

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI OLGULARDA
İMATİNİB TEDAVİSİ SONUÇLARI

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Suzan HASBAYRAM ALP

Prof. Dr. Teoman SOYSAL

İSTANBUL-2011

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANILI OLGULARDA
İMATİNİB TEDAVİSİ SONUÇLARI

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Suzan HASBAYRAM ALP

Prof. Dr. Teoman SOYSAL

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Yazıcı olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince her türlü desteği veren tez danışmanım Prof. Dr. Teoman Soysal'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, dostluğunu ve desteğini hep hissettiğim arkadaşım Dr. Mustafa Sevinç'e, hala bir yerlerden beni gururla izlediğine inandığım rahmetli babama, beni büyük fedakarlıklarla bugüne getiren annem başta olmak üzere tüm aileme ve sıkıntılı çalışma sürecim boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLOLAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 KML’NİN TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2 KRONİK MYELOİD LÖSEMİNİN SİTOGENETİĞİ.....	6
2.3 KML’NİN MOLEKÜLER GENETİĞİ.....	6
2.4 KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE TANI KRİTERLERİ.....	8
2.5 KML TEDAVİSİ.....	9
2.5.1 KLASİK SİTOTOKSİK TEDAVİ.....	9
2.5.2 İNTERFERON ALFA TEDAVİSİ.....	9
2.5.3 ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ.....	9
2.5.4 TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	10
2.5.4.1 İMATİNİB MESİLATE.....	10
2.5.4.2 DİĞER TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	11
2.6. KML YANIT TAKİBİ.....	12
2.7. İMATİNİB DİRENCİ.....	15
3. MATERYAL METOD.....	16
4. BULGULAR.....	19

5.	TARTIŞMA.....	36
6.	SONUÇLAR.....	43
7.	ÖZET.....	47
8.	ABSTRACT.....	48
9.	KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ALL : Akut lenfoblastik lösemi

CBL : Casitas-B-lineage lymphoma protein

DSÖ : Dünya sağlık örgütü

EKE : Erken kronik evre

FİSH : Floresans insitu hibridizasyon

GKE : Geç kronik evre

HU : Hidroksiüre

IRIS : International Randomized Study of Interferon and STI571

KML : Kronik myeloid lösemi

KSY : Kısmi sitogenetik yanıt

LAP : Lokosit alkalen fosfataz

MAP : Mitojen aktivator protein

MMY : Major moleküler yanıt

MSY : Major sitogenetik yanıt

Ph : Philadelphia kromozomu

RT-PCR : Real time polimeraz zincir reaksiyon

STAT : Signal transducers and activators of transcription

THY : Tam hematolojik yanıt

TMY : Tam moleküler yanıt

TSY : Tam sitogenetik yanıt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımları.....	19
Şekil 2. Hastaların KML evrelerine göre dağılımı(%).....	21
Şekil 3. Sokal risk skoruna göre hastaların dağılımı(%).....	21
Şekil 4. Hastaların kronik evre KML sınıflamasına göre dağılımı(%).....	22
Şekil 5. Hastaların imatinib öncesi aldıkları tedaviye göre dağılımları.....	22
Şekil 6. Aylara göre kümülatif hematolojik yanıt oranları (%).....	23
Şekil 7. Aylara göre kümülatif MSY oranları (%).....	24
Şekil 8. Aylara göre kümülatif TSY oranları(%).....	25
Şekil 9. Aylara göre kümülatif MMY oranları(%).....	26
Şekil 10. Aylara göre kümülatif TMY oranları(%).....	26
Şekil 11. EKE-KML ve GKE-KML hasta gruplarının TSY oluşma oranları(%).....	27
Şekil 12. EKE ve GKE hasta gruplarında TMY oluşma oranları(%).....	28
Şekil 13. Farklı Sokal risk gruplarına göre gruplandırılan hastalarda TSY oran(%)..	28
Şekil 14. Sokal risk gruplarına göre gruplandırılan hastalarda TMY oranları(%).....	29
Şekil 15. Hastaların genel sağkalım grafiği.....	31
Şekil 16. Hastaların olaysız sağkalım grafiği.....	31
Şekil 17. TSY sağlanan ve sağlanmayan hastalarda olaysız sağkalım grafiği.....	32
Şekil 18. TMY sağlanan ve sağlanmayan hastalarda olaysız sağkalım grafiği.....	33
Şekil 19. Sokal risk sınıflamasına göre genel sağkalım.....	34
Şekil 20. Sokal risk sınıflamasına göre olaysız sağkalım.....	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KML'de Tedavi Önerileri.....	12
Tablo 2. Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi...14	
Tablo 3. Hastaların Başvuru Esnasındaki Laboratuar ve Muayene Bulguları.....20	
Tablo 4. Takip süresi sonunda hastaların dağılımı.....	30

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML) myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz biçimde çoğalması ile karakterize hematolojik bir kök hücre hastalığıdır. İlk olarak 1845 yılında John Huges Bennet ve Rudolf Virchow tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır(1). 1960 yılında Peter Nowel ve David Hungerford tarafından KML'li hastalarda anormal bir kromozom tanımlanmış ve bu kromozom bulunduğu şehrin adıyla Philadelphia kromozomu (Ph) olarak isimlendirilmiştir. 1980 yılında Ph kromozomunun 9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan bir translokasyon sonucu ortaya çıkmış anormal 22. kromozom olduğu gösterilmiştir(2).

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

KML tedavisinde son 10 yılda hızla bir değişim ve gelişim meydana gelmiştir. Busulfan ve hidroküüre gibi sitotoksik ajanlar hastalık ile ilgili semptomları azaltmalarına ve hematolojik yanıt sağlamalarına rağmen sağkalımda anlamlı bir artış sağlamamaktadır. Interferon-alfa hastalarda hematolojik yanıt sağlamakta ve ek olarak %20-60 kadar hastada da sitogenetik düzelme ve sağkalımda artışa neden olmaktadır. Ancak interferon-alfa ile önemli yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Imatinib öncesi dönemde uygulanabilen hastalar için allojenik kök hücre nakli (AKHN) uzun süreli remisyon sağlaması ve %50'ye varan kür oranı ile önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Ancak 1998 yılında spesifik BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. İmatinib özellikle kronik evre KML de hematolojik, sitogenetik hatta moleküler remisyon sağlayabilmektedir. İmatinib mesilat 'International Randomized Study of Interferon and STI571'(IRIS) çalışması sonrası kronik evre KML'de standart tedavi olma yolunda hızla

ilerlemiştir. IRIS çalışmasının beş yıllık verilerine göre imatinib mesilat ile KML'de %97 tam hematolojik yanıt (THY), %82 tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edilmiştir. Genel sağ kalım yaklaşık %90, hızlanmış veya blastik evre gelişmeden sağkalım ise yaklaşık %93 olarak bildirilmiştir(4,5).

Bu çalışmada amacımız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen KML tanılı hastaların imatinib mesilat tedavisi sonuçlarını incelemek ve literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 KML'İN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan bir translokasyon sonucu ortaya çıkan anormal 22. kromozoma Philadelphia kromozomu(Ph) denir(2). Kronik myeloid lösemi(KML) Philadelphia kromozomu taşıyan klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Dünya sağlık örgütü(DSÖ) tarafından yapılan sınıflamalarda myeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanır(5,6,7).

KML ilk olarak 1845 yılında lökositöz, masif splenomegali ve splenomegalinin nedenini açıklayacak başka bir etyolojinin saptanmadığı iki hastada tarif edilmiştir(8). Lösemik hücreler akut lösemidekinin aksine farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir.

KML'nin yıllık insidansı 1-2/100000 olup erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Tanı esnasında ortalama yaş 45-55 olup belirgin cinsiyet farkı gözlenmemiştir(3).

KML etyolojisi bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruz kalmanın KML riskini arttırdığı bildirilmiştir. Japonyada 1945 yılındaki atom bombası patlamasından sonra KML insidansı artmış ve maruziyetten 5-12 yıl sonra görülme sıklığının pik yaptığı ve doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. Ancak nükleer endüstrilerde çalışanlarda, akıllayıcı ajan maruziyeti ya da radyoterapi sonrası KML riskinde artış gösterilememiştir (3,,8,9,10).

KML tedavisiz kaldığında veya tedaviye yanıtızsız ise klinik olarak; kronik, hızlanmış ve blastik evre olmak üzere üç farklı klinik evre izler. Kronik evre KML lökosit sayısında artış ile birlikte kemik iliği proliferasyonu ve maturasyonu ile karakterize ancak genellikle komplikasyonların görülmediği dönemdir. Tedavi edilmeyen kronik evre KML ortalama 3-5 yıl sonra hızlanmış evreye ilerler. Hızlanmış ve blastik evreye gidiş riski ilk 2 yıl %10, sonraki yıllarda ise her yıl için %15-20 civarındadır. Hızlanmış evre kemik iliğinde veya periferik kanda %10-19

blast görülen, tedaviye rağmen cevabın kaybedildiği ve kemik iliğinde ilave kromozomal anomalilerin görüldüğü evredir. Tedaviye rağmen organomegalinin devam etmesi ya da artması, kemik ağrısı, ateş, kilo kaybı hızlanmış evrenin klinik özellikleridir. Eozinofil ve bazofil sayısında artma, periferik kan ve kemik iliğinde immatür hücre sayısının artması, Ph kromozomuna ek olarak başka kromozom anomalilerinin saptanması hızlanmış evrede görülen laboratuvar bulgularıdır. Kemik iliği veya periferik kanda %20 ve üzeri blast saptanması veya ekstrameduller (dalak, lenf nodları, cilt, meninksler, kemik) blastik hastalığın gösterilmesi ile karakterize dönem ise blastik evreyi ifade etmektedir. Çoğu hastada blastik evre öncesi hızlanmış evre bulguları ortaya çıkmaktadır ancak %20 kadarında hiçbir semptom ve bulgu olmadan doğrudan blastik evreye ilerleme görülebilir. Hızlanmış evrede görülen bulgulara ek olarak lenfadenopati gelişimi blastik evrenin önemli bir belirtisidir. Akut lösemnin bütün belirtileri blastik evrede görülebilir. Blastik evrede ortalama yaşam süresi 4 ay civarındadır (10,11,12,15).

KML sinsi bir başlangıç gösterir ve hastaların %30'u tanı anında asemptomatiktir. Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, efor kapasitesinde azalma; splenomegaliye bağlı karında şişlik, ağrı, çabuk doyma en sık rastlanan semptomlardır. Trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama ve tromboz; hiperviskozite ve hiperlökositoza bağlı tinnitus, görme bozukluğu, dispne, priapizm, konfüzyon ve koordinasyon bozukluğu gibi semptom ve bulgular kronik evre KML'de daha nadir görülür; hızlanmış ve blastik evreye gidişle birlikte görülme sıklıkları artar (3,10,13).

KML'nin en sık rastlanan fizik muayene bulgusu splenomegali olup hastaların yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır. Dalak büyüklüğü lökosit sayısı ile ilişkili olup, enfarkt gelişmedikçe palpasyon ile hassasiyet saptanmaz. Hastaların %10-20 kadarında hepatomegali saptanabilir. Cilt ve diğer doku infiltrasyonları ise nadir görülen bulgular olup hızlanmış veya blastik evre KML'de daha sık görülür (3,10,14).

KML'de lökosit sayısı genellikle $25000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Blasttan parçalı nötrofillere kadar granülositer seri olgunlaşmasının tüm evrelerinin görülebileceği bir granülositoz durumu tabloya hakimdir. Myeloblastlar tipik olarak %1-2 civarındadır ve kronik evre KML'de %10'u geçmez. Bazofil sayısı her zaman

artmış bulunur ve hastalığın erken döneminde lökosit sayısı artmadan önce bile tespit edilebilir. Trombosit sayısı hastaların yarısından fazlasında artmıştır ve trombositler görünüm olarak değişkendir. Vakaların dörtte birinde periferik kanda megakaryositlere rastlanır. Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru KML’de düşüktür ancak infeksiyon varlığında, KML tedavisi sonrasında, hızlanmış ve/veya blastik evre esnasında yüksek bulunabilir (14,16).

KML’de kemik iliği hipersellülerdir ve myeloid eritroid hücre oranı myeloid dizi lehine artmıştır (myeloid/eritroid oranı normalde 3/1 iken KML de 20:1). Megakaryosit sayısı sıklıkla artmıştır. Fokal, nadiren ciddi oranda kemik iliği fibrozu tabloya eşlik eder (17).

Hastalığın klinik gidişi değişkendir. Vakaların %10’u ilk 2 yıl içinde kaybedilir. Daha sonraki yıllarda beklenen ölüm oranı %20’ye yakındır. Değişik risk gruplarını belirleyen prognostik modeller geliştirilmiştir. En sık kullanılan risk gruplama modeli Sokal indeksidir. Dolaşımdaki blastlar(%), splenomegali, trombosit sayısı, sitogenetik klonal evolusyon ve yaş önemli prognostik faktörlerdir.

Sokal indeksi (SI):

SI = EXP [0,0116 (yaş-43,4) + 0,0345 (dalak büyüklüğü- 7,51) + 0,188 (trombosit sayısı/700) 2-0,563) + 0,0887 (periferik blast yüzdesi-2,10)]

*Dalak büyüklüğü kot altı uzunluk cm

Sokal risk grubu	Risk puanı
Düşük risk	< 0.8
Orta risk	0.8-1.2
Yüksek risk	>1.2

2.2 KRONİK MYELOİD LÖSEMİNİN SİTOGENETİĞİ

Ph kromozomu 9. kromozomdaki ABL protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan bir translokasyon sonucu ortaya çıkmış anormal 22. kromozomdur. KML tanılı hastaların %90-95'inde saptanır. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin (ALL) %5'inde, erişkin ALL'lerinin %15-30'unda ve akut myeloblastik lösemilerinin %2'sinde saptanır. Ph translokasyonu kromozom 9q34 teki 3'ABL gen segmentini, kromozom 22q11 deki 5' BCR gen segmentine ekler ve sonuçta hibrit BCR-ABL geni oluşur(18).

2.3 KML' NİN MOLEKÜLER GENETİĞİ

KML'de etkilenen genler ABL ve BCR'dir. Ph translokasyonu bir füzyon geni olan BCR-ABL'nin oluşumu ile sonuçlanır.

2.3.1 ABL GENİ

9. kromozom üzerine yerleşik olan ABL geni Abelson Murine Lösemi Virusunun taşıdığı v-abl geni ile homolog bir yapı gösterir ve 145 Kd ağırlığında bir protein üretir. ABL proteini hem sitoplazma hem de nükleus içerisinde bulunarak iki kompartman arasında geçişe izin verir. ABL proteininin yapısında 3 farklı domain bulunur; SH1 domaini tirozin kinaz fonksiyonuna sahip iken SH2 ve SH3 domainleri ABL proteininin diğer proteinler ile olan etkileşimini sağlar. ABL proteini hücre büyüme ve çoğalması, programlı hücre ölümü ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumludur. Hücre büyümesini hem uyarmakta hem de inhibe etmektedir. ABL ile indüklenen apoptoz iyonize radyasyon ve oksidatif stres gibi hücrel stres durumlarına cevaben aktive olur; p53 ve p73 proteinlerinin büyümeyi durdurması ve hücre ölümünü sağlamasıyla sonuçlanır. ABL proteinin amino ucunda "cap" olarak adlandırılan bir yapı bulunur ve bu yapı ABL proteininin SH3 ve katalitik bölgelerine bağlanarak protein kinaz aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece ABL nin tirozin kinaz aktivitesi sıkı kontrol altında tutulmaktadır(19-24).

