntü, halsizlik yorgunluk, kas krampları, artralji, jinekomasti, konjestif kalp yetmezliği, hipofosfatemi, makrositik anemi gibi yan etkiler gözlemlenmiştir. Bu yan etkilerin çoğu hafif şiddette olup tedavinin ilk birkaç ayı içinde geçmektedirler. Hastaların çoğunluğunda doz kısıtlamasına veya tedaviye ara verilmesine gerek kalmaz. Geçici nötropeni veya trombositopeni tedavinin ilk birkaç ayında görülebilir. Bu durumda doz kısıtlaması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesiyle tablo genellikle düzelir. Bazı araştırmacılar çok yüksek doz imatinibin myokard hücrelerinde mitokondriyal hasara ve apoptozise yol açabileceğinin gösterilmiş olmasına dayanarak, imatinib ile konjestif kalp yetmezliği arasında bir ilişki bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak büyük gruplarla yapılan analizlerde imatinib ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği insidansında artış olduğu gösterilememiştir (72, 74).

KML için oluşturulan tedavi kılavuzları imatinib tedavisinin başarısız olduğu hastaların nasıl tedavi edileceği üzerine odaklanır. KML hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar imatinib tedavisine daha erken yanıtın daha iyi sonuçlarla uyumlu olduğunu göstermektedir (67, 75-77). Bu yüzden 2009 yılında yayınlanan The European LeukemiaNet (ELN) kılavuzlarında imatinibe yanıtı ve suboptimal yanıt tanımları önerilmiştir (59, 78). Suboptimal yanıtı, “devam eden imatinib tedavisinden halen azımsanmayacak derecede fayda görebilir ancak uzun vadede optimal sonuç elde edilme olasılığı düşüktür bu yüzden diğer tedavi seçenekleri açısından hastanın değerlendirilmesi uygundur” şeklinde tanımlamıştır (78). Bununla birlikte ELN 2013 klavuzunda suboptimal yanıt yerine uyarı tanımı kullanılmış olup yine bu gruba giren hastaların prognozunun optimal yanıt sağlanan hastalara göre daha kötü olduğu ve daha yakın takip ve lüzum halinde tedavi değişikliği açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (79).

2013 yılında güncellenen ELN kılavuzunda; daha önce suboptimal olarak tanımlanan uyarı kriterleri; 3 ay sonunda sitogenetik incelemede BCR-ABL transkript düzeyinin $>10\%$ veya QPCR incelemede Ph+ oranının $65-95\%$ arasında olması, 6 ay sonunda QPCR incelemede Ph+ oranının $35-65\%$ arasında olması, 12 ay sonunda sitogenetik incelemede BCR-ABL transkript

düzeinin %1-10 arasında veya QPCR incelemede Ph+ oranının %1-35 arasında olması şeklinde tanımlanmıştır (79). 3 ay sonunda hiçbir hematolojik yanıt olmaması, 6 ay sonunda THY elde edilememesi veya QPCR incelemede Ph+ oranının >%95 arasında olması, 6 ay sonunda sitogenetik incelemede BCR-ABL transkript düzeyinin >%10 veya QPCR incelemede Ph+ oranının >%65 olması, 12 ay sonunda sitogenetik incelemede BCR-ABL transkript düzeyinin >%10 veya QPCR incelemede Ph+ oranının >%35 olması veya sonrasında herhangi bir zamanda THY veya TSY/PSY kaybı veya BCR-ABL ilişkili klonal kromozom anomalisi ile desteklenen MMY kaybı yanıtızsızlık olarak tanımlanmıştır (79). ELN ve NCCN 2013 kılavuzlarında BCR-ABL transkript düzeylerinin takibinin uluslararası skala (IS) kullanan RQ-PCR ile yapılmasını önerilmektedir (59,79). Birinci basamak tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan hastalarda yanıt ve yanıtızsızlık kriterleri tablo 4' te gösterilmektedir. Son klavuzlarda moleküler yanıt kaybının tek başına başarısızlık kabul edilmemesi, mutlaka sitogenetik inceleme ve/veya klonal mutasyon analizleri ile desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (59, 79).

KML' de ilaç tedavisine yanıtın değerlendirilmesi hakkında bilgiler veren çeşitli test yöntemleri mevcuttur. Efektif bir monitorizasyon için göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, optimal değerlendirme sıklığıdır. Kılavuzlar tarafından önerilen değerlendirme sıklığı; THY elde edilene kadar 2 haftada bir, sonrasında 3 ayda bir hematolojik yanıtın, 12. aya kadar 3 ayda bir moleküler yanıtın değerlendirilmesidir. 12. ayda TSY veya MMY elde edilmişse, sonrasında moleküler yanıt takiplerinin 3-6 ayda bir veya 1 log'tan fazla yükselme varsa 1-3 ayda bir yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Kemik iliği sitogenetik inceleme içinse 3. ve 12. aylarda değerlendirme önerilirken, sonrasında moleküler yanıt takibi ulusal skala kullanan RQ-PCR ile yapılıyorsa MMY veya TMY devam ettiği sürece sitogenetik inceleme yapılmaması, ulusal skala kullanan RQ-PCR ulaşılamıyorsa 6-12 ayda bir sitogenetik yanıt değerlendirmesi önerilmektedir (59, 79).

Moleküler testlerin diğer yöntemlere göre yaygınlığı daha azdır. Tedavinin ilk 6 aylık sürecinde BCR-ABL1 transkript düzeylerinde düşüş elde edilemeyen hastalarda MMY elde edilme olasılığı azalmaktadır ve bu hastalarda progresyon riski daha fazla olmaktadır (75, 80-82). Bu yüzden tedavi başladıktan sonraki

erken moleküler monitorizasyon tedaviye başarısızlık riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde faydalıdır (80). Tablo 3' te imatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı, Tablo 4' te birinci basamak tedaviye yanıt kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 3. İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı (59, 79)

ÖNERİLEN DEĞERLENDİRME SIKLIĞI		
Parametre	Başlangıç monitorizasyonu (suboptimal yanıt açısından)	Takip monitorizasyonu (relaps açısından)
Hematolojik	2 haftada bir	THY elde edildikten sonra 3 ayda bir
Sitogenetik*	3. ve 12. Ayda*	TSY elde edildikten sonra 12 ayda bir**
Moleküler**	3 ayda bir**	BCR-ABL1 transkript düzeyinde artış varsa 1-3 ayda bir***

* NCCN 2014 klavuzunda uluslararası skala kullanan RQ-PCR bulunmayan merkezlerde 3. ayda sitogenetik inceleme önermekte (59),

** Moleküler inceleme RQ-PCR ile tedavi başladıktan sonra 3 ayda bir, 12. aydan sonra; TSY ve MMY yanıt gelişmişse 3-6 ayda bir RQ-PCR ile takip önerilmekte, sitogenetik inceleme sadece uluslararası skala kullanan RQ-PCR yoksa önerilmektedir (59, 79).

*** BCR-ABL1 transkript düzeyinde 1-log artış veya MMY elde edilmişse kaybının olduğu durumlarda.

Tablo 4. Birinci basamak tedaviye yanıt kriterleri (79)

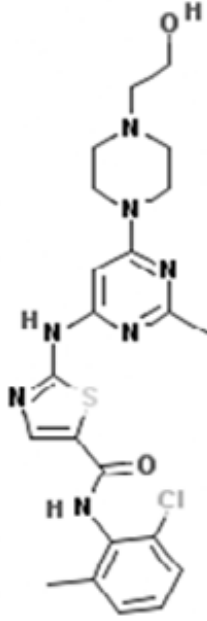
YANIT			
<u>Değerlendirme Zamanı (ay)</u>	<u>Optimal</u>	<u>Uyarı (Suboptimal)</u>	<u>Yanıtız</u>
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA Ph+*	-
3. ay	BCR-ABL1 ≤ %10 veya Ph+ ≤ %35	BCR-ABL1 > %10 veya Ph+ %36-95	THY olmaması veya Ph+ > %95
6. ay	BCR-ABL1 < %1 veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 veya Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 > %10 veya Ph+ > %35
12. ay	BCR-ABL1 ≤ %0,1	BCR-ABL1 > %0,1-1	BCR-ABL1 > %1 veya Ph+ > 0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤ %0.1	KKA/Ph-	- THY kaybı - TSY kaybı - MMY kaybının mutasyon analizi ile desteklenmesi (KKA Ph+)

* KKA : klonal kromozomal anomali, KKA/Ph+ : Ph+ hücrelerde ek KKA, KKA/Ph- : Ph- hücrelerde KKA, THY : tam hematolojik yanıt, TSY : tam sitogenetik yanıt

Dasatinib, Nilotinib ve Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri:

İkinci (dasatinib, nilotinib, bosutinib) ve üçüncü kuşak (ponatinib) tirozin kinaz inhibitörlerinin bulunması ile imatinib tedavisine dirençli, klonal mutasyon saptanan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda başarı oranları oldukça artmıştır.

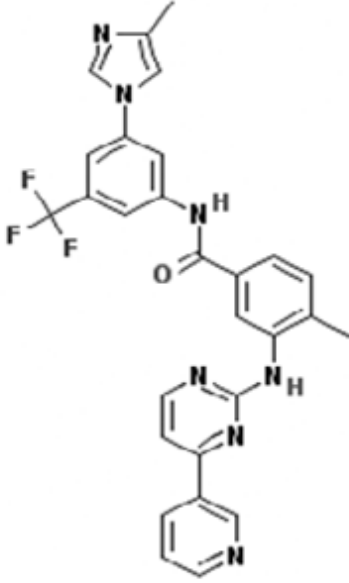
Şekil 7. Dasatinib



Dasatinib; oral olarak kullanılabilen BCR/ABL' nin çoklu hedefe (Src ailesi, c-Kit, EPHA2 ve PDGFR β) sahip kinaz inhibitörüdür (83-86). Şekil 7' de dasatinibin biyokimyasal yapısı gösterilmektedir. İlk olarak imatinib içeren önceki tedaviye dirençli veya refrakter erişkin KML hastalarının tedavisinde kullanılırken, yakın zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda yeni tanı almış hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğunun gösterilmesi ile FDA tarafından 2010 yılında birinci basamak tedavide kullanılmak üzere de onay almıştır (83, 84). Yapısal olarak imatinibe benzememektedir ve BCR-ABL' ye karşı in vitro olarak 325 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (86). İmatinib ve

nilotinibden farklı olarak dasatinibin, BCR-ABL' nin aktif ve inaktif formlarına bağlandığı tahmin edilmektedir. İmatinib ve nilotinibe de direnç oluşturan T315I mutasyonu hariç klinik olarak gösterilmiş birçok mutasyon dasatinib tarafından inhibe edilmektedir (86). Dasatinib ayrıca potent bir SRC kinaz inhibitörüdür. Aynı zamanda dasatinibin, imatinibe göre daha öncül bir lösemik hücre popülasyonunu hedeflediği öne sürülmektedir (87). Önerilen doz günlük 100 mg şeklindedir (88). Kantarjian, imatinib dirençli kronik faz KML hastalarında imatinib yüksek doz (800 mg) ile dasatinib (140 mg) karşılaştırmıştır. Dasatinib grubunda majör moleküler yanıt oranını daha yüksek bulmuştur (% 16' ya karşın % 4; $p=0,038$). Ödem ve sıvı retansiyonu imatinible, plevral efüzyon ise dasatinib ile daha yüksek tespit edilmiştir. Derece 3-4 hematolojik olmayan toksisite minimal fakat sitopeni sıklığı ve ağırlığı dasatinib ile daha fazla bulunmuştur. İmatinibe karşın dasatinib kolunda daha az hasta tedaviyi durdurmuştur (% 15' e karşın % 76). Progresyon olmaksızın sağkalım oranları belirgin derecede dasatinib kolunda daha iyi çıkmıştır ($p<0,0001$) (85).

Şekil 8. Nilotinib



Nilotinib; diğer oral olarak alınabilen BCR/ABL, KIT, PDGFR ve efrin reseptör kinazın ikinci kuşak kinaz inhibitörüdür (86). Benzer şekilde önceleri ikinci basamak tedavide tercih edilirken 2010 yılında birinci basamak tedavideki etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çalışmalar sonucunda birinci basamak tedavi alternatifleri arasında yerini almıştır (89, 90). Nilotinib, imatinibin kimyasal yapısı modifiye edilerek geliştirilmiştir ve BCR-ABL spesifitesi imatinibe göre daha yüksektir (80). Şekil 8’ de nilotinibin biyokimyasal yapısı gösterilmektedir. ABL tirozin kinazın ATP-fosfat bağlama cebini bozar ve enzimin inaktif formuna bağlanma yoluyla enzimatik katalitik aktivitesini ve

substrat bağlanma alanına bloke ederek inhibe eder (86). İn vitro olarak BCR-ABL tirozin kinazı inhibe etmede imatinib hassas hücre dizilerinde imatinibden 43 ila 60 kat, imatinib dirençli hücre dizilerinde ise imatinibden ez az 20 kat daha potenttir (86). Önerilen doz; birinci basamak tedavide günde 2 kez 300 mg, ikinci basamak tedavide günde 2 kez 400 mg şeklindedir.

