

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

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA OLAYSIZ
SAĞKALIMI ETKİLEYEN KLİNİK ÖZELLİKLERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Nesrin Damla EYÜPOĞLU
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

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

**KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA OLAYSIZ
SAĞKALIMI ETKİLEYEN KLİNİK ÖZELLİKLERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Nesrin Damla EYÜPOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, bu tez süresince desteğini benden esirgemeyen Sayın Prof.Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bilimsel bakış açısı ve istatistik bilimi açısından ufkumu açan Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkürü borç bilirim. Tez süresince benden desteğini ve yardımını esirgemeyen Hematoloji Bilim Dalı Yan Dal Araştırma Görevlisi Uzm.Dr. Müfide Okay'a teşekkür ederim.

Sadece uzmanlık eğitimi alan bir birey değil, her daim ailenin bir üyesi olmaktan gurur duyduğum Hacettepe İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, omuz omuza çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan eşim Dr. Şahin Eyüpoğlu'na; beni faydalı bir evlat olarak yetiştirebilmek adına ellerinden geleni ve hatta fazlasını benden esirgemeyen annem Döndü Karakaplan'a ve rahmetli babam Muhsin Karakaplan'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Eyüpoğlu ND. Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Kronik myeloid lösemi (KML) olgun ya da olgunlaşmakta olan granülositlerin bozulmuş ve kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir myeloproliferatif hastalıktır. KML; erişkinlerdeki lösemilerin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. KML'li hastaların prognozu, tirozin kinaz inhibitörlerinin başlangıç tedavisine dahil edilmesinden bu yana önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu çalışmanın amacı, kronik myeloid lösemili hastalarının tanı anındaki klinik özellikleri tanımlanması ve bu özelliklerin genel sağkalım (OS), olaysız sağ kalım (EFS) üzerine etkilerinin incelenmesidir. Çalışmamıza Ocak 2005 ve Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve sonrasında kronik miyeloid lösemi tanısı ile izlenen 224 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri retrospektif olarak hastane elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastaların KML tanısı ile median takip süresi 75,13 (IQR: 39,4-126,8) aydır. Tanı anında hastaların 204'ü (%94,1) kronik faz; 9'u akselere faz; 4'ü blastik kriz fazında tanı almıştır. Takip sırasında herhangi bir nedene bağlı ölüm 17 (%7,7) hastada gerçekleşmiştir. Hastaların 6 yıllık OS oranı %92,9 (%95 GA: 89,1- 96,7) olarak bulunmuştur. Tanı anında kemik iliğinde >%5 blast olması ($p=0,001$), palpabl dalak varlığı ($p=0,038$) ve yüksek Sokal risk skoruna sahip olmak ($p=0,008$) genel sağkalım açısından kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Hasford ve EUTOS risk skorlarının genel sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır. Birinci basamak TKİ tedavide 6 yıllık EFS oranı %62,7 (%95 GA: 52-72) olarak izlenmiştir. Erkek cinsiyet ($p=0,003$), tanı anında kemik iliği blast oranının %5'in üstünde olması ($p=0,002$), periferik yaymada blast varlığı ($p=0,027$), tanı anında trombositoz olması ($p=0,039$), palpabl splenomegali varlığı ($p=0,039$), yüksek Hasford Risk Sınıfı ($p=0,015$), yüksek EUTOS Risk Sınıfı ($p<0,001$) ve tedavi altında 3. ay sitogenetik değerlendirmenin yanıtı olmaması ($p<0,001$) olaysız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Sokal risk skorunun birinci basamak tedavide olaysız sağkalım ile ilişkisi belirlenememiştir ($p=0,091$). İkinci Basamak TKİ tedavide EFS açısından yapılan tek yönlü analizlerde birinci basamak tedavi sırasında tam hematolojik yanıt kaybı ($p=0,018$), 3. ay sitogenetik ($p=0,002$) ve 6. aydaki

moleküler yanıt ($p=0,041$) durumlarının öngörücü olduğu izlenmektedir. Ancak çok yönlü analizlerde sadece 3. ay sitogenetik yanıt ($p=0,007$) anlamlılığını korumaktadır. Üçüncü basamak TKİ tedavide olaysız sağkalımı etkileyen herhangi bir klinik faktör saptanamamıştır. Üçüncü basamak TKİ tedavi alan KML'li hastalarda prospektif daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: kronik myeloid lösemi, tirozin kinaz inhibitörleri, olaysız sağkalım



ABSTRACT

Eyupoglu ND. Retrospective Analysis of Clinical Factors Affecting Event-Free Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Ankara, 2018. Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease characterized by impaired and uncontrolled proliferation of mature or maturing granulocytes. CML is 15-20% of leukemias in adults. The prognosis of patients with CML has improved thanks to tyrosine kinase inhibitors used as first line initial treatment. The aim of this study was to identify the clinical characteristics of the patients with chronic myeloid leukemia at diagnosis and to examine the effects of these features on overall survival (OS) and event-free survival (EFS). Between January 2005 and June 2018, 224 patients with chronic myeloid leukemia who applied to Hacettepe University Hospital Department of Hematology and who were followed up with a diagnosis of chronic myeloid leukemia were included into our study. The clinical characteristics of the patients were obtained retrospectively from the hospital electronic record system. The duration of median follow-up was 75.13 (IQR: 39.4-126.8) months with the diagnosis of CML. At diagnosis; 204 (94.1%) of patients were in chronic phase; 9 patients (4.1%) were in acceleration phase and 4 patients (1.8%) were in the blastic crisis phase. The 6-year OS rate was 92.9% (95% CI: 89.1-96.7). At the time of diagnosis, the presence of $> 5\%$ blast in the bone marrow ($p = 0.001$), the presence of palpable spleen ($p = 0.038$), and the high Sokal risk score ($p = 0.008$) were defined as poor prognostic factors for overall survival. Hasford and EUTOS risk scores were not associated with overall survival. The 6-year EFS rate was 62.7% (95% CI: 52-72) in first line TKI therapy. Male sex ($p = 0.003$), the presence of $> 5\%$ blast in the bone marrow at diagnosis ($p = 0.027$), presence of thrombocytosis at diagnosis ($p = 0.039$), presence of palpable splenomegaly ($p = 0.039$), high Hasford Risk score ($p = 0.015$), high EUTOS Risk score ($p < 0.001$) and cytogenetic unresponsiveness on 3rd month during treatment ($p < 0.001$) have been identified as negatively factors on event-free survival. The relationship between the Sokal risk score and event-free survival in the first-line treatment was not established ($p = 0.091$). In the second-line TKI therapy, univariate analyses of EFS revealed that loss of complete hematologic response in the first-line TKI therapy ($p = 0.018$), optimum cytogenetic response ($p = 0.002$) on 3rd month and

major molecular response ($p=0.041$) on 6th month during second-line therapy might be predictive for EFS. However, after multivariate analyses only cytogenetic response on 3rd month was significant ($p = 0.007$). No clinical factor affecting the event-free survival was found in the third-line TKI treatment. Comprehensive prospective studies are needed in patients with CML who are receiving third-line TKI therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, event-free survival



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 KML Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2 Epidemiyolojisi	4
2.3 Etiyolojisi	5
2.4 Patofizyolojik Süreçler	
2.4.1 Adhezyon Özelliklerinin Değişimi	7
2.4.2 Mitojen Sinyal Yolaklarının Aktivasyonu	8
2.4.3 Apoptozis İnhibisyonu	8
2.5 Semptomlar ve Klinik Bulgular	9
2.6 Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yöntemleri	
2.6.1 Periferik Kan Bulguları	10
2.6.2 Kemik İliği Bulguları	11
2.6.3 Konvansiyonel Sitogenetik	11
2.6.4 Floresan İn Situ Hibridizasyon	12
2.6.5 Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu	12
2.7 Kronik Myeloid Lösemi Fazları	
2.7.1 Kronik Faz	13
2.7.2 Akselere Faz	13

