

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

129688

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE DEĞİŞİM VE  
GELİŞMELER: RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

129688

**Dr. Meltem KHALİL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA**

**2003**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



## **TEŐEKKÖRLER**

Tezin her aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Tez yöneticisi Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na ve istatistiksel değerlendirmeleri büyük bir özveriyle gerçekleştiren Doç. Dr. Yahya Büyükaşık' a teőekkür ederim.

## ÖZET

Sinyal iletim inhibitörü İmatinib'in Kronik Myeloid Lösemi (KML) tedavisine girişi bir devrim olmuştur. Bu çalışmanın amacı İmatinib-öncesi KML verilerimiz ve İmatinib tedavisi alan KML hastalarımızın erken sonuçlarını araştırmaktır. Çalışmaya Ocak 1970 ile Nisan 2003 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanelerinde KML tanısıyla izlenen 174 hasta alındı. Verilere retrospektif olarak hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı ve hastalara 7 tip tedavi uygulaması yapıldığı saptandı. Hastaların tanı anındaki evreleri Sentez Evreleme Modeline göre, risk grupları ise Hasford Skoruna göre belirlendi. Hastaların sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi.

Hastaların ortanca yaşı 43 (16-85) ve 98'i (% 56) erkek, 76'sı (% 44) kadındı (erkek/kadın oranı 1.28/1). Tanı anında hastaların 88'inin evresi belirlenebildi; evre I: 33(% 37.5), evre II: 28(% 32), evre III: 15 (% 17), akselere faz:8 (% 9), blastik faz: 4(% 4.5). Tanı anında risk grubu belirlenebilen 155 hastanın 52'si (% 33.5) düşük, 67'si (% 43.2) orta ve 36'sı (% 23.3) yüksek riskli grupta yer alıyordu. En sık uygulanan tedavi 105 uygulama (% 60.3) ile busulfandı. 174 hastanın 60'ında (% 34.5) tedaviye bağlı komplikasyon gelişmişti. Blastik faza geçen 58 hastada ortanca blastik faza geçiş süresi 31.5 aydı. İzlemde ölen 42 hastada ortanca sağkalım süresi 46.7 aydı. Sağkalım süresi Sentez evresi, Hasford risk grubu ve tedavi tipine göre değerlendirildiğinde sadece Sentez evre gruplarına göre sağkalımlar arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu. İmatinib tedavisi uygulanan 19 hastanın 8'inde (% 42) tam hematolojik yanıt, 3'ünde (% 15) major sitogenetik yanıt sağlanmıştı. İmatinib tedavisi ile en sık görülen yan etki ödemdi.

Bizim çalışmamızdaki KML hastalarına uygulanan tedavi modalitelerinin KML tedavisinin dünyadaki seyri ve gelişmesi ile paralel seyrettiği görüldü. KML tedavisinde dönüm noktası olan İmatinib'in bizim hastalarımızda da öncelikli olarak ele alınması ve diğer tedavilerin ise literatür bilgileri ışığında modifiye edilerek uygulanması uygun olabilir. Başta genç hastalar olmak üzere seçilmiş hasta gruplarında ise küratif potansiyeli bildirilmiş olan hematopoetik kök hücre transplantasyonu gündeme gelmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik myeloid lösemi, imatinib, kök hücre transplantasyonu, busulfan, hidroksiüre, interferon, Ara-c.

## ABSTRACT

The introduction of Imatinib, the signal transduction inhibitor, opens a new era in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). The aim of our study is to research the data of the treatment of CML before Imatinib and the early results after Imatinib therapy. 174 CML patients that had been treated at the Hacettepe University Hospitals between January 1970 and April 2003 were included in our study. Data were collected from patients hospital file records retrospectively, 7 types of treatment applications were applied. The stage and risk groups of patients at the time of diagnosis were determined by Synthesis Staging Model and Hasford Score, respectively. The survival curves were evaluated by Kaplan- Meier method.

The median age of the patients was 43 (range 16 and 85) years. 98 patients (56 %) were male, 76 (44 %) were female (male/female ratio:1.28/1). The stage of 88 patients could be determined; Stage I: 33 (37.5 %), stage II: 28 (32 %), stage III: 15 (17 %), accelerated phase: 8 (9 %), blastic phase: 4 (4.5 %). The risk groups of 155 patients that could be determined were; 52 patients (33.5 %) in low , 67 patients (43.2 %) in intermediate and 36 patients (23.3 %) in high risk group. The most frequent treatment was busulfan as 105 applications (60.3 %). Treatment complications were developed in 60 (34.5 %) of 174 patients. The median time of progression to blastic phase was 31.5 months in 58 patients. Median survival was 46.7 months in 42 patients who were died during the study period. Survival analysis was done according to stage, risk groups and treatment types, only the survivals that was evaluated by the stage was found statistically significant. Complete hematologic and major cytogenetic response of 19 patients treated with imatinib was achieved in 8 (42 %) and 3 (15 %), respectively. The most frequent side effect was edema.

The treatment modalities applied to CML patients in our study were parallel to the development of CML treatment overall the world. Imatinib, as the turning point in CML treatment, may be preferred for first line therapy and other therapies should be applied by modifying in the light of the innovative approaches reported in the current literature. Hematopoietic stem cell transplantation as the only curative therapy in CML, may be used in selective patients such as young patient population.

**Key words:** Chronic myeloid leukemia, treatment, imatinib, stem cell transplantation, busulfan, hydroxyurea, interferon, Ara-c.

## İÇİNDEKİLER

1.	Teşekkürler	iii
2.	Özet .....	iv
3.	Abstract .....	v
4.	İçindekiler .....	vi
5.	Simgeler ve kısaltmalar .....	vii
6.	Şekiller .....	viii
7.	Tablolar .....	ix
8.	Giriş .....	1
9.	Genel Bilgiler .....	3
	2-1.KML-Tanım .....	3
	2-2.KML Biyolojisi .....	6
	2-3. KML'de Minimal Reziduel Hastalığın sitogenetik ve moleküler monitorizasyonu.....	15
	2-4.KML Tedavisi .....	17
10.	Hastalar ve yöntem .....	45
11.	Bulgular .....	48
	4-1. Yaş ve cinsiyet dağılımları .....	48
	4-2. Tanı anındaki evreler ve risk grubu .....	48
	4-3. Hastalara tanı konmada Ph* pozitifliğine bakılmasının yıllara göre dağılımı .....	50
	4-4. Verilen tedaviye göre değerlendirmeler .....	50
	4-5. Blastik faza geçiş süresinin değerlendirilmesi .....	51
	4-6. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi .....	52
	4-7. İmatinib tedavisi alan hastaların değerlendirilmesi.....	54
12.	Tartışma .....	59
13.	Sonuç ve öneriler .....	65
14.	Kaynaklar .....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR

KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LAP	: Lökosit Alkalen Fosfataz
Ph*	: Philadelphia kromozomu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
M-bcr	: Major breakpoint cluster region
m-bcr	: Minor breakpoint cluster region
SAPK	: Stress-Activated Protein Kinase
KMH	: Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar
SCLL	: Stem Cell Lösemi Lenfoma Sendromu
EMS	: Myeloproliferatif Sendrom
PDGFB	: Platelet-Derived Growth Factor B
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
MRH	: Minimal Rezidüel Hastalık
FISH	: Floresan in Situ Hibridizasyon
RT-PCR	: Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction
KHT	: Kök hücre transplantasyonu
IFN- $\alpha$	: Interferon-alfa
HU	: Hidroksiüre
HHT	: Homoharringtonin
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
Ara-c	: Sitozin Arabinosid
THY	: Tam Hematolojik Yanıt
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
RE	: Rapor Edilmemiş
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
ATG	: Anti Timosit Globulin
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MTX	: Metotreksat

## ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. KML'de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu .....	8
Şekil 2.2. p210 <sup>BCR-ABL</sup> , nin sinyal yolakları .....	9
Şekil 2.3. Tedavi algoritması .....	32
Şekil 2.4. BCR-ABL'nin etki mekanizması ve İmatinib tarafından inhibisyonu .....	34
Şekil 2.5. Philedelphia(Ph*) kromozomu .....	48
Şekil 4.1. KML hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımları .....	48
Şekil 4.2. KML hastalarında saptanan Ph* pozitifliğinin yıllara göre dağılımı .....	50
Şekil 4.3. KML hastalarında sağkalım .....	53
Şekil 4.4. KML hastalarında Sentez Evresine göre sağkalım.....	53
Şekil 4.5. KML hastalarında Hasford risk grubuna göre sağkalım .....	54
Şekil 4.6. KML hastalarında tedavi tipine göre sağkalım .....	54

## TABLOLAR

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> KML onkogenezinde rol aldığı düşünülen bazı füzyon genleri .....	12
<b>Tablo 2.2</b> HHT+IFN- $\alpha$ +ara-c ile 6 aylık yanıt oranları .....	20
<b>Tablo 2.3</b> IFN- $\alpha$ 'nın tek başına veya düşük doz ara-c (DDAC) ile kombine olarak kullanıldığı önemli çalışmalar.....	23
<b>Tablo 2.4.</b> Allojeneik KHT öncesi verilen IFN- $\alpha$ 'nın zıt etkilerini özetleyen tablo .....	25
<b>Tablo 2.5.</b> IFN- $\alpha$ 'nın tek ajan kemoterapilerle karşılaştırıldığı beş randomize çalışmanın sonuçları ve onların meta-analizleri.....	25
<b>Tablo 2.6.</b> Tek başına IFN- $\alpha$ 'nın, IFN- $\alpha$ +DDAC ile karşılaştırıldığı İtalyan ve Fransız çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 2.7.</b> Tanı anında risk profilini gösteren Sokal ve Avrupa sınıflaması .....	27
<b>Tablo 2.8.</b> Düşük ve yüksek riskli vakaların IFN- $\alpha$ tedavisine yanıt oranları ...	27
<b>Tablo 2.9.</b> Transplantasyon için risk sınıflaması .....	28
<b>Tablo 2.10.</b> Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler .....	29
<b>Tablo 2.11.</b> 83 hastanın özellikleri .....	36
<b>Tablo 2.12.</b> İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler .....	37
<b>Tablo 2.13.</b> 58 hastanın özellikleri. ....	38
<b>Tablo 2.14.</b> KML nedeniyle imatinib tedavisi alan hastalardaki yan etkilerin sıklığı ve hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları .....	40
<b>Tablo 2.15.</b> Gözlenen en iyi hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları. ....	42
<b>Tablo 2.16.</b> KML tedavisinde Hidroksiüre (HU), Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) ve imatinibin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 3.1.</b> KML'de sentez evreleme modeli .....	45
<b>Tablo 3.2</b> Hastalara uygulanan tedavi tipleri .....	46
<b>Tablo 3.3.</b> Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri .....	47
<b>Tablo 4.1</b> KML hastalarının tanı anında evrelemesinde ve risk grubunun belirlenmesinde kullanılan klinik ve laboratuvar parametreler.....	49
<b>Tablo 4.2.</b> KML hastalarının tanı anında Sentez Evreleme modeline göre dağılımları ve oranları.....	49



<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların Hasford skoruna göre risk gruplarına dağılımları ve oranları .....	49
<b>Tablo 4.4.</b> KML hastalarının verilen tedaviye göre dağılım ve oranları .....	50
<b>Tablo 4.5.</b> KML hastalarında tedavi tipine göre hematolojik yanıt oranları ....	51
<b>Tablo 4.6.</b> KML hastalarında tedavi komplikasyonlarının hastalara göre dağılımı ve oranları .....	51
<b>Tablo 4.7.</b> KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin sentez evresine göre dağılımı .....	52
<b>Tablo 4.8.</b> KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin Hasford risk grubuna göre dağılımı .....	52
<b>Tablo 4.9.</b> KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin tedavi tipine göre dağılımı .....	52
<b>Tablo 4.10.</b> İmatinib tedavisi alan 19 hastanın özellikleri ve tedaviye yanıtları	56
<b>Tablo 4.11.</b> İmatinib alan hastalarda gözlenen yan etkiler .....	58

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), malign klonal bir neoplastik hematopoietik kök hücre hastalığıdır. KML, erişkin lösemilerin % 15-20'sini oluşturur. Genellikle iyonize radyasyon dışında etyopatogeneizde suçlanan bir ajan yoktur. Philadelphia (Ph\*) kromozomu KML'nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların % 90-95'inde bulunur. Hastalığın kendine özgü bir seyri vardır. Bu patobiyolojik süreç; stabil veya kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere başlıca üç evreye ayrılabilir. KML tanısından ortalama 3-5 yıl sonra hastalık akselere veya blastik faza ilerler.

KML tedavisinde son dekad içinde büyük değişim ve gelişmeler olmuştur. Sinyal iletim inhibitörü STI571'in 'İmatinib' farmakolojik adıyla tedaviye girişi KML tedavisinde bir 'milad' niteliğinde oluşmuştur. Bu nedenle, güncel literatür KML tedavisindeki dönemleri İmatinib-öncesi ve İmatinib-sonrası olarak ayırmak eğilimindedir. İmatinib-öncesi dönemde KML tedavisine yaklaşımda sitotoksik / sitoredüktif kemoterapötikler, biyolojik yanıt düzenleyicileri ve kök hücre transplantasyonu değişik kombinasyonlar şeklinde kullanılmıştır.

İmatinib-öncesi dönemde KML tedavisinde ilk amaç lösemik hücre kitlesini klinik ve laboratuvar olarak mümkün olduğunca kontrol altına almak olmuştur. Bu sitotoksik sitoredüktif tedavi konvansiyonel tedavi olarak adlandırılmış ve bu amaçla en sık busulfan ve hidroksiüre (HU) kullanılmıştır. Ancak bu tedavilerin hastalık progresyonuna etkisi olmadığı ve sağkalımı uzatmadığı görülmüş ve bunların palyatif tedavi olduğuna karar verilmiştir. Daha sonra tedaviye sunulan biyolojik yanıt düzenleyici interferon (IFN) esaslı rejimlerin sağkalımı uzattığı, akselere ve blastik faza geçişi yavaşlattığı ve hatta hastaların bir kısmında uzun süreli sitogenetik remisyona sağladığı saptanmıştır. Aynı dönemlerde kullanılmaya başlanan allojeneik kök hücre transplantasyonunun (KHT) ise kür sağlayan tek tedavi biçimi olduğu bildirilmiştir.

İmatinib, ABL, c-kit ve platelet derived growth factor (PDGF) reseptörüyle ilişkili sinyal iletim molekülleri olan tirozin kinazların potent kompetitif inhibitörüdür. İmatinib, fosfatın substrata BCR-ABL bağımlı transferini bozar. Yapılan çalışmalarda imatinibin KML'de hematolojik ve sitogenetik yanıtı etkin

biçimde indüklediği gösterilmiştir. Bu veriler KML tedavisinde yeni tedavi algoritmaları oluşturmak konusunda bir dönüm noktası olmuştur.

İmatinib-öncesi dönemde hastaların tedavi planı çizilirken esas sorun hangi hastalarda ne zaman transplantasyon yapılacağı olmuştur. KHT tek kür sağlayan tedavi olmasına rağmen transplantasyona bağlı toksisiteler, morbidite/mortalite riski ve uygun donör bulunmasındaki zorluklar yeni tanı almış hastada tedavi seçiminde değişen derecelerde belirsizliğe yol açmıştır.

İmatinib-sonrası dönemde de çeşitli belirsizlikler vardır. İmatinib, güncel literatürde uygun vericisi olmayan veya transplantasyona uygun olmayan hastalar için ilk seçenek gibi görünmektedir. İmatinibin daha sonra yapılacak olası transplantasyon üzerine etkileri belirsizdir. 60 yaş altı imatinibe yetersiz cevabı olup uygun donörü olanlara transplantasyon önerilebilir.

Bu tezin amacı bizim hastanemize İmatinib-öncesi ve İmatinib-sonrası dönemde başvuran KML hastalarının klinik özellikleri, hastalıklarının biyolojik seyri, kullandıkları tedavi modaliteleri ve prognozları hakkında bilgiler toplamak ve bunları literatürle karşılaştırmaktır. Bu neoplastik hastalıkta bizim popülasyonumuza has özelliklerin ortaya konması, hastalara klinik yaklaşımı etkileyecek önemli verilerin doğmasına yol açacaktır. İmatinib, yeni bir ilaç olduğu için KML tedavisinde bu dönüm noktasında klinik stratejileri belirlerken imatinib öncesi KML hasta popülasyonunun tanımlanması ve imatinib kullanımına ilişkin erken verilerin ortaya konulması önem taşımaktadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2-1.KML-Tanım

KML hematopoetik kök hücresinin malign klonal bir hastalıdır. Myeloid, monositik, eritriod, megakaryositik, B-lenfoid ve nadiren de T-lenfoid serilerinin tümünü içerir. KML spesifik karyotipik anomalinin saptandığı ilk hastalıktır. Aynı zamanda biyolojik ajan (interferon) kullanılarak lösemik klonun baskılandığı ve sağkalımın uzatıldığı ilk neoplastik hastalıktır. Moleküler düzeyde en iyi karakterize edilmiş lösemi tipidir (1,2).

KML erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. İnsidansı 100.000'de 1-2'dir. Hastalık saptandığında ortalama yaş 45-55'tir. Hastaların % 12-30'u ise 60 yaş ve üzerindedir. Cinsiyet farkı olmamakla birlikte erkeklerde hafif bir baskınlık vardır (3-6).

Genellikle etyolojide suçlanmış bir ajan yoktur ve vakaların çoğu sporadik vakalar şeklindedir. İyonizen radyasyona maruziyetin KML riskini artırabileceği bildirilmiştir. Japonya'da 1945'teki atom bombası patlamasından sonra radyasyona maruz kalanlarda artmış KML insidansı saptanmıştır ve maruziyetten 5-12 yıl sonra bu riskin pik yaptığı ve doza bağımlı olduğu görülmüştür. Ankilozan spondilit nedeniyle radyoterapi alanlarda da artmış KML insidansı saptanmıştır. Diğer çevresel faktörlerin etkisi gösterilememiştir (4-6).

Hastalığın klinik seyri stabil veya kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere 3 evreye ayrılabilir. Tanıdan ortalama 3-5 yıl sonra akselere ve blastik faza ilerler (1,7).

Hastaların %40-50'si asemptomatiktir ve rutin testler sırasında saptanır. Vakaların %85'i kronik fazda tanı alır. Kronik fazda en sık görülen semptomlar halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal dolgunluk hissidir, daha nadiren kanama ve tromboz görülür. Baş ağrısı, kemik ağrısı, artralji, splenik enfarkta bağlı ağrı ve ateş KML'nin erken evrelerinde nadir görülmesine rağmen hastalığın ilerlemesiyle birlikte görülme sıklığı artar. Belirgin lökositozu veya trombositozu olanlarda priapizm görülebilir. Dispne, koordinasyon bozukluğu ve konfüzyon gibi pulmoner ve serebral perfüzyon bozukluğunu gösteren lökostatik semptomlar kronik fazda beyaz küre sayısı 400.000/mm<sup>3</sup>'i geçse bile az görülür, akselere ve blastik fazda immatür hücrelerin artmasıyla birlikte görülme sıklıkları artar (1,3-6).

En sık saptanan fizik muayene bulgusu splenomegalidir. Tanı anında % 50-60 oranında görülür, ve genellikle kosta kenarından itibaren 10 cm'den fazla palpe edilir, pelvise kadar inebilir. Dalak boyutu lökosit sayısı ile koreledir, genellikle serttir, splenik enfarkt sıktır ve hastalığın ilk prezentasyon şekli olabilir. Hepatomegali splenomegaliden daha az sıklıkta görülür ve kosta kenarını genellikle 1-3 cm aşar. Lenfadenopati sık görülmez, eğer varsa da çapı genellikle 1 cm'yi aşmaz. Lenfadenopati ve cilt ve diğer dokuların lösemik infiltrasyonu Ph\*-negatif KML'de ve KML'nin akselere ve blastik fazında daha sık görülür. Bazı hastalarda sternal hassasiyet saptanabilir (1,3,5).

Akselere ve blastik fazda en sık görülen semptomlar; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, refrakter splenomegali ve kemik ağrısıdır. Blastik fazda ek olarak lenfadenopatiler ve ekstramedüller blastik kloromalar daha sık görülür (8).

Tam kan sayımında beyaz küre sayısı artmıştır. Genellikle  $25000/\text{mm}^3$ 'in üzerindedir. Beyaz küre sayısı  $\text{mm}^3$ 'te 10.000 ile 1 milyondan fazlaya kadar değişen aralıkta olabilir. Baskın hücreler nötrofil serisine ait olanlardır ve belirgin sola kayma görülür. Eozinofil ve bazofiller de sayıca artmıştır. Monositlerde de hafif artış olabilir. Hem T-helper hem de T-supresor hücrelerinde sayıca artma görülürken B hücrelerinde pek görülmez. Periferik yaymada granülositik diferansiyasyonun tüm evrelerine ait hücreler görülebilir. Tanı anında hastaların 1/3'ünde hemoglobin (Hb) 11g/dl'den düşük saptanır. Kırmızı hücreler genellikle normokrom normositiktir. Hastaların 1/4'ünde tanı sırasında nükleuslu kırmızı küreler görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) nadirdir. Fakat tanı sırasında hastaların % 35-50'sinde trombositoz ( $>450.000/\text{mm}^3$ ) saptanır. Lökosit alkalin fosfataz (LAP) aktivitesi belirgin olarak azalmıştır, hastaların % 5-10'unda sıfır olarak ölçülür. KML'nin akselere veya blastik faza ilerlemesiyle birlikte LAP aktivitesi artar. Eşlik eden enfeksiyon durumlarında da LAP değerleri artar. Artan nötrofil sayısı ile birlikte, nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I ve III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin serum düzeyleri artar, bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur, vitamin B12'nin serum düzeyi normalden 10 kat fazla ölçülebilir. Serum laktat dehidrogenaz, ürik asit ve lizozim düzeyleri genellikle artmıştır. Serum lizozim düzeyleri kronik myelomonositik lösemiye (KMML) göre daha az artmıştır (5,6).

Kemik iliği hiperselülerdir ve yağ oranı azalmıştır. Myeloid: eritriod oranı 15:1-20:1 olacak kadar artmıştır. Megakaryositler sayıca artmıştır (4-6).

Akselere fazı destekleyen ve pratikte sık kullanılan kriterler şunlardır (1,8):

- Kemik iliği veya periferik kanda blastlar  $\geq$  %10.
- Kemik iliği veya periferik kanda bazofil ve eozinofiller  $\geq$  %20.
- Pelger-Hüet benzeri nötrofiller, nukleuslu kırmızı küreler ve megakaryositik nükleer fragmantların sıklığında artış.
- Anti-lösemik tedavi ile kontrol edilemeyen; lökositoz ( $>50.000/mm^3$ ), anemi (hematokrit  $<$  % 25), trombositopeni ( $< 100.000 /mm^3$ ).
- Belirgin trombositoz ( $> 1000.000 /mm^3$ ).
- Tedaviye cevapsız ilerleyici splenomegali.
- Açıklanmayan ateş veya kemik ağrısı.
- Hastalığın kontrolü için ihtiyaç duyulan ilaç düzeyinde artış.

*Multivariate* analizler sonucu saptanan akselere faz kriterleri ise şunlardır :

- Periferik blastlar  $\geq$  % 15.
- Periferik blast ve promyelositler  $\geq$  % 30.
- Periferik bazofiller  $\geq$  % 20.
- Trombositopeni ( $<100.000/mm^3$ )- tedaviden bağımsız.
- Sitogenetik klonal evrim.

Blastik faz ise kemik iliği veya periferik kanda blastların % 30'dan fazla olması veya ekstramedüller blastik infiltrasyonların (kloromaların) varlığı olarak tarif edilir. Blastik fazda 1/3 oranında lenfoid morfoloji görülür ve terminal deoksiniükleotidil transferaz veya CD10 gibi lenfoid belirleyicileri ekspres ederler. Vakaların 2/3'ünde ise akut myeloblastik lösemiye (AML) benzer fenotip görülür ve heterojen bir grup oluştururlar (7-9).

## 2-2.KML Biyolojisi

### i-Moleküler Biyoloji

#### Philadelphia (Ph\*) Kromozomu

Ph\* kromozomu 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon t(9;22)-(q34;q11) sonucu oluşan kısalmış kromozom 22'dir. KML'nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların % 90-95'inde bulunur. Aynı zamanda çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin (ALL) % 5'inde ve erişkin ALL'lerin %15-30'unda, yeni tanı almış AML'lerin ise % 2'sinde saptanır. Ph\* translokasyonu kromozom 9q34'teki 3' ABL gen segmentini, kromozom 22q11'deki 5'BCR gen segmentine ekler. Böylece şimerik BCR-ABL messenger RNA (mRNA)'ya transkripsiyonu olan hibrid BCR-ABL geni oluşur (10-12).

KML'li hastaların % 90'ında sitogenetik çalışmalar ile t(9;22)(q34;q11) yani Ph\* kromozomu saptanır. % 5'inde (% 2-10) varyant Ph\* translokasyonu saptanır. Varyant Ph\* translokasyonu 9q34 ve 22q11 ile birlikte diğer bir veya birkaç genomik bölgeyi içine alır. Bu genomik bölgelerden en sık görülenleri: 1p36, 3p21, 5q13, 6p21, 9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12 ve 22q13'tür. Varyant Ph\* translokasyonu içerenlerin fenotipik ve prognostik özellikleri standart Ph\* translokasyonu olanlardan farklı değildir. Hastaların kalan kısmında sitogenetik çalışmalar ile karyotip normal saptanır ve bunlar Ph\* negatif olarak adlandırılır. Fakat bu hastaların yarısında moleküler çalışmalar ile BCR-ABL füzyon ürünleri saptanır. Ph\* negatif KML'lilerin diğer yarısında ise BCR-ABL füzyon geni saptanamaz (13,14).

