



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

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ İKİNCİ VE
ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİSİNDE KULLANILAN TİROZİN
KİNAZ İNHİBİTÖRÜ MOLEKÜLLERİN ETKİNLİK, YAN ETKİ,
SAĞKALIM AÇISINDAN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ**

Dr. Yasemin EVLENDİ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

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

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ İKİNCİ VE
ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİSİNDE KULLANILAN TİROZİN
KİNAZ İNHİBİTÖRÜ MOLEKÜLLERİN ETKİNLİK, YAN ETKİ,
SAĞKALIM AÇISINDAN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ**

Dr. Yasemin EVLENDİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanları: Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU
Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Hematoloji bilim dalına adım attığım ilk andan itibaren olanca pozitifliği ve bilimsel yol göstericiliği ile desteklerini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam sayın Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na,

Tez çalışmamın şekillenmesinden son halini almasına kadar her aşamada bilgisini, deneyimini, özverisini ve bilgeliğini sonsuz ve sınırsız şekilde hep yanımda hissettiğim tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ümit Yavuz Malkan'a,

Hacettepe'deki varlığı ile hep güvende hissetmemi sağlayan, bilimsel vizyoner ufuk açıcılığı ve öğreticiliği ile daima örnek aldığım çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sercan Aksoy'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin Evlendi

ANKARA-2023

ÖZET

Evlendi Y., Kronik Myeloid Lösemi Hastalarının İkinci ve Üçüncü Basamak Tedavisinde Kullanılan Tirozin Kinaz İnhibitörü Moleküllerin Etkinlik, Yan Etki, Sağkalım Açısından Geriye Dönük Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Kronik Myeloid Lösemi (KML); pluripotent hematopoietik kök hücrelerin artmış tirozin kinaz aktivitesi sonucu patolojik düzeyde klonal çoğalmasıyla karakterize myeloproliferatif bir bozukluktur. KML erişkin çağı lösemilerinin yaklaşık olarak %15-20'sini oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörleri dünyasında KML tedavisinin amacı, normal sağkalım süresi ve iyi yaşam kalitesidir. Bu çalışmanın amacı; kronik myeloid lösemi tanısı ile kliniğimizde izlenen hastaların ilk basamak tedavide yanıt oranları, ilk basamak tedavi sonrası ikinci ve üçüncü basamak TKİ tedavisine geçilme oranları, TKİ basamak sayısına etki eden faktörler, ikinci kuşak TKİ olan nilotinib ve dasatinib tedavilerinin etkinlik, yan etki, sağkalım, moleküler yanıt derinliği, moleküler remisyon süresi, MY 4.0 ve MY 4.5 hedeflerine ulaşma oran ve süreleri bakımından geriye dönük incelenmesidir. Çalışmaya 1 Ocak 2002 ve 1 Haziran 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından kronik myeloid lösemi tanısı ile izlenen 105 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda KML tanısı ile ortalanca takip süresi 89(2-334) ay olarak hesaplanmıştır. Tanı anında 102(%97,1) hasta kronik fazda, 2(%2) hasta akselere fazda, 1(%1) hasta ise blastik fazda tanı aldı. Çalışmaya dahil edilen 105 hastadan 3 (%2,9) tanesinin tedavi ve izlem sürecinde akselere faza geçiş yaptığı tespit edildi, yine 3 (%2,9) hastanın izlem sürecinde blastik faza ilerlediği görüldü. KML çalışma hastalarımızda 5 yıllık sağkalım oranı $96,8 \pm 0,019$ olarak hesaplandı. Takipler sırasında herhangi bir nedenle ölüm 6(%5,7) hastada gerçekleşmiştir. KML hastalarında prognostik skorlama sistemleri ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde ELTS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,003$). ELTS risk skoru yüksek olan gruptaki hastalarda genel sağkalım daha kötü olma eğilimindeydi. Sokal, Hasford ve EUTOS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen 105 hastadan 61(%58) tanesi ilk basamakta imatinib tedavisi ile remisyonda izlendi, 43(%40,9) hastada ikinci basamak TKİ tedavisine geçilmesi gerekti, 14(%13,3) hastada ise üçüncü basamak TKİ tedavisine geçildiği görüldü. Tanıda varyant

Ph kromozomu varlığı ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p:0,029$), varyant Ph kromozomu taşıyan hastaların tamamının ikinci basamak TKİ tedavisine geçtiği görüldü. Hastaların tanıda hesaplanan Hasford, Sokal, EUTOS ve ELTS risk grupları ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. İlk basamak TKİ tedavisinde 3.ay ve 6.ayda moleküler yanıtsız olma durumu ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p:0,014$, $p<0,001$). İkinci basamak tedavide 26(%60,5) hastanın dasatinib, 17(%39,5) hastanın nilotinib tedavisi aldığı görüldü. İkinci basamak tedavide dasatinib ile ortanca takip süresi 39(3-102) ay, nilotinib ile ortanca takip süresi 36(2-85) ay olarak hesaplandı. İkinci basamak TKİ tedavisinde erken moleküler yanıt elde etme açısından dasatinib ile nilotinib tedavileri arasında dasatinib lehine olmak üzere, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark bulundu ancak; ikinci basamak tedavide moleküler remisyonda kalma süreleri, MY 4.0 ve MY 4.5 yanıt hedeflerine ulaşma oranları, MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtlarına ulaşma süreleri açısından dasatinib ve nilotinib tedavileri arasında anlamlı fark izlenmedi. Sonuç olarak KML ikinci basamak tedavisinde dasatinib ve nilotinib benzer etkinliğe sahiptir ve KML hastalarının genel sağkalımını öngörmede ELTS risk skorlama sistemi diğer skorlama sistemlerine göre daha başarılıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik myeloid lösemi, ELTS skoru, tirozin kinaz inhibitörleri

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitor Molecules Used in the Second and Third Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia Patients in Terms of Efficacy, Side Effect, and Survival. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Ankara, 2023. Chronic Myeloid Leukemia (CML); it is a myeloproliferative disorder characterized by pathological clonal proliferation of pluripotent hematopoietic stem cells as a result of increased tyrosine kinase activity. CML accounts for approximately 15-20% of adult leukemias. In the world of tyrosine kinase inhibitors, the goal of CML treatment is normal survival time and good quality of life. The aim of this study; response rates of patients with chronic myeloid leukemia in first-line treatment, rates of switching to second and third-line TKI treatment after first-line treatment, factors affecting the number of TKI steps; It was aimed to retrospectively examine nilotinib and dasatinib treatments in terms of efficacy, side effects, survival, molecular response depth and molecular remission period in second-line therapy. Between January 1, 2002 and June 1, 2022, 105 patients followed by Hacettepe University Hospital Department of Hematology with the diagnosis of chronic myeloid leukemia were included in the study. In our study, the median follow-up period with the diagnosis of CML was calculated as 89(2-334) months. At the time of diagnosis, 102 (97.1%) patients were diagnosed in the chronic phase, 2 (2%) patients in the accelerated phase, and 1 (1%) patient in the blastic phase. It was determined that 3 (2.9%) of 105 patients transitioned to the accelerated phase during the treatment and follow-up period, and it was observed that 3 (2.9%) patients progressed to the blastic phase during the follow-up period. The 5-year survival rate in our CML study patients was calculated as $96.8\% \pm 0.019$. During the follow-up, death from any cause occurred in 6 (5.7%) patients. When the relationship between prognostic scoring systems and overall survival in CML patients was examined, a statistically significant relationship was found between ELTS risk groups and overall survival ($p:0.003$). Overall survival tended to be worse in patients in the group with a high ELTS risk score. No statistically significant correlation was found between the Sokal, Hasford and EUTOS risk groups and overall survival. Of the 105 patients included in the study, 61 (58%) were followed in remission with first-line imatinib treatment, and 43 (40.9%) patients were switched to

second-line TKI treatment. It was observed that 14 (13.3%) patients were switched to third line TKI treatment. A statistically significant difference was found between the presence of variant Ph chromosome and the number of TKI steps at diagnosis ($p:0.029$), and it was observed that all patients with variant Ph chromosome were switched to second-line TKI treatment. No statistically significant correlation was found between the Hasford, Sokal, EUTOS, ELTS risk groups calculated at diagnosis and the number of TKI steps. A statistically significant difference was found between the molecular unresponsiveness at the 3rd and 6th months in the first-line TKI treatment and the number of TKI steps ($p:0.014$, $p<0.001$, respectively). It was observed that 26 (60.5%) patients received dasatinib and 17 (39.5%) nilotinib treatment in the second-line treatment. In the second-line treatment, the median follow-up time with dasatinib was 39(3-102) months, and the median follow-up time with nilotinib was 36(2-85) months. A statistically significant difference was found between dasatinib and nilotinib treatments in favor of dasatinib in terms of early molecular response in second-line TKI treatment. There was no significant difference between dasatinib and nilotinib treatments in terms of the rates of reaching MR 4.0 and MR 4.5 responses in the second line treatment, and the time to reach MR 4.0 and MY 4.5 responses. In conclusion, dasatinib and nilotinib have similar efficacy in the second-line treatment of CML, and the ELTS risk scoring system is more successful than other scoring systems in predicting the overall survival of CML patients.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, ELTS score, tyrosine kinase inhibitors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Myeloid Lösemi Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. KML Etiyolojisi	4
2.4. KML’de Patofizyolojik Süreçler.....	5
2.5. KML’de Semptomlar ve Klinik Bulgular	8
2.6. KML’de Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yöntemleri.....	9
2.6.1. Periferik Kan Bulguları	9
2.6.2. Kemik İliği Bulguları	10
2.6.3. Konvansiyonel Sitogenetik İncelemeler.....	10
2.6.4. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)	11
2.6.5. Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)	12
2.6.6. Yeni Nesil Dizileme (YND).....	12
2.7. Kronik Myeloid Lösemi Fazları.....	13
2.7.1. Kronik Faz	13
2.7.2. Akselere Faz ve Blastik Faz	13
2.8. Prognostik Faktörler.....	16
2.9. KML Tedavisi	18
2.9.1. KML Tedavisinde Yanıt Kriterleri ve Tedavi Monitorizasyonu.....	18
2.9.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri Öncesi Tedavi	21
2.9.3. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	22
2.9.3.1. İmatinib Mesilat	22

2.9.3.2. Dasatinib	24
2.9.3.3. Nilotinib	26
2.9.3.4. Bosutinib	27
2.9.3.5. Ponatinib	28
2.9.3.6. Yeni Tirozin Kinaz İnhibitörleri	29
2.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı	35
3.2. Çalışma Katılımcıları	35
3.3. Verilerin Toplanması ve Verilerin Değerlendirilmesi	35
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	36
3.5. Araştırma Bütçesi	37
4. BULGULAR	38
4.1. KML Hastalarının Genel Özellikleri	38
4.2. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisi ve Yanıt Özellikleri	40
4.3. KML Hastalarında TKİ Basamak Sayısı ve İlişkili Faktörler	42
4.4. KML Hastalarında İkinci Basamak TKİ Tedavisi ve Genel Özellikler	48
4.5. KML Hastalarında Üçüncü Basamak TKİ Tedavisi ve Genel Özellikler	51
4.6. KML Hastalarında Sağkalım ve İlişkili Faktörler	52
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABL	: Abelson Geni
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
BCR	: <i>Breakpoint Cluster Region</i>
Bcl-xL,	: <i>B-Cell Lymphoma-Extra Large</i>
Bax	: <i>Bcl-2-Associated x Protein</i>
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DMY	: Derin Moleküler Yanıt
EFS	: Event Free Survival/ Olaysız Sağkalım
ELTS	: <i>EUTOS Long Term Survival</i>
ELN	: European Leukemia Net
EUTOS	: <i>European Treatment and Outcome Study</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinases</i>
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
GRB2	: <i>Growth Factor Receptor-Bound Protein 2</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IS	: <i>International Scale</i>
JAK/STAT	: <i>Janus Kinaz/ Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LAP	: Lökosit Alkalın Fosfataz
MAPK	: MAP Kinaz
mCCI	: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi
MMY	: Majör Moleküler Yanıt
MY 3.0	: BCR-ABL1 Transkript Seviyesi $\leq 0,1$
MY 4.0	: BCR-ABL1 Transkript Seviyesi $\leq 0,01$
MY 4.5	: BCR-ABL1 Transkript Seviyesi $\leq 0,0032$
NEJM	: The New England Journal of Medicine
OS	: Overall Survival/Genel Sağkalım
PGDFR	: <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>

Ph	: Philadelphia kromozomu
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAS	: <i>Rat Sarcoma Virus</i>
RAF	: <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
THY	: Tam Hematolojik Yanıt
TSY	: Tam Sitogenetik Yanıt
YND	: Yeni Nesil Dizileme



ŞEKİLLER

Şekil 4.1. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde Moleküler Remisyon Süresi ve Sağkalım Grafiği, Kaplan-Meier.....	52
Şekil 4.2. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde 3.Ay Moleküler Yanıt Grupları ve Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier	53
Şekil 4.3. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde 6.ay Moleküler Yanıt Grupları ve Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier	54
Şekil 4.4. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisinde 3.Ay Moleküler Yanıt Gruplarına Göre Moleküler Yanıt Oranı, Kaplan-Meier	55
Şekil 4.5. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisinde 6.Ay Moleküler Yanıt Gruplarına Göre Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier	56
Şekil 4.6. KML Hastalarında ELTS Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım Grafiği, Kaplan-Meier	57
Şekil 4.7. KML Hastalarında İkinci Basamak TKİ Tedavisinde Moleküler Yanıtta Kalma Oranı, Kaplan-Meier	58

TABLOLAR

Tablo 2.1.	Akselere Faz ve Blastik Faz Tanımları İçin ELN ve DSÖ kriterleri	14
Tablo 2.2.	Dünya Sağlık Örgütü Akselere Faz Kriterleri.....	15
Tablo 2.3.	KML’de Kullanılan Prognostik Skorlama Yöntemleri	17
Tablo 2.4.	Hematolojik ve Sitogenetik Yanıt Tanımları	19
Tablo 2.5.	IS ve BCR-ABL1 Ekspresyonuna Göre Yanıt Değerlendirme Kriterleri ..	20
Tablo 2.6.	ELN 2020 Moleküler Yanıt Skorlama Sistemi ve Referans Gen Sayıları ..	20
Tablo 2.7	BCR-ABL Transkriptleri ve Logaritmik Karşıkları.....	21
Tablo 2.8.	Kronik Faz KML Birinci Sıra Tedavi Faz 3 Klinik Çalışma Sonuçları.....	30
Tablo 2.9.	Birinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri ELN 2013.....	31
Tablo 2.10.	İkinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri.....	34
Tablo 4.1.	KML Hastalarının Genel Özellikleri.....	39
Tablo 4.2.	İlk Basamak TKİ (İmatinib Mesilat) Tedavisi İle Yanıt Özellikleri.....	41
Tablo 4.3.	TKİ Basamak Sayısı ve İlişkili Faktörler.....	44
Tablo 4.4.	İkinci Basamak TKİ Tedavisi Yanıt Özellikleri	47
Tablo 4.5.	İkinci Basamak TKİ Tedavisi Alan Hastalarda Dasatinib veya Nilotinib Alma Durumuna Göre Yanıt Özellikleri.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Myeloid Lösemi (KML), pluripotent hematopoietik kök hücrelerin artmış tirozin kinaz aktivitesi sonucu patolojik düzeyde klonal çoğalmasıyla karakterize myeloproliferatif bir bozukluktur. KML erişkin çağı lösemilerinin yaklaşık olarak %15-20'sini oluşturur (1). KML patogenezinde 22.kromozomun 11q bandında yer alan *breakpoint cluster region* (BCR) geni ile 9. kromozomun q34 bandında yer alan *Abelson* (ABL) protoonkogenin 22. Kromozom (Philedelphia kromozomu) üzerinde resiprokal translokasyonu t(9,22) (q34,q11) sonucunda oluşan BCR-ABL1 füzyon geni yer alır, bu füzyon genin ekspresyon ürünü olan p210 peptidi, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve myeloid hücrelerde özellikle de granülositer seride kontrolsüz klonal çoğalmayı uyarır (2, 3).

KML tanısında; tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesinin ardından yapılan kemik iliği incelemesi esastır. Konvansiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ve revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleri ile Philadelphia kromozomu, BCR-ABL1 füzyon geni veya BCR-ABL1 füzyon mRNA'sının gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir (4).

Kronik myeloid lösemi hastalarında tedavi amacı klinik, sitogenetik ve moleküler olarak remisyon elde etmek; uzun dönem hastalık kontrolü sağlarken tedaviye bağlı toksisiteyi minimize etmek ve yaşam kalitesini optimize etmektir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle birlikte KML hastalarının beklenen yaşam süreleri neredeyse sağlıklı popülasyona erişmiştir (5). Diğer birçok malign hastalıkta olduğu gibi tanı anındaki hastalık evresi KML hastalarında prognozun en önemli belirleyicisidir. Bugün için KML hastalarında tedavi seçenekleri; Allojeneik kök hücre transplantasyonu, hastalık kontrolü sağlamak amacıyla tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması, bir nedenle tirozin kinaz inhibitörü kullanılamayan veya kırılmalı/ciddi debil hastalarda semptom palyasyonu sağlamak amacıyla kullanılan interferon alfa, hidroksiüre ve sitotoksik ajanlar olarak özetlenebilir.

Bu çalışmanın amacı; Kronik myeloid lösemi tanısı ile kliniğimizde izlenen hastaların ilk basamak tedavisinde yanıt oranları açısından incelenmesi, ilk basamak TKİ tedavisi sonrası ikinci ve üçüncü basamak TKİ tedavisine geçilme oranları, TKİ basamak

sayısına etki eden faktörler, 2. jenerasyon TKİ olan nilotinib ve dasatinib tedavilerinin etkinlik, yan etki, sağkalım, moleküler yanıt derinliği, MY 4.0 ve MY 4.5 hedeflerine ulaşma oranları ve süreleri bakımından geriye dönük incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Myeloid Lösemi Tanımı ve Tarihçesi

Kronik myeloid lösemi(KML); granülositer seride artış ve immatürite ile birlikte sıklıkla anemi, trombositoz, bazofili ve splenomegali ile karakterize olan pluripotent kök hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır (6).

KML hastalığının keşfi 1800'lü yıllara uzanmaktadır. 1845 yılında İskoçya Edinburgh'da bir patolog olan John Hughes Bennett "*Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood*" isimli vaka raporunu *Edinburgh Medical Journal*'da yayınladı, bundan sadece birkaç hafta sonra Almanya Berlin'den Rudolf Virchow da çok benzer bir vaka yayınladı. Bennet vaka raporunda bildirdiği hastada öncelikle bir enfeksiyon varlığını düşünürken, Virchow kısa süre sonra beyaz küre hastalığı veya lösemi olarak adlandırdığı neoplastik bir bozukluktan şüphelenmekteydi. 1872'de Ernst Neumann, lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığını ileri sürmüştür (7). 1960 yılında Nowell ve Hungerford, KML hastalarında yaptıkları incelemelerde hücrelerde anormal derecede küçük bir kromozom olduğunu farkettiler. Philadelphia şehrinde yaşayan araştırmacılar tarafından yapılan bu keşif nedeniyle daha sonra bu kromozomal değişim Philadelphia kromozomu olarak isimlendirildi (Şekil-1)(8). Bu keşfin hastalığın tanısını koyma ve patogenezi incelemek açısından çığır açan bir gelişme olduğu yadsınamaz bir gerçektir. İlerleyen yıllarda kromozomal bantlama tekniklerinin gelişmesiyle kromozomların daha detaylı incelenmesi mümkün oldu. Philadelphia kromozomu üzerindeki değişimin 9. kromozom ile 22. kromozom arasında gerçekleşen resiprokal translokasyon neticesinde oluştuğu Rowley tarafından 1973 yılında tanımlandı (9). Bu füzyon geninin farelerde hastalığı indükleyebilen aktif bir tirozin kinazı (BCR-ABL1) kodladığı, bu füzyon gen ürününün malign dönüşüme neden olan temel etken olduğu, myeloid öncül hücrelerde anormal çoğalma ve lökositoya neden olduğu saptanıldı (10). Ph kromozomu bir insan kanseri ile ilişkilendirilen ilk genetik anormallik olma özelliğini taşımaktadır. Ph kromozomu, KML hastalarından alınan hematopoietik hücrelerde bulunur, ancak kemik iliği fibroblastları dahil olmak üzere hematopoietik olmayan dokularda bulunmaz (11); Ph kromozomu

sonradan kazanılır ve germline yoluyla kalıtılmaz. BCR-ABL1 mRNA, KML'li hastalardan alınan CD34+(progenitör) subpopülasyonlarında bulunabilir (12).

2.2. Epidemiyoloji

KML'nin yıllık insidansı 1-2/100.000 olarak bildirilmekte olup; KML yetişkinlerde yeni teşhis edilen lösemi vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur (13). KML her yaşta görülebilmekle beraber ortalama tanı yaşı 60-65'tir ve insidans yaşla birlikte artar, erkeklerde kadınlardan daha sık (erkek/kadın 1.3-1.5/1) görülür (13). *The American Cancer Society(ACS)*, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde erkeklerde 5120 ve kadınlarda 3740 olmak üzere 8860 yeni KML vakasının teşhis edileceğini, KML nedeniyle erkeklerde 670 ve kadınlarda 550 olmak üzere 1220 ölüm olacağını tahmin etmektedir (14). KML'de Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisinin başarısı ile tüm nedenlere bağlı yıllık ölüm oranının %10-20'lerden %1-2'lere düşmesiyle birlikte, KML prevalansı zamanla artmaktadır. KML'nin tahmini prevalansı 2010'da yaklaşık 70.000, 2020'de 112.000, 2030'da 144.000, 2040'ta 167.000 ve platoya yakın bir prevalansa ulaşacağı 2050'de 181.000'den fazla KML hastasının bulunacağı tahmin edilmektedir (4, 15).

2.3. KML Etiyolojisi

KML etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda bilinen kalıtsal, coğrafi, ailesel veya etnik nedensel bir etyolojik ilişki saptanmamıştır. KML'nin başlatıcı faktörü bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruz kalma ile artan bir risk kaydedilmiştir (16). Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombasından kurtulanlar arasında artan yaygınlıkta gözlemlendiği gibi, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma KML patogenezinde suçlanmıştır (17). Akut myeloid lösemi ile ilişkili olduğu bilinen alkilleyici antineoplastik ajanlar ve benzen maruziyeti ile KML ilişkisi saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda KML'de ailesel bir yatkınlık saptanmamıştır, ancak bazı ailelerde myeloproliferatif neoplazilerle ilişkili olduğu bilinen Ph kromozomu veya janus kinaz 2 (JAK2) mutasyonu gibi sekonder somatik mutasyonlara yatkınlık yaratan bazı otozomal dominant mutasyonların mevcut olabileceği öne sürülmüştür (18-20).

2.4. KML’de Patofizyolojik Süreçler

Kronik miyeloid lösemi (KML) miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına yol açan bir hematopoetik pluripotent kök hücre hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflamalarda miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanır (21). 9. kromozomdaki *Abelson (ABL)* protoonkogeni ile 22. kromozomdaki *breakpoint cluster region (BCR)* geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan resiprokal bir translokasyon [t(9;22) q34;q11)] sonucu ortaya çıkmış anormal 22. kromozom olan Philadelphia (Ph) kromozomu KML olgularının yaklaşık %95’inde tespit edilmektedir; %5-10 vakada ise varyant Philadelphia (Ph) kromozom translokasyonları, bildirilmiştir (22). 22. kromozomun 11q bandında yerleşen *Breakpoint Cluster Region (BCR)* geni serin/threonin kinaz aktivitesine sahip hücre çoğalması ve sinyal üretiminden sorumlu 160 kiloDalton (kDa) ağırlığında BCR proteini üretiminden sorumludur (23). *Abelson (ABL)* geni ise 9.kromozomunun q34 bandı üzerine yer alır ve 145 kDa ağırlığında, tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre döngüsünün düzenlenmesinde sorumlu bir protein sentezinden sorumludur (24).

Kromozom 22'deki kırılma noktasının yerine bağlı olarak, Ph kromozomu translokasyonundan üretilen birkaç farklı BCR-ABL1 füzyon proteini vardır (şekil 2.2). KML’li hastaların çoğunda ve Ph pozitif akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastaların üçte birinde, BCR ekzonları 12 ila 16'yı (önceden b1–b5 olarak adlandırılmakta idi) kapsayan *major breakpoint cluster region (M-bcr)* ile eşlenir ve e13a2 (b2a2) veya e14a2 (b3a2) bağlantıları ile bir füzyon transkriptine ve 210 kDa proteinine dönüşür (25).