2.7.3 Blastik Faz	15
2.8 Prognostik Faktörler	15
2.9 KML Tedavisi	
2.9.1 KML Tedavisinde Yanıt Kriterleri	16
2.9.2 Tirozin Kinaz İnhibitörleri Öncesi Dönem	17
2.9.3 Tirozin Kinaz İnhibitörleri	18
2.9.4 Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi	27
2.9.5 Tirozin Kinaz Tedavisine Ara Verilmesi	29
2.9.6 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	30
 3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Çalışmanın Tasarımı	32
3.2 Katılımcılar	32
3.3 Verilerin Toplanması	32
3.4 İstatistiksel Analiz	33
 4. BULGULAR	
4.1 KML Hastalarının Genel Özellikleri	34
4.2 KML Hastalarının Genel Sağkalım Özellikleri	37
4.3 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri	39
4.4 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri	44
4.5 Üçüncü Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri	48
4.6 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakline Ait Özellikler	49
 5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	
8.1 Araştırma için alınan Etik Kurul Onayı	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABL-1	Abelson geni
ACA	Ek Kromozomal Anomali
AHKHN	Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
ALL	Akut Lenfositik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
BCR	Breakpoint cluster region
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMT	Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu
EFS	Olaysız Sağkalım
ELN	Avrupa Lösemi Ağı
EUTOS	Avrupa Tedavi ve Sonuç Çalışması
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kodeksi
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
GA	Güven Aralığı
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IQR	Çeyrekler Arası Genişlik
IRIS	Uluslararası Randomize İnterferon ve STI571 Karşılaştırma Çalışması
IS	Uluslararası Skala
JAK	Janus Assosiye Kinaz
KML	Kronik Myeloid Lösemi
KSİ	Kısmi Sitogenetik Yanıt
MDACC	MD Anderson Kanseri Merkezi
MMY	Majör Moleküler Yanıt
OS	Genel Sağkalım
PDGFR	Platelet Derive Büyüme Faktörü Reseptörü
Ph	Philadelphia kromozomu
PI3K	Fosfatidilinositol-3 kinaz
RR	Rölatif Risk
RT-PZR	Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu ;

STAT	Sinyal Transdüser ve Transkripsiyon Aktivatörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
TFR	Tedaviden Bağımsız Remisyon
THY	Tam Hematolojik Yanıt
TSY	Tam Sitogenetik Yanıt
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörü



ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Philadelphia Kromozomunun Yapısı

Şekil 2.2 Ph kromozomundaki BCR-ABL füzyon gen çeşitleri

Şekil 2.3 BCR-ABL füzyon geninin etkilediği yollar

Şekil 2.4 Tirozin Kinaz İnhibitörü Direnci İle İlişkili Genler

Şekil 4.1 KML hastalarında Sokal Risk Sınıfına Göre Genel Sağkalım

Şekil 4.2 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

Şekil 4.3 Birinci Basamak TKİ Tedavide Hasford Risk Sınıflarına göre Olaysız Sağkalım

Şekil 4.4 Birinci Basamak TKİ Tedavide 3.Ay Sitogenetik Yanıt Durumuna Göre Olaysız Sağkalım

Şekil 4.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Tanı Anında Trombositoz Durumuna Göre Olaysız Sağkalım

Şekil 4.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

Şekil 4.7 İkinci Basamak TKİ Tedavide 3. Ay Sitogenetik Yanıt Durumuna Göre Olaysız Sağkalım

Şekil 4.8 Üçüncü Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

TABLÖLAR

Tablo 2.1 2013 ELN Akselere Faz Kriterleri

Tablo 2.2 DSÖ 2016 Akselere Faz Kriterleri

Tablo 2.3 KML’de Kullanılan Prognostik Skolama Yöntemleri

Tablo 2.4 Tedavi Yanıt Kriterleri

Tablo 2.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri

Tablo 2.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri

Tablo 2.7 EBMT Risk Skolaması

Tablo 4.1 KML Hastalarının Genel Özellikleri

Tablo 4.2 Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 4.3 Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 4.4 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 4.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 4.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tablo 4.7 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML) olgun ya da olgunlaşmakta olan granülositlerin bozulmuş ve kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir myeloproliferatif hastalıktır. KML; erişkinlerdeki lösemilerin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır [1]. KML; BCR ve ABL1 isimli iki genin resiprokal translokasyonu sonucunda oluşan Phidelpia kromozomu (Ph) isminde bir füzyon geni ile ilişkilidir. Eksprese edilen BCR-ABL1 füzyon proteini; normal ABL1'in tirozin kinaz katalitik aktivitesini içeren aynı enzimatik bölgeye sahiptir [2]. Ancak kinaz aktivitesi sıkı şekilde düzenlenen ABL1'e oranla bu yeni ürünün aktivitesi BCR nedeniyle daha yüksek ve daha az kontrol altındadır [3]. Bu kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi KML patogenezinin temelini oluşturmaktadır.

KML tanısı; öncelikle kan ve kemik iliğindeki tipik bulguları belirlenmesi ile şüphelenilmekte olup; reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR); floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ya da konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle Philadelphia kromozomu, BCR-ABL1 füzyon geni veya BCR-ABL1 füzyon mRNA'sının gösterilmesi ile tanı teyit edilir [4]. Ancak ülkemizde KML hastalarının tanı aşamasında hangi yöntemlerin daha sık kullanıldığına dair güncel bir çalışma bulunmamaktadır.

Kronik miyeloid lösemili (KML) hastalar için tedavi kararları, mevcut seçeneklerin çeşitliliği nedeniyle karmaşıktır [5, 6]. Tedavi seçenekleri; allojenik kök hücre transplantasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılarak kür olmaksızın hastalık kontrolü ve sitotoksik ajanlarla palyatif tedavi olarak sıralanabilir. KML'li hastaların prognozu, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ'ler) başlangıç tedavisine dahil edilmesinden bu yana önemli ölçüde iyileşmiştir [7]. Ancak halen KML hastalarında prognozun en önemli belirleyicisi tanı anındaki hastalığın evresidir. Tanı anında kronik fazdaki hastalarda; tedavi ile yıllarca hastalık kontrolü sağlanırken akselere evrede veya blast krizinde olan hastalar daha kötü bir prognoza sahiptirler [8]. Akselere veya blastik fazda KML'nin prognozu (özellikle de daha önce bir TKİ ile tedavi edilen hastalar için)

belirsizdir, çünkü bu fazlar çoğu tedavi şekline nispeten dirençli olma eğilimindedir. Bu nedenle bu hastalarda elde edilen yanıt genellikle kısa sürelidir [9]. TKİ ile başarılı bir tedaviden sonra bile, blast krizinde veya akselere fazdaki hastalarda önemli oranda nüks gözlenmektedir ve bu tür bireylerde kök hücre transplantasyonun hangi aşamada planlanması gerektiği halen tartışmalıdır [10]. Ülkemizde KML'li hastalarda başlangıç klinik özellikleri, tercih edilen tedavi yönteminin ve tedavi sırasında klinik özelliklerdeki değişiminin olaysız sağkalıma etkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, kronik myeloid lösemili hastalarının tanı anındaki klinik özellikleri ve tedavi rejimlerinin tanımlanması ve bu özelliklerin genel sağ kalım (OS), olaysız sağ kalım (EFS) üzerine etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