ABL geni moleküler ağırlığı 145 kilodalton (kd) olan reseptör olmayan tirozin kinazı (p145<sup>ABL</sup>) kodlar. 11 ekzonu vardır ve 230 kilobazlık (kb) bölgeye yayılır. ABL genindeki kırılma noktası genellikle ABL'nin 2. ekzonunun 5' ucunda oluşur. ABL'nin 2. ila 11. ekzonlarının (aynı zamanda a2 ila a11 olarak da adlandırılır) tamamı 22. kromozomdaki BCR geninin 12.ve 16. ekzonları (aynı zamanda b1 ve b5. ekzonlar olarak da adlandırılır) arasındaki major breakpoint cluster region (M-bcr) olarak adlandırılan bölgeye transpoze olur. BCR'deki kırılma noktasının lokalizasyonu ekzon b2 ve b3 arasındaki 5' veya ekzon b3 ve b4 arasında 3' ucunda olabilir. b2a2 veya b3a2 birleşimi şeklinde oluşan BCR-ABL füzyon geni 8.5 kb mRNA'ya transkribe olur. Bu oluşan mRNA'nın translasyonu

210 kd'luk şimerik bir proteine olur ve bu protein  $p210^{BCR-ABL}$  olarak adlandırılır. Vakaların çoğunda KML hücrelerinde b2a2 veya b3a2 transkriptleri olur, fakat % 5 vakada alternatif birleşmeler sonucu farklı füzyon proteinleri oluşur. b2a2 ve b3a2 transkripti olanlarda klinik özellikler, tedaviye yanıt ve prognoz benzerdir. Farklı olarak b3a2 transkripti olanlarda daha yüksek trombosit sayısı görülür. Ph\* pozitif ALL'li erişkinlerin % 50'sinde ve çocukların % 80'de ve nadiren KML'li vakalarda 22. kromozomdaki kırılma M-bcr'nin 5' ucunda yer alan ve minor breakpoint cluster region (m-bcr) olarak adlandırılan bölgede olur. e1' ve e2' ekzonlarının ABL genindeki ekzonla birleşmesiyle ortaya çıkan BCR-ABL transkriptinin translasyonu sonucu oluşan 190 kd'luk füzyon proteini  $p190^{BCR-ABL}$  olarak adlandırılır. BCR genindeki üçüncü kırılma noktasının lokalizasyonu m-bcr bölgesinin 3' ucunda yer alan ekzonlar olan e19 ve e20 arasında olur ve bu bölge  $\mu$ -bcr olarak adlandırılır. e19a2 birleşimi ile oluşan transkriptin translasyonu sonucu oluşan 230 kd'luk protein  $p230^{BCR-ABL}$  olarak adlandırılır. KML'deki  $p190^{BCR-ABL}$  ekspresyonu monositozla ve displastik değişikliklerle,  $p230^{BCR-ABL}$  ekspresyonu ise kronik nötrofilik lösemi varyantı ve trombositozla ilişkili olabilir (11,15-19) (Şekil 2.1).

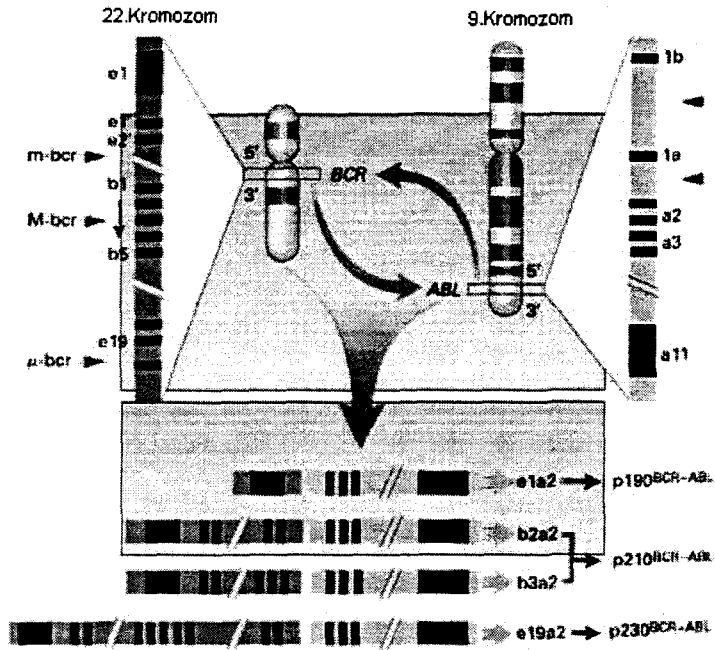
İn vivo deneyler ve in vitro tümör modellerinden yapılan çalışmaların sonucunda BCR-ABL transkriptinin KML'de myeloid proliferasyon için santral mediator rolü oynadığı düşünülmektedir.

BCR-ABL transkriptleri hematopoetik hücre serilerinde faktör-bağımsız ve lökomojenik hücre büyümesine neden olur ve farelerde insan KML'sine benzer bir sendrom oluşmasına neden olabilir (20).

### ii-BCR-ABL Sinyal Yolakları

ABL proteinleri sinyal transdüksiyonunda ve hücre büyümesinin regülasyonunda önemli rolleri olan reseptör olmayan tirozin kinazlardır. ABL'nin N-terminal segmentindeki 2 adet SRC homolog bölge (SH2 ve SH3) ABL'nin tirozin kinaz fonksiyonunu regüle eden katalitik bölgelerdir. Yine N-terminal ucundaki *myristoylation* sekansı ABL'yi plazma membranındaki proteinlere bağlar (21).





**Şekil 2.1.** KML'de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu (1)

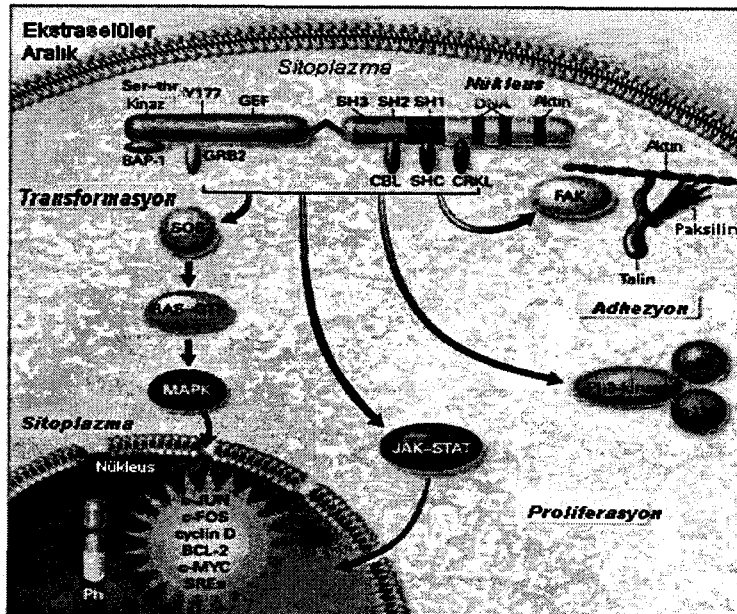
Şekil 2.1'de Ph\* kromozomu 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon t(9;22)-(q34;q11) sonucu oluşan kısalmış kromozom 22'dir. BCR'deki farklı kırılma noktalarına göre farklı boyutlarda BCR-ABL füzyon geni oluşur. Oluşan füzyon mRNA'lar (e1a2,b2a2,b3a2,e19a2) farklı şimerik proteinlere (p190,p210,p230) transkribe olurlar. m-bcr minor breakpoint cluster region'ı, M-bcr major breakpoint cluster region'ı, µ-bcr e19 ve e20 arasındaki üçüncü kırılma noktasını göstermektedir.

SH2'nin fonksiyonel bütünlüğündeki defektler fosfotirozin bağlanmasını ve ABL'nin transforme edici kapasitesini azaltır. Tirozin kinaz fonksiyonu üzerine SH3'ün negatif düzenleyici etkisi vardır. SH3'ün delesyonu ABL'nin transformasyonunu kolaylaştırır. ABL'nin C-terminal kısmında DNA-bağlayıcı bölge, nükleer lokalizasyon sinyalleri ve aktin için bağlanma bölgesi bulunur (22-24).

ABL ve BCR'nin çeşitli yapısal değişimleri BCR-ABL'nin lökomojenik transformasyonunu kolaylaştırır. BCR'nin N-terminalindeki çift sarmal motif tirozin kinaz aktivitesini artırır ve F-aktin'in ABL tarafından bağlanmasını sağlar. BCR'nin serin-treonin kinaz bölgesi, ABL tirozin kinaz ve p210<sup>BCR-ABL</sup> tarafından düzenlenen sinyal yollarını aktive eder. BCR'nin ABL'ye N-terminal füzyonu

ABL'nin SH2 segmentine geniş bir aminoasit sekansı ekler. BCR komşu SH3 kinaz düzenleyici bölge ile etkileşerek ABL'nin yapısal olarak aktif bir tirozin fosfokinaza dönüşmesine neden olur (25-27).

P210<sup>BCR\_ABL</sup> ve p190<sup>BCR\_ABL</sup> füzyon proteinlerinin tirozin fosfokinaz aktivitesi normal ABL proteini olan P145<sup>BCR\_ABL</sup>'den daha fazladır. P210<sup>BCR\_ABL</sup>'nin yapısı multipl protein etkileşimine neden olur ve farklı intraselüler sinyal yollarının katılımını sağlar. Birçok BCR bölgesi çeşitli adaptör proteinlerin bağlanmasına yardım eder. Bu adaptör proteinlerden bazıları growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2), CRK-oncogene like protein (CRKL), casitas B-lineage lymphoma protein (CBL) ve SRC homology 2-containing protein (SHC)'dir. GRB2'nin SH2 bölgesi P210<sup>BCR\_ABL</sup>'nin BCR kısmındaki bir tirozin rezidüsüne (Y177) bağlanır, bu olay P210<sup>BCR\_ABL</sup>'nin RAS'a bağlanmasını sağlar. RAS bir guanozin trifosfat bağlayıcı proteindir, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve KML patogenezindeki en belirgin sinyal yollarının merkezinde yer alır (Şekil 2.2). RAS'tan sonraki sinyal akışı tam olarak karakterize edilememiştir, JUN kinase (JNK) veya yeni adıyla stress-activated protein kinase (SAPK) yolağı gibi mitogen activated protein kinase (MAPKs)'ları içerebilir. P210<sup>BCR\_ABL</sup>'nin RAS'ı içermeyen sinyal kaskatları, C-Myc gibi, belirlenmiştir ama bunların KML patogenezindeki rolü belirsizdir (28-31).



Şekil 2.2. p210<sup>BCR\_ABL</sup>'nin sinyal yolları (1)

Şekil 2.2'de; RAS KML'deki birçok sinyal yolağının merkezinde yer alır. BCR-ABL'deki birçok bölge RAS için kontrol görevi yapar. RAS'ın aktivasyonu GRB2, CBL, SHC ve CRKL gibi adaptör proteinler üzerinden olur. Adaptör proteinler aynı zamanda p210<sup>BCR-ABL</sup>'yi PI-3 kinaz gibi fokal adhezyon komplekslerine ve JAK-STAT gibi diğer mesajcı sistemlere bağlar. RAS'tan sonraki sinyal akışı tam karakterize edilememiştir. Muhtemelen MAPKs özellikle de JNK yolağını içerir. BAP-1 BCR-associated protein 1, GRB2 growth factor receptor-bound protein 2, CBL casitas B-lineage lymphoma protein, SHC SRC homology 2-containing protein, CRKL CRK-oncogene-like protein, JAK-STAT Janus kinase-signal transducers and activators of transkription, FAK focal adhesion kinase, SOS son-of-sevenless, GDP guanozin difosfat, GTP guanozin trifosfat, SRE stimulated response element, Ser-thr serin-treonin, Y177 bir tirozin rezidüsünü, GEF GDP-GTP exchange factor, SH SRC homology domain'i göstermektedir.

### **iii-KML'nin Hücresel Biyolojisi**

KML myeloproliferatif bir hastalıktır. Myeloid progenitor hücre çeşitli matürasyon evrelerine çoğalarak prematür olarak periferik kana geçer ve çeşitli ekstramedüller bölgelere yerleşir. Myeloid progenitor hücrelerin düzensiz ekspansiyonu proliferatif kapasitedeki değişikliklerin ve kendini yenileme ile diferansiyon arasındaki dengenin diferansiyona doğru kayması sonucu oluşur. Sonuçta progenitör hücrelerin sayısı artarken kök hücre havuzunun sayısı azalır. Kök hücreleri proliferatif kompartmanın parçası haline gelir, bu da neoplastik hücre popülasyonunun daha sonraki mature kompartmanlara ekspansiyonuna, aynı zamanda sitokinler ve kemik iliğindeki mikroçevreden gelen büyümeyi düzenleyici sinyallere daha az duyarlı hale gelmesine yol açar (32,33).

İmmatür hematopoetik KML progenitör hücrelerinin kemik iliğinin stromal elementlerine defektif adhezyonu onların periferik kana geçişini kolaylaştırabilir. Normal hematopoetik progenitor hücreler ekstraselüler matrikse veya immobil büyümeyi-düzenleyici sitokinlere bağlanırlar. Bu bağlanma progenitör hücre yüzeyindeki resptörlerle özellikle de integrinlerle olur. İntegrinler hücre yüzeyindeki glikoproteinlerdir.  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 kısımdan oluşurlar.  $\alpha$  zinciri ligand spesifitesini belirlerken,  $\beta$  zinciri ligand bağlandıktan sonraki sinyal-transdüksiyon yolağını başlatır. Bu sinyaller hücre iskeletindeki adhezyon

proteinlerinin ve RAS-MAPK yolağının aktivasyonuna neden olur. Ph-pozitif hücrelerin P210<sup>BCR-ABL</sup>'ye karşı oluşturulmuş antisense oligonükleotidlerle veya P210<sup>BCR-ABL</sup>'yi hedef alan tirozin kinaz inhibitörleriyle preinkubasyonu ve interferon alfa ile tedavisi KML hücrelerindeki adhezyon defektinin düzelmesine yol açmıştır (34-37).

Programlanmış hücre ölümü veya apoptozisin supresyonunun da KML patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. P210<sup>BCR-ABL</sup> sentezleyen hematopoetik progenitör hücreler büyüme faktörlerine bağımlılıktan kaçabilir ve sitotoksik ilaçlara ve radyasyona dayanabilir. Antiapoptotik mekanizmanın aktivasyonu P210<sup>BCR-ABL</sup>'nin fosfotirozin kinaz aktivitesi başta olmak üzere, aynı zamanda adaptör protein bağlanmasına ve fosforilasyon bölgelerine bağlı gibi görünmektedir. BCR-ABL, BCL<sub>x</sub> gibi antiapoptik mitokondriyel proteinlerin ekspresyonunu indükler (38-41).

Spesifik sitokinlerin ekspresyonu KML progenitör hücrelerinin ekspansiyonunu artırabilir. KML'li hastaların serumları hematopoetik hücre proliferasyonunu stimule edebilir. İleri evre hastalığı olan KML'li hastaların kemik iliğinde bol miktarda interlökin 1-β üretildiği gösterilmiştir. İnterlökin 1-β'nin interlökin-1-reseptör antagonistleriyle veya solubl interlökin-1-reseptörleriyle inhibisyonu KML hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir (42-43).

#### **iiii-BCR-ABL Negatif KML Patogenezi**

Az sayıda görülen BCR-ABL negatif kronik myeloproliferatif hastalıkların (KMH) çoğu klinik ve laboratuvar bulguları ile KML'den ayrılamaz. BCR-ABL negatif KMH'nin moleküler patogenezi çok az anlaşılmıştır ama vakaların az bir kısmında moleküler analizlerle gösterilebilen akkiz resiprokal kromozom translokasyonları ve tirozin kinazları kodlayan BCR-ABL dışında bazı diğer füzyon genleri saptanmıştır (41,44-47).

5q31-33 ve 8p11'i hedef alan translokasyonların incelenmesi ile bir çok bilgi elde edilmiştir. 5q31-33 5.kromozomdaki platelet derived growth factor B (PDGFB) geni, 8p11 8.kromozomdaki fibroblast growth factor receptor 1 ( FGRF1) genidir. Her 2 gen de tirozin kinaz kodlayan genlerdir. Bu kromozomlardaki farklı translokasyonlar sonucu BCR-ABL benzeri füzyon proteinleri oluşur (Tablo2.1). FGRF1 geni ile füzyon yapan partner genler 2NF198, CEP110, FOP ve BCR'dir.

PDGFRB ile füzyon yapan partner genler ETV6/TEL ,H1P1, H4/D10S170 ve RAB5'tir. Partner genler dimerizasyon ve oligomerizasyona neden olarak füzyon proteinlerinin aktivasyonuna neden olurlar. Sporadik vakalar halinde bildirilen diğer füzyon genleri ETV6-ABL, ETV6-Jak2, BCR-JAK2, ETV6-SYK2'dir. Ligandla stimule olan tirozin kinazlar STAT, Ras/MAPK, P13K ve PLCy'yi içeren birçok sinyal yolağının aktifleşmesine neden olurlar (48-59).

8p11 myeloproliferatif sendrom (EMS) veya kök hücre lösemi lenfoma sendromu (SCLL), 8p11 translokasyonlarını içeren hastalıkları içine alır. 5q31-33 rearanjmanı olan hastaların çoğu erkektir ve ortalama yaşları 50-60'tır. EMS'li hastaların ortanca yaşı 32'dir ve erkek / kadın oranı 1.5:1'dir. 5q ve 8p rearanjmanlarının her ikisi de splenomegali ve periferik kan veya kemik iliğindeki eozinofili ile ilişkilidir. Trombositoz ve bazofili nadirdir fakat 5q hastalarında değişen oranlarda monositoz olabilir. Akut lösemiye transformasyon 5q hastalarının az bir kısmında görülürken ve dönüşüm süresi 9-12 yıl iken, EMS daha agresif seyrederek ve hızla 6-9 ay içinde akut lösemiye transforme olur (44,60,61).

KML onkogenezinde görülen bu füzyon genlerinden bazıları aynı zamanda bazı akut lösemi vakalarında da görülmüştür. KML onkogenezindeki bu gelişmelere rağmen Ph\* negatif KML'li vakaların büyük kısmındaki moleküler mekanizma halen bilinmemektedir (41,62,63).

**Tablo 2.1.** KML onkogenezinde rol aldığı düşünülen bazı füzyon genleri (44)

<u>Füzyon geni</u>	<u>Translokasyon</u>
BCR-ABL	t (9;22)(q34;q11)
ETV6-ABL	t (9;12)(q34;p13)
ZNF198-FGFR1	t (8;13)(p11;q12)
FOP-FGFR1	t (6;8)(q27;p11)
CEP110-FGFR1	t (8;9)(p11;q33)
BCR-FGFR1	t (8;22)(p11;q22)
ETV6-PDGFRB	t (5;12)(q33;p13)
HIP1-PDGFRB	t (5;7)(q33;q11)
H4-PDGFRB	t (5;10)(q33;q21)
RAB5-PDGFRB	t (5;17)(q33;p13)
ETV6-JAK2	t (9;12)(p24;p13)
BCR-JAK2	t (9;22)(p24;q11)
ETV6-SYK2	t (9;12)(q22;p12)

#### iv-KML'nin Sitogenetik ve Moleküler Evrimi.

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte genellikle tedaviye direnç, kan ve kemik iliğindeki blastlarda artma, bazofili, tedaviyle ilişkisiz olarak trombosit sayısında artma veya azalma, açıklanmayan ateş, splenomegali, ekstramedüller hastalık, kilo kaybı, kemik ve eklem ağrısı görülür (1).

Akselere ve blastik faza geçişte hastaların % 60-80'de yeni sitogenetik ve moleküler değişiklikler oluşur. KML'li hastaların % 5'inden fazlasında görülen sekonder değişiklikler major değişiklikler olarak adlandırılır. En sık görülen değişiklikler; +8 (Trizomi 8) (% 34), +Ph\* (ek Ph\* kromozomu) (% 30), izokromozom i(17q) (% 20), +19 (Trizomi 19) (%13), -Y (monozomi Y) (% 8), +21 (Trizomi 21) (% 7), +17 (Trizomi 17) (% 5)ve -7(monozomi 7) (% 5)'tir. Yapısal yeniden düzenlenmeye en çok katılan kromozom segmentleri 1q, 3q21, 3q26, 7p, 9p, 11q23, 12p13, 13q11-14, 17p11, 17q10, 21q22 ve 22q10'dur. Bu segmentler kırılmaya yatkındır (14,64,65).

i(17) ve onu izleyen +8 genellikle erken değişikliklerdir, trizomi 19 genellikle daha geç görülür. Bazı kombinasyonlar diğerlerinden daha sık görülür. Özellikle +8, +Ph\* ve i(17q) genellikle birlikte bulunur. Bazı kombinasyonlar (+8,i(17); +8,+19; +19,+Ph\*) arasında pozitif ilişki varken, i(17q),+19 ve i(17q) arasında negatif ilişki vardır. En sık görülen sekonder değişiklikler genellikle belli bir sırayla gerçekleşir, i(17q) ile başlar, bunu +8, + Ph\* ve sonra +19 izler (14).

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte en sık görülen moleküler genetik anomaliler ise, BCR/ABL transkriptinin artmış ekspresyonu, EVI-1 gen up-regülasyonu, artmış telomeraz aktivitesi ve tümör supresor genleri olan RB1, TP53 ve CDKN2A'daki mutasyonlardır (66-71).

Kronik fazda verilen tedavi ile sitogenetik evolüsyon paterni arasında ilişki gösterilmiştir. +8 busulfan tedavisi sonrası % 44 oranında görülürken, HU tedavisi sonrası % 12 oranında görülür. IFN- $\alpha$  tedavisi ve KHT sonrasında görülen sekonder değişiklikler genellikle daha nadir görülenlerdir ve geçici olabilirler. Diverjan klonlar ve pseudodiploidi busulfan ve HU tedavisine göre KHT sonrası ve IFN- $\alpha$  sonrası daha sık görülür. Busulfan tedavisi sonrası, sık görülen sekonder değişiklikler olan +8 ,+Ph\*, i(17q) ve +19'un görülme sıklığı busulfanın KML

tedavisinde artık daha az kullanılması nedeniyle azalabilir. İmatinib tedavisi ile sekonder değişiklikler arasındaki ilişki tam bilinmemektedir (72-75).

AML ve myelodisplazi ile ilişkili translokasyonlar ve inversiyonlar olan inv(3)(q21;q26), t(3;21)(q26;q22) ve t(15;17)(q22;q12-21) hariç myeloid ve lenfoid blastik krizler arasında sitogenetik evolüsyon paterni bakımından birkaç istisna dışında fark yoktur. Myeloid blastik krizde i(17q) ve Tp53 mutasyonu insidansı fazla iken , lenfoid blastik krizde monozomi 7, hipodiploidi ve CDKN2A daha fazla görülür (76-85).

Sekonder değişikliklerin prognoza etkisi konusunda farklı görüşler vardır. Birçok çalışmada sekonder değişikliklerin olmamasının daha iyi prognoz belirttiği bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda sekonder değişiklik olan ve olmayanlar arasında prognostik fark saptanmamıştır. i(17q) ve 17q kaybıyla sonuçlanan diğer değişikliklerin kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak blastik fazda trizomi 8 ve + Ph<sup>\*</sup>u da kötü prognozu gösterebilir (86-90).

### **2-3. KML'de Minimal Rezidüel Hastalığın Sitogenetik ve Moleküler Monitorizasyonu**

KML tedavisi almakta olan hastaların tedaviye cevaplarının değerlendirilmesinde ve relapsın erken farkına varılmasında minimal rezidüel hastalığın (MRH) monitorizasyonu önemlidir. Sitogenetik relaps genellikle hematolojik relapsa öncülük eder, bu nedenle relapsın erken saptanmasıyla erken müdahale imkanı doğar. MRH'ın saptanmasında sitogenetik ve moleküler teknikler kullanılır (1,13).

#### **i-Sitogenetik yöntemler:**

- Metafaz sitogenetiği: Sensitivitesi düşüktür. 20-50 metafaz incelenir. Eğer sitogenetik anomali hücrelerin en az % 2-5'inde yoksa saptanamaz. Sitogenetik çalışma bölünen hücreleri gerektirdiğinden periferal kanda çalışılmaz, kemik iliği aspirasyon örnekleri gerektirir. Tek avantajı hastalık progresyonu ile birlikte ek olarak oluşan karyotipik anomalilerin de saptanabilmesidir.

- İnterfaz hücrelerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği: Bu yöntemde kullanılan 3'ABL ve 5'BCR probları kırmızı ve yeşil floresan verir. Normal hücrelerde normal ABL ve BCR genlerini gösteren 2 kırmızı ve 2 yeşil sinyal saptanır. BCR-ABL pozitif hücrelerde normal ABL ve BCR genlerini

gösteren 1 kırmızı ve 1 yeşil sinyal, BCR-ABL füzyon geni olanlarda ise birleşik kırmızı-yeşil sinyal saptanır. Yalancı-pozitiflik oranı % 10-15'lerdedir. Avantajı; 100-500 gibi çok sayıda hücre incelendiği için, kemik iliği örneklenmesine gerek kalmadan periferik kanla çalışılabilmesidir. Dezavantajı; yüksek yalancı-pozitiflik oranı ve uygulanan tekniğe bağımlı olmasıdır (91).

-Hipermetafaz FISH tekniği: 400-500 metafaz incelenir. Böylece yalancı-pozitiflik oranı minimize edilir. Periferik kana uygulanmaz. Kemik iliği aspirasyon örneklenmesi gerektirir.

#### ii-Moleküler yöntemler :

- Southern Blot (SB) tekniği: BCR probu kullanılarak genomik DNA düzeyinde BCR genindeki kırılma noktaları saptanabilir. Pahalıdır ve sensitivitesi düşüktür (92-94).

- Western Blot (WB) tekniği: C-terminal ABL'ye karşı oluşturulan anti-ABL antikoları kullanılarak periferik kanda veya kemik iliği aspiratlarında BCR-ABL proteini saptanır. Sensitivitesi düşüktür.

- Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR): RNA düzeyinde BCR-ABL transkriptlerini saptar.  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  lara ulaşan yüksek sensitivitesi vardır. Periferik kan örneği ile çalışır. Böylece rutin kemik iliği aspirasyon örneklemesine gerek kalmaz. Birçok merkezde MRH'ın monitorizasyonunda tercih edilen yöntem haline gelmiştir (95-97).

MRH'ın monitorizasyonu için önerilen yöntemler verilen tedaviye göre farklılık göstermektedir (13,98):

-IFN- $\alpha$  tedavisi alanlar için öncelikle sitogenetik yöntemler önerilmektedir. Metafaz sitogenetiği standart yöntem olmakla birlikte FISH yavaş yavaş onun yerini almaktadır.

KML'li hastanın kemik iliğindeki sitogenetik yanıtın sınıflanmasında şu standart şema kullanılmaktadır:

- Yanıt yok : % 100 Ph<sup>\*</sup>-pozitif metafazlar
- Minor yanıt : % 35-95 Ph<sup>\*</sup>-pozitif metafazlar
- Parsiyel yanıt : % 1-34 Ph<sup>\*</sup>-pozitif metafazlar
- Tam yanıt : % 0 Ph<sup>\*</sup>-pozitif metafazlar

Tam ve parsiyel yanıtlar major yanıt olarak da gruplandırılır.



