

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

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK
MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Veysel KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2010

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

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK
MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Veysel KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Salih AKSU**

**ANKARA
2010**

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Sayın *Doç. Dr. Salih AKSU* olmak üzere *Uzm. Dr. Özlen BEKTAŞ*, *Uzm. Dr. Burak UZ* ve diğer tüm Hematoloji Ünitesi üyeleri çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamışlardır. Hepsine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme teşekkürlerimi sunarım. Son olarak da tez yazımı sırasında desteğini esirgemeyen *Dr. Feyza YÜCEL*’ e teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik myeloid lösemi (KML), ilkel hematopoietik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bugün KML tedavisinde imatinib mesilat ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir ancak imatinib mesilat tedavisine yanıtızsızlık ve intolerans gelişebilmektedir. Bu çalışmamızda TKİ tedavisi verilen KML hastalarında tedavi etkinliğinin ve prognozun değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Ünitesinde Kasım 1995 ile Aralık 2009 tarihleri arasında takip edilen 16 yaşından büyük 54 KML hastası değerlendirildi. Verilere retrospektif olarak hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların TKİ başlandığı sıradaki hastalık evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapıldı. Tanı anındaki risk profili Sokal risk skorlamasına göre değerlendirildi. Yanıt oranları (hematolojik ve sitogenetik), relaps oranı (hematolojik, sitogenetik ve moleküler relapstan herhangi birinin varlığı), relaps bağımsız sağkalım ve genel sağkalım değerlendirildi. Hastaların sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların %94.4'ünde tam hematolojik yanıt (THY) ve %75.9'unda tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edildi. Çalışmamızda relaps oranı %31.5 olarak bulundu. Hastaların % 40'ında imatinib tedavisi sonlandırıldı. Bu hastaların %40'ında primer imatinib direnci, % 46.6'sında sekonder imatinib direnci ve % 13.4'ünde yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldı. 18 aylık ve 5 yıllık relaps bağımsız sağkalım sırasıyla % 86.7 ve % 56.2 idi. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı % 93.7 olarak hesaplandı.

Sonuçta, imatinib tedavisinin tolere edilebilir etkin bir tedavi yöntemi olduğu ancak günümüzde daha yeni TKİ'lerin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte, TKİ'leri veya kombinasyonlarını etkinlik ve tolerabilite açısından kıyaslayacak çalışmaların yapılmasıyla, KML tedavisinde en uygun tedavi seçeneğinin belirlenebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, imatinib mesilat, tirozin kinaz inhibitörü, tam sitogenetik yanıt, genel sağkalım

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML), is a clonal myeloproliferative disease due to neoplastic transformation of primitive hematopoietic stem cells. The introduction of imatinib mesylate, specific BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), opens a new era in treatment of CML. Currently, imatinib is considered as the first line treatment regime for CML however nonresponse or intolerance to imatinib therapy may develop. The aim of our study is to evaluate the prognosis and the efficiency of treatment in CML patients treated with TKI.

In the study, 16 years old and older 54 patients with CML who had been followed-up at Adult Hematology Department, Hacettepe University Hospitals between November 1995 and December 2009, were analyzed retrospectively. The disease phases of patients when the TKI was started were defined according to criteria proposed by World Health Organisation (WHO). Risk profiles of patients at the time of diagnosis were determined by Sokal risk scoring system. Response rates (hematologic and cytogenetic), relapse rate (hematologic, cytogenetic or molecular relapse), relapse free survival and overall survival were evaluated. The survival curves were evaluated by Kaplan Meier method.

In our study, complete hematologic response (CHR) and complete cytogenetic response (CCR) rates were 94.4% and 75.9%, respectively. Relapse rate was 31.5%. Imatinib therapy was discontinued 40% of patients. Causes for imatinib discontinuation were primary imatinib resistance (40%), secondary imatinib resistance (46.6%) and side effects (13.4%). Estimated rate of relapse free survival was 86.7% at 18 months and 56.2% at 5 years. Estimated three-year and five-year overall survival rates were 93.7%.

In conclusion, it was concluded that imatinib mesylate is an effective and tolerable treatment choice but further studies that compares TKI's or combinations in terms of efficiency and tolerability, are required to decide the most appropriate treatment choice in CML treatment.

Key words: Chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, tyrosine kinase inhibitor, complete cytogenetic response, overall survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Kronik Myeloid Lösemi	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. KML Moleküler Patogenezi	5
2.1.3. KML’ nin Hücresel Biyolojisi.....	11
2.1.4. Hastalık Transformasyonunda Moleküler ve Hücresel Olayların Rolü	12
2.1.5. KML Tanı.....	13
2.1.6. KML Tedavisi	19
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın Etik Yönü	33
3.2. İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR.....	35
6.SONUÇLAR	53
7.KAYNAKLAR	55

TABLOLAR DİZİNİ

2.1	Sokal (Sokal ve arkadaşları 1984) ve Hasford (Hasford ve arkadaşları 1998) risk skorlaması	19
2.2.	KML' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	20
2.3.	İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı	26
2.4.	İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında direnç (suboptimal yanıt ve yanısızlık) tanımları	27
3.1	İmatinib tedavisine primer ve sekonder direnç kriterleri	33
4.1	Hasta özellikleri	36
4.2	Tedaviye yanıt, relaps oranları ve takip süresi.....	37
4.3	Hastaların TKİ kullanımıyla ilgili çeşitli özellikler yönünden incelenmesi	38
4.4	İmatinib tedavisi sonlandırılma nedenleri.....	38
4.5	Relaps üzerinde etkili olabilecek sürekli değişkenlerin incelenmesi.....	39
4.6.	Relaps üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin incelenmesi	40
4.7	Cinsiyet, sokal risk grubu ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım oranları.....	41
4.8	TSY ve genel relapsın genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım süreleri.....	43
4.9	Yaş, sokal skoru ve TKİ başlamadan önceki hastalık süresinin genel sağkalım üzerindeki etkileri	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1	KML' de Ph Kromozomu (16)	4
2.2.	KML' de t(9;22)-(q34;q11) Translokasyonu ve Füzyon proteinleri	7
2.3.	p160 ^{BCR} , p145 ^{ABL} ve p210 ^{BCR-ABL} nin Fonksiyonel Bölgeleri	9
2.4.	p210 BCR-ABL' nin Sinyal Yolakları	10
4.1	Tüm Olgulara Ait Relaps Bağımsız Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	40
4.2	Tüm Olgulara Ait Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	42
4.3	Sokal Risk Grubuna Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri	42
4.4	Tam Sitogenetik Yanıta Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri	44
4.5	Genel Relapsa Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri... ..	44

KISALTMALAR DİZİNİ

AHKHN	Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfositik lösemi
AML	Akut myeloid lösemi
ARA-C	Sitozin arabinozid
ELN	European leukemia net
FISH	Fluoresans in situ hybridization
GRB2	Growth factor receptor bound protein 2
IFN-α	İnterferon alfa
kb	Kilo baz
kDa	Kilo dalton
KML	Kronik myeloid lösemi
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571
M-bcr	Major breakpoint cluster region
m-bcr	Minör breakpoint cluster region
MMY	Major moleküler yanıt
MSY	Major sitogenetik yanıt
PCR	Polimerase chain reaction
Ph	Philadelphia kromozomu
THY	Tam moleküler yanıt
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TSY	Tam sitogenetik yanıt
WHO	World health organisation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), ilkel hemotopoietik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu oluşan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (1). 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 trifazik bir seyir göstermektedir (2, 3).

KML' nin ilk bilimsel tanımı 1845 yılında John Hughes Bennet tarafından yapılmıştır (4). 1960 yılında Amerika' nın Philadelphia eyaletinden Peter Nowell ve David Hungerford isimli iki araştırmacının KML hastalarının hücrelerinde anormal bir kromozom varlığını göstermeleri ve hastalıkla ilişkilendirmeleri, KML patogenezi anlamada en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur (5). Daha sonraları bu anormal kromozom bulunduğu şehrin adıyla, Philadelphia (Ph) kromozomu olarak anılmaya başlandı. 1973 yılında Ph kromozomunun 9. ve 22. kromozomlar arasındaki bir translokasyon sonucu meydana geldiğini gösteren mekanizma Janet D. Rowley tarafından tanımlanmıştır (6). Daha sonraki yıllarda Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin füzyonu ile oluştuğu gösterildi ve oluşan füzyon geninin, BCR-ABL, KML patogenezinden primer sorumlu olduğu gösterildi (7). BCR-ABL geni aktif bir protein kinazı kodlar ve bu protein kinaz; çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek anormal hücrel adhezyona, artmış hücrel proliferasyona ve apoptozisin baskılanmasına yol açar (8).

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 (9). Sitogenetik analiz ile hastaların yaklaşık olarak % 95' inde Ph kromozomu saptanır, sitogenetik analiz ile Ph kromozomu saptanmayan KML hastalarının çoğunda moleküler tekniklerle translokasyon saptanabilir (9). Hastaların %1' inden az kısmında Ph kromozomu yoktur ve bu durum Ph(-) KML veya atipik KML olarak adlandırılır (10).

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır (11). Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ajanlar (interferon vs.) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı kullanılmıştır (12). 1998 yılında spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (13). 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 (13). Bugün elimizde yeni TKİ' ler bulunmaktadır. Bunlardan dasatinib ve nilotinib, imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

Biz bu çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Ana Bilim Dalında takip edilen ve TKİ tedavisi verilen KML hastalarında tedavi etkinliğini ve prognozu değerlendirdik. TKİ uygulamalarının KML patobiyolojisini etkileyerek hastalarda klinik yanıtlar oluşturduğu hipotezi bu çalışma ile de gösterilmek istendi. Oluşan yanıtların süre ve kalite olarak da özellikleri irdelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kronik Myeloid Lösemi

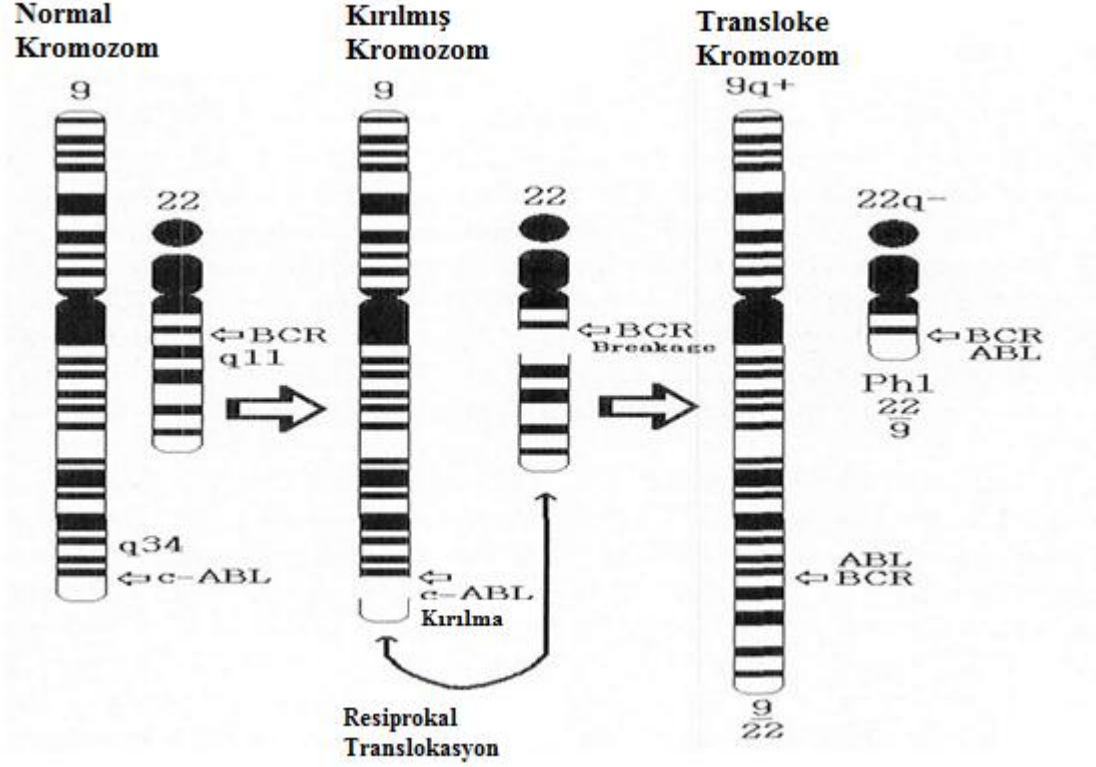
2.1.1. Tanım ve Tarihçe

KML, 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen resiprokal bir transformasyon sonucu oluşan, primitif hematopoietik kök hücrelerinin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır (1).

KML, kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi, periferik kanda olgun myeloid hücrelerin artışı ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. Akut lösemilerde var olan tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. Fagositoz ve bakterisidal aktivite gibi nötrofilik fonksiyonlar büyük oranda korunmuştur (14). Hastalık genel olarak trifazik bir seyir izlemektedir. Hastaların çoğunluğu tanı anında olgunlaşma gösteren myeloid hücrelerinin aşırı artışı ile karakterize kronik fazdadır. Hastalığın doğal seyrinde bu evreyi olgunlaşmış hücrelerin azaldığı ve hastalığın agresif seyrettiği akselere ve blastik faz izlemektedir (15).

KML' nin ilk bilimsel tanımı 1845 yılında John Hughes Bennett tarafından yapılmıştır (4). Ancak fransız literatüründe benzer semptomu olan hastalar daha önce tanımlanmıştır. Bennett' in bu tespiti 1845 yılında Edinburgh Medical and Surgical Journal' da yayınlanmıştır. (Case of hypertrophy of the spleen and liver which death took place from supperation of the blood. Edinburgh Medical and Surgical Journal) (16). Sonrasında hastalığın klinik ve morfolojik özelliklerine odaklı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ph kromozomunun keşfinin KML tanısı üzerinde büyük bir etkisi oldu. 1960 yılında Philadelphia şehrinden iki araştırmacı, Peter Nowell ve David Hungerford, KML' li hasta hücrelerinde sonradan Philadelphia kromozomu olarak adlandırılacak anormal bir kromozom varlığını keşfettiler (5). 1973 yılında Chicago üniversitesinden Janet D. Rowley, Ph kromozomunun 9. ve 22. kromozomlar arasında meydana gelen resiprokal bir transformasyon sonucu olduğunu gösterdi (6). İlerleyen yıllarda Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL

proto-onkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin füzyonu ile oluştuğu gösterildi (16). Şekil 2.1’ de Ph kromozomu gösterilmiştir.



Şekil 2.1 KML’ de Ph Kromozomu (16).

KML İnsidansı:

KML insidansı 100 000’ de 1.5’ tir ve yaşa göre insidansı erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (2.0’ a karşılık 1.2). KML insidansı 40’ lı yaşların ortalarına doğru hafifçe artarken bu yaş aralığından sonra hızlı bir şekilde artar. 1973 ve 1999 arasında KML insidansında azalma (1.9’ a karşı 1.5) olmuştur (14).

KML Etiyoloji:

Genelde KML etiyolojisinden sorumlu gösterilebilecek herhangi bir ajan bulunmamaktadır. İyonize radyasyona maruz kalma sonraki yıllarda KML gelişimi açısından risk faktörü olabilir. 1945 yılında Japonya’ ya atılan atom bombası sonrası

hayatta kalan insanlarda KML insidansının arttığı gösterilmiştir. Ancak Çernobil faciası sonrası hayatta kalanlarda KML insidansında bir değişiklik olmaması bu artışın doz bağımlı olarak meydana geldiğini düşündürmektedir. Benzen maruziyeti akut myeloid lösemi riskini arttırmaktadır ancak böyle bir ilişki KML’ de gözlemlenmemiştir. Alkilleyici ajanlar gibi sitotoksik ajanlara maruz kalmanın veya viral bir etiyolojinin, KML ile direk ilişkisi gösterilmemiştir. Sigara kullanımının blastik faza progresyonu hızlandırdığı ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir (14, 17).