2.3.2 BCR GENİ

BCR geni 22. Kromozom üzerinde yerleşmiş olup 160 kD ağırlığındaki BCR proteinini üretir. BCR proteini BCR geninin ilk ekzonu tarafından kodlanan serine treonin kinaz aktivitesine sahiptir. Ayrıca guanosin trifosfat (GTP) bağlayıcı protein p21 gibi intrasellüler sinyal iletimi, normal büyüme ve gelişme ve hücre iskeletinin düzenlenmesinde rolü olan G proteinleri ile de etkileşir (19,25,26).

2.3.3 BCR-ABL GENİ

BCR-ABL geninin 5' ucu BCR den, 3' ucu ABL den gelen exonlardan oluşur. KML vakalarının çoğunda ve Ph (+) ALL hastalarının 1/3'ünde BCR geni major BCR olarak adlandırılan 12. ve 16. exonlar arasındaki 5.8 kb lik bir bölgeden kırılmaktadır. Kırılmanın bu bölgeden meydana gelmesi ile 210 kD moleküler ağırlığında BCR-ABL füzyon proteini meydana gelmektedir. KML hastalarının çok az bir kısmında ve ALL lerin 2/3'ünde kırılma e2 ekzonunda oluşmakta minör BCR geni oluşmakta ve 190 Kd ağırlığında BCR-ABL proteinini kodlamaktadır. Kırılmanın e19 ekzonunda olmasıyla ise micro BCR geni oluşmakta ve 230kd ağırlığında olan BCR-ABL proteinini kodlamaktadır. Kırılmanın ABL'de sabit BCR' de ise değişken olması, ABL geninin sağlıklı hücreleri transformasyona uğratarak kanser hücresine dönüşmesine neden olduğunu, BCR geninin ise hastalığın fenotipini belirlediğini ortaya koymuştur(27).

BCR-ABL GENİ TARAFINDAN KONTROL EDİLEN MALİGN TRANSFORMASYON MEKANİZMALARI

- 1) Adezyon özelliklerinin değişimi
- 2) Mitoz sinyal ileti yollarının aktivasyonu
 - A) Ras ve MAP Kinaz Yolağı
 - B) Jak-Stat Yolağı
 - C) Fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K)
 - D) Myc yolağı
- 3) Apoptozis inhibisyonu

2.4 KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE YANIT KRİTERLERİ

1) Tam hematolojik yanıt (THY):

Lökosit $< 10000/\text{mm}^3$

Trombosit $< 450000/\text{mm}^3$

Myelosit + metamyelosit $< \%5$

Bazofil $< \%20$, blast ve promyelosit (-)

Ekstramedüller tutulum (-)

Splenomegali (-)

2) Sitogenetik yanıt (SY):

Tam sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 0

Kısmi sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz %1-5

Major sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz $< \% 35$

Minör sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 36-65

Minimal sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 66-95

3) Moleküler yanıt (MY):

Major moleküler yanıt : BCR-ABL titresinde azalma $> 3 \log$

Tam moleküler yanıt : BCR-ABL ölçülebilir değerinin altında

2.5 KML TEDAVİSİ

Günümüzde KML tedavisinin amacı BCR-ABL içeren hücreleri yok etmek böylece moleküler remisyon ve şifa sağlamaktır. KML’de ölçülebilir tedavi hedefleri hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt elde etmek ve bunun devamlılığını sağlamaktır.

Yeni tanı konulmuş kronik evre KML tanılı hastalarda çeşitli tedavi yaklaşımları bulunmaktadır:

2.5.1 Klasik sitotoksik kemoterapi

Hydoksiüre (HU) ya da busulfan gibi tek bir ajanla kemoterapi kronik evre boyunca KML’nin denetimini ve lökosit sayısının normal değerlerde tutulmasını sağlayabilir ancak sağkalım üzerinde anlamlı bir uzama sağlamaz (28).

Hydroksiüreden önce KML’de en çok kullanılan ilaç busulfandı ancak kemik iliği baskılanmasının uzun sürmesi ve bazen geridönüşümsüz olması nedeniyle günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Hydroksiüre ribonukleotid reduktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen bir ajandır. Etkisi çabuk başlar, yan etkisi daha azdır ve günümüzde lökostataz komplikasyonlarını önlemek amacıyla myeloid hiperplaziyi azaltıp lökosit sayısını hızlıca düşürmek için kullanılmaktadır (29).

2.5.2 İnterferon alfa (INFalfa)

İmatinib öncesi dönemde interferon alfa uzun süre ilk tedavi seçeneği olmuştur. Kronik evre KML’de kullanıldığında vakaların %70-80’inde hematolojik yanıt, %15-30’unda major sitogenetik yanıt alınmıştır. Sağkalımda önemli uzama sadece sitogenetik yanıt alınan hastalarda görülmüştür. Tam sitogenetik yanıt alınanlarda 10 yıllık sağkalım %70-80’dir (29).

2.5.3 Allogenik kemik iliği nakli

İmatinib öncesi dönemde allojenik kök hücre nakli uzun süreli remisyon sağlaması ve %50’ye varan kür oranları ile önemli bir tedavi seçeneği olmuştur.

Ancak transplant işlemine bağlı olarak erken mortalite oranı yüksektir. Genç hastalar için uygundur fakat yaşlı hastalarda tedaviyle ilişkili ölüm riski fazladır. Hastalığın evresi allogenetik kemik iliği naklinin başarısında önemlidir. Kronik evrede uygulandığında blastik evrede uygulananlara oranla hastalıktan bağımsız yaşam süresi daha uzundur(3).

2.5.4 Tirozin kinaz inhibitörleri

2.5.4.1 İmatinib mesilat

Anormal BCR-ABL gen ürünü normale göre daha fazla tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. ABL spesifik tirozin kinaz inhibitörlerinin selektif olarak lösemik hücre kolonilerinin proliferasyonunu engellediği, normal hücreleri ise daha az etkilediği saptanmıştır. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat (STI571) 1998’de klinik uygulamaya girmiş ve KML tedavisinde önemli bir dönem başlamıştır. İmatinib Ph(+) KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür. BCR-ABL otoposforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL onkoproteininin etkilerini bloke ederek etki gösterir(30,31). 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(32).

Substratın bir tirozin rezidüsü fosforilasyonla aktive olur, böylece kendisi diğer efektör molekülleri aktive edebilir. İmatinib kinaz cebini kapladığı zaman BCR-ABL’nin etkisi inhibe olur, substratı fosforile edilemez.

İmatinib oral olarak günde 400 mg dozunda verilir. Myelosüpresyon, ödem, cilt döküntüleri, kas ve iskelet ağrıları ,bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve baş ağrısı, doza bağımlı hepatotoksisite gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması hastaların ancak %5 kadarında görülmüştür. Düşük kan değerleri kronik evre KML hastalarında tedaviye birkaç gün ara verdikten sonra düzelebilir ancak ileri evre hastalarda düzelme daha uzun sürede olur.

IRIS çalışmasında yeni tanı alan KML hastalarında imatinib mesilat ile interferon alfa/Ara-C kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Major sitogenetik yanıt oranı (MSY) ilk yıl sonunda imatinib alan kolda %83, interferon/Ara-C alan grupta ise %20 saptanmış bu da imatinib mesilatın KML tedavisinde standart hale gelmesine sebep olmuştur. IRIS çalışmasında 60 aylık izlemde imatinib alan hastalarda major sitogenetik yanıt %92, tam sitogenetik yanıt ise %87 saptanmış ve elde edilen sitogenetik yanıtın sürekli olduğu görülmüştür. Sokal sınıflamasına göre düşük risk grubundaki hastalarda tam sitogenetik yanıt %89, orta risk grubunda %82, yüksek risk grubunda %69 saptanmıştır(33).

KML'de imatinib etkinliği 300 mg/gün ve üzeri dozlarda saptanmıştır. 600 mg/gün üzerindeki dozlarda hastaların yaklaşık ¼ ünde 3. ve 4. derece myelosüpresyon gözlenmiş olup, doz azaltıldığında veya tedavi kısa bir süre kesildiğinde myelosüpresyon ortadan kalkmıştır(34).

2.5.4.2 Diğer tirozin kinaz inhibitörleri :

Dasatinib ve nilotinib imatinibe dirençli ya da tedaviye yanıtın bozulduğu hastalar için geliştirilmiş olan, daha sonra batıda ilk seçenek olarak da ruhsatlanmış yeni tirozin kinaz inhibitörleridir.

Imatinibe dirençli kronik evredeki KML hastalarında her iki ilaç ile %92 oranında hematolojik remisyon ve %35 tam sitogenetik yanıt sağlanmıştır. Ancak dasatinib ve nilotinib her ikisi de BCR-ABL geninde gelişen T315I mutasyonuna etki gösterememektedirler.

Tablo 1. KML'de Tedavi Önerileri

Kronik evre, ilk kuşak	Imatinib 400 mg/g
Kronik evre, ikinci kuşak	
Imatinib intoleran	Nilotinib 400 mg 2x1 veya dasatinib 100 mg/g
Imatinib yanıtızsız	Nilotinib 400mg 2x1 veya dasatinib 100 mg/g
	Allojenik kök hücre nakli, yüksek hastalık riski düşük transplantasyon riski olanlarda
Kronik evre, üçüncü kuşak	
Nilotinib ve dasatinib yanıtızsız	Allojenik kök hücre nakli
Hızlanmış ve blastik evre	
İlk kuşak	İmatinib, takiben allojenik kök hücre nakli
İkinci kuşak (imatinib dirençli)	Nilotinib veya dasatinib, takiben allojenik kök hücre nakli

2.6 KML Tedavisinde Yanıt Takibi

KML tedavisinde yanıt hematolojik, sitogenetik ve moleküler olarak değerlendirilmektedir.

Hematolojik izlem fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yaymayı kapsamakta olup; tam hematolojik yanıt olana kadar 2 haftada bir, tam hematolojik yanıt oluştuktan sonra en az 3 ayda bir yapılmalıdır.

Sitogenetik izlem kemik iliği incelemesinde Ph(+) metafaz bakılması esasına dayanır; konvansiyonel sitogenetik incelemeler, fluoresans insitu hibridizasyon (FISH) , kalitatif ve/veya kantitatif PCR analizleri ile yapılır. Tam

sitogenetik yanıt elde edilene kadar 6 aylık aralarla ve tam sitogenetik yanıt elde edildikten sonra yılda bir veya daha seyrek sitogenetik değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Moleküler izlem periferik kandan moleküler testler (real time polimeraz zincir reaksiyonu) (RT-PCR) ile 3 ayda bir yapılmalıdır. İlaça yetersiz yanıt ya da yanıtızsızlık durumunda mutasyon analizleri yapılmalıdır(35).

İmatinib tedavisine yanıt için tedaviye başladıktan sonraki 3 ay içinde tam hematolojik yanıt, 6 ay içinde major sitogenetik yanıt, 12 ay içinde tam sitogenetik yanıt ve 18. ayda major molekuler yanıtın sağlanmış olması gerektiği bildirilmektedir(35). İmatinib tedavisi etkinlik kaybı, nüks ya da hastalık progresyonu olmadığı sürece ömür boyu sürdürülmelidir. İmatinibi kesen hastalarda bu hastalar 18 ay süre ile kanıtlanmış tam moleküler yanıt sağlanmış hastalar bile olsa daha hızlı KML nüksünün görüldüğü saptanmıştır. Bu hastalar imatinibe yeniden başladıktan sonra iyi yanıtların yeniden sağlanmış olması nüksün mutasyondan çok rezidüel Ph(+) hücrelerin bir sonucu olduğunu göstermiştir (36,37).

Tablo2.Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi (35)

YANIT				
Değerlendirme zamanı(ay)	Optimal	Suboptimal	Yanıtsız	Uyarı
Başlangıç	-	-	-	yüksek risk; KKA/Ph+
3	THY ve en azından minör SY (Ph+ ≤%65)	SY yok (Ph+ > %95)	THY'dan az	-
6	en azından KSY (Ph+≤%35)	KSY'dan az (Ph+>%35)	SY yok (Ph+ > %95)	-
12	TSY	KSY (Ph+ %1-35)	KSY'dan az (Ph+ > %35)	MMY'dan az
18	MMY	MMY'dan az	TSY'dan az	-
Tedavinin herhangi bir döneminde	Stabil veya MMY μ	MMY kaybı/ mutasyonlar β	THY kaybı; TSY kaybı; mutasyonlar ϕ ; KKA/Ph+	bcr/abl kopya sayısı artışı; KKA/Ph-

KKA: klonal kromozomal anomali

KKA/Ph⁺: Ph⁺ hücrelerde ek KKA

KKA/Ph⁻: Ph⁻ hücrelerde

THY: tam hematolojik yanıt

KSY: kısmi (kısmi) sitogenetik yanıt

TSY: tam sitogenetik yanıt

MMY: majör moleküler yanıt

MMY μ : BCR-ABL /ABL ≤ %0.1

mutasyonlar β : imatinibe duyarlı BCR-ABL kinaz alan mutasyonları

mutasyonlar ϕ : imatinibe duyarlılığı düşük BCR-ABL kinaz alan mutasyonları

*THD Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberinden değiştirilerek alınmıştır.

2.7 İMATİNİB DİRENCİ

İmatinib tedavisine başladıktan sonra ilk 3 ay içinde tam hematolojik yanıt gelişmemesi, altı ay içinde hiç sitogenetik yanıtın oluşmaması, 12. ayda major sitogenetik yanıtın oluşmaması ya da 18. ayda tam sitogenetik yanıtın olmaması durumu primer direnç olarak değerlendirilir. Hematolojik yanıtın ve sitogenetik yanıtın kaybedilmesi ve hastalık progresyonu durumuna ise sekonder direnç denir (38).

Sekonder direnç BCR-ABL mutasyonları ile oluşur. Çok sayıda mutasyon değişik derecelerde dirence yol açar. En fazla dirence neden olanlar Y253H, E255K, F317L ve T315I mutasyonlarıdır. T315I yalnızca imatinib değil dasatinib ve nilotinib direncine de neden olmaktadır(39,40).

İmatinibe direnç gelişmesi durumunda direnç nedeni veya mutasyon tipi ve hastanın özelliklerine göre imatinib doz artırılması(600 veya 800 mg/gün) ya da başka bir tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye geçilmesi veya transplantasyon seçilebilecek tedavi yollarıdır.