Yapılan birçok çalışmada özellikle erken dönem hastalığı olanlarda oluşan parsiyel veya tam yanıtın artmış sağkalım süresi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu da IFN- $\alpha$  tedavisi alan hastaların monitorizasyonunda sitogenetik analizlerin faydalı olduğu destekler. M.D Anderson kanser merkezinde IFN- $\alpha$  tedavisi alanlara her 6-12 ayda bir kemik iliği aspirasyonunda sitogenetik analiz yapılmaktadır. % 10'dan az Ph<sup>\*</sup>-pozitif hücre kalana kadar her 3 ayda bir periferik kandan interfaz FISH yapılmakta, daha sonra hipermetafaz FISH yapılmaktadır. IFN- $\alpha$  tedavisi ile tam sitogenetik remisyona sağlayan hastalarda persistan RT-PCR pozitifliği saptanmıştır. Benzer olarak tam sitogenetik remisyona sağlayan ve RT-PCR negatif olan hastaların yapılan kemik iliği kültürlerinde halen BCR-ABL füzyon transkripti ekspresyon ettikleri görülmüştür. Bu gözlemler şu fikri destekler; tam sitogenetik ve moleküler cevabı olanlar halen MRH ile ilişkili olabilir fakat bu klinik relaps ile sonuçlanmayabilir. IFN- $\alpha$  tedavisi alanlarda kalitatif RT-PCR'ın değeri yoktur. Seri kantitatif RT-PCR ile yüksek veya artmakta olan BCR-ABL düzeyleri relapsı destekler, düşük veya düşmekte olan BCR-ABL düzeyleri ise remisyona koreledir. Maksimal sitogenetik yanıt sonrası BCR-ABL /ABL oranı < 0.045 olanlarda sitogenetik relaps riski düşük saptanmıştır. Sonuç olarak IFN- $\alpha$  ile tam sitogenetik remisyona sonrası hastaların hem DNA hemde RNA düzeyinde monitorizasyonu önerilmelidir. Sitogenetik ile reziduel hastalık varlığı, RT-PCR ile de relaps riski değerlendirilebilir (1,99-104).

- KHT sonrası periferik kanda yapılan seri kantitatif RT-PCR analizleri sonrası hastalar relaps için yüksek ve düşük riske ayrılabilirler. KHT sonrası remisyonda olanlarda persistan olarak düşük, düşme eğiliminde olan veya saptanmayan düzeylerde BCR-ABL gözlenir. KHT'dan 6-12 ay sonra saptanamayan düzeylerde BCR-ABL olanlar bunu genellikle 5 yıla kadar varan sürelerde devam ettirirler ve relaps için düşük risklidir. Bu hastalar için nadiren kemik iliği aspirasyonu endikasyonu olur. Zıt olarak KHT'den 1-5 yıl sonra zayıf PCR pozitifliği olanlarda bile yüksek relaps oranları görülmüştür. BCR-ABL transkript düzeyleri artanlarda veya persistan olarak yüksek kalanlarda aylar içinde Ph<sup>\*</sup> pozitifliği gelişir. RT-PCR ile hastalığın ilerlediği düşünülen hastalarda böylece tümör yükü azken erken müdahale imkanı doğar (105,106).

International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) KHT sonrası periferik kandan RT-PCR örneklenmesini ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2-5 yılda 6-12 ayda bir, 5 yıldan sonra ise yılda bir önermektedir. BCR-ABL transkript düzeyleri persistan olarak pozitif kalanlara veya artanlara kemik iliği aspirasyondan sitogenetik analiz önerilmektedir.

KHT sonrası MRH monitorizasyonunda RT-PCR geniş kabul görse de moleküler relaps konusunda halen bir konsensus sağlanmış değildir. Çünkü RT-PCR pozitifliği her zaman hastalığın ilerlediğini göstermez. Moleküler relaps için çeşitli kriterler önerilmektedir: Daha önce negatif veya düşük transkript düzeyi olanlarda BCR-ABL /ABL oranı 0.02 ise moleküler relaps kriteri tam sağlanamaz. Bu vakalarda 2-3 ay içinde analiz 2 kez tekrarlanarak hastalık seyrine bakılmalıdır. Ama eğer birden fazla analizde BCR-ABL/ABL oranı  $\geq 0.05$  ise moleküler relaps için yeterlidir. Moleküler remisyon için konsensus sağlanmış kriterler yoktur (105).

-İmatinib tedavisi almakta olan hastalarda da hastalık monitorizasyonu için RT-PCR kullanılmaktadır. Fakat çalışmalar halen devam ettiği için yöntemin etkinliği konfirme edilmelidir (107).

Sonuç olarak KML'de kür kavramını moleküler yöntemlerle açıklamak tam olarak mümkün değildir.

#### **2-4.KML Tedavisi**

KML tedavisinde son yüzyıl içinde büyük değişiklikler olmuştur. Tedavideki ilk amaç lösemik hücre kitlesini kontrol altına almaktır. Bu tedavi konvansiyonel tedavi olarak adlandırıldı. Yüzyılın ilk yarısında bu amaçla iyonize radyasyon ve bazı seçilmiş sitotoksik ajanlar özellikle busulfan, yüzyılın ikinci yarısında ise esas olarak hidroksiüre kullanıldı. Fakat bu tedavilerin hastalığın ilerlemesine etkisinin olmadığı ve sağkalımı uzatmadığı görüldü. Böylece konvansiyonel tedavinin palyatif bir tedavi olduğuna karar verildi.

1980'lerin ortasında tedaviye interferon sunuldu. Interferon esaslı rejimlerin sağkalımı uzattığı, akselere ve blastik faza geçişi yavaşlattığı ve hastaların bir kısmında sitogenetik remisyon sağladığı saptandı. Aynı dönemlerde kullanılmaya başlanan allojeneik kök hücre transplantasyonunun kür sağlayan tek tedavi biçimi olduğu bildirildi.

Son dönemlerde otolog kök hücre transplantasyonu ve moleküler tedavi yöntemleri ile ilgili yeni gelişmeler kaydedilmektedir (1,3,108-112).

### **i-Konvansiyonel sitotoksik sitoredüktif kemoterapi**

Kronik faz KML'de başlangıçta, artmış beyaz küre sayısı kontrol altına alınmalı, splenomegaliye bağlı semptomlar azaltılmalı ve metabolik komplikasyonlar tedavi edilmelidir. Metabolik komplikasyonlardan hiperürisemi ve hiperürikozüri sık görülür. Tedavide hidrasyon, allopurinol kullanılır ve sodyum bikarbonat ile idrarın alkalinizasyonu sağlanır. Beyaz küre sayısının kontrol altına alınması için lökoforez kullanılabilir. Etkisi geçicidir ve başlıca 2 grup hastada faydalı olabilir (5,113):

- Lökostaz bulgusu olan hastalar (114).
- Gebe hastalar, özellikle kemoterapinin fetüs için yüksek risk taşıdığı gebeliğin erken dönemlerinde (115,116).

Başlangıçta seçilecek sitotoksik tedavi beyaz küre sayısını düşürmek için gerekli zamana, hastanın tedaviye uyum kabiliyetine, yaşına, ilaç yan etkilerine ve KHT planına göre değişir.

### **Hidroksiüre (HU)**

En sık kullanılan sitotoksik ajandır. Ribonukleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini etkiler. Dozu beyaz küre sayısına bağlı olarak başlangıç tedavisinde 1-6 g/gün oral olarak başlanır. Beyaz küre sayısını 5000-15000/mm<sup>3</sup> arasında tutacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Stabil doz sağlanana kadar haftalık beyaz küre sayısı ölçülmelidir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra genellikle 0.5-2g/gün dozunda kullanılır, bu dönemde 2-3 ayda bir beyaz küre ölçümü yeterlidir. Beyaz küre sayısı 5000/mm<sup>3</sup>'in altına düştüğünde geçici olarak kesilmelidir.

IFN- $\alpha$  ile kombine kullanıldığı durumlarda IFN- $\alpha$ 'ya hematolojik cevap sağlandıktan sonra hidroksiüre azaltılarak kesilir (117).

Başlıca yan etkisi sıklıkla megaloblastik eritropoezle birlikte seyreden hematopoezin reversibl supresyonudur, ilaç kesildikten sonra aplazi düzeldir. Nadiren allerjik reaksiyonlar görülür. Diğer komplikasyonları oral aftöz ülserasyonlar ve tırnak distrofidir. Yüksek dozlarda bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Gebeliğin ilk trimesterinde teratojen olabileceği bildirilse de kabul

gören görüş mutajen olmadığı ve gebelikte kullanılabileceği yönündedir (112,113,118).

Hidroksiüre kullanımı ile beyaz küre sayısında etkin kontrol sağlanmasına rağmen, hastaların büyük kısmında Ph\* pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür. Yüksek doz hidroksiüre ile yapılan bazı çalışmalarda parsiyel veya tam Ph\* negatifliği sağlanmıştır (119).

Hidroksiüre ve busulfan tedavisi karşılaştırıldığında median sağkalım süresi 58 aya 45 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise % 44'e karşı % 32 saptanmıştır.

Transplant sonrası dönemde gelişebilen interstisyel pnömoni gibi komplikasyonlar busulfana kıyasla HU ile daha az görülmüştür. Sağkalım süresinin daha uzun olması, yan etkilerinin daha az olması ile HU busulfanın yerini almıştır. HU özellikle ileri yaşta eşlik eden hastalığı olanlarda ve IFN- $\alpha$  tedavisini tolere edemeyenlerde tercih edilebilir.

### **Busulfan**

Alkilleyici bir ajandır. 4-6 haftada beyaz küre sayısını ve dalak boyutunu azaltır. Başlangıç dozu oral olarak 6-8g/gün'dür. Beyaz küre sayısı tedavi öncesi sayının % 50'sine inince busulfan dozu % 50 azaltılmalıdır. Eğer beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'in altına düşmüşse busulfan kesilir. İlaç kesildikten sonra 2-3 hafta daha beyaz küre sayısı düşmeye devam eder. Beyaz küre sayısı stabil olunca 1-3 mg/gün gibi düşük dozda tekrar başlanabilir veya intermitan doz uygulaması (örneğin haftada bir 2-4 mg) yapılabilir (112).

Ciddi yan etkileri vardır. Uzamış ve bazen irreversibl olabilen aplaziye neden olabilir. Busulfan kesildikten sonra aplazinin düzelmesi haftalar sürebilir. Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi uzun süre kullanımında myelodisplazi ve AML'yi indükleyebilir. Diğer yan etkiler azospermi, amenore, döküntü, öksürük, ateş, pulmoner infiltrasyon ve solunum yetmezliği ile karakterize pulmoner sendrom ve Addison benzeri sendromdur (120).

Hidroksiüreye avantajı beyaz küre sayısını daha yavaş düşürdüğü için daha az sıklıkla beyaz küre sayımı gerektirmesidir. Bu nedenle HU tedavisi için beyaz küre monitorizasyonu yaptıramayan hastalarda tercih edilebilir. KHT planlan hastalarda kullanılmamalıdır.

### Homoharringtonin(HHT)

HHT cefhalotaxus fortuneii ağacından elde edilen bir semi-sentetik bitkisel alkaloiddir. İlk çalışmalar AML ve MDS tedavisinde yapılmıştır. Daha sonra KML tedavisindeki etkisi araştırılmıştır.

Geç dönem kronik faz KML tedavisinde tek başına HHT ile HHT+ Sitarabin (Ara-c) karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen 173 hastada her iki grupta tam hematolojik yanıt (THY)ve sitogenetik yanıtlar benzerken HHT+ Ara-c ile sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (121,122).

Sonraki çalışmalarda HHT erken dönem kronik faz KML tedavisinde denenmiştir. HHT 6 siklus halinde remisyon indüksiyonu olarak verilmiş, daha sonra IFN- $\alpha$  ile idame verilmiştir. 6 ay sonraki sonuçlar HHT'nin IFN- $\alpha$ 'ya üstün olduğu göstermiştir. Bu da HHT'in gelecekteki tedavilerde IFN- $\alpha$ , Ara-c, İmatinib ve diğer ilaçlara eklenebileceğini destekleyebilir (123).

Daha sonra HHT, IFN- $\alpha$ , ve ara-c ile kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. HHT + IFN- $\alpha$  + ara-c, IFN- $\alpha$  + ara-c ve tek başına IFN- $\alpha$ 'nın 6 aylık sonuçları değerlendirildiğinde üçlü kombinasyon tedavisinde sitogenetik cevabın daha iyi olduğu gözlenmiştir (124) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2** HHT+IFN- $\alpha$ +ara-c ile 6 aylık yanıt oranları

6 aylık yanıt	HHT+IFN- $\alpha$ +ara-c	INF- $\alpha$ + ara-c	INF- $\alpha$
Hasta sayısı	42	148	274
Tam Hematolojik Yanıt	98	70	67
% sitogenetik yanıt			
- major yanıt	67	49	39
-Tam yanıt	33	18	12

Kümülatif yan etki olarak anemi saptanmıştır. Doz azaltılması ve haftalık eritropoetin enjeksiyonları ile anemide düzelme sağlanmıştır.

Halen HHT'nin alternatif uygulama yolları (oral veya subkutan), etkinliğini artırma ve toksisiteyi azaltma yolları araştırılmaktadır (124,125).

### Diğer sitotoksik ajanlar:

Siklofosamid, melfelan, klorambusil, 5- tiyoguanin, dibromomannitol ve 6-merkaptopurinin busulfana avantajı gösterilmemiştir. Hidroksiüre veya busulfana cevap vermeyen hastalar genellikle bu ilaçlara da cevap vermez. Splenik radyasyon,

total vücut radyasyonu ve radyoaktif fosforun tarihi önemi vardır. Günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Splenomegali genellikle sitotoksik tedavi ile kontrol altına alınır. Eğer kontrol edilemiyorsa splenektomi veya splenik radyasyon denebilir. Yan etkilerinin fazla olmasından dolayı splenik radyasyon eğer hasta splenektomi için uygun değilse düşünülmelidir. Splenektominin hastalık seyrine etkisi yoktur, transplantasyon sonrası sağkalımı da etkilemez, sadece fiziksel şikayetleri azaltır (5).

### **5-Aza-2'-Deoksisitidin**

Birçok solid kanser ve MDS,AML ve KML gibi hematolojik kanserlerde hastalık progresyonunda ve rezistansta DNA metilasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. DNA metilasyonunun önlenmesinin kanser tedavisindeki etkinliği konusunda büyük merak uyanmıştır. 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksiazasitidin (desitabin) DNA metil-transferaz enzim inhibisyonu yoluyla hipometilasyonu indükleyebilen sitidin analoglarıdır. Her iki ajanın da P15<sup>INK4b</sup>'nin metilasyonunu inhibe ederek MDS'de etkili olduğu daha önceden gösterilmiştir. KML'nin ilerlemesinin BCR-ABL'nın Pa promoter bölgesinin hipermetilasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda desitabin kullanımı ile blastik fazda % 25, akselere fazda % 53 oranında cevap elde edilmiştir (126,127).

Desitabinin busulfan veya siklofosfamid ile kombine edilerek allojeneik KHT öncesinde hazırlayıcı rejim olarak veya allojeneik transplant sonrasında relaps tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (128).

### **ii-İnterferon-alfa (IFN-α) tedavisi:**

IFN-α tedavisi allojeneik KHT yapılamayan KML'li hastalar için tercih edilen tedavi şekli haline gelmiştir. Sitogenetik yanıtı indükler ve konvansiyonel kemoterapiye göre kronik faz süresini ve sağkalım süresini uzatır (129-135).

### **Etki mekanizması**

IFN-α'nın moleküler ve biyolojik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. In vitro çalışmalarda IFN-α'nın antiproliferatif etkisi olduğu, adhezyon ve progenitor hücre/stroma etkileşiminin normalizasyonunu sağladığı ve düzenlediği gösterilmiştir. IFN-α'nın özellikle β-integrin fonksiyonunun normalizasyonunu sağlayarak adhezyonu artırdığı düşünülmektedir. IFN-α aynı

zamanda stromal bölgede bazı lokal parakrin büyüme faktörlerinin sekresyonunu da düzenler. İnterlökin-1 reseptor antagonisti, transforming büyüme faktörü ve MIP-1 $\alpha$  gibi inhibitör sitokinlerin sekresyonunu artırır.

IFN- $\alpha$ 'nın etkisi direk olarak anti-proliferatif bir etki veya immun sistem üzerinden anti-lösemik hücre-aracılı cevabın artırılması şeklinde indirekt bir etki olabilir. IFN- $\alpha$  Ph\*-pozitif hücrelerde HLA molekül ekspresyonunu artırabilir, böylece HLA bağlı lösemik peptid antijen sunucu hücreler ve T-lenfositler tarafından daha etkin biçimde tanınabilir (136,137).

IFN- $\alpha$ 'nın direk olarak DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebileceği düşünülmektedir. İnterferon regülatuar faktör (IRF) genlerinin ekspresyonunun, özellikle IRF-1/IRF-2 oranının yüksek olmasının iyi sitogenetik ve moleküler cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir. p210<sup>BCR-ABL</sup> mRNA'nın transkripsiyonunun inhibisyonu da olası etki mekanizmaları arasındadır (138).

IFN- $\alpha$ 'nın membran reseptörüne bağlamasıyla birçok genin transkripsiyonunu düzenleyen bazı sinyal yolları aktive olur. Bu yolların birçoğu aynı zamanda BCR-ABL tirozin kinaz onkoproteini P210 tarafından da aktive edilir. Önemli bir fark ICSBP'dir,BCR-ABL eksprese eden hücrelerde down-regule olurken, IFN- $\alpha$  ile up-regule olur. ICSBP eksprese edemeyen farelerin kronik faz KML benzeri bir myeloproliferatif sendrom geliştirdiği göstermiştir (139).

IFN- $\alpha$ 'nın Fas-aracılı apoptozisi etkilediği de düşünülmektedir. IFN- $\alpha$  Fas-reseptör/Fas-ligand sistemini up-regule ederek apoptozisi indükler (140).

### **Doz**

IFN- $\alpha$  subkütan uygulanır. Yapılan randomize ve randomize olmayan çalışmalarda haftada 3 gün 3 milyon ünite (MIU) (toplam doz) ile 5 MIU/m<sup>2</sup>/gün arasında değişen dozlar kullanılmıştır. Doz ile verilen yanıt, yanıt süresi ve sağkalım süresi arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 2.3).

### **Tedavi Süresi**

Tedavi süresi ile ilgili kanıtı dayalı veriler yetersizdir. İtalyan grubu tarafından önerilen şudur: Eğer 6 ay sonrasında THY oluşmamışsa veya 1 yıl sonunda sitogenetik yanıt belirgin değilse (Ph\* negatif metafaz > % 35 değilse) veya 2 yıl sonunda major yanıt yoksa (Ph\* negatif metafaz > % 65 değilse) IFN- $\alpha$  kesilmesi önerilir. Eğer sitogenetik yanıt kaybolmuşsa yine tedavinin kesilmesi

önerilir. Eğer sitogenetik yanıt stabil ise ve parsiyel yanıt varsa (Ph\* negatif metafazlar % 66-99 ise) tedavinin devamı, sitogenetik yanıt stabil ve tam yanıt varsa 2 yıl sonra tedavinin kesilmesi önerilir. Kantitatif moleküler rezidüel hastalık değerlendirmesi tedaviyi kesmek için daha iyi bilgi sağlayabilir (141-144).

**Tablo 2.3.** IFN- $\alpha$ 'nın tek başına veya düşük doz ara-c (DDAC) ile kombine olarak kullanıldığı önemli çalışmalar (141).

		IFN- $\alpha$ Doz MIU/Gün	Vaka sayısı	Major sitogenetik Yanıt *	5 yıllık sağkalım
Ozer ve ark., 1993	IFN- $\alpha$ <sup>1</sup>	5/m <sup>2</sup>	128	% 24	% 52
KML İtalyan Grubu, 1994	IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	5/m <sup>2</sup>	218	% 19	% 60
Schofield ve ark., 1994	IFN- $\alpha$ <sup>3</sup>	2/m <sup>2</sup>	41	% 17	% 62
Hehlmann ve ark., 1994	IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	5/m <sup>2</sup>	133	% 6	% 58
Kantarjian ve ark., 1995	IFN- $\alpha$ <sup>3</sup>	5/m <sup>2</sup>	274	% 38	% 62
Allan ve ark., 1995	IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	5/m <sup>2</sup>	293	% 10	% 50
Ohnishi ve ark., 1995	IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	5/m <sup>2</sup>	85	% 15	% 63
Thaler ve ark., 1996	IFN- $\alpha$ <sup>1</sup>	3.5 total	80	% 12	% 50
Guilhot ve ark., 1997	IFN- $\alpha$ <sup>4</sup>	5/m <sup>2</sup>	361	% 21	% 62
Guilhot ve ark., 1997	IFN- $\alpha$ +DADC <sup>4</sup>	5/m <sup>2</sup>	360	% 35	% 70
Benelux, 1998	IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	3 total	100	% 16	% 54
Mahon ve ark., 1998	IFN- $\alpha$ <sup>3</sup>	5/m <sup>2</sup>	116	% 43	% 68
Kantarjian ve ark., 1999	IFN- $\alpha$ +DADC <sup>3</sup>	5/m <sup>2</sup>	186	% 45	% 68
KML İtalyan grubu, 1999	IFN- $\alpha$ <sup>1</sup>	5/m <sup>2</sup>	272	% 22	% 63
Lindauer ve ark., 1999	IFN- $\alpha$ +DADC <sup>1</sup>	5 total	65	% 11	% 56
Kloke ve ark., 2000	IFN- $\alpha$ <sup>3</sup>	4/m <sup>2</sup>	71	% 30	% 60
KML İtalyan grubu, 2001	IFN- $\alpha$ <sup>4</sup>	5/m <sup>2</sup>	263	% 18	% 65
KML İtalyan grubu, 2001	IFN- $\alpha$ +DADC <sup>4</sup>	5/m <sup>2</sup>	275	% 28	% 68

\* Major sitogenetik yanıt (Ph\* negatif % 66-100).



1 Çok merkezli randomize olmayan çalışma, 2 IFN- $\alpha$ 'nın konvansiyonel kemoterapi ile karşılaştırıldığı tek merkezli randomize çalışma, 3 Çok merkezli randomize olmayan çalışma, 4 IFN- $\alpha$  ile IFN- $\alpha$ +DADC'nin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize çalışma.

### **Yan Etkiler**

IFN- $\alpha$  ile erken dönemde en sık grip benzeri semptomlar; ateş, halsizlik, bulantı, terleme, anoreksi, miyalji, artralji, baş ağrısı görülür. Bunlar hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür. Daha geç dönemde apati, ajitasyon, insomni, depresyon, kemik ve kas ağrısı, hepatotoksisite, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinuri, kardiyopulmoner semptomlar (perikardit, öksürük), immunhemolitik anemi, trombositopeni ve hipotiroidizm görülebilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve hipertrigliseridemi oldukça sıktır. Toksikite nedeniyle doz azaltımı veya IFN- $\alpha$ 'nın kesilmesi gerekebilir. Akut dönemdeki yan etkiler asetaminofen ve/veya difenhidraminle premedikasyonla ve dozun gece uygulamasıyla azaltılabilir. Tedavi süresince nötralizan anti-interferon antikoru oluşabilir. Antikor nedeniyle rekombinant IFN- $\alpha$ 'ye rezistan olan bazı vakalar lenfoblastoid IFN- $\alpha$ 'ye yanıt verebilir. Kemik iliği fibrozisi olan hastalarda IFN- $\alpha$  kullanımının etkisi belirsizdir. Bazı raporlarda tedaviye yanıt veren hastalarda fibrozisin önlendiği belirtilmiş, diğerlerinde ise fibrozisi hızlandırdığı söylenmiştir (145-149).

Bazı araştırmalarda IFN- $\alpha$  tedavisinin daha sonraki dönemde yapılan allojenik KHT sonuçlarını negatif yönde etkilediği bildirilmiştir. Nedeni belli değildir, fakat IFN- $\alpha$  sınıf I ve II HLA molekülerinin ekspresyonu artırarak Graft-versus-host disease (GVHD)'yi artırıyor olabilir. Fakat diğer çalışmalarda sadece allojenik KHT'den hemen önce verilen IFN- $\alpha$  tedavisinin transplanta bağlı mortaliteyi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (150-152) (Tablo 2.4).

### **Tolerans**

Tedavi süresince bazı Ph<sup>+</sup> pozitif hücreler IFN- $\alpha$ 'ya rezistan hale gelir. Mekanizması bilinmemektedir. Klinik gözlemlerde IFN- $\alpha$ 'nın terapötik etkisinin zamanla azaldığı; kronik faz KML'nin erken dönemlerinde geç dönemlerine göre daha etkin olduğu, hastalığın akselere veya blastik faza ilerlemesi ile etkinin minimal olduğu saptanmıştır. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte ortaya çıkan diğer

genomik anomalilerin buna katkısı olabilir. IFN- $\alpha$  duyarlılığı, primer olarak P210 miktarına da bağlı olabilir (155).

**Tablo 2.4.** Allojeneik KHT öncesi verilen IFN- $\alpha$ 'nın zıt etkilerini özetleyen tablo (141).

	Vaka sayısı	İlik donörler	Kaydedilen yan etkiler
Giralt ve ark, 1993	23	K	Yok
Beelen ve ark, 1995	50	K/GD	Eğer tedavi 1 yıldan uzunsa zıt etki
Shepherd ve ark, 1995	53	K/GD	Yok
Zuffa ve ark, 1998	16	K	Yok
Tormas ve ark, 1998	30	K	Yok
Beelen ve ark, 1999	94	K/GD	Eğer tedavi 1 yıldan uzunsa ve allo-KHT'dan 3 aydan öncesinde kesilmemişse zıt etki
Hehlmann ve ark, 1999	86	K/GD	Eğer allo-KHT'den 3 aydan öncesinde kesilmemişse zıt etki
Girat ve ark (IBMTR), 2000	209	K	Yok

K: kardeş GD: Gönüllü akraba olmayan donör

### Interferon etkinlik

Yapılan bir çok çalışmada IFN- $\alpha$ 'nın diğer konvansiyonel tek ajan kemoterapilere üstün olduğu gösterilmiştir (154-157) (Tablo2.5).

**Tablo 2.5.** IFN- $\alpha$ 'nın tek ajan kemoterapilerle karşılaştırıldığı beş randomize çalışmanın sonuçları ve onların meta-analizleri (141).