2.1.2. KML Moleküler Patogenezi

Ph Kromozomu

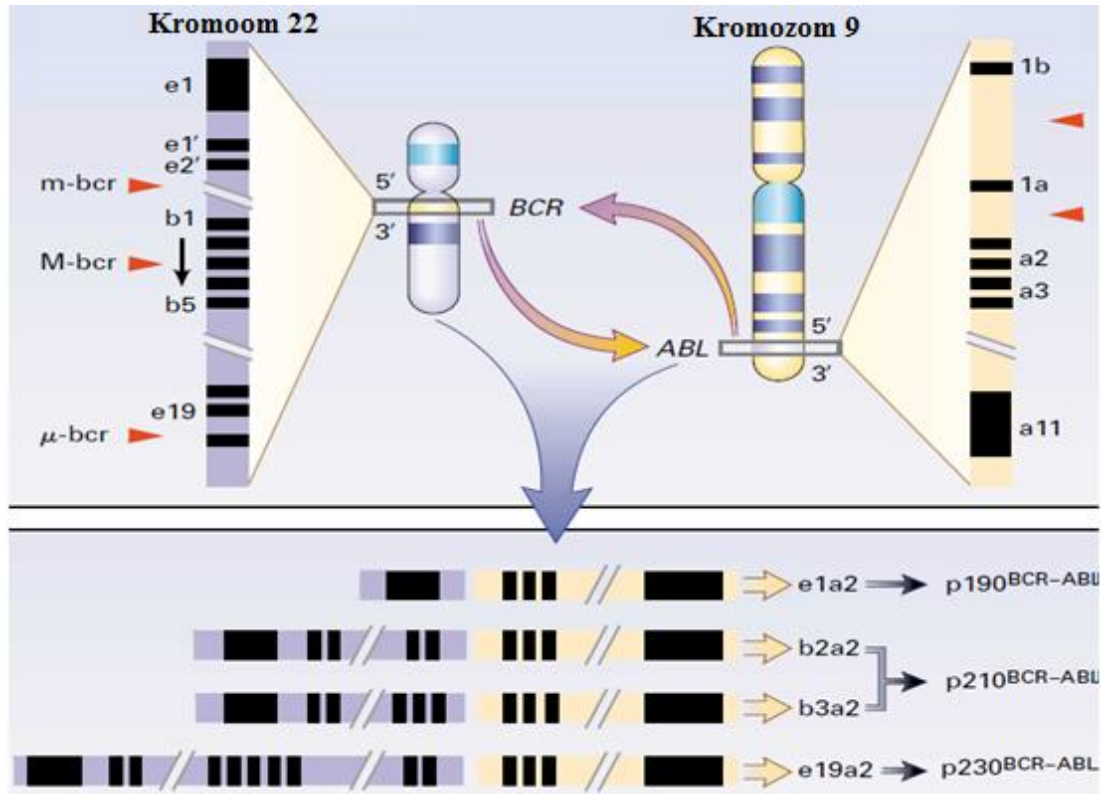
Ph kromozomu, t(9;22)-(q34;q11), 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında resiprokal bir transformasyon sonucu oluşan bir kromozomdur. KML’ nin ayırt edici özelliğidir ve KML hastalarının %95’ inde bulunur. Ayrıca Ph kromozomu, akut lenfositik lösemili (ALL) çocukların %5’ inde, erişkinlerin %15 - 30’ unda ve yeni tanı akut myeloid lösemili (AML) hastaların %2’ sinde bulunabilir (18, 19).

Ph translokasyonunda, kromozom 9q34’ deki ABL geninin 3 kısmı, kromozom 22q11’ deki BCR geninin 5 kısmına eklenir ve sonuç olarak hibrid BCR-ABL geni oluşur, bu genin transkripsiyonu sonucu kimerik BCR-ABL messenger RNA (mRNA)’ sı oluşur (Şekil 2.2) (20).

ABL geni moleküler ağırlığı 145 kilodalton (kDa) olan reseptör olmayan tirozin kinazı (p145 ABL) kodlar. ABL geni 11 ekzon içerir ve 230 kilobazlık (kb) alana yayılır. ABL genindeki kırılma noktası genellikle ABL’ nin 2. ekzonunun 5’ ucunda (sentromere doğru) meydana gelir. ABL’ nin a2 ve a11 olarak da adlandırılan 2. ile 11. ekzonlarının tamamı 22. kromozomdaki BCR geninin b1 ve b5 olarak da adlandırılan 12. ile 16. ekzonları arasındaki major breakpoint cluster region (M-bcr) olarak da adlandırılan bölgeye aktarılır. BCR’ de meydana gelen kırılma noktasının lokalizasyonu ekzon b2 ve b3 arasındaki 5’ veya ekzon b3 ve b4 arasındaki 3’

ucunda olabilir. b2a2 veya b3a2 birleşimi şeklinde oluşan BCR-ABL füzyon geninin transkripsiyonu sonucu 8.5 kb m-RNA oluşur. m-RNA' nın translasyonu sonucu ise 210 kDa' luk şimerik bir protein oluşur ve bu protein p210 BCR-ABL olarak adlandırılır. BCR-ABL pozitif KML hastalarının %95' inde lösemik hücreler b2a2 veya b3a2 transkriptine sahiptirler ancak % 5 hastada alternatif birleşmeler sonucu farklı füzyon proteinleri oluşur. b2a2 ve b3a2 transkripti olanlarda klinik, tedaviye yanıt ve prognoz benzerdir. Ph kromozomu pozitif ALL' li erişkinlerin %50 sinde ve çocukların %80 inde ve nadiren KML' li vakalarda 22. kromozomdaki kırılma M-bcr nin 5' ucunda yer alan ve minör breakpoint cluster region (m-bcr) olarak adlandırılan bölgede olur. e1' ve e2' ekzonlarının ABL genindeki ekzonla birleşmesi sonucu oluşan BCR-ABL transkriptinin translasyonu sonucu oluşan 190 kDa' luk protein p190 BCR-ABL olarak adlandırılır. BCR genindeki üçüncü kırılma noktasının lokalizasyonu m-bcr bölgesinin 3' ucunda yer alan ekzonlar olan e19 ve e20 arasında olur ve bu bölge u-bcr olarak adlandırılır. e19a2 birleşimi ile oluşan transkriptin translasyonu sonucu 230 kDa' luk p230 BCR-ABL olarak adlandırılan füzyon proteini oluşur. KML' deki p190 BCR-ABL ekspresyonu monositoz ve displastik değişikliklerle, p230 BCR-ABL ekspresyonu ise kronik nötrofilik lösemi varyantı ve trombositozla ilişkili olabilir (18-24). Şekil 2.2' de KML' de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu ve füzyon proteinleri gösterilmiştir.

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda BCR-ABL transkriptinin KML' de myeloid proliferasyon için santral mediatör rolü oynadığı düşünülmektedir (2). BCR-ABL transkriptleri hemapoietik hücre serilerinde faktör bağımsız ve lökomojenik hücre büyümesine neden olur ve farelerde insan KML' sine benzer bir sendrom oluşmasına neden olabilir (25).



Şekil 2.2. KML’ de t(9;22)-(q34;q11) Translokasyonu ve Füzyon Proteinleri (2).

Şekil 2.2’ de görülen Ph kromozomu 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen resiprokal bir transformasyon sonucu oluşan kısalmış 22. kromozomdur. BCR’ deki farklı kırılma noktalarına göre farklı boyutlarda BCR-ABL füzyon genleri oluşur. Oluşan füzyon mRNA’ lar (e1a2, b2a2, b3a2, e19a2) farklı şimerik proteinlere (p190, p210, p230) translasyon olurlar. (m-bcr; minör breakpoint cluster region’ ı, M-bcr; major breakpoint cluster region’ ı, u-bcr; e19 ve e20 arasındaki üçüncü kırılma noktasını göstermektedir). (kaynak 2’ den türkçeleştirilerek alınmıştır.)

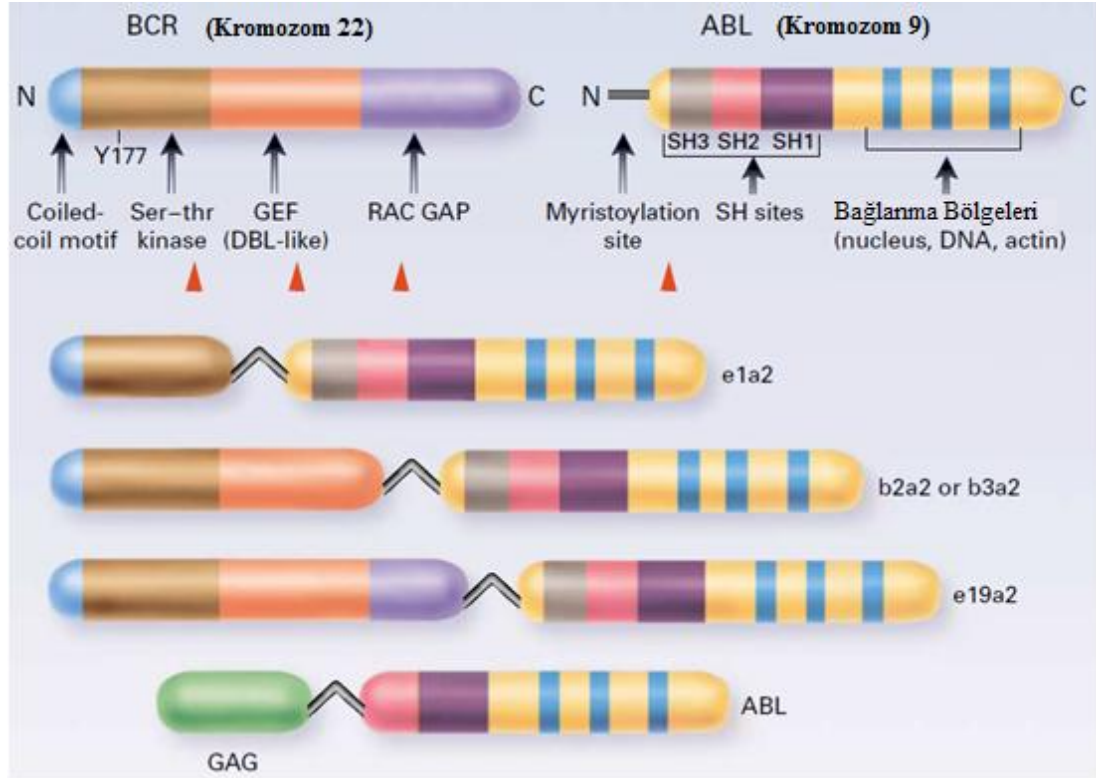
BCR-ABL Proteinini

ABL proteinleri sinyal transdüksiyonunda ve hücre büyümesinin regülasyonunda önemli rolleri olan reseptör olmayan tirozin kinazlardır. ABL’ nin N-terminal segmentindeki 2 adet SRC homolog bölge (SH2 ve SH3), ABL’ nin tirozin kinaz fonksiyonunu regule eden katalitik bölgelerdir. Yine N-terminal

ucundaki myristoylation sekansı ABL' yi plazma membranındaki proteinlere bağlar (26).

SH2' nin fonksiyonel bütünlüğündeki defektler fosfotirozin bağlanmasını ve ABL' nin transforme edici kapasitesini azaltır. Tirozin kinaz fonksiyonu üzerine SH3' ün negatif düzenleyici etkisi vardır. SH3' ün delesyonu ABL' nin transformasyonunu kolaylaştırır. ABL' nin C-terminal kısmında DNA bağlayıcı bölge, nükleer lokalizasyon sinyalleri ve aktin için bağlanma bölgesi bulunur (27,28).

BCR ve ABL' nin çeşitli yapısal değişimleri BCR-ABL' nin lökomojenik transformasyonunu kolaylaştırır. BCR' nin N-terminalindeki çift sarmal motif tirozin kinaz aktivitesini arttırır ve F-aktin' in ABL tarafından bağlanmasını sağlar. BCR' nin serin-treonin kinaz bölgesi, ABL tirozin kinaz ve p210 BCR-ABL tarafından düzenlenen sinyal yollarını aktive eder. BCR' nin ABL' ye N-terminal füzyonu ABL' nin SH2 segmentine geniş bir aminoasit sekansı ekler. BCR komşu SH3 kinaz düzenleyici bölge ile etkileşerek, ABL' nin yapısal olarak aktif bir tirozin fosfokinaza dönüşmesine neden olur (29-31). Hem p210 BCR-ABL hem de p190 BCR-ABL, normal ABL proteini olan p145 ABL' den daha yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (18). Şekil 2.3' de p160^{BCR}, p145^{ABL} ve p210^{BCR-ABL} nin fonksiyonel bölgeleri gösterilmiştir.



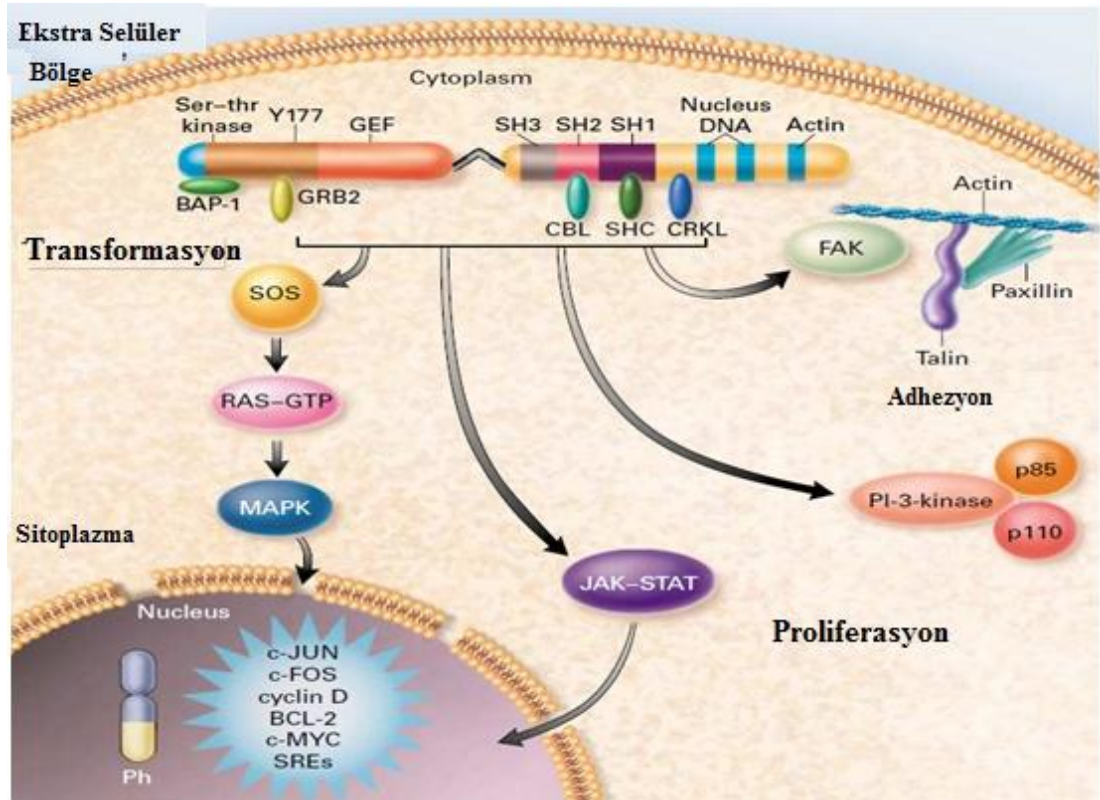
Şekil 2.3. $p160^{BCR}$, $p145^{ABL}$ ve $p210^{BCR-ABL}$ nin Fonksiyonel Bölgeleri (2).

Şekil 2.3’ de BCR ve ABL gen ürünlerinin önemli fonksiyonel bölgeleri ve farklı füzyon proteinlerinin ürünleri gösterilmiştir. Ok başları kırılma noktalarını, N: N terminal amino asit sekansını, C: C terminal amino asit sekansını göstermektedir. (Ser-thr: serine-threonine, GDP: guanosine diphosphate, GTP: guanosine triphosphate, GEF: GDP-GTP exchange factor, DBL: diffuse B-cell lymphoma oncogene, RAC: RAS-like GTPase, GAP: guanosine triphosphatase-activating function, SH: SRC homology domain). (kaynak 2’ den türkçeleştirilerek alınmıştır)

BCR-ABL Sinyal Yolakları

$p210^{BCR-ABL}$ ’ nin yapısı çoklu protein etkileşimine neden olur ve farklı intraselüler sinyal yolaklarının katılımını sağlar. Birçok BCR bölgesi çeşitli adaptör proteinlerinin bağlanmasına yardım eder. Bu adaptör proteinlerden bazıları GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2), CRKL (CRK-oncogen like protein), CBL (casitas b-lineage lymphoma protein) ve SHC (SRC-homology 2 containing protein) dir. GRB2’ nin SH2 bölgesi $p210^{BCR-ABL}$ ’ nin BCR kısmındaki bir tirozin

rezidüsüne (Y177) bağlanır ve bu olay p210 BCR-ABL' nin RAS' a bağlanmasını sağlar. RAS bir guanozin trifosfat bağlayıcı proteindir, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve KML patogenezindeki en belirgin sinyal yolaklarının merkezinde yer alır. RAS' tan sonraki sinyal akışı tam olarak karakterize edilememiştir. JUN kinaz (JNK) veya yeni adıyla SAPK (stres activated protein kinase) yolağı gibi MAPK (mitogen activated protein kinase)' ları içerebilir. P210 BCR-ABL' nin RAS' ı içermeyen sinyal kaskatları, C-myc gibi belirlenmiştir ama bunların KML patogenezindeki rolleri belirsizdir (32-35). Şekil 2.4' de p210 BCR-ABL' nin sinyal yolakları gösterilmiştir.



