

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İMATİNİB MESİLATE KULLANAN KRONİK MİYELOİD
LÖSEMİLİ HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge ALKAN TALİ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İMATİNİB MESİLATE KULLANAN KRONİK MİYELOİD
LÖSEMİLİ HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge ALKAN TALİ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. O. Meltem AKAY**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özge ALKAN TALİ'ye ait "Imatinib Mesilate Kullanan Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. O. Meltem AKAY İç Hastalıkları AD / Hematoloji BD
Üye	Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN İç Hastalıkları AD / Tıbbi Onkoloji BD
Üye	Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları AD / Hematoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. O. Meltem AKAY'a, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Beyhan DURAK'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fezan Ş. MUTLU'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Alkan Tali, Ö. İmatinib Mesilate Kullanan Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid kök hücrenin anormal klonal çoğalması, artmış proliferasyonu ve azalmış apoptozisi ile karakterize, periferik kanda lökositöze neden olan miyeloproliferatif hastalıktır. Hastalığa sebep olan moleküler defekt Philadelphia (Ph) kromozomu tarafından kodlanan BCR-ABL proteindir. Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1994-2012 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 70 hasta değerlendirildi. Retrospektif çalışma ile olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, ek sitogenetik anomaliler, tedavi seçenekleri, tedaviye bağlı yan etkiler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Hastalarda en sık izlenen ek sitogenetik anomali trizomi 8 idi. Birinci basamak tedavide kullanılan imatinib ile en sık görülen yan etki sitopeni idi. İmatinib ile tedavi edilen hastaların %84,2'sinde 3.ayda tam hematolojik yanıt (THY), %52,8'inde 12.ayda tam sitogenetik yanıt (TSY) ve %37'sinde 18.ayda major moleküler yanıt (MMY) izlendi. Sokal skoruna göre tedavi yanıt değerlendirilmesi yapılan hastalarda yanıtlar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. 18 hastada yan etki ve direnç nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilmiş idi.

Anahtar Kelimeler: Philadelphia, İmatinib, Sokal, Tedavi.

ABSTRACT

Alkan Tali, Ö. Evaluation of Clinical Characteristics and Treatment Responses of Chronic Myeloid Leukemia Patients Using Imatinib Mesylate. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2013. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a kind of myeloproliferative disease that causes leukocytosis on peripheral blood. It is characterized by abnormal clonal expansion, increased proliferation and reduced apoptosis. The molecular defect that causes CML is BCR-ABL protein which is coded by Philadelphia Chromosome (Ph). In this Specialty Thesis, 70 patients who were diagnosed as CML between 1994 and 2012 by Eskişehir Osmangazi University Department of Internal Medicine, Haematology Department were evaluated. With this retrospective study, patients' clinical and laboratory characteristics, additional cytogenetic anomalies, treatment options, side effects and responses were evaluated. The most common additive cytogenetic anomaly was trisomy 8. With Imatinib used on the first-line of treatment, the most common adverse effect was cytopenia. Following results were observed with Imatinib: 6-month complete hematologic response (CHR) rate was 84,2%; 12-month complete cytogenetic response (CCyR) rate was 52,8% and 18-month major molecular response (MMR) rate was 37%. There was no significant difference between treatment responses evaluated according to Sokal Score. In 18 patients, treatment continued with second generation tyrosine kinase inhibitors due to adverse events and drug resistance.

Key Words : Philadelphia, Imatinib, Sokal, Treatment.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Skorlama Sistemi	4
2.4. Etyoloji ve Patogenez	5
2.5. Klinik ve Laboratuar Bulguları	9
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	9
2.5.2. Laboratuar	9
2.6. KML Evreleri	15
2.6.1. Kronik Evre	15
2.6.2. Hızlanmış Evre	15
2.6.3. Blastik Evre	16
2.7. Kronik Miyeloid Lösemi Varyantları	16
2.7.1. Juvenil Miyelomonositik Lösemi	16
2.7.2. Kronik Miyelomonositik Lösemi	16
2.7.3. Kronik Eozinofilik Lösemi	17
2.7.4. Kronik Nötrofilik Lösemi	17
2.7.5. Ph Negatif KML	18
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Tedaviye Yanıt Tanımları	18
2.8.2. Tedavi Seçenekleri	19

	viii
	Sayfa
2.8.3. Tedavi Dozları ve Yan Etkiler	23
2.8.4. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	24
2.8.5. Tedavi Yanıtının Takibi	27
2.8.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	27
2.8.7. Tedavi Önerileri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

AHKHN	Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ATP	Adenozin Trifosfat
DASISION	Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBMT	European Blood and Bone Marrow Transplantation
ELN	European Leukemia Net
ENESTnd	Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients
FISH	Floresan in Situ Hibridizasyon
HI	Hasford İndeksi
HLA	Human Leucocyte Antigen
INF- α	İnterferon Alfa
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571
Jak 2	Janus Kinaz 2
JMML	Juvenil Myelomonositik Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	Kronik Myelomonositik Lösemi
KSY	Kısmi Sitogenetik Yanıt
LAP	Lökosit Alkalen Fosfataz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MIU	Milyon Ünite
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MMY	Majör Moleküler Yanıt
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
PAS	Peryodik Asit Shiff
Ph	Philadelphia

RT-PCR	Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SI	Sokal İndeksi
THY	Tam Hematolojik Yanıt
TSY	Tam Sitogenetik Yanıt

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Philadelphia Kromozomu'nun Yapısı	6
2.2. BCR – ABL Translokasyonunun Moleküler Anatomisi	7
2.3. BCR – ABL Tarafından Etkilenen Sinyal Yolakları	8
2.4. Kronik Miyeloid Lösemi Periferik Yayma Görünümü	10
2.5. Kronik Miyeloid Lösemi Kemik İliği Görünümü	11
2.6. t(9;22)(q34;q11) Translokasyonunun Karyotip Görünümü	13
2.7. FISH Yöntemi İle Philadelphia Kromozomunun Görünümü	14
2.8. İmatinib Etki Mekanizması	22
4.1. 3, 6, 12 ve 18. Aylarda THY Oranları	45
4.2. 3, 6, 12 ve 18. Aylarda MMY Oranları	46
4.3. 12. Aydaki TSY Oranları	46
4.4. Sokal Riskine Göre 3. Ay THY Oranları	48
4.5. Sokal Riskine Göre 12. Ay TSY Oranları	48
4.6. Sokal Riskine Göre 18. Ay MMY Oranları	49
4.7. İmatinib Kullanan Hastalarda 18. Ay MMY İzlenen Olgulara ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	50

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Kronik Miyeloid Lösemi’de Prognozu Belirlemede Kullanılan Risk Skorları	5
2.2. EBMT Risk Skorunun Hesaplanması	25
2.3. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli ELN Önerileri	26
2.4. İmatinib Tedavisinde Tedavi Yanıtının İzlenme Sıklığı ELN Önerileri	27
2.5. Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi ELN Önerileri	29
2.6. Kronik Faz KML ELN Tedavi Önerileri	30
2.7. Hızlanmış / Blastik Evre KML ELN Tedavi Önerileri	31
4.1. Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri	35
4.2. Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri	36
4.3. Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Birinci Basamak Tedavi Rejimleri	36
4.4. İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Geçiş Nedenleri	37
4.5. Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle Tedavi Sırasında Görülen Yan Etkiler	38
4.6. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı Nedeniyle Oluşan Yan Etkilere Yönelik Tedavi Düzenlemeleri	39
4.7. İmatinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	39
4.8. İmatinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	40
4.9. İmatinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik- Moleküler Yanıtlar	40
4.10. İmatinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	41
4.11. Nilotinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	41
4.12. Nilotinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	42
4.13. Nilotinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik- Moleküler Yanıtlar	42
4.14. Nilotinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	43
4.15. Dasatinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	43
4.16. Dasatinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	44
4.17. Dasatinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik-Moleküler Yanıtlar	44
4.18. Dasatinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar	45
4.19. KML’li Hastalarda Sokal Risk Gruplarına Göre Yanıt Durumları	47
4.20. KML’li Hastalarda Exitus Nedenleri	49

1. GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML) pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır [1]. Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, periferik kanda olgun miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı ve splenomegali ile karakterizedir. Akut lösemidekinin aksine lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir [2].

Hastalığa sebep olan moleküler defekt Philadelphia (Ph) kromozomu tarafından kodlanan BCR-ABL proteinidir [3]. Philadelphia kromozomu 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozom üzerindeki ABL geni ile 22. kromozom üzerindeki BCR geninin füzyonuna sebep olur. BCR-ABL füzyon geninin kodladığı ürünler artmış tirozin kinaz aktivitesi gösterir ve bu da hastalıkta gözlenen artmış proliferasyon ve azalmış apoptotik hücre ölümünden sorumludur [4].

KML'nin tipik klinik prezentasyonu 3 farklı klinik faza sahiptir; kronik faz, hızlanmış (akselere) faz ve blastik faz [5]. Uygun tedavi edilmezlerse yeni tanı almış kronik faz KML hastaları hızlanmış ve son olarak da blastik faza ilerler. Blastik fazdaki hastaların neredeyse 2/3'ü miyeloid fenotipte ve geriye kalanların çoğu lenfoid fenotiptedir [6]. Tüm formlarda blastik faz hastalık kötü bir prognoza sahiptir ve genel sağkalım 3-6 aydır [7]. Hastaların çoğu kronik fazda tanı alır [8].

İlk tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilatın klinik uygulamaya girmesinden itibaren neredeyse bir dekad geçmiştir. İmatinib'den önce, Philadelphia pozitif KML tedavisinde hidroksiüre, interferon alfa (INF- α) ve allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) kullanılmaktaydı. Spesifik olarak BCR-ABL ile kodlanan onkojenik proteinlerin tirozin kinaz aktivitesini hedefleyen imatinib KML tedavisini hızla ve önemli ölçüde değiştirmiştir [9].

IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) olarak bilinen kapsamlı bir faz III randomize çalışma Ph (+) lösemili hastaların tedavisinde imatinib kullanımına dair klinik ve bilimsel zemini hazırlamıştır [10]. Median 19 aylık bir takipte, imatinible tedavi edilen grupta tam sitogenik yanıt %94 iken IFN- α ve sitarabinle tedavi edilen hastalarda %8,5 bulunmuştur [11].

Ph (+) lösemilerde imatinibin yaygın kullanımı ile imatinibe intoleran ve imatinibe dirençli gibi yeni bir terminoloji ortaya çıkmış ve bu yeni tanımların moleküler patogenezi birçok çalışmada net bir şekilde tanımlanmıştır [12-14]. İmatinib direncinin temel mekanizması imatinib tedavisi sırasında oluşan mutasyonlardır [8]. Bu tanımlamalar, intolerans ve direncin klinik sonuçları nedeniyle yeni tirozin kinaz inhibitörlerine ihtiyaç doğurmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda yapılan çalışmalar sonucunda yeni tirozin kinaz inhibitörleri olan dasatinib ve nilotinib, imatinibe dirençli yada yan etki nedeniyle kullanamayan hastaların tedavisinde dünya çapında kabul görmüştür [15-23].

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından tanı konulan ve takibi yapılan kronik miyeloid lösemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Tarihçe

Kronik miyeloid lösemi, miyeloid kök hücrenin anormal klonal çoğalması, artmış proliferasyonu ve azalmış apoptozisi ile karakterize, periferik kanda lökositöze neden olan miyeloproliferatif hastalıktır [24,25]. Miyeloproliferatif hastalıkların hepsinde neoplastik kök hücrelerin proliferatif kapasitesi kontrolsüzdür ve aşırı hematopoezis meydana gelir. Neoplastik kök hücreler tam farklılaşma geçirme yeteneklerini korurlar, sonuçta periferik kanda ve kemik iliğinde matür ve immatür hücre sayısında belirgin bir artma görülür.

İlk kez 1845 yılında Bennett ve Virchow isimli araştırmacılar otopsi serilerinde splenomegali, ciddi anemi, beyaz küre sayısında aşırı derecede artış gösteren hasta grupları tanımlamışlardır [26,27]. Takip eden dönemde toplanan hasta serilerinin tümüne 1847'de Virchow tarafından beyaz kan hücrelerinin lösemisi (weisses Blut and leukemiä) ismi verilmiştir [28]. 1878 yılında Neumann kemik iliğinin sadece normal kan hücrelerinin yapımından sorumlu değil, aynı zamanda lösemik hücrelerin de köken aldığı bir doku olduğunu belirtmiş ve hastalık için miyeloid lösemi kavramını kullanmıştır [29].

Sonraki dönemlerde hastalıkla ilgili klinik ve laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler devam etmiş ancak en büyük gelişme 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından KML'li iki hastada 22. kromozomun uzun kolunda kayıp ile ilişkili olan kromozomal defektin tespit edilmesiyle meydana gelmiştir. Bu kromozoma bulunduğu şehrin ismi olan Philadelphia kromozomu (Ph) ismi verilmiştir [30,31,32]. 1970'lerde kromozomal şeritlemenin gelişimiyle, Ph kromozomunun aslında 9 ve 22 numaralı kromozomlar arasında bir translokasyon sonucu oluştuğu kanıtlanmıştır [33,34]. Takip eden dönemde kromozom 9 üzerindeki hücrel onkogen olan ABL ve kromozom 22 üzerindeki BCR (breakpoint cluster region) füzyonunun bulunması hastalığın moleküler temeli ile ilgili çalışmalar için kaynak oluşturmuştur [35,36].

2.2.Epidemiyoloji

KML, erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000/yıl'dır. Hastalığın ortalama ortaya çıkış yaşı 4.-5. dekad olmakla birlikte %10-30'u 60 yaş üzerinde görülmektedir [37]. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre hafif artış göstermekle birlikte (1,5:1), hastalık belirtileri ve seyri her iki cinsiyette de benzer özellik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı erkeklerde 2/100.000/yıl, kadınlarda 1,1/100.000/yıl olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı yaşla birlikte artmaktadır. 0-14 yaş grubu arasında 0,1/100.000/yıl, 40'lı yaşlarda yaklaşık 1/100.000/yıl, 80'li yaşlarda ise 8/100.000/yıl olarak bildirilmektedir [38].

2.3.Skorlama Sistemi

Hastalık sonuçlarını tahmin etmek için çeşitli skorlama sistemleri ortaya konulmuştur.

Sokal prognostik skoru; bu sistemde dalak boyutu, blast yüzdesi, yaş, trombosit sayısının $700 \times 10^3/\text{mm}^3$ üzerinde olması derecelendirmeye katılır [39]. İlk üçü devamlı değişkenleri oluşturur ve yüksek değerler kötü prognozla ilişkilidir. Sokal skorlaması için online bir hesap makinesi de mevcuttur.

Hasford veya Euro skoru; KML'de interferon tedavisi alan hastaların değerlendirilmesinde Sokal skoruna ek olarak eozinofili ve bazofiliyi kullanmaktadır [40,41].

Tablo 2.1.Kronik Miyeloid Lösemi’de Prognozu Belirlemede Kullanılan Risk Skorları [9]

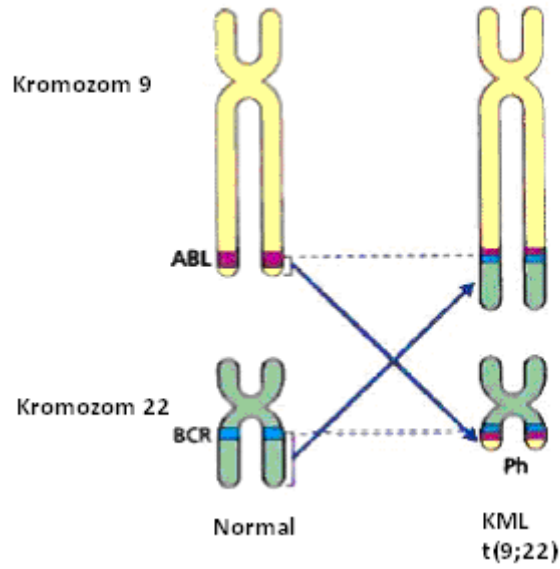
<p>Sokal İndeksi :</p> <p>SI=EXP [0.0116(yaş-43.4) + 0.0345(dalak büyüklüğü*-7.51)+0.188(trombosit Sayısı/700) 2- 0.563) +0.0887 (periferik blast yüzdesi -2.10)]</p> <p>*kot altı uzunluk (cm)</p> <p>Düşük risk<0,8; Orta risk = 0,8-1,2 ; Yüksek risk>1,2</p>
<p>Hasford İndeksi :</p> <p>HI= (0.6666×yaş[eğer yaş <50, 0; aksi halde 1] + 0,420 × dalak büyüklüğü [cm kot altı] + 0.0584× blast [%] + 0.1413 × eozinofil [%] + 0.2039 × bazofil eğer bazofil < 3%,0; aksi halde 1] + 1.0956 × trombosit sayısı [eğer trombositler < 1500× 10⁹/L, aksi halde 1]) ×1000</p> <p>Düşük risk < 780; Orta risk 781-1479; Yüksek risk ≥ 1480</p>

2.4.Etyoloji ve Patogenez

KML için etyolojide suçlanan izole tek bir ajan bulunmamakla birlikte iyonize radyasyon maruziyeti bilinen tek risk faktörüdür [42,43].

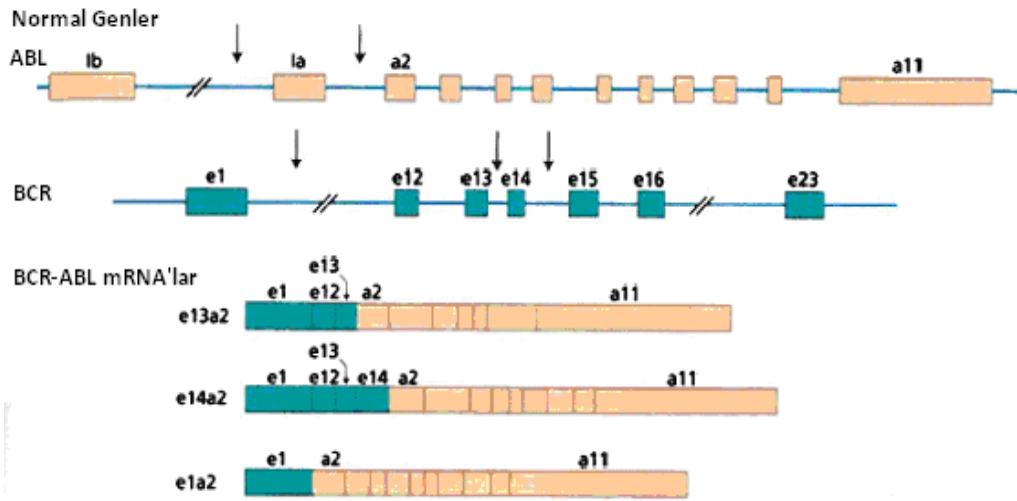
Günümüzde KML’nin ailesel kalıtıldığına dair veri bulunmamaktadır. KML’yi de içeren miyeloproliferatif hastalıklara sahip birden fazla üyesi olan nadir aile grupları tanımlanmıştır [44]. Bu sınırlı aile grupları ile yapılan çalışmalarda gösterilen otozomal dominant kalıtılan mutasyon varlığının, Ph kromozomu ve Jak2 mutasyonu gibi sekonder somatik mutasyon kazanımına eğilim yarattığı gösterilmiştir. Genel popülasyonda KML gelişimine yatkınlık oluşturan özgül genetik farklılaşma olup olmadığı net olarak bilinmemekle birlikte Kore ve Avrupa grubunun yaptığı kohort çalışmalarında 2 kromozom loküsünde (6q25.1 ve 17p11.1) bulunan genetik değişikliğin KML gelişimi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür [45].