	Vaka sayısı		IFN- $\alpha$ MIU/gün	Major sitogenetik yanıt	5-yıllık sağkalım		
	IFN- $\alpha$	HU/BUS		IFN- $\alpha$	HU/BUS	IFN- $\alpha$	HU/BU
KML İtalyan grubu, 1994	218	94/10	5/m <sup>2</sup>	% 19	% 1	% 60	% 45
Hehlman ve ark, 1994	133	194/186	5/m <sup>2</sup>	% 6	% 1/ % 1	% 58	% 48/ % 33
Allan ve ark, 1995	293	142/152	5/m <sup>2</sup>	% 10	% 2	% 50	% 32
Ohnishi ve ark, 1995	85	0/85	5/m <sup>2</sup>	% 15	% 5	% 63	% 37
Benelux grubu, 1998	100	95/0	3 total	% 16	% 2	% 54	% 54
KML Çalışma grubu 1997	640	286/345		RE	RE	% 57	% 49/ % 34

RE: Rapor edilmemiş

Tedaviye yanıt hızını, kalitesini ve süresini artırmak ve sağkalımı uzatmak için IFN- $\alpha$  konvansiyonel sitotoksik ajanlar, HHT, konvansiyonel olmayan kemoterapi ve otolog kök hücre nakli ile kombine edilmiştir, fakat sadece sitozin arabinozid (Ara-c) ile yapılan kombinasyon kontrollü randomize çalışmalarda test edilmiştir. Bunun açıklayıcı temeli şudur: 1987'de yayınlanan bir çalışmada Ph\* pozitif hücrelerin normal hücrelere göre daha fazla Ara-c ile inhibe edildikleri gösterilmiştir. IFN- $\alpha$ 'nın düşük doz Ara-c (DDAC;20mg/m<sup>2</sup>/gün) ile kombine edildiği çalışmalarda bu kombinasyonun tek başına IFN- $\alpha$ 'ye dirençli olan vakalarda, geç dönem kronik faz KML'de ve bazı ileri evrelerdeki hastalarda bile etkin olduğu gösterilmiştir. IFN- $\alpha$  ile IFN- $\alpha$ +DDAC'in karşılaştırıldığı Fransız çalışmasında sitogenetik yanıt ve sağkalım yönünden kombinasyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yapılan İtalyen çalışmasında ise sitogenetik yanıt yönünden kombinasyon daha iyi olduğu fakat sağkalım yönünden farklılık göstermediği saptanmıştır (160-170).

**Tablo 2.6.** Tek başına IFN- $\alpha$ 'nın, IFN- $\alpha$ +DDAC ile karşılaştırıldığı İtalyan ve Fransız çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması (141).

	Fransız grubu (n= 721)			İtalyan grubu (n=538)		
	IFN- $\alpha$ +DDAC	IFN- $\alpha$	P	IFN- $\alpha$ +DDAC	IFN- $\alpha$	P
6. ayda THY	% 66	% 55	0.003	% 62	% 55	0.11
12. ayda major sitogenetik yanıt (Ph* neg. % 66-100)	% 35	% 21	0.001	% 21	% 13	0.012
24. ayda major sitogenetik yanıt (Ph* neg. % 66-100)	RE	RE		% 28	% 18	0.003
5 yıllık sağkalım	% 70	% 62	0.02	% 68	% 65	0.77

RE : Rapor edilmemiş

### IFN- $\alpha$ – Yanıt- Prognoz

IFN- $\alpha$ 'nın rasyonel kullanımında 2 seçim önemlidir. Birincisi tanı anında Sokal formülü veya Avrupa formülü ile hesaplanan risktir (Tablo 2.7). Düşük riskli vakalar, KML vakalarının yaklaşık % 50'sini oluşturur ve bunlar IFN- $\alpha$  için iyi adaydırlar (Tablo 2.8) (169).

İkinci seçim tedavi süresince yapılır. Tedavinin 6. ayında komplet hematolojik yanıtı olanlar, 12. ayında parsiyel sitogenetik yanıtı olanlar ve 2. yılda

tam sitogenetik yanıtı olanlar IFN- $\alpha$  tedavisinden maksimum fayda görecektir (168-170).

**Tablo 2.7.** Tanı anında risk profilini gösteren Sokal ve Avrupa sınıflaması (141). Sokal formülü konvansiyonel tedavi (tek ajan) alan vakalardan, Avrupa formülü IFN- $\alpha$  alan vakalardan geliştirilmiştir. Relatif risk (RR) düşük riskli hastalarda Sokal ile  $< 0,8$ , Avrupa ile  $< 781$  ; orta risklilerde Sokal ile  $0,8-1,2$ , Avrupa ile  $781-1479$ ; yüksek risklilerde Sokal ile  $\geq 1,2$ , Avrupa ile  $\geq 1480$ 'dir.

	<u>SOKAL</u>	<u>AVRUPA (HASFORD)</u>
Yaş (yıl)	0.0116 ( Yaş - 43.4 )	0.6666 ( yaş $\geq 50$ )
Dalak (cm)-kosta altı	0.0345 ( dalak- 7.51 )	0.042 x dalak
Trombosit ( $10^9/L$ )- periferik kanda (pk)	0.188[(Trombosit) <sup>2</sup> - 0.563] 700	1.0956 , $\geq 1500$ ise
Myeloblast (%) -pk	0.887( myeloblast - 2.10 )	0.584 x myeloblast sayısı
Ezonofil (%) -pk	-	0.0413 x ezonofil sayısı
Bazofil (%) -pk	-	0.2039 bazofil $\geq 3$ ise
Relatif risk (RR )	Toplam	Toplamx1000

**Tablo 2.8.** Düşük ve yüksek riskli vakaların IFN- $\alpha$  tedavisine yanıt oranları (141).

	<u>Düşük riskli</u>	<u>Yüksek riskli</u>
Hematolojik yanıt	$\geq 90$ %	40-60 %
Sitogenetik yanıt	$\geq 50$ %	10-20 %
Sağkalım	$\geq 10$ yıl	5-8 yıl
Relatif yarar	Evet	Evet
Absolü yarar	daha fazla	Daha az

IFN- $\alpha$  ile KML kür edebilir mi sorusu önemlidir. IFN- $\alpha$  ile tam moleküler remisyona nadir görülür ve bu remisyona stabil olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat IFN- $\alpha$  hastaların % 10-30'unda tam sitogenetik remisyona sağlar ve bu hastaların sağkalım süresi uzundur. Bir Avrupa çalışmasında tam sitogenetik yanıt sağlanan 317 hastada yıllık sağkalım % 72 saptanmıştır ve bu hastalardan yaşayanların % 75'inde halen tam remisyona devam etmektedir (171).

### iii-Kök hücre transplantasyonu (KHT) ve tedavi algoritmasındaki yeri

Bugünkü bilgilerimizle allojenik KHT'nun (allo-KHT) KML vakalarında kür sağladığı ve küre henüz tam açıklanamamış olan graft-versus-leukemia etkisinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fakat halen allo-KHT için optimal

endikasyonlar ve transplant prosedürü hakkında kesin fikir birliği sağlanamamıştır (172).

### **Sağkalım için prognostik faktörler**

European Group for Blood and Marrow transplantation tarafından allo-KHT sonrası sağkalımı etkileyen 5 ana prognostik faktör belirlenmiştir. Her faktör 0,1,2 olarak skorlanmıştır ve her faktör için tercih edilen skor 0, edilmeyen 2'dir. Her faktör için skora yapıldıktan sonra saptanan toplam skorun sağkalım ile korele olduğu gözlenmiştir (173).

### **Donör Tipleri**

Donör tipi olarak en uygun olanlar HLA-aynı kardeş donörlerdir. Diğer alternatif donörler HLA-uygun aile üyeleri, akraba olmayan gönüllüler ve kord kanı kök hücreleridir. HLA uygunluğu DNA-bağlı tekniklerle araştırılır ve hem klas I hem klas II (HLA A,B,C,DR,DQ ve DP) genleri karakterize edilir.

Birden fazla uygun donör olduğunda donör seçimini etkileyen donör kanındaki alloreaktif sitogenetik T-lenfosit prekürsörleridir. Genel olarak HLA-uygun kardeş donörlerle yapılan allo-KHT sonuçları alternatif donörlere göre daha iyidir. Bunda alternatif donörlerle yapılan allo-KHT sonrası CMV reaktivasyonun daha fazla olması etken olabilir. 1998'de Seattle grubunun yayınladığı sonuçlarda alternatif donörlerle yapılan allo-KHT sonrası 5 yıllık sağkalım % 57 olarak bildirilmiştir. Fakat GVHD insidansı HLA-uygun kardeş donörlerle yapılan allo-KHT'ye göre daha fazla saptanmıştır (174-176).

**Tablo 2.9.** Transplantasyon için risk sınıflaması (141).

<u>Faktör</u>	<u>Skor</u>
Donör tipi	
HLA –uygun kardeş	0
Akraba olmayan / kardeş olmayan	1
Hastalık evresi	
Kronik faz	0
Akselere faz	1
Blastik faz	2
Yaş	
< 20 yıl	0
20-40 yıl	1
> 40 yıl	2
Donör/alıcı cinsiyet kombinasyonu	
Diğer	0
Erkek alıcı için kadın donör	1
Tanı – transplant süre	
< 12 ay	0
> 12 ay	1

### Allo-KHT öncesi hazırlayıcı rejimler:

1980'lerden itibaren KHT öncesi yeterli immün supresyonu sağlamak ve maksimum lösemi hücrelerini öldürmek amacıyla hazırlayıcı rejimler olarak genellikle yüksek doz kemoterapi (genellikle busulfan ve siklofosamid) kullanılmıştır. Fakat allo-KHT sonrası lösemi eradikasyonun büyük oranda lenfosit-bağımlı graft versus leukemia etkisine bağlı olduğu farkedildikten sonra düşük doz hazırlayıcı rejimler kullanılmaya başlamıştır. Böylece hasta donörün lenfositlerini tolere edebilmekte ve muhtemelen GVHD şiddeti de azalmaktadır. Persistan lösemi daha sonraki dönemde donör lenfosit infüzyonu ile elimine edilebilmektedir. Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler (diğer adıyla miyeloablative olmayan transplantlar veya mini allografting) adıyla birçok rejim kullanılmaktadır (177,178) (Tablo 2.10).

**Tablo 2.10.** Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler (141).

<u>Hazırlayıcı rejimler</u>	<u>GVHD profilaksisi</u>
Siklofosamid , Fludarabin	Siklosporin
Siklofosamid , Fludarabin , ATG	Siklosporin , ATG
Fludarabin , Busulfan, ATG	Siklosporin
Fludarabin , Melfalan	MTX , FK506
Total vucüt radyasyonu	Siklosporin , MMF
Siklofosamid , ATG , Timus radyasyonu	Siklosporin

GVHD : graft versus host disease      ATG : Antitimosit globulin  
 MTX : Metotreksat                              MMF : Mikofenolat mofetil

### Kök hücre kaynağı

G-CSF'in klinik uygulamaya sokulmasıyla birlikte kök hücreleri veya CD34+ hücreleri periferik kana mobilize etmek mümkün olmuştur. Genel olarak periferik kandan kemik iliğine göre daha fazla sayıda CD34+ hücre ve 10 kat fazla sayıda lenfosit toplanabilir. Bir çalışmada periferik kandan elde edilen kök hücreleri ile yapılan allo-KHT sonrası nötrofil ve platelet sayısının düzelmesi daha hızlı olmuş, relaps daha az görülmüştür. Fakat zıt olarak kronik GVHD insidansı ve şiddeti daha fazla olmuştur. Başka bir çalışmada kronik faz lösemi hastalarında HLA-uygun akraba olmayan donörlerden periferik kök hücresi ve kemik iliği kök hücresi ile yapılan allo-KHT karşılaştırılmış; periferik kök hücresi ile yapılan allo-KHT sonrası hematopoetik düzelme daha hızlı, daha iyi immun rekonstrüksiyon, daha iyi sağkalım, düşük moleküler ve sitogenetik relaps (istatistiksel olarak anlamlı

değil) ve daha düşük oranda grade III-IV GVHD görülmüştür. Diğer bir çalışmada hematolojik kanserli hastalarda HLA-uygun akraba donörlerden periferik kök hücreleri ile yapılan allo-KHT sonrası kan sayımının düzelmesi daha hızlı, sağkalım daha uzun saptanmış, buna rağmen GVHD'de artış saptanmamıştır. Bu etki ileri dönem hematolojik kanserli hastalarda daha belirgin saptanmıştır. İleri faz KML'de allo-KHT için periferik kök hücresi kullanmak daha uygun gibi görülebilir, çünkü bu dönemde bu hücrelerle daha fazla graft versus leukemia etkisi görülebilir (179-181).

### **GVHD'nin önlenmesi**

Allojeneik kemik iliğinde veya kanda T-lenfosit depleasyonu GVHD'yi önlemenin etkili yollarından biridir. Bu depleasyon kan veya kemik iliğini anti-T veya anti-lenfosit monoklonal antikoları ile inkube ederek veya transplantasyon esnasında bu antikoları intravenöz olarak hastaya uygulayarak sağlanabilir. Fakat T hücre depleasyonunun birçok dezavantajı vardır. Kemik iliği tutmama riskini artırır, immün rekonstrüksiyonu geciktirir ve en önemlisi relaps riskini artırır. Bu son komplikasyon transplant prosedüründen hemen sonra başlanan profilaktik donör T-lenfosit infüzyonu ile önlenemez (182,183).

### **Relapsın farkedilmesi ve değerlendirilmesi**

Kronik faz KML'de allo-KHT sonrası ilk 5 yıl içindeki relaps insidansı % 0-30'dur ve transplant prosedürünün detaylarına ve GVHD'yi önlemek için uygulanan metoda bağlıdır. T-hücre depleasyonu ile relaps riski artmaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde siklosporinle birlikte metotreksat alanlarda relaps insidansı tek başına siklosporin alanlardan daha fazladır fakat bu sağkalımı etkilememektedir. İleri evre KML'de yapılan allo-KHT sonrası relaps kronik faza göre daha fazladır. Allo-KHT sonrası relapsların büyük kısmı ilk 4 yılda olmaktadır. Relaps olduğu zaman genellikle önce moleküler relapsla başlamakta bunu sitogenetik ve hematolojik relaps izlemektedir. Tüm bu süreç aylar veya yıllar alabilir. Nadiren moleküler veya sitogenetik relaps geriye döner ve nadiren tam remisyonadaki hasta direkt blastik faza ilerler. Bu nedenle hastalar moleküler metodlarla veya FISH ile monitorize edilmeli, relaps kriterlerine uyanlar ileri tedaviye alınmalıdır. Relaps için tedavi seçenekleri arasında imatinib veya IFN- $\alpha$  uygulaması, donör lenfosit infüzyonu (DLI) veya aynı donörden yapılan ikinci allo-

KHT yer alır. İmatinib ile tecrübeler artana kadar en iyi seçenek aynı donörden toplanan T-lenfositlerin uygulanması gibi görünmektedir. DLI tek dozda toptan uygulandığı zaman GVHD'yi veya kemik iliği aplazisini indükleme riski fazla olmaktadır. Fakat bölünmüş arttırılan doz şemasına (escalating doz schedule) göre verilince aynı oranda tam remisyon sağlanmakta ve GVHD daha az olmaktadır. Bu nedenle imatinibin rolü daha iyi değerlendirilene kadar modifiye edilmiş DLI uygulaması allo-KHT sonrası relaps için en uygun uygulama gibi görünmektedir (141, 184-188).

### **Allo-KHT'nın KML'de uygulanılabilirliği**

Batı ülkelerinde araştırıldığı zaman yeni tanı KML hastalarının sadece % 40-50'sinin yaş olarak allo-KHT'ye uygun olduğu saptanmıştır. Bunların % 30'unun HLA-uygun kardeş donörü vardır ve bunlarda % 65 oranında kür sağlanmaktadır. Kardeş donörü olmayan yaş uygun hastaların yarısı için akraba olmayan donör bulunabilir ve bunlarda kür oranı % 50'dir. Tüm bu bilgiler ışığında hastaların % 22'sine transplant önerilebilir ve % 18 hastada kür sağlanabilir.

### **Yeni tanı almış hastada tedavi seçimi**

Yeni tanı almış kronik faz KML hastasına iki farklı yaklaşım sunulabilir.

**1. Yaklaşım:** Yeni tanı almış her hastaya imatinib, IFN- $\alpha$  veya kombinasyonları önerilir. Bu tedaviye uygun yanıt alınamayan, yaş uygun ve HLA-uygun donörü olanlara allo-KHT önerilir. Bu yaklaşımdaki problem imatinib ile tedaviye yanıtların net olarak bilinmemesi ve allo-KHT'ye kadar olan gecikme nedeniyle hastalık progresyon riskidir. İmatinib tedavisinin daha sonra yapılacak olan allo-KHT üzerine olumsuz etkisi bildirilmemesine rağmen, tanı ile transplantasyon zamanı arasındaki süre uzadıkça transplantasyona ait mortalitenin arttığı bilinmektedir.

**2. Yaklaşım:** Bu yaklaşıma göre hastalar tanı aldıktan sonra birkaç hafta içinde transplantasyona uygunluk açısından değerlendirilirler. Hastalar 3 gruba ayrılır:

(1) Erken transplantasyon için uygun olanlar; bu gruptaki hastalar tanıdan hemen sonra transplantasyona verilmelidir. Bu gruba giren hastalar şunlardır:

- Orta veya yüksek riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar HLA-aynı kardeş donörü olmalı.



Yaşı 45'ten küçük olmalı.

- Düşük riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

HLA-aynı kardeş donörü olmalı.

Yaşı 35'ten küçük olmalı.

- Orta veya yüksek riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

HLA-uygun aile üyesi veya akraba olmayan donör olmalı.

Yaşı 35'ten küçük olmalı.

- Düşük riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

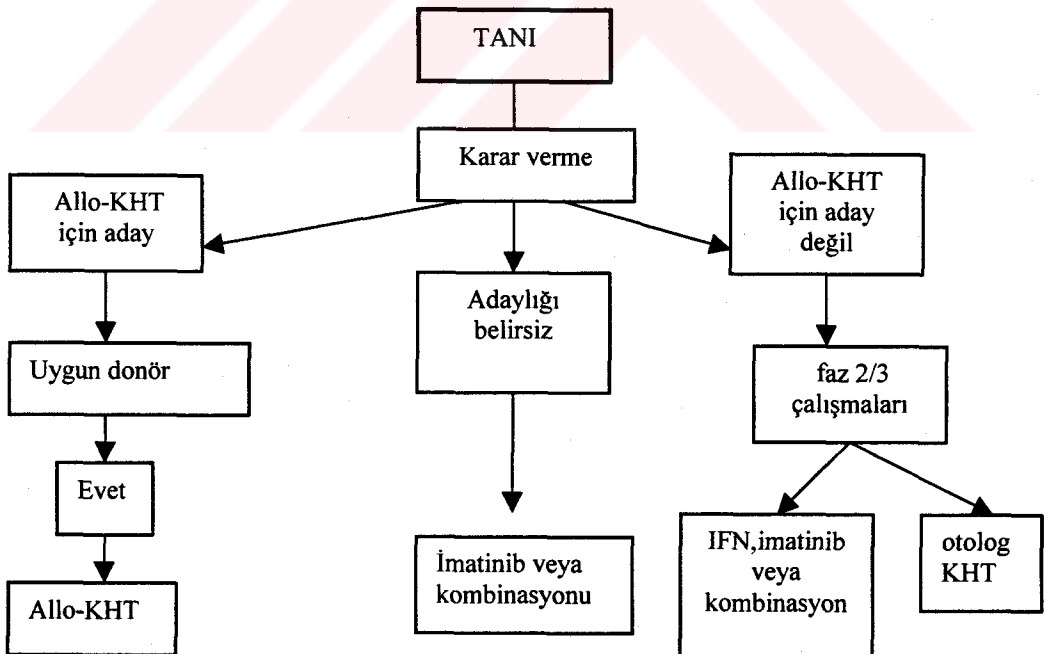
HLA-uygun aile üyesi veya akraba olmayan donör olmalı.

Yaşı 25'ten küçük olmalı.

(2) Transplantasyon için riski daha yüksek olanlar; bu gruba imatinib veya IFN- $\alpha$  ile tedavi önerilir. 6. veya 12. ayda yanıt değerlendirilir. Belirgin sitogenetik yanıt olmayanlara allo-KHT önerilir.

(3) Transplantasyon için uygun olmayanlar; primer tedavi olarak imatinib veya IFN- $\alpha$  veya sitarabin ile kombinasyonu önerilir.

Bugünkü bilgiler ışığında 2. yaklaşım daha uygun görülmektedir. İmatinib ile yeni gelişmelerin sonucuna göre 1.yaklaşım daha uygun hale gelebilir.



Şekil 2.3.Tedavi algoritması

### iiii-İmatinib (Glivek,STI571)

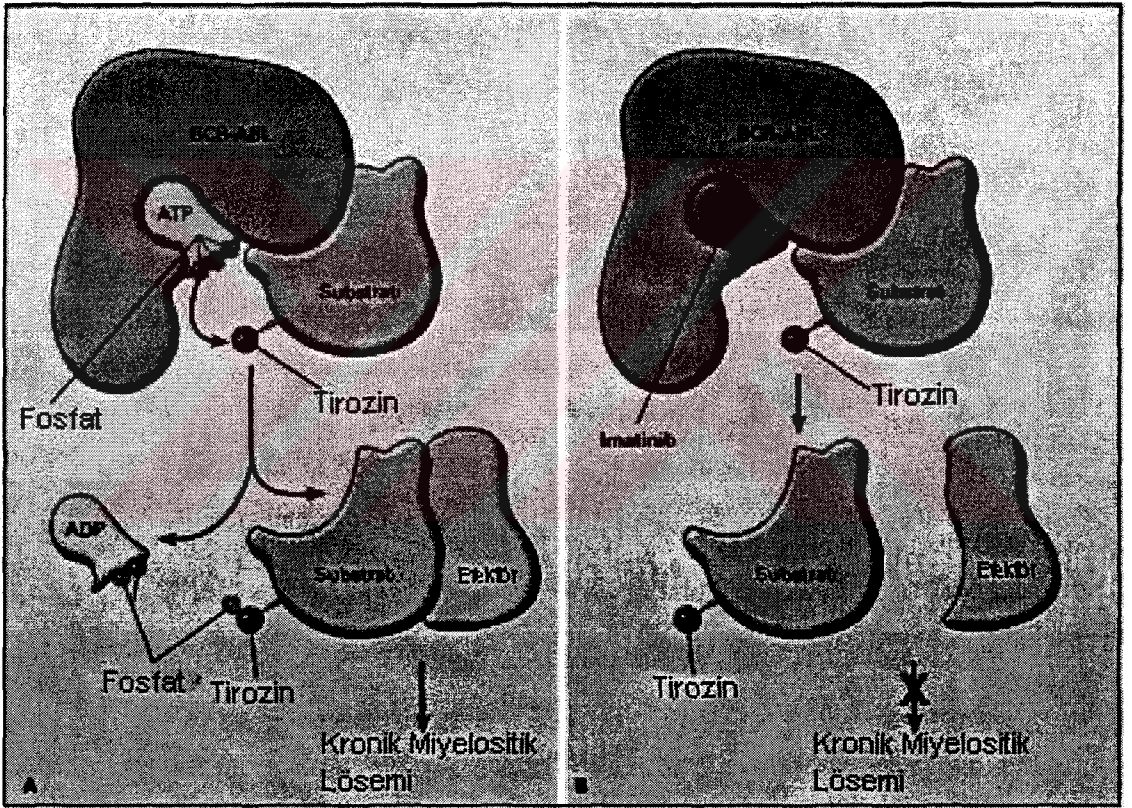
İmatinib (Glivek, Novartis) eski adıyla STI-571 Platelet-derived growth factor (PDGF) reseptörünü hedef alan spesifik bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ph<sup>+</sup> pozitif KML'li hastaların füzyon ürünlerini ve gastrointestinal stromal tümörlerde artmış ekspresyonu olan C-Kit (CD117)'i inhibe ettiği bulunmuştur. İmatinibin c-Kit veya PDGF reseptör ekspresyon eden diğer tümörlerdeki etkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından Mayıs 2001'de IFN tedavisine refrakter KML tedavisi ve Şubat 2002'de gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisi için onaylamıştır (189). Şubat 2003'te de primer KML tedavisi için FDA onayı almıştır.

Birçok kanser türündeki düzensiz aktiviteleri anlaşıldıktan sonra BCR-ABL, protein kinaz C ve epidermal growth factor reseptörü selektif inhibisyon için hedef alınan ilk protein kinazlar olmuşlardır. 1988'de epidermal growth factor reseptörünü inhibe eden trifostinler, daha sonra yine tirozin kinaz inhibitör aktivitesi olan 2-fenilaminopirimidin bileşikleri tanımlanmıştır. Bu ilk inhibitörlerin düşük spesifiteleri ve etkinlikleri nedeniyle farklı kinazları hedef alan yeni bileşikler sentezlenmiştir (190).