Hem dasatinib hem de nilotinib, bütün evrelerdeki imatinib dirençli KML hastalarında yüksek oranda sitogenetik ve hematolojik yanıt sağlamıştır (83-95). Tablo 5’ te ikinci basamak tedaviye yanıt kriterleri gösterilmektedir. İmatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarının çoğunda etkili oldukları görülmüştür. Bu durum, bu ajanların yüksek etkinlikleri nedeniyle, overekspresyon ve amplifikasyon gibi imatinib direnç mekanizmalarının üstesinden gelmeleri ve imatinibden farklı olarak etkinlik için bir taşıyıcıya ihtiyaçları olmaması ile açıklanabilir (96, 97). Her iki ajanda yapılan çalışmalarda T315I hariç birçok imatinib dirençli nokta mutasyonu olan hücre dizilerini inhibe etmiştir (86,98-100).

Etkinliklerinin yanında bu ajanların güvenilirlik ve tolerabilitelelerinde göz önünde bulundurulmalıdır. İmatinib tedavisine refrakter veya dirençli hastalarda, dasatinib ile çalışmalar özellikle günlük 100 mg dozunda bu ajanın çok iyi tolere edildiği görülmüştür. Gelişen yan etkilerin çoğunluğu 1-2. derece yan etkilerdir ve genellikle kendiliğinden veya uygun destek tedavisi ile geçerler. Hematolojik

olmayan 3-4. derece yan etkiler sık görülmez (9). Plevral efüzyon ve 3. ve 4. derece sitopeniler görülebilir ve tedaviye ara verilmesi veya doz azaltılmasıyla genellikle düzelirler. Plevral efüzyon tedavisinde diüretikler ve steroid tedavisi kullanılabilir (101). Nilotinible gözlemlenen yan etkilerde çoğunlukla 1-2. derece hafif yan etkilerdir. Derin sitopeni insidansı günlük 100 mg dasatinib ile gözlemlenen sitopeni insidansına benzerdir. Her ne kadar sıklıkla asemptomatik olsa da nilotinib tedavisinin serum lipaz, bilirubin ve ALT/AST artışı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Eğer bu yan etkiler görülürse serum düzeyleri evre 1 veya daha iyi duruma gelene kadar tedaviye ara verilir ve sonrasında tedaviye azaltılmış dozda (400 mg/gün) devam edilir (99).

Bosutinib 2. ve 3. basamak KML tedavisinde onaylı bir ilaçtır. T315I dışında imatinib, dasatinib ve nilotinibe direnç mutasyonu saptanmış olan hastalarda kullanılabilir (102). Çalışmalarda imatinib, nilotinib ve dasatinib dirençli hastalarda yüksek hematolojik moleküler ve sitogenetik yanıtlar elde edilmiştir (103). 1. basamak tedavide önerilmemektedir. En sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, kusma ve ciltte döküntü olup sıklıkla bu yan etkiler grade 1-2 olarak ortaya çıkmaktadır (102, 103). Hematolojik yan etkileri; trombositopeni %25, nötropeni %19, anemi %8 oranlarında ve sıklıkla grade 3-4 olduğu gösterilmiştir. Bunların yanında nadir de olsa QT intervalinde minimal uzama ve çok nadir olarak plevral efüzyon görülebilmektedir (103).

Ponatinib, T315I mutasyonunda dahil birçok BCR-ABL1 kinaz mutasyonunda kullanılabilen, potent bir tirozin kinaz inhibitörüdür (104, 105). En sık görülen yan etkileri döküntü, ciltte kuruma, karın ağrısı ve sıklıkla grade 3-4 sitopeniler olduğu gösterilmiştir. Daha az sıklıkta pankreatit, ödem, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon, hepatotoksisite, arteriyel tromboz, kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir (106). Sıklıkla yan etkiler doz azaltma veya tedaviye ara vermekle kontrol altına alınabilmektedir. Kılavuzlar ponatinib tedavisini sadece T315I mutasyonu saptanan ve daha önce çoklu TKİ tedavilerine yanıt alınamayan hastalarda önermektedir (59).

Tablo 5. İmatinibe dirençli kronik evre KML hastalarında ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine (dasatinib, nilotinib) yanıt tanımları (79)

YANIT			
Değerlendirme Zamanı	Optimal	Uyarı (Suboptimal*)	Yanıtız
Başlangıç	-	- 1. basmak TKİ esnasında THY olmaması veya THY kaybı, - 1. Basmak tedavide TSY olmaması - yüksek risk	-
3. ay	BCR-ABL1 ≤%10 veya Ph+ <,%65	BCR-ABL1 >%10 veya Ph+ %65-95	THY olmaması veya Ph+ > %95 veya yeni mutasyon saptanması
6. ay	BCR-ABL1 ≤%10 veya Ph+ <%35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 >%10 veya Ph+ >.%65 veya yeni mutasyon saptanması
12. ay	BCR-ABL1 < %1 veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 Veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 > %1 Veya veya Ph+ >.%65 Ph+ > 0
12 aydan sonra Herhangi bir zamanda	BCR-ABL1 ≤ % 0.1	KKA/Ph- veya BCR-ABL1 >%1	- THY kaybı - TSY kaybı - MMY kaybının mutasyon analizi ile desteklenmesi (KKA Ph+)

* KKA : klonal kromozomal anomali, KKA/Ph+ : Ph+ hücrelerde ek KKA, KKA/Ph- : Ph- hücrelerde KKA, THY : tam hematolojik yanıt, TSY : tam sitogenetik yanıt

Tirozin Kinaz Tedavisine Direnç Gelişimi

Her ne kadar imatinib yüksek sıklıkla tatmin edici yanıtlar sağlasa da primer ve sekonder direnç KML' nin her evresinde görülebilmektedir. İmatinib direncinin komplike bir mekanizması bulunmaktadır. Yayınlanan çalışmalarda direncin çeşitli tanımları kullanılmıştır. Genellikle primer ve sekonder (kazanılmış) olmak üzere iki tip dirençten söz edilmektedir. Primer direnç, hematolojik, sitogenetik veya moleküler seviyede tanımlanabilir. Kazanılmış direnç tanımı ise; akselere veya blastik faza progresyon, THY veya sitogenetik yanıt kaybı, BCR-ABL transkript sayısında 5-10 katlık bir artış olarak belirtilmektedir (81). Bütün bunlarla birlikte tedavinin herhangi bir basamağında yanıt kaybı gelişen hastalarda mutlaka hastaların tedaviye uyumunun sorgulanması önerilmektedir (59).

Direnç mekanizması üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır. Ancak primer direnç mekanizması tam olarak çözülememiştir. Genel olarak imatinib direncinin moleküler mekanizması ile ilgili BCR-ABL bağımsız ve BCR-ABL bağımlı olmak üzere iki muhtemel kategoriden bahsedilebilir. Birinci kategoride lösemik hücrelerde sekonder onkojenik değişiklikler meydana gelir ve bu durum BCR-ABL' den bağımsız olarak hücre proliferasyonunu mümkün kılar. Bu senaryoya göre BCR-ABL, artık uygun bir hedef değildir ve en ideal BCR-ABL inhibitörü bile bu durumda etkisiz kalır. Ancak, BCR-ABL bağımsız mekanizmalar nadir görülen olaylardır (107).

BCR-ABL bağımlı kategoride, ilacın efektif olarak hedef BCR-ABL proteinini devre dışı bırakması, hasta veya lösemik klon kaynaklı bazı değişikliklerle önlenmektedir. Hasta kaynaklı direnç, karaciğerde p450 enzim sistemi yoluyla, imatinibin enzimatik modifikasyonu veya ilaç aktivitesini nötralize edici protein (örneğin, alfa 1 asit glikoprotein) üretimi şeklinde olabilir (108, 109). Lösemik klon veya hücre içi direnç mekanizması ise hedef BCR-ABL tirozin kinazın modifikasyonu ile oluşabilmektedir. Bu modifikasyonlar, gen amplifikasyonu, BCR- ABL kinaz nokta mutasyonları veya çoklu ilaç direnç genlerinin aşırı ekspresyonu ile oluşabilir. Bu mekanizmalar içerisinde en sık çalışılan BCR-ABL kinaz mutasyonlarıdır.

BCR-ABL1 Nokta Mutasyonları

Tedaviye dirençli veya progresyon gelişen hastaların yaklaşık %50' sinde BCR-ABL1 nokta mutasyonları saptanmaktadır (110-118). Yakın zamana kadar bu mutasyonlar sensitivitesi düşük tekniklerle araştırılmaktaydı (113). Bugün düşük oranlardaki mutasyonları saptanmasını sağlayan ultra-derin sekans ve doku spektrometresi gibi sensitivitesi daha yüksek teknikler kullanılmaktadır (119, 120). Mutasyonlar genetik kararsızlık ve artmış progresyon riski ile ilişkilidir. İmatinib direnci ile ilişkili 80' den fazla amino asit değişikliği saptanmıştır (110, 113, 114). Dasatinib ve nilotinib direnci ile ilişkili daha az mutasyon tanımlanmıştır. Her iki ilaca karşı T315I mutasyonunda direnç bulunmaktadır. Çalışmalarda nilotinib tedavisine direnç olan hastalarda Y253H, E255K/V, F359V/C/I ve T315I mutasyonları daha sık olarak saptanmış olmakla beraber, dasatinib tedavisine direnç gelişen hastalarda daha ziyade V299L, F317L/V//I/C, T315A veya T315I mutasyonları saptanmıştır (112-117). T325I aynı zamanda bosutinib direnci ile ilişkilidir (121, 122). Sadece invitro ve invivo çalışmalarda ponatinib tedavisinin T315I mutasyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (123-126). Tablo 6'da invitro çalışmalarda raporlanmış en sık görülen nokta mutasyonlarına imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib duyarlılıkları ve maksimum inhibisyon oluşturan konsantrasyonların %50 (IC50) değerleri gösterilmektedir.

Ek Klonal Sitogenetik Anomaliler

Metafaz karyotip analizinde, Ph+ hücrelerde ek sitogenetik anomaliler saptanabilir (KKA/Ph+). KKA/Ph+, ikinci basamak imatinib tedavisinde (INFa tedavisi sonrası) daha düşük sağ kalım oranları ile ilişkili olmakla birlikte ikinci basamakta kullanılmış olan nilotinib ve dasatinib tedavilerinde sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır (127-129). Ph+ ek sitogenetik anomaliler arasında özellikle trizomi 8, trizomi Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), izokromozom 17 (i(17)(q10)), trizomi 19, ve ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) prognoz üzerine olumsuz etkileri daha belirgindir (130-131).

Tablo 6. TKİ'lerinin invitro BCR-ABL1 (mutasyon olmadan ve sık görülen nokta mutasyonları ile) duyarlılıkları (79)

<i>BCR-ABL1</i>	Imatinib IC ₅₀ , range (nM)	Nilotinib IC ₅₀ , range (nM)	Dasatinib IC ₅₀ , range (nM)	Bosutinib IC ₅₀ (nM)	Ponatinib IC ₅₀ (nM)
Unmutated	260-678	<10-25	0.8-1.8	41.6	0.5
M244V*	1600-3100	38-39	1.3	147.4	2.2
L248V	1866-10 000	49.5-919	9.4	NA	NA
G250E*	1350 to >20 000	48-219	1.8-8.1	179.2	4.1
Q252H	734-3120	16-70	3.4-5.6	33.7	2.2
Y253F	>6400-8953	182-725	6.3-11	40	2.8
Y253H*	>6400-17 700	450-1300	1.3-10	NA	6.2
E255K*	3174-12 100	118-566	5.6-13	394	14
E255V	6111-8953	430-725	6.3-11	230.1	36
D276G	1147	35.3	2.6	25	NA
E279K	1872	36.5-75	3	39.7	NA
V299L	540-814	23.7	15.8-18	1086	NA
F311L	480-1300	23	1.3	NA	NA
T315I*	>6400 to >20 000	697 to >10 000	137 to >1000	1890	11
T315A	125	N.A.	760	NA	1.6
F317L*	810-7500	39.2-91	7.4-18	100.7	1.1
F317V	500	350	NA	NA	10
M351T*	880-4900	7.8-38	1.1-1.6	29.1	1.5
F359V*	1400-1825	91-175	2.2-2.7	38.6	10
V379I	1000-1,630	51	0.8	NA	NA
L384M*	674-2800	39-41.2	4	19.5	NA
L387M	1000-1100	49	2	NA	NA
H396R*	1750-5400	41-55	1.3-3	33.7	NA
H396P	850-4300	41-43	0.6-2	18.1	1.1
F486S	2728-9100	32.8-87	5.6	96.1	NA
Plasma drug concentration					
Cmin	2062 ± 1334	1923 ± 1233	5.5 ± 1.4	268 (30-1533)	64.3 ± 29.2
Cmax	4402 ± 1272	2329 ± 772	133 ± 73.9	392 (80-1858)	145.4 ± 72.6

* En sık saptanan 10 mutasyon

** NA: veri bulunmamakta, Cmin: minimum konsantrasyon, Cmax: maximum konsantrasyon

** Plazma ilaç konsantrasyonları nM olarak verilmiştir. Ortalama verilmiş olan plazma konsantrasyonları ortalama olarak imatinib için 400 mg/gün, nilotinib için 300 mg/ günde 2 kez, bosutinib için 500 mg/gün, ponatinib için 45 mg/gün'e karşılık gelmektedir.