KML' li hastaların lösemik hücrelerinde gösterilen Ph kromozomu 9 ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen karşılıklı translokasyon sonucu meydana gelmektedir ve t(9;22)(q34;q11) olarak adlandırılmaktadır [46]. İnsanda kanserle ilişkilendirilen ilk genetik anomali olma özelliğindedir. t(9;22)(q34.1; q11.21) translokasyonu özellikle normalden daha küçük 22. kromozom derivasyonuna neden olmaktadır [46,47].



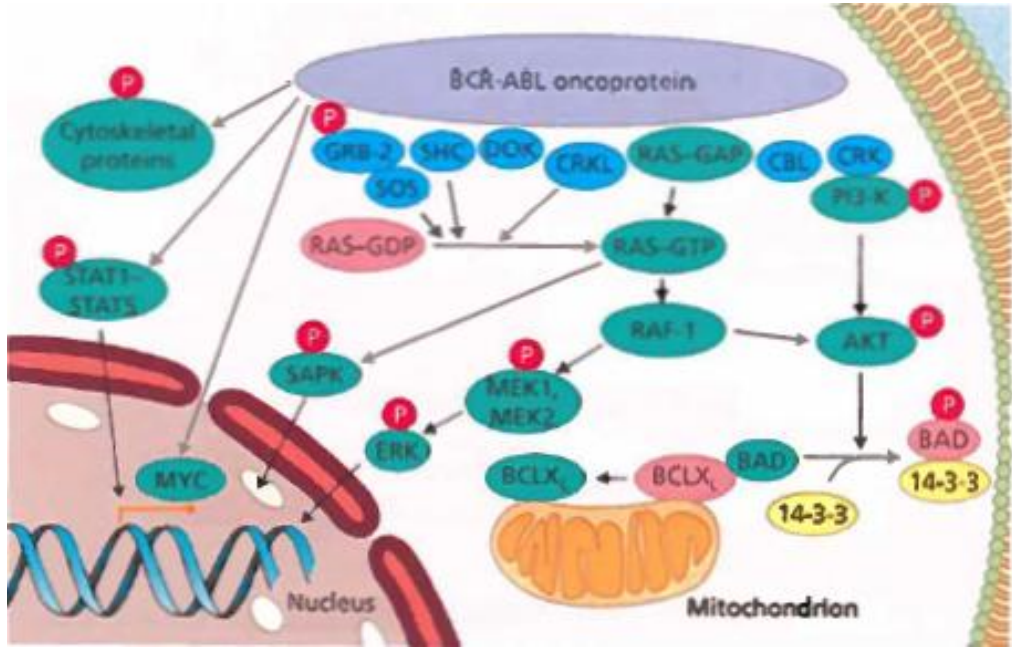
Şekil 2.1 Philadelphia Kromozomunun Yapısı [1]

Ph kromozomu KML'li hastalarda hematopoietik hücrelerde gösterilirken non hematopoietik hücrelerde gösterilememiştir. Bu nedenle Ph kromozomunun edinsel olduğu ve germinal kaynaklı olmadığı düşünülmüştür [48]. İki kromozom arasındaki bu tip translokasyonlar basit translokasyon olarak adlandırılmaktadır. Ancak %10 hastada 9 ve 22. kromozomlar dışında bir ya da birden fazla kromozomu ilgilendiren karmaşık translokasyonlar görülebilmektedir. Ph translokasyonu ile 9. kromozomdaki 3' ABL geni 22. kromozomdaki 5' BCR gen segmentine eklenerek şimerik BCR-ABL geni oluşmaktadır. BCR-ABL füzyon transkripti BCR genindeki ekson 13 veya ekson 14 de kırılmaya bağlı oluşur. ABL'deki ekson a2 ile birleşir. Bunlar e13a2, e14a2 veya alternatif olarak b2a2, b3a2 olarak tanımlanmaktadır [46].



Şekil 2.2 BCR – ABL Translokasyonunun Moleküler Anatomisi [46]

BCR-ABL füzyon geninin yazılmasıyla 8,5 kb mRNA oluşur. Oluşan mRNA'nın translasyonu sonucunda 210 kd'luk şimerik protein olan $p210^{BCR_ABL}$ oluşmaktadır. Oluşan bu onkoprotein normal ABL geninin ürünü olan proteine göre artmış tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. BCR-ABL onkoproteini hücre içi sinyal iletim yollarında görevli Crkl, Mek 1/2, Rac ve Jnk proteinlerinin aşırı fosforilasyonuna ve bunlar da RAS ve STAT sinyal iletim yollarının aşırı aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu yolların aktivasyonu ile kök hücrede programlı hücre ölümü engellenmektedir [46].



Şekil 2.3 BCR – ABL Tarafından Etkilenen Sinyal Yolları [46]

KML'nin kronik fazdan hızlanmış faza ya da blastik faza ilerlemesi kompleks ve çok basamaklıdır, fakat aynı zamanda BCR-ABL tirozin kinazın temel işlevlerini de içerdiği görülmektedir. Philadelphia kromozomunun varlığı KML hastalarında ana unsur olsa da, hızlanmış veya blastik faza ilerleme için diğer kromozomal veya moleküler değişikliklere ihtiyaç vardır [42]. İlave sitogenetik anormallikler hızlanmış veya blastik fazdaki hastaların %80'inde görülür. En sık trizomi 8, trizomi 19, Ph kromozomu dublikasyonu, izokromozom 17q'ya rastlanılmıştır. Bu ek karyotipik bulguların varlığı prognozun kötü olmasının göstergesidir [49]. Bu ek sitogenetik anomalilere tanı anında hastaların %7' sinde rastlanır ve tirozin kinaz inhibitörlerine düşük cevaptan ve yaşam beklentisinde azalmadan sorumlu tutulmaktadır [50].

2.5.Klinik ve Laboratuar Bulguları

2.5.1.Öykü ve Fizik Muayene

KML'li hastaların %20-50'si asemptomatiktir, hastalık sıklıkla rutin laboratuar testleri sırasında tesadüfen saptanmaktadır [42,51]. KML'de görülen semptomlar genellikle splenomegali ve anemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kronik fazda en sık görülen semptomlar arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal dolgunluk hissi bulunmaktadır. Kronik fazda beyaz küre sayısının $400 \times 10^6/L$ üzerine çıktığı değerlerde bile dispne, koordinasyon bozukluğu ve konfüzyon gibi lökostatiz ile ilişkili semptomlar nadir görülür. Hızlanmış ve blastik fazda immatür hücrelerin artmasıyla birlikte kronik fazda nadir görülen bu semptomların sıklığı artmaktadır [52].

Abdominal ağrı ve rahatsızlık sol üst kadranda olabilir. Bu sol üst kadranda ağrısının nedeni perisplenik ve/veya splenik infarkt nedeniyle büyümüş dalak olabilir. Sternum alt ucunda hassasiyet kemik yıkımına bağlı olarak görülebilir. Artan ürik asit üretimi nedeniyle klinikte akut gut artriti ile karşılaşılabilir [53].

Fizik muayenede hastaların %50 sinde kosta kenarını geçen, sert kıvamlı dalak palpe edilir. Hepatomegali daha az sıklıkla görülür. Palpasyon ile sternumun orta kesiminde küçük bir alanda hassasiyet ve nadiren 1 cm' den büyük lenfadenopatiler saptanabilir [54].

2.5.2.Laboratuar

Periferik Kan

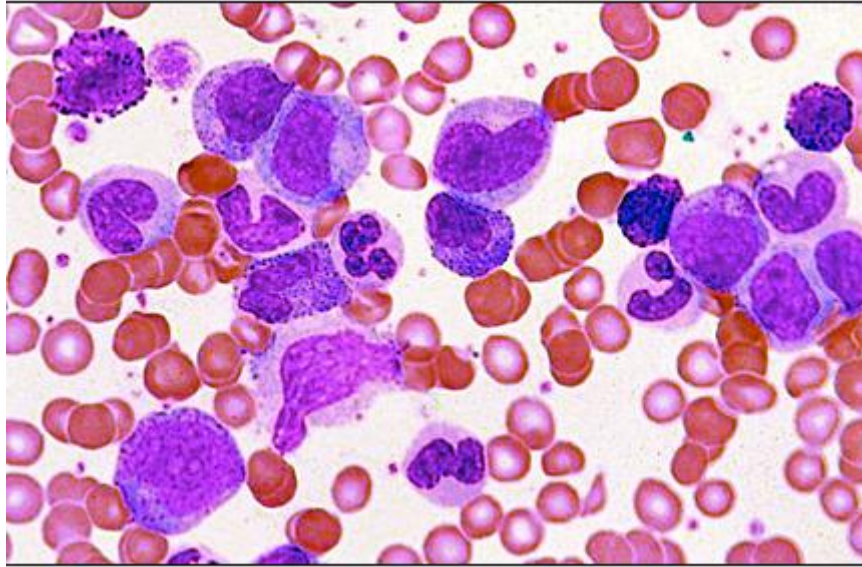
Periferik kanda beyaz küre sayısı artmıştır. Hastalığın erken döneminde beyaz küre sayısı yükselmeden önce mutlak bazofil sayısında artış görülebilmektedir. Beyaz küre farklılaşması miyeloblastlardan segmente nötrofillere kadar görülebilmektedir. Miyelositlerde ve segmente nötrofillerde olmak üzere iki pik yapmaktadır. Blastlar tipik olarak %2'den az orandadır. Matür metamiyelositlerden daha yüksek oranda miyelosit bulunması KML için klasik

bulgularındır. Kronik fazda miyelositler morfolojik olarak displazi göstermez fakat daha ileri fazlarda örneğin hızlanmış dönemde morfolojik farklılıklara rastlanılabilmektedir [55].

Trombosit sayımı normal veya yükselmiş olabilir. $600 \times 10^3/\text{mm}^3$ üzerinde trombosit sayısı %15-30 hastada görülmektedir. Normokromik normositik anemi %45-60 hastada görülebilir[42,51].

Serum LDH ve ürik asit düzeyleri artmıştır [52]. LAP olarak adlandırılan lökosit alkalin fosfataz reaksiyonu düşüktür. Enfeksiyon nedenli oluşan lökomoid reaksiyonda LAP seviyeleri normal veya genellikle yüksektir [53].

KML trifazik veya bifazik klinik gösterir; kronik faz %85 hastada tanı anında bulunulan fazdır, hızlanmış faz nötrofil farklılaşmasının daha ilerlemiş hale geldiği ve beyaz küre sayılarının tedaviye yanıt vermeyebileceği fazdır. Blast krizi ise akut lösemiye benzer şekilde kontrolsüz miyeloid veya lenfoid blast artışı ile karakterizedir[42].

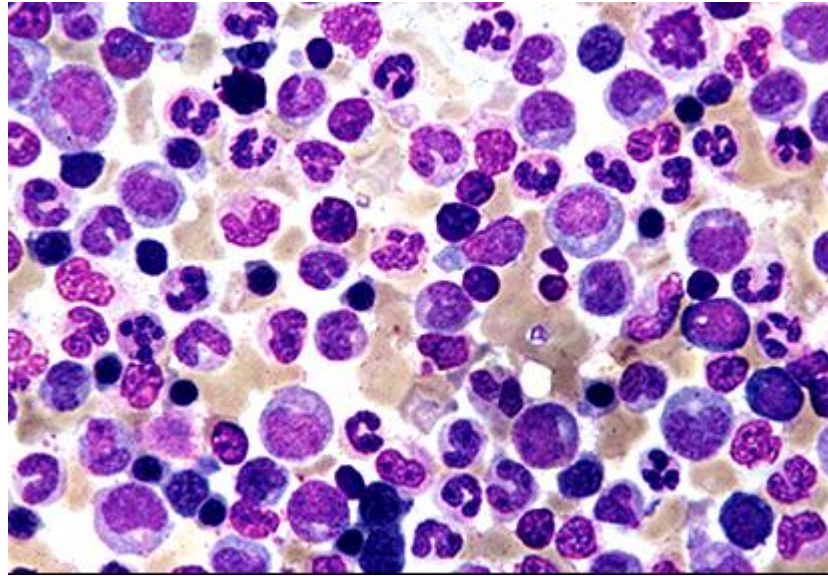


Şekil 2.4. Kronik Miyeloid Lösemi Periferik Yayma Görünümü [53]

Kemik İliği Bulguları

i.Morfoloji

Kemik iliği hipersellülerdir ve miyeloblastlardan segmente nötrofillere kadar nötrofilik öncül hücrelerin aşırı çoğalması ile karakterizedir. Miyeloid: eritroid oranı 15: 1 - 20:1 olacak şekilde artmıştır. Megakaryositler sayıca artmıştır [56,57]. Diğer non spesifik biyopsi bulguları retikülin fibroziste ve vaskülaritede artıştır [53]. Miyeloid öncül hücreler normal kemik iliğinde de görüldüğü gibi periosteal lokalizasyonda bulunur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde kaba PAS +, sitoplazmik materyal içeren Pseudo-Gaucher makrofajlar görülebilir [58]. Artmış hücre devri genellikle Pseudo-Gaucher hücreleri ve deniz mavisi histiyositlerle tanımlanır. Demir yüklü makrofajlar ise azalmış veya yoktur [53].



Şekil 2.5. Kronik Miyeloid Lösemi Kemik İliği Görünümü [53]

ii. Sitogenetik

KML için Dünya Sağlık Örgütü tanısal kriterleri Ph kromozomu ya da ürünlerinin; BCR-ABL füzyon mRNA ve BCR-ABL onkoproteininin saptanmasını gerektirmektedir. Bu konvansiyonel sitogenetik analizlerle (karyotiplendirme),

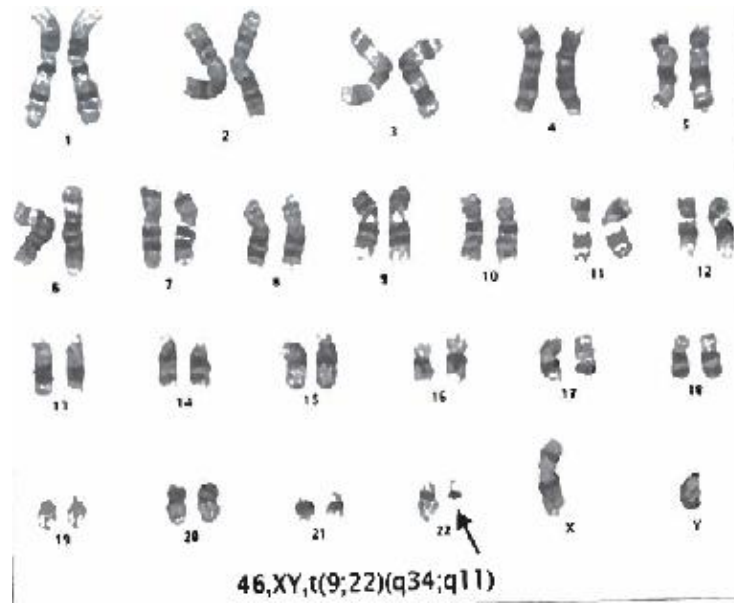
floresan in sitü hibridizasyon (FISH) analizi ya da revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirilmektedir. BCR-ABL gen düzenlemelerinin Southern blot tekniği ile tespiti geçmişte kullanılmıştır, fakat zaman alıcıdır ve artık rutin tanısal test olarak kullanılmamaktadır [59].

iii. Klasik Sitogenetik

Ph kromozomu başlangıçta periferik kandan ya da kemik iliğinden May-Grünwald-Giemsa (MGG) bant metafaz kromozomların sitogenetik analizi ile keşfedilmiştir. Bu teknik in vitro kültür gerektirir, zaman alıcıdır, normal hücreleri olan popülasyonda yaklaşık %5 Ph pozitif hücreler saptayacak bir duyarlılık limiti vardır. Ancak tanı ve tedavi izleminde hala altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır [60].

Klasik sitogenetik çalışma kemik iliğinden alınan örneklerdeki metafaz evresindeki hücrelere ihtiyaç duymaktadır. Klasik sitogenetik çalışma ile belirlenen sitogenetik yanıtlar interferon tedavisinin uzun dönem sağkalım yanıtları ile güçlü ilişkiyi ortaya koymuş ve sonraki dönemlerde imatinib tedavisinin yanıtları ile doğrulanmıştır [11,61-64].

Klasik sitogenetik çalışmalar sonucunda belirlenen sitogenetik yanıt ve uzun dönem prognoz arasındaki ilişkinin FISH tekniğine dayalı çalışmalardan daha güvenilir olduğu bildirilmiştir. Klasik sitogenetik analiz tüm kromozomların görülebileceği tek tekniktir. Ph kromozomu yanında hızlanmış faz tanı kriterlerinden biri olan ek kromozomal anomali gelişimini de göstermektedir. Bu nedenle kemik iliği örneğinden çalışılan klasik sitogenetik analizin tanı anında, tam sitogenetik yanıtın doğrulanmasında ve bundan sonraki her oniki ayda bir tekrarlanması önerilmektedir [60].

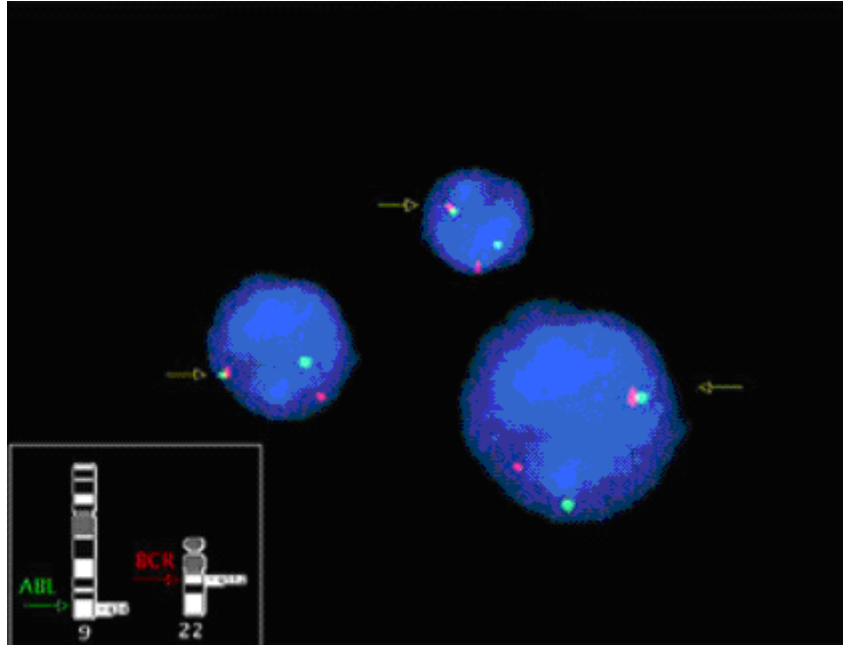


Şekil 2.6 t(9;22)(q34;q11) Translokasyonunun Karyotip Görünümü [1]

iv. FISH

Klasik floresan in situ hibridizasyon farklı renklerdeki 5' BCR ve 3' ABL floresans problemlerini kullanmaktadır, yanlış pozitiflik eşiği % 1-10 arasında bildirilmektedir [65]. Pek çok laboratuvar interfaz FISH analizini kullanmaktadır. İnterfaz FISH analizi bölünmekte olan hücreye ihtiyaç duymaz ve daha büyük hücre grupları ile çalışmayı sağlamaktadır [66]. D-FISH(double fish) olarak adlandırılan daha yeni geliştirilen FISH tekniğinde ise üç ya da dört prob kullanılmaktadır. D-FISH yanlış pozitif sonuç oranlarını azaltmaktadır [67]. Sitogenetik incelemenin mümkün olmadığı durumlarda; örneğin metafaz elde edilemediğinde, interfaz hücrelerine FISH yöntemi ile bu translokasyona özel olarak üretilmiş ticari problemler kullanılarak translokasyon gösterilebilmektedir [68].

Testoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada klasik sitogenetik ve FISH sonuçları arasında iyi bir korelasyon olduğu görülmüştür. Buna rağmen tam sitogenetik yanıt alınan hastalarda %1-5 arasında FISH pozitifliği izlendiği bildirilmektedir [69].



Şekil 2.7 FISH Yöntemi İle Philadelphia Kromozomunun Görünümü

v. RT-PCR

Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yüksek duyarlılığı olan bir tekniktir ve BCR-ABL mRNA transkripsiyonlarından DNA fragmanı arttırmak için spesifik primerleri kullanır. Kullanılan primerlerin kombinasyonuna bağlı olarak, metod e1a2, e13a2 (b2a2), e14a2 (b3a2) ve e19a2 füzyon genlerini ayırt edebilmektedir. İç içe primerler ve ardışık PCR reaksiyonlarının kullanımı tekniği son derece duyarlı yapmaktadır [70].

Kan ve kemik iliğinden elde edilen örneklerle yapılan pek çok çalışma sonucu standardize edilememektedir. Bunun sebebi olarak örneklerin taşınma ve saklama koşulları, alınan örnek miktarı, RNA ayrıştırma teknikleri ve kullanılan referans gen farklılıkları gösterilmektedir [71,72].

Major moleküler yanıt, BCR-ABL referans düzeylerinde düşme ile ilişkilidir. Bu düşüş, yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş KML' li hastalarda ilk sonuç ile karşılaştırıldığında en az 3 logluk düşüşü tanımlamaktadır [60].

RT-PCR verilerinin yorumlanmasında birkaç özellik değerlendirilmelidir: RT-PCR tahlillerinde, hangi standartların kullanılacağını ve farklı laboratuarlarda saptanan sonuçların nasıl karşılaştırılacağını içeren birçok değişken vardır. BCR-

ABL' nin kantitatif PCR ile ölçümleri için uluslararası standardize skala oluşturmak amacıyla yapılan başlangıç çalışmaları umut verici görünürken, eğer mümkünse aynı laboratuarda her bir hastadan seri örnekleme yapılması tercih edilmektedir [73].

2.6. KML Evreleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış üç evresi bulunmaktadır[74].

Kronik Evre (%85)

Akselere (hızlanmış) Evre (%10)

Blastik Evre (%5)

2.6.1. Kronik Evre

Kan ve kemik iliğinde blast hücre sayısı %5'ten azdır. Herhangi bir belirti bulunmayabilir veya hafif belirtiler görülebilir. KML hastalarının çoğu birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilen bu evrede tanı alır[53].

2.6.2. Hızlanmış Evre [74]

- Periferik kan beyaz kürelerinin ve /veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması
- Periferik kan bazofil \geq %20
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni $< 100.000/mm^3$ veya tedaviye yanıtız kalıcı trombositoz $> 1 \times 10^6/mm^3$
- Tedaviye yanıtız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve beyaz küre sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

2.6.3. Blastik Evre [74]

- Periferik kan beyaz kürelerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin $\geq 20\%$ sinin blast olması
- Kemik iliği dışı(ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kemik iliği biyopsisinde gruplar halinde blast olması

Tedavi yokluğunda KML trifazik veya bifazik klinik gidiş gösterir, kronik fazdan hızlanmış faza ilerler ve terminal blast krizi fazıyla sonuçlanmaktadır [53].

2.7 Kronik Miyeloid Lösemi Varyantları

2.7.1. Juvenil Miyelomonositik Lösemi

Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk, ateş ve deri döküntüleriyle karakterize infantta ve erken çocuklukta görülen nadir ancak ölümcül bir hastalıktır [75-77].

JMML’li hastalarda klonal olgunlaşmamış miyeloid hücre aşırı üretimi vardır. Monositik hücrelerde granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF)’e aşırı yanıt vardır. Organ tutulumları görülür ve normal monosit ve makrofaj görüntüsü vardır. Ölüm genellikle organ yetmezliği ve enfeksiyon nedeniyle olur [78,79]. KML’nin aksine JMML’de karyotip normal veya bazen monozomi 7 vardır. Akut lösemiye progresyon nadirdir [80-82].

2.7.2. Kronik Miyelomonositik Lösemi

Matür monositik hücreler ve bazen displastik nötrofillerin aşırı üretimi ile karakterizedir. Tanı sırasında medyan yaş 65-75 dir. Yıllık görülme sıklığı 3 : 100.000 dir. Erkeklerde daha siktir. Anemi ve/veya trombositopeni izlenir.

WHO KMML Tanı Kriterleri;

>1000/mm³ monositoz

Ph kromozomu veya BCR-ABL füzyon geninin yokluğu

Periferik kanda veya kemik iliğinde <%20 blast

Bir veya birden fazla myeloid seride displazi

Eğer displazi yoksa veya minimal ise, kemik iliği hücrelerinde akkiz klonal sitogenetik anormallik bulunmalı veya monositoz en az 3 aydır devam etmeli ve monositoz yapan diğer sebepler ekarte edilmelidir [46].

2.7.3. Kronik Eozinofilik Lösemi

Kronik eozinofilik lösemi; hedef organ hasarına neden olan, kemik iliğinde eozinofil üretiminde aşırı artışla karakterize nadir bir klonal kronik myeloproliferatif hastalıktır. AML' ye ilerleme görülebilir [83].

Geçmişte eozinofil sayısı yüksek olan ve nedeni tanımlanamayan hasta gruplarının tümü hipereozinofilik sendrom olarak tanımlanmaktaydı. Ancak son dönemlerde imatinib tedavisine iyi yanıt veren ve miyeloid hücrelerdeki 4. kromozom delesyonunun patogeneze sorumlu olduğu hasta grupları tanımlanmıştır [46].

2.7.4. Kronik Nötrofilik Lösemi

Pek çok hastada semptom ve fizik muayene bulgusu olmayan ve rutin laboratuvar testleri sırasında tesadüfen saptanan artmış lökosit sayısı ve hafif dereceli splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. Beyaz küre sayısı artmıştır ancak immatür granülositler, bazofili, eozinofili eşlik etmez. Kemik iliği hiperselülerdir ancak sitogenetik çalışmalar sıklıkla normaldir [46].

2.7.5. Ph Negatif KML

Klinik ve laboratuvar bulguları KML olarak kabul edilen hastaların yaklaşık %6' sında Ph kromozomu izlenmemektedir. Bu hastalarda Ph kromozomu pozitif izlenen hastalarda gösterilen BCR-ABL geni mevcuttur. Bu gen genellikle morfolojik olarak normal olan 22. kromozom üzerindedir ancak bazen 9. kromozom üzerinde de izlenebilmektedir. Bazofili, blast ve myelosit artışı gözlenmeyebilir. Hastalarda monositoz görülme olasılığı daha yüksektir. Bu hastaların tedavi yanıtı ve sağkalım süresi Ph pozitif KML' li hastalara göre daha kötü izlenmektedir[46].

2.8 Tedavi

2.8.1. Tedaviye Yanıt Tanımları

Tam Hematolojik Yanıt

- Beyaz küre sayısı $< 10000/\mu\text{l}$
- Periferik kanda bazofil $< \% 5$
- Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit görülmemesi
- Trombosit sayısı $< 450000/\mu\text{l}$
- Splenomegalinin bulunmaması

Sitogenetik Yanıt

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

Moleküler Yanıt

- Tam moleküler yanıt : RT-PCR ile ardışık iki ölçümde BCR-ABL mRNA'sının saptanmaması
- Majör moleküler yanıt : BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçüğe göre \leq % 0,1 olması [9].

2.8.2. Tedavi Seçenekleri

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre sayısını azaltıcı sitotoksik tedaviler (hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Bu tedaviler konvansiyonel tedavi olarak adlandırılmıştır.

Busulfan

Konvansiyonel tedavide busulfan 1953'ten beri kullanılmış, hematolojik remisyona elde edilmiş ancak anormal klonu baskılamadığı için tedavi semptomatik olmaktan ileri gidememiştir. Busulfan RNA transkripsiyonu ve DNA replikasyonunu etkileyerek nükleik asit fonksiyonunun bozulmasına neden olan, faza özgül olmayan alkilleyici bir ajandır [84].

Busulfan 6-8 mg/gün dozunda başlanır. Beyaz küre sayısı tedavi öncesi sayının % 50'sinin altına düşünce busulfan dozu % 50 azaltılmalıdır. Beyaz küre sayısı 20.000/mm³ altına indiğinde busulfan kesilmelidir [85]. Uzamış ve bazen geri dönüşümsüz aplaziye neden olabilir. Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi uzun süreli kullanımında myelodisplazi ve AML'yi indükleyebilir [86].

Hidroksiüre

En sık kullanılan sitotoksik ajandır. Ribonükleotid redüktazı inhibe ederek ribonükleotidlerin deoksiribonükleotide dönüşümünü yani DNA sentezini engeller.

Başlangıçta 1-6g/gün dozunda başlanır. Beyaz küre sayısını 5000-15000/mm³ arasında tutacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Dengeli doz sağlanana kadar haftalık beyaz küre sayısı ölçülmelidir. Dengeli doz sağlandıktan sonra 0,5-2 g/gün dozunda kullanılır [87].

Başlıca yan etkisi megaloblastik eritropoezle birlikte seyreden hematopoezin geri dönüşümlü baskılanmasıdır. Yüksek dozlarda bulantı, kusma, diyare görülebilir. Nadiren alerjik reaksiyonlar görülür. Gebeliğin ilk trimesterinde teratojen olduğu bildirilse de kabul gören görüş mutajen olmadığı ve gebelikte kullanılabileceği yönündedir [85,88,89].

Interferon

Ph kromozomunun patogenezdaki rolünün anlaşılması ve konvansiyonel kemoterapi ile bu kromozomun baskılanamaması üzerine yeni ajanlar araştırılmış ve 1980'li yıllarda interferonların çoğalmayı engelleyici etkilerinin belirlenmesi üzerine KML' de kullanılmaya başlanmıştır [90].

Interferon alfa'nın etkisi direkt olarak çoğalmayı engelleyici veya immun sistem üzerinden anti lösemik hücre aracılı cevabın arttırılması şeklinde indirekt bir etki olabilir [91].

Tedavi dozu ile ilgili net bir değer belirtilmemiştir. Değişik çalışma grupları farklı dozlar kullanmakla birlikte haftada 3 gün 3 milyon ünite (MIU) toplam doz ile 5 MIU/m²/gün arasında değişen dozlar kullanılmıştır. Bazı gruplar ise hidrokşiüre ile tümör yükünü azalttıktan sonra interferon ile idame tedaviye geçmiştir [92]. Randomize kontrollü çalışmalar interferonun konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında sağkalımı uzattığını göstermiştir. Interferon alan hastaların %80 inde hematolojik, %50 sinde de sitogenetik cevap izlenmiştir. Sağkalımda önemli uzama sadece sitogenetik cevabı olan hastalarda görülmüştür [93].

5-Aza-2'-Deoksisitidin

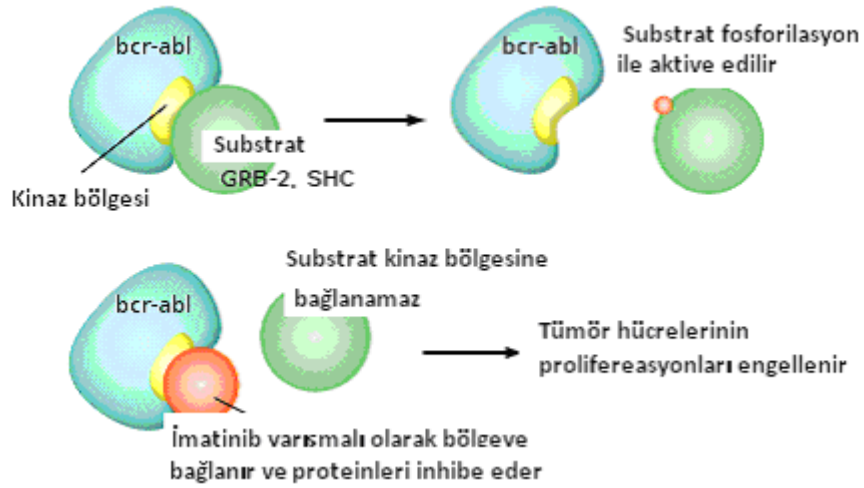
Bir çok solid kanser ve miyelodisplastik sendrom (MDS), AML ve KML gibi hematolojik kanserlerde hastalık ilerlemesinde ve tedavi direncinde DNA

metilasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. 5-Aza-2'-Deoksisitidin (Desitabin) DNA metil transferaz enzim inhibisyonu yoluyla hipometilasyonu uyaran sitidin analogudur. KML'nin ilerlemesinin BCR-ABL'nin Pa promotör bölgesinin hipermetilasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda desitabin kullanımını ile blastik fazda %25, hızlanmış fazda %53 oranında cevap elde edilmiştir [94,95].

Imatinib

1998 yılında spesifik BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde "imatinib dönemi" başlamıştır. "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) çalışması sonrası imatinib mesilat kronik faz KML tedavisinde standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemiştir. Çalışmanın beş yıllık verilerine göre imatinib mesilat tedavisi ile KML' de % 97 tam hematolojik yanıt (THY), % 82 tam sitogenetik yanıt(TSY) elde edilmiştir. Genel sağkalım olasılığının yaklaşık % 90, hızlanmış veya blastik faz gelişmeden sağkalım olasılığının ise % 93 olarak hesaplandığı bildirilmiştir [10,11].

İmatinib mesilat ; Ph (+) KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür [96]. İmatinib, BCR-ABL otoposforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu gerçekleştirerek etkilenen hücrelerin çoğalmasını ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke ederek etkisini gösterir [97,98]. İmatinib, ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere bağlanır ve adenosin trifosfat (ATP)'in bağlanmasını bloke ederek BCR-ABL proteininin inaktif formda kalmasını sağlar. Bu durumda ATP'den fosfat transferini engeller ve aşağı yönde sinyal ileti yollarını bloke ederek büyüme duraklamasına ya da apoptozise neden olur [99].



Şekil 2.8 : İmatinib Etki Mekanizması

Dasatinib

Birçok tirozin kinazı hedefleyen bir piperazinil türevi olan dasatinib, BCR-ABL1 ve çoğu mutasyona uğramış formunun aktif biçimi de dahil SRC ve ABL kinazlara karşı güçlü inhibitör etkilerinden dolayı KML tedavisinde tercih edilmektedir [100-102]. Ph kromozomu pozitif KML' de kronik, hızlanmış, blastik fazda imatinibe dirençli ve duyarlı hastalar için kullanım onayı verilmiştir [15].

Dört farklı doz ve şemada yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 100mg/gün dozun diğer doz ve şemalar kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir [18]. Kronik faz, imatinibi tolere edemeyen KML'li hastalarda dasatinib kullanımı sonrası major sitogenetik yanıt ve tam sitogenetik yanıt oranları sırasıyla % 76 ve % 75 olarak bildirilmiştir. Major sitogenetik yanıt için geçen ortalama süre 2,8 ay olarak bildirilmiştir. Kronik faz ve imatinibe dirençli olgularda dasatinib kullanımı sonrası major ve tam sitogenetik yanıtlar sırasıyla % 51 ve % 40 olarak bildirilmiştir [16,17]. Bu hastalarda tam sitogenetik yanıt ve major moleküler yanıt için geçen ortalama süre 5,5 ay olarak bildirilmiştir [103-105].

Kronik faz ve imatinibe dirençli hastalarda 70 mg dasatinib günde iki kez uygulandığında, imatinib 800 mg alan hasta grubuna göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir [19].

Nilotinib

Nilotinib mutasyona uğramamış ve çoğu mutasyonlu BCR-ABL1 formlarının tirozin kinaz aktivitesini imatinibe göre daha güçlü ve daha selektif inhibe eden bir aminoprimidin türevidir [20-23,106,107]. Nilotinib Ph pozitif lösemi tedavisinde etkilidir ve 400 mg günde 2 doz olacak şekilde hızlanmış ve kronik faz KML' de ve imatinibi tolere edemeyen ve imatinibe dirençli hastaların tedavisi için onay almıştır. İmatinibe dirençli kronik faz KML' li 194 hastada nilotinib ile yapılan bir çalışmada major sitogenetik yanıt ve tam sitogenetik yanıt oranları sırasıyla % 48 ve % 30 iken imatinibi tolere edemeyen hastalarda bu oranlar % 47 ve % 35 olarak bulunmuştur. Kronik faz KML' li hastalarda yan etkiler nedeniyle nilotinibi bırakma oranı toplamda % 15 olarak bulunmuştur [21]. Major moleküler yanıt için geçen süre üç aydan daha az olarak bildirilmiştir [108].

2.8.3. Tedavi Dozları ve Yan Etkiler

İmatinibin başlangıç dozu kronik faz hastada 400 mg/gün ve hızlanmış veya blast krizindeki hastada 600mg/gündür. 300 mg/günün altındaki dozlar tedavi edici değildir ve kullanılması önerilmez [109,110]. İmatinib böbrek ve karaciğer hasarı olan hastaların çoğuna verilebilir. Orta veya ciddi karaciğer hasarı olan hastalarda 300 mg' dan başlayıp 400 mg' a çıkılabilir [111]. İlimli veya orta düzey renal hasarı olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Fakat ileri düzey renal hasarı olanlarda deneyim eksikliği olması nedeniyle dikkatli olunması önerilmektedir [112].

Dasatinib ilerlemiş hastalığı olan hastalar için günde 2 kez oral 70 mg ve kronik faz KML hastaları için 100 mg oral tek doz önerilmektedir. 100 mg/gün dasatinib dozunun kronik faz KML hastalarında benzer etki ve düşük yan etkisi olduğu gösterilmiştir [18,113-115].

Nilotinib için başlangıç dozu imatinibin başarısız olduğu durumlarda 400 mg/gün oral 2 kez veya hiç tedavi almamış hastalarda 300 mg /gün oral 2 kezdir. Nilotinib ile ilgili toksisite için doz ayarlaması yapılması önerilmektedir [116].