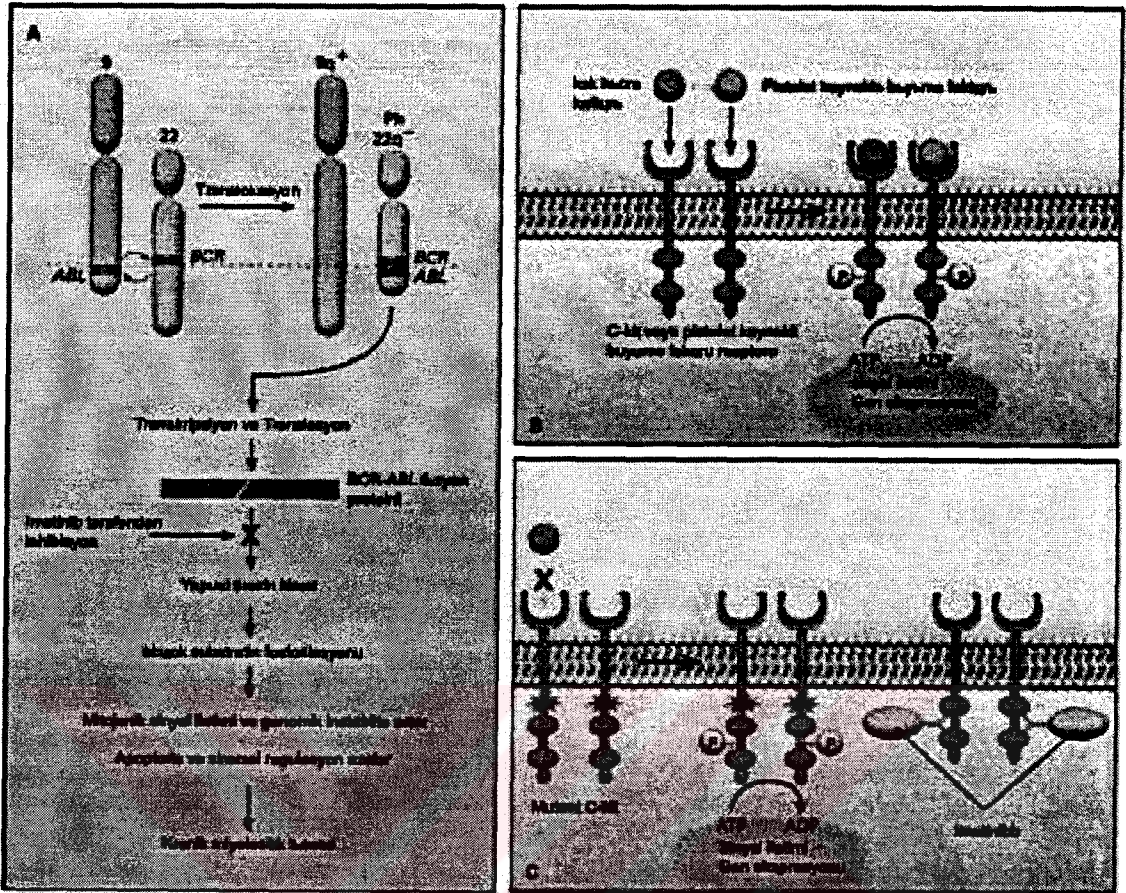
İmatinib, PDGF reseptörünün veya c-kit'in spesifik inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Aynı zamanda tüm ABL tirozin kinazların-210 kD BCR-ABL ve 185-190 kD BCR-ABL dahil olmak üzere-güçlü ve relatif olarak selektif inhibitörüdür. İmatinib fosfatın substrata BCR-ABL bağımlı transferini bozar (Şekil 2.4). İmatinib tarafından inhibe edilen diğer tek tirozin kinaz stem cell factor reseptörü olan c-Kit'tir (Şekil 2.5). Epidermal growth factor reseptörü, FLT1 ve FLT3 gibi diğer tirozin kinaz reseptörleri imatinibden etkilenmez (191).

Druker ve arkadaşları BCR-ABL proteininin imatinib için ideal hedef olduğunu farketmişlerdir, çünkü BCR-ABL mutasyonu hemen hemen tüm KML hastalarında bulunur, BCR-ABL proteini lösemik hücelere hastır ve bu hücelerde yüksek düzeylerde ekspresyon edilirler ve lösemiye indüklemek için mutlaka BCR-ABL'nin tirozin kinaz aktivitesi gereklidir. 1996'da Druker ve arkadaşları BCR-ABL içeren ve proliferen olan myeloid hücelerin imatinib ile spesifik olarak inhibe edildiğini veya öldürüldüğünü ama imatinibin normal hücelere minimal zarar

verdiğini göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarda, imatinibin  $1\mu\text{M}$  konsantrasyonunda , BCR-ABL pozitif koloni oluşumunun % 95 oranda azaldığı gösterilmiştir. Diğer laboratuvar çalışmaları da bu gözlemleri doğrulamıştır. 185 ve 190 kD BCR-ABL içeren ALL hastalarında da imatinib ile hücre büyümesinin baskılandığı gösterilmiştir. Imatinib ile in vitro çalışmalarda elde edilen çarpıcı sonuçlar in vivo çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. İmatinibe maruz kalma 16 saat veya daha az olduğunda BCR-ABL eksprese eden hücrelerde apoptozisin eskiye döndüğü gösterildiği için, iyi tolere edilen oral bir ilaçla sürekli BCR-ABL supresyonu yapılması gerektiği düşünülmüştür (189).



**Şekil 2.4.** BCR-ABL'nin etki mekanizması ve İmatinib tarafından inhibisyonu (189). Panel A'da BCR-ABL onkoproteininin kinaz cebindeki adenozin trifosfat (ATP) molekülü görülmektedir. Substratın bir tirozin rezidüsü fosforilasyonla aktive olur, böylece kendisi diğer efektör molekülleri aktive edebilir. İmatinib kinaz cebini kapladığı zaman (Panel B), BCR-ABL'nin etkisi inhibe olur, substrat fosforile edilemez. ADP adenozin difosfatı göstermektedir.



Şekil 2.5. Philedelphia(Ph<sup>\*</sup>) kromozomunu oluşturan translokasyon ve KML'de BCR-ABL'nin rolü (Panel A). Platelet-Derived Growth Factor ve Gastrointestinal tümörler üzerinde normal (Panel B) ve anormal (Panel C) c-kit'in fonksiyonu (189)

### KML'de İmatinib ile Faz I Çalışmaları:

#### i) Kronik Faz:

Haziran 1998'de Druker ve arkadaşları tarafından kronik faz KML'de imatinibin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amacıyla bir faz I çalışması planlanmıştır. IFN- $\alpha$ 'ya yanıt olmayan veya ilacı tolere edemeyen 83 hasta çalışmaya alınmıştır. (IFN- $\alpha$ 'ya yanıtızlık: 3 ay içinde tam hematolojik veya 1 yıl içinde sitogenetik yanıt oluşmaması veya hematolojik veya sitogenetik yanıtın kaybolması; ilacı tolere edememe:  $\geq$  grade 3 hematolojik olmayan ve 1 aydan fazla süren IFN- $\alpha$ 'ya bağlı toksisite.) 83 hastanın yaşları 19-76 arasında değişmektedir. Bunların % 44'ünde hematolojik rezistans, % 40'ında sitogenetik rezistans

nedeniyle IFN- $\alpha$ 'ya yanıtızlık vardır. % 16'sı ise IFN- $\alpha$ 'yı tolere edemeyen hastalardır (192) (tablo 2.11).

**Tablo 2.11.** 83 hastanın özellikleri (192)

<u>Özellik</u>	<u>Değer</u>
Cinsiyet-no. (%)	
Erkek	55 (66)
Kız	28 (34)
Hastalık hikayesi-no.(%)	
Hematolojik rezistans veya relaps KML	37 (45)
Sitogenetik rezistans veya relaps KML	33 (40)
IFN- $\alpha$ 'yı tolere edemeyenler	13 (16)
Yaş - yıl	
Ortanca	55
Range	19-76
Hastalık süresi- yıl	
Ortanca	3.8
Range	0.8-14
Beyaz küre sayısı- hücre/mm <sup>3</sup>	
Ortanca	27,800
Range	9,400-199,000
Platelet sayısı- hücre/mm <sup>3</sup>	
Ortanca	430,000
Range	102,000-1,814,000

Hastalara 25-100mg dozlarında imatinib verilmiştir. Hematolojik yanıt beyaz küre sayısında % 50 azalma ve bunun en az 2 hafta süre ile devam ettirilmesi olarak tanımlanmıştır. 140 mg ve üzeri dozlarda tüm hastalarda hematolojik yanıt gözlenmiştir. Tam hematolojik yanıt ise 100.000/mm<sup>3</sup> 'den az beyaz küre ve 450.000/mm<sup>3</sup>'den az trombosit sayısı ve bunun en az 4 hafta idame ettirilmesi olarak tanımlanmıştır. 300 mg ve üzeri doz alan 54 hastanın 53'ünde (% 98) tedavinin ilk 4 haftasında normal lökosit ve trombosit sayısının elde edildiği görülmüştür, yani tam hematolojik yanıt sağlanmıştır. Sitogenetik yanıtlar 300mg ve üzeri doz alan 54 hastada değerlendirilmiştir. 29 hastada (% 54) sitogenetik yanıt oluşmuştur, bunların 17'si (% 31) major, 7'si (% 13) tam yanıttır. Tedavinin başlangıcından sitogenetik yanıt oluşuncaya kadar geçen süre IFN- $\alpha$ 'ya göre imatinib ile daha kısadır. Major sitogenetik yanıt genellikle 5.ay civarında

görülmekle birlikte daha geç dönemlerde de oluşmuştur. IFN- $\alpha$  tedavisi alan hastalarda ise major sitogenetik yanıt genellikle tedavinin 1.-2. yıllarında oluşmaktadır. BCR-ABL kinazın major substratlarından olan CRK oncogene like protein (CRKL)'in fosforilasyonu lösemik hücrelerde belirgin olarak azalmıştır, bu da imatinibin hedefi üzerine etkisini göstermektedir. Yan etkileri hafif ila orta şiddettedir ve doz azaltılması veya tedaviye ara verilmeyle genellikle reversibl olarak saptanmıştır (Tablo 2.12).

**Tablo 2.12.** İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler (192).

Yan Etki	25-140 mg (N=14)		200-300mg (N=23)		350-500mg (N=18)		600-1000mg (N=28)		Total (N=83)
	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grades 1-4
	Hasta %								No. (%)
Bulantı	21	0	30	0	50	0	59	0	36 (43)
Kas ağrısı	21	0	52	0	33	6	28	14	34 (41)
Ödem	21	0	22	0	33	0	55	7	32 (39)
İshal	14	0	4	0	33	0	38	3	21 (25)
Yorgunluk	14	0	22	0	11	0	24	3	17 (20)
Döküntü	7	0	17	0	11	0	28	3	16 (19)
Hazımsızlık	14	0	13	0	28	0	17	0	15 (18)
Kusma	0	0	13	0	11	0	34	0	15 (18)
Trombositopeni	0	0	4	0	11	6	7	24	13 (16)
Nötropeni	0	0	9	4	6	6	0	24	12 (14)
Eklem ağrısı	0	0	4	0	6	0	28	3	11 (13)

Günde tek doz oral olarak verilen 400mg imatinib hızlı absorbe olmuş ve maksimum ortanca plazma konsantrasyonu 2,3 $\mu$ g/ml(4,6 $\mu$ m) olarak sağlanmıştır. Plazma yarı ömrü 13-16 saat arasında değişmektedir. 300mg veya daha yüksek dozlarla sağlanan plazma düzeyleri efektif in vitro konsantrasyon olan 1  $\mu$ m'a eşittir. CKRL'nin fosforilasyonunu inhibe eden minimum doz 400mg'dır ve bu doz daha ileride yapılacak çalışmalar için tavsiye edilmiştir.

Hematolojik yanıt sağlanmayan tek hastadaki düşük plazma imatinib düzeyleri eş zamanlı verilen fenitoin tedavisinde bağlanmıştır. İmatinib sitokrom P-

450 enzimlerden olan CYP3A4 ve CYP3A6'nın kompetitif inhibitörüdür ve kendisi de CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Fenotoin gibi CYP3A4 aktivitesini artıran ilaçlar subterapötik imatinib düzeylerine neden olmakta ve imatinibin toksisitesini artırmaktadırlar. İmatinib ile varfarinin etkileşimi olup olmadığı bilinmemektedir.

### ii) Blastik Faz:

Druker ve arkadaşları eş zamanlı bir çalışmada blastik faz KML'li ve relaps veya refrakter Ph<sup>\*</sup> kromozom pozitif ALL'li olan toplam 58 hastayı 300-1000mg/gün dozunda imatinib ile tedavi etmişlerdir (193) (Tablo 2.13).

**Tablo 2.13.** 58 hastanın özellikleri (193).

<u>Özellik</u>	<u>Diğer</u>
Cinsiyet- E/K	35/23
Yaş-yıl	
Ortanca	48
Aralık	24-76
Hastalık hikayesi- no. (%)	
Myeloid blastik kriz	38(66)
Lenfoid blastik kriz	10(17)
Ph <sup>*</sup> kromozom pozitif ALL	10(17)
Akut lösemi tedavi öyküsü no (%)	
Myeloid blastik kriz olanlar	16(42)
Lenfoid blastik kriz olanlar	7(70)
Ek sitogenetik anomali-no. (%)	
Myeloid blastik kriz olanlar	22(58)
Lenfoid blastik kriz/veya ALL olanlar	13(65)
Başlangıçtaki Beyaz küre sayısı-hücre/mm <sup>3</sup>	
Ortanca	25,200
Aralık	100-171,000
Başlangıçtaki platelet sayısı-hücre/mm <sup>3</sup>	
Ortanca	92,000
Aralık	4,000-1,278,000

Hematolojik yanıt oranı myeloblastik krizi olanlarda % 55, lenfoblastik krizi veya Ph<sup>\*</sup> pozitif ALL'si olanlarda % 70'tir. Tedavinin ilk haftasında % 80 hastada periferik blastlarda en az % 50 azalma saptanmıştır. Myeloblastik kriz nedeniyle imatinib tedavisi alan 38 hastanın 17'sinde (% 45) parsiyel hematolojik yanıt

(kemik iliği blastlarının % 15 veya daha altında inmesi) ve 4'ünde (% 11) tam hematolojik yanıt (periferik kan ve kemik iliğindeki blastların % 5'in altına inmesi, nötrofil sayısının 1000/mm<sup>3</sup>'ten yüksek olması ve trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'ten yüksek olması) elde edilmiştir. 3 hastada major sitogenetik yanıt sağlanmıştır. Çoğu yanıt kısadır, fakat 7 hasta (% 18)tedavi boyunca 3-12 ay süreyle tam veya parsiyel remisyonda kalmıştır. Lenfoblastik transformasyondaki 10 KML'li hasta ve 10 Ph\* pozitif ALL'li hastadaki sonuçlar benzerdir, bu nedenle verileri kombine edilmiştir. 20 hastanın 10'unda parsiyel 4'unda tam hematolojik yanıt izlenmiştir. 2 hastada major sitogenetik yanıt oluşmuştur. Bununla birlikte yanıtı olan tüm hastalarda ilk 4 ayda relaps oluşmuştur. Yan etkiler kronik faz KML nedeniyle imatinib alan hastalarinkine benzerdir. Ciddi yan etkiler 13 hastada oluşmuştur. Bunlar 800-1000mg/gün dozunda imatinib alanlardır. 3 hastada febril nötropeni görülmüştür, ilaca bağlı ölüm görülmemiştir.

#### **KML'de İmatinib İle Faz 2 Çalışmaları:**

Çok sayıda hasta içeren 3 multi-merkezli Faz 2 çalışmalarının sonuçları imatinibin faz 1 çalışmalarında rapor edilen etkinliği ve güvenilirliğini onaylamaktadır. IFN rezistan kronik faz KML'li hastaların % 90'ından fazlasında tam hematolojik yanıt, yaklaşık yarısında ise major sitogenetik yanıt oluşmuştur. Kronik faz KML'li hastaların %40'ından fazlasında oluşan tam sitogenetik yanıt IFN tedavisi alanlardan daha fazladır. Akselere ve blastik faz KML'de elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıtlar kronik faz KML'ya göre daha az olmakla beraber, konvansiyonel tedavi alanlara göre daha iyidir.

İmatinib tedavisi alanlarda görülen hafif-orta şiddetteki yan etkiler faz 1 çalışmalarındakilere benzerdir. Yan etkiler ileri dönem hastalıkta daha sık görülmektedir fakat bunun hastalığın fazına mı yoksa kullanılan daha yüksek imatinib dozlarına mı bağlı olduğu kesin bilinmemektedir. Kemik iliği nekrozu ve ciddi döküntü gibi şiddetli yan etkiler de rapor edilmiştir (194-196) (Tablo 2.14).



**Tablo 2.14.** KML nedeniyle imatinib tedavisi alan hastalardaki yan etkilerin sıklığı ve hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları (189).

	Kronik Faz KML (N= 532)	Akselere Faz KML (N= 235)	Blastik Faz KML (N=260)
	<u>yüzde</u>		
<u>Doz</u>			
400 mg/gün	100	33	14
600 mg/gün	0	67	86
<u>Yan etkiler</u>			
Bulanti	58	71	69
Ödem	56	71	69
Karın ağrısı	50	37	26
İshal	37	53	41
Kusma	30	55	52
Döküntü	39	43	34
Baş ağrısı	30	29	26
Yorgunluk	31	36	28
Eklemler ağrısı	30	29	24
Nötrofil < 1.0x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	34	58	63
Platelet < 50x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	17	43	60
Hemoglobin < 8g/dl	5	39	51
Ciddi yan etkilerden dolayı ilacın kesilmesi	2	2	5
<u>Tam hematolojik yanıt</u>	95	34	7
<u>Tam sitogenetik yanıt</u>	41	17	7

### **KML' de İmatinib ile faz 3 çalışmaları:**

BU prospektif, randomize, multimerkezli Faz-3 çalışmasında (IRIS-International Randomised Study of Interferon and ST571) rekombinant IFN- $\alpha$  ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon ile imatinibin etkileri yeni tanı kronik faz KML hastalarda karşılaştırılmıştır (197).

İmatinib grubu 400mg/gün dozunda almıştır. Kombinasyon grubu ise IFN- $\alpha$  5 milyon U/m<sup>2</sup>/gün ve sitarabin 20mg/m<sup>2</sup>/gün (maksimum 40 mg)her gün on gün verilmiştir. Primer son nokta hastalık progresyonudur. Hastalık progresyonu şu kriterlerden her hangi birinin olmasıdır: Tedavi boyunca her hangi bir nedene bağlı ölüm; akselere veya blastik faz KML'ye geçiş, tam hematolojik yanıtın kaybı,

major sitogenetik yanıtın kaybı veya artan beyaz küre sayısıdır. Sekonder son noktalar ise tam hematolojik yanıt oranı ve major sitogenetik yanıt oranıdır. Yanıtı olmayan veya yanıtı kaybolan, beyaz küre sayısında artış olan veya tedaviyi tolere edemeyenlerin karşı gruba geçmesine izin verilmiştir. Her grupta 553 olmak üzere toplam 1106 hasta çalışmaya alınmıştır. Ortalama izlem süresi 19 aydır. Toksikite profili daha önceki çalışmalardakine benzer saptanmıştır. İmatinib grubundaki yan etkiler genellikle daha hafiftir ve en sık görülenler süperfisyel ödem , bulantı, kas krampları ve döküntülerdir. Hematolojik ve sitogenetik yanıtlar Tablo 2.15'te gösterilmiştir. İmatinib grubundaki tam hematolojik yanıt oranı daha yüksektir. (% 95.3'e % 55.5,  $P<0.001$ ) ve yanıtlar daha hızlı oluşmuştur. Tam hematolojik yanıt oluşuncaya kadar geçen süre ortalama imatinib grubunda 1 ay kombinasyon grubu 2.5 aydır. Major sitogenetik yanıt oranları da imatinib grubunda daha yüksektir (% 85.2'ye % 22.1,  $p<0.001$ ). İmatinib grubunda Sokal ve Hasford skorlarına göre yüksek riskli olanlarda bile major sitogenetik yanıt oranları sırayla % 69 ve % 78.9'dur (tam sitogenetik yanıtlar ise % 56.3 ve % 65.8). İmatinib grubuna geçen 318 hastadaki tam hematolojik yanıt oranı % 55.7 ve tam sitogenetik yanıt oranı % 39.6 dır. Kombinasyon grubuna geçen 11 hastanın 3'ünde tam hematolojik yanıt oluşmasına rağmen hiçbirinde sitogenetik yanıt olumamıştır. Hastalığın ilerlemesine bakıldığında 12.ayda imatinib grubundaki hastaların % 96.6'sında, kombinasyon grubundakilerin ise % 79.9'unda progresyon saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu oranlar 18. ayda % 92.1'e karşı % 73.5'tir. 12. ayda akselere veya blastik faza progresyonu olmayanların imatinib grubunda % 98.5, kombinasyon grubunda % 93.1'dir ( $p<0.001$ ). Bu oranlar 18. ayda % 96.7'ye % 91.5'tir. Tüm Sokal risk gruplarında imatinib anlamlı olarak kombinasyon tedavisinden üstün bulunmuştur ( $p<0.001$ ). 18. ayda beklenen sağkalım oranları imatinib grubunda % 97.2, kombinasyon grubunda % 95.1'dir ( $p=0.16$ ).

Sonuç olarak hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları , tolerabilite ve akselere veya blastik faz KML'ye ilerleme bakımından yeni tanı kronik faz KML hastalarında imatinib, interferon ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon tedavisine daha üstün bulunmuştur.

**Tablo 2.15.** Gözlenen en iyi hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları (197).

Yanıt	Başlabgeç Tedavi		Karşı Tedaviye Geçenler	
	İmatinib (N= 553)	IFN- $\alpha$ + Sitarabine (N= 553)	İmatinib den (IFN- $\alpha$ + Sitarabine)'e (N= 11)	(IFN- $\alpha$ + Sitarabine)den İmatinib'e (N= 318)
	<u>Yüzde</u>			
Tam	95.3	55.5	27.3	82.4
Hematolojik	(93.2-96.9)	(51.3-59.7)	(6.0-61.0)	(77.7-86.4)
Major	85.2	22.1	0	55.7
sitogenetik	(81.9-88.0)	(18.7-25.8)	(0-28.5)	(50.0-61.2)
Tam	73.8	8.5	0	39.6
	(69.9-77.4)	(6.3-11.1)	(0-28.5)	(34.2-45.2)
Parsiyel	11.4	13.6	0	16.0
	(8.9-14.3)	(10.8-16.7)	(0-28.5)	(12.2-20.5)

**KML'de imatinib direnci:**

Blastik faz KML'de görülen relatif imatinib direnci lösemik klonal transformasyonda primer nedenin sekonder mutasyonlar (BCR-ABL'nin kendisi değil) olduğu hipotezi ile uyumludur. Bununla birlikte Gorre ve arkadaşları BCR-ABL'de oluşan nokta mutasyonların imatinibe karşı kazanılmış dirençte primer mekanizma olabileceğini göstermişlerdir, bu da BCR-ABL'nin tirozin kinaz aktivitesinin ileri dönem hastalıkta da çok önemli olduğunu destekler. Diğer potansiyel direnç mekanizmaları; BCR-ABL gen amplifikasyonu, BCR-ABL proteininin artmış ekspresyonu, multidrug-direnç geninin artmış ekspresyonu ve imatinibin proteine artmış bağlanmasıdır. Mekanizma ne olursa olsun , yüksek direnç insidansı nedeniyle ileri dönemde Ph<sup>\*</sup> pozitif blastik faz hastalığı olanlarda yapılacak çalışmalarda imatinib diğer kemoterapötik ajanlarla kombine edilmelidir. Daha yüksek dozdaki imatinibin (1000 mg/gün'den fazla) direncin üstünden gelip gelebileceği değerlendirilmelidir (198-205).

**İmatinible ilgili yanıtlanmamış sorular:**

Kronik faz KML tedavisinde imatinibin diğer tedavilerle ilişkili olarak nasıl kullanılması gerektiği yanıtlanmamış bir sorudur. KML'li hastaların medyan sağkalım süresinin 5 yıl olduğu ve hastalık seyrinin birçok farklı biçimde olduğu gözününe alınırsa imatinib tedavisi alan hastaların izlem verilerinin kısıtlı olduğu

görülür.Kronik faz KML'li hastalarda dramatik yanıtlar görülmesine rağmen yanıtının süresi ve uzun dönem ilaç etkileri bilinmemektedir.

Yeni tanı KML hastalarında IFN tedavisi veya allojenik KHT öncesinde kan sayımını kontrol altına almak amacıyla kısa dönem HU tedavisi uygulanmaktadır. Bu kısa dönem kontrolde imatinibin HU'nin yerini alıp alamayacağı bilinmemektedir. Hem HU hem de imatinib toksik yan etkileri az olan ve günde tek doz alınan oral ajanlardır. İmatinib sitogenetik cevabı indüklediği için daha üstün olabilir.

Hangi KML hastalarına ilk olarak imatinib tedavisi verilmeden potansiyel küratif tedavi olan allojenik SHT yapılmalı sorusunun yanıtı bilinmemektedir. 40 yaşında genç HLA-aynı kardeş donörü olan kronik faz KML'li hastalarda SHT sonrası dönemde lösemisiz sağkalım oranları % 70'e ulaşmaktadır.İmatinibin tek başına veya kombinasyonlu kullanıldığı tedavilerde kronik faz KML'de kür sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir, ama bazı hastalarda PCR ile BCR-ABL'nin negatifleştiği görülmüştür. İmatinibin uzun dönem etkileri konusunda daha fazla bilgi sağlanana kadar HLA-uygun dönörü olan genç hastalardaki primer tedavi allojenik SHT'dur (206-208). İmatinib tedavisinin daha sonra yapılacak olan transplantasyon sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Allojeneik SHT tanıdan sonraki ilk 1-2 yılda yapılanlarda sonuçlar daha sonraki dönemde yapılanlardan daha iyidir. İmatinib denenmesi için transplantasyonu geciktirmek lösemiye bu küratif yaklaşımın etkisine daha dirençli hale getirebilir. Allojeneik KHT ile ilgili yapılan çalışmalarda daha önce busulfan ve IFN ile tedavi edilenlerdeki sonuçlar HU verilenlere göre daha kötüdür. İmatinibin IFN- $\alpha$ 'ya göre birçok avantajı olmasına rağmen (Tablo 2.16) yaşlı hastalarda veya uygun donörü olmayanlarda IFN- $\alpha$  öncesi imatinib verilmeli mi sorusunun yanıtı bilinmemektedir. Bununla birlikte IFN- $\alpha$  tedavisine yanıtı olmayanlarda seçilecek tedavi kesinlikle imatinibdir.

**Tablo 2.16.** KML tedavisinde Hidroksiüre (HU), Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) ve imatinibin karşılaştırılması (189).

	<u>HU</u>	<u>IFN-<math>\alpha</math></u>	<u>İmatinib</u>
Etki mekanizması	Ribonükleotid redüktaz inhibitörü	Bilinmiyor	BCR-ABL'nin selektif inhibisyonu
Oral uygulama	Evet	Hayır	Evet
Yüksek ilaç maliyeti	Hayır	Evet	Evet
Hematolojik yanıtın hızlı indüksiyonu	Evet	Hayır	Evet
Sitogenetik yanıt indüksiyonu	Hayır	Evet	Evet
Sıklıkla toksik	Hayır	Evet	Hayır
Blastik fazda aktif	Hayır	Hayır	Biraz
Sağkalımı artırır	Hayır	Evet	Bilinmiyor
Allo-SHT sonuçlarını olumsuz etkileyebilir	Hayır	Belki	Bilinmiyor

Ph\* pozitif lösemisi olan hastalarda sitogenetik yanıt oranını artırmak ve sağkalım oranlarını iyileştirmek amacıyla imatinib diğer ajanlarla kombine edilebilir. Kronik faz KML tedavisinde imatinib ve IFN- $\alpha$  kombinasyonu ilgi çekici olabilir. İmatinibi farneziltransferazlar gibi diğer anahtar hücrel enzim inhibitörleri ile kombine etmek başka bir strateji olabilir. İmatinib aynı zamanda in vitro olarak otolog transplantasyon için saklanan kök hücrelerin temizlenmesinde kullanılabilir. Allojeneik transplantasyon sonrası relaps olan KML hastalarında imatinibin potent aktivitesi var gibi görünmektedir (211-215).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 1970 ile Nisan 2003 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanelerinde KML tanısı ile izlenen ve dosya kayıtları retrospektif değerlendirme için yeterli verileri içeren 174 hasta alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı ve verilere hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları KML ile uyumlu olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların evrelemede Sentez Evreleme Modeli kullanıldı. Bu modele göre evreleme yapılırken hastaların ilk başvurusundaki yaşları, dalak büyüklükleri, periferik kandaki blast, promyelosit ve bazofil oranları, trombosit sayıları, kemik iliğindeki blast ve bazofil oranları, klonal sitogenetik evrimleşme olup olmaması ve ekstramedüller hastalık olup olmaması kriterleri esas alındı (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** KML'de sentez evreleme modeli .

