

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

**2003-2011 YILLARI ARASINDA  
EÜTF HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TANI ALAN VE TKİ  
UYGULANAN KML HASTALARININ KLİNİK,  
DEMOGRAFİK VE YANIT ÖZELLİKLERİNİN GERİYE  
DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ümit ÇAVDAR**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fahri ŞAHİN**

**İZMİR-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin başlangıcından itibaren güleryüz ve hoşgörüsüyle hep yanımızda olduğunu hissettiren, türlü fedakarlıklarla daha iyi bir çalışma ortamı sunan ve deneyimleri ile eğitim hayatıma birçok katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e, bilgi ve tecrübeleriyle daha doğru, daha üstün bir bakış açısı kazandıran ve bilinmeyeni araştırma arzusu aşıl原因an İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamın belirlenmesi ve sonuçlanması sürecinde her türlü desteği esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fahri ŞAHİN'e, verilerin yazım aşamasında ve değerlendirilmesinde tavsiyelerini aldığım, bu konuda sabır ve hoşgörü gösteren Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Güray SAYDAM'a, verilerin taranması ve işlenmesi aşamasında fedakarlık gösterip, emek harcayan Sayın Dr. Sibel İLGÜN'e ve uzmanlık eğitimim süresince fikir alışverişinde bulunduğum, sıkıntı ve sevinçleri paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar Dizini .....	v
Tablolar ve Şekiller Dizini .....	vii
Özet .....	ix
İngilizce Özet (abstract).....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım, Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....	3
2.2. Patogenez:.....	4
2.2.1. KML Moleküler Genetiği: .....	4
2.2.1.1. c-ABL Onkogeni: .....	4
2.2.1.2. BCR Geni ve Proteini:.....	5
2.2.1.3. Bcr-Abl Füzyon Geni, Füzyon Proteini: .....	6
2.2.1.4. Ph(-) KML ve Varyant Ph Patogenezini.....	7
2.2.2. KML'nin Hücresel Biyolojisi ve BCR-ABL Aracılı Malign Transformasyon .....	8
2.2.2.1 Tirozin Kinaz Aktivitesi ve Kontrolü: .....	9
2.2.2.2 Lösemik Klonun Proliferasyonu: .....	9
2.2.2.3 Kendini Yenileme (Self-Renewal): .....	9
2.2.2.4 Apoptozise Direnç Ve Apoptoz İnhibisyonu: .....	10
2.2.2.5 Hücresel Adezyonun Bozulması: .....	10
2.2.2.6 Genetik İstabilite .....	10
2.2.2.7 Sinyal Yolaklarının Aktivasyonu .....	11
2.3. KML Tanısı ve Klinik Bulgular .....	11
2.4. KML Ayırıcı Tanısı .....	14
2.5. KML'de Prognoz.....	16
2.6. KML Tedavisi .....	17
2.6.1. KML Tedavisinin Tarihsel Gelişimi .....	17
2.6.2. Genel Bakış .....	18
2.6.3. KML'de Tedavi Yönetimi .....	19
2.6.3.1 Tedaviye Yanıt Tanımları.....	21
2.6.3.2 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi .....	22
2.6.3.3 Tedavi Yanıtının İzlenmesi .....	23

2.6.4. İmatinib İntoleransı, İmatinibe Direnç ve TKI'leri ile Olan Yan Etkiler	24
2.6.5 Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	29
2.7 KML Tedavisiyle İlgili Bazı Önemli Çalışmalar	32
2.7.1. İmatinib	32
2.7.2. Kombinasyon Tedavileri	34
2.7.3. İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri	34
2.7.3.1. Nilotinib	35
2.7.3.2. Dasatinib	36
2.7.4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli	38
2.8. Yeni Tedavi Yaklaşımları	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 Hastalar	40
3.2 Yanıt Değerlendirmesi	40
3.2.1 Hematolojik Yanıt Kriterleri	40
3.2.2 Sitogenetik Yanıt Kriterleri	40
3.2.3 Moleküler yanıt Kriterleri	41
3.3 Başlangıç Tedavisi Durumu	41
3.4 Yan Etki Durumu	41
3.5 İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı	41
3.6 Son Durum	42
4. BULGULAR	43
4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	43
4.2 Hematolojik Yanıt	44
4.3 Sitogenetik Yanıt	46
4.3.1 Tam Sitogenetik Yanıt	46
4.4 Moleküler Yanıt	47
4.4.1 Tam Moleküler Yanıt	48
4.4.2 Major Moleküler Yanıt	49
4.4.3 Moleküler Yanıt Sağlanamayan Hastalar	49
4.5 Yan Etki Durumları	50
4.6 Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Kullanım Durumu	50
5. TARTIŞMA	51
6. KAYNAKLAR	58

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALL</b>	: Akut Lenfoid Lösemi
<b>Abl</b>	: Abelson geni
<b>AHKHN</b>	: Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
<b>AML</b>	: Akut Myeloid Lösemi
<b>A-MuLV</b>	: Abelson Mürin Lösemi Virüsünün
<b>Arg</b>	: Abl ile ilgili gen
<b>BAP-1</b>	: Bcr-associated protein-1
<b>bcr</b>	: Breakpoint cluster region
<b>BU</b>	: Busulfan
<b>CY</b>	: Siklofosfamid
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DASISION</b>	: Dasatinib versus İmatinib Study in Treatment Naive CML-CP Patients
<b>EBMT</b>	: European Group for Bone Marrow Transplantation
<b>ELN</b>	: European Leukemia Net
<b>ENESTnd</b>	: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	: Fluoresans in situ hibridizasyon
<b>GAP</b>	: GTPaz-aktive edici protein
<b>GEF</b>	: Guanidin exchange faktör
<b>GDP</b>	: Guanidin difosfat
<b>GTP</b>	: Guanidin trifosfat
<b>GVHH</b>	: Graft Versus Host Hastalığı
<b>GİST</b>	: Gastrointestinal Stromal Tümör
<b>HU</b>	: Hidroksiüre
<b>IRIS</b>	: International Randomized Study of Interferon and STI571
<b>KMML</b>	: Kronik Myelomonositik Lösemi
<b>MAP</b>	: Mitojen-aktivatör protein
<b>MDACC</b>	: MD Anderson Cancer Center
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik sendromlar
<b>MPN</b>	: Myeloproliferatif neoplaziler

<b>M-bcr</b>	: Major breakpoint cluster region
<b>m-bcr</b>	: Minör breakpoint cluster region
<b>μ-bcr</b>	: Micro breakpoint cluster region
<b>PDGF</b>	: Platelet-derived growth factor
<b>PACE</b>	: Ponatinb Ph+ ALL and CML Evaluation
<b>PI3K</b>	: Fosfatidil Inositol 3 Kinaz
<b>RT-Q-PCR</b>	: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
<b>STAT</b>	: Signal Transducers and Activators of Transcription
<b>START-C</b>	: Src/Abl Tirozin Kinaz İnhibition Activity Research Trial C
<b>TBI</b>	: Total Body Irradiation
<b>TKI</b>	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
<b>TOPS</b>	: Tirozin Kinaz İnhibitor Optimization and Selectivity
<b>WHO</b>	: World Health Organisation

## TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Bcr ve Abl genlerindeki kırılma noktaları ve Bcr/Abl füzyon proteinleri
- Şekil 2. Lösemik proliferasyon
- Tablo 1. Akselere Faz Kriterleri
- Tablo 2. Blastik Faz Tanı Kriterleri
- Tablo 3. KML Risk Skorlamaları
- Tablo 4. KML Tedavi Önerileri
- Tablo 5. Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi
- Tablo 6. İmatinibe Dirençli Kronik Evre KML Hastalarında 2. Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Yanıtın Değerlendirilmesi
- Tablo7. TKI'lerine direnç ile ilişkili mutasyonlar
- Tablo 8. İkinci kuşak TKI'lerinde mutasyonlara duyarlılık durumları
- Tablo 9. İkinci kuşak TKI seçimi (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)
- Tablo 10. Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli EBMT Risk Skoru
- Tablo11. Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları
- Tablo 12. Değerlendirmeye alınan tüm hastaların cinsiyet dağılımları
- Tablo 13. Değerlendirmeye alınan tüm hastaların yaş dağılımları
- Tablo 14. Sokal risk grubuna göre hasta dağılımları
- Tablo 15. başlangıç tedavisine göre hastaların dağılımı
- Tablo 16. imatinib tedavisine başlanma zamanına göre erken/geç kronik faz KML hastaları
- Tablo 17. THY alınan hastaların demografik verileri
- Tablo 18. THY alınan hastaların aldığı tedavilere göre dağılımı
- Tablo 19. THY alınan hastaların sağ kalım ve yanıt durumları
- Tablo 20. THY alınamayan hastalar ()
- Tablo 21. İmatinib başlandıktan itibaren ilk 12 ay içerisindeki sitogenetik yanıt dağılımı
- Tablo 22. TSY alınan hastaların değerlendirilmesi
- Tablo 23. İmatinib tedavisi başlandıktan itibaren 18 ay içerisindeki moleküler yanıt durumları
- Tablo 24. Moleküler yanıt alınan hastaların (TMY/MMY) değerlendirilmesi

- Tablo 25. Moleküler yanıt alınamayan hastaların daha sonraki değerlendirmelerinde son durum
- Tablo 26. Moleküler yanıt alınmayan hastaların değerlendirmesi
- Tablo 27. İmatinibe bağlı gelişen yan etki durumu ve
- Tablo 28. Yan etki grlen hastaların değerlendirilmesi
- Tablo 29. 2. Kuşak TKI'ne geçilen hastalarda yanıt durumu
- Tablo 30. 2. Kuşak TKI'ne geçilen hastaların değerlendirilmesi



## ÖZET

### 2003-2011 yılları arasında EUTF hematoloji kliniğinde tanı alan ve TKI uygulanan KML hastalarının klinik, demografik ve yanıt özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi

Dr. Ümit ÇAVDAR

Ege Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Ege Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları anabilim Dalı Bornova/ İZMİR

**Amaç:** 2000'li yılların başında, KML tedavisinde çok ciddi bir gelişme olmuş ve tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat klinik kullanıma girmiştir. Bu ilaç, hastalık üzerine küratif etki göstermemekle birlikte, hastalığın kronik benign bir süreç izlemesini sağlamıştır. İmatinib mezilat 2003 yılından itibaren ülkemizde kullanıma girmiş ve halen kullanılmaktadır. İmatinib kullanan hastaların 8 yıllık takibini irdeleyen çalışmalarda, bu hastaların yaklaşık %40'nın artık ilacı kullanmadığı, bunların %25 inde direnç, %15'inde intolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu iki grup hastada gerek ikinci kuşak TKI ve gerekse allojeneik kök hücre nakli gibi diğer tedavi metodlarının uygulanması gereklidir. Ayrıca, bu çalışmalarda, bu hastalarda, bu kadar süre beklemeden, güncel kılavuzlar ışığında yapılan takipler esnasında da hastalığın gidişatı ve tedaviye vereceği yanıtın öngörülmesinin mümkün olabileceği saptanmıştır. Bütün bunlara istinaden, bu çalışmada, 2003 yılından itibaren kliniğimizde KML tanısı alan ve imatinib mezilat ile tedavisi başlanan hastalarımızın klinik gidişatı, tedavi takiplerinin dökümantasyonu ihtiyacı doğmuş ve bu çalışma planlanmıştır.

**Materyal Metod:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde 2003 ve 2011 yılları arasında Ph (+) KML tanısı ile izlenen ve tirozin kinaz inhibitörü tedavisi uygulanan hastalar klinik, demografik ve yanıt özellikleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 72 hasta çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 72 hasta alındı. Hastaların 30'u(%41.6) erkek, 42'si(%58.4) kadındı. Yaşları 15 ile 79 arasında değişmekte ve ortalama yaş 47 saptandı. Değerlendirmeye tanı anında kronik fazda olan hastalar alındı. Sokal risk skoruna göre hastaların %33.4'ü(24 hasta) düşük riskli, %41.6'sı(30hasta) orta riskli, %25'i(18hasta) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Tanıdan sonra başlangıç tedavisi olarak imatinib öncesinde tedavi modaliteleri (busulfan, IFN, IFN+ARA-c kombinasyonu, hidroksiüre) uygulanan 17 hasta(%23.6), imatinible birlikte veya öncesinde hidroksiüre verilen 16 hasta(%22.2) ve sadece imatinib tedavisi verilen 39 hasta(%54.1) bulunmaktaydı. 54 hasta(%75) erken kronik fazda iken 18 hasta(%25) geç kronik fazdaydı.

İmatinib tedavisi başlandıktan itibaren ilk 3 ayda, 72 hastanın tamamı hematolojik yanıt açısından değerlendirildi. 58 hastada(%80.5) tam hematolojik yanıt ulaşıldı. 14 hastada(%19.5) hematolojik yanıt ulaşılamamıştır.

THY alınan hastaların son yanıt durumları 1 - 125 ay arasında değişen ortalama 4.2 yıl sonrasında tekrar değerlendirildiğinde 58 hastanın 30'unda(%51.7'sinde) TMY ve/veya TSY, 20'sinde(%34.4'ünde)THY, 5 hastada(%8.6) MMY ve 3 hastada(%5.1) ölüm gelişmiştir.

Sitogenetik yanıt açısından 72 hastadan 30'unun verileri değerlendirme için uygundu. 24 hastada (%80) ilk 12 ayda tam sitogenetik yanıt saptandı.

72 hastadan 55'inin verileri moleküler yanıt değerlendirilmesi için uygundu. 55 hastadan 33'ünde(%60'ı) tam(26 hasta) veya major(7hasta) herhangi bir moleküler yanıt ulaşılmıştır.

Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde akselere veya blastik faza progrese olan 4 hasta (%5.5) vardır. 5 hasta yan etki ve 7 hasta yanıtızsızlık nedeniyle olmak üzere 12 hastada dasatinib veya nilotinibe geçilmiştir(%16.6).

**Sonuç:** İmatinib kronik faz KML tedavisinde birinci basamakta etkili bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Bizim merkezimizde elde edilen yanıtlar uluslararası kriterler ile benzerlik göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** KML, imatinib, hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt, moleküler yanıt

## ABSTRACT

### **A retrospective analysis of CML patients who were diagnosed in 2003-2011 years at Ege University Faculty of Medicine Department of Haematology and treated with TKI imatinib for response rates and clinical and demographical features**

Dr. Ümit Cavdar

Ege University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Ege University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Bornova / IZMIR

umitcavdar@yahoo.com

**Purpose:** Starting in early 2000s, by the use of imatinib for the treatment of CML patients, a very important improvement has become in the area of CML treatment. Although it is not curative, it provides long term disease control. Imatinib is still a good choice for CML patients since 2003. With a follow up 8 years imatinib was discontinued for the adverse events in %15 of patients and for lack of efficacy in %25 of patients. The treatment option for these patients is either allogeneic haematopoietic cell transplantation or second generation TKI. It has been seen that it is possible to predict the progression of the disease by these studies and guidelines. This study shows the response rates of patients who treated with imatinib at Ege University hospital department according to the guidelines.

**Material and Method:** 72 Ph positive CML patients who treated with imatinib at Ege University hospital department between the years 2003 and 2011 have been evaluated retrospectively as their response rates, clinical features and demographic features.

**Results:** 72 patients were evaluated. 42 percent of patients (30) were men and 58 percent were women (42). Median age was 47. The patients were classified into 3 groups. The patients who underwent treatment with only imatinib as an initial treatment were 54 percent (39), treatment with HU before or at the same time with imatinib were 24 percent (17) and the patients who treated with IFN, ARA-c, busulphan etc. before imatinib were 22 percent (16) of total. % 33, %42, %25 of the patients were with low, medium and high Sokal score respectively.

%80(58) of the 72 patients has reached complete hematologic response at the time 3 months. After nearly 4.2 years follow up 60 percent of these people reached complete cytogenetic response or molecular response.

24 of the 30 patients who were able to evaluate for cytogenetic response have demonstrated complete cytogenetic response at 12 months(%80).

60 percent(33) of 55 patients who were able to evaluate for molecular response have demonstrated any of the molecular response at 18 months.

It is reported that 4 patients had a progress to accelerated or blastic phase. 12 patients used second generation TKIs(%16.6).

**Conclusion:** In the era of second generation TKIs imatinib is stil being used as first line treatment of CML. Based on guidelines the results of our center is similar with the studies reported before.

**Key words:** CML, hematologic response, cytogenetic response, moleculer response

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Kronik myelositer lösemi kronik myeloproliferatif hastalıklardan granüler serinin hakim olduğu bir lösemi tipidir. Diferansiasyonun her basamağındaki myeloid elementlerin proliferasyonu ve adhezif özelliklerinin kaybı ile karakterize klonal bir hematopoietik kök hücre malignitesidir. İlk olarak 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Yetişkin lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Bilinen ailesel yatkınlık yoktur. İyonize radyasyon ve benzer başlıca predispozan faktörlerdir. Erkeklerde hafifçe daha fazla olmak üzere yıllık insidansı 100binde 1-2'dir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. İmatinib öncesinde tanıdan sonra ortalama sağkalım yaklaşık 5 seneydi. Tirozin kinaz inhibitörlerinin survi üzerine dramatik etkilerinden dolayı batı ülkelerinde prevalans sürekli artmaktadır. 2040 yılında Amerikada KML ile yaşayan 250 binden fazla insanın olacağı tahmin edilmektedir.

1960 yılında Philadelphia şehrinde Nowell ve Hungeford tarafından kronik myelositer lösemi hastalarında saptanan G kromozomu anormalliği hastalığının patogenezi ve tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Daha sonra kromozom bantlama yöntemi ile bu anormalliğe 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyonun neden olduğu gösterilmiştir. KML'de moleküler defektin ortaya konması ile hastalıkla ilgili moleküler bozuklukların daha eksiksiz anlaşılması sağlanmış ve tedavide çok etkili olan tirozin kinaz inhibisyonuna yönelik oral ilaçlar geliştirilmiştir. İlk tirozin kinaz inhibitörü imatinibin klinik kullanıma girmesinin üzerinden yaklaşık 10 yıl geçti. İmatinib öncesinde Ph pozitif KML'nin tedavisi hidroksiüre, IFN alfa, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli ile yapılmaktaydı. Günümüzde kronik faz KML'nin temel tedavisi imatinib, dasatinib, nilotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ve allojeneik kök hücre naklidir. KML tedavisinde birinci basamak imatinib, 2. basamak dasatinib veya nilotinib iken ilaç tedavisine yanıtızsızlık veya akselere faz ve blastik fazdaki hastalarda allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir. TKI'leri çok etkili hatta küratiftir. Allojenik kök hücre naklinde sonuçların zamanlamaya çok bağlı olmasından dolayı tedavi algoritması hastaya özeldir. 2. Kuşak TKI'lerinin seçiminde bazı mutasyonların saptanması yol göstericidir. Bazı mutasyonlar özellikle dasatinibe dirençli iken diğer bir kısım mutasyon nilotinibe direnç gösterir. T315I mutasyonu ise her ikisine de dirençlidir. Ayrıca seçilecek ilaca özgü yan etki potansiyelleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik faz KML hastalarının büyük çoğunluğu başlangıç tedavisi olarak imatinibe mükemmel yanıt vermektedirler. Birçok hasta tedavinin birinci yılında en iyi yanıtı ulaşırken, bazı hastalar 5 yıldan daha uzun süre tedaviye yanıtlarını artırmaya devam etmektedir. Optimal metod kesin olmasa da hastalık durumunu düzenli olarak takip etmek önemlidir. Kemik iliği biyopsi örneğinin rutin sitogenetik analizi KML'de yanıtı izlemde

altın standarttır. Birçok hasta tam sitogenetik yanıt ulaşabildiği için FISH, PCR gibi daha sensitif yöntemler hem kalitatif, hem kantitatif amaçlı artarak bir arada kullanılmaktadır. Tedaviyi değerlendirmek için hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt kavramları kullanılmaktadır.

KML'de ilk basamak olan imatinib tedavisinde belirli sürelerde istenen hedeflere ulaşılmasına göre European Leukemia Net optimal yanıt, suboptimal yanıt ve yanıtızlık kavramları oluşturmuştur.

Optimal yanıtın daha düşük bir yanıt hızla yanıtız hale geleceğinden yetersizlik olarak kabul edilmelidir. Tedavide daha iddialı hedef, yanıtı çok daha önceden tahmin ederek erkenden başka tedaviye geçmektir. Ancak bir tedaviyi başka bir tedavi için veya deneysel aşamadaki bir tedavi için bırakmak her zaman haklı gerekçeler ve mantık çerçevesinde olmalıdır. Optimal yanıt, suboptimal yanıt ve yanıtızlık kavramları arasındaki sınırlar her ne kadar net bir şekilde belirlenmişse de şüphe durumunda tedavi kararı vermeden önce uygun testleri tekrarlayarak doğrulama yapmak akıllıca olacaktır.

Tedavi ve takibin pahalı ve incelikli olduğu KML gibi nadir bir hastalıkta araştırmalar ve pratikler beraber yürütülmelidir. Takipler tüm tedavinin ancak %5-10 civarı kadar harcama oluşturur. Takipler bireysel hasta yararına olacak şekilde değil kontrollü çalışmalar çerçevesinde yapılmalıdır. Halen yeni ajanlar ve keşfedilmemiş tedavi modalitelerinin araştırılması için deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu akılda tutulmalıdır.

Biz bu çalışma ile kendi merkezimizdeki KML hastalarında tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğini göstermek ve literatürdeki veriler ile karşılaştırmayı amaçladık.

2000'li yılların başında, KML tedavisinde çok ciddi bir gelişme olmuş ve tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat klinik kullanıma girmiştir. Bu ilaç, hastalık üzerine küratif etki göstermemekle birlikte, hastalığın kronik benign bir süreç izlemesini sağlamıştır. İmatinib mezilat 2003 yılından itibaren ülkemizde kullanıma girmiş ve halen kullanılmaktadır. İmatinib kullanan hastaların 8 yıllık takibini irdeleyen çalışmalarda, bu hastaların yaklaşık %40'nın artık ilacı kullanmadığı, bunların %25 inde direnç, %15'inde intolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu iki grup hastada gerek ikinci kuşak TKI ve gerekse allojeneik kök hücre nakli gibi diğer tedavi metodlarının uygulanması gereklidir. Ayrıca, bu çalışmalarda, bu hastalarda, bu kadar süre beklemeden, güncel kılavuzlar ışığında yapılan takipler esnasında da hastalığın gidişatı ve tedaviye vereceği yanıtın öngörülmesinin mümkün olabileceği saptanmıştır. Bütün bunlara istinaden, bu çalışmada, 2003 yılından itibaren kliniğimizde KML tanısı alan ve imatinib mezilat ile tedavisi başlanan hastalarımızın klinik gidişatı, tedavi takiplerinin dökümantasyonu ihtiyacı doğmuş ve bu çalışma planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım, Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Kronik Myeloid Lösemi (KML, kronik myelositik lösemi, kronik myelojen lösemi ya da kronik granülositik lösemi olarak da bilinir); olgunlaşmakta olan ve olgun granülositlerin, diferensiasyonları normal kalmak şartıyla düzensiz üretimi ve kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır (1).

KML; 2008 WHO sınıflamasına göre; Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz, Primer Myelofibroz, Kronik Nötrofilik Lösemi, Kronik Eozinofilik Lösemi ve Mast Hücre Hastalığı ile birlikte “Klasik Myeloproliferatif Neoplaziler ” arasında yer alır (2).

### **Myeloid Neoplazilerde 2008 WHO Sınıflaması**

1. Akut myeloid lösemi
2. Myelodisplastik sendromlar (MDS)
3. **Myeloproliferatif neoplaziler (MPN)**
  - 3.1 Kronik myeloid lösemi, BCR-ABL pozitif KML
  - 3.2 Polisitemia vera
  - 3.3 Esansiyel trombositemi
  - 3.4 Primer myelofibrozis
  - 3.5 Kronik nötrofilik lösemi
  - 3.6 Kronik eozinofilik lösemi, başka yerde sınıflanmamış
  - 3.7 Hipereozinofilik sendrom
  - 3.8 Mast hücreli lösemi
  - 3.9 MPH, sınıflandırılmamış
4. MDS/MPN
  - 4.1 Kronik myelomonositik lösemi
  - 4.2 Juvenil myelomonositik lösemi
  - 4.3 Atipik kronik myeloid lösemi, BCR-ABL negatif KML
  - 4.4 MDS/MPH, sınıflandırılmamış
5. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB, veya FGFR1 anormalliği ile ilişkili myeloid maligniteler

KML; erişkin lösemilerinin yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. Yıllık insidansı 100.000'de 1-2 olup, erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır (1,3 / 1). En sık yaşının 5 ve 6. dekatlarında görülmekte olup, medyan görülme yaşı 53'tür. KML insidansı yaşla

birlikte artış gösterir. Hastaların % 30 kadarı 60 yaş ve üzerinde olup, % 10 kadarı 20 yaş ve altındadır (çocuklarda daha da az- %3) (3).

