

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN**  
**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA**  
**TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. HİLAL TİRYAKİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**KONYA-2024**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN  
KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA  
TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. HİLAL TİRYAKİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ  
DANIŞMAN: PROF. DR. ÖZCAN ÇENELİ

KONYA-2024

## TEŞEKKÜR

Tez süresince desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Özcan ÇENELİ' ye, İç Hastalıkları nosyonunu kazanmamda emeği olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer Doç. Dr. Muharrem KESKİN ve Prof. Dr. Murat ARAZ hocalarım başta olmak üzere; üzerimde emeği bulunan kliniğimizin tüm öğretim üyelerine

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum, mesai geçirdiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma

Bu güzel zamanlara gelmeme vesile olan ve desteklerini hep arkamda hissettiğim canım ailem; babam Dr. Öğr. Üyesi Şaban TİRYAKİ, annem Türkan TİRYAKİ, kardeşlerim Merve TİRYAKİ, Musa TİRYAKİ, Ebubekir TİRYAKİ' ye, ablam Dr. Ayşegül TANGÜNER, eniştem Dr. İbrahim Halil TANGÜNER ve yeğenim Ömer Halid TANGÜNER' e en güzel dileklerimle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Hilal TİRYAKİ

Mart/2024

# ÖZET

## TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Hilal Tiryaki, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

**Amaç:** Çalışmamızda kronik myeloid lösemi tanılı, tirozin kinaz inhibitörü kullanımı olan olguların klinik bulguları ile tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve kliniğimizin sonuçlarını literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Mart 1996- Temmuz 2023 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavi altında olan kronik myeloid lösemi tanılı toplam 187 hastanın verileri; retrospektif olarak hasta kayıt arşiv dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelendi. Verilerin analizinde IBM SPSS (v 20.0) kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamasının 50,27 olduğu, olguların 185'inin ilk sıra tedavi olarak imatinib, 1'inin IFN, 1'inin imatinib+ARA-C aldığı tespit edildi. Tedavilere yanıt kriteri olarak; tam hematolojik yanıt (THY), major moleküler yanıt (MMY), tam moleküler yanıt (TMY) kriterleri alındı. İmatinib kullanan hastalarda THY'nin 3. ayda %92,5 olduğu belirlendi. Altıncı ayda MMY'nin %29, TMY'nin %18,8 ve on sekizinci ayda MMY'nin %31, TMY'nin %46,5 olduğu görüldü.

2. basamak tedavide nilotinib kullanan hasta sayısının 24 olduğu tespit edildi. Moleküler nüks nedeniyle nilotinibe geçilenlerde MMY oranının %80, moleküler direnç nedeniyle geçilenlerde MMY oranının %85,7 olduğu belirlendi. 2.sıra tedavide nilotinib kullanılanlarda moleküler nüks oranının %41,7, moleküler direnç oranının %12,5, yan etki oranının %4,2 olduğu belirlendi.

2. basamak tedavide dasatinib kullanan hasta sayısının 53 olduğu tespit edildi. Moleküler nüks nedeniyle dasatinibe geçilenlerde MMY oranının %83,3 , moleküler direnç nedeniyle geçilenlerde MMY oranının %75,8 olduğu belirlendi. 2.sıra tedavide dasatinib kullanılanlarda moleküler nüks oranının %15,1, moleküler direnç oranının %17, yan etki oranının %47,2 olduğu belirlendi.

3.basamak tedavide nilotinib kullanan hasta sayısının 33 olduğu tespit edildi. Moleküler nüks nedeniyle nilotinibe geçilenlerde MMY oranının %75, moleküler direnç nedeniyle geçilenlerde MMY oranının %85,7 olduğu belirlendi. 3.sıra tedavide nilotinib

kullanılanlarda moleküler nüks oranının %9,1, moleküler direnç oranının %6, yan etki oranının %21,2 olduğu belirlendi. 2.sıra tedavide nilotinibin yan etki bakımından dasatinibe kıyasla daha güvenilir olduğu, moleküler yanıtın korunması açısından bakıldığında ise dasatinibin nilotinibe kıyasla daha güvenilir olduğu saptandı.

3. basamak tedavide dasatinib kullanan hasta sayısının 10 olduğu tespit edildi. Moleküler nüks nedeniyle dasatinibe geçilenlerde MMY oranının %85,7, moleküler direnç nedeniyle geçilenlerde MMY oranının %100 (n:1) olduğu belirlendi. 3.sıra tedavide dasatinib kullanılanlarda moleküler nüks oranının %0 (n:10), moleküler direnç oranının %10, yan etki oranının %40 olduğu belirlendi

**Sonuç:** İmatinibin 1. basamak tedavisinde ilk ilaç olması gerektiği imatinib ile takip sırasında yanıtızlık ya da yanıt kaybı gözlenmesi halinde zaman kaybetmeden 2. kuşak TKİ tedavisine geçilmesi gerektiği fikri ağırlık kazanmıştır.

2. Basamak tedavide nilotinibin yan etki oranının dasatinibe oranla daha düşük olduğu ancak nüks ihtimalinin ise dasatinibe kıyasla daha fazla olduğu, 3. Basamak tedavide ise etki ve yan etkilerin kıyaslanmasıyla her iki tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı düşünülmüştür.

İkinci ve üçüncü basamak tedavilerde nilotinib ve dasatinib etkinlik ve yan etkilerini kıyaslayan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik miyeloid lösemi, tedavi, yan etki, 2. Basamak, 3. Basamak, imatinib, nilotinib, dasatinib

**ABSTRACT**

**TREATMENT EFFICACY AND SIDE EFFECT EVALUATION IN  
PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ON TYROSINE KINASE  
INHIBITORS**

**Dr. Hilal Tiryaki, Thesis of Internal Medicine, Konya, 2024**

**Objective:** In our study, we aimed to retrospectively evaluate the clinical findings and treatment results of patients with chronic myeloid leukaemia and tyrosine kinase inhibitor use and to compare the results of our clinic with the literature.

**Method:** The data of a total of 187 patients with chronic myeloid leukaemia who were under follow-up and treatment in Meram Medical Faculty Haematology Department between March 1996 and July 2023 were retrospectively analysed through patient record archive files and hospital information management system. IBM SPSS (v 20.0) was used for data analysis.

**Results:** The mean age of the patients was 50.27 years, 185 patients received imatinib, 1 patient received IFN and 1 patient received imatinib+ARA-C as first-line treatment. Complete haematological response (THY), major molecular response (MMR) and complete molecular response (TMR) criteria were used as response criteria. In patients who used imatinib, THY was 92.5% at the 3rd month. At the sixth month, MMR was 29% and TMR was 18.8%, and at the 18th month, MMR was 31% and TMR was 46.5%.

The number of patients who used nilotinib in 2nd line treatment was 24. The MMR rate was 80% in patients switched to nilotinib due to molecular relapse and 85.7% in patients switched due to molecular resistance. In those who used nilotinib in 2nd line treatment, molecular relapse rate was 41.7%, molecular resistance rate was 12.5%, and side effect rate was 4.2%.

The number of patients using dasatinib in 2nd line treatment was 53. The MMR rate was 83.3% in patients switched to dasatinib due to molecular relapse and 75.8% in patients switched due to molecular resistance. In the 2nd line treatment with dasatinib, the molecular relapse rate was 15.1%, the molecular resistance rate was 17%, and the side effect rate was 47.2%.

The number of patients who used nilotinib in the 3rd line treatment was 33. The MMR rate was 75% in patients switched to nilotinib due to molecular relapse and 85.7% in patients switched due to molecular resistance. In patients who received nilotinib in the 3rd line treatment, the rate of molecular relapse was 9.1%, the rate of molecular resistance was 6%, and the rate of side effects was 21.2%.

The number of patients who used dasatinib in 3rd line treatment was 10. The MMR rate was 85.7% in patients switched to dasatinib due to molecular relapse and 100% (n:1) in patients switched due to molecular resistance. In the 3rd line treatment with dasatinib, molecular relapse rate was 0% (n:10), molecular resistance rate was 10%, and side effect rate was 40%.

**Conclusion:** In the light of these findings, the idea that imatinib should be the first drug in first-line treatment, and if no response or loss of response is observed during follow-up with imatinib, 2nd generation TKI should be switched to 2nd generation TKI treatment without wasting time has gained weight.

In 2nd line treatment, it was thought that the side effect rate of nilotinib was lower than dasatinib, but the possibility of relapse was higher than dasatinib, and in 3rd line treatment, it was thought that there was no significant difference between the two treatments by comparing the effects and side effects.

More studies comparing the efficacy and side effects of nilotinib and dasatinib in second- and third-line treatment are needed.

**Key words:** Chronic myeloid leukaemia, treatment, side effects, 2nd line, 3rd line, imatinib, nilotinib, dasatinib



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
TABLolar .....	xi
ŞEKİLLER .....	xii
KISALTMALAR .....	xiii

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.2 KML PATOLOJİSİ VE MOLEKÜLER GENETİK.....	5
2.2.1 PH KROMOZOMU.....	5
2.2.2 ABL GENİ.....	5
2.2.3 BCR GENİ.....	5
2.2.4 BCR-ABL GENİ.....	6
2.3 KML KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	6
2.4 KML TANI.....	7
2.5 PROGNOStİK FAKTÖRLER.....	7
2.6 KML TEDAVİSİ.....	8
2.6.1 TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	9
2.6.1.1 Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	9
2.6.1.1.1 İmatinib.....	9
2.6.1.1.2 İmatinib Direnci.....	10
2.6.1.2 İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	10
2.6.1.2.1 Dasatinib.....	11
2.6.1.2.2 Nilotinib.....	11

2.6.2.2.3 Bosutinib.....	12
2.6.1.3 Üçüncü Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	12
2.6.1.3.1 Ponatinib.....	12
3.YÖNTEM.....	13
3.1 Verilerin analizi.....	13
4.BULGULAR.....	14
5.TARTIŞMA.....	38
5.1 Birinci basamak tedavi.....	38
5.2 İkinci basamak tedavi.....	41
5.2 Üçüncü basamak tedavi.....	44
6.SONUÇ.....	45
7.KAYNAKLAR.....	46

## TABLolar

<b>Tablo 1</b>	Sokal İndeksi.....
<b>Tablo 2</b>	Hasford Skorlama.....
<b>Tablo 3</b>	Hematolojik, Sitogenetik ve Moleküler Yanıt Kriterleri.....
<b>Tablo 4:</b>	Hastaların Demografik, Komorbidite ve Yakınmalarının Dağılımı .....
<b>Tablo 5:</b>	Tanı Anında laboratuvar Parametrelerinin, Fizik Muayene Bulgularının, Prognozun Dağılımı.....
<b>Tablo 6:</b>	BCR-ABL'ye Göre Yanıt ve Remisyonda Tedavilerin Dağılımı .....
<b>Tablo 7:</b>	Birinci Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 8:</b>	Birinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 9:</b>	Birinci Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı .....
<b>Tablo 10:</b>	İkinci Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 11:</b>	İkinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 12:</b>	İkinci Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı .....
<b>Tablo 13:</b>	Üçüncü Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 14:</b>	Üçüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 15:</b>	Üçüncü Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı .....
<b>Tablo 16:</b>	Dördüncü Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 17:</b>	Dördüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 18:</b>	İkinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 19:</b>	Üçüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....
<b>Tablo 20:</b>	3. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması.....
<b>Tablo 21:</b>	6. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması.....
<b>Tablo 22:</b>	18. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması.....

## ŞEKİLLER

- Şekil 1:** KML 'de t(9,22)-(q34;g11) translokasyonu.....
- Şekil 2:** KML 'de Ph kromozomu.....
- Şekil 3:** 12. ay BCR-ABL Yanıtına Göre Ortalama Sağkalım Süresi.....
- Şekil 4:** 18. ay BCR-ABL Yanıtına Göre Ortalama Sağkalım Süresi.....
- Şekil 5:** Mutasyon Sonucuna Hastalıksız Sağkalım Süresi.....

## KISALTMALAR

ABL	Abelson geni
AKHN	Allogenik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ATP	Adenozin trifosfat
BCR	Breakpoint cluster region
CBC	Complete blood count
CCyR	Complete cytogenetic response- tam sitogenetik yanıt
DMY	Derin moleküler tanıt- tam moleküler tanıt
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Floresan insitu hibridizasyon
FGF	Fibroblast growth faktör
IFN	İnterferon-alfa
KML	Kronik myeloid lösemi
Kİ	Kemik iliği
LAP	Lökosit alkalen fosfataz
LDH	Laktat dehidrogenaz
MMY	Majör moleküler yanıt- tam moleküler yanıt
MCyR	Majör sitogenetik yanıt
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCyR	Parsiyel sitogenetik yanıt
PDGF	Platelet-derived growth faktör
Ph	Philadelphia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
THY	Tam hematolojik yanıt
TGF-B	Transforming growth faktör
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
WHO	World Health Organization

# 1.GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi (KML) primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz bir biçimde çoğalması ile karakterizedir. 1845 yılında John Huges Bennet ve David Craigie tarafından birbirlerinden bağımsız olarak ilk kez tanımlanmıştır. İnsidansı 1.5/100.000/yıldır ve yeni tanı lösemilerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Tanı esnasında ortalama yaş 45-55'tir. Yaş ile birlikte insidansında artış görülmektedir. Hastaların yarısına yakını rastlantısal saptanmaktadır ve tanı anında hastaların çoğu kronik fazdadır.Hastaların yaklaşık % 10'u tanı anında hastalığın akselere fazında ve diğer % 10'u da hastalığın blastik kriz fazındadır[1-3]

KML'nin genetik belirleyicisi 1960 yılında Peter Nowel ve David Hungerford tarafından KML'li hastalarda anormal bir kromozom olarak tanımlanan 9. ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal bir translokasyon sonucu oluşan Philadelphia (Ph) kromozomudur. 1973 ve takip eden yıllarda translokasyonun tipi, moleküler yapısı ve hastalık etiyolojisindeki rolü belirlenmiştir[4].

KML tanısı, periferik yayma ve kemik iliği incelemesiyle floresan insitu hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanması ile konur. Hastaların yaklaşık olarak % 95'inde sitogenetik analiz ile Ph kromozomu saptanır[5]. Ph kromozomu saptanamaması durumu Ph negatif KML veya atipik KML olarak adlandırılır,hastaların %1'inden az kısmında görülür[6].

KML tanılı hastalar arasında patogenetik mekanizmalar aydınlatılmayan, hastaların bir kısmında trombositoz belirginken, bir kısmında trombosit sayısı normal olması veya eritrosit değerlerindeki değişkenlik gibi, hematolojik parametrelerde farklılıklar görülmektedir. Tedavide ilk olarak Busulfan ve hidroküüre gibi sitotoksik ajanlar kullanılmıştır. Bu tedavilerin semptomları azalttığı ve geçici hematolojik yanıt sağladığı ancak sağkalımda anlamlı bir artış sağlamadığı saptanmıştır. Interferon-alfa (IFN) kullanan hastaların %20-60 ında sitogenetik düzelme sağlandığı raporlanmaktadır. Yan etkileri nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) döneminin başlamasıyla birlikte tedavide İFN'nun yeri kalmamıştır. 1998 yılında ilk spesifik BCR-ABL TKİ'ü imatinib mesilat (STI571) ın klinik uygulamaya girmesiyle birlikte KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.Günlük 400 mg oral olarak kullanılan İmatinib ile özellikle kronik fazda yüksek oranda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon sağlandığı gösterilmiştir ve tedavinin vazgeçilmezi olarak yerini almıştır[7].

Bugün elimizde imatinibe alternatif olarak kullanılabilen yeni TKİ'ler bulunmaktadır. Bunlardan dasatinib ve nilotinib, imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır[7]

Bu çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavi altında olan KML'li olguların klinik, hematolojik, sitogenetik ve moleküler düzeylerdeki yanıtları retrospektif olarak değerlendirmeyi, elde ettiğimiz sonuçları literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

Kronik myeloid lösemi (KML), ilkel hemotopoitik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır[8]. Anormal hemopoetik kök hücreden kaynaklanıp miyeloid, eritroid, monositer, megakaryositer serileri etkiler[9].

KML nin ilk bilimsel tanımı 1845 yılında John Hughes Bennet tarafından yapılmıştır [10]. 1960 yılında Amerika'nın Philadelphia eyaletinde Peter Nowell ve David Hungerford isimli iki araştırmacı KML tanılı hastaların hücrelerinde anormal bir kromozomun varlığını göstermişlerdir[11]. Bu anormal kromozom sonradan bulunduğu şehrin adıyla, Philadelphia olarak anılmıştır. 1973 yılında Janet D. Rowley tarafından Philadelphia kromozomunun 9 ve 22. Kromozomlar arası resiprokal translokasyonla meydana geldiği gösterilmiştir[12].

KML'nin yıllık insidansı 1.6/100000 dır. Erkek/Kadın oranı 1.4/1 dir. Belirgin bir cinsiyet farkı görülmemiştir[3]. Tanı yaşı ortalama 55'dir. 20 yaşın altında hasta sayısı %10 dan azdır[13]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artan bu hastalık çocuklarda son derece seyrek. Kalıtsal, ailesel, coğrafik, etnik ve ekonomik faktörlere bağlı olmayan bir hastalıktır. KML tüm lösemilerin %14'ü, tüm erişkin lösemilerin %20'sini oluşturmaktadır[14].