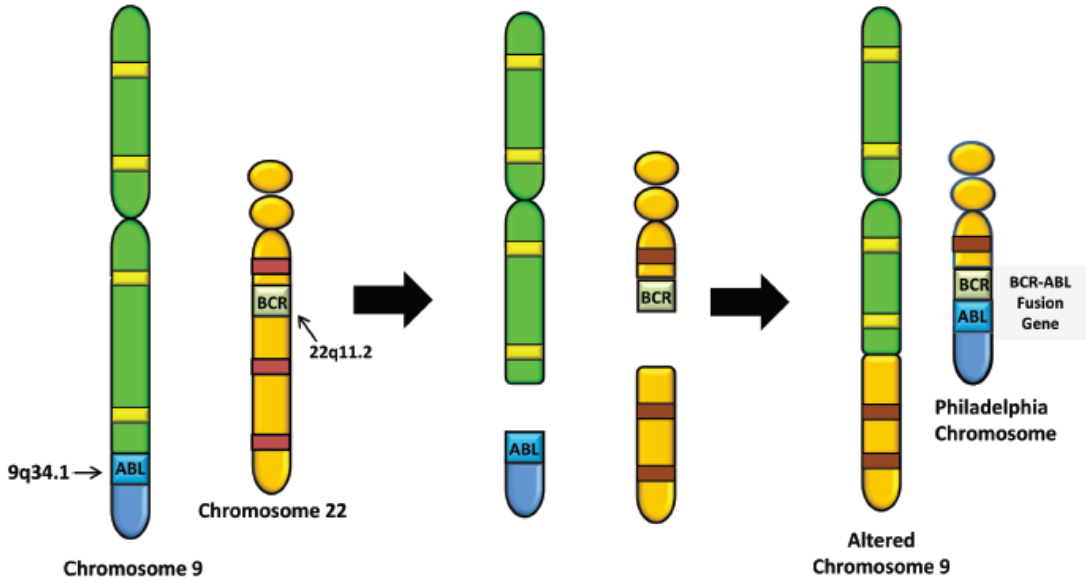
2.1 Kronik Myeloid Lösemi Tanımı ve Tarihçesi

Kronik myeloid lösemi (KML); granülositer immatürite ve artmış granülositoz ile birlikte sıklıkla anemi, bazofili, trombositoz ve splenomegali ile karakterize olan hematopoietik multipotent kök hücrelerin bir hastalığıdır [11].

Bilim dünyasında KML hastalığının ilk keşfi, 1845 yılında İskoçya'da Bennett [12] ve Almanya'da Virchow [13] isimli iki farklı araştırmacı tarafından otopsi serilerinde splenik enfarkt ile birlikte tam kan sayımlarında ciddi anemi ve lökositlerde artış bulunan hasta gruplarının tanımlanması ile ortaya çıkmıştır. Bennett başlangıçta tabloyu aşırı piyemia olarak açıklarken, Virchow bir nedene sekonder süpürasyonun tabloya neden olabileceğini savunmuştur. Benzer hasta serilerinin diğer araştırmacılar tarafından da tanımlanmaya başlanması üzerine, Virchow tabloyu beyaz küre lösemisi olarak yeniden tanımlamıştır [14]. 1878'de Neumann, kemik iliğinin sadece normal kan hücresi üretiminin yeri olmadığını, aynı zamanda lösemnin ortaya çıktığı yer olduğunu ileri sürmüş ve bu savında miyelojen (miyelojenöz) lösemi terimini kullanmıştır [15].

Sonraki yıllarda KML hastalığına dair çeşitli gözlemsel çalışmalar yayınlanmakla birlikte, hastalığın tanımlanmasında esas aşama 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından kaydedilmiştir. Philadelphia şehrinde yaşayan bu araştırmacılar, hastalığa yakalanmış iki hastanın 21 veya 22 kromozomunun uzun kolunda belirgin bir kayıp olduğunu belirtmiş ve bu kromozomal değişime Philadelphia kromozomu ismini vermişlerdir (Şekil-1) [16]. Bu keşif, tanı koyma ve hastalığın patogenezi için inceleme açısından moleküler patolojinin kullanımı gibi yeni bir yaklaşımın gelişimini sağlamıştır. Kromozomların detaylı incelenmesine olanak sağlayan kromozomal bantlama teknikleri sayesinde, 1973 yılında Rowley, Philadelphia kromozomu üzerindeki değişimin kromozom 9 ve 22 arasında gerçekleşen resiprokal translokasyona ikincil olduğunu tanımlamıştır [17]. Sonraki araştırmalarda füzyon geninin farelerde hastalığı indükleyebilen yapısal olarak aktif bir tirozin kinazı (BCR-ABL1) kodladığı keşfi

sonucunda füzyon gen ürününü, malign transformasyonun en temel nedeni olarak görülmesine olanak sağlamıştır [11].



Şekil 2.1 Philadelphia Kromozomunun Yapısı [18]

2.2 Epidemiyoloji

KML erişkin lösemi olgularının yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır [1]. KML'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 1-2 olarak görülmekte olup; erkek cinsiyette daha sık (1,6:1) ortaya çıkmaktadır ve median tanı yaşı 50'dir [19, 20]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre düzeltilmiş insidans hızı erkeklerde 100.000 kişide 2,3 ve kadınlarda 100.000 kişide 1,2 olarak bildirilmiştir. İnsidans hızı yaşa birlikte logaritmik artış göstermekte olup; 3. dekattan daha genç popülasyonda insidans hızı 100.000 kişide 0,2 iken, 9. dekatta insidans hızı 100.000 kişide 10'a çıkmaktadır [11].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında tahmini KML prevalansı 25-30.000 iken, 2017'de bu rakam 80-100 000'e yükselmiştir ve 2030 yılında yaklaşık 180.000'den fazla KML hastasının bulunacağı tahmin edilmektedir [21].

2.3 KML Etiyolojisi

KML etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ortaya konabilen tek risk faktörü iyonize radyasyona maruziyettir [22]. Akut miyeloid lösemi etiyolojisi ile yakından ilgili olan benzen ve alkilleyici ajanların KML ile ilişkisi saptanamamıştır.

KML'ye karşı ailesel bir yatkınlık bilinmemekle birlikte [23]; nadiren bazı ailelerde bir çok kişide KML de dahil olmak üzere çeşitli miyeloproliferatif neoplazilerin görüldüğünü tanımlayan yayınlar mevcuttur. Bu aileler üzerinde yapılan incelemelerde Ph kromozomu ya da JAK-2 mutasyonu gibi ikincil somatik mutasyonlara yatkınlık yaratan çeşitli otozomal dominant mutasyonların olabileceği öne sürülmüştür [24].

Spesifik genetik varyantların genel popülasyondaki kişilerde KML gelişimine neden olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, Kore ve Avrupa kohortlarında genom genişliğinde ilişkilendirme çalışmaları sonucunda, iki farklı kromozomal lokusta (6q25.1 ve 17p11.1) genetik çeşitlilik gösteren kişilerde KML gelişme olasılığının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir [25].

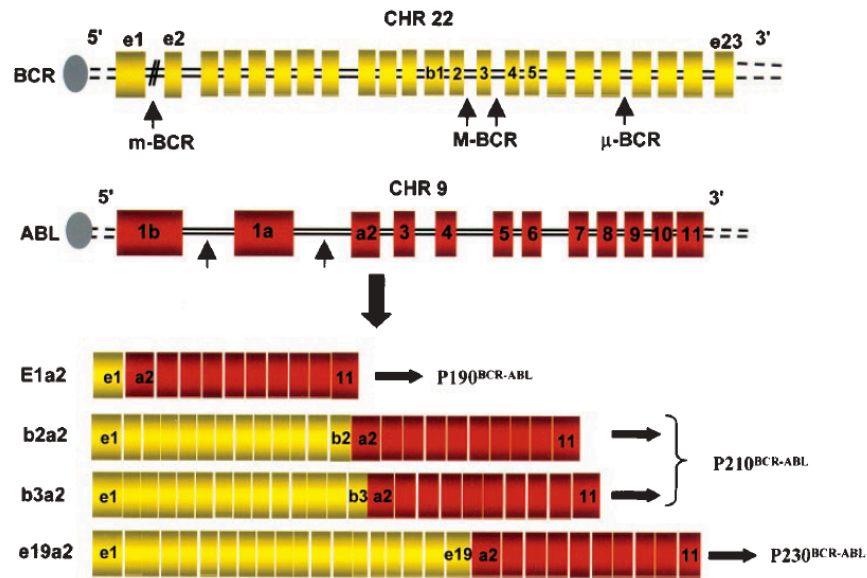
2.4 Patofizyolojik Süreçler

KML, Philadelphia kromozomu olarak da bilinen t (9; 22) (q34; q11) yoluyla BCR-ABL1 füzyon genini elde eden anormal pluripotent hematopoietik kök hücreden türeyen klonal miyeloproliferatif bir neoplazmdir [4]. Ph kromozomu klasik olarak KML hastalarının yaklaşık %95'inde mevcut olup; %5-10 oranında ise farklı kesim noktalarından oluşan varyant Philadelphia kromozomları tanımlanmıştır [26]. Varyant Ph kromozomları basit (22q11 ve bir ek kesme noktası dahil) veya kompleks bir form (22q11, 9q34 ve en az bir ek kesme noktası dahil) ile görülebilmektedirler [27].