Ph pozitif ALL'li hastaların üçte ikisinde ve nadiren KML'li hastalarda, BCR içindeki kesme noktaları, *minor breakpoint cluster region (m-bcr)* olarak adlandırılan e2' ve e2 eksonları arasında 54.4 kb'lik bir alana lokalize olur ve bir füzyon transkripti e1a2'ye yol açar; sonuçta 190 kDa proteinine (p190 BCR-ABL1) çevrilir.

Üçüncü olarak, *mikro breakpoint cluster region (μ-bcr)*, daha indolen bir KML seyri ile ilişkili olduğu bilinen, 230 kDa füzyon proteinine (p230 BCR-ABL1) dönüşen bir füzyon transkripti e19a2 tanımlanmıştır (26). En yüksek intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip füzyon gen ürünü p190 olmakla birlikte diğer füzyon gen ürünleri (sırasıyla p210 ve p230) de intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (27, 28).

Philadelphia kromozomunun protein ürünü olan BCR-ABL1 füzyon proteini, lösemik hücrelere özgüdür ve Ph-pozitif lösemilerde gözlenen tüm anormalliklerin temel nedenidir. BCR-ABL1 füzyon genini oluşturmak için bir araya gelen BCR ve ABL1 genlerinin yapısı hakkında çok şey bilinmekle birlikte, normal işlevleri hakkında sınırlı bilgi vardır. Bu genlerin protein ürünleri, intrinsik onkojenik özelliklere sahip değildir. Ancak birlikte, KML'nin gelişimi için gerekli olan BCR-ABL1 füzyon proteinini üretirler. BCR; BCR (breakpoint cluster region) geninin ürünüdür, 160 kDa moleküler kütleye sahip, 1271 amino asitten oluşan sitoplazmik bir fosfoproteindir (Şekil 2.3). BCR gen ürününün normal işlevi bilinmemektedir ve intrinsik onkojenik özelliği yoktur. ABL1 geni, iki alternatif 5' ekzona sahip 11 ekzon içerir ve yalnızca sekans bakımından farklılık gösteren iki protein (tip Ia ve Ib ABL1, sırasıyla 1142 ve 1144 aminoasitten oluşur) üretir. ABL1 proteinlerinin normal işlevi bilinmemektedir.

Yapısal olarak aktif bir onkoprotein olan BCR-ABL1 tirozin kinaz, PI3kinaz, nükleer faktör κ B, JAK/STAT, RAS, RAF, ERK, MYC dahil olmak üzere birçok yolağı aktive eder. KML gelişiminde BCR-ABL1 aktivitesinin progenitör hücrelerde birçok yolak üzerinden 4 temel değişime yol açarak malign dönüşüme zemin hazırladığı düşünülmektedir.

- Transforme hücrelerin kontrolsüz çoğalması
- Uyumsuz olgunlaşma
- Apoptozdan kaçış
- Hücrel matriks ile değiştirilmiş etkileşim

BCR-ABL1 primer mitojenik aktiviteye sahiptir ve büyüme faktörlerinin yokluğunda hematopoietik hücre dizilerinin ve primer hücrelerin hücre döngüsüne girişini uyarabilir (29, 30). MAP kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonu, kontrolsüz proliferasyonun gerçekleşmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. BCR-ABL1, RAS'ı ve RAF/MEK/MAPK sinyal yolağını aktive eder (29, 31), BCR-ABL1 (32) tarafından fibroblast ve B-lenfoid transformasyonu için RAS mitogeneze bir rol oynar. BCR-ABL1 tarafından RAS aktivasyonunun en az iki bağımsız mekanizması vardır: *Growth Factor Receptor-Bound Protein 2* (GRB2) adaptör proteininin doğrudan bağlanması (33, 34); ve SHC adaptör proteininin tirozin fosforilasyonu ile aktivasyonudur (35). BCR, GRB2

adaptör proteininin aracılık ettiği farklı sinyal yolları aracılığıyla BCR-ABL1 tarafından miyeloid ve lenfoid lökomogenez için gereklidir (36). Tirozin fosfataz, GRB2'nin aşağı akışında aktive edilir, BCR-ABL1 aracılı miyeloid ve B-lenfoid transformasyonu ve SRC ailesi kinazlarının aktivasyonu ve BCR-ABL1+ pre-B hücrelerinde proliferasyon için gereklidir (37). Bazı RAS proteinlerinin sinyal aktivitesi, proteinlerin plazma zarı ile birleşmesini gerektirir. Bu da, farnesil transferaz enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan proteine bir farnesil grubunun bağlanmasını gerektirir. Bu basamağın bir farnezil transferaz inhibitörü (FTI) tarafından inhibisyonu, KML'de potansiyel olarak yararlı bir antineoplastik stratejidir (38, 39). BCR-ABL1'in kontrolsüz proliferasyonla ilişkili yollar üzerinde başka önemli etkileri de vardır: Stresle aktive olan protein kinaz/Jun N-terminal kinaz (SAPK/JNK) yolunu aktive eder (40), bu da fibroblast ve B-lenfoid transformasyonuna (41) katkıda bulunur. BCR-ABL1, JAK/STAT yolunun güçlü bir aktivatörüdür (42, 43). STAT5'in BCR-ABL1 tarafından uyarılması transformasyona katkıda bulunur (44, 45). PI3K/AKT sinyalinin KML'de hem hücre canlılığının aktivasyonuna (46) hem de anti-apoptotik sinyalleme (47) aracılık eden anahtar bir role sahip olduğu gösterilmiştir. BCR-ABL1 kaynaklı mitogenez için hem c-MYC (48) hem de siklin D1 (49) gereklidir ve hücre döngüsü ilerlemesini teşvik eder.

KML progenitörleri, kendini yenileme ve farklılaşma arasındaki dengede, farklılaşmayı destekleyen bir değişikliğe sahip gibi görünmektedir; bu, uyumsuz olgunlaşma olarak adlandırılan bir anormalliktir (50). BCR-ABL1 eksprese eden sitokine bağımlı hematopoietik hücre dizileri, sitokin çekilmesi üzerine apoptozdan (programlanmış hücre ölümü süreci) korunur (51, 52). Ph⁺ hücre dizileri, radyasyon ve sitotoksik kemoterapötik ajanların neden olduğu apoptoza da dirençlidir (53). BCR-ABL1'in antiapoptotik aktivitesi tam olarak anlaşılamamıştır. BCR-ABL1, mitokondriyal sitokrom c salınımının ve kaspaz aktivasyonunun akış yukarısındaki programlanmış hücre ölümünü bloke eder (54, 55). Normal hücrelerde anti-apoptotik protein Bcl-xL, Bax ve Bak dahil olmak üzere pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinin işlevini inhibe eder. DNA hasarı, Bcl-xL'nin enzimatik olmayan deamidasyonunu tetikler, böylece Bax/Bak aktivitesini kontrol etme yeteneğini azaltır ve apoptoza yol açar. Bununla birlikte, Bcl-xL deamidasyon yolu, KML ve polisitemi veralı hastaların miyeloid hücrelerinde inhibe edilir (56). Bu, DNA hasarına körelmiş bir apoptotik tepki ile sonuçlanır. KML hücreleri, değişmiş bir hücre iskeletine sahiptir ve miyeloid hücre bölmesinin uygun olmayan bir

şekilde genişlemesiyle sonuçlanan mikroçevresel substratlara azalmış yapışmaya sahiptir. Bununla birlikte, kültürlenmiş hücrelerde gözlemlenen bazı etkiler paradoksalır. Örnek olarak, BCR-ABL1'in hücre hatlarında hücre adezyonunu bozmak yerine uyardığı görülmektedir (57). BCR-ABL1'in hücre hücre iskeletinde indüklediği anormalliklerin ve Ph-pozitif lökomogenezdeki adezyonun rolü daha fazla çalışma gerektirmektedir. KML'li hastalardan alınan Ph+ hematopoietik progenitörleri, beta-1 integrin fonksiyonundaki bir kusur nedeniyle kemik iliği stromasına (58) ve fibronektine (59) bağlılığın azaldığını göstermektedir.

BCR-ABL1 onkoproteininin varlığının, muhtemelen artan genomik instabilite nedeniyle ek genetik anormalliklerin edinilmesine katkıda bulunduğı bilinmektedir (60). Klonal evrim olarak adlandırılan bu genetik çeşitlilik, klonal genişleme ve seçim süreci, hastalığın blastik krize ilerlemesinin yanı sıra artan nüks insidansı, kötü prognoz ve TKI tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (61-63).

2.5. KML'de Semptomlar ve Klinik Bulgular

KML; klinik ve laboratuvar bulguları temel alınarak kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere üç temel faza ayrılmaktadır. KML'de klinik bulgular hastalığın fazı ile yakından ilişkilidir. Literatüre bakıldığında farklı çalışmalarda KML hastalarının %20 ila 50'si asemptomatik olarak saptandığı bildirilmiş, başka bir nedenle yapılan rutin kan testlerinde saptanan anormallikler veya fizik muayene ile KML'den şüphelenildiğı belirtilmiştir (64, 65). KML semptomları hastalığa spesifik değildir, semptomatik hastalarda anemi ve splenomegalinin bir sonucu olarak; yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, karında dolgunluk; trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama atakları gibi sistemik belirtiler görülmektedir (65). Diğer myeloproliferatif neoplazilerin aksine KML'de tromboz nadir görülmektedir. Splenomegali, vakaların %20 ila %40'ında saptanan, erken doyma, kilo kaybı ve sol üst kadranda ağrısı ve dolgunluğu ile sonuçlanan yaygın fiziksel bulgudur. Hepatomegali ise daha nadir olarak saptanır (66). Nadir vakalarda hastalar priapizm, inme ve retinal kanamalar dahil olmak üzere belirgin lökositozdan kaynaklanan hiperviskozite klinik özellikleri gösterebilir (64, 65). Hastalığın seyrinde blastik krize ilerleme ile semptomlar daha şiddetli hale gelebilir, dalak enfarktüsünden kaynaklanan ağrı, ateş, kanama ve kemik ağrıları görülebilir. Lenf

nodları, cilt ve yumuşak dokular gibi ekstrapedüller dokuların tutulumu genellikle blast krizi olan hastalarla sınırlıdır.

2.6. KML’de Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yöntemleri

KML tanısında; tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesinin ardından yapılan kemik iliği aspirasyon-biyopsi incelemesi esastır. Konvansiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ve reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleri ile Philadelphia kromozomu, BCR-ABL1 füzyon geni veya BCR-ABL1 füzyon mRNA’sının gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir. İleride ayrıntılı şekilde bahsedileceği üzere RT-PCR, Uluslararası Ölçeğe (IS) göre BCR-ABL1’in ABL1 transkriptlerine oranı olarak tanımlanır, moleküler yanıtın (MY) değerlendirilmesi ile tedaviye yanıtı izlemek için de kullanılır.

2.6.1. Periferik Kan Bulguları

KML hastalarının periferik kan incelemelerinde; anemi (%45- 62), lökosit sayısının 100,000/mm³’ün üzerinde (%52 -72) ve trombosit sayısının 600,000/mm³’ün üzerinde (%15 -34) olması sık bildirilen bulgulardır(64, 65). Olgun granülositlerdeki ve normal lenfosit sayımlarındaki artış, toplam lökosit sayısının 20.000-60.000 /mm³ olmasıyla sonuçlanır. Periferik yayma tipik olarak ortanca beyaz küre sayısı 100.000/mm³ (12.000 ila 1.000.000/mm³) olarak lökositozu ile uyumludur(67). Periferik kan yaymasının miyeloblastlardan olgun segmentli nötrofillere kadar nötrofil serisinin hemen hemen tüm hücrelerini göstermesi KML için tipik bir bulgudur, lökoeritroblastik kan tablosu olarak bilinmektedir (68). Bazofil ve eozinofillerde hafif bir artış vardır ve akut lösemiye geçişte daha belirgin hale gelir. Kronik fazda granülositlerin morfolojileri normaldir ve displazi belirtisi yoktur, ancak displazi daha ileri hastalıkta ve özellikle akselere fazda gelişebilir. Morfolojik olarak normal olmalarına rağmen, KML'deki nötrofiller sitokimyasal olarak anormaldir. Lökosit/nötrofil alkalın fosfat (LAP) olarak adlandırılan sitokimyasal reaksiyon düşüktür. Düşük LAP skoru, skoru tipik olarak yüksek veya normal olduğu, enfeksiyona bağlı bir reaktif lökositozu veya "lökoid reaksiyonu" dışlamada yararlıdır (69). Düşük LAP aktivitesi KML'nin ayırıcı tanısında LAP aktivitesinin sıklıkla arttığı polisitemia verayı (PV) dışlamak için kullanılabilir.

2.6.2. Kemik İliği Bulguları

Kronik myeloid lösemiden şüphelenilen hastalarda tanıyı doğrulamak, hastalığın evrelemesini ve prognoz tayinini yapmak üzere kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılması önerilmektedir (4). Kemik iliği, miyeloid hücre hattının (örneğin, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller) ve progenitör hücrelerinin genişlemesiyle karakteristik olarak hiperselülerdir. Myeloid:eritroid hücre oranlarında artış görülmektedir. Kemik iliği incelemesinde blast ve bazofillerin oranı kronik fazı akselere faz ve blastik fazdan ayırt etmek için önemlidir. Megakaryositler belirgindir ve artabilir, Retikülin boyamasında sıklıkla hafif fibroz görülür, prognostik açıdan önem arz etmektedir (70).

2.6.3. Konvansiyonel Sitogenetik İncelemeler

Philadelphia kromozomu, BCR-ABL1 füzyon geni veya füzyon mRNA gen ürünü tespiti için, karyotipleme olarak da bilinen konvansiyonel sitogenetik analiz, floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi veya revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri yapılabilir. KML'li tüm hastalarda, bu testlerden en az birinde Philadelphia kromozomu (Ph), BCR-ABL1 füzyon geni veya ürünü, BCR-ABL1 füzyon mRNA'sı kanıtı vardır (67).

Kemik iliği hücrelerinin ve periferik kanın sitogenetik çalışmaları ile kromozomal materyalin 9 ve 22. kromozomlar arasında karşılıklı translokasyonu olan tipik Ph kromozomunun tespiti KML hastalığının tanı ve tedavi izleminde önemli yer teşkil etmektedir. Metafaz evresindeki kromozomların Giemsa bantlama tekniği analiz edilmesi konvansiyonel sitogenetik incelemenin temelini oluşturur ve KML hastalığının tanısında tarihsel bir öneme de sahiptir. Kromozomlar, hücre bölünmesinin metafaz evresinde incelenebildiğinden analiz için canlı ve bölünen hücrelere gerek vardır. Sağlıklı bir sitogenetik sonuç için en az 20 hücrenin analiz edilmesi gerekir. Ph kromozomu hemen hemen tüm hastalarda bulunan ve KML'nin tüm klinik seyri boyunca mevcut olan KML'nin ayırt edici özelliğidir (71). Hastaların büyük çoğunluğu (% 90 ila 95), Ph kromozomu ile sonuçlanan t(9;22) (q34;q11.2) resiprokal translokasyonu gösterir. Kalan azınlığın bir kısmı, diğer kromozomu içeren karmaşık translokasyonlar gibi değişken translokasyonlara sahip olabilir (örn. t(9;14;22)). Geri kalanı, rutin sitogenetik tarafından tanımlanamayan 9q34 ve 22q11.2 *cryptic* translokasyonlara sahiptir. Bunlar "Ph-negatif"

olarak isimlendirilir ve BCR-ABL1 füzyon genini tanımlamak için FISH analizi veya BCR-ABL1 füzyon mRNA'yı tanımlamak için RT-PCR gerektirir. Ph kromozomu translokasyonu KML'de başlatıcı olay olmasına rağmen, akselere faza veya blast krizine ilerleme, diğer kromozomal veya moleküler değişikliklerin edinilmesini gerektiriyor gibi görünmektedir (64). Ek sitogenetik anormallikler, akselere ve blast kriz fazlarında hastaların yüzde 80'inden fazlasında gelişir, en yaygın olarak trizomi 8, trizomi 19, Ph kromozomunun duplikasyonu ve izokromozom 17q izlenmektedir. Bunlar Ph kromozomuna ek olarak tek tek veya herhangi bir kombinasyon halinde görülebilir. Bu ek karyotipik bulgulardan herhangi birinin varlığı daha kötü bir prognoz ile ilişki olduğu bilinmektedir (72). Bu ek sitogenetik anormallikler, hastaların yaklaşık yüzde 7'sinde tanı anında da bulunabilir ve tirozin kinaz inhibitörlerine daha düşük yanıt oranı ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir (73, 74).

2.6.4. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH yöntemi, DNA dizilerinin kromozomların üzerinde gösterilmesini sağlayan moleküler sitogenetik bir yöntemdir. Hem moleküler, hem de hücre düzeyinde bilgi verir. Floresan ile işaretli nükleotid dizilerinin hedef dizilerle hibridizasyonu esasına dayanır. Metafazların evresinin yanı sıra interfaz döneminin de hedeflenebilir olması nedeniyle konvansiyonel sitogenetik yöntemlerden farkını oluşturur, bölünen hücre şartı gerektirmemesi periferik kan ve kemik iliği yaymaları, solid tümörlerden elde edilen preparatlardan çalışılmasını da mümkün kılar (75). FISH yönteminde, interfaz dönemindeki hücrelerin çekirdeklerinde veya metafaz kromozomlarındaki hedef DNA dizilerini göstermek için prob adı verilen, hedef bölgeye komplementer, floresan ile işaretli nükleotid dizileri kullanılır. FISH tekniğinde araştırılacak olan kromozom anomalisinin veya kromozom bölgesinin önceden bilinmesi ve ona uygun prob kullanılması gerekir çünkü kromozomların farklı bölgelerini hedef alan farklı prob çeşitleri vardır. Bunlar; gen lokusuna özgü proplar, tüm kromozomu boyayan (*paint*) proplar, tekrarlayan dizilere özgü proplar (*satellit*), füzyon probları ve ayrılma (*break-apart*) probları olarak sayılabilir (76). FISH, yinelenen sayısal ve yapısal anormallikleri saptamanın hızlı ve hassas bir yoludur. KML'de BCR ve ABL genlerine spesifik genomik işaretleyici proplar kullanılır.

2.6.5. Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) teknik olarak; saptanılan mesenger RNA, ters transkriptaz olarak adlandırılan, RNA'ya bağımlı bir DNA polimeraz tarafından komplementer DNA'ya (cDNA) dönüştürülür. cDNA kompleksi daha sonra çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür ve sonraki bir PCR reaksiyonu için şablon haline gelir. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), t(9;22)'den kaynaklanan, BCR/ABL1 gibi 2 kilobaz(kb)'dan daha büyük alanları kapsayan DNA kırılma noktaları tarafından oluşturulan KML'ye özgü füzyon mRNA'sını tanımlamak için kullanılabilir. RT-PCR, BCR-ABL1 mRNA transkriptlerinden bir DNA fragmanını çoğaltmak için spesifik primerler kullanan oldukça hassas bir tekniktir. Kullanılan primer kombinasyonuna bağlı olarak, yöntem KML'ye özgü e1a2, e13a2, e14a2 ve e19a2 füzyon genlerini saptayabilir (Şekil 2.3). PCR testi, BCR-ABL1 transkriptinin varlığı hakkında bilgi sağlayan kalitatif (qPCR) veya BCR-ABL1 transkriptlerinin miktarını değerlendiren kantitatif olabilir. Kalitatif PCR, KML'yi teşhis aşamasında yararlıdır; kantitatif PCR ise rezidüel hastalığı izlemek için idealdir. Bu teknikle allojenik kemik iliği transplantasyonunu takiben minimal rezidüel hastalık (MRD) saptamanın yanı sıra tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir (77-79). RT-PCR testi kalitatif (BCR-ABL1 transkriptinin varlığı veya yokluğu hakkında bilgi verir) veya kantitatif (BCR-ABL1 transkript miktarını belirler) şekilde sonuç verir. KML tanısında kalitatif RT-PCR yararlıyken, hastalık takibinde kantitatif RT-PCR daha uygundur.

2.6.6. Yeni Nesil Dizileme (YND)

Yeni nesil dizileme yöntemi, DNA molekülü üzerinde yerleşimli genlerin tamamını veya hastalıkla ilgili birden fazla genin aynı anda taranabilmesini mümkün kılan görece yeni bir yöntemdir. KML'de YND, düşük seviyeli BCR-ABL1 kinaz alanı mutasyonlarının yanı sıra TKİ'lere direnç sağlayabilen veya hastalık ilerlemesine işaret edebilen BCR-ABL1 dışındaki genlerdeki direnç mutasyonlarının saptanmasına olanak sağlar (80).

2.7. Kronik Myeloid Lösemi Fazları

2.7.1. Kronik Faz

KML'nin en yaygın tanı fazı olan kronik fazda lökositöz tipik bulgudur ve blasttan parçalı nötrofillere kadar granülositer seri olgunlaşmasının tüm evrelerinin görülebileceği bir granülositoz durumu tabloya hakimdir. Hastaların yaklaşık %85 ila %90'ı kronik fazda tanı alır. Bu evrede genellikle komplikasyon izlenmez. Hastalık tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakıldığında veya tedaviye yanıt alınamadığında gözlemlenebilen ve hastalık progresyonunu gösteren akselere (hızlanmış) evre veya blastik evrelere ilerleme görülür. Tedavi edilmeyen kronik evre KML olgularında hastalık, ortalama 3-5 yıl sonra hızlanmış evreye ilerler. Hızlanmış ve blastik evrelere gidiş riski, hastalığın ilk 2 yılında %10, sonraki yıllarda ise her yıl için %15-20 oranında bildirilmektedir (81, 82).

2.7.2. Akselere Faz ve Blastik Faz

Akselere faz ve blastik faz en sık kronik faz KML tedavisi sırasında ortaya çıkar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, periferik kanda veya kemik iliğinde %10-19 arası blast saptanması akselere faz olarak değerlendirilirken, > %20'lik blast oranı blastik faz için bir kriter olarak kabul edilir (83). Akselere faz ve blastik faz, KML'nin daha agresif bir devamı olarak düşünülebilir. Kronik faz KML seyri esnasında tedaviye rağmen organomegalinin devam etmesi ya da artması, aneminin derinleşmesi, kemik ağrısı, ateş, kilo kaybı akselere evrenin klinik özellikleri olarak sayılabilir. Eozinofil ve bazofil sayısında artma, periferik kan ve kemik iliğinde immatür hücre sayısının artması, Ph kromozomuna ek olarak başka kromozom anomalilerinin saptanması akselere evre KML'nin laboratuvar bulguları arasındadır. Kemik iliği veya periferik kanda %20 ve üzeri blast saptanması veya ekstramedüller (dalak, lenf nodları, cilt, meninksler, kemik) blastik hastalığın gösterilmesi ile ortaya çıkan dönem ise blastik evreyi ifade etmektedir. Çoğu hastada blastik evre öncesinde akselere evre bulguları ortaya çıkmaktadır ancak hastaların yaklaşık %20'sinde öncesinde hiçbir semptom ve bulgu olmaksızın doğrudan blastik evreye ilerleme görülebilir. Akut löseminin bütün belirtileri blastik evre KML'de görülebilir.