KRONİK FAZ	
Yaş $\geq$ 60 Dalak $\geq$ % 10 Kanda Blastlar $\geq$ % 3 yada KI'de $\geq$ % 5 Kanda Bazofil $\geq$ % 7 yada KI'de $\geq$ % 3 Trombositler $\geq$ 700.000/mm <sup>3</sup>	Evre 1 = 0 veya 1 faktör Evre 2 = 2 faktör Evre 3 $\geq$ 3 faktör
AKSELERE FAZ	
Klonal sitogenetik gelişme Kanda Blastlar $\geq$ % 15 Kanda Blast + promyelosit $\geq$ % 30 Kanda Bazofil $\geq$ % 20 Trombositler $<$ 100.000/mm <sup>3</sup> (Tedaviye İlgisiz)	Evre 4 $\geq$ 1 akselere faz faktörü (Kronik faz kriterlerine bakılmaksızın)
BLASTİK FAZ	
Kanda veya kemik iliğinde blastlar $\geq$ % 30 Ekstramedüller tutulum	Evre 5 $\geq$ 1 blastik faz faktörü

Hastaların tanı anındaki risk profili Hasford (Avrupa) skoruna göre yapıldı (Tablo 2.7).

Hastalar aldıkları tedavilere göre değerlendirilirken tanıdan sonraki ilk 6 ayda aldıkları tedavi tipi esas alındı. Tedavi seçenekleri Tablo 3.2’de verilen yedi başlık altında incelendi.

**Tablo 3.2** Hastalara uygulanan tedavi tipleri

	Tedavi tipi
1.	Interferon
2.	Interferon + Sitarabin
3.	Hidroksiüre
4.	Busulfan
5.	Kemoterapi
6.	Kök Hücre Transplantasyonu
7.	İmatinib

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler olmak üzere 3 başlık altında incelendi. Hematolojik yanıt tam ve parsiyel olmak üzere 2 grupta incelendi. Hematolojik ve sitogenetik yanıt kriterleri Tablo 3.3’de görülmektedir.

Hastalara verilen tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar; enfeksiyon, kanama, enfeksiyon + kanama ve diğer olmak üzere 4 grup altında incelendi. Diğer grubuna priapizm, GVHD, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kalp yetmezliği, malign plevral efüzyon ve kafa içi basınç artma sendromu (KİBAS) alındı.

Kaplan-Meier yöntemi ile hastaların sağkalımı değerlendirildi.

İmatinib tedavisi alan hastaların erken sonuçları ayrı bir tablo halinde sunuldu.

**Tablo 3.3.** Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri

Hematolojik Yanıt	Tam Yanıt	-BK < 10.000/mm <sup>3</sup> -Trombosit < 450.000 mm <sup>3</sup> -Periferik kanda myelosit + Metamyelositler < % 5 Periferik kanda bazofil < % 20 Periferik kanda blast ve promyelosit olmaması Ekstrameduller tutulum olmaması Hastalığa ait belirti-bulgu olmaması
	Kısmi Yanıt	Beyaz küre sayısının normale gelmesi ancak immatür hücreler veya splenomegali veya trombositlerin yalnızca tedavi öncesi değerinin % 50'sinin altına düşmesi
Sitogenetik Yanıt	Tam	Ph (+) hücrelerin kaybolması
	Parsiyel	Metafazların % 1-34'ünde Ph (+) olması
	Minor	Metafazların % 35-90'ında pozitif olması
	Hiç	Tüm metafazların Ph (+) olması
Moleküler Yanıt	BCR-ABL'nin negatif olması	

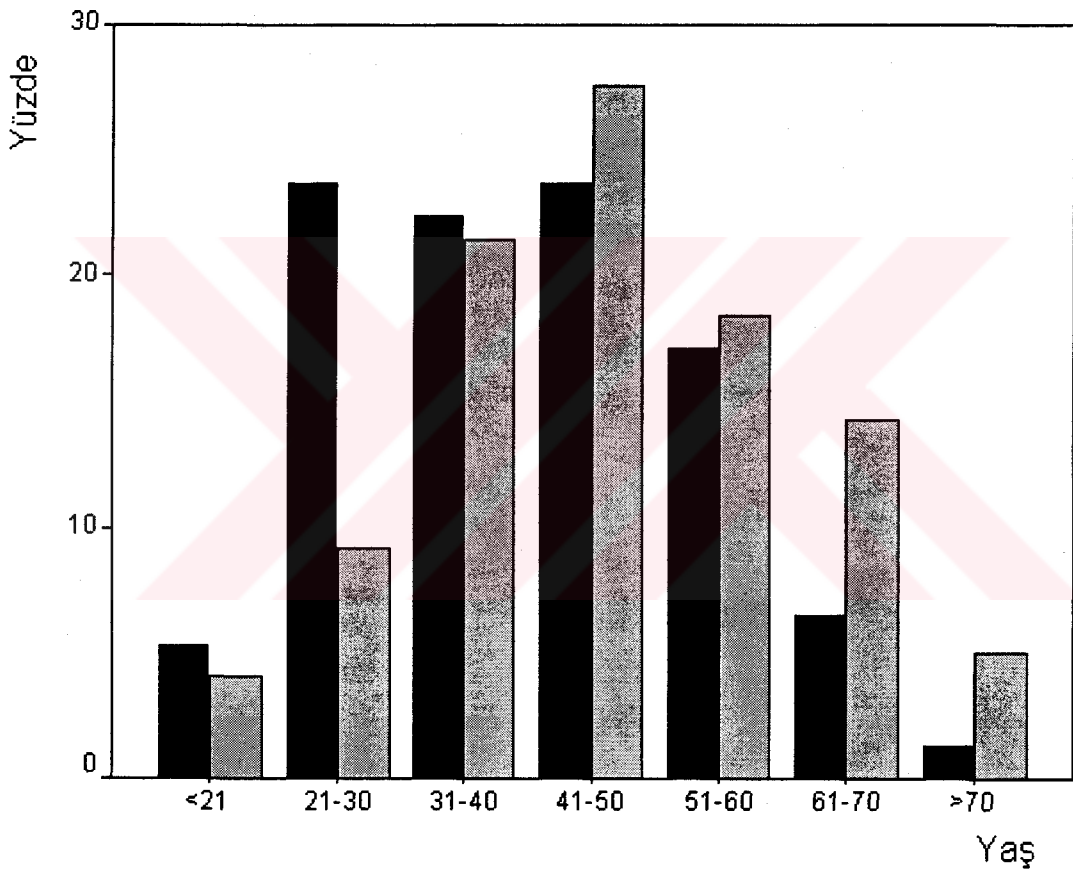


## 4. BULGULAR

### 4-1. Yaş ve cinsiyet dağılımları:

Çalışmaya alınan 174 hastanın yaşları 16 ile 85 arasında değişiyordu ve ortalama yaş 43 bulundu. Hastaların 98'i (% 56) erkek, 76'sı (% 44) kadındı (Erkek / kadın oranı: 1.28/1).

Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1: KML hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımları

### 4-2. Tanı anındaki evreler ve risk grubu.

Hastaların tanı anında evreleme ve risk grubu belirlemede kullanılan parametreler tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1** KML hastalarının tanı anında evrelemesinde ve risk grubunun belirlenmesinde kullanılan ve labratuvar parametreler.

	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş(yıl)	43	16	85
Dalak (cm)*	11	0	30
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	294000	10.000	1.550.000
Kemik iliği Blast (%)	1	0	100
Kemik iliği Bazofil (%)	1.5	0	27
Kanda Blast (%)	2	0	100
Kanda Bazofil (%)	3.2	0	27
Kanda Eozinofil (%)	1.2	0	11
Kanda Promyelosit (%)	4	0	38

\* Kosta altında palpe edilen dalak boyutu.

Hastaların tanı anında sentez evrelemesinde ve risk grubu belirlemede kullanılan parametreler Tablo 4.1’de, evreleri ise Tablo 4.2’de verilmiştir. 88 hastanın evresi belirlenmiş, 86 hastanın evresi veri yetersizliğinden belirlenmemiştir.

**Tablo 4.2.** KML hastalarının tanı anında Sentez evreleme modeline göre dağılımları ve oranları.

Evre	Sayı	%
Evre I	33	37.5
Evre II	28	32
Evre III	15	17
Akselere faz	8	9
Blastik faz	4	4.5

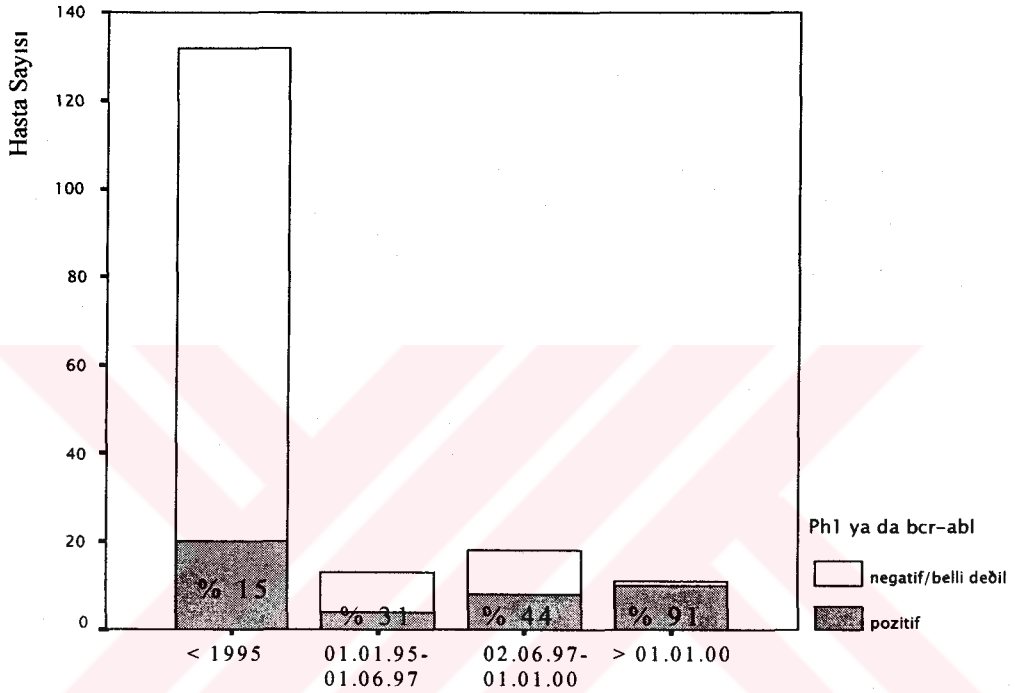
Hastaların tanı anında Hasford skoruna göre belirlenen risk grupları Tablo 4.3’te verilmiştir. 155 hastanın risk grubu belirlenmiş, 19 hastanın veri yetersizliğinden belirlenmemiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların Hasford skoruna göre risk gruplarına dağılımları ve oranları

Risk grubu	Sayı	%
Düşük riskli	52	33.5
Orta riskli	67	43.2
Yüksek riskli	36	23.3

### 4-3. Hastalara tanı konmada Ph\* pozitifliğine bakılmasının yıllara göre dağılımı

Hastalara KML tanısı koymak için sitogenetik yöntemlerle Ph\* pozitifliğine veya moleküler yöntemlerle BCR-ABL pozitifliğine bakılmasının yıllara göre dağılımı Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. KML hastalarında saptanan Ph\* pozitifliğinin yıllara göre dağılımı.

### 4-4. Verilen tedaviye göre değerlendirmeler.

Hastaların verilen 7 grup tedaviye göre dağılım ve oranları Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4. KML hastalarının verilen tedaviye göre dağılım ve oranları.

Tedavi tipi	Sayı	%
İnterferon	18	10,3
İnterferon + Sitarabin	23	13,2
Hidroksiüre	15	8,6
Busulfan	105	60,3
Kemoterapi	3	1,7
Kök Hücre Transplantasyonu	9	5,2
İmatinib	1	0,6

Tedavi tipine göre gelişen hematolojik yanıt oranları Tablo 4.5'te görülmektedir. 167 hastada hematolojik yanıt değerlendirmesi bilinmekte, 7 hastada bilinmemektedir.

**Tablo 4.5.** KML hastalarında tedavi tipine göre hematolojik yanıt oranları.

Tedavi Tipi	Tam hematolojik yanıt	Parsiyel hematolojik yanıt	Yanıt yok
Interferon	9	3	5
Interferon + Sitarabin	15	3	5
Hidroksiüre	2	2	9
Busulfan	20	36	46
Kemoterapi	0	0	3
Kök Hücre Transplantasyonu	0	1	7
İmatinib	1	0	0

Hastaların aldıkları tedavi sonrasında geliştirdikleri komplikasyonlar 4 grupta incelenmiştir. 174 hastanın 60'ında (% 34.5) tedaviye bağlı komplikasyon gelişmiş, 114'ünde (% 65.5) gelişmemiştir. Bu komplikasyonların hastalara göre dağılım ve oranları Tablo 4.6'de görülmektedir.

**Tablo 4.6.** KML hastalarında tedavi komplikasyonlarının hastalara göre dağılımı ve oranları.

Komplikasyon Tipi	Sayı	%
Enfeksiyon	30	50
Kanama	13	21,6
Enfeksiyon+ Kanama	3	5
Diğer	14	23,4

#### 4-5. Blastik faza geçiş süresinin değerlendirilmesi.

Kronik veya akselere fazda tanı alan hastaların 58'inde blastik faza geçiş saptandı. Blastik faza geçiş süresinde ortanca değer 31.5 aydı (5-105 ay). Blastik faza geçiş süresinin sentez evresi, Hasford risk grubu ve tedavi tipine göre dağılımı Tablo 4.7, 4.8 ve 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.7.** KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin sentez evresine göre dağılımı.

Sentez Evresi	Ortanca (ay)	Min.- Maks.
I	37	7-105
II	33	10-94
III	8	6-14
Akselere	5	3-11

**Tablo 4.8.** KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin Hasford risk grubuna göre dağılımı.

Hasferd Risk Grubu	Blastik faza geçiş süresi (ay)		
	Ortanca	Min.	Maks.
Düşük risk	44	5	105
Orta risk	29	6	94
Yüksek risk	24	6	60

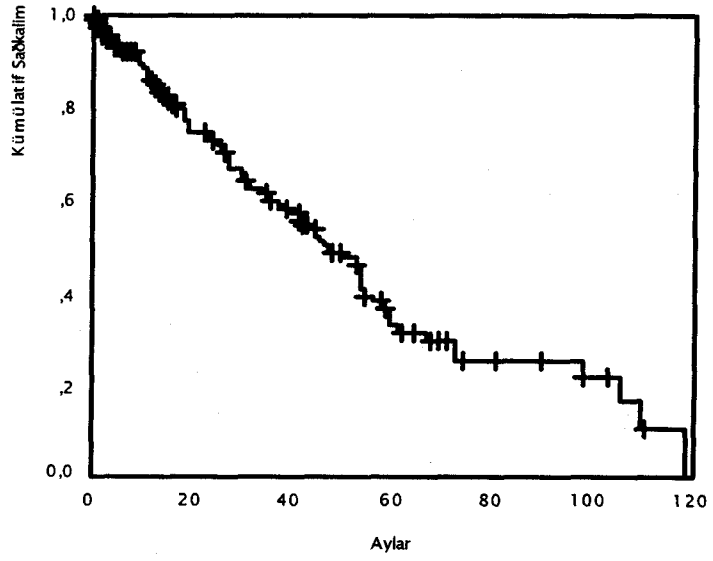
**Tablo 4.9.** KML hastalarında blastik faza geçiş süresinin tedavi tipine göre dağılımı.

Tedavi Tipi	Blastik faza geçiş süresi (ay)		
	Ortanca	Min.	Maks.
İnterferon ± Sitarabin	39	5	105
Busulfan / Hidroksiüre	29	6	94

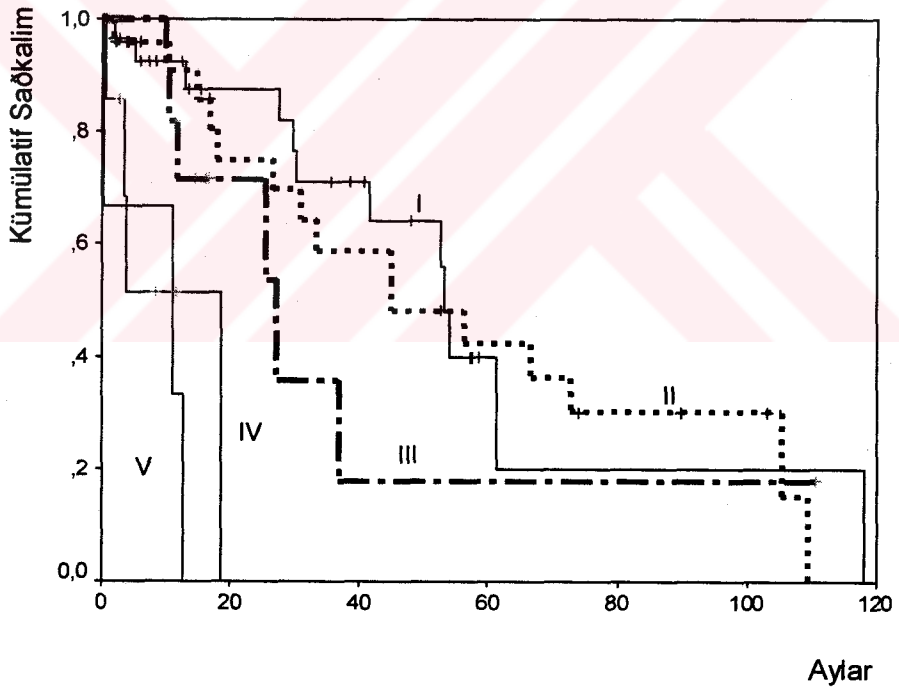
#### 4-6. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

İzlemdeki 174 hastadan 42'sinin öldüğü zaman saptanabilmiştir. Ortanca sağkalım süresi 46.7 ay'dır. Bu hastaların sağkalım eğrisi Şekil 4.3'de görülmektedir.

Sağkalım süresinin Sentez Evresi, Hasford risk grubu ve tedavi tipine göre değerlendirilmesi şekil 4.4, 4.5 ve 4.6'te verilmiştir.

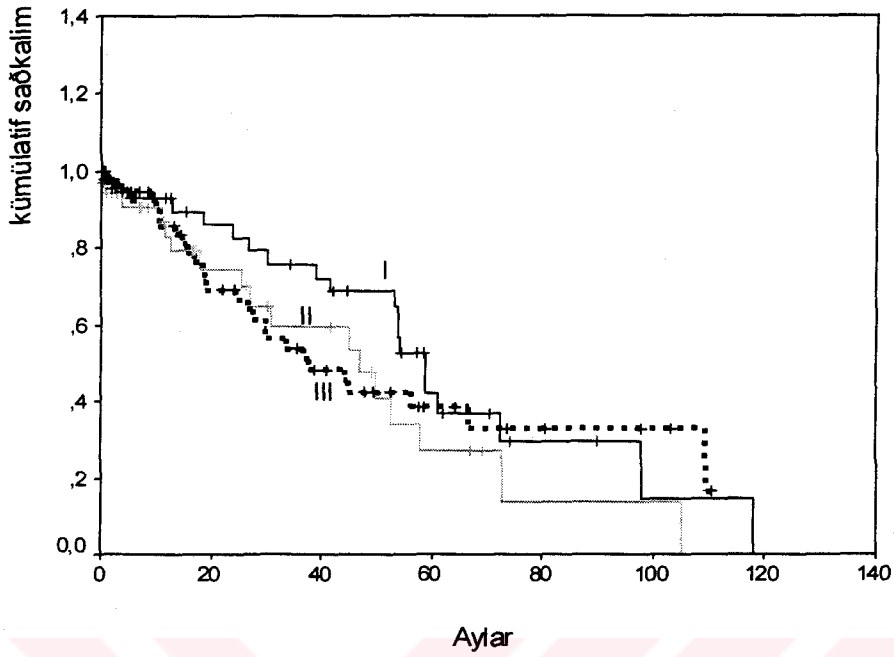


Şekil 4.3. KML hastalarında sağkalım (Ortanca sağkalım = 46,7 ay)



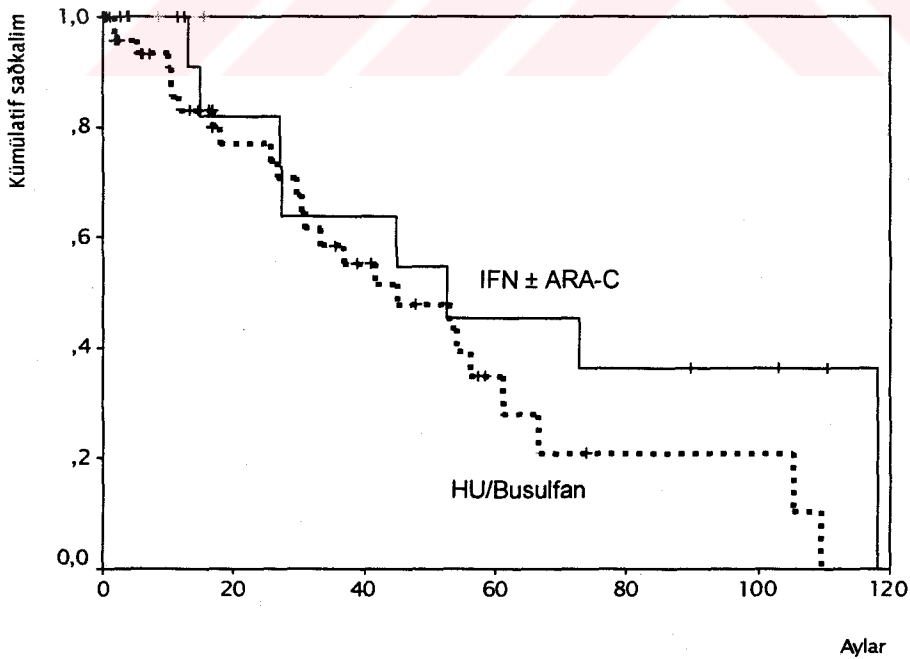
Şekil 4.4. KML hastalarında Sentez Evresine göre sağkalım.

Ortanca sağkalım Evre I'de 53.0 ay, Evre II'de 44.9 ay, Evre III'te 27.2 ay, Evre IV'te (akselere) 18.7 ay, Evre V'te (blastik) 11.1 ay olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).



Şekil 4.5. KML hastalarda Hasford risk grubuna göre sağkalım.

Ortanca sağkalım Grup I (düşük risk)'de 58.8 ay, Grup II (orta risk)'de 37.6 ay, Grup III (yüksek risk)'te 46.8 ay olarak bulunmuştur ( $p= 0.32$ ).



Şekil 4.6. KML hastalarında tedavi tipine (IFN'a karşı HU ve busulfan) göre sağkalım

Ortanca sağkalım IFN ± ARA-C Grubunda 52.4 ay, HU/Busulfan grubunda ise 44.9 ay olarak saptanmıştır (p= 0.3)

#### 4-7. İmatinib tedavisi alan hastaların değerlendirilmesi

Toplam 19 hastaya imatinib tedavisi verildiği saptandı. Bu hastaların 9'u (% 48) kronik fazda , 5'i (% 26) akselere fazda ve 5'i (% 26) blastik fazda idi. Kronik fazdaki 9 hastadan 7'si IFN dirençli KML kabul edilip imatinib almıştı. Ortanca IFN kullanım süresi 22 aydı. 1 hasta KHT sonrasında kronik faza relaps kabul edilip imatinib almıştı. 1 hasta ise primer tedavi olarak imatinib almıştı, bu hasta renal transplantasyon hastası olduğu için daha önce IFN tedavisi alamamış, bir süre ilaçsız izlenmiş daha sonra imatinib başlanmıştı. Akselere fazdaki 5 hastadan 3'ü IFN dirençli KML kabul edilmişti. Bunlarda ortanca IFN kullanım süresi 13.4 aydı. 2 hastaya ise daha önce myeloablatif olmayan KHT yapılmıştı. Blastik fazdaki 5 hastadan 2'sine daha önce myeloablatif olmayan KHT yapılmıştı. 3'ü ise ilk tanılardan sonra interferon esaslı tedavi kullanmışlar daha sonra blastik transformasyon nedeniyle yüksek doz kemoterapi almışlardı. Blastik fazdaki 2 hastada ekstramedüller tutulum vardı. Bu hastalardan birinde tüm torakal, lumbal ve sakral vertebralarda infiltrasyon vardı. Diğerinde ise konglomere mediastinal ve abdominal lenfadenopatiler ve plevral tutulum vardı. Kronik fazdaki hastalara imatinib 400 mg/gün dozunda, akselere ve blastik fazdaki hastalara ise 600mg/gün dozunda verilmişti. İmatinib ortanca kullanım süresi kronik fazda 17 ay, akselere fazda 5.4 ay blastik fazda 11 aydı. Kronik fazdaki 9 hastadan 7'sinde tam hematolojik yanıt oluşmuştu. Hematolojik yanıt oluşuncaya kadar geçen ortanca süre 48 gündü. 9 hastadan 2'sinde tam sitogenetik yanıt 1'inde ise parsiyel sitogenetik yanıt oluşmuştu. Tam sitogenetik yanıt oluşan hastalardan biri KHT sonrası kronik faza relaps olan hasta idi ve imatinib tedavisinin başlangıcından 6 ay sonra tam sitogenetik yanıt oluşmuştu. Diğer hasta ise primer tedavi olarak imatinib alan hasta idi, imatinib tedavisi başlangıcından 9 ay sonra tam sitogenetik yanıt, 13 ay sonra ise moleküler yanıt oluşmuştu. Parsiyel yanıt oluşan hastada tedavinin 13. ayında % 5 oranında Ph\* pozitifliği saptanmıştı. Akselere fazdaki 5 hastadan 1'inde tedavinin başlangıcından 55 gün sonra tam hematolojik yanıt oluşmuştu. Bu hasta KHT sonrası akselere faza relaps olan hastalardan biri idi. Akselere fazdaki hiçbir hastada sitogenetik yanıt oluşmamıştı. Blastik fazdaki 5 hastanın hiçbirinde



hematolojik veya sitogenetik yanıt oluşmamıştı. İmatinib tedavisi alan hastaların özellikleri ve tedaviye yanıtları Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** İmatinib tedavisi alan 19 hastanın özellikleri ve tedaviye yanıtları.