Abelson (ABL) geni 9. Kromozom üzerine yerleşiktir ve 145 kiloDalton (kDa) ağırlığında bir protein sentezinden sorumludur. Sentezlenen proteinin (p145) tirozin kinaz aktivitesi mevcut olup hücresel döngünün düzenlenmesinden sorumludur [28]. 22. kromozom üzerinde yer alan Breakpoint Cluster Region (BCR) geni ise 160 kDa

ağırlığında serin/threonin kinaz aktivitesine sahip sinyal iletimi ve hücrel çoğalmadan sorumlu BCR proteinini üretmektedir [29]. BCR-ABL füzyon geni 3 farklı yolla oluşabilir. En sık görülen şekilde; ABL genindeki 2. ekzonun 5' ucunda kırılma gerçekleşir ve 2.-11. ekzon arasında kalan bölge; BCR geni üzerindeki majör BCR olarak adlandırılan 12.-16. ekzonların arasındaki bölgeye aktarılır. Oluşan füzyon gen ürünü olarak 210 kDa ağırlığında BCR-ABL füzyon proteini sentezlenmektedir ve p210 BCR-ABL adıyla anılmaktadır. Bu varyant, KML'li hastaların büyük çoğunluğunda ve Ph-pozitif B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların üçte birinde mevcuttur [30].

Daha az oranda BCR gen bölgesinin 2. ekzondaki kırılma ile minör BCR (m-BCR) bölgesinde 190 kDa ağırlığındaki p190 BCR-ABL isimli proteinini kodlayan füzyon geni oluşmaktadır. Nadiren 19. ekzonunda kırılma ile mikro-BCR (μ -BCR) gen bölgesinde 230 kDa ağırlığındaki p230 BCR-ABL proteinini kodlayan füzyon genleri de görülebilmektedir [18, 31-33]. Bu füzyon gen ürünlerinin her biri tirozin kinaz aktivitesine sahip olmakla beraber p190 en yüksek intrinsik kinaz aktivitesine sahiptir, onu p210 ve p230 takip etmektedir [34, 35].



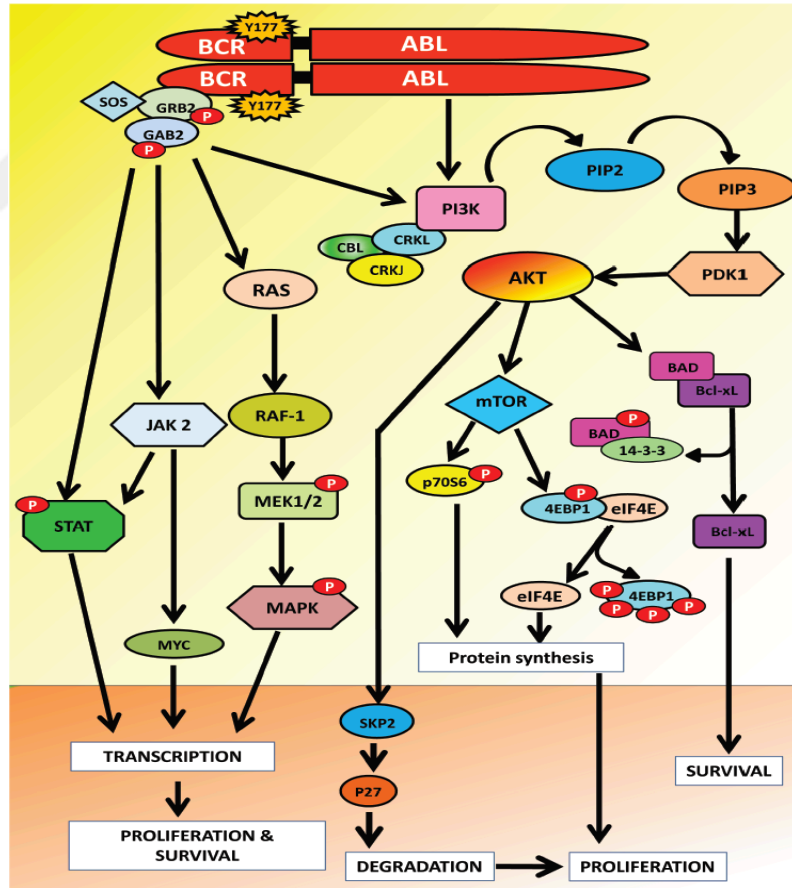
Şekil 2.2 Ph kromozomundaki BCR-ABL füzyon gen çeşitleri [33]

BCR-ABL füzyon geninin edinilmesi sonrasında KML progenitörlerinde birçok yolu etkileyerek oluşan değişimler malign dönüşüm için zemin hazırlayabilir. (Şekil-2.4-2) Bu temel değişimler şu şekilde sıralanabilir.

2.4.1 Adhezyon özelliklerinin değişimi

BCR-ABL, hematopoietik progenitör hücrelerde adhezyonu ve motiliteyi düzenleyen Crk1, paksillin, Fak (fokal adezyon kinaz), p130 Cas ve Hefl benzeri proteinleri fosforile ederek aktivitelerini değiştirebilmektedir [36]. Aynı zamanda KML hücrelerinde, normal hücrelerde bulunmayan bir β - integrin proteini mevcuttur.

Bu protein adhezyonu inhibe edici özelliğe sahip olup, hücrelerin kemik iliği stroması ve ekstrasellüler matrikse adhezyonunu azaltarak hücre çoğalmasını etkilemektedir [37].



Şekil 2.3 BCR-ABL füzyon geninin etkilediği yollar [18]

2.4.2 Mitojen sinyal yolak aktivasyonu

BCR-ABL1, kinaz bağımlı ve kinaz bağımsız sinyalizasyon yollarının aktivasyonu aracılığıyla kontrolsüz ve immatüre hücre çoğalmasına neden olabilmektedir.

1.4.2.1 Tirozin kinaz aktivasyonu: BCR-ABL1, yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz olup hücre transformasyonunda önemli rollere sahiptir [38]. BCR-ABL1, hematopoietik hücrelerde çok sayıda hücre proteinin tirozin rezidüleri üzerinden fosforilasyonunu indükler. Bu şekilde intrasellüler sinyalizasyon yolları, fosforile proteinler ve SH2 içeren proteinlerin kısmi aktivasyonları sağlanabilmektedir [39]. Aktive yolların fonksiyonları IL-3 gibi hematopoietik hücre çoğalmasını indükleyen yollarla örtüşme göstermektedir [40].

1.4.2.2 Kinaz bağımsız yollar: Lösemik kök hücrelerin tirozin kinaz inhibitörlerine direnç göstermesi durumlarında yapılan çalışmalarla KML kök hücrelerinde kinaz bağımsız yolların aktivasyonunun da hastalık patogenezinde rol oynayabileceği görülmüştür [41]. Bu yollardan bazıları Wnt/Beta-katenin, Hedgehog, Alox5, PTEN ve FoxO yolları olarak sıralanabilirler [42-44].