Genellikle etyolojide suçlanmış bir ajan yoktur ve vakaların çoğu sporadik vakalar şeklindedir. Bilinen ailesel predispozisyon olmayıp, alkilleyici ajanlar gibi sitotoksik ilaçlara maruz kalma ile net bir ilişkisi bulunamamıştır ve viral bir etyolojinin direkt kanıtı yoktur. Sigaranın blastik krize ilerlemeyi hızlandırdığı ve KML'de sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. KML etyolojisinde bilinen tek risk faktörü iyonizan radyasyon maruziyetidir. Hastalık gelişme riskinin maruziyetten sonraki 5-12. yıl arasında pik yaptığı gözlenmiştir. Japonya'da atom bombasından sonra ve Çernobil kazasından sonra elde edilen verilere göre yüksek dozlardaki radyasyonun (doza bağımlı etki) KML oluşturabileceği düşünülmektedir.(4).

Abl1 kinaz inhibitörlerinin sağkalım üzerindeki dramatik etkisiyle, batılı ülkelerde KML prevalansı düzenli olarak artmaktadır. 2009 yılı verilerine göre ABD'de 22.475 KML hastası bulunmakta olup, bu sayının 2040 yılında > 250.000 olacağı tahmin edilmektedir (5).

KML klinik olarak kemik iliğinde myeloid serinin aşırı proliferasyonu, periferik kanda olgun myeloid serinin artışına bağlı lökositoz ve splenomegali ile karakterizedir. Karakteristik olarak klinik evreleri bifazik veya trifazik olup çoğu hasta kronik fazda başvurmaktadır. Bu faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda daha ilerlemiş fazlar olan akselere veya blastik faza progrese olmaktadır (6).

## **2.2. Patogenezi:**

KML; spesifik kromozomal anomalinin saptandığı ilk hastalık olup, bu nedenle ve tipik klinik gelişimi nedeniyle, moleküler düzeyde en iyi tanımlanmış lösemi tipidir. Kromozom bantlama yöntemlerinin gelişmesi ile **1973** yılında Dr. Janet Rowley tarafından kromozom 9'daki Abl protoonkogenin 22.kromozomdaki Bcr geni yakınına resiprokal translokasyonu gösterilmiştir. Bu yeni belirleyici keşfedildiği şehrin onuruna Philedelphia kromozomu (Ph) olarak adlandırılmıştır (7).

### **2.2.1. KML Moleküler Genetiği:**

#### **2.2.1.1. c-ABL Onkogeni:**

Abl geni, Abelson Mürin Lösemi Virüsünün ( A-MuLV ) transformasyon geni olan v-abl onkogeninin insandaki homologudur. Tirozin kinaz protoonkogenlerinin Src ailesine



üyedir. 9q34.1'de lokalize olan c-abl geni, 230 kb uzunluğunda olup, 11 ekson içermektedir. (8)

Normal Abl proteini, çekirdekte, hücre siklusunun G1 fazında tutulmasını sağlayarak hücre büyümesinin negatif düzenleyicisi olarak rol alır. Ayrıca hücrelerin genotoksik ve oksidatif stres ortamına verdiği cevabı, p53 ya da bunun fonksiyonel homoloğu olan p73 aracılığıyla apoptozisi indükleyerek kontrol eder.

Sitoplazmik Abl ise integrin ve PDGF (platelet-derived growth factor) sinyalizasyonunda rol alır (9).

### 2.2.1.2. BCR Geni ve Proteini:

KML'deki kromozomal kırılma noktaları ilk kez 1984 yılında Prakash ve Yunis tarafından 22q11.21 ve 9q34.1 subbantlarında saptanmış olup, aynı yıl Groffen ve ark. 21 KML hastasının 19'unun DNA'sında 22.kromozomun kırık noktasının 5,8 kb'lık bir bölgeye sınırlı olduğunu göstermişlerdir. Ph(+) KML'ye spesifik kromozomal kırık bölgesi olarak tanımladıkları bu bölgeye "**breakpoint cluster region- bcr**" adını vermişlerdir (10).

Sonraki yıllarda moleküler yapısı daha ayrıntılı olarak ortaya konulan Bcr geni, 1271 aminoasitten oluşmakta olup, 23 ekson içermektedir.

Gen ürünü olan protein 160kd ağırlığında olup, birkaç işlevsel bölgeye sahiptir ve p160<sup>bcr</sup> olarak adlandırılır.

BCR serin/threonin kinaz aktivitesi gösteren "**coiled-coil**" bölgesi içerir. Bu bölge Bcr'nin otofosforilasyonunu ve BAP-1'in (Bcr-associated protein-1) fosforilasyonunu sağlar (11,12).

Bcr'deki **Rho-GEF bölgesi**; Rho proteinleri için guanidin exchange faktörü olarak (GEF) fonksiyon görmektedir. G proteinlerinde guanidin trifosfat'ın (GTP) guanidin difosfat'a (GDP) dönüşümünü sağlayarak transkripsiyon faktörlerinin ve kinaz aktivasyonunun uyarılmasına neden olmaktadır (13).

Bcr'nin C-terminal ucu ise, Rac ve Cdc42 proteinleri için GTPaz-aktive edici protein (GAP) fonksiyonu olan bir bölgeye sahiptir. **GAP bölgesi** GTP hidrolizini uyararak, merkezi Rho-GEF bölgesinin aksine, tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonuna neden olur.(14)

### 2.2.1.3. Bcr-Abl Füzyon Geni, Füzyon Proteini:

9q34 kromozomunda yer alan Abl geninde kırılma noktası, 300 kD'luk bir bölgenin 5' ucundaki herhangi bir kısmında meydana gelebilir. Kırılma noktalarının sabit olduğu Abl geninin aksine Bcr geni üzerindeki kırılmalar farklı noktalarda oluşabilir ve başlıca üç tanımlanmış bölgede yer alır.

KML'li hastaların %95'inde ve ALL hastalarının yaklaşık 1/3'ünde Bcr genindeki kırılma, **M-bcr (major breakpoint cluster region)** olarak adlandırılan 5,8 kb'lık gen bölgesi üzerinde olur. M-bcr bölgesinde tarihsel olarak b1'den b5'e kadar ifade edilen ancak güncel olarak e12-e16 olarak adlandırılan 5 ekson bulunur.

M-bcr'ye ait ekson 13 (b2) ile Abl'ye ait ekson 2 (a2)'nin birleşmesi (b2a2) ve/veya M-bcr'ye ait ekson 14 (b3) ile Abl'ye ait ekson 2 (a2)'nin birleşmesi (b3a2) sonucu ortaya çıkan füzyon m(RNA) 8,5 kb uzunluğundadır ve 210 kd. ağırlığında füzyon proteinini kodlar (15,16). Bu protein ürünü, normal Abl proteinin tirozin kinaz katalitik aktivitesinden enzimatik bir bölüm içerir. Normalde Abl için sıkı bir şekilde düzenlenmiş olan tirozin kinaz aktivitesi, Bcr dizisi eklendiğinde kontrolsüz hale geçer. Bcr'nin eklenmesiyle ayrıca Abl'nin DNA proteini bağlama aktivitesi ve sito iskeletsel aktin mikrofilamentlerine bağlanması da artmaktadır. Kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi KML'nin patogenezinde temel rolü oluşturur (17,4,18).

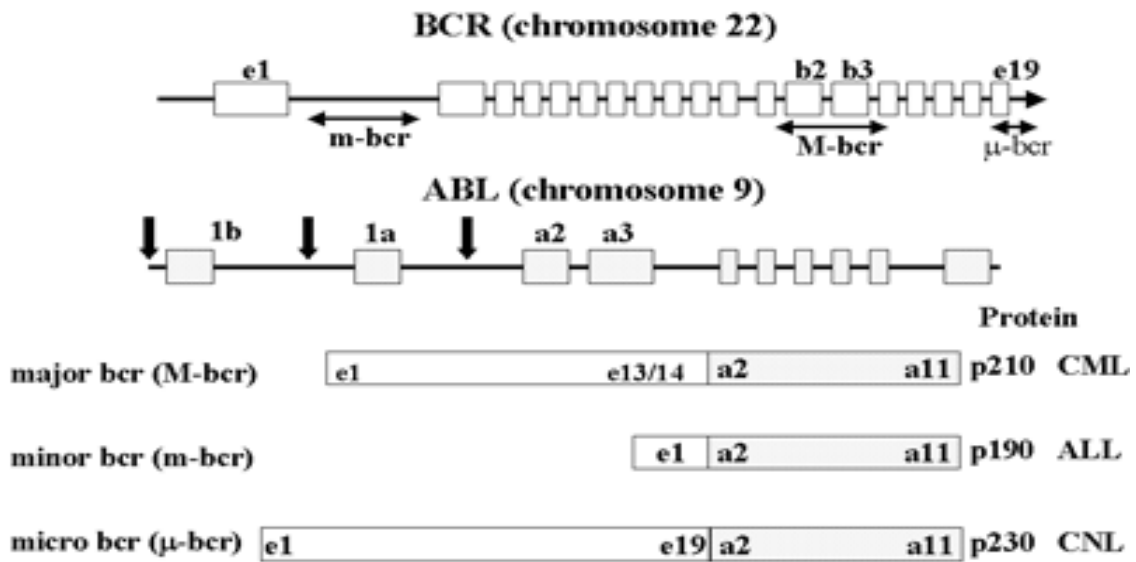
KML'li olguların % 90'ında, erişkin yaş ALL olgularının % 25-30'unda, çocukluk çağı ALL'ler ve AML olgularının %6'sında t(9,22)(q34.1,q11.7) translokasyonu saptanmaktadır(6).

### Diğer Kırılma Noktaları ve Füzyon Proteinleri

Ph(+) ALL'li erişkinlerin %50'sinde, çocukların %80'inde ve nadiren KML ve AML vakalarında Bcr'deki kırılma, M-bcr'nin 5' ucunda yer alan **m-bcr (minör breakpoint cluster region)** olarak adlandırılan bölgede oluşur. "m-bcr" geninin ilk eksonu (e1) ile Abl'nin ekson 2 (a2)'si arasındaki translokasyon sonucu oluşan (e1a2) füzyon proteini 190 kd ağırlığında olup, p210<sup>bcr/abl</sup>,ye göre daha fazla tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve daha çok akut lösemilerde gözlenir. P190<sup>bcr/abl</sup>,nin ALL'de baskın olarak görülmesi, myeloid öncüllerden çok lenfoid öncüllerdeki metabolik yolların seçici olarak bozulduğunu düşündürür. Nadiren p190<sup>bcr/abl</sup> saptanan kronik faz KML'lerin çoğunluğu KMML fenotipi göstermektedir (19).

Bcr geni üzerinde çok daha nadir gözlenen 3. kırılma bölgesi ilk defa 1990 yılında Saglio ve ark. tarafından gösterilen  **$\mu$ -bcr (micro breakpoint cluster region)** bölgesidir. Buradaki kırık noktaları ekson 18 (c3) ve ekson 19 (c4) üzerinde bulunmakta olup, Abl geninin ekson 2 (a2) arasındaki füzyon sonucu (e19a2) 230 kd'luk p230<sup>bcr/abl</sup> füzyon proteini oluşur. Nötrofilik KML de denilen daha hafif ve yavaş seyirli KML formu ile birlikte olan bu füzyon proteini varlığında daha az splenomegali, daha nadir blastik transformasyon gözlenir (20).

Son yıllarda daha nadir görülen başka **atipik bcr-abl transkriptleri** de rapor edilmiştir. (e13a2, e14a2, e1a2, e19a2, e6a2, e2a2, e8a2, e15a2, e1a3, e14a3 gibi). Bcr-abl füzyon tipleri ile lösemi fenotipi arasında kesin bir ilişki kurulamazken, bcr kısmının büyüklüğünün fenotipin akut yada kronik olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21-22).



**Şekil 1.** Bcr ve Abl genlerindeki kırılma noktaları ve Bcr/Abl füzyon proteinleri (www.cincinnatichildrens.org)

#### 2.2.1.4. Ph(-) KML ve Varyant Ph Patogenezi:

Ph kromozomu bulunan olguların %2-10'unda bir yada daha çok kromozomun olaya karıştığı kompleks translokasyonlar sonucu oluşan varyant Ph kromozomu yer alır. Varyant translokasyon 9q34 ve 22q11 dışında en sık 1p36, 3p21, 5q13, 6p21, 9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12 ve 22q13 genomik bölgelerinde görülür. Y kromozomu hariç tüm kromozomların varyant Ph translokasyonlarının oluşumuna katıldığı

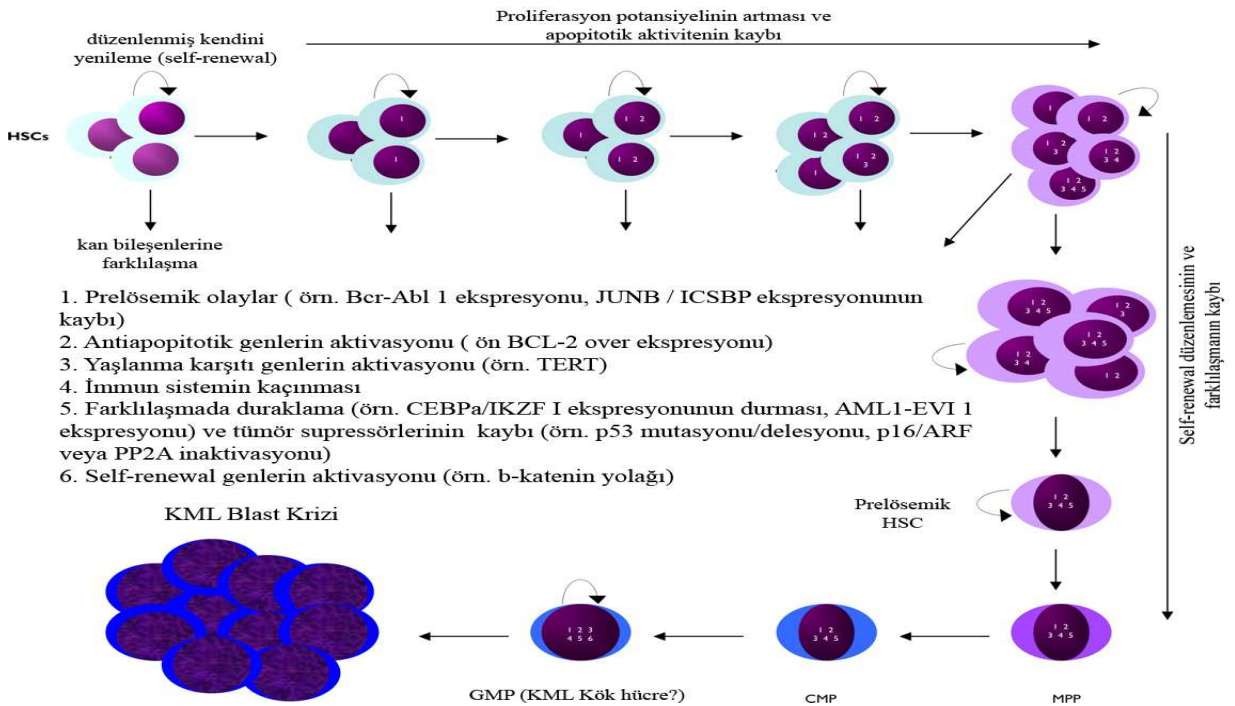
rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda Ph yada varyant Ph kromozomu taşıyan KML hastalarında prognoz açısından bir farklılık görülmediği bildirilmektedir (23).

KML'nin klinik özelliklerini gösteren bazı hastaların sitogenetik analizlerinde Ph kromozomu saptanmaz. Medical Research Council tarafından yapılan büyük bir prospektif çalışmada bu duruma hastaların yaklaşık %15'inde rastlanmaktadır (24). Buna rağmen bu hastaların yarısında t(9,22) translokasyonunu maskeleyen kompleks kromozomal düzenlenmeler bulunmakta ve başka bir alt grupta ise karyotipik olarak Ph(-) iken metafaz/interfaz FISH analizleri ve RT/PCR ile Bcr/Abl füzyon geninin kanıtı saptanabilmektedir. Bu grupta yer alan Ph(-) hastaların klinik bulgular bakımından Ph(+) hastalardan belirgin bir farkı bulunmamaktadır.

Ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde Bcr/Abl füzyonunun hiçbir moleküler kanıtı bulunmaz. Bu gruptaki Ph(-) hastalar ise belirgin klinik farklılıklar göstermekte ve kısalmış sağkalım, tedaviye yanıtızsızlık, bazofili eksikliği ve sıklıkla trombositopeni ile birliktelik göstermektedir. Bu tablo KML'den daha çok myelodisplastik sendromlara benzer özellikler taşımaktadır (25).

Hematologlar ve hematopatologlar arasında KML tanısı konulabilmesi için Bcr/Abl füzyon geni varlığınının saptanması gerekliliği genel bir eğilim olmasına rağmen, WHO sınıflandırmasında bu hastalar atipik KML olarak yerlerini alırlar (26).

## 2.2.2. KML 'nin Hücresel Biyolojisi ve BCR-ABL Aracılı Malign Transformasyon



Şekil 2. Lösemik proliferasyon. (www.bloodjournal.hematologylibrary.org)

### **2.2.2.1. Tirozin Kinaz Aktivitesi ve Kontrolü:**

Bcr/Abl'nin fare kemik iliğine transplantasyonu ile alternatif lösemi modeli oluşturulur. Bu modeldeki alıcı farede KML benzeri myeloproliferatif hastalık ve Ph(+)ALL'ye benzer B lenfoid lösemi oluşması, bu hastalıklarda Bcr/Abl'nin esas neden olduğunu gösterir. (27,28).

Bcr/Abl transgeni ekilerek yapılan çalışmalarla, Bcr geçmişi olmayan farede, Bcr/Abl aracılı lenfoid lökomogenez gelişmesi, normal Bcr gen ürününe ihtiyaç olmadığını göstermektedir (29,30).

Bcr/Abl'de SH1 kısmı onkojenik dönüşümde başlıca rolü oynamasından dolayı moleküler bir hedefdir. ATP, tirozin kinaz kısmına (SH1) bağlanır. Bu hedefe yönelik geliştirilen en başarılı sentetik inhibitör, ATP'ye bağlanarak etkiyen daha önceden STI571 (İsviçre, Novartis firması ürünü Glivec ya da Gleevec) isimlendirilen 2-fenilaminoprimidin, imatinib mesilat olmuştur. Klinik öncesi çalışmalar imatinib'in Abl oto-fosforilasyonunu, PDGF-R, Kit reseptörü ve Arg (Abl ile ilgili gen) tirozin kinazlarını mikromolar düzeyin altında önlediğini göstermiştir (31).

### **2.2.2.2. Lösemik Klonun Proliferasyonu:**

Tanı anında hastaların %90-100'ünde Ph(+) kemik iliği metafazları saptanır. KML'li hastaların kemik iliklerinde normal kök hücreler varlığını sürdürür (32). Hastalığın erken evresinde tanı konulan bazı hastalarda rezidüel Ph(-) hematopoezis sergilenmektedir (33). KML'nin uzun bir latent periyoda sahip olduğu düşünülürse kemik iliğindeki Ph (+) hücre üstünlüğünün öneminin oldukça düşük olduğu anlaşılır.

KML'de, Ph(+) myeloid progenitörler, artmış proliferasyona da bağlı olarak, kemik iliği ve kanda geniş bir alana yayılmışlardır (34). KML'deki anormal füzyon proteini olan Bcr/Abl primer mitojenik aktiviteye sahiptir ve büyüme faktörlerinin yokluğunda bile hematopoetik hücre hatlarında, hücre siklusuna girişi stimüle edebilir (35).

KML öncül hücreleri; kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeli arasında farklılaşma lehine bozulan bir dengeye ve bozulmuş bir maturasyonla sonlanan bir anormalliğe sahiptir (36).

### **2.2.2.3. Kendini Yenileme (Self-Renewal):**

Normal hematopoetik kök hücrelere kendini yenileme özelliği sağlayan  $\beta$ -katenin fonksiyonunun artması KML'de hastalık progresyonunda Wnt yolağının aberan aktivasyonunun kilit bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ek çalışmalar, Hedgehod sinyal yolağının da KML hücrelerine kendini yenileme özelliği kazandırmada katkısı olduğunu ileri sürer. KML'nin akselere fazı ve blastik krizinde, kemik iliği granülosit/makrofaj öncülleri in vitro olarak kendini yenileme özelliği kazanırlar ve artmış ekspresyon, nükleer lokalizasyon ve  $\beta$ -katenin fonksiyonu sergilerler. (37,38,39).

#### **2.2.2.4. Apoptozise Direnç Ve Apoptoz İnhibisyonu:**

Normal hücrelerde **Bcl-xL**; pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinin, Bax geninin ve Bak geninin fonksiyonlarını inhibe eder. DNA hasarı Bcl-xL'in non-enzimatik deamidasyonunu tetikler ve Bax/Bak aktivitesi üzerindeki kontrolünü azaltarak apoptozise neden olur. Ancak KML'li ve Polisitemia Vera'lı hastaların myeloid hücrelerinde Bcl-XL'in deamidasyon yolağı inhibe olmuştur ve bu durum DNA hasarına karşı kör bir apoptotik cevapla sonuçlanır (40).

Bcr/Abl'nin antiapoptotik aktivitesi halen iyi anlaşılamamıştır. Bcr/Abl, apoptozisi Mitokondiyal Sitokrom C salınımı ve kaspaz aktivasyonunun yukarı akışı ile bloke eder(41,42).

#### **2.2.2.5. Hücresel Adezyonun Bozulması:**

Primitif Ph(+) hematopoetik öncüller  $\beta$ -1 integrin fonksiyonundaki bir defekte bağlı olarak kemik iliği stromasına ve fibronektine azalmış yapışma özelliği gösterirler. İFN-alfa tedavisi, Bcr/Abl'ye karşı oluşturulmuş antisens oligodeoksinükleotidler ve Bcr/Abl'nin tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu bu yapışma özelliğini artırır ve proliferasyonun adezyon-bağımlı inhibisyonunu normal şekliyle yeniden oluşturur (43,44).

Bcr/Abl F-aktin proteinine bağlanır. Tirozin fosforilasyonunu ve sitoiskeletsel yapı ile ilgili proteinlerin aktivasyonunu indükler. Bu yolların aktivasyonu integrinlerin hücre adezyonu ve morfolojisinin yanısıra, hücre siklusunun ilerlemesine, hücrenin yaşamının devamına ve gen ekspresyonunu etkilemesine neden olurlar. Bu grupta GTP-bağlayan protein Ras, adaptör protein Crkl ve p62Dok, iskelet proteinleri Hef-1 ve Cas, Cbl proto-onkoprotein ve fokal adezyon proteinleri olan Paxillin, Vinculin, Tensin ve fokal adezyon kinaz (FAK) bulunur. (45,46).

#### **2.2.2.6. Genetik İnstabilite:**

KML'deki malign klon genetik olarak stabil değildir ve kronik fazdan blastik faza geçişte bazı genetik anormallikler kazanılır. Blastik fazda en yaygın görülen kromozomal

değişiklikler, ikinci bir Ph kromozomu, kromozom 8'in trizomisi (+8), kromozom 17'in uzun kolunun izokromozomu i(17q)'dur. Daha az yaygın olarak kromozom19 ve kromozom21'in trizomileri (+19, +21) görülmektedir. Vakaların %20'sinde p53 geninde değişiklik gözlenmiştir (47).

Bcr/Abl'nin indüklediği varsayılan genetik instabilitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bcr/Abl ekspresyonu, hematopoetik öncüllerde serbest oksijen radikallerinin üretimini uyarır ve serbest oksijen radikallerinin DNA hasar düzeyini ve çift sarmal DNA kırıklarını arttırdığı belirtilmektedir (48,49).

### **2.2.2.7. Sinyal Yolaklarının Aktivasyonu:**

Bcr/Abl temel olarak aktif bir tirozin kinaz olup, hematopoetik hücrelerdeki çok sayıda hücre proteinin tirozin fosforilasyonunu indükler. Sonuç olarak çeşitli hücre içi sinyal ileti yolları aktive olur. Bu yolların bazıları IL-3 gibi hematopoetik sitokinlerle indüklenen sinyalizasyon ile birleşir (50,51). KML hücrelerinde anormal IL-3 transkriptleri eksprese edilmesine rağmen, IL-3 geni inaktive edilmiş farelerde KML indüksiyonu yine mümkün olmuştur. Bu da KML gelişimi için IL-3'ün gerekli olmadığını öne sürer (52,53).

Bcr/Abl karıştığı anahtar yollar Ras, mitojen-aktivatör protein (MAP) kinazlar, "signal transducers and activators of transcription" (STAT), fosfatidilinositol 3- kinaz (PI3K) ve Myc'dir. Etkileşimlerin birçoğu tirozin fosforilasyonu aracılığıyla ve GRB- 2, DOK, CRK, CRK benzeri protein (CRK like protein; CRKL), SRC homoloji içeren protein (SHC) ve casitas-B-lineage lymphoma protein (CBL) gibi adaptör proteinlerin Bcr-Abl'ye bağlanması ile sağlanır(135). Src kinazların da Ph(+) ALL ve KML blastik fazda tedavi hedefi olabileceğini ancak kronik faz KML'de etkin olmayacağı gösterilmiştir(54). STAT 5 transkripsiyon faktörü için mutant olan donörden yapılan transplantasyon ile alıcı farede KML geliştirilememesi, STAT 5'in KML patogenezinde önemli bir faktör olduğunu doğrular (55).