Vakaların çoğu sporadik olup, etyolojide suçlanan izole tek bir ajan bulunmamaktadır. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte iyonize radyasyon maruziyetiyle KML riskinin arttığı bildirilmiştir. Japonyada 1945' teki atom bombası patlamasının ardından, radyasyona maruz kalanlarda KML insidansının arttığı ve maruziyetten 5-12 yıl sonra görülme sıklığının pik yaptığı ve doza bağımlı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte nükleer endüstrilerde çalışanlarda

artmış bir KML riski gösterilmemiştir. Benzen maruziyeti akut myelositer lösemi riskinde artışa neden olurken benzer risk artışı KML de görülmemiştir. KML alkilleyici ajan maruziyeti veya radyoterapi sonrası sekonder bir lösemi olarak karşımıza çıkmamaktadır[5, 15-17].

Hastalık genel olarak 3 ile 6 yıl sürebilen kronik faz, sonrasında akselere faza transformasyon ve son evre olarak hızla ölümcül seyreden blastik kriz evresi olarak üç fazlı bir klinik seyir gösterebilmektedir [3, 4]. Hastaların yaklaşık %90'ı kronik fazda tanı alır. Sıklıkla rastlantısal olarak saptanır. KML kronik fazdaki hastalar uzun süre asemptomatik seyredebilirler. Lökositöz yaygındır ve beyaz küre sayısı  $1000 \times 10^9/L$  a kadar yükselebilir. Tedavisiz hastalarda 3-5 yıl içinde kronik fazdan hızla ölümcül seyreden kemoterapiye yüksek dirençli blastik faza progresyon görülebilir. KML-blastik faza dönüşüm riski her yıl %3-5 artar. Akselere faz maturasyonun durması ile karakterizedir ve sıklıkla blastik faza dönüşümün habercisidir[14]. World Health Organization (WHO) yeni sınıflandırmasına göre progresif hastalığın kanıtıdır[18].

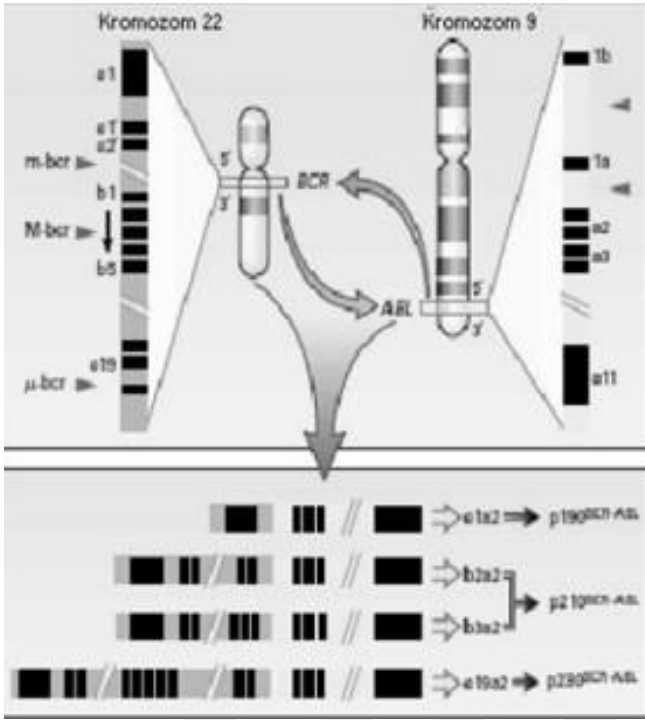
#### **DSÖ 2016 KML akselere faz tanımı:**

- Tedaviye yanıtı ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı ( $>10,000/mm^3$ )
- Tedaviye yanıtı ve ısrarcı veya giderek artan dalak büyüklüğü
- Tedaviye yanıtı kalıcı trombositoz ( $>1,000,000/mm^3$ )
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ( $<100,000/mm^3$ )
- Çevresel kandaki bazofillerin  $\geq 20\%$  olması
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması (çevresel kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı  $<10\%$  dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilir)
- Tanı sırasında Ph<sup>+</sup> hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

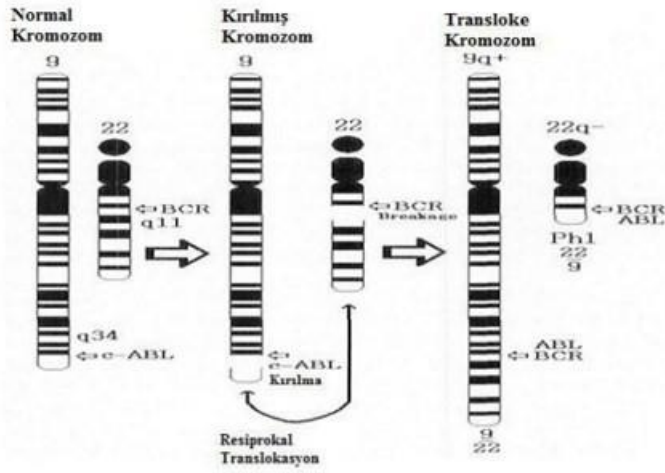
#### **Blastik Evre**

- Periferik (çevre) kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin  $\geq 20\%$ 'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması





ŞEKİL 1: KML'de t(9,22)-(q34;q11) translokasyonu



ŞEKİL 2: KML'de Ph kromozomu

## **2.2. KML PATOLOJİSİ VE MOLEKÜLER GENETİK**

### **2.2.1 PH KROMOZOMU**

Kronik faz KML'nin patogeneğinde esas sorumlu olan Philadelphia (Ph) kromozomu KML hücrelerinde bulunan edinilmiş sitogenetik bir anormalliktir. 9 ve 22. kromozomlar arası resiprokal translokasyon sonucu oluşmakta (Savage ve Antman,2002) ve BCR-ABL füzyon genini ortaya çıkarmaktadır (Assi et al.,2007). Oluşan BCR-ABL, KML ye mahsus myeloid hücrelerin proliferasyonu için gereken 210 kDA'lık bir proteindir (Hanlon ve Copland,2017). KML'nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların % 90 - 95'inde bulunur [19].Yaşla birlikte insidans artar.(Seol et al.,2017). Oluşan BCR-ABL devamlı kinaz aktivitesine sahip olması nedeniyle hücre çoğalması, apoptozisi ile ilgili kontrolsüz sinyal iletimi sağlar (Savage ve Antman ,2002+). Dolayısıyla protein kinazların bu aktiviteleri inhibe edildiğinde KML nin tedavi edilebileceği düşünülmüştür.

### **2.2.2 ABL GENİ**

ABL (Abelson) geni 9. kromozom üzerinde yerleşiktir, abelson murine lösemi viral homolog 1 onkogeni (abl, abl1) tarafından kodlanmaktadır. 145 kD ağır-lığında bir protein üretir. ABL proteini hem sitoplazma hem de nükleus içerisinde bulunur ve iki kompartman arasında geçişe izin verir. ABL hücre proliferasyonu, programlı hücre ölümü ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumludur. Nükleer ABL, deoksi ribonükleik asit (DNA) hasarı ile uyarılan programlı hücre ölümünden sorumlu tutulmuştur. Hücre büyümesini hem uyarmakta hem de inhibe etmektedir. ABL iyonize radyasyon ve oksidatif stres gibi hücrel stres durumlarına yanıt olarak aktifleşir. P53 ve p53 homologu p73 proteinleri büyümeyi durdurur ve sonuçta apoptozis gerçekleşir. ABL proteinin amino ucunda bulunan "cap" olarak isimlendirilen yapı ABL proteininin SH3 ve katalitik bölgelerine bağlanarak protein kinaz aktivitesini inhibe etmektedir. Bu sayede ABL nin tirozin kinaz aktivitesi sıkı kontrol altındadır[20-24].

### **2.2.3 BCR GENİ**

BCR proteini BCR geninin ilk exonu tarafından kodlanan serine/threonin kinaz aktivitesine sahiptir[25]. Bunun yanında guanosin trifosfat (GTP) bağlayıcı protein p21 gibi intrasellüler sinyal iletimi, normal büyüme ve gelişme ve hücre iskeletinin düzenlenmesinde rolü olan G proteinleri ile de etkileşir [21, 23, 26].

## 2.2.4 BCR-ABL GENİ

BCR-ABL geninin 5 ucu BCR, 3 ucu ABL orjinli eksonlardan oluşur. KML hastalarının %95'inde ve Ph (+) ALL hastalarının 1/3'ünde BCR geni major BCR olarak adlandırılan 12. ve 16. eksonlar arasındaki 5.8 kb'lik bir bölgeden kırılmakta ve bunun sonucunda 210 kD moleküler ağırlığında BCR-ABL füzyon proteini oluşmaktadır. KML hastalarının çok az bir kısmı ve ALL lerin 2/3'ünde kırılma e2 ekzonunda meydana gelir ve minör BCR geni oluşur, bu gen 190 kD ağırlığında BCR-ABL proteinini kodlamaktadır. Kırılma e19 ekzonunda olur ise BCR geni oluşur ve 230kd ağırlığında olan BCR-ABL proteinini kodlar. Kırılmanın ABL'de sabit BCR'de ise değişken olması, ABL geninin sağlıklı hücreleri transformasyona uğratarak malign hücreye dönüşmesine neden olduğunu, BCR geninin ise hastalığın fenotipini belirlediğini ortaya koymaktadır[27].

## 2.3 KML KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

KML en sık halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, abdominal dolgunluk hissi ile kendini gösterir. Semptomlar genellikle splenomegali ve anemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kanama ve tromboz nadiren görülebilir. Baş ve kemik -eklem ağrısı, splenik enfarkta bağlı sol üst kadranda ağrısı ve ateş KML'nin erken evrelerinde nadirdir ancak hastalığın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Akselere ve blastik fazda immatür hücrelerin artmasıyla birlikte kronik fazda nadir görülen dispne, koordinasyon bozukluğu ve konfüzyon gibi pulmoner ve serebral perfüzyon bozukluğunu gösteren lökostatik semptomların görülme sıklığı da artmaktadır[4, 15, 18]

Splenomegali, KML'nin en sık saptanan fizik muayene bulgusudur ve hastanın ilk prezentasyon şekli olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında tespit edilmektedir. Genellikle masif splenomegali şeklinde olup dalak pelvise kadar inebilir. Dalak büyüklüğü lökosit sayısı ile korelidir ve genellikle lökosit sayısı  $40 \times 10^9 /L$  geçince palpe edilebilir. Dalak enfarktı gelişmedikçe palpasyonla hassasiyet beklenmez. Hepatomegali splenomegaliye göre daha nadir görülür, hastaların % 10 - 20 kadarında gözlenmektedir. Genellikle kot kenarını orta klaviküler hatta 1 - 3 cm geçen minör bir hepatomegalidir[3, 4, 15, 28, 29].

Lökositöz mevcuttur, ortalama beyaz küre sayısı  $100\ 000/\mu l$  ( $100 \times 10^9/L$ ) dir. Farklı maturasyon evrelerinde nötrofillerin bir arada bulunması nedeniyle, nötrofil sayısı  $12000-1000000/\mu l$  ( $12-1000/10^9/L$ ) gibi geniş aralıkta seyrederek. Hastalarda semptomların ortaya çıkışı lökosit sayısının  $30 \times 10^9 /L$  üzerindeki değerlerde gözlenir. Blast sayısı çoğunlukla %2'den

azdır. Mutlak bazofili vardır. Trombosit sayısı normalden  $1000 \times 10^3 / \mu\text{l}$  ( $1000 \times 10^9 / \text{L}$ ) ye kadar değişkenlik gösterebilir. Trombositopeni nadiren görülür. Anemi erken bir bulgu değildir. Kemik iliğinde selülarite artmıştır bunun nedeni , kemik iliğinde kandaki maturasyon paternine benzer şekilde granülositik proliferasyon olmasıdır. Çoğu vakada blast sayısı kemik iliğinde %5'den azdır. Megakaryosit sayısı ılımlı düşüştten belirgin artışa kadar değişen derecede olabilir[4, 15, 18, 30] .

KML'de lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru (normal değeri: 20 - 100) düşüktür. Ancak KML'ye eşlik eden enfeksiyon varlığında, KML tedavisi veya akselere ve/veya blastik faza geçişle birlikte LAP skoru artar. Lökositozun bir sonucu olarak nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I, III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin kandaki düzeyleri artar. Bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur. Vitamin B12' nin düzeyi normalden 10 kat fazla artmış görülebilir. Laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit ve lizozim düzeyleri de genellikle artmıştır [15, 30].

Platelet-derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör (TGF  $\beta$ ), fibroblast growth faktör (FGF) gibi sitokinlerin KML' de salınımı artar. Bu sitokinler anjiogenezi uyarması üzerine kemik iliğindeki kan damarı sayısının artar ve vasküler alanda genişleme meydana gelir[14].

## 2.4 KML TANI

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

## 2.5 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

KML'de farklı risk gruplarını belirleyen çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2). Sokal indeksi ve Hasford skoru en sık kullanılan skorlama sistemleridir. Sokal indeksinde, yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast oranı, platelet sayısı en önemli prognostik faktörlerdir. Hasford sisteminde ise yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast yüzdesi, platelet sayısına ek olarak eosinofil ve bazofil yüzdesi de skorlamaya eklenmiştir[31-34].

**Tablo 1 :** Sokal İndeksi (Sokal ve ark., 1984)

Sokal İndeksi Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$0.0116 \times [\text{yas (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51)$	Düşük risk < 0.8
$+ 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] +$	Orta risk 0.8-1.2
$0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Yüksek risk > 1.2

**Tablo 2 :** Hasford Skorlama (Hasford ve ark., 1998)

Hasford Skorlama Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
Yaş $\geq 50$ ise $0.666 + (0.042 \times \text{dalak}) + \text{trombosit}$	Düşük risk $\leq 780$
sayısı $> 1500 \times 10^9/L$ ise $1.0956 + (0.0584 \times \text{blast})$	Orta risk 781 - 1480
$+ \text{bazofil sayısı} > \%3$ ise $0.20399 + (0.0413 \times$	Yüksek risk $> 1480$
$\text{eozinofil}) \times 100$	

## 2.6 KML TEDAVİSİ

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır[35]. Bu ilaçlar hastalığın klinik belirtilerini başlangıçta kontrol altına alabiliyordu ancak malign klonun eliminasyonu ve sağkalım üzerinde bir değişiklik sağlamamaktaydı. Bu yüzden hastalığın doğal seyrinde herhangi bir değişiklik olmadı[35].

İFN' nin KML tedavisinde kullanılmaya başlamasıyla birlikte ilk kez sitogenetik yanıt sağlayabilen bir tedavi rejimi ortaya çıktı[36]. İFN kronik evre KML'de kullanıldığında vakaların %70-80'inde hematolojik yanıt, %15- 30'unda major sitogenetik yanıt alındığı bildirilmiştir. Sağ kalımda artış sağladığı ancak bunun sadece sitogenetik yanıt alınan hastalarda olduğu görülmüştür. Tam sitogenetik yanıt elde edilen olgularda 10 yıllık sağkalımın %70-80 oranında olabileceği bildirilmektedir. Fakat önemli bir orandaki hastada toksik yan etkiler ortaya çıkmaktadır[35, 37-40].

KML tedavisinde diğer bir önemli kırılma noktası allojenik kök hücre naklidir (AKHN) . İmatinibten önceki dönemde allojenik kök hücre nakli uzun vadeli remisyon ve %50'ye varan kür oranları sağlaması nedeniyle önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Genç hastalar için uygun bir seçenek olmakla birlikte yaşlı hastalarda nakil ile ilişkili ölüm riski yüksektir. AKHN'nin başarı oranlarında en önemli belirleyicilerden biri de hastalığın evresidir. Kronik evrede AKHN

uygulamasının blastik evreye oranla hastalıktan bağımsız yaşam süresinde uzama oluşturduğu gözlenmiştir[4].

## **2.6.1 TIROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ**

Günümüzde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin genel mekanizmaları tirozin kinazın bağlanma bölgesinde yarışmalı olarak ATP inhibisyonu yapmak (Hartmann et al.,2009 ) ve böylece fosforilasyon ile aktifleşmesini engellemektir (Nagar ,2007 ) . 1998 yılında ilk tirozin kinaz inhibitörü ve hedefe yönelik tedavide öncü olan imatinib mesilat sentezlenmiştir[7].

### **2.6.1.1 Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

#### **2.6.1.1.1 İmatinib**

İmatinib , 2-phenylaminopyrimidin'in bir türevidir. Tip 2 protein kinaz inhibitörüdür ve tirozin kinazların aktivitesini azaltır. Tirozin kinazlar ATP den fosforu koparıp tirozin aminoasidine transfer ederler. Hücre büyümesi, çoğalması, apoptozisi ve hücre içi sinyal üretiminde rol oynarlar. Birçok tirozin kinaz enzimi vardır ancak imatinib abl, c-kit ve PDGFR bağlı tirozin kinaz bölgelerine spesifik etki eder. İmatinibin, günlük 400 mg oral olarak kullanıldığında özellikle kronik fazda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon sağladığı ve KML hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir[7].