3-MATERYAL VE METOD

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen KML tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

KML tanısı ile imatinib mesilat tedavisi almakta olan hastaların en az 24 ay takip edilmiş olma gerekliliği göz önüne alınarak yeterli verileri toplanabilen toplam 177 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hastalık evreleri tanıdan imatinib tedavisi başlanmasına kadar geçen süre 1 yıldan kısa ise erken kronik evre(EKE), 1 yıldan uzun ise geç kronik evre(GKE) olarak tanımlandı.

Hastaların tanı anındaki dalak büyüklükleri, laboratuvar bulguları(lökosit, trombosit, hemoglobin, periferik kan blast ve bazofil, kemik iliği blast ve bazofil oranları) kaydedildi. Risk durumları Sokal indeksine göre hesaplandı.

Hastaların tedaviye yanıtları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olmak üzere 3 kısımda değerlendirildi.

Hematolojik yanıt tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde lökosit ve trombosit sayılarının normale gelmesi(lökosit $<10000/mm^3$, trombosit $<450000/mm^3$), periferik kan yaymasında myelosit ve metamyelosit toplamının %5'in altında olması, blast ve promyelosit saptanmaması, extramedüller tutulumun olmaması, hızlanmış ve blastik evre belirtilerinin bulunmaması olarak değerlendirildi.

Sitogenetik inceleme; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarında 24 saat kemik iliği kültürü yapıldıktan sonra GTL bantlama uygulandı. Kromozom anormallikleri ISCN1995/2005'e göre tarif edildi. En az 20 metafaz değerlendirildi.

Ayrıca varsa Floresans İn Situ Hybridisation(FISH) sonuçları da değerlendirme için kullanıldı. FISH yönteminde; 9. ve 22. kromozomlardan sırasıyla yeşil ve kırmızı renkli sinyaller ve derivatif kromozom 9 ve derivatif kromozom

22'den (Philadelphia kromozom) gelen yeşil ve kırmızı renkli sinyallerin kaynaşmasıyla sarı (S) renkte bir füzyon sinyal oluşmaktadır. Birleşmiş kırmızı ve yeşil sinyaller bir veya iki sarı füzyon şeklinde görüldüğünde BCR/ABL yeni düzenlemeleri için pozitif olarak değerlendirilmektedir.

Sitogenetik yanıt kriterleri;

Tam sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 0

Kısmi sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz %1-5

Majör sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz <% 35

Minör sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 36-65

Minimal sitogenetik yanıt : Ph (+) metafaz % 66-95

Moleküler yanıt:

RT-PCR yöntemi ile saptanan BCR-ABL düzeylerine göre değerlendirildi. EDTA'lı periferik kan örneklerinden BCR-ABL füzyon transkriptleri; kuantifikasyon kiti (Roche LightCycler® t(9;22) Quantification Kit Branchburg, USA) kullanılarak kantitatif olarak tespit edildi. LightCycler® t(9;22) Quantification Kit, LightCycler aleti kullanılarak cam kapillerlerde PCR için adapte edildi. Messenger RNA (mRNA) veya total RNA izolasyonu kan ve kemik iliği hücrelerinden RNA izolasyonu özelliğine sahip kit (Roche HighPure RNA) kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen mRNA veya total RNA, reverstranskriptaz enzimi kullanılarak cDNA'ya çevrildi. Bu amaçla revers transkriptaz enzimi ve tampon çözeltileri kullanıldı. cDNA iki adımlı RT-PCR yöntemi ile spesifik primerler yardımıyla çoğaltıldı.

Moleküler yanıt kriterleri;

Majör moleküler yanıt : BCR-ABL titresinde 3 log veya daha fazla azalma

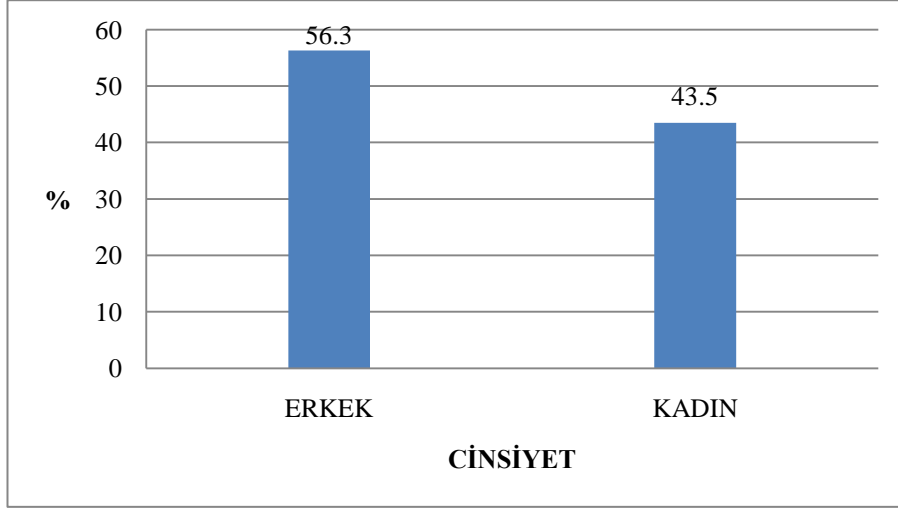
Tam moleküler yanıt : BCR-ABL ölçülebilir değerin altında olması olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler; sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar kategorik değişkenler için Fisher exact, korelasyonlarda sürekli değişkenler için Pearson, kategorik değişkenler için Spearman testleri ile analiz edildi. Olaysız sağkalım imatinib tedavisinin başlandığı günden ölüm gününe, hızlanmış veya blastik evre gelişme günü veya takibin sonlandırıldığı güne kadar geçen süreye göre hesaplandı. Genel sağkalım imatinib tedavisinin başlandığı günden herhangi bir nedene bağlı ölüm veya takibin sonlandırıldığı güne kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan- Meier metodu ve Log-rank testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya alınan 177 hastanın 100 (%56.5)'ü erkek, 77 (%43,5)'si kadındı(şekil-1). Erkek/Kadın oranı 1,29 bulundu. Hastaların yaş ortalaması 51,2 (22-86), erkeklerin yaş ortalaması 51, kadınların yaş ortalaması 51,3' idi.



Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulguları: lökosit sayısı ortalama 155527/mm³ hemoglobin ortalama 11,7g/dl, trombosit sayısı ortalama 449192/mm³, periferik kanda bazofil sayısı ortalama %7, periferik kanda blast oranı ortalama %1, bulundu. Fizik muayenede kot altı dalak büyüklüğü ortalama 6 cm(0-25) bulundu(tablo-3).

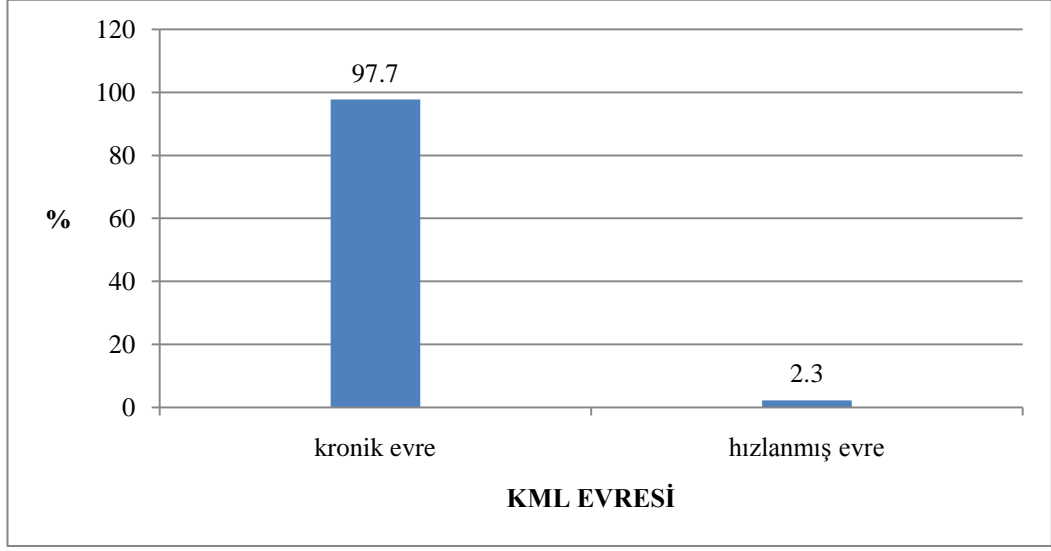
Tablo 3. Hastaların Başyuru Esnasındaki Laboratuvar ve Muayene Bulguları

Laboratuvar ve muayene bulguları	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	22	86	51,2
Splenomegali(cm)	0	25	6,3
Hgb g/dl	6,4	16,4	11,7
WBC (mm³)	2800	400000	155527
Plt (mm³)	27800	671000	449192
Periferik bazofil %	.00	5.00	.07
Periferik blast %	.00	.30	.01
K.İ Blast %	.00	.24	.03
K.İ Bazofil %	.00	.24	.01

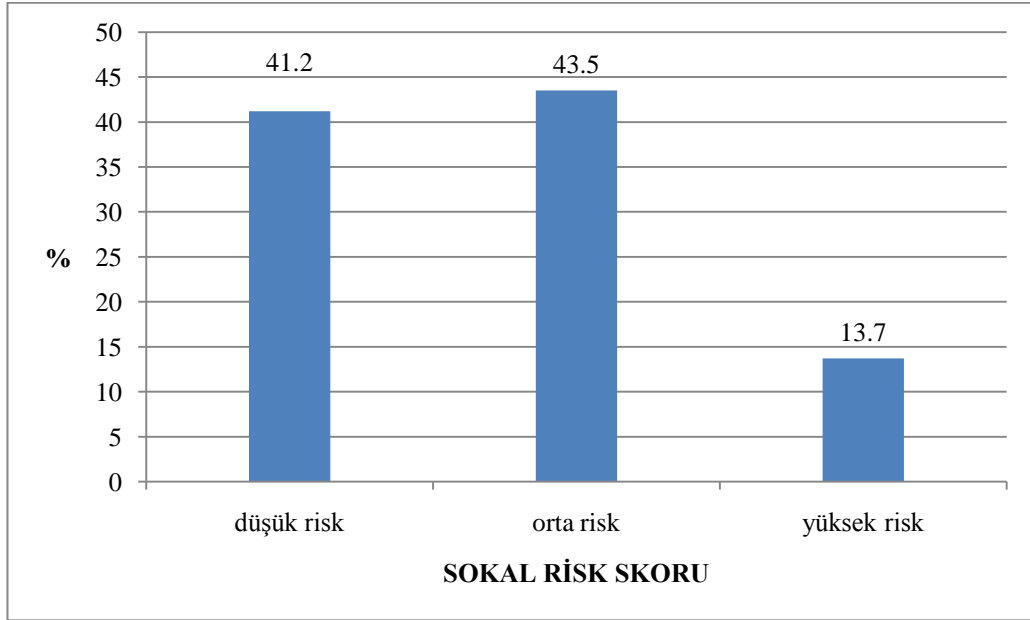
Hastaların KML evre sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre yapıldı; %97,7'si kronik evrede, %2,3'ü hızlanmış evrede saptandı (şekil-2).

Hastaların risk skorlaması Sokal skorlama indeksine göre yapıldı; %41,2'si düşük riskli, %43,5'i orta riskli, %13,7'si yüksek riskli saptandı(şekil-3).

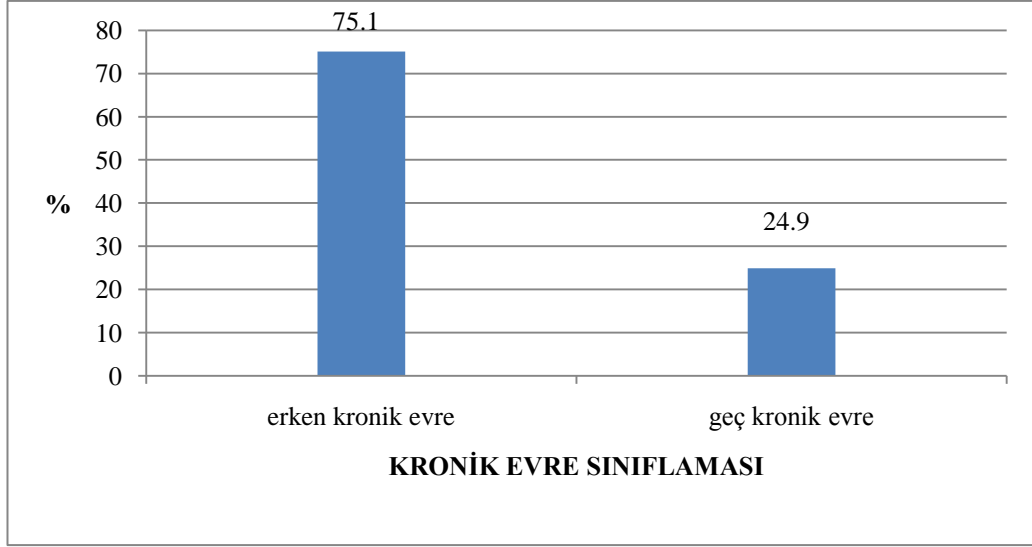
Kronik evredeki 173 hastanın 130(%75,1)'unun erken kronik evre (EKE), 43(%24,9)'ünün geç kronik evre (GKE) grubunda olduğu saptandı(şekil-4).



Şekil 2. Hastaların KML evrelerine göre dağılımı(%)

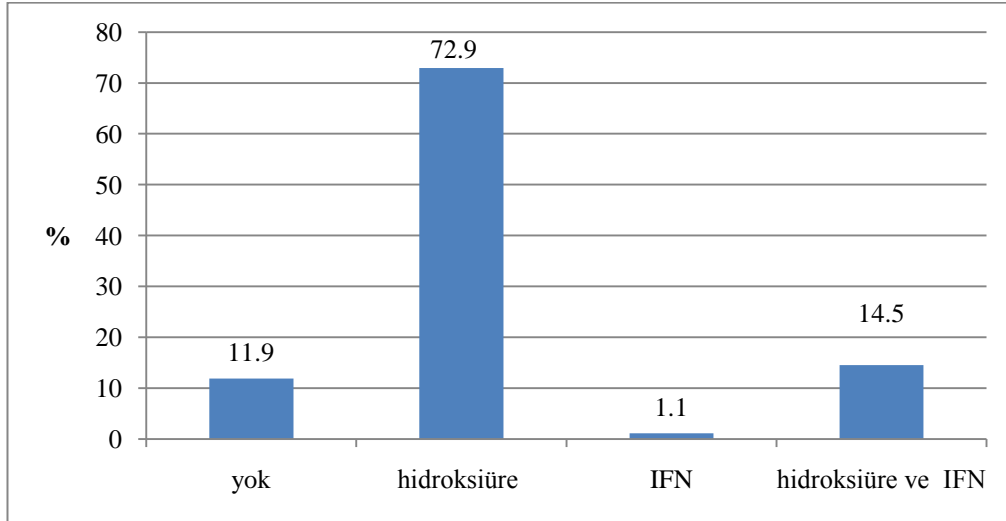


Şekil 3. Sokal risk skoruna göre hastaların dağılımı (%)



Şekil 4. Hastaların kronik evre KML sınıflamasına göre dağılımı(%)

177 hastanın 21(%11,9)'i imatinib öncesi herhangi bir tedavi almamıştı. 156 hastanın 129(%72,9)'u imatinib öncesi hidroksiüre tedavisi almış, 2(%1,1)'si yalnızca interferon (IFN) tedavisi almış, 25(%14,1)'i hem hidroksiüre hem de interferon tedavisi almıştı(şekil-5).