	KRONİK FAZ	AKSELERE FAZ	BLASTİK FAZ
Hasta sayısı	9	5	5
Yaş (yıl)			
Ortanca	37	51	28
Aralık	24-59	34-56	20-46
Cinsiyet			
Kadın	4	3	4
Erkek	5	2	1
Ekstramedüller Hastalık- sayı	0	0	2
Beyaz Küre (mm <sup>3</sup> 'te)			
Ortanca	7150	36500	224000
Aralık	4200-39800	19600-79300	4500-57500
Hb-(g/dl)			
Ortanca	12,5	10,6	9,0
Aralık	7,1-13,9	8,1-13,4	8,0-11,6
Trombosit-( mm <sup>3</sup> 'te)			
Ortanca	208500	373500	401000
Aralık	49000-450000	17000-918000	140000-589000
Daha önceki tedavi			
İnterferon	7	3	3
KHT	1	2	2
Tedavi yok	1	0	0
Daha önceki IFN kullanım süresi (ay)			
Ortanca	22	13,4	2,5 ay
Aralık	1-70	1-47	0-8
İmatinib kullanma süresi (ay)			
Ortanca	17	5,4	11
Aralık	7-42	1-13	1-24
Hematolojik yanıt			
Var	7	1	0
Yok	2	4	5
Hem. Yanıt süresi ( gün)			
Ortanca	48	55	0
Aralık	36-60	0	0
Sitogenetik yanıt			
Tam yanıt	2	0	0
Parsiyel yanıt	1	0	0
Yanıt yok	6	5	5
Moleküler yanıt			
Var	1	0	0
Yok	8	5	5

İmatinib tedavisi sonrası gelişen yan etkiler incelendiğinde en sık ödem (4 hasta) geliştiği gözlemlendi. Cilt döküntüsü geliştiren akselere fazdaki hastada makülopapuler döküntü , blastik fazdaki hastada ise hiperpigmente ekzfoliyatif dermatit geliştiği saptandı. Blastik fazdaki bu hastada imatinib tedavisinin 5. ayında tümör lizis sendromu da saptandı. Blastik fazdaki 2 hastanın kloromalarında artış olduğu gözlemlendi. Bunlardan biri hiperpigmente ekzfoliyatif dermatit ve tümör lizis sendromu geliştiren hasta idi. İmatinib tedavisinin 8. ayında hastanın mediastinal ve abdominal lenf nodu tutulumunda ve plevral tutulumunda artma saptanmıştı. Diğer hastada ise imatinib öncesi dönemde sadece vertebral tutulumu varken , tedavinin 3. ayında ek olarak leptomeningeal, beyin sapı, serebellum ve spinal kök tutulumu da saptanmıştı. Akselere fazdaki bir hastada görülen yaygın kemik ağrısının basit analjezik tedaviye cevap verdiği öğrenildi. 2 hastada geçici karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptandı. Kronik fazdaki hastada ALP ve GGT yüksekliği normalin iki katı akselere fazdaki hastada normalin 1 katı yüksek idi.

Evre 3 nütropeni (nütrofil sayısı 500-999/mm<sup>3</sup>) kronik fazdaki iki hastada, evre 4 nütropeni (nütrofil sayısı < 500/mm<sup>3</sup>) akselere fazdaki bir hastada görüldü. İki hastada evre 3 trombositopeni (trombosit sayısı 10000-49999/mm<sup>3</sup>) gözlemlendi. 2 hastada kemik iliği hiposelülaritesi, 1 hastada ise multipl kompleks karyotipik anomali saptandı. Yan etkiler ve hastalara göre dağılımı Tablo 4.11’de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** İmatinib alan hastalarda gözlenen yan etkiler

<i>Yan Etki</i>	<i>Kronik Faz</i>	<i>Akselere Faz</i>	<i>Blastik Faz</i>	<i>Toplam</i>
Hematolojik olmayan				
Ödem	2	2	0	4
Yaygın kemik ağrısı	0	1	0	1
Cilt döküntüsü	0	1	1	2
Tümör lizis sendromu	0	0	1	1
Kloromalarda artış	0	0	2	2
Hematolojik				
Evre 3-4 nötropeni	2	1	0	3
Evre 3 trombositopeni	1	1	0	2
Kemik iliği hiposelülaritesi	1	1	0	2
Biyokimyasal				
ALP,GGT yüksekliği	1	1	0	2
Sitogenetik				
Multipl kompleks karyotipik anomali	1	0	0	1

## 5. TARTIŞMA

KML, spesifik sitogenetik anomalisi-Ph\* kromozomu- olan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. KML tedavisinde zaman içinde büyük değişiklikler olmuştur. Tedaviye sitotoksik sitoredüktif ajanlarla başlanmış (HU, Busulfan), daha sonra biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (IFN) ve sinyal iletim blokajı ile etki eden ilaçlarla (imatinib) devam edilmiştir. Bütün bu gelişmeler boyunca kök hücre transplantasyonu kür sağlayıcı tek tedavi olarak yerini almıştır. Fakat uygun hasta ve uygun donör bulunmasındaki problemler nedeniyle hastaların az bir kısmına uygulanabilmiştir (216). KML tedavisinde devrim sayılabilecek imatinibin tedaviye sunulmasıyla birlikte yeni tanı almış KML hastasına yaklaşım da değişmiştir.

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmada Ocak 1970 ile Nisan 2003 tarihleri arasında merkezimizde klinik ve laboratuvar bulguları KML ile uyumlu olan 174 hasta değerlendirilmiştir. Ortanca yaş 43 (16-85) yıl ve erkek/ kadın oranı 1.28/1 bulunmuştur. Bu değerler ortanca yaşı 45-55 ve cinsiyet farkı olmamakla birlikte erkeklerde hafif bir baskınlık olan KML hastalığı ile uyumludur (1,3-6). KML'nin en belirleyici özelliği olan Ph\* kromozomunun tanıda kullanılmasının zamana göre dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir. Bu oran 1995 öncesi dönemde % 15 iken 2000'li yıllarda % 91 saptanmıştır. Ph\* kromozomu saptanmasındaki yetersizliğin teknik nedenlerle (özellikle yeterli metafaz üretilememesine) bağlı olduğu düşünüldü. Son dönemlerde sitogenetik yöntemlerdeki gelişmelerle ve moleküler yöntemlerin uygulamaya konmasıyla Ph\* pozitifliğinin zamanla arttığı sonucuna varıldı.

Hastaların tanı anındaki evreleri Sentez Evrenleme Modeline göre yapıldı. Hastaların % 37.5'ini evre I, % 32'sini Evre II, % 17'si Evre III, % 9'unun akselere faz ve % 4.5'ini blastik fazdaki hastalar oluşturuyordu. Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Hastaların tanı anındaki risk grupları Hasford (Avrupa) skoruna göre yapıldı. Buna göre hastaların % 33.5'i düşük riskli, % 43.2'si orta riskli ve % 23.3'ü yüksek riskli grupta yer alıyordu. Risk gruplarına göre dağılım Tablo 4.3'de verilmiştir. Hastaların verilerine retrospektif olarak dosya kayıtlarından ulaşıldığı için 86 hastada sentez evreleme modeline göre evreleme, 19 hastada Hasford skoruna göre risk grubu belirlemesi yapılamadı.

Uygulanan tedaviler Tablo 3.2’de verilen 7 başlık altında incelendi. KML tedavisindeki yeniliklere ve hastalığın ilerlemesine paralel olarak her hastaya uygulanan tedavi zamanla değişiklik gösterdiği için tanıdan sonraki ilk 6 ayda uygulanan tedavi tipi esas alındı. Hastaların uygulanan tedavi tipine göre dağılımı Tablo 4.4’de verilmiştir. KML tedavisinin dünyadaki seyri ve gelişmesi ile paralel olarak bizim hastalarımızda da 1970’li yıllarda busulfan, 1980’li yıllarda hidroksiürenin, 1990’lı yıllarda interferon esaslı rejimlerin (IFN ± ARA-C), 2000’li yıllarda ise imatinibin tercih edilen tedavi tipi olduğu görüldü.

Hastaların tedaviye hematolojik yanıtlarının değerlendirmesinde Tablo 3.3’de verilen kriterler esas alındı. Uygulanan tedaviye göre hematolojik yanıtlar tablo 4.5’de verilmiştir. Hastaların büyük kısmında teknik nedenlere bağlı olarak sitogenetik ve moleküler yanıt değerlendirmesi yapılamadığı için tedavi tipi ile sitogenetik ve moleküler yanıt karşılaştırması yapılamadı.

İzlem süresi boyunca kronik veya akselere fazdan blastik faza geçen hasta sayısı 58 idi. Blastik faza geçişte ortalama süre 31.5 ay (5-105 ay) idi. Bu sürenin literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görüldü (1,7). Blastik faza geçiş sürenin sentez evrelerine göre dağılımı Tablo 4.7’de, Hasford risk grubuna göre dağılımı Tablo 4.8’de , tedavi tipine göre dağılımı Tablo 4.9’da görülmektedir. Ortanca blastik faza geçiş süresi: Evre I’de 37 ay, evre II’de 33 ay, evre III’de 8 ay, akselere fazda 5 ay; düşük risk grubunda 44 ay, orta risk grubunda 29 ay ve yüksek risk grubunda 24 aydı. Evrenin artmasıyla ve yüksek risk grubuna doğru gidildikçe blastik faza geçiş süresinin kısalacağı görüldü. Interferon esaslı rejimlerle busulfan veya hidroksiüre grubu karşılaştırıldığında ortalama blastik faza geçiş süreleri sırayla 39 ve 29 aydı.

İzlem boyunca öldüğü saptanabilen 42 hastada ortalama sağkalım süresi 46.7 ay idi. Kümülatif sağkalımın sentez evrelerine , Hasford risk grubuna ve tedavi tipine (IFN ± ARA-C’ye karşı HU/busulfan) göre değerlendirilmesi sırasıyla şekil 4.4, 4.5, 4.6’da gösterilmiştir. Ortanca sağkalım süresi; evre I’de 53.0 ay, evre II’de 44.9 ay, evre III’de 27.2 ay, akselere fazda 18.7 ay ve blastik fazda 11.1 aydı ve evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Ortanca sağkalım süresi; düşük risk grubunda 58.8 ay, orta risk grubunda 37.6 ay ve yüksek risk grubunda 46.8 aydı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.32$ ). IFN esaslı tedavi rejimi olanlarda ortalama sağkalım süresi 52.4 ay, HU

veya busulfan alanlarda ise 44.9 ay olarak bulunmuştu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.3$ ).

Literatürde IFN grubu ile hidroksiüre ve busulfan grubunun karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları şu şekilde bulunmuştur: Hehlmann ve arkadaşlarının 1994'te yaptığı çalışmada ortalama sağkalım IFN grubunda 66 ay, busulfan grubunda 45 ay, hidroksiüre grubunda ise 56 aydır. 5 yıllık sağkalım oranları IFN grubunda (% 59), busulfan grubuna (% 32) göre daha fazladır ( $p=0.008$ ), fakat HU grubundan (% 44) istatistiksel olarak fazla değildir ( $p=0.44$ ) (155).

İtalyan Çalışma grubunun 1994'te yaptığı çalışmada hastalar IFN ve hidroksiüre veya busulfan grubu (kontrol grubu) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. 6 yıllık sağkalım IFN grubunda % 50 ve kontrol grubunda % 29'dur ( $p=0.002$ ). Ortalama sağkalımlar ise sırayla 72 ay ve 52 aydır (154). Bu çalışmadaki hastaların uzun dönem sonuçları ise 1998'te yayınlanmıştır (217). Düşük riskli hastaların ortalama sağkalımı ve 10 yıllık sağkalımı IFN grubunda 104 ay ve % 47, kontrol grubunda ise 64 ay ve % 30'dur ( $p=0,03$ ). Düşük riskli olmayanlarda ise ortalama sağkalım ve 10 yıllık sağkalım IFN grubunda 69 ay ve % 16 , kontrol grubunda ise 46 ay ve % 5'tir ( $p=0,006$ ). Allan ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı çalışmada IFN grubunda ortalama sağkalım 61 ay, 5 yıllık sağkalım % 52, HU ve busulfan grubunda ise ortalama sağkalım 34 ay , 5 yıllık sağkalım % 41 bulunmuştur (156). Ornishi ve arkadaşlarının 1995'te yayınladığı çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı IFN grubunda % 54, busulfan grubunda ise % 32'dir (157). Benelux KML Çalışma Grubunun 1998'de yayınladığı çalışmada ise hastalar IFN ve HU grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Ortalama sağkalım süresi IFN grubunda 64 ay, HU grubunda ise 68 ay bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır (218).

Bizim çalışmamızda 19 hastaya imatinib verilmişti. Hastaların % 48'i kronik, % 26'si akselere ve % 26'si blastik fazda idi. Kronik fazda en sık imatinib verilme endikasyonu IFN tedavisine dirençti ( 7 hasta-% 77). Bu hastalarda ortalama IFN kullanım süresi 22 aydı. Kronik fazdaki hastalar 400mg/gün dozunda imatinib almıştı. Kronik fazdaki 9 hastadan 7'sinde (% 77) tam hematolojik yanıt oluşmuştu. Tam hematolojik yanıt oluşuna kadar geçen ortalama süre 48 gündü. 9 hastadan 3'ünde (% 33) major sitogenetik yanıt (2 hastada tam, 1 hastada parsiyel yanıt) oluşmuştu.

IFN tedavisine dirençli kronik faz KML hastalarıyla ilgili literatürdeki çalışmalarda ise şu bulgular saptanmıştır: Druker ve arkadaşlarının 1998'de yaptığı faz 1 çalışmalarda tam hematolojik yanıt oranı % 98, major sitogenetik yanıt oranı ise % 31 bulunmuştur (192). İmatinible yapılan faz 2 çalışmalarda ise tam hematolojik yanıt % 95 , tam sitogenetik yanıt ise % 41 bulunmuştur (194). Akselere fazdaki 5 hastadan birinde tam hematolojik yanıt varken blastik fazdakilerin hiçbirinde yoktu. Akselere ve blastik fazdaki hastalardan hiç birinde sitogenetik yanıt oluşmamıştı. Druker ve arkadaşlarının blastik fazdaki 58 hastada yaptığı çalışmada % 70'lere varan hematolojik yanıt saptanmıştır, 3 hastada major sitogenetik yanıt gözlenmiştir (193). Akselere ve blastik fazdaki hastalarda yapılan faz 2 çalışmalarda ise şu sonuçlar elde edilmiştir: Tam hematolojik yanıt oranı akselere fazda % 34, blastik fazda %7, tam sitogenetik yanıt oranı ise akselere fazda % 7, blastik fazda % 7'dir (194,195).

Bizim çalışmamızda kronik fazdaki 9 hastadan sadece birine primer tedavi olarak imatinib verilmişti. Bu hastaya daha önce renal transplantasyon yapıldığı için IFN tedavisi verilememişti. Bu hastada imatinib tedavisinden 9 ay sonra tam sitogenetik yanıt, 13 ay sonra ise moleküler yanıt oluşmuştu. Major sitogenetik yanıt gelişen diğer iki hastada moleküler yanıt oluşmamıştı. Yeni tanı kronik faz KML hastalarına primer tedavi olarak imatinibin verildiği çalışmada (IRIS) tam hematolojik yanıt % 95,3, tam sitogenetik yanıt ise % 85,2 saptanmıştır (197).

Bizim hastalarımızda imatinible daha az oranda yanıt görülmesinin nedeni hastaların daha önce aldıkları IFN tedavisine bağlı olabilir. KML'nın kronik fazdan blastik faza doğru ilerlemesiyle hastadaki normal hematopoetik kök hücre sayısı azalırken, BCR-ABL (+) olanların sayısı artar. Fakat IFN kullanımı ile birlikte bu BCR-ABL (+) hematopoetik kök hücrelerdeki genomik instabilite artmakta, böylece daha sonra verilen imatinibin bu genomik olarak instabil BCR-ABL (+) kök hücrelerine etkisi azalmaktadır. İmatinibe yanıtızsızlık verilen tedavi dozuyla da ilişkili olabilir. Bizim kronik fazdaki hastalarımızın hepsi 400mg/gün dozunda imatinib almışlardı. Kantarjian ve arkadaşlarının mart 2003'te yayınladıkları IFN tedavisine dirençli KML hastalarında yüksek doz imatinib verilmesiyle ilgili çalışma da bu fikri destekliyebilir (219). Bu çalışmada IFN tedavisine dirençli 33 KML hastasına imatinib günde iki kez 400mg dozunda verilmiştir. Aktif hastalığı

olan 11 hastanın hepsinde tam hematolojik yanıt sağlanmıştır. Tam sitogenetik yanıt oranı % 89, major sitogenetik yanıt oranı ise % 90 bulunmuştur. Hastaların % 56'sında BCR-ABL/ABL oranı < %0.045 bulunmuştur, bunların % 41'inde ise saptanamayacak düzeylerde dir. İlaça bağlı gelişen toksisiteler ise standart doz ile rapor edilenlere benzer bulunmuştur.

İmatinib alan 19 hastada en sık görülen komplikasyon ödem idi. Ödemle birlikte diğer yan etkilerden kemik ağrısı, cilt döküntüsü, nötropeni, trombositopeni, kemik iliği hiposelülarite ve geçici karaciğer fonksiyon testi bozukluğu daha önceki çalışmalarda da bildirilmişti (192-197). Kemik iliği hipoplazisi veya aplazisinin, sitopenilerin ve cilt bulgularının imatinibin c-kit blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha önce imatinible yapılan çalışmalarda sıklıkla görülen bulantı, ishal, baş ağrısı gibi yan etkiler bizim hastalarımızda görülmedi.

Literatür bilgilerinden farklı 2 tip yan etki görüldü; bunlar kloromalarda artış ve tümör lizis sendromu idi. Kloromalarda artış olan hastalardan biri aynı zamanda hiperpigmente ekzfoliyatif dermatit ve tümör lizis sendromu geliştiren hasta idi. İmatinib tedavisinin 8. ayında hastanın daha önceden varolan mediastinal ve abdominal lenf nodu ve plevral tutulumunda artma saptandı. Diğer hastada ise imatinib öncesinde sadece vertebral tutulumu varken, tedavinin 3. ayında ek olarak leptomeningeal, serebellum ve spinal kök tutulumu olduğu görüldü.

Allo KHT sonrası relapsın tedavisinde DLI en uygun seçenek gibi görünmekte, imatinib ise alternatif tedavi olarak düşünülmektedir (185,186). Bizim çalışmamızda da KHT sonrası kronik faza relapsı olan hastaya 400 mg/gün dozunda imatinib verilmiş, tedavinin 56. gününde tam hematolojik yanıt, 6. ayında ise tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir. KHT sonrası akselere faza relaps olan 2 hastadan birinde tedavinin 55. gününde tam hematolojik yanıt oluşmuştur. 3 aydır imatinib tedavisi almakta olan bu hastada henüz sitogenetik yanıt oluşmamıştır, diğer hastada ve KHT sonrası bastik faza relaps olan 2 hastada ise hematolojik ve sitogenetik yanıt oluşmamıştır. Fischer ve arkadaşları 2002'de yayınladıkları çalışmada KHT sonrası relaps olan KML hastalarında imatinibin etkinliğini araştırmışlardı. Kronik faza relaps olan 15 hastanın hepsinde tam hematolojik yanıt, % 61'inde major, % 46'sında ise tam sitogenetik yanıt gözlenmişti (204). Goldman



ve arkadaşlarının 2002'de yayınladığı bir vaka raporunda KHT sonrası kronik faza relaps olan 40 yaşındaki erkek DLI tedavisinden fayda görmemiş, daha sonra 400 mg/gün dozunda STI571 başlanmıştır. Tedavinin 6. ayında % 100 oranında donör-tipi hematopoez sağlanmıştır (215).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızdaki KML hastalarına uygulanan tedavi modalitelerinin KML tedavisinin dünyadaki seyri ve gelişmesi ile paralel seyrettiği görüldü. Hastalara başlıca 7 tip tedavi uygulanmıştı. En sık uygulanan tedavi % 60.3 ile busulfandı.

İzlem süresi boyunca kronik veya akselere fazdan blastik faza geçen hasta sayısı 58 ve blastik faza geçişte ortalama süre 31.5 aydı. İzlemede ölen 42 hastadaki ortalama sağkalım süresi 46.7 aydı. IFN esaslı rejim alanlarda ortalama sağkalım 52.4 ay, HU veya busulfan alanlarda ise 44.9 aydı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

19 hastaya imatinib tedavisi verilmişti. Kronik fazdaki 9 hastadan 7'sinde tam hematolojik yanıt, 3'ünde major sitogenetik yanıt oluşmuştu. Akselere ve blastik fazdaki hastalarda sitogenetik yanıt oluşmamıştı. İmatinible oluşan yan etkiler literatürdekilerle benzerdi. İstisna 2 hastada saptanan kloromaldaki artışı.

İlerde yapılacak çalışmalarda KML tedavisinde STI571 ve KHT'nın zamanı araştırılmalıdır. İmatinib şu anda uygun donörü olmayan veya transplantasyon için uygun olmayan KML hastalarında ilk seçilecek tedavi gibi görünmektedir. Önemli bir sorun transplantasyon için uygun olan hastaların tedavisinde imatinibin yeridir. İmatinibi direk olarak transplantasyon ile karşılaştırılacak çalışma yapılacak gibi görülmemektedir. Bir yaklaşım transplantasyon önerilene kadar tüm hastalarda imatinib kullanmaktır. Fakat imatinibin daha sonra yapılacak KHT üzerine etkileri bilinmemektedir. İleriki çalışmalarda bu etki de incelenmelidir. 60 yaş altında imatinibe yetersiz yanıtı (tam olmayan sitogenetik yanıt) ve uygun donörü olanlara transplantasyon önerilmelidir. Uygun donörü olmayanlara ve başlangıçta imatinibe yanıtı olup sonra relaps olanlara daha yüksek dozlardaki imatinibin IFN- $\alpha$ , sitarabin ve farnesil transferaz inhibitörleri gibi, yeni ajanlarla kombinasyonu önerilebilir. İleriki çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin etkinliği araştırılmalıdır.

Yetersiz yanıtı ve uygun donörü olanlarda transplantasyon zamanı belirsizdir. Bir yaklaşım olarak, transplantasyon mortalitesi riski az olan %10-15'lik (genç ve kardeş donörü olan) grup hariç tüm hastalarda imatinibin devam etmesi önerilebilir. Yüksek riskli hastalarda transplantasyon sadece hastalığın ilerleme belirtileri ortaya çıktığında düşünülebilir fakat bu yaklaşımın transplantasyon

üzerine etkileri (özellikle transplantasyon tanıdan 12 ay sonra yapılıyorsa) belirsizdir. Alternatif olarak transplantasyon öncesi imatinible sağlanan sitogenetik remisyon lösemik relaps riskini azaltabilir.

Literatürdeki bilgilerde imatinibe yanıtlar tüm risk gruplarında yüksek olduğu için, bundan sonraki tedavi algoritmalarının belirlenmesi için önceden kullanılan prognostik belirleyicileri kullanmak uygun olmayabilir. Şu anda imatinible uzun dönem sonuçlar bilinmediği için yeni tanı almış her KML hastasını transplantasyon açısından değerlendirmek uygun olur.



## 7. KAYNAKLAR

1. Fadrel S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of the chronic leukemias. *N Eng J Med* 1999; 341:164-172.
2. Talpaz M, Kantarjian HM, Mc Credie KB. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69:1280-8.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1999; 340:1330-1340.
4. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *BMJ* 1997; 314 657-660.
5. Larson SL , Wolff SN. Chronic myeloid leukemia in Wintrabes , Maxwell M (Eds). *Clinical Hematology* 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia 1999: p. 2342- 2373.
6. Keating MJ, The chronic leukemias in Goldman L ve Bennet JC (Eds) *Cecil Text Book of Medicine*. 21<sup>th</sup> edition Philadelphia 2000: p.944-953.
7. Kantarjian H, Dixon D, Keating MJ. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61:1441-6.
8. Sokal JE, Baccarani M, Russo D Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25:49-61.
9. Griffin JD, Todd RF III, Ritz J. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983; 1:85-91.
10. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243:290-3.
11. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *NEJM* 1988; 319: 990-8.
12. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A, Palumbo G, Pastore D, Liso V. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: Suppl 1:P37-42.
13. Kaeda J, Chase A, Goldman JM. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:64-75.
14. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:76-94.
15. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996; 10:751-6.

16. Shepherd P, Suffolk R, Hasley J, Allan N. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *Br J Haematol* 1995; 89:546-54.
17. Kurzrock R, Shtalrid M, Romero P. A novel c-abl protein product in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Nature* 1987; 325:631-5.
18. Pane F, Frigeri F, Sindona M. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker. *Blood* 1996;88:2410-14
19. Melo JV, Myint H, Galton DAG, Goldman JM. P190 BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia* 1994; 8:208-11.
20. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247:824-30.
21. Wang JYJ. Abl tyrosine kinase in signal transduction and cell-cycle regulation. *Curr Opin Genet Dev* 1993; 3:35-43.
22. Gale RP, Grosveld G, Canaani E, Goldman JM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Leukemia* 1993; 7:653-8.
23. Sawyers CL. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Surv* 1992; 15:37-51.
24. Chung S-W, Daniel R, Wong BY, Wong PM. The ABL genes in normal and abnormal cell development. *Crit Rev Oncog* 1996; 7:33-48.
25. McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 7587-95.
26. Reuter GW, Fu H, Cripe LD, Collier RJ, Pendergast AM. Association of the protein kinases c-Bcr and Bcr-Abl with proteins of the 14-3-3 family. *Science* 1994; 266:129-33.
27. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell* 1991; 66:161-71.
28. Puil L, Liu J, Gish G. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J* 1994; 13:764-73.

