



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

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıza KARADUMAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



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

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıza KARADUMAN

Danışman: Prof. Dr. Rıdvan ALİ

UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

İçindekiler		i
Türkçe Özet		ii
İngilizce Özet		iv
Giriş		1
Gereç ve Yöntem		22
Bulgular		24
Tartışma ve Sonuç		43
Kaynaklar		48
Teşekkürler		53
Özgeçmiş		54

ÖZET

Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır.

Tirozin kinaz inhibitörlerinden imatinib mesilat (STI-571) KML'nin tedavisine girmesiyle KML'de yeni bir milad oluşturmuştur. İmatinib tedavisi ile kronik faz KML olgularında sitogenetik ve moleküler yanıt oranları oldukça yüksek oranda artmış ve moleküler yanıt oranları ile birlikte sağkalım oranları da yüksek oranda artmıştır. Bugün için 2. ve 3. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri KML'nin standart tedavisine girme aşamasına gelinmiştir.

Bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavi altında olan KML'li olguların klinik bulguları ile tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve gerek Ülkemiz verisi olarak gerekse uluslararası alanda KML'li olguların sonuçları ile tıbbı katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamızda toplam 194 hasta bulunduğu bu hastalardan imatinib kullananların yaş ortalamasının 49,96 nilotinib kullanan hastaların ise 52,21. olduğu, imatinib kullanan hastaların 40'ında (%44,94) düşük, 39'unda (%43,82) orta 10'unda (%11,23) yüksek Sokal risk profili içerisinde olduğu saptandı. Nilotinib kullanan hastaların ise 9'unun (%60) düşük, 4'ünün (%26,7) orta 2'sinin (%6,5) ise yüksek risk grunda olduğu görüldü. Olguların 185'i imatinib, 40'ı nilotinib, 6'sı dasatinib tedavisi altında olduğu tespit edildi. Tedavilere yanıt kriteri olarak; tam hematolojik yanıt (THY), majör sitogenetik yanıt (MSY), tam sitogenetik yanıt (TSY), major moleküler yanıt (MMY), derin moleküler yanıt (DMY) kriterleri alındı. İmatinib kullanan hastalarda THY'nin 6. ayda %95, 12. ayda %96,7 oranında olduğu, 6. ayda MSY'nin %89,2, 12. ayda %92,9 olduğu, 6. ayda TSY'nin %68,8, 12. ayda ise %82,7 olduğu belirlendi. altıncı ayda MMY'nin %22,6 DMY'nin %14,5 ve 12. ayda da MMY'nin %41 DMY'nin %23,1 olduğu görüldü. Nilotinib kullanan hasta sayısının 40 olduğu tespit edildi. Bu olguların hepsinde THY elde edilirken 6. ayda TSY'nin 67,9 12. ayda %69,6 olduğu ve 12. ayda MMY'nin %38,9 olduğu tespit edildi. Dasatinib kullanan 6 hastaya bakıldığında ise 12. ayda 2 hastada MSY, 1

hastada TSY elde edilirken, 18. ayda MSY'ın, 3 TSY'ın 1 olduğu belirlendi, 2 hastada ise yanıtın olmadığı görüldü. Tanı anında 4 hastanın (%2,16) akselere fazda 1 hastanın (%0,54) blastik fazda olduğu tespit edildi. Bosutinib, ponatinib kullanan hasta belirlenmedi.

Bu bulgular doğrultusunda imatinib 1. basamak tedavisinde ilk ilaç olması gerektiği, ancak orta ve yüksek Sokal risk skoruna sahip hastalarda takibin daha dikkatli yapılması ve takip sırasına yanıtızlık yada yanıt kaybı gözlenmesi halinde zaman kaybetmeden 2. kuşak TKİ tedavisine geçilmesi gerektiği fikri ağırlık kazanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, tedavi, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, omacetaxine.

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal illness of primitive hematopoietic stem cell and it is characterized by excessive and uncontrolled reproduction of myeloid serie cells.

Imatinib mesylate (STI-571) as a tyrosine kinase inhibitor started a new era in CML after it had been introduced in CML treatment. Cytogenetic and molecular response rate in chronic phase CML cases have been increased with quite high rate and molecular response rate has been increased as well as survival rates. Now, second and third generation tyrosine kinase inhibitors are about to involve into standart treatment of CML.

In this study, we aimed to retrospectively evaluate clinical and treatment results of CML cases followed and treated by Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Field of Hematology; and to contribute to both national and international medical literature. A total of 194 patients were enrolled in this study and it was found that mean age of patients received imatinib and patients used nilotinib were 49,96 and 52,21; respectively. 40 (%44,94), 39 (%43,82) and 10 (%11,23) patients were in low, intermediate and high Sokal risk profile; respectively. 9 (%60), 4 (%26,7) and 2 (%6,5) of patients using nilotinib were in low, intermediate and high risk group; respectively. It was found that 185, 40 and 6 patients received imatinib, nilotinib and dasatinib; respectively. Complete hematologic response (CHR), major cytogenetic response (MCR), complete cytogenetic response (CCR), major molecular response (MMR) and deep molecular response (DMR) were used as response criteria to the treatment. In patients received imatinib, it was found that CHR was %95 at 6th month and %96,7 at 12th month; MCR was %89,2 at 6th month and %92,9 at 12th month; CCR was %68,8 at 6th month and %82,7 at 12th month; MMR was %22,6, DMR was %14,5 at 6th month and MMR was %41 at 12th month and DMR was %23,1 at 12th month. There were 40 patients receiving nilotinib and all of these cases had CHR; then it was found that CCR was %67,9 at 6th month and %69,6 at 12th month as well as MMR was %38,9 at 12th

month. Among 6 patients receiving dasatinib, 2 patients had MCR and 1 patient had TCR at 12th month whereas there were 3 patients with MCR and 1 patient with TCR at 18th month along with 2 refractory patients. It was found that 4 (%2,16) patients were in accelerated phase whereas 1 patient (%0,54) was in blastic phase at the time of diagnosis. There was no patient receiving bosutinib or ponatinib.

In the light of these results, it was concluded that imatinib must be the first drug in first step treatment; however monitoring must be more carefully performed in patients with intermediate-high Sokal risk score and second generation TKI treatment must be switched immediately when refractoriness or loss of response are observed.

Key words: Chronic myeloid leukemia, treatment, imatinib, nliotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, omacetaxine.

GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Erişkinlerde yeni tanı konan lösemilerin %20'sini oluşturur (1-2). İlk olarak 1845 yılında John Hughes Bennet ve Rudol Virchow tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır (3). 1960 yılında Peter Nowel ve David Hungerford tarafından KML'li hastalarda anormal bir kromozom tanımlanmış ve bu kromozom bulunduğu şehrin adıyla Philadelphia kromozomu (Ph) olarak isimlendirilmiştir. 1980 yılında Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan bir translokasyon sonucu ortaya çıkmış anormal 22. kromozom olduğu gösterilmiştir (4). BCR-ABL geni aktif bir protein kinazı kodlar ve bu protein kinaz; çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek anormal hücrel adezyona, artmış hücrel proliferasyona ve apoptozisin baskılanmasına yol açar (5).

KML tanısı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan insitu hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanması ile konur (6). 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 (6). Hastaların %1'inden az kısmında ise Ph kromozomu pozitif olarak saptanamaz ve bu durum Ph negatif KML veya atipik KML olarak adlandırılır (7).

KML'nin yıllık insidansı 1-2/100000 olup erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Tanı esnasında ortalama yaş 45-55'tir. Hastaların yarısına yakını rutin testler sırasında tanı almaktadır. Olguların %85'i kronik evrede saptanmaktadır. KML tedavi edilmediğinde veya tedaviye yanıt alınamadığında tanı anından itibaren 3-5 yıl sonra hızlanmış ya da blastik evre-

ye ilerlemektedir (8). KML olgularının klinik seyri ve tedavi yanıtı homojen değildir. Hastalar arasında hematolojik parametrelerde farklılıklar görülmektedir. Örneğin bazı hastalarda trombositoz veya miyelofibrozis belirginken, bir kısmında trombosit sayısı normal veya miyelofibrozis bulunmamaktadır. Benzer şekilde eritrosit değerleri değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıklar için patogenetik mekanizmalar aydınlatılabilmiş değildir.

KML tedavisinde son 15 yılda hızla bir değişim ve gelişim meydana gelmiştir. Busulfan ve hidroksiüre gibi sitotoksik ajanlar hastalık ile ilgili semptomları azaltmalarına ve geçici hematolojik yanıt sağlamalarına rağmen sağkalımda anlamlı bir artış sağlanamamaktadır. Interferon-alfa (IFN) bir kısım hastada hematolojik yanıt oluştururken, oldukça geniş aralıkta da (%20-60) sitogenetik düzelme sağlandığı raporlanmaktadır. Ancak gerek yan etkileri gerekse tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) döneminde IFN'nun KML tedavisinde yeri kalmamıştır. 1998 yılında spesifik BCR-ABL TKİ'ü imatinib mesilat (STI571) ilaç olarak klinik uygulamaya girmesiyle KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. İmatinibin, günlük 400 mg oral olarak kullanıldığında özellikle kronik fazda yüksek oranda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon sağladığı ve KML hastalarında vazgeçilmez ilaç olduğu gösterilmiştir (9).

Bu çalışmamızda arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında takip ve tedavi altında olan KML'li olguların klinik ile tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve Ülkemiz verisi olarak gerek ulusal gerekse uluslararası alanda tıbbi katkıda bulunmayı amaçladık.

1-Kronik Miyeloid Lösemi

1.1 Etyoloji

KML etyolojisi bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruz kalmanın KML riskini arttırdığı bildirilmiştir. Japonyada 1945 yılındaki atom bombası patlamasından sonra KML insidansı artmış ve maruziyetten 5-12 yıl sonra görülme sıklığının pik yaptığı ve doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. Ancak nükleer endüstrilerde çalışanlarda, akilleyici ajan maruziyeti ya da

radıyoterapi sonrası KML riskinde artış gösterilememiştir (5-7). Bugün için bilinen gerçek, kişide Ph kromozomunun gelişmesi ve takiben KML'nin ortaya çıkmasıdır.

1.2 İnsidans

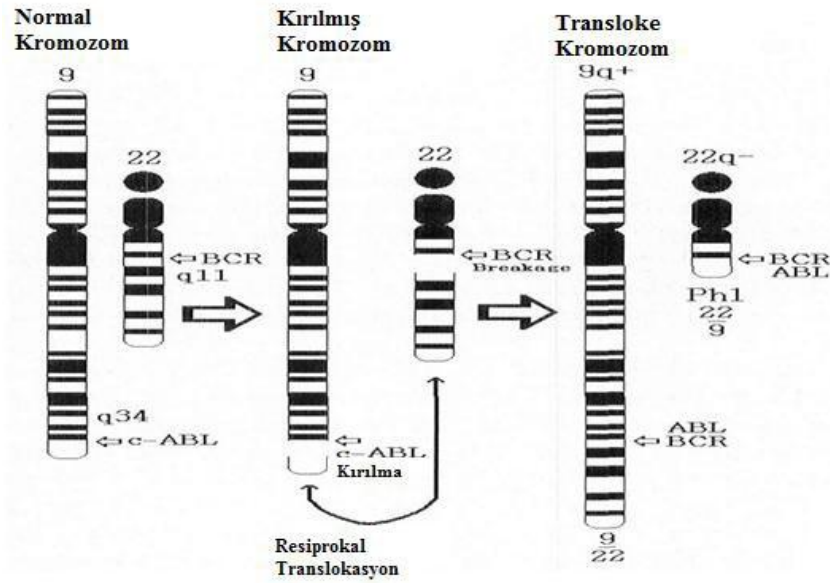
KML insidansı 1-2/100000'dir. Erkek/kadın oranı 1,3/1'dir. Yirmili yaşlardan itibaren görülmeye başlamakla birlikte en sık 40-60 yaş arası grllr. Ancak yaşın artışı ile hastalığın grlme oranında da artış söz konusu olduğu bildirilmektedir (8).

1.3 Moleküler Patogenez

KML'nin patogenezi son dönemlerde yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmış ve özellikle TKİ'nin kullanılmasında etkili olmuştur.

1.3.1 Ph Kromozomu

Etyolojisinde bir kromozom anomalisinin rol oynadığı tanımlanmış ilk kanser KML'dir. Kromozom 9 ve 22'nin uzun kolları arasındaki genetik materyalin dengelenmiş translokasyonu sonucu oluşan philadelphia kromozomu [(Ph), t (9;22)(q34;q11.2)] KML hastalarının hemen hepsinde bulunur. Ayrıca Ph kromozomu, akut lenfositik lösemili (ALL) ocukların %5'inde, erişkinlerin %15 - 30'unda ve yeni tanı akut miyeloid lösemili (AML) hastaların %2'sinde bulunabilir (11,12). şekil 1'de Ph kromozomunun şematik görüntüsü görülmektedir.



şekil 1: KML' de Ph Kromozomu (13)

1.3.2 ABL Geni

9. kromozom üzerine yerleşik olan ABL (Abelson) geni Abelson Murine Löse-mi virüsünün taşıdığı v-abl geni ile homolog bir yapı gösterir ve 145 kD ağır-lığında bir protein üretir. ABL proteini hem sitoplazma hem de nükleus içerisinde bulunarak iki kompartman arasında geçişe izin verir. ABL proteini hücre büyüme ve çoğalması, programlı hücre ölümü ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumludur. Hücre büyümesini hem uyarmakta hem de inhibe etmektedir. ABL ile indüklenen apoptoz iyonize radyasyon ve oksidatif stres gibi hücresel stres durumlarına cevaben aktive olur; p53 ve p73 proteinlerinin büyümeyi durdurması ve hücre ölümünü sağlamasıyla sonuçlanır. ABL proteinin amino ucunda "cap"olarak adlandırılan bir yapı bulunur ve bu yapı ABL proteininin SH3 ve katalitik bölgelerine bağlanarak protein kinaz aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece ABL nin tirozin kinaz aktivitesi sıkı kontrol altında tutulmaktadır (14,15).

1.3.3 BCR Geni

BCR (Breakpoint Cluster Region) geni 22. kromozom üzerinde yerleşmiş olup 160 kD ağırlığın-daki BCR proteinini üretir. BCR proteini BCR geninin ilk ekzonu tarafından kodlanan serine treonin kinaz aktivitesine sahiptir. Ayrıca 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 (14,16,17).