Displazi olmaksızın saptanmış olan Ph- hücrelerdeki klonal sitogenetik anomalilerin (KKA/Ph-) prognoz üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır (127, 132, 133). Bazı vaka raporlarında uzun süreli takiplerde kromozom 7 anomalilerinin (monozomi 7 veya del (7q)) artmış myelodisplazi ve akut lösemi ile ilişkili olabileceğini göstermekte ve bu hastalarda takiplerin kemik iliği biyopsisi ile yapılması önerilmektedir (ELN 2013). Diğer KKA/Ph- saptanmış olan hastalarda uzun dönem takiplerde sadece sitopeni saptanması veya periferik yaymada displastik değişikliklerin görülmesi durumunda kemik iliği incelemesi önerilmektedir (ELN 2013). Kromozom 9 delesyonu ve varyant translokasyonların da prognostik değeri bulunmamaktadır (130, 134, 135). Bunların yanında gen ekspresyon profili, TKİ transmembran transporter veya TKİ ilişkili apoptozis genlerinde polimorfizmlerinin prognoza etkileri ile ilişkili yayınlar bulunmakla birlikte yeterli veri bulunmamaktadır (127, 136-144).

İmatinibe Karşı Gelişen Suboptimal Yanıt ve Dirence Yönelik Stratejiler:

Kılavuzlar sadece tedaviye başarısızlık sonrası değil aynı zamanda suboptimal yanıt sonrası da öncelikle yapılması gereken hastanın tedaviye uyumun ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi, eğer tedavi uyumsuzluğu ve ilaç etkileşimi yok ise alternatif tedavi yöntemlerinin göz önünde bulundurulmasını önermektedirler (59, 78, 79). İkinci basamak tedavi tercihinde ek sitogenetik anomalileri ve BCR-ABL nokta mutasyonlarının değerlendirilmesi ve uygun tedavinin ona göre seçilmesi gerekmektedir. Çoklu tedavi direnci olan, özellikle yüksek riskli genç hastalarda AHKHN tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır (80).

Tirozin Kinaz Tedavisine Ara Verilmesi:

Bazı çalışmalarda moleküler yanıt gelişmiş olan hastalarda takiplere ara veren ve 2 veya daha fazla süre ilaca ara veren hastalarda moleküler yanıtın devam edebildiğini göstermiştir (145-147). Rousselot ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma tam moleküler yanıt gelişen seçilmiş hastalarda tedaviye ara verilebileceğini göstermektedir (148).

STIM (Stop imatinib) grubu tarafından 100 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada en az 2 yıl imatinib tedavisi verilen tam moleküler yanıt gelişmiş olan hastalarda imatinib tedavisine ara vermenin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Çalışmada imatinib kesilmiş olan hastalarda ortalama 6 aylık takiplerde hastaların %39'unda yanıt devam ederken, %61 hastada relaps izlenmiştir. Hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde 12 ayda %41, 24 ayda %38 olarak saptanmış. Devam çalışmasında 24 ve 39. Aylarda da yine hastaların %39'unda tam moleküler yanıtın devam ettiği izlenmiş ve sokal risk grubu düşük olan hastalarda, orta ve yüksek olan hastalara oranla anlamlı olarak oran yüksek saptanmış ($p<0.001$) (149).

Nilotinib veya dasatinib tedavileri verilen imatinib tedavisine dirençli hastalarda tedaviye ara vermeye ilişkili çok az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Fransız KML çalışma gurubunun yaptığı bir çalışmada stabil bir şekilde BCR-ABL transkriptinin saptanmadığı hastalarda nilotinib ve dasatinib tedavisine ara verilebileceği vurgulanmaktadır (150).

Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye ara verme konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç olup bugün için klavuzlarda tedaviye sürekli devam edilmesi önerilmektedir (59).

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli:

KML' de bilinen tek küratif tedavi yöntemi AHKHN' dir ve 30 yıllık bir geçmişe sahiptir (151). Doksanlı yıllarda allojenik kök hücre naklinin en sık endikasyonu KML olmakla birlikte, imatinib yanıtlarının görülmesinin ardından KML tanılı transplantasyon sayıları azalmıştır (152).

AHKHN' nin kür oluşturma potansiyeli bilinmesine rağmen erken dönem morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, blastik faz, akselere faz, T315I mutasyonu olan hastalarda veya TKI' lerine yanıtı olmayan hastalarda tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmaktadır (153).

Transplantasyon sonucuna etkili faktörler arasında hasta ve hastalığa bağlı, transplantasyon tipine ve donöre bağlı faktörler incelenmiş; hasta yaşı, hastalık evresi, tanı-transplantasyon arasında geçen süre, donör-hasta HLA

(Human Leukocyte Antigene) uyumu ile akrabalık ve cinsiyet uyumu gibi faktörler önemli bulunmuş ve Gratwohl risk skoru olarak adlandırılan bir skorlama ile herhangi bir transplantasyon adayının transplantasyondan sonraki yaşam veya nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir (154).

Tanıdan sonraki bir yıl içerisinde HLA uyumlu transplantasyon yapılan 40 yaşın altındaki KML hastalarında uzun dönem sağkalım oranlarının %70-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak 60 yaşının üzerindeki hastalarda, transplantasyon sonrası erken dönem mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle uygun bir tedavi seçeneği olmamaktadır (155).

Önceki TKİ tedavilerinin, transplantasyon sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Lösemik yükün transplantasyon öncesi imatinib tedavisi ile azaltılmasının transplantasyon sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (156).

KML'de Deneysel Tedaviler:

Son zamanlarda BCR-ABL onkogeni üzerine etkili yeni tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkili çalışmalar devam etmektedir. Bu ajanlar birinci ve ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin aksine ATP bağlanma alanı yerine son zamanlarda tanımlanmış olan BCR-ABL kinazın C lobundaki myristate cebine bağlanarak etki göstermektedir. Bunlar içerisinde en çok ümit vadeden GNF-2'dir. GNF -2, esas etkisini Y253F ve E255V mutasyonlarını aracılığı ile olan hücre büyümesini inhibe ederek göstermektedir. İmatinib dirençli bazı BCR-ABL mutasyonlarında etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, T315I ve F317L mutasyonlarına etkisizdir (157-159).

Çalışmalar devam eden bir diğer ajan ise bir ABL/Lyn kinaz inhibitörü olan INNO-406 (Bafetinib)tir. İn vitro çalışmalarda Bafetinibin imatinibden 25-55 kat daha potent olduğu saptanmıştır.T315I mutasyonu dışındaki diğer BCR-ABL mutasyonları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan faz 1 çalışmada INHO-406 ile ilişkili herhangi bir doz kısıtlayıcı yan etki izlenmemiştir (160).

Diğer yeni TKİ inhibitörleri; anilin-kinazolin (AZD0530), pürin türevleri (AP23464) ve analogları olan pirido-pirimidinler (PDI66326, PDI73955 ve

PDI180970), pirazolo-pirimidinler (PP1 ve PP2) ve asetilanaz (AC22 ve K1P) ile ilişkili klinik çalışmaları henüz bulunmamaktadır (161-163).

Aurora kinaz inhibitörü ailesinin üyeleri olan aurora A ve B, mitozun farklı aşamalarına etkili serin-treonin kinaz inhibitörleridir. PHA-739358 (danusertib), AT9283, MLN8237XL-228, KW-2449 ve MK-0457 ile ilişkili klinik ve prelinik çalışmaları bulunmaktadır. Danusertib ile ilişkili faz 1 çalışmada T315I mutasyonunda etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir (164-168).

Homoharringtonine (HHT) protein sentezini inhibe eden ve apoptozu indükleyen bir çeşit bitki alkaloid türevidir. Omacetaxine ve chemgenex birer HHT türevleridir. KML hücre serilerinde imatinib ile kombine verildiğinde ile sinerjistik etkileri umut vadeci olarak değerlendirilmiştir (169). Omacetaxine ile ilişkili faz II çalışmasında T315I mutasyonu olan hastalarda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (170).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi ve çalışma düzeni:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2002-2014 yılları arasında KML tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri 66 KML hastası çalışmaya alındı. Veriler retrospektif olarak dosya ve sistem kayıtlarından toplandı. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı. Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 21.11.2013 tarih ve 2013/384 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet ayrımları ve eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. Sokal, Hasford ve EUTOS risk skorları hesaplandı (Tablo 1). Risk skorları ile hastalık remisyon kaybı arasındaki ilişki değerlendirildi. Hematolojik parametreler için hastanın başvuru anındaki ve tedavi başladıktan sonra 3 aylık takiplerdeki veriler değerlendirildi. Takiplerde bakılmış olan lökosit, nötrofil, hemoglobin, trombosit sayıları kaydedildi. İmatinib, dasatinib ve nilotinib tedavileri alan hasta sayıları ve hastaların 3. , 6. , 12. , 18. aylardaki optimal, suboptimal yanıt ve yanıtızlık, 24. aylardaki hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt oranları değerlendirildi. Hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt kriterleri tablo 2'de, birinci basamak ve ikinci basamak tedavilere yanıt kriterleri tablo 4 ve 5' te gösterilmektedir. 3. ve 6. aylarda yanıt alınan hastalarda remisyon kaybı ve sağkalım, tüm hastalardaki remisyon kaybı ve sağkalım oranları ile karşılaştırıldı. Birinci ve ikinci basamak tedavilere primer/sekonder direnç oranları, tanı anında ve takiplerde gelişen akselere ve blastik faz oranları, tedaviye bağlı hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler değerlendirildi. Hematolojik yan etkiler Dünya Sağlık Örgütü' nün hematolojik toksisite kriterlerine göre sınıflandırıldı (Tablo 7). Sağkalım analizi yapıldı. Ölüm nedenleri KML ilişkili ve diğer nedenlere bağlı ölümler olarak 2 grupta incelendi.

Kemik iliği Ph kromozom analizi klasik bantlama yöntemiyle, moleküler yanıt real time PCR (RT-PCR) yöntemiyle bakılmıştı. 3-6 aylık aralıklarla takip edilmiş olan sitogenetik inceleme ve Bcr-Abl düzeyleri değerlendirildi. Ph+ transkript düzeyleri uluslararası skala (IS) uyumlu olmayan RT-PCR teknikleri ile

çalışılmış olması sebebiyle moleküler yanıt değerlendirilmesi NCCN V.3.2014 klavuzunda IS ulaşılamayan PCR tekniklerinde moleküler yanıt değerlendirme önerilerine göre değerlendirildi (Tablo 2).

Tedavinin sonlandırılıp diğer TKİ tedavisine geçme nedenleri; primer direnç, sekonder (kazanılmış) direnç ve yan etki olmak üzere 3 grupta incelendi. Hastaların tedaviye yanıtızsızlıkları primer direnç, yanıt sağlanmış olan hastalarda herhangi bir zamanda yanıt kaybı sekonder direnç olarak değerlendirildi.

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü hematolojik toksisite kriterleri

Hematolojik Toksisite	Grade 0 (yok)	Grade 1 (Hafif)	Grade 2 (Orta)	Grade 3 (Ciddi)	Grade 4 (Hayatı Tehdit Eden)
Hb (gr/dl)	≥ 11	9.5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	<6,5
Nötrofil (x 10 ⁹ /L)	≥2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Trombosit (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	<25

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS for Windows 20 paket programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline bağlı olarak ortalama ± standart sapma ya da medyan değeri (min-maks) cinsinden özetlendi. Kategorik değişkenler arası ilişkinin istatistiksel değerlendirmesi için çapraz tablo istatistiklerinden Pearson Ki-kare veya Likelihood Ratio test istatistiği kullanıldı.

KML hastası bireylerin takip edildiği bu çalışma için ölüm ve sağkalım oranları da hesaplanmak istendi. Sağkalım analizinde KML ilişkili ölümler ve eşlik eden hastalıklarla ilişkili ölümler değerlendirildi. Kronik myeloid lösemili hastaların KML veya komorbid hastalıklar sebebiyle ölüm oranları "Birlikli Sıklık Yöntemi"yle hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık derecesi p<0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmada toplam 66 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $52,83 \pm 18,2$ olarak hesaplandı. Yaş aralığının 18 ile 80 arasında olduğu görüldü. Hastaların cinsiyet dağılımlarının 33 (%50) kadın, 33 (%50) erkek olduğu saptandı. Tedavi öncesi medyan lökosit sayısı $107,5 \times 10^9/L$ ($9 \times 10^9/L - 633 \times 10^9/L$), medyan trombosit sayısı $348 \times 10^9/L$ ($102 \times 10^9/L - 1979 \times 10^9/L$) saptandı.

Hastaların tanı esnasındaki risk skorları değerlendirildiğinde:

- Sokal risk skoru: %13,6 (n=9) düşük, %30,3 (n=20) orta, %37,9 (n=25) yüksek,
- Euro Hasford risk skoru %25,8 (n=17) düşük, %43,9 (n=29) orta, %12,1 (n=8) yüksek,
- EUTOS risk skoru: %66,7 (n=44) düşük, % 15,2 (n=10) yüksek risk grubunda olduğu görüldü.

12 hastanın tanı anındaki verilerin yetersiz olması sebebiyle risk skorları değerlendirilemedi. Hastaların sokal, hasford ve EUTOS risk skorları ile birinci basamak tedaviye direnç gelişimi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,914$, $p=0,552$, $p=0,226$). Tablo 8' de hasta özellikleri gösterilmiştir.