Kemik iliği süpresyonu ,doza bağımlı hepatotoksisite, ödem, cilt döküntüleri, kas ve iskelet ağrıları, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler çoğunlukla tedavinin ilk 1 ayı içinde ortaya çıkar. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle hastaların çoğunluğunda doz kısıtlamasına veya tedaviye ara verilmesine gerek kalmaz, tedavinin sonlandırılması hastaların ancak %5 kadarında görülmektedir. Geçici nötropeni veya trombositopeni tedavinin ilk birkaç ayında görülebilir ve doz kısıtlaması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesiyle, tablo genellikle düzelir. Bazı araştırmacılar çok yüksek doz imatinibin myokard hücrelerinde mitokondriyal hasara ve programlı hücre ölümüne yol açabileceğinin gösterilmiş olmasına dayanarak, konjestif kalp yetmezliği arasında bir ilişki bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak büyük gruplarla yapılan çalışmalarda imatinib tedavisi alan hastalarda kalp yetmezliği görülme oranında artış olduğu gösterilememiştir[13, 41].

İmatinib tedavisine alınan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir[22].

**Tablo 3.** Hematolojik, Sitogenetik ve Moleküler Yanıt Kriterleri

Sitogenetik Yanıt	Tam	Ph kromozom pozitif metafaz %0
	Parsiyel	Ph kromozom pozitif metafaz %0-35
	Minör	Ph kromozom pozitif metafaz %36-65
	Minimal	Ph kromozom pozitif metafaz oranı %66-95
	Yanıtsızlık	Tüm metafazların Ph(+) olması
Moleküler yanıt	Tam	BCR-ABL'nin negatif olması
	Major	Bazal değere göre BCR-ABL değerinde 3 log azalma olması veya BCR-ABL oranı < %0.10
Hematolojik yanıt	Tam	BK < 10.000/mm <sup>3</sup> Trombosit < 450.000/mm <sup>3</sup> Periferik kanda myelosit +Metamyelosit < % 5 Periferik kanda bazofil < % 20 Periferik kanda blast ve promyelosit olmaması Ekstramedüler tutulum olmaması Hastalığa ait belirti-bulgu olmaması
	Kısmi	WBC sayısının normale gelmesi ancak immatür hücreler veya splenomegali veya trombositlerin yalnızca tedavi öncesi değerin % 50'sinin altına düşmesi

### 2.6.1.1.2 İmatinib Direnci

KML hastalarının büyük kısmı imatinib tedavisine mükemmel yanıt vermekte iken bir kısım hastada optimal veya yeterli cevap görülememektedir. Bu durum sırasıyla tedaviye primer

ve sekonder direnç olarak yorumlanmaktadır. İmatinib tedavisi başladıktan sonra üç ay içinde tam hematolojik yanıt (THY) alınmaması, altı ay içinde sitogenetik yanıtın gerçekleşmemesi ve on iki ay içinde major sitogenetik yanıtın olmaması ya da 18. ayda tam sitogenetik yanıtın olmaması durumu primer direnç şeklinde ifade edilmektedir. Hematolojik ve sitogenetik yanıtın kaybedilmesi ile BCR-ABL'ın on kat artması, hastalık progresyonu durumunda sekonder dirençten bahsedilir[22, 42].

ABL kinaz bölgesindeki nokta mutasyonlar özellikle sekonder dirençte görülmekte ve KML'nin tüm fazlarında bulunmasına karşın daha çok hastalığın geç kronik veya akselere fazında gözlenmektedir. Çok sayıda mutasyon mevcut olup değişik derecelerde dirence yol açar. En fazla dirence neden olanlar Y253H, E255K, F317L ve T315I mutasyonlarıdır. T315I 1. ve 2. kuşak TKİ'ne dirençlidir (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)[43-47].

### **2.6.1.2 İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Yeni tirozin kinaz inhibitörlerinden dasatinib , nilotinib ve bosutinib , imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda tercih edilmektedir[7].

#### **2.6.1.2.1 Dasatinib**

Dasatinib imatinibe kıyasla 300 kat daha güçlü olan ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür. T315I, F317L, T315A ve V299L gibi mutasyonlar haricinde imatinibe karşı direnç oluşturan birçok BCR-ABL mutasyonu üzerinde etkilidir [48].

Yetişkinlerde kronik faz KML'de 100 mg/gün kullanımı önerilir. Yanıtsız vakalarda doz 140 mg/gün'e çıkılabilir[49]. En çok görülen yan etkiler özellikle trombositopeni ve nötropeni ile kendini gösteren kemik iliği süpresyonu, yaklaşık %20 vakada plevral effüzyon, intrakranial kanama, QTc uzaması, ishal, baş ağrısı, deri döküntüsü, hipokalemi ve karaciğer enzim yüksekliğidir. Nadiren pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Dasatinib hipersensivitesi olan hastalarda kullanımı kontraindikedir. Trombosit fonksiyonlarını azalttığından antiagreganlarla birlikte kullanımından kaçınmak gerekir. Perikardial ya da plevral effüzyon geliştiğinde tedaviye ara verilip 3 günlük 20 mg/gün dozunda prednisolon tedavisi sonrası tekrar düşük doz ile tedaviye başlanabilir[50, 51].

#### **2.6.1.2.2 Nilotinib**

Nilotinib ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür ve imatinibe göre 30 kat daha güçlüdür. İmatinib direnci oluşturan F317L, V299L ve T315A gibi birçok BCR-ABL mutasyonlarına karşı etkili olmakla birlikte T315I, E255K ve Y253 gibi mutasyonlara ise etkilili değildir[52, 53].



Yetişkinlerde günde iki doza ayrılmış şekilde 800 mg başlanır. Larson ve ark'ının[54] yapmış olduğu nilotinib ile imatinibi kıyaslayan randomize faz 3 çalışmasında (ENESTnd çalışması) kronik faz KML hastaları 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba nilotinib günde iki kez 300 mg (n=282), ikinci gruba nilotinib günde iki kez 400 mg (n=281), üçüncü gruba ise imatinib günde tek doz 400 mg verilmiş (n=283) ve 1 yıl süreçle izlenerek majör moleküler yanıt oranları karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda nilotinib ile daha yüksek majör moleküler alındığı gösterilmiştir. (%44 ve %43 vs. %22, p<0.001) Çalışma 3 yıla uzatılmış ve nilotinib kullananlarda daha derin moleküler yanıt olduğu gösterilmiştir[55].

Nilotinib tedavisi sırasında deri döküntüleri, elektrolit bozuklukları, periferik damar hastalığı ve kalp yetmezliği, karaciğer ve pankreas enzim bozuklukları, pankreatit, kemik iliği süpresyonu, yorgunluk, ishal, baş ağrısı ve diyabetli hastalarda kullanımı kontrendike olmamakla birlikte, hiperglisemi gibi yan etkiler görülebilir. QTc uzaması ve ani ölüm gibi önemli yan etkileri olduğu da bildirilmektedir. Bu durum tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında QTc mesafesi hesaplama ihtiyacı doğurmaktadır. QTc 480 milisaniyenin üzerinde olduğunda tedavi durdurulmalıdır. Uzun QTc sendromu ve nilotinibe karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Tedavi esnasında bilirubin düzeyleri normalin 3 katını, karaciğer enzimlerinde normalin 5 katını, amilaz düzeyleri normalin 2 katını geçtiğinde, trombosit düzeyleri 50000 mm<sup>3</sup>'den daha düşük olduğunda tedavi durdurulmalıdır[56].

### **2.6.1.2.3 Bosutinib**

Bosutinib T315I ve V299L mutasyonu dışında imatinib direncine yol açan çoğu mutasyonda etkili ikinci jenerasyon bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Yetişkinlerde günde bir kez 500 mg/gün kullanılır ancak tedaviye dirençli hastalarda 600 mg/gün'e çıkılabilir. İshal ve hepatotoksisite başta olmak üzere kemik iliği süpresyonu, bulantı-kusma, döküntü ve ödem gibi yan etkiler görülebilir[57, 58] .

### **2.6.1.3 Üçüncü Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

#### **2.6.1.3.1 Ponatinib**

Ponatinib T315I mutasyonu üzerine etkili olan tek ajan olan 3. kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür. FDA tarafından kronik, akselere ve blastik fazda, diğer tirozin kinaz inhibitörlerine karşı gelişen direnç ya da intolerasyonda günde bir kez 45 mg/gün dozla kullanımı önerilmektedir. Kullanımı sırasında başta pankreatit ve hepatotoksisite olmak üzere kemik iliği süpresyonu , kalp yetmezliği, tromboemboli, hipertansiyon, döküntü gibi yan etkiler görülebilir.

### 3.YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup; Mart 1996- Temmuz 2023 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavi altında olan kronik myeloid lösemi tanılı toplam 187 hastanın verileri retrospektif olarak hasta kayıt arşiv dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelenmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16 Haziran 2023 tarihli toplantıda 2023/4398 karar sayısı ile onaylanmıştır. Hasta bilgileri hastane bilgi sistemi, hematoloji hasta takip dosyaları üzerinden toplandı.

Hastaların TKİ tedavisi altında 0, 3, 6, 9, 12,15 ve 18. aydaki ve en son bakılan hematolojik ve moleküler yanıtları değerlendirildi. Hematolojik ve moleküler yanıt kriterleri tablo 1 de görülmektedir. THY kaybı; hematolojik relaps, TMY kaybı da moleküler relaps olarak değerlendirildi.

TKİ tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar da geriye dönük değerlendirildi. Mevcut tedavinin sonlandırılıp diğer TKİ tedavisine geçilme nedenleri; direnç, nüks ve yan etki olmak üzere 3 grupta incelendi.

#### 3.1 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n), yüzde (%), %95 güven aralığı (CI) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı One Way ANOVA testi ile, bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılmayan verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı bulunan değişkenlerin post hoc analizinde Mann Whitney U analizi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı. Bağımsız prognostik faktörlerin prognoz üzerinde etkisi Kaplan-Meier analizi yapılarak değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya Kronik Myeloid Lösemi (KML) tanısı olan 187 hasta dahil edildi. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre ön tanı KML aşamasından, t (9,22) pozitifliğinin tespitine kadar ki dönemde tüm hasta grubuna hidroksiüre tedavisi başlanmış olduğu görüldü. Genetik sonucu ile tanısı kesinleşen 185 olguya ilk basamakta imatinib 400 mg/gün, bir hastaya imatinib+ ARAC, bir hastaya IFN başlandığı saptandı. Hastaların demografik özellikleri, komorbidite ve yakınmalarının dağılımı Tablo 4'de sunuldu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 50,27±16,04 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 51,84±15,47 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 48,39±16,60 yıl olarak kaydedildi. Hastaların %54,5'i (n=102) kadındı. Hastaların %47,6'sında (n=89) komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler %19,8 (n=37) ile hipertansiyon, %12,8 ile (n=24) diyabetes mellitus ve %8,6 (n=16) koroner arter hastalığı olarak belirlendi. KML hastalarının %49,2'sinde (n=92) başvuru anında herhangi bir yakınması vardı. Hastaların %18,2'sinin (n=34) halsizlik, %12,3'ünün (n=23) kilo kaybı, %4,3'ünün (n=8) sol üst kadranda ağrısı ile hastaneye başvurduğu kaydedildi. Hastaların %98,9'unun (n=185) tanı anında kronik fazda, 2'sinin blastik fazda olduğu belirlendi.

**Tablo 4:** Hastaların Demografik, Komorbidite ve Yakınmalarının Dağılımı

	Mean±SD	Median (Min-max)
<b>Tanı Yaşı (yıl)</b>	50,27±16,04	51 (12-84)
<b>Kadınlarda Tanı Yaşı (yıl)</b>	51,84±15,47	55,5 (15-84)
<b>Erkeklerde Tanı Yaşı (yıl)</b>	48,39±16,60	48,0 (12-84)

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	102	54,5
Erkek	85	45,5
<b>Komorbidite</b>		
Yok	98	52,4
Var	89	47,6

<b>Komorbidite*</b>		
Hipertansiyon	37	19,8
Diyabetes Mellitus	24	12,8
Koroner Arter Hastalığı	16	8,6
Astım/KOAH	13	7,0
Malignite	9	4,8
Kronik Böbrek Yetmezliği	7	3,7
Serebrovasküler Olay	6	3,2
Kalp Ritim Bozukluğu	6	3,2
Diğer	35	18,7
<b>Başvuru Yakınması</b>		
Yok	95	50,8
Var	92	49,2
<b>Başvuru Yakınması*</b>		
Halsizlik	34	18,2
Kilo Kaybı	23	12,3
Sol Üst Kadran Ağrısı	8	4,3
Karın Ağrısı	7	3,7
Baş Ağrısı/ Dönmesi	6	3,2
Ateş	4	2,1
Diğer	31	16,6
<b>Tanı Fazı</b>		
Kronik Faz	185	98,9
Blastik Faz	2	1,1
<b>Toplam</b>	<b>187</b>	<b>100,0</b>

\*: Bazı Hastalarda Birden Çok Komorbidite/Yakınma Mevcuttu.

KML hastalarında tanı anında laboratuvar parametrelerin dağılımı Tablo 5’de sunuldu. Hastalarda Wbc ortalama değeri  $100,77 \pm 101,34 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin ortalama değeri  $11,85 \pm 2,28 \text{ g/dl}$ , platelet ortalama değeri  $512,03 \pm 471,33 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$  olarak belirlendi. Tanı anında BCR-ABL düzeyi  $35,34 \pm 38,14$  olarak belirlendi. Hastaların %49,2’sinde (n=92) splenomegali tespit edildi. Splenomegali olan hastalarda ortalama dalak boyutu  $16,70 \pm 3,37 \text{ cm}$  olarak kaydedildi. KML hastalarında ortalama takip süresi  $95,52 \pm 66,90 \text{ ay}$  olarak belirlendi. Hastaların %2,7’sinde mutasyon pozitif olarak belirlendi. 187 hastanın %17,6’sının ex olduğu; ex olan hastaların %60,6’sının (n=20) KML’ye bağlı olarak ex olduğu kaydedildi. Ortalama sağkalım süresi  $97,48 \pm 67,01 \text{ ay}$  iken ex olan hastalarda ortalama ex olma süresi  $101,10 \pm 58,83 \text{ ay}$  olarak belirlendi.

**Tablo 5:** Tanı Anında Laboratuvar Parametrelerinin, Fizik Muayene Bulgularının, Prognozunu Dağılımı

	<b>n / Mean±SD</b>	<b>% / Median (minmax)</b>
<b>Wbc (10<sup>3</sup>/μL)</b>	100,77±101,34	68,1 (3,5-816,0)
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/μL)</b>	82,12±74,57	57,7 (1,6-468,4)
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11,85±2,28	12,1 (4,5-17,2)
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/μL)</b>	512,03±471,33	375,5 (24,0-3496,0)
<b>BCR-ABL</b>	35,34±38,14	24,5 (0,0-195,9)
<b>Splenomegali</b>		
Yok	95	50,8
Var	92	49,2
<b>Dalak Boyutu (cm)</b>	16,70±3,37	16,0 (11,0-26,0)
<b>Takip Süresi (ay)</b>	95,52±66,90	81,3 (0,0-333,4)
<b>Mutasyon Analizi</b>		
Bakılmamış	105	56,1
Negatif	77	41,2
Pozitif	5	2,7
<b>Son Durum</b>		
Ex	33	17,6
Sağ	154	82,4
<b>Exitus Nedeni (n=33)</b>		
KML'ye Bağlı	20	60,6
KML Dışı Neden	13	39,4
<b>Ortalama Sağkalım (ay)</b>	97,48±67,01	88,4 (0,0-333,4)
<b>Exitus Gelişme Süresi (ay)</b>	101,10±58,83	89,1 (5,1-201,4)

Çalışmaya dahil edilen KML hastalarının BCR-ABL'ye göre moleküler yanıt, hematolojik (Cbc) remisyon oranları Tablo 6'te listelenmiştir. Hastaların %8,3'ünde (n=11) 3.ay BCR-ABL'ye göre; %18,8'inde (n=26) 6.ay BCR-ABL'ye göre; %32,4'ünde (n=44) 9.ay BCR-ABL'ye göre; %37,4'ünde (n=49) 12.ay BCR-ABL'ye göre; %41,5'inde (n=54) 15. ay BCR-ABL'ye göre; %46,5'inde (n=60) 18.ay BCR-ABL'ye göre tam yanıt mevcuttu.

Hastaların %98,9'unda hematolojik remisyon (HR) gelişmişti ve hematolojik remisyon %97,8 oranında 1.sıra tedavi sırasında gelişmişti. Hematolojik remisyon %96,8 (n=179) oranında imatinib tedavisi ile gerçekleşmişti.

Hastaların %77,1'inde (n=144) 3.ayda tam hematolojik yanıt olduğu belirlendi. 3. ayda tam hematolojik yanıtı olan hastaların 18. Ay BCR-ABL sonuçları değerlendirildiğinde %46,5'inde (n=47) tam moleküler, %28,7'sinde (n=29) majör moleküler yanıt mevcuttu. 3. ayda tam hematolojik yanıtı olmayan hastaların 18. Ay BCR-ABL sonuçları

değerlendirildiğinde %41,7'sinde (n=10) tam moleküler, %41,7'sinde (n=10) majör moleküler yanıt mevcuttu. Bu oranların dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p=0,430).