TKI'ların yan etkileri belli birkaç profil çerçevesinde görülmektedir. Yaygın yan etkileri arasında miyelosüpresyon, gastrointestinal şikayetler, bitkinlik, baş ağrısı, döküntü ve periferik, periorbital ödem vardır. İmatinib nadir olarak ciddi kalp yetmezliği, dasatinib ve nilotinib QT uzaması, nilotinib ayrıca pankreatite neden olabilmektedir. Dasatinib plevral efüzyon ve gastrointestinal kanamaya sebep olabilmektedir. Bunun nedeni olarak trombosit fonksiyonunda değişiklik oluşturması düşünülmektedir [117].

Tirozin kinaz inhibitörlerinin en sık non hematolojik yan etkileri arasında :

- Bulantı ve kusma imatinib veya dasatinibin yemekle beraber alınması ile genellikle önlenir. Nilotinib yemeklerden 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.
- Kas krampları %16 -62 hastada görülür ve uzun dönem imatinib tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Tipik olarak topuk, ayak ve elleri etkiler. Kesin bir tedavisi yoktur. Nilotinib ve dasatinibte kas krampları sık bildirilmemiştir [117].
- Döküntü ve kaşıntı hastaların yarısında görülmektedir. Makülopapüler, ılımlı ve devam eden tedavi ile gerileyen tarzdadır [118-121].

2.8.4. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

KML'nin bilinen tek küratif tedavisi olan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yaklaşık otuz yıllık bir geçmişe sahiptir[122]. Doksanlı yıllarda AHKHN'nin en sık endikasyonu KML olmakla birlikte, bir tirozin kinaz inhibitörü

olan imatinibin KML olgularında ilk yanıtlarının görüldüğü 1999 yılından sonra KML tanısı nedeniyle yapılan nakil sayıları giderek azalmıştır [123].

HLA uyumlu kardeşlerden AHKHN'nin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi 1978 – 1997 yılları arasında “International and the European Registries” tarafından toplanan verilere dayanmaktadır. Bu sonuçlar 15 – 20 yıllık periyodu kapsamaktadır ve sağ kalım oranları sırasıyla % 50 ve % 34'tür. 1998'de “European Blood and Bone Marrow Transplantation”(EBMT) tarafından öne sürülen ve 2004'te “Center For International Bone Marrow Transplantation Research” tarafından geçerli kılınan transplantasyon risk skoru günümüzde hala kullanılmaktadır [Tablo2.2] [123-126].

Tablo 2.2. EBMT Risk Skoru Tanımı

Risk Faktörleri	Risk Puanı
Yaş	
<20	0
20-40	1
>40	2
Hastalık Evresi	
Kronik Faz	0
Hızlanmış Faz	1
Blastik Faz	2
Donör Tipi	
HLA Uygun Kardeş	0
Akraba Dışı Verici	1
Tanı - Nakil Arası Süre	
<12 Ay	0
>12 Ay	1
Donör - Hasta Cinsiyet Uyumu	
Kadın Donör - Erkek Hasta	1
Diğer	0

AHKHN sonucuna etkili faktörler arasında, hasta ve hastalığa bağlı, transplantasyon tipine ve vericiye bağlı değişkenler incelenmiş; hasta yaşı, hastalık evresi, tanı-transplantasyon arasında geçen süre, verici ile hasta arasındaki HLA uyumu ile akrabalık ve cinsiyet uyumu gibi faktörler önemli bulunmuş ve Gratwohl

(EBMT) risk skoru olarak adlandırılan bir skorlama ile herhangi bir transplantasyon adayının transplantasyondan sonraki yaşam veya nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir [125].

Hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile T315I mutasyonu olan hastalarda ve ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi başarısızlığı olan hastalarda AHKHN önerilmektedir. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile suboptimal yanıt sağlanan hastalarda ikaz edici faktörlerin varlığında veya intolerans durumunda AHKHN önemli bir seçenektir [Tablo 2.3] [85].

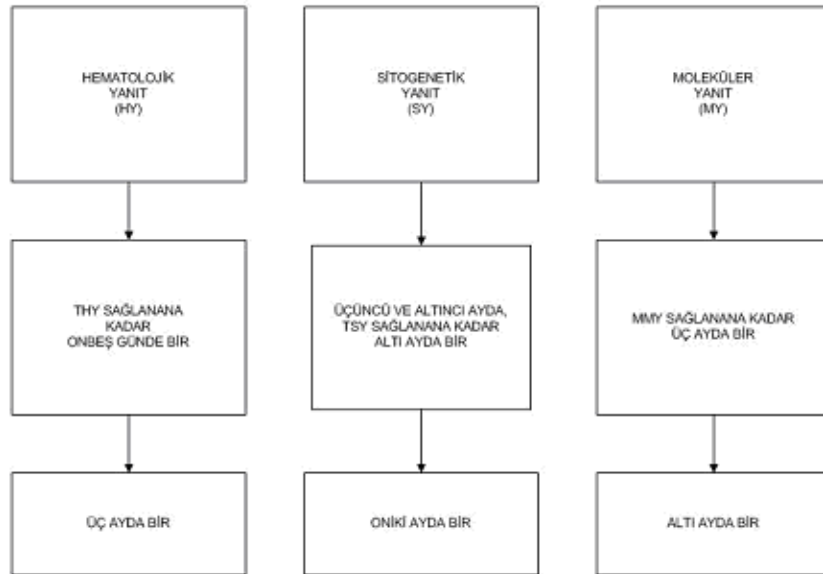
Tablo 2.3. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Avrupa Lösemi Ağı (ELN) Önerileri [9]

Hastalık Dönemi	Hasta Özelliği
Aileden Verici Aranması	
- Tanı anında	20 yaş altı olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konulan hastalar ile uyarı faktörleri olan hastalarda
- İmatinib yanıtı sızlığı	Tüm hastalarda
Aile Dışı Verici Aranması (Ailede Verici Bulunamadığında)	
- Tanı anında	Hızlanmış veya blastik fazda tanı konulan hastalarda
- İmatinib yanıtı sızlığı	Hastalığı hızlanmış ve blastik faza gidiş gösterenlerde, T315I mutasyonu olanlarda, imatinib ve hematolojik yanıt alınamayanlarda
- İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedavisi sırasında veya sonrasında	Tedavi yanıtı sızlığında, suboptimal yanıt durumunda tahmin edilebilir EBMT risk skoru 0 ile 2 arasında olan hastalarda
Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Uygulaması	
- Tanı anında	Hızlanmış veya blastik fazda tanı konulan hastalarda(nakil öncesi tirozin kinaz inhibitörü kullanımı önerilmektedir).
- İmatinib yanıtı sızlığı	Hastalığı hızlanmış ve blastik faza gidiş gösterenlerde, (nakil öncesi ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü önerilmektedir).T315I mutasyonu olanlarda
- İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü yanıtı sızlığı	Tüm hastalarda

2.8.5. Tedavi Yanıtının Takibi

İmatinibe cevabın takibi için kan sayımı, klasik sitogenetik analiz, BCR-ABL1 düzeyi için moleküler testler gereklidir. Kan sayımı tam hematolojik yanıt elde edilene kadar 15 günde bir, takiben 3 ayda bir yapılmalıdır. Klasik sitogenetik analiz 3 ve 6. aylarda, daha sonra tam sitogenetik yanıt elde edilene kadar altı ayda bir ve sonra da düzenli moleküler takip sağlanamadığında, suboptimal cevap veya başarısızlık durumu haricinde 12 ayda bir yapılmalıdır. Major moleküler yanıt elde edilene kadar 3 ayda bir ve takiben 6 ayda bir BCR-ABL1 düzeylerinin RT-PCR ile değerlendirilmesi önerilir [Tablo 2.4]. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda cevabın takibinde aynı testler kullanılır ancak daha erken ve daha sık takipler gerekebilir, çünkü cevaplar hızlıdır [9].

Tablo 2.4. İmatinib Tedavisinde Tedavi Yanıtının İzlenme Sıklığı ELN Önerileri[9]



2.8.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt, moleküler yanıt derecesi ve cevapların ne zaman elde edildiğine bağlı olarak imatinibe toplamdaki cevap optimal, suboptimal veya başarısız olarak tanımlanmaktadır [Tablo 2.5].

Optimal yanıt; takiplerde %100'e yakın olarak bildirilen sağkalımda iyileşme ile ilişkili ve tedavi değişikliği endikasyonu bulunmayan olguları kapsamaktadır. Suboptimal yanıt; tedaviye devam eden hastanın uzun dönemli fayda elde ettiği anlamına gelmektedir ancak bu olgulardan optimal yanıt olasılığı azalmıştır. Bu nedenle suboptimal yanıt verenler alternatif yaklaşımlara aday olabilirler. Başarısızlık olumlu bir sonucun olmadığı anlamına gelmektedir ve hastada başka bir tedaviye geçilmelidir [9].

Tablo 2.5. Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi
ELN Önerileri[9]

Değerlendirme Zamanı (ay)	Optimal	Suboptimal	Yanıtızsız
Başlangıç	--	--	--
3	THY ve en az minör SY (Ph + ≤ %65)	SY Yok (Ph + >%95)	THY'dan az
6	En az KSY (Ph + ≤ %35)	KSY'dan az (Ph + > %35)	SY Yok (Ph + > %95)
12	TSY	KSY (Ph + % 1 - 35)	KSY'dan az (Ph + > %35)
18	MMY	MMY'dan az	TSY'dan az
Tedavinin Herhangi Bir Döneminde	Stabil veya MMY	MMY kaybı / Mutasyonlar (a)	THY kaybı, TSY kaybı, Mutasyonlar (b), KKA/Ph+

- KKA : Klonal kromozomal anomali
 KKA / Ph + : Ph + hücrelerde ek KKA
 KKA / Ph - : Ph - hücrelerde KKA
 THY : Tam hematolojik yanıt
 KSY : Parsiyel (kısmi) sitogenetik yanıt
 TSY : Tam sitogenetik yanıt
 MMY : Major moleküler yanıt
 MMY : BCR-ABL / ABL ≤ % 0.1
 Mutasyonlar (a) : İmatinibe duyarlı BCR-ABL kinaz domain mutasyonları
 Mutasyonlar (b) : İmatinibe duyarlılığı düşük BCR-ABL kinaz domain mutasyonları

2.8.7. Tedavi Önerileri

Günümüzde KML tedavisinde birinci seçenek ilaç imatinib olmakla birlikte hidrokşiüre tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmadığı hastalarda kullanılabilir. İmatinibin önerilmediği gebelik durumunda veya komorbiditeler veya kullanmakta olduğu ilaçlar nedeniyle imatinib kullanımının uygun olmayacağı, özellikle düşük riskli hastalarda INF- α bir seçenek olarak kullanılmaktadır [127]. Bu istisnalar

haricinde kronik faz KML hastalarında standart tedavi 400 mg/gün imatinibdir. İntolerans durumunda ise nilotinib veya dasatinib tercih edilmektedir. İmatinibe suboptimal yanıt durumunda tedavide değişiklik yapmanın cevabı iyileştireceğine dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Bu durumda iki seçenek sunulmaktadır; imatinib dozunu arttırmak veya ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçmek. İmatinibin başarısız olduğu, özellikle hematolojik yanıt alınamayan olgularda tedavinin nilotinib veya dasatinib ile değiştirilmesi önerilmektedir. AHKHN; hızlanmış faz veya blastik fazdaki hastalara veya T315I mutasyonu olan, ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtı olmayan olgularda önerilmektedir. AHKHN için HLA uyumlu kardeş veya iyi uyumlu verici gerektiğinden hastanın özelliklerine, evresine ve tedaviye cevaba göre uygun zamanlarda verici aranmaya başlanması önerilmektedir[9].

Tablo 2.6. Kronik Faz KML ELN Tedavi Önerileri[9]

Kronik Evre	
Birinci Basamak	
Tüm hastalarda	İmatinib 400 mg/gün
İkinci Basamak	
İmatinibi tolere edemeyen	Dasanitib, nilotinib
İmatinibe suboptimal yanıt	Aynı doz imatinibe devam veya yüksek doz imatinib veya dasanitib/nilotinib
İmatinibe yanıtı yok	Nilotinib/dasanitib; AHKHN (hızlanmış/blastik evredeki hastalarda ve T315I mutasyonu varlığında)
Üçüncü Basamak	
Dasanitib/nilotinibe suboptimal yanıt	Dasanitib/nilotinibe devam, uyarı bulguları olan ve EBMT risk skoru ≤ 2 olan hastalarda AHKHN
Dasanitib/nilotinib yanıtı yok	AHKHN

Tablo 2.7. Hızlanmış / Blastik Evre KML ELN Tedavi Önerileri[9]

Hızlanmış / Blastik Evre	
Birinci Basamak	
TKİ almamış hastalar	İmatinib (600-800 mg) veya imatinibe duyarlılığı düşük mutasyonu olan hastalarda dasanitib-nilotinib başlanarak AHKHN'ye yönlendirilir.
İkinci Basamak	
Daha önce imatinib almış hastalar	Dasanitib/nilotinib ardından AHKHN'ye yönlendirilir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1994-2012 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 70 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Geriye dönük çalışma ile olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçenekleri, tedavi sırasında gözlenen yan etkiler, tedavi yanıt oranları değerlendirildi. Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'dan 31.10.2011 tarihi ve 40 sayılı karar ile onay alındı.

Hastalardan kemik iliği ve periferik kan örnekleri sitogenetik ve moleküler analizler için eş zamanlı elde edilmiştir. Aseptik koşullarda alınan heparinize örneklerle Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Kanser Sitogenetiği Laboratuvarında klasik sitogenetik ve FISH analizi yapılmıştır. RT-PCR prosedürü ise Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Sitogenetik analiz için % 20 Fetal Calf Serum ilave edilmiş standart mitojensiz RPMI besi ortamı kullanılmıştır. Örnekler 37⁰ C' de 24-48 saatlik kısa sürelerle kültüre edilmiştir. 24 saatlik kültürlerle gecelik, 48 saatlik kültürlerle 2 saatlik 10 µg/ml colcemid konsantrasyonu ile muamele yapılmıştır.

İki renkli FISH analizi için lokus spesifik LSI BCR/ABL Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe Set (Vysis 32-191032) ve LSI BCR/ABL ES Dual Color, Translocation Probe Set (Vysis 32-191022) kullanılmıştır. Preparatlar sırasıyla %100-70-50-30' luk alkol serisinden ve 0,1XSSC solüsyonundan geçirilerek dehidre edilmiş ve 70⁰C ' deki 2XSSC solüsyonuna alınarak daha sonra 0,07M' lık NaOH solüsyonunda denatüre edilmiştir. Denatürasyonu takiben preparatlar sırasıyla +4⁰C de 1XSSC- +4⁰C de 2XSSC solüsyonunda bekletilmiş ve alkol serilerinden geçirilerek kurumaya bırakılmıştır. Denatüre edilen preparatlarda belirlenen 18×18 mm'lik alanlara prob eklenmiş ve üzerlerine lamel kapatılmış, 37⁰ C de bir gece hibridizasyona bırakılmıştır. Hibridizasyon sonrasında preparatlara post hibridizasyon yıkama yapılmış ve 4XSSC/DAPI getirilmiştir. Preparatlarda hibridize edilen alan içinde kalan tüm metafaz plakları ve en az 200 interfaz nükleusu BCR-ABL pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirme Zeiss Axioskop (Zeiss, Jena, Germany) floresan mikroskobu Applied Imaging Sistemi ile

yapılmıştır. Yanlış pozitif interfaz sayısı (cut off) demir eksikliği anemisi nedeni ile kemik iliği yapılmış bireylerden hazırlanan preparatlardan elde edilen verilerden hazırlanmıştır. Direkt çalışma sonucu elde edilmiş interfaz hücrelerine yapılan FISH analizi sonucu yanlış pozitiflik oranı % 2 olarak belirlenmiştir.

EDTA'lı kemik iliği veya periferik kan örneklerinden BCR-ABL füzyon transkriptleri LightCycler t(9;22) Quantification Kit'i kullanılarak kantitatif olarak tesbit edilmiştir. LightCycler t(9;22) Quantification Kit, LightCycler aleti kullanılarak cam kapillerlerde PCR için adapte edilmiştir. Messenger RNA (mRNA) veya total RNA izolasyonu kan ve kemik iliği hücrelerinden RNA izolasyonu özelliğine sahip kit (Roche HighPure RNA Isolation Kit) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yöntem üretici firmanın yönergesine göre uygulanmıştır.(LightCycler t(9;22) Quantification Kit Instruction Manual, 2003). Elde edilen mRNA veya total RNA, revers transkriptaz enzimi kullanılarak cDNA' ya çevrilmiştir. Bu amaçla revers transkriptaz enzimi ve tampon çözeltileri kullanılmıştır. cDNA iki adımlı RT-PCR yöntemi ile spesifik primerler yardımı ile çoğaltılmıştır. İki ayrı PCR reaksiyonunda BCR-ABL ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) internal kontrol gen olarak kullanılmış ve aynı cDNA' dan amplifiye edilmiştir. G6PDH reaksiyon ürünü hem RT-PCR performansı için kontrol hem de benzer reaksiyonlar için referans olarak görev yapmıştır.

Bu çalışma IBM SPSS 20'de değerlendirilmiştir. Risk gruplarının yanıt oranları arasındaki farkı değerlendirmek için Pearson Chi-Square test ile analiz edilmiş ve n sayıları ve yüzde değerleri verilmiştir. İmatinib ile 18 aydaki moleküler yanıt düzeyinin genel sağkalıma etkisini değerlendirmek için Kaplan Meier Yaşam analizi yapılmış ve gruplar arası karşılaştırma için log rank testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1994- 2012 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 70 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Dahil edilen hastaların tamamı tanı sırasında kronik fazda idi. Hastaların ortalama hastalık süresi 75 ay (6-223 ay) olarak saptandı. Olguların 44' ü kadın (%62,8), 26' sı erkek idi (%37,2). Tanı sırasındaki yaş ortalaması 47 (23-73) idi. 53 (%75,7) hastada tanı sırasında splenomegali, 35 (%50) hastada hepatomegali ve 9 (%12,8) hastada lenfadenopati izlendi. Sokal risk skoru hesaplanabilen 55/70 hastanın 22 (%31,4)' si düşük riskli, 23 (%32,8) 'ü orta riskli, 10 (%14,2)' u yüksek riskli bulundu [Tablo 4.1].

Hastaların 6 (%8,5)' sında takipleri sırasında ek kromozomal anomali tespit edilmiş idi. Bu hastalardan 5' inde trizomi 8 ve 1' inde trizomi 6 saptandı. Ek kromozomal anomali saptanan hastalardan; 1/6 hastada yan etki, 2/6 hastada primer direnç, 3/6 hastada sekonder direnç nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmiş idi. Trizomi 8 saptanan 1 hastada takipleri sırasında blastik faza progresyon nedeniyle exitus gelişmiş idi [Tablo 4.1].