Şekil 2.4. p210 BCR-ABL' nin Sinyal Yolakları (2).

RAS, KML deki birçok sinyal yolağının merkezinde yer alır. BCR-ABL' deki birçok bölge RAS için kontrol görevi yapar. RAS' ın aktivasyonu GRB2, CBL, SHC ve CRKL gibi adaptör proteinler üzerinden olur. Adaptör proteinler aynı zamanda p210 BCR-ABL' yi, PI-3 kinaz gibi fokal adhezyon komplekslerine ve JAK-STAT gibi diğer mesajcı sistemlere bağlar. RAS' tan sonraki sinyal akışı tam karakterize

edilememiştir. Muhtemelen MAPK' ları özellikle de JNK yolağını içerir. (BAP-1; BCR associated protein 1, GRB2; growth factor receptor-bound protein 2, CBL; casitas B-lineage lymphoma protein, SHC; SRC homology 2-containing protein, CRKL; CRK oncogen like protein, JAK-STAT; Janus kinase-signal transducers and activators of transcription, FAK; focal adhesion kinase, SOS; son-of-sevenless, GDP, guanosine diphosphate, GTP; guanosine triphosphate, SRE; stimulated response element, Ser-thr; serine threonine, Y177; bir tirozin rezidüsünü, GEF; GDP GTP exchange factor, SH; SRC homology domaini, göstermektedir (2). (kaynak 2' den türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Her ne kadar KML' nin sinyal yolları üzerine yoğun araştırmalar yapılmışsa da bunların hiçbiri KML' nin bütün fenotipik özelliklerini tanımlayamamaktadır. Burada önemli olan bütün bu çalışmaların in vitro hücre dizileri üzerinde ve zorlu aşırı ekspresyon yaptırılarak yapılmış olmasıdır. Bu yüzden in vivo olarak primer lösemi hücrelerinde varlıkları ve KML fenotipine etkileri net olarak bilinmemektedir. Ancak sonuç olarak BCR-ABL nin kontrol dışı kinaz aktivitesi hücre proliferasyonunda düzensizliklere, lösemik hücrelerin kemik iliği bağ dokusuna adhezyonunda azalmaya ve apoptozisin inhibisyonuna neden olmaktadır.

2.1.3. KML' nin Hücresel Biyolojisi

KML, myeloproliferatif bir hastalıktır. Myeloid progenitor hücre çeşitli maturasyon evrelerinde çoğalarak prematür olarak periferik kana geçer ve çeşitli ekstamedüller bölgelere yerleşir. Myeloid progenitor hücrelerin düzensiz ekspansiyonu, proliferatif kapasitedeki değişikliklerin ve kendini yenileme ile diferansiyasyon arasındaki dengenin diferansiyasyon lehine bozulması sonucu oluşur. Sonuçta progenitor hücrelerin sayısı artarken kök hücre havuzunun sayısı azalır. Kök hücreleri proliferatif kompartmanın parçası haline gelir, bu da neoplastik hücre popülasyonunun daha sonraki matur kompartmanlara ekspansiyonuna, aynı zamanda sitokinler ve büyümeyi düzenleyici sinyallere daha az duyarlı hale gelmesine neden olur (36,37).

Normal hematopoietik progenitor hücreler ekstra-selüler matrikse veya immobil büyümeyi düzenleyici sitokinlere, hücre yüzeyindeki reseptörlerle özellikle integrinlerle bağlanırlar. İntegrinler, alfa ve beta olmak üzere iki kısımdan oluşan hücre yüzeyinde yer alan glikoproteinlerdir. α zinciri ligand spesifitesini belirlerken, beta zinciri sinyal iletim yolağını başlatır. Bu sinyaller hücre iskeletindeki adhezyon proteinlerinin ve RAS-MAPK yolağının aktivasyonuna neden olur (38).

Programlanmış hücre ölümü veya apoptozisin supresyonunun da KML patogenezinde rolü vardır. Antiapoptotik mekanizmanın aktivasyonu p210 BCR-ABL' nin fosfotirozin kinaz aktivitesi başta olmak üzere, aynı zamanda adaptör protein bağlanmasına ve fosforilasyon bölgelerine bağlı gibi görünmektedir. BCR-ABL, BCLx gibi antiapoptotik mitokondriyal proteinlerin ekspresyonunu indükler (39).

Spesifik sitokinlerin ekspresyonu KML progenitor hücrelerinin ekspansiyonunu artırabilir. KML' li hastaların serumları hematopoietik hücre proliferasyonunu stimüle edebilir. KML' li hastaların kemik iliklerinde bol miktarda interlökin 1- β üretildiği görülmüştür (40,41)

2.1.4. Hastalık Transformasyonunda Moleküler ve Hücresel Olayların Rolü

Tedaviye direnç, kan ve kemik iliğinde blastlarda artma, bazofili, tedaviden bağımsız olarak trombosit sayısında artma veya azalma, açıklanamayan ateş, splenomegali, ekstramedüller hastalık, açıklanamayan kilo kaybı, kemik ve eklem ağrıları hastalığın ilerlemesiyle birlikte görülebilir. Akselere fazdan blastik faza geçişte hastaların %50-80 inde sitogenetik ve moleküler değişiklikler gözlenir. Minör değişimler 7, 17 ve Y kromozomunda gözlenen trizomiler ve t(3;21)-(q26; q22) translokasyonudur. Major değişimler ise 8. ve 19. kromozomlarda trizomi, 17. kromozomda izokromozom i (17q) ve ekstra Ph kromozomudur (double Ph). Trizomi 8 en yaygın olanıdır. İzokromozom i (17q) hemen her zaman myeloid tip blastik fazda görülür (2,42).

Moleküler anormallikler sitogenetik değişikliklere denktir. p53 (17p139), RB1 (13q14), c-MYC (8q24), p16INK4A (9p21), RAS ve t(3;21)-(q26;q22) translokasyonu ile oluşan AML EVI-1 füzyon proteini bunlardan bazılarıdır. p53' ün yapısındaki değişiklikler (delesyonlar, yeniden düzenlenmeler ve mutasyonlar) blastik fazdaki KML hastalarının %20-30' unda meydana gelir ve myeloid transformasyonla direkt ilişkilidirler (2, 43, 44).

2.1.5. KML Tanı

KML tanısı periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan in situ hibridizasyon ya da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL saptanması ile konulur (9).

KML Klinik Prezantasyon

KML, doğal seyrinde bifazik (bazen de trifazik) bir seyir ile karakterizedir. Hastaların % 80' den fazlası tanı anında kronik fazdadır (2, 3, 15). Konvansiyonel kemoterapötik ilaçlarla (busulfan, hidroksiüre vs.) tedavi edildiğinde kronik fazda ortalama sağkalım süresi 35-65 ay arasındadır (45). Bu sağkalım süresinin tedavi almayan veya radyoterapi almış hastalarla ilgili bildirilen verilerle farklılığı yoktur. Hastaların çoğunluğunda, efektif bir şekilde hastalık ortadan kaldırılamaz veya durdurulamazsa blastik faza ilerleme olmaktadır. Blastik fazdaki hastaların ortalama sağkalım süresi 3 ile 12 ay arasındadır. Yaklaşık olarak hastaların üçte ikisinde blastik faza transformasyon olmadan önce akselere faz olarak bilinen ara bir faza transformasyon meydana gelmektedir. Akselere fazdaki hastaların ortalama yaşam süreleri 1 ile 2 yıl arasındadır. Hastalığın doğal seyri Ph kromozomunu ortadan kaldıracak efektif bir tedaviyle değişebilir (2, 15)

Kronik fazdaki KML hastalarının klinik bulguları değişkenlik gösterir. Tanı anında hastaların % 40' a kadarı asemptomatik olabilir ve bu hastalarda tanıdan genellikle rutin medikal inceleme sırasında şüphelenilir. Hastalar, anemi semptomları (halsizlik, efor intoleransı, çabuk yorulma gibi), splenomegaliye bağlı semptomlar (karında şişkinlik ve ağrı, dalağın mideye basısı sonucu doğgunluk hissi gibi),

hipermetabolik duruma bağlı semptomlar (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi), trombosit disfonksiyonuna bağlı semptomlar (hemoraji, ekimoz, hematoma, tromboembolik olaylar, retinal hemoraji gibi), hiperlökositoz ve hipervizkoziteye bağlı bulgular (tinnitus, stupor, görme bozukluğu, nefes darlığı, priapizm ve serebrovasküler olaylar gibi) ile kliniğe başvurabilir. KML hastalarının fizik muayenlerinde %50-90 splenomegali, %10-20 hepatomegali görülebilir. Dalak boyutu genellikle kosta kenarından itibaren 10 cm' den fazla palpe edilir ve pelvise kadar inebilir. Dalak boyutu lökosit sayısı ile korreledir, genellikle serttir, splenik enfarkt görülebilir ve hastalığın ilk prezantasyon şekli olabilir. Blastik fazda terleme, kemik ağrısı ve kilo kaybı daha sık görülen semptomlardır. Hastalığın seyrinde ekstramedüller hematopoez odakları, cilt altı lezyonlar, lenfadenopati gelişimi nadirdir. İleri evrelerde veya lenfoblastik dönüşümle birlikte lenfadenopati görülebilir. Bazı hastalarda sternal hassasiyet gözlenebilir (3, 46, 47).

KML Laboratuvar Bulguları

KML hastalarının laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında beyaz küre sayısı artmıştır. Genellikle 25 000/mm³' ün üzerindedir (genellikle 20 000/mm³ ile 500 000/mm³ arasındadır). Baskın hücreler nötrofilik seriye ait olanlardır ve belirgin sola kayma görülür. Eosinofil ve bazofiller sayıca artmıştır. Monositlerde hafif artış olabilir. Hem T-helper hemde T-supresor hücrelerinde sayıca artma görülürken B hücrelerinde görülmez. Periferik yaymada myeloid serinin tüm hücreleri görülür. Özellikle myelosit, metamyelosit, çomak ve parçalı yüzdesi artmıştır (14, 17).

Tanı anında hastaların üçte birinde hemoglobin (Hg) 11g/dl' den düşüktür. Eritrositler genellikle normokrom normositiktir ancak hastaların dörtte birinde tanı anında çekirdekli eritrositle gözlenebilir. Trombosit sayısı vakaların yarısında artmıştır (>450 000/mm³). Periferik yaymada trombosit şekil bozuklukları görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni (<100 000/mm³) nadir olarak görülür (14, 17, 47).

Lökosit alkalen fosfataz (LAP) aktivitesi KML hastalarında belirgin olarak düşüktür ve hastaların % 5-10' unda sıfır olarak ölçülür. Nötrofil sayısındaki artışla

beraber nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I, transkobalamin III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin serum düzeyleri artar, bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur. Vitamin B12' nin serum düzeyleri normalin 10 katına kadar çıkabilir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, histamin ve lizozim düzeyleri genellikle artmıştır. KML' de kanda koloni oluşturan hücrelerin sayısı artarken, kemik iliğinde bu hücrelerin sayısı normal aralığındadır. Beyaz küre üretimi üzerindeki kontrol mekanizmaları defektiftir ve bazı hastalarda beyaz küre sayısında sıklık osilasyon gözlenebilir. KML' deki nötrofiller normal granüositlere göre intravasküler sirkulasyonda biraz daha uzun yaşayabilirler (17).

Kemik iliğinde belirgin myeloid hiperplazi gözlenir ve artmış retikülin lifleri görülebilir. Myeloid: eritroid oranı 15:1-20:1 olacak şekilde artmıştır. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %15' inde periferde veya kemik iliğinde blast oranı %5 veya daha fazladır (14,17, 47).

KML' de Sitogenetik ve Moleküler Değerlendirme

BCR-ABL füzyon ürünü KML' nin ayırt edici özelliği olduğu için KML nihai tanısı için sitogenetik veya moleküler yöntemlerle bu spesifik genetik anormalliğin tanımlanması gerekmektedir. Sitogenetik analiz için G-band karyotipleme kullanılmakta ve yaklaşık olarak 25-30 metafaz hücresi değerlendirilmektedir. Sitogenetik analiz ile KML hastalarının % 95' inde Ph kromozomu tespit edilebilmektedir. Hastaların geri kalanında BCR-ABL füzyon ürününün tespiti için FISH ve RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) gibi moleküler yöntemler kullanılabilir. Sonuç olarak sitogenetik ve moleküler teknikler kullanılarak hastaların yaklaşık % 99' unda Ph kromozomu pozitifliği saptanabilir. Hastaların kalan %1' lik kısmına Ph(-) KML veya atipik KML adı verilir ve klinik olarak daha agresif bir seyir gösterirler (9,47).

KML Klasifikasyonu ve Klinik Seyir:

KML, laboratuvar bulguları ve klinik karakteristiklerine göre genellikle üç evreye ayrılır. Doğal seyrinde KML tipik olarak kronik faz ile başlar, birkaç yıl

içinde akselere faza progresyon olur ve son evre olarak da hastalık blastik faza(blastik kriz) ilerler. Blastik kriz, KML' nin terminal evresidir ve klinik olarak akut lösemilere benzer. Kronik fazdan akselere ve blastik faza geçişin en önemli nedenlerinden biri yeni ortaya çıkan kromozom anomalileridir (2).

i) Kronik Faz:

Hastaların yaklaşık olarak % 85' i tanı anında kronik fazdadır. Hastalar genellikle asemptomatikler veya yorgunluk, karında şişkinlik gibi konstitusyonel semptomlar bulunur. Küratif tedavi yokluğunda hastalık kaçınılmaz olarak diğer fazlara ilerler. Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranı tipik olarak %10' nun altındadır (2, 46).

ii) Akselere Faz:

Akselere faza geçiş tanısı için kriterler değişkenlik gösterebilmektedir. En yaygın olarak kullanılan tanımlamalardan biri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ileri sürülen kriterlerdir (48). Bu kriterlere göre akselere faz tanısı için aşağıdakilerden en az biri olmalıdır;

- Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranının %10-19 arasında olması
- Periferik kanda bazofil oranının en az %20 olması
- Tedaviden bağımsız olarak trombosit sayısının $<100\ 000/\text{mm}^3$ olması veya tedaviye yanıtız olarak trombosit sayısının $> 1000\ 000/\text{mm}^3$ olması
- Tedaviye yanıtız olarak beyaz küre sayısında ve dalak boyutunda artış olması
- Sitogenetik değerlendirmede Ph kromozomuna ek olarak klonal evrime kanıt olacak yeni anomalilerin bulunması

Akselere fazın önemi hastalığın blastik faza transformasyonunu öngörmesidir (15).

iii) Blastik Faz (Blastik Kriz):

Blastik kriz KML değerlendirmesinde son evreyi oluşturmaktadır. Hızlı seyir ve kısa sağkalım ile birliktedir. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre blastik faz tanısı için aşağıdakilerden en az birisi olmalıdır (48);

- Periferik kandaki beyaz kürelerde veya kemik iliğindeki hücrelerde myeloblast oranının %20 veya daha fazla olması
- Kemik iliği biyopsisinde geniş blast kümelerinin varlığı
- Ekstramedüller blast proliferasyonunun olması

Hastaların tümü kronik fazdan akselere ve blastik faza sistematik bir şekilde geçmez. Blastik faz, mevcut bir uyarı olmaksızın, oldukça beklenmedik bir şekilde meydana gelebilir. Blastik fazda artmış sıklıkta santral sinir sistemi tutulumu, lenf nodu kloromaları gibi önceki fazlardan farklı klinik bulgular görülebilir (46).