**Tablo 6:** BCR-ABL'ye Göre Yanıt ve Remisyonda Tedavilerin Dağılımı

	n	%
<b>3. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	90	67,7
Majör Moleküler Yanıt	32	24,1
Tam Yanıt	11	8,3
<b>6. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	72	52,2
Majör Moleküler Yanıt	40	29,0
Tam Yanıt	26	18,8
<b>9. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	46	33,8
Majör Moleküler Yanıt	46	33,8
Tam Yanıt	44	32,4
<b>12. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	41	31,3
Majör Moleküler Yanıt	41	31,3
Tam Yanıt	49	37,4
<b>15. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	35	26,9
Majör Moleküler Yanıt	41	31,5
Tam Yanıt	54	41,5
<b>18. ay BCR-ABL'ye Göre</b>		
Yanıt yok	29	22,5
Majör Moleküler Yanıt	40	31,0
Tam Yanıt	60	46,5
<b>Hematolojik Remisyon</b>	185	98,9
<b>Hematolojik Remisyonunda Tedavi (n=185)</b>		
Birinci Sıra	181	97,8
İkinci Sıra	3	1,7
Üçüncü Sıra	1	0,5
<b>Hematolojik Remisyonunda Tedavi (n=185)</b>		
Imatinib	179	96,8
Dasatinib	2	1,1
Nilotinib	2	1,1
Imatinib+ARA-C	1	0,5
INF	1	0,5

### 3. ayda Tam Hematolojik Yanıt

Tam Hematolojik Yanıt Yok	43	22,9
Tam Hematolojik Yanıt Var	144	77,1

Araştırma dahilinde 187 KML hastasına verilen 1.sıra tedavi, tedavi sonrası nüks ve remisyon oranları Tablo 7’te sunuldu. Hastaların %98,9’una (n=185) 1.sıra tedavide imatinib verildiği, %96,3’ünde (n=180) tedavi dozu 400 mg olarak belirlendi. 1.sıra tedavi ile hastaların %96,8’inde hematolojik remisyon sağlanırken, %12,8’inde (n=24) takiplerinde 1.sıra tedavi altında hematolojik nüks geliştiği kaydedildi. Hematolojik remisyon gelişme süresi ortalama  $4,00\pm 11,53$  ay iken hematolojik nüks gelişme süresi ortalama  $74,46\pm 47,36$  ay olarak izlendi. Hastaların %73,3’ünde 1.sıra tedavi ile moleküler remisyon geliştiği, %26,7’sinde (n=50) moleküler remisyon sağlanamadığı belirlendi. 1.sıra tedavi ile moleküler remisyona giren 137 hastanın %17,5’inde (n=24) moleküler nüks geliştiği, moleküler nüks gelişme süresi ortalaması  $67,52\pm 45,92$  ay olarak belirlendi.

**Tablo 7:** Birinci Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı

Değişkenler	n / Mean $\pm$ SD	% / Median (min-max)
<b>1. Sıra Tedavi (n=187)</b>		
Imatinib	185	98,9
IFN	1	0,55
Imatinib+ARA-C	1	0,55
<b>1. Sıra Tedavi İmatinib Dozu (mg) (n=187)</b>		
200 mg	1	0,5
300 mg	4	2,1
400 mg	180	96,3
600 mg	1	0,5
<b>1. Sıra Tedavi ile Hematolojik Remisyonu (n=187)</b>		
Yok	4	3,2
Var	181	96,8
<b>1. Sıra Tedavi ile Hematolojik Remisyon Süresi (ay)</b>	4,00 $\pm$ 11,53	1,5 (0,1-123,8)
<b>1. Sıra Tedavi ile Hematolojik Nüks (n=187)</b>		
Yok	163	87,2
Var	24	12,8
<b>1. Sıra Tedavi ile Hematolojik Nüks Süresi (ay)</b>	74,46 $\pm$ 47,36	69,7 (12,1-184,2)
<b>1. Sıra Tedavi ile Moleküler Remisyon (n=187)</b>		
Yok	50	26,7
Var	137	73,3

<b>1. Sıra Tedavi ile Moleküler Remisyon Süresi (ay) (n=137)</b>		
3 ay	41	29,9
6 ay	19	13,9
9 ay	22	16,1
12 ay	8	5,8
15 ay	6	4,4
18 ay	5	3,6
Sonrası	36	26,3
<b>1. Sıra Tedavi ile Remisyona Giren Hastalarda Moleküler Nüks (n=181)</b>		
Yok	113	82,5
Var	24	17,5
<b>1. Sıra Tedavi ile Moleküler Nüks Süresi (ay)</b>	<b>67,52±45,92</b>	<b>56,7 (4,1-171,4)</b>

Hastalara verilen 1.sıra tedaviye direnç yan etki ve tedavinin prognozu Tablo 8'te sunuldu. 1.sıra tedaviye hastaların %22,5'inde (n=42) moleküler direnç, %1,6'sında (n=3) moleküler+ hematolojik direnç geliştiği tespit edildi. Hastaların %8,6'sında (n=16) tedavi sonrası yan etki geliştiği; bu hastaların %91,2'sinde (n=13) non-hematolojik yan etki geliştiği, 3 hastada tedavi sonrası döküntü geliştiği belirlendi. 1.sıra tedavi sonrası hastaların %5,9'u (n=11) ex, ex olanların 6'sının KML'ye bağlı ex olduğu belirlendi.

**Tablo 8:** Birinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1. Sıra Tedaviye Direnç (n=187)</b>		
Yok	142	75,9
Moleküler Direnç	42	22,5
Moleküler+ Hematolojik Direnç	3	1,6
<b>1. Sıra Tedavide Yan Etki (n=187)</b>		
Yok	171	91,4
Var	16	8,6
<b>1. Sıra Tedavide Yan Etki (n=16)</b>		
Hematolojik Yan Etki	3	18,8
Non Hematolojik Yan Etki	13	91,2



<b>1. Sıra Tedavide Yan Etkiler (n=16)</b>		
Döküntü	3	18,8
Anemi	1	6,25
Baş Ağrısı	1	6,25
Diyare	1	6,25
DVT	1	6,25
Hiperpigmentasyon	1	6,25
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	1	6,25
Kas Ağrısı	1	6,25
Kaşıntı	1	6,25
Kulakta Çınlama	1	6,25
Nötropeni	1	6,25
Pretibial Ödem	1	6,25
Trombositopeni	1	6,25
Yüzde Şişlik	1	6,25
<b>1. Sıra Tedavi Sırasında Exitus (n=187)</b>		
Yok	176	94,1
Var	11	5,9
<b>1. Sıra Tedavi Sırası Exitus Nedeni (n=11)</b>		
KML'ye Bağlı	6	54,5
KML Dışı	5	45,5

1.sıra tedavi sonrası tedavi değişikliğine ait verilerin dağılımı Tablo 9'da sunuldu. Hastaların %43,3'ünde (n=81) 1.sıra tedavi sonrası tedavi değişikliği yapılmıştı ve %51,9'unda (n=42) moleküler direnç nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı.

**Tablo 9:** Birinci Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı

	<b>n / Mean±SD</b>	<b>% / Median (min-max)</b>
<b>1. Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği (n=187)</b>		
Yok	106	56,7
Var	81	43,3
<b>1. Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=81)</b>		
Moleküler Direnç	42	51,9
Moleküler Nüks	17	21,0
Yan Etki	13	16,0
Moleküler+ Hematolojik Nüks	5	6,2
Moleküler+ Hematolojik Direnç	3	3,7
Akselere Faza Geçiş	1	1,2
<b>1. Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Süresi (ay)</b>		
	33,04±33,78	22,4 (0,1-167,0)

KML hastalarına verilen 2.sıra tedavi, tedavi sonrası nüks ve remisyon oranları Tablo 10'de verildi. Hastaların %43,3'ünde (n=81) 2.sıra tedaviye geçildiği belirlendi. 2.sıra tedaviye geçilen 81 hastanın %65,5'ine (n=53) 2.sıra tedavide dasatinib, %29,6'sında (n=24) nilotinib verildiği belirlendi. Hematolojik ve eş zamanlı moleküler nüks nedeniyle 2.sıra tedaviye geçilen 5 hastanın 2'si dasatinib, 3'ü nilotinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan dasatinib alanların tamamında, nilotinib alan hastaların 1'inde hematolojik remisyon kaydedildi. Moleküler nüks nedeniyle 2.sıra tedaviye geçilen 17 hastanın 12'si dasatinib, 5'i nilotinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan dasatinib alanların %83,3'ünde (n=10), nilotinib alan hastaların %80,0'ında (n=4) moleküler remisyon kaydedildi. Moleküler direnç nedeniyle 2.sıra tedaviye geçilen 43 hastanın 29'u dasatinib, 14'ü nilotinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan dasatinib alanların %75,8'inde (n=22), nilotinib alan hastaların %85,7'sinde (n=12) 2.sıra tedaviye moleküler yanıt olduğu belirlendi. 2.sıra tedavide dasatinib alan hastaların %15,1'inde (n=8); nilotinib alan hastaların %41,7'sinde (n=10) moleküler nüks geliştiği kaydedildi. Dasatinib alan hastalarda moleküler nüks gelişme süresi ortalaması 15,08±14,59 ay; nilotinib alan hastalarda moleküler nüks gelişme süresi ortalaması 5,56±2,66 ay olarak belirlendi.

**Tablo 10:** İkinci Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı

	<b>n / Mean±SD</b>	<b>% / Median (min-max)</b>
<b>2. Sıra Tedaviye Geçilme Oranı (n=187)</b>	81	43,3
<b>2. Sıra Tedavi (n=81)</b>		
Dasatinib	53	65,5
Nilotinib	24	29,6
Bosutinib	3	3,7
Imatinib	1	1,2
<b>2. Sıra Tedavi Dozu (n=81)</b>		
50 mg (Dasatinib)	1	1,2
70 mg (Dasatinib)	1	1,2
100 mg (Dasatinib)	51	63,0
400 mg (Nilotinib)	1	1,2
500 mg (Bosutinib)	3	3,7
600 mg** (İmatinib)	1	1,2
800 mg (Nilotinib)	23	28,4
<b>Hematolojik+Moleküler Nüks Nedeniyle 2. Sıra Tedavide HR Oranları (n=5)*</b>		
Dasatinib Alan Hastalarda (n=2)	2	100,0
Nilotinib Alan Hastalarda (n=3)	1	33,0

<b>Moleküler Nüks Nedeniyle 2. Sıra Tedavide</b>		
<b>Moleküler Remisyon Oranları (n=17)</b>		
Dasatinib Alan Hastalarda (n=12)	10	83,3
Nilotinib Alan Hastalarda (n=5)	4	80,0
<b>Moleküler Direnç Nedeniyle 2. Sıra Tedaviye Yanıt Oranları (n=43)</b>		
Dasatinib Alan Hastalarda (n=29)	22	75,8
Nilotinib Alan Hastalarda (n=14)	12	85,7
<b>2. Sıra Tedavi ile Moleküler Nüks Oranları (n=81) *</b>		
Dasatinib (n=53)	8	15,1
Nilotinib (n=24)	10	41,7
Bosutinib (n=3)	0	0,0
Imatinib (n=1)	1	100,0
<b>2. Sıra Tedavi ile Moleküler Nüks Süresi (ay)</b>		
Dasatinib	15,08±14,59	13,8 (4,6-62,3)
Nilotinib	5,56±2,66	6,2 (1,0-9,3)
Imatinib	13,76±19,31	7,0 (1,0-92,4)

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

\*\* İmatinib doz artışı yapılan hasta

Hastalara verilen 2.sıra tedaviye direnç yan etki ve tedavinin prognozu Tablo 11'de sunuldu. 2.sıra tedavide dasatinib alan hastaların %17,0'ında (n=9); nilotinib alan hastaların %12,5'inde (n=3) direnç geliştiği; dasatinib alan hastaların %47,2'si (n=25); nilotinib alan hastaların %4,2'sinde (n=1) yan etki geliştiği belirlendi. Yan etkilerin 2'si hematolojik yan etkiydi ve dasatinib alan hastalarda gelişmişti. Dasatinib alan hastaların 17'sinde plevral efüzyon, 2'sinde trombositopeni, 2'sinde bulantı 2'sinde dispne geliştiği belirlendi. 2.sıra tedavide dasatinib alan ve yan etki gelişen hastalarda ortalama yan etki gelişme süresi 22,97±13,23 ay olarak tespit edildi. 2.sıra tedavi sonrası hastaların 4'ünün ex olduğu, ex olanların tamamının dasatinib tedavisi aldığı, ex olan hastaların %50,0'ının (n=2) KML'ye bağlı nedenlerle ex olduğu belirlendi.

**Tablo 11:** İkinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

	n / Mean±SD	% / Median (minmax)
<b>2. Sıra Tedavi ile Direnç Oranları (n=81)*</b>		
Dasatinib (n=53)	9	17,0
Nilotinib (n=24)	3	12,5
Bosutinib (n=3)	1	33,3
Imatinib (n=1)	0	0,0
<b>2. Sıra Tedavide Yan Etki (n=81)*</b>		
Dasatinib (n=53)	25	47,2
Nilotinib (n=24)	1	4,2
Bosutinib (n=3)	0	0,0
Imatinib (n=1)	0	0,0
<b>2. Sıra Tedavide Yan Etki (n=26)</b>		
Hematolojik Yan Etki (Dasatinib)	2	7,7
Non Hematolojik Yan Etki	24	92,3
<b>2. Sıra Tedavide Yan Etkiler (n=26)</b>		
Plevral Efüzyon (Dasatinib ile)	17	65,2
Trombositopeni (Dasatinib ile)	2	7,7
Bulantı (Dasatinib ile)	2	7,7
Dispne (Dasatinib ile)	2	7,7
İshal (Dasatinib ile)	1	3,9
Perikardiyal Efüzyon (Dasatinib ile)	1	3,9
Sırtta Nodüler Lezyon (Nilotinib ile)	1	3,9
<b>2. Sıra Tedavi ile Yan Etki Gelişme Süresi (ay)</b>		
Dasatinib (n=25)	22,97±13,23	24,4 (1,6-91,3)
Nilotinib (n=1)	25,73	25,73
<b>2. Sıra Tedavi Sırasında Exitus (n=81)*</b>		
Dasatinib (n=53)	4	7,5
Nilotinib (n=24)	0	0,0
Bosutinib (n=3)	0	0,0
Imatinib (n=1)	0	0,0
<b>2. Sıra Tedavi Sonrası Exitus Nedeni (n=4)</b>		
KML'ye Bağlı	2	50,0
KML Dışı	2	50,0

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

Araştırmaya alınan hastaların 2.sıra tedavi sonrası tedavi değişikliğine ait verilerin dağılımı Tablo 12'de sunuldu. 2.sıra tedavide dasatinib alan hastaların %62,5'inde (n=35), nilotinib alan hastaların %41,7'sinde (n=10) tedavi değişikliği yapılmıştı. 2.sıra tedavide dasatinib alan hastaların ortalama 24,46±15,43 ay; nilotinib alan hastaların ortalama 35,29±29,43 ay sonra tedavi değişikliği yapılmıştı. 2.sıra tedavide dasatinib alan 53 hastanın 18'inde tedavi değişikliği yapılmazken; %37,7'sinde (n=20) yan etki nedeniyle, % 13,2'sinde

(n=7) moleküler direnç, %13,2'sinde (n=7) nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. 2.sıra tedavide nilotinib alan 24 hastanın 14'ünde tedavi değişikliği yapılmazken; %25,0'ında (n=6) nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. 2.sıra tedavide imatinib alan 1 hastada nüks nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçildiği belirlendi.

**Tablo 12:** İkinci Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı

	<b>n / Mean±SD</b>	<b>% / Median (min-max)</b>
<b>2. Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Oranı (n=81)*</b>		
Dasatinib (n=56)	35	62,5
Nilotinib (n=24)	10	41,7
Bosutinib (n=3)	0	0,0
Imatinib (n=1)	1	100,0
<b>2. Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Süresi (ay)</b>		
Dasatinib (n=35)	24,46±15,43	22,0 (1,6-91,3)
Nilotinib (n=10)	35,29±29,43	26,3 (3,1-92,9)
Imatinib (n=1)	87,33	87,33
<b>2. Sıra Tedavide Dasatinib Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=53)</b>		
Yok	18	34,0
Yan Etki	20	37,7
Moleküler Direnç	7	13,2
Moleküler Nüks	7	13,2
Moleküler+ Hematolojik Direnç	1	1,9
<b>2. Sıra Tedavide Nilotinib Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=24)</b>		
Yok	14	58,3
Nüks	6	25,0
Yan Etki	1	4,2
Moleküler Direnç	1	4,2
Akselere Faza Geçiş	1	4,2
Moleküler+ Hematolojik Direnç	1	4,2

KML hastalarına verilen 3.sıra tedavi, tedavi sonrası nüks ve remisyon oranları Tablo 13'de listelendi. Hastaların %24,6'sında (n=46) 3.sıra tedaviye geçildiği belirlendi. 3.sıra tedaviye geçilen 46 hastanın %71'sine (n=33) 3.sıra tedavide nilotinib, %21,7'sinde (n=10) dasatinib verildiği belirlendi. Moleküler direnç nedeniyle 3.sıra tedaviye geçilen 9 hastanın 7'si nilotinib, 1'i dasatinib, 1'i bosutinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan nilotinib alanların %85,7'sinde (n=6) moleküler remisyon olduğu belirlendi. Moleküler nüks nedeniyle 3.sıra tedaviye geçilen 15 hastanın 8'i nilotinib, 7'si dasatinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan nilotinib

alanların %75,0'ında (n=6), dasatinib alan hastaların %85,7'sinde (n=6) moleküler remisyon geliştiği kaydedildi. 3.sıra tedavide nilotinib alan hastaların %9,1'inde (n=3) nüks geliştiği kaydedildi. Nilotinib alan hastalarda moleküler nüks gelişme süresi ortalaması 24,78±24,15 ay olarak belirlendi.