1.3.4 BCR-ABLGeni

BCR-ABL geninin 5 ucu BCR den, 3 ucu ABL den gelen eksonlardan oluşur. KML vakalarının %99'unda ve Ph (+) ALL hastalarının da 1/3'ünde BCR geni major BCR olarak adlandırılan 12. ve 16. eksonlar arasındaki 5.8 kb'lik bir bölgeden kırılmaktadır. Kırılmanın bu bölgeden meydana gelmesi ile 210 kD moleküler ağırlığında BCR-ABL füzyon proteini meydana gelmektedir. KML hastalarının çok az bir kısmında ve ALL lerin 2/3'ünde kırılma e2 ekzonunda oluşarak minör BCR geni oluşmakta ve 190 kD ağırlığında BCR-ABL proteinini kodlamaktadır. Kırılmanın e19 ekzonunda olmasıyla ise micro BCR geni oluşmakta ve 230kd ağırlığında olan BCR-ABL proteinini kodlamaktadır. Kırılmanın ABL'de sabit BCR' de ise değişken

olması, ABL geninin sağlıklı hücreleri transformasyona uğratarak kanser hücresine dönüşmesine neden olduğunu, BCR geninin ise hastalığın fenotipini belirlediğini ortaya koymaktadır (18).

1.3.5 BCR-ABL Geni Tarafından Kontrol Edilen Malign Transformasyon Mekanizmaları

Fizyolojik koşullarda ABL proteininin tirozin kinaz aktivitesi N terminalinden sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Ancak BCR/ABL füzyonunun oluşumu sırasında BCR geninin N terminalinin kaybı, kimerik proteinde artmış/sürekli tirozin kinaz aktivitesine yol açar. BCR/ABL proteininin mitoz aktivasyonu, apoptozis inhibisyonu, hücrenin adezyon özellikleri değişimi ve kendi aktivitesini düzenleyici proteinlerin inhibisyonu ile kanser oluşumunu tetiklediği bildirilmektedir.

- i. Adezyon özelliklerinin değişimi
- ii. Mitoz sinyal ileti yollarının aktivasyonu
 - a. Ras Yolağı
 - b. MAP Kinaz Yolağı
 - c. Jak -Stat Yolağı
 - d. Fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K) Myc yolağı
- iii. Apoptozis inhibisyonu. Şekil 1.1'de p210 BCR-ABL' nin sinyal yolları gösterilmiştir.

(tromboanizositoz). Kan biyokimyasında serum B₁₂ ve B₁₂ bağlayıcı protein düzeyi ve serum ürik asit düzeyi artmıştır. (20,21).

1.5 Kemik İliği

KML'de kemik iliği hipersellülerdir ve miyeloid eritroid hücre oranı miyeloid dizi lehine artmıştır (miyeloid/eritroid oranı normalde 3/1 iken KML de 20/1). Megakaryosit sayısı sıklıkla artmıştır. Az bir oranda özellikle ileri faz olgularında miyelofibrozis tablosu mevcuttur (22).

1.6 Faz

KML bifazik veya trifazik hastalık olarak tanımlanır (kronik faz, hızlanmış faz, blastik faz) Hastaların yaklaşık %85'i kronik fazda tanı alırlar. . Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, efor kapasitesinde azalma; splenomegaliye bağlı karında şişlik ağrı, çabuk doyma hissi en sık rastlanan semptomlardır.

Tedavi edilmeyen kronik faz KML ortalama 3-5 yıl sürer ve takiben hızlanmış faza geçer. Hızlanmış fazda sıklıkla açıklanamayan ateş, anemi semptomatolojisi ortaya çıkar. Fizik muayenede ise ileri derecede splenomegali, hepatomegali ve kemiklerde hassasiyet görülür. Lökosit sayısı ileri derecede artmıştır, hemoglobin düzeyi azalmış ve trombosit sayısı da azalma eğilimindedir. Periferik yaymada ise miyeloblast sayısı artmış ancak %20'nin altındadır. Bu faz sıklıkla 6-9 ay sürdükten sonra blastik faz geçer. Blastik fazda ise akut lösemnin klinik ve laboratuvar bulguları görülür. Hastalık bu fazda 3-6 ay kaldıktan sonra tedavilere yanıtızlık tablosu içerisinde sona erer. Kemik iliği veya periferik kanda %20 ve üzeri blast saptanması veya ekstrameduller (dalak, lenf nodları, cilt, meninksler, kemik) blastik hastalığın gösterilmesi genellikle blastik fazı ifade eder. Çoğu hastada blastik faz öncesi hızlanmış faz bulguları ortaya çıkmaktadır ancak %20 kadarında hiçbir semptom ve bulgu olmadan doğrudan blastik faza ilerleme görülebilmektedir (10,23-25).

Trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama ve tromboz; hipervizkozite ve hiperlökositoza bağlı tinnitus, görme bozukluğu, dispne, priapizm, konfüzyon ve koordinasyon bozukluğu gibi semptom ve bulguları kronik faz KML'de daha nadir görülür; hızlanmış ve blastik faza gidişle birlikte görölme sıklıkları artar. Hastalarda genellikle periton belirtilerinin eşlik ettiği veya

etmediği bir adabominal hassasiyet bulunur ve bazı olgularda dalağın üzerinde bir sürtünme sesi duyulur. Ağır myelofibrozisi olan hastalarda genellikle derin anemi ile derin pansitopeni tablosunun kliniği söz konusu olur (23,26,27). Dalak büyüklüğü lökosit sayısı ile ilişkilidir. Enfarkt gelişmedikçe palpasyon ile hassasiyet saptanmaz. Hastaların %10-20 kadarında hepatomegali saptanabilir. Cilt ve diğer doku infiltrasyonları ise nadir görülen bulgular olup hızlanmış veya blastik evre KML'de daha sık görülür (20,23,26).

1.7 Prognostik Faktörler

KML'de farklı risk gruplarını belirleyen çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Sokal indeksi ve daha yeni bir skorlama sistemi olan Hasford skoru en sık kullanılan skorlama sistemleridir. Sokal indeksinde, yaş, dalak boyutu miyeloblast oranı, trombosit sayısı en önemli prognostik faktörler olarak ele alınmıştır. Hasford sisteminde ise yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast yüzdesi, trombosit sayısı, eosinofil ve bazofil yüzdesi en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Hasford sisteminin Sokal indeksinden farkı, eosinofil ve bazofil yüzdelerinin skorlamaya eklenmesidir (29-30-31-32).

Tablo 1' de Sokal ve Hasford risk skorlamasında kullanılan parametreler ve hesaplama yöntemi gösterilmiştir (30).

Tablo-1 Sokal (Sokal ve arkadaşları 1984) ve Hasford (Hasford ve arkadaşları 1998) risk skorlaması.

	Sokal skoru ¹	Hasford skoru ²
Değişkenler		
Yaş	$0.0116 \times (\text{yaş} - 43.4)$	$0.6666 \times \text{yaş}$ (yaş > 50 ise)
Dalak Boyutu ³ (db)(cm)	$+0.0345 \times (\text{db} - 7.51)$	
Trombosit(trb) Sayısı($\times 10^9/\text{L}$)	$+0.188 \times [(\text{trb}/700)^2 - 0.563]$	$+1.0956 \times (\text{trbt} > 1500)$
Blast ⁴ , %	$+0.0887 \times (\text{blast} - 2.1)$	$+0.0584 \times \text{blast}$
Bazofil ⁴ , %		$+0.2039 \times (\text{bazo fil} > \%3 \text{ ise})$
Eosinofil ⁴ , %		$+0.0413 \times \text{eosinofil}$
Rölatif risk		
Düşük Risk	<0.8	<780
Orta Risk	0.8-1.2	781-1480
Yüksek Risk	>1.2	>1480

1. Sokal risk toplamın ekspanensiyal denklemi olarak hesaplanmakta
2. Hasford risk toplamın 1000 ile çarpımı sonucu hesaplanmakta
3. Kosta altı ele gelen dalak boyutu
4. Periferik yaymadaki yüzdeleri

2. KML ve Miyelofibrozis

KML hastalarında ciddi kemik iliği retikülin fibrozisi tanı sırasında %40'ı aşan oranlarda bildirilmiştir (33-36). Genel olarak KML'deki miyelofibrozis artışının, BCR- ABL taşıyan KML klonunun, artmış trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF, platelet derived growth factor) yapımına ve BCR-ABL taşımayan kemik iliği stromal hücreleri üzerinde sitokin aracılı parakrin etkisiyle fibroblastlarda proliferasyon ve kollajen sentezini uyarmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (37,38).

Akselere ve blastik faz KML’de c-sis hücresel onkogeninin anormal ekspresyonunun PDGF benzeri moleküllerin yapımına yol açarak, miyelofibrozis üzerinde aşırı fibroblast stimülasyonu yoluyla muhtemel ilerletici bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (39,40).

TKİ’nin tedaviye girmesinden önceki dönemde KML hastalarında tanı sırasında veya hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan miyelofibrozis kötü prognostik faktör olarak tanımlanmaktaydı ve hastaların %10-30’unda mortalite ve morbiditeye anlamlı ölçüde katkıda bulunmaktaydı (33,41).

İmatinib öncesi dönemde kullanılan İFN ve kemoterapi tedavilerinin miyelofibroze etkileri tartışmalıdır. Miyelofibrozin ilerleme kaydetmesini durdurduğu veya miyelofibrozin tamamen kaybolduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte bu tedaviler sırasında miyelofibrozin giderek arttığını gösteren çalışmalar da vardır. (42,43). Ancak imatinib tedavisi ile başlayan dönemde imatinibin miyelofibrozis gelişmesini durduğu ortak bir görüş olarak benimsenmektedir. (34,40,44).

3. KML’de Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

KML’de yanıt değerlendirmesinde hematolojik, sitogenetik ve moleküler değerlendirmeler kullanılır. Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir. Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt tanımı en az 200 çekirdek puanlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir. Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı “derin moleküler yanıt” (DMY) ile yer değiştirmiştir.

Tablo 2’ de KML’ de tedaviye yanıt kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2: Hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt tanımları.(45)

YANIT TİPİ	TANIM
Hematolojik Yanıt	
Tam hematolojik yanıt (THY)	Lökosit <10.000/mm ³ Periferik kanda myelosit, promyelosit, myeloblast görülmemesi Trombosit sayısı <450.000/mm ³ Dalağın palpe edilmemesi
Sitogenetik Yanıt	
Tam (TSY) Kısmi (KSY) Major (MSY) Minor (mSY)	Ph+ metafaz olmaması %1-%35 Ph+ metafaz %0-%35 Ph+ metafaz (tam+kısmi yanıt) >%35 Ph+metafaz
Moleküler Yanıt	
Derin Moleküler Yanıt	2 ardışık ölçümde RT-Q PCR veya nested PCR yöntemiyle BCR-ABL mRNA transkriptinin saptanmaması (10 ⁻⁴ duyarlılıkta)
Majör (MMY)	BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçeğe göre <%0.1'in altında olması*

THY: Tam hematolojik yanıt.

TSY: Tam sitogenetik yanıt.

KSY: Kısmi sitogenetik yanıt.

mSY: Minör sitogenetik yanıt.

DMY: Derin moleküler yanıt.

MMY: Majör moleküler yanıt.

Ph+: philadelphia kromozomu pozitif.

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

RT-Q PCR: Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu.

*NCCN V.1 2015 KML kılavuzunda kimerik mRNA'da başlangıç değerinden 3 log veya daha fazla azalma olması major moleküler yanıt olarak tanımlanmaktadır (45).

Tablo 3: Birinci Kuşak Tirozin Kinaz Tedavisine Yanıt Tanımları (56)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1 ≤ %10 ve/veya Ph+ ≤ %35	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve/veya Ph+ > %95
6 ay	BCR-ABL1 ≤ %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ > %35
12 ay	BCR-ABL1 ≤ %0.1	BCR-ABL1 > %0.1-1	BCR-ABL1 > %1 ve/veya Ph+ > 0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤ %0.1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

Ph+: philadelphia kromozomu pozitif.

THY: Tam hematolojik yanıt.

MMY: Majör moleküler yanıt.

KKA: Klonal kromozom anomalileri

4. KML Tedavisi

KML tedavisinde TKİ'nin kullanıma girmesi tedavide devrimsel nitelik taşımıştır. Bu yüzden tedaviyi TKİ öncesi dönem ve TKİ sonrası dönem olarak ikiye ayırabiliriz.

4.1 TKİ Öncesi Dönem

KML uzun yıllar boyunca hidroksiüre ve busulfan gibi kemoterapötik ilaçlarla tedavi edildi. Bu ilaçlar hastalığın klinik belirtilerini başlangıçta kontrol altına alabiliyordu ancak malign klonun eliminasyonu sağlanamamaktaydı. Bu yüzden hastalığın doğal seyrinde herhangi bir değişiklik olmadı (46). İFN' nin KML tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte sonuçlar değişti ve ilk kez sitogenetik yanıt sağlayabilen bir tedavi rejimi ortaya çıktı (47). İFN kronik evre KML'de kullanıldığında vakaların %70-80'inde hematolojik yanıt, %15-30'unda major sitogenetik yanıt alındığı bildirilmiştir. Sağkalımda önemli uzama sadece sitogenetik yanıt alınan hastalarda görülmüştür. Tam sitogenetik yanıt elde edilen olgularda 10 yıllık sağkalımın %70-80 oranında olabileceği bildirilmektedir (48).

KML tedavisinde diğer bir önemli kırılma noktası allojenik kök hücre naklinin (AKHN) tedavide kullanılmaya başlanmasıdır. İmatinib öncesi dönemde allojenik kök hücre nakli uzun süreli remisyon sağlaması ve %50'ye varan kür oranları ile önemli bir tedavi seçeneği olmuştur, ancak transplant işlemine bağlı erken mortalite oranı yüksektir. Genç hastalar için uygun olmakla birlikte yaşlı hastalarda nakil ile ilişkili ölüm riski fazladır. Hastalığın evresi AKHN'nin başarısında önemlidir. Kronik evrede uygulandığında blastik evrede uygulananlara oranla hastalıktan bağımsız yaşam süresi daha uzundur (26).

4.2 Tirozin Kinaz İnhibitörleri

BCR-ABL proteininin anormal aktivitesinin KML patogenezinde esas rol oynayan faktör olduğunun anlaşılması spesifik olarak bu proteini hedefleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açtı. BCR-ABL tirozin kinaz geliştirilmesi ile KML takip ve tedavisi her özeliği ile değişti (9).