Tablo 4.1. Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

	KML n=70 (%)
Kronik Fazdaki Hasta	70 (100%)
Kadın	44 (62,8%)
Erkek	26 (37,2%)
Yaş	47 (23 - 73)
Hastalık Süresi	75 ay (6 - 223)
Hepatomegali	
Yok	35 (50%)
Var	35 (50%)
Splenomegali	
Yok	17 (24,3%)
Var	53 (75,7%)
Lenfadenopati	
Yok	61 (87,2%)
Var	9 (12,8%)
Sokal Risk Skoru	
Düşük Risk	22 (31,4%)
Orta Risk	23 (32,8%)
Yüksek Risk	10 (14,2%)
Ek Kromozomal Anomali	
Trizomi 8	5 (7,1%)
Trizomi 6	1 (1,5%)
Anomali Yok	64 (91,4%)

Tanı sırasındaki bazal laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama hemoglobin 11 gr/dL, hematokrit %22,8, beyaz küre $170 \times 10^9 \mu/L$, trombosit $420 \times 10^9 \mu/L$, periferik kan bazofil oranı %1,44 ve periferik kan blast oranı % 0,64 idi. Hastaların

tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinden LDH değeri ortalama 1532,7 IU/L, ürik asit 6 mg/dL ve potasyum değeri ortalama 4 mEq /L idi [Tablo 4.2].

Tablo 4.2. Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri

Laboratuvar Bulguları	Ortalama değerler
Hemoglobin(gr/dL)	11 (6,8 - 15)
Hematokrit (%)	22,8 (15-44)
Lökosit ($\times 10^9 \mu/L$)	170,3 (9,2 - 1193)
Trombosit ($\times 10^9 \mu/L$)	470,6 (104 - 1285)
Periferik Kan Blast (%)	0,6 (0 - 4,0)
Bazofil (%)	1,4 (0 - 11,8)
Potasyum (mEq/L)	4 (2,7-5,8)
Laktat Dehidrogenaz (IU/L)	1532,7 (375-2987)
Ürik Asit (mg/dL)	6 (1,3-12)

Hastaların 45 (%64,4)' i birinci basamakta imatinib kullanan hastalar idi. Tirozin kinaz inhibitörü öncesi yalnız hidroksiüre ile tedavi edilen 12 (%17,1) hasta, interferon+sitarabin ile tedavi edilen 13 (%18,5) hasta mevcut idi [Tablo 4.3].

Tablo 4.3. Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Birinci Basamak Tedavi Rejimleri

Kullanılan İlaç	KML (n = 70)	
	n	%
İmatinib	45	64,4
İnterferon+Sitarabin	13	18,5
Hidroksiüre	12	17,1

İmatinib ile tedavi edilen 70 hastada imatinib ortalama dozu 428 mg/gün , ortalama kullanım süresi 57,8 ay idi. İmatinib ile tedavi sırasında yan etki veya

başarısızlık nedeniyle imatinib tedavisi terk edilen ve ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilen 18 hastadan, 11' i nilotinib, 7' si dasatinib kullanıyor idi.

İkinci basamak tedavide nilotinib kullanan hastalarda ortalama doz 763 mg/gün, ortalama kullanım süresi 29 ay; dasatinib ortalama dozu 101 mg/gün, ortalama kullanım süresi 28,6 ay idi.

İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçiş nedenleri incelendiğinde; İmatinib kullanan 7 hastada yanıt kaybı (sekonder yanıtızlık), 6 hastada primer yanıtızlık, 4 hastada yan etki ve 1 hastada ilaç geri ödemesi ile ilişkili problem nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmiş idi [Tablo 4.4].

Tablo 4.4. İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Geçiş Nedenleri

İkinci Kuşak TKI Geçiş Nedeni	KML (n = 18)	
	n	%
Sekonder Yanıtızlık	7	38,8
Primer Yanıtızlık	6	33,3
Yan Etki Nedeniyle İntolerans	4	22,2
Diğer	1	5,7

İmatinib ile tedavi altında iken direnç nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmesi planlanan 2 hastanın tedavi öncesi çalışılan T315I mutasyon analizi negatif izlendi.

Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler değerlendirildiğinde; imatinib ile tedavi edilen 7(%10) hastada sitopeni, 5 (%7,1) hastada ılımlı kreatin kinaz yüksekliği, 4 (%5,7) hastada döküntü, 3 (%4,2) hastada bulantı, 2 (%2,8) hastada myalji, 1 (%1,4) hastada ödem, 1 (%1,4) hastada blefarospazm, 1 (%1,4) hastada ılımlı transaminaz yüksekliği izlendi. Dasatinib alan 2 (%28,5) hastada sitopeni, nilotinib alan 1 (%9) hastada bradikardi, 1(%9) hastada döküntü ve 1 (%9) hastada pankreatit tespit edildi [Tablo 4.5].

Tablo 4.5. Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle Tedavi Sırasında Görülen Yan Etkiler

Yan Etki	İmatinib n=70		Nilotinib n=11		Dasatinib n=7	
	n	%	n	%	n	%
Sitopeni	7	10	-	-	2	28,5
Kreatin Kinaz yüksekliği	5	7,1	-	-	-	-
Döküntü	4	5,7	1	9	-	-
Bulantı	3	4,2	-	-	-	-
Miyalji	2	2,8	-	-	-	-
Ödem	1	1,4	-	-	-	-
Transaminaz Yüksekliği	1	1,4	-	-	-	-
Blefarospazm	1	1,4	-	-	-	-
Bradikardi	-	-	1	9	-	-
Pankreatit	-	-	1	9	-	-

Görülen yan etkiler nedeniyle 4 hastada imatinib tedavisi kesilerek ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçildi. Sitopeni gelişen 3 hastada imatinib dozu geçici olarak, 4 hastada kalıcı olarak azaltıldı ve 1 hastada tedaviye 2 hafta süreyle ara verildi. İmatinib dozu 300 mg' a inilen ve sitopenisi düzelen hastalarda ortalama 10 hafta sonunda doz tekrar 400 mg' a çıkıldı. İmatinib sonrası nilotinib kullanan 1 hastada döküntü, 1 hastada bradikardi nedeniyle dasatinib tedavisine geçildi. 140 mg dasatinib kullanan 1 hastada sitopeni nedeniyle kalıcı olarak doz 100 mg olarak düzenlendi [Tablo 4.6].

Tablo 4.6. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı Nedeniyle Oluşan Yan Etkilere Yönelik Tedavi Düzenlemeleri

Tedavi Düzenlemesi	KML (n = 15)	
	n	%
Tedavi Değişikliği	6	40
Kalıcı Doz Azaltımı	5	33,3
Geçici Doz Azaltımı	3	20
Tedaviye Ara Verilmesi	1	6,6

Hastaların tedavi süresince sitogenetik ve moleküler takipleri ve yanıt değerlendirmeleri Avrupa Lösemi Ağı (ELN) kriterlerine uygun olarak yapıldı.

İmatinib ile tedavi edilen hastaların 3. ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; 59/70 (%84,2) hastada tam hematolojik yanıt elde edilmiş idi. 8 (%9,5) hastada 3. ayda tam hematolojik yanıt alınmamış, 3 (%4,2) hastanın sonuçları değerlendirilememiş idi. 3.ayda major moleküler yanıt izlenen hasta sayısı 8 (%11,4) idi [Tablo 4.7].

Tablo 4.7. İmatinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	3. Ay THY n=70(%)	3. Ay MMY n=70 (%)
Yanıt Var	59 (%84,2)	8 (% 11,4)
Yanıt Yok	8 (% 11,4)	27 (%38,5)
Değerlendirilemeyen	3 (%4,2)	35 (%50)
Exitus	-	-

İmatinib ile tedavi edilen hastaların 6. ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 65 (%92,8) idi. THY izlenmeyen 2 (%2,8) hasta ve sonuçlarına ulaşılamayan 3 (%4,2) hasta var idi. 6.ayda MMY izlenen hasta sayısı 18 (%25,7) idi [Tablo 4.8].

Tablo 4.8. İmatinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	6. Ay THY n=70 (%)	6. Ay MMY n=70 (%)
Yanıt Var	65 (%92,8)	18 (%25,7)
Yanıt Yok	2 (%2,8)	27 (%38,5)
Değerlendirilemeyen	3 (%4,2)	25 (%35,7)
Exitus	-	-

İmatinib ile tedavi edilen hastaların 12. ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; THY elde edilen 65 (%92,8) hasta var idi. 12. ayda MMY elde edilen hasta sayısı 24 (%34,2) idi. Tam sitogenetik yanıt oranları değerlendirildiğinde; 37 (%52,8) hastada 12.ayda tam sitogenetik yanıt elde edilmiş, 4 (%7,1) hastada yanıt alınmamış idi. 23 (%32,8) hastanın yanıtlarına ulaşılammış, 1 (%1,4) hastada 12. ayda değerlendirme öncesi exitus gelişmiş, 1 (%1,4) hasta kemik iliği aspirasyonu için örnek vermeyi kabul etmiyor, 1 (%1,4) hasta tanı sonrası tedavinin 6.ayında, 1 (%1,4) hastada klasik sitogenetik analizde plak elde edilememiş ve 1 (%1,4) hasta yan etki nedeniyle tedaviyi 1 ay kullandığı için yanıt değerlendirmesi yapılamamış idi [Tablo 4.9].

Tablo 4.9. İmatinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik- Moleküler Yanıtlar

	12.Ay THY n=70 (%)	12.Ay TSY n=70 (%)	12.Ay MMY n=70 (%)
Yanıt Var	65 (%92,8)	37 (%52,8)	24 (%34,2)
Yanıt Yok	1 (%1,4)	4 (%7,1)	21 (%30)
Değerlendirilemeyen	3 (%4,3)	28 (%40)	24 (%34,2)
Exitus	1 (%1,4)	1 (%1,4)	1 (%1,4)

İmatinib ile tedavi edilen hastaların 18. ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; 65 (%92,8) hastada THY elde edilmiş idi. 37 (%52,8)

hastada 18. ayda MMY elde edilmiş, 12 (%17,1) hastada major moleküler yanıt elde edilememiş idi. 16 (%22,9) hastanın sonuçlarına ulaşamamış, 1 hastada 18. aydan önce exitus gelişmiş, 1 hasta tedaviyi yan etki nedeniyle 1 ay kullanmış, 1 hastanın hastalık süresi 6 ay ve 1 hastanın hastalık süresi 12 ay olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılamamış idi [Tablo 4.10].

Tablo 4.10. İmatinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	18. Ay THY n=70 (%)	18. Ay MMY n=70 (%)
Yanıt Var	65(%92,8)	37(%52,8)
Yanıt Yok	1(%1,4)	12(%17,1)
Değerlendirilemeyen	3(%4,3)	20(%28,5)
Exitus	1(%1,4)	1(%1,4)

Nilotinib ile tedaviye devam eden hastaların 3.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; 11 hastanın tamamında THY elde edilmiş idi. 3.ayda MMY elde edilen hasta sayısı 6 (%54,5) idi. 3 (%27,2) hastada 3.ayda MMY izlenmedi [Tablo 4.11].

Tablo 4.11. Nilotinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	3.Ay THY n=11 (%)	3.Ay MMY n=11 (%)
Yanıt Var	11 (%100)	6 (%54,5)
Yanıt Yok	-	3 (%27,2)
Değerlendirilemeyen	-	2 (%18,1)
Exitus	-	-

Nilotinib ile tedaviye devam eden hastaların 6.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; hastaların tümünde THY mevcut ve 8 (%72,7) hastada MMY mevcut idi. MMY izlenmeyen 1 (%0,9) hasta mevcut idi [Tablo 4.12].

Tablo 4.12. Nilotinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	6.Ay THY n=11 (%)	6.Ay MMY n=11 (%)
Yanıt Var	11 (%100)	8 (%72,7)
Yanıt Yok	-	1 (%0,9)
Değerlendirilemeyen	-	2(%18,1)
Exitus	-	

Nilotinib ile tedaviye devam eden hastaların 12.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; Hastaların tümünde THY mevcut idi. 12.ayda 8 (%72,7) hastada TSY ve yine 8 (%72,7) hastada MMY elde edilmiş idi [Tablo 4.13].

Tablo 4.13. Nilotinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik- Moleküler Yanıtlar

	12.Ay THY n=11 (%)	12.Ay TSY n=11 (%)	12.Ay MMY n=11 (%)
Yanıt Var	11 (%100)	8 (%72,7)	8(%72,7)
Yanıt Yok	-	1 (%0,9)	1(%0,9)
Değerlendirilemeyen	-	2(%18,1)	2(%18,1)
Exitus	-	-	-

Nilotinib ile tedaviye devam eden hastaların 18.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; Hastaların tümünde THY mevcut idi. 8 (%72,7) hastada MMY elde edilmiş idi [Tablo 4.14].

Tablo 4.14. Nilotinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	18.Ay THY n=11 (%)	18.Ay MMY n=11 (%)
Yanıt Var	11(%100)	8(%72,7)
Yanıt Yok	-	1(%0,9)
Değerlendirilemeyen	-	2(%18,1)
Exitus	-	-

Dasatinib ile tedaviye devam edilen hastaların 3.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; hastaların tümünde tam hematolojik yanıt izlendi. 5(%71,4) hastada MMY izlendi, 1(%14,2) hastanın yanıt değerlendirmesi yapılamadı ve 1(%14,2) hastada yanıt yok idi [Tablo 4.15].

Tablo 4.15. Dasatinib Tedavisi ile 3. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	3. Ay THY n=7 (%)	3.Ay MMY n=7 (%)
Yanıt Var	7 (%100)	5 (%71,4)
Yanıt Yok	-	1 (%14,2)
Değerlendirilemeyen	-	1(%14,2)
Exitus	-	-

Dasatinib ile tedaviye devam edilen hastaların 6.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; hastaların tümünde tam hematolojik yanıt izlendi. 5(%71,4) hastada MMY izlendi, 1(%14,2) hastanın yanıt değerlendirmesi yapılamadı ve 1(%14,2) hastada yanıt yok idi [Tablo 4.16].

Tablo 4.16. Dasatinib Tedavisi ile 6. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	6. Ay THY n=7 (%)	6.Ay MMY n=7 (%)
Yanıt Var	7 (%100)	5 (%71,4)
Yanıt Yok	-	1 (%14,2)
Değerlendirilemeyen	-	1(%14,2)
Exitus	-	-

Dasatinib ile tedaviye devam edilen hastaların 12.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; hastaların tümünde tam hematolojik yanıt izlendi. 5(%71,4) hastada MMY izlendi, 1 (%14,2) hastanın yanıt değerlendirmesi yapılamadı ve 1 (%14,2) hastada yanıt yok idi. 5 (%71,4) hastada TSY izlendi, 1 (%14,2) hastanın yanıtı değerlendirilemedi, 1 (%14,2) hastada yanıt yok idi. Sitogenetik yanıt izlenmeyen hastada tedavinin 24. ayında blastik faza progresyon gözlemlendi ve exitus gelişti [Tablo 4.17].

Tablo 4.17. Dasatinib Tedavisi ile 12. Ay Hematolojik-Sitogenetik-Moleküler Yanıtlar

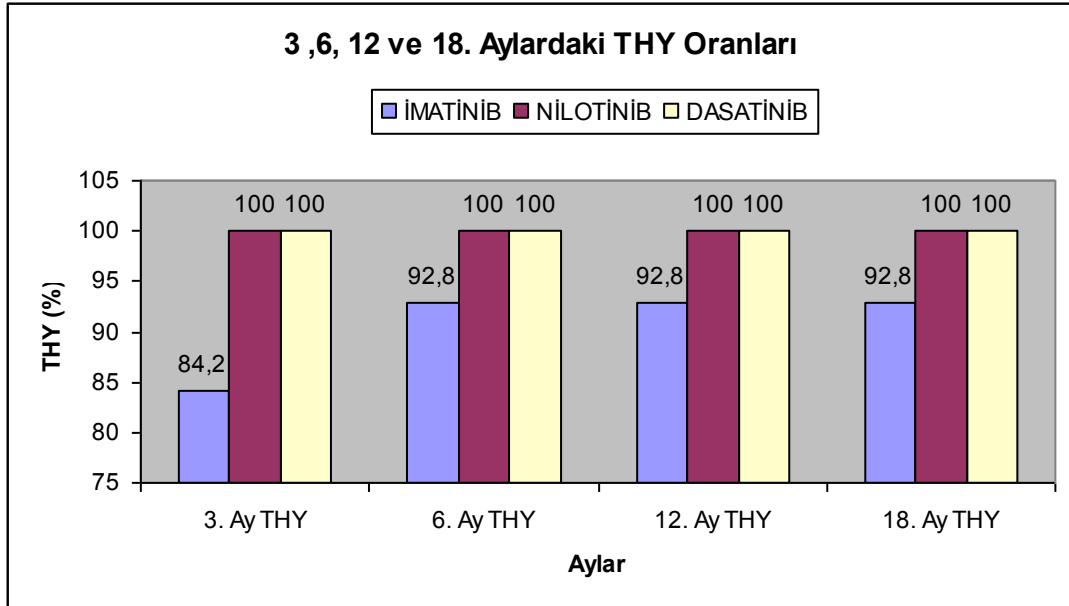
	12.Ay THY n=7 (%)	12.Ay TSY n=7 (%)	12.Ay MMY n=7 (%)
Yanıt Var	7 (%100)	5 (%71,4)	5(%71,4)
Yanıt Yok	-	1 (%14,2)	1(%14,2)
Değerlendirilemeyen	-	1(%14,2)	1(%14,2)
Exitus	-	-	-

Dasatinib ile tedaviye devam edilen hastaların 18.ayda yapılan yanıt değerlendirilmesinde; hastaların tümünde tam hematolojik yanıt izlendi. 5(%71,4) hastada MMY izlendi, 1(%14,2) hastada yanıt değerlendirilmesi yapılamadı ve 1(%14,2) hastada yanıt yok idi [Tablo 4.18].