1.4.2.3 Diğer yollar: RAS yolağı, Fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3K) yolağı, JAK-STAT yolağı ve c-MYC yollarını aktive edebilir [45-47].

2.4.3 Programlanmış Hücre Ölümü (Apoptozis) İnhibisyonu

BCR-ABL füzyon gen ürünlerinin STAT 5 aracılığıyla BclXL transkripsiyonunu arttırdığı [48], RAS ve PI3K aracılı Bcl-2 protein ailesinin aktivasyonu [49] ve sitokrom C salınımının inhibe edilerek kaspaz aktivasyonunun engellendiği [50] düşünülmektedir. Tüm bu süreçler neticesinde Ph kromozomu pozitif hücrelerde apoptoz inhibe olmaktadır.

2.5 Semptomlar ve Klinik Bulgular

KML hastalığı klinik olarak; tanı anında hastaların %85'inden fazlasının bulunduğu yavaş gidişli kronik faz; nötrofil farklılaşmasının giderek bozulduğu ve lökosit sayımlarının tedavi ile kontrol edilmesinin daha zor olduğu akselere faz ve miyeloid veya lenfoid blastların kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı akut lösemiye benzeyen bir durum olan blastik kriz fazı olmak üzere üç aşamaya ayrılır [51].

KML hastalığının klinik bulguları hastalığın bulunduğu aşama ile yakından ilgilidir. Farklı serilerde hastaların %20-50'si asemptomatik olarak izlenmiştir ve tanıdan rutin tetkikler sırasındaki tam kan sayımındaki bozukluklar ile şüphelenilmiştir [51, 52].

Semptomatik hastalar arasında yorgunluk (%34), halsizlik (%3), kilo kaybı (%20), aşırı terleme (%15), karın dolgunluğu (%15) ve trombosit disfonksiyonu nedeniyle kanama atakları (%21) gibi sistemik semptomlar yaygındır. Splenomegali nedeniyle (bazen perisplenit ve splenik infarktüs de tabloya eşlik edebilir) karında dolgunluk hissi ile birlikte sol omza vuran üst kadranda ağrısı ve erken doyma sıklıkla izlenen bir semptomdur. Kemik iliğinin genişlemesi nedeniyle hastaların bir kısmında sternum alt ucunda hassasiyet görülebilmektedir [52]. Daha nadir izlenen semptomlar arasında düşük trombosit sayısı ve/veya trombosit disfonksiyonu nedeniyle kanama; trombositoz ve/veya belirgin lökositoz ile ilişkili trombozlar; yüksek ürik asit seviyeleri nedeniyle ortaya çıkan gut artriti, genellikle belirgin lökositoz veya trombositoz ile birlikte görülen priapizm; retinal kanamalar, bazofiliye ikincil artan histamin seviyeleri nedeniyle ortaya çıkan üst gastrointestinal ülserasyon ve kanamaları sayılabilir [53]. Lökosit sayısının ciddi yüksekliğinin izlendiği durumlarda ($>100.000/\text{mm}^3$) hastalarda pulmoner ve serebral damarlarda lösemik hücrelerin birikmesi nedeniyle bilinç bulanıklığı, tinnitus, solunum sıkıntısı ve priapizmin eşlik edebildiği lökostaz tablosu izlenebilir [53, 54]. Lenfadenopati ya da SSS, deri ve yumuşak doku gibi ekstramedüller dokuların tutulumu (granülositik sarkom) genellikle blastik kriz fazındaki hastalarda izlenmektedir [51, 52].

Klinik bulgular arasında splenomegali (%48-76) yaygın şekilde izlenirken [51, 52], hepatomegali (%10) daha nadir bir bulgudur [53].

Çoğu kronik fazdaki hastanın blastik faza geçişi öncesinde akselere faz izlenmekle birlikte, hastaların %20'si akselere faz olmaksızın blastik faza geçiş yapabilmektedir. Akselere faz kötüleşen anemi, belirgenleşen splenomegali ve organ infiltrasyonları ile birlikte olabilir. Blastik faz ise kanama, enfeksiyon, ateş, belirgin konstitüsyonel semptomların izlendiği akut lösemi (%60'ı miyeloid, %30'u lenfoid, %10'unda megakaryositik ya da farklılaşmamış) benzeri bir tablodur [53].

2.6 Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yöntemleri

KML tanısı, açıklanamayan lökositoz ve bazen beraberinde trombositoz izlenmekte olan hastalarda tipik kemik iliği biyopsisi bulguları; rutin sitogenetik çalışmalar sonucunda Ph kromozomunun t(9;22)(q34;q11) olarak gösterilmesi, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile Ph kromozomunun tespit edilmesi ve ya moleküler metotlarla BCR-ABL1'e ait değişimlerin tayini yardımıyla konulmaktadır.

2.6.1 Periferik Kan Bulguları

Periferik kan analizlerinde; anemi (%45-62), beyaz küre sayısının mm^3 'te 100.000'nin üzerinde olması (%52-72), trombosit sayısının mm^3 'te 600.000'nin üzerinde olması (%15-34) sık rastlanan bulgulardır [51, 52].

KML hastalarında neredeyse tamamında tanı anında lökosit sayısı $25.000/\text{mm}^3$ 'ten büyük olarak izlenmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda bu sayı giderek artış göstermektedir. [11] Kronik fazdaki hastaların periferik yaymalarında miyelositer hücre farklılaşması genellikle normal olarak izlenirken, akselere faz ve blastik fazda displastik özellikler izlenebilmektedir. Periferik yaymada miyeloblastlardan segmenter nötrofillere değin bütün miyelositer hücre farklılaşma basamaklarının izlenebiliyor oluşu KML'nin tipik bir bulgusudur ve lökoeritroblastik kan tablosu olarak anılmaktadır. [55]. Yapılan gözlemsel çalışmalarda; periferik yaymada ortalama izlenen blastik hücre sayısı %3 olmakla birlikte bu oran 0 ila 10 arasında değişiklik gösterebilir. Sıklıkla, KML hastalarında miyelosit oranları diğer serilere göre belirgin artış göstermektedir. [11]

KML hastalarında diğer miyeloproliferatif hastalıklarından ve enfeksiyona ikincil olarak gelişen lökomoid reaksiyondan farklı olmak üzere lökosit alkalen fosfataz (LAP) reaksiyonu düşük olarak izlenmektedir. [56]

2.6.2 Kemik İliği Bulguları

KML şüphesi olan bütün hastalarda hem tanıyı doğrulaması hem de blast oranlarına göre evreleme ve prognoz tayini açısından kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılması gerekmektedir [53]. KML hastalarında tanı anında kemik iliği genellikle hipersellüler olarak izlenmekte olup miyeloid öncül hücrelerde artış görülür. Bu nedenle miyeloid: eritroid hücre oranları normalde 2:1-4:1 iken KML hastalarında 10:1- 30:1 arasında olacak şekilde artış göstermektedir. Çoğu hastada megakaryositer seride de artış saptanırken, eritrositer seride azalma izlenmektedir. KML hastalarının kemik iliğinde kimi zaman görünüşte Gaucher hücrelerini andıran makrofajlar izlenebilmektedir. Bu bulgu hızlanmış hücre döngüsü nedeniyle artış gösteren glukoserebrozid yükünün normal hücresel glukoserebrozidaz kapasitesini aşması nedeniyle oluşur. Kemik iliğinde retikülin fibroziste artış izlenebilmektedir ve bu durum megakaryosit artışı ile doğru orantılıdır. Kemik iliğindeki fibrozis artışı daha büyük dalak boyutu, daha şiddetli anemi ve daha yüksek oranda ilik ve kan blast oranı ile ilişkilidir. Ayrıca KML hastalarında kemik iliği mikrodamar yoğunluğu normalin iki katına çıkmıştır ve diğer lösemi formlarına göre ilikte daha fazla anjiyogenez izlenmektedir [11].