Tablo 2.1. Akselere Faz ve Blastik Faz Tanımları İçin ELN (84) ve DSÖ(85) kriterleri

Akselere Faz	Tanım
ELN Kriterleri	Kanda veya kemik iliğinde blast oranı %15-29, veya kanda veya kemik iliğinde blastlar artı promiyelositler >%30, blast < %30
	Kanda bazofil oranı $\geq 20\%$
	Tedaviden bağımsız persistan trombositopeni ($< 100 \times 10^9/L$)
	Tedavi sırasında, Ph+ hücrelerinde klonal kromozom anormallikleri,
DSÖ Kriterleri	Kanda veya kemik iliğinde blastlar %10-19
	Kanda bazofil oranı $\geq 20\%$
	Tedaviden bağımsız persistan trombositopeni ($< 100 \times 10^9/L$)
	Tedavi esnasında Ph+ hücrelerde gelişen klonal kromozom anormallikleri
	Tedaviye yanıt vermeyen trombositoz ($> 1000 \times 10^9/L$)
	Tedaviye yanıt vermeyen artan dalak boyutu ve artan beyaz küre sayısı
Blastik Faz	Tanım
ELN Kriterleri	Kanda veya kemik iliğinde blast oranı $\geq 30\%$
	Dalak dışında ekstramedüller bir organda blast infiltrasyonu
DSÖ Kriterleri	Kanda veya kemik iliğinde blast oranı $\geq 20\%$
	Dalak dışında ekstramedüller bir organda blast infiltrasyonu
	Kemik iliği biyopsisinde geniş blast kümeleri

ELN: European Leukemia Net

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü Akselere Faz Kriterleri (86)

Akselere faz tanımı için aşağıdaki hematolojik / sitogenetik kriterler veya TKİ tedaviye cevap kriterlerinden en az biri pozitif olmalıdır	
Hematolojik / Sitogenetik kriterler	TKİ tedaviye cevap kriterleri
1. Tedaviye cevapsız persistan veya artan lökosit sayısı ($>10.000/\text{mm}^3$)	1. İlk TKİ'ye hematolojik direnç (veya ilk TKİ ile tam hematolojik yanıt elde edilememesi)
2. Tedaviye yanıtı persistan veya artan splenomegali	2. Sıralı 2 TKİ tedaviye rağmen hematolojik, sitogenetik veya moleküler dirence dair herhangi bir belirti izlenmesi
3. Tedaviye yanıtı kalıcı trombositoz ($>1.000.000/\text{mm}^3$)	3. TKİ tedavi altında BCR-ABL1'de iki veya daha fazla mutasyonun oluşumu
4. Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)	
5. Periferik kanda %20 veya daha fazla bazofil olması	
6. Periferik kanda ve / veya kemik iliğinde %10-19 blast olması	
7. Ph pozitif hücrelerde majör anormallikleri (Ph duplikasyonu, trizomi 8, izokromozom 17q, trizomi 19), kompleks karyotip veya 3q26.2 anormalliklerini içeren ek klonal kromozomal anormallikler	
8. Ph pozitif hücrelerde tedavi sırasında yeni bir klonal kromozomal anormallik	

2.8. Prognostik Faktörler

KML hastalığının klinik gidişi değişkendir. Değişik risk gruplarını belirleyen prognostik modeller geliştirilmiştir. Tanı anında klinik ve laboratuvar özellikleri temel alınarak prognozu değerlendirmek için kullanılmak üzere farklı risk skorlamaları geliştirilmiştir. Sokal ve Hasford puanlama sistemleri hastaları üç risk grubuna ayırır: düşük, orta ve yüksek; *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) ise hastaları düşük ve yüksek risk gruplarına ayırır. Sokal ve Hasford skorları benzer performans seviyelerine sahiptir, ancak tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) rutin kullanımından önce tedavi edilen bazı hastaları içeren veri setlerinden elde edilmiştir (87). Sokal prognostik skoru dört klinik özelliğe dayalıdır; dalak boyutu, blast yüzdesi, yaş ve trombosit sayısı $>700.000/\text{mm}^3$ parametleri kullanılarak hesaplanır (88). Hasford (Euro) skoru, Sokal skorunun klinik özelliklerine eozinofili ve bazofili eklenerek hesaplanır (89). EUTOS yaş, dalak büyüklüğü, periferik kan blast sayısı ve trombosit sayısına dayalı olarak hesaplanır (90). TKİ döneminde hastaların çoğu artık remisyondayken lösemi dışındaki nedenlerden kaybedildiği için, KML'den ölme olasılığını tahmin etmek için dördüncü bir risk skoru geliştirilmiştir: *EUTOS Long Term Survival* (ELTS) skoru ise yaş, dalak büyüklüğü, periferik kan blast sayısı ve trombosit sayısına dayalıdır. ELN 2020 KML kılavuzunda prognostik belirleyici olarak ELTS sisteminin kullanılmasını tavsiye etmektedir (70). Tablo 2.3'te KML'de kullanılan prognostik skora yöntemlerine değinilmiştir.

Tablo 2.3. KML’de Kullanılan Prognostik Skorlama Yöntemleri

Risk Skoru	Hesaplama Yöntemi	Risk Sınıflaması
Sokal Risk Skorlaması (88)	$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak cm} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	<0,8- Düşük Risk 0,8-,.2 -Orta Risk >1,2- Yüksek Risk
Hasford Risk Skorlaması (89)	Yaş $\geq$ 50 ise $0.666 + (0.042 \times \text{dalak boyutu}) + \text{trombosit sayısı} > 1500000/\text{mm}^3$ ise $1.0956 + (0.0584 \times \text{blast} + \text{bazofil} > \%3$ ise $0.20399 + (0.0413 \times \text{eozinofil} \times 100)$	≤ 780 - Düşük Risk 781-1479- Orta Risk ≥ 1480 - Yüksek Risk
EUTOS Risk Skorlaması (90)	$(4 \times \text{Palpe edilen dalak cm}) + (7 \times \text{Bazofil yüzdesi})$	≤ 87 - Düşük Risk > 87- Yüksek Risk
ELTS Risk Skorlaması (70)	$0.0025 \times (\text{yaş}/10)^3 + 0.0615 \times \text{dalak büyüklüğü} + 0.1052 \times \text{periferik kan blast} + 0.4104 \times (\text{trombosit sayısı}/1000) - 0.5$	Düşük risk: <1,5680 Orta risk: 1,5680-2,2185 Yüksek risk: >2,2185

Dalak büyüklüğü kot kavsinden palpe edilen en uzak nokta (cm) olarak alınır.

Blast, bazofil ve eozinofiller periferik kandaki yüzdelerdir.

2.9. KML Tedavisi

2.9.1. KML Tedavisinde Yanıt Kriterleri ve Tedavi Monitorizasyonu

Tam hematolojik yanıt (THY), periferik kan sayımlarının normalleşmesi, beyaz küre sayısının $<10,000/\text{mm}^3$, trombosit sayısının $<450,000/\text{mm}^3$ olması, dolaşımda olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin olmaması, palpe edilebilir dalağın kaybolması olarak ifade edilmektedir (91). Sitogenetik yanıt değerlendirme, ≥ 20 kemik iliği hücre metafazının kromozom bantlaması yapılarak değerlendirilmesi ile yapılır. Hematolojik yanıt ve sitogenetik yanıt kavramları tablo 2.4.'te özetlenmiştir.

Moleküler yanıt, BCR-ABL1 transkriptlerinin ABL1 transkriptlerine veya diğer uluslararası kabul görmüş kontrol transkriptlerine oranı olarak Uluslararası Ölçeğe (IS) göre değerlendirilmelidir ve bir logaritma(log) ölçeğinde % BCR-ABL1 olarak ifade edilmeli ve rapor edilmelidir; burada 1 %, %0,1, %0,01, %0,0032 ve %0,001, sırasıyla log2, 3, 4, 4,5 ve 5 düşüşe karşılık gelir (70). BCR-ABL1 $\leq 1\%$ olması tam sitogenetik remisyona (TSY) eşdeğerdir (92). BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq 0,1\%$, majör moleküler yanıt (MMY) veya MY3 olarak tanımlanır. BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq 0,01\%$ veya cDNA'da >10.000 ABL1 transkripti ile tespit edilemeyen hastalık, MY4 olarak tanımlanır. BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq 0,0032\%$ veya BCR-ABL1'i test etmek için kullanılan cDNA'nın aynı hacimde >32.000 ABL1 transkriptine sahip cDNA'da saptanamayan hastalık MY4.5 olarak tanımlanır (Tablo 2.5). ELN 2020 klavuzunda "tam moleküler yanıt" teriminden kaçınılması ve bunun yerine, kontrol geni transkriptlerinin sayısının belirtimi ile "moleküler olarak saptanamayan lösemi" terimi kullanılması önerilmektedir. Tam kan sayımı, tam bir hematolojik yanıt elde edilene kadar her 2 haftada bir yapılması önerilir. Hastalar kantitatif PCR ile IS BCR-ABL1 ekspresyon oranı 1% düzeyine gelene kadar ve MMY elde edildikten sonra bile en az 3 ayda bir yapılmalıdır. Konvansiyonel sitogenetik tek başına tedavi yanıtı izlemek için yeterince duyarlı değildir. Atipik translokasyonları, kantitatif PCR ile ölçülemeyen nadir veya atipik BCR-ABL1 transkriptleri, ek kromozom anormalliklerini dışlamak, tedavi başarısızlığı/direnci ve akselere faz veya blastik faza ilerleme gösteren hastalarda sitogenetik yapılmalıdır. KML hastalarında BCR/ABL1 transkript seviyesi 3, 6, 12. ayda izlenmelidir (Tablo 2.6). Bu tanımlamalar 2. seri tedavi için de geçerlidir. Hasta MMY

(BCR- ABL1 $\leq$ %0,1)'a ulaştığında survival %100'e ulaşır. Hastalarda 36-48. ayda MMY ulaşılamadı ise tedavi değişikliği tavsiye edilmektedir.

Tablo 2.4. Hematolojik ve Sitogenetik Yanıt Tanımları (84, 93)

Hematolojik Yanıt	
Tam Hematolojik Yanıt	Lökosit sayısının <10,000/mm ³ Periferik kanda bazofil oranının <% 5 olması Periferik kanda myeloblast, miyelosit, metamiyelosit veya promiyelosit olmaması Trombosit sayısı <450,000/ mm ³ Dalağın ele gelmemesi
Sitogenetik Yanıt	
Tam sitogenetik yanıt	Ph + metafaz saptanmaması
Kısmi sitogenetik yanıt	Ph + metafaz oranının %1- %35 arasında olması
Minör sitogenetik yanıt	Ph + metafaz oranının %36 - %65 arasında olması
Minimal sitogenetik yanıt	Ph + metafaz oranının %66 - %95 arasında olması
Sitogenetik yanıtsızlık	Ph + metafaz oranının > % 95 Ph +

Tablo 2.5. IS ve BCR-ABL1 Ekspresyonuna Göre Yanıt Değerlendirme Kriterleri (70)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
3.ay	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$
6.ay	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12.ay	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$
Herhangi bir Zamanda	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$, MMY kaybı	$> 1\%$, direnç mutasyonları

IS: Uluslararası Skala**MMY:** Major moleküler yanıt**Tablo 2.6.** ELN 2020 Moleküler Yanıt Skorlama Sistemi ve Referans Gen Sayıları (70)

	MMY	MY⁴	MY^{4.5}	MY⁵
Minimum referans gen transkripti	10,000 ABL1 ^a 24.000 GUSB	10,000 ABL1 24.000 GUSB	32,000 ABL1 77.000 GUSB	100,000 ABL1 240.000 GUSB
IS^b olarak BCR-ABL1 transkript düzeyi	$\% \leq 0.1$	$\% \leq 0.01$	$\% \leq 0.0032$	$\% \leq 0.001$

MMY: Major moleküler yanıt**MY⁴:** Moleküler yanıt 4 log**MY^{4.5}:** Moleküler yanıt 4.5 log**MY⁵:** Moleküler yanıt 5 log**a:** Doğru miktar tayini için minimal duyarlılık**b:** IS: uluslararası skala.*GUSB:* β -glucuronidase gene*ELN:* European Leukemia Net

Periferik kan BCR-ABL1 transkript seviyelerinin kantitatif RT-PCR değerlendirilmesi, geleneksel sitogenetikten >3 log daha fazla hassasiyetle düşük hastalık seviyelerinin saptanmasını sağlar. Uluslararası bir ölçeğin (IS) geliştirilmesi, laboratuvarlar arasında transkript seviyelerinin standardizasyonunu sağladı. %100'lük bir IS değeri, yeni teşhis edilmiş KML hastalarından oluşan büyük bir uluslararası kohort arasında medyan transkript düzeyine karşılık gelir; CHR ve CCR sırasıyla %10 ve %1 IS değerlerinde elde edilir (Şekil 2.7.). IRIS çalışmasında, BCR-ABL1 transkript seviyelerinde >3 log azalma elde eden bireylerin takip eden 12 ay boyunca ihmal edilebilir bir ilerleme riski vardı ve %0,1'lik bir BCR-ABL1 PCR seviyesi majör moleküler yanıt (MMY) olarak belirlendi (64).

Tablo 2.7 BCR-ABL Transkriptleri ve Logaritmik Karşıkları

BCR-ABL1	%10	%1	%0,1	%0,01	%0.032	%0.001
Logaritma	Log1	Log2	Log3	Log4	Log 4.5	Log 5
Tam Sitogenetik Yanıt BCR-ABL<%1						

2.9.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri Öncesi Tedavi

KML'li hastalar için tedavi amaçları klinik, sitogenetik ve moleküler remisyona ulaşmaktır; uzun vadeli hastalık kontrolünü sürdürmek; ve tedaviye bağlı toksisiteyi sınırlayarak yaşam kalitesini optimize ederken ileri hastalığa ilerlemeyi önlemek olarak ele alınabilir. KML tedavisinde tarihsel gelişim sürecine bakıldığında 1950'li yıllardan başlayarak ilk zamanlarda en çok kullanılan ilaç olan alkilleyici antineoplastik ajan busulfan, kemik iliği supresyonunun uzun sürmesi ve bu etkisinin nadiren de olsa geri dönüşümsüz olabilmesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (94). Ribonukleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen hidroksiüre (HU), bir diğer sitotoksik ajandır. Etkisi hızlı başlar, yan etkisi busulfana göre daha azdır ve günümüzde belirgin lökositozu olan hastalarda, lökostaz komplikasyonlarını önlemek amacıyla lökosit sayısını hızlı düşürmek, semptomatik splenomegalisi olan hastalarda veya BCR-ABL1 mutasyon analizini beklerken, KML tanısının veya ileri faz KML'nin yönetimi için

sitogenetik veya moleküler doğrulama sonuçlarını beklerken kullanılabilir. Lökosit sayısı azaldıkça doz azaltılmalıdır (95). Hidoksiüre ya da busulfan tedavileri kronik evre boyunca KML’de hematolojik remisyon sağlamada, semptomatik splenomegalinin kontrol altına alınmasında etkin ilaçlar olabilmesine karşın sitogenetik ve moleküler yanıt oluşturmaz ve uzun süreli sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (68). Tirozin kinaz inhibitörleri öncesi dönemde interferon-alfa (IFN- α) uzun süre ilk tedavi seçeneği olmuştur. Gebelik sırasında KML tanısı alan hastalara interferon (IFN) alfa tedavisi verilebilir. TKİ’ler, artan düşük ve fetal anormallik oranları nedeniyle gebe kalmayı planlayan kadınlarda ve gebeliğin ilk üç ayında kontrendikedir. IFN alfa hamilelik sırasında güvenli kabul edilir.

2.9.3. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

KML patofizyolojisinde anormal BCR-ABL gen ürününün normale göre daha fazla tirozin kinaz aktivitesine sahip olduğunun anlaşılması üzerine geliştirilen ABL spesifik tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) selektif olarak lösemik hücre kolonilerinin proliferasyonunu engellediği, normal hücreleri ise daha az etkilediği saptanmıştır. Gebelik sırasında yeni teşhis edilen KML vakaları dışında, birinci basamak tedavi TKİ olmalıdır. Şu anda Amerikan Gıda ve İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından birinci basamak tedavi için dört TKİ onaylanmıştır; imatinib, dasatinib, nilotinib ve bosutinib. Mevcut kılavuzlar kronik faz KML tedavisinde bu dört ajanın da kullanılabileceğini ifade etmektedir (96). Diğer bir TKİ olan radotinib yalnızca Güney Kore’de onaylanmıştır. Dasatinib, nilotinib, bosutinib ve radotinib randomize çalışmalarda imatinibe karşı test edilmiş ancak birbirlerine karşı hiç test edilmemişlerdir.

2.9.3.1. İmatinib Mesilat

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat’ın (STI571) 1998’de klinik uygulamaya girmesiyle KML tedavisinde önemli bir dönem başlamıştır (97). BCR-ABL onkoproteininin ATP bağlanma bölgesinde otofosforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke ederek etki gösterir (24). İmatinib mesilat, anormal BCR-ABL tirozin kinazı inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKİ).

İmatinib, BCR-ABL için pozitif olan hücrelerde proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu indükler. İmatinib ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere bağlanır ve adenosin trifosfatın bağlanmasını bloke ederek BCR-ABL proteininin inaktif formda kalmasını sağlar. Böylece adenosin trifosfattan fosfat transferini engeller ve sinyal ileti yollarını bloke ederek hücre büyümesinin duraklamasına ve hücre ölümüne neden olur. İmatinib kinaz cebini kapladığı zaman BCR-ABL'nin etkisi inhibe olur, substratı fosforile edilemez. BCR-ABL1 kinazını etkili bir şekilde inhibe eder, ancak aynı zamanda trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörünü (PGDFR) ve C-KIT tirozin kinazını da bloke eder (98). Bir dönüm noktası niteliğinde, randomize bir faz III çalışma olan *International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)* çalışmasında yeni tanı alan KML hastalarında imatinib mesilat ile interferon-alfa/Ara-C kombinasyonu karşılaştırılmıştır (99). IRIS çalışmasına Haziran 2000 - Ocak 2001 tarihleri arasında kronik faz KML tanılı toplam 1106 hasta alınmış olup ; imatinib 400 mg/gün (553 hasta) veya interferon alfa artı düşük doz sitarabin (553 hasta) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 2003 yılında çalışmanın *The New England Journal of Medicine* 'de (NEJM) yayınlanan sonuçlara göre; ortalama takip süresi 19 ay olan bu çalışmada; Majör sitogenetik yanıt oranı (MSY) ilk yıl sonunda imatinib alan kolda %83, interferon/sitozin arabinozid alan grupta ise % 20 saptanmış, daha iyi bu sonuçlar imatinib mesilatın ilk basamak KML tedavisinde standart seçenek olmasına neden olmuştur. IRIS çalışmasının 5 yıllık izlem çalışması sonuçları 2006 yılında NEJM'de yayınlanmış olup, imatinib alan hastalarda majör sitogenetik yanıt %92, tam sitogenetik yanıt ise %87 saptanmış ve elde edilen sitogenetik yanıtın sürekli olduğu görülmüştür (100). Başlangıç tedavisi olarak imatinib ile tedavi edilen KML'li hastaların uzun dönem sonuçlarını içeren diğer bir çalışma 2017 yılında NEJM'de yayınlanmıştır, bu çalışmada ortanca takip süresi 10.9 yıl olarak açıklanmış olup; imatinib grubundaki hastalar arasında, 10 yıllık tahmini genel sağkalım oranı %83,3 idi ve hastaların %82,8'inde tam bir sitogenetik yanıt elde edildi (101).

ELN kılavuzuna göre kronik faz KML'de standart imatinib dozu günde bir kez 400 mg olarak önerilmektedir. 400 mg tolere edilmezse ve yanıt optimal ise, 300 mg'lık daha düşük bir doz kullanılabilir. Akselere fazda günde iki kez 400 mg'lık bir doz kullanılabilir, ancak daha ileri hastalığa progresyon gösteren hastalarda ikinci nesil TKI'ye geçiş önerilir. İmatinib tedavisini takiben 3. ve 6. aylardaki erken moleküler yanıt oranları (BCR-ABL1 $\leq$ %10 IS) %60 ila %80 arasında değişmektedir. İlk yılda ve 5. yılda

MMY oranları sırasıyla %20-59 ve %60-80 arasında değişir. 5 yıllık bir derin moleküler yanıtı (MY4 veya daha derin) ulaşma olasılığı %35 ile %68 arasında değişmektedir. Beş yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %80–90 ve %90–95 arasında değişmektedir. On yıllık genel sağkalım %82 ila %85 arasında değişmektedir (101, 102).

İmatinib kullanımı için mutlak bir kontrendikasyon bildirilmemiştir. Düşük kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ve düşük glomerüler filtrasyon hızı olan hastalar ilgili organ toksisitesi açısından hastalar dikkatle gözlenmelidir (100,101). İmatinib tedavisine karşı düşük toleransın en sık nedenleri sıvı tutulumu nedeniyle periferik ödem ve kilo alımı, gastrointestinal semptomlar, kas krampları, eklem ağrısı, deri döküntüsü ve yorgunluktur (103, 104). Bu tür yan etkilerin çoğu zamanla veya kısa bir ilaç tatilinden sonra düzelebilir. İmatinib tedavisi esnasında myelosüpresyona bağlı sitopeniler gelişebilir, bu yan etkiler çoğunlukla hafif -orta şiddette olup tedaviye birkaç gün ara verdikten sonra düzelebilir.

2.9.3.2. Dasatinib

İkinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib, yapılan in vitro çalışmalarda imatinib'den daha güçlü bulunmuştur (105). ABL yanında Src kinaz, c-KIT, PDGFR- α , PDGFR- β ve ephrin reseptör kinazları dahil olmak üzere multikinaz aktiviteye sahiptir. Plazma zarının iç tarafına yakın bir yerde bulunan SRC kinaz ailesi karmaşık sinyal iletiminde rol oynar. Dasatinib, SRC inhibisyonu yoluyla hücre duplikasyonu, migrasyonu ve invazyonunu bloke eder ve tümör hücrelerinin apoptozunu tetikler. Aynı zamanda, tümör hücrelerinin metastatik yayılmasını azaltır ve tümöral mikroçevreye etki eder (106). Dasatinib, hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasında rol oynayan c-KİT reseptörü tirozin kinazını inhibe eder. C-KİT'in aktive edici mutasyonları, sistemik mast hücre bozuklukları, akut miyeloid lösemi (AML) ve gastrointestinal stromal tümörleri (GİST) olan hastaların çoğunluğu dahil olmak üzere farklı neoplazmalar ile ilişkilidir. C-KİT'in fonksiyon kazanımı mutasyonları dasatinib tarafından inhibe edilir (107). Abelson kinaz (ABL), BCR-ABL füzyon proteininin yapısal olarak aktif tirozin kinazıdır. Dasatinib'in mutasyona uğramamış BCR-ABL'yi inhibe etme açısından imatinib'den 325 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Dasatinib'in imatinibe göre daha güçlü bağlanma aktivitesinin, ABL proteininin aktif ve inaktif konformasyonlarına bağlanma kabiliyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (106).

Daha önce tedavi almamış yeni tanı kronik faz KML hastalarında dasatinib ile imatinib'in etkililik ve güvenliliğini karşılaştıran randomize bir faz III çalışma olan DASISION çalışmasına toplam 519 hasta alındı, 259'u günde bir kez 100 mg dasatinib almak 260'ı günde 1 kez 400 mg imatinib almak üzere randomize edildi. Primer sonlanım noktası 12. ay tam sitogenetik yanıt olarak belirlenen çalışmada minimum 12 aylık takipten sonra, doğrulanmış tam sitogenetik yanıt oranı, dasatinib ile imatinib ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı (%77'ye karşı %66, p:0,007) (108). Bu çalışma sonucunda iki tedavinin güvenlik profilleri benzer olarak bulundu.

Bu çalışmanın 5 yıllık analizleri sonucunda; minimum 5 yıllık takiple, dasatinib ile erken moleküler yanıt oranı (%84), 1 yıllık MMY oranı (%46), 5 yıllık kümülatif MMY (%76) önemli ölçüde daha yüksek saptandı, ancak progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) iki kolda da benzer ve daha iyi bulundu. Akselere faz veya blastik faza dönüşümler, dasatinib ile tedavi edilen hastalarda imatinib ile karşılaştırıldığında daha az saptandı (%4,6'ya karşı %7,3). Minimum 5 yıllık takip süresiyle, tahmini 5 yıllık sağkalım imatinib ve dasatinib ile benzer saptandı (%90'a karşı %91) (109).

Diğer bir faz III randomize çalışma olan SPIRIT 2 çalışmasında, günde 400 mg imatinib ile günde 100 mg dasatinib'i karşılaştırıldı. Primer sonlanım noktası 5 yıllık izlemde olaysız sağkalım (EFS) idi, ikincil sonlanım noktası ise MMY'ye ulaşma oranı olarak belirlenmişti. Bu çalışmada interim sonuçlar, 12 aylık MMY oranlarının dasatinib ile daha yüksek olduğunu gösterdi (%58'e karşı %43; p<0,001). 12 aylık TSY oranları sırasıyla %51 ve %40 olarak bulundu(p<0,002). Akselere faza ilerleme oranı imatinib ile %0,7 ve dasatinib ile %0,5 iken; blastik faza ilerleme oranı %1'e karşı %1.7 olarak izlendi. Plevral efüzyonlar dasatinib ile daha sık meydana geldi (%19'a karşı <%1) (110).