4.2.1 Birinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İmatinib

BCR-ABL TKİ olan imatinib mesilat (STI571) 1998'de klinik uygulamaya girmiş ve KML tedavisinde önemli bir dönem başlamıştır. İmatinib Ph(+) KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür. BCR-ABL otofosforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke ederek etki gösterir (49-50). İmatinib ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere bağlanır ve adenosin trifosfatın bağlanmasını bloke ederek BCR-ABL proteininin inaktif formda kalmasını sağlar. Böylece adenosin trifosfattan fosfat transferini engeller ve sinyal ileti yollarını bloke ederek hücre büyümesinin duraklamasına ve hücre ölümüne neden olur (51). Standart doz imatinibin KML'nin ilk basamak tedavisinde kullanılması IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) çalışmasıyla değerlendirilmiştir (52). IRIS çalışmasında imatinib ile IFN- α / ARA-C kombinasyonu yeni tanı konmuş 1106 KML hastasında karşılaştırılmıştır. 19 aylık ortalama takip süresi sonunda günlük 400 mg imatinib verilen grupta MSY (%87 ye %35, $p<0.001$) ve TSY (%76 ya %15, $p<0.001$) oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Altmış aylık izlemde imatinib alan hastaların %98'inde THY, %87 sinde TSY elde edilmiştir. 5 yıllık izlemde hastalıksız sağkalımın %83, total sağkalımın ise %89 olduğu tespit edilmiştir (53). Bütün bu veriler ışığında imatinib, KML tedavisinde standart bir tedavi haline gelmiştir.

İmatinib Dozu ve Yan Etkileri

İmatinib oral olarak günde 400 mg dozunda verilir. Miyelosüpresyon, ödem, cilt döküntüleri, kas ve iskelet ağrıları, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve baş ağrısı, doza bağımlı hepatotoksisite gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması hastaların ancak %5 kadarında görülmektedir. Hastaların çoğunluğunda doz kısıtlamasına veya tedaviye ara

verilmesine gerek kalmaz. Geçici nötropeni veya trombositopeni tedavinin ilk birkaç ayında görülebilir. Bu durumda doz kısıtlaması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesiyle, tablo genellikle düzelir. Bazı araştırmacılar çok yüksek doz imatinibin myokard hücrelerinde mitokondriyal hasara ve apoptozise yol açabileceğinin gösterilmiş olmasına dayanarak, imatinib ile konjestif kalp yetmezliği arasında bir ilişki bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak büyük gruplarla yapılan analizlerde imatinib ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği insidansında artış olduğu gösterilememiştir (54-55).

Tedavi Yanıtının İzlenmesi

2009 yılında yayınlanan ELN kılavuzunda yanıt değerlendirmesi optimal yanıt, suboptimal yanıt, yanıtız ve uyarı olarak sınıflandırılmışken, 2013 yılındaki kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo-4) (56).

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

ii. Sitogenetik Değerlendirme: Tanıda, 3. ve 6. ayda, tam sitogenetik yanıt elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir (düzenli moleküler izlem yapılamıyorsa)

iii. Moleküler Değerlendirme: Majör moleküler yanıt veya daha derin yanıt elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra 3-6 ayda bir yapılmalıdır.

Tablo 4: Birinci Kuşak Tirozin Kinaz Tedavisine Yanıt Tanımları (56)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1 ≤ %10 ve/veya Ph+ ≤ %35	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve/veya Ph+ > %95
6 ay	BCR-ABL1 ≤ %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ > %35
12 ay	BCR-ABL1 ≤ %0.1	BCR-ABL1 > %0.1-1	BCR-ABL1 > %1 ve/veya Ph+ > 0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤ %0.1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

Ph+: philadelphia kromozomu pozitif.

THY: Tam hematolojik yanıt.

MMY: Majör moleküler yanıt.

KKA: Klonal kromozom anomalileri

İmatinib Direnci

İmatinib tedavisine başladıktan sonra ilk 3 ay içinde tam hematolojik yanıt gelişmemesi, altı ay içinde hiç sitogenetik yanıtın oluşmaması, 12. ayda major sitogenetik yanıtın oluşmaması ya da 18. ayda tam sitogenetik yanıtın olmaması durumu primer direnç olarak değerlendirilir. Hematolojik yanıtın ve

sitogenetik yanıtın kaybedilmesi ve hastalık progresyonu durumuna ise sekonder direnç denir (59).

Sekonder direnç BCR-ABL mutasyonları ile oluşur. Çok sayıda mutasyon 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) (57,58).

4.2.2 İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Nilotinib

Nilotinib ikinci kuşak TKİ'üdür. İmatinibe göre 30 kat daha güçlüdür. F317L, V299L ve T315A gibi imatinib rezistansı oluşturan birçok BCR-ABL mutasyonlarına karşı etkilidir ancak T315I, E255K, ve Y253 gibi mutasyonlara ise etkilili değildir (60-61).

Doz

Önerilen doz yetişkinlerde birinci basamak tedavide günde iki kez 400 mg'dir. Baccarani ve ark.'nın (62) yapmış olduğu 321 hasta üzerinde yapılan bir faz 2 çalışmasında 24 aylık izlemde %60 hastada majör sitogenetik yanıt, %44 hastada ise tam sitogenetik yanıt elde edildirmiştir. Larson ve ark.'ının (63) yapmış olduğu ENESTnd çalışmasında (Evolution Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients) nilotinib ile imatinib kıyaslanmıştır. Bu randomize faz 3 çalışmasında kronik faz KML hastaları 3 gruba ayrılmış ve bir gruba nilotinib 300 mg günde iki kez (n=282), diğer gruba nilotinib 400 mg günde iki kez (n=281), diğer gruba ise imatinib 400 mg günde tek doz verilmiş (n=283) ve 12 ay boyunca izlenip majör moleküler yanıt oranları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda nilotinib kullanan kollarda majör moleküler yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (%44 ve %43 vs. %22, p<0.001). Tam sitogenetik yanıtlar ise nilotinib kullanan kollarda sırasıyla %80 ve %78 iken imatinib alan kolda %65 olmuştur. Çalışma 3 yıla uzatılmış ve nilotinib alan kolda daha derin moleküler yanıt olduğu, yan etki profilinin ise imatinibden daha iyi olduğu gösterilmiştir (63).

Yan Etkiler

Nilotinib tedavisinde görülen ana yan etkiler deri döküntüleri, elektrolit bozuklukları, hiperglisemi (diyabetli hastalarda kontrendike değil), karaciğer ve pankreas enzim bozuklukları, pankreatit, myelosupresyon, yorgunluk, diare ve baş ağrısıdır. Daha nadir olarak periferik damar hastalığı ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Nilotinibin aynı zamanda QTc uzaması ve ani ölüm gibi önemli yan etkileri olduğu da bildirilmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında QTc mesafesi hesaplanmalıdır (64).

Kontrendikasyonlar

Uzun QTc sendromu olan hastalarda, nilotinibe karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Tedavi sırasında bilirubin düzeyleri normalin 3 katından, karaciğer enzimlerinde normalin 5 katından, amilaz düzeyleri normalin 2 katından daha yüksek olduğunda, QTc>480 milisaniye olduğunda yada trombosit düzeyleri 50000 mm³'den daha düşük olduğunda tedavi durdurulmalıdır. Yan etkiler düzeltildikten sonra doz azaltılması ile devam edilmelidir (64).

Dasatinib

Dasatinib ikinci jenerasyon multitirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinibe göre 300 kat daha güçlüdür. İmatinibe karşı direnç oluşturan birçok BCR-ABL mutasyonu üzerinde etkilidir ancak T315I, F31V/L, T315A ve V299L gibi mutasyonlar üzerine etkili değildir (65).

Doz

Önerilen doz kronik faz KML'de 100 mg/gün'dür. Cevap vermeyen hastalarda doz 140 mg/gün'e çıkılabilir (66).

Etkinlik

Kantarjian ve ark'ının (67) yapmış oldukları "Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study" (START-R). çalışmasında dasatinib 140 mg/gün alan hastalarla imatinib 400 ve 600 mg/gün alan hastalar karşılaştırılmıştır. 6 yıllık izlem sonucunda dasatinib alan hastalarda belirgin derecede daha iyi yanıt olduğu gözlenmiştir. Kantarjian ve ark'ının (68) yapmış olduğu "Dasatinib or

imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial” (DASISION). çalışmasında 100 mg dasatinib 400 mg imatinib ile karşılaştırılmıştır, çalışmaya yeni tanı kronik faz KML hastaları dahil edilmiştir (n=519). 12 aylık izlemin sonrasında dasatinib alan hastalarda tam sitogenetik yanıt (%77 vs. %66, p=0.007) ve majör moleküler yanıt (%46 vs. %28, p<0.0001) oranları daha yüksek bulunmuştur. Güvenlik profilleri benzer bulunmuş, dasatinib kullanan kolda plevral effüzyon ve trombositopeni biraz daha yüksek görülürken kas krampları, periferik ödem ve gastrointestinal yan etkiler daha az ortaya çıkmıştır. Çalışma 2 yıla uzatıldığında dasatinib ve imatinib kullanan hastalarda benzer tam sitogenetik yanıt oranları raporlanmıştır. (%86 ve %82) ancak derin moleküler yanıt oranları dasatinib kullanan kolda daha yüksek bulunmuştur (%17 vs. %8) (68-69).

Yan Etkiler

Başlıca yan etkiler mielosupresyon (özellikle trombositopeni ve nötropeni), plevral effüzyon (%10-20 vakada), intrakranial kanama, QTc uzaması, diare ve baş ağrısıdır. Sıvı retansiyonu, deri döküntüsü, hipokalemi ve karaciğer enzim yüksekliği de görülebilir. Nadiren pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir (70-71).

Kontrendikasyonlar

Başlıca kontrendikasyon hipersensitivitedir. Dasatinib trombosit fonksiyonlarını azaltığından beraberinde antiagregan tedavi kullanmından kaçınmak gerekir. Perikardial yada plevral effüzyon geliştiğinde tedaviye ara verilip 20 mg/gün dozunda prednisolon tedavisi 3 gün uygulanıp daha sonra düşük doz dasatinib tedavisi başlanabilir. Kanıtlanmış pulmoner hipertansiyon gelişimi varsa tedavi kesilir (71).

Bosutinib

Bosutinib ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörüdür. T315I ve V299L mutasyonu hariç imatinib direncine yol açan birçok mutasyonda etkilidir.

Doz

Önerilen doz 500 mg/gün'dür ancak dirençli vakalarda 600 mg/gün'e çıkılabilir.

Etkinlik

Bosutinibin etkinliği çok merkezli faz 1-2 çalışmalarda gösterilmiştir. İmatinibe karşı dirençli 288 hasta bosutinib tedavisiyle 2 yıl izlenmiş vakaların %53'ünde majör sitogenetik yanıt, %41'inde tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir (72). Bosutinibin etkinliği imatinib, nilotinib ve dasatinib tedavisine yanıt vermeyen hastalarda gösterilmiştir (73).

Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler diare ve hepatotoksisitedir. Miyelosupresyon, kusma, deri döküntüleri ve ödem de görülebilir.

4.2.3 Üçüncü Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri**Ponatinib**

Ponatinib 3. kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. T315I mutasyonu üzerine etkili olan tek tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib direnci görülen hastaların %20'sinde T315I mutasyonu görülür.

Doz

Ponatinib FDA tarafından kronik, hızlanmış ve blastik fazda yada diğer tirozin kinaz inhibitörlerine karşı gelişen direnç ve intolerasyonda kullanımı önerilmiştir. Önerilen doz 45 mg/gün'dür.

Etkinlik

Cortes JE ve ark.'nın yapmış olduğu faz 1 çalışmasında daha önce birden fazla TKİ kullanmış ve 12'sinde T315I mutasyonu saptanmış 43 kronik faz KML hastası ponatinib tedavisi ile değerlendirmeye alınmıştır. Ponatinib tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede %72 hastada majör sitogenetik yanıt, %63 hastada tam sitogenetik yanıt elde edilmiş, majör moleküler yanıt oranı ise %44 olarak saptanmıştır. T315I mutasyonu olan 12 hastanın tamamında hematolojik yanıt saptanırken, %75'inde tam sitogenetik yanıt alınmış %67'sinde ise majör moleküler yanıt alınmıştır (74).

Yan Etkiler

En yaygın yan etkiler pankreatit ve hepatotoksisitedir. Miyelosupresyon, kalp yetmezliği, tromboemboli, hipertansiyon, kusma deri döküntüleri ve ödem de görülebilir.

4.3 Tirozin Kinaz Dışı Ajan

Omacetaxine

Omacetaxine bir alkaloid olan cephalotaxus harringtonia'dan türetilmiştir. Bir protein transfer inhibitörü olarak tirozin kinazlardan farklı etki mekanizması vardır. Omacetaxine protein sentezi inhibisyonunu ribozomal-A subunitine bağlanarak yapar (75).

Doz

Omacetaxine subkutan olarak 21 günde bir, 1.25 mg/m² günde iki doz 14 gün boyunca uygulanır (76).

Etkinlik

FDA iki ya da daha fazla tirozin kinaz inhibitörüne dirençli kronik ya da hızlanmış fazdaki KML hastalarında uygulanmasına onay vermiştir. Yapılan faz 2 çalışmasında 122 hasta alınmış olup hastaların 62'si daha önceden 2, 60'ı ise 3 tirozin kinaz inhibitörü alıp yanıt alınamamış, %77'sinde T315I mutasyonu saptanmıştır. Omacetaxine tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede %23 hastada majör sitogenetik yanıt %16 hastada tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir (77-78).

Yan Etki

Major yan etkisi grade 3-4 hematolojik toksisitedir (%76 trombositopeni, %44 nötropeni, %39 anemi). Enjeksiyon yerinde cilt reaksiyonu, ödem, halsizlik diare diğer yan etkileridir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2000 - Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında KML tanısı ile takip edilen hastaların elektronik kayıt sisteminde mevcut özellikleri göz önüne alınarak yapıldı. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09 Haziran 2015 tarih ve 2015-12/18 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görüldü.

Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri, laboratuvar bulguları kaydedildi. Risk durumları Sokal indeksine göre hesaplandı. Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi. Bu değerlendirmeler NCCN-2015 ve ELN kriterleri göz önüne alınarak yapıldı (45,56).