Prognostik Faktörler

KML' li hastaların klinik sonuçları değişkenlik göstermektedir. İmatinib mesilat tedavisi öncesi hastaların %10' unda 2 yıl içerisinde ve sonrasında her yıl %20' sinde ölüm beklenmekteydi ve KML' li hastaların ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 4 yıldır. KML' de prognostik faktörlerin tanımı; en uygun tedavi seçiminde, risk ayarlı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, klinik çalışmalarda tedavi gruplarının seçiminde ve farklı çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında faydalı olabilir. Bu yüzden KML' de farklı risk gruplarını belirleyen çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan skora sistemleri prognostik faktörlerin multideğişkenli analizleri yapılarak elde edilmiştir. Sokal indeksi ve daha yeni bir skora sistemi olan Hasford skoru en sık kullanılan skora sistemleridir. Sokal indeksinde, dolaşımdaki blast yüzdesi, dalak boyutu, trombosit sayısı, sitogenetik klonal evrim ve yaş en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bu sistem kemoterapi almış hastalara dayanılarak yapılmıştır. Hasford sistemi interferon- α tedavisi alan hastaların verilerine göre geliştirilmiştir. Bu sistemde yaş, dalak boyutu, dolaşımdaki blast yüzdesi, trombosit

sayısı, eosinofil ve bazofil yüzdesi en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Sokal indeksinden farkı, klonal evrimin göz ardı edilmesi ve eosinofil ve bazofil yüzdelerinin skorlamaya eklenmesidir (17, 49, 50, 51, 52). Tablo 2.1’ de Sokal ve Hasford risk skorlamasında kullanılan parametreler ve hesaplama yöntemi gösterilmiştir.

KML Ayırıcı Tanı

KML’ nin erken aşamasında infeksiyon ilişkili reaktif lökositozdan ayrımı yapılmalıdır. Bu durumda beyaz küre sayısı genelde 50000/mcL’ nin altındadır, toksik granulasyon gözlenir, lökosit alkalen fosfataz skoru normal veya artmıştır ve BCR-ABL negatiftir. Kortikosteroidler nadir olarak aşırı nötrofili ve sola kaymaya neden olabilirler ancak bu tablo genellikle kısa süreli ve kendini sınırlayıcıdır. Yine diğer myeloproliferatif ve myelodisplastik sendromlar KML ayırıcı tanısında yer almaktadır. Blastik veya akselere fazdaki hastalar akut lösemiler ile karıştırılabilir (14).

Tablo 2.1 Sokal (Sokal ve arkadaşları 1984) ve Hasford (Hasford ve arkadaşları 1998) risk skorlaması

	Sokal skoru¹	Hasford skoru²
Değişkenler		
Yaş	$0.0116 \times (\text{yaş} - 43.4)$	$0.6666 \times \text{yaş}$ (yaş > 50 ise)
Dalak Boyutu ³ (db)(cm)	$+0.0345 \times (\text{db} - 7.51)$	$+0.042 \times \text{db}$
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 , %		$+0.2039 \times (\text{bazofil} > \%3 \text{ ise})$
Eosinofil ⁴ , %		$+0.0413 \times \text{eosinofil}$
Rölatif risk		
Düşük Risk	<0.8	<780
Orta Risk	0.8-1.2	781-140
Yüksek Risk	>1.2	>1480

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

2.1.6. KML Tedavisi

KML, uzun yıllar boyunca hidroksiüre ve busulfan gibi kemoterapötik ilaçlarla tedavi edildi. Bu ilaçlar hastalığın klinik belirtilerini kontrol altına alabiliyorlardı ancak malign klonun eliminasyonunu sağlamada yetersiz kalıyorlardı. Bu yüzden hastalığın doğal seyrinde herhangi bir değişiklik olmadı (11). İnterferon alfa (IFN- α)'nın KML tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte sonuçlar değişti ve ilk kez sitogenetik yanıt sağlayabilen bir tedavi rejimi ortaya çıktı (12). KML tedavisinde diğer bir önemli kırılma noktası allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN)'nin tedavide kullanılmaya başlanmasıdır. KML hastalarının sadece bir

kısmına uygulanabilmesi ve belirgin riskler içermesine rağmen AHKHN' nin önemli sayıda hastada uzun süreli remisyon sağlayabildiği gösterildi. AHKHN' deki ilerlemelerle birlikte, riskler azaldı ve bu tedavi şekli daha fazla hastada kullanılmaya başlandı. Böylece uzun yıllar boyunca KML hastaları; uygun donör varlığı, hastanın klinik karakteristikleri ve diğer özellikler göz önünde bulundurularak AHKHN veya IFN- α ile tedavi programına alındılar. BCR-ABL' yi hedefleyen ajanların geliştirilmesiyle yeni tanı KML hastalarının prognozunda ve kullanılan tedavi rejimlerinde dramatik bir değişiklik meydana geldi. Günümüzde KML tedavisinde standart tedavi olarak, oral tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmaktadır. IFN- α artık başlangıç tedavisi olarak kullanılmamakta ve AHKHN çoğunlukla TKİ' lerine yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Yine imatinib tedavisine yanıt vermeyen hastalarda remisyon sağlayabilen yeni daha potent TKİ' leri de geliştirilmiştir (13,15).

KML' de yanıt değerlendirmesinde hematolojik, sitogenetik ve moleküler değerlendirmeler kullanılır. Tablo 2.2' de KML' de tedaviye yanıt kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2.2. KML' de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Yanıt Düzeyi	Tanım
Tam hematolojik yanıt	Normal kan sayımı ve lökosit diferansiyasyonu (lökosit<10000/mm ³ , trombosit< 450000/mm ³ , myelosit+metamyelosit< %5,bazofil< %20, blast(-)), ekstra medüller hastalığın olmaması
Minimal sitogenetik yanıt	Ph kromozom pozitif metafaz oranı %66-95 ¹
Minör sitogenetik yanıt	Ph kromozom pozitif metafaz %36-65 ¹
Kısmi sitogenetik yanıt	Ph kromozom pozitif metafaz %1-5 ¹
Major sitogenetik yanıt	Ph kromozom pozitif metafaz %0-35 ¹
Tam sitogenetik yanıt	Ph kromozom pozitif metafaz %0 ¹
Major moleküler yanıt	BCR-ABL m-RNA da 3 log veya daha fazla azalma veya BCR-ABL oranı < %0.10
Tam moleküler yanıt	RT-PCR da negatiflik

1. En az 20 metafaz analiz edilmelidir.

Tirozin Kinaz İnhibitörlerinden Önceki Dönem

Kemoterapi

1950' li yıllarda oral alkileyici ajan olan busulfan KML tedavisinde başlıca kullanılan ajandı. Busulfan kullanımı kolay ve görece ucuz bir ilaçtı. Hidrolizasyona yol açarak methansulfonat gruplarının serbest kalmasına yol açmakta ve bunun sonucu oluşan karbonyum iyonları DNA yapısını bozarak etki göstermekteydi. Busulfan tedavisi uzamış ve ağır myelosüpresyona yol açmaktaydı. Aynı zamanda idiosenkrotik bir akciğer reaksiyonuna yol açabilmekteydi. 1970' li yıllarda hidroksiüre, busulfan yerine kullanılmaya başlandı. Daha az yan etkiyle daha hızlı fakat geçici bir hematolojik remisyon sağlamaktaydı. Hehlmann ve arkadaşları tarafından yapılan randomize bir çalışmada hidroksiüre ile tedavi edilen hastaların busulfanla tedavi edilenlere göre daha uzun bir yaşam süresine sahip olduğu gösterildi (53). Ancak bu tedavilere rağmen hastaların çoğunda blastik faza transformasyon meydana gelmekteydi. Sonuç olarak bu ajanlar hastalara bazı klinik faydalar sağlasa da hastalığın doğal seyrinde belirgin bir değişikliğe yol açmamaktaydı (13).

İnterferon-alfa

IFN- α ' nın kullanılmaya başlanmasıyla KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. IFN- α , busulfan ve hidroksiüre ile karşılaştırıldığında yaşam süresi açısından belirgin bir avantaj sağlamıştır (54). Etki mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak IFN- α ' nın immün sistem üzerinde çok geniş bir etkisinin olduğu bilinmekte ve bu mekanizmanın KML' deki anti lösemik etkinin en azından bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. IFN- α aynı zamanda antiproliferatif ve antiangiogenik etkiye sahiptir. IFN- α , KML tedavisinde kalıcı sitogenetik yanıt sağlayan ilk ajandır (13). Hastaların %20-25' inde tam sitogenetik yanıt(TSY) sağlayabildiği gösterilmiştir (55). IFN- α ve sitarabin (ARA-C) kombinasyonu ile yanıt oranları daha da yükselmiştir (56, 57).

IFN- α ile tedavi sırasında hastalarda akut ve kronik yan etkiler görülebilir. Akut yan etkiler (nezle benzeri semptomlar) tedavinin başlangıç aşamasında sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bu semptomların çoğu asetaminofene yanıt verir ve bir iki hafta içerisinde taşiflaksi gelişir. Yorgunluk ve letarji, depresyon, kilo kaybı, myalji ve artralji gibi kronik yan etkiler hastaların yarısında gözlenebilir ve genellikle doz kısıtlanması gerektirir. Hastalar aynı zamanda öksürük, postnazal akıntı ve ciltte kuruluk gibi semptomlardan da yakınabilirler. Nadiren, immün trombositopenik purpura ve anemi gelişebilir. Yine uzun süreli tedavi ile hipotirodizm ve generalize otoimmün fenomen gibi geç otoimmün yan etkiler gözlenebilir (17).

IFN- α ile yapılan çalışmalar sonucunda ilaç tedavisi ile sitogenetik yanıt elde edilebileceği ve bunun sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir (53, 58, 59). Multideğişkenli bir analizde IFN- α tedavisi ile sitogenetik yanıt elde edilmesinin artmış sağkalımla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Yine güncel veriler ışığında TSY elde edilen hastaların %78' inin 10 yıldan sonra halen hayatta olduğu görülmüştür (58).

Bu çalışmalar sitogenetik ve moleküler düzeyde yanıtın önemini anlamamıza yardımcı olmuştur. Sitogenetik yanıt ve artmış sağkalım arasında bu denli bir ilişki bulunması KML hastalarının tedavisinde sitogenetik yanıtın temel amaç olmasını sağlamıştır (13).

BCR-ABL Tirozin Kinazı Hedefleyen Tedaviler:

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 inhibitörlerinin (imatinib, dasatinib, nilotinib ve diğerleri) daha önceki ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt oranları sağladığı görüldü (13).

İmatinib Tedavisi:

İmatinib, klinik olarak değerlendirilen hedefe yönelik ilk tedavi yöntemlerinden biridir. 1998 yılında spesifik BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde ve prognozunda yeni bir dönem başladı. 1998 yılının haziran ayında imatinible faz 1 klinik çalışmalara başlandı. IFN- α ' ya dirençli veya refrakter kronik faz KML hastalarına 300 mg veya daha yüksek dozda imatinib mesilat tedavisi başlandı. Çalışmaya alınan 54 hastanın 53' ünde 4 hafta içinde tam hematolojik yanıt (THY) elde edildi. 5 ay içinde 29 hastada sitogenetik yanıt (17 sinde major sitogenetik yanıt (MSY), 7 sinde tam sitogenetik yanıt (TSY)) elde edildi. Bazı hastalarda bulantı, myalji ve ödem gibi kontrol edilebilir yan etkiler tespit edildi. Hastaların %16' sında trombositopeni, %14' ünde nötropeni tespit edildi. Her ne kadar takip süresi kısada olsa bu çalışmayla TKİ' lerinin KML tedavisinde oldukça etkin ajanlar olduğu gösterilmiş oldu (13).

İmatinib ile yapılan faz 1 çalışmalarının başarısı daha büyük ölçekli faz 2 ve faz 3 çalışmalarının yapılmasına olanak verdi. Standart doz imatinib (400 mg/gün), IFN- α tedavisine yanıt vermeyen hastalarda değerlendirildi. On sekiz aylık ortalama takip süresinde, hastaların %95 inde (THY), %60' ında MSY elde edildi (60). Altı yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımın %61, genel sağkalımın ise %76 olduğu belirtildi (61).

Standart doz imatinibin KML'nin ilk basamak tedavisinde kullanılması IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) çalışmasıyla değerlendirildi. (62,63). Randomize 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. IRIS çalışmasında 60 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 (62). İmatinib kullanan hastalarda hesaplanan 5 yıllık sağkalım daha önce yapılmış tüm

prospektif çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur (62). Bütün bu veriler ışığında imatinib, KML tedavisinde standart hale gelmiştir.

İmatinib aynı zamanda akselere ve blastik fazdaki KML hastalarında da faz 2 çalışmalarda denenmiştir. Hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları kronik fazdaki hastalara göre oldukça düşük bulunmuştur. Tahmini 4 yıllık yaşam süresinin akselere fazda yaklaşık %40, blastik fazda ise %10' dan az olduğu görülmüştür (64, 65, 66). Her ne kadar bu oranlar önceki ilaç tedavilerine göre daha iyi olsa da bu hastalarda imatinib sıklıkla allojenik nakile bir köprü vazifesi görmesi için kullanılmaktadır (67).

İmatinib Yan Etkileri, Tedavi Takibi ve Yanıt Kriterleri

İmatinib tedavisi ile bulantı, ishal, nötropeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, döküntü, halsizlik yorgunluk, kas krampları, artralji, jinekomasti, konjestif kalp yetmezliği, hipofosfatemi, makrositik anemi anemi gibi yan etkiler gözlemlenmiştir. Bu yan etkilerin çoğu hafif şiddette olup tedavinin ilk birkaç ayı içinde geçmektedirler. 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 (67,68).

KML için oluşturulan tedavi kılavuzları imatinib tedavisinin başarısız olduğu hastaların nasıl tedavi edileceği üzerine odaklanır. KML hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar imatinib tedavisine daha erken yanıtın daha iyi sonuçlarla uyumlu olduğunu göstermektedir (62, 69-71). Bu yüzden imatinibe yanısızlık veya suboptimal yanıt tanımları önerilmiştir (72, 73). The European LeukemiaNet (ELN) kılavuzları suboptimal yanıtı, “devam eden imatinib tedavisinden halen

azımsanmayacak derecede fayda görebilir ancak uzun vadede optimal sonuç elde edilme olasılığı düşüktür bu yüzden diğer tedavi seçenekleri açısından hastanın değerlendirilmesi uygundur” şeklinde tanımlamıştır (72). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ELN kılavuzlarına göre suboptimal yanıt olan hastaların optimal yanıt olan hastalara göre daha kötü bir prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (74,75).

2006 yılında yayınlanan ELN kılavuzlarında; 3 ay sonunda THY’ dan az, 6 ay sonunda MSY’ dan az, 12 ay sonunda TSY’ dan az veya 18 ay sonunda major moleküler yanıt (MMY)’ dan az yanıt oranları suboptimal yanıt olarak tanımlanmıştır (72). Üç ay sonunda hiçbir hematolojik yanıt olmaması, 6 ay sonunda hiçbir sitogenetik yanıt olmaması veya THY elde edilememesi, 12 ay sonunda MSY elde edilememesi, 18 ay sonunda TSY olmaması veya herhangi bir zamanda THY veya TSY’ ın kaybolması başarısızlık olarak tanımlanmıştır (72). İleri evre KML hastalarında bu kriterler tanımlanmamıştır ve bu hastalarda TKİ tedavisi başladıktan sonra esas amaç AHKHN açısından değerlendirme olmalıdır (76).

KML’ de ilaç tedavisine yanıtın değerlendirmesi hakkında bilgiler veren çeşitli test yöntemleri mevcuttur. Efektif bir monitorizasyon için göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, optimal değerlendirme sıklığıdır. Kılavuzlar tarafından önerilen değerlendirme sıklığı; THY elde edilene kadar 2 haftada bir, sonrasında 3 ayda bir hematolojik yanıtın değerlendirilmesi, TSY elde edilene kadar 6 ayda bir, sonrasında 12 ayda bir sitogenetik yanıtın değerlendirilmesidir. Yine moleküler değerlendirmenin her 3 ayda bir ancak BCR-ABL1 transkript düzeyinde artış varsa aylık olarak yapılması önerilmektedir (Tablo 2.3)(72, 73, 77). Moleküler testlerin diğer yöntemlere göre yaygınlığı daha azdır. Tedavinin ilk 6 aylık sürecinde BCR-ABL1 transkript düzeylerinde düşüş elde edilemeyen hastalarda MMY elde edilme olasılığı azalmaktadır ve bu hastalarda progresyon riski daha fazla olmaktadır (69,78). Bu yüzden tedavi başladıktan sonraki erken moleküler monitorizasyon tedaviye başarısızlık veya suboptimal yanıt riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde faydalıdır (76). Tablo 2.3’ de imatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı, Tablo 2.4’ de suboptimal yanıt ve yanıtsızlık tanımları gösterilmiştir.