**Tablo 13:** Üçüncü Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı

	<b>n / Mean±SD</b>	<b>% / Median (minmax)</b>
<b>3. Sıra Tedaviye Geçilme Oranı (n=187)</b>	46	24,6
<b>3. Sıra Tedavi (n=46)</b>		
Nilotinib	33	71,7
Dasatinib	10	21,7
Bosutinib	3	6,4
<b>3. Sıra Tedavi Dozu (n=46)</b>		
50 mg (Dasatinib)	1	2,2
100 mg (Dasatinib)	8	17,4
140 mg (Dasatinib)	1	2,2
300 mg (Bosutinib)	1	2,2
400 mg (Nilotinib)	2	4,3
500 mg (Bosutinib)	2	4,3
800 mg (Nilotinib)	31	67,4
<b>Direnç Nedeniyle 3. Sıra Tedavi Alanlarda Moleküler Remisyon Oranları (n=9)*</b>		
Nilotinib (n=7)	6	85,7
Dasatinib (n=1)	1	100,0
Bosutinib (n=1)	1	100,0
<b>Moleküler Nüks Nedeniyle 3. Sıra Tedavi Alanlarda Moleküler Remisyon Oranları (n=15)*</b>		
Nilotinib Alan Hastalarda (n=8)	6	75,0
Dasatinib Alan Hastalarda (n=7)	6	85,7
<b>3. Sıra Tedavi ile Nüks Oranları*</b>		
Nilotinib (n=33)	3	9,1
Dasatinib (n=10)	0	0,0
Bosutinib (n=3)	0	0,0
<b>3. Sıra Tedavi ile Nüks Süresi (ay)</b>		
Nilotinib Tedavisinde (n=3)	24,78±24,15	24,06 (1,0-49,3)

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

Hastalara verilen 3.sıra tedaviye direnç yan etki ve tedavinin prognozu Tablo 14'de sunuldu. 3.sıra tedavide nilotinib alan hastaların 2'sinde, dasatinib alan hastaların 1'inde direnç

geliştiği; nilotinib alan hastaların %21,2'sinde (n=7); dasatinib alan hastaların %40,0'ında (n=4) yan etki geliştiği belirlendi. Yan etkilerin 4'ü (%33,3) hematolojik yan etkiydi ve nilotinib alan hastalarda gelişmişti. Dasatinib alan hastaların 3'ünde plevral efüzyon, nilotinib alan hastaların 2'sinde sitopeni, 2'sinde baş ağrısı geliştiği belirlendi. 3.sıra tedavi sonrası hastaların ortalama takip süresi 58,82 ± 37,61 ay olarak tespit edildi. 3.sıra tedavi sonrası hastaların 2'sinin ex olduğu, ex olan hastaların 1'inin nilotinib, 1'inin dasatinib tedavisi aldığı ve ex olan hastaların 2'sinin de KML'ye bağlı ex olduğu belirlendi.

**Tablo 14:** Üçüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılıımı

	n / Mean±SD	% / Median (minmax)
<b>3. Sıra Tedavi ile Direnç Oranları (n=46)*</b>		
Nilotinib (n=33)	2	6,0
Dasatinib (n=10)	1	10,0
Bosutinib (n=3)	0	0,0
<b>3. Sıra Tedavide Yan Etki (n=46)*</b>		
Nilotinib (n=33)	7	21,2
Dasatinib (n=10)	4	40,0
Bosutinib (n=3)	1	33,3
<b>3. Sıra Tedavide Yan Etki (n=12)</b>		
Hematolojik Yan Etki (Nilotinib)	4	33,3
Non Hematolojik Yan Etki	8	66,7
<b>3. Sıra Tedavide Yan Etkiler (n=26)</b>		
Plevral Efüzyon (Dasatinib ile)	3	25
Döküntü (Dasatinib ile)	1	8,3
Bisitopeni (Nilotinib ile)	3	25
Baş ağrısı (Nilotinib ile)	2	16,6
SVO (Nilotinib ile)	1	8,3
Trombositoz (Nilotinib ile)	1	8,3
İshal (Bosutinib ile)	1	8,3
<b>3. Sıra Tedavi Sonrası Takip Süresi (ay) (n=46)</b>		
	58,82 ± 37,61	61,16 (1,53-122,50)
<b>3. Sıra Tedavi Sırasında Exitus (n=46)*</b>		
Nilotinib (n=33)	1	3,0
Dasatinib (n=10)	1	10,0
<b>3. Sıra Tedavi Sırası Exitus Nedeni (n=2)</b>		
KML'ye Bağlı	2	100,0
KML Dışı	0	0,0

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

Araştırmaya alınan hastaların 3.sıra tedavi sonrası tedavi değişikliğine ait verilerin dağılımı Tablo 15’de sunuldu. 3.sıra tedavide nilotinib alan hastaların %30,3’ünde (n=10), dasatinib alan hastaların %30,0’ında (n=3) tedavi değişikliği yapılmıştı. 3.sıra tedavide nilotinib alan hastaların ortalama 17,23±14,54 ay; dasatinib alan hastaların ortalama 23,75±4,54 ay sonra tedavi değişikliği yapılmıştı. 3.sıra tedavide nilotinib alan 33 hastanın 23’ünde tedavi değişikliği yapılmazken; %15,2’sinde (n=5) yan etki nedeniyle, % 9,1’inde (n=3) nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. 3.sıra tedavide dasatinib alan 10 hastanın 7’sinde tedavi değişikliği yapılmazken; %20,0’ında (n=2) yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. 3.sıra tedavide bosutinib alan 3 hastanın 1’inde yan etki nedeniyle 4. Basamak tedaviye geçildiği belirlendi.

Son takibinde hala hayatta olan 154 hastanın %18,2’si (n=28) 3. Sıra tedavi almıştı. Bu 28 hastanın %75,0’ı (n=21) nilotinib ile, %17,9’u (n=5) dasatinib ile, %7,1’i (n=2) ise bosutinib ile tedavi almıştı.

**Tablo 15:** Üçüncü Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliğine Ait Verilerin Dağılımı

	n / Mean±SD	% / Median (minmax)
<b>Üçüncü Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Oranı (n=46)*</b>		
Nilotinib (n=33)	10	30,3
Dasatinib (n=10)	3	30,0
Bosutinib (n=3)	1	33,3
<b>Üçüncü Sıra Tedavi Sonrası Tedavi Değişikliği Süresi (ay)</b>		
Nilotinib (n=10)	17,23±14,54	12,9 (1,1-49,3)
Dasatinib (n=3)	23,75±4,54	23,7 (20,5-26,9)
Bosutinib (n=1)	27,46	27,46
<b>Üçüncü Sıra Tedavide Nilotinib Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=33)</b>		
Yok	23	69,7
Yan Etki	5	15,2
Nüks	3	9,1
Direnç	2	6,1
<b>Üçüncü Sıra Tedavide Dasatinib Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=10)</b>		
Yok	7	70,0
Yan Etki	2	20,0
Direnç	1	10,0
<b>Üçüncü Sıra Tedavide Bosutinib Sonrası Tedavi Değişikliği Nedeni (n=3)</b>		



Yok	2	66,7
Yan Etki	1	33,3

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

KML hastalarına verilen 4.sıra tedavi, tedavi sonrası nüks ve remisyon oranları Tablo 16'te listelendi. Hastaların %7,5'inde (n=14) 4.sıra tedaviye geçildiği belirlendi. 4.sıra tedaviye geçilen 14 hastanın %64,3'üne (n=9) 4.sıra tedavide bosutinib, %14,2'sinde (n=2) ponatinib verildiği; %57,4'ünde (n=8) tedavi dozunun 500 mg olduğu belirlendi. Moleküler nüks nedeniyle 4.sıra tedaviye geçilen 3 hastanın 2'si bosutinib, 1'i dasatinib tedavisi almıştı. Bu hastalardan bosutinib alanların 1'inde moleküler remisyon olduğu belirlendi. 4.sıra tedavide ponatinib alan hastaların %50,0'mda (n=1) nüks geliştiği, diğer hastalarda nüks görülmediği kaydedildi.

**Tablo 16:** Dördüncü Sıra Tedavi, Nüks ve Remisyon Verilerinin Dağılımı

	n	%
<b>4. Sıra Tedaviye Geçilme Oranı (n=187)</b>	14	7,5
<b>4. Sıra Tedavi (n=14)</b>		
Bosutinib	9	64,3
Ponatinib	2	14,2
Dasatinib	1	7,1
Nilotinib	1	7,1
İmatinib **	1	7,1
<b>4. Sıra Tedavi Dozu (n=46)</b>		
45 mg	2	14,2
70 mg	1	7,1
300 mg	1	7,1
400 mg	1	7,1
500 mg	8	57,4
800 mg	1	7,1
<b>Nüks Nedeniyle 4. Sıra Tedavi Alanlarda Remisyon Oranları (n=3)*</b>		
Bosutinib Alan Hastalarda (n=2)	1	50,0
Dasatinib Alan Hastalarda (n=1)	0	0,0
<b>4. Sıra Tedavi ile Nüks Oranları (n=14)*</b>		
Bosutinib (n=9)	0	0,0
Ponatinib (n=2)	1	50,0
Dasatinib (n=1)	0	0,0
Nilotinib (n=1)	0	0,0
İmatinib (n=1)	0	0,0

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

\*\* 3.basamak tedavide nilotinib alan bir hastada yan etki nedeniyle yeniden imatinib kullanılmıştır.

Hastalara verilen 4.sıra tedaviye direnç yan etki ve tedavinin prognozu Tablo 17’de sunuldu. 4.sıra tedavide bosutinib alan hastaların 1’inde (%11,1), dasatinib alan hastaların 1’inde (%100) direnç geliştiği; bosutinib alan hastaların %11,1’inde (n=1) yan etki geliştiği belirlendi. Gelişen yan etkinin diyare olduğu kaydedildi. 4.sıra tedavide bosutinib alan hastaların %22,2’sinde (n=2) ve dasatinib alan 1 hastada exitus geliştiği; ex olan hastaların 3’ünün de KML’ye bağlı nedenlerle ex olduğu belirlendi.

**Tablo 17:** Dördüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

	n	%
<b>4. Sıra Tedavi ile Direnç Oranları (n=14)*</b>		
Bosutinib (n=9)	1	11,1
Ponatinib (n=2)	0	0,0
Dasatinib (n=1)	1	100,0
Nilotinib (n=1)	0	0,0
İmatinib (n=1)	0	0,0
<b>4. Sıra Tedavide Yan Etki (n=14)*</b>		
Bosutinib (n=9)	1	11,1
Ponatinib (n=2)	0	0,0
Dasatinib (n=1)	0	0,0
Nilotinib (n=1)	0	0,0
İmatinib (n=1)	0	0,0
<b>4. Sıra Tedavide Yan Etki (n=1)*</b>		
Diyare	1	100,0
<b>4. Sıra Tedavi Sonrası Exitus (n=14)*</b>		
Bosutinib (n=9)	2	22,2
Ponatinib (n=2)	0	0,0
Dasatinib (n=1)	1	100,0
Nilotinib (n=1)	0	0,0
İmatinib (n=1)	0	0,0
<b>4. Sıra Tedavi Sonrası Exitus Nedeni (n=3)</b>		
KML’ye Bağlı	3	100,0
KML Dışı	0	0,0

\*: Satır yüzdesi verilmiştir.

Çalışmaya alınan KML hastalarından 2.sıra tedavide dasatinib ve nilotinib alanlarda direnç, yan etki ve prognoz verilerinin dağılımı Tablo 18’de karşılaştırıldı. Dasatinib alan hastalarda nilotinib alan hastalara göre yan etki oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ). Dasatinib alan hastalarda nilotinib alan hastalara göre moleküler nüks gelişme oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla;  $p=0,005$ ;  $p=0,011$ ). Diğer parametrelerin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18:** İkinci Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

Değişkenler*	Dasatinib (n=53)	Nilotinib (n=22)	p
Tedavi ile Direnç	9 (17,0)	3 (13,6)	1,000**
Yan Etki	25 (47,2)	1 (4,5)	<0,001***
Nüks	8 (15,1)	10 (45,5)	0,005***
Exitus	4 (7,5)	0 (0,0)	0,308**
Direnç Nedeniyle Değiştirilen Tedavide Remisyon (n=42)	22 (75,9)	12 (92,3)	0,398**
Moleküler Nüks Nedeniyle Değiştirilen Tedavide Remisyon (n=24)	12 (75,0)	6 (75,0)	1,000**
Hematolojik+Moleküler Nüks Nedeniyle 2. Sıra Tedavide HR Oranları (n=5)	2 (100,0)	1 (33,3)	0,400**
Moleküler Nüks Gelişme	8 (15,1)	10 (41,7)	0,011***
Hematolojik Nüks Gelişme	3 (5,7)	2 (9,1)	0,627**
Moleküler Direnç Gelişme	8 (15,1)	2 (9,1)	0,714**
Hematolojik Direnç Gelişme	1 (1,9)	1 (4,5)	0,503**

\*: Sonuçları bilinmeyen 2 hasta, bosutinib alan 3 ve imatinib alan 1 hasta göz ardı edilmiştir.

\*\* : Fisher Exact Testi

\*\*\*: Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya alınan KML hastalarından 3.sıra tedavide dasatinib ve nilotinib alanlarda direnç, yan etki ve prognoz verilerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 19:** Üçüncü Sıra Tedavi Direnç, Yan Etki ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

Değişkenler*	Dasatinib (n=10)	Nilotinib (n=33)	p
Tedavi ile Direnç	1 (10,0)	2 (6,1)	0,558**
Yan Etki	4 (40,0)	7 (21,2)	0,248**

<b>Nüks</b>	2 (20,0)	3 (9,1)	0,575**
<b>Exitus</b>	1 (3,0)	1 (10,0)	0,415**
<b>Direnç Nedeniyle Değiştirilen Tedavide Remisyon (n=8)</b>	1 (100,0)	6 (85,7)	1,000**
<b>Moleküler Nüks Nedeniyle Değiştirilen Tedavide Remisyon (n=15)</b>	6 (85,7)	6 (75,0)	1,000**
<b>Hematolojik Nüks Nedeniyle 3. Sıra Tedavide HR Oranları (n=3)</b>	0 (0,0)	1 (50,0)	1,000**
<b>Moleküler Nüks Gelişme</b>	0 (0,0)	1 (3,0)	1,000**
<b>Hematolojik Nüks Gelişme</b>	0 (0,0)	5 (15,2)	0,320**

Hematolojik nüks olan hastalarda 3. Sıra tedavide sadece nilotinib verilmiş, Moleküler direnç nedeniyle 3. Sıra tedavi alan 1 hasta var.>>Nilotinib \*: Bosutinib alan 3 hasta göz ardı edilmiştir.

\*\* : Fisher Exact Testi

\*\*\* : Pearson Ki-kare Testi

KML hastalarında 3.ay BCR-ABL sonuç gruplarına göre demografik, laboratuvar prognoz verilerinin dağılımı Tablo 20’de verildi. Splenomegali oranlarının dağılımı BCR-ABL ile değerlendirilen moleküler yanıt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı tespit edildi ( $p=0,048$ ). Bu fark 3.ay moleküler yanıtı olmayan hastalarda diğer hastalara göre splenomegali görülme oranının yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Moleküler yanıt gruplarında takip süresi ve sağkalım süresinin dağılımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ( $p<0,001$ ). Bu fark takip süresi ve sağkalım süresinin 3.ay BCR-ABL’ye göre yanıt olmayan grupta takip süresinin ve sağkalım süresinin diğer gruplara göre anlamlı düzede düşük olmasından kaynaklanmaktadır ( $p=0,001$ ).