DASISION çalışmasında grade 3/4 hematolojik toksisite (anemi, nötropeni ve trombositopeni) insidansı, dasatinib için imatinib'den daha yüksek bulundu (109). Kas spazmları, periferik ödem ve hipofosfatemi gibi hematolojik olmayan yan etkiler imatinib ile daha sık görülmüştür. Plevral efüzyon dasatinib ile daha yaygındı (imatinib ile <%1, dasatinib ile %28 DASISION çalışmasında), yaş plevral efüzyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlandı (111). Plevral efüzyon oluşumu, günde iki kez 70 mg'a kıyasla günde bir kez 100 mg dasatinib ile önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Önceden kardiyak öyküsü olan, hipertansiyonu olan ve günde iki kez 70 mg dasatinib alan

hastalarda plevral efüzyon gelişme riski yüksektir (112). Plevral efüzyon geliştirme riski taşıyan hastalarda yakın izleme ve zamanında müdahale gereklidir. Çoğunlukla geri dönüşlü olmak üzere pulmoner arteriyel hipertansiyon, dasatinib'in nadir fakat ciddi bir yan etkisi olarak bildirilmiştir (113). DASISION çalışmasında, dasatinib ile tedavi edilen hastaların %5'inde, imatinib ile tedavi edilen hastaların <%1'inde pulmoner hipertansiyon bildirilmiştir (109). Dasatinib tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında altta yatan kardiyopulmoner hastalığın belirti ve semptomlarının değerlendirilmesi ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi doğrulanırsa, dasatinib tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilir. Dasatinib'in kronik faz KML tedavisi için onaylanmış dozu günde bir kez 100 mg ve ileri faz (akselere ve blastik fazlar) KML için günde iki kez 70 mg'dır. Kronik faz KML'de başlangıç tedavisi olarak günlük 50 mg dasatinib'in uzun dönem takip sonuçlarını gözlemlemek için yapılan bir çalışmada, ortalama 24 aylık takipte, hastaların hiçbirinde hastalığın akselere veya blastik faza dönüşümü görülmedi. 2 yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları %100 olarak gözlemlendi (114). Bu sonuçlara göre kronik faz KML'de benzer yanıt oranları ve daha az yan etki olduğundan, günde bir kez 50 mg düşük doz da bir seçenektir (115).

2.9.3.3. Nilotinib

Nilotinib, imatinib molekülündeki bir N-metilpiperazin grubunun değiştirilmesiyle geliştirilmiş imatinib analogu 2.kuşak TKİ'dir. BCR-ABL1'deki ATP bağlanma bölgesine olan afinitesi, in vitro olarak imatinibden 30-50 kat daha fazladır (116). Nilotinibin ayrıca PDGFR üzerinde inhibitör etkisi olduğu da gösterilmiştir (117).

Uluslararası, randomize ENESTnd çalışmasında nilotinib imatinib ile karşılaştırılmıştır. ENESTnd çalışmasında iki farklı doz nilotinib (günde iki kez 300 mg veya 400 mg), günde bir kez 400 mg imatinib ile karşılaştırıldı (118). Bu çalışmada primer sonlanım noktası olarak 12.aydaki MMY oranı olarak belirlendi. Çalışmada primer sonlanım noktası hedefi, imatinib ile karşılaştırıldığında her iki nilotinib dozu için anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%22'ye karşı %44 ve %43, $p < 0,001$). ENESTnd çalışmasında 24 aylık kümülatif TSY insidansı günde iki kez 300 mg nilotinib ile %87, günde iki kez nilotinib 400 mg ile %85 ve günde 400 mg imatinib ile %77 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) (118). Çalışmanın 10 yıllık ortanca takibiyle, tahmini 10 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları günde iki kez 300 mg nilotinib, günde iki kez 400

mg nilotinib ve imatinib ile sırasıyla %86,2, %89,9 ve %87,2 olarak bulundu. 10 yıllık kümülatif MMY ve MY4.5 oranları nilotinib (günde iki kez 300 mg, sırasıyla %77,7 ve %61,0; günde iki kez 400 mg, sırasıyla %79,7 ve %61,2) ile imatinib 400 mg günde 1 kez ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (sırasıyla %62,5 ve %39,2). Nilotinib ve imatinib kollarında tahmini 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %87,6, %90,3 ve %88,3 olarak gözlemlendi. Advers olayların genel sıklığı, nilotinib ve imatinib ile benzerdi (119). Kardiyovasküler olaylar 10 yıllık süreçte imatinib ile %5 oranında görülürken, nilotinib alan hastaların yaklaşık %20'sinde meydana geldi (120). Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay veya periferik arterlerde tıkalı hastalık (121) öyküsü olması durumunda nilotinib'in kullanılması için güçlü bir kontrendikasyon oluşturur, tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde pankreatit bildirildiğinden, pankreatit öyküsü de nilotinib kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturur. Nilotinib kullanımı esnasında hiperglisemi izlenebilmesi nedeniyle diyabeti olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Nilotinib tedavisi QT aralığı uzaması riski taşımaktadır (122). Nilotinib tedavisine başlamadan önce QT aralığı kontrol edilmeli, serum magnezyum ve kalsiyum düzeyleri kontrol edilmeli, anormallikleri varsa düzeltilmelidir. Nilotinib tedavisi esnasında QT aralığını uzatan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Başlangıçta, nilotinib başladıktan 7 gün sonra ve bundan sonra periyodik olarak ve herhangi bir doz ayarlamasından sonra QT aralığını izlemek için elektrokardiyogram çekilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar için kardiyolojik değerlendirme önerilmektedir.

2.9.3.4. Bosutinib

Bosutinib güçlü bir dual SRC/ABL kinaz inhibitörüdür. İlk olarak Philadelphia kromozomu pozitif KML hastalarında önceki tedaviye dirençli ve/veya intoleransı olanları tedavi etmek için onaylanmıştır. Yakın zamanda ise kronik faz KML'nin birinci basamak tedavisi için onay almıştır (123). BFORE çok uluslu bir faz III çalışma olarak, yeni teşhis edilmiş kronik faz KML'si olan 536 hasta, günde bir kez 400 mg bosutinib (n = 268) veya imatinib (n = 268) alacak şekilde randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan 12 aydaki MMY oranı bosutinib ile imatinib arasında anlamlı şekilde daha yüksek saptanıldı (sırasıyla %47'ye karşı %37; p:0,02), 12 aydaki TSY oranı da bosutinib lehine saptanıldı (sırasıyla %77'ye karşı %66; p:0,0075). Çalışmada grade $\geq$ 3 diyare (%7,8'e karşı %0,8) ve artmış ALT (%19'a karşı %1,5) ve AST (%10'a karşı %2)

düzeyleri bosutinib ile daha yaygın bulundu. Kardiyak ve vasküler toksisiteler yaygın saptanılmadı. Tahmini 2 yıllık sağkalım oranları ise benzer bulundu (%99'a karşı %97) (115).

2.9.3.5. Ponatinib

Üçüncü nesil bir TKİ olan Ponatinib, T315I mutasyonu olan KML'ye karşı aktivite sergileyen ilk TKİ'dir (124). Ponatinib bir pan-BCR-ABL inhibitörü görevi gören, T315I dahil olmak üzere hem doğal hem de mutant BCR-ABL'yi inhibe etme özelliğine sahip bir TKİ'dir. BCR-ABL1'i inhibe etmede imatinib'den 500 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur (125). Ponatinib onayı, önceden yoğun şekilde tedavi edilmiş KML veya Ph-pozitif akut lenfoblastik lösemili (ALL) 449 hastanın tedavi edildiği faz II PACE çalışmasına dayanıyordu (126). Dasatinib veya nilotinib'e karşı direnci/ intoleransı olan veya T315I mutasyonlu KML hastaları bu çalışma için değerlendirildi. Çalışmada Ponatinib dozu günde bir kez 45 mg olarak belirlendi ve hastalar hastalık fazına ve T315I mutasyonunun varlığına veya yokluğuna göre tabakalandırıldı. Çalışmada 12 aylık izlem sonrasında kronik faz KML'de ponatinib alan 267 hastanın %56'sı, T315I mutasyonu olan 64 hastanın 45'inde (%70) 12 ayda bir majör sitogenetik yanıt (MSY) elde edildi. Çalışmada ortalama 5 yıllık takip sonrası hastaların %60'ı herhangi bir zamanda primer sonlanım noktası olan MSY'ye ulaştı. Ayrıca, hastaların %40'ı en az MMY olmak üzere derin moleküler yanıt elde ettikleri görüldü. 5 yıllık sağ kalım oranı %73 olarak bulundu (127). Ponatinib tedavisi alan kronik faz KML hastalarının yaklaşık olarak $\geq$ %40'ında herhangi bir derecede advers olay izlendi, meydana gelen en yaygın advers olaylar döküntü (%47), karın ağrısı (%46), trombositopeni (%46), baş ağrısı (%43), kuru cilt (%42) ve kabızlık (%41) ve şiddetli hipertansiyon (%20) olarak bildirildi (127). Ponatinib tedavisi ile görülen önemli bir yan etki de arteriyo-oklüzif olaylardır. 2014'ün başlarından itibaren ponatinib etiketlerine trombotik olaylar (yılda %13), vasküler oklüzyonlar, kalp yetmezliği ve hepatotoksisite riskine ilişkin gözden geçirilmiş bir uyarı içerikleri eklenilmeye başlandı (128). Vasküler oklüzyon yan etkileri artan yaş ve önceden iskemi, hipertansiyon, diyabet veya hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda daha sık görülmekteydi (126). Artan vasküler oklüzyon olayları riski ile ilişkili faktörler arasında ileri yaş, daha yüksek doz, miyokard enfarktüsü öyküsü veya önceki vasküler olaylar ve daha uzun

KML süresi yer alması nedeniyle daha düşük ponatinib doz şemasını değerlendiren çalışmalar devam etmektedir (115).

2.9.3.6. Yeni Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Asciminib, BCR-ABL1 proteininin bir miristoil bölgesine bağlanan ve BCR-ABL1'i diğer tüm ABL kinaz inhibitörlerinden farklı bir mekanizma yoluyla inaktif bir konformasyona kilitleyen allosterik bir inhibitördür (129). Asciminib, T315I mutasyonu dahil olmak üzere hem doğal hem de mutasyona uğramış BCR-ABL1'i hedefler. Bir Faz I doz eskalasyon çalışmasında, en az 2 TKİ'de başarısız olan kronik faz KML'li 141 hasta ve akselere faz KML'li 9 hasta tedavi edildi. Primer amaç, asciminibin tolere edilen maksimum dozunu veya önerilen dozunu belirlemektir. Asciminib günde bir veya iki kez uygulandı (10 ila 200 mg'lık dozlarda). Ortalama takip süresi 14 aydı. Kronik faz KML'li hastalardan hematolojik relaps olan 34'ünde (%92) tam hematolojik yanıt vardı; Başlangıçta tam bir sitogenetik yanıt olmayan 31 (%54) kişide ise TSY elde edildi. Ponatinib'e dirençli veya kabul edilemez yan etkilere sahip olduğu varsayılan 14 hastanın 8'i (%57) dahil olmak üzere, değerlendirilebilir hastaların %48'inde 12 ayda bir MMR elde edildi veya sürdürüldü. Bu çalışmada asciminib ile ilgili doz sınırlayıcı toksik etkiler, lipaz seviyesindeki asemptomatik yükselmeleri ve klinik pankreatit olarak bildirilmiştir (130). Asciminib ile ilgili faz III randomize çalışmalar devam etmektedir.

Olverembatinib (HQP1351), T315I mutasyonu olan KML'ye karşı prelinik aktiviteye sahip yeni, güçlü bir BCR-ABL1 TKİ'dir. Olverembatinibin Faz I çalışması tamamlanmış olup ileri çalışmalar devam etmektedir (131).

Vodobatinib (K0706), yeni bir üçüncü kuşak TKİ'dir. 3 veya daha fazla TKİ'de başarısız olan veya ikinci ve üçüncü kuşak TKİ kullanımını sınırlayan komorbiditeleri olan hastalarda bir faz I çalışmasında test edildi (132). Önceden çok sayıda TKİ almış hastalarda vodobatinib ile ilgili bir faz 2 çalışması devam etmektedir.

Flumatinib, imatinib derivesi 2.jenerasyon BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörüdür. Kronik faz KML'li 394 hastanın dahil edildiği bir çalışmada günde bir kez 600 mg flumatinib ve günde bir kez 400 mg imatinib karşılaştırıldı. 12 aylık izlemde imatinib alan hastalarla karşılaştırıldığında, flumatinib alan hastalarda MY 4.0'a ulaşma oranı daha yüksek bulundu (%23'e karşı %12). İmatinib ile karşılaştırıldığında flumatinib

ile tedavi edilen grupta daha az non-hematolojik hematolojik yan etkiler (döküntü, nötropeni ve anemi gibi) izlendi. Yeni tanı alan kronik faz KML hastalarında flumatinib yeni bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (133).

Tablo 2.8. Kronik Faz KML Birinci Sıra Tedavi Faz 3 Klinik Çalışma Sonuçları (134)

TKI	Çalışma	Karşılaştırılan ilaç vs İmatinib	Takip süresi	TSY	MMY	OS
İmatinib	IRIS	Standart doz IFN ve düşük doz	18 ay	%76 vs %14.5 (p:< 0,001)	--	%97 vs %95 (p:0,16)
		Sitarabin vs 400 mg İmatinib	11 yıl	%83 vs	--	%83 vs
Dasatinib	DASISION	100 mg vs 400 mg	12 ay	%77 vs %66 (p:0,007)	%46 vs %28 (p<0,0001)	%97 vs %99
			5 yıl	--	%76 vs %64 (p:0,002)	%91 vs %90
Nilotinib	ENEST-nd	2x300 mg vs 2x400mg vs 1x400mg	48 ay (P:< 0,001)	%80 ve %78 vs %65 (p:< 0,001)	%44 ve %43 vs %22	%94.3 ve %96.7 vs %93.3
			5 yıl	--	%77 ve %77 vs %60	%94 vs %96 vs %92
			10 yıl	--	(p<0,001)	%87.6 vs %90.3 vs %88.3
					%82 vs %80 vs %69.6	
Bosutinib	BEA	500mg vs 400mg	12 ay	%70 vs %60 (p:0,60)	%41 vs %27 (p:<0,001)	%99 vs %97
	BFORE	400mg vs 400 mg	12 ay	%77.2 vs %66.4 (p:0,0075)	%47.2 vs %36.9 (p:0,02)	--

Tablo 2.9. Birinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri ELN 2013 (93)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç		1.Basamak TKİ sırasında THY olmaması veya THY kaybı 1. basamak TKİ sırasında TSY olmaması Yüksek Risk Skoru olması	
3.ay	Ph+ $\leq$ %65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $\leq$ %10	Ph+ %65-95 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10	Tam hematolojik yanıt olmaması veya Ph+ $>$ %95
6.ay	Ph+ %35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $<$ %10	Ph+ % 35-65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} % 1-1	Ph+ $>$ % 65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10
12.ay	Ph + %0 ve /veya BCR-ABL ^{IS} $\leq$ % 1	Ph+ % 1-35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} % 1-10	Ph+ $>$ % 35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10
Herhangi bir zamanda	BCR-ABL ^{IS} $\leq$ % 1	Ph- hücrelerde klonal kromozom anomalileri oluşması (-7/-7q) BCR-ABL ^{IS} $>$ %1	THY kaybı TSY veya KSY kaybı MMY kaybının Ph pozitif hücrelerde klonal kromozom anomalileri ile desteklenmesi

KSY: Kısmi sitogenetik yanıt MMY: Majör Moleküler yanıt

Ph+: Philadelphia kromozomu pozitif hücreler

THY: Tam hematolojik yanıt TSY: Tam sitogenetik yanıt

IS: *International Scale*

2.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi

TKİ'lerinin yaygın kullanımı ve artan KML prevalansı ile daha fazla hasta ilaç direnci geliştirmektedir. Belirli bir TKİ'ye yanıt kaybına ve hastalığın kronik fazdan ileri faz KML'ye ilerlemesine yol açan mekanizmalar ve etkinliğin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. TKİ direncinden şüphelenilen hastalar için yapılması önerilen testler; tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi, akselere faz ve blastik faza ilerlemeyi değerlendirmek için sitogenetik testler dahil olmak üzere kemik iliği aspirasyon incelemesi ve ABL1 kinaz domain mutasyon analizini içerir.

IRIS çalışmasında, 5 yıllık takipte hastaların yaklaşık %17'sinde imatinibe direnç gelişmiştir. Direnç anında hastalardan alınan klinik izolatlardaki kritik gözlemlerden biri, adaptör protein *CRK like proto-oncogene* (CRKL)'nin fosforilasyon seviyeleri ile değerlendirildiği üzere, BCR-ABL1 tirozin kinaz aktivitesinin sıklıkla yeniden restore edildiği görüldü (135). Bu, imatinib'in artık hedefini inhibe edemediğine işaret etmekteydi. Sonraki çalışmalar, hem BCR-ABL1 kinaza bağımlı hem de bağımsız direnç mekanizmalarının oluştuğunu gösterdi. TKİ direnci literatürde geleneksel olarak; primer direnç (optimal yanıt hedefine ulaşamama) ve sekonder direnç (yanıt elde ettikten sonra hematolojik, sitogenetik ve moleküler tam yanıtların kaybı) olarak tanımlanır (93). KML'de, TKİ direnç mekanizmaları BCR-ABL1'e bağımlı ve bağımsız mekanizmalar olarak alt bölümlere ayrılır. Yaygın bir direnç mekanizması, mevcut TKİ'lerin aktivitesini bozan BCR-ABL1'in kinaz alanındaki nokta mutasyonlarını içerir. İkinci nesil TKİ'ler, imatinibe direnç kazandıran mutasyonların çoğunun üstesinden gelir, ancak hastalığı ikinci kuşak TKİ'lere karşı dirençli kılan yeni mutasyonlar ortaya çıkmıştır. En sık görülen direnç mekanizması, spesifik inhibitöre azaltılmış afinite ile BCR-ABL konformasyonunu değiştirerek veya bir TKİ bağlanma bölgesine müdahale ederek uygun TKİ'lerin kinaz cebine bağlanmasını doğrudan veya dolaylı olarak bozan ABL kinaz alanı nokta mutasyonudur. BCR-ABL'nin ABL tirozin kinaz alanındaki nokta mutasyonlarının kazanılması, klinik direnci olan KML hastalarının %50'sinden fazlasında gözlenir ve birincil dirençten ziyade kazanılmış direnci olan hastalarda daha sık bulunur (136-140). Literatüre bakıldığında yaklaşık 100 farklı BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonu imatinib ve daha az ölçüde ikinci nesil TKİ direnci ile ilişkilendirilmiştir (141, 142).

Imatinib dirençli hastalarda en sık saptanan mutasyonlar M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, F317L, M351T, E355T, F359V ve H396R/P olarak bildirilmiştir (143). TKİ'ye dirençli klonların taşıyıcıları, blast krizine ilerlemeye yol açan ek genomik anormallikler biriktirme açısından daha yüksek risk altında gibi görünmektedir (144).

TKİ direncinin yönetimi, ABL1 kinaz domain mutasyon analizi ile yürütülür. Yaygın saptanılan, kazanılmış ABL1 kinaz domain mutasyonları ve TKİ direnç/duyarlılık paternlerine örnekler şu şekildedir:

- T315I– Ponatinib ve asciminib hariç tüm TKİ'lere direnç varlığını temsil eder.
- Y253F ve F359V – Dasatinib, bosutinib, ponatinib ve asciminib'e duyarlı, ancak imatinib ve nilotinib'e direnç ile ilişkili mutasyonlarıdır.
- E255V - Dasatinib ve asciminib'e duyarlı, ancak bosutinib ve nilotinib'e direnç ile ilişkilidir.
- F317L – Bosutinib, nilotinib, ponatinib ve asciminib'e duyarlı, ancak dasatinib'e direnci temsil etmektedir.

BCR-ABL bağımsız direnç mekanizmaları;

- TKI influks ve effluksu ile ilişkili mekanizmalar
- Alternatif sinyal yollarının etkinleştirilmesi: PI3K/AKT, JAK/STAT, Ras/MAPK ve SRC gibi alternatif sinyal yollarının aktivasyonu (145-149).
- Karaciğer metabolizması ile ilgili mekanizmalar
- Yetersiz hasta uyumu şeklinde örneklendirilebilir.

Tablo 2.10. İkinci Basamak TKİ Tedavisinde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (93)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç		1.Basamak TKİ sırasında THY olmaması veya THY kaybı 1. basamak TKİ sırasında TSY olmaması Yüksek Risk Skoru olması	
3.ay	Ph+ $\leq$ %65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $\leq$ %10	Ph+ %65-95 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10	Tam hematolojik yanıt olmaması veya Ph+ $>$ %95
6.ay	Ph+ %35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $<$ %10	Ph+ % 35-65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} % 1-10	Ph+ $>$ % 65 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10
12.ay	Ph + %0 ve /veya BCR-ABL ^{IS} $\leq$ % 1	Ph+ % 1-35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} % 1-10	Ph+ $>$ % 35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10
Herhangi bir zaman	BCR-ABL ^{IS} $\leq$ % 1	Ph- hücrelerde klonal kromozom anomalileri oluşması (-7/-7q) BCR-ABL ^{IS} $>$ %1	THY kaybı TSY veya KSY kaybı MMY kaybının Ph pozitif hücrelerde klonal kromozom anomalileri ile desteklenmesi

KSY: Kısmi sitogenetik yanıt MMY: Majör Moleküler yanıt

Ph+: Philadelphia kromozomu pozitif hücreler THY: Tam hematolojik yanıt

TSY: Tam sitogenetik yanıt IS: *International Scale*

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Gözlemsel geriye dönük bir kohort çalışması olarak tasarlanan bu çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunularak 21.06.2022 tarihli toplantı ve GO 22/572 sayılı karar ile onaylandı.

3.2. Çalışma Katılımcıları

Çalışmaya 1 Ocak 2002 ve 1 Haziran 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanelerine başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından “Kronik Myeloid Lösemi” tanısı ile izlenen hastalar hastane medikal bilgi sisteminin elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenerek çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Kronik myeloid lösemi tanılı olmak ve tanı anında 18 yaş ve üzerinde olmak şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Tanı anında 18 yaşın altında olmak,

Tanı aldıktan sonra düzenli takiplere devam etmeyen hastalar şeklinde belirlendi

Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre seçilen 105 hastanın verileri bu çalışmada değerlendirilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması ve Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma için hasta verileri hastane elektronik kayıt sisteminden geriye dönük incelemeler ile edinildi. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, tanı anında mevcut olan semptomları ve fizik muayene bulguları, tanı anında tam kan sayımları, periferik yayma incelemeleri, periferik yayma blast varlığı ve yüzdesi, sitogenetik ve FISH analiz sonuçları, kemik iliği değerlendirmeleri, tanı

anında KML fazı, tanı anındaki prognostik skorları(Sokal, Hasford, EUTOS ve ELTS), KML tedavisi için başlanılan ilaçlar, başlanılan tedavi sonrası hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt değerlendirmeleri, tedavi ilişkili yan etki gelişimi, tedaviye yanıt kaybı, akselere veya blastik faza ilerleme durumları, son kontrol tarihleri ve son muayene esnasında kullandıkları tedavi ve mevcut yanıt durumları incelendi. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt değerlendirmeleri *European Leukemia Net* kriterlerine göre yapıldı. Değerlendirmeler tanı tarihinden itibaren son kontrol tarihi veya ölüme kadar geçen sürede yapıldı.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler sonucunda hastaların genel sağkalım (OS) ve moleküler remisyon süresi tanımlara uygun şekilde belirlendi.

Genel sağkalım (OS); çalışmaya dahil edilen her hasta için çalışmaya dahil edildiği alındığı tarihten itibaren herhangi bir nedenle ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hasta halen hayatta ise son kontrol/muayene tarihi kayıt edildi.

Moleküler remisyon süresi; TKİ tedavisi ile MMY elde edilmesinden moleküler yanıt kaybına kadar geçen süre olarak tanımlandı, moleküler yanıt kaybı olmayan hastalar için son kontrol/muayene tarihi kayıt edildi.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) ve görsel (histogram ve olasılık grafikleri) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; aksi belirtilmedikçe normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için “ortalama (mean)” ve “standart sapma (standard deviation, SD)”, normal dağılıma uymayan değişkenler için “ortanca (median)” ve “minimum ve maksimum değerler”, nominal ve ordinal değişkenler için “frekans tabloları” kullanılarak verilmiştir.

Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare veya Fisher’s exact testi ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı.

Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier metodu; sağ kalımı etkileyen tek değişkenli analizler için Log-rank testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0,05$ ” olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz testleri için, “Statistical Packages for the Social Sciences v23” (SPSS, IBM Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır.