### **2.3. KML Tanısı ve Klinik Bulgular:**

KML tanısı periferik kan yayması ve kemik iliği biyopsisi incelemeleri ile birlikte, ya karyotipik analizle Ph kromozomunun, ya da southern blot veya polimeraz zincir reaksiyonu ile Bcr/Abl ürününün saptanmasıyla konulur. Kronik faz KML de başlangıç semptomları genellikle sinsidir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %30'u asemptomatik olabilir. Kromozom anomalisinin gelişmesi ile klinik bulguların ortaya çıkması arasında yaklaşık 6-8 yıl vardır.

KML klinik olarak üç faza ayrılır. Kronik faz, akselere faz ve akut faz (blastik kriz fazı). KML hastalarının %80-85'i kronik fazda, %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir. Myeloid hiperplazi ve splenomegali ile karakterize kronik fazı hemen daima akselere faz yada blastik faz izler. Blastik faz da birkaç ay sürüp ölümle sonuçlanır.

Lökositöz KML'nin en tipik bulgusudur. Lökosit sayısı 15.000–500.000/ $\mu$ l arasında değişir. Tedavi edilmeyen hastalarda total lökosit sayısı progresif olarak artar. Çoğu normal görünümlü lökositlerden oluşmak üzere, myeloid serinin değişik aşamalarındaki tüm immatür hücreler görülür. Bazofil, eozinofil ve monositler de artmıştır. Bazofili prognostik öneme sahiptir. Ortalama blast prevelansı %3 civarındadır ve %10'a kadar çıkabilir. Kronik fazda blast + promyelosit %10'u geçmez. Tanı anında olguların 1/3'ü ile 1/2'sinde trombositoz vardır. Trombosit sayısı kronik stabil faz sırasında yükselebilir ve 1.000.000/ $\mu$ l'nin üzerinde bulunması nadir değildir ve 5.000.000-7.000.000/ $\mu$ l kadar yüksek olabilir. Trombositoz nedeniyle trombohemorajik komplikasyonlar sık değildir. Nadiren tanı anında trombosit sayısı düşük olabilir fakat bu genellikle akselere faza progresyonun bir işaretidir.

Periferik yaymada çekirdekli eritrositler ve iri trombositler de dikkati çeker. Göz yaşı damlası şeklinde eritrositler (tear drop) görülür ve bazen myelofibrozisi düşündürebilecek kadar da çok olabilir. Blast oranı hastalık dönemine göre %1-20 arasında değişir. Lökoeitroblastik kan tablosu vardır.

KML'li hastaların %90'nında LAP aktivitesi düşük veya tespit edilemeyecek düzeydedir. Kronik fazda iken lökosit sayısı tedavi ile düşürüldüğünde, enfeksiyon araya girdiğinde veya akselere faza girildiğinde LAP skoru artar (56). Normal değer 20-100 arasındadır.

Kemik iliği aspirasyon incelemesinde Kİ hipersellülerdir. M/E oranı çok yüksektir (10-30/1) Maturasyon ve morfoloji normaldir. Eozinofil ve bazofiller artabilir. Megakaryositler normal veya sayıca artmış olup displastiktirler. Eritropoezis azalmıştır. Yağ hücrelerinde azalma görülür.

Kİ biopsi incelemesinde ise myeloid hiperplazi, megakaryosit artışı dikkat çeker. Kemik iliğinde retikülin boyası ile tespit edilen retikülin fibrozisi vardır ve hastalık süresince giderek artar. Fibrozisdeki artış büyük dalak boyutu, ciddi anemi, kemik iliği ve periferde yüksek blast sayısı ile de korelasyon gösterir (56).



RT/PCR farklı uzunluklardaki (190 kd, 210 kd, 230 kd) Bcr/Abl ürünlerini tespit edebilir. RT/PCR ile kırılma noktalarının tesbiti ALL, KML, AML, kronik nötrofilik lösemiye birbirinden ayırmaya yardımcıdır.

Kronik faz süresince, KML hücreleri dalak ve karaciğeri infiltre eder. Lenfadenopati, terminal faza geçişi düşündürülen kaygı verici bir durumdur (57,58).

Başlangıçta olguların %70'inde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri gibi konstitüsyonel semptomlarla birlikte splenomegaliye bağlı erken doyma, sol üst kadranda dolgunluk, karın ağrısı, sternal duyarlılık, anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk ve efor intoleransı görülür.

Uykuya meyil, kanamaya eğilim, purpura, ekimoz, hematoma ve göz dibi kanamaları, tromboza ait bulgular (priapizm, görme bozukluğu, TIA vs) trombosit disfonksiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Bazofil sebebini ile histamin artışı ve buna bağlı GİS ülseri olabilir. Nötrofil fonksiyonları kabaca normal olduğu için enfeksiyonlar sık değildir. Cilt altı lokal granülosit proliferasyonuna bağlı palpabl kitleler veya kloroma (granülositik sarkoma) olarak bilinen cilt, LN ve SSS'de extramedüller tümörler görülebilir.

Lökosit çok yüksek ise ( $>100.000/mm^3$ ) lökostat tablosu gelişebilir. Nörolojik bulgular, tinnitus, sternal hassasiyet, solunum sıkıntısı, priapizm görülür. Splenik infarktüse ve perisplenitise bağlı olarak sol üst kadranda ağrısı ve sol omuz ağrısı gelişebilir. Vazopressine cevap veren diabetes insipidus, hiperhistaminemiye bağlı ürtiker, akut febril nötrofilik dermatozis (Sweet's sendromu) görülebilir. Ağrılı makülonodüler lezyonlar gövde, kol, bacak ve yüzde izlenebilir. Hiperürisemiye bağlı akut gut artriti, spontan dalak rüptürü, paraneoplastik olarak digital nekroz gelişebilir.

### **Akselere Faz Kriterleri (tablo 1)**

**Tablo 1.** 'Kriterlerden 1 veya daha fazlasının bulunması tanısaldır.'

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Periferik kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması</li><li>• Periferik kandaki bazofillerin <math>\geq 20</math></li><li>• Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni <math>&lt; 100.000/mm^3</math> veya tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz <math>&gt; 1 \times 10^6/mm^3</math></li><li>• Tedaviye yanıtızsız ve giderek artan dalak boyutu ve lökosit sayısı</li><li>• Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması</li></ul> |
|---|

Hastaların çoğunda ortalama 3-4 yıllık bir kronik fazdan sonra akselere bir fazdan geçerek blastik transformasyon görülür. Akselere fazda ateş, kemik ağrıları, kilo kaybı gibi belirtilerle lökositoz, lökositozda ve sponomegalide tedaviye direnç, trombositoz veya trombositopeni, bazofili ve lökosit alkalen fosfataz (LAP) skorunda ve blast oranında artma görülür.

Blastik kriz akut lösemiye geçiş demektir. Olguların 3/4'ü myeloid, 1/4'ü de lenfoid blastik dönüşüme uğrar. Nadirinde megakaryoblastik lösemi ve eritrolösemiye transforme olabilir. Bu fazda konstitüsyonel semptomlar çok belirgindir ve dalak daha da büyür, sternal duyarlılık ve kemik ağrıları görülebilir. Derin bir anemi, trombositopeni ve tedaviye direnç ile karakterizedir. Lenfoblastik dönüşümde LAP görülebilir. Blastik transformasyonda prognoz çok kötüdür. Çok az sayıda hasta blastik transformasyon yerine myelofibrozise döner. Bu durumda dev bir splenomegali, pansitopeni ve ekstramedüller hematopoez belirgindir (56).

## **Blastik Faz Tanı Kriterleri (tablo 2)**

**Tablo 2.** 'Kriterlerden 1 veya daha fazlasının bulunması tanısaldır.'

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Periferik kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerinin <math>\geq 20\%</math>'sinin blast olması</li><li>• Ekstramedüller blastik proliferasyon</li><li>• Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastların olması</li></ul> |
|---|

Blastik krizdeki KML'nin başlıca 2 formu bulunur: lenfoid ve myeloid.

Myeloid blast krizi hastaların yaklaşık % 70'inde görülür ve standart AML indüksiyon rejimlerine iyi yanıt vermez (131). Kemoterapi ile birlikte veya tek başına TKI kullanıldığında yanıt iyidir.(132,133,134).

Lenfoid blast krizi B lenfosit fenotipinde olup vakaların yaklaşık %30'unu oluşturur. ALL tedavisi için kullanılan kemoterapi rejimlerine yanıt alınır. İmatinib ile kombinasyon halinde veya tek başına uygulanabilir.

## **2.4. KML Ayırıcı Tanısı:**

KML ile klinik olarak benzerlik gösteren bazı hastalıklar mevcut olup, tedavi yaklaşımından önce KML'nin bu hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması önem taşımaktadır.

### **-Lökomooid Reaksiyon:**

Genellikle infeksiyonlara cevap olarak gelişen, nötrofili ve sola kaymanın baskın olduğu yüksek lökosit sayımı ile karakterizedir. Periferik kanda lökosit sayısı 50.000/ $\mu$ l'ye ulaşabilir ve KML'yi taklit edebilir. Fakat açık bir infeksiyon kanıtının bulunması, daha çok olgun hücrelerin (band ve segment) görülmesi, bazofillerin artmaması, nötrofillerdeki toksik granülasyon, yüksek LAP skoru ve sitogenetik analizinin normal olmasıyla KML'den ayırt edilebilir.

### **-Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML):**

Olgun monositik hücrelerin ve bazen displastik nötrofillerin aşırı üretimi ile karakterize, sıklıkla anemi ve trombositopeninin eşlik ettiği myeloproliferatif bir hastalıktır. KML'den farklı olarak kemik iliği morfolojisinde displastik değişiklikler en az iki ya da üç myeloid seride gözlemlenir ve genetik testlerde Ph kromozomu ve ürünleri saptanmaz.

### **-Atipik KML:**

Displazi ve myeloid proliferasyonun aynı anda mevcut olması, yüksek nötrofil sayısı ile beraber anemi ve/veya trombositopeninin de bulunması ile karakterizedir. Kemik iliğinde blast artışı olmadan, granülositik proliferasyona bağlı hiperselülarite saptanır, monositoz yoktur. KML'den nötrofillerin yanısıra eritroid ve megakaryositik seride de saptanabilen displazi ile ayrılır.

### **-Kronik Eozinofilik Lösemi:**

Kemik iliğinde normal morfolojideki eozinofillerin aşırı üretimi, kanda proliferasyonu ve end organ hasarı ile sonuçlanan organ infiltrasyonları gelişimi ile karakterizedir. Bcr/Abl gen füzyonu veya Ph kromozomu saptanmaz.

### **-Kronik Nötrofilik Lösemi:**

Kanda ve kemik iliğinde artmış olgun granülositik proliferasyon ve hepatosplenomegali ile sonuçlanan organ infiltrasyonu ile karakterizedir. Sıklıkla nötrofillerde toksik granülasyon, nüklear hipersegmentasyon ve artmış LAP skoru gözlenir. Bcr/Abl gen füzyonu veya Ph kromozomu saptanmaz.

### **-Diğer Myeloproliferatif Hastalıklar:**

Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz ve Primer Myelofibroz gibi diğer myeloproliferatif hastalıklar da klinik gelişim ve başlangıçtaki periferik kan bulguları açısından KML ile benzerlik gösterse de kemik iliği değerlendirmesi ile ayırım yapılabilir. KML'deki küçük megakaryositlerin aksine bu hastalıklarda büyük atipik megakaryositler

gözlenir. Sitogenetik inceleme ile Ph kromozomunun ve RT/PCR ile yüksek düzeyde Bcr/Abl transkriptlerinin saptanması da yol göstericidir.

#### **-Diğer Ph(+) Maligniteler:**

Ph+ akut lösemilerin KML-blastik krizden ayrılması zordur. Ancak KML'de Ph kromozomu nötrofillerde ve lenfoblastlarda saptanabilirken, Ph(+) ALL'de söz konusu klon lenfoid hücrelerle sınırlıdır. Ph kromozomu nadir olarak Multipl Myelom ve B hücreli NHL'de de bildirilmiştir (59,60).

#### **2.5. KML'de Prognoz:**

KML'li hastalarda prognoz üzerine en güçlü belirleyici, tanı anındaki hastalık evresidir. Tanı anında kronik fazda olan hastalarda tedavi ile hastalığın kontrolü uzun yıllar sağlanabilirken, akselere faz ya da blastik krizdeki hastalarda kötü prognoz beklenir. Tirozin kinaz inhibitörlerine direnç ile ilişkili Bcr/Abl T315I mutasyonu varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (61).

#### **-KML Risk Skorlamaları:**

Sokal risk skorunun 12 aylık imatinib tedavisinden sonra TSY sağlanan hastalarda hiçbir prognostik anlam olmadığı saptanmıştır.(62,63)

**Tablo 3.** KML Risk Skorlamaları (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)

<b>I-Sokal risk skoru Hesaplanması</b>	<b>Risk Sınıflandırması</b>
$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Düşük risk < 0.8
	Orta risk 0.8-1.2
	Yüksek risk > 1.2
<b>II-Euro, Hasford risk skorlaması (modifiye Sokal)</b>	<b>Risk Sınıflandırması</b>
$\text{Yaş} \geq 50$ ise $0.666 + (0.042 \times \text{dalak boyutu})$ $+ \text{trombosit sayısı} > 1500 \times 10^9/L$ ise $1.0956 + (0.0584 \times \text{blast} + \text{bazofil sayısı} > \%3$ ise $0.20399 + (0.0413 \times \text{eozinofiller}) \times 100$	Düşük risk $\leq 780$
	Orta risk 781-1480
	Yüksek risk >1480

Not: Dalak büyüklüğü kot kavşından en uzak nokta (cm) olarak alınır, blast, bazofil ve eozinofiller periferik kandaki yüzdelerdir. Tüm bu faktörler herhangi bir tedavi başlanmasından önceki değerlerdir (64).

İmatinib sonrasında 2060 hastanın katılımıyla elde edilen ve 18. ayda tam sitogenetik yanıtı ulaşılabileceğini öngören bazofil yüzdesi ve dalak boyutuna göre hesaplanan EUTOS skoru geliştirilmiştir(136)

## 2.6. KML Tedavisi:

### 2.6.1. KML Tedavisinin Tarihsel Gelişimi:

KML ilk olarak **1845** yılında Dr. Rudolf Virchow ve Dr. John Hughes Bennett adlarında iki patolog tarafından tanımlanmıştır (65,66). 19. Yüzyılın sonlarında kanın özel boyamalarla incelenmesi henüz gelişmemiş olduğundan, hastalıkla ilgili ilk açıklamalar sınırlı kalmıştır. Tarihsel olarak KML tedavisi ampirik temele oturtulmuş olup, 1800'lü yılların sonlarına kadar temel tedavi Fowler solüsyonu olmuştur. Fowler solüsyonu **1700**'lerin ortalarında Dr. Thomas Fowler tarafından geliştirilmiş olup, muhtemel aktif bileşeni olan potasyum arsenid sonraki yıllarda da arsenikli preparatların KML'de denenmesine neden olmuştur (67,68,69).

Ampirik tedaviden rasyonel tedaviye geçiş, hastalığın moleküler patogenezi ortaya konulduktan sonra mümkün olmuştur. **1960** yılında Peter Nowell ve David Hungerford, KML hastalarında, kromozomal delesyon olarak düşünülen akrosentrik kromozom varlığı ile G-grubu kromozomal anormalliği tanımlamışlardır. Bu durum tarihte bir kromozomal anormalliğin spesifik bir maligniteyle bağlantısının kurulmasının ilk örneğidir (70). Kromozom bantlama yöntemlerinin gelişmesi ile **1973** yılında Dr. Janet Rowley tarafından kromozom 9'daki Abl protoonkogenin 22.kromozomdaki Bcr geni yakınına resiprokal translokasyonu gösterilmiştir. Bu yeni belirleyici keşfedildiği şehrin onuruna Philedelphia kromozomu (Ph) olarak adlandırılmıştır (66). **1982**'de De Klein ve ark. tarafından 9. kromozomdan 22. kromozoma transloke olan kısmın Abl geni olduğu ve bu genin KML patogenezinde rol aldığı belirlenmiştir.. KML'deki kromozomal kırılma noktaları ilk kez **1984** yılında Prakash ve Yunis tarafından 22q11.21 ve 9q34.1 subbantlarında saptanmış olup, aynı yıl Groffen ve ark. 22.kromozomun kırık noktasının 5,8 kb'lık bir bölgeye sınırlı olduğunu göstermişlerdir. Ph(+) KML'ye spesifik kromozomal kırık bölgesi olarak tanımladıkları bu bölgeye "breakpoint cluster region- bcr" adını vermişlerdir (69).**1985**'te Shitivelma ve ark. Bcr'nin bir gen olduğunu ve abl onkogeninin buraya transloke olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yıl Kanapka ve ark. Bcr/Abl füzyon proteininin tirozin kinaz aktivitesi olduğunu ve onkogenezde kilit rolü oynadığını belirtmişlerdir. ALL'de t(9,22) translokasyonu varlığı ilk kez **1986**'da Erikson ve ark. tarafından ortaya konulmuştur. **1993**'te Melo J. ve ark. tarafından RT/PCR ile Bcr/Abl ve Abl/Bcr füzyon genlerinin ekspresyon yaptığı gösterilmiştir (71).

**2001** yılında Druker ve ark. tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonunun KML tedavisinde etkili olacağı düşüncesinden yola çıkarak, bir tirozin kinaz inhibitörü (STI571) geliştirmişler ve bunun standart kemoterapinin yetersiz olduğu KML hastalarında önemli

antilösemik aktivite gösterdiğini ve iyi tolere edildiğini saptamışlardır. STI571 (İmatinib), Mayıs 2001'de IFN'a cevapsız KML'de ve Şubat 2002'de KIT gen mutasyonu ilişkili Gastrointestinal Stromal Tümörlerde kullanıma girmiştir. **2003**'te Azam ve ark. tarafından imatinib direncine neden olan mutasyonlar olduğu belirtilmiş, aynı yıl Goldman ve ark. tarafından bu dirence neden olan 19 nokta mutasyonu ortaya konulmuştur. **2007** yılında imatinib direnci nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olan Dasatinib ve Nilotinib, FDA'nın onayı ile kullanıma girmiştir (71).

### 2.6.2. Genel Bakış

KML tedavisinde genel eğilim olarak öncelikle lökosit sayısı azaltılmalı ve daha sonra da küratif tedaviye geçilmelidir. Hücre azaltılmasına yönelik yaklaşım lökosit sayısının kontrolü yanısıra, splenomegalinin neden olduğu semptom ve bulguların giderilmesi ve metabolik komplikasyonların düzeltilmesini içerir. Lökosit sayısı çok yüksek KML hastalarında lökostaz/hipervizkozite sendromu bulguları varsa lökoferez uygulanabilir (61).

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. **Busulfan** yavaş etkili alkilleştirici bir ajan olup, en önemli toksik etkisi kemik iliği depresyonudur. Busulfan ile tedavide uzun süreli kemik iliği hipoplazisi gelişme riski olup hidroksiürenin busulfana göre üstün olduğu gösterilmiştir. **Hidroksiüre (HU)** en sık kullanılan sitotoksik ajan olup, bir ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Ortalama 2 gün içinde lökosit sayısını hızlıca düşürür ve megaloblastik eritropoezle seyreden hematopoezin reversibl supresyonu dışında ciddi yan etkisi yoktur. İlaç kesildikten sonra aplazi düzelir. Başlangıç günlük dozu 2000 mg ile 4000 mg arasındadır ve beyaz küre sayısı 5000-15000/mm<sup>3</sup> arasında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Günümüzde HU, lökostatik komplikasyonları önlemek amacıyla myeloid hiperplaziyi azaltmak için ya da allojeneik kök hücre nakli (AHKHN) öncesi transplantasyon sonrası komplikasyonları artırmadığı için güvenle kullanılabilir. Ph kromozomunu negatifleştirmez (17,61).

1980'li yılların ortalarından itibaren, İmatinib öncesi dönemde, biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar ( **İnterferon** ve **İnterferon/ ARA-C kombinasyonu**) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı olarak kullanılmış ve 10 yıldan uzun bir süre ilk tedavi seçeneği olmuştur. Randomize kontrollü çalışmalar IFN'nun konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında sağkalımı uzattığını göstermiştir. IFN, hastaların %80 inde hematolojik,

%50 sinde de sitogenetik cevabı indüklemiştir. Sağkalımda önemli uzama sadece sitogenetik cevabı olan hastalarda görülmüştür (72).

1998 yılında spesifik Bcr/Abl tirozin kinaz inhibitörü **imatinib mesilat** bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde “İmatinib Dönemi” başlamıştır. Randomize faz III IRIS çalışmasında imatinib mesilat ile interferon- $\alpha$ /ara-C kombinasyonu, yeni tanı alan KML hastalarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan 1106 yeni tanı KML hastasında, majör sitogenetik yanıt oranı ilk yıl sonunda imatinib alan hastalarda % 83 olarak saptanmış ve imatinib mesilat, KML tedavisinde standart hale gelmiştir. 60 aylık izlemde imatinib alan hastalarda %92 majör sitogenetik ve %87 tam sitogenetik yanıtı ulaşılmıştır. İmatinib kullanan hastalarda hesaplanan %89 oranındaki 5 yıllık sağkalım daha önce yapılmış tüm prospektif çalışmalardan daha yüksektir. **Dasatinib** (Sprycel, BMS-354825) ve **Nilotinib** (AMN107) imatinib direncinin daha net anlaşılmasıyla geliştirilmiş daha potent yeni tirozin kinaz inhibitörü moleküllerdir. Günümüzdeki tek küratif tedavi genç hastalarda %100 HLA-uygun verici varlığında allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir (**AHKHN**). Ancak kür şansına karşılık, kısa ve uzun dönemde artmış mortalite/morbidite ile birlikte olduğundan, güncel olarak bazı durumlar dışında başlangıç tedavisi olarak önerilmemekte ve genellikle TKI'lere direnç yada intolerans gelişmesi durumunda tercih edilmektedir (73).

### **2.6.3. KML'de Tedavi Yönetimi**

Yeni tanı kronik faz KML hastalarında, güncel olarak iki temel tedavi yaklaşımı Bcr/Abl Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI) ve allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) olup, THD'nin KML için tedavi önerileri aşağıda gösterilmiştir

**Tablo 4.** KML Tedavi Önerileri (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)

Hastalık Evresi	Öneriler
<b>KRONİK EVRE</b>	
<b>Birinci Basamak</b> -Bütün hastalarda	İmatinib 400 mg/gün
<b>İkinci Basamak</b> -İmatinibi tolere edemeyen -İmatinibe suboptimal yanıt  -İmatinibe yanıtızsızlık	Dasatinib, nilotinib Aynı doz imatinibe devam veya yüksek doz imatinib veya dasatinib/nilotinib Nilotinib/Dasatinib*; alloHKHN*(akselere/blastikfaz hastalarda ve T315I mutasyon varlığında)
<b>Üçüncü Basamak</b> -Dasatinib/nilotinibe suboptimal yanıt  -Dasatinib/nilotinib yanıtızsızlığı	Dasatinib/nilotinibe devam, uyarı bulguları olan ve EBMT risk skoru $\leq 2$ olan hastalarda alloHKHN AlloHKHN
<b>AKSELERE/BLASTİK EVRE</b>	
<b>Birinci Basamak</b> -TKI almamış hastalar	İmatinib (600-800 mg) veya imatinibe duyarlılığı düşük mutasyonu olan hastalarda dasatinib-nilotinib başlanarak AlloHKHN'ye yönlendirilir
<b>İkinci Basamak</b> -Daha önce imatinib almış hastalar	Dasatinib/nilotinib ardından AlloHKHN'ye yönlendirilir.

**Not-1:** Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2x400 mg/gün'dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Akselere ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür.

**Not-2:** Dasatinib ve nilotinibi tolere edemeyen hastalarda hastaya göre alloHKHN, hidroksiüre, interferon, sitozin arabinozid tercih edilebilir.(Çalışma grubunun ortak görüşü)



### 2.6.3.1. Tedaviye Yanıt Tanımları:

KML tedavisine yanıt; hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt (gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT/PCR) ile veya alternatif olarak fluoresans in situ hibridizasyon (FISH) ile saptanır) olarak incelenmektedir.

#### -Tam hematolojik yanıt

- Lökosit sayısı < 10.000/ $\mu$ L
- Periferik kanda bazofil < %5
- Periferik kanda miyeloblast, promiyelosit, miyelosit görülmemesi
- Trombosit sayısı < 450.000/ $\mu$ L
- Dalağın ele gelmemesi

#### -Sitogenetik Yanıt

- Tam sitogenetik yanıt: Ph + metafazın olmaması
- Parsiyel sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %1- %35
- Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %36 - %65
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %66 - %95
- Sitogenetik yanıtızsızlık: > %95 Ph + metafaz

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir.

Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt tanımı en az 200 çekirdek skorlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir.

Majör sitogenetik yanıt tam ve parsiyel sitogenetik yanıtı içerir (Ph + metafaz %0 - %35). Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph' dışındaki kromozom anomalilerini de saptar. Sitogenetik yanıt FISH ile değerlendirildiğinde laboratuvarın raporunda belirtilen yanlış pozitiflik oranı dikkate alınmalıdır.