Hematolojik yanıt: Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi (lökosit $<10000/\text{mm}^3$, trombosit $<450000/\text{mm}^3$), periferik kan yaymasında miyelosit ve metamiyelosit toplamının %5'in altında olması, blast ve promiyelosit saptanmaması, ekstramedüller tutulumun olmaması, hızlanmış ve blastik evre belirtilerinin bulunmaması olarak değerlendirildi.

Sitogenetik inceleme: Kemik iliği aspirat örnekler ile yapıldı. Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirildi. Sitogenetik ve moleküler incelemeler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı.

Sitogenetik yanıt kriterleri:

Tam sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 0

Kısmi sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz %1-35

Major sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz %0-%35

Minör sitogenetik yanıt: Ph (+) metafaz $>\%35$

Moleküler inceleme: Moleküler inceleme periferik kan örneklerinden yapıldı. BCR/ABL füzyon geninin p210 transkriptlerinin varlığı ve transkript oranının belirlenmesi amacı ile gönderilen materyalden RNA izolasyonu

yapılmakta ve cDNA'ya çevrilmektedir. Real-time quantitative (RQ-PCR) ile karşılaştırmalı analiz sonucu, elde edilen füzyon gen cDNA miktarı, aynı örnekteki ABL kontrol gen cDNA miktarına oranlanmakta ve transkriptin ekspresyon oranı belirlenmektedir. Sonuçlar IS kalibratör kullanılarak elde edilen standardizasyon katsayısı ile çarpılarak uluslararası skalaya uygun BCR-ABL/ABL oranı yüzdesi elde edilmektedir.

Moleküler yanıt kriterleri:

Major moleküler yanıt: BCR-ABL/ABL oranının uluslararası ölçeğe göre $\leq 0.1\%$ 'in altında olması.

Derin moleküler yanıt: 2 ardışık ölçümde RT-Q PCR veya nested PCR yöntemiyle BCR-ABL mRNA transkriptinin saptanmaması (10^{-4} duyarlılıkta).

İstatistiksel Analiz

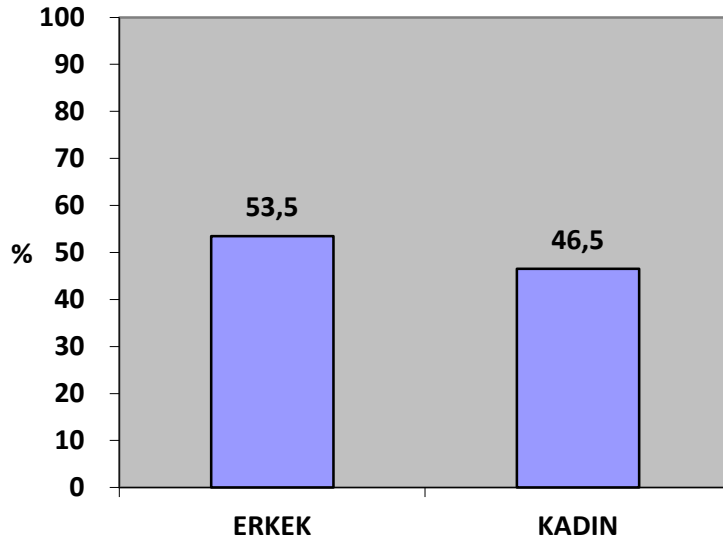
Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21 paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma olarak verilmistir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan, minimum, maksimum değerler olarak verilmistir. Kategorik verilerin frekansları yüzdeleri ile birlikte raporlanmıştır.

BULGULAR

KML tanısı ile takip ve tedavi altında olan hasta sayısının 194 olduğu tespit edildi. Bu hastaların 185'inin imatinib kullandığı ve hali hazırda ise 148 (%76,2) olgunun imatinib, 40'ının (%26,6) nilotinib ve 6'sının (%3) dasatinib tedavisi altında olduğu belirlendi.

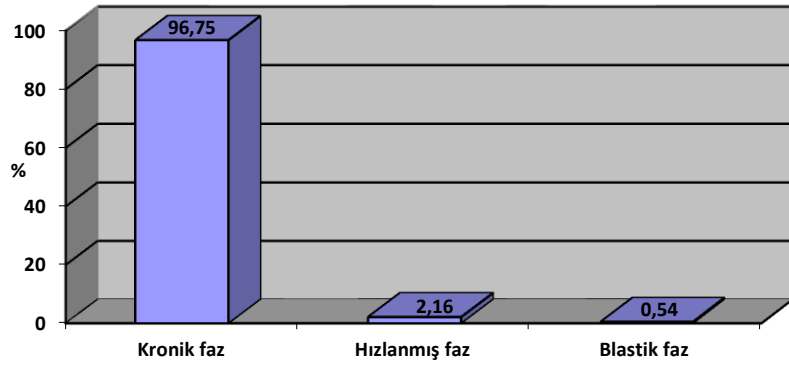
İmatinib Tedavisi Almış Olan Hastalar

İmatinib kullanan toplam hasta sayısının 185 olduğu görüldü. Hastaların %53,5'inin (99 olgu) erkek ve %46,5'inin (86 olgu) kadın olduğu tespit edildi (şekil-2) Erkek/kadın oranı 1.15 bulundu. Hastaların yaş ortalaması 49,96, erkeklerin yaş ortalaması 48,53, kadınların ise yaş ortalaması 51,6 olduğu belirlendi.



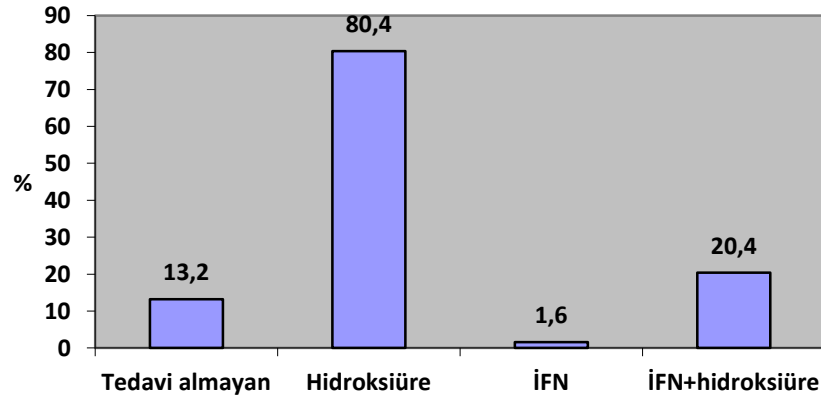
Şekil-2: Hastaların cinsiyet dağılımları.

Hastaların %96,75'inin (179 hasta) kronik fazda, %2,16'sının (4 hasta) hızlanmış fazda, %0,54'ünün (1 hasta) blastik fazda tanı aldığı saptandı (şekil-3). En uzun takip süresinin 231 ay olduğu ve en kısa takip süresinin 7 ay olduğu tespit edildi. Takip süresi içinde 5 hastanın (%2,5) KML dışı nedenlerle vefat ettiği belirlendi. KML'ye bağlı hasta ölümünün olmadığı saptandı.



Şekil-3: Hastaların KML fazlarına göre dağılımı.

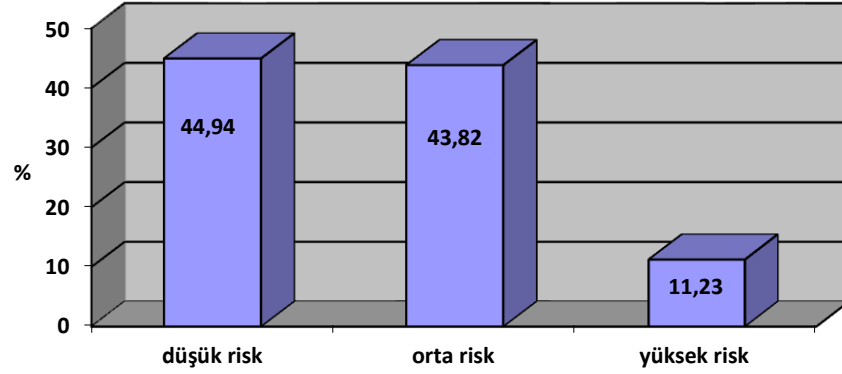
103 olgunun (%80,4) sitoredüksiyon amaçlı hidroksiüre, 2 olgunun (%1,6) İFN, 6 olgunun (%4,8) ise İFN ve hidroksiüre tedavisi aldığı görüldü. 17 olgunun (%13,2) imatinib öncesinde sitoredüksiyon amaçlı hiçbir tedavi almadığı saptandı. Elliye di olgunun ise imatinib öncesi tedavi verilerine ulaşılamadı (Şekil-4).



Şekil-4: İmatinib tedavisi öncesi uygulanan tedaviler.

İmatinib Tedavisi uygulanan 185 hastanın ancak 125'inin detaylı klinik verilerine ulaşılabildi. Verilerine ulaşılan 125 hastadan 87'sinde (%69,6) splenomegali saptanırken, 38 hastada (%30,4) splenomegali saptanmadı. Lökosit değeri en yüksek 444.000/mm³, en düşük 7960/mm³ olarak saptandı. Hemoglobin değeri en yüksek 15g/dl, en düşük 5.5 g/dl ve ortalama değer olarak 11.5 g/dl olarak belirlendi. Trombosit değerlerine bakıldığında ise, en

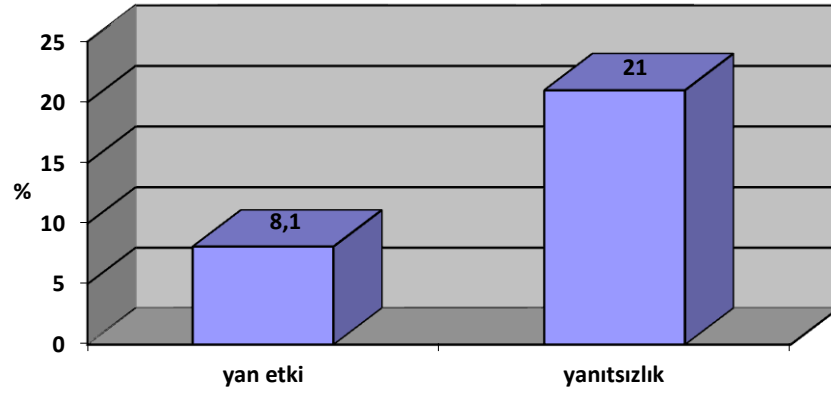
yüksek 1.481.000/mm³, en düşük 1623/mm³, ve ortalama trombosit değeri 351.000/mm³ olarak tespit edildi. Olgular Sokal risk skoruna göre değerlendirildi. Verilerine ulaşılarak hesaplanan 89 hastanın; %44,94'ü (40 olgu) düşük, %43,82'si (39 olgu) orta ve %11,23'ü (10 olgu) yüksek riskli olarak bulundu (şekil-5).



Şekil-5: Hastaların sokal risk skoruna göre dağılımı.

Hastaların tamamına imatinib 400 mg dozunda başlandığı ve daha sonra yetersiz yanıt nedeniyle %12,4'ünde (23 hasta) dozun 600 mg'a ve %14,5'inde de (27 hasta) 800 mg'a yükseltildiği saptandı.

İmatinib tedavisi altında olan olguların %21'inde yanıtsızlık (39 olgu) ve %5,1'inde (15 olgu) yan etki nedeni ile olmak üzere toplam %29,1 olguda (54 hasta) tedavi değişikliği yapıldığı saptandı (şekil 6). Yan etkilere bakıldığında; %5,4'ünün (10 olgu) non-hematolojik ve %2,7'sinin (5 olgu) hematolojik yan etkiler olduğu görüldü.



Şekil-6: Tedavi değişikliği yapılan hastalarda değişiklik nedenleri.

Imatinib tedavisi altında olan olguların %23,7'ünde (50 olgu) hematolojik yan etkilerin geliştiği tespit edildi. Hastaların %12,4'ünde (23 olgu) anemi, %7,5'inde (14 olgu) trombositopeni ve %7'sinde da (13 olgu) pansitopeni olduğu belirlendi. Beş hastada (%2,7) hematolojik yan etki nedeniyle imatinib tedavisinin durdurulduğu ve 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı (Tablo-5).

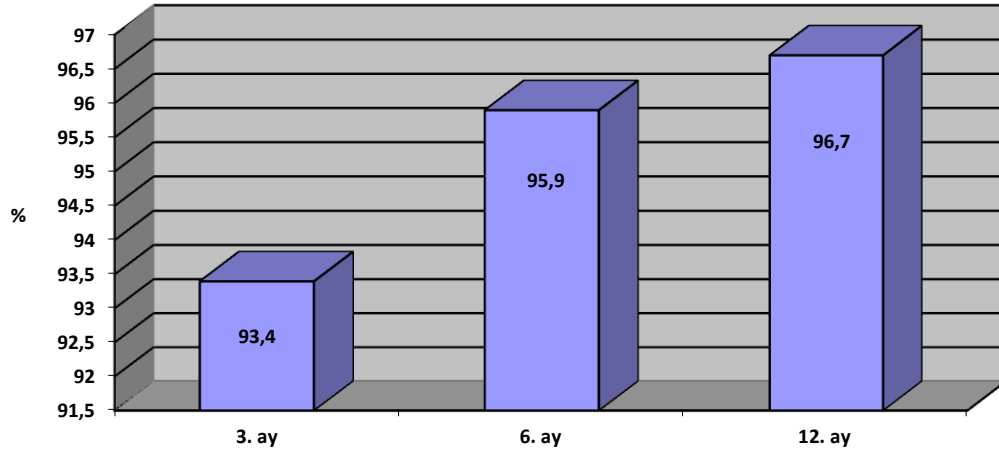
Altmış hastada (%32,4) hematolojik olmayan yan etkiler geliştiği saptandı. Olguların %16,7'sında (31 olgu) halsizlik, %8,1'inde (15 olgu) ödem, %5,4'ünde (10 olgu) gastrointestinal (bulantı, kusma vb.), %2,1'inde (4 olgu) döküntü geliştiği tespit edildi. Olguların ancak %5,4'ünde (10 olgu) hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle imatinib tedavisi kesildiği ve 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: İmatinib kullanan hastalarda yan etki profili

Hematolojik yan etkiler	
Anemi	%12,4
Trombositopeni	%7,5
Pansitopeni	%7
Non-hematolojik yan etkiler	
Halsizlik	%16,7
Ödem	%8,1
Gis yan etkileri	%5,4
Cilt döküntüsü	%2,1

Yanıt Değerlendirmesi

Verilerine ulaşılan 122 hastanın hematolojik yanıtları değerlendirildiğinde; 3. ayda %93,4'ünde (114 olgu) tam hematolojik yanıt elde edildiği tespit edildi. Tam hematolojik yanıtın 6. ayda %95,9'a (117 olgu) (%95,9) ve 12. ayda %96,7'ye (118 olgu) ulaşıldığı görüldü (şekil-7).