3.5. Araştırma Bütçesi

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. KML Hastalarının Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın 50 (%47,6) tanesi kadın, 55(%52,4) tanesi erkektir. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 46 (18-81) olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anındaki modifiye Charlson Komorbidite (mCKİ) İndeksleri analiz edildiğinde 71 (%67,7) hastanın mCKİ 2, 14 (%13,3) hastanın mCKİ 3, 20 (%19,2) hastanın mCKİ 4 ve üzeri hesaplanmıştır. Hastaların tanı anındaki komorbiditeleri incelendiğinde 12 (%11,4) hastada diyabet tanısı, 13 (%12,4) hastada kardiyovasküler hastalık tanısı, 5 (%4,8) hastada ise pulmoner hastalık tanısı olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun genel özellikleri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

KML tanısı ile ortalama takip süresi 89(2-334) ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı anındaki semptomları incelendiğinde 56(%53,3) hastanın konstitüsyonel semptomlarla tanı aldığı, 43(%40,9) hastanın ise tanı anında asemptomatik olduğu, 5 (%4,8) hastanın kanama bulguları ile prezente olduğu, 1(%1) hastanın ise lökostat semptomları ile tanı almış olduğu görülmektedir. Tanı anında yapılan sitogenetik incelemelerde 2(%2) hastanın varyant Ph kromozomu taşıdığı görüldü, 4(%3,8) hastada ek kromozomal anomali tespit edildi. Tanı anında yapılan RT-PCR incelemesinde 97(%92,4) hastada p210 füzyon proteini pozitif tespit edildi, 32(%30,5) hastada ise p190 füzyon proteini pozitif saptandı. Hastaların tanı anında yapılan kemik iliği incelemelerinde 95(%90,5) hipersellüler kemik iliği saptandı, 90(%85,7) hastanın kemik iliğinde blast oranı $\leq$ 5 olarak izlendi. Tanı anında 102(%97,1) hasta kronik fazda olduğu tespit edildi, 2(%2) hasta akselere fazda, 1(%1) hasta ise blastik fazda tanı aldı. Çalışmaya dahil edilen 105 hastadan 3 (%2,9) tanesinin tedavi ve izlem sürecinde akselere faza geçiş yaptığı tespit edildi, yine 3 (%2,9) hastanın izlem sürecinde blastik faza ilerlediği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaları tanı anındaki laboratuvar bulguları incelendiğinde; ortalama hemoglobin düzeyi 11.9($\pm$ 1,9) g/dl, ortalama hematokrit değerleri 35.8($\pm$ 6,2), ortalama korpüsküler hacim (MCV) 86,7($\pm$ 7,2), ortalama lökosit sayısı 64.450/mm³(2400-446.800/mm³); ortalama trombosit sayısı 400.500/mm³(44.000-1.872.000/mm³) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. KML Hastalarının Genel Özellikleri

Parametreler	
Cinsiyet	
Erkek	55(%52,4)
Kadın	50(%47,6)
Yaş (ortanca)	46(18-81)
Tanı anında KML Fazları	
Kronik Faz	102 (%97,2)
Akselere Faz	2(%1,9)
Blastik Faz	1(%1)
Tanı anında semptomlar	
Konstitüsyonel	56(%53,3)
Asemptomatik	43(%40,9)
Kanama	5(%4,8)
Lökositaz	1(%1)
Tanı anında komorbiditeler	
Kardiyovasküler	13(%12,4)
Diyabet	12(%11)
Obstrüktif Akciğer Hastalığı	5(%4,8)
Tanıda Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi	
mCKİ 2 puan	71(%67,7)
mCKİ 3 puan	14(%13,3)
mCKİ 4 puan	13(%12,4)
mCKİ 5 puan	3(%2,9)
mCKİ 6 puan	3(%2,9)
mCKİ 7 puan	1(%1)
Tanıda Hemoglobin(g/dl)	11,9 (± 1,9)
Tanıda Lökosit Sayısı(/mm ³)	64.450(2400-446.800)
Tanıda Platelet Sayısı(/mm ³)	400.500/mm ³ (44.000-1.876.000)
Tanıda Sokal Skoru Risk Grupları	
Düşük(<0,8)	57(%54,3)
Orta(0,8-1,2)	36(%34,3)
Yüksek(>1,2)	8(%7,6)
Tanıda Hasford Skoru Risk Grupları	
Düşük(≤780)	72(%68,6)
Orta(781-1479)	27(%25,7)
Yüksek(≥1480)	2(%1,9)
Tanıda EUTOS Skoru Risk Grupları	
Düşük(<87)	96(%91,4)
Yüksek(≥87)	5(%4,8)
Tanıda ELTS Skoru Risk Grupları	
Düşük(<1,5680)	80(%76,1)
Orta(1,5680-2,2185)	16(%15,2)
Yüksek(>2,2185)	9(%8,7)

mCKİ: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

EUTOS: European Treatment and Outcome Study

ELTS: EUTOS Long Term Survival

4.2. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisi ve Yanıt Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 105 hastanın tamamına TKİ tedavisi başlanılmıştır ve bu hastaların tamamının birinci basamak tedavide ilk TKİ olarak imatinib mesilat aldığı görüldü. Tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat başlanan hastaların tedavi yanıt değerlendirmeleri ELN 2013 ve ELN 2020’de belirtilen yanıt değerlendirme ölçütlerine göre yapıldı. İlk basamak TKİ tedavisi olarak imatinib mesilat kullanan hastaların tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 aylık izlemlerinde 101(%96,2) tanesinde tam hematolojik yanıt (THY) elde edildi, 75(%71,4) tanesinde majör moleküler yanıt (MMY) elde edildi. Sitogenetik değerlendirmesine ulaşılabilen 54 hastadan 41(%75,9) tanesinde TSY elde edildiği görüldü. İlk basamakta imatinib mesilat alan hastaların takip sürecinde 4 (%3,8) tanesinde THY kaybı görüldü, 9 (%8,6) tanesinde ise MMY kaybı izlendi.

İlk basamak tedavide imatinib mesilat kullanan hastaların moleküler yanıt değerlendirmeleri analiz edildiğinde; 61(%58,1) tanesinin ilk 24 aylık izlemde MY 4.0 ($BCR-ABL1 \leq 0,01$) hedefine ulaştığı, 39(%37,1) tanesinin ise ilk 24 aylık izlem sürecinde MY 4.5 ($BCR-ABL1 \leq 0,0032$) hedefine ulaştığı görüldü.

İlk basamak tedavide imatinib mesilat başlanılan hastaların 44(%41.9) tanesinde tedavi kesildi. Bu hastalardan 31(%29.5) tanesi hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt hedeflerine ulaşamaması nedeniyle, 7(%6) tanesi hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt hedeflerine ulaşmış olmasına rağmen izlem sürecinde yanıt kaybı gelişmesi nedeniyle, 6(%5) hastada ise yan etki ve ilaç intoleransı gelişimi nedeniyle ilk basamak tedavi olarak başlanılan imatinib mesilat tedavisinin kesildiği görüldü.

Tablo 4.2. İlk Basamak TKİ (İmatinib Mesilat) Tedavisi İle Yanıt Özellikleri

Parametreler	
3.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Yanıtsız	15(%14,3) 63(%60)
3.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal Uyarı Yanıtsız	24(%22,9) 48(%45,7) 9(%8,6)
6.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Yanıtsız	31(%29,5) 52(%49,5)
6.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal Uyarı Yanıtsız	55(%52,4) 16(%15,2) 13(12,4)
12.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Yanıtsız	51(%40) 24(%22,9)
12.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal Uyarı Yanıtsız	57(%54,3) 7(%6,7) 11(%10,5)
18.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Yanıtsız	53(%50,5) 10(%9,5)
18.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal Uyarı Yanıtsız	52(%49,5) 4(%3,8) 5(%4,8)
İlk Basamak TKİ ile THY Durumu THY ulaşıldı THY ulaşılamadı	101(%96,2) 4(%3,8)
İlk Basamak TKİ ile MMY Durumu MMY ulaşıldı MMY ulaşılamadı	75(%71,4) 30(%28,6)
İlk Basamak TKİ ile THY Kaybı Gelişme Durumu THY kaybı gelişti THY kaybı gelişmedi	4(%3,8) 101(%96,2)
İlk Basamak TKİ ile MMY Kaybı Gelişme Durumu MMY kaybı gelişti MMY kaybı gelişmedi	9(%8,6) 59(%56,2)
İlk Basamak TKİ ile MY 4.0 Ulaşma Durumu MY 4.0 ulaşıldı MY 4.0 ulaşılamadı	61(%58,1) 44(%41,9)
İlk Basamak TKİ ile MY 4.5 Ulaşma Durumu MY 4.5 ulaşıldı MY 4.5 ulaşılamadı	39(%37,1) 66(%62,9)
İlk Basamak TKİ Tedavisi Kesilme Durumu TKİ kesildi TKİ kesilmedi	44(%40,9) 61(%59,1)

ELN: European Leukemia Net
THY: Tam Hematolojik Yanıt

MMY: Majör Moleküler Yanıt
MY: Moleküler Yanıt

4.3. KML Hastalarında TKİ Basamak Sayısı ve İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu; sadece ilk basamak imatinib tedavisi alanlar, ikinci basamak TKİ (dasatinib veya nilotinib) alanlar ve üçüncü basamak TKİ tedavisi alanlar olarak 3 gruba ayrıldı ve TKİ basamak sayısına etki eden faktörler açısından ki-kare testi ile analiz edildi, analiz sonuçları tablo 4.2’de özetlendi.

TKİ basamak sayısı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Hastalar tanıda asemptomatik olma durumu ve semptomlar yönüyle gruplandırıldığında, gruplar arasında TKİ basamak sayısı ile istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Hastaların tanıda hesaplanan modifiye Charlson komorbidite indekslerine göre TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Tanıda varyant Ph kromozomu varlığı ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı($p:0,029$), varyant Ph kromozomu taşıyan hastaların tamamının ikinci basamak TKİ tedavisi almakta olduğu görüldü. Tanı anında diyabet tanısı olanlar ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,014$). Hastaların tanıda hesaplanan Hasford, Sokal, EUTOS ve ELTS risk grupları ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. İlk basamak TKİ tedavisinde moleküler yanıt değerlendirmeleri incelendiğinde 3.ay ve 6.ayda moleküler yanıtı olmayan durumu ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p:0,014$, $p<0,001$). İlk basamak TKİ tedavisinde ELN yanıtları değerlendirildiğinde, 3.ay ELN yanıt sınıfı ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hastaların 6.ay ELN yanıtlarına bakıldığında ise ELN yanıtı optimal olanların ilk basamak TKİ tedavisinde kalmaya eğilimli oldukları görüldü, 6.ay ELN yanıt sınıfı ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel anlamlılık saptandı($p:0,004$). Moleküler yanıt değerlendirmede 12. ve 18.aylarda MMY olma durumu ile TKİ basamak grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, 12. ve 18.aylarda majör moleküler yanıtı ulaşan hastaların ilk basamak TKİ tedavisinde kalma eğiliminde oldukları görüldü (sırasıyla $p:0,002$ ve $p:0,002$). Benzer şekilde hastaların ilk basamak tedavide 12.ay ve 18.ay ELN yanıt sınıfları ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p:0,003$ ve $p:0,002$), ELN yanıt sınıfı optimal olan hastalar ilk basamak TKİ tedavisinde kalma eğiliminde idi. İlk basamak TKİ tedavisine tam hematolojik yanıtı olma durumu ile TKİ basamak sayısı arasında

istatistiksel olarak anlamlılık saptandı($p:0,041$), ilk basamak TKİ tedavisine THY alınan hastalar çoğunlukla ilk basamak TKİ tedavisinde kalma eğilimindeydi. İlk basamak TKİ tedavisine majör moleküler yanıtı olma durumu ile TKİ tedavi basamak grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,001$). Benzer şekilde ilk basamak TKİ tedavisine tam sitogenetik yanıtı olma durumu ile TKİ tedavi basamak grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p:0,001$). İlk basamak TKİ tedavisinin kesilme nedenleri ve TKİ basamak sayısı grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p:0,04$), ilk basamak TKİ tedavisi yanıtızsızlık nedeniyle kesilen hastaların ikinci ve üçüncü basamak TKİ tedavisi alma oranları daha yüksekti. İlk basamak TKİ tedavisi ile MY 4.0 ve MY 4.5 hedefine ulaşma durumu ile TKİ basamak sayı grupları arasında istatistiksel anlamlılık izlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), ilk basamak TKİ tedavisine MY 4.0 ve MY 4.5 düzeyinde yanıtı olan hastalar ilk basamak TKİ tedavisinde kalmaya daha çok eğilimindeydiler. İlk basamak TKİ tedavisi ile ulaşılan en derin moleküler yanıtlar MY 3.0, MY 4.0 ve MY 4.5 olarak gruplandırıldığında, TKİ basamak sayısı grupları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi($p:0,002$), ilk basamak TKİ tedavisi ile MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtına ulaşan hastalar ilk basamak TKİ tedavisinde daha çok kalma eğilimindeydiler. TKİ basamak sayısı ve ilişkili faktörler tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Mann-Whitney U testi ile yapılan analizlerde; çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında hesaplanan ortanca IS değeri ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ortanca IS değeri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ortanca IS değeri ile birinci basamak TKİ tedavisi ile MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtına ulaşma arasında bir istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kruskal -Wallis testi ile yapılan analizlerde; tanıda ölçülen ortanca IS ile tanıda yapılan Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS risk skor grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.3. TKİ Basamak Sayısı ve İlişkili Faktörler

Parametreler	Sadece İlk Basamak İmatinib Alanlar	2.Basamak Dasatinib veya Nilotinib Alanlar	3.Basamak TKİ alanlar	P Değeri
Cinsiyet Erkek Kadın	28(%45,2) 34(%54,8)	18(%62,1) 11(%37,9)	9(%64,3) 5(%35,7)	p:0,2
Tanıda Semptom Asemtomatik Konstitüsyonel Kanama Lökoastaz	27(%43,5) 32(%51,6) 2(%3,2) 1(%1,6)	11(%37,9) 15(%51,7) 3(%10,3) 0(%0,0)	5(%35,7) 9(%7,5) 0(%0,0) 0(%0,0)	p:0,6
Tanıda mCKİ 2 puan 3 puan 4 puan 5 puan 6 puan 7 puan	38(%61,3) 9(%14,5) 9(%14,5) 2(%3,2) 3(%4,8) 1(%1,6)	25(%86,2) 3(%10,3) 1(%3,4) 0(%0,0) 0(%0,0) 0(%0,0)	8(%57,1) 2(%14,3) 3(%21,4) 1(%7,1) 0(%0,0) 0(%0,0)	p:0,4
Tanıda Varyant Ph Varlığı Varyant Ph var Varyant Ph yok	0(%0,0) 44(%100)	2(%12,5) 14(%87,5)	0(%0,0) 11(%100)	p:0,029
Tanıda Diyabet Varlığı Diyabet var Diyabet yok	8(%12,9) 54(%87,1)	0(%0,0) 29(%100)	4(%28,6) 10(%71,4)	p:0,014
SOKAL Risk Grupları Düşük risk Orta risk Yüksek Risk	34(%56,7) 21(%35,0) 5(%8,3)	19(%67,9) 7(%25) 2(%7,1)	4(%30,8) 8(%61,5) 1(%7,7)	p:0,2
Hasford Risk Grupları Düşük risk Orta risk Yüksek risk	43(%71,7) 16(%26,7) 1(%1,7)	23(%82,1) 4(%14,3) 1(%3,6)	6(%46,2) 7(%53,8) 0(%0,0)	p:0,1
EUTOS Risk Grupları Düşük risk Yüksek risk	57(%95) 3(%5)	27(%96,4) 1(%3,6)	12(%92,3) 1(%7,7)	p:0,8
ELTS risk grupları Düşük risk Orta risk Yüksek risk	53(%88,3) 7(%11,7) 0(%0,0)	23(%82,1) 5(%17,9) 0(%0,0)	8(%61,5) 4(%30,8) 1(%7,7)	p:0,36
3.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY MY gri zon Yanıtsız	8(%17,4) 7(%15,2) 31(%67,4)	0(%0,0) 0(%0,0) 23(%100)	0(%0,0) 0(%0,0) 8(%100)	p:0,014
3.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal yanıt Uyarı sınıfı yanıt Yanıtsız	17(%37) 26(%56,5) 3(%6,5)	5(%20) 15(%60) 5(%20)	2(%20) 7(%70) 1(%10)	p:0,3
6.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Gri zon Yanıtsız	20(%38,5) 10(%19,2) 22(%42,3)	0(%0,0) 0(%0,0) 21(%100)	1(%10) 0(%0,0) 9(%90)	p<0,001

Tablo 4.3.(devam) TKİ Basamak Sayısı ve İlişkili Faktörler

6.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal yanıt Uyarı sınıfı yanıt Yanıtız	38(%73,1) 9(%17,3) 5(%9,6)	16(%72,7) 2(%9,1) 4(%18,2)	1(%11,1) 5(%55,6) 3(%33,3)	p:0,004
12.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Gri zon Yanıtız	38(%71,7) 4(%7,5) 11(%20,8)	2(%14,3) 3(%21,4) 9(%64,3)	2(%28,6) 1(%4,8) 4(%57,1)	p:0,002
12.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal yanıt Uyarı sınıfı yanıt Yanıtız	45(%84,9) 2(%3,8) 5(%9,4)	10(%71,4) 2(%14,3) 2(%14,3)	1(%14,3) 3(%42,9) 3(%42,9)	p:0,003
18.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme MMY Gri zon Yanıtız	43(%79,6) 6(%11,1) 5(%9,3)	3(%42,9) 0(%0,0) 4(%57,1)	0(%0,0) 1(%50) 1(%50)	p:0,002
18.Ay ELN Yanıt Değerlendirme Optimal yanıt Uyarı sınıfı yanıt Yanıtız	48(%90,6) 3(%5,7) 2(%3,8)	4(%57,1) 1(%14,3) 2(%28,6)	0(%0,0) 0(%0,0) 1(%100)	p:0,002
İlk TKİ ile THY ulaşma Durumu THY'a ulaşıldı THY'a ulaşılamadı	60(%100) 0(%0,0)	25(%89,3) 3(%10,7)	11(%91,7) 1(%8,3)	p:0,041
İlk TKİ ile MMY Ulaşma Durumu MMY'a ulaşıldı MMY'a ulaşılamadı	58(%98,3) 1(%1,7)	6(%22,2) 21(%77,8)	3(%25) 9(%75)	p<0,001
İlk TKİ ile TSY Ulaşma Durumu TSY'a ulaşıldı TSY'a ulaşılamadı	27(%96,4) 1(%3,6)	11(%61,1) 7(%38,9)	3(%37,5) 5(%62,5)	p:0,001
İlk TKİ Kesilme Nedeni Yan etki Yanıtız Yanıt kaybı	0(%0,0) 0(%0,0) 1(%100)	2(%7,1) 23(%82,1) 3(%10,7)	3(%21,4) 10(%71,4) 1(%7,1)	p:0,04
İlk TKİ ile MY 4.0 Ulaşma Durumu MY 4.0 ulaşıldı MY 4.0 ulaşılamadı	47(%79,7) 12(%20,3)	1(%3,6) 27(%96,4)	1(%8,3) 11(%91,7)	p<0,001
İlk TKİ ile MY 4.5 Ulaşma Durumu MY 4.5 ulaşıldı MY 4.5 ulaşılamadı	26(%44,1) 33(%55,9)	1(%3,6) 27(%96,4)	0(%0,0) 11(%100)	p<0,001
İlk TKİ ile En Derin MY MY 3.0 MY 4.0 MY 4.5	11(%19) 21(%36,2) 26(%44,8)	6(%85,7) 1(%14,3) 0(%0,0)	2(%66,7) 1(%33,3) 0(%0,0)	p:0,002

mCKİ: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi ELN: European Leukemia Net

MMY: Majör Moleküler Yanıt THY: Tam Hematolojik Yanıt TSY: Tam Sitogenetik Yanıt

MY: Moleküler Yanıt TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

Çalışmaya dahil edilen ve ilk basamak tedavide imatinib mesilat başlanılan hastalardan 43(%40,9) tanesinde izlem sürecinde ikinci basamak bir TKİ tedavisine geçildiği görüldü. Bu hastalardan 31(%29,5) tanesi hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt hedeflerine ulaşılamaması nedeniyle, 7(%6) tanesi hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt hedeflerine ulaşmış olmasına rağmen izlem sürecinde yanıt kaybı gelişmesi nedeniyle, 6(%5) hastada ise yan etki ve ilaç intoleransı gelişimi nedeniyle ilk basamak tedavi olarak başlanılan imatinib mesilat tedavisinin kesildiği görüldü. İkinci basamak TKİ tercihinde ise 26(%60,5) hastada dasatinib tedavisi, 17(%39,5) hastada ise nilotinib tedavisine geçildiği görüldü. İkinci basamak TKİ tedavisine geçilen hastalar ELN 2013 ve ELN 2020 yanıt değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi, ikinci basamak TKİ tedavisine geçilen 43 hastanın tedavi yanıt özellikleri tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. İkinci Basamak TKİ Tedavisi Yanıt Özellikleri

Parametreler	n(%)
İkinci Basamak TKİ (n:43) Dasatinib Nilotinib	26(%60,5) 17(%39,5)
İkinci Basamakta Ortanca Takip Süresi Ay (n:43) Dasatinib Nilotinib	39(3-102) 36(2-85)
3.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme(n:37) MMY Yanıtsız	25(%58,1) 12(%27,9)
6.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme(n:37) MMY Yanıtsız	28(%65,1) 9(%20,9)
12.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme(n:33) MMY Yanıtsız	30(%69,8) 3(%7)
18.Ay Moleküler Yanıt Değerlendirme(n:30) MMY Yanıtsız	29(%67,4) 1(%2,3)
Tam Hematolojik Yanıt Değerlendirme(n:41) THY elde edildi THY elde edilemedi	40(%93) 1(%2,3)
Majör Moleküler Yanıt Eldesi (n:41) MMY ulaşılan MMY ulaşılamayan	33(%76,7) 8(%18,6)
İkinci Basamak TKİ ile THY Kaybı(n:36) THY kaybı gelişti THY kaybı gelişmedi	1(%2,3) 35(%81,4)
İkinci Basamak TKİ ile MMY Kaybı(n:33) MMY kaybı gelişti MMY kaybı gelişmedi	3(%7) 30(%69,8)
İkinci Basamak TKİ ile MY 4.0 Ulaşma Durumu (n:41) MY 4.0 ulaşıldı MY 4.0 ulaşılamadı Dasatinib ile MY 4.0 ulaşıldı Dasatinib ile MY 4.0 ulaşılamadı Nilotinib ile MY 4.0 ulaşıldı Nilotinib ile MY 4.0 ulaşılamadı	27(%62,8) 14(%32,6) 17(%65,4) 7(%26,9) 10(%58,8) 7(%41,2)
İkinci Basamak TKİ ile MY 4.5 Ulaşma Durumu (n:40) MY 4.5 ulaşıldı MY 4.5 ulaşılamadı Dasatinib ile MY 4.5 ulaşıldı Dasatinib ile MY 4.5 ulaşılamadı Nilotinib ile MY 4.5 ulaşıldı Nilotinib ile MY 4.5 ulaşılamadı	12(%27,9) 28(%65,1) 8(%30,8) 15(%57,7) 4(%23,5) 13(%76,5)

Tablo 4.4.(devam) İkinci Basamak TKİ Tedavisi Yanıt Özellikleri

İkinci Basamak TKİ Tedavisi ile En Derin Moleküler Yanıt (n:35)	
MY 3.0 ulaşılan	8(%18,6)
MY 4.0 ulaşılan	15(%34,9)
MY 4.5 ulaşılan	12(%27,9)
İkinci Basamak TKİ Tedavisi Kesilme Durumu (n:43)	
Kesildi	15(%34,8)
Kesilmedi	28(%65,2)
Dasatinib Kesildi	11(%42,3)
Dasatinib Kesilmedi	15(%57,7)
Nilotinib Kesildi	4(%23,5)
Nilotinib Kesilmedi	13(%76,5)
İkinci Basamak TKİ Tedavisi Kesilme Nedenleri(n:15)	
Yan etki	10(%66,6)
Yanıt kaybı	3(%20)
Yanıt elde edilemeyen	2(%13,4)
İkinci Basamak TKİ Tedavisi Süresince Komorbidite Gelişimi(n:16)	
Plevral Efüzyon	8(%18)
Kardiyovasküler morbidite	4(%9)
Diyabet Gelişimi	5(%11)
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	1(%2)

MMY: BCR-ABL1 ≤ %0,1

MY 3.0: BCR-ABL1 transkript seviyesi ≤ %0,1

MY 4.0: BCR-ABL1 transkript seviyesi ≤ %0,01

MY 4.5: BCR-ABL1 transkript seviyesi ≤ % 0,0032

THY: Tam Hematolojik Yanıt

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

MY: Moleküler Yanıt

4.4. KML Hastalarında İkinci Basamak TKİ Tedavisi ve Genel Özellikler

İkinci basamak TKİ tedavisine geçilen hastalar ELN 2013 ve ELN 2020 yanıt değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildiğinde; ikinci basamak TKİ tedavisine geçilen hastaların 40(%93) tanesinde THY elde edildi, 33(%76,7) tanesinde ise MMY elde edildi. 3. Ay moleküler yanıt değerlendirmesi yapılan 37 hastanın 25(%58,1) tanesine MMY hedefine ulaşıldı. 6.ayda ise bu sayı 28(%65,1) olarak kaydedildi. 12.ay değerlendirmelerine bakıldığında ise moleküler yanıt değerlendirme sonucuna ulaşılan 33 hastadan 30(%69,8) tanesinde MMY hedefine ulaşıldığı görüldü. İkinci basamakta takip edilen hastaların ilk 24 aylık izlemlerinde 27(%62,8) tanesi MY 4.0(BCR-ABL1 ≤ %0,01) hedefine ulaştı, 12(%27,9) tanesi MY 4.5(BCR-ABL1 ≤ %0,0032) hedefine ulaştı. İkinci basamak TKİ tedavisi izleminde 1(%2,3) hastada THY kaybı gelişti, 3(%7) hastada ise MMY kaybı saptandı.