#### -Moleküler Yanıt

**Tam moleküler yanıt :** RT/ PCR veya nested PCR yöntemi kullanıldığında ardışık iki ölçüm ile Bcr/Abl kimerik mRNA'sının saptanmaması (10<sup>-4</sup> duyarlılığında)

**Majör moleküler yanıt:** Bcr-Abl/Abl oranının uluslararası skalaya göre  $\leq$  %0.1 olması NCCN V.2 2010 KML kılavuzunda Bcr/Abl kimerik mRNA'da başlangıç değerinden 3 log veya daha fazla azalma olması majör moleküler yanıt olarak tanımlanmaktadır (64)

### 2.6.3.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi:

Hastaların tedaviye verdiği hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar belli zaman aralıklarıyla değerlendirilerek üç kategoride sınıflandırılırlar. Optimal yanıt, suboptimal yanıt ve yanıtsızlık olarak tanımlanan bu durumlar klinisyenin terapötik stratejinin etkinliğini değerlendirmesinde ve belirlenen takip süresinde optimal yanıtı ulaşamayan hastalarda yeni stratejiler geliştirilmesinde önemlidir.

**Tablo 5.** Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi

(KML tanı/tedavi kılavuzu 2010,THD)

YANIT				
Değerlendirme zamanı(ay)	Optimal	Suboptimal	Yanıtsız	Uyarı
<b>Başlangıç</b>	-	-	-	yüksek risk;KKA/Ph+
<b>3</b>	THY ve minör SY (Ph+ ≤%65)	SY yok (Ph+ > %95)	THY'dan az	-
<b>6</b>	en az PSY(Ph+≤%35)	PSY'dan az (Ph+>%35)	SY yok (Ph+ > %95)	-
<b>12</b>	TSY	PSY (Ph+%1-35)	PSY'dan az (Ph+ > %35)	MMY'dan az
<b>18</b>	MMY	MMY'dan az	TSY'dan az	-
<b>Tedavi sırasında</b>	stabil/MMY⊥	MMY kaybı/mutasyonlar€	THY kaybı; TSY kaybı; mutasyonlar¥; KKA/Ph+	bcr/abl kopya sayısı ↑; KKA/Ph-

*KKA: klonal kromozomal anomali,*

*€mutasyonları: imatinibe duyarlı BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları*

*¥ mutasyonları: imatinibe duyarlılığı düşük BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları*

2. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile daha hızlı, daha etkin ve kalıcı yanıtlar sağlanmaktadır. ELN tarafından 3, 6 ve 12. aylarda sitogenetik yanıt takibi, 12.ayda moleküler yanıt takibine göre bu süreler içerisinde yanıtsızlık durumunda mutasyon analizi önerilmektedir.

**Tablo 6.** İmatinibe Dirençli Kronik Evre KML Hastalarında 2. Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine (Dasatinib, Nilotinib) Yanıtın Değerlendirilmesi (KML tanı/televi kılavuzu 2011,THD)

Değerlendirme zamanı - Ay	Suboptimal yanıt	Yanıtıız	Uyarı
Başlangıçta	-	-	İmatinibe hematolojik direnç; KKA/Ph+; Mutasyonlar*
3	minör SY (Ph+ %36- %65)	SY yok (Ph+>%95) yeni mutasyonlar*	Minimal SY (Ph+ %66-%95)
6	Kısmi SY (Ph+ %1- %35)	Minimal SY (Ph+ %66-%95) yeni mutasyonlar*	Minör SY (Ph+ %38- %65)
12	MMY**'dan az	Kısmi SY'dan az (Ph+ >%35); yeni mutasyonlar*	-

¥ ELN tarafından teklif edilmiş olan bu kriterler, geçici olup ileriye dönük değerlendirilmelerle kanıtlanması gerekecektir. ELN rehberi son zamanlarda sunulan bazı çalışmalara dikkat çekerek erken dönemde (ör: 3. Ay) elde edilen moleküler yanıt düzeyinin 2.TKİ'ne yanıtı öngörmede önemli olabileceğine de işaret etmektedir. \*TKİ'lara duyarlılığı zayıf BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları

### 2.6.3.3. Tedavi Yanıtının İzlenmesi

**-Hematolojik değerlendirme:** Tanı sonrasında tam hematolojik yanıt sağlanana kadar 15 günde bir, daha sonra en az 3 ayda bir veya gerek olduğunda yapılmalıdır.

**-Sitogenetik değerlendirme:** Tanıda, 3. ve 6. ayda, tam sitogenetik yanıt elde edilmesine kadar 6 ayda bir, daha sonra 12 ayda bir (düzenli moleküler takip yapılamıyorsa)

- Tedaviye yanıtıızlık (primer veya sekonder direnç) durumunda her zaman

- Açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni gelişiminde her zaman yapılmalıdır.

**-RT-Q PCR ile Moleküler takip:** MMY elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra en az 6 ayda bir yapılmalıdır.

**-Moleküler mutasyon analizi:** Suboptimal yanıt veya yanıtıızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedavilere geçmeden önce daima bakılmalıdır.

Akselere ve blastik evrede başvuran hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir.

(Çalışma grubunun ortak görüşü) (64).

#### 2.6.4. İmatinib İntoleransı, İmatinibe Direnç ve TKI'leri ile Olan Yan Etkiler .

1998 yılında spesifik Bcr/Abl tirozin kinaz inhibitörü İmatinib mesilat (STI571) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. İmatinib, 400 mg/gün dozunda özellikle kronik fazda hematolojik, sitogenetik, hatta moleküler remisyon (Bcr/Abl füzyon transkriptinin kaybolması) sağlayabilmektedir. İmatinib, oral olarak çok iyi tolere edilir. Tedavi, mevcut verilere göre yaşam boyu verilmelidir. Ödem, cilt döküntüleri, sitopeniler gibi yan etkileri vardır. Ancak diğer KML tedavilerine göre bu yan etkiler çok daha iyi tolere edilir. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması hastaların %5'inden daha azında görülmüştür. En sık gözlenen yan etkiler; kas iskelet şikayetleri ile ödemdir. Bulantı, kusma, ishal, makülopapüler cilt döküntüsü, halsizlik ve baş ağrısı diğer sık gözlenen yan etkilerdir. Doza bağımlı hepatotoksisite ve mielosupresyon görülebilir. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk 2-4 haftası içinde ortaya çıkar. Sıvı retansiyonu tüm çalışmaların ortak bulgusu olmuştur. Periorbital ve pretibial gibi vücudun herhangi bir bölgesinde subkutan ödem olarak kendini gösterebilir. Bazı hastalarda plevral efüzyon, asit, kilo alımı görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk sıklıkla hafif transaminaz yüksekliği şeklinde görülür. Genellikle tedaviye 1-2 hafta ara verilmesi ile düzelir. Myelosupresyon kemik iliği toksisitesini gösterebilir ya da imatinibin antilösemik etkisine bağlı olabilir. Kronik fazdaki hastalarda düşük kan değerleri tedaviye birkaç gün ara verildikten sonra sıklıkla düzelir ancak ileri evre hastalarda düzelme daha uzun sürede olur. (74,75).

**İntolerans** - İmatinible ilgili uzun dönem çalışmalar yan etkilerin genellikle ılımlı derece olduğunu ve hastaların çoğunun ara vermeden devam edebildiğini göstermiştir. Ciddi semptomlar geliştiğinde, imatinibe kısa süreli ara verildiğinde hastaların büyük çoğunluğu birkaç gün içinde hızla düzelmektedir. Çoğunlukla yan etkiler tekrarlamadan aynı doz ilaç tekrar başlanabilir. İmatinib ile tedavi edilen hastaların %5'ten daha azında uzun dönem tedavinin tolere edilmesi mümkün olmamaktadır.

GİS şikayetleri, yorgunluk, baş ağrısı, raş, periferik ödem ve periorbital ödem imatinibin başlıca yan etkileridir. Hastalar remisyona girdikten sonra mielosupresyon nadirdir. Fakat başlangıç tedavisi döneminde Kİ normal hematopoezi sağlamak için yeterince toparlanana kadar nötropeni, trombositopeni, ve anemi oluşabilir. Ciddi rekürren raş veya hepatotoksisite gibi bazı yan etkiler kalıcı olarak tedaviyi bırakmayı gerektirebilir.

İntoleransın evrensel bir tanımı yoktur. Genel olarak, uygun doz azaltılmasına ve optimal semptomatik tedaviye rağmen grade 3-4 non hematolojik toksisite gelişmiş ise imatinib intoleransı düşünülmelidir. Toksisitelerin derecelendirilmesi United States

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)'a göre yapılmalıdır.[76,77,78,79]

**Direnç** - İmatinibe direnç başlangıç zamanına göre kategorize edilir.

**Primer(intresek) direnç;** imatinib ile tedaviye başlandığında etkin yanıtın yani 3. ayda THY ve 6. ayda Major SY veya 12. ayda TSY elde edilememesi olarak tanımlanır.

**Sekonder (edinsel) direnç** ise imatinib tedavisi sonrası ilk yanıtı takiben daha sonra gelişen yanıt kaybı olarak tanımlanır.

Direnç hematolojik, sitogenetik ve moleküler direnç olarak alt gruplara ayrılabilir.

**Hematolojik direnç;** kronik faz hastada tam hematolojik yanıtın olmamasıdır..

**Sitogenetik direnç** major sitogenetik ya da tam sitogenetik yanıt eksikliği veya kaybıdır.

**Moleküler direnç** ise tam moleküler yanıt kaybı veya eksikliği olarak tanımlanır.

Major moleküler yanıt kantitatif olarak Bcr/Abl transkriptlerinin  $\geq 3$  log azalması veya bir Bcr-Abl /Abl oranında  $< 0.1$  olarak tanımlanır (80).

Primer direnç, başlangıç tedavisi olarak imatinib alan kronik faz KML hastalarında % 25'e varan oranlarda gelişebilir. Sekonder direnç ise yaklaşık iki yıl içinde sırasıyla blastik faz, akselere faz ve kronik faz hastalarda %80, %50 ve %15 oranlarında gözlemlenir. Primer direnç muhtemel doz ilişkili olup, imatinib dozunun arttırılması ile büyük oranda giderilebilir. Sekonder imatinib direncinin gelişmesinde Bcr/Abl'ye bağımlı ve Bcr/Abl'den bağımsız iki farklı mekanizma rol oynamaktadır.

**Bcr/Abl bağımlı direnç mekanizmaları** başlıca olarak ATP bağlayan domainde (P-loop) veya Bcr/Abl onkoprotein'in aktivasyon lupunda noktasal mutasyonlar, Bcr/Abl füzyon geninde genomik amplifikasyon, Bcr/Abl yazımında düzensizlik, çoklu direnç proteinlerinin düzensizliği nedeni ile imatinibin hücre dışına atılması ve imatinib'in hücrenel biyo-kullanılabilirliğinin azalmasına dayanmaktadır. Bcr/Abl'de kinaz bölgesi mutasyonları, kazanılmış imatinib dirençi olan hastaların %50-60'ını oluşturur. Hem primer, hem de sekonder direnç ile ilgili saptanmış olan 50'den fazla mutasyon mevcut olup, buldukları bölgeye göre dört gruba ayrılabilirler (81,82).

1. P-loop= fosfat (ATP) bağlamadan sorumlu bölge mutasyonları

– V289, G250E, E255K, Q252H

2. Aktif bölgedeki mutasyonlar

– IM bağlanma bölgesinde= V289A, T315I, F317L

– Doğrudan H bağı ile etkileşen= T315I

– Van der Waals etkileşimleri= V289, T315I, F317

3. İmatinib bağlanma bölgesinden uzakta amino asitleri içeren mutasyonlar

- M315, E355, F486S
- Enzimin C terminal lobunda E, F ve I heliksleri arasında bir hidrofobik yama oluşturur ve tirozin kinaz ailesi arasında yüksek oranda korunur

#### 4. Aktivasyon bölgesi mutasyonları:

--Esnek sekansın bağlanma bölgesine yakındır

En sık gözlenen ve en yüksek derecede in vitro ve klinik direnç ile ilişkili olan mutantlar; imatinib bağlanma bölgesinde bulunan Y253H, F317L, T315I ve ATP bağlama bölgesinde bulunan E255K'dir. T315I mutasyonunda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olan dasatinib ve nilotinib de tedavide etkili değildir. Bu mutasyonda allojeneik kök hücre transplantasyonu önerilmekte ve yeni tirozin kinaz inhibitörleri üzerinde çalışılmaktadır. Y253H, E255K mutasyonlarında ise dasatinib nilotinib'den daha etkili, F317L mutasyonunda ise nilotinib dasatinib'den daha etkili olduğu bildirilmektedir. Genel olarak P-loop mutasyonları azalmış sağkalım ile birlikte.

**Bcr/Abl'den bağımsız mekanizmalar** ise taşıyıcı proteinlerde (OCT 1, MDR 1) ve farmakolojik bariyerlerde (CYP3A 4/5 indükleyiciler) olan değişiklikler, NF-kappa B, SHP-1, p53, RB, p16 mutasyonları, EVI ve myc aşırı ekspresyonu, kromozomal değişiklikler, ek Ph kromozomu kazanımı, src ilişkili Lyn/Hck kinazların aşırı ekspresyonu gibi bazı sekonder genetik değişikliklere bağlıdır (83,84).

**Tablo7.** TKI'lerine direnç ile ilişkili mutasyonlar (www.bloodjournal.hematologylibrary.org)

		<b>Imatinib (nM)</b>	<b>Nilotinib (nM)</b>	<b>Dasatinib (nM)</b>
	Native BCR-ABL1	260	13	0.8
<b>P-loop</b>	M244V	2000	38	1.3
	G250E	1350	48	1.8
	Q252H	1325	70	3.4
	Y253H	>6400	450	1.3
	Y253F	3475	125	1.4
	E255K	5200	200	5.6
	E255V	>6400	430	11
	V299L	540	NA	18
<b>ATP binding site</b>	F311L	480	23	1.3
	T315I	>6400	>2000	>200
	T315A	971	61	125
	F317L	1050	50	7.4
	F317V	350	NA	53
<b>Catalytic domain</b>	M351T	880	15	1.1
	E355G	2300	NA	1.8
	F359V	1825	175	2.2
	V379I	1630	51	0.8
<b>A-loop</b>	L387M	1000	49	2
	H396R	1750	41	1.3
	H396P	850	41	0.6

High sensitivity      Intermediate sensitivity      High insensitivity

IRIS, MDACC ve TOPS çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre 400 mg/gün İmatinib'e dirençli olan hastalarda 800 mg/gün dozuna çıkılması, direncin üstesinden gelmek için uygun bir stratejidir ve uzun süreli tolere edilebilir (85,86).

**Tablo 8.** İkinci kuşak TKI'lerinde mutasyonlara duyarlılık durumları

<b>Mutasyon Durumuna Göre:</b>	
Nilotinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar:	Y253H, E255K/V, F359V/C
Dasatinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar:	F317L, F317I/V/C, T315A, V299L
Nilotinib ve dasatinibe dirençli mutasyon:	T315I

Nilotinib oldukça iyi bir tolerabilite profiline sahiptir. En yaygın grade 3/4 yan etkiler; trombositopeni (%20-33), nötropeni (%13-31), bilirubin yüksekliği (%7) ve serum lipaz yüksekliğidir (%5-15). Diğer sık yan etkileri döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı ve yorgunluktur. Nilotinib ayrıca kardiyak ventriküler repolarizasyonu uzatarak, QT intervalinde doz bağımlı uzamaya neden olur. Bu nedenle tedavi öncesinde ve sırasında serum potasyum ve magnezyum düzeyleri yakından takip edilmeli ve EKG kontrolleri yapılmalıdır. Gıdalar nilotinib'in biyoyararlılığını arttırmazlar, bu nedenle ilacı almadan iki saat önce ve bir saat sonraya kadar gıda alınmamalıdır. Greyfurt ve suyu da karaciğer sitokrom enzimlerinin inhibisyonu ile kan nilotinib düzeyini arttırabileceğinden, birlikte alımından kaçınılmalıdır (87,88).

İn vitro veriler dasatinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeli olduğunu göstermektedir. Hipokalemi veya hipomagnezemili, konjenital uzun QT sendromlu, antiaritmik ilaçlar alan veya QT uzamasına yol açan başka tıbbi ürünler alan ya da kümülatif yüksek doz antrasiklin tedavisi gören hastalarda Dasatinib dikkatle kullanılmalıdır. Dasatinib bir CYP3A4 substratı olup, sitokrom enzim sistemini inhibe eden ya da indükleyen ilaçlarla birlikte kullanımı plazma konsantrasyonlarında değişikliğe neden olabilir (89).

**Tablo 9.** İkinci kuşak TKI seçimi (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)

<b>Eslık Eden Hastalıklara Göre:</b>	
Hipertansiyon, akciğer hastalıkları:	Nilotinib düşün
Ağır diyabetes mellitus, pankreatit öyküsü:	Dasatinib düşün
QT uzaması olan hastalarda hem nilotinib hem de dasatinib kullanımı özel dikkat gerektirir.	

**Not:** Nilotinib ve dasatinib'i doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Veriler bu iki TKI'nin kullanıldığı farklı çalışmalarda izlenen yan etkiler, mutasyon-TKI direnci ilişkisini yansıtan yayınlar ile uzman görüşlerinin bulunduğu derlemelerden elde edilmiş öneriler niteliğindedir



İmatinib dirençli hastalarda hangi ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörünün seçileceğine hastaya göre bireysel olarak karar verilmelidir. Hastaların küçük bir grubunda her bir ajanın daha duyarlı olduğu Bcr/Abl mutasyonları göz önünde bulundurularak seçim yapılabilir. T315I mutasyonuna sahip olanlarda ise allojeneik kök hücre naklini düşünmek uygun olacaktır. Seçimde önemli olan diğer bir husus, hastanın önceki klinik öyküsü olmalıdır. Örneğin daha önce akciğer hastalığı öyküsü olanlarda Dasatinib'in, pankreatit öyküsü olanlarda Nilotinib'in öncelikle tercih edilmemesi uygun olacaktır (90)

### **2.6.5. Allojeneik Hematopoitik Kök Hücre Nakli (AHKHN):**

Hematopoitik kök hücre nakli başta hematolojik maligniteler olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde bir devrim niteliğindedir. KML'de bilinen tek küratif tedavi olan AHKHN bu hastalığın tedavisinde yaklaşık otuz yıldır uygulanmaktadır. İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında aplastik anemi'de yapılmış olup başarılı olamamıştır. Hematolojik malignitelerde ilk başarılı ikiz kardeşlerden hematopoitik kök hücre nakli, 1957-1959 yıllarında ED. Thomas ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. İlk dökümanete edilmiş başarılı allojeneik kemik iliği nakli ise, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına kardeşinden yapılmıştır. Hasta transplantasyonundan 20 ay sonra relaps ALL nedeniyle kaybedilmiştir. HLA doku gruplarının tanımlanması, GVHH (graft versus host hastalığı) ile başarılı mücadele, giderek gelişen destek tedavileriyle kök hücre nakli hastalarında başarıyı büyük ölçüde arttırmış, pek çok hematolojik hastalıkta standart tedavi olmasını sağlamıştır (91,92).

Allojeneik kök hücre nakli için ideal olan akraba donör olmakla beraber, kök hücre nakli ihtiyacı olan hastaların yaklaşık %30'u için akraba donör bulunabilmektedir. İhtiyacı olan diğer hastalar için akraba dışı gönüllü donör bulunması amacıyla ulusal ve uluslararası kök hücre donör bankalarından araştırma yapılabilmektedir. Kök hücre kaynaklarında güncel olarak kullanılan üç kök hücre kaynağı mevcuttur. Bunlar, kemik iliği, periferik kök hücre ve kordon kanı olarak sıralanabilir. Halen deneysel çalışmalarda kullanılan, fetal karaciğer ve mezenkimal kök hücreler rutin kullanımda değildir (91).

Allojeneik kök hücre naklinde, hazırlama rejimi verilmesindeki temel amaç, altta yatan hastalığı tümüyle ortadan kaldırmak ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesi için yeterli immün baskılanmanın sağlanmasıdır. Verilen hazırlama rejimi şekline göre daha iyi tümör/hastalık eradikasyonu sağlanırken, işleme bağlı mortalite riskini de arttırmakta, daha hafif olan hazırlama rejimlerinde toksisite azalırken, hastalık relapsı önemli bir sorun olarak baş göstermektedir.

KML'de en sık kullanılan hazırlama rejimleri; yüksek doz siklofosamid ve tüm beden ışınlaması (CY/TBI) veya yüksek doz siklofosamid ve yüksek doz busulfan (BU/CY)'dir.

Yaşlı hastalarda olası mortalite/morbiditeyi azaltmak amacıyla düşük yoğunluklu dozda myeloablative olmayan (non-myeloablative) transplantasyon alternatifi tercih edilir.

Hazırlama rejimi sonrasında, donörden G-CSF yada GM-CSF ile indüklenerek aferez ile toplanmış olan kök hücreler (CD34+) santral ven yoluyla hastaya infüze edilir ve yaklaşık 2-4 hafta sonra engraftman gelişmesi beklenir. Donörden gelen T hücrelerinin, hasta dokusu antijenleri ile immün reaksiyon oluşturması ile oluşan GVHD ve infeksiyonlar AHKHN sonrasında gelişen en önemli sorunlardır (91).

KML'de AHKHN sonucuna etkili faktörler Gratwohl (EBMT) risk skorlaması olarak adlandırılan bir skorlama ile tanımlanmıştır. Bu sistem ile KML tanılı hastalarda nakilden sonraki yaşam, mortalite veya nüks olasılığı önceden hesaplanabilmektedir. Güncel EBMT rehberlerinde de yararlanılan bu skorlama, imatinibin uzun dönem sonuçları bilinmediği dönemde AHKHN karar verilmesinde önemli işlev görmüştür. İmatinibin KML olgularında ilk yanıtlarının görülmesinden sonra KML tanısı nedeniyle yapılan nakil sayıları giderek azalmıştır.

Gratwohl ve ark. tarafından yapılan ve EBMT verilerini yansıtan bir çalışma KML'de transplantasyonun son yıllardaki durumunu geçmiş yıllarla karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktadır. Bu çalışmada 2004 yılında EBMT kayıtlarına geçen 22.216 allojeneik nakilden 832'sinin (%3,7) KML tanısı ile gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Bunların çoğunluğu AHKHN'dir ve sadece %3,7 kadarı otolog nakillerdir. Sayılardaki bu çarpıcı değişikliğin nedeni imatinibin hastalar tarafından kolay tolere edilmesi ve yüksek olasılıkla hematolojik ve sitogenetik yanıt vaatmesidir (93,94).

### **EBMT Risk Skoru (tablo 10)**

**Tablo 10.** Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli EBMT Risk Skoru (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Skor ve tanım</b>
Hastalık evresi	Kronik: 0, Akcelere: 1, Blastik : 2
Yaş	<20 yaş: 0, 20-40 : 1, >40 yaş: 2
Tanıdan sonraki süre	≤1yıl : 0, 1 yıl üstü: 1
Donör tipi	HLA uygun: 0, diğerleri: 1
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	alıcı Erkek, verici Kadın: 1; diğer durumlarda: 0

İkinci nesil TKI'ne 3-6 ay içinde sitogenetik yanıt olmayan olguların daha sonra yanıt verme olasılığı çok düşüktür ve donörleri varsa gecikmeden AHKHN yapılmalıdır. T315I mutasyonu olan olgular ikinci kuşak TKI'lerine dirençli kabul edildiğinden donörleri varsa en uygun seçenek AHKHN'dir. Yeni nesil TKI'lerle ikinci sıra tedavide elde edilen yanıtlar KML'de AHKHN'nin yerinin yeniden tanımlanmasına yol açmıştır.

ELN ve EBMT'nin KML için HKHN endikasyon kılavuzları dikkate alınarak çalışma grubu ortak görüşü ile oluşturulmuş güncel endikasyonlar tabloda gösterilmiştir (95,96).

**Tablo 11.** Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları (KML tanı/tedavi kılavuzu 2011,THD)

- Genç (< 20 yas) olgularda, akselere veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta donör aranması önerilir.
- İmatinibe yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde donör araştırması yapılması önerilir.
- Kronik evredeki olgularda HKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKI tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.
- İmatinibe yanıtı olmayan ve 2. kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKI başlanmalı,  
Bu olgular arasında
  - 1) EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKI tedavisi sırasında; yanıtı olmayan, yetersiz yanıt veya 2. Kuşak TKI'lerine intolerans varsa HKHN en uygun seçenektir.
  - 2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKI yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.
- İmatinibe yanıtı olmayan ve 2. kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan HKHN'e yönlendirilir.
- Tanı sırasında akselere/blastik evredeki veya İmatinib veya 2. kuşak TKI tedavisi sırasında akselere/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın HKHN'ye yönlendirilmelidir.
- Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken HKHN'e yönlendirilmelidir. HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra HKHN'ye yönlendirilmelidir.

Not. Bu öneriler ELN ve EBMT'nin KML için HKHN endikasyon kılavuzları dikkate alınarak çalışma grubu ortak görüşü ile hazırlanmıştır. EBMT rehberine göre kronik evrede ilk seçenek tedavi olarak alloHKHN, EBMT risk skoru 0-2 arasındaki genç olgularda, hasta özellikle tercih ediyor ise veya TKI'elde edilmesinin zor olduğu bölgelere sınırlanarak uygulanabileceği belirtilmektedir.