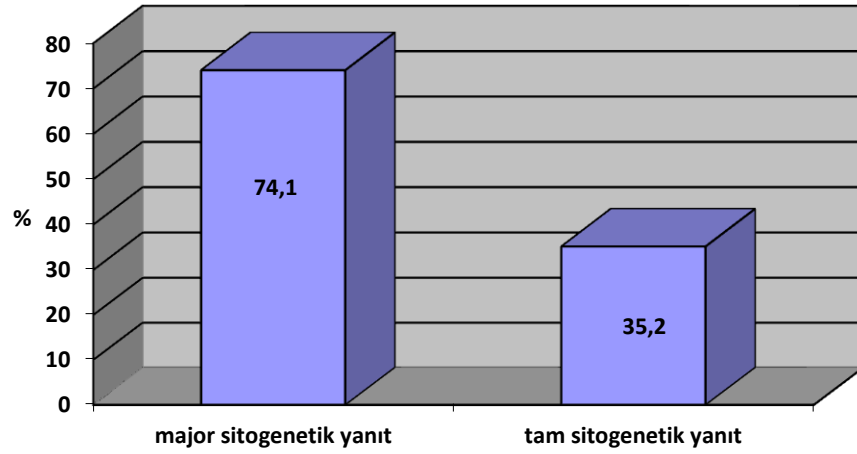
Şekil-7: Aylara göre hematolojik yanıt oranları.

Verilerine ulaşılan hastaların sitogenetik yanıtları 3. 6. 12. ve 18. ayda değerlendirildi. Tablo-6'da hastaların majör sitogenetik yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo-6: Major Sitogenetik Yanıt Oranları

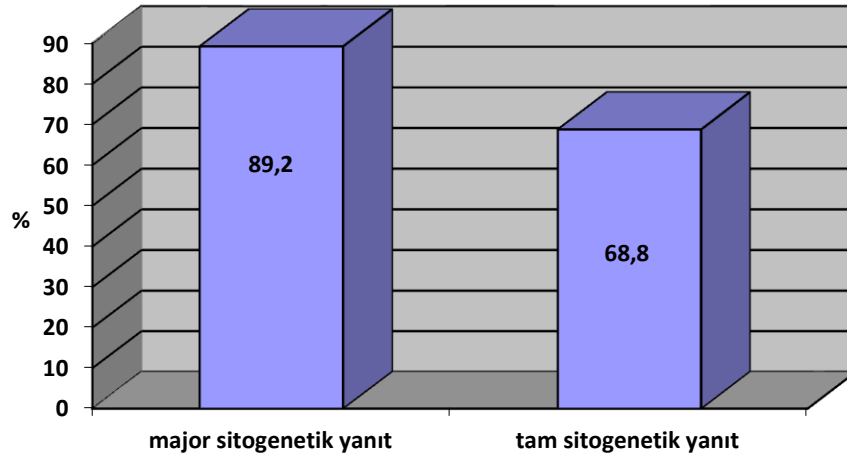
AY	ORAN	OLGU SAYISI	DEĞERLENDİRMEYE ALINAN TOPLAM OLGU SAYISI
3.	%74	80	108
6.	%89	83	93
12.	%92,9	91	98
18.	%95,6	86	90

Üçüncü ayda olguların %74,1'inde (108 olgunun 80'i) majör sitogenetik yanıt elde edilirken, tam sitogenetik yanıtın olguların sadece %35,2'sinde (38 olgu) elde edildiği saptandı (şekil-8).



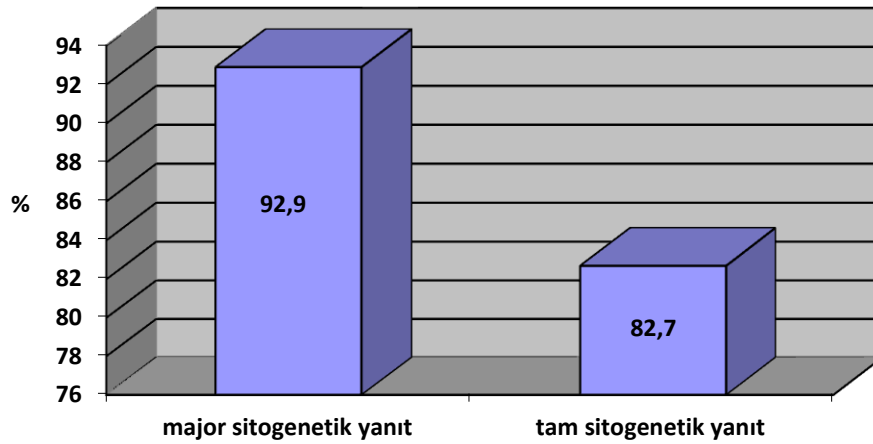
Şekil-8: 3. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Altıncı ayda olguların %89,2'sinde (93 olgunun 83'ü) majör sitogenetik yanıt elde edildiği ve %68,8'inde (64 olgu) tam sitogenetik yanıtın olduğu tespit edildi (şekil 9).



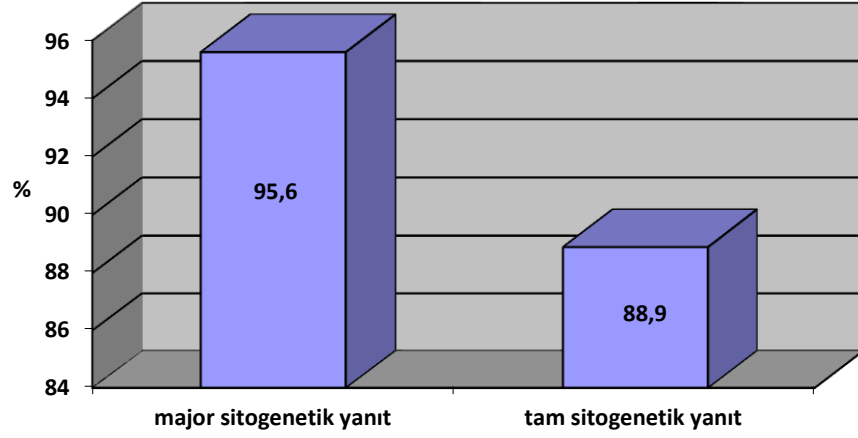
Şekil-9: 6. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Onikinci ayda olguların %92,9'unda (98 olgunun 91'inde) majör sitogenetik yanıt elde edilirken %82,7'sinde (81 olgu) tam sitogenetik yanıt elde edildiği saptandı (şekil-10)



Şekil-10: 12. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Onsekizinci. ayda olguların %95,6'sında (90 olgunun 86'sında) majör sitogenetik yanıt elde edilirken olguların %88,9'unda (80 olgu) tam sitogenetik yanıt elde edildiği tespit edildi (şekil-11).



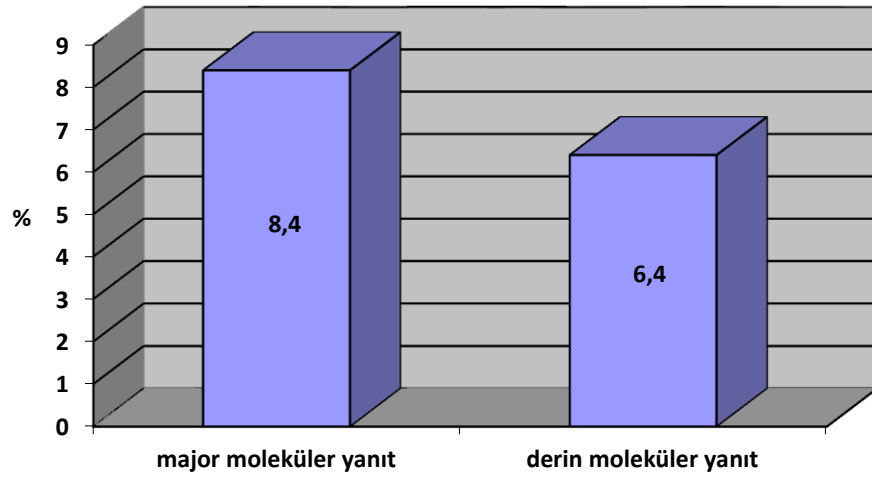
Şekil-11: 18. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Verilerine ulaşılan hastaların moleküler yanıtları 3. 6. 12. ve 18. ayda değerlendirildi. Tam moleküler yanıt yerine artık derin moleküler yanıt kavramı kullanıldığı için çalışmamızda da terminoloji bu şekilde kullanıldı. Tablo 7’de hastaların majör moleküler yanıt oranları gösterilmektedir.

Tablo-7: Major Moleküler Yanıt Oranları

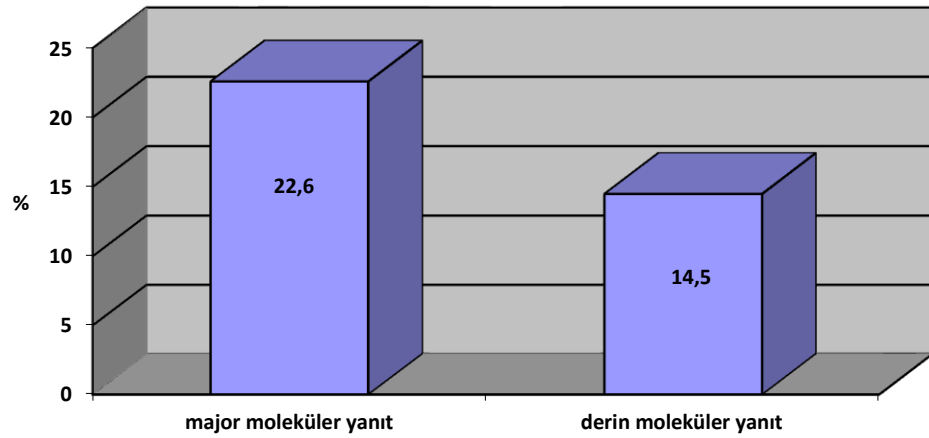
AY	ORAN	OLGU SAYISI	DEĞERLENDİRMEYE ALINAN TOPLAM OLGU SAYISI
3.	%8,4	5	60
6.	%22,6	14	62
12.	%41,6	27	65
18.	%64,9	37	57

Üçüncü ayda olguların %8,4’ünde (60 hastanın 5’inde) majör moleküler yanıt elde edilirken, derin moleküler yanıtın olguların sadece %6,7’sind (4 olgu) elde edildiği saptandı (şekil-12)



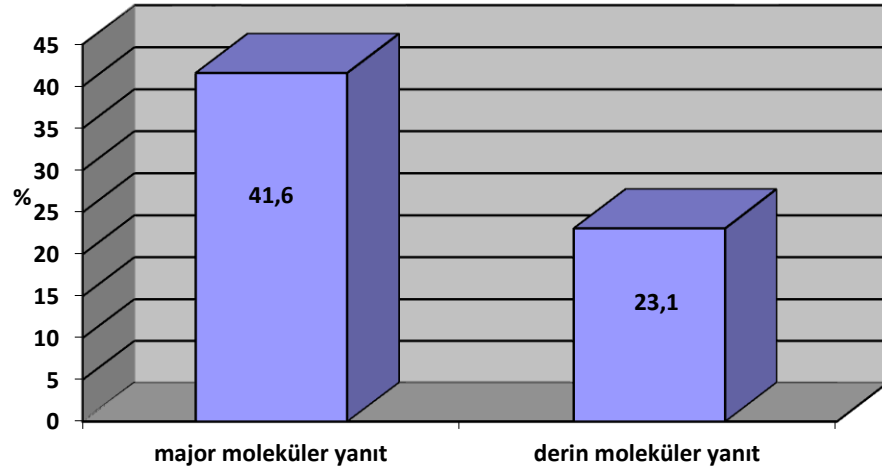
Şekil-12: 3. ayda moleküler yanıt oranları.

Altıncı. ayda değerlendirilen olguların %22,6'sında (62 hastanın 14'ünde) majör moleküler yanıt elde edilirken, derin moleküler yanıtın olguların %14,5'inde (9 olgu) elde edildiği saptandı (şekil-13).



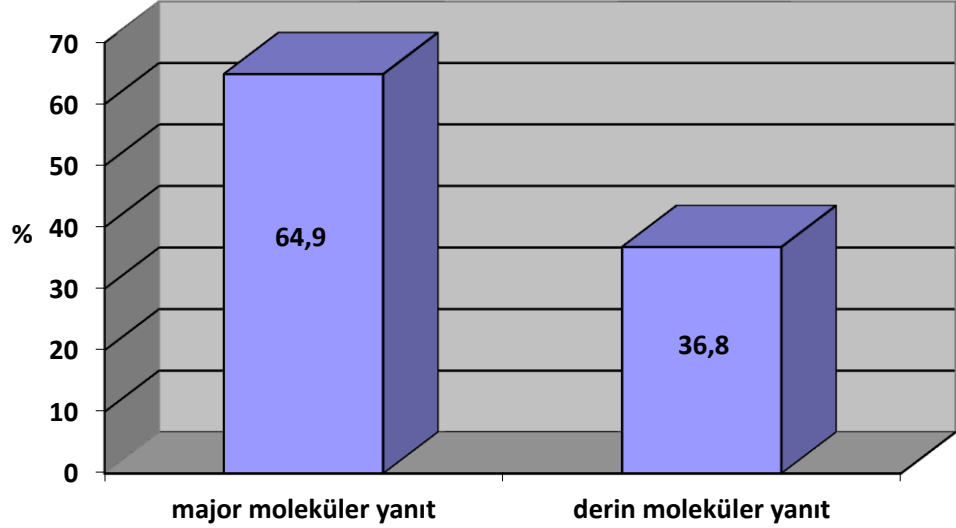
Şekil-13: 6. ayda moleküler yanıt oranları.