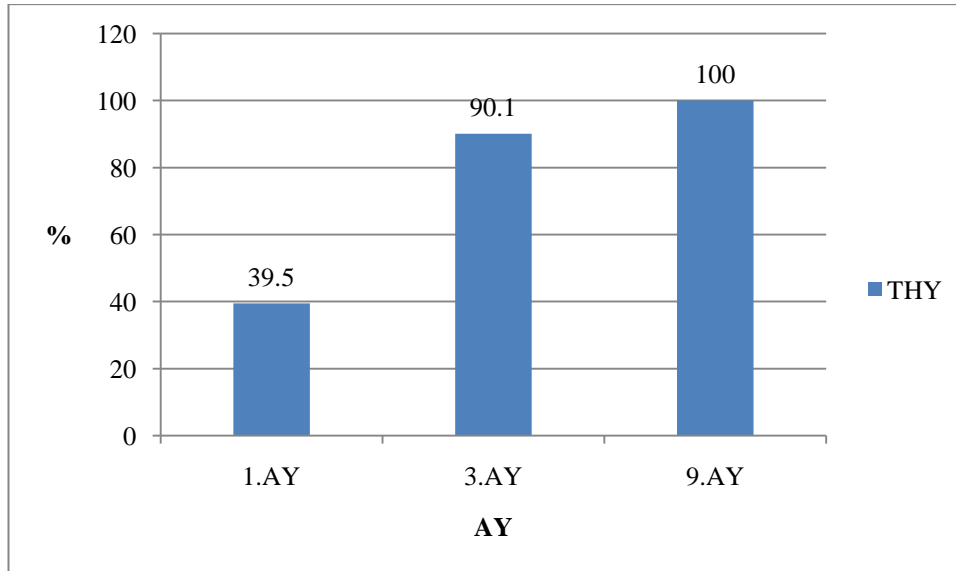


Şekil 5. Hastaların imatinib öncesi aldıkları tedaviye göre dağılımları

Hastaların takip süresi en az 24 ay, en fazla 116 ay ortalama 60 ay olarak belirlendi. Imatinib tedavisi ile 42(%23,7) hastada hematolojik yan etkiler görüldüğü

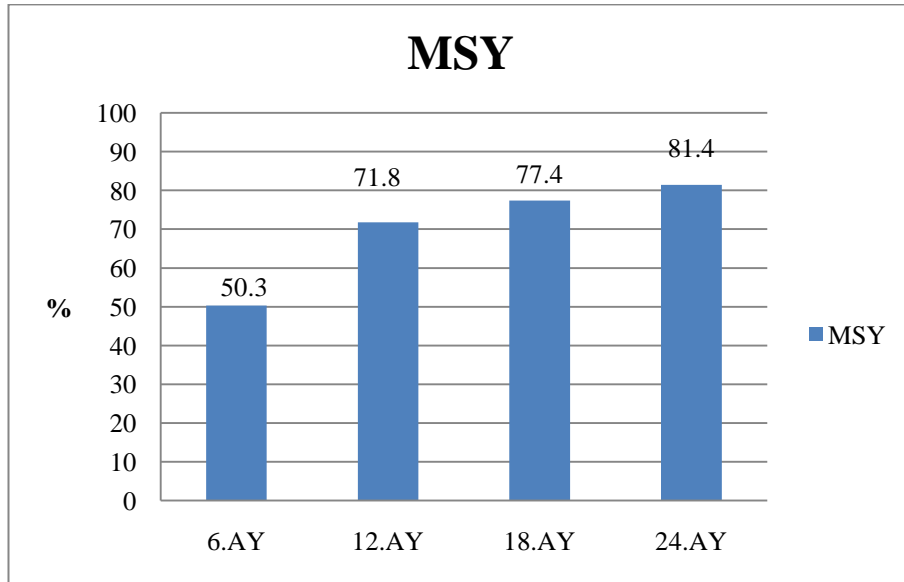
saptandı. 12(%28,5)'sinde pansitopeni, 20(%47,7)'sinde anemi ve 10(%23,8)'unda trombositopeni olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan 177 hastanın 9(%5,1)'unda hematolojik yan etkiler sonucu ilaç dozunun 300 mg/gün dozuna inildiği; 2(%1,1)'sinde hematolojik yan etkiler nedeniyle imatinib kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 100(%56,4) hastada hematolojik olmayan yan etkiler görüldüğü saptandı. 22(%22,4)'sinde gastrointestinal yan etkiler, 52(%53,6)'sinde halsizlik, 21(%21,4)'inde ödem, 3(%3,06)'ünde döküntü saptandı. Hastaların 2(%1,1)'sinde hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle doz azaltıldığı; 4(%2,3)'ünde hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle imatinib tedavisi kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı.

Hastaların 173'ünün kronik evrede, 4'ünün hızlanmış evrede olduğu saptandı. Tüm hastalarda 400 mg/gün imatinib tedavisi ile tedaviye başlandığı görüldü. 177 hastanın 68(%39,5)'inde 1.ayda, 65(% 37,8)'inde 2.ayda ve 22(%12,8)'sinde 3.ayda tam hematolojik yanıt(THY) olduğu saptandı. Hastaların %90'ında 3.ayda tam hematolojik yanıtta ulaşıldığı görüldü(şekil-6). Tam hematolojik yanıtın(THY) ortalama 2,02 ayda sağlandığı saptandı. 7 hastanın 4. ayda, 4 hastanın 5. ayda, 2 hastanın 6. ayda, 1 hastanın 7. ayda, 2 hastanın 8. ayda ve 1 hastanın 9. ayda tam hematolojik yanıtta ulaştığı saptandı.

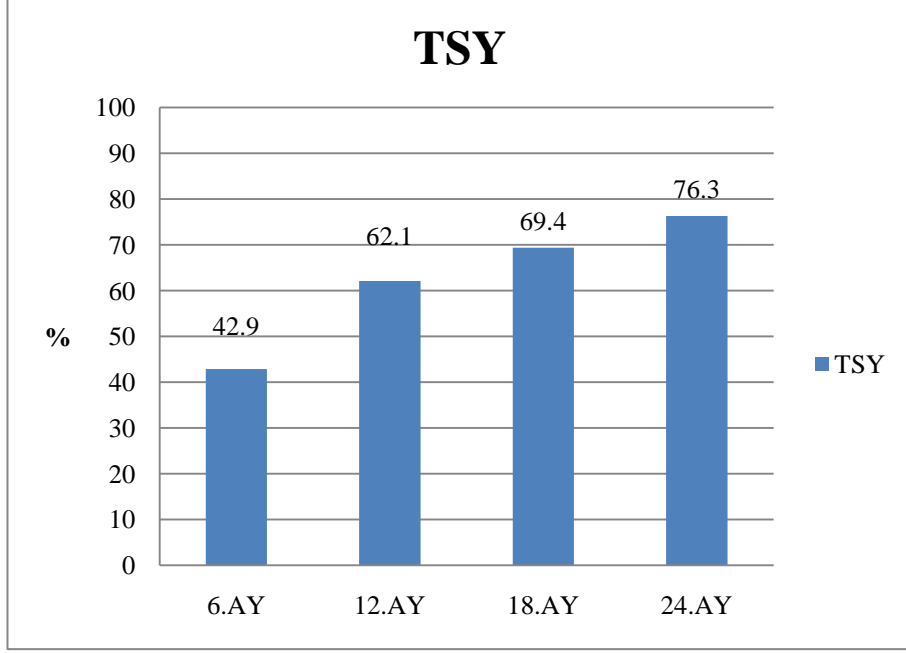


Şekil 6. Aylara göre kümülatif hematolojik yanıt oranları (%)

Hastaların 144'ü major sitogenetik yanıt açısından değerlendirmeye alındı. Geriye kalan hastalarda veriler yetersiz olduğu için major sitogenetik yanıt değerlendirilemedi. 144 hastadan 117'sinde MSY olduğu saptandı. MSY oranı 6. ayda %50,3, 12. ayda %71,8, 18. ayda %77,4 ve 24. ayda 81,4 bulundu(şekil-7). 27 hastada hiç major sitogenetik yanıt oluşmadığı görüldü. Bu hastalardan 9'unda major sitogenetik yanıt alınmadığı için 12. ayda, 9'unda 18. ayda, 9'unda 24. ayda ikinci kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. MSY oluşan 117 hastadan 104'ünde tam sitogenetik olduğu saptandı. Tam sitogenetik yanıt oranı 6. ayda %42,9, 12. ayda %62,1, 18. ayda %69,4 ve 24. ayda %76,3 olarak bulundu(şekil-8).



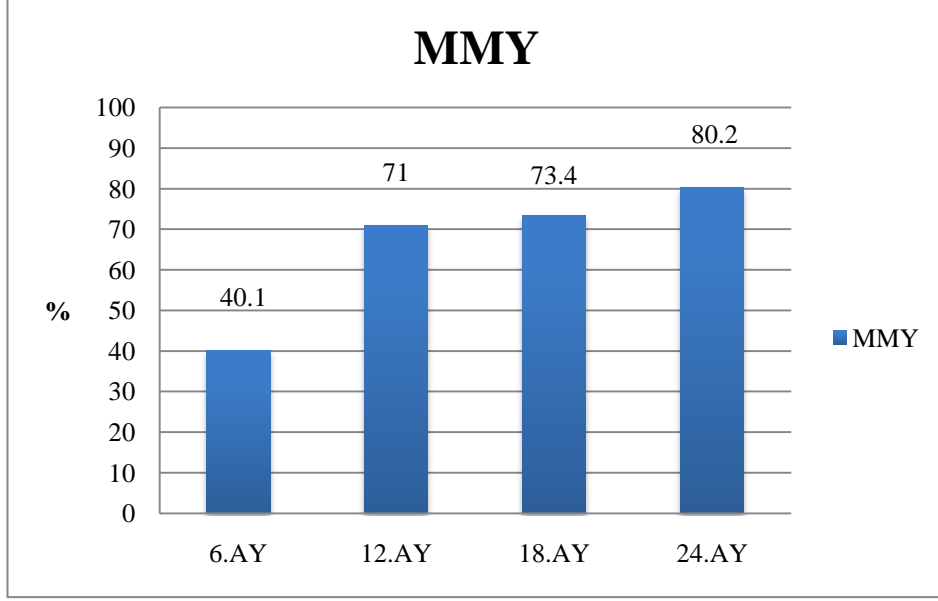
Şekil 7. Aylara göre kümülatif MSY oranları (%)



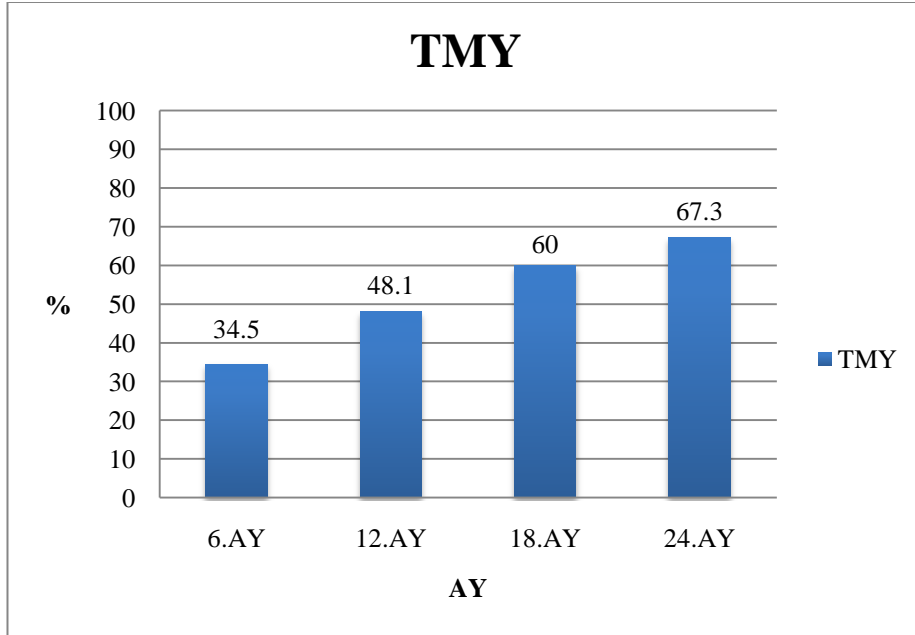
Şekil 8. Aylara göre kümülatif TSY oranları(%)

Hastaların 148'i major moleküler yanıt açısından değerlendirilebildi, 29 hasta veriler yetersiz olduğu için major moleküler yanıt açısından değerlendirilemedi. 148 hastanın 128'inde MMY olduğu saptandı. MMY 6. ayda %40,1, 12. ayda %71, 18. ayda %73,4, 24. ayda %80,2 saptandı(şekil-9). Major moleküler yanıt oluşturmayan hastalardan 7'sinde 12. ayda, 7'sinde 18. ayda ve 6'sında 24. ayda ikinci kuşak tirozin kinaz tedavisine geçilmişti.

Major moleküler yanıt oluşan 128 hastanın 80'inde tam moleküler yanıt olduğu saptandı. TMY 6. ayda %34,5, 12. ayda %48,1, 18. ayda %60, 24. ayda %67,3 olarak bulundu(şekil-10).