## 2.7. KML Tedavisiyle İlgili Bazı Önemli Çalışmalar

### 2.7.1. İmatinib:

İmatinib; önceki standart tedavilerle karşılaştırıldığında, daha yüksek uzun dönem yanıt oranları ve uygun tolerabilite profili nedeniyle, kronik faz KML'nin standart ilk basamak tedavisi olarak kabul edilmiştir. Platelet-derived growth factor (PDGF) reseptörünü hedef alan spesifik bir tirozin kinaz inhibitörü olan İmatinib'in Ph(+) KML'li hastaların füzyon ürünlerini ve gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) artmış ekspresyonu olan C-kit (CD 117)'i inhibe ettiği gösterilmiştir. İmatinib'in ilk Faz 1 çalışması ilk olarak Druker ve arkadaşları tarafından Haziran 1998'de kronik faz KML hastalarında gerçekleştirilmiştir. Bcr/Abl tirozin kinazın major substratı olan CRK oncogene like protein (CRKL)'nin fosforilasyonunu inhibe eden minimum doz 400 mg/gün olarak belirtilmiştir.

İmatinib Food and Drug Administration (FDA) tarafından Mayıs 2001'de IFN tedavisine refrakter KML tedavisi, Şubat 2002'de GİST ve Şubat 2003'te primer KML tedavisi için onaylanarak kullanıma girmiştir.

Erken Faz KML'de başlangıçta imatinib kullanılmasının önemi hakkındaki en geniş kapsamlı çalışma IRIS (International Randomised study of IFN versus STI571) çalışmasıdır.

Prospektif, çok merkezli, randomize Faz 3 **IRIS çalışmasında** İmatinib; IFN+ARA-C ile karşılaştırılmış (her kolda 553'er olgu) ve 18. ayda tam hematolojik yanıt (%95'e karşın %55), majör sitogenetik yanıt (%87'ye karşın %35), tam sitogenetik yanıt (%76'ya karşın %15) ve akselere veya blastik faza progresyonsuz yaşam olasılığı (%97'ye karşın %91) açısından anlamlı olarak üstün bulunmuştur (tüm parametrelerde  $p < 0.001$ ).

İmatinib koluna alınan 553 hastanın yaklaşık % 72'sinin, 54 aylık takip sonunda imatinib kullanmayı sürdürdüğü anlaşılmıştır.

Beşinci yılda güncelleştirilen verilere göre % 97 tam HY, % 88 majör SY, % 82 tam SY elde edildiği, genel sağkalım olasılığının yaklaşık % 90 bulunduğu, progresyonsuz sağkalım olasılığının % 84, akselere veya blastik faz gelişmeden sağkalım olasılığının %93 olduğu bildirilmiştir.

Sitogenetik yanıtı hastaların çoğunluğunun 6.ayda majör SY, 12. ayda ise TSY elde ettikleri ifade edilmektedir. TMY oranı düşüktür (ilk yıl  $< % 4$ ) fakat ilk yıldan sonra da artabilmektedir (1. yılda 3 log, 4. yılda 3,4 log azalma) (majör MY: 1. yılda % 46, 4.yılda % 75).

IRIS çalışmasında yanıtızlık veya yan etkiler nedeniyle bir koldan diğesine çapraz geçişlere izin verildiğinden İFN+ARA-C kolundaki hastaların önemli bir kısmı (% 65) imatinib koluna geçmiş ve genel yaşam süresine ilişkin analizlerde imatinib kolundan beklenen üstünlük gösterilememiştir. Buna karşılık bazı retrospektif karşılaştırmalarda imatinib'in İFN içeren tedavilere göre yaşamı uzattığı bildirilmiştir (97,98).

Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; İmatinib tedavisi alan yüksek, orta ve düşük Sokal riskli olgularda 42 aylık verilere göre SY oranları sırasıyla %69, %80 ve %88 (p:0.002), majör MY oranları %38, %45, %66, sağkalım olasılıkları ise %84,%91,%94 (p<0.001) bulunmuştur. Buna karşılık tam SY elde edilen olgularda sağkalım olasılığının başlangıç Sokal risk skorundan etkilenmeksizin % 92 ve üzerinde (%92,%93,%97, p=0,30) olduğu anlaşılmıştır. Akselere ve blastik fazdaki olgularda kronik faza göre, geç kronik faz olarak adlandırılan olgularda da erken kronik faza göre daha düşük yanıt beklenir. IRIS çalışmasının ardından KML tanılı hastalarda imatinib tedavisinin sonucuna etkili olabilecek parametreler ile tedavi etkinliği ile prognoz arasındaki ilişki gözlenmiş ve tedavi etkinliği veya etkisizliği tanımları yapılmıştır. Bu bulgular ve tanımlar bugün için KML tedavisinde rehber niteliği taşımaya aday bazı kaynaklardaki tedavi önerilerine dayanak oluşturmaktadır (99,100).

Kronik faz KML hastaları için güncel olarak imatinib başlama dozu 400 mg/gün'dür. Akselere ve blastik fazda 600 mg/gün dozuyla daha iyi yanıtlar alınmasıyla başlangıç tedavide de daha yüksek dozların uygulanması gündeme gelmiş ve bununla ilgili non-randomize faz 2 çalışmalar yapılmıştır. Yüksek doz imatinib tedavisi alanların yaklaşık üçte birinde 400-600 mg'a doz azaltımı gerekse de genel olarak iyi tolere edilmiş ve standart doza göre daha sık saptanan myelosupresyon, eritropoetin ve G-CSF kullanımıyla kontrol edilebilmiştir (101,102).

Yüksek Sokal skorlu KML hastalarında imatinib'in 400 mg/gün dozunun 800 mg/gün dozuyla karşılaştırıldığı ELN tarafından yapılan randomize çalışmada, bir yıl içinde tam sitogenetik yanıt oranlarında yüksek doz alan grupta önemsiz bir artış gözlenirken (%64'e %58) 3. ve 6. aylardaki sitogenetik yanıt veya herhangi bir zamandaki moleküler yanıt oranlarında farklılık saptanmamıştır.

Randomize Faz 3 Tirozin Kinaz Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) çalışmasında, tüm Sokal skorlarından toplam 476 yeni tanı kronik faz KML hastasında 400 ve 800 mg günlük imatinib dozları uygulanmış ve yüksek doz alan grupta 3. ve 6. aylarda daha hızlı majör moleküler yanıt ve tam sitogenetik yanıt saptanırken, 12. ay oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yüksek doz imatinib ile daha uzun hastaliksız ve genel sağkalım konusunda bir yargıya varmak için erken olsa da 400-800 mg'ı karşılaştıran non-randomize çalışmaların mevcut verilerine göre uzun dönem sonuçları benzerdir (103,104).

İmatinib dirençli hastalarda doz artırılmasının yararını araştırmak için, imatinibe dirençli ve direnç geliştiren 54 kronik faz KML hastasında 300 yada 400 mg imatinib dozu günde iki katına arttırıldığında hematolojik direnci olan hastaların %65'inde tam hematolojik yanıt ve sitogenetik direnci olan hastaların %56'sında tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Ancak doz artırılmasının hastaların önemli kısmında yararlı olduğu görülürken, yanıtların sürdürülebilir olmamasının sorun teşkil ettiği görülmektedir.

IRIS, MDACC ve TOPS çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre 400 mg/gün İmatinib'e dirençli olan hastalarda 800 mg/gün dozuna çıkılması, direncin üstesinden gelmek için uygun bir stratejidir ve uzun süreli tolere edilebilir (85,86).

### **2.7.2. Kombinasyon Tedavileri:**

İmatinib'in diğer sitotoksik ajanlarla kombine edilerek kullanıldığı yeni tanı KML hastalarında yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Önceden tedavi almamış 162 kronik faz KML hastasında yapılan faz 2 çalışmada, 200-800 mg/gün İmatinib ile iki kür olarak 1-7.günlerde 200-1000 mg/m<sup>2</sup> dozunda verilen Sitozin Arabinozid (ARA-C) ile 55 aylık izlemdeki kümülatif insidanslar, TSY %89, MMY %71 ve TMY %53 olarak saptanmıştır. PFS %92, OS %96 oranında bulunmuştur.

76 erken kronik faz KML'li hastada imatinib (400mg/gün) ile peggylated-interferon (50- 150mcg/hafta) kombinasyonu sonrası tam sitogenetik yanıtlarının arttığı, ancak peg-IFN yüksek dozda kullanıldığında yan etkilerin de arttığı gözlenmiştir. Faz 3 çalışmalarla desteklenen daha potent tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle, diğer sitotoksik ajanlarla yapılan kombinasyon çalışmalarına olan ilgi azalmıştır (80,105).

### **2.7.3. İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri:**

İmatinib'in kullanıma girmesiyle, daha potent olan ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmeye başlanmıştır. Üzerinde en geniş olarak çalışılmış olan ikinci kuşak TKI'ler Dasatinib, Nilotinib ve Bosutinib'dir. Dasatinib ve Nilotinib FDA tarafından İmatinib'e dirençli yada intolerans gösteren hastalarda onaylanarak, yaygın olarak kullanıma girmiştir. Dasatinib ve Nilotinib'i kronik faz KML hastalarında başlangıç tedavisi olarak İmatinib ile karşılaştıran faz 3 çalışmalarda, ikinci kuşak TKI'lerin daha çabuk ve daha üstün tedavi yanıtları oluşturdukları belirlenmiştir. Ancak uzun vadeli

üstünlükleri ve sağkalımdaki avantajları konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırma aşamasında olan Bosutinib ile İmatinib'in yeni tanı KML hastalarında karşılaştırıldığı randomize çalışma henüz tamamlanmış olup sonuçları ilgiyle beklenmektedir (106).

### 2.7.3.1. Nilotinib:

Bir aminoprimidin olan Nilotinib, Abl'ye yüksek oranda selektif olup, İmatinib'e göre in vitro olarak Bcr/Abl'yi inhibe etmede 30 kat daha potenttir. Nilotinib ARG, KIT, PDGFR- $\alpha$  ve PDGFR- $\beta$ 'yi inhibe eder. Ancak Src, fms-benzeri tirozin kinaz 3 (FLT-3), VEGF reseptör ve EGF reseptör kinazları etkilemez. Öncelikle hücre kültüründe ve mürin modellerinde T315I mutasyonu haricinde imatinib'e dirençli mutantlara etkili olduğu gösterilmiştir. Nilotinib'in az duyarlı olduğu diğer mutasyonlar; Y253H, E255V/K ve F359V/C'dir.

İmatinib'e dirençli 119 KML hastasında yapılan Faz 1 çalışmada, günlük 50 mg'dan günde iki kez 600 mg'a kadara değişen dozlarda kullanılan Nilotinib'in KML'nin tüm fazlarında etkin olduğu gösterilmiştir. Kronik fazdaki 12 hastanın 11'inde (%92) THY, akselere fazdaki 46 hastanın 33'ünde (%72) hematolojik yanıt, 22'sinde (%48) sitogenetik yanıt(%39) ve blastik fazdaki 33 hastanın 13'ünde (%39) ve 9'unda (%27) sitogenetik yanıt saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre Nilotinib'in uygun kullanım dozunu günde iki kere 400 mg. olarak önerilmiştir (107,108,87).

Nilotinib'in esas olarak kabul görmesi İmatinib dirençli ve intoleran tüm fazlardaki KML hastalarında yapılan Faz 2 çalışmaya dayanmaktadır. %71'i imatinib dirençli, %29'u imatinib intoleran olan toplam 321 kronik faz KML hastası arasında, temel tedavi ile THY elde edilemeyen 206 hastanın 158'inde (%77) nilotinib tedavisi sırasında THY sağlanabilmiştir. 186 hastada (%59) MSY ve %46'sında TSY elde edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%84) MSY >18 ay sürüdürülmüş ve MSY ulaşma süresi ortalama 2,8 ay ile belirgin kısalmıştır. 18 aylık sağkalım %91 bulunmuştur (88,109).

Nilotinib'in ayrıca İmatinib ve Dasatinib tedavisi başarısız olan hastalarda etkili olabildiğini gösteren bir çalışmada, kronik faz KML'li 37 hastada nilotinib tedavisi ile %81'inde THY, %38'inde MSY ve %18'inde TSY sağlandığı gösterilmiştir(110).

Aralık 2009'da ilk 12 aylık sonuçları bildirilen **ENESTnd** (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients) çalışmasında kronik fazdaki KML'li hastalarda ilk seçenek olarak nilotinib 2x300 mg veya 2x400 mg ve imatinib'in (1x400 mg) etkinliği karşılaştırılmaktadır. Temel hedef noktası

olarak hastalarda elde edilecek MMY alınmıştır. Bu oran 15. ayda değerlendirilebilen vakalarda her iki nilotinib doz kolu için de %57 ve imatinib için %33 olarak bildirilmiştir ve nilotinib lehine anlamlı bir farklılık saptanmıştır. MMY standart tanım olan uluslararası skalaya göre <%0.1 dir. Nilotinib ile imatinib karşılaştırıldığında, bu değerler daha altındaki değerlerin nilotinib ile derinliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 12.ay sonunda hastalığın akselere faz veya blastik krize dönüşme oranı nilotinib 2x300 mg kullananlarda %0.7 ve nilotinib 2x400 mg kullananlarda ise %0.4 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar, imatinib 1x400 mg kullanan hastalarda görülen %3.5 oranından belirgin bir şekilde düşüktür. 15 aylık veriler, daha önce yayınlanmış 12 aylık veriler olan nilotinib 2x300 mg ile %44, nilotinib 2x400 mg ile %43 ve imatinib 1x400 mg ile %22 olan MMY verilerine göre daha iyidir. Nilotinib 2x300 mg kullanan hastalarda en az yan etki gözlemlendiği ve hastaların çalışmaya devam ettikleri bildirilmiştir. ENESTnd verilerine göre nilotinib için imatinibe göre hem MMY, hem de TSY olarak belirgin bir şekilde daha iyidir. Nilotinib ile imatinibe göre daha hızlı bir şekilde TSY ve MMY elde edilmektedir. IRIS çalışmasında da imatinib ile hızlı bir şekilde TSY ve MMY elde edilen vakalarda hastalığın daha sonraki yıllarda (8 yıllık değerlendirme) daha iyi seyir gösterdiğine ait bilgiler mevcuttur. Bu özelliğin ilerki yıllarda nilotinib kullanan hastalarda da hastalığın seyrine olumlu bir şekilde yansıtacağı beklenmektedir. Avrupa Hematoloji Birliği'nin 2010 yılı kongresinde sunulan bir bildiriye, istatistiksel olarak daha önceki tedavi verilerine göre oluşturulan bir model ile ENESTnd çalışması verileri de göz önüne alınarak yapılan projeksiyonla, beklenen sağkalım olasılığı imatinib ile 22.76 yıl ve nilotinib ile 32.56 yıl olarak hesaplanmıştır. Doğal seyir olan 4-6 yıl ile karşılaştırıldığında arada büyük farklılık olduğu aşikardır. Etkileri nedeniyle nilotinib, Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından öncelikli değerlendirmeye alınmış ve Ağustos 2010'da KML'li hastaların ilk seçenek tedavisinde onay almıştır. Bu da nilotinibin ilk seçenek tedavi ajanı olması konusundaki önemli adımlardan birisidir (111,112).

### **2.7.3.2. Dasatinib:**

Tiyazolkarboksamid yapıda bir çift kinaz inhibitörü olan Dasatinib; Abl kinaz bölgesine öncelikle aktif ve tartışmalı olarak da inaktif konformasyonda iken bağlanarak Bcr/Abl tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederken, benzer yapıdaki Src ailesi kinazlarını da inhibe eder. PDGFR, C-kit ve Ephrin-A reseptör kinaz'ı da güçlü şekilde inhibe eden Dasatinib, T315I ve muhtemelen F317L haricindeki in vitro dirençli Bcr/Abl mutantlarına İmatinib'den yaklaşık olarak 300 kat daha etkindir (113,114,115).



Yapılan Faz 2 çalışmaları sonucunda İmatinib'e dirençli KML'de kullanımı kabul gören Dasatinib ile ilgili en geniş ve önemli çalışma **START-C** (Src/Abl Tirozin Kinaz Inhibition Activity Research Trial C) çalışmasıdır. 288 imatinib dirençli ve 99 imatinib intoleran olmak üzere toplam 387 hastaya günde iki kez 70 mg Dasatinib verilmiş ve medyan 15,2 aylık izlem süresinin sonunda THY %91, MSY %59 ve TSY %49 saptanmıştır. Yanıtlar uzun süreli olup, MSY gelişenlerin %97'sinde 18. ayda da yanıt durumu korunmuştur. Hastaliksız sağkalım oranı %90 iken, genel sağkalım %96 bulunmuştur. Grade 3/4 hematolojik yan etkiler; trombositopeni (%48), anemi (%22), nötropeni (%49) ve lökopeni (%27) iken en önemli grade 3/4 non-hematolojik yan etki plevral effüzyon (%6) olmuştur (116).

START-C çalışmasında belirlenen yan etki profili sonrasında, aynı etkinliğin sürdürülebileceği ancak yan etkilerin minimuma indirilebileceği doz optimizasyonu çalışması başlatılmıştır.

Bu Faz 3 çalışmada imatinib dirençli ve intoleran olan toplam 670 kronik faz KML hastasına dört farklı dozajda Dasatinib verilmiştir (1x100 mg, 2x50 mg, 1x140 mg, 2x70 mg). Günlük 1x100 mg dasatinib verilen hasta grubunda, 2x70 mg alan grupla kıyaslandığında MSY oranları benzer bulunurken, plevral effüzyonu da içeren grade 3/4 hematolojik ve non-hematolojik yan etki oranlarında azalma gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak kronik faz KML'de 1x100 mg.dasatinib dozu 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış olup, güncel olarak kullanılmaktadır. Akselere ve blastik faz KML'li hastalarında ise 2x70 mg ve 1x140 mg dozları kullanılmakta olup, günde tek doz uygulamasıyla benzer hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları elde edilmiş ve sıvı retansiyonu yan etkisi daha az bulunmuştur. Ancak yanıtın devam etme süresi, özellikle lenfoid transformasyon fazlarında olmak üzere, ilerlemiş hastalığın farklı fazlarında günde iki kere uygulaması avantajlı görünmektedir (117,118,119).

Daha önce imatinib ile hiç MSY elde edilememiş olan imatinib dirençli hastaların %55'i dasatinib ile MSY'a ulaşmıştır. Bu çalışmaya kaydedilen hastaların %38'inde 45 farklı Bcr/Abl mutasyonu mevcuttur. T315I dışında imatinib direnci ile ilişkili Bcr/Abl mutasyonlarının bir türünü barındıran hastalarda THY ya da MSY'a ulaşılmıştır. 2.yılda MSY oranları herhangi bir baz çizgisi Bcr/Abl mutasyonu, P-loop mutasyonu olan ya da hiç mutasyonu olmayan hastalar arasında benzer (sırasıyla %63, %61 ve %62) bulunmuştur. Ancak in vitro olarak T315I dışında, Q252H, E255K/V, V299L, F317L mutasyonları da dasatinib'e daha az duyarlı olarak saptanmıştır (89).

Haziran 2010 ASCO yıllık toplantısında H. Kantarjian tarafından sonuçları açıklanan, 26 ülke, 108 merkezli Faz 3 **DASISION** çalışmasında, yeni tanı 519 KML hastası, Hasford risk skorlarına göre Dasatinib 100 mg (n:259) ve İmatinib 400 mg (n:260) olarak randomize edilmiş olup, suboptimal yanıtı olan %5 hastada doz arttırımına gidilmiştir. TSY oranları Dasatinib için %83, İmatinib için %72 (p=0,0011) saptanmış olup, primer sonlanım noktası olan 12.aydaki TSY oranları Dasatinib için %77, İmatinib için %66 (p=0,0067) bulunmuştur. 12.aydaki MMY oranları Dasatinib lehine %46'ya %28 olup (p<0,001), herhangi bir zamanda MMY elde etme oranı Dasatinib'de İmatinib'e göre yaklaşık iki kat fazla olmuştur. MMY'a ulaşma süresi ortalama olarak Dasatinib'de 6,3 ay, İmatinib'de 9,2 ay olarak saptanmıştır. Yan etkiler açısından grad 3-4 anemi ve nötropeni oranları benzer olmakla birlikte, trombositopeni dasatinib kolunda daha sık (%19'a %10) gözlenmiştir. (89).

#### **2.7.4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli**

Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada hastalar donörleri olup olmamasına göre gruplanarak doğrudan nakil yapılanlar veya nakil dışı tedaviler alan olgular olarak karşılaştırılmıştır. Onbir yıllık takip sonucunda (medyan 8.9 yıl) ilaç tedavisi alan olgularda sağkalımın daha iyi bulunduğu (p=0.049) ve transplantasyonun ilk tedavi olarak önerilmesinin uygun olmadığı ifade edilmiştir.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise IFN'a yanıtız olgularda imatinib (84 olgu) veya AHKHN (90 olgu) karşılaştırıldığında imatinib ile tedavi edilen olgularda hem olayız (%62'ye karşılık % 52, p=0.0002) hem de toplam sağkalım (%93'e karşılık % 59, p< 0.0001) AHKHN yapılanlara göre daha iyi bulunmuştur.

Randomize olmayan bir karşılaştırmada imatinibe yanıtız olgularda ikinci nesil TKI ile 2 yıllık yaşam şansı AHKHN'den (%100'e karşılık %72) daha iyi bulunmuştur.

#### **2.8. Yeni Tedavi Yaklaşımları**

**Aurora Kinaz İnhibitörleri** - T315I gibi daha direçli bcr-abl varyantlarına etkili tek başına veya kombinasyon olarak kullanılabilen farklı yapıda ajanların geliştirilmesi için çabalar sürmektedir. MK-047'nin (önceden VX-680 olarak bilinmekteydi) kardiyak toksisite nedeniyle çalışması durdurulmuştur. Diğer aurora kinaz inhibitörleri ile çalışmalar mevcuttur.(121,122,123)

**Bosutinib (SKI606)** - Abl ve src yolaklarını etkileyen dual kinaz inhibitörüdür. Kit veya PDGF üzerine etkisi yoktur.[124]

imatinibe dirençli (%90) ve intoleransı olan Ph pozitif KML veya ALL tanılı 69 hastayla faz 1 -2 çalışma yapılmıştır. %84 tam hematolojik, %52 major sitogenetik yanıt elde edilmiştir. T315I'ye karşı etkili değildir.[125]

Faz 3 çalışmasında ise 48.haftaya kadar hastaların %81.4'ünde tam sitogenetik yanıt, ortalama 8 haftada %82,6 tam sitogenetik yanıt ve 61.haftaya kadar %40,6 majör moleküler yanıt sağlanmıştır. Genel olarak hastaların %22,2'si tedaviye devam edememiştir.[126]

**Ponatinib (AP24534)** – T315I mutasyonuna da etki edebilen farklı özellikte 3. Kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. T315I mutasyonu KML'deki ilaç dirençlerinin %15-20'sinden sorumludur. ARIAD'ın yaptığı **PACE** (Ponatinb Ph+ ALL and CML Evaluation) çalışması ile Eylül 2010'dan beri hastalar toplanmaktadır. American Society of Hematology 'nin 2010 yılı toplantısında ilaca dirençli ve refrakter KML hastaları ile Ph pozitif ALL hastalarında ponatinibin etkisiyle ilgili faz 1 çalışma sonuçları açıklandı. Ponatinib ile tedavi edilen kronik fazdaki KML hastalarının %66'sında ve T315I mutasyonu olanların hepsinde major sitogenetik yanıt elde edilmiştir [127]

**Danusertib (PHA-759358)**- Aurara kinaz inhibitörüdür. Cortes franco ve arkadaşları imatinib dirençli, imatinib intoleransı olan ve dasatinib veya nilotinibe yanıt alınamamış 23 hastayı değerlendirmiştir. İshal, ateş, grade 3 senkop ve diğer toksisiteler hastaların yaklaşık %50'sinde görülmüştür. 14 hastanın 6'sında (%43) yanıt alınmıştır. Ponatinibe göre etkinliği daha azdır ve intravenöz kullanılması dezavantajdır(128).

**Omeceaxatine** – Önceleri homoharringtonine olarak bilinmekteydi. Bcr-abl kinaz mutasyonundan bağımsız olarak etkili olduğu fareler üzerinde gösterilmiştir(129). T315I mutasyonu olan 66 hasta ile faz1/2 çalışma yapılmıştır. Kronik fazdaki 40 hastanın genel olarak %85'inde tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. Ortalama 6 ayda sitogenetik yanıt oranı %27,5 ve major moleküler yanıt oranı %15 saptanmıştır. Kronik faz KML hastaları için olan ortalama yaşam süresine ulaşamamıştır (130).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde 2003 ve 2011 yılları arasında KML tanısı ile izlenen ve tirozin kinaz inhibitörü tedavisi uygulanan hastalar klinik, demografik ve yanıt özellikleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 72 hasta çalışmaya alındı.

#### 3.1. Hastalar

İmatinib öncesinde almış olduğu tedaviye bakılmaksızın Ph kromozomu pozitif olan tüm KML hastaları çalışmaya dahil edildi. Tanıdan itibaren imatinib başlanmasına kadar geçen süre 6 aydan kısa ise 'erken kronik faz', daha uzun ise 'geç kronik faz' olarak gruplandırıldı. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar değerlendirildi. Tanı anındaki risk profillerini belirlemek için sokal risk skorlaması kullanıldı.