2.6.3 Konvansiyonel Sitogenetik İncelemeler

KML hastalığının anlaşılmasında, periferik kandan ya da kemik iliğinden elde edilen metafaz evresindeki kromozomların Giemsa bantlama metodu ile sitogenetik analizi sonucunda Ph kromozomunun keşfi tarihi öneme sahiptir. Ancak bu metod tarihi öneminin yanı sıra halen tanı ve tedavi izleminde altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır [57].

Sitogenetik incelemelerde, KML hastalarında Ph kromozomu genellikle tek anormallik olarak saptanmaktadır ve metafazların %100'ünde bulunmaktadır. Hastaların %10-15'inde trizomi 8, izokromozom 17, Ph kromozomu duplikasyonu veya

22q'da ek genetik materyal kaybı gibi klonal değişiklikler de izlenebilmektedir. Sitogenetik incelemelerde hastaların %90'ında tipik olarak t(9;22) (q34;q11) şeklinde klasik Ph kromozomu izlenirken, %5'inde basit (kromozom 22 ve kromozom 9 dışında bir kromozom içeren) veya karmaşık (kromozom 9 ve 22'ye ek olarak bir veya daha fazla kromozom içeren) varyant translokasyonlar görülebilmektedir [58-60].

2.6.4 Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH analizinin temeli, BCR ve ABL genlerine özgü genomik işaretleyicilerin yan yana lokalizasyonuna dayanmaktadır; kullanılan işaretleyici kalitesine bağlı olarak %1-5 yalancı pozitiflik gösterebilmektedir. [58-60]. Konvansiyonel Sitogenetik yöntemlerin aksine modern FISH yöntemlerinde metafaz elde edilmesi zorunluluğu mevcut değildir, interfaz hücrelerde çalışma yapılabilmesi avantaj sağlamaktadır [61].

2.6.5 Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)

Reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), BCR ve ABL1 genleri arasındaki bağlantı noktası ve çevresindeki bazların ürünleri üzerinden genetik materyalin çoğaltılması prensibine dayanır ve minimal rezidüel hastalığın tayininde oldukça hassas bir metottur. RT-PZR ile elde edilen yalancı negatif sonuçlar örnek ya da testin kalitesi ile ilişkili iken; yalancı pozitif sonuçlar genellikle kontaminasyona bağlıdır. RT-PZR testi kalitatif (sadece BCR-ABL1 transkriptinin varlığı hakkında bilgi sağlar) veya kantitatif (BCR-ABL1 transkriptlerinin miktarını da belirler) olabilir. Kalitatif RT-PZR KML'nin tanısında daha yararlıyken, kantitatif RT-PZR mevcut hastalığın takibi için idealdir. Periferik kan ve kemik iliğinden yapılmış olan kantitatif RT-PZR çalışmalarında yüksek düzeyde uyum izlenmektedir. Örnek işleme kalitesi ve prosedürlerine, laboratuvar deneyimlerine bağlı olarak bazı örneklerde 0,5-1 log farkı oluşabilir [58-60].

Hastaların %1-5'inde ise klinik ve laboratuvar bulguları olarak KML tablosu mevcut iken, sitogenetik çalışmalar, FISH veya RT-PZR çalışmalarıyla BCR-ABL1 ortaya konulamamaktadır; bu gruba Ph negatif KML ismi verilmektedir [58-60].

2.7 Kronik Myeloid Lösemi Fazları

2.7.1 Kronik Faz

KML hastalarında kronik faz, belirgin lökositöz ile beraber kemik iliğinde miyeloid hücre proliferasyonu ve matürasyonun bulunduğu; ancak genellikle komplikasyonların görülmediği evredir. Kronik faz dönemindeki bir hastanın tedavisiz izlemi durumunda, ortalama 3-5 yıl sonra akselere evreye gidiş izlenmektedir. Akselere ve blastik evrelere geçiş riski, hastalığın ilk 2 yılında %10 iken sonrasında her yıl için %15-20 civarında olarak gözlenmiştir [62, 63].

2.7.2 Akselere Faz

Akselere fazın tanımlanmasının en önemli faydası hastalığın blastik faza transformasyonunu öngörmesidir [64]. KML hastalarından kronik fazdan akselere faza geçiş tanımları için Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanseri Merkezi (MDACC), European LeukemiaNet (ELN) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dahil olmak üzere morfolojik ve klinik kriterlere dayanan birkaç farklı sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir [4, 65-67] Ancak farklı sınıflandırmaların eşzamanlı kullanımı hastaları farklı hastalık fazlarına atayabildiğinden hatırı sayılır bir karışıklık ortaya çıkmıştır [68]. Bu nedenle 2016 yılında DSÖ kriterleri revize edilmiş olup akselere faz için kullanılan kriterler, hematolojik, morfolojik ve genetik değişim ile TKİ tedavisine direnç gelişimindeki etkileri kanıtlanmış sitogenetik parametreleri içermektedir. [69]

Tablo 2.1 ELN 2013 Akselere Faz Kriterleri [67]

Akselere faz tanımı için aşağıdaki kriterlerden en az biri pozitif olmalıdır:
1. Periferik kan ya da kemik iliğinde blast oranının %15-29 arasında olması
2. Periferik kan ya da kemik iliğinde blast oranı <%30 iken blast + promiyelosit oranının > %30 olması
3. Tedavi ile ilişkisiz persistan trombositopeni varlığı (<100.000/mm ³)
4. Periferik kanda bazofil oranının >%20 olması
5. Ph pozitif hücrelerde eklenen majör rota klonal sitogenetik anomaliler

Tablo 2.2 DSÖ 2016 Akselere Faz Kriterleri [69]

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 yanıtsız persistan veya artan splenomegali	2. Sıralı 2 TKİ tedaviye rağmen hematolojik, sitogenetik veya moleküler dirence dair herhangi bir belirti izlenmesi
3. Tedaviye yanıtsız 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 rota 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	

2.7.3 Blastik Faz

KML evrelemesinde en ileri fazı blastik kriz fazı oluşturmaktadır ve akut lösemiye andıran bir tabloya geçiş anlamı taşımaktadır. Olguların %60'ı myeloid, %30'u lenfoid, geri kalanı da megakaryoblastik lösemi ve eritrolösemi olarak izlenmektedir. Bu fazda derin anemi, trombositopeni ve tedaviye direnç görülebilir. Blastik fazda artmış sıklıkta santral sinir sistemi tutulumu, kloromalar gibi önceki fazlardan farklı klinik bulgular da izlenebilmektedir. [53]

DSÖ kriterlerine göre aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında blastik faz olarak tanı konulur: [69]

- Periferik kanda veya kemik iliğinde myeloblast oranının %20 veya üstünde olması
- Dalak haricindeki ekstramedüller bir organda blastik tutulum olması
- Kemik iliği biyopsisinde geniş blast kümelerinin varlığı

Myeloid blast krizi genellikle standart AML indüksiyon rejimlerine iyi yanıt vermemektedir. [70]. Kemoterapi ile birlikte veya tek başına TKİ kullanıldığında yanıt oranlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. [71, 72]

Bununla birlikte, lenfoid blastik kriz fazının başlangıcı ani olabileceğinden, kan veya kemik iliğinde herhangi bir lenfoblastın saptanması, olası bir lenfoid blastik faz olasılığını dışlamak için laboratuvar ve genetik çalışmaları başlatmalıdır [69]. Lenfoid blastik krizde, ALL tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimlerine yanıt alınabilmektedir. İmatinib kombinasyon halinde veya tek başına uygulanabilir. [55].