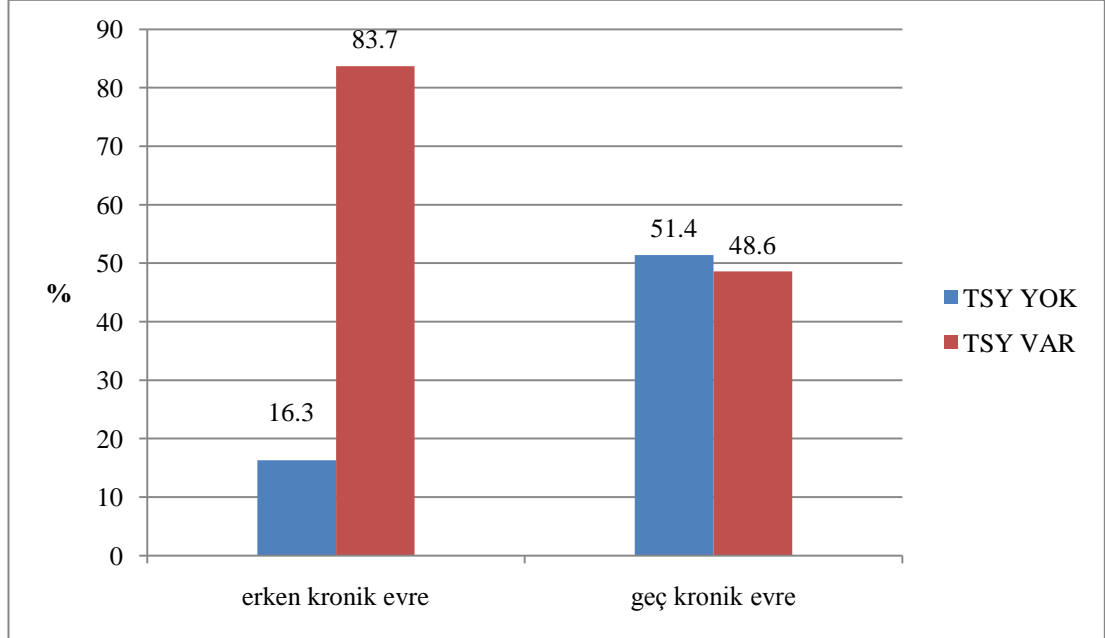
Şekil 9. Aylara göre kümülatif MMY oranları(%)



Şekil 10. Aylara göre kümülatif TMY oranları(%)

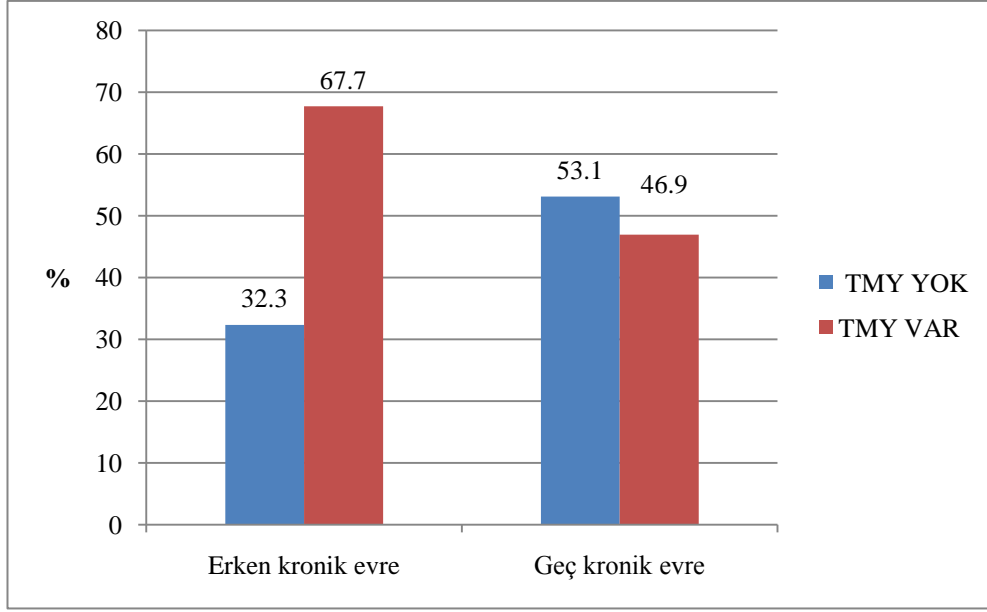
EKE ve GKE hastaları tam sitogenetik yanıt(TSY) oranları açısından karşılaştırıldı. TSY'a EKE hastaların 87(%83,7)'sinde, GKE hastaların ise

17(%48,6)'sinde ulaşıldığı saptandı. EKE hastalarda tam sitogenetik yanıt oluşma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.001$)(şekil-11).



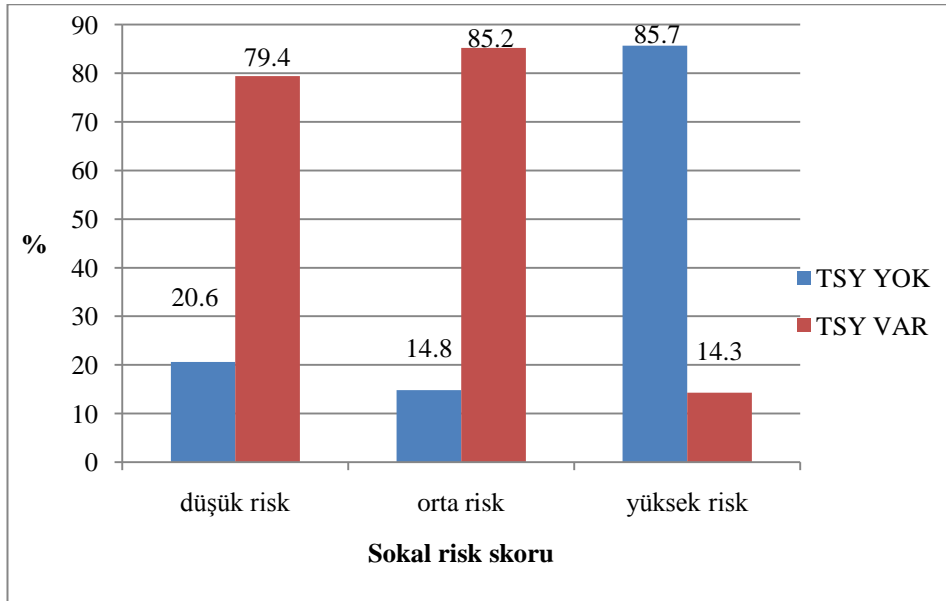
şekil 11. EKE-KML ve GKE-KML hasta gruplarının TSY oluşma oranları(%)

EKE ve GKE hastaları tam molekuler yanıt(TMY) oranları yönünden de karşılaştırıldı. TMY'a EKE hastaların 65(%67,7)'inde, GKE hastaların 15(%46,9)'inde ulaşıldığı saptandı. EKE hastalarda tam moleküler yanıt oluşma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$)(şekil-12).



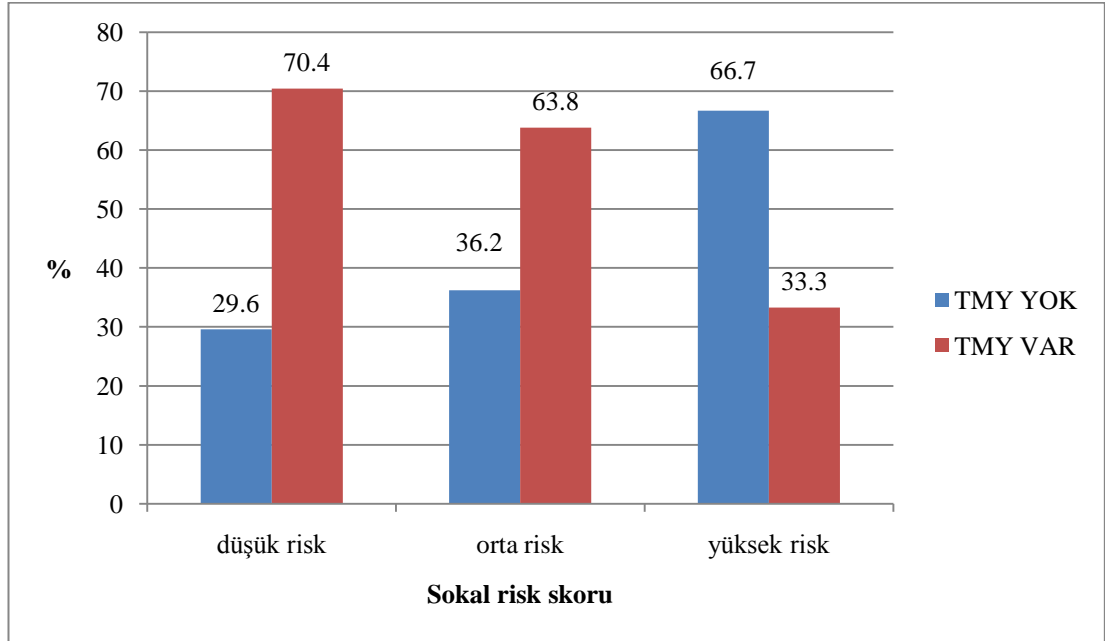
Şekil 12. EKE ve GKE hasta gruplarında TMY oluşma oranları(%)

Farklı Sokal risk gruplarında olan hastaların tam sitogenetik yanıt(TSY) oranları değerlendirildi. Sokal skoruna göre düşük risk grubunda olan hastaların 50(%79,4)'sinde, orta risk grubunda olan hastaların 52(%85,2)'sinde ve yüksek risk grubundaki hastaların 2(%14,3)'sinde TSY'a ulaşıldığı saptandı (şekil-13). Düşük ve orta risk grubunda olan hastalarda TSY oluşma oranı yüksek risk grubunda olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.001$).



Şekil 13. Farklı Sokal risk gruplarındaki hastalarda TSY oranları(%)

Sokal risk gruplamasına göre düşük risk grubunda olan hastaların 38(%70,4)'inde, orta risk grubunda olan hastaların 37(%63,8)'sinde ve yüksek risk grubunda olan hastaların 5(%33,3)'inde TMY olduğu saptandı(şekil-14). Düşük ve orta risk grubunda olan hastalarda TMY oluşma oranı yüksek risk grubunda olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p<0.05$).



Şekil 14. Sokal risk gruplarına göre gruplandırılan hastalarda TMY oranları

177 hastadan 8(%4,5)'inin poliklinik takiplerine devam etmediği belirlendi. 4(%2,24) hastanın hızlanmış evrede imatinib tedavisine başladıkları ve bu hastaların KML'ye bağlı nedenler ile kaybedildiği saptandı. 1(%0,5) hastanın ise KML'ye bağlı olmayan bir nedenle (pnömoni) öldüğü belirlendi.

6(%3,4) hastada imatinib 400 mg/gün dozu ile yeterli yanıt sağlanamadığı için imatinib dozunun 600mg/gün'e yükseltildiği; 11(%6,6) hastada hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle imatinib dozunun 300 mg/gün'e düşüldüğü saptandı.

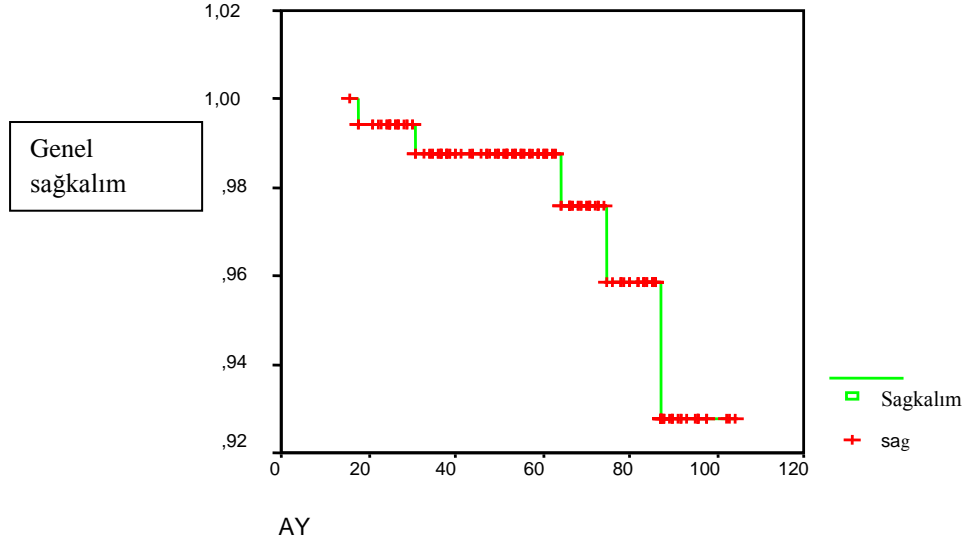
Hastaların 37(%21)'sinde imatinib tedavisi sonlandırılarak 2.kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 11(%6,2) hastada imatinib 400mg/gün tedavisi altında progresyon saptandığı için, 20(%11,3) hastada tedavi ile yeterli moleküler ve sitogenetik yanıt oluşmadığı için, 6(%3,4) hastada hematolojik olan ve hamatolojik

olmayan yan etkiler görüldüğü için imatinib tedavisi sonlandırılarak 2.kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 110(%62,1) hastada ise herhangi bir olay gelişmeden imatinib 400mg/gün tedavisine devam edildiği saptandı (tablo-4).

Tablo 4. Takip süresi sonunda hastaların dağılımı

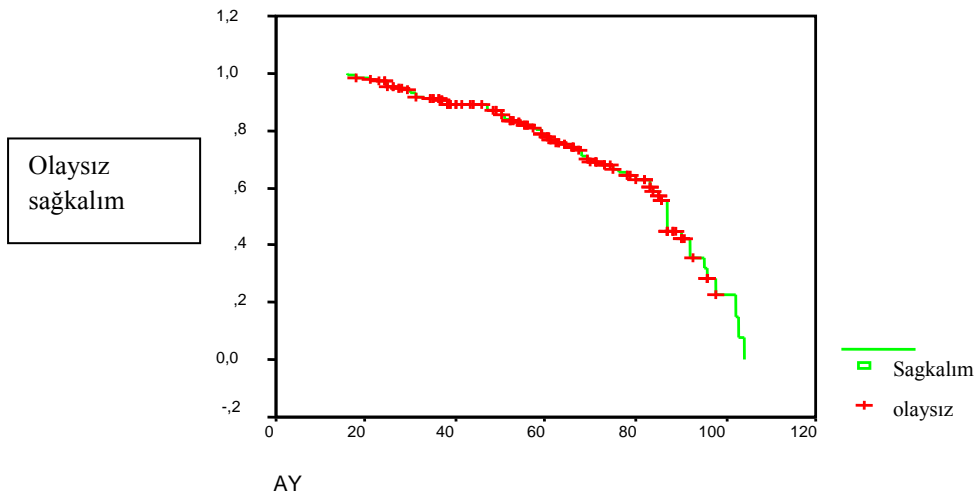
SONDURUM	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Olaysız sağkalım	110	62,1
Takipsiz	8	4,5
Ölüm	5	2,8
Hematolojik yanetki nedenli doz azaltılması	9	5,1
Hematolojik olmayan yan etkiler nedenli doz azaltılması	2	1,1
Yetersiz yanıt nedenli doz arttırılması	6	3,4
2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçilen olguların toplamı	37	21,0
Hematolojik yan etkiler nedenli 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçiş	2	1,1
Hematolojik olmayan yan etkiler nedenli 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçiş	4	2,3
Hastalık progresyonu nedenli 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçiş	11	6,2
Yanıtsızlık nedenli 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçiş	20	11,3

Hastaların genel sağkalım süresi en az 24 ay, en fazla 116 ay, ortalama 102 ay saptandı. 5 yıllık genel sağkalım oranı %97 olarak hesaplandı(şekil-15).