#### 3.2. Yanıt Değerlendirmesi

Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN (European Leukemia Net) kriterlerine göre değerlendirildi. Değerlendirmeler imatinib başlangıç tarihinden itibaren geçen süreler göre yapıldı. 3 ay içerisinde hematolojik yanıt varlığı, 12 ay içerisindeki sitogenetik yanıt durumu ve 18 ay içerisindeki moleküler yanıt durumu değerlendirildi.

##### 3.2.1. Hematolojik Yanıt Kriterleri

Beyaz küre ve trombosit sayısının normale gelmesi (WBC<10bin, Trombosit<450bin), periferik yaymada immatür granülosit olmaması, %5ten daha az bazofili varlığı ve dalağın non palpabl olması olarak tanımlandı.

##### 3.2.2. Sitogenetik Yanıt Kriterleri

Kemik iliğinden bakılan metafazlardaki Ph kromozomu yüzde oranlarına göre değerlendirildi.

- Tam sitogenetik yanıt : %0
- Parsiyel sitogenetik yanıt : %1-35
- Minör sitogenetik yanıt : %36-65
- Minimal sitogenetik yanıt : %66-94
- Yanıt yok : %95 ve üzerinde metafazda Ph kromozomu olarak tanımlandı.

### **3.2.3. Moleküler yanıt Kriterleri**

Real Time kantitatif PCR ile bcr-abl transkript düzeylerine göre;

- Major Moleküler Yanıt : Bcr-abl transkript düzeyinde 3-log azalma
- Tam Moleküler Yanıt : Bcr-abl transkript saptanmaması olarak tanımlandı.

### **3.3. Başlangıç Tedavisi Durumu**

İmatinibin kullanıma girmesinden önce KML tedavisinde IFN alfa ilk seçenektir. ARA-C ile kombinasyon tedavileri uygulanmaktaydı. IFN öncesi dönemlerde ise busulfan ve HU kullanılmaktaydı.

Değerlendirmeye katılan hastalar imatinib öncesinde busulfan, IFN, IFN+ARA-c kombinasyonu, hidroksiüre tedavisi almış olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 grup olarak belirlendi.

Daha önceki tedavi modalitelerini kullanmayan hastalar; sadece imatinib kullananlar ve imatinible birlikte hidroksiüre kullananlar şeklinde alt gruba ayrıldı.

### **3.4. Yan Etki Durumu**

Hematolojik sitogenetik ve moleküler yanıt alınan hastalarda tedaviye aynı dozda devam edilmesi önerilmektedir. Grade 3-4 yan etki varlığında ilaç tedavisinin kesilmesi veya doz azaltımı, intolerans durumunda 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörüne geçilmesi önerilmektedir. Hastalarda yan etki görülme sıklığı ve bu nedenle 2. Kuşak tirozin kinaz inhibitörüne geçiş durumu değerlendirildi.

### **3.5. İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı**

İmatinib ile tedavi edilen hastalarda optimal yanıt elde edilememişse, yanıt alınmış hastalarda yanıt kaybı gelişmişse, imatinib intoleransı varsa, grade 3-4 toksisite gelişmiş ise ve dirençli mutasyon tesbit edilmiş ise 2. Kuşak tirozin kinaz inhibitörleri önerilmektedir.

Tüm hastalar arasında 2. Kuşak tirozin kinaz inhibitörüne geçiş durumu değerlendirilmiştir. 2. kuşak TKI'ne geçiş nedeni olarak yanıtızlık ve yan etki durumuna bakılmıştır.

### **3.6. Son Durum**

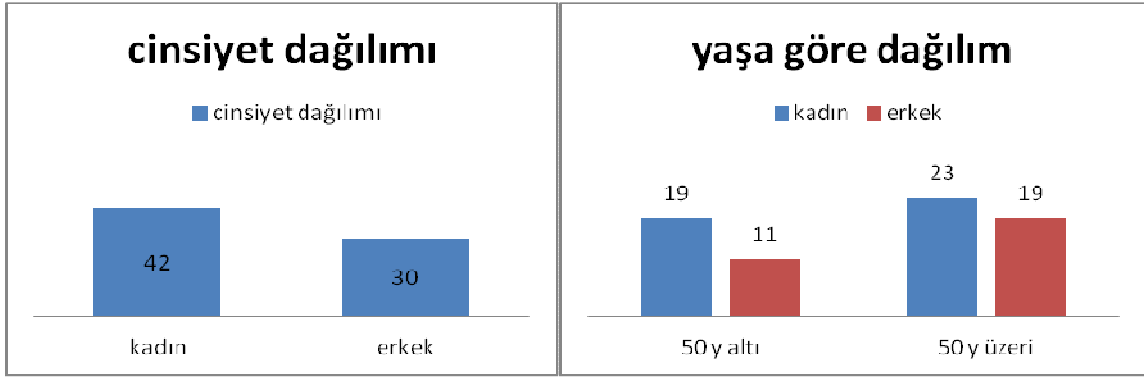
Tüm hastaların en son yapılan takibindeki hematolojik yanıt, moleküler yanıt, sitogenetik yanıt ve sağkalım durumu değerlendirilmiştir. Son yanıt durumları 1 - 125 ay arasında değişen ortalama 4.2 yıl takip sonrasında tekrar değerlendirilerek elde edilmiştir.

İmatinib tedavisinden itibaren bakılan ilk 3 aydaki hematolojik yanıt, ilk 12 aydaki sitogenetik yanıt ve ilk 18 aydaki moleküler yanıt durumuna göre son durum; yanıt kaybı, akselere/blastik faza progresyon, hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt durumu açısından tekrar değerlendirilmiştir.

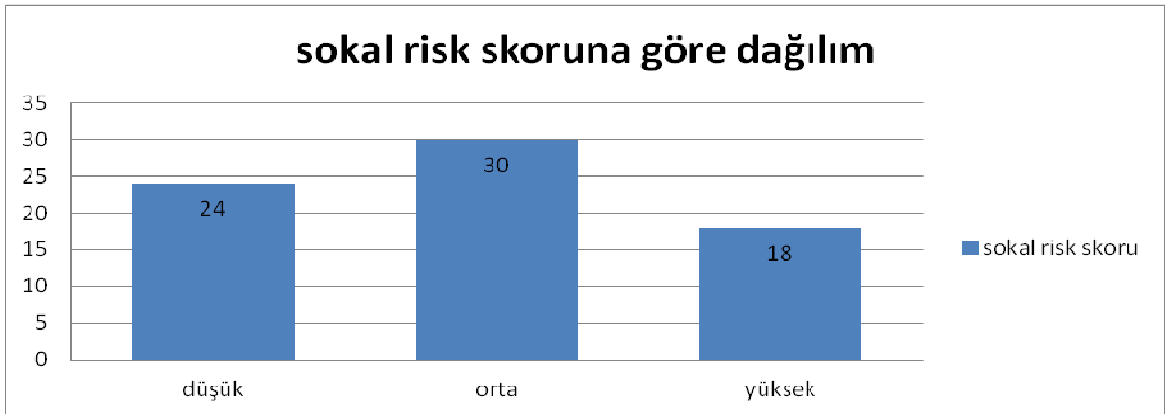
## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

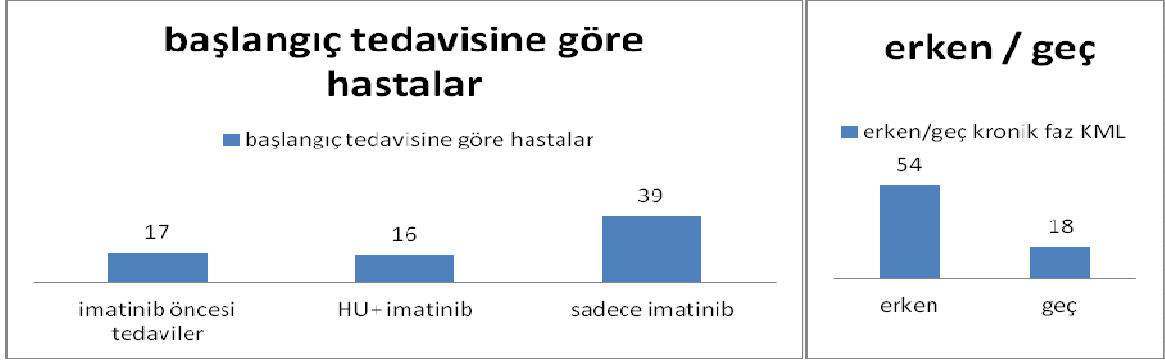
Çalışmaya toplam 72 hasta alındı. Hastaların 30'u(%41.6) erkek, 42'si(%58.4) kadındı. Yaşları 15 ile 79 arasında ve ortalama yaş 47 saptandı. Değerlendirmeye tanısında kronik fazda olan hastalar alındı. Sokal risk skoruna göre hastaların %33.4'ü(24 hasta) düşük riskli, %41.6'sı(30hasta) orta riskli, %25'i(18hasta) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Tanıdan sonra başlangıç tedavisi olarak imatinib öncesi tedavi modaliteleri (busulfan, IFN, IFN+ARA-c kombinasyonu, hidroksiüre) uygulanan 17 hasta(%23.6), imatinible birlikte veya öncesinde hidroksiüre verilen 16 hasta(%22.2) ve sadece imatinib tedavisi verilen 39 hasta(%54.1) bulunmaktaydı. 54 hasta(%75) erken kronik fazda iken 18 hasta(%25) geç kronik fazdaydı.



*\*Değerlendirmeye alınan tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları ( Tablo 12,13)*



*\*Sokal risk grubuna göre hasta dağılımları ( Tablo 14)*



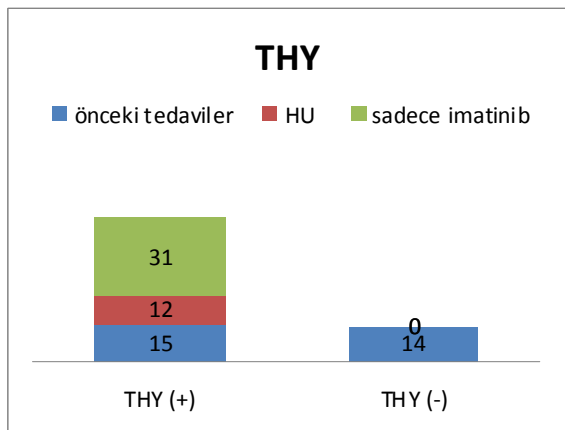
\* **başlangıç tedavisine göre hastaların dağılımı**

\* **imatinib tedavisine başlanma zamanına göre erken/geç kronik faz KML hastaları ( Tablo 15,16 )**

## 4.2. Hematolojik Yanıt

İmatinib tedavisi başladıktan itibaren ilk 3 ayda, 72 hastanın tamamı hematolojik yanıt açısından değerlendirildi. 58 hastada(%80.5) tam hematolojik yanıt ulaşıldı. 58 hastanın %25.8'i(15 hasta) daha önceden imatinib dışı tedavi verilmiş olan, %20.6'sı (12 hasta) imatinible birlikte hidroksiüre kullanmış olan, %53.4'ü (31 hasta) sadece imatinib tedavisi verilmiş olan hastalardan oluşmaktaydı. THY oranları önceden tedavi almış olanlarda %88.2, hidroksiüre ve imatinib bir arada kullananlarda %75 ve sadece imatinib kullananlarda %79.4'tür.

THY elde edilen hastaların %74.1'i (43 hasta) erken kronik fazda, %25.8'i(15 hasta) geç kronik fazdadır. Hastaların %38'i(22 hasta) erkek, %62'si kadın(36 hasta)'dır. Yaş ortalamaları 48'dir. Sokala göre hastaların %38'i(22 hasta) düşük, %40'ı(23 hasta) orta ve %22'si(13 hasta) yüksek risk skorunda yer almaktadır.



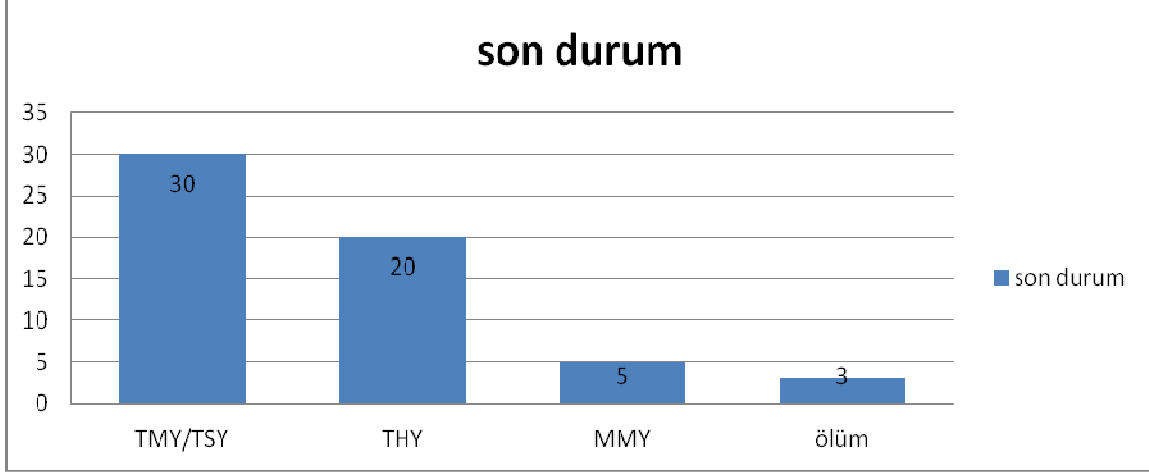
THY Alınan Hastalar ( 58 hasta )	
cinsiyet	
• erkek	22
• kadın	36
Yaş ortalaması	48
Sokal skoru	
• düşük	22
• orta	23
• yüksek	13
Erken / geç faz	
• erken	43
• geç	15

\***THY alınan hastaların demografik verileri ve aldığı tedavilere göre dağılımı ( Tablo 17,18 )**

Bu hastaların son yanıt durumları 1 - 125 ay arasında değişen ortalama 4.2 yıl sonrasında tekrar değerlendirildiğinde 58 hastanın 30'unda(%51.7'sinde) TMY ve/veya



TSY, 20'sinde(%34.4'ünde)THY, 5 hastada(%8.6) MMY ve 3 hastada(%5.1) ölüm gelişmiştir. Bu hastalar arasında herhangi bir zamanda blastik faza progresse olan 2 hasta ölümle sonuçlanmıştır. Ölüm gerçekleşen diğer hasta KML dışı nedenle ölmüştür. Akselere faz yoktur.



**\*THY alınan hastaların sağ kalım ve yanıt durumları (Tablo 19)**

14 hastada(%19.5) hematolojik yanıtı ulaşılamamıştır. Bu hastaların 8'i erkek(%57.1), 6'sı kadın(%42.9) kadındır. Yaş ortalamaları 44'tür. Hastaların %21.4'ü(3 hasta) geç kronik faz, %78.6'sı(11 hasta) erken kronik fazda tedavi almaya başlamıştır. Sokala göre hastaların %14.3'ü (2 hasta) düşük, %50'si (7 hasta) orta ve %35.7'si(5 hasta) yüksek risk skorundadır. THY elde edilemeyen 14 hastanın 4'ünde 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörüne geçilmiştir. Sonraki takiplerde bu hastalardan 1'inde TSY, 1'inde akselere faza progresyon görülmüş diğer 2 hastada THY elde edilmiş ancak sitogenetik yanıt elde edilememiştir.

<b>THY Alınamayan Hastalar(14 hasta )</b>	
cinsiyet	
• erkek	8
• kadın	6
Yaş ortalaması	44
Sokal skoru	
• düşük	2
• orta	7
• yüksek	5
Erken / geç faz	
• erken	11
• geç	3
2. kuşak TKI'ne geçiş	4

**\*THY alınamayan hastalar (tablo 20)**

Son durum değerlendirmesinde genel olarak 14 hastanın 9'unda(%64.2'sinde) TSY/TMY sağlanmış, 5 hastada(%35.7) THY sağlanmıştır. Bu hastalar arasında herhangi bir zamanda akselere faza progrrese olan 2 hasta saptandı(%14.2). TSY/TMY alan hastalar ayrıca değerlendirilmiştir.

Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde akselere veya blastik faza progrrese olan 4 hasta (%5.5) vardır. 7 hastada imatinibe yanıtırsızlık nedeniyle 2. Kulak TKI'ne geğilmiştir(%9.7).

### **4.3. Sitogenetik Yanıt**

Sitogenetik yanıt açısından 72 hastadan 30'unun verileri değerlendirme için uygundu. Bu hastalarda imatinib tedavisi başlangıcından itibaren ilk 12 ay içerisindeki yanıt durumları TSY, PSY, minör SY, minimal SY ve yanıtırsızlık şeklinde gruplandırıldı. 2 hasta minimal sitogenetik, 1 hasta minör sitogenetik olarak değerlendirilmiş olan 3 hasta değerlendirildiği periyod göz önüne alındığında suboptimal yanıtıydı. Parsiyel sitogenetik yanıt gürülen 1 hasta ise 18.ayda tam sitogenetik yanıt gürstermediği için başarırsız yanıt olarak değerlendirildi. 2 hastada ise hiçbir sitogenetik yanıt yoktu. İlk 12 ay içerisinde TSY gürülen 24 hasta optimal yanıt olarak değerlendirildi.

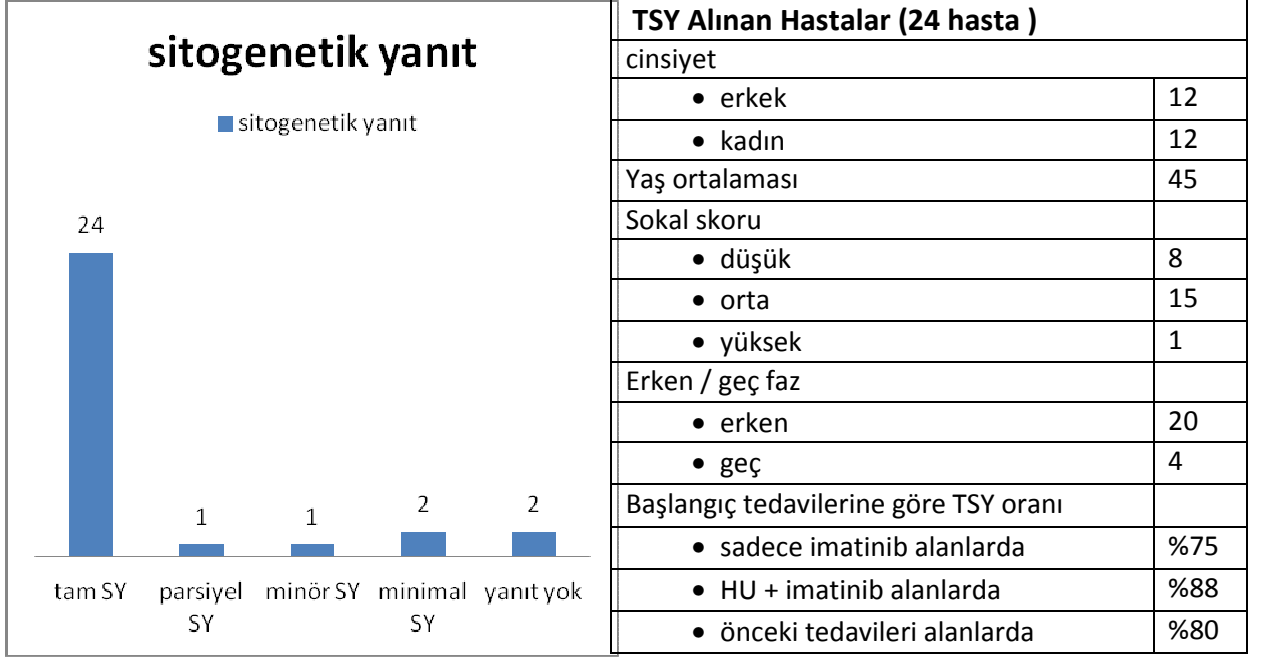
24 hastada (%80) ilk 12 ayda tam sitogenetik yanıt elde edildi.

#### **4.3.1. Tam Sitogenetik Yanıt**

TSY elde edilen 24 hastanın 20'si(%83.3'ü) erken kronik fazda, 4'ü (%16.7'si) geç kronik fazda tedavi bařlanan hastalardır. Sokala göre dűřük riskli hasta oranı %33.3 (8 hasta), orta riskli hasta oranı %62.5(15 hasta) ve yűksek riskli hasta oranı %4.2(1 hasta)'dir. Hastaların %50'si (12 hasta) erkek ve %50'si(12 hasta) kadındır. Yař ortalaması 45'tir.

Önceki tedavi modaliteleri uygulanmış olan 5 hastanın 4'ünde(%80'inde), imatinib/hidroksiüre kullanmış 9 hastanın 8'inde(%88.8'inde) ve sadece imatinib verilmiş olan 16 hastanın 12'sinde(%75'inde) TSY gürzenmiştir.

Bu hastaların son yanıt durumları 1 - 125 ay arasında değişen ortalama 4.2 yıl sonrasında tekrar değerlendirildiğinde 1 hastada KML dışı nedenle ölüm ve 1 hastada da yanıt kaybı gürölműřtür. Dięer hastalar mevcut yanıt durumunu sürdürműřtür.



\*İmatinib başlandıktan itibaren ilk 12 ay içerisindeki sitogenetik yanıt dağılımı (30 hasta) (Tablo 21)

\*TSY alınan hastaların değerlendirilmesi (Tablo 22)

#### 4.4. Moleküler Yanıt

72 hastadan 55'inin verileri moleküler yanıt değerlendirilmesi için uygundu. Bu hastalarda imatinib tedavisi başlangıcından itibaren 18 ay içerisindeki yanıt durumları TMY, MMY ve yanıtızsızlık olarak gruplandırıldı. 18 ay periyod süresince herhangi bir zamanda MMY yanıt alan hasta yine bu süre içerisinde daha sonraki bir zamanda TMY'a ulaşmışsa TMY alan hastalar içerisinde değerlendirilmiştir.

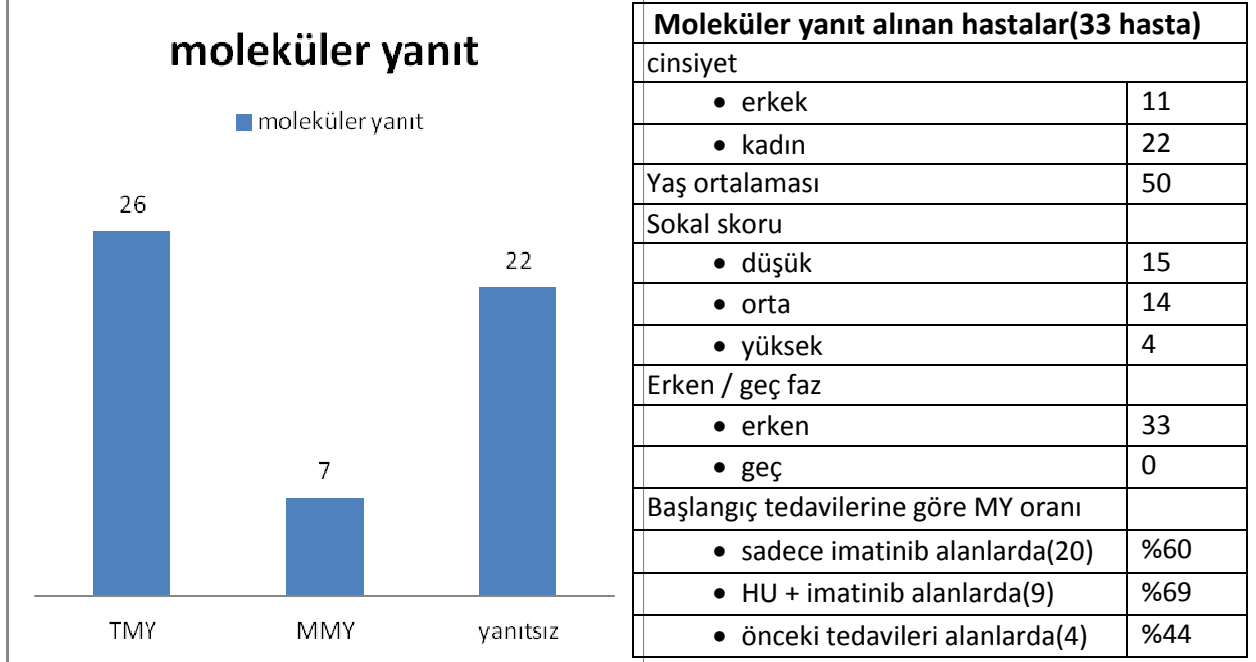
55 hastadan 33'ünde(%60'ı) tam(26 hasta) veya major(7hasta) herhangi bir moleküler yanıt ulaşılmıştır. 33 hastanın tamamı erken kronik fazda imatinib tedavisi almıştır. Sokala göre düşük dereceli hastalar %45,4(15hasta), orta dereceli hastalar %42,4(14 hasta), yüksek dereceli hastalar ise %12,2(4 hasta) oranında dağılmıştır. Hastaların %33,3'ü(11 hasta) erkek, %66,7'si(22 hasta) kadındır. Yaş ortalaması erkeklerde 48, kadınlarda 52 olup genel yaş ortalaması 50dir.

Moleküler yanıt elde edilen 33 hastanın 4'ü(%12,1) imatinib öncesi tedavi modalitelerini almış olan, %27,2'si(9 hasta) hidroksiüre ile birlikte imatinib verilen ve %60,7'si(20 hasta) sadece imatinib tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır.