**Tablo 20:** 3. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

	<b>Yanıt Yok</b>	<b>Majör Moleküler Yanıt</b>	<b>Tam Yanıt</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	46 (51,1)	18 (56,2)	9 (81,8)	0,152*
<b>Yaş (yıl)</b>	50,68±15,51	52,16±15,33	50,73±13,24	0,894**
<b>Komorbidite</b>	44 (48,9)	13 (40,6)	5 (45,5)	0,721*
<b>Başvuruda Yakınma</b>	48 (53,3)	12 (37,5)	8 (72,7)	0,100*

<b>Wbc (10<sup>3</sup>/μL)</b>	75,6 (3,5816,0)	49,5 (9,3237,0)	52,5 (10,7177,4)	0,135***
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/μL)</b>	66,2 (1,6312,8)	35,1 (6,6190,0)	43,1 (7,5167,5)	0,063***
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11,88±2,24	12,28±2,39	10,88±3,35	0,280**
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/μL)</b>	328,5 (96,03239,0)	395,0 (24,02000,9)	629,0 (17,91668,0)	0,128***
<b>Splenomegali</b>	54 (60,0)	12 (37,5)	4 (36,4)	<b>0,048*</b>
<b>SM Olanlarda Dalak Boyutu (cm)</b>	16,2 (11,025,0)	16,0 (13,026,0)	13,2 (13,019,0)	0,266***
<b>Takip Süresi (ay)</b>	50,3 (0,1204,8)	120,9 (13,5198,1)	135,1 (16,2225,2)	<b>&lt;0,001***</b>
<b>Son Durum (Ex)</b>	12 (13,3)	3 (9,4)	2 (18,2)	0,724*
<b>Ortalama Sağkalım (ay)</b>	52,0 (3,0204,8)	120,9 (13,5198,1)	147,8 (17,5225,2)	<b>&lt;0,001***</b>
<b>Ex Olma Süresi (ay)</b>	57,2 (21,685,8)	97,5 (94,5100,5)	85,6 (23,4147,8)	0,167***

\*: Pearson Ki-kare Testi

\*\* : One Way ANOVA Testi

\*\*\*: Kruskal Wallis Testi

KML hastalarında 6.ay BCR-ABL sonuç gruplarına göre demografik, laboratuvar prognoz verilerinin dağılımı Tablo 21’de verildi. Platelet (Plt) düzeylerinin 6.ay BCR-ABL sonuç gruplarında dağılımında istatistiki fark belirlendi (p=0,023). Plt deki fark moleküler yanıt olmayan grupta plt sayısının tam moleküler yanıt olanlara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (p<0,005). Splenomegali oranlarının dağılımında 6.ay BCR-ABL gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı tespit edildi (p=0,001). Bu fark 3.ay moleküler yanıtı olmayan hastalarda diğer hastalara göre splenomegali görülme oranının yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. 6.ay BCR-ABL gruplarında takip süresi ve sağkalım süresinin dağılımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi (p<0,001). Bu fark takip süresi ve sağkalım süresinin 6.ay BCR-ABL’ye göre moleküler yanıt olmayan grupta takip süresinin ve sağkalım süresinin diğer gruplara göre anlamlı düzede düşük olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,001).

**Tablo 21:** 6. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

### 6. ay BCR-ABL Sonucu

	Yanıt Yok	Majör Moleküler Yanıt	Tam Yanıt	p
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	38 (52,8)	24 (60,0)	15 (57,7)	0,744*
<b>Yaş (yıl)</b>	50,01±15,86	52,18±15,25	49,00±17,27	0,693**
<b>Komorbidite</b>	32 (44,4)	21 (52,5)	8 (30,8)	0,221*
<b>Başvuruda Yakınma</b>	37 (51,4)	17 (42,5)	14 (53,8)	0,538*
<b>Wbc (10<sup>3</sup>/μL)</b>	80,6 (3,5-816,0)	58,0 (7,5-239,0)	49,5 (8,0-168,3)	0,093***
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/μL)</b>	66,3 (1,6-312,8)	45,8 (4,4-215,0)	36,7 (5,6-154,2)	0,068***
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,1 (5,7-17,2)	12,5 (5,6-16,2)	12,5 (4,5-15,8)	0,834***
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/μL)</b>	328,0 (96,0-3239,0)	331,0 (24,0-1310,0)	485,0 (171,0-2000,9)	<b>0,023***</b>
<b>Splenomegali</b>	46 (63,9)	19 (47,5)	6 (23,1)	<b>0,001*</b>
<b>SM Olanlarda Dalak Boyutu (cm)</b>	16,0 (11,0-25,0)	16,0 (13,0-26,0)	17,0 (13,0-20,0)	0,678***
<b>Takip Süresi (ay)</b>	51,4 (0,1-204,8)	118,3 (10,3-198,1)	116,8 (7,0-225,2)	<b>&lt;0,001***</b>
<b>Son Durum (Ex)</b>	11 (15,3)	5 (12,5)	3 (11,5)	0,860*
<b>Ortalama Sağkalım (ay)</b>	54,9 (5,9-204,8)	118,3 (10,3-198,1)	118,5 (7,0-225,2)	<b>&lt;0,001***</b>
<b>Ex Olma Süresi (ay)</b>	51,5 (21,6-81,1)	67,6 (23,4-100,5)	132,4 (85,8-147,8)	0,054***

\*: Pearson Ki-kare Testi

\*\* : One Way ANOVA Testi

\*\*\*: Kruskal Wallis Testi

KML hastalarında 18.ay BCR-ABL sonuç gruplarına göre demografik, laboratuvar prognoz verilerinin dağılımı Tablo 22’de verildi. Platelet (Plt) düzeylerinin 18.ay BCR-ABL sonuç gruplarında dağılımında istatistiki fark belirlendi ( $p < 0,001$ ). Plt deki fark majör moleküler yanıt olan grupta Plt sayısının tam moleküler yanıt olanlara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ( $p = 0,001$ ). 18.ay BCR-ABL gruplarında takip süresi ve sağkalım süresinin dağılımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p = 0,020$ ;  $p = 0,028$ ). Takip süresi ve sağkalım arasındaki istatistiksel fark yanıt olmayan grupta takip süresinin ve sağkalım süresinin majör moleküler yanıt olan gruba göre yüksek ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p = 0,018$ ;  $p = 0,036$ ); tam moleküle yanıt olan gruba göre anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktadır ( $p = 0,003$ ).

**Tablo 22:** 18. Ay BCR-ABL Sonucuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

### 18. ay BCR-ABL Sonucu

	Yanıt Yok	Majör Moleküler Yanıt	Tam Yanıt	p
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	17 (58,6)	21 (52,5)	32 (53,3)	0,864*
<b>Yaş (yıl)</b>	52,41±14,60	47,78±14,43	49,15±16,50	0,462**
<b>Komorbidite</b>	12 (41,4)	18 (45,0)	25 (41,7)	0,936*
<b>Başvuruda Yakınma</b>	12 (41,4)	16 (40,0)	31 (51,7)	0,449*
<b>Wbc (10<sup>3</sup>/μL)</b>	66,0 (11,9816,0)	63,5 (3,5391,0)	56,7 (8,0239,0)	0,657***
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/μL)</b>	57,4 (6,4312,8)	54,1 (1,6298,0)	47,3 (5,6215,0)	0,667***
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,10±2,45	11,79±2,15	12,20±2,47	0,712**
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/μL)</b>	387,0 (114,01061,0)	282,0 (85,01310,0)	466,5 (24,02000,9)	<0,001***
<b>Splenomegali</b>	16 (55,2)	20 (50,0)	28 (46,7)	0,752*
<b>SM Olanlarda Dalak Boyutu (cm)</b>	16,7 (11,025,0)	15,0 (12,025,0)	16,0 (11,026,0)	0,789***
<b>Takip Süresi (ay)</b>	62,5 (12,8127,8)	90,6 (14,3165,7)	100,4 (0,1225,2)	0,020***
<b>Son Durum (Ex)</b>	6 (20,7)	3 (7,5)	10 (16,7)	0,264*
<b>Ortalama Sağkalım (ay)</b>	68,6 (12,8127,8)	90,6 (14,3165,7)	100,4 (7,0225,2)	0,028***
<b>Ex Olma Süresi (ay)</b>	78,5 (51,5100,5)	77,6 (63,078,5)	94,5 (23,4195,9)	0,638***

n (%), Ortalama±Standart Sapma, Ortanca (min-max)

\*: Pearson Ki-kare Testi

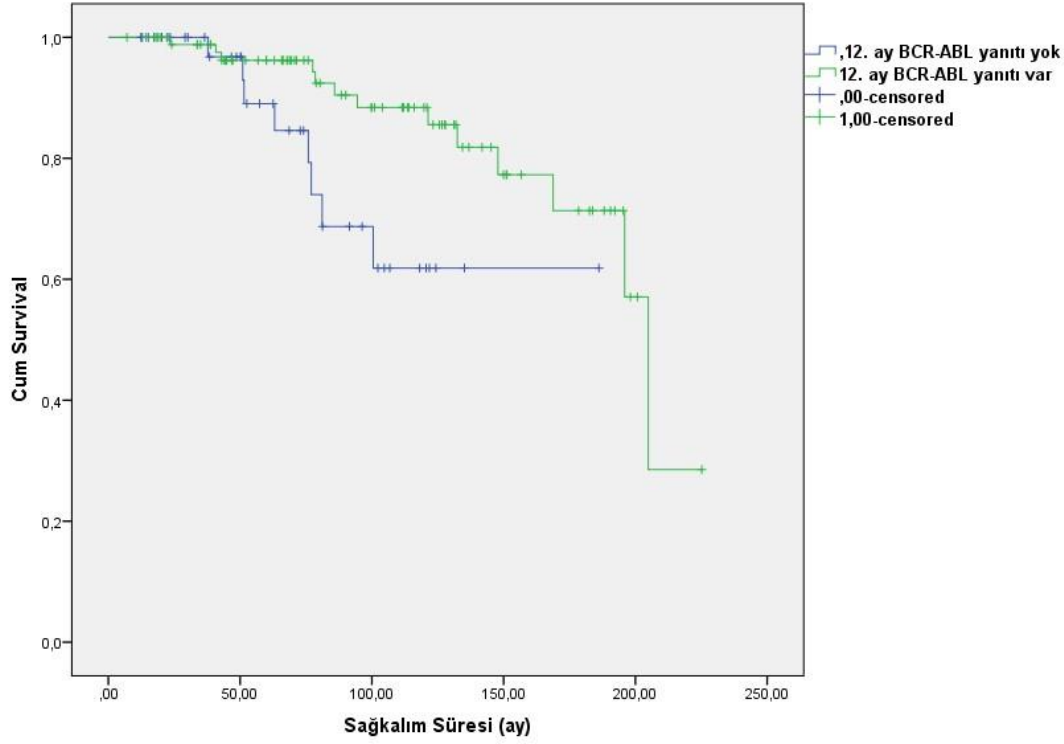
\*\* : One Way ANOVA Testi

\*\*\*: Kruskal Wallis Testi

18. aydaki moleküler yanıtın, 12. aya göre daha iyi 6 yıllık progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (% 59,0 / % 51,6).

Birinci sıra tedavi sonrası hematolojik remisyona girme süresi ile sağkalım arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,151; p=0,048).

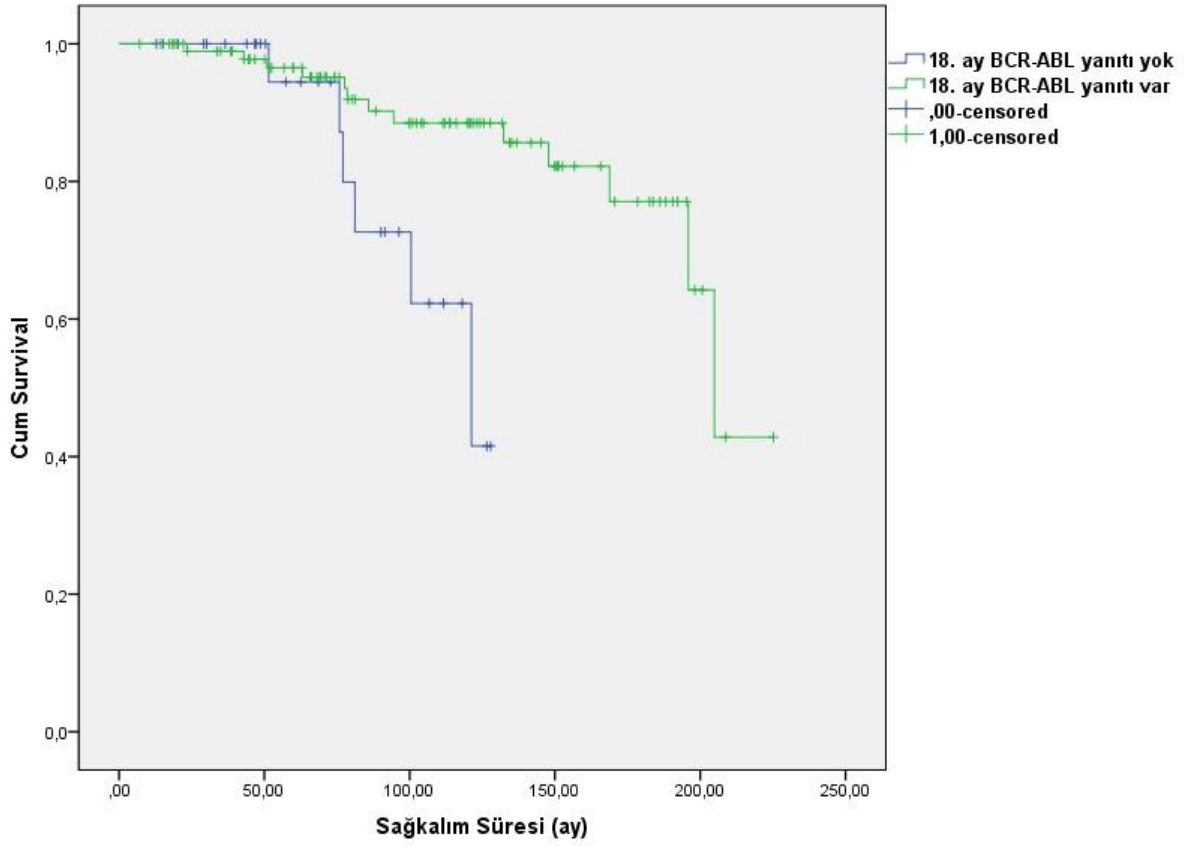
Hastaların 12. ay moleküler yanıtının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. 12. Ayda moleküler yanıtı bulunmayan KML hastalarında sağkalım süresi ortalaması 142,419 (CI=117,858-166,979) ay; 12. Ayda moleküler yanıtı bulunanlarda sağkalım süresi ortalaması 183,761 (CI=166,566-200,957) ay olarak tespit edildi. 12. Ay moleküler yanıtı bulunmasının ortalama sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde arttırdığı belirlendi (p=0,020) (Şekil 3).



**Şekil 3:** 12. ay BCR-ABL Yanıtına Göre Ortalama Sağkalım Süresi

Hastaların 18. ay moleküler yanıtının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. 18. Ayda moleküler yanıtı bulunmayan KML hastalarında sağkalım süresi ortalaması 108,569 (CI=95,947-121,180) ay; 18. Ayda moleküler yanıtı bulunanlarda sağkalım süresi ortalaması 190,827 (CI=175,330-206,324) ay olarak tespit edildi. 18. Ay moleküler yanıtı bulunmasının ortalama sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde arttırdığı belirlendi ( $p=0,007$ ) (Şekil 4).





**Şekil 4:** 18. ay BCR-ABL Yanıtına Göre Ortalama Sağkalım Süresi

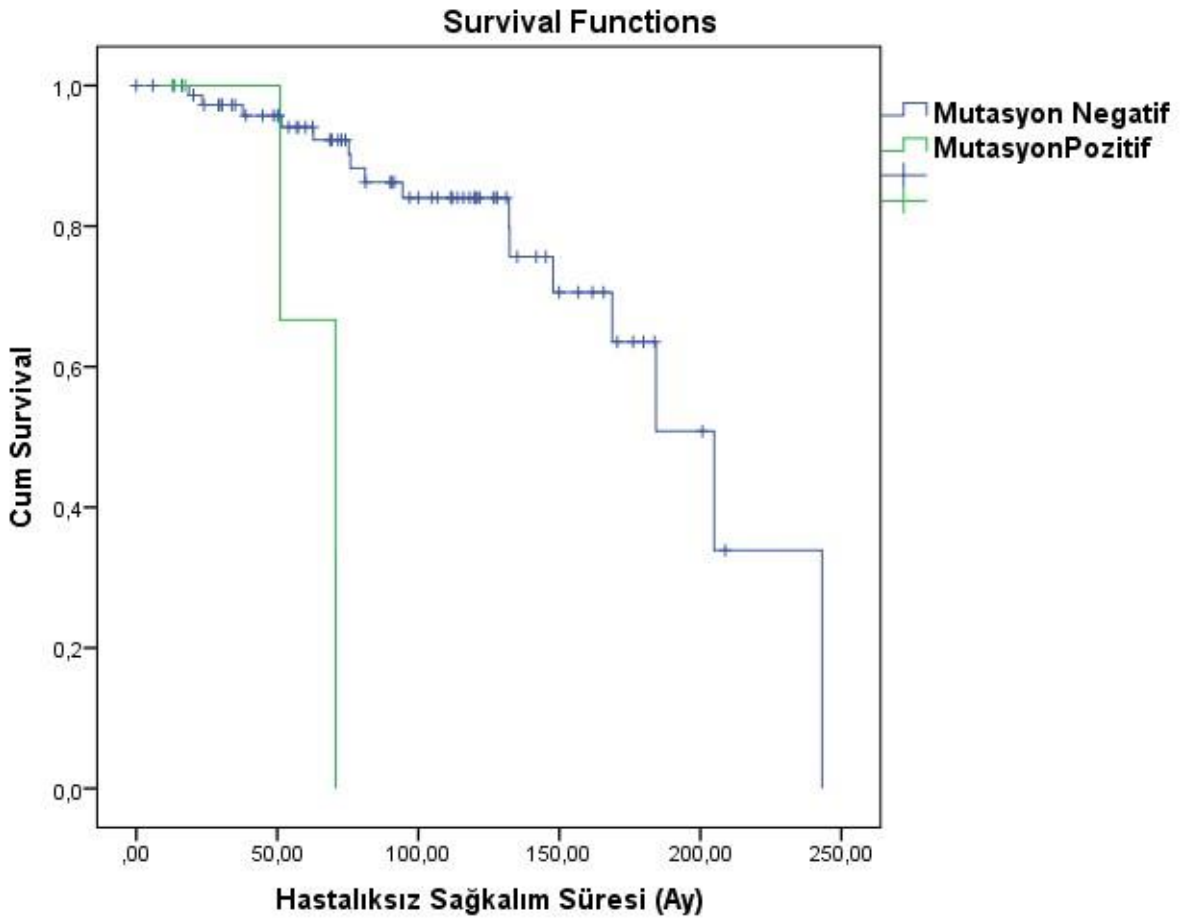
Moleküler direnç nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçilen hastalardaki ortalama sağkalım süresi 146,389 (CI=101,433-191,345) ay iken diğer sebeplerle 3. Basamak tedaviye geçilen hastalarda ortalama yaşam süresi 172,306 (CI=146,919-197,694) ay olarak tespit edildi. Ortalama sağkalım süresi direnç nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçilen KML hastalarında daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,719$ ).