Tablo 2.3. İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında önerilen yanıt değerlendirme sıklığı (73)

Parametre	Önerilen değerlendirme sıklığı	
	Başlangıç monitorizasyonu (suboptimal yanıt açısından)	Takip monitorizasyonu (relaps açısından)
Hematolojik	2 haftada bir	THY elde edildikten sonra 3 ayda bir
Sitogenetik	6 ayda bir	TSY elde edildikten sonra 12 ayda bir
Moleküler	3 ayda bir	3 ayda bir ancak BCR-ABL1 transkript düzeyinde artış varsa ayda bir ¹
1. BCR-ABL1 transkript düzeyinde 2 kat artış veya MMY elde edilmişse kaybının olduğu durumlarda		

Tablo 2.4. İmatinib tedavisi başlanan kronik faz KML hastalarında direnç (suboptimal yanıt ve yanısızlık) tanımları (73)

Parametre	Direnç tanımı	
	Suboptimal yanıt	Başarısızlık
Hematolojik	3 ay içinde THY elde edilememesi	3 ay içinde hematolojik yanıt elde edilememesi, THY herhangi bir zamanda kaybı
Sitogenetik	6 ayda içinde MSY elde edilememesi, 12 ay içinde TSY elde edilememesi	6 ay içinde sitogenetik yanıt elde edilememesi, 12 ay içinde MSY elde edilememesi, 18 ay içinde TSY elde edilememesi, TSY' ın herhangi bir zamanda kaybı
Moleküler	18 ay içinde MMY elde edilememesi, MMY' ın herhangi bir zamanda kaybı	Değerlendirmede kullanılmaz

İmatinib Direnci:

Her ne kadar imatinib yüksek sıklıkla tatmin edici yanıtlar sağlasa da primer ve sekonder direnç KML' nin her evresinde görülebilmektedir. İmatinib direncinin komplike bir mekanizması bulunmaktadır. Yayınlanan çalışmalarda direncin çeşitli tanımları kullanılmıştır. Genellikle primer ve sekonder (kazanılmış) olmak üzere iki tip dirençten söz edilmektedir. Primer direnç, hematolojik, sitogenetik veya moleküler seviyede tanımlanabilir. Kazanılmış direnç tanımı ise; akselere veya blastik faza progresyon, THY veya sitogenetik yanıt kaybı, BCR-ABL transkript sayısında 5-10 katlık bir artış olarak belirtilmektedir (79).

Direnç mekanizması üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır. Ancak primer direnç mekanizması tam olarak çözülememiştir. Genel olarak imatinib direncinin moleküler mekanizması ile ilgili BCR-ABL bağımsız ve BCR-ABL bağımlı olmak üzere iki muhtemel kategoriden bahsedilebilir. Birinci kategoride lösemik hücrelerde sekonder onkojenik değişiklikler meydana gelir ve bu durum BCR-ABL' den bağımsız olarak hücre proliferasyonunu mümkün kılar. Bu senaryoya göre BCR-ABL, artık uygun bir hedef değildir ve en ideal BCR-ABL inhibitörü bile bu durumda etkisiz kalır. Ancak, BCR-ABL bağımsız mekanizmalar nadir görülen olaylardır (80).

BCR-ABL bağımlı kategoride, ilacın efektif olarak hedef BCR-ABL proteinini devre dışı bırakması, hasta veya lösemik klon kaynaklı bazı değişikliklerle önlenmektedir. Hasta kaynaklı direnç, karaciğerde p450 enzim sistemi yoluyla, imatinibin enzimatik modifikasyonu veya ilaç aktivitesini nötralize edici protein (örneğin, alfa 1 asit glikoprotein) üretimi şeklinde olabilir (81, 82). Lösemik klon veya hücre içi direnç mekanizması ise hedef BCR-ABL tirozin kinazın modifikasyonu ile oluşabilmektedir. Bu modifikasyonlar, gen amplifikasyonu, BCR-ABL kinaz nokta mutasyonları veya multidrug direnç genlerinin aşırı ekspresyonu ile oluşabilir. Bu mekanizmalar içerisinde en sık çalışılan BCR-ABL kinaz mutasyonlarıdır. Bugüne kadar imatinibe BCR-ABL duyarlılığını etkileyen en az 50 BCR-ABL mutasyonu saptanmıştır. Nokta mutasyonların direnç yol açma dereceleri değişebilir. En yüksek derecede in vitro ve klinik direnç derecesi ile ilişkili mutantlar Y253H, E225K, F317L ve T315I' dır. Bu mutasyonların hepside imatinib için moleküler temas yerleri ile ilişkilidir. T315I mutanı yalnızca imatinibe değil ayrıca dasatinib ve nilotinib gibi yeni tirozin kinaz inhibitörlerine de mutlak direnç sağlar (83-85).

İmatinibe Karşı Gelişen Suboptimal Yanıt ve Direnç Yönelik Stratejiler:

Kılavuzlar sadece tedaviye başarısızlık sonrası değil aynı zamanda suboptimal yanıt sonrası da alternatif tedavi yöntemlerinin göz önünde bulundurulmasını önerirler (72, 73). Başlangıç 400 mg/gün imatinib tedavisi sonrası

imatinib doz arttırılması(600 veya 800 mg), dasatinib, nilotinib, AHKHN veya yeni bir ajanla klinik çalışma gibi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (76).

Dasatinib, Nilotinib ve Diğer Gelişme Aşamasındaki Tirozin Kinaz İnhibitörleri:

Yakın zamanda iki tane oral BCR-ABL TKİ, dasatinib ve nilotinib, imatinib tedavisinin başarısız olduğu KML hastalarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (86-90) .

Dasatinib, imatinib içeren önceki tedaviye dirençli veya refrakter herhangi bir fazdaki erişkin KML hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (91-93). Dasatinib, yapısal olarak imatinibe benzememektedir ve vahşi tip BCR-ABL tirozin kinazı inhibe etmede in vitro olarak imatinibden 325 kat daha etkindir (94). İmatinib ve nilotinibden farklı olarak dasatinibin, BCR-ABL' nin aktif ve inaktif formlarına bağlandığı tahmin edilmektedir. Dasatinib ayrıca potent bir SRC kinaz inhibitörüdür. Aynı zamanda dasatinibin, imatinibe göre daha öncül bir lösemik hücre popülasyonunu hedeflediği öne sürülmektedir (95). Yarı ömrü kısa olmasından dolayı dasatinibin, başlangıçta günde 2 kez 70 mg dozunda kullanılması kabul görmüştür ancak yakın zamanda günlük 100 mg dozunda kronik faz KML hastalarında daha az yan etkiyle aynı etkinliği gösterdiği görülmüştür. Bu yüzden kabul gören uygulama bu hastalarda günlük 100 mg dasatinib kullanılması şeklindedir (96).

Nilotinib, imatinib içeren önceki tedaviye refrakter, kronik faz veya akselere fazdaki erişkin KML hastalarının tedavisinde onaylanmıştır (97,98). Nilotinib, imatinibin kimyasal yapısı modifiye edilerek geliştirilmiştir ve BCR-ABL spesifitesi imatinibe göre daha yüksektir (76). İn vitro olarak BCR-ABL tirozin kinazı inhibe etmede imatinibden yaklaşık olarak 20 kat daha etkilidir (94). Nilotinib günde 2 kez 400 mg dozunda kullanılır.

Hem dasatinib hem de nilotinib, bütün evrelerdeki imatinib dirençli KML hastalarında yüksek oranda sitogenetik ve hematolojik yanıt sağlamıştır(86-93).

İmatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarının çoğunda etkili oldukları görülmüştür. Bu durum, bu ajanların yüksek etkinlikleri nedeniyle, overekspresyon ve amplifikasyon gibi imatinib direnç mekanizmalarının üstesinden gelmeleri ve imatinibden farklı olarak etkinlik için bir taşıyıcıya ihtiyaçları olmaması ile açıklanabilir(99,100). Her iki ajanda in vitro çalışmalarda T315I hariç bütün imatinib dirençli nokta mutasyonu olan hücre dizilerini inhibe etmiştir (94,101-103).

Etkinliklerinin yanında bu ajanların güvenilirlik ve tolerabiliteleride göz önünde bulundurulmalıdır. İmatinib tedavisine refrakter veya dirençli hastalarda, dasatinib ile çalışmalar özellikle günlük 100 mg dozunda bu ajanın çok iyi tolere edildiği görülmüştür. Gelişen yan etkilerin çoğunluğu 1-2. derece yan etkilerdir ve genellikle kendiliğinden veya uygun destek tedavisi ile geçerler. Hematolojik olmayan 3-4. derece yan etkiler sık görülmez (13). Plevral efüzyon ve 3-4. derece sitopeniler görülebilir ve tedaviye ara verilmesi veya doz azaltılmasıyla genellikle düzelirler. Plevral efüzyon tedavisinde diüretikler ve steroid tedavisi kullanılabilir (104). Nilotinible gözlemlenen yan etkilerde çoğunlukla 1-2. derece hafif yan etkilerdir. Derin sitopeni insidansı günlük 100 mg dasatinib ile gözlemlenen sitopeni insidansına benzerdir. Her ne kadar sıklıkla asemptomatik olsa da nilotinib tedavisinin serum lipaz, bilirubin ve ALT/AST artışı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Eğer bu yan etkiler görülürse serum düzeyleri evre 1 veya daha iyi duruma gelene kadar tedaviye ara verilir ve sonrasında tedaviye azaltılmış dozda (400 mg/gün) devam edilir (13).

Bosutinib (SKI-606) ve INNO-406 araştırma aşamasındaki diğer BCR-ABL TKİ' leridir. Bosutinib, imatinib tedavisine yanıt vermeyen kronik faz KML hastalarında faz 2 çalışmalarda değerlendirilmektedir (105). INNO-406' nında imatinib dirençli veya intoleran hastalarda etkinliği olduğu görülmüştür (106). Ancak bu iki ajanında bugüne kadar incelenen diğer TKİ' lerinde olduğu gibi T315I mutantına etkili olmadıkları görülmüştür. Yine bu direnç mekanizmasını kırmak ve mevcut tedavilere dirençli hastaların tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli ajanlar geliştirilmesi için çalışılmaktadır (13). Geliştirilme aşamasında olan bu ajanlar AP24534, XL228, PHA739358 VE DCC-2036 dır (107).

Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli:

KML’ de bilinen tek küratif tedavi yöntemi AHKHN’ dir ve 30 yıllık bir geçmişe sahiptir (108). Doksanlı yıllarda allojenik kök hücre naklinin en sık endikasyonu KML olmakla birlikte, imatinib yanıtlarının görülmesinin ardından KML tanılı transplantasyon sayıları azalmıştır (109).

AHKHN’ nin kür oluşturma potansiyeli bilinmesine rağmen erken dönem morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, blastik faz, akselere faz, T315I mutasyonu olan hastalarda veya TKİ’ lerine yanıt olmayan hastalarda tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmaktadır (110).

Transplantasyon sonucuna etkili faktörler arasında hasta ve hastalığa bağlı, transplantasyon tipine ve donöre bağlı faktörler incelenmiş; hasta yaşı, hastalık evresi, tanı-transplantasyon arasında geçen süre, donör-hasta HLA (Human Leukocyte Antigene) uyumu ile akrabalık ve cinsiyet uyumu gibi faktörler önemli bulunmuş ve Gratwohl risk skoru olarak adlandırılan bir skora ile herhangi bir transplantasyon adayının transplantasyondan sonraki yaşam veya nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir (111).

Tanıdan sonraki bir yıl içerisinde HLA uyumlu transplantasyon yapılan 40 yaşın altındaki KML hastalarında uzun dönem sağkalım oranlarının %70-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak 60 yaşının üzerindeki hastalarda, transplantasyon sonrası erken dönem mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle uygun bir tedavi seçeneği olmamaktadır (112).

Önceki imatinib tedavisinin, transplantasyon sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Lösemik yükün transplantasyon öncesi imatinib tedavisi ile azaltılmasının transplantasyon sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (113).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 1995 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Ünitesinde izlenen ve dosya kayıtları retrospektif değerlendirme için yeterli verileri içeren, 16 yaş ve üzerinde olan 54 KML hastası alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı ve verilere hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya floresan in situ hibridizasyon ya da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BCR-ABL pozitifliğinin saptandığı hastalar çalışmaya alındı.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün kriterlerine göre imatinib tedavisi başlandığı sıradaki hastalık fazı belirlendi. Dosya kayıtlarından yeterli verilere ulaşılan hastalarda tanı anındaki risk profili Sokal risk skorlamasına göre yapıldı (Tablo 2.1). Sokal risk skoru, <http://www.roc.se/Sokal.asp> internet sitesinden online olarak hesaplandı. Hastaların tümünde, TKİ olarak imatinib tedavisi başlandığı tespit edildi. Hastaların çoğunda imatinib başlangıç dozu 400 mg/gündü. Hastalık fazı ve yan etki şiddetine göre doz ayarlamaları yapıldığı görüldü. Hasta verileri ELN tarafından geliştirilen veri tabanına girilerek (www.leukemia.net) veri standardizasyonu sağlandı.

Hasta kayıtlarındaki standart hematolojik ve kemik iliği tetkikleri incelenerek tedaviye verilen THY ve TSY oranları belirlendi. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri tablo 2.2' de görülmektedir. THY kaybı; hematolojik relaps, TSY kaybı; sitogenetik relaps ve TMY kaybı da moleküler relaps olarak değerlendirildi. İmatinib tedavisinin sonlandırılıp diğer TKİ tedavisine geçme nedenleri; primer imatinib direnci, sekonder (kazanılmış) imatinib direnci ve yan etki olmak üzere 3 grupta incelendi. Tablo 3.1' de çalışmada kullanılan primer ve sekonder imatinib direnç kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 3.1 İmatinib tedavisine primer ve sekonder direnç kriterleri

İmatinib direnç kriterleri		
	Primer direnç	Sekonder (kazanılmış) direnç
Parametre		
Hematolojik	THY elde edilememesi	THY' ın herhangi bir zamanda kaybı
Sitogenetik	6 ay içinde sitogenetik yanıt elde edilememesi, 12 ay içinde MSY elde edilememesi, 18 ay içinde TSY elde edilememesi	TSY' ın herhangi bir zamanda kaybı

Hematolojik, sitogenetik ve moleküler relaps olaylarından herhangi birinin varlığı genel relaps olarak kabul edildi ve relaps bağımsız sağkalım hesaplamalarında bu parametre kullanıldı.

Hastalar, imatinib tedavisi öncesi ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. İmatinib öncesi ilaç kullanımı, hidroksiüre tedavisinden bağımsız olarak IFN- α tedavisi verilmesi olarak tanımlandı.

İmatinib tedavisinin sonlandırılıp diğer bir TKİ tedavisine geçilen hastaların sayı ve takip sürelerinin yetersizliğinden dolayı hastaların yeni tedaviye yanıt oranları değerlendirilmedi.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

07.01.2010 tarihinde Ankara 3 No'lu Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar no: 47.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenlerin relaps bağımsız ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ait kaba sağkalım, 18 aylık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları hesaplandı. Sürekli değişkenlerin hastalıktan bağımsız ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı ise Cox'un Oransal Hazards' Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir değişkene ait rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 43.3 ± 12.8 olarak hesaplandı. Yaş aralığının, 16 ile 81 arasında olduğu görüldü. Hastaların 26' sı (%48.1) erkek, 28' i (%51.9) kadındı (erkek/ kadın oranı: 1/1.07). İmatinib tedavisi başlandığı sıradaki hastalık fazları değerlendirildi. 54 hastanın, 52' si (%96.3) kronik fazda, biri (%1.9) akselere fazda ve biri de (%1.9) blastik fazdaydı. Tanı anındaki sokal risk skoru hesaplamasına göre hastalar değerlendirildi. Hastaların 13' ünün (%24.1) düşük risk grubunda, 11' inin (%20.4) orta risk grubunda, 24' ünün (%44.4) yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Hastaların 6' sında (%11.1) kayıtlar yetersiz olduğu için sokal risk skoru hesaplanamadı. İmatinib tedavisi öncesi hidroksiüre tedavisi verilmesi açısından hastalar değerlendirildiğinde; 45' inin (%83.3) hidroksiüre tedavisi aldığı, 7' sinin (%13) almadığı görüldü ve 2' sinde (%3.7) dosya kayıtlarından yeterli veriye ulaşamadı. İmatinib tedavisi öncesi ilaç kullanımı açısından (hidroksiüre tedavisinden bağımsız olarak IFN- α tedavisi verilip verilmediği) hastalar değerlendirildi. Hastaların 45' inin (%83.3) tedavi almadığı, 8' inin (%14.8) tedavi aldığı görüldü ve 1 hastada da (%1.9) bu açıdan yeterli veriye ulaşamadı. Tablo 4.1' de hasta özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta özellikleri

Değişkenler	n=54
Yaş	43,3±12,8 (16-81)
Cinsiyet	
Erkek	26 (%48,1)
Kadın	28 (%51,9)
Sokal Risk¹	
Düşük	13 (%24,1)
Orta	11 (%20,4)
Yüksek	24 (%44,4)
Belirtilmemiş	6 (%11,1)
Hastalık Fazı²	
Kronik Faz	52 (%96,3)
Akselere Faz	1 (%1,9)
Blastik Kriz	1 (%1,9)
TKİ Öncesi İlaç Kullanımı³	8 (%14,9)

1. Tanı anındaki değerlendirmede
2. İmatinib tedavisi başlandığı sıradaki
3. Hidroksiüre tedavisinden bağımsız olarak

Hastaların tedaviye yanıtları incelendi. THY ve TSY açısından hastalar değerlendirildiğinde, 51 hastada (%94.4) THY sağlandığı ve 41 hastada (%75.9) TSY elde edildiği görüldü. Dosya kayıtlarındaki verilerin yetersizliği dolayısıyla hematolojik, sitogenetik ve moleküler relaps oranları ayrı olarak değerlendirilmedi. Herhangi birinin varlığı genel relaps tanımı içerisinde değerlendirilerek relaps oranı incelendi. Hastaların 17 sinde (%31.5) relaps olduğu, 28' inde (%51.8) relaps

olmadığı görüldü ve hastaların 9' unda (%16.7) dosya kayıtlarından yeterli verilere ulaşılamadı. Hastaların genel takip süresi ortalama 47 (9-169) aydı. Relaps bağımsız takip süresi ortalama 36 ay (3-169) olarak bulundu. İzlemde 4 hastanın öldüğü belirlendi. Tablo 4.2' de tedaviye yanıt, relaps oranları ve takip süresi görülmektedir.