İmatinib öncesi tedavi modalitelerini almış olan 9 hastanın 4 'ünde (%44,4), almayan 46 hastanın 29'unda(%63) tam veya major moleküler yanıt elde edilmiştir. İmatinible birlikte hidroksiüre kullanan 13 hastanın 9'unda(%69,2) moleküler yanıt elde

edilmiştir. Sadece imatinib kullanan 33 hastanın 20'sinde(%60.6) moleküler yanıt elde edilmiştir.

Bu hastaların son yanıt durumları değerlendirildiğinde 33 hastanın 29'u(%87.8) moleküler yanıt durumunu sürdürürken 4 (%12.2) hastada yanıt kaybı gelişmiştir.



*\*imatinib tedavisi başlandıktan itibaren 18 ay içerisindeki moleküler yanıt durumları (Tablo 23)*

*\*Moleküler yanıt alınan hastaların (TMY/MMY) değerlendirilmesi- 33 hasta (Tablo 24)*

#### 4.4.1. Tam Moleküler Yanıt

72 hastanın 55'inde moleküler yanıt değerlendirildi. 55 hastadan 26 hastada(%47.2) TMY elde edildi. TMY elde edilen bu hastaların 3'ü(%11.5) imatinib öncesi tedavi modaliteleri almış, 6'sı(%23) imatinible birlikte hidroksiüre almış, 17'si(%65.3) sadece imatinib verilmiş hastalardır. Bu hastaların son durumları değerlendirildiğinde 22 hastada(%84.6) moleküler yanıt devam etmiş, 4 hastada(%15.4) yanıt kaybı saptanmıştır. Moleküler yanıt kaybı olan ancak THY'ı olan 4 hastadan 1 tanesinde daha önceki bir zamanda akselere faz saptanmıştır.

TMY sağlanmış olan hastaların 25'i(%96.1) erken kronik faz hastaları iken sadece 1 hasta(%3.9) geç kronik faz KML'dir. 12 hasta(%46.1) düşük derece, 10 hasta(%38.4) orta derece ve 4(%15.5) hasta yüksek derece sokal skoru olan hastalardır. Hastaların 9'u(%34.6) erkek, 17'si(%65.4) kadındır. Yaş ortalaması 51'dir.

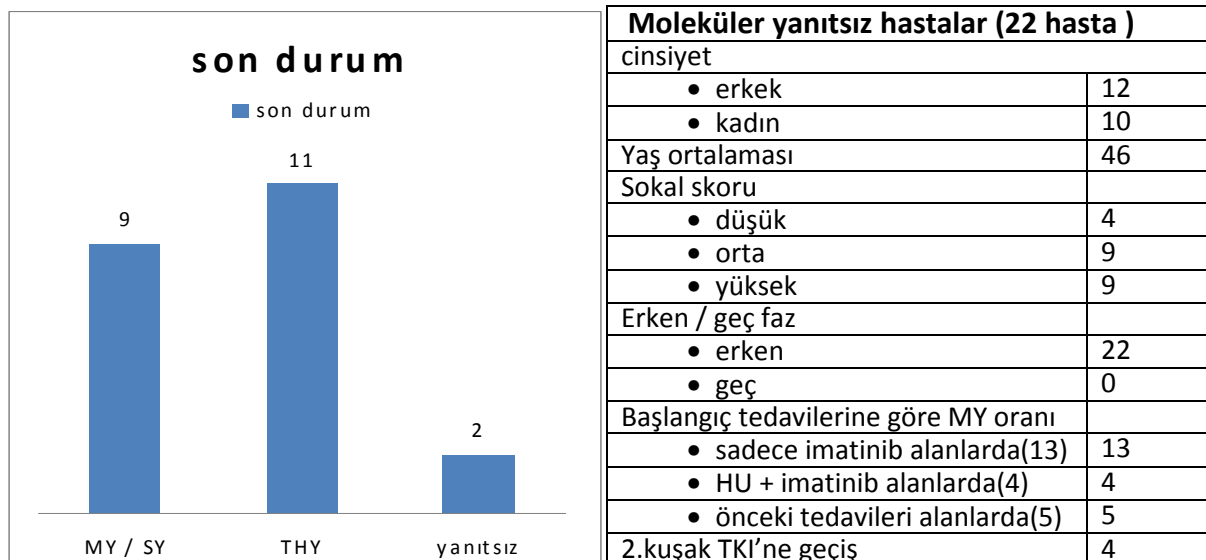
#### 4.4.2. Major Moleküler Yanıt

Değerlendirmeye katılan 55 hastanın 7'sinde(%12.7) MMY elde edildiği görüldü. Bu hastalardan 1 tanesi daha önceki tedavi modaliteleri almış, 3 tanesi imatinible birlikte hidroksiüre kullanmış ve 3 tanesi de sadece imatinib kullanmış hastalardır. Hastaların 6'sı(%85.7) erken dönemde, 1 tanesi(%14.3) geç dönemde imatinib başlanmış hastalardır. 3 tanesi(%43) sokala göre düşük dereceli, 4 tanesi(%57) orta dereceli hastalardır. Hastaların 2'si(%28.5) erkek, 5'i(%71.5) kadın olup yaş ortalaması 49'tur.Son durum açısından değerlendirildiğinde 4 hasta(%57) stabil seyrederken 3(%43) hastada TMY elde edilmiştir.

#### 4.4.3. Moleküler Yanıt Sağlanamayan Hastalar

Değerlendirmeye katılan 55 hastanın 22'sinde(%40) herhangi bir moleküler yanıt sağlanamamıştır. Başlangıç tedavisi olarak bu hastaların 5'i(%22.7) imatinib öncesi tedavi modaliteleri almış, 4'ü(%18.2) imatinible birlikte hidroksiüre kullanmış, 13'ü(%59.1) sadece imatinib kullanmış hastalardır. Son durumları değerlendirildiğinde 9(%41) hastada sitogenetik veya moleküler herhangi bir yanıt elde edilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde 2. Kuşak TKI kullanılmamıştır. 11(%50) hastada THY görülmüştür. Bunlardan 1 hastada akselere faz nedeniyle 2. Kuşak TKI kullanılmıştır. 2(%9.1)hastada ise blastik faza progresyon nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir. Yanıt sağlanamayan 22 hastada yanıtızsızlık veya yan etki nedeniyle 2.kuşak TKI'ne geçilen 4(%18.2) hasta mevcuttur.Bu hastaların 2'sinde akselere/blastik faza progresyon görülürken, 1 hasta THY, 1 hasta ise TSY elde etmiştir.

Moleküler yanıt sağlanamayan hastaların tamamı erken kronik fazda tedavi almıştır. Hastaların %18.2'si(4 hasta) düşük derece, %40.9'u(9 hasta) orta derece, %40.9'u (9 hasta) yüksek derece sokal skoruna sahiptir. 12 hasta erkek(%54.5) 10 hasta kadın(%45.5) olup, yaş ortalaması 46'dır.

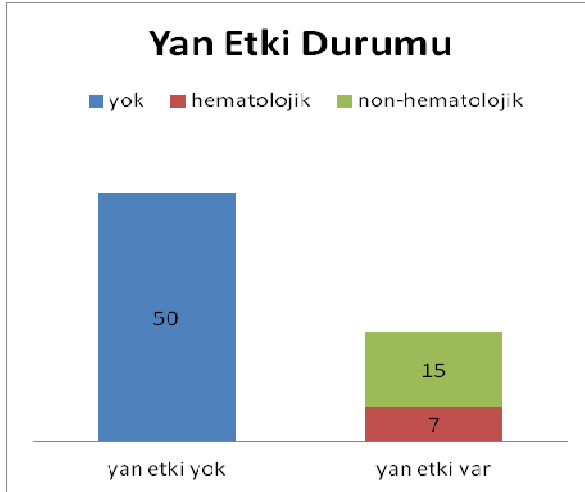


\* moleküler yanıt alınamayan hastaların daha sonraki değerlendirmelerinde son durum

\*moleküler yanıt alınmayan hastaların değerlendirmesi ( Tablo 25, 26)

#### 4.5. Yan Etki Durumları

72 hastanın 22'sinde(%30.5) imatinib kullanımına bağlı yan etkiler görülmüştür. Hastaların 10'u(%45.4) erkek, 12'si(%54.6) kadındır. Yaş ortalaması 46'dır. Hematolojik yan etkiler (lökopeni,pansitopeni) %31.8(7 hasta), non-hematolojik yan etkiler (raş,ödem,myalji, artralji,bulantı kusma)%68.2 (15 hasta) oranında saptanmıştır. Yan etki görülen bu hastalardan 6'sında(%27.2) imatinib kesilip dasatinib veya nilotinib'e geçilmiştir. 3 hastada doz azaltımı yapılmıştır.

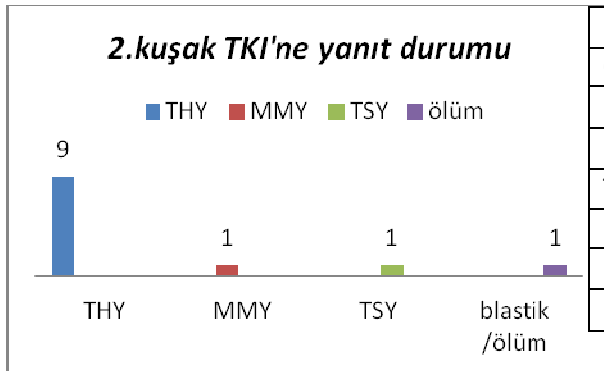


Yan Etki Görülen Hastalar (22 hasta )	
cinsiyet	
• erkek	10
• kadın	12
Yaş ortalaması	46
Yan etki	
• hematolojik	7
• non-hematolojik	15
Başka bir TKI'ne geçiş	6
Doz azaltımı	3

\* imatinibe bağlı gelişen yan etki durumu ve yan etki görülen hastaların değerlendirilmesi (Tablo 27,28)

#### 4.6. Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Kullanım Durumu

5 hasta yan etki ve 7 hasta yanıtızlık nedeniyle olmak üzere 12 hastada dasatinib veya nilotinibe geçilmiştir(%16.6). 6 hastada(%50) her iki tirozin kinaz inhibitörü de kullanılmıştır. 2 hasta sadece nilotinib, 4 hasta sadece dasatinib kullanmıştır. Son durum değerlendirildiğinde hastaların 9'unun(%75) THY'ta, 1'inin(%8.3) MMY ve 1'inin(%8.3) TSY'ta olduğu saptandı. 1 hasta blastik faza progresyon nedeniyle ölmüştür(%8.3).



2.kuşak TKI'ne Geçenler(12 hasta )	
Geçiş nedeni	
• yan etki	5
• yanıtızlık	7
TKI'lerinin dağılımı	
• dasatinib	4
• nilotinib	2
• her ikisi	6

\*2. Kuşak TKI'ne geçilen hastalarda yanıt durumu ve hastaların değerlendirilmesi (Tablo 29,30)

## 5. TARTIŞMA

Kronik myelositer lösemi kronik myeloproliferatif hastalıklardan granüler serinin hakim olduğu bir lösemi tipidir. KML hematopoietik kök hücrenin klonal, malign bir hastalığı olup 9 ve 22 nolu kromozomların uzun kolları arasında, normal bcr ve abl genlerinin anormal yerleşimi ile sonuçlanan t(9:22) ile karakterizedir. İlk olarak 1845 yılında Dr. Rudolf Virchow ve Dr. John Hughes Bennett adlarında iki patolog tarafından tanımlanmıştır(65,66). Yetişkin lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. KML tedavisinde zaman içinde büyük gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Tarihsel olarak KML tedavisinde 1800'lü yılların sonlarına kadar temel tedavi potasyum arsenid içeren Fowler solüsyonu ile olmuştur(67,68,69). Bu ampirik tedaviyi takiben hidroksiüre ve busulfan gibi sitoredüktif ajanlar ile rasyonel tedavi yaklaşımları başlamıştır. Daha sonra biyolojik yanıt düzenleyici olan IFN ve IFN ile ARA-C kombinasyonu tedaviler kullanılmıştır. Bu dönemde tek küratif tedavi seçeneği olan allogeneik kök hücre nakli ileri yaştaki, komorbiditeleri olan hastalarda yüksek mortalite nedeniyle kısıtlı olarak kullanılabilmiştir. İmatinib öncesinde tanıdan sonra ortalama sağkalım yaklaşık 5 seneydi.

1996 yılında imatinib mesilatın lösemik transformasyondan sorumlu tirozin kinaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. 2001 yılında Druker ve ark. tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonunun KML tedavisinde etkili olacağı düşüncesinden yola çıkarak, bir tirozin kinaz inhibitörü (STI571) geliştirmişler ve bunun standart kemoterapinin yetersiz olduğu KML hastalarında önemli antilösemik aktivite gösterdiğini ve iyi tolere edildiğini saptamışlardır. Bunu takiben yapılan klinik çalışmalar ile imatinib KML tedavisine girmiştir. STI571 (İmatinib), Mayıs 2001'de IFN'a cevapsız KML'de ve Şubat 2002'de KIT gen mutasyonu ilişkili Gastrointestinal Stromal Tümörlerde kullanıma girmiştir(71). Böylece KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu ilaç, hastalık üzerine küratif etki göstermemekle birlikte, hastalığın kronik benign bir süreç izlemesini sağlamıştır. Transplantasyona kadar geçen süre uzamış, transplant oranları azalmıştır. KML'de tedavi algoritmasında değişiklikler başlamış ve daha sonra geliştirilen 2. Kuşak TKI'lerini takiben ELN tarafından yeni tedavi önerileri getirilmiştir.

KML; erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır (1,3 / 1). En sık yaşamın 5 ve 6. dekatlarında görülmekte olup, medyan görülme yaşı 53'tür. KML insidansı yaşla birlikte artış gösterir. Hastaların % 30 kadarı 60 yaş ve üzerinde olup, % 10 kadarı 20 yaş ve altındadır (çocuklarda daha da az- %3) (3). Bizim yaptığımız çalışmada değerlendirmeye 72 hasta alındı. Hastaların 30'u (%41.6) erkek, 42'si (%58.4) kadındı. Yaşları 15 ile 79

arasında değişmekte ve ortalama yaş 47 saptandı. 60 yaş üzerinde 16 hasta (%22.2) ve 20 yaş altında 2 hasta (%2.7) tesbit edilmiştir. Yaş açısından genel verileri yansıtmamasına karşın cinsiyet dağılımı bizim grubumuzda kadın lehine daha fazladır. Karakteristik olarak KML'nin klinik evreleri bifazik veya trifazik olup çoğu hasta kronik fazda başvurmuştur. Bu faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda daha ilerlemiş fazlar olan akselere veya blastik faza progrese olmaktadır(6). Bizim çalışmamıza sadece kronik fazda tanı almış Ph (+) KML hastaları dahil edilmiştir. İmatinib tedavisine başlanma zamanı tanıdan itibaren 6 aydan daha sonraki bir tarihte olmuşsa geç, daha önce ise erken kronik faz KML olarak değerlendirilmiştir.

KML'li hastalarda prognoz üzerine en güçlü belirleyici, tanı anındaki hastalık evresidir. Tanı anında kronik fazda olan hastalarda tedavi ile hastalığın kontrolü uzun yıllar sağlanabilirken, akselere faz ya da blastik krizdeki hastalarda kötü prognoz beklenir. Sokal risk skorunun 12 aylık imatinib tedavisinden sonra TSY sağlanan hastalarda hiçbir prognostik anlam olmadığı saptanmıştır(61,62,63). Bizim çalışmamızda hastalar modifiye sokal risk skoruna göre düşük, orta, yüksek risk grubuna ayrılmıştır.

Hastaların imatinib öncesindeki aldıkları tedaviler, imatinibe başlarken eş zamanlı veya öncesinde hidroksiüre kullanıp kullanmadığı değerlendirilmiş ve buna göre ayrıca gruplar oluşturulmuştur. KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Busulfan ile tedavide uzun süreli kemik iliği hipoplazisi gelişme riski olup hidroksiürenin busulfana göre üstün olduğu gösterilmiştir. Günümüzde HU, lökostatik komplikasyonları önlemek amacıyla myeloid hiperplaziyi azaltmak için ya da allojeneik kök hücre nakli (AHKHN) öncesi transplantasyon sonrası komplikasyonları artırmadığı için güvenle kullanılabilir. Ph kromozomunu negatifleştirmez (17,61). Randomize kontrollü çalışmalar IFN'nun konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında sağkalımı uzattığını göstermiştir. IFN, hastaların %80 inde hematolojik, %50 sinde de sitogenetik cevabı indüklemiştir. Sağkalımda önemli uzama sadece sitogenetik cevabı olan hastalarda görülmüştür (72).

Bcr/Abl'de SH1 kısmı onkojenik dönüşümde başlıca rolü oynamasından dolayı moleküler bir hedeftir. ATP, tirozin kinaz kısmına (SH1) bağlanır. Bu hedefe yönelik geliştirilen en başarılı sentetik inhibitör, ATP'ye bağlanarak etkiyen daha önceden STI571 olarak isimlendirilen 2-fenilaminoprimidin, imatinib mesilat olmuştur. Klinik öncesi çalışmalar imatinib'in Abl oto-fosforilasyonunu, PDGF-R, Kit reseptörü ve Arg (Abl ile ilgili gen) tirozin kinazlarını mikromolar düzeyin altında önlediğini göstermiştir (31).



1998 yılında spesifik Bcr/Abl tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde “İmatinib Dönemi” başlamıştır. Faz 1 çalışma ile etkin doz aralığı belirlendikten sonra yapılan faz 2 çalışmada sağkalım ve yanıt üzerine etkinliği gösterilmiştir. İmatinibin uygulanmakta olan diğer tedavilere göre daha az toksik ve daha yüksek etkinliğe sahip olduğu faz 3 IRIS çalışmasının 18 ve 60 aylık sonuçlarıyla ortaya konmuştur(97,98).

Randomize faz III IRIS çalışmasında imatinib mesilat ile interferon- $\alpha$ /ara-C kombinasyonu, yeni tanı alan KML hastalarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan 1106 yeni tanı KML hastasında, majör sitogenetik yanıt oranı ilk yıl sonunda imatinib alan hastalarda % 83 olarak saptanmış ve imatinib mesilat, KML tedavisinde standart hale gelmiştir. 60 aylık izlemde imatinib alan hastalarda %92 majör sitogenetik ve %87 tam sitogenetik yanıtına ulaşılmıştır. İmatinib kullanan hastalarda hesaplanan %89 oranındaki 5 yıllık sağkalım daha önce yapılmış tüm prospektif çalışmalardan daha yüksektir(73).

Tam hematolojik yanıt için; lökosit sayısı  $< 10.000/\mu\text{L}$ , periferik kanda bazofil  $< \%5$ , periferik kanda miyeloblast, promiyelosit, miyelosit görülmemesi, trombosit sayısı  $< 450.000/\mu\text{L}$ , dalağın ele gelmemesi kriterlerine bakılmıştır. ELN kriterlerine göre THD 3.ayda THY alınmasını optimal yanıt olarak bildirmiştir. IRIS çalışmasının imatinib alan hasta grubunda THY oranı %95.3 saptanmıştır. THY oranları diğer merkezlerde yapılan çalışmalarda da benzerdir. Bu değer tedavinin 18. ayında bakılan hematolojik yanıtı göstermektedir. Bizim merkezimizde ilk 3 ay içerisinde THY açısından değerlendirme yapılmış olup genel olarak %80.5 bulunmuştur.(99,100). Sadece imatinib verilen hastalarda ise THY oranı %79.4’tür. İmatinible birlikte hidroksiüre kullanmış veya kullanmamış hastalarda THY oranı %78.1’dir. İlk 3 aydan sonraki değerlendirmelerde göz önüne alınarak son durumlara bakıldığında THY oranı %94.7’dir. Bu değer literatürdekiler ile benzerdir.

Yapılan çalışmalarda tedavinin 3. ayında THY sağlanamayan hastaların daha sonra TSY’a ulaşma ihtimalleri düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda THY sağlanamayan hastaların %64.2’sinde daha sonra TSY/TMY elde edilmiştir. Bu oran THY alınan hastalara göre daha yüksektir. Son durum tanımına göre yapılan bu değerlendirme aslında imatinibin spesifik etkisini göstermemektedir. Genel olarak KML hastalarının durumunu etkileyen etkenler ayrıştırılmadan yapılmıştır. Bu değerlendirme yapılırken hastaların 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörü kullanmış olması, tedaviye IFN gibi daha önceki tedaviler ile başlanmış olması ve hidroksiüre kullanmayı gerektirecek yüksek lökosit sayısına sahip hastaların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalar ayrıca incelendiğinde 3 ay

sonrasını takibeden 20-40 gün içerisinde 3 hastanın THY'a girdikleri saptanmıştır. Bu açıdan ele alındığında TSY/TMY'a ulaşmış hasta sayısının 9 değil 4 hasta olması uygun olacaktır. Kalan hastalar arasından yapılan değerlendirmede TSY/TMY'a geçen hasta oranı % 44'e inecektir. 14 hastanın tamamına göre bu oran %28.5'tir. Bu oran hasta sayısının az olması dolayısıyla da görece yüksektir. Yani THY alınmayan hastalarda sitogenetik yanıt oranı çalışmalara benzer şekilde düşüktür. İmatinibe yanıt oranının tedavi süresindeki artışla korelasyon gösterdiğine dikkat çekersek 3. aydaki hematolojik yanıtın yanında 18. aydaki moleküler yanıtın önemi de ön plana çıkmaktadır.

3.ayda THY elde edilenlerde 12.ayda daha iyi sitogenetik yanıt, 18.ayda daha iyi moleküler yanıt elde edildiği bilinmektedir. Ph + metafazın olmaması tam sitogenetik yanıt, Ph + metafaz %1- %35 arası ise parsiyel sitogenetik yanıt, Ph + metafaz %36 - %65 arası ise minör sitogenetik yanıt, Ph + metafaz %66 - %95 ise minimal sitogenetik yanıt ve %95'ten fazla Ph + metafaz varsa sitogenetik yanıtsızlık olarak tanımlanmıştır. Major sitogenetik yanıt ise tam ve parsiyel sitogenetik yanıtı birlikte tanımlamaktadır. 6. Ayda en az parsiyel sitogenetik yanıtın olması veya 12. ayda TSY saptanması optimal yanıttır. Bizim çalışmamızda 12.aya kadar herhangi bir zamanda TSY elde edilen hastaların oranı %80'dir. Parsiyel sitogenetik yanıt alınan 1 hasta da eklendiğinde major sitogenetik yanıt oranımız % 83.3'tür. Bu oranlar sitogenetik yanıt için değerlendirmeye uygun olan 30 hastayla sağlanmıştır. IRIS çalışmasının 18. Ayında major sitogenetik yanıt oranı %87, tam sitogenetik yanıt oranı %76'dır. French SPIRIT çalışmasında ise 400 mg/gün imatinib ile 6.ayda %50 TSY saptanmıştır.12.ayda ise %65'tir.ELN'nin yüksek sokal risk skoruna sahip 216 hasta ile yaptığı bir çalışmada 12. Ay TSY oranı %58'dir. Bizim çalışmamızdaki major sitogenetik yanıt oranı benzerdir. TSY oranının daha yüksek olması değerlendirmeye katılan hastaların sayısının daha az olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca değerlendirmeye alınan hastalardan sadece 3 tanesi (%10) yüksek sokal risk grubundadır. Sitogenetik yanıt değerlendirme için uygun olan 30 hastanın 22'si daha öncesinde THY alınan hastalardan oluşmaktaydı. 3. ayda THY alınanlarda daha iyi sitogenetik yanıt alındığı bilinmektedir. Bu oran bizde %81.8'dir. Genel sitogenetik yanıt oranına göre daha yüksek bulunması 3.ayda THY alınanlarda daha iyi sitogenetik yanıtın alındığını doğrulamaktadır.

Çalışmamızda hastalar 18.aya kadar bakılan moleküler yanıt durumlarına göre değerlendirilmiştir. 18.ayda major moleküler yanıtın ulaşılması optimal yanıt için anlamlıdır. Tam moleküler yanıt; RT/ PCR veya nested PCR yöntemi kullanıldığında ardışık iki ölçüm ile Bcr/Abl kimerik mRNA'sının saptanmaması (10<sup>-4</sup> duyarlılığında),

majör moleküler yanıt; bcr-Abl/Abl oranının uluslararası skalaya göre  $\leq$  %0.1 olmasıdır. (NCCN V.2 2010 KML kılavuzunda Bcr/Abl kimerik mRNA'da başlangıç değerinden 3 log veya daha fazla azalma olması majör moleküler yanıt olarak tanımlanmaktadır )(64).

Değerlendirmeye alınan 55 hasta arasında major veya tam moleküler yanıt oranımız %60'tır. Tam moleküler yanıt oranımız %47.2'dir. Major moleküler yanıt oranımız %12.7'dir. Major moleküler yanıt oranımızın düşük olmasının nedeni hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca MMY'tan sonra TMY sağlanan hastalar TMY alanlar arasında gruplandırılmıştır. IRIS çalışmasının 8 yıllık analizlerine bakıldığında major moleküler yanıt oranları 6.ayda %24, 12.ayda %39 ve 8 yıl sonunda en iyi major moleküler yanıt oranı %86 olmuştur. Bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedirler. Elde edilen moleküler yanıt sonuçları 12. Aydaki IRIS sonuçlarından daha iyidir.