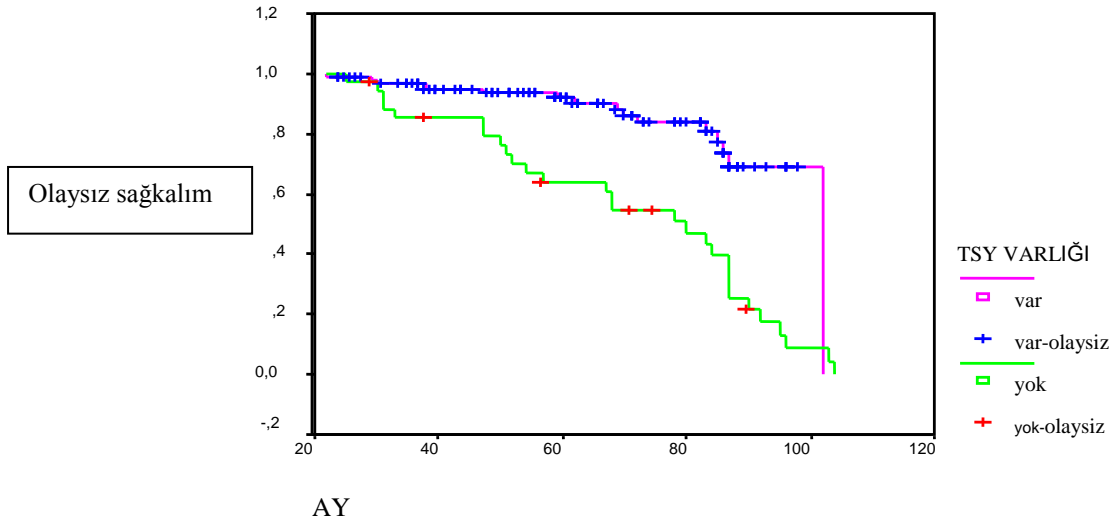
Şekil 15.Hastaların genel sağkalım grafiği

Hastaların olaysız sağkalım süresi ortalama 79 ay, ortanca 87 ay bulundu. 5 yıllık olaysız sağkalım %77 hesaplandı (şekil-16). 5 yıllık olaysız sağkalım erkeklerde %81, kadınlarda %71 olarak hesaplandı. Erkek ve kadınlarda 5 yıllık olaysız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı.



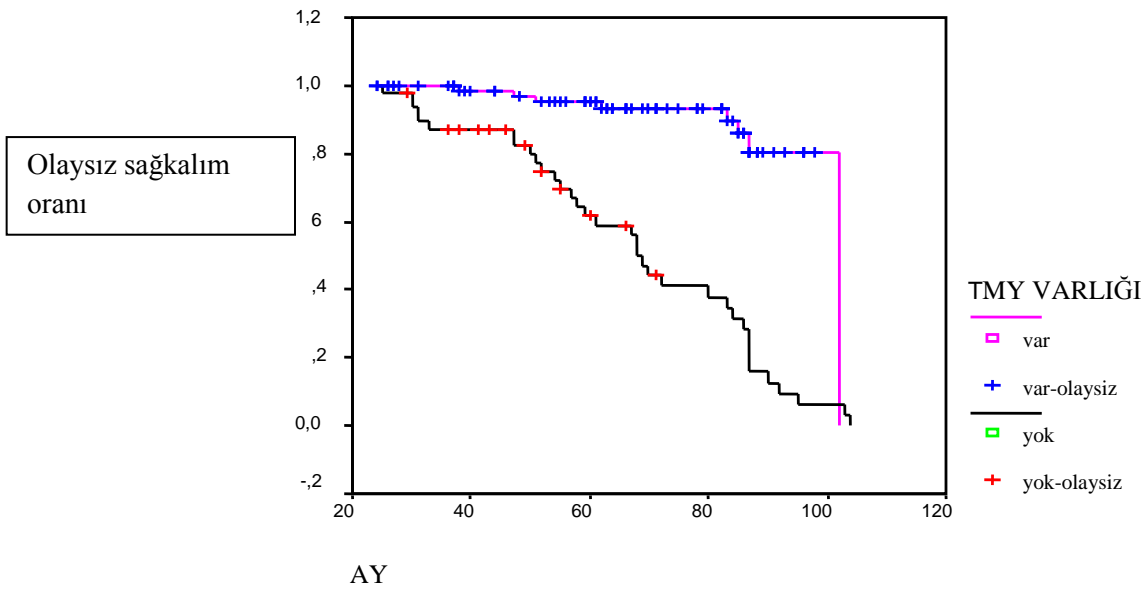
Şekil 16. Hastaların olaysız sağkalım grafiği

Olaysız sağkalım süresi TSY sağlanan hastalarda ortalama 92 ay, ortanca 102 ay, TSY sağlanamayan hastalarda ortalama 71 ay, ortanca 80 ay olarak hesaplandı; 5 yıllık olaysız sağkalım TSY elde edilen hastalarda %92, TSY elde edilemeyen hastalarda %64 hesaplandı. TSY elde edilen hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,0001$) (şekil-17).



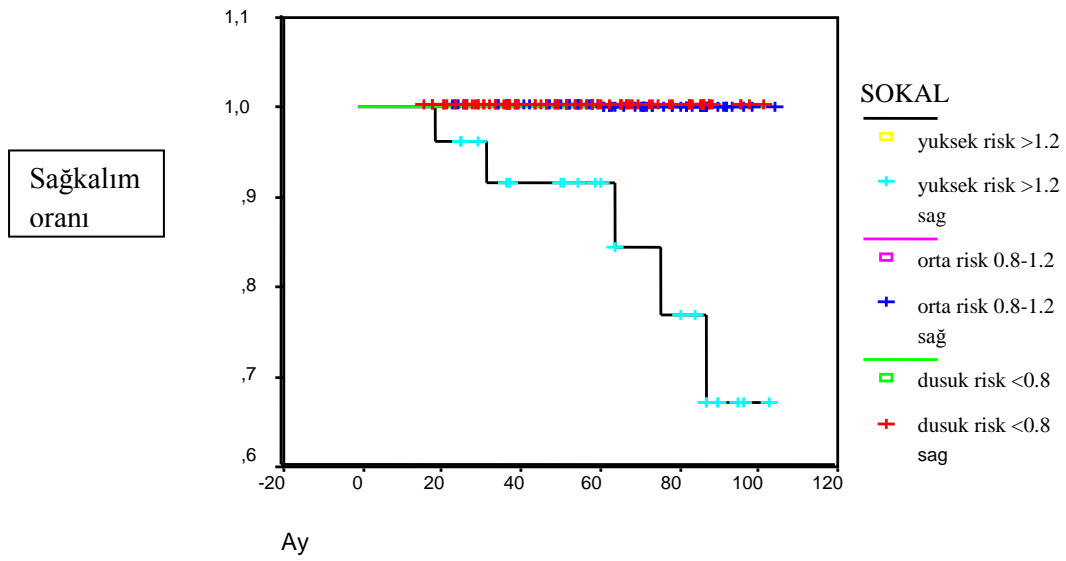
Şekil 17. TSY sağlanan ve sağlanmayan hastalarda olaysız sağkalım grafiği

Olaysız sağkalım süresi TMY sağlanan hastalarda ortalama 96 ay, ortanca 102 ay, TMY sağlanamayan hastalarda ortalama 68 ay, ortanca 69 ay olarak hesaplandı. 5 yıllık olaysız sağkalım TMY elde edilen hastalarda %95, TMY elde edilemeyen hastalarda %58 hesaplandı. TMY elde edilen hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım TMY elde edilemeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu ($p=0,0001$)(şekil-18).



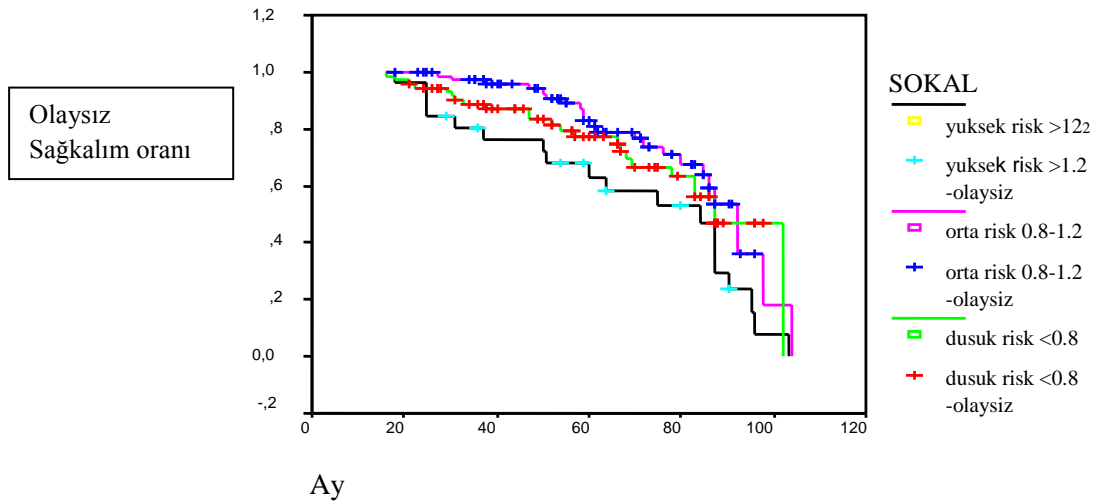
Şekil 18. TMY sağlanan ve sağlanmayan hastalarda olaysız sağkalım grafiği

5 yıllık genel sağkalım Sokal'a göre düşük ve orta risk grubundaki hastalarda %100, yüksek risk grubunda ise %84 hesaplandı. Düşük ve orta risk grubunda 5 yıllık genel sağkalım yüksek risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=0.0001$) (şekil-19).



Şekil 19.Sokal risk sınıflamasına göre genel sağkalım grafiği

Sokal skorlamasına göre olaysız sağkalım süresi yüksek risk grubunda ortalama 69 ay, ortanca 84 ay, orta risk grubunda ortalama 84 ay, ortanca 92 ay, düşük risk grubunda ortalama 80 ay, ortanca 87 ay saptandı. Hesaplanan 5 yıllık Olaysız sağkalım düşük risk grubunda %77, orta risk grubunda %81 yüksek risk grubunda %63 bulundu. 5 yıllık Olaysız sağkalım düşük ve orta risk gruplarında yüksek risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=0.001$)(şekil-20).



Şekil 20. Sokal risk sınıflamasına göre olaysız sağkalım

5 –TARTIŞMA

Kronik myeloid lösemi(KML) spesifik sitogenetik anomalisi Ph kromozomu olan, myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz biçimde çoğalması ile kendini gösteren hematolojik bir kök hücre hastalığıdır(2). KML tedavisinde zaman içerisinde büyük değişiklikler olmuştur. Tedaviye sitoredüktif ajanlarla başlanmış (HU, busulfan), daha sonra biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (IFN) ve sinyal iletimi blokajı ile etki eden ilaçlarla (imatinib, dasatinib, nilotinib vd) devam edilmiştir. Bu gelişim ve dönüşüm sürecinde küratif tedavi olarak kabul edilen allogenik kök hücre transplantasyonu, 2000’li yıllara kadar geçen sürede, ileri yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda daha sınırlı olmakla birlikte oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak 1998 yılında spesifik BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde imatinib dönemi başlamıştır. İmatinibin uygulama alanına girmesi KML’de tedavi algoritmasını değiştirmiştir. İmatinib mesilat ‘International Randomized Study of Interferon and STI571’ (IRIS) çalışması sonrası kronik evre KML’de standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemiştir. IRIS çalışmasının beş yıllık verilerine göre imatinib mesilat ile KML’de %97 tam hematolojik yanıt , %82 tam sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Genel sağkalım yaklaşık %90 , hızlanmış veya blastik evre gelişmeden sağkalım ise yaklaşık %93 olarak bildirilmiştir(4,33).

IRIS çalışmasında İmatinib kolundaki hastalarda en sık ortaya çıkan yan etkiler olarak, ödem %55, bulantı %43, kas krampları %38, döküntü %36, halsizlik %34, ishal %32 olguda bildirilmiştir. Hematolojik grade 3 – 4 düzeyde yan etkiler arasında anemi %3, nötropeni %14, trombositopeni %7,8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 42(%23,7) hastada hematolojik yan etkiler görüldüğü; bunların 12(%28,5)’sinde pansitopeni, 20(%47,7)’sinde anemi ve 10(%23,8)’inde trombositopeni olduğu saptandı. Çalışmaya alınan 177 hastanın 9(%5,1)’ unda hematolojik yan etkiler nedeni ile tedavi dozunun 300 mg/gün’e inildiği; 2(%1,1)’sinde hematolojik yan etkiler nedeni ile imatinib kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği gözlemlendi. 100(%56,4) hastada hematolojik olmayan yan etkiler görüldüğü; bunların 22(%22,4)’sinde gastrointestinal yan etkiler (bulantı-

kusma), 52(%53,6)'sinde halsizlik, 21(%21,4)'inde ödem, 3(%3,06)'ünde döküntü oluştuğu saptandı. Hastaların 2(%1,1)'sinde hematolojik olmayan yanetkilere bağlı olarak doz azaltıldığı; 4(%2,3)'ünde hematolojik olmayan yanetkiler sonucu imatinib tedavisi kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği belirlendi. Bizim çalışmamızda hematolojik olmayan yanetki oranlarının daha düşük olması hastaların hafif şiddetteki yanetkileri ifade etmemesinden kaynaklandığını; hematolojik yan etki oranlarının yüksek olmasının ise olgularımızın evreleri ile ilgili olabileceğini düşündük. Bilindiği gibi IRIS çalışmasında sadece erken kronik evre hastalarına yer verilmiştir. Buna karşılık bizim olgularımız erken ve geç kronik evredeki(yaklaşık %25'i) hastalardan oluşmaktaydı. Bu durum yanetki veya ilaca tahammülsüzlük oranları arasındaki farkın nedeni olabilir. Ayrıca hasta popülasyonları arasındaki genetik farklılıkların da ilaç metabolizmasında etkili olabileceği düşünülebilirse de bilgilerimiz dahilinde bunu destekleyebilecek bir farmakolojik çalışma yoktur.

3. ayda THY oranı %90 olup, IRIS çalışmasının imatinib kolunda 1.ayda THY %100 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu farklılığın da muhtemelen geç kronik evredeki hastaların varlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

IRIS (4) çalışmasında 12. ayda MSY %85, TSY %69 olarak saptanmış ve 18. aydaki MSY oranı %87, TSY oranı ise %76 olarak öngörülmüştür. Bizim olgularımızda 12. ayda MSY %71,8 ve TSY %62,1; 18. ayda MSY %77,4 TSY %69,4 saptandı. IRIS çalışmasında gözlenen en iyi sitogenetik yanıt oranlarına bakıldığında MSY oranı %85 ve TSY oranı %74 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 24. ayda MSY oranı %81,4 ve TSY oranı %76,3 bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar standart koşullarda takip edilen ve seçilmemiş farklı özelliklerdeki olgulardan oluşan bir olgu serisini yansıttığı halde IRIS çalışmasının sonuçlarıyla genel olarak uyumludur. Bir grup olguda tam sitogenetik yanıtı geç ulaşıldığı izlenimi doğmaktadır. Çin popülasyonunda yapılan ve 102 kronik evre ve 14 hızlanmış evre KML'li hastanın alındığı bir diğer çalışmada 12. ayda majör sitogenetik yanıt oranı %72 ve tam sitogenetik yanıt oranı ise %62 olarak bulunmuştur (41)

Bizim çalışmamızda MMY 12. ayda %71, 24. ayda %80,2; TMY ise 12. ayda %48,1 ve 24. ayda %67,3 saptandı. IRIS çalışmasında 1. yılda MMY %53, 48. ayda MMY+TMY oranı %80 olarak bildirilmiştir(4). Moleküler yanıt oranlarına baktığımızda olgularımızın erken dönemde beklenenden daha yüksek oranda moleküler yanıtlar elde etmiş olmaları tetkik yöntemleri arasındaki farklılıkla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Moleküler takiple ilgili dünya genelinde bir standardizasyon sorunu olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ELN (European Leukemia Net) vd organizasyonlar aracılığı ile KML olgularının moleküler takipleri için standardizasyon yöntemleri üzerinde çalışılmış ve uluslar arası bir skala elde edilmiştir. Halen Hematoloji Bilim Dalı'mızda izlenen olgular da bu ölçekte takip edilmektedir. Ancak bu çalışmaya alınan olgulara ait veriler çalışmanın takip süresi de içermeye zorunluluğu nedeniyle yakın zamanda standartlaşmış olan moleküler takip verilerini kapsamamaktadır.