29. Sawyers CL, Mc Laughlin J, Witte ON. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. *J Exp Med* 1995; 181:307-13.
30. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11746-50.
31. Afar DE, Goga A, McLaughlin J, Witte ON. Differential complementation of Bcr-Abl point mutations with c-Myc. *Science* 1994; 264:424-6.
32. Strife A ve Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol* 1988; 25:1-19.
33. Clarkson B, Strife A. Cytokinetic considerations relevant to development of a successful therapeutic strategy in chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk Lymphoma* 1993; 11: Suppl 1:101-7.
34. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1984; 328:342-4.
35. Verfaillie CM, Hurley R, Zhao RCH, Prosper F, Delforge M, Bhatia R. Pathophysiology of CML: do defects in integrin function contribute to the premature circulation and massive expansion of the BCR/ABL positive clone? *J Lab Clin Med* 1997; 129:584-91.
36. Schlaepfer DD, Hanks SK, Hunter T, van der Geer P. Integrin-mediated signal transduction linked to Ras pathway by GRB2 binding to focal adhesion kinase. *Nature* 1994; 372:786-9.
37. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:1-29.
38. Sirard C, Laneuville P, Dick JE. Expression of bcr-abl abrogates factor dependent growth of human hematopoietic M07E cells by an autocrine mechanism. *Blood* 1994; 83:1575-85.
39. McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, Cotter KM, Green DR, Cotter TC. BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood* 1994; 83:1179-87.
40. Cortez D, Kadlec L, Pendergast AM. Structural and signaling requirements for BCR-ABL-mediated transformation and inhibition of apoptosis. *Mol Cell Biol* 1995; 15:5531-41.

41. Bain BJ. An overview of translocation – related oncogenesis in the chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:57-63.
42. Brown RD, Yuen E, Kronenberg H, Rickard KA. Stimulation of persisting m colonies in agar cultures by sera from patients with CML and AML. *Blood* 1986; 68:37-40.
43. Estrov Z, Kurzrock R, Wetzler M. Suppression of chronic myelogenous leukemia colony growth by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors: a novel application for inhibitors of IL-1 activity. *Blood* 1991; 78:1476-84.
44. Cross NCP ve Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2002; 16:1207-1212.
45. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory Commmitte meeting – Airilie House Virginia. 1997 *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-3849.
46. Sheppherd PC, Ganesan TS, Galton DA. Hematological classification of the chronic myeloid leukemia. *Clin Hematol* 1987; 1: 887-906.
47. Kurzrok R, Bueso-Ramos CE, Kantajian H. BCR rearrangement negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol* 2001; 19:2915-2926.
48. Reiter A, Sohal J, Kulkarni S. Consistant fusion of ZNF 198 to the fibroblast growth factor receptor-1 in the t(8;13)(p11;q12) myeloproliferative syndrome. *Blood* 1998;92:1735-1742.
49. Popovici C, Zhang B, Greogoire MJ. The t(6;8)(q27;p11) translocation in the stem cell myeloproliferative disorder fuses a novel gene, FOP, to fibroblast growth factor 1. *Blood* 1999; 93:1381-1389.
50. Guasch G, Mack GJ Popovici C. FGFR1 is fused to the centrosome assosiated protien CEP110 in the 8p12 stem cell myeloproliferative disorders with t(8;9) (p12,q33). *Blood* 2000; 95:1788-1796.
51. Demiroglu R, Steer EJ, Heath C. The t(8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to FGFR1 : transforming activity and spesific inhibtion of FGFR1 fusion proteins *Blood* 2001;98:3778-3783.
52. Ross TS, Bernard OA, Berger R. Fusion of huntingtin interacting protein 1 to plateled derived growth factor beta receptor (PDGFbeta R) in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;7)(q33;q11.2). *Blood* 1998; 91:4419-4426.

53. Schwaller J, Anastasiadou E, Cain D. H4(D10S170) , A gene frequently rearranged in papillary thyroid carcinoma, is fused to the platelet derived growth factor receptor beta gene in atypical in chronic myeloid leukemia with t(5;10) (q33,q22). *Blood* 2001; 97:3910-3918.
54. Magnossun MK, Meade KE, Brown KE. Rabaptin-5 is a novel fusion partner to platelet derived growth factor beta receptor in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 2518-2525.
55. Peeters P, Raynoud SD Cools J. Fusion of TEL, the ETS-varient gene 6 (ETV6), to the receptor associated kinase JAK2 as a result of t(9;12) in a lymphoid and t(9;15;12) in amyeloid leukemia . *Blood* 1997; 90: 2535-2540.
56. Griesinger F, Podleshny M, Stefens R. A novel BCR- JAK2 fusion gene is a result of translocation (9; 22)(p24;q11) in a case of CML . *Blood* 2000; 96: 352-356.
57. Kuno Y, Abe A, Emi N. Constitutive kinase activation of the TEL-Syk fusion gene in myelodisplastic syndrome with t(9;12)(q22;p12). *Blood* 2001; 97: 1050-1055.
58. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of the chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-3356.
59. Wilbanks AM, Mahajian S, Frank DA. TEL/ PDGFbetaR fusion protein activates STAT1 and STAT 5: A common mechanism for transformation by tyrosine kinase fusion protein. *Exp Hematol* 2000; 28: 584-593.
60. Macdonalds D, Aguiar RC, Mason PJ. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocation involving 8p11. *Leukemia* 1995; 9:1628-30.
61. Inhorn RC, Aster JC, Roash SA. A syndrome of lymphoblastic lymphoma, eosinophilia an myeloid hyperplasia/ malignancy associated with t(8;13)(p11;q11): discreption of a distinctive clinicopathological entity. *Blood* 1995; 85:1881-1887.
62. Cazzaniga G, Tosi S, Aloisi A. The tyrosine kinase ABL related gene ARG is fused to ETV6 in an AML-M4EO patient with t(1;12)(q25)(p13): molecular cloning of both reciprocal transcripts. *Blood* 1999; 94:4370-4373.
63. Lijima Y, Ito T, Oikawa T. A new ETV6/ TEL partner gene ARG (ABL related gene or ABL2) identified in an AML-M3 cell line with a t(1;12)(q25;p13) translocation. *Blood* 2000; 95:2126-2131.
64. Bernstein R. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 20-34.



65. Krulik M, Smadja N, De Gramot A. Sequential karyotype study on Ph positive on chronic myelocytic leukemia. Significance of additional chromosomal abnormalities during disease evolution. *Cancer* 1987; 60: 974-79.
66. Collins SJ ve Groundine MT. chronic myelogenous leukemia: Amplification of a rearrangement c-abl oncogene in both chronic and blast crisis. *Blood* 1987; 69:893-898.
67. Andrews Df, Collins SJ. Hetrogeneity in expression of the bcr-abl fusion transcript in CML blast crisis. *Leukemia* 1987; 1:718-24.
68. Gaiger A, Heen T, Hörth E. Increase of BCR-ABL chimeric mRNA expression in tumer cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. *Blood* 1995; 86: 2371-2378.
69. Nucifora G, Rowley JD. AML1 and 8; 21 and3; 21 translocation in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 1-4.
70. Russel M, Thompson F, Spier C. Expression of the EVII gene in chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. *Leukemia* 1993; 7:1654-57.
71. Ogawa S, Kurokawa M, Tanaka T. Increased Evi-i expression is frequently observed in blastic crisis of chronic myelocytic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:788-794.
72. Johansson B, Fioretos T, Billström R. Cytologic evolution pattern of Ph positive of chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. *Leukemia*. 1996; 10:1134-1138.
73. Majlis A, Simith Tl, Talpaz M. Significance of cytogenetic evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:196-203.
74. Fayad L, Kantarjian H, O'Brien S. Emergence of new clonal abnormalities following interferon alpha induced complete cytogenetic response in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1994; 11:767-771.
75. Gorre ME, Mohammad M, Ellwood K. Clinical ressistance to STI571 Cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 867-880.
76. O'Malley FM, Garson OM. Chronic granulocytic leukemia correlation of blastic transformation type with caryotypic evolution. *Am J Hematol* 1985; 20: 313-323.
77. Diez Martin JL, Dewald GW. Pierre RV. Possible cytogenetic distinction between lymphoid and myeloid blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Am J Hematol* 1988;27:194-203

78. Bernstien R, Gale RP. Do chromosomes abnormalities determine the type of acute leukemia that develops in CML? *Leukemia* 1990; 4: 65-68.
79. Kadem PR, Nanjangud GJ, Advani SH. Chromosomal characteristics of chronic and blastic phase of chronic myeloid leukemia. A study of 100 patients in India. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 51:167-181.
80. Chang HJ, Tien HF, Chuang SM. Comparison of clinical and biological features between myeloid and lymphoid transformation of Ph positive chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993; 71: 87-93.
81. Hernandez-Boluda JC, Cervantes F, Costa D. Blastic crisis of Ph positive chronic myeloid leukemia with isochromosomes 17q: Report of 12 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 83-90.
82. Anastasi J, Feng J, Le Beau MM. The relationship between chromosomal abnormalities and the blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1995; 9:628-33.
83. Sill H, Goldman JM, Cross NCP. Homozygous deletion of the p16 tumor suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 85:2013-16.
84. Serra A, Gottardi E, Della Ragione F. Involvement of the cyclin dependent kinase-4 inhibitor (CDKN2) gene in the pathogenesis of lymphoid blastic crisis of chronic myelogenous leukemia. *Br J Hematol* 1995; 91: 625-629.
85. Jolascon A, Della Ragione F, Giordani L. Expression of cell cycle regulatory genes in chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 1998; 83: 771-777.
86. Kantarjian H, Keating MJ, Talpaz M et al. Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987; 83: 445-454.
87. Przepiora D, Thomas ED. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3:113-119.
88. Sadamori N, Gomez GA, Sandberg AA. Therapeutic and prognostic value of initial chromosomal findings at the blastic phase of Ph1- positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983; 61:935-939.
89. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Ph positive chronic granulocytic leukemia *Blood* 1988; 72: 294-298.

90. Griesshammer M, Heinze B, Hellman H. Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis: Retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients. *Ann Hematol* 1996; 73: 225-230.
91. Dewald GW, Wyatt WA, Junea Al, Carlson Ra. 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.
92. Reiter A, Sklandy H, Hochhaus A, Seifarth W, Hellman R, The German CML Study Group III. Molecular response of CML patients treated with interferon alpha monitored by quantitative southern blot analysis. *Br J Hematol* 1997; 99: 945-950.
93. Vershagen CF, Talpaz M, H-Gensberg CF, Pherwani R. Quantification of the breakpoint cluster region rearrangement for clinical monitoring in Ph positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 85: 2705-2710.
94. Stock W, Westbrook CA, Peterson B, Arthur DC, Silver RT. Value of molecular monitoring during treatment of chronic myeloid leukemia: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 26-36.
95. Beirnaux C, Loos M, Sels A, Styckmans P. Detection of major BCR-ABL gene expression at a very low level in blood cells of healthy individuals. *Blood* 1995; 88: 3118-3122.
96. Bose S, Deininger M, Gora-Taylor J, Goldman JM. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion gene in leukocytes of normal individuals: Biological significance and implications for the assessment of minimal residual disease. *Blood* 1998; 92: 3362-3367.
97. Cross NCP, Lin F, Chase A, Bungey J. Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1929-1936.
98. Bagg A. Chronic myeloid leukemia: A minimalistic view of post therapeutic monitoring. *J Mol Diag* 2002; 4: 1-10.
99. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien SO, Beran M, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 254-261.
100. Mahon F, Monstatrak M, Fibers C, Reiffers J. Predicting complete cytogenetic response in chronic myelogenous leukemia in patients treated with recombinant interferon alpha. *Blood* 1994; 84: 3592-94.
101. Hochhaus A, Lin F, Reiter A, Saussele S, Reichert A, Hellman A, Cross NCP, The German CML Study Group vs The UK MRC CML Study Group.

- Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon therapy for chronic myeloid leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. *Blood* 2000; 95: 62-66.
102. Hochhaus A, Lin F, Reiter A. Variable numbers of BCR-ABL transcripts persist in CML patients who achieve complete cytogenetic remission with interferon- $\alpha$ . *Br J Haematol* 1995; 91:126-31.
  103. Kurzrock R, Estrov Z, Kantarjian H, Talpaz M. Conversion of interferon-induced, long-term cytogenetic remissions in chronic myelogenous leukemia to polymerase chain reaction negativity. *J Clin Oncol* 1998; 16:1526-31.
  104. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot J, Trabacchi E, Hellman R, Hochhaus A, Shepherd PCA. For the European Study of Interferon in Chronic Myeloid Leukemia. Chronic Myeloid Leukemia. And interferon alpha. A study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074-3081.
  105. Olvarria E, Kanfer E, Szydlo R, Kaeada J, Cross NCP, Goldman JM. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001, 97:1560-65.
  106. Moghal TI, Yong A, Szydlo R, Dazzi F, Olavarria A, Goldman JM. Molecular studies in patients with chronic myeloid leukemia in remission 5 year after allogeneic stem cell transplant define the risk of subsequent relapse. *Br J Hematol* 2001; 115: 569-574.
  107. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia. Current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-2042.
  108. Silver R T, Woolf S H, Hehlmann R. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94:1536
  109. Kantarjian HM, O'Brien S, Anderlini P, Talpaz M. Treatment of chronic myelogenous leukemia: current status and investigational options. *Blood*. 1996; 87: 3069-3081
  110. Carella AM, Frassoni F, Melo J. New insights in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 1997; 82: 478-495
  111. Champlin RE, Goldman JM, Gale RP. Bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 74-80.

112. Enright H ve Mc Glave P. Chronic myelogenous leukemia in Hoffman R, Edward S, Hematology, Basic Principles and Practice, 3<sup>rd</sup> Edition, p1155-1171.
113. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders, in Williams Hematology, Sentler E, Lichtman MA ve Colle BJ (Eds). Philadelphia 2001: p.1085-1123.
114. Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: Common features of childhood chronic myelogenous leukemia. Blood 1984; 63:1230-1237.
115. Fitzgerald D, Rowe JM, Heal J. Leukopheresis for control of chronic myelogenous leukemia durring pregnancy. Am J Hematol 1986; 22: 213-218
116. Bazarbashi MS, Smith MR, Karanes C. Successful management of Ph chromosomes chronic myelogenous leukemia durring pregnancy. Am J Hematol 1991, 38: 235-241
117. Kennedy BJ. The evolution of hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. Sem Oncol 1992; 19(suppl 9): 21-28.
118. Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia durring pregnancy. Br J Hematol 1993; 85: 203-204.
119. Kolitz GE, Kempin SF, Schluger A. A phase II trial of high dose of hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. Sem Oncol 1992 19(suppl 9): 27-34.
120. Shepherd PC, Richards S, Allan NC. Severe cytopenias associated with sequential use of Busulphan and interferon alfa in chronic myeloid leukemia. Br J Hematol 1994; 86: 92-96.
121. Kantarjian MH, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: Disease biology and current and future theraputic strategies. Hematology 2000: 90-100.
122. O'Brien SM, Kantarjian H, Keating M. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. Blood 1995; 86: 3322 -6
123. O'Brien S, Kantarjian H, Koller C. Sequential homoharringtonine and interferon- $\alpha$  in the treatment of early chronic myelogenous leukemia. Blood. 1999; 93: 4149 -4153.
124. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J. Triple combination therapy with interferon-alpha, low-dose cytarabine and homoharringtonine in Philadelphia

- chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 1999; 4 (Suppl 1): 4440.
125. O'Brien S, Talpaz M, Giles FJ. Simultaneous interferon alpha and homoharringtonine is an effective in Philadelphia chromosome Ph-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1999; 94(Suppl 1): 278b.
  126. Issa J-P, Kantarjian H, Mohan A. Methylation of the ABLI promoter in chronic myelogenous leukemia: lack of prognostic significance. *Blood* 1999;93: 2075 -80
  127. Kantarjian HM, O'Brien SM, Keating M: Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11:1617-20.
  128. Kantarjian HM, O'Brien SM, Estey E. Decitabine studies in chronic and acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11(Suppl 1): S35 -36.
  129. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207.
  130. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532.
  131. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon Alfa-2a compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 330: 820.
  132. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. Randomized comparison of Interferon-a with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064.
  133. Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA: UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392.
  134. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia; Long-term follow-up of the Italian trial of Interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92: 1541.
  135. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group: Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1616

136. Bocchia M, Korontsvit T, Xu Q. Specific human cellular immunity to bcr- abl oncogene-derived peptides. *Blood* 1996; 87: 3587.
137. Ten Bosch GJA, Kessler JH, Joosten AM. A BCR-ABL oncoprotein p210b2a2 fusion region sequence is recognized by HLA-DR2a restricted cytotoxic T- lymphocytes and presented by HLA-DR matched cells transfected with an Ii<sup>b2a2</sup> construct. *Blood*. 1999; 94: 1038.
138. Hochhaus A, Yan XH, Willer A. Expression of interferon regulatory factor (IRF) genes and responses to interferon alpha in chronic myeloid leukemia *Leukemia* 1997; 11: 933-943.
139. Plataniias LC ve Fish EN. Signaling pathways activated by interferons. *Exp Hematol* 1999; 27:1583.
140. Sellieri C, Sato T, Del Vecchio L. Involvement of Fas mediated apoptosis in inhibitory effects of interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1997; 89: 957-963.
141. Druker BJ, Sawyers CL, Capdovelli R, Ford JM, Baccarani M, Goldman JM. Chronic myelogenous leukemia. *Hematol* 2001: 87-112.
142. Faderl S, Talpaz M, Kantarjian HM, Estrov Z. Should polymerase chain reaction analysis to detect minimal residual disease in patients with chronic myelogenous leukemia be used in clinical decision making? *Blood* 1999; 93: 2755-2759.
143. Goldman JM, Kaeda JS, Cross NCP, Hochhaus A, Hehlmann R. Clinical decision making in chronic myeloid leukemia based on polymerase chain reaction analysis of minimal residual disease. *Blood* 1999; 94:1484-1486.
144. Lion T. Monitoring of residual disease in chronic myelogenous leukemia by quantitative polymerase chain reaction and clinical decision making. *Blood*. 1999; 94:1486.
145. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB. Clinical investigation of human interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69:1280-1287.
146. Freund M, Von Wussow P, Diedrich H. Recombinant human interferon alpha 2b in chronic myelogenous leukemia: dose dependency of response and frequency of neutralizing anti interferon antibodies. *Br J Hematol* 1989; 72: 350-55.
147. Russo D, Candoni A, Zuffa E. Neutralizing anti interferon antibodies and response to treatment in Ph positive chronic myeloid leukemia sequentially treated with recombinant and lymphoblastiod interferon alpha. *Br J Hematol* 1996; 94:300-307.

148. Wilhelm M, Bueso Ramos C, O'Brien S. Effect of interferon alpha therapy on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998; 12:65-72.
149. Thiele J, Kvaniscka HM, Niederle N. The impact of interferon alpha and busulfan therapy on the reticulin stain measured fibrosis CML- a comparative study on the sequential trephine biopsies. *Ann Hematol* 1995; 70:121-127.
150. Beelen DW, Graeven U, Elmaagacli AH. Prolonged administration of interferon alpha in patients with chronic phase Ph chromosome some positive chronic myeloid leukemia before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. *Blood* 1995; 85: 2981-87.
151. Beelen DW, Elmaagacli AH ve Schaefer UW. The adverse influence of pretransplant interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) on transplant outcome after marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia increases with the duration of IFN- $\alpha$  exposure. *Blood* 1999; 93 : 1996-97
152. Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ. Interferon- $\alpha$  before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood* 1999; 94: 3668-3677.
153. Pane F, Mostarda I, Selleri C. BCR/ABL mRNA and the P210<sup>BCR/ABL</sup> protein are downmodulated by interferon- $\alpha$  in chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 2200
154. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 330: 820-825.
155. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. Randomized comparison of interferon- $\alpha$  with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064-4077.
156. Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA. UK Medical Research Council randomized, multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392-1397.
157. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, ve ark. A randomized trial comparing interferon- $\alpha$  with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906-916
158. Carella AM, Lerma E, Corsetti MT. Autografting with Philadelphia chromosome-negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1999; 93:1534-1539.



159. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. A prospective study of  $\alpha$ -interferon and autologous bone marrow transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 1999; 84: 707–715.
160. Guilhot F, Dreyfus B, Brizard A, Huret JL ve Tanzer J. Cytogenetic remission in chronic myelogenous leukemia using interferon alpha-2a and hydroxyurea with or without low-dose cytosine arabinoside. *Leuk Lymphoma* 1990; 4: 49–55.
161. Kantarjian HM, Keating MJ, O'Brien S. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon- $\alpha$  and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol.* 1992; 10:772–778.
162. Robertson MJ, Tantravahi R, Griffin JD, Canellos GP, Cannistra SA. Hematologic remission and cytogenetic improvement after treatment of stable-phase chronic myelogenous leukemia with continuous infusion of low-dose cytarabine. *Am J Hematol* 1993; 43:95–102.
163. O'Brien S, Kantarjian H, Keating M. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. *Blood.* 1995; 86:3322–3326.
164. Guilhot F, Chastang C, Michallet M. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1997; 337:223–229.
165. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 284–292.
166. Lindauer M, Domkin D, Dohner H, ve ark. Efficacy and toxicity of IFN- $\alpha$ 2b combined with cytarabine in chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1999; 106:1013–1019.
167. Sokal JE, Leong SS, Gomez GA. Preferential inhibition by cytarabine of CFU-GM from patients with chronic granulocytic leukemia. *Cancer.* 1987;59:197–202
168. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. A randomized study of  $\alpha$ interferon vs.  $\alpha$ interferon and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001; 99:1527-35
169. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789–799


170. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17: 1858–1868
171. The European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia and  $\alpha$ -interferon. A study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074-3081
172. Barrett AJ, Malkovska V. Graft-versus-leukaemia: understanding and using the allo-immune response to treat haematological malignancies. *Br J Haematol* 1996; 93: 754–761.
173. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087–1092
174. McGlave PB, Shu XU, Wen W. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;95: 2219–2225
175. Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F. CMV serostatus is a major determinant of outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored GVHD prophylaxis. *Brit J Haematol* 2001; 112: 228–236.
176. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1998; 338: 962–968
177. Barrett AJ, Childs R. Non myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2000;111: 6–17
178. Champlin RE, Khouri I, Shimoni A. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111:18–29
179. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM. Blood stem cells compared with bone marrow as source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702–3709
180. Improved disease-free-survival after transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical unrelated donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1130-1135.

181. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Eng J Med* 2001;344: 175–81
182. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988; 108: 806–814
183. Drobyski WR, Hessner MJ, Klein JP, Kabler-Babbitt C, Vesole DH, Keever-Taylor CA. T-cell depletion plus salvage immunotherapy with donor leukocyte infusions as a strategy to treat chronic phase chronic myelogenous leukemia patients undergoing HLA-identical sibling marrow transplantation. *Blood* 1999; 94: 434–441.
184. Cullis JO, Marks DI, Schwarer AP, ve ark. Relapse into blast crisis following bone marrow transplantation for chronic phase chronic myeloid leukaemia: a report of five cases. *Br J Haematol* 1992;81:378–382
185. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm CH. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465
186. Göker H, Haznedaroğlu İC, Chao NJ. Acute graft- vs- host disease: Pathology and management. *Exp Hematol* 2001; 29: 259-277.
187. Mackinnon S, Papadopoulos EP, Carabasi MH. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia following bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995; 86:1261–1267
188. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C. Comparison of single dose and escalating dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95: 67–71
189. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. *N Eng J Med* 2002; 346: 683-693.
190. Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science* 1988; 242:933-5.
191. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-32.
192. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Bin Peng RG, Ford JM, Lydon NB.. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2001; 344(14):1031-37

193. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H. Activity of aspesific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadilphia chromosome. *N Eng J Med* 2001; 344: 1038-43.
194. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 2002; 346: 645-52.
195. Talpaz M, Silver RT, Druker B. Gleevec (formerly STI571): an active drug in patients with Ph<sup>+</sup> chronic myeloid leukemia in accelerated phase — updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98:845-852.
196. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E. Gleevec/ Glivec (imatinib mesylate, STI-571) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis: updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98: 845- 852.
197. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, Baccarani M, Gervantes F, Cornelissen JJ, Fisher T. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003; 348: 994-1003.
198. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001 ; 293 : 876 -90
199. Le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95:1758-66.
200. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96:1070-9.
201. Weisberg E ve Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000 ; 95:3498-505.
202. Gambacorti-Passerini C, Barni R, Marchesi E. Sensitivity to the abl inhibitor STI571 in fresh leukaemic cells obtained from chronic myelogenous leukaemia patients in different stages of disease. *Br J Haematol* 2001; 112: 972-4.
203. Sawyers CL. Molecular studies in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Semin Hematol* 2001; 38: Suppl 8: 15-21.

204. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000; 96:3195-9.
205. Fang G, Kim CN, Perkins CL. CGP57148B (STI-571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl-positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs. *Blood* 2000; 96: 2246-53.
206. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-42.
207. Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993; 82: 2235-8.
208. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-92.
209. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: Suppl3:S5-S6.
210. Van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 553-60.
211. Rosee PL, Dwyer ME ve Druker BJ. Insights from pre clinical studies for new combination treatment rejims with the BCR-ABL kinase inhibitor imitanib mesylate (Gleevec/ GLivec) in chronic myelogenous leukemia. A translational prespective. *Leukemia* 2002; 16:1213-1219.
212. Talpaz M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001; 38: Suppl 8:22-7.
213. Reichert A, Heisterkamp N, Daley GQ, Groffen J. Treatment of Bcr/ Abl-positive acute lymphoblastic leukemia in P190 transgenic mice with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. *Blood* 2001; 97:1399-403.
214. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J. Results of imatinib mesylate (STI571) therapy in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in relapse after allogeneic stem cell transplantation (allo SCT). *Blood* 2001; 98:137-48

215. Olavarria E, Craddock C, Dazzi F. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 99: 3861-3862.
216. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia. Current treatment options. *Blood* 2001; 98:2039-2041
217. The Italian Cooperative study Group on Chronic myeloid leukemia. Long term follow up of the Italian trial of interferon- $\alpha$  versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92:1541-48.
218. The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low dose INF- $\alpha$ 2b for chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91:2713-21.
219. Kantarjian H, Cortes J, Giles F, O'Brien S, Tomas D, Talbaz M. Results of high dose imatinib mesylate in patients with Ph chromosome positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$ . *Blood* 2003. in press.



Dr. YAKUP  
DOKÜMANLAMA MERKEZİ