İkinci basamak TKİ tedavisinde dasatinib ve nilotinib tedavisi alan gruplar ki-kare testi ile analiz edildiğinde; tedavinin 3.ay moleküler yanıt değerlendirmelerinde MMY elde etme açısından dasatinib lehine olmak üzere, dasatinib ile nilotinib arasında

istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptandı ($p:0,06$), 6.ay, 12.ay ve 18.ay moleküler yanıt değerlendirmelerinde MMY elde etme açısından dasatinib ve nilotinib grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri tablo 4.4'te verilmiştir). Yine ikinci basamak tedavide MY 4.0 ve MY 4.5 yanıt düzeylerine ulaşma oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İkinci basamak tedavide THY ve MMY elde etme durumları açısından dasatinib ve nilotinib tedavileri arasında anlamlı fark izlenmedi. Yine gruplar arasında ikinci basamak TKİ tedavisi kesilmesi ve tedavi kesilme nedenleri açısından anlamlı fark izlenmedi. İkinci basamak TKİ tedavisi esnasında diyabet gelişimi açısından nilotinib alan grup lehine olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p:0,004$). Plevral efüzyon gelişimi açısından ise gruplar arasında dasatinib lehine istatistiksel olarak anlamlı fark kaydedildi ($p:0,01$).

İkinci basamak TKİ tedavisinde MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtlarına ulaşma süreleri açısından Mann-Whitney testi ile yapılan analizlerde dasatinib ve nilotinib tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p:0,3$ ve $p:0,6$).

Tablo 4.5. İkinci Basamak TKİ Tedavisi Alan Hastalarda Dasatinib veya Nilotinib Alma Durumuna Göre Yanıt Özellikleri

Parametreler	Dasatinib n(%)	Nilotinib n(%)	P değeri
3.Ay moleküler yanıt (n:38) MMY Gri zon Yanıtızsız	12(%52,2) 3(%13) 8(%34,8)	4(%26,7) 7(%46,7) 4(%26,7)	p:0,06
6.Ay moleküler yanıt (n:38) MMY Gri zon Yanıtızsız	16(%69,6) 1(%4,3) 6(%26,1)	9(%60) 3(%20) 3(%20)	p:0,3
12.Ay moleküler yanıt (n:34) MMY Gri zon Yanıtızsız	17(%81) 2(%9,5) 2(%9,5)	10(%76,9) 2(%15,4) 1(%7,7)	p:0,8
18.Ay moleküler yanıt (n:31) MMY Yanıtızsız	17(%94,4) 1(%5,6)	13(%100) 0(%0,0)	p:0,3
İkinci Basamak TKİ ile THY Ulaşma Durumu(n:41) THY ulaşıldı THY ulaşılamadı	23(%95,8) 1(%4,2)	17(%100) 0(%0,0)	p:0,3
İkinci Basamak TKİ ile MMY Ulaşma Durumu(n:41) MMY ulaşıldı MMY ulaşılamadı	19(%79,2) 5(%20,8)	14(%82,4) 3(%17,6)	p:0,8
İkinci Basamak TKİ Kesilme Durumu(n:43) TKİ kesildi TKİ kesilmedi	11(%42,3) 15(%57,7)	4(%23,5) 13(%76,5)	p:0,2
İkinci Basamak TKİ Kesilme Nedeni(n:15) Yan etki Yanıtızsız Yanıt kaybı	8(%72,7) 1(%9,1) 2(%18,2)	28(%50) 1(%25) 1(%25)	p:0,6
İkinci Basamak TKİ Tedavisi Esnasında Diyabet Gelişimi (n:39) Diyabet gelişti Diyabet gelişmedi	0(%0,0) 23(%100)	5(%31,3) 11(%68,8)	p:0,004
İkinci Basamak TKİ Tedavisi Esnasında Plevral Efüzyon Gelişimi (n:39) Plevral efüzyon gelişti Plevral efüzyon gelişmedi	8(%33,3) 16(%66,7)	0(%0,0) 16(%100)	p:0,01
İkinci Basamak TKİ ile MY 4.0 ulaşma (n:41) MY 4.0 ulaşıldı MY 4.0 ulaşılamadı	17(%70,8) 7(%29,2)	10(%58,8) 7(%41,2)	p:0,4
İkinci Basamak TKİ ile MY 4.5 ulaşma (n:40) MY 4.5 ulaşıldı MY 4.5 ulaşılamadı	8(%34,8) 15(%65,2)	4(%23,5) 13(%67,5)	p:0,5
İkinci Basamak TKİ ile En Derin Moleküler Yanıt(n:35) MY 3.0 MY 4.0 MY 4.5	3(%15) 9(%45) 8(%40)	5(%33,3) 6(%40) 4(%26,7)	p:0,4

MMY: BCR-ABL1 $\leq$ %0,1

MY 3.0: BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq$ %0,1

MY 4.0: BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq$ %0,01

MY 4.5: BCR-ABL1 transkript seviyesi $\leq$ %0,0032

THY: Tam Hematolojik Yanıt

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

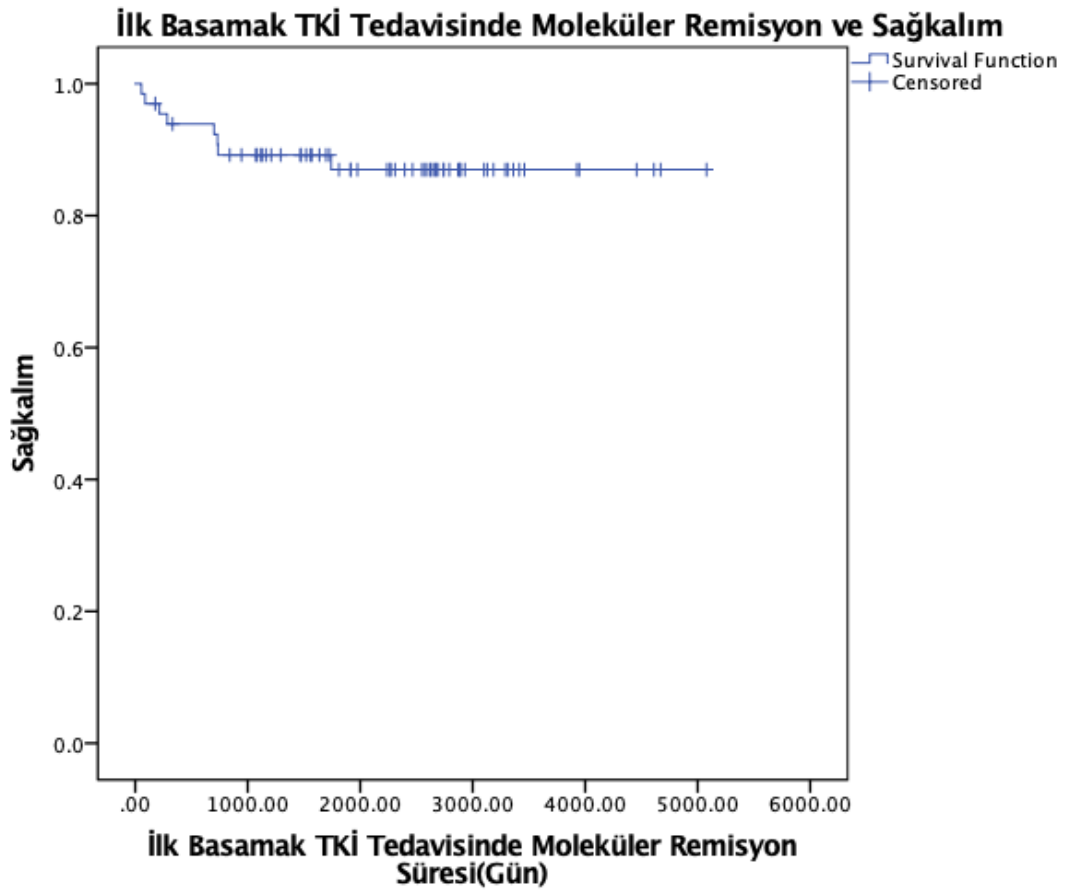
MY: Moleküler Yanıt

İkinci basamakta tedavi alan hastalardan 15(%34,8) tanesinde tedavi kesildi ve üçüncü basamak TKİ tedavisine geçildi. Tedavisi kesilen hastalardan 11(%42,3) tanesi dasatinib, 4(%23,5) tanesi nilotinib almaktaydı. Bunlardan 2(%13,4) tanesi primer TKİ direnci, 3(%20) tanesi sekonder TKİ direnci, 10(%66) tanesinde ise yan etki gelişimi nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. Bu basamakta 1 hasta blastik faz transformasyonu esnasında sepsis gelişimi nedeniyle kaybedildi.

4.5. KML Hastalarında Üçüncü Basamak TKİ Tedavisi ve Genel Özellikler

Üçüncü basamak TKİ tedavisine geçilen 14 hastanın verileri incelendiğinde ise 10(%71,4) hastada nilotinib tedavisi, 2 (%14,3) hastada dasatinib tedavisi, 2(%14,3) tanesinde ise imatinib tedavisi uygulandığı görüldü. Üçüncü basamak tedavide ilk 18 aylık izlemde 12(%85,7) hastada THY, 10(%71,4) hastada MMY yanıtı elde edildi. Üçüncü basamak tedavide 8(%66,6) hastada MY 4.0 hedefine ulaşıldı, 3(%27,2) hastada MY 4.5 hedefine ulaşıldı. Üçüncü basamakta izlenen 14 hastadan 10(%57,1) tanesinde tedavi ve takiplerinde diyabet gelişimi saptandı. Bu basamakta 1 hastada blastik faz transformasyon nedeniyle akut myeloid lösemi tedavisine geçildiği görüldü. 2 hastada ise primer TKİ direnci nedeniyle yanıtızsızlık saptandı ve dördüncü basamak TKİ tedavisine geçildi.

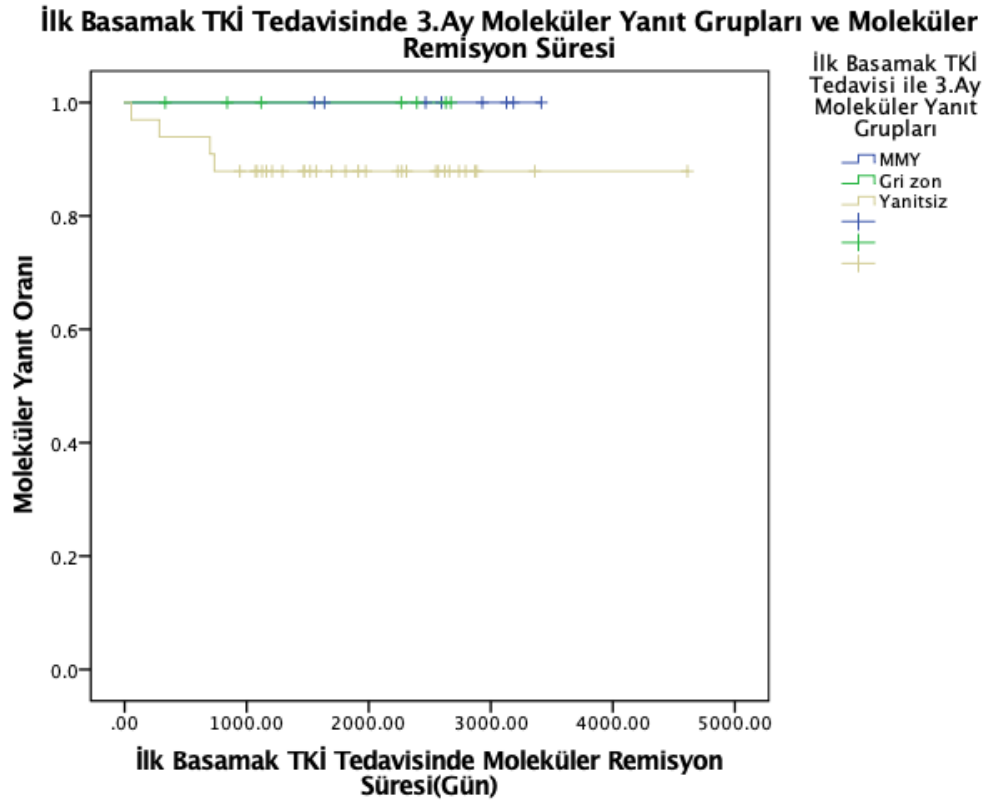
4.6. KML Hastalarında Sağkalım ve İlişkili Faktörler



Şekil 4.1. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde Moleküler Remisyon Süresi ve Sağkalım Grafiği, Kaplan-Meier

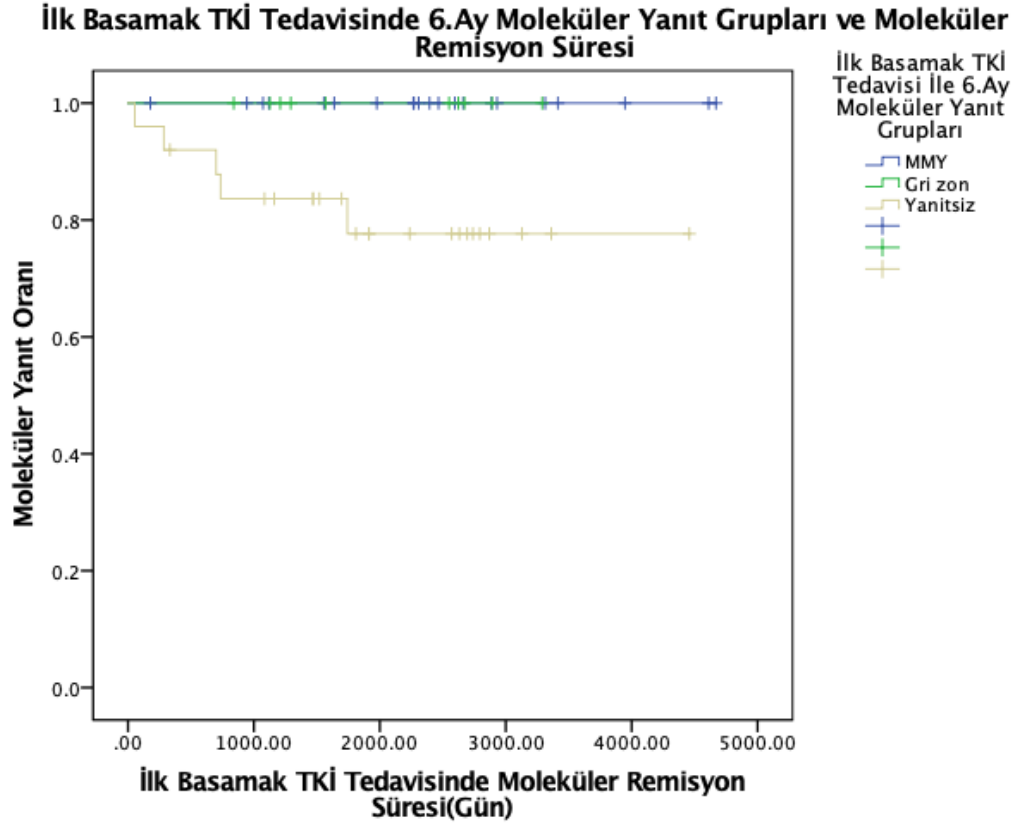
KML çalışma hastalarımızda 5 yıllık sağkalım oranı $96,8 \pm 0,019$ olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 105 hastadan 6 (%5,7) tanesi izlem sürecinde kaybedildi. Bunlardan 3 tanesinin KML ileri faz transformasyonu gösteren hastalar olduğu görüldü, 3 hasta ise KML dışı nedenlerle kaybedildiği görüldü. İlk basamak TKİ tedavisinde 3.ay, 6.ay ve 12.ay moleküler yanıt değerlendirmesinde moleküler yanıt grupları ile genel sağkalım ilişkisi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine benzer şekilde ilk basamak TKİ tedavisinde 3.ay, 6.ay ve 12.aylarda yapılan ELN yanıt sınıfları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

İlk basamak TKİ tedavisi ile 3.ay moleküler yanıt değerlendirmesinde yanıt grupları ile moleküler yanıt oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.2).



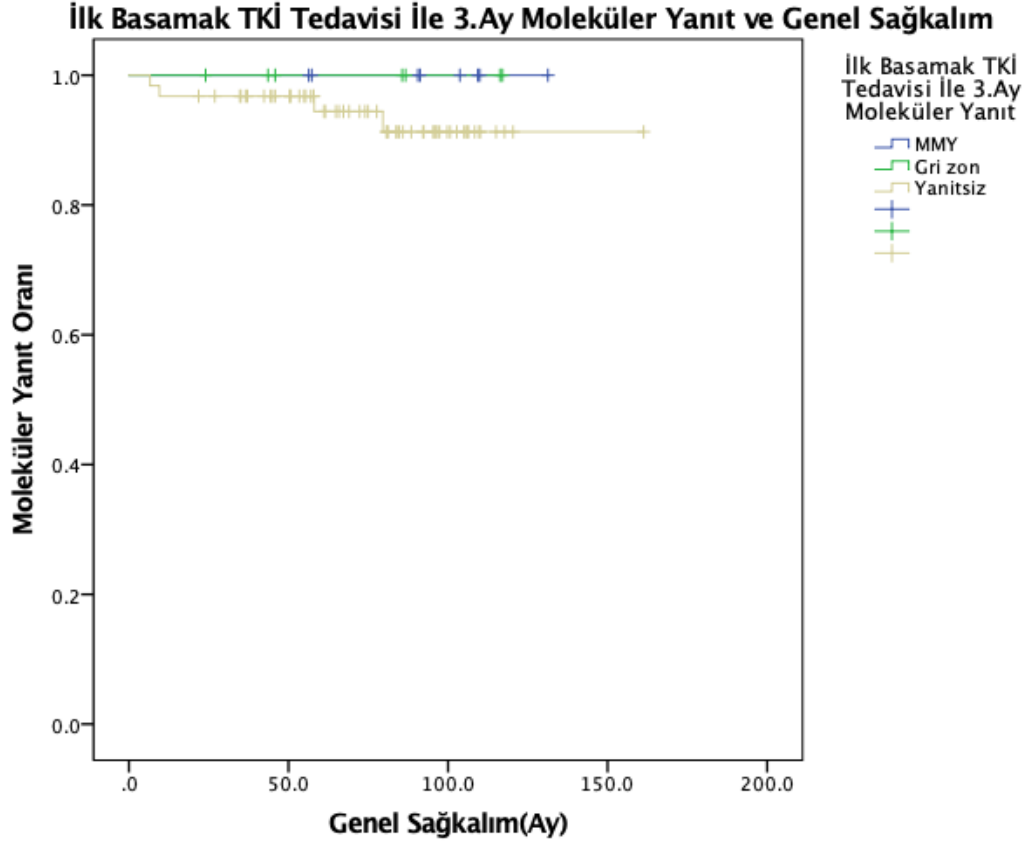
Şekil 4.2. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde 3.Ay Moleküler Yanıt Grupları ve Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier (Log-Rank, ki-kare testi, p:0,3)

İlk basamak TKİ tedavisi ile 6.ay moleküler değerlendirmesinde yanıtı olmayan olarak değerlendirilen hasta grubu ile majör moleküler yanıt ve gri zon olarak değerlendirilen gruplar arasında moleküler yanıt oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,035) (Şekil 4.3).



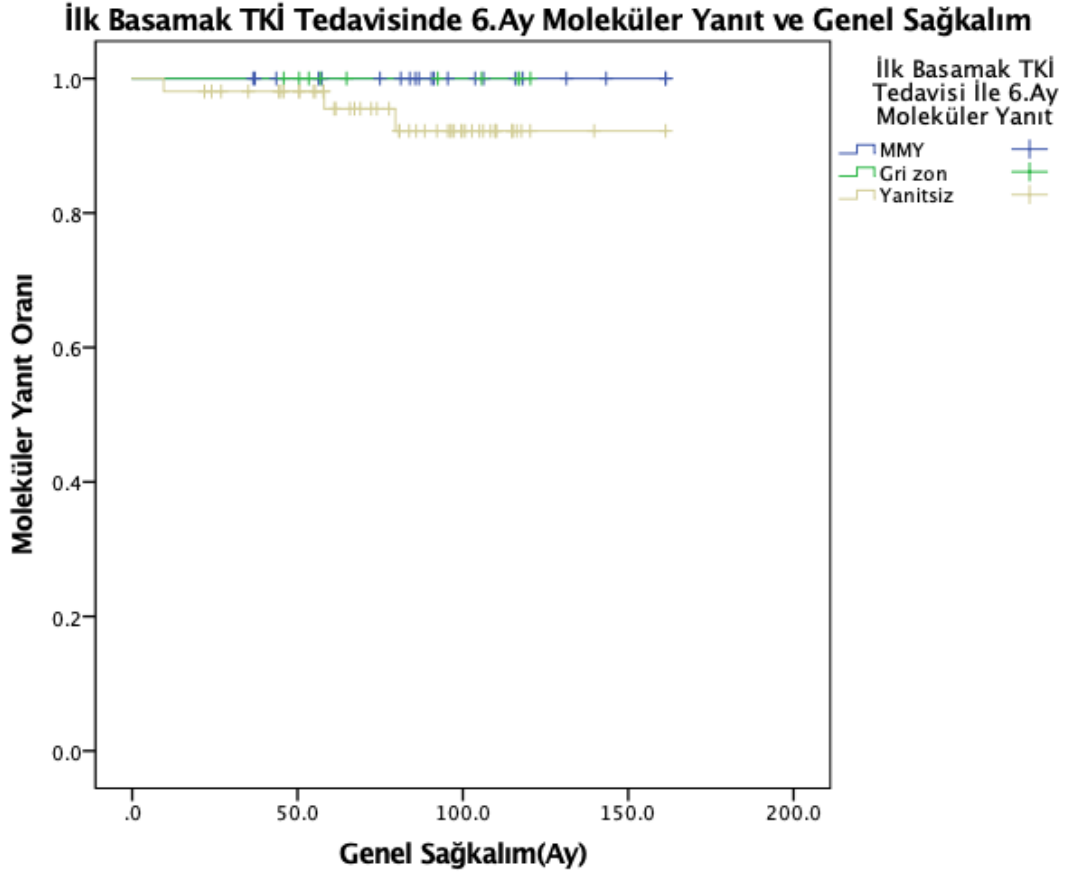
Şekil 4.3. KML Hastalarının İlk Basamak TKİ Tedavisinde 6.ay Moleküler Yanıt Grupları ve Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier (Log-Rank, ki-kare testi, p:0,035)

İlk basamak TKİ tedavisinde 3.ay moleküler yanıt değerlendirmesi yanıtı olmayan olarak değerlendirilen hasta grubu ile moleküler yanıt ve gri zon olarak değerlendirilen gruplar arasında moleküler yanıt oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.4).