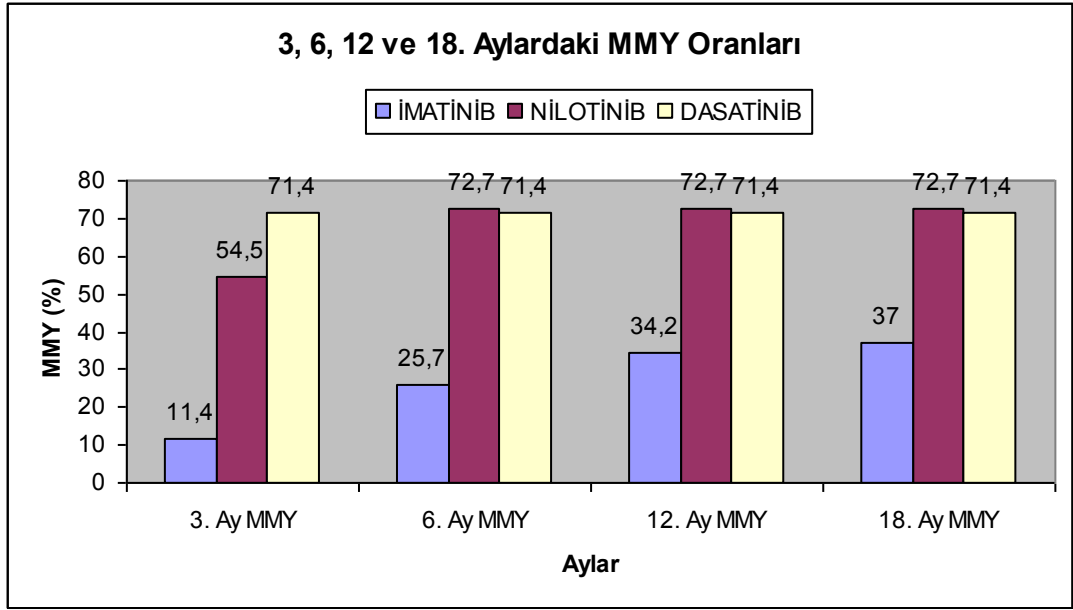
Tablo 4.18. Dasatinib Tedavisi ile 18. Ay Hematolojik ve Moleküler Yanıtlar

	18. Ay THY n=7 (%)	18.Ay MMY n=7 (%)
Yanıt Var	7 (%100)	5 (%71,4)
Yanıt Yok	-	1 (%14,2)
Değerlendirilemeyen	-	1(%14,2)
Exitus	-	-

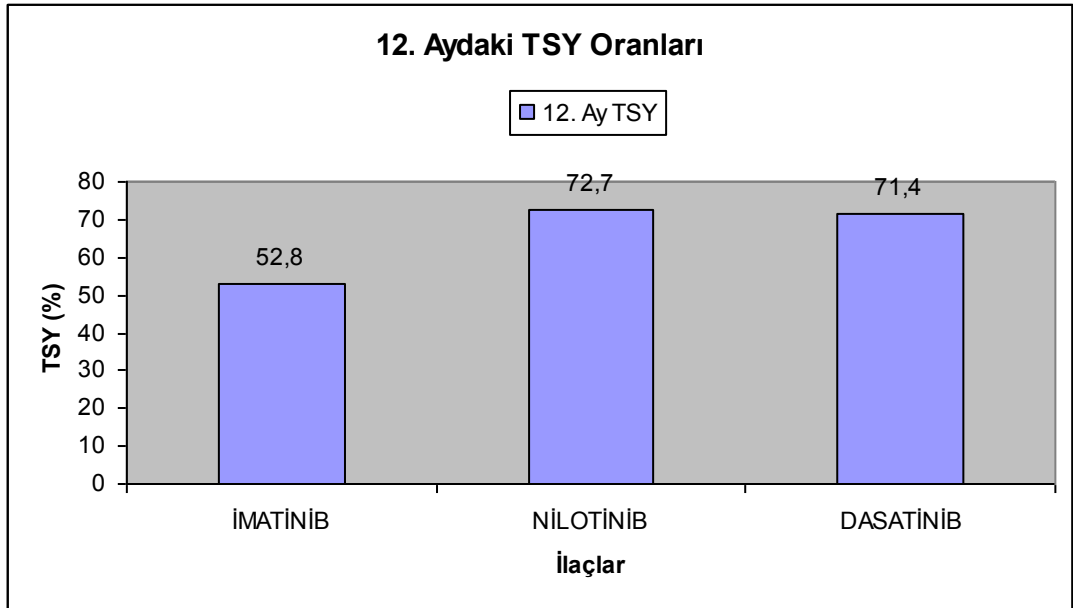
Her 3 tirozin kinaz inhibitörü ile yüksek oranlarda THY gözlenirken nilotinib ve dasatinib alan hasta grubunda daha erken dönemde THY gözlemlendi. MMY oranları ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile daha yüksek izlenirken, dasatinib alan grupta MMY elde etme süresi diğer hastalara göre daha kısa idi. 12.ay TSY oranları nilotinib ve dasatinib ile tedaviye devam eden hastalarda benzer özellik gösterirken imatinib ile tedavi edilen hastalarda daha düşük oranlarda idi [Şekil 4.1-2-3].



Şekil 4.1. 3, 6, 12 ve 18. Aylarda THY Oranları



Şekil 4.2. 3, 6, 12 ve 18. Aylarda MMY Oranları



Şekil 4.3. 12. Aydaki TSY Oranları

Sokal riskine göre 3. ayda tam hematolojik yanıt oranları değerlendirildiğinde; düşük riskli 22 hastanın 18 (%81,8)'inde 3.ayda hematolojik yanıt elde edilmiş, 4 (%18,1) hastada yanıt elde edilememiş idi. Orta risk grubundaki 23 hastanın 21 (%91,3)'sinde 3.ayda hematolojik yanıt elde edilmiş ve 2 (%8,7) hastada yanıt elde edilememiş idi. Yüksek risk grubundaki 8 (%80)

hastada 3.ayda hematolojik yanıt elde edilmiş ve 2 (%20) hastada yanıt elde edilememiş idi. (p=0,322)

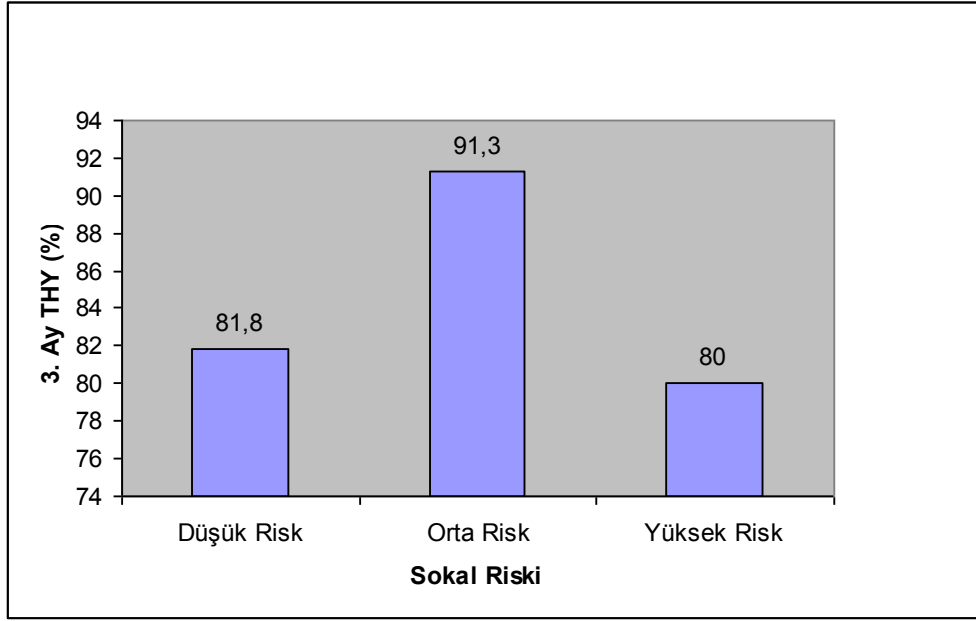
Sokal riskine göre 12. ayda tam sitogenetik yanıt oranları değerlendirildiğinde; düşük risk grubunda yanıtlarına ulaşılabilen 17 hastanın 16'sında yanıt var ve 1'inde yanıt yok idi. Orta risk grubundaki yanıtlarına ulaşılabilen toplam 14 hastanın 10'unda yanıt var ve 4 'ünde yanıt yok idi. Yanıtlarına ulaşılabilen yüksek riskli toplam 6 hastanın tamamında yanıt var idi. (p=0,107)

Sokal riskine göre 18.ayda major moleküler yanıt oranları değerlendirildiğinde; düşük risk grubunda yanıtlarına ulaşılabilen toplam 18 hastanın 16'sında yanıt var, 2'sinde yanıt yok, orta risk grubundaki toplam 18 hastanın 11' inde yanıt var 7 'sinde yanıt yok ve yüksek risk grubundaki toplam 8 hastanın 6' sında yanıt var 2'sinde yanıt yok idi. (p=0,150)

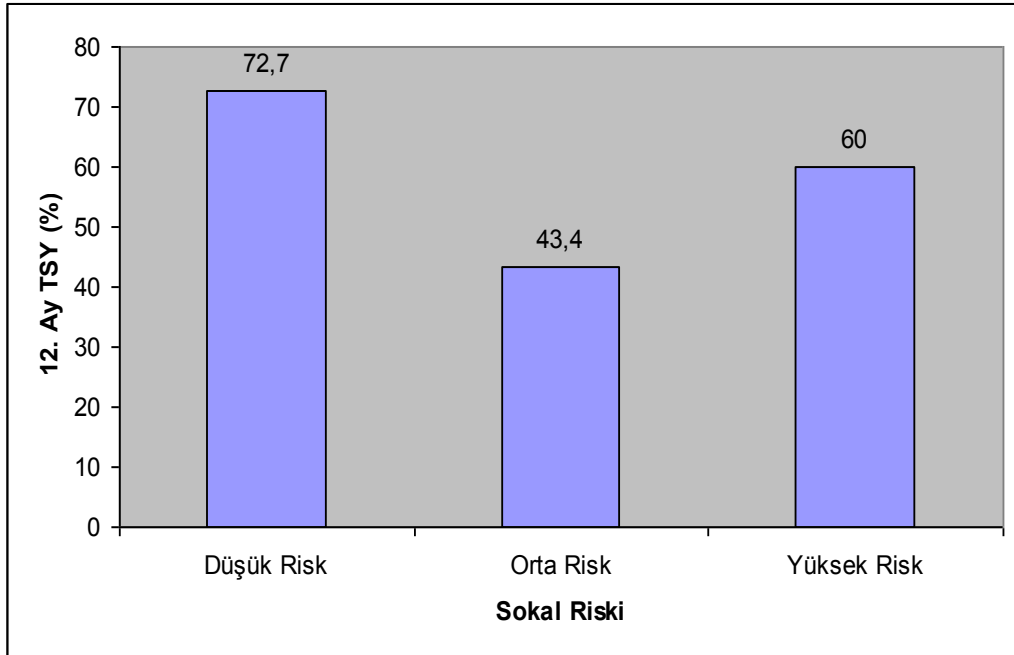
Her 3 risk grubu için değerlendirilen yanıt oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi [Tablo 4.19].

Tablo 4.19. KML'li Hastalarda Sokal Risk Gruplarına Göre Yanıt Durumları

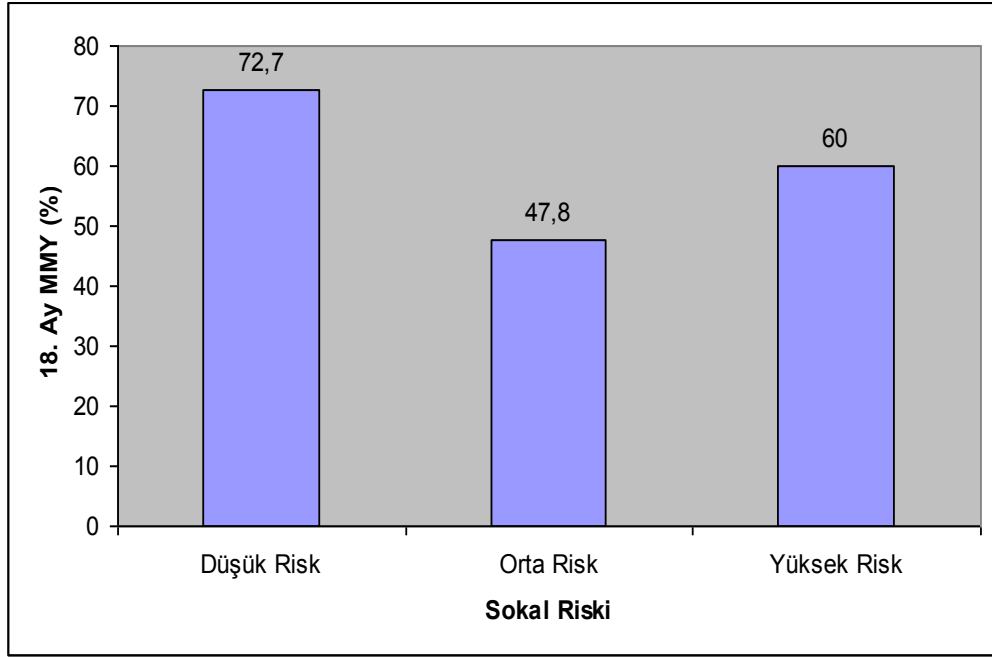
	Düşük Risk n =22 (%)	Orta Risk n=23 (%)	Yüksek Risk n =10 (%)	p
3.ay THY	18 (%81,8)	21 (%91,3)	8 (%80)	0,322
12.ay TSY	16 (%72,7)	10 (%43,4)	6 (%60)	0,107
18.ay MMY	16 (%72,7)	11 (%47,8)	6 (%60)	0,150



Şekil 4.4. Sokal Riskine Göre 3. Ay THY Oranları



Şekil 4.5. Sokal Riskine Göre 12. Ay TSY Oranları



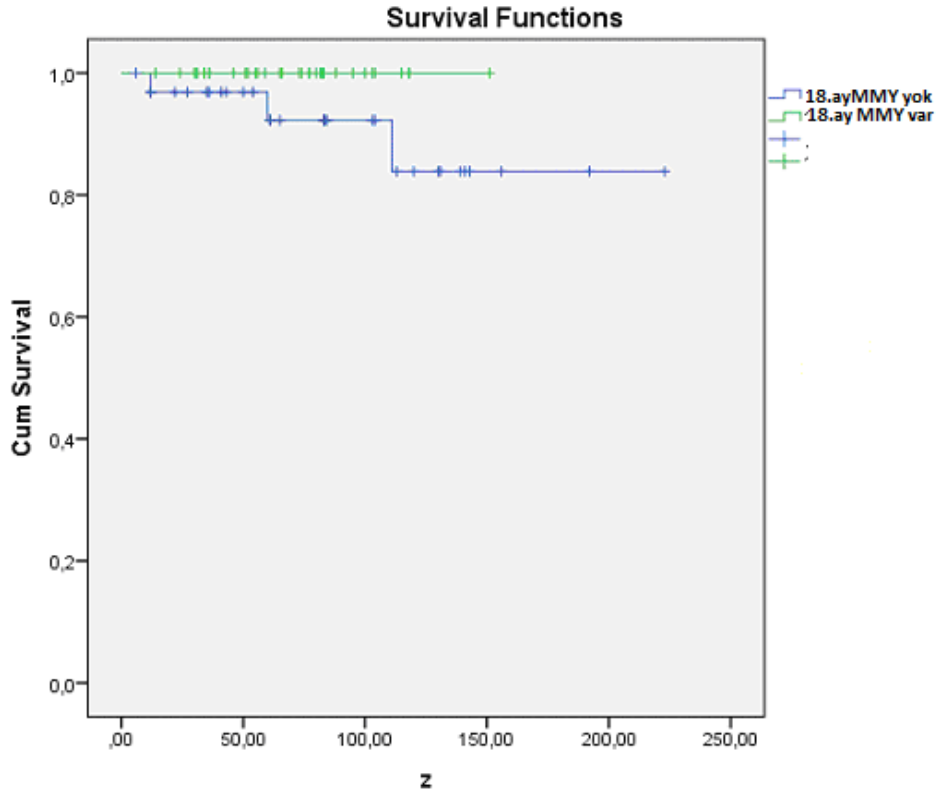
Şekil 4.6. Sokal Riskine Göre 18. Ay MMY Oranları

Kronik faz KML tanısı ile takip edilen hastaların 3/70 (%4,2)' inde takipleri sırasında exitus saptanmış olup ; 1 hastada imatinib ve 1 hastada dasatinib kullanımı sırasında blastik faza progresyon sonucu exitus gelişmiş, 1 hastada imatinib kullanımı sırasında tedaviden bağımsız subdural hematom nedeniyle exitus gelişmiş idi. Tanı exitus arası geçen süre ortalama 61 ay idi [Tablo 4.20].

Tablo 4.20. KML'li Hastalarda Exitus Nedenleri

Hasta	Tanı Yaşı	Tanı-Exitus Arası Süre	Exitus Nedeni
1	30	60 Ay	Blastik Faza Progresyon
2	73	12 Ay	Subdural Hematom
3	56	111 Ay	Blastik Faza Progresyon

İmatinib kullanan hastalarda yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde, 18. ayda MMY elde edilen hastalarda sağ kalım süresinin yanıt elde edilemeyenlere göre daha uzun olduğu saptandı [Şekil 4.7] .



Şekil 4.7 İmatinib Kullanan Hastalarda 18.Ay MMY İzlenen Olgulara ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1994-2012 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 70 hastanın klinik özellikleri ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada değerlendirilen olguların tamamı kronik fazda tanı alan hastalardı. Kadın/erkek oranı 1,6 olarak saptandı. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 47 idi. KML' nin erkek/kadın hastalarda görülme oranı 1,4:1 olarak bildirilmektedir [1]. Zirve insidansı yaşamın 5.on yılında olan bir orta yaş hastalığıdır. Fakat daha genç ve daha yaşlı bireylerde de görülebilir [128]. 1106 hastanın incelendiği ve imatinib ile interferon alfa +düşük doz sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı IRIS çalışmasında imatinib alan kolda erkek hasta oranı %61,7, kadın hasta oranı %38,3, yaş ortalaması 50 ve interferon alfa+sitarabin kombinasyonu kolda erkek hasta oranı %56,1, kadın hasta oranı %43,9, yaş ortalaması 51 olarak bildirilmiştir [10]. 846 kronik faz KML'li hastanın incelendiği ENESTnd çalışmasında nilotinib 600 ve 800 mg alan kolda yaş ortalaması 47, imatinib alan kolda yaş ortalaması 46 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada nilotinib 600 mg kolunda erkek hasta oranı %56, nilotinib 800 mg kolunda %62, imatinib kolunda %56 olarak bildirilmiştir [129]. Kantarjian ve arkadaşlarının kronik fazda tanı alan toplam 519 KML'li hastayı içeren imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında; dasatinib kullanan kolda erkek hasta oranı % 56, kadın hasta oranı %44 ve imatinib kullanan kolda erkek hasta oranı %63, kadın hasta oranı %37, hastaların yaş ortalaması dasatinib kullanan kolda 46, imatinib kullanan kolda 49 olarak bildirilmiştir [130]. Çalışmamızda literatürle benzer yaş ortalaması elde edilmiş ancak literatürden farklı olarak kadın hasta oranı fazla bulunmuştur. Hasta sayısının az olması kadın hastaların rölatif olarak daha yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda fizik muayenede 53 (%75,7) hastada splenomegali, 35(%50) hastada hepatomegali görülmüştür. KML'li hastaların fizik muayenesinde çoğu hastada splenomegali saptanırken, hepatomegali hastaların üçte birinden azında tespit edilir [128]. Radich ve arkadaşlarının 246 kronik faz KML'li hastada yapmış

olduğu çalışmada tanı anında imatinib alan kolda %44 ve dasatinib alan kolda %51 oranında splenomegali görülmüştür. Aynı çalışmada hepatomegali oranları sırasıyla %3 ve %5 olarak bildirilmiştir [131]. 846 hastanın değerlendirildiği nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında kot altı 10 cm' nin üzerinde splenomegali izlenen hasta oranları 600 mg nilotinib alan kolda %11, 800mg nilotinib alan kolda %12 ve imatinib alan kolda % 14 olarak bildirilmiştir [129]. Palpable splenomegali KML' li hastalarda sık görülen bir fizik muayene bulgusudur ve literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en sık görülen fizik muayene bulgusudur.