Tanı anında 66 hastanın 61'i (%92,5) kronik fazda, 4'ü (%6) akselere fazda, 1'i (%1,5) blastik fazdaydı. Tanı anında akselere fazda olan hastaların hepsinde imatinib tedavisine direnç saptanmıştı (2 hastada primer direnç, 2 hastada sekonder direnç). Bu hastaların 1 tanesinde dasatinib tedavisi, 2 tanesinde nilotinib tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Tanı anında akselere fazda olan 1 hasta da nilotinib ve dasatinib tedavilerine yanıtız olarak değerlendirildi ve takibin 36. ayında KML ilişkili ölüm izlenmişti.

Kronik fazda tanı konmuş olan hastaların takiplerde 4'ünde (%6,6) akselere faz, 2'sinde de (%3,3) blastik faz izlenmişti. Akselere faz gelişen 1 hastada dasatinib tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Akselere faz gelişen 2 hastaya nilotinib tedavisi başlanmıştı; 1 tanesinde 12. ayda remisyon izlenirken diğer hasta yanıtız olarak değerlendirildi. 1 hastada akselere faza girme sebebi tedavi uyumsuzluğu olarak saptanmıştı, imatinib tedavisinin yeniden başlanması

ile remisyon sağlanmıştı. Blastik faz gelişen 2 hastada dasatinib + sitarabin + idarobusin tedavileri ile remisyon sağlanmıştı.

Hastalarda kardiyovasküler hastalıklar %18 (n=12), hipertansiyon %13,5 (n=9), diyabetes mellitus %12 (n=8), kronik böbrek hastalığı %4,5 (n=3), malignite (solid organ) %4,5 (n=3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %3 (n=2), ankilozan spondilit %3 (n=2) eşlik etmekteydi. 14 hastada eşlik eden birden fazla kronik hastalık olduğu izlendi. Takiplerde 3 hastada solid organ malignitesi gelişmiş olduğu görüldü. Bu hastaların 2 tanesinde akciğer kanseri (adenokarsinom ve müsinöz karsinom), 1 tanesinde meme kanseri (invaziv duktal karsinom) tanısı konmuştu. Hastaların eşlik eden kronik hastalık oranları tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta Özellikleri

Değişkenler (n = 66)	
Yaş	52,83 ± 18,2 (18-80)
Cinsiyet	
Erkek	33 (%50)
Kadın	33 (%50)
Hastalık Fazı	
Kronik Faz	61 (%92,5)
Akselere Faz	4 (%6)
Blastik Faz	1 (%1,5)
Lökosit Sayısı (x 10⁹/L)	107,5 (9 – 633)
Trombosit Sayısı (x 10⁹/L)	348 (102 – 1979)

Tablo 9. Eşlik eden kronik hastalıklar

Komorbid Hastalıklar	Sayı	Yüzde
Kardiyovasküler Hastalık	12	% 18
Hipertansiyon	9	% 13,5
Diyabetes Mellitus	8	% 12
Kronik Böbrek Hastalığı	3	% 4,5
Malignite (Solid Organ)	3	% 4,5
KOAH	2	% 3
Ankilozan Spondilit	2	% 3
Diğer	5	% 7,5

Hastaların hepsine 400 mg/gün imatinib tedavisi başlanmıştır. 20 Hastaya imatinib tedavisi öncesi hidroksiüre, 1 hastaya sitarabin + interferon alfa tedavisi verilmiştir. Hastaların imatinib tedavisi başlandıktan sonra 3, 6,12 ve 18. aylardaki yanıt oranları değerlendirildiğinde;

- 3. Ay yanıt oranları;
 - %37 optimal yanıt (n=17),
 - %6,5 suboptimal yanıt (n=3),
 - %56,5 yanıtızsız (n=26),
- 6. Ay yanıt oranları;
 - %57,1 optimal yanıt (n=28),
 - %14,3 suboptimal yanıt (n=7),
 - %28,6 yanıtızsız (n=14),
- 12.ay yanıt oranları;
 - %77.6 optimal yanıt (n=36),
 - %9,8 suboptimal yanıt (n=5),
 - %19,6 hasta yanıtızsız (n=10),

- 18 ayda
 - %82 optimal yanıt (n=41),
 - %2 suboptimal yanıt (n=1),
 - %16 yanıtız (n=8) olarak değerdendirildi.

Kayıtların ve takiplerin yetersiz olması sebebiyle 20 hasta 3. ay, 17 hasta 6. ay, 15 hasta 12. ay, 16 hasta 18. ay yanıt değerdendirmesine alınmadı.

İmatinib tedavisi verilmiş olan hastaların 24.ay sonunda hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt oranları değerdendirildiğinde; %92,4 (n=61) tam hematolojik yanıt, %7,6 (n=5) hematolojik yanıtız, %73 (n=46) tam moleküler yanıt, %14,3 (n=9) majör moleküler yanıt, %12,7 (n=8) moleküler yanıtız, %82,7 (n=43) tam sitogenetik yanıt, %7,7 (n=4) kısmi sitogenetik yanıt, %5,8 (n=3) minör sitogenetik yanıt, %3,8 (n=2) sitogenetik yanıtız olarak değerdendirildi. 3 hasta moleküler yanıt, 14 hasta ise sitogenetik yanıt değerdendirmesi için verilerin yetersiz olması sebebiyle değerdendirilmeye alınmadı. Hastaların 3. ,6. ,12. ve 18. ay optimal yanıt oranları grafik 1'de, 24. ay hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt oranları tablo 10'da, gösterilmektedir.

Hastalarda imatinib tedavisi altında ortalama remisyon süresi 42,3 (3-132) ay olarak saptandı. 3. ve 6. aylarda remisyon sağlanan hastalarda takipte gelişen remisyon kaybı ve sağkalım oranları değerdendirildi. 3. ayda remisyon sağlanmış olan hastaların 3 tanesinde (%17,6), 6. ayda remisyon sağlanmış olan hastaların 6 tanesinde (%20,6) takiplerde remisyon kaybı gelişmişti. Tüm hastalardaki remisyon kaybı (%24,2) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,89$, $p=0,57$).

İmatinib kullanan hastalarda %10,5 oranında ciddi anemi, %6 oranında ciddi trombositopeni, % 6 oranında da ciddi nötropeni izlendi. Diğer yan etkiler halsizlik, ödem, karaciğer enzim yüksekliği, döküntü, aritmi, mukozit, akut böbrek yetmezliği (ABY) şeklinde değerdendirildi. Hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler ve görölme oranları tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 10. İmatinib tedavisine yanıt oranları

İMATİNİB TEDAVİSİNE YANIT ORANLARI

Hematolojik Yanıt

Tam hematolojik yanıt	%92,4 (n=61)
Yanıtsız	%7,6 (n=5)

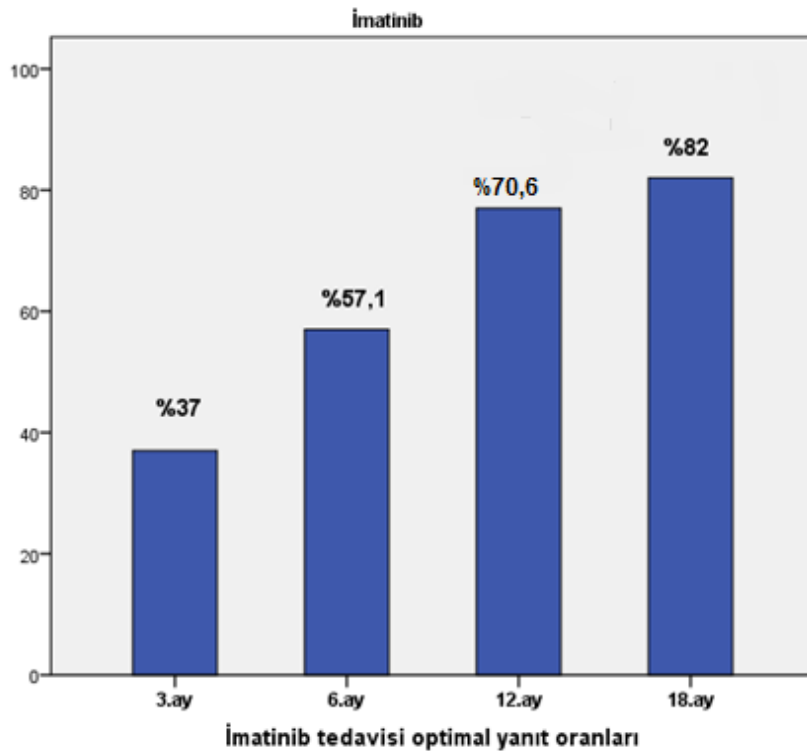
Sitogenetik Yanıt

Tam sitogenetik yanıt	%82,7 (n=43)
Kısmi sitogenetik yanıt	%7,7 (n=4)
Minör sitogenetik yanıt	%5,8 (n=3)
Yanıtsız	%3,8 (n=2)

Moleküler Yanıt

Tam moleküler yanıt	%73 (n=46)
Majör moleküler yanıt	%14,3 (n=9)
Yanıtsız	%12,7 (n=8)

Grafik 1. İmatinib tedavisi optimal yanıt oranları



Takiplerde %13,6 (n=9) oranında imatinib tedavisine primer direnç, %24,2 (n=16) oranında sekonder direnç sebebiyle ikinci basamak TKİ tedavisine geçilmişti. Takip sürecinde dasatinib kullanılmış olan 11 (%16,7) hasta, nilotinib kullanılmış olan 21 (%31,8) hasta, hem dasatinib hem nilotinib tedavileri verilmiş olan 7 (%10,6) hasta bulunmaktaydı. Tüm hastalara ikinci basamak tedavide dasatinib 100 mg/gün, nilotinib 2x400 mg/gün standart dozlarda verilmişti. Dasatinib kullanılan 2 hastada primer direnç, 2 hastada ilaca bağlı yan etkiler (plevral efüzyon + solunum sıkıntısı) sebebiyle nilotinib tedavisine geçilmişti. Nilotinib kullanan 2 hastada sekonder direnç, 1 hastada primer direnç sebebiyle dasatinib tedavisine geçilmişti. İmatinib tedavisine yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavilerin medyan başlanma zamanı değerlendirildiğinde; dasatinib başlanan hastalarda 27,9 ± 25 (6 - 60) ay, nilotinib tedavisi başlanan hastalarda 41,8 ± 32,6 (6 - 96) ay, ikinci basamak tedavi alan hastaların medyan kullanım süreleri değerlendirildiğinde; dasatinib kullanım süresi 16,5 ± 8,7 (6-30) ay, nilotinib kullanım süresi 17,6 ± 9,5 (3 - 36) ay olarak hesaplandı.

İkinci basamak tedavilerde yanıt oranları değerlendirildiğinde;

- Dasatinib tedavisi alan hastalarda
 - 3. ay yanıt oranları; %11,1 optimal yanıt (n=1), 33,3 suboptimal yanıt (n=3), %55,6 yanıtız (n=5),
 - 6. ay yanıt oranları; %44,4 optimal yanıt (n=4), 33,3 suboptimal yanıt (n=3), %22,2 yanıtız (n=2),
 - 12.ay yanıt oranları; %70 optimal yanıt (n=7), %10 suboptimal yanıt (n=1), %20 yanıtız (n=2),
 - 18. ay yanıt oranları; %80 optimal yanıt (n=8), %20 oranında yanıtız (n=2) olarak değerlendirildi.
- Nilotinib tedavisi alan hastalarda:
 - 3. ay yanıt oranları; %42,1 optimal yanıt (n=8), 10,5 suboptimal yanıt (n=2), %47,4 yanıtız (n=9),
 - 6. ay yanıt oranları; %61,9 optimal yanıt (n=13), %14,3 suboptimal yanıt (n=3), %23,8 yanıtız (n=5),
 - 12.ay yanıt oranları; %81 optimal yanıt (n=17), %4,8 suboptimal yanıt (n=1), %14,2 yanıtız (n=3),

- 18. ay yanıt oranları; %85,7 optimal yanıt (n=18), %14,3 oranında yanıtız (n=3) olarak değerlendirildi.

Verilerin ve takiplerin yetersizliği sebebiyle dasatinib kullanan grupta 2 hasta 3. ve 6. ay, 1 hasta 12. ve 18. ay, nilotinib kullanan grupta 2 hasta 3.ay yanıt değerlendirmesine alınmadı.