Tablo 4.2 Tedaviye yanıt, relaps oranları ve takip süresi

Değişkenler	n=54
Tedaviye Yanıt	
Tam Hematolojik Yanıt	51 (%94.4)
Tam Sitogenetik Yanıt	41 (%75.9)
Genel Relaps	17 (%31.5)
Ölüm	4 (%7.4)
Relaps Bağımsız Takip Süresi (ay)	36 (3-169)
Genel Takip Süresi (ay)	47 (9-169)

Hastaların tümünde TKİ olarak imatinib tedavisi başlandığı görüldü. 54 hastanın 15' inde (%27.8) imatinib tedavisi sonlandırıldı. İmatinib tedavisi sonlandırılan 15 hastanın 14' ünde (%93.3) tedaviye diğer bir TKİ ile devam edildi. 14 hastanın 11' inde (%78.6) dasatinib, 3' ünde (%21.4) nilotinib tedavisi başlandı. Yeni TKİ kullanım süresinin ortalama 3 ay (1-33) olduğu belirlendi. Tablo 4.3' de hastaların TKİ kullanımıyla ilgili çeşitli özellikler yönünden incelenmesi gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların TKİ kullanımıyla ilgili çeşitli özellikler yönünden incelenmesi

Değişkenler	
İmatinib Tedavisi Başlanan Hasta Sayısı	
54/54 (%100)	
İmatinib Tedavisi Sonlandırılan Hasta Sayısı	
15/54 (%40)	
İmatinib Sonrası Diğer TKİ Tedavisine Geçiş	
14/15 (%93.3)	
Yeni TKİ	
Dasatinib	
11/14 (%78.6)	
Nilotinib	
3/14 (%21.4)	
Ortalama Yeni TKİ Kullanım Süresi (ay)	3 (1-33)

İmatinib tedavisi sonlandırılan 15 hasta incelendi. Hastaların 6' sında (%40) primer imatinib direnci nedeniyle, 7' sinde (%46.6) sekonder imatinib direnci nedeniyle ve 2' sinde (%13.4) yan etki nedeniyle imatinib tedavisinin sonlandırıldığı belirlendi. Tablo 4.4' de imatinib tedavisi sonlandırılma nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 4.4 İmatinib tedavisi sonlandırılma nedenleri

İmatinib tedavisi sonlandırılma nedenleri	n=15
Primer imatinib direnci	6/15 (%40.0)
Sekonder imatinib direnci	7/15 (%46.6)
Yan etki	2/15 (%13.4)

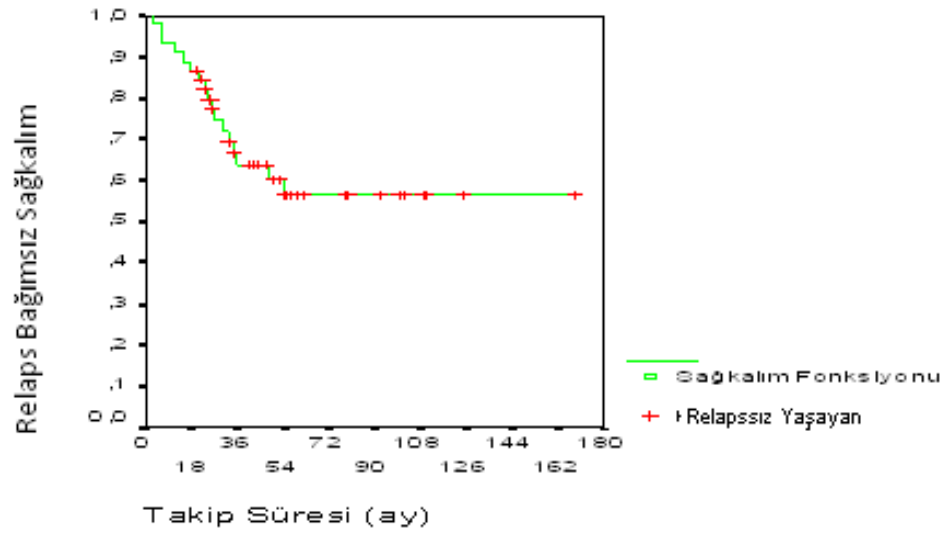
Relaps üzerinde etkili olabilecek sürekli değişkenler incelendi. Yaş ($p=0.224$), sokal skoru ($p=0.70$) ve TKİ başlanmadan önceki hastalık süresinin ($p=0.629$) relaps üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Tablo 4.5’ de yaş, sokal skoru ve TKİ başlanmadan önceki hastalık süresinin relaps üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Relaps üzerinde etkili olabilecek sürekli değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler	Relaps Yok	Relaps Var	p	RR (%95 GA)
Yaş	40,9±12,9	44,8±12,5	0,224	1,024 (0,985-1,065)
Sokal skoru	1,5±2,2	1,7±1,1	0,780	1,031 (0,831-1,279)
Hastalık Süresi ¹	1 (0-66)	0 (0-103)	0,629	0,992 (0,961-1,024)

1. TKİ başlanmadan önceki hastalık süresi, RR: Rölatif risk, GA: Güven aralığı

Relaps üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörler incelendi. Cinsiyet ($p=0.866$), sokal risk grubu ($p=0.358$) ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün ($p=0.184$) relaps bağımsız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Relaps bağımsız sağkalım oranları genel olarak incelendiğinde; relaps bağımsız 18 aylık sağkalımın %86.7, 36 aylık sağkalımın %63.7 ve 60 aylık sağkalımın %56.2 olduğu görüldü. Tablo 4.6’ da relaps üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin incelenmesi gösterilmiştir. Tüm olgulara ait relaps bağımsız sağkalım eğrisi Şekil 4.1’ de verilmiştir.



Şekil 4.1 Tüm Olgulara Ait Relaps Bağımsız Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

Tablo 4.6. Relaps üzerinde etkili olabilecek kategorik faktörlerin incelenmesi

Değişkenler	N	Kaba ¹	18 Aylık ¹	36 Aylık ¹	60 Aylık ¹	Log- Rank	P
Cinsiyet						0,03	0,866
Kadın	23	65,2	91,3	63,8	55,8		
Erkek	22	59,1	81,8	63,3	56,3		
Sokal Risk						2,06	0,358
Düşük	12	75,0	91,7	72,2	72,2		
Orta	11	54,5	90,9	71,6	42,9		
Yüksek	17	47,1	76,5	42,1	42,1		
TKİ Öncesi İlaç						1,76	0,184
Kullanmamış	36	58,3	83,3	56,3	50,7		
Kullanmış	8	75,0	100,0	87,5	75,0		
Genel	45	62,2	86,7	63,7	56,2	-	-

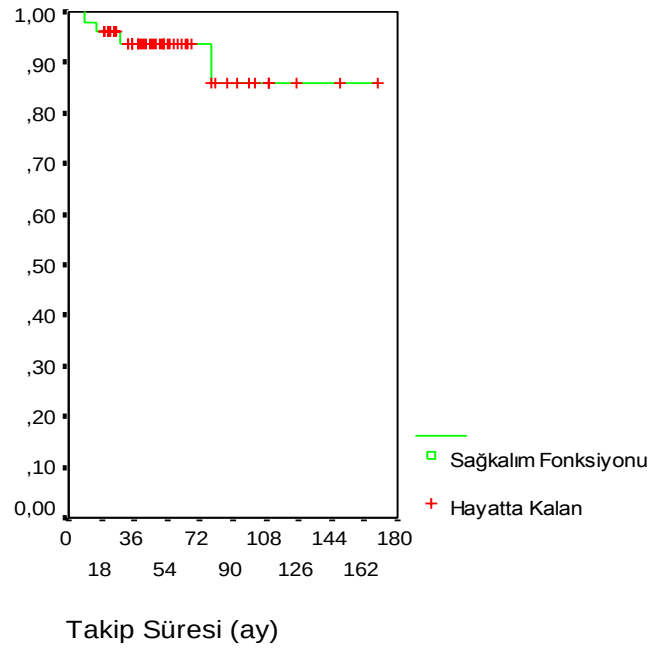
1.Relaps bağımsız sağkalım oranı (%)

Hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %93.7 olarak hesaplandı. Cinsiyet, sokal risk grubu ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’ de sırasıyla tüm olgulara ait genel sağkalım ve sokal risk grubuna göre genel sağkalım eğrileri gösterilmiştir. Tablo 4.7’ de cinsiyet, sokal risk grubu ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerindeki etkisi ve genel sağkalım oranları verilmiştir.

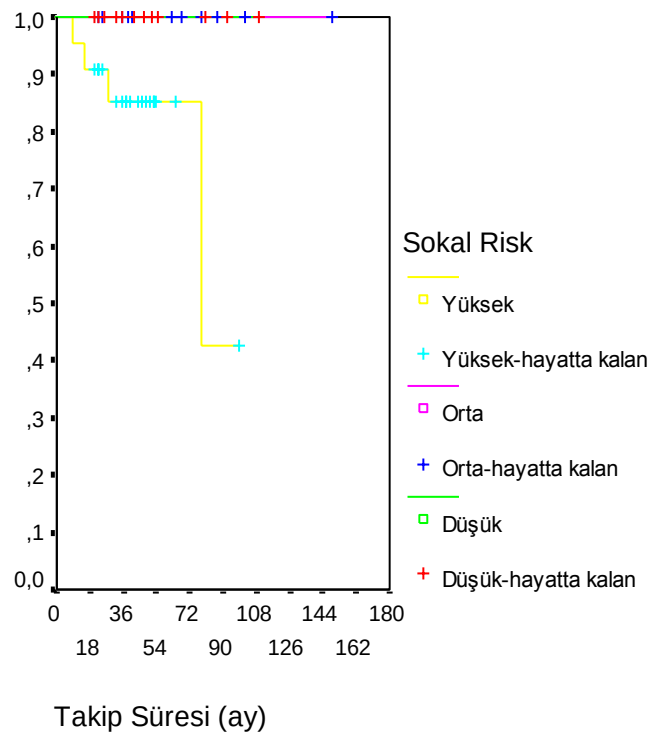
Tablo 4.7 Cinsiyet, sokal risk grubu ve TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım oranları

Değişkenler	N	Kaba ¹	3 Yıllık ¹	5 Yıllık ¹	Log-Rank	p
Cinsiyet					0,97	0,324
Kadın	26	96,1	96,1	96,1		
Erkek	25	88,0	91,4	91,4		
Sokal Risk					5,95	0,051
Düşük	12	100,0	100,0	100,0		
Orta	11	100,0	100,0	100,0		
Yüksek	22	81,8	85,2	85,2		
TKİ Öncesi İlaç					2,49	0,114
Kullanmamış	42	90,5	92,2	92,2		
Kullanmış	8	100,0	100,0	100,0		
Genel	51	92,2	93,7	93,7	-	-

1. Genel sağkalım oranı (%)



Şekil 4.2 Tüm Olgulara Ait Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi



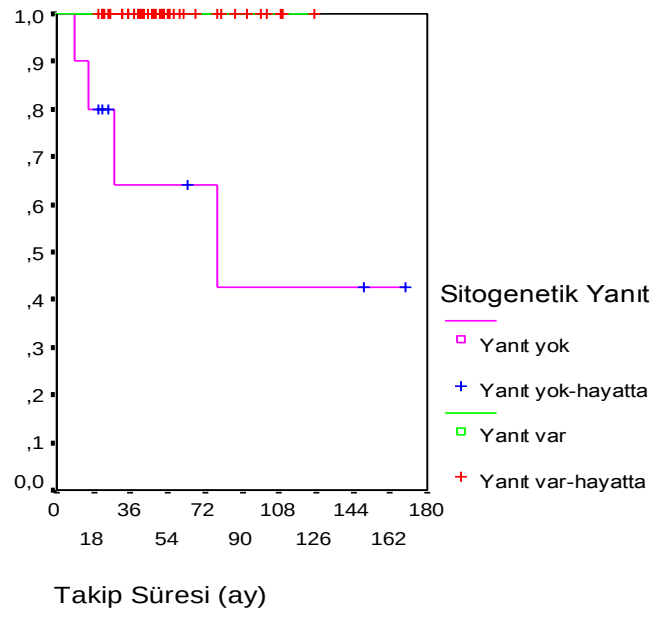
Şekil 4.3 Sokal Risk Grubuna Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri

Çalışmada genel relapsın ve TSY' in genel sağkalım üzerindeki etkisi incelendi. TSY elde edilen hastalarda ($p<0.05$) ve genel relaps olmayan hastalarda ($p<0.05$) genel sağkalım oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.8). TSY ve genel relapsa göre genel sağkalım eğrileri sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.5' de gösterilmiştir. Tablo 4.8' de TSY ve genel relapsın genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım süreleri verilmiştir.

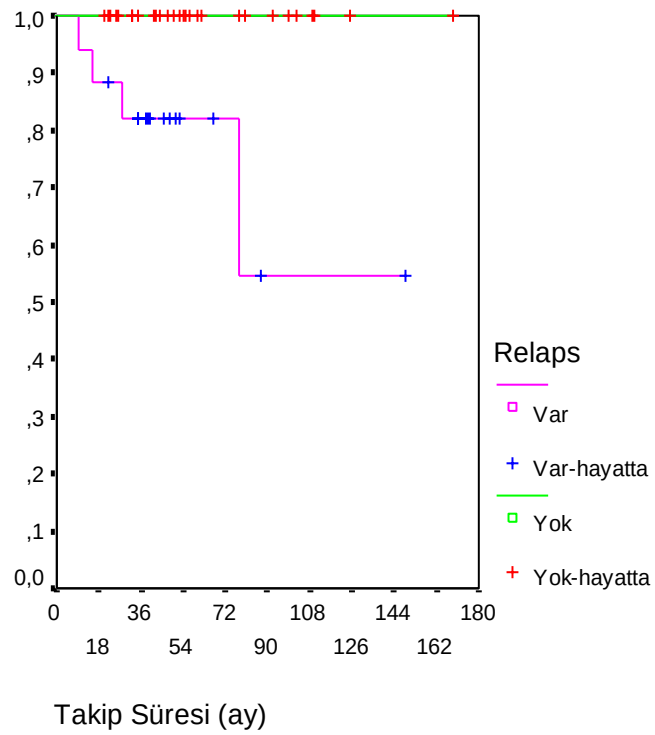
Tablo 4.8 TSY ve genel relapsın genel sağkalım üzerindeki etkileri ve genel sağkalım süreleri

Değişkenler	N	Kaba ¹	3 Yıllık ¹	5 Yıllık ¹	Log-Rank	P
Tam Sitogenetik Yanıt					17,21	<0,001
Yok	10	60,0	64,0	64,0		
Var	40	100,0	100,0	100,0		
Genel Relaps					7,78	0,005
Yok	28	100,0	100,0	100,0		
Var	17	76,5	81,9	81,9		
Genel	51	92,2	93,7	93,7	-	-

1. Genel sağkalım oranı (%)



Şekil 4.4 Tam Sitogenetik Yanıtı Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Şekil 4.5 Genel Relapsa Göre Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri

Yaş, sokal skoru ve TKİ başlamadan önceki hastalık süresinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Yaş, sokal skoru ve TKİ başlamadan önceki hastalık süresinin genel sağkalım üzerindeki etkileri

Değişkenler	Ölüm Yok	Ölüm Var	p	RR (%95 GA)
Yaş	42,8±12,8	44,7±10,3	0,732	1,014 (0,937-1,097)
Sokal Skoru	1,8±2,3	2,2±0,3	0,474	1,134 (0,804-1,601)
Hastalık Süresi ¹	1 (0-103)	0 (0-3)	0,354	0,689 (0,314-1,514)

1. TKİ başlamadan önceki hastalık süresi

5. TARTIŞMA

KML, 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasında meydana gelen resiprokal bir transformasyon sonucu oluşan, primitif hematopoietik kök hücrelerinin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır (1).

KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedavi rejimleri (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Medikal tedavide IFN- α 'nın kullanımı ile birlikte sitogenetik yanıt ve yaşam süresinin uzatılmasından söz edilebilir olmuştur. 1970' li yıllardan itibaren AHKHN ile hastalığın tedavisinde kür şansı doğmuştur. Sonraki yıllarda BCR-ABL füzyon geninin hastalık patogeneziindeki rolünden yola çıkılarak hedeflenmiş tedavilerin aranmasına başlanmıştır. 1998 yılında spesifik BCR-ABL protein tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bugün elimizde yeni TKİ' leride bulunmaktadır ve imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (13).

Çalışmamızda Kasım 1995 ile Aralık 2009 tarihleri arasında merkezimizde KML tanısı ile izlenen 54 hasta değerlendirildi. Ortanca yaş 43.3 (16-81) olarak bulundu ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu değerler literatürdeki KML hastalığı ile ilgili bilgiler ile uyumludur (2,3,7,14). KML tedavisinin dünyadaki seyri ve gelişmesi ile paralel olarak 2000 li yıllardan itibaren merkezimizde imatinib tedavisi ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Druker ve arkadaşlarının imatinib tedavisi verilen IFN dirençli 83 kronik faz KML hastasıyla 1998 yılında yaptığı faz 1 çalışmada THY oranı %98, MSY oranı %31 olarak bulunmuştur. İmatinib tedavisinin IFN tedavisinin başarısız olduğu hastalarda iyi tolere edildiği ve önemli bir antilösemik etkisinin olduğu belirtilmiştir (114).

IFN' a dirençli KML hastalarında Kantarjian HM ve arkadaşları tarafından yapılan bir faz 2 çalışmada hastaların %95 inde THY ve %41 inde TSY elde edilmiştir. Bu çalışmada imatinib tedavisinin IFN tedavisi başarısız olmuş kronik faz

KML hastalarında yüksek oranda hematolojik ve sitogenetik remisyon sağlayan etkin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (60).

Bir faz 3 çalışma olan randomize IRIS çalışmasında hidroksiüre ve anegralid tedavisi dışında tedavi almayan ve son 6 ayda Ph(+) KML tanısı konulan kronik fazdaki 1106 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 553 hastaya imatinib tedavisi ve 553 hastaya da IFN- α / ARA-C kombinasyon tedavisi verilmiştir. 19 aylık ortalama takip süresi sonunda hematolojik ve sitogenetik yanıt, tolerabilite ve akselere balastik faza progresyonu önlemede ilk basamak tedavide IFN- α / ARA-C kombinasyon tedavisine üstünlüğü gösterilmiş ve imatinibin ilk basamak tedavide ilk tercih olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir (63). Randomize IRIS çalışmasında 12. ayda THY oranı %96 ve TSY oranı %69, 60. ayda THY oranı %98 ve TSY oranı %87 olarak bildirilmiştir (62).

Nannya ve arkadaşları tarafından 33 KML hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 12 aylık TSY oranı % 82 ve 5 yıllık TSY oranının %97 olarak belirtilmiştir (115).

Yanmin Zhao ve arkadaşları tarafından retrospektif bir çalışmada imatinib tedavisi verilen kronik faz KML hastalarında THY oranı %94.1 ve TSY oranı % 69.6 olarak bulunmuştur (116).

Kantarjian ve arkadaşları tarafından imatinib tedavisi verilen akselere fazdaki 176 KML hastasının sonuçları, IFN veya diğer ilaçlarla tedavi edilmiş 216 kontrol hastasının sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. İmatinib tedavisi ile THY ve TSY oranları sırasıyla %82 ve %43 olarak bulunmuş ve imatinib tedavisinin önceki tedavi rejimlerine göre akselere faz KML hastalarında daha etkin bir tedavi rejimi olduğu bildirilmiştir(117).

Sawyers CL ve arkadaşları tarafından blastik faz KML hastalarında imatinib ile yapılan bir faz 2 çalışmada THY oranı %52 ve TSY oranı %8 olarak bulunmuştur (66). Palandri ve arkadaşları tarafından imatinib tedavisi verilen blastik fazdaki KML hastalarının, %26' sında THY ve %10' unda TSY elde edilmiştir (118).

Çalışmamızda 54 hastanın 52' si kronik fazda, 1' i akselere fazda ve 1' blastik fazdaydı. Akselere fazdaki hastada, THY ve TSY elde edilirken, blastik fazdaki hastada ise THY ve TSY sağlanamadı. Bizim çalışmamızda THY ve TSY oranları değerlendirilirken; hastalar tedavi başlangıcındaki hastalık evresine, TKİ kullanmaya başlamadan önce IFN kullanma öyküsünün olup olmadığına ve hastalık tanısı ile TKİ tedavisi başlanması arasında geçen süreye göre gruplandırılmadı. Hastaların %94.4' ünde THY ve %75.9' unda TSY elde edildi. Daha önce akselere faz ve blastik fazla yapılan çalışmalarda yanıt oranlarının her ne kadar konvansiyonel kemoterapotik yöntemlere göre üstünlüğü gösterilmişse de, kronik fazla yapılan çalışmalarda elde edilen yanıt değerlerine göre oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Lange T ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, imatinib tedavisi başlangıcındaki hastalık evresine ve imatinib tedavisi öncesi IFN kullanma öyküsüne bakılmaksızın çalışmaya dahil edilen 144 hastanın %41' inde TSY elde edildiği bildirilmiştir (119). Dolayısıyla evre ayrımı yapılmaksızın yapılan bir çalışmada daha düşük yanıt oranlarının elde edilmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda evre ayrımı yapılmaksızın tüm hastaların yanıt oranlarının birlikte değerlendirilmesine rağmen yüksek oranlar elde edilmesi, akselere ve blastik fazdaki hastaların toplam hasta popülasyonunun %3.8' ini oluşturması ile açıklandı. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak imatinib tedavisinin yüksek oranda THY ve TSY sağlayan etkin bir tedavi yöntemi olduğu görüldü.(60, 62, 115-117).

Hasta verilerindeki yetersizliklerden dolayı hematolojik, sitogenetik ve moleküler relaps ayrı olarak değerlendirilmedi. Çalışmamızda genel relaps (hematolojik, sitogenetik ve moleküler relapstan herhangi birinin varlığı) oranı % 31.5 olarak belirlendi. Relaps bağımsız takip süresi ortalama 36 ay olarak bulundu. 18 ve 60 aylık relaps bağımsız sağkalım oranı %86.7 ve %56.2 olarak hesaplandı. Cinsiyet (p=0.866), sokal risk grubu (p=0.358), sokal risk skoru (p=0.780), TKİ öncesi ilaç kullanımı (p=0.184), TKİ başlanmasından önce geçen süre (p=0.629) ve yaşın (p=0.224) relaps bağımsız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. IRIS çalışmasında 60 aylık takipte, sitogenetik veya hematolojik relaps göz önünde bulundurularak hesaplanmış relaps oranı %17 olarak belirtilmiştir. (62). Bir başka çalışmada TMY sağlanan hastaların %40' ında moleküler relaps olduğu

gözlenmiştir (119). Yapılan bir diğer çalışmada imatinib tedavisi verilen hastalarda TMY' ın sürekliliğine bakılmış ve 1 yıl sonunda TMY sağlanan hastaların %83' ünde moleküler relaps olduğu görülmüştür (120). Çalışmamızdaki yüksek relaps oranı; TMY kaybının relaps değerlendirmesinde kullanılmasıyla açıklandı.

Çalışmamızda 54 hastanın 15' inde (%40) imatinib tedavisi sonlandırılmıştır. Bu hastaların %40'ında primer imatinib direnci, %46.6' sında sekonder imatinib direnci ve %13.4' ünde yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Lavallade ve arkadaşları tarafından yeni tanı kronik faz KML hastalarıyla yapılan bir çalışmada, 5 yıllık takip süresinde hastaların %25' inde yetersiz yanıt veya yan etki nedeniyle imatinib tedavisinin sonlandırıldığı belirtilmiştir. İmatinib tedavisi sonlandırılan hastaların %13' ünde sebebin yan etki olduğu bildirilmiştir. (119). Kantarjian ve arkadaşları tarafından imatinib ile yapılan bir faz 2 çalışmada hastaların %13' ünde tedavi sonlandırılmıştır. Bu hastaların %17' sinde tedavi sonlandırma nedeninin yan etki olduğu görülmüştür (60). IRIS çalışmasının 5 yıllık sonuçlarına bakıldığında imatinib tedavisi alan hastaların %28.4 'ünde tedavi sonlandırılmıştır. Tedavisi sonlandırılan hastaların %14.6' sında (tüm hastaların %4' ü) nedeninin yan etki olduğu bildirilmiştir (62). Çalışmamızda, tüm hastaların sadece %4' ünde imatinib tedavisinin yan etki nedeniyle sonlandırıldığı ve imatinib tedavisinin iyi tolere edilen bir tedavi rejimi olduğu görüldü. Elimizde imatinib tedavisinin başarısızlık oranları ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. ELN' in bu konuyla ilgili daha fazla veri sağlamak amaçlı devam eden projeleri bulunmaktadır (121). Günümüzde imatinib tedavisine direnç geliştiren hastalarda kullanılabilecek yeni tedavi seçenekleri klinik uygulamaya geçmiştir (96-98). İmatinib direnci ve prognoza etkisi üzerine yapılacak kapsamlı çalışmaların sayısı arttıkça, tedavi başarısızlığı tanımlaması daha net bir şekilde yapılabilir ve böylece mümkün olan en erken zamanda yeni tedavi rejimlerine geçilebilir.

Randomize IRIS çalışmasında, 60 aylık genel sağkalım %89 olarak bildirilmiştir. TSY sağlanmasının genel sağkalımı anlamlı derecede arttırdığı bildirilmiştir (62). Lavallade ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım oranı %83.2 olarak bildirilmiştir. TSY elde edilmesinin genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı, sokal skorunun sitogenetik yanıt üzerinde anlamlı

etkisini olduğu ancak genel sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (119). Kantarjian HM ve arkadaşları tarafından yapılan IFN tedavisine yanıtız kronik faz KML hastalarıyla yapılan bir diğerk çalışmada, 4 yıllık genel sağkalım oranı %86 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada MSY elde edilen hastalarda genel sağkalımın anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir(122). Kantarjian HM ve arkadaşları tarafından yeni tanı kronik faz KML hastalarıyla yapılan bir çalışmada, 3 yıllık genel sağkalım oranı %96 olarak bulunmuş ve MSY veya TSY elde etmenin genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (123). Aziz Z. ve arkadaşları tarafından kronik faz KML hastaları ile yapılan bir çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım oranı %86 olarak bulunmuştur ve bu çalışmada TSY elde edilmesinin genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiş ve sokal skorunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (124). Wang-Ai Hua ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, öncesinde IFN tedavisi alıp almadığına bakılmaksızın imatinib tedavisi verilen hastalarda 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla, 88.2 ± 2.9 ve 85.1 ± 3.2 olarak bildirilmiştir (125).

Matsuo ve arkadaşları tarafından kronik fazdaki 99 kml hastası değerlendirilmiş. Yeni tanı konulmuş ve imatinib tedavisi başlanmış 43 hasta ile öncesinde IFN tedavisi almış ve imatinib tedavisi başlanmış 56 hasta, genel sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. İstatiksel olarak her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ve imatinib öncesi IFN- α tedavisi almış olmanın genel sağkalım üzerinde olumlu veya olumsuz anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (126).

Scerni ACC ve arkadaşları tarafından, imatinib tedavisi başlanana kadar geçen sürenin MMY üzerine etkisi araştırılmış ve hastalık tanısı ile imatinib tedavisi başlangıcı arasında 1 yıldan az süre olan hastalarda MMY oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (127).

Çalışmamızda, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %93.7 olarak hesaplandı. Cinsiyet ($p=0.324$), TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsü ($p=0.114$), sokal risk grubu ($p=0.051$), yaş ($p=0.732$), sokal skoru ($p=0.474$) ve hastalık tanısı ile TKİ başlaması arasında geçen sürenin ($p=0.354$) genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı

görüldü. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek genel sağkalım oranları elde edildi ve yine literatürle uyumlu olarak TSY yanıt elde edilen hastalarda ($p<0.001$) genel sağkalım oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (62, 116, 118,119). Mevcut çalışmada sokal risk grubunun genel sağkalım üzerinde anlamlı olmasada ($p=0.051$) önemli bir etkisinin olduğu görüldü. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cinsiyetin tedaviye yanıt ve prognoz üzerindeki etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (128). Bizim çalışmamızda da cinsiyetin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı belirlendi (126). Literatürde hastalık tanısı ile imatinib tedavisi başlangıcı arasında geçen sürenin genel sağkalıma etkisini inceleyen araştırmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda ayrıca beklendiği gibi hematolojik, sitogenetik veya moleküler relapstan herhangi birinin varlığının genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi gösterildi. Ancak çalışmamızdaki kısıtlılıklardan dolayı bu parametrelerin bağımsız olarak genel sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmedi. Günümüzde imatinib tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kullanılabilecek yeni TKİ' leri klinik uygulamaya girmiştir. İmatinib başarısızlık kriterleri içerisinde moleküler yanıt yer almamaktadır (72). Bu yüzden özellikle moleküler relapsın genel sağkalım üzerindeki etkisine yönelik kapsamlı çalışmaların yapılması ve moleküler relapsın rolünün net olarak belirlenmesi ile mevcut literatürde yer alan imatinib başarısızlık tanımları geliştirilebilir ve imatinib tedavisinin sonlandırılıp yeni TKİ tedavisine geçiş zamanı optimal olarak belirlenebilir.

Yakın zamanda iki tane oral TKİ, dasatinib ve nilotinib, imatinib tedavisinin başarısız olduğu KML hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (86-90). Araştırma aşamasında bulunan daha yeni TKİ' leride bulunmaktadır. Hem dasatinib hem de nilotinib' in bütün evrelerdeki imatinib dirençli KML hastalarında yüksek oranda sitogenetik ve hematolojik yanıt sağladığı gösterilmiştir ve bu ilaçlarla ilgili devam eden araştırmalar bulunmaktadır (86-93, 129-131). Çalışmamızda, imatinib tedavisi sonlandırılan 15 hastanın 14' ünde yeni TKİ tedavisine geçildi. Bu hastaların 11' inde tedaviye dasatinib, 3' ünde tedaviye nilotinib ile devam edildi. Yeni TKİ

tercihinde ilaca ulaşılabilirlik temel rol oynadı. Hasta sayısının azlığı (n=14) ve takip süresinin kısalığı nedeniyle (ortalama 3 ay) bu ilaçların imatinib tedavisi başarısız olmuş hastalardaki etkinliği değerlendirilmedi. Dasatinib ve nilotinibin, imatinib tedavisinin başarısız olduğu hastalardaki etkinliğinin gösterilmesini ve etkinlik açısından birbirleriyle kıyaslanmalarını sağlayacak şekilde randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Böylece tedavi seçimi yapılırken daha rasyonel kriterler göz önünde bulundurulabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri yetersiz dosya kayıtları ve düzensiz takip sıklığı nedeniyle hasta popülasyonunun az sayıda vakadan oluşmuş olmasıdır. Yine son 2 yıla kadar kemik iliği sitogenetik ve RT-PCR incelemelerinin merkezimizde yapılamaması ve yapılan kemik iliği sitogenetik incelemelerinin önemli bir kısmında metafaz elde edilememesi, kantitatif RT-PCR ölçümlerinin düzenli olarak yapılamaması gibi nedenler çalışma dizaynını etkilemiştir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Ünitesinde TKİ tedavisi verilen KML hastalarında, tedavi etkinliği ve prognoz araştırıldı. Araştırma sonucunda, KML tedavisinde TKİ tedavisinin daha önce yapılan çalışmalarla uygun olarak etkin bir tedavi olduğu ve genel sağkalımı anlamlı oranda arttırdığı görüldü. Hedefe yönelik sinyal transdüksiyonu iletiminin engellenmesinin etkin klinik yanıtlar oluşturması sadece KML örneğinde değil tüm kanser tedavilerinde umut verici niteliktedir.