Hastaların tanı anındaki sokal risk skorları hesaplandığında; 22 (%31,4) hasta düşük riskli, 23 (%32,8) hasta orta riskli, 10 (%14,2) hasta yüksek riskli bulundu. 1106 hastanın incelendiği IRIS çalışmasında imatinib alan grupta tanı anında %52,5 düşük, %29 orta, %18 yüksek riskli hasta ve interferon alfa+sitarabin alan grupta tanı anında % 48,2 düşük, %29,7 orta, %22,1 yüksek riskli hasta olduğu bildirilmiştir [10]. Saglio ve arkadaşlarının nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında her üç tedavi kolunda (600 mg nilotinib, 800 mg nilotinib ve 400 mg imatinib) düşük sokal skoru izlenen hasta oranı %37, orta sokal risk skoru izlenen hasta oranı % 36 ve yüksek sokal risk skoru izlenen hasta oranı %28 olarak bildirilmiştir [129]. Çalışmamızda hastaların tanı anında hesaplanan sokal risk skorları literatürle benzer şekilde düşük ve orta risk grubunda yoğunlaşmaktadır.

6/70 (%8,5) hastada takipleri sırasında ek kromozomal anomali tespit edilmiş idi. Bu hastalardan 5(%7,1)' inde trizomi 8 ve 1(%1,4)' inde trizomi 6 saptandı. İmatinib ve interferon+sitarabin tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı IRIS çalışmasında ek kromozomal anomali görülme oranı imatinib alan kolda %12,1, kombinasyon tedavisi kolunda % %7,6 olarak bildirilmiş ve en sık görülen anomaliler sex kromozom kaybı (%1,8; %2) ve trizomi 8(%0,7; %0,7) olarak bildirilmiştir[10]. Nilotinib ve imatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında ek kromozomal anomali görülme oranları nilotinib 600 mg kolunda %12, nilotinib 800 mg kolunda %16 ve imatinib kolunda %11 olarak bildirilmiştir [129]. 1151 KML'li hastayı kapsayan ve sitogenetik anomalilerin tedavi ve prognoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 79 (%6,9) hastada

ek sitogenetik anomali tespit edildiği ve bunların 16 (%1,4)' sında major ek sitogenetik anomali saptandığı ve en sık 9 hasta ile trizomi 8 gözleendiği bildirilmiştir [50]. İmatinib ile tedavi edilen KML'li hastalarda geçici trizomi 8 anomalisi ile ilgili 470 KML'li hastada yapılan bir başka çalışmada trizomi 8 görülme oranı %1,5 olarak bildirilmiştir [132]. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak trizomi 8 en sık görülen ek sitogenetik anomalidir.

Çalışmamızdaki hastaların tanı sırasındaki bazal laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama hemoglobin 11 gr/dL, hematokrit %22,8, beyaz küre $170 \times 10^9 / \mu\text{L}$, trombosit $420 \times 10^9 / \mu\text{L}$, periferik kan bazofil oranı %1,44 ve periferik kan blast oranı % 0,64 idi. 1106 hastada imatinib tedavi yanıtlarının değerlendirildiği IRIS çalışmasında hastaların tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri imatinib kolunda 13 gr/dL, kombinasyon tedavisi kolunda 12,8 gr/ dL, tanı anındaki ortalama beyaz küre imatinib alan kolda $17,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, kombinasyon tedavisi kolunda $20,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada periferik kan blast yüzdesi her iki tedavi kolunda %0 olarak bildirilmiştir [10]. Saglio ve arkadaşlarının çok merkezli, 3 kollu (nilotinib 600mg, nilotinib 800mg, imatinib) ve toplam 846 hasta üzerinde nilotinib ve imatinib tedavilerinin karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında; 3 kolda da tanı anındaki ortalama hemoglobin 12 gr/dL olarak bildirilmiştir. Ortalama trombosit değeri nilotinib 600 mg alan kolda $424 \times 10^3 / \text{mm}^3$, nilotinib 400 mg alan kolda $374 \times 10^3 / \text{mm}^3$, imatinib alan kolda $375 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama beyaz küre sayısı $26 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir [129]. 519 kronik faz KML' li hastanın incelendiği DASISION çalışmasında hastaların tanı anındaki ortalama beyaz küre sayısı dasatinib alan kolda $25,1 \times 10^9 / \text{L}$, imatinib alan kolda $23,5 \times 10^9 / \text{L}$ ve periferik kan blast yüzdesi her iki kolda %1 olarak bildirilmiştir [130]. Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki hematolojik parametrelerinde literatür ile benzer şekilde beyaz küre yüksekliği en sık rastlanan bulgu idi.

Yetmişli ve seksenli yıllarda KML sonlanımı değişmez bir şekilde ölümcüldü, çünkü tedavi Ph pozitif malign klonu ortadan kaldırma yetisine sahip olmayan hidroksiüre ve busulfan ile sınırlıydı. Son 20 yılda AHKHN, interferon ve yakın geçmişte de tirozin kinaz inhibitörleri gibi tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi malign klonun yalnızca azaltılabilmesini değil ortadan kaldırılabilmesini de

sağlayabileceklerini göstermişlerdir. İmatinibin başarısından önce KML' nin kronik döneminin başlangıç tedavisinde tercih edilen ilaç interferon idi. Bu ilaç artık kötü bir ikinci seçenek olarak kabul edilmektedir. İnterferon tedavisi hidroksiüre ve busulfan tedavileri ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı yaklaşık 20 ay uzatır. Hastaların %70-80' inde tam kan sayımı normale döner ve yaklaşık %30' unda da Ph negatif remisyon sağlanır. Fakat BCR-ABL translokasyonu ölçümü sırasında PCR ile kalıntı malign hücreler tespit edilebilir. Hidroksiüre de geçmişte KML tedavisinde kullanılmıştır. Fakat artık birkaç istisna dışında KML tedavi stratejilerinde yeri yoktur. Hidroksiüre, hücre bölünmesini ve kemik iliğinde öncül hücre olgunlaşmasını engelleyen bir DNA sentez inhibitörüdür. Malign kök hücreleri etkilemez ve o yüzden de sitogenetik remisyon oluşturmaz[128]. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavileri devam etmekte olan hastalarımızın tirozin kinaz inhibitörü öncesi kullandıkları tedaviler değerlendirildiğinde; yalnız hidroksiüre ile tedavi edilen 12 (%17,1) hasta, interferon+sitarabin ile tedavi edilen 13 (%18,5) hasta var idi. Coutre ve arkadaşlarının imatinib dirençli veya imatinibi tolere edemeyen akselere faz KML'li 119 hastayı içeren ve bu hasta grubundaki nilotinib yanıtlarının incelendiği çok merkezli çalışmasında; hastaların imatinib kullanımı öncesinde % 92' sinde hidroksiüre, %58' inde interferon alfa kullanımı bildirilmiştir[133]. Kantarjian ve arkadaşlarının kronik faz KML'li 321 hastayı kapsayan ve imatinib tedavisine dirençli olgularda nilotinib yanıtlarının değerlendirildiği çalışmasında imatinib öncesinde %83 hastada hidroksiüre, %58 hastada interferon ve %24 hastada sitarabin kullanımı olduğu bildirilmiştir[134]. Tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide yaygın kullanımı öncesinde KML tedavisinde ön planda tercih edilen hidroksiüre, interferon ve sitarabin literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastalarda da en sık tercih edilen tedavi seçenekleri idi.

Ph kromozomu BCR-ABL tirozin kinazının özgül bir inhibitörü olan imatinibin KML' nin kronik ve blast dönemlerinde anlamlı bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. IRIS çalışmasında önceden tedavi almamış kronik dönemdeki hastalarda imatinib ile interferon+sitarabin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın uzun süreli sonuçları 60 ay sonra imatinib alan hastaların %87' sinde TSY alındığını göstermiş olup %89 olarak tahmin edilen genel sağkalım, yalnızca

KML ile ilişkili ölümler dikkate alındığında %95' e yükselmiştir. İmatinibin interferon tedavisinin başarısız olduğu hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük toksisitesi ve KML'nin erken dönemlerindeki etkinliği nedeniyle imatinib günümüzde seçilecek tedavi haline gelmiştir [10,128]. 45 hastamızda birinci basamakta ve 25 hastamızda ikinci basamakta imatinib kullanılmış idi. İmatinib tedavisi altında relaps olan hastalar araştırıldığında akkiz imatinib direncine neden olan mekanizmanın esas olarak BCR-ABL'nin kinaz domainindeki mutasyonlar olduğu görülmüştür [135]. Tirozin kinazlarla birlikte src kinazı da engellediğinden dolayı "ikili inhibitör" olarak adlandırılan dasatinibin in vitro aktivitesi imatinibe kıyasla 300 kez daha fazladır ve T315I dışında dirençli mutant klonların çoğuna etkilidir. Dasatinib yapılan faz II çalışmaların yayınlanmasıyla onay almıştır. Günlük önerilen optimum doz 100 mg'dır [130,128]. Türkiye' de bu ajanın 1.basamakta halen geri ödemesi olmadığı için çalışmaya dahil edilen 7 hastamızda 2. basamakta kullanılmıştır. Nilotinib T315I dışı dirençli hücrelere karşı eşit derecede etkilidir ve imatinibe dirençli hastalarda gözlemlenen sonuçlar dasatinib ile alınanlarla karşılaştırılabilir düzeydedir [128]. Ülkemizde bu ajanında 1.basamakta geri ödemesi olmadığı için çalışmaya dahil edilen 11 hastamızda 2. basamakta kullanılmıştır.

18/70 hastada imatinib tedavisi sonrası ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilmiş idi (11 nilotinib, 7 dasatinib). İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçiş nedenleri incelendiğinde; İmatinib kullanan 7 hastada yanıt kaybı (sekonder direnç), 6 hastada primer direnç, 4 hastada yan etki ve 1 hastada ilaç geri ödemesi ile ilişkili problem nedeniyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmiş idi. 1106 hastanın incelendiği IRIS çalışmasında imatinib tedavisi alan 553 hastanın 68'inde imatinib tedavisinin terk edildiği ve bu hastalardan 11'inde alternatif tedavi koluna geçiş olduğu bildirilmiştir. Tedaviye devam etmeyen hastalarda tedavinin terk edilmesinin en sık nedeni 18 hasta ile imatinib altında hastalık progresyonu ve 12 hasta ile yan etkiler olduğu bildirilmiştir. Alternatif tedavi koluna geçiş nedenleri içerisinde en sık neden 6 hasta ile tedavi altında hastalık progresyonu olarak bildirilmiştir [10]. 114 KML hastasının geriye dönük olarak incelendiği, dasatinib tedavisinin değerlendirildiği ülkemizde yapılan bir başka çalışmada dasatinib öncesi imatinib kullanmakta olan

hastalarda imatinib tedavisinin terk edilme nedenleri %41,2 oranında hastalık progresyonu, %33 oranında ilaç direnci, %16 oranında intolerans olarak bildirilmiştir [136]. 253 kronik faz KML hastasında dasatinib ve imatinib tedavisinin yanıt oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada imatinib tedavisini bırakma nedenleri içinde en sık neden %12 oranında yan etkiler olarak bildirilmiştir [131]. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde tedavi değişikliği yapılan hastalarda nedenler tedavi direnci ve yan etki nedeniyle görülmekteydi.

Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü kullanımına bağlı en sık görülen yan etki sitopeni idi. Non hematolojik yan etkilerden en sık görüleni kreatin kinaz yüksekliği ve döküntü idi. Non hematolojik yan etkiler yaygın olarak imatinib kullanan hastalarda görülürken, nilotinib kullanan 1 hastada döküntü saptanmış idi. İmatinib ve interferon+sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı IRIS çalışmasında imatinib alan kolda anemi, trombositopeni, nötropeni görülme oranları %44,6; %56,6; %60,8 olarak bildirilmiştir. Non hematolojik yan etkiler sıklıkla düşük ve orta düzeyde görülürken en sık ödem, bulantı, kas krampları ve döküntü bildirilmiştir [10]. 846 kronik faz KML hastasının incelendiği, çok merkezli, 3 kollu ENESTnd çalışmasında nötropeni, trombositopeni ve anemiyi kapsayan hematolojik yan etkiler her 3 kolda en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir. Non hematolojik yan etkilerden döküntü nilotinib tedavi kolunda daha yüksek gözlenirken, bulantı, kusma, ödem ve kas spazmı gibi yan etkilerin imatinib tedavi kolunda daha yüksek gözlendiği bildirilmiştir [129]. Dasatinib ve imatinib tedavisinin karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında nötropeni, trombositopeni ve anemiyi kapsayan hematolojik yan etki görülme oranları her iki kolda en sık görülen tedavi ile ilişkili yan etki olarak bildirilmiştir. Non hematolojik yan etkilerin imatinib tedavisi ile daha yaygın gözlendiği ve bunlar içinde ödem, bulantı, diyare, kas ağrısının yaygın olduğu bildirilmiştir [130]. Radich ve arkadaşlarının 253 kronik faz KML'li hastada imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının kıyaslandığı çalışmasında hematolojik yan etkiler her iki tedavi kolunda en sık görülen yan etki olarak bildirilmiş ve non hematolojik yan etkilerden ödem, bulantı, kas ağrısının imatinib alan kolda daha sık gözlendiği, plevral effüzyonun ise dasatinib grubunda daha sık gözlendiği bildirilmiştir [131]. Hastalarımızda literatürle benzer şekilde sitopeni tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide en sık

görülen yan etki idi. Non hematolojik yan etkilerden kreatin kinaz literatürden farklı olarak hastalarımızda en sık görülen non hematolojik yan etki idi. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine bağlı görülen yan etkilerin hastalarımızda literatürden farklı olarak nadir görülmesi hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Görülen yan etkiler nedeniyle 4 hastanın imatinib tedavisi kesilerek ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmiş idi. 3 hastada sitopeni nedeniyle imatinib dozu geçici olarak azaltılmış, 4 hastada kalıcı olarak doz azaltılmış ve 1 hastada tedaviye 2 hafta ara verilmiş idi. Takiplerinde geçici olarak imatinib dozu 300 mg ile takip edilen ve sitopenisi düzelen hastalarda ortalama 10 hafta sonunda tekrar 400 mg dozuna çıkılmış idi. İmatinib sonrası nilotinib kullanan 1 hastada döküntü, 1 hastada bradikardi nedeniyle dasatinib tedavisine geçilmiş idi. 140 mg dasatinib kullanan 1 hastada sitopeni nedeniyle kalıcı olarak doz 100 mg olarak düzenlenmiş idi. Radich ve arkadaşlarının 253 kronik faz KML hastasını inceledikleri çalışmada 28 hastada yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı bildirilmiştir. İmatinib alan kolda en sık döküntü nedeniyle tedavi değişikliği bildirilirken, dasatinib kolunda ödem ve plevral efüzyon en sık tedavi bırakma nedeni olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 52 hastada ise 1 yılın sonunda doz düzenlemesi ihtiyacı olduğu bildirilmiş ve imatinib alan kolda %7 oranında geçici olarak tedaviye ara verme, %3 oranında kalıcı doz azaltımı ve %2 oranında geçici doz azaltımı ihtiyacı olduğu bildirilmiştir [131]. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak yan etkiler nedeniyle en sık tercih edilen yöntem diğer tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam etmek idi. Tedavi değişikliğine en sık neden olan yan etki literatür ile benzer şekilde döküntü olarak bulunmuş idi. Sitopeni görülen hastalarımızda kalıcı doz azaltımı en çok tercih edilen yöntem idi.

Çalışmamızda ortalama 428mg/gün imatinib tedavisi ile 3.ayda % 84.2 hastada tam hematolojik yanıt, 12.ayda %52,8 hastada tam sitogenetik yanıt ve 18.ayda %52,8 hastada major moleküler yanıt elde edildiği görülmüş idi. O' Brien ve arkadaşlarının imatinib ve interferon+c-ara kombinasyon tedavi yanıtlarını karşılaştırdıkları IRIS çalışmasında tam hematolojik yanıt oranı imatinib kolunda %95,3 kombinasyon tedavisi kolunda %55,5, tam sitogenetik yanıt oranları ise imatinib kolunda %73,8 ve kombinasyon tedavisi kolunda %8,5 olarak bildirilmiştir [10]. Radich ve arkadaşlarının 246 hastada imatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının

kıyaslandığı çalışmasında imatinib alan kolda tam hematolojik yanıt oranı %82, tam sitogenetik yanıt oranı %69 ve başlangıç BCR-ABL düzeyine göre 3 log düşüş ile ifade edilen major moleküler yanıt oranı %44 olarak bildirilmiştir [131]. Baccarani ve arkadaşlarının yüksek sokal riskine sahip KML'li hastalarda 400 mg imatinib ve 800 mg imatinib tedavi yanıtlarını değerlendirdiği çalışmasında ise 400 mg imatinib alan kolda tam sitogenetik yanıt oranı %58 ve major moleküler yanıt oranı %41 olarak bildirilmiştir [137]. Hastalarımızda standart imatinib dozu ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt oranlarımız spesifik zaman noktalarında literatür ile benzer oranlardadır.

İmatinib sonrası ortalama 101 mg/gün dasatinib ile tedavisine devam edilen toplam 7 hastanın tamamında 3.ayda THY elde edilmiş idi. 12.ayda TSY elde edilme oranı %71,4 ve 18. ayda MMY elde edilme oranı %85,7 idi. Kantarjian ve arkadaşlarının 519 kronik faz KML'li hastada dasatinib ve imatinib ile tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında medyan 99 mg/gün dasatinib alan kolda TSY oranı %83 ve MMY oranı %46 olarak bildirilmiştir [130]. Saydam ve arkadaşlarının ülkemizdeki 114 KML hastasında dasatinib tedavisinin değerlendirildiği çalışmasında kronik faz KML'li hastalarda THY oranı %66,3 ve MMY oranı %27 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada sitogenetik yanıt oranlarının farklı kayıt tarihleri nedeniyle değerlendirilemediği bildirilmiştir [136]. Dasatinib 50 mg günde 2 doz ve dasatinib 100 mg tek doz alan hastalarda yanıt oranlarının karşılaştırıldığı 62 KML'li hastanın incelendiği bir başka çalışmada herhangi bir zamanda TSY oranı %98 ve MMY oranı % 82 olarak bildirilmiştir [138]. Yanıt oranları literatürde ve çalışmamızda farklı özellikler göstermektedir. Çalışmamızda dasatinib tedavisi ile literatürden farklı olarak daha yüksek yanıtlar izlendi. Dasatinib kullanan hasta sayımızın az olması bir etken olabilir.

İmatinib tedavisi sonrası medyan 763 mg/gün nilotinib ile tedaviye devam edilen 11 hastada THY oranı %100, TSY oranı %81,8, MMY oranı %72,7 idi. Nilotinib ve imatinib yanıtlarının değerlendirildiği 846 hastanın incelendiği çok merkezli ENESTnd çalışmasında nilotinib alan hasta grubunda 600 mg nilotinib kolunda TSY oranı %80 , 800 mg nilotinib kolunda % 78 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada MMY oranları 12.ayda 600 mg nilotinib kolunda %44, 800 mg nilotinib kolunda %43 olarak bildirilmiştir [129]. Hastalarımızda sitogenetik yanıt

oranları benzer özellik gösterirken moleküler yanıt oranları literatüre göre daha yüksek bulunmuştur.