Moleküler direnç nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçilen hastalardaki hastaliksız sağkalım süresi 99,705 (CI=68,803-130,607) ay iken diğer sebeplerle 3. Basamak tedaviye geçilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi 151,399 (CI=121,890-180,909) ay olarak belirlendi. Hastaliksız sağkalım süresi direnç nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçilen KML hastalarında daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,452$ ).

Mutasyon bakılan ve mutasyon negatif olan hastalardaki ortalama sağkalım süresi 188,952 (CI=166,537-211,367) ay iken mutasyon pozitif olan hastalardaki ortalama yaşam süresi 139,689 (CI=51,707-227,670) ay olarak tespit edildi. Ortalama sağkalım süresi mutasyon

pozitif KML hastalarında daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı değildi ( $p=0,088$ ).

Mutasyon bakılan ve mutasyon negatif olan hastalardaki hastaliksız sağkalım süresi 180,873 (CI=156,320-205,427) ay iken mutasyon pozitif olan hastalardaki hastaliksız sağkalım süresi 64,133 (CI=51,230-77,037) ay olarak tespit edildi. Hastaliksız sağkalım süresi mutasyon pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi ( $p<0,001$ ) (Şekil 5).



Şekil 5: Mutasyon Sonucuna Hastaliksız Sağkalım Süresi

## 5.TARTIŞMA

### 5.1 Birinci basamak tedavi:

Kronik myeloid lösemi (KML) primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz bir biçimde çoğalması ile karakterizedir[1-3]. KML tedavisine sitoredüktif ajanlarla başlanmış, daha sonra biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (IFN) ve TKİ'ler devreye girmiştir. 1998 yılında imatinib mesilat ile birlikte KML tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin dönemi başlamıştır. Allojenik kök hücre naklinin başlarda küratif tedavi olduğu kabul edilmesine karşın TKİ'lerin etkinliğinin belirlenmesiyle geri plana düşmüştür. İmatinib ile birlikte KML'nin takip ve tedavi şemaları tamamen değişmiştir. O'Brien ve ark'ının[59] yapmış oldukları "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) çalışması kronik faz KML'de imatinibin etkinliğini değerlendirmiş ve imatinibin standart bir tedavi haline gelmesinde katkı sağlamıştır.

IRIS çalışmasında bir kolda İFN, diğer kolda imatinib verilen 875 hasta randomize iki kol üzerinden değerlendirmeye alınmıştır. İmatinib alan hastalarda en sık görülen non hematolojik yan etkilerin %55 ödem, %43 bulantı, %38 kas krampları, %36 döküntü, %34 halsizlik, %32 oranında ishal olduğu görülmüştür[59].

ENESTND çalışmasında 1. Sıra tedavide imatinib ve nilotinib alan hastalar kıyaslanmış olup, imatinib kolunda herhangi bir nedene bağlı en yaygın non-hematolojik yan etki ishal ve mide bulantısı; nilotinib kolunda en yaygın olanı döküntü ve baş ağrısı olarak saptanmış[55, 60].

Çalışmamızda imatinib ile en sık görülen non hematolojik yan etkiler; %18,8 (3 olgu) döküntü, %12,5 (2 olgu) ödem, %6,25 (1 olgu) miyalji, %6,25 diyare olmuştur. %5,8 (11 olgu) oranında non hematolojik yan etkiler nedeniyle 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptanmıştır. Çalışmamızda yaygın görülen non hematolojik yan etkiler literatürle uyumlu saptanmıştır. Ancak non hematolojik yan etki oranlarının her iki çalışmaya kıyasla farklı saptanmasının hasta sayımızdaki yetersizlik ve hastaların hafif seyreden yan etkileri belirtmemesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

IRIS çalışmasında imatinib kolunda hematolojik yan etkilerde %14 nötropeni, %7,8 trombositopeni, %3 oranında anemi bildirilmiştir. Hastaların %2,3 ünde hematolojik yan etkiler sebebiyle 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği görülmektedir[59]. DASISION çalışmasında imatinib alan hastalarda hematolojik yan etkiler nötropeni %21, trombositopeni

%11 anemi %8 olarak bildirilmiştir. %1,1 oranında (2 hastada) hematolojik yan etkiler nedeniyle 2. Kuşak TKİ'ye geçilmiştir [61]. ENEST ND [60] çalışmasında nötropeni ve lökopeni imatinib kullanılan kolda nilotinibten daha yaygın görülmüş olup bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da benzer şekilde nötropeni ve lökopeni imatinib kullanımında nilotinibe oranla daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda imatinib tedavisi alan hastalar içerisinde en sık görülen hematolojik yan etkiler; 1 hastada (%6,25) anemi, 1 hastada (%6,25) nötropeni, 1 hastada (%6,25) ise trombositopeni şeklinde görüldü. 1 hastada (%0,5) hematolojik yan etkiler nedeniyle imatinib kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. Genel olarak çalışmalarda hematolojik yan etkiler %10-15 civarında görülürken çalışmamızdaki hematolojik yan etki oranlarındaki farklılığın hasta sayısının az olmasının yanı sıra muhtemel genetik farklılıklara da bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

IRIS çalışmasında tam hematolojik yanıtı kadar geçen medyan aralık imatinib grubunda 1 ay olarak saptanmıştır. İlk sıra tedavide bosutinib ve imatinibi kıyaslayan BELA çalışmasında ilk tam hematolojik yanıtı kadar geçen medyan süre imatinib kolunda 4,6 hafta olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak tam hematolojik yanıt elde edilene kadar geçen medyan aralık 1,5 ay olarak bulunmuştur [59, 62].

Türk Hematoloji Derneği ELN kriterlerine göre; 3.ayda THY alınmasını optimal yanıt olarak bildirmiştir. IRIS çalışmasında imatinible THY oranı %95,3 Şahin ve arkadaşlarının yaptığı 1133 hastanın incelendiği çok merkezli çalışmada[63] imatinib tedavisi alan hastaların THY oranları %95,7 saptanmıştır. Çalışmamızda imatinib tedavisinin 3. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 179 (%96,8) olup mevcut verilerle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda 3.ayda tam hematolojik yanıt sağlanamamasının daha sonraki kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur[64]. Bizim çalışmamızda 3. Ayda tam hematolojik yanıt elde edilen ve edilmeyen hastaların 18. Ay BCR-ABL sonuçları değerlendirildiğinde sırasıyla %46,5 ve %41,7 oranında TMY saptanmış ve istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Ortalama sağ kalıma bakıldığında ise 3. ayda tam hematolojik yanıt elde edilenlerde bu süre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmemiştir ( $p=0,613$ ). Takip süresinin uzatılması ile sağ kalım ve TMY üzerinde etkileri daha net görülebilecektir.

Birinci sıra tedavide imatinib ve dasatinibi kıyaslayan DASISION çalışmasında[61] imatinib alan kolda MMY oranları 12.ayda %30 saptandı. Çalışmamızda imatinib tedavisi ile 12. Ayda MMY oranımız %31,3 olup DASISION çalışmasıyla benzerdi.

IRIS çalışmasının 8 yıllık analizleri sonucunda MMY oranları 6.ayda %24, 12.ayda %39 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki MMY oranları ise 6. ayda %29, 12. ayda %31,3 olarak saptandı. Aynı çalışmada moleküler yanıt takibi yapılan 124 hastanın 48 aylık takip sonunda TMY + MMY oranı % 80 olarak bildirilmiştir[65]. Çalışmamızda her ne kadar takip süresi daha kısa olsa da 18. Ayda TMY + MMY oranımız % 77,5 (%31,0+%46,5) olarak bulundu. Bu sonuçlar IRIS çalışmasında elde edilen sonuçlarla uyumlu idi.

IRIS çalışmasının ilk analizlerinde 12. ayda MMY elde edilenlerde daha iyi progresyonsuz sağ kalım olduğu, 12.ayda major moleküler yanıt sağlandığında, uzun dönemde olay ve progresyon gelişim riskinin çok düşük olduğu ortaya koyulmuştur. Aynı çalışmanın son analizindeyse 18. aydaki moleküler yanıtın, 12. aya göre daha iyi 6 yıllık progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (%88, %98). [54, 66, 67].

Bizim çalışmamızda da 12. ve 18. ayda moleküler yanıt bulunmasının ortalama sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde arttırdığı belirlendi (p değerleri sırasıyla, p=0,020/ Şekil 1, p=0,007/Şekil 2) Aynı zamanda 18. aydaki moleküler yanıtın, 12. aya göre daha iyi 6 yıllık progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (% 59,0 / % 51,6).

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[63] imatinib ile takip edilen hastalarda progresyona kadar geçen medyan süre 58,5±30,1 ay olarak saptandı. Çalışmamızda da moleküler nüks gelişene kadar geçen median süre 56,7 ay olarak uyumlu saptandı.

Çalışmamızda %43,3 (n=81) hastada tedavi değişikliği yapılmıştır. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçiş nedenlerine bakıldığında; %82,8'inde direnç/nüks nedeniyle, %16'sında yan etki/intolerans nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı görülmüştür.

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[63] hastaların %29,3'ünde tedavi değişikliği yapıldığı ve bunlardan %90,8'inin direnç/yetersiz yanıt nedeniyle ve %9,2'sinin yan etki/hoşgörüsüzlük nedeniyle imatinib tedavisini değiştirmek zorunda kaldığı bildirilmiştir.

İmatinib ile tedavi edilen 1551 hastayla yapılan Alman KML IV çalışmasında, hastaların %26,5'i imatinibten ikinci nesil TKI'lere geçmiştir; %10'u direnç nedeniyle, diğerleri ise toksisiteler ve/veya diğer nedenlerden dolayı geçiş yapmıştır[68].

Tedaviye dirençli olan vakalarda yüksek doz imatinibin yanıtları KML tanısı konulanlarda tedaviye daha yüksek dozda başlanması gerekip gerekmediği konusunu tartışmaya açmıştır. Çok sayıda tek kol olarak yapılan çalışmada tedaviye standart 400 mg'dan yüksek dozda başlamanın ve tedavi süresince dozu artırmanın tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir[69-73]. Bahsi geçen çalışmalarda imatinibe direnç halinde bazı

hastalarda yüksek doza geçildiği ya da başlangıç itibariyle yüksek doz imatinib kullanıldığı görülmüştür. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada imatinib doz aralığının 100-800 mg olduğu , Alman KML IV çalışmasında ise imatinib doz aralığının 200-800 mg/gün olduğu , 86 hastada ise doz artışı yapıldığı rapor edilmiştir.

Alman KML IV çalışmasının 10 yıllık analizlerinde hayatta kalma açısından deneysel tedavilerin hiçbirinin IM400 mg'dan üstün olmadığı gösterilmiştir. IM 800 mg deney kolunda daha hızlı ve erken sitogenetik ve moleküler tepkiler görülmüş ancak bu durum daha uzun hayatta kalma anlamına gelmemiştir. Aynı zamanda çalışmada ciddi bir geç toksisite gözlenmediği ancak gözlem süresi hala kısa olduğundan kanserden kurtulmuş hastalarda geç etkilerin onlarca yıl sonra ortaya çıkabileceği ve TKI tedavisi altındaki hastaların sürekli izlenmesinin zorunlu görüldüğünden bahsedilmektedir.

Bizim çalışmamızda ise imatinib doz aralığımız 200-600 mg/gün olup dirençli hastalarda yüksek doz imatinib tedavisi kullanılmamıştır (yalnızca 1 hastada imatinib 600 mg a çıkılmıştır.). Yüksek doza çıktıkça yan etki oranlarında artış olması, 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye yanıt oranlarının daha iyi olması ve BCR-ABL mutantlarına etkili olması sebebiyle ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçilmiştir. Tedavi değişim oranımızın mevcut çalışmalara göre yüksek olmasının bu duruma bağlı olduğunu düşünüyoruz.

## 5.2 İkinci basamak tedavi

Her ne kadar imatinib, KML hastaları için standart tedavi olmaya devam etse de, ikinci nesil TKİ'ler, imatinib başarısız olan KML hastaları için ek tedavi seçenekleri olmaya başlamıştır. İlerleyen dönemlerde 2. kuşak TKİ'nin çalışmaları devreye girmesiyle Kantarjian ve arkadaşları tarafından yapılan DASISION çalışmasında imatinib ve dasatinib, Larson ve arkadaşları tarafından yapılan ENEST<sup>nd</sup> çalışmasında imatinib ile nilotinib, Cortes ve arkadaşları tarafında yapılan BELA çalışmasında da imatinib ve bosutinib karşılaştırılmıştır. Her üç çalışmada da imatinibin yan etki profili IRIS çalışmasıyla benzer bulunmuştur[55, 61, 62].

282 hasta ile yapılan bir faz 3 çalışması olan ENEST<sup>nd</sup> [55] çalışmasında yeni tanı kronik faz kronik myeloid lösemi hastaları nilotinib ve imatinib tedavilerinin etkinlik ve yan etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada nilotinibin en düşük dozu 600 mg/gün ,en yüksek nilotinib dozu 800 mg/gün olarak verilmiştir. Nilotinibe bağlı görülen non-hematolojik yan etkilere bakıldığında %24,1 döküntü, %17,2 baş ağrısı, %15,2 mide bulantısı, %13,6

kaşıntı, %10,3 alopesi, %9,7 myalji, %9,7 halsizlik, %7,1 ishal, %6,5 kusma saptandığı, Hematolojik yan etkilerde ise %47,7 trombositopeni, %40,1 nütropeni %37,3 anemi saptandığı bildirilmiştir.

İkinci sıra tedavide nilotinibin etkinliğini değerlendiren 280 hastalık bir çalışmada nilotinib ile ilişkili olduğu düşünülen en sık bildirilen non-hematolojik olaylar döküntü (%28), bulantı ve kaşıntı (her biri %24) ve baş ağrısı ve yorgunluktu (her biri %19) [74].

Bizim çalışmamızda 2.sıra tedavide nilotinib kullanan 24 hastanın olduğu tespit edildi. En düşük nilotinib dozu 600 mg/gün en yüksek nilotinib dozu 800 mg/gündü. Olgularımızın sadece %4,2'sinde (1 olgu) sırtta subkutan nodül olmak üzere non- hematolojik yan etki geliştiği, hematolojik yan etki ise saptanmadığı görüldü. Yan etki oranlarımızın hasta sayısının yetersizliği sebebiyle daha düşük olduğunu varsaymakla birlikte çalışmamızda nilotinib, imatinib ile sık görülen yan etkilerle (örn ödem, miyalji, periorbital ödem ve diyare) nadiren ilişkilendirilmiştir. Katarjian ve arkadaşlarının yaptığı imatinib sonrası nilotinib kullanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada da nilotinib ile imatinibin yan etki sıklıkları karşılaştırıldığında nilotinib ile daha düşük oranda saptanmış olup sonuçlar çalışmamızı desteklemektedir[75].

Dasatinib kullanan hastaların %10 ila %35'inde gözlenen plevral efüzyonlar[76, 77], bizim çalışmamızda da %32 oranında gözlenmiştir. Nilotinib kullanan hastalarımızda ise plevral efüzyon gözlenmemiştir. Bu durum nilotinibin plevral efüzyon ve dispne oluşturma bakımından dasatinibe kıyasla daha güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Katarjian ve arkadaşlarının çalışmasında da[75] nilotinib tedavisi alan hastaların yalnızca %1'inde plevral efüzyon gözlenmiş olup bu fikri destekler niteliktedir.

Kantarjian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer Bcr-Abl inhibitörleri ile bildirilen plevral efüzyonlar, perikardiyal efüzyonlar, pulmoner ödem ve sol ventriküler disfonksiyon gibi klinik olarak dikkate değer advers olaylar, nilotinib ile nadiren gözlemlendi . Bizim çalışmamızda da 2. Basamak tedavide yan etki açısından kıyaslandığında benzer şekilde; nilotinib kullanımında yan etki gelişme oranı dasatinib alan hastalara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p:<0,001).