Onikinci ayda olguların %41,6'sında (65 hastanın 27'sinde) majör moleküler yanıt elde edilirken, derin moleküler yanıtın olguların %23,1'inde (15 olguda) elde edildiği saptandı (şekil-14).



Şekil-14: 12. ayda moleküler yanıt oranları.

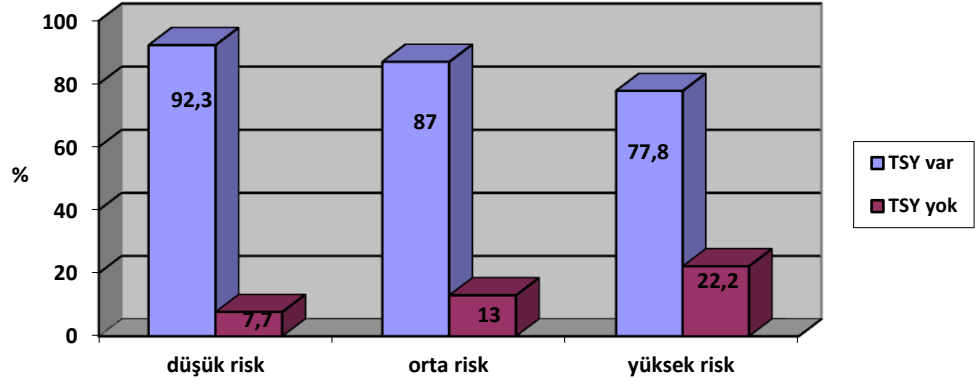
Onsekizinci. ayda olguların %64,9'unda (57 hastanın 37'sinde) majör moleküler yanıt elde edilirken olguların %36,8'inde (21 olgu) derin moleküler yanıt elde edildiği saptandı (şekil-15).



Şekil-15: 18. ayda moleküler yanıt oranları.

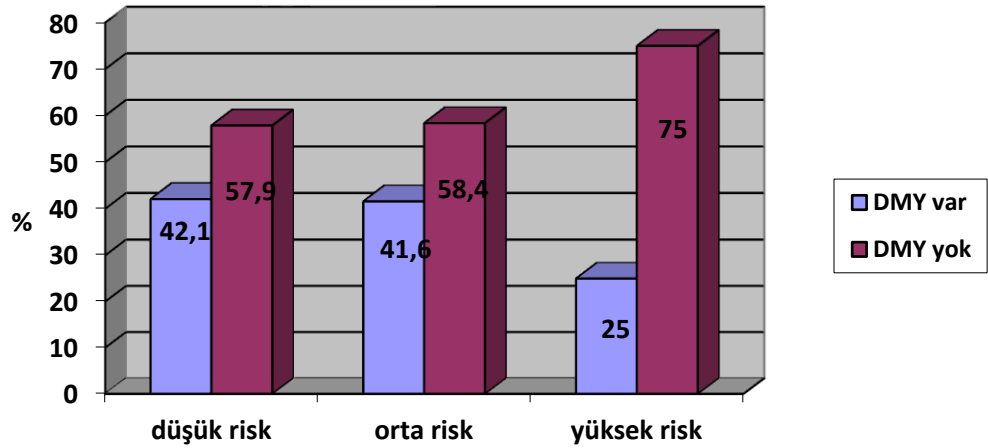
Hastaların sokal risk skoruna göre sitogenetik ve moleküler yanıt oranları değerlendirildi. Sokal risk skoru düşük olan olguların %92,3'ünde (26 olgunun 24'ü) 18 ayda tam sitogenetik yanıtı ulaşırken, sokal risk skoru orta risk grubuna giren olguların %87'inde (23 olgunun 20'si) 18. ayda tam

sitogenetik yanıtla ulaştığı; sokal risk skoru yüksek olan olguların %77,8'inde (9 olgunun 7'sinde) 18. ayda tam sitogenetik elde edildiği belirlendi (şekil-16).



Şekil-16: Sokal risk skoruna göre 18. ayda sitogenetik yanıt oranları.

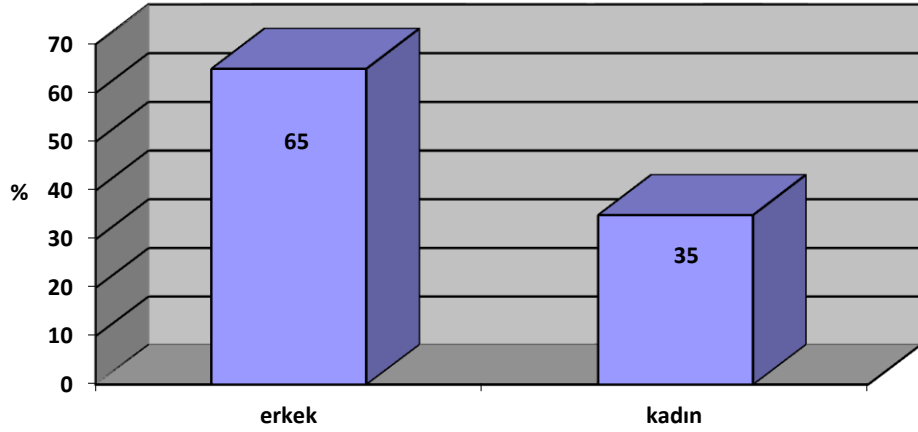
Moleküler yanıtlar değerlendirildiğinde sokal risk skoru düşük olan 19 hastanın 8'inde (%42,1) derin moleküler yanıt elde edilirken, orta riskli 12 hastanın 5'inde (%41,6) tam moleküler yanıt elde edilmiş, sokal risk skoru yüksek olan 4 hastanın 1'inde (%25) tam moleküler yanıt elde edilmiştir (şekil-17).



Şekil-17: sokal risk skoruna göre 18. ayda moleküler yanıt oranları.

Nilotinib Tedavisi Alan Hastalar

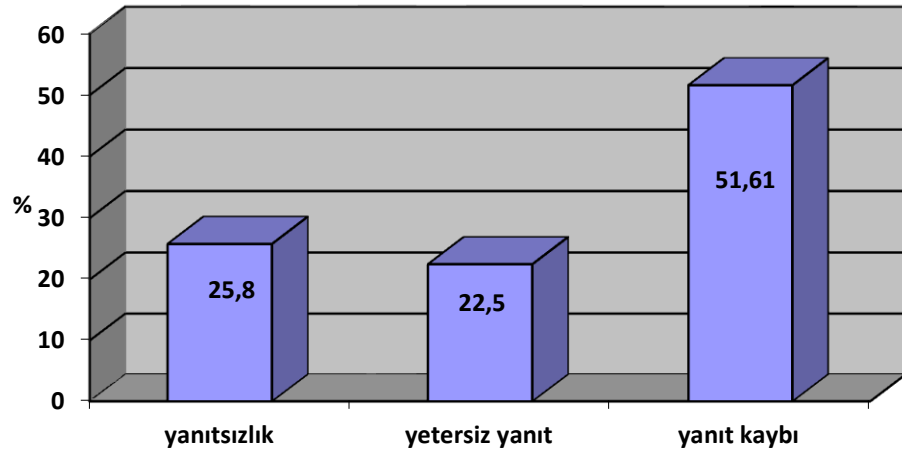
Nilotinib kullanan 40 hasta olduğu görüldü. Hastaların %65'i (26 olgu) erkek, %35'inin (14 olgu) kadın olduğu tespit edildi (şekil-18). Erkek/kadın oranı 1,85 bulundu. Hastaların yaş ortalaması 52,21 olarak belirlendi. Erkeklerin yaş ortalaması 51,16 ve kadınların yaş ortalaması 53,15 olarak tespit edildi.



Şekil-18: Nilotinib kullanan hastaların cinsiyet dağılımları.

Hastaların tamamının kronik fazda olduğu görüldü.

Olguların %22,5'i (40 olgunun 9'u) öncesinde herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü kullanmazken, %77,5'i (40 olgunun 31'i) nilotinib tedavisi öncesi imatinib aldığı saptandı. 9 hastanın bir çalışma nedeni ile erken erişim programı dahilinde nilotinib tedavisine doğrudan başladığı görüldü. Hastaların tedavi değişikliği nedenlerine bakıldığında %25,8'inde (8 olgu) yanıtızlık, %22,5'inde (7 olgu) yetersiz yanıt, %51,61'inde (16 olgu) ise yanıt kaybı nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı saptandı (şekil-19). Öncesinde imatinib alan 31 olgunun imatinib alma sürelerine bakıldı en düşük 7 ay, en yüksek 120 ay olarak bulundu.



Şekil-19: Yan etki dışında imatinib tedavisinden nilotinib tedavisine geçiş nedenleri.

15 hastanın sokal risk skoru hesaplandı, 16 hastanın ise verilerine ulaşılamadığı için sokal risk skoru hesabı yapılamadı. Hastaların %60'ında (9 olgu) düşük risk, %26,74'ünde (4 olgu) orta risk, %6,5'inde (2 olgu) ise yüksek risk sınıfında bulunduğu belirlendi.

Hastalarda nilotinib kullanırken gelişen yan etkiler tarandı, %20 hastada (8 olgu) yan etki geliştiği görüldü. Yan etki gelişen hastaların %62,5'inde (8 olgunun 5'inde) hematolojik yan etki, %12,5'inde (8 olgunun 1'inde) kan şekeri yüksekliği, %12,5'inde (8 olgunun 1'inde) karaciğer enzim yüksekliği, %12,5'inde (8 hastanın 1'inde) ise cilt döküntüsü geliştiği görüldü.

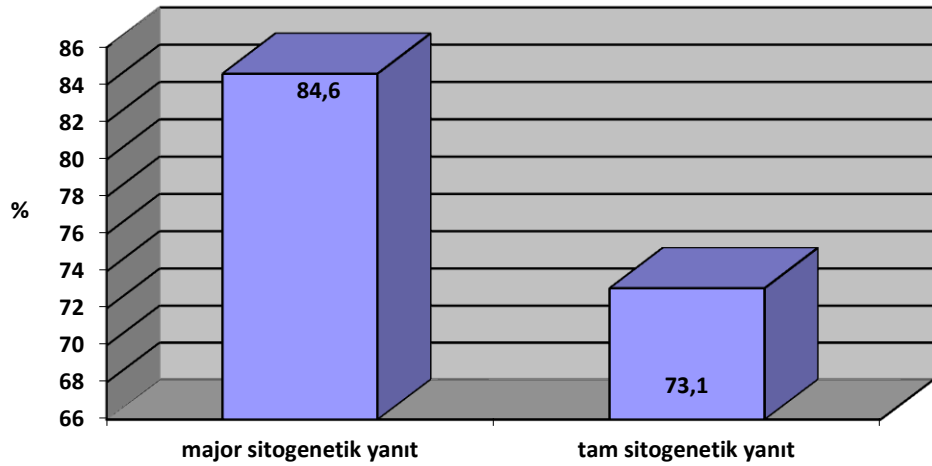
Yanıt Değerlendirmesi

Hastaların tedavi yanıtları sitogenetik ve moleküler yanıt olarak incelendi. Hastaların büyük kısmında öncesinde imatinib kullanımı olması ve buna bağlı hematolojik yanıtlarının devam etmesi nedeniyle hematolojik yanıtlar değerlendirilmedi. Hastaların sitogenetik yanıt oranları 3- 6- 12 ve 18. aylarda değerlendirildi. Tablo 8'de hastaların majör sitogenetik yanıt oranları görülmektedir.

Tablo-8: Major Sitogenetik Yanıt Oranları

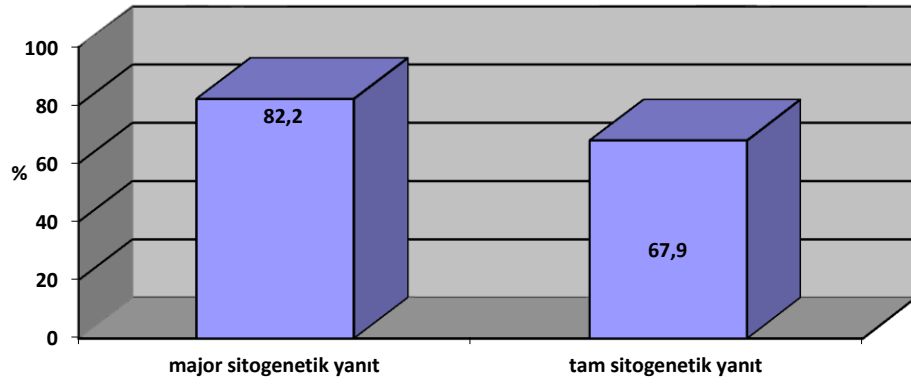
AY	ORAN	OLGU SAYISI	DEĞERLENDİRMEYE ALINAN TOPLAM OLGU SAYISI
3.	%84	22	26
6.	%82,2	23	28
12.	%82,9	19	23
18.	%85	17	20

Üçüncü ayda olguların %84,6'sında (26 olgunun 22'sinde) majör sitogenetik yanıt saptanırken, tam sitogenetik yanıtın olguların %73,1'inde (19 olgu) saptandı (şekil-20).



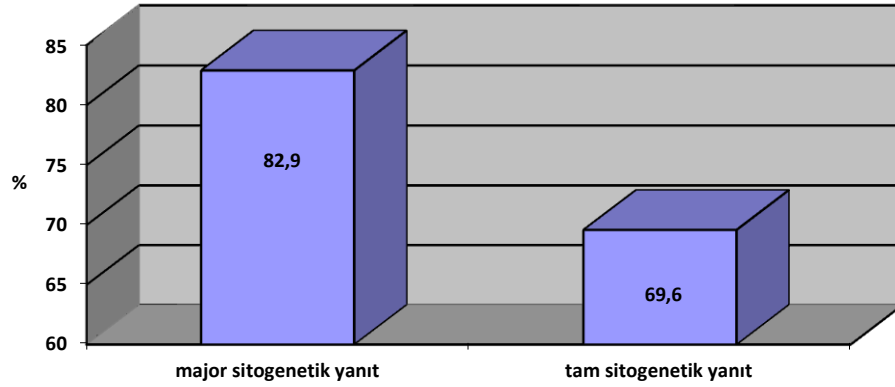
Şekil-20: Nilotinib kullanan hastalarda 3. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Altıncı ayda olguların %82,2'sinde (28 olgunun 23'ü) majör sitogenetik yanıtı ulaşırken, tam sitogenetik yanıt olguların %67,9'unda (19 olgu) elde edildiği belirlendi (şekil 21).