2.8 Prognostik Faktörler

KML hastalarının tanı anlarındaki klinik ve laboratuvar özellikleri göz önünde bulundurularak prognoz tayininde kullanılmak üzere Sokal risk skoru, Hasford risk skoru ve European Treatment and Outcome Study (EUTOS) risk skoru adında 3 farklı risk skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 KML’de Kullanılan Prognostik Skorlama Yöntemleri

Risk Skoru	Hesaplama Yöntemi	Risk Sınıflaması
Sokal Risk Skorlaması [73]	$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak cm} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	<0,8- Düşük Risk 0,8-1,2 -Orta Risk >1,2- Yüksek Risk
Hasford Risk Skorlaması [74]	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 $0.20399 + (0.0413 \times \text{eozinofiller}) \times 100$	≤ 780 - Düşük Risk 781-1479- Orta Risk ≥ 1480 - Yüksek Risk
EUTOS Risk Skorlaması [75]	$(4 \times \text{Palpe edilen dalak cm}) + (7 \times \text{Bazofil yüzdesi})$	≤ 87 - Düşük Risk > 87- Yüksek Risk
Dalak büyüklüğü kot kavsinden plape 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

KML tedavisi sırasında elde edilen yanıtlar hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt olarak 3 grupta incelenebilir. Tablo 2.4’te yanıt kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 2.4 Tedavi Yanıt Kriterleri [76]

Hematolojik yanıt	
Tam Hematolojik Yanıt	Lökosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$ Periferik kanda bazofil oranının $<\% 5$ olması Periferik kanda myeloblast, miyelosit, metamiyelosit veya promiyelosit olmaması Trombosit sayısı $<450.000/\text{mm}^3$ 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 +
Moleküler Yanıt	
Tam moleküler yanıt	RT-PZR ile ardışık iki ölçümde BCR-ABL saptanmaması
Majör moleküler yanıt	$\text{BCR-ABL/ABL}^{\text{IS}} \leq \%0,1$ olması

2.9.2 Tirozin Kinaz İnhibitörleri Öncesi Tedavi

Tarihsel sürece bakıldığında, KML tedavisinde öncelikle sitotoksik ilaçlar (hidroksiüre, busulfan) kullanılmıştır. Bu ajanlar yüksek lökosit sayılarını azaltmada ve hematolojik remisyon sağlamada etkin ilaçlar olmakla birlikte, sitogenetik remisyon sağlayamadıklarından hastalığın doğal seyrini ve blastik kriz fazına geçişi önlemede

yetersiz kalmaktadırlar [77, 78]. Güncel KML tedavisinde hidroksiüre öncelikle, tanı anındaki beyaz küre yüksekliği nedeniyle lökostatiz komplikasyonlarının azaltılması, splenomegalinin ve diğer bulguların hızla düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır [79].

Sitotoksik ajanların sonrasında biyolojik yanıt düzenleyici ajanlar (IFN- α ve sitarabin) tedavide kullanılmaya başlanmıştır. KML tedavisinde kalıcı sitogenetik yanıt sağlayan ilk ajanlardır [80]. Bu tedavi modaliteleri ile hastaların %20-25'inde tam sitogenetik yanıt sağlanabilmektedir [81]. IFN- α ve sitarabinin kombine kullanımı ile yanıt oranları daha da yüksek izlenmiştir [82]. Biyolojik yanıt düzenleyiciler, sitotoksik ilaçlarla karşılaştırıldıklarında yaşam süresi açısından belirgin bir avantaj sağlamaktadırlar [83]. Yaşam süresindeki uzamanın sitogenetik yanıt veren hastalarda daha belirgin olduğu gözlemi sayesinde, ML hastalarının tedavisinde sitogenetik yanıt temel amaç haline gelmiştir [80].

2.9.3 Tirozin Kinaz İnhibitörleri

KML patofizyolojisinde BCR-ABL proteininin kilit rol oynadığının anlaşılması üzerine bu proteini hedefleyen tedavi ajanı geliştirilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) denilen ilaç grubu geliştirilmiştir. Bu grup ajanların tedavide kullanıma girmesi sonrasında önceki tedavilerle karşılaştırıldıklarında daha fazla oranda sitogenetik ve moleküler yanıt geliştirdikleri görülmüştür [80].

KML'nin ilk basamak tedavisi için imatinib, dasatinib ve nilotinib isimli tirozin kinaz inhibitörleri bulunmakta olup, mevcut kılavuzlar kronik fazdaki KML'nin başlangıç tedavisinde bu üç ajanın da kullanılabileceğini ifade etmektedirler [53].

2.9.3.1 İmatinib mesilat

İmatinib mesilat (STI571), kronik faz KML tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk TKİ'dir. BCR-ABL1 onkoproteininin ATP bağlanma alanına kompetitif olarak bağlanıp böylece hücre sinyal iletimi ile ilgili proteinlerin fosforilasyonunun inhibe edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörünü (PDGFR) ve c-KİT isimli tirozin kinazı da bloke etmektedir [84].

International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) çalışmasında IFN- α ile imatinib mesilat tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. IRIS çalışmasında, KML kronik faz tanısı ile izlenen 1106 adet hasta IFN- α + düşük doz sitarabin kombinasyonu veya 400 mg /gün imatinib tedavisi almak üzere iki kola randomize edilmişlerdir. Ortanca takip süresi 19 ay olan bu çalışmada imatinib mesilat tedavisinin yanıt oranları daha iyi bulunmuştur. IFN- α + düşük doz sitarabin kolunda TSY oranı %9 iken imatinib mesilat ile %74 olarak sonuçlanmıştır. ($p<0.001$) [85] İmatinib mesilat almakta olan hastalarda yaklaşık 11 yıllık bir ortanca takip süresi ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, tahmini genel sağ kalım oranı % 83.3, kümülatif TSY oranı % 83, 10 yıllık MMY oranı % 93 olarak sonuçlanmıştır [86].

İmatinib tedavisi ile kilo alımı, yorgunluk, periferik ve periorbital ödem, kemik ve kas ağrıları, bulantı, ishal, döküntü gibi hayat kalitesini etkileyen yan etkiler görülebilmektedir. Laboratuvar takiplerinde ise nötropeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipofosfatemi, makrositik anemi gibi yan etkiler gözlenebilmektedir. Bu yan etkilerin çoğunlukla hafif-orta şiddette olup doz kısıtlamasına veya tedaviye ara verilmesine gerek kalmadan tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde düzelmektedirler [53]. Tedavinin ilk birkaç ayında geçici nötropeni veya trombositopeni görülebilmektedir. Doz kısıtlaması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesiyle genellikle düzelme göstermektedirler [87]. Yapılan araştırmalarda, yüksek doz imatinibin myokard hücrelerinde mitokondriyal hasara ve apoptozise yol açabileceğinin gösterilmiştir. Ancak KML'li hastalarla yapılan geniş grup çalışmalarında, imatinib ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği insidansında artış olduğu gösterilememiştir [88].

Her ne kadar imatinib ile elde edilen yanıtlar KML tedavisinde çığır açmış olsa da IRIS çalışmasındaki hastaların sadece %48'i 10 yıllık takip süresinde imatinib tedavisine devam etmişlerdir. Bu durum imatinib direnci ve/ veya intoleransı olan hastalar için ek tedavi seçenekleri ihtiyacının altını çizmektedir.