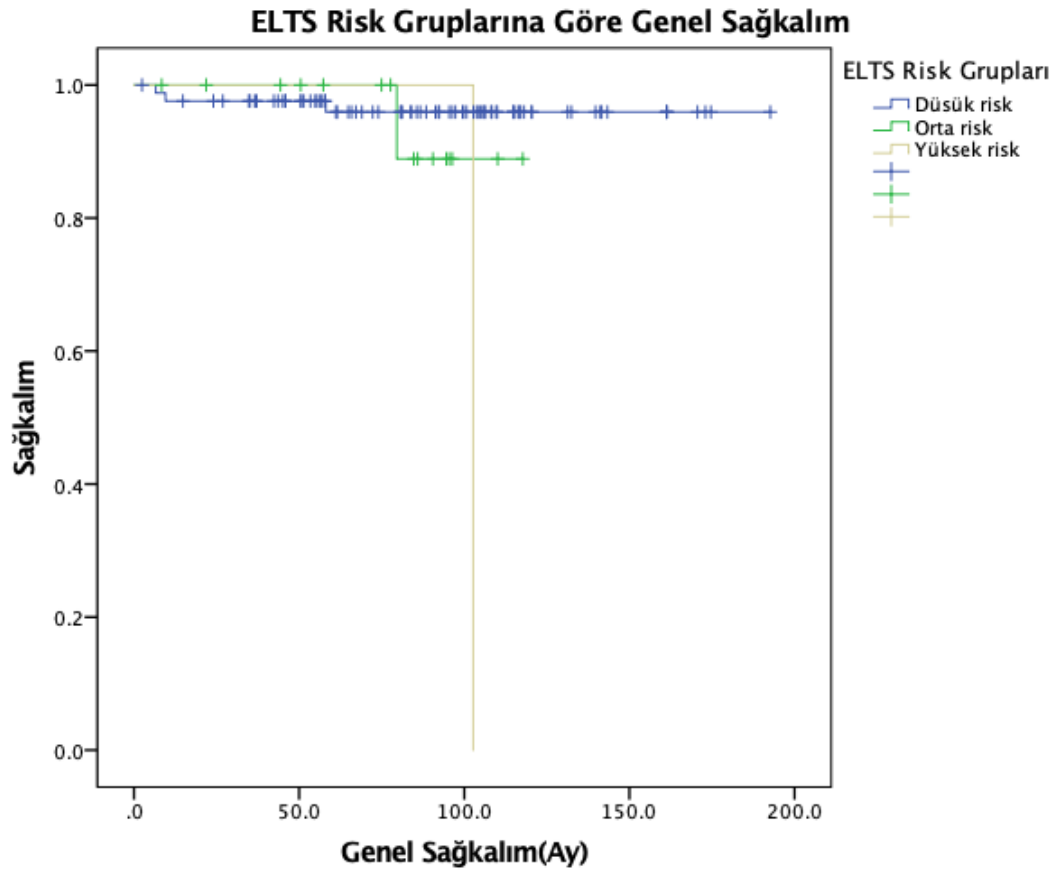
Şekil 4.4. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisinde 3.Ay Moleküler Yanıt Gruplarına Göre Moleküler Yanıt Oranı, Kaplan-Meier (Log-Rank, ki-kare p:0,5)

İlk basamak TKİ tedavisinde 6.ay moleküler yanıt değerlendirme yanıtı olarak değerlendirilen hasta grubu ile moleküler yanıt ve gri zon olarak değerlendirilen gruplar arasında moleküler yanıt oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.5).



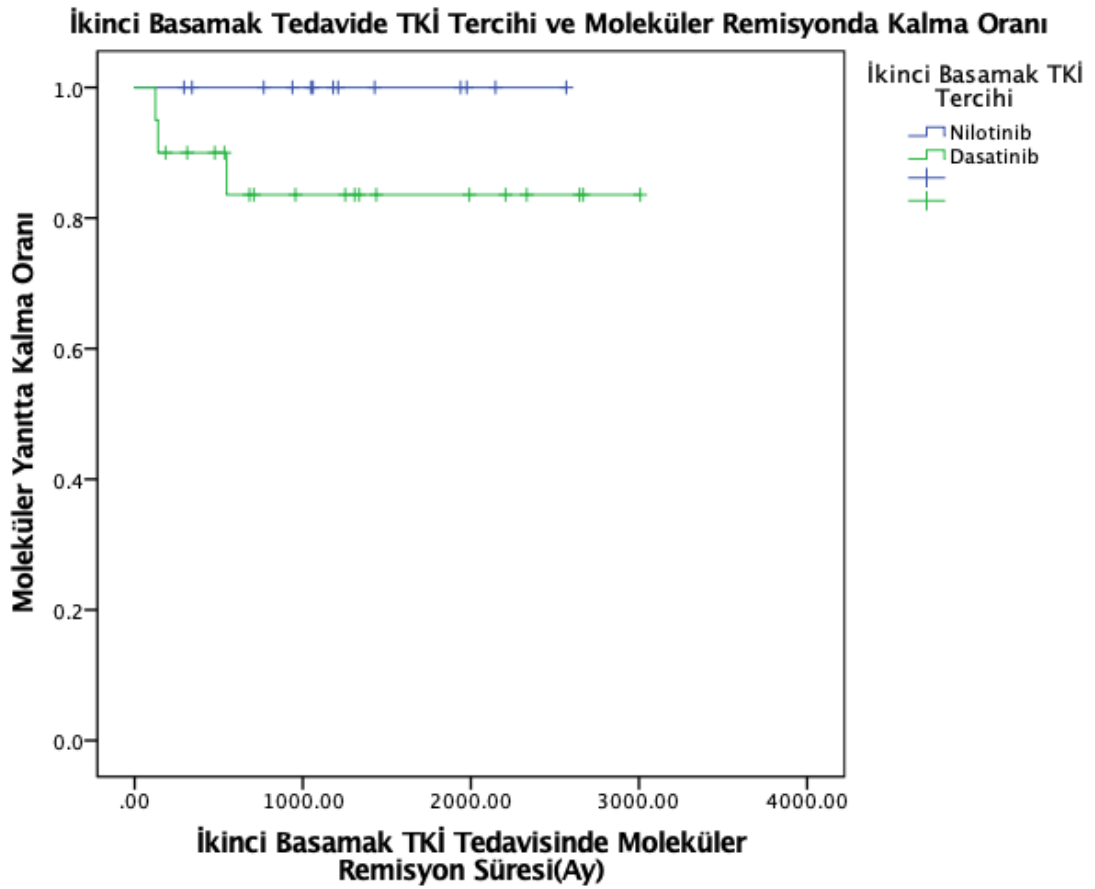
Şekil 4.5. KML Hastalarında İlk Basamak TKİ Tedavisinde 6.Ay Moleküler Yanıt Gruplarına Göre Moleküler Yanıt Oranı Grafiği, Kaplan-Meier (Log-Rank, ki-kare p:0,3)

KML hastalarında prognostik skorlama sistemleri ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde ELTS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,003$) (Şekil 4.6). ELTS risk skoru yüksek olan gruptaki hastalarda genel sağkalım daha kötü olma eğilimindeydi. Sokal, Hasford ve EUTOS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.6. KML Hastalarında ELTS Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım Grafiği, Kaplan-Meier (Log Rank, ki-Kare, $p:0.003$)

İkinci basamak TKİ tedavisinde dasatinib ve nilotinib alan gruplar arasında moleküler yanıtta kalma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Şekil 4.7). İkinci basamak TKİ tedavisinde 3.ay ve 6.aylarda yapılan moleküler yanıt değerlendirmelerinde, moleküler yanıt grupları ile ikinci basamak tedavide moleküler remisyonda kalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine ikinci basamak TKİ tedavisinde ulaşılan en derin moleküler yanıt grupları (MY 3.0, MY 4.0 ve MY 4.5) ile ikinci basamak tedavide moleküler remisyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.7. KML Hastalarında İkinci Basamak TKİ Tedavisinde Moleküler Yanıtta Kalma Oranı, Kaplan-Meier (Log Rank, ki-kare, p:0,1)

5. TARTIŞMA

KML patofizyolojisinin anlaşılmasıyla birlikte BCR-ABL1 füzyon onkogenini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. 1998 yılında ilk tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın keşfi ile bu hedefe yönelik tedavi yaklaşımı sayesinde hastalığın uzun dönem kronik fazda izlenmesi sağlanmış, KML hastalarının beklenen yaşam süreleri sağlıklı popülasyona erişmiştir. İmatinib, dasatinib, bosutinib ve nilotinib, yeni teşhis edilmiş kronik fazdaki KML'nin birinci basamak tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. İkinci nesil TKİ'lerle yapılan çalışmalar önemli ölçüde daha derin ve daha hızlı yanıtlar bildirilmiş olsa da, ilk basamak TKİ tedavisi ile sitogenetik nüks olan hastalar için etkili TKİ kurtarma tedavilerinin mevcudiyeti nedeniyle hayatta kalma süresinin uzaması üzerinde bir etkisi olmadığı görüldü. Kronik faz KML'de başlangıç tedavisi olarak uzun dönem etkinlik çalışmaları ve yan etki profili göz önünde bulundurularak genel olarak imatinib tedavisi önerilmektedir. Ön planda tercih edilecek tirozin kinaz inhibitörünün seçilmesi; tedavinin amacı, hasta yaşı ve komorbiditeleri, söz konusu TKİ'nin maliyeti ve hastalığın risk profili gibi çeşitli hususlara bağlıdır. KML tedavisinin ana amaçları sağkalımın uzatılması, kalıcı bir derin moleküler yanıtın (DMY; MY4 veya 2+ yıl süren MY4.5) ve ileri faza transformasyonsuz remisyon durumunun elde edilmesidir. Birinci basamak tedavide başarısızlık sonrası KML için, ikinci basamak seçenekler ikinci ve üçüncü nesil TKİ'lerini içerir. Dasatinib, nilotinib ve bosutinib tedavileri ile özellikle yüksek riskli hastalarda daha erken ve derin moleküler yanıtlar elde edildiği gösterilmişse de bu 4 TKİ arasında uzun dönem genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım farkı gösterilmemiştir. T315I mutasyonunu geliştiren hastalar, ponatinib, asciminib ve olverembatinib dışında şu anda mevcut olan tüm TKİ'lere direnç gösterir. Allojeneik kök hücre nakli, kronik faz KML'li ve en az iki TKİ'nin direnç nedeniyle başarısız olduğu hastalar ve ileri evre (akselere ve blastik faz) hastalığındaki tüm hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Çalışmamıza 1 Ocak 2002 ve 1 Haziran 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanelerine başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından Kronik Myeloid Lösemi tanısı ile izlenen hastalar, hastane medikal bilgi sisteminin elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenerek çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilmiş ve

çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 105 hasta geriye dönük olarak analiz edilmiş olup, imatinib tedavisine yanıtız veya intoleran KML hastalarında ikinci ve üçüncü basamak tedavide kullanılan 2.jenerasyon TKİ olan nilotinib ve dasatinib tedavilerini etkinlik, yan etki, sağkalım, moleküler yanıt derinliği, tirozin kinaz inhibitörü tedavi basamak sayısı açısından geriye dönük inceleme ile değerlendirmeyi amaçladık. Literatüre bakıldığında imatinib tedavisine primer veya sekonder dirençli ve/veya intoleran hastalarda 2.jenerasyon TKİ'ların bire bir karşılaştırmalı çalışma sayısı oldukça azdır mevcut veriler metanalizlere ve geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş dağılımları analiz edildiğinde ortanca yaşın 46 (18-81) olduğu görüldü. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında tanıda ortanca yaş 57-60 olarak bildirilmekte olup (150) çalışma örnekleminimize dahil olan hastaların daha genç bir popülasyon olduğu söylenebilir. Asya ve Afrika'dan yapılan çalışmalarda tanı anındaki ortanca yaş <50 (151) olarak bildirilmekte olup bu açıdan çalışma örnekleminiz ile bu kıtalardaki KML hastalarının yaş dağılımının benzer paternde olduğu söylenebilir. Yaş, tedavi seçiminde önemli bir değişkendir, genel sağkalım, komorbiditeler ve komplikasyonların gelişimi yaş ile doğrudan ilişkilidir (70).

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyet dağılımı yönünden incelendiğinde erkek/kadın oranı 1.10 olarak izlendi. 20 Avrupa ülkesinden 2904 KML hastasının dahil edildiği KML epidemiyolojisi hakkında güncel bilgiler sağlayan EUTOS çalışmasında bu oran 1.16 bulunmuş olup çalışmamız ile oldukça benzer olduğu görülmektedir (152). Tanı anında yapılan sitogenetik incelemelerde %2 oranında varyant Ph kromozomu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda %5 civarında varyant Ph translokasyonları tespit edildiği, Ph-varyantları olan hastalarda tedaviye yanıt ve prognoz Ph-pozitif KML hastaları gibi olduğu bildirilmektedir (4).

2000'li yılların başlarında KML hastalarında yanıt hematolojik ve sitogenetik düzeylerde ölçülmekteydi. Günümüzde ise tedavi yanıtı artık temel olarak BCR-ABL1 transkriptlerinin kantitatif ölçümü ile moleküler düzeyde izlenmektedir. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda moleküler yanıt izlemenin prognostik değeri ilk olarak IRIS çalışmasında gösterildi (97). İmatinib ve interferon alfa artı sitarabin tedavilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada tam sitogenetik remisyona sahip olan tüm hastaların kanında BCR-ABL transkript düzeyleri kantitatif RT-PCR yöntemi ile ölçüldü.

Tam bir sitogenetik remisyona sahip olan ve 12 ayda BCR-ABL1 transkript seviyelerinde en az 3 logaritmik azalma olan hastalar için, 24 ayda progresyonsuz kalma olasılığı %100 iken, 3 log'dan daha az azalma olan hastalarda %95 olarak bulundu. İmatinib ile tedavi edilen hastaların çoğu gerçekten tam bir sitogenetik yanıt elde etti ve "majör moleküler yanıt" (MMY) terimi geliştirildi ve uluslararası bir raporlama ölçeğinde (IS) ($\leq$ %0,1 BCR-ABL1 IS) ifade edilmeye başlandı. İlerleyen yıllarda ise derin moleküler yanıt (DMY, BCR-ABL1 $\leq$ %0,01 IS) kavramı literatürde yerini almaya başladı.

Çalışmamızda ilk basamak tedavide imatinib tedavisi ile ilk 24 aylık izlemde MY 4.0 hedefine %58 oranında, MY 4.5 hedefine ise %37,1 oranında ulaşıldı. İmatinib'in ilk basamak tedavide 10 yıllık izlem sonuçlarının açıklandığı *CML study IV* çalışma sonuçlarında imatinib ile 5 yıllık izlemde MY 4.0 ulaşma oranı %68, MY 4.5 ulaşma oranı %53 olarak bildirilmiştir(102). İtalya'dan yapılan bir çalışmada 5 yıllık izlemde imatinib tedavisi ile MY4.0 oranı %48 olarak bildirilmiştir (153). *ENESTnd* çalışmasında 5 yıllık izlemde imatinib ile MY 4.0 oranı %42, MY 4.5 oranı %35 olarak bildirilmiş, yine *DASISION* çalışmasının 5 yıllık takip verilerinde imatinib ile MY 4.0 oranı %42, MY 4.5 oranı ise %33 olarak açıklandığı görülmektedir(109, 154). Çalışmamızda hastaların ilk 24 aylık moleküler yanıt derinlik oranları literatür verilerine yakın sonuçlanmıştır. Derin moleküler yanıt (BCR-ABL1 $\leq$ 0.01% veya daha derin) kavramı tedavisiz remisyona ulaşmayı hedefleyen hastalar için gereklidir, tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin kesilmesinin denenmesi için ön koşuldur aynı zamanda derin moleküler yanıt düşük yanıt kaybı riski ve düşük TKİ direnci ile ilişkili olduğundan hedeflenen bir sonuç olmaya devam edecektir (155).

Erken moleküler yanıt (EMY) kavramı TKİ tedavisi başladıktan 3 ay sonra BCR-ABL1 transkripti $<$ %10 IS veya 6 ay sonra BCR-ABL1 transkripti $<$ %1 IS olarak tanımlanır. EMY elde edilmesi, düşük riskli hastaları belirlemek için yararlı bir araç olarak savunulmaktadır (156) ve üstün klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (157). Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 3. ve 6 ayda MMY'ye ulaşan hastalarda daha az hastalık nüksü olduğu, 3. ve 6 ay içinde MMY'ye ulaşan 24 hasta arasında sadece bir hastada (%4.2) nüks görüldüğü, aksine, 0.5-1, 1-2 yıl ve 2-3 yıl içinde MMY'a ulaşan hastalarda nüks oranı sırasıyla %16.7, %14.3 ve %50.0 olarak bildirildi. Daha erken MMY'a ulaşmanın sürekli remisyon ile ilişkili olduğu, erken bir moleküler yanıtın, tam sitogenetik yanıt, üstün progresyonsuz sağkalım ve tedavinin kesilmesi için daha iyi bir

prognoz sağladığı yaygın olarak kabul edilmektedir (158). Çalışmamızda elde olunan veriler de bu literatür verileri ile tutarlı olup ilk basamak TKİ tedavisinde 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 18.ayda MMY hedefine ulaşamayan hastalar ile TKİ basamak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $p:0,014$, $p<0,001$, $p:0,002$ ve $p:0,002$). Benzer şekilde 6.ay, 12.ay ve 18.ay ELN yanıt sınıfı yanıtsız olarak değerlendirilen hastalar ile TKİ basamak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanıldı (sırasıyla $p:0,004$, $p:0,003$ ve $p:0,002$). İlk basamak TKİ tedavisi ile MY 4.0 ve MY 4.5 hedefine ulaşma durumu ile TKİ basamak sayı grupları arasında istatistiksel anlamlılık izlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), ilk basamak TKİ tedavisine MY 4.0 ve MY 4.5 düzeyinde yanıtı olan hastalar ilk basamak TKİ tedavisinde daha çok kalma eğilimindeydiler. Yine benzer şekilde ilk basamak imatinib tedavisinde erişilen en derin moleküler yanıtın MY 4.5 düzeyinde olması hastaların daha çok ilk basamak tedavide kalması lehine anlamlı sonuçlandı ($p:0,002$).

KML’de hastalığın aynı evresindeki hastalar arasında bile prognoz değişkendir, hasta ve hastalık özellikleri prognostik etkiye sahiptir ve prognostik modeller oluşturmak için kullanılmıştır. Çalışmamızda Sokal, Hasford ve EUTOS risk skor grupları ve TKİ basamak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kronik miyeloid lösemili hastalarda imatinib tedavisinin gerçek yaşam verileri ile etkinliği ve güvenlik sonuçlarını inceleyen bir çalışmada tanı anında orta veya yüksek ELTS skoru, imatinib tedavisi sırasında herhangi bir zamanda düşük MMY’nin bağımsız belirteci olduğu gösterilmiş olup (159) çalışmamızda KML’de ELTS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanıldı ELTS yüksek risk skoruna sahip olan hastalarda genel sağkalım daha kötü olma eğilimindeydi ($p:0,003$)(şekil 4.6).

IRIS çalışmasının 11 yıllık takip verilerinin yayınlandığı çalışmada da belirtildiği üzere birinci basamakta imatinib tedavisi verilen hastaların yaklaşık olarak %40’ı intolerans/toksisite veya etkinlik kaybı nedeniyle ilk basamak TKİ tedavisine devam edememektedir (101). Yanıt kaybı geliştiğinde ileri faza dönüşüm ve yeni klonal mutasyon gelişimi açısından kemik iliği biyopsisi yapılması ve hasta bazında değerlendirme yapılarak BCR-ABL kinaz mutasyonları açısından inceleme önerilmektedir. Tedavi başarısızlığı gelişen hastalarda mortalite riskini azaltmak amacıyla tedavi değişimine gidilmesi esastır. Literatür verileriyle de paralel olarak çalışma örneklemimize dahil edilen ve ilk basamak tedavide imatinib mesilat başlanılan

hastalardan %41.9'unda ikinci basamak bir TKİ tedavisine geçildiği görüldü. Çalışmamızda ilk basamak tedavide imatinib mesilat başlanılan hastalarda %29.5 oranında hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt hedeflerine ulaşılamaması (primer direnç) nedeniyle imatinib tedavisi kesildi. Literatüre bakıldığında imatinib ile tedavi edilen kronik faz KML'li hastaların yüzde 25'e kadarında primer yanıtsızlık bildirilmiştir (93). DASISION ve ENESTnd çalışmalarında 5 yıllık izlemde imatinib kesilmesi sırasıyla %37 ve %50 olarak bildirilmiştir (109, 154). Çalışmamızda %6 oranında sekonder imatinib direnci saptanılmış, %5 hastada ise yan etki ve ilaç intoleransı kaydedilmiş olup oranların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (160, 161).

İkinci basamak tedavide TKİ seçimi hasta bireyselinde değerlendirilmelidir. T315I mutasyonu saptanan hastalarda sadece ponatinib tedavisi etkili iken, Y253H, E255K/V veya F359C/V mutasyonları tespit edilen hastalarda dasatinib veya bosutinib tercih edilebilir, V299L ve F317L mutasyonları saptandığında nilotinib tercih edilmesi önerilmektedir. Herhangi bir direnç mutasyonu saptanmadığında ise ikinci jenerasyon TKİ olan dasatinib, nilotinib, bosutinib seçeneklerinin her biri ikinci basamak tedavide etkinliği gösterilmiş tedavilerdir. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda ikinci basamak TKİ tercihinde 26(%60,5) hastada dasatinib tedavisi, 17(%39,5) hastada ise nilotinib tedavisine geçildiği görüldü. İkinci basamak TKİ tedavisinde yanıt değerlendirmeleri birinci basamak TKİ tedavi yanıt değerlendirme kriterlerine benzer şekilde yapıldı. İkinci basamak TKİ tedavisinde ilk 24 aylık izlemde MY 4.0 hedefine dasatinib ile %65,4 oranında, nilotinib tedavisi ile %58,8 oranında ulaşıldığı görüldü. MY 4.5 hedefine ise dasatinib ile %30,8 oranında, nilotinib ile %23,5 oranında ulaşıldığı görüldü. DASISION çalışmasında dasatinib ile 5 yıllık MY 4.0 oranı %42 olarak bildirilmişti, çalışmamızda 2 yıllık takipte bu oran % 65,4 olarak daha yüksek bulundu. ENESTnd çalışmasının 5 yıllık izlem sonuçlarında nilotinib ile MY 4.0 ulaşma oranı %66, MY 4.5 ulaşma oranı ise %54 olarak bildirilmiş olup, çalışmamızda moleküler yanıtlar açısından izlem süresinin ilk 24 ay ile sınırlı tutulmuş olması, referans çalışmalarda ulaşılan yanıt oranlarından daha düşük görünmesinde olası bir kısıtlayıcı faktör olduğu söylenebilir. İkinci basamak tedavide dasatinib ve nilotinib tedavisi alan gruplar moleküler yanıtlar açısından ki-kare testi ile analiz edildiğinde; 3.ay, 6.ay ve 12.aylarda MMY elde etme açısından tedavi grupları arasında fark saptanmadı. Benzer şekilde THY elde etme açısından da tedavi grupları arasında fark izlenmedi. İkinci kuşak

TKİ olan dasatinib ve nilotinib tedavilerinin bire bir karşılaştırmalı randomize çalışmalarının olmaması nedeniyle literatürde etkinlik verileri bulunmamaktadır. Cortes ve arkadaşlarının yaptıkları 10 ülkeden hastaların verilerinin geriye dönük olarak incelendiği bir kohort çalışmasında, ikinci basamak TKİ tedavisinde hastalar dasatinib ve nilotinib tedavileri alan hastalar MY 4.0 ve MY 4.5 hedeflerine ulaşma süreleri açısından karşılaştırıldı. Dasatinib ile karşılaştırıldığında, nilotinib alan hastaların daha yüksek bir oranda derin moleküler yanıt (MY4.5 ve MY4.0) elde ettiği görüldü. Düzeltilmemiş Cox proportional hazards modellerinde ikinci basamak tedavide nilotinib ve dasatinib karşılaştırıldığında MY4.5'e ulaşma açısından önemli ölçüde fark izlenmedi (HR 1/4 1.08, %95 GA [0.85, 1.36]), ancak MY4.0'a ulaşmada nilotinib lehine önemli ölçüde fark saptandı (HR 1/4 1.30, %95 GA [1.05, 1.61]). Multivariate Cox proportional hazards modellerinde nilotinib tedavisi ikinci basamakta MY 4.5 ve MY 4.0 hedeflerine ulaşma açısından dasatinib ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde ettiği görüldü. Nilotinib tedavisinin MY4.5'e ulaşmada dasatinib tedavisinden daha iyi olduğu gözlemlendi (düzeltilmiş hazard oranı: 1.37, %95 GA [1.11, 1.69]), bu çalışmada ikinci basamak tedavide nilotinibin MY 4.5'e ulaşmada dasatinib'den daha iyi performans gösterebileceği öne sürülmüş olsa da (162) çalışmamızda ikinci basamak tedavide MY 4.0 ve MY 4.5 hedeflerine ulaşma açısından dasatinib ve nilotinib alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5). Çalışmamızda ikinci basamak TKİ tedavisinde MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtlarına ulaşma süreleri açısından Mann-Whitney testi ile yapılan analizlerde dasatinib ve nilotinib tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0,3 ve p:0,6).