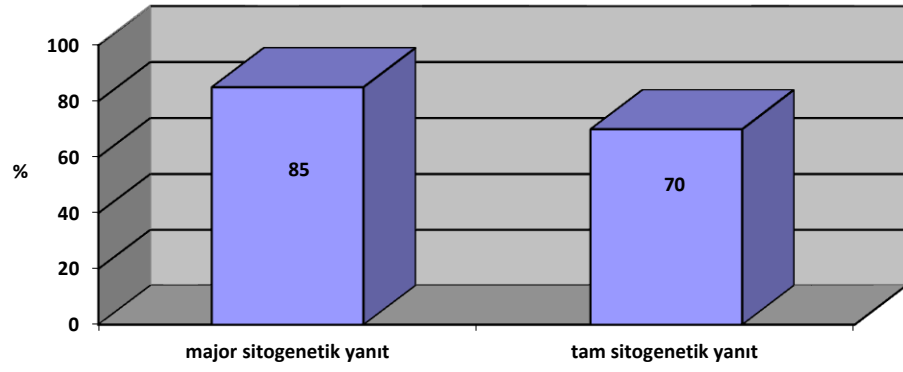
Şekil-21: Nilotinib kullanan hastalarda 6. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Onikinci. ayda olguların %82,9'unda (23 olgunun 19'unda) majör sitogenetik yanıt saptanırken, tam sitogenetik yanıtın olguların %69,6'unda (16 olgu) elde edildiği görüldü (şekil-22).



Şekil-22: Nilotinib kullanan hastalarda 12. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Onsekizinci. ayda olguların %85'ininde (20 olgunun 17'sinde) majör sitogenetik yanıt saptanırken, tam sitogenetik yanıtın olguların %70'inde (14 olgu) elde edildiği saptandı (şekil-23).



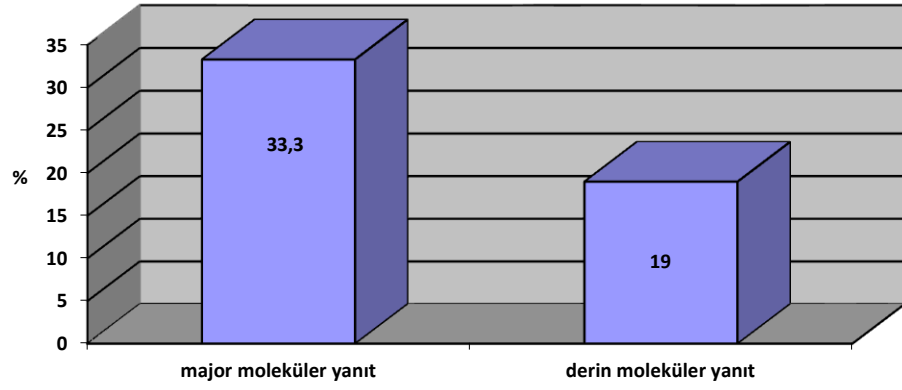
Şekil-23: Nilotinib kullanan hastalarda 18. ayda sitogenetik yanıt oranları.

Hastaların moleküler yanıt oranları 3-6-12 ve 18. aylarda değerlendirildi. Tablo-9'da hastaların majör moleküler yanıt oranları görülmektedir.

Tablo-9:Major Moleküler Yanıt Oranları

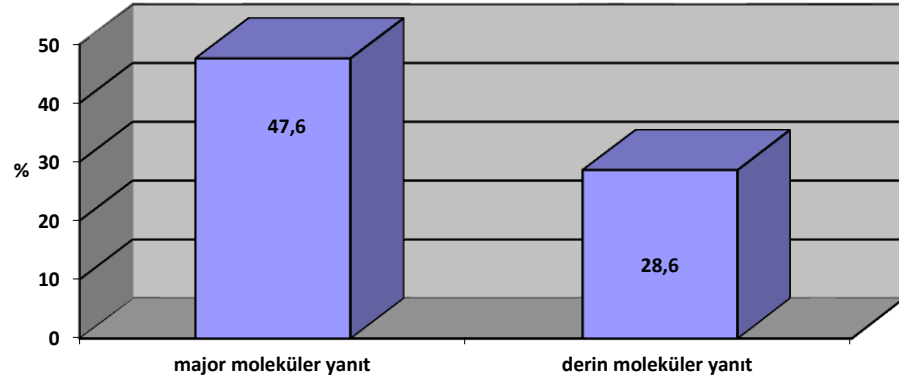
AY	ORAN	OLGU SAYISI	DEĞERLENDİRMEYE ALINAN TOPLAM OLGU SAYISI
3.	%33,3	7	21
6.	%47,6	10	21
12.	%38,9	7	18
18.	%56,3	9	16

Üçüncü. ayda olguların %33,3'ünde (21 olgunun 7'sinde) majör moleküler yanıt elde edilirken derin moleküler yanıt olguların %19'unda (4 olguda) geliştiği tespit edildi. (şekil 24).



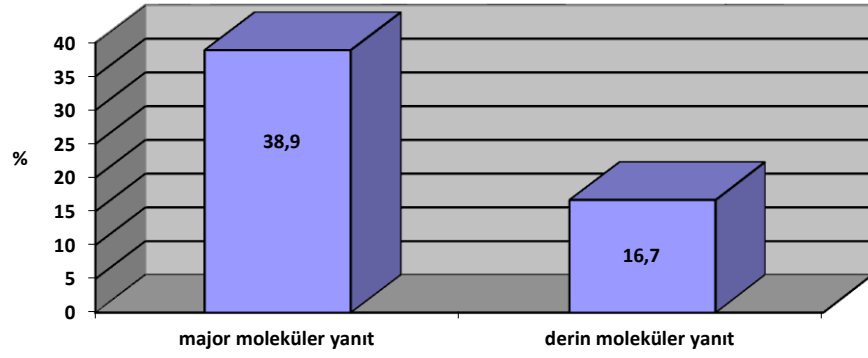
Şekil-24: Nilotinib kullanan hastalarda 3. ayda moleküler yanıt oranları.

Altıncı. ayda olguların %47,6'sında (21 olgunun 10'unda) majör moleküler yanıt saptanırken derin moleküler yanıt olguların %28,6'sında (6 olguda) elde edildiği görüldü (şekil 25)



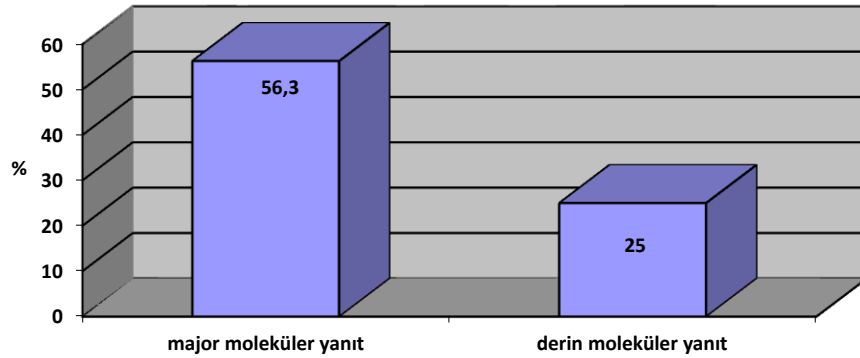
Şekil-25: Nilotinib kullanan hastalarda 6. ayda moleküler yanıt oranları.

Onikinci ayda olguların %38,9'unda (18 olgunun 7'sinde) majör moleküler yanıt saptanırken, derin moleküler yanıt olguların %16,7'sinde (3 olguda) elde edildiği saptandı (şekil 26).



Şekil-26: Nilotinib kullanan hastalarda 12. ayda moleküler yanıt oranları.

Onsekizinci ayda olguların %56,3'ünde (16 olgunun 9'unda) majör moleküler yanıt elde edilirken, tam moleküler yanıt olguların %25'inde (4 olguda) elde edildiği belirlendi (şekil-27).



Şekil-27: Nilotinib kullanan hastalarda 18. ayda moleküler yanıt oranları

Dasatinib Tedavisi Alan Hastalar

Taramamızda dasatinib kullanan 6 hasta saptandı. Olguların %33,3'ü (2 olgu) erkek, %66,6'sı (4 olgu) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 50,6 olarak saptandı. Hastaların 4'ü daha önce nilotinib 2'si daha önce imatinib tedavisi aldığı görüldü. Hastalardan 1'inde akut lenfoblastik lösemi gelişmesi sonrası dasatinib tedavisi kesilip uygun kemaoterapi başlandığı görüldü. Hastaların 2'sinde hematolojik yan etki nedeniyle doz azaltıldığı saptandı. Hastaların tedavi yanıtlarına bakıldığında 5 hastanın sitogenetik sonuçlarına

ulaşıldı. 12. ayda TSY elde edilen 1, MSY elde edilen 2 hasta olduğu tespit edildi. 18 ayda TSY elde edilen 1 MSY elde edilen 3 hasta olduğu görüldü. Hastarın moleküler yanıt oranları veriler yetersiz olduğu için değerlendirilemedi.

TARTIŞMA

KML, miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (1-2). KML tedavisinde zaman içerisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir. Tedaviye sitoredüktif ajanlarla başlanmış, daha sonra biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (IFN) ve TKİ'ler devreye girmiştir. Bu gelişim aşamasında tek küratif tedavi olarak kabul edilen AKHN, önceleri oldukça kullanım alanı bulmuş ancak TKİ'lerin etkinliği belirlenmesi üzerine zaman süreci içerisinde allogenetik kök hücre nakli yapılması geriye düşmüştür. 1998 yılında TKİ'lerden imatinib mesilat'ın (STI571) ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. İmatinib dönemi ile birlikte KML'nin takip ve tedavi şemaları tamamen değişmiştir. O'Brien ve ark'ının (52) yapmış oldukları "International Randomized Study of Interferon and STI571" (IRIS) çalışma ile birlikte kronik faz KML'de imatinibin etkinliği iyi bir şekilde belirlenmiş ve imatinib standart bir tedavi haline gelmiştir.

IRIS çalışmasında toplam 875 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar randomize iki kol üzerinden değerlendirmeye alınmıştır. Bir kola İFN uygulaması yapılırken diğer kola imatinib verilmiştir. Bu çalışmada imatinib kolundaki hastalarda en sık ortaya çıkan non hematolojik yan etkiler olarak, %55 oranında ödem, %43 oranında bulantı, %38 oranında kas krampları, %36 oranında döküntü, %34 oranında halsizlik, %32 oranında ishal olduğu belirlenmiştir. (52). Daha sonraki dönemlerde 2. kuşak TKİ'nin çalışmaları devreye girmiştir. Larson ve ark'ının (63) yapmış olduğu ENESTnd çalışmasında imatinib ile nilotinib, Kantarjian ve ark'ının (68) yapmış oldukları DASISION çalışmasında imatinib ve dasatinib, Cortes ve ark'ın yapmış olduğu BELA (80) çalışmasında da imatinib ve bosutinib karşılaştırılmıştır. Gerek ENESTnd gerekse DASISION ve BELA çalışmalarında imatinibin yan etki profili IRIS çalışmasına benzer bir şekilde belirlenmiştir.

DASISION çalışmasında imatinib kolunda en sık non hematolojik yan etkiler ödem %36, myalji %39, bulantı %23, diare %21, kusma %10, döküntü %17, baş ağrısı %11, halsizlik %11 olarak saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda ise %51,6 halsizlik, %24,5 periorbital ödem %16 gastrointestinal yan etkiler (bulantı, ishal), %8,9 döküntü saptandı. IRIS çalışmasında imatinib kolundaki hastaların %1,1'inde non-hematolojik yanetkilere bağlı olarak doz azaltılmasına gidildiği; %2,3 oranında imatinib'in kesilmek zorunda kalındığı ve 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği görülmektedir. (52). Bizim çalışmamızda ise %5,4 (10 olgu) oranında non-hematolojik yan etkiler nedeniyle 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği görülmüştür.

IRIS çalışmasında hematolojik yan etkiler olarak %14 oranında nötropeni, %7,8 oranında trombositopeni, %3 oranında anemi bildirilmiştir (52). DASISION çalışmasında imatinib kolunda hematolojik yan etkiler nötropeni %21, trombositopeni %11 anemi %8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise imatinib tedavisi ile %23,7 oranında (50 olgu) hematolojik yan etkiler görüldüğü saptandı. Hastaların %12,4'ünde (23 olgu) anemi, %7'sinde (13 olgu) pansitopeni, ve %7,'sinde (14 olgu) trombositopeni olduğu belirlendi. IRIS çalışmasında 2 (%1,1) hastada hematolojik yan etkiler nedeniyle 2. kuşak tki'ye geçilirken bizim çalışmamızda ise 5 hastada (%2,7) hematolojik yanetkiler nedeniyle imatinib kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı.

IRIS çalışmasının imatinib kolunda 1.ayda THY %100 olarak bildirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda da THY oranı %93,4 olarak belirlenmiştir.

IRIS çalışmasında imatinib kolunda 12. ayda MSY %85, TSY %69 olarak saptanmış ve 18. aydaki MSY oranı %87, TSY oranı ise %76 olarak saptanmıştır (52). DASISION çalışmasında imatinib kolunda 12. Ayda TSY oranı %66, 24. ayda %82 olarak bulunmuştur (68). ENESTnd çalışmasında imatinib kolunda 12. ayda TSY oranı %65, 24. ayda %80 olarak belirlenmiştir. (63). BELA çalışmasında imatinib kolunda 12. Ayda TSY oranı %68 tespit edilmiştir. (80). Bizim çalışmamızda da imatinib kullanan hastalarda 12. Ayda

MSY oranı %92,9, TSY oranı %82,7 olarak, 18. ayda MSY oranı %95,6 TSY oranı %88,9 oranında tespit edilmiştir. IRIS çalışmasında gözlenen en iyi sitogenetik yanıt oranlarına bakıldığında MSY oranı %85 ve TSY oranı %74 olarak bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda ise MSY oranı %95,6 TSY oranı %88,9 olarak saptandı. Elde edilen sonuçlara bakıldığında bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre TSY oranının daha erken elde edildiği görülmektedir.

Sokal risk skoruna göre hastalar ele alındığında IRIS çalışmasında TSY oranları düşük sokal risk grubunda %89, orta risk grubunda %82 ve yüksek risk grubunda %69 oranında saptandığı görülmektedir (52). Bizim çalışmamızda ise TSY oranları düşük sokal risk grubunda %92,3, orta risk grubunda %87, yüksek risk grubunda ise %77,8 olarak tespit edilmiştir.