18. Ayda major moleküler yanıt sağlananlarda 6 yıllık olaysız sağ kalım %98 bulunmuştur Bu nedenle ELN optimal yanıt için 18. Ayda MMY sağlanmış olmasını belirlemiştir. Bizim hastalarımızda 18. aydaki moleküler yanıtta bakıldığında optimal yanıt oranımız %60'dır. Son değerlendirmede bu hastaların tamamı progresyonsuz sağ kalım göstermiştir.

IRIS çalışmasından elde edilen veriler göz önüne alındığında 12. ayda MMY elde edilen hastalarda akselere ve blastik faza progresyon olmadığı bildirilmektedir. Bu bilgi bizim verilerimizle uyum göstermektedir. Moleküler yanıt sağlanmış olan hastalarımızdan sadece 1 tanesinde akselere faza progresyon izlenmiştir. Bu hastasında imatinibe yanıtızsızlık nedeniyle 2. Kuşak TKI kullandığı ve nilotinibe TMY sağlandığı tesbit edildi.

Moleküler yanıt açısından değerlendirmeye alınan hastalar arasında 44 hasta daha öncesinde THY göstermiştir. Bu 44 hastaya göre; THY alınan hastalarda daha sonra moleküler yanıt görülme oranı %56.8 bulunmuştur. THY alınamayan 11 hasta arasında ise bu oran %72.7'dir. Bu durum için de yukarıda sitogenetik yanıt için anlatılan THY almayan hasta grubuyla ilgili nedenlerden kaynaklanmaktadır. THY alınamayıp daha sonra moleküler yanıt alınan hasta sayısı 8'dir. bu hastalar arasında daha sonra 3-6 ay arasında gecikmiş THY alındığı görülmüştür. 2. kuşak TKI kullanımı olan hastalar, HU kullanan hastalar dikkate alınarak tekrar değerlendirme yapıldığında moleküler yanıt görülme oranı %12'lere düşecektir. Bu da değerlendirmeye aldığımız hastaların dağılımı konusunda farklılık olduğunu göstermektedir. Ayrıca hasta sayısının az olması oranlama sonucunda yüksek değerlere neden olmaktadır.

IFN alfaya bağlı yan etkiler nedeniyle KML tedavisinin sürdürülebilirliği zordu. Ancak tirozin kinaz inhibitörleri hem daha etkin, hem de daha iyi tolere edilirler. Yan

etkilerin çoğu hafiftir (< grade 2 ) ve ilaca ara vermeden tedaviye devam edilebilir. Ayrıca ara verildikten sonra semptomlar hızla düzelmekte ve daha sonra aynı dozdan nüks olmadan devam edilebilmektedir. Bizim hastalarımızın %30.5'inde imatinibe bağlı yan etki gözlenmiştir. Ödem IRIS çalışmasında da %60 oranla en sık gözlenen yan etkidir. İmatinibin en can sıkıcı yan etkilerinden olan kas krampları %16-62 oranında görülür. Deri döküntüleri ise hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Hematolojik yan etkiler %45-60 arasında değişik oranlarda gözlenmektedir. Bizim değerlendirdiğimiz hastalarda yan etkilerin çoğunluğu non hematolojik olanlardan oluşmaktaydı(%20.8). Non hematolojik yan etkilerin önemli bir kısmını ödem ve deri bulguları oluşturmaktaydı. Bizim çalışmamızdaki hastaların %9.7'sinde hematolojik yan etki görülmüştür. 22 hastanın sadece 6'sında 2. kuşak TKI'ne geçilmiştir(%8.3). Yan etki veya yanıtızlık nedeniyle 2. Kuşak TKI'lerine geçiş oranımız %16.6'dır. Yan etkiler açısından bakıldığında bizim oranlarımız literatürde belirtilenlere göre daha düşüktür. Bunun nedeni kaydedilen hastalarda özellikle belirgin yan etkilerin sorgulanmaması veya belirtilen yan etkilerin kayıt edilmemesi olabilir.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz veriler uluslararası literatür ile karşılaştırıldığında paralellik göstermektedir. 2. Kuşak TKI'lerinin gelişmesi tedavi algoritmasında önemli değişikliklere neden olmuştur. Bu hastaların takibi için standart öneriler getirilmiştir. Bizim çalışmamız retrospektif dosya taraması şeklinde olduğu için optimal yanıt için önerilen zamanlarda uygun tetkikle yapılan hasta grupları kısıtlıdır. Bu nedenle THY alınmayan hastaların değerlendirilmesinde uyumsuzluklar gözlenmiştir.

3.ayda hematolojik yanıt alınamayan grupta daha sonraki değerlendirilme ile uyumsuz sonuçların elde edildiği bizim çalışmamızdaki hasta gruplarında 18. aydaki moleküler yanıt düzeyi daha anlamlıdır. Bu açıdan bakıldığında moleküler yanıt ile takibin önemi ortaya çıkmaktadır. ELN tarafından MMY elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra en az 6 ayda bir moleküler takip yapılması önerilmektedir. Genel olarak sadece moleküler bulgulardaki değişiklikler ile tedavi değişikliği yapılmamalıdır. Testin tekrarlanabilirliği bazı laboratuvarlarda farklılık göstermektedir. Bu nedenle tek bir PCR sonucuyla tedavi değişikliği için acele edilmemelidir. Buna karşıt olarak relaps olasılığını öngören PCR sinyalinde zamanla artış olması daha önemli bir bulgudur. Bu durumda daha yakın takip ve mutasyon analizi uygun olacaktır. Fakat PCR değerlerinde artış olan her hastada relaps gelişmez. Ayrıca sadece moleküler progresyonu olan hastalarda erken dönemde doz artırılması veya 2. Kuşak TKI'lerine geçilmesinin yararı henüz gösterilememiştir. Laboratuvar teknikleri ve kontrol genlerdeki farklılıklar nedeniyle

PCR değerlerinin karşılaştırılmasında güçlükler olmaktadır. Bcr – abl ölümlerinde kantitatif PCR için internasyonel standart bir skala geliştirme çabaları mit vericidir.

Kronik faz KMLde imatinib halen tolere edilebilir ve etkin bir tedavi seçeneği olarak ilk basamaktaki yerini korumaktadır. Yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin başlangıç tedavisinde kullanım ile daha erken dönemde yanıt değerlendirmesi gerekecektir. Yeni tirozin kinazlarının etkili olarak kullanılmaya başlandığı daha ileriki dönemlerde hasta takibinde ve yanıt değerlendirilmesinde yeni kriterler de ortaya çıkacaktır. Bu açıdan bakıldığında KML ile ilgili prospektif çalışmaların yapılması ve her yeni hastanın bir çalışmaya dahil edilmesi bu alandaki gelişmeler için katkı sağlayacaktır.

## 6. KAYNAKLAR:

1. Clinic manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia (Last updated September 2010), Author: Richard A Van Etten, MD, PhD, Section Editor: Richard A Larson, MD, Deputy Editor: Rebecca F Connor, MD, www.uptodate.com
2. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. *Cancer*. 2009 Sep 1;115(17):3842-7.
3. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/dersler/935.pdf> “Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar” Doç. Dr. Oral Nevruz
4. Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield (çeviri: Berksoy Şahin) Kronik Myeloid Lösemi, Harrison’s Principles of Internal Medicine, fifteenth edition- 2001, 6.2.111:709-714
5. Jabbour, E, Cortes, JE, Ghanem, H, et al. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. In: Targeted Cancer Therapy, Kurzrock, R, Markman, M (Eds), Humana Press 2008. p.87.
6. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl J Med* 2003;349:1451-64.
7. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290–293.
8. Jackson, P, Baltimore, D. N-terminal mutations activate the leukemogenic potential of the myristoylated form of c-abl. *EMBO J* 1989; 8:449.
9. Saglio G., Cilloni D., 2004., Abl: The prototype of oncogenic fusion proteins *Cell Mol. Life Sci* 61, 2897-2911
10. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. *Cell*. 1984 Jan;36(1):93-9
11. 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.
12. Maru, Y, Witte, ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell* 1991; 67:459.

13. Chuang, TH, Xu, X, Kaartinen, V, et al. Abr and Bcr are multifunctional regulators of the Rho GTP-binding protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:10282.
14. Diekmann, D, Brill, S, Garrett, MD, et al. Bcr encodes a GTPase-activating protein for p21rac. *Nature* 1991; 351:400.
15. Real-time quantification of different types of bcr-abl transcript in chronic myeloid leukemia. Amabile M, Giannini B, Testoni N, Montefusco V, Rosti G, Zardini C, Terragna C, Buonamici S, Ottaviani E, Soverini S, Fiacchini M, Bassi S, de Vivo A, Trabacchi E, Saglio G, Pane F, Baccarani M, Tura S, Martinelli G. *Haematologica*. 2001 Mar;86(3):252-9
16. Kronik Myelositer Lösemi Genetiği Dr. Yusuf Baran, Dr. Ufuk Gündüz *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(2):50-59
17. Kantarjian HM, Melo JV, Tura S et al: Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies, *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2000;90-109
18. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009 Feb 19;113(8):1619-30. Epub 2008 Sep 30.
19. Significance of the P210 versus P190 molecular abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. Kantarjian HM, Talpaz M, Dhingra K, Estey E, Keating MJ, Ku S, Trujillo J, Huh Y, Stass S, Kurzrock R. *Blood*. 1991 Nov 1;78(9):2411-8
20. New type of Bcr/Abl junction in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Saglio G, Guerrasio A, Rosso C, Zaccaria A, Tassinari A, Serra A, Rege-Cambrin G, Mazza U, Gavosto F. *Blood*. 1990 Nov 1;76(9):1819-24
21. Appleby N., Burke E., Curran T.A., Neary E., 2005, Chronic Myeloid Leukemia Molecular abnormalities and treatment options., *TSMJ*, 6, 45-51
22. Characterization of the different BCR-ABL transcripts with a single multiplex RT-PCR., *Journal molecular diagnostics*., 6(4), 343-347 *Transplant*. 1996 May;17 Suppl 3:S45-7
23. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. *Acta Haematol*. 2002;107(2):76-94. Review.

24. Savage, DG, Szydlo, RM, Goldman, JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96:111.
25. Kurzrock, R, Kantarjian, HM, Shtalrid, M, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia without breakpoint cluster region rearrangement: a chronic myeloid leukemia with a distinct clinical course. *Blood* 1990; 75:445.
26. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
27. Daley, GQ, Van Etten, RA, Baltimore, D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247:824.
28. Elefanty, AG, Hariharan, IK, Cory, S. bcr-abl, the hallmark of chronic myeloid leukaemia in man, induces multiple haemopoietic neoplasms in mice. *EMBO J* 1990; 9:1069.
29. Castellanos, A, Pintado, B, Weruaga, E, et al. A BCR-ABL(p190) fusion gene made by homologous recombination causes B-cell acute lymphoblastic leukemias in chimeric mice with independence of the endogenous bcr product. *Blood* 1997; 90:2168.
30. Voncken, JW, Kaartinen, V, Groffen, J, Heisterkamp, N. Bcr/Abl associated leukemogenesis in bcr null mutant mice. *Oncogene* 1998; 16:2029.
31. Beşışık SK. Tyrosine Kinase Inhibitors: Novel Strategies in Cancer Therapeutics. *Joint Dis Rel Surg* 2005; 19(0):117-122
32. Goto, T, Nishikori, M, Arlin, Z, et al. Growth characteristics of leukemic and normal hematopoietic cells in Ph' + chronic myelogenous leukemia and effects of intensive treatment. *Blood* 1982; 59:793.
33. Kantarjian, HM, Talpaz, M, LeMaistre, CF, et al. Intensive combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation leads to the reappearance of Philadelphia chromosome-negative cells in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1991; 67:2959.



34. Ogawa, M, Fried, J, Sakai, Y, et al. Studies of cellular proliferation in human leukemia. VI. The proliferative activity, generation time, and emergence time of neutrophilic granulocytes in chronic granulocytic leukemia. *Cancer* 1970; 25:1031.
35. Jonuleit, T, Peschel, C, Schwab, R, et al. Bcr-Abl kinase promotes cell cycle entry of primary myeloid CML cells in the absence of growth factors. *Br J Haematol* 1998; 100:295.
36. Strife, A, Lambek, C, Wisniewski, D, et al. Discordant maturation as the primary biological defect in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res* 1988; 48:1035.
37. Jamieson, CH, Ailles, LE, Dylla, SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004; 351:657.
38. Reya, T, Duncan, AW, Ailles, L, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423:409.
39. Dierks, C, Beigi, R, Guo, GR, et al. Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. *Cancer Cell* 2008; 14:238.
40. Reuther, JY, Reuther, GW, Cortez, D, et al. A requirement for NF-kappaB activation in Bcr-Abl-mediated transformation. *Genes Dev* 1998; 12:968
41. Amarante-Mendes, GP, Naekyung Kim, C, Liu, L, et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998; 91:1700.
42. Skorski, T, Wlodarski, P, Daheron, L, et al. BCR/ABL-mediated leukemogenesis requires the activity of the small GTP-binding protein Rac. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:11858.
43. Skorski, T, Wlodarski, P, Daheron, L, et al. BCR/ABL-mediated leukemogenesis requires the activity of the small GTP-binding protein Rac. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:11858.
44. Hurley, RW, McCarthy, JB, Verfaillie, CM. Direct adhesion to bone marrow stroma via fibronectin receptors inhibits hematopoietic progenitor proliferation. *J Clin Invest* 1995; 96:511.
45. Gordan MY, Dowding CR, Rilet GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *Nature* 1987;328:342-4.

46. Bazzoni, G, Carlesso, N, Griffin, JD, Hemler, ME. Bcr/Abl expression stimulates integrin function in hematopoietic cell lines. *J Clin Invest* 1996; 98:521.
47. Kurzrock R, Talpaz M. *Molecular Biology in Cancer Medicine (Second Edition)* Martin Dunitz Ltd.1999
48. Nishii, K, Kabarowski, JH, Gibbons, DL, et al. ts BCR-ABL kinase activation confers increased resistance to genotoxic damage via cell cycle block. *Oncogene* 1996; 13:2225.
49. Nowicki, MO, Falinski, R, Koptyra, M, et al. BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double-strand breaks. *Blood* 2004; 104:3746.
50. Sawyers, CL. Signal transduction pathways involved in BCR-ABL transformation. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10:223.
51. Matulonis, U, Salgia, R, Okuda, K, et al. Interleukin-3 and p210 BCR/ABL activate both unique and overlapping pathways of signal transduction in a factor-dependent myeloid cell line. *Exp Hematol* 1993; 21:1460.
52. Jiang, X, Lopez, A, Holyoake, T, et al. Autocrine production and action of IL-3 and granulocyte colony-stimulating factor in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:12804.
53. Li, S, Gillesen, S, Tomasson, MH, et al. Interleukin 3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are not required for induction of chronic myeloid leukemia-like myeloproliferative disease in mice by BCR/ABL. *Blood* 2001; 97:1442.
54. Hu, Y, Liu, Y, Pelletier, S, et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2004; 36:453.
55. Hoelbl, A, Schuster, C, Kovacic, B, et al. Stat5 is indispensable for the maintenance of bcr/abl-positive leukaemia. *EMBO Mol Med* 2010; 2:98.
56. Doç.Dr. Oral Nevruz, *Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar*, [www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/ders/hit.asp?id=935](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/ders/hit.asp?id=935)
57. *Kronik myeloid lösemili hastalarımızda imatinib mesilat tedavisinin sonuçları (Imatinib mesylate treatment results in our cml patients)* 2008, Dicle Üniversitesi, Hematoloji, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji, Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu, Süleyman Sayar, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi

58. Ian R. and Richard S L. Chronic myeloid leukemia Wintrobe s Clinical Hematology, 11th Edition, Ch: 84, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Co. 2004; pp: 2226-43.
59. Martiat, P, Mecucci, C, Nizet, Y, et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia* 1990; 4:751.
60. Mitani, K, Sato, Y, Tojo, A, et al. Philadelphia chromosome positive B-cell type malignant lymphoma expressing an aberrant 190 kDa bcr-abl protein. *Br J Haematol* 1990; 76:221.
61. Dinçkol G. Nobel Tıp Kitapevleri. Klinik Hemotoloji Kitabı. 2003;199-214.
62. 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
63. Mauro MJ, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia in 2006: a perspective. *Haematologica.* 2006;91:152,
64. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, (1.Versiyon/Mayıs 2010)
65. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J.* 1845;64:413–423.
66. Virchow R. Weisses Blut. *Frorieps Notizen.* 1845;36:151–156.
67. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;10:2-11.
68. Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2008;453:1072–1078.
69. O'Dwyer ME, La Rosee P, Nimmanapalli R, Bhalla KN, Druker BJ. Recent advances in Philadelphia chromosome-positive malignancies: the potential role of arsenic trioxide. *Semin Hematol.* 2002;39:18–21.
70. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science.* 1960;132:1497.
71. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim?term=chronic myeloid leukemia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim?term=chronic%20myeloid%20leukemia)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/608232>
72. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al. A Randomized study of interferon alpha versus interferon-alpha and low dose-ara-binosyl cytosine in Chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1527-35.
73. K Ebru, İC Haznedaroğlu, Kronik Miyelositer Lösemi, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(2):56-61

74. Baker DE. İmatinib meyslate. Rev Gastroenterol Disord 2002;2(2):75-86.
75. Druker BJ. İmatinib and chronic myeloid leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy. Eur J Cancer 2002;38(5):70-76.
76. Druker BJ. Circumventing resistance to kinase-inhibitor therapy. N Engl J Med 2006; 354:2594.
77. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2007; 357:258.
78. 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.
79. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (Accessed on April 27, 2011).
80. Doç.Dr. Oral NEVRUZ, Hematoloji Bilim Dalı, GATA, AnkaraKronik Myelositer Lösemide Dirençli Hastalara Klinik Yaklaşım XXXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşma Metinleri Kitabı
81. O'Dwyer, ME, Mauro, MJ, Blasdel, C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood 2004; 103:451.
82. Soverini, S, Martinelli, G, Rosti, G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005; 23:4100.
83. Doç. Dr. Fevzi Altuntaş, Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D. İmatinib Direnci ve Tedavisi, KML Güncel Tanı ve Tedavisi Konuşma, 10/05/2008 Konya
84. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003; 349: 1421-1432
85. Topçuoğlu P, Arat M. Kronik Myelositer Lösemide İmatinib Direnci ve Tedavi Seçenekleri.Dahili Tıp Bilimleri. Hematoloji-Onkoloji Dergisi.Lösemiler Özel Sayısı 2007;62-74

86. Gambacorti-Passerini C, BS, Cazzaniga G. BCR–ABL gene amplification causes reversible cytogenetic relapse and resistance to imatinib (STI571) in a chronic phase CML patients. *Blood* 2002;100:216a.
87. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib- resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354:2542-2551.
88. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;110:3540-3546.
89. [www.iegm.gov.tr/Folders/.../Sprycel\\_50mg\\_kub\\_08a882b.pdf](http://www.iegm.gov.tr/Folders/.../Sprycel_50mg_kub_08a882b.pdf)
90. Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, Hochhaus A. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer.* 2010 Mar 15;116(6):1419-30. Review.
91. Dr. Hakan GÖKER, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji – KİT Ünitesi, Ankara, Kök Hücre Uygulamaları: Bugün ve Gelecek, 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Konuşma Metinleri Kitabı
92. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* 3rd. ed. Blackwell Pub. 2004.
93. Prof. Dr. Teoman Soysal, Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Ne Zaman? 35. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşma Metinleri Kitabı
94. Gratwohl A, Brand R, Apperley C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe:transplant activity,longterm 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
95. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:4686-4692.Epub 2007 Feb 22
96. Ljungman P, Bregni M, Brune M,et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009 *Bone Marrow Transplantation* advance online publication,6 July 2009; doi:10.1038/bmt.2009.141

97. Teoman Soysal, Kronik Myeloid Lösemi'de Çifte Çetrefil: Transplantasyon'a karşı İmatinib, [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr), 9.MSEK
98. Goldman JM, Hughes T, Radich J, et al. Continuing reduction in level of residual disease after 4 years in patients with CML in chronic phase responding to first line Imatinib in the IRIS study. *Blood*. 2005; 106: 51a, abstract 163
99. Guilhot FG, Roy L, Millot F. Update of first line imatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Hematology*. (EHA Educ. Program). 2006; 2: 93-97
100. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1421-1432
101. Kantarjian, H, Talpaz, M, O'Brien, S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873.
102. 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; 27: 4754.
103. Baccarani, M, Rosti, G, Castagnetti, F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009; 113: 4497.
104. 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; 28: 424
105. Deenik, W, Janssen, JJ, van der Holt, B, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 914
106. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216181.htm>. Accessed June 18, 2010
107. Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 4941-4947.

108. Ray A, Cowan-Jacob SW, Manley PW, Mestan J, Griffin JD. Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the Abl kinase inhibitor AMN107 (nilotinib) by a random mutagenesis study. *Blood*. 2007;109:5011-5015.
109. Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CMLCP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study [abstract]. *Blood*. 2008;112:1112. Abstract 3238.
110. Giles F, le Coutre P, Bhalla K, et al. Efficacy and tolerability of nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) who failed prior imatinib and dasatinib therapy: updated results of a phase 2 study [abstract]. *Blood*. 2008;112:1110. Abstract 3234
111. Giuseppe Saglio, M.D., Dong-Wook Kim, M.D., Ph.D., Surapol Issaragrisil, M.D., Philipp le Coutre, M.D., Gabriel Etienne, M.D., Clarisse Lobo, M.D., Ricardo Pasquini, M.D., Richard E. Clark, M.D., Andreas Hochhaus, M.D., Timothy P. Hughes, M.D., M.B., B.S., Neil Gallagher, M.D., Ph.D., Albert Hoenekopp, M.D., Mei Dong, M.D., Ariful Haque, M.S., Richard A. Larson, M.D., and Hagop M. Kantarjian, M.D. for the ENESTnd Investigators, Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia *N Engl J Med* 2010; 362:2251-2259
112. Prof. Dr. Akif Selim Yavuz, İTF Hematoloji B.D. *Medical Tribune* Yıl:4,Sayı:7, 20/Ağustos/2010
113. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004; 305:399-401.
114. Vajpai N, Strauss A, Fendrich G, et al. Solution conformations and dynamics of ABL kinase-inhibitor complexes determined by NMR substantiate the different binding modes of imatinib/nilotinib and dasatinib. *J Biol Chem*. 2008;283:18292-18302.
115. Melnick JS, Janes J, Kim S, et al. An efficient rapid system for profiling the cellular activities of molecular libraries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:3153-3158.
116. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22:1200-1206.
117. 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

118. Kantarjian HM, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (CML-AP):2-year follow-up data from CA180-035 [abstract]. *Blood*. 2008;112:1106-1107. Abstract 3224.
119. Saglio G, Kantarjian HM, Hochhaus A, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase (CML-BP):2-year data from CA180-035 [abstract]. *Blood*. 2008;112:1107-1108. Abstract 3226.
120. Hagop Kantarjian, M.D., Neil P. Shah, M.D., Ph.D., Andreas Hochhaus, M.D., Jorge Cortes, M.D., Sandip Shah, M.D., Manuel Ayala, M.D., Beatriz Moiraghi, M.D., Zhixiang Shen, M.D., Jiri Mayer, M.D., Ricardo Pasquini, M.D., Hirohisa Nakamae, M.D., Ph.D., Françoise Huguet, M.D., Concepción Boqué, M.D., Charles Chuah, M.R.C.P., M.D., Eric Bleickardt, M.D., M. Brigid Bradley-Garelik, M.D., Chao Zhu, Ph.D., Ted Szatrowski, M.D., David Shapiro, M.D., and Michele Baccarani, M.D. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260-2270 June 17, 2010
121. 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.
122. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109:2171.
123. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110:2242.
124. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res* 2006; 66:11314.
125. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf T, Kantarjian H, et al. Bosutinib (SKI-606) exhibits clinical activity in patients with Philadelphia chromosome positive CML or ALL who failed imatinib. (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:7006.



126. Gambacorti-Passerine C, Kim DW, Kantarjian HM, et al. An ongoing phase 3 study of bosutinib (SKI-606) versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Abstract 208. American Society of Hematology annual meeting and exposition, Orlando, Florida, December 4-7, 2010.
127. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, et al. Phase I trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. Abstract 210. American Society of Hematology annual meeting and exposition, Orlando, Florida, December 4-7, 2010.
128. Cortes-Franco J, Dombret H, Schafhausen P, et al. Danusertib hydrochloride (PHA-739358), a multi-kinase aurora inhibitor, elicits clinical benefit in advanced chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;114:356. Abstract 864
129. Chen Y, Hu Y, Michaels S, Segal D, Brown D, Li S. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice. *Leukemia*. 2009;23:1446-1454
130. Cortes-Franco J, Khoury HJ, Nicolini FE, et al. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepesuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients who harbor the Bcr- Abl T315I mutation—results of an ongoing multicenter phase 2/3 study. *Blood*. 2009;114:267. Abstract 644.
131. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer* 1999; 86:2632.
132. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038.
133. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99:3547.

- 134.** Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer* 2007; 109:1543.
- 135.** Deininger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia, *Blood* 2000;96:3343-56.
- 136.** Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pfirrmann M, Hehlmann R *Blood*. 2011;118(3):686.