Çalışmamızda 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı % 93.7 olarak hesaplandı. TSY ve THY oranının sırasıyla % 75.9 ve %94.4 olduğu görüldü. Genel relaps oranı % 31.5 olarak belirlendi. TKİ öncesi ilaç kullanma öyküsünün ve KML tanısıyla TKİ başlangıcı arasında geçen sürenin, genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Bu bulguların literatürdeki bazı çalışmalarla uygun olduğu görüldü. Sokal risk grubunun genel sağkalım üzerinde anlamlı olmasa da önemli bir etkisinin ($p=0.051$) olduğu görüldü. TSY elde edilmesinin genel sağkalımı anlamlı derecede ($p<0.001$) arttırdığı gösterildi.

Çalışmamızda hastaların %40' ında imatinib tedavisi sonlandırıldı. Bütün hastaların % 4' ünde yan etki nedeniyle imatinib tedavisinin sonlandırıldığı görüldü. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak imatinib tedavisini iyi tolere edildiği gözlemlendi. İmatinib tedavisi sonlandırılan hastaların %40' ında sebebin primer imatinib direnci ve %46.6 'sında sebebin sekonder imatinib direnci olduğu görüldü. İmatinib tedavisi başarısızlık oranları ve nedenleri ile ilgili ileride yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar sonucunda, imatinibin KML tedavisindeki rolü tekrar şekillenebilir.

İmatinib tedavisi sonlandırılan 15 hastanın 11' inde dasatinib, 3' ünde nilotinib ile tedaviye devam edildi. Tedavi seçiminde ilaca ulaşılabilirlik ve temel rol oynadı. Bu konuda yapılacak çalışmalarla tedavi seçiminde daha rasyonel kriterler göz önünde bulundurulabilir. Bu ajanların KML tedavisindeki etkinliklerinin uzun

dönemde incelenmesi sonrası tedavide ilk tercih olarak kullanılıp kullanılmayacağı veya bu ajanlarla tedaviye başlama zamanı daha net olarak belirlenebilir.

Sonuçta, imatinib tedavisinin tolere edilebilir, etkin bir tedavi yöntemi olduğu ancak günümüzde daha yeni TKİ' lerinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte TKİ' lerini veya kombinasyonlarını, etkinlik ve tolerabilite açısından birbiriyle kıyaslayacak randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının, KML tedavisinde en uygun tedavi seçeneklerine (özellikle kombinasyon tedavileri yönünden) ışık tutabileceği düşünüldü.

7.KAYNAKLAR

1. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/ macrophage. *Am J Med*, 1977. 63: 125–130
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z ve ark. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 341(3): p. 164-72.
3. Sawyers CL, Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 340(17): p. 1330-1340.
4. Bennett J, Case of hypertrophy of the spleen liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J*, 1845. 64: p. 413-423.
5. Nowell P, Hungerford D. "A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia." *Science* 1960; 132:1497.
6. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973. 243:290-293.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl J Med*, 2003. 349:1451-1464.
8. Deininger MW, Goldman JM ve Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2000. 96: p. 3343-3356.
9. Tefferi A, Thiele J, Orazi A ve ark. 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: 1092–1097.
10. Cortes JE, Talpaz M, Beran M ve ark. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer*, 1995. 75(2): p. 464-470.
11. Garcia-Manero G, Talpaz M ve Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med*, 2002. 41: p. 254-264.

12. 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(12): p. 820-825.
13. Carolina P, Kantarjian HM, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am. J. Hematol*, 2009. 84: 287–293.
14. Keating MJ ve Kantarjian HM. The chronic leukemias in Goldman L ve Ausiello D (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*. 22th edition, Philadelphia 2004: p. 1150-1161.
15. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004. 18: 569–584.
16. Randolph TR: Chronic myelocytic leukemia. Part 1. History, clinical presentation and molecular biology. *Clin Lab Sci*, 2005. 18: 38-48.
17. Wetzler M, Byrd JC ve Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. *Harrison' s Principles of Internal Medicine*. 16th edition, 2005, Bölüm 96, p. 637-641.
18. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988. 319: 990-998.
19. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A ve ark. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma*. 1995; 18: Suppl 1: 37- 42.
20. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996. 10: 751-756.
21. Shepherd P, Suffolk R, Hasley J ve ark. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *Br J Haematol*. 1995. 89: 546-554.

22. Kurzrock R, Shtalrid M, Romero P ve ark. A novel c-abl protein product in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Nature*. 1987, 325: 631-635.
23. Pane F, Frigeri F, Sindona M ve ark. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker. *Blood* 1996;88: 2410-2414.
24. Melo JV, Myint H, Galton DAG ve ark. P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia*. 1994, 8: 208–211
25. Daley GQ, Van Etten RA ve Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990, 247: pp. 824–830.
26. Wang JYJ. Abl tyrosine kinase in signal transduction and cell-cycle regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 1993, 3: 35-43.
27. Sawyers CL. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Surv*. 1992, 15: 37-51.
28. Chung S-W, Daniel R, Wong BY, Wong PM. The ABL genes in normal and abnormal cell development. *Crit Rev Oncog*. 1996, 7: 33-48.
29. McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol*. 1993, 13: 7587-7595.
30. Reuter GW, Fu H, Cripe LD ve ark. Association of the protein kinases c-Bcr and Bcr-Abl with proteins of the 14-3-3 family. *Science*. 1994, 266: 129-133.
31. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH ve ark. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell*. 1991, 66: 161-171.
32. Puil L, Liu J, Gish G, et al. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J*. 1994, 13: 764-773.

33. Sawyers CL, McLaughlin J, Witte ON. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. *J Exp Med*. 1995;181: 307-313.
34. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92: 11746-11750.
35. Afar DE, Goga A, McLaughlin J ve ark. Differential complementation of Bcr-Abl point mutations with c-Myc. *Science*. 1994; 264:424-426.
36. Strife A ve Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol*. 1988; 25: 1-19.
37. Clarkson B, Strife A. Cytokinetic considerations relevant to development of a successful therapeutic strategy in chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk Lymphoma*. 1993, 11: Suppl 1: 101-107.
38. Verfaillie CM, Hurley R, Zhao RCH ve ark. Pathophysiology of CML: do defects in integrin function contribute to the premature circulation and massive expansion of the BCR/ABL positive clone? *J Lab Clin Med*. 1997; 129: 584-591.
39. Cortez D, Kadlec L, Pendergast AM. Structural and signaling requirements for BCR-ABL-mediated transformation and inhibition of apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1995; 15: 5531-5541.
40. Brown RD, Yuen E, Kronenberg H ve ark. Stimulation of persisting colonies in agar cultures by sera from patients with CML and AML. *Blood*. 1986; 68: 37-40.
41. Estrov Z, Kurzrock R, Wetzler M ve ark. Suppression of chronic myelogenous leukemia colony growth by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors: a novel application for inhibitors of IL-1 activity. *Blood* 1991; 78: 1476-1484.
42. Kantarjian H. M, Keating M. J, Talpaz M ve ark. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: analysis of 242 patients. *Am J Med*. 1987; 83: 445-454

43. Ahuja H, Bar-Eli M, Advani SH ve ark. Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6783-6787.
44. Stuppia L, Calabrese G, Peila R ve ark. P53 loss and point mutations are associated with suppression of apoptosis and progression of CML to myeloid blast crisis. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 98: 28-35.
45. Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, Hamman RF Busulfan Venus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 50: 1683, 1982
46. Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia. *BMJ*, 1997, 314: 657-660
47. Mark H. F., Sokolic R. A., and Mark Y., Conventional cytogenetics and FISH in the detection of BCR/ABL fusion in chronic myeloid leukemia (CML). *Exp Mol Pathol*, 2006. 81(1): p. 1-7.
48. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
49. Hochhaus A. Prognostic factors in chronic myeloid leukemia (CML). *Onkologie*. 2008 Nov;31(11):576-8.
50. Sokal JE: Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment. *Baillieres Clin Haematol* 1987; 1: 907–929.
51. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R ve ark. 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: 850–858.
52. J.Hasford, M.Pfirrmann, R.Hehlmann ve ark. Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: Nontransplant therapy. *Semin Hematol*, 2003, 40: 4-12
53. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J ve ark. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993; 82: 398–407.

54. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(21): 1616-1620.
55. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S ve ark. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med* 1995;122:254–261.
56. Guilhot F, Chastang C, Michallet M ve ark. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:223–229
57. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M ve ark. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): Prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003; 17:1529–1537.
58. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE ve ark. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003;97: 1033–1041.
59. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R ve ark. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991;114:532–538.
60. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A ve ark. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–652.
61. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C ve ark. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferonalphatreatment. *Blood* 2008;111:1039–1043
62. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG ve ark. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355: 2408–2417.

63. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA ve ark. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994–1004.
64. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ ve ark. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99: 1928-1937
65. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL ve ark. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials [abstract]. *Blood*. 2004;104:11a. Abstract 23.
66. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E ve ark. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99:3530-3539.
67. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-65.
68. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate.' *Nat Med*, 2007;13:15.
69. Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;120(6):990-999.
70. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Steegmann JL ve ark. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Haematologica*. 2003;88(10):1117-1122.
71. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J ve ark. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*. 2008;112(4):837-845.
72. Baccarani M, Saglio G, Goldman J ve ark. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006 Sep 15;108(6): 1809-1820.

73. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myelogenous leukemia, V.2.2009. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf.
74. Alvarado Y, Kantarjian H, Faderl S ve ark. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients (Pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) [abstract 1932]. *Blood*. 2007;110(11, pt 1):573a.
75. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E ve ark. 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 Dec 1; 112(12): 4437-4444.
76. Jabbour E, Cortes JE ve Kantarjian HM. Suboptimal Response to or Failure of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: What Is the Optimal Strategy? *Mayo Clin Proc*. 2009, February; 84(2): 161–169.
77. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D ve ark. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008 Feb 15; 111(4): 1774-1780.
78. Press RD, Love Z, Tronnes AA ve ark. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*. 2006 Jun 1; 107(11): 4250-4256.
79. Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia- stil a few questions. *Exp Hematol*, 2004, 32: 2-10
80. Wong S ve Witte ON. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 247-306.
81. Gambacorti-Passerini C, Le Coutre P, Zucchetti M ve ark. Binding of imatinib by alpha(1)-acid glycoprotein. *Blood*, 2002. 100(1): p. 367-368.
82. Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P ve ark. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(20): p. 1641-50

83. Branford S ve Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. In: Iland H, Hertzberg M, Marlton P (eds). *Myeloid Leukemia: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. *Methods in Molecular Medicine*, vol 125.
84. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K ve ark. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 2001. 293(5531): p. 876-80
85. Branford S, Rudzki Z, Walsh S ve ark. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood*, 2002. 99(9): p. 3472-5.
86. Cervantes F, Baccarani M, Lipton J ve ark. Dasatinib long-term efficacy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib: A 2-year update of the START-C Study. *Haematologica (EHA Meeting Abstr)* 2008;93:abstract 0934.
87. Guilhot F, Apperley JF, Kim DW ve ark. Efficacy of dasatinib in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib: 2-year follow-up data from START-A (CA180-005). *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)* 2007;110:145a; abstract 470.
88. Kantarjian HM, Giles F, Bhatta K ve ark. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 2-Year Follow-up Results of a Phase 2 Study. *Blood (Ash Annu Meeting Abstr)* 2008;112:abstract 3238.
89. Le Coutre P, Giles F, Hochhaus A ve ark. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. *Blood (Ash Annu Meeting Abstr)* 2008;112:abstract 3229.
90. Giles F, Larson R, Kantarjian H ve ark. Nilotinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) who are resistant or intolerant to imatinib. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstr)* 2008;26:abstract 7017.
91. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M ve ark. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in

chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22: 1200–1206.

92. Guilhot F, Apperley J, Kim DW ve ark. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143–4150.
93. Cortes J, Rousselot P, Kim DW ve ark. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or –intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207–3213.
94. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP ve ark. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500–4505.
95. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ ve ark. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* 2006;107:4532–4539.
96. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW ve ark. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204–3212.
97. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L ve ark. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–2551.
98. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N ve ark. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540–3546.
99. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D ve ark. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: Therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2008;14: 3881–3888.

100. Ross DM ve Hughes TP. Current and emerging tests for the laboratory monitoring of chronic myeloid leukaemia and related disorders. *Pathology* 2008; 40: 231–246.
101. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T ve ark. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: High efficacy of drug combinations. *Blood* 2006;108:2332–2338.
102. Shah NP, Tran C, Lee FY ve ark. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
103. von Bubnoff N, Manley PW, Mestan J ve ark. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). *Blood* 2006;108: 1328–1333
104. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S ve ark. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3908–3914.
105. Cortes J, Kantarjian HM, Kim DW ve ark. Efficacy and safety of bosutinib (SKI-606) in patients with chronic phase (CP) Ph1 chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib. *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)* 2008;112:abstract 1098.
106. Pinilla-Ibarz J, Kantarjian H, Cortes J ve ark. A phase I study of INNO-406 in patients with advanced Philadelphia chromosome-positive (Ph1) leukemias who are resistant or intolerant to imatinib and may have also failed second-generation tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstr)* 2008; 26: abstract 7018.
107. O'Hare T, Eide CA ve Deininger MW. New Bcr-Abl inhibitors in chronic myeloid leukemia: Keeping resistance in check. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 865–878.
108. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED ve ark. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med.* 1979; 300: 333-337
109. Gratwohl A, Brand R, Apperley ve ark. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe: Transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia

Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006; 91: 513-521

110. Osborn M ve Hughes T. Managing imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Hematol*. 2010 Mar;17(2):97-103.
111. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM ve ark. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*.1998; 352: 1087-1092.
112. O'Dwyer ME ve Druker BJ. Chronic myelogenous leukaemia-new therapeutic principles. *J Intern Med*, 2001. 250(1): p. 3-9.
113. Deininger M, Schleuning M, Greinix H ve ark. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*. 2006; 91: 452–459
114. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ ve ark. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-7.
115. Yasuhito Nannya, Hiromitsu Yokota, Yumiko Sato ve ark. Molecular and cytogenetic response of chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate: one institutional experience in Japan. *Int J Hematol*. 2008, 88: 159–164
116. E Yanmin Zhao, Lizhen Liu, Yingjia Wang ve ark. Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a Chinese population. *Int J Hematol*. 2009, 89: 445–451
117. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S ve ark. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer*. 2005; 103(10): 2099-2108.
118. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N ve ark. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow up. *Haematologica*. 2008, 93: 1792-1796
119. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS ve ark. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained

responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26(20): 3358-3363.

120. Lange T, Bumm T, Mueller M ve ark. Durability of molecular remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib vs allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2005 Jul;19(7):1262-1265.
121. http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/registry/imatinib_failure/
Created by: Hellenbrecht (ELIC Project 2) , generated 2008/07/24, last changed: 2008/07/28
122. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S ve ark. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):1979-1988.
123. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S ve ark. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2006 Sep 15;108(6):1835-40.
124. Aziz Z, Iqbal J, Bano K ve ark. Sustained Superior Long-Term Outcomes and Cytogenetic Responses with Imatinib Mesylate in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Report from a Developing Country. *Jpn J Clin Oncol*. 2010, doi: 10.1093/jjco/hyq012
125. Wang AH, Wang YY, Yao Y ve ark. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010 Mar 3;29(1):20
126. Matsuo E, Miyazaki Y, Tsutsumi C ve ark. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in nagasaki prefecture, Japan. *Int J Hematol*. 2007;85:132-139.
127. Scerni ACC, Alvares LA, Beltrão AC ve ark. Influence of Late Treatment on How Chronic Myeloid Leukemia Responds to Imatinib. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009 August; 64(8): 731–734.

128. Lee JP, Birnstein E, Masiello D ve ark. Gender and ethnic differences in chronic myelogenous leukemia prognosis and treatment response: a single institution retrospective study. *J Hematol Oncol*. 2009; 2: 30.
129. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G ve ark. Dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head comparison'. *Leuk Lymphoma*. 2010. Apr; 51(4): 583-591.
130. Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther*. 2007 Nov;29(11):2289-308.
131. Deremer DL, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):1956-75.