O'Brien ve ark'ının (52) yapmış olduğu çalışmada 1. yılda MMY %53, 48. ayda MMY+DMY oranının %80 olduğu bildirilmektedir. DASISION çalışmasında imatinib kolunda 1. yılda MMY oranı %28, 2. yılda ise %46 bulunmuştur (68). ENESTnd çalışmasında imatinib kolunda 1. yılda MMY oranı %22, 2. yılda ise %44 olarak bulunmuştur (63). BELA çalışmasında 1. yılda MMY oranı %27 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 1. yılda MMY oranı %41,6, 18. ayda ise %64,9 olarak saptandı. Sonuçlar arasındaki farklılığın moleküler yanıtların ölçülmesinde kullanılan "real-time" kantitatif PCR (RQ-PCR) ile elde edilen BCR-ABL transkript sonuçlarının standardizasyonundan kaynaklandığını düşünülmüştür. Bu standardizasyonun son yıllarda yapılmış olması nedeniyle önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalar ve değerlendirilen hastaların sonuçlarının standardizasyon öncesi ve sonrası olarak ayrılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Yapılan bir faz 3 çalışmasında (ENESTnd) eylül 2007- eylül 2008 arasında yeni tanı konulan kronik faz kronik myeloid lösemi hastaları nilotinib ve imatinib tedavileri açısından karşılaştırılmıştır (63). Çalışmanın nilotinib kolunda ortalama yaş 47, hastaların %59'u erkek %41'i kadın olduğu belirlenmiştir. En düşük nilotinib dozu 600 mg/gün en yüksek nilotinib dozu 800 mg/gün olarak verilmiştir. Sokal risk grupları açısından bakıldığında %37

düşük, %36 orta, %28 yüksek risk grubunda tespit edilmiştir(63). ENESTnd çalışmasında nilotinib kolunda görülen non-hematolojik yan etkilere bakıldığında %24,1 döküntü, %17,2 başağrısı, %15,2 mide bulantısı, %13,6 kaşıntı, %10,3 alopesi, %9,7 myalji, %9,7 halsizlik, %6,5 kusma, %7,1 ishal, %5,1 ishal saptandığı rapor edilmiştir. Hematolojik yan etkilerde ise %47,7 trombositopeni, %40,1 nötroopeni %37,3 anemi görüldü (63). ENESTnd çalışmasında 12 ay sonunda TSY yanıt oranları 600 mg nilotinib alan kolda %80, 800 mg nilotinib alan kolda %78 olarak raporlanmıştır (63) ENESTnd çalışmasında nilotinib alan kolda MMY oranları 12. ayda 600 mg alan hastalarda %44, 800 mg alan hastalarda ise %43 olarak belirlenmiştir (63). Bizim çalışmamızda nilotinib kullanan 40 hastanın olduğu tespit edildi. Hastaların %65'i erkek %35' kadındı. Erkek/kadın oranı 1,85 olduğu ve yaş ortalamasının da 52 olduğu belirlendi. Sokal risk skorunun hastaların %60'ında düşük, %26,7'sinde orta ve %6,5'inde yüksek risk grubunda olduğu tespit edildi. Olgularımızın %20'sinde (8 olgu) yan etki geliştiği görüldü. Hastaların %12,5'inde (5 olgu) hematolojik yan etki, %7,5'inde non-hematolojik yan etki geliştiği belirlendi. Non hematolojik yan etkilere bakıldığında, 1 hastada (%2,5) hiperglisemi, 1 hastada (%2,5) karaciğer enzim yüksekliği, 1 hastada ise (%2,5) cilt döküntüsü geliştiği görüldü. Bizim çalışmamızda nilotinib alan hastalarda 12. ayda TSY oranı %69,6 MSY oranı ise %82,9 olarak bulundu. Çalışmamızda nilotinib alan hastalarda 12. ayda MMY oranı %38,9 olarak bulundu. Çalışmamızdaki nilotinib alan hastalarımızın büyük çoğunluğu (%77,5) öncesinde imatinib tedavisi alan ve bu tedaviye yanıtı yada yanıt kaybı gelişmiş hastalar olmasına karşın ENESTnd çalışmasında nilotinib alan olgular öncesinde herhangi bir tirozin kinaz tedavisi almayan hastalardı. Çalışmamızdaki yanıt oranlarının ENESTnd çalışmasıyla karşılaştırıldığında düşük olmasını bu nedene bağlı olduğunu düşündük. 2. kuşak bir diğer tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib ile tedavi gören hasta sayımız az olduğu için sadece mevcut veriler belirtilmiş literatür karşılaştırması yapılmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda KML hastalarında 1. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 12. ayda THY %96,7 TSY %82,7 MSY %92,9 MMY %41,6 olarak saptanmış tedavi değişikliği gerektiren yan etki görülme oranı %8,1 olarak bulunmuştur. Hastaların sokal risk skoruna göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde yüksek sokal risk skoruna giren hastalarda, orta ve düşük risk grubuna göre daha düşük sitogenetik ve moleküler yanıt elde edildiği görülmüştür. Bu veriler ışığında imatinib tedavisi KML hastalarında halen etkin ve tolere edilen bir tedavi olarak önemini korumaktadır. Bizim verilerimiz diğer ülke verileri ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca imatinib mesilat tedavisi altında intolerans veya primer / sekonder direnç gözlenen hastaların zamanında belirlenmesi için düzenli hematolojik, sitogenetik ve moleküler takiplerin yapılması ve gerektiğinde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin başlanması geciktirilmemesinin sağkalımı sürdürmek açısından önemli olduğu görüşünü ortaya koymaktadır. 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan nilotinib ile tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi sonrası elde edilen yanıt oranları 12. ayda MSY % 82,9 TSY %69,6, MMY %38,9 DMY %16,7 olarak saptanmış olup 1. kuşak tirozin kinaz inhibitörüne yanıtı olmayan hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Nilotinib kullanan hastalarda yan etki profilinin yüksek olmadığı, iyi bir şekilde tolere edildiği görülmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda imatinib 1. basamak tedavisinde ilk ilaç olması gerektiği, ancak orta ve yüksek Sokal risk skoruna sahip hastalarda takibin daha dikkatli yapılması ve takip sırasında yanıt kaybı gözlenmesi halinde zaman kaybetmeden 2. kuşak TKİ tedavisine geçilmesi gerektiği fikri ağırlık kazanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:207-19.
3. Geary CG. The story of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 2000; 110: 2-11.
4. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl J Med* 2003; 349: 1451-64.
5. Deininger MW, Goldman JM and Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000 96:3343-56.
6. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
7. Cortes JE, Talpaz M, Beran M et al. Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow up results. *Cancer* 1995;75:464-70.
8. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of the chronic leukemias. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
9. Carolina P, Kantarjian HM, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am J Hematol* 2009;84:287-93.
10. Roshental S, Canellos GP, De Vita VT characteristics of blastic crisis of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1977;49:705-14.
11. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988;319:990-8.
12. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A et al. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma* 1995;18: Suppl 1: 37- 42.
13. Randolph TR. Chronic myelocytic leukemia. Part 1. History, clinical presentation and molecular biology. *Clin Lab Sci* 2005;18:38-48.
14. Lnauville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 1995; 7: 255-66.
15. Sawyers CL. Disabling Abl-perspectives on Abl kinase regulation and cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002;1:13-5.
16. Maru Y, Witte, On. The BCR gene encodes a novel serine/Threonine kinase activity within a single exon. *Cell* 1991;67:459-68.
17. Kurzrock R, Kantarjian HM, Drucer BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819-30.
18. Michel WND, Jhon MG, Junia VM. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96-10: 3343-56.
19. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
20. Ian R, Richard SL. Chronic Myeloid Leukemia. in:Greer JP, Rodgers GM, Forester J, Paraskevas F, Lukens JN, Glader B (eds): *Wintrobe's clinical*

- hematology. 11th edition. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins; 2004. 2235-59.
21. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340: 1330-40.
 22. John DA, Dan LL. Anemia and Polycytemia in Goldman L and Ausiello D. (Eds) *Cecil textbook of Medicine*. 23rd edition. Philadelphia:Saunders, 2008; 355-63.
 23. Kantarjian H, O'Brien S. The chronic leukemias in: Goldman L and Ausiello D (eds) *Cecil textbook of medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008:1397- 402.
 24. Kantarjian H, Dixon D, Keating MJ. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61:1441-6.
 25. Hagop MK, Moshe T, Francis G, et al. New Insights into the Pathophysiology of Chronic Myeloid Leukemia and Imatinib Resistance. *Ann Intern Med* 2006; 145: 913-23.
 26. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of the chronic leukemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 164-72.
 27. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE,et al.Treatment of Philadelphia chromosome positive, accelerated phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesilate. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2167-76.
 28. Yin OQ, Giles FJ, Baccarani M et al. Concurrent use of proton pump inhibitors or H₂ blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70:345.
 29. Hochhaus A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia (CML). *Onkologie* 2008;31:576-8.
 30. Sokal JE: Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment. *Baillieres Clin Hematol* 1987; 1: 907–29.
 31. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al. Collaborative CML Prognostic Factors Project Group: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–8.
 32. J.Hasford, M.Pfirrmann, R.Hehlmann et al. Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: Nontransplant therapy. *Semin Hematol* 2003, 40: 4-12
 33. Dekmezian R, Kantarjian HM et al. The relevance of reticulin stain-measured fibrosis at diagnosis in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1987;59:1739-43.
 34. Buesche G, Ganser A et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21: 2420–7.
 35. Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Talpaz M et al. Significance of myelofibrosis in early chronic- phase,chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Cancer* 2005;104:777-80.
 36. Hasserjian RP, Boecklin F, Parker S et al. STI571(imatinib mesylate) reduces bone marrow cellularity and normalizes morphologic features irrespective of cytogenetic response. *Am J Clin Pathol* 2002;117:360-7.
 37. Kimura A, Nakata Y, Hyodo H et al. Platelet-derived growth factor expression in accelerated and blastic phase of chronic myelogenous leukaemia with myelofibrosis. *Br J Haematol* 1994;86:303-7.

38. Yonekura S, Nagao T, Arimori S. Increased growth and collagen synthesis of bone marrow fibroblasts from patients with chronic myelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1985;61:93-9.
39. Williams LT. The sis gene and PDGF. *Cancer Surv* 1986;5:233-41.
40. Bueso-Ramos CE et al. Imatinib mesylate therapy reduces bone marrow fibrosis in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;101:332-6.
41. Buesche G, Hehlmann R et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia prospective longterm results from a randomized-controlled trial. *Leukemia* 2003;17:2444-53.
42. Wilhelm M, Bueso-Ramos C, O'Brien S, et al. Effect of interferon-alpha therapy on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998;12: 65-70.
43. Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A et al. Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: a comparative retrospective multicentre histological and clinical study. *Br J Haematol* 2000;108:64-71.
44. Frater JL, Tallman MS, Variakojis D et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. *Am J Clin Pathol* 2003;119:833-41.
45. O'Brien S. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1 2015.
46. Garcia-Manero G, Talpaz M, Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med* 2002;41: 254-64.
47. Testoni N, Zamagni M.D, Martinelli G et al. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1994;330: 820-5.
48. Baccarani M, Rosti G, de Viti A et al. A Randomized study of interferon alpha versus interferon-alpha and low dose arabinosyl cytosine in Chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1527-35.
49. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001;344: 1084-6.
50. Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Clinical Rev. Onc Hematol* 2006; 57: 145-64.
51. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance and mutations in the ATP phosphate binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102: 276-83.
52. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
53. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355: 2408-17.

54. Schiffer CA BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-65.
55. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med* 2007;13:15.
56. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
57. Branford S, Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. *Methods Mol Med* 2006;125:93-106
58. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. International STI571 CML study Group. haematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-52.
59. Litzow MR. Imatinib Resistance Obstacles and Opportunities. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 669-79.
60. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208–15.
61. Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood* 2013;121:489–98.
62. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhatta KN et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24 month follow up results. *Blood* 2011;117:1141–5.
63. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012;26:2197–203.
64. Hazarika M, Jiang X, Liu Q et al. Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5325.
65. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM 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;114:2037–43.
66. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:261–3.
67. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;115:4136–47.
68. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119:1123–9.
69. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362: 2260–70.

70. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:351–6.
71. Montani D, Bergot E, Gunther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
72. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH 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;118:4567–76.
73. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/ or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403–12.
74. Jorge E, Cortes D WK, Javier Pinilla Ibarz, Philipp D. Le Coutre et al. Initial Findings From the PACE Trial: A Pivotal Phase 2 Study of Ponatinib in Patients with CML and Ph + ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I Mutation. [Abstract 163]. Presented at ASH Meeting 2012 in Atlanta December 9–13,2012.
75. Wetzler M, Segal D. Omacetaxine as an anticancer therapeutic: what is old is new again. *Curr Pharm Des* 2011;17:59–64.
76. Cortes J, Lipton JH, Rea D et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573–80.
77. Nicolini F.E., Lipton JH, Hagop Kantarjian et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic phase (CP) or accelerated phase (AP) chronic myeloid leukemia (CML) resistant/intolerant to two or three approved tyrosine-kinase inhibitors (TKIs). [Abstract 6513]. Presented at ASCO Meeting 2012 in Chicago June 3–7,2012.
78. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM et al. The Omacetaxine 203 Study G: Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:350-4.
79. Michael EO, Michael JM, Carolyn B, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 451-5.
80. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486-92.

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle beni büyüten, bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anem babam ve aileme, çok sevdiğim biricik eşim Elif'ime, tüm eğitim öğrenim hayatımda ve özellikle uzmanlık eğitimim süresince bana katkı sağlayan tüm hocalarıma, tez yazım aşamasında ve öncesinde her türlü destek ve yardımını esirgemeyen danışmam hocam Rıdvan ALİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1984'de Gaziantep'te doğdum. İlk orta ve lise öğrenimimi Gaziantep'te tamamlayıp 2003 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üniversite öğrenimine başladım. 2009 yılında mezun olup tıp doktoru olmaya hak kazandım. 2009 yılında Gaziantep Hacıpaşaoğlu Sağlık Ocağı'nda mecburi hizmete başladım. 2010 yılında uzmanlık sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları bölümünü kazandım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.