ENESTND çalışmasında İmatinib'e kıyasla nilotinib ile daha fazla hastada MY elde edilmiştir[60]. Çalışmamızda nilotinib kullanan hastaların tamamı öncesinde bir tirozin kinaz inhibitörü tedavisi almış olması nedeniyle birebir karşılaştırma yapılamamakla birlikte; imatinib ile MMY+TMY elde edilme oranı %73,3 , 2. Basamakta nilotinib ile MMY+TMY elde

edilme oranı %77,2 olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi ENESTnd çalışmasıyla uyumlu olarak yüksek saptanmıştır.

İkinci sıra tedavide nilotinibi değerlendiren bir çalışmada T315I mutasyonu olan 4 hastanın hiçbirinde nilotinib tedavisi sırasında majör sitogenetik yanıt görülmediği raporlanmıştır[75]. İkinci sıra tedavide dasatinibi değerlendiren bir çalışmada da, imatinibe dirençli, T315I mutasyonu olan 3 hastanın hiçbirinde dasatinibin aktivite göstermediği bildirilmiştir[76]. Üçüncü sıra tedavide dasatinib kullanılan bir çalışmada da T315I mutasyonu saptanan hastaların hiçbirinde yanıt alınmadığı kaydedilmiştir[75]. Bizim çalışmamızda T315I mutasyonu olup takiplerine devam eden 2 hastamız vardı ve 2. Basamakta dasatinib, 3. Basamakta nilotinib ile MY alınmadı. Ayrıca çalışmamızda hastaliksız sağ kalım süresi mutasyon pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi ( $p < 0,001$ , şekil 5). Bu durum T315I mutasyonu saptanan hastalarda imatinib, dasatinib veya nilotinib ile tedaviye devam etmeye çalışmaktansa vakit kaybetmeden 3. Kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçiş yapmanın daha akılcı olduğunu düşündürmektedir.

İmatinib başarısızlığı sonrası KML-CP'li hastalara verilen dasatinib ile, 6. ayda majör sitogenetik +tam sitogenetik yanıt oranı %78 (%45+%33) saptanmıştır[76]. Çalışmamızda hastaların yanıtları MMY üzerinden değerlendirilmesi nedeniyle birebir karşılaştırma yapılamamakla birlikte dasatinib ile MMY+TM MY oranımız %79 olup birbirini destekler niteliktedir.

1.Sıra tedavide dasatinib ile imatinibi kıyaslayan bir çalışmada herhangi bir zamanda majör moleküler yanıtın oranı, imatinib alan hastalara göre dasatinib alan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%52'ye karşı %34,  $P < 0,0001$ )[74]. Çalışmamızda birinci sıra tedavide dasatinib kullanan hastamız olmaması nedeniyle birebir karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak 2. Basamak tedavide dasatinib ile %79 oranında MMY+TM MY sağlanmış olup birinci sıra tedavide imatinib ile MMY+ TM MY oranımız % 73,3 idi. Bu oranların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uzun vadeli takiplerde dasatinibin MMY oranlarının imatinibe kıyasla daha yüksek olacağını düşündürebilir.

Bir çalışmada dasatinib için non-hematolojik yan etkilerin çoğunluğunun sıklığı imatinib ile karşılaştırılabilir veya daha düşük görüldü. Dasatinib ile plevral efüzyon rapor edildiği ancak imatinib ile rapor edilmediği görüldü [61] Çalışmamızda dasatinib kullanan hastaların tamamı öncesinde imatinib kullanmış, intolerans ,direnç veya moleküler nüks sebebiyle 2. Basamak TKI'ye geçilmiş hastalardı. Dolayısıyla karşılaştırma birebir olmamakla



birlikte; dasatinib ile yan etki oranımız %47,2 iken imatinib ile %8,6 idi. Dasatinib ile pleural efüzyon oranı %32 iken; imatinib verilen 185 hastada bu oran 0 saptandı. Plevral efüzyon gelişme açısından imatinib dasatinibe göre anlamlı düzeyde güvenilir belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda 2. Basamak tedavide dasatinib alan hastalarda nilotinib alan hastalarda göre yan etki oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ). Yan etki gelişene kadar geçen medyan süre ise dasatinib ile 24,4 ay nilotinib ile 25,7 ay olup birbirine yakın bulundu. Dasatinib alan hastalarda ise nilotinib alanlara göre moleküler yanıt kaybı gelişme oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla;  $p:0,005$ ;  $p:0,011$ ). Moleküler yanıt kaybı gelişene kadar geçen medyan süre dasatinib kullanan hastalarda 13,8 ay iken nilotinib ile 6,2 ay bulunmuştur. Bu durum moleküler remisyon elde etme ve yanıtın devamlılığı bakımından dasatinibi, advers etkilerden korunma bakımından nilotinibi daha üstün kılmaktadır. Literatürde 2. sıra tedavide dasatinib ile nilotinibi kıyaslayan çok az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamız verileriyle yeterli literatür kıyaslaması yapılamamıştır. Dasatinib ile nilotinibi aynı basamak tedavi içerisinde kıyaslayan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5.2 Üçüncü basamak tedavi

Çalışmamızda moleküler yanıt kaybı ve direnç nedeniyle 3. Basamak tedaviye geçilen hastalar içerisinde; dasatinib ile yanıt oranımız %87,5, nilotinib ile %80 saptandı. Dasatinib kullanan hastalarda nüks görülmedi, direnç gelişme oranı %10 görüldü. Nilotinib kullanan hastalarda %9,1 oranında nüks saptandı ve moleküler yanıt kaybına kadar geçen medyan süre 24 aydı. Nilotinibe direnç ise %6 saptandı. Dasatinib ve nilotinib kullanımı arasında yan etki, nüks, direnç ve prognoz verilerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Yapılan bir çalışmada da araştırılan farklı sekanslar arasında net bir fark bulunmamıştır (yani imatinib → dasatinib → nilotinib, vs imatinib → nilotinib → dasatinib) [78]. Russo ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir İtalyan çalışmasında üçüncü basamak TKI tedavisinde her iki ajanla da benzer toksisite oranı gözlemlenmiştir (%41,2 nilotinib kesilmesi ve %50 dasatinib)[79]. Dasatinib ve nilotinib için sonuçlar çok farklı olmamakla birlikte; yapılan çalışmalar çalışmamızla uyumlu şekilde önceki iki TKI'nin başarısızlığından sonra üçüncü basamak TKI tedavisinin, bazı durumlarda geçici olmasına rağmen olumlu moleküler yanıtı tetikleyebileceğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ

Bu bulgular doğrultusunda imatinibin 1. basamak tedavide hala yerini ve etkinliğini koruduğu, imatinib ile takip sırasında yanıtızsızlık ya da yanıt kaybı gözlenmesi halinde zaman kaybetmeden 2. kuşak TKİ tedavisine geçilmesi gerektiği fikri ağırlık kazanmıştır.

2. kuşak TKİ'lerinin imatinibe göre daha iyi moleküler yanıt sağladığı ve daha az yan etki oluşturduğu gözlenmiştir.

Mevcut bulgular 2. Basamak tedavide moleküler remisyona elde etme ve yanıtın devamlılığı bakımından dasatinibi, advers etkilerden korunma bakımından nilotinibi daha üstün kılmaktadır. 3. Basamak tedavide ise her iki ajanın birbirine üstünlüğü bulunmamıştır.

T315I mutasyonu saptanan hastalarda erken dönemde 3. Kuşak TKİ tedavisine geçiş yapılmasının uzun dönem sonuçları daha iyi etkileyeceğini düşünmekteyiz.

İkinci ve üçüncü basamak tedavilerde nilotinib ve dasatinib etkinlik ve yan etkilerini kıyaslayan daha fazla sayıda, daha uzun süreli ve hasta kapasitesinin daha yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

---

## 7. KAYNAKLAR

1. Faderl, S., et al., *Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy*. Ann Intern Med, 1999. **131**(3): p. 207-19.
2. Geary, C.G., *The story of chronic myeloid leukaemia*. Br J Haematol, 2000. **110**(1): p. 2-11.
3. Sawyers, C.L., *Chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1999. **340**(17): p. 1330-40.
4. Faderl, S., et al., *The biology of chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1999. **341**(3): p. 164-72.
5. Tefferi, A., et al., *Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2007. **110**(4): p. 1092-1097.
6. Cortes, J.E., et al., *Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results*. Cancer, 1995. **75**(2): p. 464-70.
7. Pavlovsky, C., H. Kantarjian, and J.E. Cortes, *First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future*. Am J Hematol, 2009. **84**(5): p. 287-93.
8. Fialkow, P.J., R.J. Jacobson, and T. Papayannopoulou, *Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage*. Am J Med, 1977. **63**(1): p. 125-30.
9. Mughal, T.I. and J.M. Goldman, *Chronic myeloid leukaemia: STI 571 magnifies the therapeutic dilemma*. European Journal of Cancer, 2001. **37**(5): p. 561-568.
10. Bennett, J.H., *Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood*. Edinburgh Med Sug J, 1845. **64**: p. 413-423.
11. Nowell, P.C., *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*. Science, 1960. **132**: p. 1497.
12. Rowley, J.D., *Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining*. Nature, 1973. **243**(5405): p. 290-3.
13. Schiffer, C.A., *BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 258-65.
14. Quintás-Cardama, A. and J.E. Cortes, *Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(7): p. 973-88.
15. Kantarjian, H. and S. O'Brain, *The chronic leukemias in Goldman L and Ausiello D (Eds) Cecil Textbook of Medicine*. 2008, Philadelphia: Saunders.
16. Meir, W., C. John, and D. Clara, *Acute and Chronic Myeloid Leukemia In Anthony SF, Eugene B, Dennis LK, Stephen LH, Dang LL, Lary M, Joseph L (eds). Harrison's Principles Of Internal Medicine*. 2005, New York: McGraw Hill.
17. Talpaz, M., et al., *Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia*. 1987.
18. Vardiman, J.W., *Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1+*. American journal of clinical pathology, 2009. **132**(2): p. 250-260.
19. Kurzrock, R., J.U. Gutterman, and M. Talpaz, *The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias*. N Engl J Med, 1988. **319**(15): p. 990-8.
20. Blume-Jensen, P. and T. Hunter, *Oncogenic kinase signalling*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 355-65.
21. Laneuville, P., *Abl tyrosine protein kinase*. Semin Immunol, 1995. **7**(4): p. 255-66.

22. Litzow, M.R., *Imatinib resistance: obstacles and opportunities*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(5): p. 669-79.
23. Sawyers, C.L., *Disabling Abl-perspectives on Abl kinase regulation and cancer therapeutics*. Cancer Cell, 2002. **1**(1): p. 13-5.
24. Wang, J.Y., *Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase*. Oncogene, 2000. **19**(49): p. 5643-50.
25. Maru, Y. and O.N. Witte, *The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon*. Cell, 1991. **67**(3): p. 459-68.
26. Kurzrock, R., et al., *Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics*. Ann Intern Med, 2003. **138**(10): p. 819-30.
27. Deininger, M.W., J.M. Goldman, and J.V. Melo, *The molecular biology of chronic myeloid leukemia*. Blood, 2000. **96**(10): p. 3343-56.
28. Lan R, R.S.C.M.L.i.G.J., Rodgers GM, Forester J, Paraskevas F, Lukens JN, Glader B. (Eds): *Wintrobe's Clinical Hematology 11th Ed*. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, 2004: 2235-59.
29. SOYSAL, T., *Kronik Miyelositer Lösemide Çifte Çetrefil: Transplantasyon'a Karşı İmatinib*. Türk Hematoloji Derneği. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitapçığı. Antalya 2006; 34-41.
30. İlhan, O., *Kronik myelositer lösemi. III. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı 2001*. p. 40-43.
31. Hasford, J., et al., *A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa*. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(11): p. 850-8.
32. Hasford, J., et al., *Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: nontransplant therapy*. Semin Hematol, 2003. **40**(1): p. 4-12.
33. Hochhaus, A., *Prognostic factors in chronic myeloid leukemia (CML)*. Onkologie, 2008. **31**(11): p. 576-8.
34. Sokal, J.E., *Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment*. Baillieres Clin Haematol, 1987. **1**(4): p. 907-29.
35. Garcia-Manero, G., M. Talpaz, and H.M. Kantarjian, *Current therapy of chronic myelogenous leukemia*. Intern Med, 2002. **41**(4): p. 254-64.
36. Tura, S., et al., *Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1994. **330**(12): p. 820-5.
37. Baccarani, M., et al., *A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia*. Blood, 2002. **99**(5): p. 1527-35.
38. Baccarani, M., et al., *Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia*. Semin Hematol, 2003. **40**(1): p. 22-33.
39. Hehlmann, R., A. Hochhaus, and M. Baccarani, *Chronic myeloid leukaemia*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 342-50.
40. Kujawski, L.A. and M. Talpaz, *The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia*. Cytokine Growth Factor Rev, 2007. **18**(5-6): p. 459-71.
41. Rosti, G., G. Martinelli, and M. Baccarani, *In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'*. Nat Med, 2007. **13**(1): p. 15; author reply 15-6.
42. Wei, Y., et al., *Not all imatinib resistance in CML are BCR-ABL kinase domain mutations*. Ann Hematol, 2006. **85**(12): p. 841-7.
43. Branford, S. and T. Hughes, *Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate*. Methods Mol Med, 2006. **125**: p. 93-106.
44. Deininger, M., E. Buchdunger, and B.J. Druker, *The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia*. Blood, 2005. **105**(7): p. 2640-53.
45. Kantarjian, H., et al., *Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia*. N Engl J Med, 2002. **346**(9): p. 645-52.
46. Melo, J.V. and C. Chuah, *Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia*. Cancer Lett, 2007. **249**(2): p. 121-32.

47. Nardi, V., M. Azam, and G.Q. Daley, *Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL*. *Curr Opin Hematol*, 2004. **11**(1): p. 35-43.
48. Jabbour, E., et al., *Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations*. *Blood*, 2009. **114**(10): p. 2037-43.
49. Quintás-Cardama, A., et al., *Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia*. *Blood*, 2009. **114**(2): p. 261-3.
50. Brixey, A.G. and R.W. Light, *Pleural effusions due to dasatinib*. *Curr Opin Pulm Med*, 2010. **16**(4): p. 351-6.
51. Montani, D., et al., *Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib*. *Circulation*, 2012. **125**(17): p. 2128-37.
52. Khorashad, J.S., et al., *BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships*. *Blood*, 2013. **121**(3): p. 489-98.
53. Soverini, S., et al., *BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet*. *Blood*, 2011. **118**(5): p. 1208-15.
54. Hochhaus, A., et al., *Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia*. *Leukemia*, 2009. **23**(6): p. 1054-61.
55. Larson, R.A., et al., *Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up*. *Leukemia*, 2012. **26**(10): p. 2197-203.
56. Hazarika, M., et al., *Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(17): p. 5325-31.
57. Cortes, J.E., et al., *Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib*. *Blood*, 2011. **118**(17): p. 4567-76.
58. Khoury, H.J., et al., *Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure*. *Blood*, 2012. **119**(15): p. 3403-12.
59. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
60. Hochhaus, A., et al., *Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial*. *Leukemia*, 2016. **30**(5): p. 1044-54.
61. Kantarjian, H.M., et al., *Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)*. *Blood*, 2012. **119**(5): p. 1123-9.
62. Cortes, J.E., et al., *Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(28): p. 3486-92.
63. Sahin, F., et al., *Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients*. *Turk J Haematol*, 2013. **30**(4): p. 351-8.
64. Marin, D., et al., *European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor*. *Blood*, 2008. **112**(12): p. 4437-44.
65. Deininger, M., et al., *International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib*. *Blood*, 2009. **114**(22): p. 1126.
66. Hughes, T.P., et al., *Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(15): p. 1423-32.

67. O'Brien, S.G., et al., *International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM)*. *Blood*, 2008. **112**(11): p. 186-186.
68. Hehlmann, R., et al., *Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants*. *Leukemia*, 2017. **31**(11): p. 2398-2406.
69. Baccarani, M., et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. *Blood*, 2006. **108**(6): p. 1809-20.
70. Castagnetti, F., et al., *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party*. *Blood*, 2009. **113**(15): p. 3428-34.
71. Cortes, J.E., et al., *High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(28): p. 4754-9.
72. Jabbour, E., et al., *Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy*. *Blood*, 2009. **113**(10): p. 2154-60.
73. Kantarjian, H.M., et al., *Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase*. *Cancer*, 2009. **115**(3): p. 551-60.
74. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(24): p. 2260-70.
75. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance*. *Blood*, 2007. **110**(10): p. 3540-6.
76. Hochhaus, A., et al., *Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy*. *Blood*, 2007. **109**(6): p. 2303-9.
77. Quintas-Cardama, A., et al., *Pleural Effusion in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Treated with Dasatinib after Imatinib Failure*. 2006, American Society of Hematology.
78. Garg, R.J., et al., *The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up*. *Blood*, 2009. **114**(20): p. 4361-8.
79. Russo Rossi, A., et al., *Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors*. *Haematologica*, 2013. **98**(3): p. 399-403.