KML olgularının imatinibe yanıt oranlarını belirleyen faktörler arasında hastaların içinde buldukları evre önemlidir. Kronik evredeki olgular bile erken veya geç kronik evrede olmalarına göre farklılık gösterebilirler. Yanmin ve ark. (42) tarafından, retrospektif olarak 2003 ile 2008 yılları arasında yapılan çalışmada kronik fazdaki 96 hastanın %94,1'inde 3 ay sonunda THY sağlandığı, hastaların %69,6'sında TSY alındığı, %54,9'unda TMY olduğu rapor edilmiştir. Çalışmanın 12. ayında elde edilen TSY oranının %47,9 olduğu bildirilmiştir. Erken kronik evre (EKE)'deki hastalarda TSY oranı %78,4 iken geç kronik evre (GKE)'deki hastalarda ise %35,7 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda EKE hastalarında MSY %80,3, TSY %83,7 saptandı. Ayrıca beklendiği şekilde TSY oranı EKE hastalarında GKE hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu.

Michael EO ve arkadaşlarının (43) yapmış oldukları çalışmaya; interferona dirençli 141 kronik evre KML'li hastayı aldıkları, hastaların ortalama yaşının 58 (19-80), hastaların erkek/kadın oranının 1.2/1, ortalama takip süresinin 15.9 ay olduğu, 6. ayda THY oranının %95, 18. ayda %98, 6, 12 ve 18. aylarda TSY oranlarının sırasıyla %21, %27, %36 olduğu rapor edilmiştir. 18 aylık takipte hastaların %14'ünde hematolojik nüks görülmüştür. Çalışmaya alınan hastalardan 22'sinde Ph kromozomuna ilave klonal evrim tespit edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda

THY 3. ayda %90 ve 9. ayda %100 iken; TSY oranları 6, 12, 18, 24. aylarda sırasıyla %42,9, %62,1 %69,4 ve %76,3 olarak bulundu. Çalışmamızda elde edilen THY ve TSY oranlarına göre bu çalışmadaki olgularda çok daha düşük yanıtlar elde edilmiş olmasının muhtemel sebepleri arasında; bu çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının bizim hastalarımızdan daha yüksek olması, tamamının GKE hastalarından oluşuyor olması ve IFN'a dirençli olmaları ve %15'inde çalışmanın başında klonal evrimin bulgularının tespit edilmiş olmasıdır.

Palandri F. ve ark (44) tarafından; Haziran 2000 ile Temmuz 2001 tarihleri arasında yapılan iki farklı çalışmaya alınan 115 GKE ve 54 EKE hastasının ortalama 60 ay(30 - 77) takip edildiği, hastalara 3- 6 ay aralıklarla moleküler yanıt değerlendirilmesi yapıldığı, çalışmada değerlendirilen hastaların tamamında imatinib tedavisi altında TSY elde edildiği bildirilmiştir. EKE hastalarında tedavinin 12. ayında %75 olan TMY/MMY'nin 60. ayda %98 olduğu bildirilmiştir. GKE hastalarında ise 36. ayda %70 olan TMY/MMY'nin 60. ayda %75 olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda EKE hastalarında GKE hastalarına göre daha erken ve daha yüksek oranlarda moleküler yanıt alındığı, EKE hastalarında elde edilen moleküler yanıtın GKE hastalarına göre daha kalıcı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya uyumlu olarak EKE hastalarda TMY oranı %81,3, GKE hastalarda %46,9 bulundu ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

IRIS (4) çalışmasında TSY oranları düşük Sokal risk grubunda %89, orta risk grubunda %82 ve yüksek risk grubunda %69 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TSY Sokal'a göre düşük risk grubunda olan hastalarda %79,4, orta risk grubunda olan hastalarda %85,2, ve yüksek risk grubunda %14,3 saptandı. Düşük ve orta risk gruplarında TSY oluşma oranı yüksek risk grubunda olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.001$). Bizim çalışmamızda düşük ve orta risk gruplarında IRIS çalışmasıyla benzerlik saptanırken yüksek risk grubunda tam sitogenetik yanıt oranı daha düşük bulundu. Bu sonuç yüksek risk grubundaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak burada önemli olan Sokal risk skorlamasının imatinib yanıtını öngörmeye etkili olduğunun bizim çalışmamızda da kanıtlanmış olmasıdır.

IRIS çalışmasında 1. yılda major sitogenetik cevabı olan 124 hastanın 66'sında (%53), 4. yılda ise 124 hastanın 99'unda (%80) major moleküler yanıt saptanmış, bu hastalarda progresyonsuz sağkalım oranının daha iyi olduğu bildirilmiştir(4). IRIS çalışmasının sekiz yıllık analizlerinin açıklandığı bir çalışmada ise major moleküler yanıt oranı 6.ayda %24, 12.ayda %39'a yükselmiş ve sekiz yılda ulaşılan en iyi major moleküler yanıt oranı %86 olmuştur. Ayrıca 12.ayda doğrulanmış major moleküler yanıt sağlanan hiçbir hastanın hızlanmış/blastik evreye progrese olmadığı gösterilmiştir(45).

Bizim çalışmamızda MMY 12. ayda %71, 24. ayda %80,2; TMY 12. ayda %48,1 ve 24.ayda %67,3 saptandı. MMY sağlanan hastalarda olaysız sağkalım %77,9, TMY sağlanan hastalarda olaysız sağkalım %90 saptandı ve istatistiksel olarak MMY ve TMY sağlanan hastalarda olaysız sağkalım anlamlı düzeyde artmış bulundu. Bu veriler IRIS çalışmasındaki veriler ile aynı anlamı ortaya koymaktadır. Özetle KML olgularında moleküler yanıt elde etmenin prognoz açısından değeri ve moleküler yanıt takibinin önemi bizim çalışmamızda da ortaya çıkmaktadır.

Tedaviye dirençli olan bazı hastalarda yüksek doz imatinibin yanıtları iyileştirdiğinin gösterilmesi KML tanısı konanlarda tedaviye daha yüksek dozda başlanması gerekip gerekmediği sorusunun sorulmasına neden olmuştur. Tek kol olarak yapılan bir grup çalışmada tedaviye standart 400 mg'dan daha yüksek dozda başlamanın ve tedavi süresince dozu artırmanın tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir(35,46,47,48,49).

Sokal skoruna göre yüksek riskli 216 hastanın alındığı bir çalışmada 800 mg imatinibin 400 mg ile karşılaştırıldığında 12.ayda major moleküler yanıt (%64, %58) oranında ve tam sitogenetik yanıt (%40, %33) oranında anlamlı üstünlük saptanmamıştır(50). Sonuç olarak karşılaştırmalı çalışma ile elde edilen veriler yüksek doz imatinib ile daha yüksek yanıt elde edilmediği, toksisitenin daha fazla olduğu ve tedavi maliyetinin arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle kronik evredeki olgularda başlangıç tedavide yüksek doz seçimi önerilmemektedir.

İmatinibe dirençli ve intoleran hastalarda önde gelen tedavi seçenekleri 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin (nilotinib, dasatinib vd) uygulanması ve bunlara yanıtızlık halinde AKHN yapılmasıdır(51-55).

Çalışmamızda 11(%6,2) hastada imatinib 400mg/gün tedavisi altında progresyon saptandığı için 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği; 5(%2,8) hastada tedavi ile yanıt sağlandıktan sonra yanıt kaybı geliştiği için 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği; 20(%11,3) hastada tedavi ile yeterli moleküler ve sitogenetik yanıt oluşmadığı için 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği; 6(%3,4) hastada hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle imatinib tedavisi sonlandırılarak 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. Sadece 6(%3,4) hastada imatinib 400 mg/gün ile yeterli yanıt sağlanmadığı için imatinib dozu 600mg/gün'e yükseltildiği görüldü. Sonuç olarak bizim çalışmamızda yeterli tedavi başarısı sağlanamayan ya da yanıt kaybı gelişen hastaların küçük bir kısmında imatinib dozu arttırılmış, ancak geri kalan olgularda bunun yerine 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçildiği görülmektedir. Ancak bazı hastalarda geç yanıt veya yanıtızlığa rağmen 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine ELN kılavuzunda önerilenden daha geç başlandığı görülmektedir. Bunun nedenleri kuşkusuz olarak çalışmanın geriye dönük olması, kılavuzun yayın tarihinden önce veya ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine ulaşım zamanından önce izlenmiş olmaları ve/veya transplantasyona uygun olmamalarıdır.

Özetle, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Fakültemizde izlenen kronik evredeki erişkin KML olgularının imatinibe yanıtlarının literatürde karşılaştığımız diğer seriler ile benzer olduğu, geç kronik evredeki ve yüksek Sokal risk grubundaki olgularda daha düşük yanıt elde edildiği, sitogenetik ve moleküler yanıt elde edilen olgularda olaysız sağkalımın daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamız ayrıca yüksek Sokal risk grubunda bulunan olguların genel ve olaysız sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu da göstermektedir.

Erken ve geç kronik evredeki sonuçların farklılığı KML tanılı hastalarda imatinib tedavisinin hastalığın erken kronik evresinde başlanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

İmatinib genellikle iyi tolere edilmekte ve yüksek kümülatif yanıtlar sağlamakla birlikte, imatinib tedavisi başlanmış olguların takipleri sonunda %62'sinin imatinib almaya devam ettikleri görülmüştür. Olguların %7,3'ü ölüm veya takipsizlik nedeniyle çalışma dışı kalmıştır. Bir grup hastada (%9,6) yan etki veya yetersiz yanıt nedeniyle doz değişimi yapılmıştır. Ayrıca hastaların önemli bir oranının (%21) intolerans veya yanıtızsızlık gibi gerekçeler ile ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitör tedavisine alındığını görmekteyiz. Buna karşılık genel sağkalım oranı %97.2'dir. Bir diğer bakışla hastaların yakından takipleri, sitogenetik yanıt kadar moleküler yanıtlarının da iyi izlenmeleri ve zamanında 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmesi ile yüksek sağkalım oranının korunabileceği de görülmektedir.

6-SONUÇ

Kronik myeloid lösemi(KML) Ph kromozomu(Ph) pozitif myeloproliferatif bir hastalıktır. Kronik evre KML’de tek küratif tedavi olan allojenik kök hücre nakli tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımından önce daha yaygın uygulanmaktaydı. İmatinib mesilat Ph(+) KML tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür. IRIS çalışmasının sonuçlarının açıklanması ile imatinib ilk kuşak tedavi olarak yerini pekiştirmiş ve tedavi önerileri tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, nilotinib ve dasatinib) ve AHKHN ile sınırlandırılmıştır. Allojenik kök hücre nakli, sadece hızlanmış veya blastik evre KML’li hastalarda ya da T315I mutasyonu taşıyan ve 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtız hastalarda yerini korumaktadır.

KML olgularının imatinib tedavisi yanıtlarını değerlendirmek üzere yapmış olduğumuz bu çalışma sonucunda;

1) İmatinib alan hastaların %97,7’si kronik evrede, %2,3’ü hızlanmış evrede; Kronik evredeki hastaların %75,1’inin erken kronik evre(EKE)’de, %24,9’unun geç kronik evre(GKE)’de olduğu saptandı.

2) İmatinib tedavisi ile %23,7 hastada hematolojik yan etkiler görüldüğü; En sık görülen hematolojik yan etkinin anemi (%47,7) olduğu; %56,4 hastada hematolojik olmayan yan etkiler görüldüğü, en sık rastlanan hematolojik olmayan yan etkisinin ise halsizlik (%53,6) olduğu saptandı. Çalışmaya alınan 177 hastanın 9(%5,1)’unda hematolojik yan etkiler nedeniyle günlük imatinib dozunun 300 mg’a inildiği; 2(%1,1)’sinde hematolojik yan etkilere bağlı olarak imatinib kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. Hastaların 2(%1,1)’sinde hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle doz azaltıldığı; 4(%2,3)’ünde hematolojik olmayan yan etkilere bağlı olarak imatinib tedavisi kesilerek 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı.

3) Hastaların %90'ında 3. ayda , %100'ünde 9. ayda tam hematolojik yanıt ulaşıldığı saptandı. Tam hematolojik yanıtın (THY) ortalama 2,02 ayda sağlandığı saptandı.

4) MSY oranı 6. ayda %50,3, 12. ayda %71,8, 18. ayda %77,4 ve 24. ayda 81,4 bulundu. 27 hastada hiç major sitogenetik yanıt oluşmadığı görüldü. Bu hastalardan 9'unda major sitogenetik yanıt alınmadığı için 12. ayda, 9'unda 18. ayda, 9'unda 24. ayda ikinci kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 117 hastadan 104 ünde tam sitogenetik yanıt oluştuğu saptandı. Tam sitogenetik yanıt oranı 6. ayda %42,9, 12. ayda %62,1, 18. ayda %69,4 ve 24. ayda %76,3 olarak bulundu.

5) MMY 6. ayda %40,1, 12. ayda %71, 18. ayda %73,4, 24. ayda %80,2 saptandı. Major moleküler yanıt oluşturmamayan hastalardan 7'sinde 12. ayda, 7'sinde 18. ayda ve 6'sinde 24. ayda ikinci kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği belirlendi. Major moleküler yanıt oluşan 128 hastanın 80'inde tam moleküler yanıt oluştuğu saptandı. TMY sıklığı 6. ayda %34,5, 12. ayda %48,1, 18. ayda %60, 24. ayda %67,3 bulundu.

6) Tam sitogenetik yanıt (TSY) oranları EKE ve GKE hastaları arasında karşılaştırıldı ve EKE hastalarda tam sitogenetik yanıt oluşma oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek (%83,7'ye karşılık %48,6) bulundu (p=0.001).

7) Tam moleküler yanıt(TMY) oranları EKE ve GKE hastaları arasında karşılaştırıldı ve EKE hastalarda tam moleküler yanıt oluşma oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu (%67,7'ye karşılık %46,9) (p=0.05).