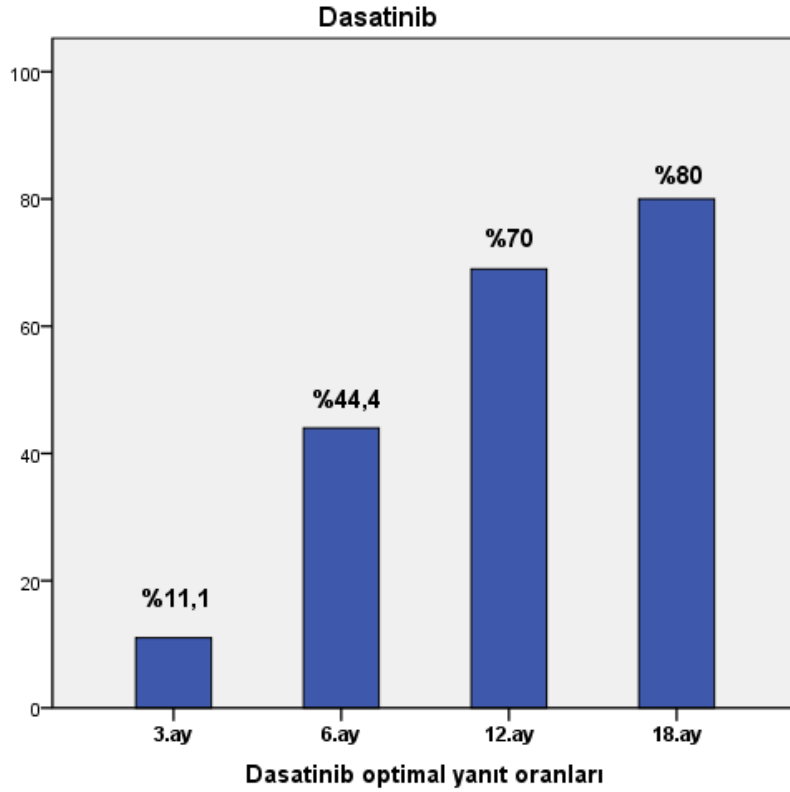
İkinci basamak tedavide 24. ayda hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt oranları değerlendirildiğinde; Dasatinib kullanan hastalarda %100 THY (n=10), %80 TSY (n=8), %20 minSY (n=2), %70 TMY (n=7), %80 MMY (n=8), %20 (n=2) moleküler yanıt yok olarak değerlendirildi. 1 hasta takip süresi yetersizliği sebebiyle değerlendirmeye alınmadı. Nilotinib kullanan hastalarda 24. ayda; %95,2 (n=20) THY, %4,8 (n=1) hematolojik yanıt yok, %85,7 TSY (n=18), %9,5 MinSY (n=2), %4,8 (n=1) sitogenetik yanıt yok, %80,9 TMY (n=17), %85,7 MMY (n=18), %14,3 (n=3) moleküler yanıt yok olarak değerlendirildi.

Tablo 11. İmatinib tedavisi ilişkili yan etkiler

Hematolojik Yan Etkileri				Hematolojik Olmayan Yan Etkileri		
		Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde
Anemi	Grade I	7	%10,6	Halsizlik	10	%15
	Grade II	8	%12,1	Ödem	9	%13,5
	Grade III	1	%1,5	Karaciğer enzim yüksekliği	3	%4,5
	Grade IV	6	%9	Döküntü	3	%4,5
Trombositopeni	Grade I	4	%6,1	Aritmi	2	%3
	Grade II	3	%4,5	Mukozit	1	%1,5
	Grade III	4	%6,1	ABY	1	%1,5
	Grade IV	0	%0			
Nötropeni	Grade I	4	%6,1			
	Grade II	2	%3			
	Grade III	2	%3			
	Grade IV	2	%3			

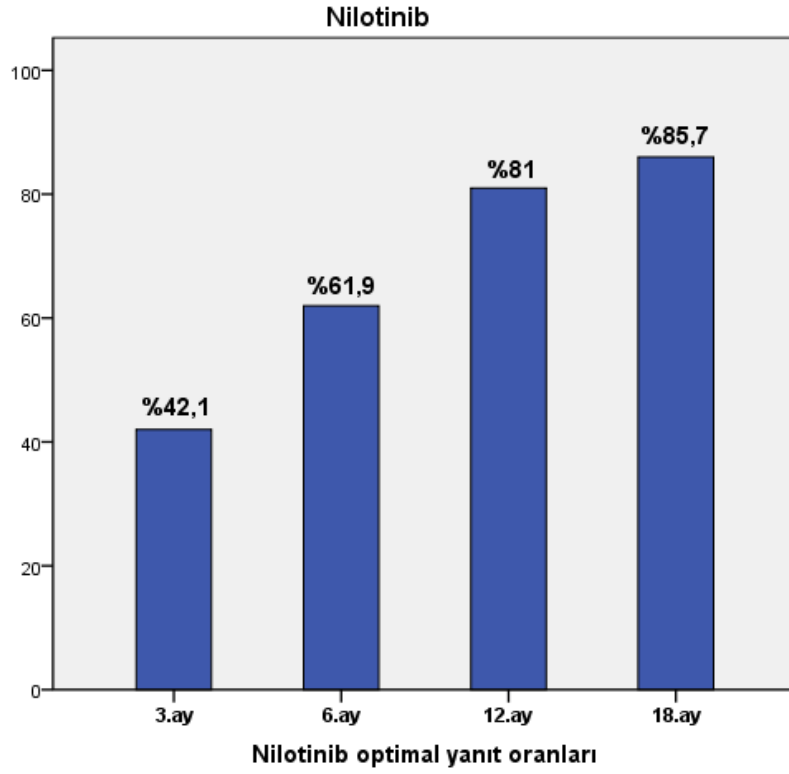
Takiplerde dasatinib tedavisi alan 2 (%20) hastada primer direnç saptanırken, sekonder direnç saptanmamıştı. Nilotinib tedavisi alan 3 (%14,2) hastada primer direnç, 2 (%9,5) hastada sekonder direnç saptanmıştı. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavi yanıt kriterleri tablo 5' te, nilotinib ve dasatinib optimal yanıt oranları grafik 2 ve 3' te gösterilmektedir.

Grafik 2. Dasatinib tedavisi optimal yanıt oranları



İkinci basamak tedavilere bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde, Dasatinib tedavisi alan hastalarda; plevral efüzyon, halsizlik, sitopeniler (anemi, trombositopeni, nötropeni), bulantı, döküntü, karında şişlik izlenirken, nilotinib kullanan hastalarda başta sitopeniler (anemi ve trombositopeni) olmak üzere, halsizlik, döküntü, nefes darlığı, artralji, saç dökülmesi izlenmişti. Dasatinib ve nilotinib yan etkileri ve görülme oranları tablo 12 ve tablo 13' te gösterilmektedir.

Grafik 3. Nilotinib tedavisi optimal yanıt oranları



İlaç direnci olan 10 hastada tirozin kinaz direnci mutasyon analizi çalışıldı. 1 hastada F317L mutasyonu saptanırken diğer hastalarda bakılan G250E, Y253H, E255K, F311L, T3151I, F317L, M351T mutasyonları saptanmamıştır. F317L mutasyonu saptanmış olan hastanın tanı anında sokal, hasford ve EUTOS risk skorları yüksek olarak değerlendirilmişti. Takiplerde tedavinin 36. ayında remisyon kaybı gelişmişti. İkinci basamak tedavide dasatinib tedavisi başlanmıştı. Dasatinib tedavisine suboptimal yanıt alınan hastada optimal yanıt sağlanamaması üzerine tedavinin 24. ayında nilotinib tedavisine geçilmişti. Nilotinib tedavisi ile de optimal yanıt sağlanamayan hasta takibin 96. ayında exitus oldu.

Ek sitogenetik anormallikler değerlendirildi; 1 hastada izokrom 17q10, 1 hastada delesyon 3 (q21), 1 hastada trizomi 8 + trizomi 3 mutasyonları saptandı.

- Trizomi 8 + trizomi 3 mutasyonları olan hastada; sokal risk skoru orta, Euro hasford ve EUTOS risk skorları düşük olarak hesaplandı. Hastada imatinib

tedavisi ile hematolojik yanıt 3. Ayda, sitogenetik yanıt 6.ayda, moleküler yanıtın 15.ayda geliştiği izlendi. 120 aylık takipte relaps izlenmedi.

- Delesyon 3q21 saptanan hastada; sokal risk skoru orta, hasford risk skoru orta, EUTOS risk skoru düşük olarak hesaplandı. Hastada İmatinib tedavisi ile 6. ayda tam remisyon sağlandı. 24 aylık takiplerde relaps gelişmedi.
- İzokrom 17q10 mutasyonu saptanan hastada veri yetersizliği sebebiyle risk skorları ve remisyon süreleri değerlendirilemedi. İmatinib tedavisi ile tam remisyon olan hastada takibin 78. ayında sekonder direnç geliştiği izlendi. Nilotinib tedavisi ile remisyon sağlandı. 90 aylık takipte ölüm izlenmedi.

Tablo 12. İkinci basamak tedavi ile ilişkili hematolojik yan etkiler

		Dasatinib		Nilotinib	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Anemi	Grade I	1	%9,1	2	%9,6
	Grade II	-	-	1	%4,8
	Grade III	-	-	-	-
	Grade IV	-	-	1	%4,8
Trombositopeni	Grade I	1	%9,1	1	%4,8
	Grade II	-	-	2	%9,6
	Grade III	-	-	1	%4,8
	Grade IV	-	-	-	-
Nötropeni	Grade I	-	-	-	-
	Grade II	1	%9,1	-	-
	Grade III	-	-	-	-
	Grade IV	-	-	-	-

Tablo 13. İkinci basamak tedavi ile ilişkili hematolojik olmayan yan etkiler

Dasatinib			Nilotinib		
	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde
Plevral efüzyon	2	%18,1	Halsizlik	3	%14,2
Halsizlik	2	%18,1	Nefes darlığı	1	%4,8
Bulantı	1	%9,1	Artralji	1	%4,8
Döküntü	1	%9,1	Döküntü	1	%4,8
Karında şişlik	1	%9,1	Saç dökülmesi	1	%4,8
			Çarpıntı	1	%4,8

Hastaların medyan takip süresi $58,23 \pm 38,2$ (5-132) ay olarak değerlendirildi. Takiplerde toplam 7 hastada ölüm görülmüştü. 4 hastada KML ilişkili ölüm izlenirken, 2 hastada solid organ malignitesi (akciğer adenokarsinom ve akciğer müsinöz karsinom), 1 hastada kronik böbrek yetmezliği + kalp yetmezliği ilişkili akciğer ödemi ve solunum yetmezliği sebebiyle ölüm izlenmişti. KML ilişkili genel sağkalım oranları, 3. yılda %98,2, 5. yılda %93,6, 10. yılda %81 olarak değerlendirildi. Erken remisyon ve sağkalım oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 3. ayda tam remisyon sağlanmış olan grupta, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları %100 iken, 6. ayda tam remisyon sağlanmış olan grupta, 3. yılda sağkalım oranı %100, 5. yılda %96,6 olarak saptandı. KML ilişkili sağkalım ve ölüm oranları tablo 14, 15 ve grafik 4' te gösterilmektedir.

Tablo 14. Birikimli sıklık yöntemi ile KML ve eşlik eden hastalık ilişkili ölüm oranları

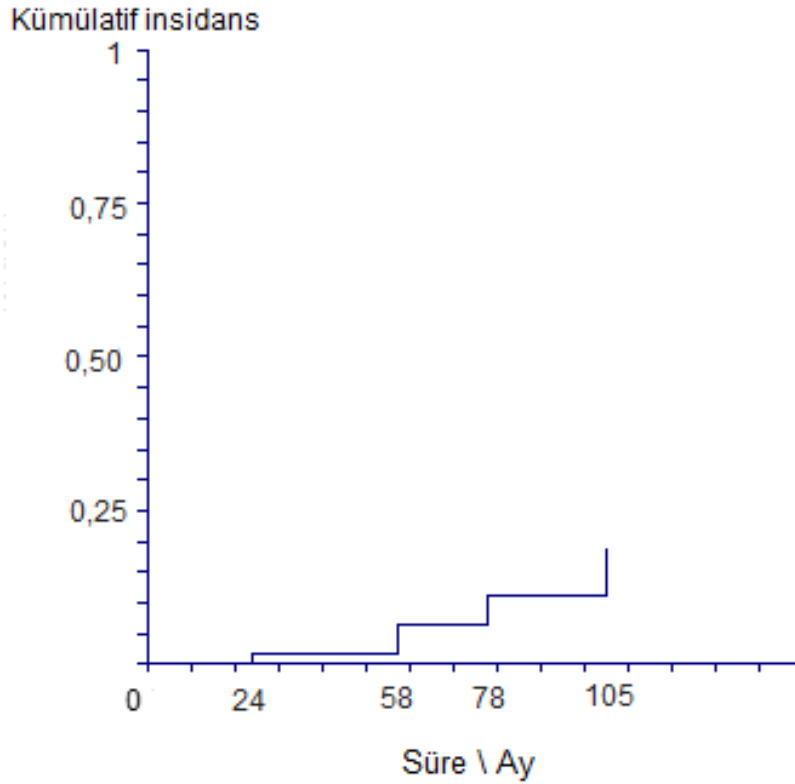
Yaşam süresi (ay)	Risk altındaki hasta sayısı	KML ölüm	Diğer ölüm	Birikimli sıklık	
				KML	Diğer
5	66	0	0	0	0
24	55	1	0	0,0182 (0,0026-0,1268)	0
54	28	0	1	0,0182 (0,0026-0,1268)	0,0446 (0,0066-0,3030)
58	25	1	0	0,0628 (0,0145-0,2712)	0,0446 (0,0066-0,3030)
78	18	1	0	0,1124 (0,0358-0,3526)	0,0446 (0,0066-0,3030)
98	12	0	1	0,1124 (0,0358-0,3526)	0,1149 (0,0300-0,3030)
105	10	1	0	0,1897 (0,0711-0,5060)	0,1149 (0,0300-0,3030)
132	6	0	1	0,1897 (0,0711-0,5060)	0,2308 (0,0787-0,6768)

* 54, 98 ve 132. aylarda komorbid hastalık sebebiyle ölüm gerçekleşirken 24, 58, 78 ve 105. aylarda gerçekleşen ölümlerin sebebi KML'dir.