Çalışma örneklemimizde ikinci basamak TKİ tedavisi esnasında %18 oranında plevral efüzyon gelişimi saptandı. Plevral efüzyon gelişimi izlenen hastaların 8 tanesi de dasatinib tedavi almaktaydı. DASISION çalışmasında hastaların %37 kadarında plevral efüzyon gelişimi bildirilmiş olup; tedaviden yıllarca sonra bile ortaya çıkabilmekte ve tekrarlayabilmektedir (109). İmatinib dirençli veya intoleranslı kronik faz, kronik miyeloid lösemi hastalarında dasatinib çalışmasının 7 yıllık takipleri sonucunda günde 100 mg dasatinib dozu ile %28 oranında plevral efüzyon gelişimi bildirilmiştir (163). Yine bu çalışmada plevral efüzyonu olan hastaların %7'si tedaviyi bıraktığı bildirildi. Çalışmamızda dasatinib tedavisi esnasında gelişen plevral efüzyon, tedavi değişikliğinin ana nedenini oluşturduğu görüldü. İkinci basamak TKİ tedavisi esnasında %11 oranında

diyabet gelişimi saptandı, diyabet gelişimi açısından nilotinib alan grup lehine olmak üzere tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. ENESTnd çalışmasının 10 yıllık izlem sonuçlarında günde iki kez nilotinib 300 mg tedavisi alan kolda %8,6, günde iki kez nilotinib 400 mg alan tedavi kolunda ise %7,6 oranında hiperglisemi gelişimi bildirilmiş olup çalışma sonuçlarımıza benzer olduğu söylenebilir (119). Çalışmamızda ikinci basamak tedavide moleküler yanıt kaybı yani sekonder TKİ direnci %20 oranında kaydedildi.

Çalışmamızda KML’de prognostik skorlama sistemleri ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde ELTS risk grupları arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,003$) (Şekil 4.6). ELTS skoru yüksek grupta olan hastalarda genel sağkalım daha kötü olma eğilimindeydi. Sokal, Hasford ve EUTOS risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. IRIS çalışmasının 10 izlem sonuçlarında yüksek Sokal skoru olan hastalarda 10 yıllık tahmini genel sağkalımın orta ve düşük Sokal skoru olan gruplara göre daha kötü olduğu bildirildi (sırasıyla %68,6, %80,3 ve %89,9) (101). ENESTnd ve DASISION çalışmaların uzun dönem takip sonuçlarında Sokal risk skoru yüksek ve orta olan hasta gruplarında ilk basamak tedavide ikinci kuşak TKİ kullanımının daha az hastalık ilerlemesi ve daha hızlı MMY yanıtı ile ilişkili olduğu gösterildi (109, 119). BFORE çalışmasının 5 yıllık final sonuçlarının açıklandığı çalışmada ise Sokal skoru yüksek riskli olan grup lehine Bosutinib kolunda imatinib koluna oranla daha yüksek moleküler yanıtlar elde edildiği bildirildi (164). Tüm bu çalışmaların uzun dönem sonuçlarında ikinci kuşak TKİ ile elde edilen daha hızlı yanıtların net bir sağkalım avantajına dönüşmediği görüldü. 2020 yılında güncellenen ELN kılavuzunda ELTS skorunun KML ilişkili ölümleri belirlemede diğer skorlama sistemlerine göre daha üstün olduğu vurgulandı (165). ELTS ve Sokal skorları aynı değişkenler kullanılarak hesaplanmaktadır ancak değişkenlerin ağırlıkları farklı formülize edilmiştir. Castagnetti ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ELTS ve Sokal skoru karşılaştırıldı. Hastalar genç erişkinler (<30 yaş), erişkinler (30-64 yaş) ve yaşlı (≥ 65 yaş) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi. Birinci basamak tedavi olarak imatinib mesilat veya nilotinib ile tedavi edilen yaşlı grup KML hastalarında ELTS skoru, MY 3.0 ve MY 4.0 elde etme başarısını ve uzun süreli lösemi ile ilişkili sağkalımı öngörebilirken, Sokal skoru ile anlamlı bir fark bulunmadı (166). Geelen ve arkadaşlarının yaptığı, Hollanda ve İsveç’ten hastaların medikal kayıtlarının geriye dönük

incelendiği bir çalışmada imatinib ve 2.kuşak TKİ'ler ile tedavi edilen hastalarda ELTS skorunun, sağkalım ve MMY elde etme konusundaki prediktif değerini gösterdi. ELTS skorunun, KML ile ilişkili ölümleri tahmin etmede Sokal, Hasford ve EUTOS skorlarından daha iyi performans gösterdiğini, 2.kuşak TKİ tedavisinden en fazla fayda görebilecek, KML ile ilişkili ölüm açısından yüksek risk taşıyan hasta popülasyonlarını seçmek için klinik uygulamada kullanılabilirliği bildirilmektedir (167). Zhang ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada ilk basamak tedavide imatinib (n:1379) ve ikinci kuşak TKİ (n:282) ile tedavi edilen kronik faz KML tanılı hastalarda Sokal ve ELTS skorları karşılaştırıldı. Her iki skor da tüm deneklerde ve imatinib tedavisi alanlarda tam sitogenetik yanıt (TSY), majör moleküler yanıt (MMY), tedavi başarısızlığı, progresyonsuz sağkalımları (PFS) ve genel sağkalım olasılıklarını predikte etti. Ancak ELTS skorunun, MY 4.0, MY 4.5 ve KML ile ilişkili sağkalımı Sokal skorundan daha iyi öngördüğü bulundu (168).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tirozin kinaz inhibitörleri çağında KML tedavisinin amacı, toplumdaki aynı yaş grubuna göre normal sağkalım süresi ve iyi yaşam kalitesidir. Optimal yönetim için TKİ tedavisinin komplikasyonları iyi irdelenmelidir. KML hastaları için en uygun tedavi rejimine karar vermeden önce yaş ve komorbiditeler dahil olmak üzere hastayla ilgili tüm faktörler dikkate alınmalıdır.

Tedavi seçiminde prognostik skorlama sistemlerinin dikkate alınması uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir. Yüksek risk skoruna sahip hastalarda erken ve derin moleküler yanıtlar elde etme avantajlarından ötürü ikinci kuşak TKİ ile tedaviye başlanması da kılavuz önerileri dahilindedir. ELTS risk skoru, TKİ ile tedavi edilen hastalarda sağkalımı öngörmeye ELN tarafından tavsiye edilen en yeni skorlama sistemidir. Çalışma sonuçlarımızda KML hastalarında genel sağkalımı öngörmeye Sokal, Hasford, EUTOS skorlamalarına göre ELTS risk skorlaması daha anlamlı bulundu. Bu çalışma sonuçlarına göre, KML hastalarının genel sağkalımını öngörmek için ELTS risk skorlamasının kullanılmasını öneriyoruz.

Derin ve erken moleküler yanıtlar elde etmek ikinci kuşak TKİ'ler ile daha mümkündür ancak bu tedaviler de ciddi yan etkiler barındırmaktadır. Vasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluğu olan hastalar nilotinib tedavisi için uygun aday değildir, pulmoner komorbiditesi olan hastalar ise dasatinib tedavisi için aday değildir, çalışma sonuçlarımız da bu verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda ikinci basamak TKİ tedavisinde erken moleküler yanıt elde etme açısından dasatinib ile nilotinib tedavileri arasında dasatinib lehine olmak üzere, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptanmıştır. Bununla beraber ikinci basamak tedavide moleküler remisyonda kalma süreleri, MY 4.0 ve MY 4.5 yanıt hedeflerine ulaşma oranları, MY 4.0 ve MY 4.5 yanıtlarına ulaşma süreleri açısından dasatinib ve nilotinib tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak KML ikinci basamak tedavisinde dasatinib ve nilotinib benzer etkinliğe sahiptir ve KML hastalarının genel sağkalımını öngörmeye ELTS risk skorlama sistemi diğer skorlama sistemlerine göre daha başarılıdır. Bu verilerin doğrulanması için ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörlerinin kıyaslandığı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409-36.
2. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, Bartram C, de Klein A, Grosveld G. The human c-abl oncogene in the Philadelphia translocation. *J Cell Physiol Suppl.* 1984;3:179-91.
3. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Curr Biol.* 2003;13(15):R608-10.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1236-56.
5. Cortes J, Pavlovsky C, Saussele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2021;398(10314):1914-26.
6. Aladag E, Haznedaroglu IC. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turk J Med Sci.* 2019;49(1):1-10.
7. Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:418.
8. Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2033-5.
9. Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature.* 1973;243(5405):290-3.
10. Lichtman M, Liesveld J. Chronic myelogenous leukemia and related disorders in *Williams Hematology.* (eds Kaushansky, K., Williams, WJ) New York. McGraw-Hill Medical Chp. 2010;88:1237.
11. Maniatis AK, Amsel S, Mitus WJ, Coleman N. Chromosome pattern of bone marrow fibroblasts in patients with chronic granulocytic leukaemia. *Nature.* 1969;222(5200):1278-9.

12. Maguer-Satta V, Petzer AL, Eaves AC, Eaves CJ. BCR-ABL expression in different subpopulations of functionally characterized Ph⁺ CD34⁺ cells from patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88(5):1796-804.
13. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
15. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the Increasing Prevalence and Plateau Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy. *Cancer*. 2012;118:3123-7.
16. Corso A, Lazzarino M, Morra E, Merante S, Astori C, Bernasconi P, et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation--a retrospective study of 443 patients. *Ann Hematol*. 1995;70(2):79-82.
17. Ohyashiki K. [Clinical epidemiology]. *Nihon Rinsho*. 2001;59(12):2416-20.
18. Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, Bellanger F, Barbu V, De Toma C, et al. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2006;108(1):346-52.
19. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-1.
20. Kim DH, Lee ST, Won HH, Kim S, Kim MJ, Kim HJ, et al. A genome-wide association study identifies novel loci associated with susceptibility to chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;117(25):6906-11.
21. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. 2022;36(7):1701-2.
22. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2011;117(25):6793-800.

23. Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell*. 1991;67(3):459-68.
24. Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol*. 1995;7(4):255-66.
25. Clark SS, McLaughlin J, Timmons M, Pendergast AM, Ben-Neriah Y, Dow LW, et al. Expression of a distinctive BCR-ABL oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science*. 1988;239(4841 Pt 1):775-7.
26. Salesse S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 2002;21(56):8547-59.
27. Li S, Ilaria RL, Jr., Million RP, Daley GQ, Van Etten RA. The P190, P210, and P230 forms of the BCR/ABL oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity. *J Exp Med*. 1999;189(9):1399-412.
28. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82.
29. Cortez D, Reuther G, Pendergast AM. The Bcr-Abl tyrosine kinase activates mitogenic signaling pathways and stimulates G1-to-S phase transition in hematopoietic cells. *Oncogene*. 1997;15(19):2333-42.
30. Jonuleit T, Peschel C, Schwab R, van der Kuip H, Buchdunger E, Fischer T, et al. Bcr-Abl kinase promotes cell cycle entry of primary myeloid CML cells in the absence of growth factors. *Br J Haematol*. 1998;100(2):295-303.
31. Skorski T, Nieborowska-Skorska M, Szczalik C, Kanakaraj P, Perrotti D, Zon G, et al. C-RAF-1 serine/threonine kinase is required in BCR/ABL-dependent and normal hematopoiesis. *Cancer Res*. 1995;55(11):2275-8.
32. 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(1):307-13.

33. Pendergast AM, Quilliam LA, Cripe LD, Bassing CH, Dai Z, Li N, et al. BCR-ABL-induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB-2 adaptor protein. *Cell*. 1993;75(1):175-85.
34. Puil L, Liu J, Gish G, Mbamalu G, Bowtell D, Pelicci PG, et al. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *Embo j*. 1994;13(4):764-73.
35. Goga A, McLaughlin J, Afar DE, Saffran DC, Witte ON. Alternative signals to RAS for hematopoietic transformation by the BCR-ABL oncogene. *Cell*. 1995;82(6):981-8.
36. Gu S, Chan WW, Mohi G, Rosenbaum J, Sayad A, Lu Z, et al. Distinct GAB2 signaling pathways are essential for myeloid and lymphoid transformation and leukemogenesis by BCR-ABL1. *Blood*. 2016;127(14):1803-13.
37. Gu S, Sayad A, Chan G, Yang W, Lu Z, Virtanen C, et al. SHP2 is required for BCR-ABL1-induced hematologic neoplasia. *Leukemia*. 2018;32(1):203-13.
38. Cortes J, Albitar M, Thomas D, Giles F, Kurzrock R, Thibault A, et al. Efficacy of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Blood*. 2003;101(5):1692-7.
39. Peters DG, Hoover RR, Gerlach MJ, Koh EY, Zhang H, Choe K, et al. Activity of the farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 against BCR/ABL-induced murine leukemia and primary cells from patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2001;97(5):1404-12.
40. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl leukemia oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(25):11746-50.
41. Dickens M, Rogers JS, Cavanagh J, Raitano A, Xia Z, Halpern JR, et al. A cytoplasmic inhibitor of the JNK signal transduction pathway. *Science*. 1997;277(5326):693-6.
42. Carlesso N, Frank DA, Griffin JD. Tyrosyl phosphorylation and DNA binding activity of signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins in hematopoietic cell lines transformed by Bcr/Abl. *J Exp Med*. 1996;183(3):811-20.

43. Shuai K, Halpern J, ten Hoeve J, Rao X, Sawyers CL. Constitutive activation of STAT5 by the BCR-ABL oncogene in chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 1996;13(2):247-54.
44. Ilaria RL, Jr., Hawley RG, Van Etten RA. Dominant negative mutants implicate STAT5 in myeloid cell proliferation and neutrophil differentiation. *Blood*. 1999;93(12):4154-66.
45. Mui AL, Wakao H, Kinoshita T, Kitamura T, Miyajima A. Suppression of interleukin-3-induced gene expression by a C-terminal truncated Stat5: role of Stat5 in proliferation. *Embo j*. 1996;15(10):2425-33.
46. Skorski T, Kanakaraj P, Nieborowska-Skorska M, Ratajczak MZ, Wen SC, Zon G, et al. Phosphatidylinositol-3 kinase activity is regulated by BCR/ABL and is required for the growth of Philadelphia chromosome-positive cells. *Blood*. 1995;86(2):726-36.
47. Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC. PI3K: downstream AKTion blocks apoptosis. *Cell*. 1997;88(4):435-7.
48. Sawyers CL, Callahan W, Witte ON. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*. 1992;70(6):901-10.
49. Afar DE, McLaughlin J, Sherr CJ, Witte ON, Roussel MF. Signaling by ABL oncogenes through cyclin D1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9540-4.
50. Strife A, Lambek C, Wisniewski D, Wachter M, Gulati SC, Clarkson BD. Discordant maturation as the primary biological defect in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 1988;48(4):1035-41.
51. Daley GQ, Baltimore D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia-specific P210bcr/abl protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(23):9312-6.
52. Hariharan IK, Adams JM, Cory S. bcr-abl oncogene renders myeloid cell line factor independent: potential autocrine mechanism in chronic myeloid leukemia. *Oncogene Res*. 1988;3(4):387-99.

53. McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, Cotter KM, Green DR, Cotter TG. BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood*. 1994;83(5):1179-87.
54. Amarante-Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L, Huang Y, Perkins CL, Green DR, et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood*. 1998;91(5):1700-5.
55. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood*. 1998;91(7):2415-22.
56. Zhao R, Follows GA, Beer PA, Scott LM, Huntly BJ, Green AR, et al. Inhibition of the Bcl-xL deamidation pathway in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2778-89.
57. Bazzoni G, Carlesso N, Griffin JD, Hemler ME. Bcr/Abl expression stimulates integrin function in hematopoietic cell lines. *J Clin Invest*. 1996;98(2):521-8.
58. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 1987;328(6128):342-4.
59. Verfaillie CM, McCarthy JB, McGlave PB. Mechanisms underlying abnormal trafficking of malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia. Decreased adhesion to stroma and fibronectin but increased adhesion to the basement membrane components laminin and collagen type IV. *J Clin Invest*. 1992;90(4):1232-41.
60. Skorski T. Genomic instability: The cause and effect of BCR/ABL tyrosine kinase. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2007;2(2):69-74.
61. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(10):3794-800.
62. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib

- in a single center: A 4.5-year follow-up. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(8):1659-69.
63. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh Y-C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(2):451-5.
 64. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
 65. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997;96(1):111-6.
 66. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-59.
 67. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
 68. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302-11.
 69. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med*. 2006;17(6):394-8.
 70. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
 71. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. 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;111(4):1774-80.

72. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10):3794-800.
73. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-8.
74. Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742-50.
75. Campbell LJ. Cytogenetic and FISH techniques in myeloid malignancies. *Methods Mol Med*. 2006;125:13-26.
76. Liehr T, Othman MA, Rittscher K, Alhourani E. The current state of molecular cytogenetics in cancer diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(4):517-26.
77. Branford S, Hughes TP, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br J Haematol*. 1999;107(3):587-99.
78. Hughes TP, Ambrosetti A, Barbu V, Bartram C, Battista R, Biondi A, et al. Clinical value of PCR in diagnosis and follow-up of leukaemia and lymphoma: report of the third Workshop of the Molecular Biology/BMT study group. *Leukemia*. 1991;5(6):448-51.
79. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;118(3):771-7.
80. Soverini S, De Benedittis C, Castagnetti F, Gugliotta G, Mancini M, Bavaro L, et al. In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of BCR-ABL1 at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants. *BMC Cancer*. 2016;16:572.

81. Alimena G, Dallapiccola B, Gastaldi R, Mandelli F, Brandt L, Mitelman F, et al. Chromosomal, morphological and clinical correlations in blastic crisis of chronic myeloid leukaemia: a study of 69 cases. *Scand J Haematol.* 1982;28(2):103-17.
82. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1988;61(7):1441-6.
83. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2016;127(20):2391-405.
84. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6041-51.
85. Vardiman J. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008:32-7.
86. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
87. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, Tiribelli M, Russo D, Trabacchi E, et al. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;111(2):587-95.
88. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
89. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-8.

90. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3944-5.
91. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131(3):207-19.
92. Lauseker M, Hanfstein B, Haferlach C, Schnittger S, Pfirrmann M, Fabarius A, et al. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(11):1965-9.
93. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
94. Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. Report of the Medical Research Council's working party for therapeutic trials in leukaemia. *Br Med J*. 1968;1(5586):201-8.
95. Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1972;29(4):1052-6.
96. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American journal of hematology*. 2022;97(9):1236-56.
97. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.
98. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*. 2000;105(1):3-7.
99. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.

100. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
101. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
102. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-406.
103. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29(5):1123-32.
104. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-71.
105. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, Norris D, Barrish JC, Behnia K, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem*. 2004;47(27):6658-61.
106. Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:29-68.
107. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res*. 2006;66(1):473-81.
108. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70.

109. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
110. O'Brien SG, Hedgley C, Adams S, Foroni L, Apperley JF, Holyoake TL, et al. Spirit 2: an NCRI randomised study comparing dasatinib with imatinib in patients with newly diagnosed CML. *Blood*. 2014;124(21):517.
111. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, Snyder DS, Rea D, Shah NP, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Haematologica*. 2019;104(1):93-101.
112. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, Matloub Y, Sinha R, Cortes JE. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer*. 2010;116(2):377-86.
113. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res*. 2012;36(1):e4-6.
114. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):67-75.
115. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709.
116. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7(2):129-41.
117. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Rensing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood*. 2007;110(12):4055-63.

118. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
119. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-53.
120. Hughes TP, Saglio G, Larson RA, Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: ENESTnd 10-year analysis. *Blood*. 2019;134:2924.
121. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol*. 2011;86(7):533-9.
122. Cirimi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers*. 2020;12(4):826.
123. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
124. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-12.
125. Zhou T, Commodore L, Huang WS, Wang Y, Thomas M, Keats J, et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem Biol Drug Des*. 2011;77(1):1-11.

126. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96.
127. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
128. Food U, Administration D. ICLUSIG (ponatinib)—prescribing information.
129. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7.
130. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-26.
131. Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B, et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):113.
132. Cortes JE, Kim D-W, Nicolini FE, Saikia T, Charbonnier A, Apperley JF, et al. Phase 1 trial of K0706, a novel oral BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI): in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) failing ≥ 3 prior TKI therapies: initial safety and efficacy. *Blood*. 2019;134:4158.
133. Zhang L, Meng L, Liu B, Zhang Y, Zhu H, Cui J, et al. Flumatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Phase III, Randomized, Open-label, Multi-center FESnd Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):70-7.
134. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(10):1385-415.

135. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*. 2001;293(5531):876-80.
136. Ernst T, La Rosée P, Müller MC, Hochhaus A. BCR-ABL mutations in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(5):997-1008, v-vi.
137. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Müller MC, Lahaye T, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002;16(11):2190-6.
138. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2006;20(10):1767-73.
139. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659-69.
140. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7374-9.
141. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(24):7519-27.
142. O'Hare T, Zabriskie MS, Eiring AM, Deininger MW. Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(8):513-26.
143. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-15.
144. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations

- associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168-71.
145. Agarwal A, Eide CA, Harlow A, Corbin AS, Mauro MJ, Druker BJ, et al. An activating KRAS mutation in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2008;22(12):2269-72.
 146. Burchert A, Wang Y, Cai D, von Bubnoff N, Paschka P, Müller-Brüsselbach S, et al. Compensatory PI3-kinase/Akt/mTor activation regulates imatinib resistance development. *Leukemia*. 2005;19(10):1774-82.
 147. Donato NJ, Wu JY, Stapley J, Gallick G, Lin H, Arlinghaus R, et al. BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood*. 2003;101(2):690-8.
 148. Gioia R, Leroy C, Drullion C, Lagarde V, Etienne G, Dulucq S, et al. Quantitative phosphoproteomics revealed interplay between Syk and Lyn in the resistance to nilotinib in chronic myeloid leukemia cells. *Blood*. 2011;118(8):2211-21.
 149. Wang Y, Cai D, Brendel C, Barrett C, Erben P, Manley PW, et al. Adaptive secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mediates imatinib and nilotinib resistance in BCR/ABL+ progenitors via JAK-2/STAT-5 pathway activation. *Blood*. 2007;109(5):2147-55.
 150. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
 151. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):433-42.
 152. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-43.
 153. Castagnetti F, Di Raimondo F, De Vivo A, Spitaleri A, Gugliotta G, Fabbiano F, et al. A population-based study of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in first line. *Am J Hematol*. 2017;92(1):82-7.

154. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
155. Branford S. Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia? *Haematologica*. 2020;105(12):2730-7.
156. Harrington P, Kizilers A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(2):79-84.
157. Stella S, Zammit V, Vitale SR, Pennisi MS, Massimino M, Tirrò E, et al. Clinical Implications of Discordant Early Molecular Responses in CML Patients Treated with Imatinib. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
158. Lin HX, Sjaarda J, Dyck J, Stringer R, Hillis C, Harvey M, et al. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2016;96(4):360-6.
159. Adattini JA, Gross AS, Wong Doo N, McLachlan AJ. Real-world efficacy and safety outcomes of imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia: An Australian experience. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(5):e01005.
160. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh YC, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(2):451-5.
161. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2003;101(2):473-5.
162. Cortes J, Huynh L, Mendelson E, Brandt P, Dalal D, DerSarkissian M, et al. Treatment patterns and deep molecular response in chronic phase - chronic myeloid leukemia patients treated with second-line nilotinib or dasatinib: a multi-country retrospective chart review study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):98-107.

163. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869-74.
164. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825-33.
165. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020;9(11).
166. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Specchia G, Levato L, et al. The use of EUTOS long-term survival score instead of Sokal score is strongly advised in elderly chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2018;132:44.
167. Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, Janssen J, Hoogendoorn M, Visser O, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients. *Leukemia*. 2018;32(10):2299-303.
168. Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia*. 2022;36(2):482-91.