8) 177 hastadan 8(%4,5)'inin poliklinik takiplerine devam etmediği belirlendi. 4(%2,24) hastanın hızlanmış evrede imatinib tedavisine başladıkları ve bu hastaların KML'ye bağlı nedenler ile öldüğü saptandı. 1(%0,5) hastanın ise KML'ye bağlı olmayan bir nedenle (pnomoni) öldüğü belirlendi.

6(%3,4) hastada imatinib 400 mg/gün dozu ile yeterli yanıt sağlanamadığı için imatinib dozunun 600mg/gün'e yükseltildiği; 11(%6,6) hastada hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler nedeniyle imatinib dozunun 300 mg/gün'e düşüldüğü saptandı.

Hastaların 37(%21)'sinde imatinib tedavisi sonlandırılarak 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 11(%6,2) hastada imatinib 400mg/gün tedavisi altında progresyon saptandığı için, 20(%11,3) hastada tedavi ile yeterli moleküler ve sitogenetik yanıt oluşmadığı için, 6(%3,4) hastada hematolojik olan ve hamatolojik olmayan yan etkiler görüldüğü için imatinib tedavisi sonlandırılarak 2. kuşak tirozin kinaz tedavisine geçildiği saptandı. 110(%62,1) hastada ise herhangi bir olay gelişmeden imatinib 400mg/gün tedavisine devam edildiği saptandı.

9) Hastaların genel sağkalım süresi en az 24 ay, en fazla 116 ay, ortalama 102 ay saptandı. 5 yıllık genel sağkalım oranı %97 olarak hesaplandı. Hastaların olaysız sağkalım süresi ortalama 79 ay, ortanca 87 ay bulundu. 5 yıllık olaysız sağkalım %77 hesaplandı. 5 yıllık olaysız sağkalım erkeklerde %81, kadınlarda %71 olarak hesaplandı. Erkek ve kadınlarda 5 yıllık olaysız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı.

10) Olaysız sağkalım süresi TSY sağlanan hastalarda ortalama 92 ay, ortanca 102 ay, TSY sağlanamayan hastalarda ortalama 71 ay, ortanca 80 ay olarak hesaplandı; 5 yıllık olaysız sağkalım TSY elde edilen hastalarda %92, TSY elde edilemeyen hastalarda %64 hesaplandı. TSY elde edilen hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).

11) Olaysız sağkalım süresi TMY sağlanan hastalarda ortalama 96 ay, ortanca 102 ay, TMY sağlanamayan hastalarda ortalama 68 ay, ortanca 69 ay olarak hesaplandı. 5 yıllık olaysız sağkalım TMY elde edilen hastalarda %95, TMY elde edilemeyen hastalarda %58 hesaplandı. TMY elde edilen hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım TMY elde edilemeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu ($p=0,0001$).

12) Hastaların risk skorlaması Sokal skorlama indeksine göre yapıldı; %41,2'si düşük riskli, %43,5'i orta riskli, %13,7'si yüksek riskli saptandı.

Farklı Sokal risk gruplarında olan hastaların tam sitogenetik yanıt(TSY) oranları değerlendirildi. Sokal skoruna göre düşük risk grubunda olan hastaların 50(%79,4)'sinde, orta risk grubunda olan hastaların 52(%85,2)'sinde ve yüksek risk grubundaki hastaların 2(%14,3)'sinde TSY'a ulaşıldığı saptandı. Düşük ve orta risk

grubunda olan hastalarda TSY oluşma oranı yüksek risk grubunda olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.001$).

Sokal risk gruplamasına göre düşük risk grubunda olan hastaların 38(%70,4)'inde, orta risk grubunda olan hastaların 37(%63,8)'sinde ve yüksek risk grubunda olan hastaların 5(%33,3)'inde TMY oluştuğu saptandı. Düşük ve orta risk grubunda olan hastalarda TMY oluşma oranı yüksek risk grubunda olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

13) Sokal skorlamasına göre olaysız sağkalım süresi yüksek risk grubunda ortalama 69 ay, ortanca 84 ay, orta risk grubunda ortalama 84 ay, ortanca 92 ay, düşük risk grubunda ortalama 80 ay, ortanca 87 ay saptandı. Hesaplanan 5 yıllık Olaysız sağ kalım düşük risk grubunda %77, orta risk grubunda %81 yüksek risk grubunda %63 bulundu. 5 yıllık Olaysız sağkalım düşük ve orta risk gruplarında yüksek risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=0.001$)(şekil-20).

14) alışmamızda imatinib mesilat ile elde edilen yanıt oranları literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

15) KML tanısı konulan hastalarda daha erken ve daha kalıcı yanıt elde edilmesi için imatinib mesilata mümkün olan en kısa sürede başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

16) Ayrıca imatinib mesilat tedavisi altında intolerans veya primer / sekonder direnç gözlenen hastaların zamanında belirlenmesi için düzenli hematolojik, sitogenetik ve moleküler takiplerin yapılması ve gerektiğinde yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin başlanmasının geciktirilmemesinin sağkalımı sürdürmek açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Çalışmamızda Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğimizden KML tanısı ile takipli hastaların imatinib mesilat tedavisi sonuçlarını incelemeyi amaçladık. KML tanılı 177 hastanın dosyaları geriye dönük incelenerek imatinib tedavisine hematolojik, sitogenetik, moleküler yanıtları değerlendirildi. Hastaların %97,7'si kronik, %2,3'ü hızlanmış evredeydi.

Hastalarda tam hematolojik yanıtın (THY) ortalama 2,02 ayda sağlandığı saptandı. Major sitogenetik yanıt (MSY) 6.ayda %50,3, 12.ayda %71,8, 18.ayda %77,4, 24.ayda 81,4 bulundu. Tam sitogenetik yanıt (TSY) 6.ayda %42,9, 12.ayda %62,1, 18.ayda %69,4, 24.ayda %76,3 olarak bulundu. Major moleküler yanıt (MMY) 6.ayda %40,1, 12.ayda %71, 18.ayda %73,4, 24.ayda %80,2 saptandı. Tam moleküler yanıt (TMY) 6.ayda %34,5, 12.ayda %48,1, 18.ayda %60, 24.ayda %67,3 saptandı. Erken kronik evre(EKE) hastalarda geç kronik evre(GKE) hastalara göre daha yüksek oranda tam sitogenetik ve tam moleküler yanıt oluştuğu saptandı(TSY %83,7'ye karşılık %48,6) ($p=0.001$) (TMY %67,7'ye karşılık %46,9) ($p<0.05$). Hastaların risk skorlaması Sokal risk skorlamasına göre yapıldı. Düşük, orta Sokal risk gruplarında TSY ve TMY yüksek risk grubuna göre artmış bulundu(TSY düşük risk grubunda: %79,4, orta risk grubunda: %85,2, yüksek risk grubunda: 14,3($p=0.001$)) (TMY düşük risk grubunda: %70,4, orta risk grubunda: %63,8, yüksek risk grubunda: %33,3($p<0.05$)).

Sonuç olarak kronik evre KML'de imatinib mesilat halen etkin bir tedavi seçeneği olarak ilk sıradaki yerini korumaktadır. Yüksek sağkalım oranları sağlamaktadır, yan etkiler bakımından genellikle iyi tolere edilmektedir. Yine de bir grup hastada yanıtızsızlık veya intolerans nedeniyle yeni tirozin kinaz inhibitörlerine gereksinim duyulabilmektedir.

Anahtar kelimeler: KML, İmatinib mesilat, Yanıt oranları

ABSTRACT

In this study, we aimed to determine the results of imatinib mesylate therapy in CML patients from our outpatients' clinics. 177 CML patient's file records were evaluated retrospectively to determine hematologic, cytogenetic, and molecular response rates to imatinib therapy. 97,7% patients were in chronic phase, 2,3% patients was in accelerated phase.

Mean complete hematologic response (CHR) time was 2,02 months. Major cytogenetic response (MCR) rate was 50,3% at 6 months, 71,8% at 12 months, 77,4% at 18 months, 81,4% at 24 months. Complete cytogenetic response (CCR) rate was 42,9% at 6 months, 62,1% at 12 months, 69,4% at 18 months, 76,3% at 24 months. Major molecular response (MMR) was 40,1% at 6 months, 71% at 12 months, 73,4% at 18 months, 80,2% at 24 months. Complete molecular response (CMR) rate was 34,5% at 6 months, 48,1% at 12 months, 60% at 18 months, 67,3% at 24 months. Early chronic phase(ECP) patients has higher CCR and CMR rate than late chronic phase(LCP) patients ($p=0,001$) (CCR %83,7, %48,6) (TMY %67,7'ye karşılık %46,9) ($p<0,05$). Risk scoring was done according to social system. CCR and CMR rates were higher in low and intermediate risk groups than high risk group (CCR low: %85,4, intermediate: %79,4, high: 14,3 ($p=0,001$)) (CMR low: %70,4, intermediate: %63,8, high: %33,3($p<0,05$)).

As a result, imatinib mesylate is still an effective first line choice in chronic phase CML. It achieves high survival rates, side effects are tolerated well. However, some patients may need new tyrosine kinase inhibitors due to nonresponsiveness or intolerance.

Key Words: CML, imatinib mesylate, response rates.

7-KAYNAKLAR

- 1) Geary CG. The story of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 2000; 110: 2-11.
- 2) Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia –advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl J Med* 2003; 349: 1451-64
- 3) Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of the chronic leukemias. *N Engl J Med.* 1999; 341: 164-172
- 4) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004
- 5) Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *SCIENCE* 1960; 132: 1947.
- 6) Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3
- 7) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
- 8) Meir W, John CB, Clara DB. Acute and Chronic Myeloid Leukemia In Anthony SF, Eugene B, Dennis LK, Stephen LH, Dang LL, Lary M, Joseph L (eds). *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill, 2008: 677-86.
- 9) Talpaz M, Kantarjian HM, Mc Credie KB. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic Myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69: 1280-8.
- 10) Kantarjian H, O'Brien S. The chronic leukemias in Goldman L and Ausiello D (Eds) *Cecil textbook of medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008: 1397-1402.
- 11) Kantarjian H, Dixon D, Keating MJ, Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61: 1441-6.

- 12) Hagop MK, Moshe T, Francis G, Susan O, Jorge C. New Insights into the Pathophysiology of Chronic Myeloid Leukemia and Imatinib Resistance. *Ann Intern MED* 2006; 145: 913-923.
- 13) Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesilate. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2167-76
- 14) Ian R, Richard SL. Chronic Myeloid Leukemia in Greer JP, Rodgers GM, Forester J, Paraskevas F, Lukens JN, Glader B (Eds): *Wintrobe's Clinical Hematology* 11th Ed. Philadelphia: lipincott Williams&Wilkins, 2004: 2235-59.
- 15) Roshental S, Canellos GP, De Vita VT characteristics of blastic crisis of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1977; 49: 705-714.
- 16) Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-1340.
- 17) John DA, Dan LL. Anemia and Polycythemia in Goldman L and Ausiello D. (Eds) *Cecil textbook of Medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008: 355-63.
- 18) Kuzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 1988; 319: 990-8.
- 19) Linauville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 1995; 7: 255-66.
- 20) Cohen GB, Ren R, Baltimore D, Modular binding domains in signal transduction proteins. *Cell* 1995; 80: 237-48.
- 21) Tuija Lundan. Novel prognostic factors in chronic myeloid leukemia. Helsinki University Printing House 2008; 25-33.
- 22) Blume JT, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. *Nature* 2001; 411: 355-66.
- 23) Wang JY. Regulation of cell death by the abl tyrosine kinase. *Oncogene* 2000; 19: 5643-5650.
- 24) Sawyers CL. Disabling Abl-perspectives on Abl kinase regulation and cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002; 1: 13-15.

- 25) Maru Y, Witte, On. The BCR gene encodes a novel serine/Threonine kinase activity within a single exon. *Cell* 1991; 67: 459-468.
- 26) Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003; 138: 819-830.
- 27) Michel WND, Jhon MG, Junia VM. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96-10: 3343-56.
- 28) Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Grialt S, Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies. *Hematology (Am soc Hematol Educ program)* 2000; 90-109.
- 29) Baccarani M, Rosti G, de Vivi A, et al A Randomized study of interferon alpha versus interferon-alpha and low dose ara-binosyl cytosine in Chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1527-35.
- 30) Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1084-1086.
- 31) Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Clinical Rev. Onc/Hemat* 2006; 57: 145-164.
- 32) Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, Taylor K, Hermann R, Seymour JF, Arthur C, Joske D, Lynch K, Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance and mutations in the ATP phosphate binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102(1): 276-283.
- 33) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patient receiving imatinib for chronic myeloid leukemia *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17.
- 34) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1031-1037.

- 35) Michele Baccarani, Jorge Cortes, Fabrizio Pane, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009 Dec 10; 27(35): 6041-51.
- 36) Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 973-988.
- 37) Mauro MJ, Druker BJ, Maziarz RT. Divergent clinical outcome in two CML patients who discontinued imatinib therapy after achieving a molecular remission. Leuk Res. 2004; 28: 71-73
- 38) Litzow MR. Imatinib Resistance Obstacles and Opportunities. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 669-679.
- 39) Branford S, Hughes T. Detection of BCR-ABL mutations and resistance to imatinib mesylate. In: Iland H, Hertzberg M, Marlton P, eds. Myeloid Leukemia: Methods and Protocols. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. Methods in Molecular Medicine, vol 125.
- 40) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. et al. International STI571 CML study Group. haematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002; 346: 645-52.
- 41) Zhao, Y., et al., Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a Chinese population. Int J Hematol, 2009. 89(4): p. 445-51.
- 42) Yanmin Z, Lizhen L et al. Efficacy and prognosis of chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate in a Chinese population. Int J Hematol 2009; 89: 445–451.
- 43) Michael EO, Michael JM, Carolyn B, Melanie F, Gwen K, Yi-Ching H, Motomi M, Brian JD. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood 2004; 103: 451-455.

- 44) Palandri F, Iacobucci I, Quarantelli F, et al. Long-term molecular responses to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: comparison between complete cytogenetic responders treated in early and in late chronic phase. *Haematologica* 2007; 92: 1579–80.
- 45) Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 1126.
- 46) Kantarjian, H.M., et al., Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*, 2009; 115: 551-60.
- 47) Castagnetti, F., et al., Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood*, 2009; 113: 3428-34.
- 48) Jabbour, E., et al., Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*, 2009; 113: 2154-60.
- 49) Cortes, J.E., et al., High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4754-9.
- 50) Baccarani, M., et al., Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European Leukemia Net Study. *Blood*, 2009; 113: 4497-504.
- 51) Hochhaus, A., et al., Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 2007; 109: 2303-9.

52) Hochhaus, A., et al., Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 2008; 22: 1200-6.

53) Shah, N.P., et al., Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2008; 26:3204-12.

54) Cortes, J., O'Brien S, Borthakur G, et al: , Efficacy of dasatinib in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood*, 2008; 112: 74.

55) le Coutre, P., et al., Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 2008; 111: 1834-9.