Tablo 15. Yıllara göre KML ilişkili sağkalım oranları

Yaşam süresi (ay)	Risk altındaki hasta sayısı	Sağkalım oranı
12	61	0
24	55	%98,18
36	45	%98,18
48	36	%98,18
60	24	%93,72
72	20	%93,72
84	14	%88,76
96	13	%88,3
108	8	%81,03
120	7	%81,03

Grafik 4. KML ilişkili mortalite/kümülatif insidansı



TARTIŞMA

Kronik myeloid lösemi (KML), ilkel hemotopoietik kök hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (1). KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Medikal tedavide IFN- α 'nın kullanımı ile birlikte sitogenetik yanıt ve yaşam süresinin uzatılmasından söz edilebilir olmuştur. Sonraki yıllarda BCR-ABL füzyon geninin hastalık patogeneziindeki rolünden yola çıkılarak hedeflenmiş tedavilerin aranmasına başlanmıştır. Spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Takip eden süreçlerde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olarak adlandırılan nilotinib ve dasatinibin kullanıma girmesiyle, birinci basamak tedaviye direnç gelişen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda başarı şansı daha da artmıştır. Bugün bosutinib ve 3. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan ponatinib gibi başka alternatif ilaçlar da bulunmaktadır.

Çalışmamızda 2002-2013 yılları arasında Mersin Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takip edilmiş olan KML tanısı almış 18 yaş üstü 66 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ortanca yaş $52,83 \pm 18,2$ olarak bulundu. Literatürde erkeklerde biraz daha sık görülmekle birlikte (1,3 / 1), çalışmamızda cinsiyet dağılımları arasında fark izlenmedi. Tüm hastalara imatinib tedavisi başlanmıştır.

Çalışmamızda imatinib tedavisi ile 24. ay sonunda %92,4 tam hematolojik yanıt, %73 tam moleküler yanıt, %82,7 tam sitogenetik yanıt saptandı. O'Brien ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 1106 KML hastasının değerlendirildiği bir faz 3 çalışma olan randomize IRIS çalışmasında; imatinib tedavisine hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları değerlendirilmiş; 12. ayda THY oranı %96 ve TSY oranı %69, 60. ayda THY oranı %98 ve TSY oranı %87 olarak bildirilmiştir (68). Şahin ve arkadaşlarının 2013 yılında Türkiye'de 1133 KML hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; ortalama 400 mg/gün imatinib tedavisi ile %95,7 tam hematolojik yanıt, %63,8 tam sitogenetik yanıt izlenmiş (10). 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.

Çalışmamızda daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer, yüksek THY, TMY ve TSY oranları izlendi. Son zamanlarda imatinib direnci ile ilişkili çok sayıda mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte tüm bu sonuçlar imatinib tedavisinin günümüzde halen birinci basamak tedavide kullanılabilecek etkin bir tedavi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Literatürde imatinib tedavisi ile bulantı, ishal, nötropeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, döküntü, halsizlik yorgunluk, kas krampları, artralji, jinekomasti, konjestif kalp yetmezliği, hipofosfatemi, makrositik anemi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkilerin çoğu hafif şiddette olup tedavinin ilk birkaç ayı içinde geçmektedirler. Hastaların çoğunluğunda doz kısıtlamasına veya tedaviye ara verilmesine gerek kalmaz. Geçici nötropeni veya trombositopeni tedavinin ilk birkaç ayında görülebilir. Bu durumda doz kısıtlaması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesiyle tablo genellikle düzelir (72-74). Çalışmamızda imatinib ile ilişkili en sık yan etkiler hematolojik yan etkiler (anemi %22, trombositopeni %11, nötropeni %10), halsizlik (%15) ve periferik ödem (%13,5) olarak saptandı. Bunlar arasında 7 hastada ciddi anemi (grade III-IV), 4 hastada ciddi trombositopeni (grade III), 4 hastada ciddi nötropeni (grade III-IV) gelişmiş olmakla birlikte bu hastalardan 2 tanesinde doz 300 mg/gün şeklinde devam edilmiş, 3 hastada tedaviye 2-8 hafta ara verilmişti. Hematolojik olmayan yan etkileri derecelendirmek için kayıtlar yetersiz olmakla birlikte hiçbir hastada imatinibe bağlı yan etki sebebiyle tedavi değişikliği ihtiyacı olmamıştı.

Çalışmamızda imatinib tedavisine direnç gelişmiş olan 11 hastaya ikinci basamak tedavide dasatinib verilmişti. Dasatinib kullanan hastalarda 24 ayda %100 THY, %80 TSY, %72,7 TMY sağlanmış olarak değerlendirildi. En sık görülen yan etkiler grade I sitopeniler, plevral efüzyon ve halsizlik olarak saptandı. 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). Dasatinib tedavisi ile hafif sitopeniler, plevral efüzyon en sık görülen yan etkiler olarak değerlendirilmiş (85). Jerald P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yeni tanı konmuş 253 KML hastasında imatinib 400 mg/gün ile dasatinib 100 mg/gün tedavileri

karşılaştırılmış. 12. Ayın sonunda imatinib alan grupta %92 tam hematolojik yanıt, %69 tam sitogenetik yanıt, %65 majör moleküler yanıt, %15 tam moleküler yanıt izlenirken, dasatinib alan grupta %87 tam hematolojik yanıt, %84 tam sitogenetik yanıt, %86 majör moleküler yanıt, %21 tam moleküler yanıt görülmüş (173). 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).

Çalışmamızda imatinib tedavisine direnç gelişmiş olan 21 hastaya ikinci basamak tedavide nilotinib verilmişti. Nilotinib kullanan hastalarda 24. ayda %95,2 THY, %85,7 TSY, %80,9 TMY sağlanmıştı. Yan etki olarak en sık grade I - II sitopeniler ve halsizlik saptandı. Rosti G. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı faz II çalışmasında 73 KML hastasına günde 2 kez 400 mg nilotinib tedavisi verilmiş. 24. ayın sonunda %96 TSY, %85 MMY, %12 TMY gelişmiş. Yan etki sebebiyle 4 hastada tedavi değişikliği yapılmış (171). Cortes JE. ve arkadaşlarının 2010 da yaptığı başka bir çalışmada yeni tanı konmuş 51 KML hastasına başlangıç tedavisi olarak nilotinib verilmiş; 24.ay sonunda %93 TSY, %79 MMY izlenmiş. Yan etki olarak nötropeni %12, trombositopeni %11 oranında saptanmış (172). 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. , nilotinib ile birer olguda döküntü, bradikardi ve pankreatit izlenmiş (12).

Bizim çalışmamızda ve Tali ve arkadaşlarının çalışmasında; imatinib dirençli hastalarda ikinci kuşak tirozin kinaz tedavilerine yanıt oranlarının, literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebepleri arasında imatinib dirençli hastaların tedaviye uyumunun yeterince sorgulanmamış olabileceği ve\veya moleküler yanıt değerlendirmesinde duyarlılığı daha yüksek olan uluslararası skala (IS) kullanan QR-PCR ile analizlerin henüz ülkemizde yaygınlaşmamış olması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte yan etkiler değerlendirildiğinde; ikinci basamak tedavi alan hastalarda sıklıkla tolere edilebilir yan etkiler izlenmiş olmakla birlikte sadece dasatinib tedavisi alan grupta 2 hastada plevral efüzyon sebebiyle tedavi değişikliği yapılmıştır.

Çalışmamızda tanı anında hastaların; %92 oranında kronik fazda, %6 (n=4) akselere fazda, %1,5 (n=1) oranında blastik fazda olduğu görüldü. Tanı anında kronik fazda olan hastaların; 4 tanesinde (%6,6) takiplerde akselere faz, 2 tanesinde (%3,3) blastik faz izlenmişti. Akselere fazdaki tüm hastalarda imatinib tedavisine direnç saptanmıştı. Bu hastalardan 1 tanesinde dasatinib tedavisi, 2 tanesinde nilotinib tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Tanı anında akselere fazda olan 1 hasta da nilotinib ve dasatinib tedavilerine yanıtız olarak değerlendirildi ve takibin 36. ayında KML ilişkili ölüm izlenmişti. Blastik fazdaki 2 hastada; dasatinib, sitarabin, idarubusin kombine tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Literatürde akselere ve blastik fazdaki hastalarda yapılan çalışmalarda imatinib tedavisinin başarı oranları oldukça düşük saptanmıştır (69-71). Tahmini 4 yıllık yaşam süresinin akselere fazda yaklaşık %40, blastik fazda ise %10'dan az olduğu görülmüştür (70, 71). Talpaz ve arkadaşlarının tanı anında akselere fazda olan 181 hastada yaptıkları çalışmada imatinib tedavisi ile 1. ayda %69 hematolojik yanıt, 12. ayda %24 sitogenetik yanıt elde edilmiş (69). Akselere faz ve blastik faz'daki hastalarda ikinci kuşak tedavilerin etkinlikleri ile ilişkili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konu ile ilişkili NCCN klavuzunda (V.3.2014); akselere fazdaki hastalarda dasatinib, nilotinib, bosutinib gibi ikinci kuşak TKİ'lerinin; blastik fazdaki hastalarda ise TKİ'ler ile birlikte akut myeloid lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların kombine olarak verilmesi önerilmektedir (59). Çalışmamızda akselere fazdaki hastalarda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile tatmin edici oranlarda başarı sağlanmış olmakla birlikte daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

Günümüzde hastalık prognozu ve tedaviye yanıt ile ilişkili birçok genetik mutasyon tanımlanmış ve klavuzlarda takip ve tedavi planı yaparken, özellikle tedaviye dirençli hastalarda mutasyonların değerlendirilmesi önerilmiştir (59, 79). Çok sayıda mutasyon değişik derecelerde dirence yol açar. En fazla dirence neden olanlar Y253H, E255K, F317L ve T315I mutasyonlarıdır. T315I yalnızca imatinib değil, dasatinib, nilotinib ve bosutinib direncine de neden olmaktadır (174, 175). Çalışmamızda imatinib dirençli 10 hastaya BCR-ABL nokta mutasyon analizi yapılmıştı. 1 Hastada F317L mutasyonu saptanırken diğer hastalarda bakılan G250E, Y253H, E255K, F311L, T3151I, F317L, M351T mutasyonları saptanmamıştı.

F317L mutasyonu saptanmış olan hastada: takiplerde tedavinin 36. ayında remisyon kaybı gelişmişti. İkinci ve üçüncü basamak tedavilerde dasatinib ve nilotinib tedavilerine optimal yanıt alınamayan hasta takibin 96. ayında exitus olmuştu. F317L mutasyonu BCR-ABL1 in 317. pozisyonundaki fenilalanin yerine lösin geçmesi sonucu meydana gelir. F317L mutasyonu imatinib direnci ile yakından ilişkilidir (79, 176). Tirozin kinazların BCR-ABL üzerindeki ATP bağlanma bölgesine bağlanmasını engellediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda dasatinib ve bosutinib duyarlılıklarını da azalttığı, nilotinib duyarlılığını daha az oranda azalttığı tespit edilmiştir (176). NCCN kılavuzlarında F317L mutasyonu tespit edilen imatinib dirençli hastalarda öncelikle nilotinib tedavisi, nilotinibe yanıt alınamazsa dasatinib tedavisinin tercih edilmesi önerilmektedir (59). Bu mutasyonunun ponatinib direnci ile ilişkisi henüz bilinmemektedir (79). Çalışmamızda imatinib dirençli 25 hasta bulunmaktaydı. Bunlardan sadece 10 tanesinin BCR-ABL gen mutasyon analizi tespit edilmesinin nedenleri arasında kayıtların yetersiz olması ve kliniğimizde gen mutasyon analizlerinin yapılmasındaki zorluklar sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde genetik incelemelerin yaygınlaşması ve bosutinib, ponatinib gibi diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin de kullanıma girmesi ile dirençli hastalarda başarı şansının daha da artacağı, KML ilişkili ölüm oranlarının azalacağı düşünülmektedir.

Günümüzde BCR-ABL nokta mutasyonları ile birlikte ek kromozomal anomalilerin de önemi vurgulanmakta, klavuzlarda tedaviye dirençli hastalarda mutlaka ek kromozomal sitogenetik anomalilerin de değerlendirilmesi önerilmektedir (59,79). Çalışmamızda ek sitogenetik anormallikler değerlendirildiğinde; 1 hastada trizomi 8 + trizomi 3, 1 hastada izokrom 17q10, 1 hastada delesyon 3 (q21) mutasyonları saptandı. Trizomi 8 + trizomi 3 mutasyonları olan hastada; imatinib tedavisi ile tam remisyon sağlanmış, 120 aylık takipte relaps izlenmemiştir. Delesyon 3q21 saptanan hastada benzer şekilde imatinib tedavisi tam remisyon sağlanmıştı. 24 aylık takiplerde relaps izlenmemiştir. İzokrom 17q10 mutasyonu saptanan hastada imatinib tedavisi altında 78. ayda sekonder direnç gelişmişti. Nilotinib tedavisi ile remisyon sağlanmış, 90 aylık takipte ölüm izlenmemiştir.