Değerlendirme yapılan tüm aylar için tedavi yanıtlarına bakıldığında ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile yanıt oranlarının imatinib tedavisine göre daha yüksek olduğu gözlenmiş idi. İmatinib ve nilotinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı ENESTnd çalışmasında major moleküler yanıt oranları 3, 6, 12, aylarda 600 mg ve 800 mg kollarının her ikisinde de imatinib tedavi koluna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) [129]. İmatinib ve dasatinib tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı DASISION çalışmasında tüm aylarda elde edilen major moleküler yanıt oranlarının imatinib tedavisine göre dasatinib alan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0,0001$) [130]. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile yanıt oranları imatinib tedavisinden daha yüksektir.

Çalışmamızda 3 (%4,2) hastada takipleri sırasında exitus gelişmiş idi. 2 hastada blastik faza progresyon nedenli exitus görülürken 1 hastada KML' den bağımsız subdural hematoma bağlı exitus izlenmiş idi. Hastaların ortalama hastalık süresi 61 ay idi. Radich ve arkadaşlarının dasatinib ve imatinib tedavi yanıtlarını değerlendirdikleri 253 kronik faz KML hastasının incelendiği çalışmada 11 (%4,3) hastada exitus bildirilmiş ve randomizasyon sonrası ortalama yaşam süresi ortalama 36 ay olarak bildirilmiştir [131]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KML'li hastalar uzun yaşam süresi ve düşük exitus oranları ile karakterizedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil edilen 70 kronik faz KML'li hastanın 44' ü kadın (%62,8), 26' sı erkek idi (%37,2). Tanı sırasındaki yaş ortalaması 47 (23-73) idi.
2. Splenomegali 53 (%75,7) hastada tanı sırasında en sık izlenen fizik muayene bulgusu idi.
3. Sokal risk skoru hesaplanabilen 55/70 hastanın 22 (%31,4)' si düşük riskli, 23 (%32,8) 'ü orta riskli, 10 (%14,2)' u yüksek riskli bulundu
4. Hastaların 6 (%8,5)' sinda takipleri sırasında ek kromozomal anomali tespit edilmiş idi. Bu hastalardan 5' inde trizomi 8 ve 1' inde trizomi 6 saptandı
5. Tanı anındaki en sık görülen patolojik hematolojik parametre beyaz küre yüksekliği idi. Tanı anındaki ortalama hemoglobin 11 gr/dL, hematokrit %22,8, beyaz küre $170 \times 10^9 \mu/L$, trombosit $420 \times 10^9 \mu/L$, periferik kan bazofil oranı %1,44 ve periferik kan blast oranı % 0,64 idi.
6. Tanı anındaki en sık görülen patolojik biyokimyasal parametre laktat dehidrogenaz yüksekliği idi.
7. Tirozin kinaz inhibitörü öncesi tedavide kullanılan ajanlar hidroksiüre ve interferon+sitarabin kombinasyonu idi.
8. Birinci basamakta imatinib ile tedavi edilen hastaların 18' inde takiplerde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye devam edilmiş idi. Bu hastalardan 11'i nilotinib ve 7' si dasatinib kullanıyor idi.
9. Birinci basamakta imatinib ile tedavi edilen hastaların devam eden takiplerinde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam etme nedenleri içinde en sık görülen neden tedaviye sekonder yanıtızsızlık idi.
10. İmatinib tedavisi ile en sık görülen yan etki sitopeni idi. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile az sayıda yan etki izlenmiş idi.
11. İmatinib ile tedavi edilen hastaların %84,2' sinde 3. ayda THY, %52,8'inde 12. ayda TSY ve %37' sinde 18.ayda MMY izlendi
12. Nilotinib ile tedavi edilen hastaların %100'ünde 3. ayda THY, %72,7' sinde 12.ayda TSY ve %72,7'sinde 18.ayda MMY izlendi.
13. Dasatinib ile tedavi edilen hastaların %100'ünde 3.ayda THY, %71,4 12.ayda TSY ve %71,4'ünde 18. ayda MMY izlendi.

14. Sokal risk skoruna göre yapılan tedavi değerlendirilmelerinde her 3 risk grubu arasında hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar açısından anlamlı farklılık izlenmedi.
15. Takipleri sırasında 3 hastada exitus saptandı. 2 hastada exitus nedeni blastik faza progresyon ve 1 hastada hastalıktan bağımsız subdural hematom idi.

KML'li hastaların tedavi yan etkileri açısından yakın laboratuvar monitörizasyonları ve klinik değerlendirmeleri yapılmalı ve tedavi yanıtının takibinde kritik değerlendirme dönemlerinde laboratuvar monitörizasyonu ve sitogenetik analiz sonuçlarından elde edilen yanıt durumlarına göre istenen yanıtların izlenmediği hastalar için alternatif tedavi şekilleri gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hoffbrand AV, Moss P.A.H, Pettit J.E,Essential Haematology 5th Edition p:174-175
2. Haznedaroğlu, İ.C., THD Moleküler Hematoloji Kursu, 2007
3. Serpa M. et. Al., Molecular Measurement of BCR/ABL Transcript Variations In Chronic Myeloid Leukemia Patient In Cytogenetic Remission, BMC Blood Disorders; 2010, 10.1186/1471-2326-10-7
4. White D.L. et al, Predicting The Response Of CML Patients To Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy, Current Hematologic Malignancy Reports 2009; 4:59-65
5. Sokal JE, Baccarani M, Rosso D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988; 25: 49-61.
6. Kurzrock G, Gutterman J, Talpaz M. The molecular genetics of Philedelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 1988; 319: 990-998.
7. 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: 2632-2641.
8. Steinberg M. Dasatinib: A tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and Philedelphia chromosome- acute lymphoblastic leukemia. Clin Ther 2007; 29: 2289-2308.
9. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of Europian Leukemia Net. J Clin Oncol 2009;1-11.
10. 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.
11. Druker BJ, Guilhot F, O' Brien SG, et al. Five-year follow up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Eng J Med 2006; 355: 2408- 2417.

12. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanism of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190-2196
13. 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 of GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4100-4109.
14. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876-880.
15. Talpaz M, Shah PS, Kantarjian H, et al: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Eng J Med* 2006; 354:2531-2541.
16. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109:2303-2309.
17. 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.
18. 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.
19. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al: Dasatinib or high dose imatinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of first - line imatinib A randomized phase 2 trial. *Blood* 2008; 109: 5143-5120.
20. 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.

21. Kantarjian HM, Giles F, Gatterman N, et al: Nilotinib (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 2008; 110:3540-3546.
22. Plosker GJ, Robinson DM: Nilotinib . Drugs 2008; 68:449-459.
23. Deininger MW: Nilotinib. Clin Cancer Res 2008; 14:4027-4031.
24. Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O, et al., Chronic myeloid leukemia; practical issues in diagnosis, Treatment and Follow-Up, UHOD 20 [supp 1], 2010; 1-12.
25. Hayran M, Koca E, Haznedaroglu IC, et al., Predicting chronic leukemias from assessment of complete peripheral blood counts, J Int Med Res 2006; 34 : 640-647.
26. Bennett JH : Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood, Edinburgh Med Surg J 1845;64-313.
27. Virchow R : Weisses blut, Froieps Notizen 1845; 36-151.
28. Virchow R : Die leukaemie in gesammelte abhandlungen zur wissen, Schaftlichen Medizin, Meidinger, Frankfurt, 1865.
29. Neumann E : Ueber myelogene leukaemie, Berl Klin Wochenschr 1878; 15-69.
30. Nowell PC, Hungerford DA : A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia, J Natl Cancer Inst, 1960; 25-85.
31. Baike AG, Court Brown WM, Buckton KE, et al : A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukemia, Nature 1960; 188 – 1165.
32. Tough IM, Court Brown WM, Buckton KE, et al : Cytogenetic studies in chronic leukemia and acute leukemia associated with mongolism, Lancet, 1961; 1 – 411.
33. Caspersson T, Zech L, Johansson C, Modest EJ : Identification of human chromosomes by DNA binding flourescent agents, Chromosoma, 1970; 30-215.

34. Caspersson T, Gahrton G, Lindsten J, Zech L : Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis, *Exp Cell Res*, 1970; 63-238.
35. Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, et al : A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in Chronic myelocytic leukemia, *Nature*, 1982; 300-765.
36. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al : Translocation of C-ABL Oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia, *Nature*, 1983; 277-306.
37. Sawyers CL, Chronic myeloid leukemia, *N Eng J Med*, 1999; 340:1330–1340.
38. Lichtman M.A, Beutler E, Kipps T.J, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J.T, *Williams Hematology 7th edition*, p:1237-39.
39. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination In "good-risk" chronic granulocytic leukemia, *Blood*, 1984; 63-789.
40. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, et al, Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon, Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia, *Br J Haematol*, 2000; 111-587.
41. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al, A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa, Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group, *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90-850.
42. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al, The biology of chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med*, 1999; 164-341.
43. Moloney WC, Radiogenic leukemia revisited, *Blood*, 1987; 70-905.
44. Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, et al. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders, *Blood*, 2006; 108-346.
45. Kim DH, Lee ST, Won HH, et al, A genome-wide association study identifies novel loci associated with susceptibility to chronic myeloid leukemia, *Blood*, 2011; 117-6906.

46. Hoffbrand A.V., Catovsky D., Tuddenham E.G.D. Postgraduate Haematology 5th edition p: 603-18.
47. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243:290.
48. Maniatis AK, Amsel S, Mitus WJ, Coleman N. Chromosome pattern of bone marrow fibroblasts in patients with chronic granulocytic leukaemia. *Nature* 1969; 222:1278.
49. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 101:3794.
50. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118:6760.
51. 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.
52. Kantarjian H, O'Brain S. The chronic leukemias in Goldman L and Ausiello D (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008; 1397–1402.
53. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-ofchronic-myeloidleukemia?source=search_result&search=clinical+manifestations+and+diagnosis+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150, Uptodate.com Web Sitesi, Kasim 2012.
54. Wintrobe's clinical hematology, Eds: Greer JP, Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Luekens JN and Glader B. 11th ed. Lipincott Williams & Wilkins, 2004.
55. Spiers AS, Bain BJ, Turner JE. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scand J Haematol* 1977; 18:25.
56. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *BMJ* 1997; 314 657-660

57. Keating MJ, The chronic leukemias in Goldman L, Bennet JC (Eds) Cecil Text Book of Medicine. 21th edition Philadelphia 2000;944-953
58. Ian R. and Richard S L. Chronic myeloid leukemia Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Edition, Ch: 84, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Co.2004; 2226-43.
59. www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloidleukemia?source=search_result&search=molecular+genetics+of+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150, Uptodate.com Web Sitesi, Kasım 2012
60. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes C, Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 1774-80.
61. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon alpha-based regimens in newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108:1835-1840.
62. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon. *Ann Intern Med* 1995; 122:254-261.
63. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon- α -based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; 97:1033-1041.
64. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon - α : a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98:3074-3081.
65. Dewald GW, Schad CR, Christensen ER, Tiede AL, Zinsmeister AR, Spurbeck JL. The application of fluorescent in situ hybridization to detect Mbc_r/abl fusion in variant Ph chromosomes in CML and ALL. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993; 71:7-14.
66. Seong DC, Kantarjian H, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. *Blood* 1995; 86:2343-2349.

67. Dewald G.W, Wyatt W.A., Juneau A.L., Carlson R.O., Zinsmeister AR, Jalal S.M. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91:3357-3365.
68. Campbell LJ. Cytogenetic and FISH techniques in myeloid malignancies. *Myeloid Leukemia, Methods and Protocols.* (Iland H, Hertzberg M, Marlton P, ed) *Methods in Molecular Medicine* 125, New Jersey, Humana Press. 2006; 13-26.
69. Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, et al. A prospective study in Ph⁺ chronic myeloid leukemia (CML) patients showing that interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) is as effective as conventional cytogenetics for definition of cytogenetic response. Correlation with molecular response [abstract]. *Blood* 2006; 108 suppl 1. Abstract 4779.
70. Hughes TP, Ambrosetti A, Barbu V, et al. Clinical value of PCR in diagnosis and follow-up of leukaemia and lymphoma: report of the third Workshop of the Molecular Biology/BMT study group. *Leukemia* 1991; 5:448.
71. Branford S, Rudzki Z, Harper A, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia* 2003; 17:2401-2409.
72. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108:28-37.
73. Branford S, Fletcher L, Cross NC, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112:3330.
74. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC; 2008.

75. Niemeyer CM, Kratz C. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2003; 5:510.
76. Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 141:567.
77. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22:1335.
78. Aricò M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 1997; 90:479.
79. Passmore SJ, Chessells JM, Kempiski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003; 121:758.
80. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al. Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2009; 114:1859.
81. De Filippi P, Zecca M, Lisini D, et al. Germ-line mutation of the NRAS gene may be responsible for the development of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:706.
82. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42:794.
83. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996; 95:2.
84. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology* London: MC Graw Hill, International Edition, 1995; 298-343
85. Enright H, Mc Glave P. Chronic myelogeneous leukemia in Hoffman R, Edward S, *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd Edition: 1155-1171
86. Shepherd PC, Richards S, Allan NC. Severe cytopenias associated with sequential use of busulfan and interferon alfa in chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1994; 86: 92-96,
87. Rushing D, Goldman JM, Gibbs G, et al. Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogeneous leukemia. *J Clin Oncol* 1982; 307.

- 88 Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders, in Williams Hematology, Sentler E, Lichtman MA, Colle BJ (Eds). Philadelphia 2001; 1085-1123.
- 89 Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Br J Haematol.*1993; 85: 203-204.
- 90 Giralt S, Kantarjian H. The natural history of chronic myelogenous leukemia in the interferon era. *Semin Hematol* 1995; 32:152-8.
- 91 Bocchia M, Korontsvit T, Xu Q. Specific human cellular immunity to bcr-abl oncogene derived peptides. *Blood* 1996; 87: 3587.
- 92 Talpaz M, Kantarjian H, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. *N Eng J Med.* 1986; 314: 1065-69.
93. 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.
94. Issa J.P., Kantarjian H.M., Mohan A.: Methylation of the ABLI promoter in chronic myelogenous leukemia: lack of prognostic significance. *Blood* 1999; 93:2075-80.
95. Kantarjian H.M., O'Brien S.M, Keating M.: Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11:1617-20.
96. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1084–1086.
97. Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Clinical Rev. Onc/Hemat* 2006; 57:145–164.
98. Gambacorti C, Gunby R, Piazza R. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukemias. *Lancet Oncology* 2003; 4:75–85.

99. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, Taylor K, Herrmann R, Seymour JF, Arthur C, Joske D, Lynch K, Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphatebinding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102(1):276–283.
100. Shah N, Tran C, Lee FY, et al: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399-401.
101. Burgess M, Skaggs BJ, Shah NP, et al: Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation specific binding in resistance. *PNAS* 2005; 102:3395-3400.
102. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, et al: The structure of dasatinib(BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutation. *Cancer Res* 2006; 66:5790-5797.
103. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, et al: Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response(MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112:172(abstr 450).
104. Hochhaus A, Müller M, Radich J, et al : Dasatinib-associated major molecular responses are rapidly achieved in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP) following resistance ,suboptimal response, or intolerance on imatinib. *Blood* 2008; 112:400(abstr 1095).
105. Hochhaus A, Müller MC, Radich J, et al: Dasatinib associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: Response dynamics and predictive value. *Leukemia* 2009; 23:1628-1633.
106. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al: Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL . *Cancer Cell* 2005; 7:129-141.

107. Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, et al: AMN107, a novel amino pyrimidine inhibitor of BCR-ABL, has i vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4941-4947.
108. Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al: High and early rates of cytogenetic and molecular response with nilotinib 800 mg daily as first line treatment of Ph-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase:Results of a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party.*Blood* 2008; 112:73-74 (abstr 181).
109. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004; 22:935.
110. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21:1637.
111. Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CH, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:563.
112. Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:570.
113. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021986lbl.pdf>, Available from the US FDA website (Accessed on September 06, 2006).
114. Dasatinib (Sprycel) for CML and Ph + ALL. *Med Lett Drugs Ther* 2007; 49:6.
115. Brave M, Goodman V, Kaminskas E, et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2008; 14:352.
116. www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl.pdf, Available from the US FDA website (Accessed on October 31, 2007).

117. [www.uptodate.com/ contents/clinical-use-of-tyrosine-kinase-inhibitors-for-chronic-myeloid-leukemia?source =search_result&search=clinical+use+ of + tyrosine+kinase+inhibitors+for+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~15](http://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-tyrosine-kinase-inhibitors-for-chronic-myeloid-leukemia?source=search_result&search=clinical+use+of+tyrosine+kinase+inhibitors+for+chronic+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~15), Uptodate.com Web Sitesi, Kasım 2012.
118. Brouard M, Saurat JH. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001; 345:618.
119. Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol* 2002; 117:620.
120. Rule SA, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2002; 100:3434.
121. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:201.
122. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al: Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Eng J Med* 1979; 300:333-337.
123. Gratwohl A, Brand R, Apperley C, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe: transplant activity, - long term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT). *Heamatologica*.2006; 91:513-521.
124. Goldman JM , Rizzo JD, Jabocinski KA, et al: Long term outcome after allogeneic stem-cell transplantation for CML. *Hematol J* 2004; 5:98 (abstr 266).
125. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation: Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-1092.

126. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, et al: Validation and extension of the EBMT risk score for patients with chronic myeloid leukemia receiving allogeneic haematopoietic stem-cell transplants. *Br J Haematol* 2004; 125: 613-620.
127. Pye SM, Cortes J, AULT P, et al: The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111:5505-5508.
128. Hillman R.S., Ault K.A., Leporrier M. *Hematology in Clinical Practice* 5th edition. p:233
129. Saglio G, Kim D.W, Issaragrisil S. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-59.
130. Kantarjian H.M., Shah N.P, Hochhaus A. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2010; 362:2260-70.
131. Radich J.P, Kopecky K.J., Appelbaum F.R., et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012-02-410688.
132. Kim M, Lee S, Jung C.K , et al. Transient trisomy 8 abnormality in philadelphia negative cells during imatinib mesylate treatment of chronic myelogenous leukemia. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2008, 30, 508-512
133. Coutre P., Ottmann O.G., Giles F. Nilotinib(formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with iamtinib-resistant or-intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111:1834-1839.
134. Kantarjian H.M, Giles F.J., Bhalla K.N. Nilotinib is effective in patients with chronic meyeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117:1141-1145.
135. Druker B.J. Circumventing resistance to kinase inhibitor therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:2594-6.
136. Saydam G, Haznedaroğlu İ.C., Temiz Y et al. Retrospective evaluation of patients treated with dasatinib for philadelphia positive leukemias: Turkish experience of 16 months. *İnternational Journal of Hematology and Oncology* 2009; 195-204.

137. 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; 113:4497-4504.
138. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S., et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28; 398-404.