Literatürde; metafaz karyotip analizinde, Ph+ hücrelerde ve Ph- hücrelerde saptanmış olan ek sitogenetik anomaliler (KKA/Ph+ ve KKA/Ph-) ayrı olarak değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır. KKA/Ph+, ikinci basamak imatinib tedavisinde (INF α tedavisi sonrası) daha düşük sağ kalım oranları ile ilişkili olmakla birlikte ikinci basamakta kullanılmış olan nilotinib ve dasatinib tedavilerinde sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır (127-129). Ph+ ek sitogenetik anomaliler arasında özellikle trizomi 8, trizomi Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), izokromozom 17 (i(17)(q10)), trizomi 19 ve ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) prognoz üzerine olumsuz etkileri daha belirgindir (130-131). Displazi olmaksızın saptanmış olan Ph- hücrelerdeki klonal sitogenetik anomalilerin prognoz üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır (127, 132, 133). Literatürde özellikle 17q10 ve trizomi 8 mutasyonlarının kötü prognoz ve sağkalım oranları ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızda bu mutasyonların saptandığı hastalarda, prognoz üzerinde olumsuz etkileri görülmemiştir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin bulunması ile KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Çalışmalarda imatinib tedavisi ve imatinib dirençli hastalarda ikinci ve üçüncü kuşak TKI tedavileri ile uzun süreli yüksek sağkalım oranları saptanmıştır (10, 68, 180). Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 58,23 \pm 38,2 (5-132) ay olarak saptandı. Takiplerde toplam 7 hastada ölüm görülmüştü. 4 hastada KML ilişkili, 3 hastada ise eşlik eden hastalıklar sebebiyle ölüm saptanmıştı. KML ilişkili ölümler 24. , 58. , 78. ve 105. aylarda izlenmişti. KML ilişkili genel sağkalım oranları; 3. yılda %98,2, 5. yılda %93,6, 10. yılda %81 olarak değerlendirildi.

Sağkalım analizlerinde başarısızlık nedeni (ölüm, remisyon, nüks, vb.) tek başına değerlendirilir. Ancak takip çalışmalarının bazılarında başarısızlık gerçekleşen vakalar, ilgilenilen olay dışında bir sebepten (eşlik eden hastalıklar) olabilmektedir. Birden fazla sebepten başarısızlık söz konusu olunca yarışan riskler söz konusudur ve yarışan risklerin varlığında ise tüm başarısızlık risklerini dikkate alarak analiz eden Birikimli Sıklık Yöntemi' nin kullanılması daha uygun olmaktadır. Çalışmamızda da kronik myeloid lösemili hastaların, KML veya komorbid hastalıklar sebebiyle ölüm olasılıkları Birikimli Sıklık Yöntemi'yle hesaplandı. O'Brien ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 7 yıllık

takiplerde sağkalım oranı %81 olarak saptanmış (177). Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ortalama 218 (0,7-245) aylık takiplerde 86 hastada ölüm izlenmiş, sağkalım oranı %92,4 olarak saptanmış (10). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde yüksek sağkalım oranları saptanmış olmakla birlikte yeni tedavilerin kullanıma girmesi ile sağkalım oranlarının daha da artacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen KML hastalarının eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde; takiplerde 3 hastada solid organ malignitesi gelişmiş olması dikkat çekici olup, literatürde KML ve tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda sekonder solid organ maligniteleri ile ilişkili az sayıda çalışma bulunmaktadır (178, 179). Bu konu ile ilişkili daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

Literatürde yeni tanı konmuş hastalarda yapılan çalışmalarda erken yanıtın sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (180-182). 3. ayda kısmi sitogenetik yanıt, 6. ayda tam sitogenetik yanıt gelişen hastalarda sağkalım oranları daha yüksek saptanmıştır (172). Yine 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 (75, 82). Çalışmamızda 3. ve 6. ay erken yanıt oranlarına bakıldığında 3. ayda %37 (n=17) oranında, 6. ayda %57,1 (n=28) oranında tam remisyon izlenmişti. 3. ayda remisyon sağlanmış olan hastaların 3 tanesinde (%17,6), 6. ayda remisyon sağlanmış olan hastaların 6 tanesinde (%20,6) takiplerde remisyon kaybı gelişmişti. Erken yanıt sağlanmış olan hastalarda remisyon kaybı oranları, tüm hastalardaki remisyon kaybı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi (3. ayda yanıt alınan hastalarda p=0,89, 6. ayda yanıt alınan hastalarda p=0,57). Sağkalım oranlarına bakıldığında 3. ayda tam remisyon sağlanmış olan grupta 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları %100 iken, 6. ayda tam remisyon sağlanmış olan grupta; 3. yılda sağkalım oranı %100, 5 yılda %96,6 olarak saptandı. Bu sonuçlar tedaviye erken yanıtın sağkalım üzerine olumlu etkilerini desteklemektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda KML hastalarında imatinib tedavisi ve imatinib dirençli hastalarda nilotinib ve dasatinib tedavileri ile yüksek remisyon ve uzun süreli takiplerde yüksek sağkalım oranları sağlanmış olduğunu saptadık. KML hastalarının takiplerde en çok gözden kaçan problemlerden bir tanesi tedaviye yanıt alınamayan veya herhangi bir zamanda yanıt kaybı gelişen hastalarda tedaviye uyum ve ilaç etkileşimlerinin gözden kaçırılması olmaktadır. Son kılavuzlarda bu hususların da değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda bu konu ile ilişkili kayıtların yeterli olmaması sebebiyle değerlendirme yapılamamış olmakla birlikte hasta uyumunun iyi sorgulanması ile tedaviye yanıtızlık oranlarının daha da azalacağı düşünülmektedir.

Günümüzde birçok çalışma moleküler yanıt takiplerinin uluslararası standartları (IS) kullanan RQ-PCR ile yapılmasını önermekte ve kılavuzlar moleküler yanıtı daha çok bu yöntem sonuçlarına göre değerlendirmektedir. Çalışmamızda moleküler incelemenin IS kullanmayan RT-PCR ile çalışılmış olmasının, değerlendirme ve takip güçlükleri yaratmış olduğunu gördük. Son kılavuzlar IS ile değerlendirilen moleküler analizlerde, moleküler ve sitogenetik yanıt sağlandıktan sonra takiplerin sadece moleküler yanıt takibi ile yapılmasını önermektedir. Ülkemizde IS kullanan moleküler analizlerin yaygınlaşması ile hasta takibi ve yanıt değerlendirmelerinin daha iyi yapılabileceği görülmektedir.

Güncel tedaviler ile KML günümüzde uzun süreçli kronik bir hastalık haline gelmiştir. Çalışmamızda bazı hastaların bu süreçte takiplerine düzenli olarak gelmemesi göze çarpan diğer bir problem olmuştur. Bu durumun hastaların yanıt ve tedavi değişikliği değerlendirmelerinde zorluklara ve gecikmelere sebep olduğu görülmüştür. Bu konu ile ilişkili KML hastalarına hastalığın ve takiplerin önemi hakkında eğitici birimlerin oluşturulması ve geniş çaplı eğitim toplantıları gibi çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/ macrophage. *Am J Med*, 1977. 63: 125– 130
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 341(3): p. 164-72.
3. Sawyers CL, Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 340(17):1330-1340.
- 4 Deininger MW, Goldman JM ve Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2000. 96: 3343-3356.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*, 2007. 110: 1092–1097.
6. Cortes JE, Talpaz M, Beran M et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer*, 1995. 75(2): 464-470.
7. Garcia-Manero G, Talpaz M ve Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med*, 2002. 41: 254-264.
8. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 1994. 330(12): 820-825.
9. Carolina P, Kantarjian HM, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am. J. Hematol*, 2009. 84: 287–293.
10. Sahin F, Saydam G, Cömert et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. *Turk J Haematol*. 2013 Dec;30(4):351-8.

11. Uz B, Buyukasik Y, Atay H et al. EUTOS CML prognostic scoring system predicts ELN-based 'event-free survival' better than Euro/Hasford and Sokal systems in CML patients receiving front-line imatinib mesylate. *Hematology*. 2013 Sep;18(5):247-52.
12. 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 bakma tarihi: 05.04.2014
13. Keating MJ ve Kantarjian HM. The chronic leukemias in Goldman L ve Ausiello D (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 22th edition, Philadelphia 2004:1150-1161.
14. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004. 18: 569–584.
15. Bennett J, Case of hypertrophy of the spleen liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J*, 1845. 64: 413-423.
16. Randolph TR: Chronic myelocytic leukemia. Part 1. History, clinical presentation and molecular biology. *Clin Lab Sci*, 2005. 18: 38-48.
17. Nowell P, Hungerford D. "A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia." *Science* 1960; 132:1497.
18. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973. 243:290-293.
19. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/cml/about/chronic-myeloid-leukaemia-risks-and-causes>. Bakma tarihi 05.01.2014
20. Wetzler M, Byrd JC ve Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. *Harrison' s Principles of Internal Medicine*. 16th edition, 2005, Bölüm 96, 637-641.
21. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988. 319: 990- 998.

22. 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.
23. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996. 10: 751-756.
24. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996. 10: 751-756.
25. Shepherd P, Suffolk R, Hasley J et al. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *Br J Haematol*. 1995. 89: 546-554.
26. Kurzrock R, Shtalrid M, Romero P et al. A novel c-abl protein product in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Nature*. 1987, 325: 631-635.
27. Pane F, Frigeri F, Sindona M et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker. *Blood* 1996;88: 2410- 2414.
28. Melo JV, Myint H, Galton DAG et al. P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia*. 1994, 8: 208–211
29. Daley GQ, Van Etten RA ve Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990, 247: 824–830.
30. Wang JYJ. Abl tyrosine kinase in signal transduction and cell-cycle regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 1993, 3: 35-43.
31. Sawyers CL. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Surv*. 1992, 15: 37-51.
32. Chung S-W, Daniel R, Wong BY, Wong PM. The ABL genes in normal and abnormal cell development. *Crit Rev Oncog*. 1996, 7: 33-48.

33. McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol.* 1993, 13: 7587-7595.
34. Reuter GW, Fu H, Cripe LD et al. Association of the protein kinases c-Bcr and Bcr-Abl with proteins of the 14-3-3 family. *Science.* 1994, 266: 129-133.
35. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH et al. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell.* 1991, 66: 161-171.
36. Puil L, Liu J, Gish G, et al. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J.* 1994, 13: 764-773.
37. Sawyers CL, McLaughlin J, Witte ON. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. *J Exp Med.* 1995, 181: 307-313.
38. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995, 92: 11746-11750.
39. Afar DE, Goga A, McLaughlin J et al. Differential complementation of Bcr-Abl point mutations with c-Myc. *Science.* 1994; 264:424-426.
40. Strife A ve Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol.* 1988; 25: 1-19.
41. Clarkson B, Strife A. Cytokinetic considerations relevant to development of a successful therapeutic strategy in chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk Lymphoma.* 1993, 11: Suppl 1: 101-107.
42. Verfaillie CM, Hurley R, Zhao RCH et al. Pathophysiology of CML: do defects in integrin function contribute to the premature circulation and massive expansion of the BCR/ABL positive clone? *J Lab Clin Med.* 1997; 129: 584-591.

43. Cortez D, Kadlec L, Pendergast AM. Structural and signaling requirements for BCR-ABL-mediated transformation and inhibition of apoptosis. *Mol Cell Biol.* 1995; 15: 5531-5541.
44. Brown RD, Yuen E, Kronenberg H et al. Stimulation of persisting colonies in agar cultures by sera from patients with CML and AML. *Blood.* 1986; 68: 37-40.
45. Estrov Z, Kurzrock R, Wetzler M et al. Suppression of chronic myelogenous leukemia colony growth by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors: a novel application for inhibitors of IL- 1 activity. *Blood* 1991; 78: 1476-1484.
46. Kantarjian H. M, Keating M. J, Talpaz M et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: analysis of 242 patients. *Am J Med.* 1987; 83: 445– 454
47. Ahuja H, Bar-Eli M, Advani SH et al. Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6783-6787.
48. Stuppia L, Calabrese G, Peila R et al. P53 loss and point mutations are associated with suppression of apoptosis and progression of CML to myeloid blast crisis. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 98: 28-35.
49. Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J et al. Hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 50: 1683, 1982
50. Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia. *BMJ*, 1997, 314: 657-660
51. Mark H. F. Sokolic R. A et al. Conventional cytogenetics and FISH in the detection of BCR/ABL fusion in chronic myeloid leukemia (CML). *Exp Mol Pathol*, 2006. 81(1):1-7.
52. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD, et al. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
53. Hochhaus A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia (CML). *Onkologie.* 2008 Nov;31(11):576-8.

54. Sokal JE: Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment. *Baillieres Clin Haematol* 1987; 1: 907–929.
55. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R et al. Collaborative CML Prognostic Factors Project Group: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–858.
56. J.Hasford, M.Pffirmann, R.Hehlmann et al. Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: Nontransplant therapy. *Semin Hematol*, 2003, 40: 4-12
57. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. *Blood* 2011- 118:686–692.
58. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM et al. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3944-5.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myelogenous leukemia V.3.2014.
60. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993; 82: 398– 407.
61. 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): 1616-1620.
62. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med* 1995;122:254–261.
63. Guilhot F, Chastang C, Michallet M 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;337:223–229

64. 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.
65. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–652.
66. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferonalpha treatment. *Blood* 2008;111:1039–1043
67. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355: 2408–2417.
68. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994–1004.
69. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99: 1928-1937
70. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials [abstract]. *Blood*. 2004;104:11a. Abstract 23.
71. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99:3530-3539.
72. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-65.

73. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *Oncologist*. 2003;8:531-538.
74. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate.' *Nat Med*, 2007;13:15.
75. 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.
76. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Steegmann JL et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Haematologica*. 2003;88(10):1117-1122.
77. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*. 2008;112(4):837-845.
78. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G et al. Response definitions and European Leukemianet Management recommendations. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep;22(3):331-41
79. Michele Baccarani, Michael W. Deininger, Gianantonio Rosti et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: *blood*. 2013 122: 872-884)
80. Jabbour E, Cortes JE ve Kantarjian HM. Suboptimal Response to or Failure of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: What Is the Optimal Strategy? *Mayo Clin Proc*. 2009, February; 84(2): 161–169.
81. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D et al. 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 Feb 15; 111(4): 1774-1780.
82. 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.
83. Kantarjian H, Shah NP, 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
 84. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012 Feb 2;119(5):1123-9.
 85. 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.
 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. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204–3212.
 89. 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.
 90. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012 Oct;26(10):2197-203
 91. Cervantes F, Baccarani M, Lipton J et al. Dasatinib long-term efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with

- resistance or intolerance to imatinib: A 2-year update of the START-C Study. *Haematologica* (EHA Meeting Abstr) 2008;93:abstract 0934.
92. Guilhot F, Apperley JF, Kim DW et al. Efficacy of dasatinib in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib: 2-year follow-up data from START-A (CA180-005). *Blood* (ASH Annu Meeting Abstr) 2007;110:145a; abstract 470.
 93. Kantarjian HM, Giles F, Bhalla K et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 2-Year Follow-up Results of a Phase 2 Study. *Blood* (Ash Annu Meeting Abstr) 2008;112:abstract 3238.
 94. Le Coutre P, Giles F, Hochhaus A et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. *Blood* (Ash Annu Meeting Abstr) 2008;112:abstract 3229.
 95. Giles F, Larson R, Kantarjian H et al. Nilotinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) who are resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting) 2008;26:abstract 7017.
 96. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: Therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2008;14: 3881–3888.
 97. Ross DM ve Hughes TP. Current and emerging tests for the laboratory monitoring of chronic myeloid leukaemia and related disorders. *Pathology* 2008; 40: 231–246.
 98. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N- nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: High efficacy of drug combinations. *Blood* 2006;108:2332–2338.
 99. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.

100. von Bubnoff N, Manley PW, Mestan J et al. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). *Blood* 2006;108: 1328–1333
101. 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.
102. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F et al. 107 In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006 Dec 1;66(23):11314-22.
103. 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.
104. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X 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 Nov 6;16(5):401-12.
105. Cortes JE¹, Kantarjian H, Shah NP et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29;367(22):2075-88
106. 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.
107. Wong S ve Witte ON. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 247-306.
108. Gambacorti-Passerini C, Le Coutre P, Zucchetti M et al. Binding of imatinib by alpha(1)-acid glycoprotein. *Blood*, 2002. 100(1): 367-368.
109. Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(20): 1641-50

110. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):1018-1029.
111. Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1116-1128.
112. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2009;114(10):2168-2171.
113. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood.* 2011;118(5):1208-1215.
114. Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2011;25(1):7-22.
115. Gruber FX, Ernst T, Porkka K, et al. Dynamics of the emergence of dasatinib and nilotinib resistance in imatinib-resistant CML patients. *Leukemia.* 2012;26(1):172-177.
116. Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood.* 2013;121(3): 489-498.
117. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR- ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2013;121(18):3703-3708.
118. Parker WT, Ho M, Scott HS, Hughes TP, et al. Poor response to second-line kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile. *Blood.* 2012;119(10): 2234-2238.

- 119 Smith CC, Brown M, Parker WT et al. Single Molecule Real Time (SMRT™) sequencing sensitively detects the evolution of polyclonal and compound BCR-ABL mutations in patients who relapse on kinase inhibitor therapy. [abstract] Blood. 2012;120(21). [Abstract 917]
120. Soverini S, De Benedittis C, Machova Polakova K et al. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra- deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain [published online ahead of print June 21, 2013]. Blood. doi:10.1182/blood-2013-03-487728.
121. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol. 2012;30(28): 3486-3492.
122. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J Clin Oncol. 2009;27(3):469-471.
123. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, 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):401-412.
124. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2012;367(22):2075-2088.
125. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the PACE trial. [abstract] Blood. 2012;120(21). [Abstract 163]
126. Kantarjian HM, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Efficacy and safety of ponatinib in patients with accelerated phase or blast phase chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: 12-month follow-up of the PACE trial. [abstract] Blood. 2012;120(21). [Abstract 915]
127. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management

- recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-6051.
128. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10): 3794-3800.
 129. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8):1838-1843.
 130. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) and the German CML Study Group. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768.
 131. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on CML. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on
 132. Deininger MWN, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome- negative cells. *Cancer*. 2007;110(7):1509-1519.
 133. Lee SE, Choi SY, Bang JH, et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet*. 2012;205(11): 563-571.
 134. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working Party analysis. *J Clin Oncol*. 2010; 28(16):2748-2754.

135. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2011;117(25):6793-6800.
136. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108(6):1809-1820.
137. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
138. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(5):2024-2027.
139. McWeeney SK, Pemberton LC, Loriaux MM, et al. A gene expression signature of CD341 cells to predict major cytogenetic response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Blood*. 2010;115(2): 315-325.
140. Jiang X, Forrest D, Nicolini F, et al. Properties of CD341 CML stem/progenitor cells that correlate with different clinical responses to imatinib mesylate. *Blood*. 2010;116(12):2112-2121.
141. White DL, Dang P, Engler J, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2761-2767.
142. White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomized to high-dose imatinib achieve better responses and have lower failure rates than those randomized to standard-dose imatinib. *Haematologica*. 2012; 97(6):907-914.

143. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CTH, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med.* 2012;18(4):521-528.
144. Angelini S, Soverini S, Ravegnini G, et al. Association between imatinib transporters and metabolizing enzymes genotype and response in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy. *Haematologica.* 2013;98(2):193-200.
145. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1029-35.
146. Goh HG, Kim YJ, Kim DW, et al. Previous best responses can be re-achieved by resumption after imatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: implication for intermittent imatinib therapy. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jun;50(6):944-51.
147. David M. R, Susan B, John F. S, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013 122 : 470 - 471
148. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):58-60. Epub 2006 Sep 14.
149. 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.
150. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood.* 1993 Aug 1;82(3):691-703.

151. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med.* 1979; 300: 333-337
152. Gratwohl A, Brand R, Apperley, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe: Transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2006; 91: 513-521
153. Osborn M ve Hughes T. Managing imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Hematol.* 2010 Mar;17(2):97-103.
154. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998; 352: 1087-1092.
155. O'Dwyer ME ve Druker BJ. Chronic myelogenous leukaemia-new therapeutic principles. *J Intern Med,* 2001. 250(1):3-9.
156. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica.* 2006; 91: 452–459
157. Adrian FJ, Ding Q, Sim T, Velentza A, et al. Allosteric inhibitors of BCR-abl-dependent cell proliferation. *Nat Chem Biol.* 2006;2(2):95–102
158. Azam M, Seeliger MA, et al. Activation of tyrosine kinases by mutation of the gatekeeper threonine. *Nat Struct Mol Biol.* 2008;15(10):1109–18
159. Hantschel O. Allosteric BCR-ABL inhibitors in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: novel opportunities for drug combinations to overcome resistance. *Haematologica.* 2012 Feb;97(2):157-9.
160. Kantarjian H, le Coutre P, Cortes J, et al. Phase 1 study of INNO-406, a dual Abl/Lyn kinase inhibitor, in Philadelphia chromosome-positive leukemias

- after imatinib resistance or intolerance. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11):2665-72.
161. Melo JV, Chuah C. Novel agents in CML therapy: tyrosine kinase inhibitors and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:427-35.
162. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:461-76.
163. Burke AC, Swords RT, Kelly K, et al.. Current status of agents active against the T315I chronic myeloid leukemia phenotype. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 Mar;16(1):85-103.
164. Bokemeyer C, Fiedler W, Moll J, et al. Simultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4355-64.
165. Howard S, Berdini V, Boulstridge JA, et al. Fragment-based discovery of the pyrazol-4-yl urea (AT9283), a multitargeted kinase inhibitor with potent aurora kinase activity. *J Med Chem*. 2009 Jan 22;52(2):379-88.
166. Moore AS, Blagg J, Linardopoulos S, et al. Aurora kinase inhibitors: novel small molecules with promising activity in acute myeloid and Philadelphia-positive leukemias. *Leukemia*. 2010 Apr;24(4):671-8.
167. Tanaka R, Squires MS, Kimura S, et al. Activity of the multitargeted kinase inhibitor, AT9283, in imatinib-resistant BCR-ABL-positive leukemic cells. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2089-95.
168. Burke AC, Swords RT, Kelly K, et al. Current status of agents active against the T315I chronic myeloid leukemia phenotype. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 Mar;16(1):85-103.
169. Melo JV, Chuah C. Novel agents in CML therapy: tyrosine kinase inhibitors and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:427-35.

170. Cortes J, Lipton JH, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2573-80.
171. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114:4933–4938
172. 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.
173. Jerald P. Radich, Kenneth J. Kopecky, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012 120: 3898-3905
174. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12:7374-9.
175. Jabbour E, Soverini S. Understanding the role of mutations in therapeutic decision making for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46 (2 Suppl 3):S22-6.
176. Soverini S, Hochhaus A, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208-15,
177. Stephen G O'Brien, François Guilhot, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 186
178. Roszkiewicz F, Garidi R, et al. Tyrosine kinase inhibitors and solid tumours: case report and review of the literature. *Pharmacology*. 2009;84(1):38-41

179. Duman BB, Paydas S ve ark. O'Brien. Leuk Lymphoma. 2012 Sep;53(9):1706-8,
180. 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
181. 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.
182. 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.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KML	: Kronik Myeloid Lösemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EUTOS	: European Treatment and Outcome Study
Ph	: Philadelphia
PCR	: polimeraz zincir reaksiyonu
RQ-PCR	: Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
ALL	: Akut lenfositik lösemili
AML	: Akut myeloid lösemili
mRNA	: Messenger RNA
GDP	: Guanozin difosfat
GTP	: Guanozin trifosfat
Ser-thr	: Serin-treonin
GEF	: GDP-GTP exchange factor
GAP	: Guanosine triphosphatase-activating function
GRB2	: Growth factor receptor-bound protein 2
JAK-STAT	: Janus kinase-signal transducers and activators of transcription
FAK	: Focal adhesion kinase, SOS; son-of-sevenless
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
LAP	: Lökosit alkalen fosfataz
Hg	: Hemoglobin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
IFN- α	: İnterferon alfa

AHKHN	: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
THY	: Tam hematolojik yanıt
TMY	: Tam moleküler yanıt
MMY	: Majör moleküler yanıt
TSY	: Tam sitogenetik yanıt
MSY	: Majör sitogenetik yanıt
PSY	: Parsiyel sitogenetik yanıt
MinSY	: Minör sitogenetik yanıt
ELN	: The European LeukemiaNet
FDA	: Food and Drug Administration
KKA	: Klonal Kromozomal anomali
KKA/Ph+	: Philadelphia pozitif hücrelerde ek klonal kromozomal anomali
KKA/Ph-	: Philadelphia negatif hücrelerde ek klonal kromozomal anomali

GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: (KML' de Ph Kromozomu)	10
Şekil 2: (KML' de t(9;22)-(q34;q11) Translokasyonu ve Füzyon Proteinleri)	12
Şekil 3: (p160BCR, p145ABL ve p210BCR-ABL'nin Fonksiyonel Bölgeleri)	14
Şekil 4: (p210 BCR-ABL' nin Sinyal Yolakları)	15
Şekil 5: (İmatinib mesilate)	27
Şekil 6: (Tirozin kinaz inhibitörü etki mekanizması)	28
Şekil 7: (Dasatinib biyokimyasal yapısı)	33
Şekil 8: (Nilotinib biyokimyasal yapısı)	34
Grafik 1: (İmatinib tedavisi optimal yanıt oranları)	50
Grafik 2: (Dasatinib tedavisi optimal yanıt oranları)	53
Grafik 3: (Nilotinib tedavisi optimal yanıt oranları)	54
Grafik 4: (KML ilişkili mortalite/kümülatif insidans)	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa
Tablo 1. (Sokal, Hasford ve EUTOS risk skorlamaları)	23
Tablo 2. (KML' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi)	25
Tablo 3. (İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı)	31
Tablo 4. (Birinci basamak tedaviye yanıt kriterleri)	32
Tablo 5. (İmatinibe dirençli kronik evre KML hastalarında ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine (dasatinib, nilotinib) yanıt tanımları)	36
Tablo 6. (TKİ'lerinin invitro BCR-ABL1 (mutasyon olmadan ve sık görülen nokta mutasyonları ile) duyarlılıkları)	39
Tablo 7. (Dünya Sağlık Örgütü hematolojik toksisite kriterleri)	45
Tablo 8. (Hasta Özellikleri)	47
Tablo 9. (Eşlik eden kronik hastalıklar)	48
Tablo 10. (İmatinib tedavisine yanıt oranları)	50
Tablo 11. (İmatinib tedavisi ilişkili yan etkiler)	52
Tablo 12. (İkinci basamak tedavi ile ilişkili hematolojik yan etkiler)	55
Tablo 13. (İkinci basamak tedavi ile ilişkili hematolojik olmayan yan etkiler)	56
Tablo 14. (Birikimli sıklık yöntemi ile KML ve komorbid hastalık ilişkili ölüm oranları)	57
Tablo 15. (Yıllara göre KML ilişkili sağkalım oranları)	58