Tablo 2.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri [67]

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç		Yüksek Sokal veya Hasford risk skoru Ph pozitif hücrelerde klonal kromozom anomalisi olması	
3. ay	Ph+ $\leq$ %35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $\leq$ %10	Ph+ %36-95 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10	THY olmaması ve ya Ph+ $>$ %95
6. ay	Ph+ %0 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $<$ %1	Ph+ %1-35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} %1-10	Ph+ $>$ % 35 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %10
12. ay	BCR-ABL ^{IS} $\leq$ %0,1	BCR-ABL ^{IS} %0,1-1	Ph+ $>$ %0 ve/veya BCR-ABL ^{IS} $>$ %1
Herhangi bir zaman	BCR-ABL ^{IS} $\leq$ %0,1	Ph negatif hücrelerde klonal kromozom anomalileri oluşması (-7/- 7q)	THY kaybı TSY kaybı MMY kaybının Ph pozitif hücrelerde klonal kromozom anomalileri ile desteklenmesi
MMY: Majör Moleküler yanıt Ph+: Philadelphia kromozomu pozitif hücreler THY: Tam hematolojik yanıt TSY: Tam sitogenetik yanıt			

2.9.3.2 Dasatinib

Dasatinib tiyazolkarboksamid yapıda bir kinaz inhibitörü olup; başta BCR-ABL, Src kinaz ailesi, c-Kit, Ephrin-A reseptör kinaz, PDGFR olmak üzere çok sayıda hedef molekülü bulunmaktadır. BCR-ABL'ye karşı in vitro etkinliği yaklaşık 350 kat daha fazladır. İmatinibten farklı olarak aktif formların yanısıra inaktif BCR-ABL formlarına da bağlanabildiği düşünülmektedir [89, 90].

DASISION çalışması, yeni tanı KML'li hastalarda günde bir kez 400 mg imatinib ile günde bir kez 100 mg dasatinib rejimlerini karşılaştıran faz III randomize bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası 12. ay tam sitogenetik yanıt olarak belirlenen bu çalışmada 519 hasta randomize şekilde tedavi kollarına ayrılmıştır. Dasatinib ile elde edilen 1. yıl TSY oranının (%77) imatinib ile elde edilene (%66) göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p = 0.007$) [91].

Çalışmanın 5 yıllık takip sonrasında yeniden değerlendirilmesinde ise dasatinib ile imatinib tedavisine göre daha hızlı ve daha kuvvetli yanıtlar alınabildiği görülmüştür. Tedavide 3. Ayda MMY elde edilme oranları karşılaştırıldığında dasatinib kolunda (%84) imatinib koluna göre (%64) daha yüksek oranda ilk 3 ayda MMY elde edilmiştir ($p < 0.001$). Her iki kolda da bu koşulun sağlanması daha iyi oranlarda progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalımı öngörmektedir. Ayrıca akselere faz ve blastik kriz fazına geçiş oranları karşılaştırıldığında, dasatinib ile (%4,6) geçişler imatinib'e göre daha azdır (%7,3). Genel sağ kalım oranları karşılaştırıldığında ise (%91 ve %90) fark görülmemiştir [92].

Kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada da, yeni tanı kronik faz KML'li hasta grubu günde bir kez 100 mg dasatinib veya günde bir kez 400 mg imatinib tedavi kollarına randomize edilmiştir. DASISION çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde, dasatinib ile tedavi edilen hastalar (%84) imatinib alan hastalara kıyasla (%69) daha yüksek oranda TSY elde etmişlerdir ($p = 0.04$). Dasatinib kolunda özellikle hematolojik toksisite (%58) imatinib koluna göre (%35) daha fazla görülmüştür [93].

SPIRIT 2 çalışmasında, günlük 100 mg dasatinib ile 400 mg imatinib karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası 5 yıllık takipteki EFS iken, sekonder sonlanım noktası MMY başarı hızıdır. Ara sonuçlar 12 aylık MMY sonuçlarının dasatinib ile %58 iken imatinib ile %43 olduğunu gösterirken ($p<0,001$); 12 aylık TSY oranları ise sırasıyla %51 ile %40 olarak bulunmuştur ($p=0,002$). Akselere faza geçiş dasatinib ile %0,5 iken imatinib ile %0,5; blastik faza geçiş oranları ise sırasıyla %1 ile %1,7 olarak gözlenmiştir [94] .

Plevral effüzyon gelişmesi riski olan hastalarda (mevcut akciğer yaralanması), dasatinib dışındaki TKİ ajanlar seçilmesi önerilmektedir. Bu, akciğer hastalığı öyküsü (örn., Kronik obstrüktif akciğer hastalığı), kalp hastalığı (örn., Konjestif kalp yetmezliği) veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar için de geçerli olabilen bir durumdur [53]. Pulmoner arteriyel hipertansiyon nadir fakat önemli bir komplikasyonudur. Bilinen pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda dasatinib yerine farklı TKİ ajanların seçilmesi daha uygun olacaktır [95]. Ayrıca, dasatinib trombosit fonksiyonlarını inhibe edebilmektedir, eşzamanlı antikoagülan kullanımı durumunda hemorajik komplikasyon sıklığında artış izlenebilmektedir [96].

2.9.3.3 Nilotinib

Nilotinib bir aminoprimidin türevi olup, başlıca BCR-ABL, KIT, PDGFR ve efrin reseptör kinazı inhibe eden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür [89]. Nilotinib, ABL tirozin kinazın ATP-fosfat bağlanan bölümünde ve enzimin inaktif formunda değişimlere yol açarak enzimin aktivitesini bloke eder [89, 97]. Bu sayede nilotinib, in vitro ortamda imatinib duyarlı hücrelerde 43-60 kat; imatinib dirençli hücrelerde yaklaşık 20 kat daha etkin şekilde BCR-ABL tirozin kinazı inhibe edebilmektedir [89].

Dasatinib'e benzer şekilde, nilotinib de büyük, uluslararası, randomize bir çalışmada (ENEST-nd) imatinib ile karşılaştırılmıştır. ENEST-nd çalışmasında, iki farklı nilotinib doz şeması (günde iki kez 300 mg veya 400 mg) ile günde bir kez 400 mg imatinib ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası 12. ay MMY oranı olarak belirlenen çalışmada her iki nilotinib şeması da imatinib tedavi şemasına göre daha yüksek oranlarda MMY elde etmişlerdir (%44 ve %43'e karşılık %22, $p <0.001$).

Çalışmada 24 aylık kümülatif TSY insidansı ise günde iki kez 300 mg nilotinib ile %87, günde iki kez 400 mg nilotinib ile %85, günde 400 mg imatinib ile %77 olarak bulunmuştur ($p<0.001$) [98].

Çalışmanın devamında en az 5 yıllık takip sonunda, her iki nilotinib tedavi kolunun erken yanıt oranları imatinibe oranla daha iyi olarak bulunmuştur. Gözlemlerde, 60. ay MMY sırasıyla %77, %77 ve %60 iken ($p <0.001$); 72. ayda BCR-ABL1 transkriptlerinin yaklaşık 4,5 log azalma gösterdiği (IS) $<0,0032$ değerine gelme oranları sırasıyla %54, %52 ve %33 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma sırasında herhangi bir tedavi kolundaki kronik faz hastalarının akselere veya blastik kriz fazına geçiş insidansları ise sırasıyla %3,9, %2,1 ve %7,4 olarak izlenmiştir (sırasıyla $p=0.006$ ve 0.003). Çalışmada 5 yıllık tahmini EFS oranları sırasıyla %95, %97 ve %93 iken; sağkalım oranları sırasıyla %94, %96 ve %92 olarak gözlenmiş olup farklılık izlenmemiştir. Bütün Sokal skoru kategorilerinde nilotinib daha üstün izlenmekle birlikte; Sokal skoru yükseldikçe avantaj daha belirgin hale gelmektedir. Günde iki kez 300 mg nilotinib, günde iki kez 400 mg nilotinib ve bir kez 400 mg imatinib ile tedavi edilen orta Sokal riski olanlarda bu oranlar sırasıyla %2, %1 ve %10; yüksek Sokal riski olan hastalarda %9, %5 ve %11 olarak izlenmiştir [99].

Benzer tasarıma sahip 267 Çinli hastayı içeren ikinci bir randomize çalışmada ise, 12 aylık MMY oranları nilotinib ile %52; imatinib ile %28 olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte, 24. ayda izlenen hem TSY (%84'e karşılık %87) hem de progresyonsuz sağ kalım oranları (her ikisi de %95) benzer olarak görülmüştür. Her iki kolda da 2 yıllık tahmini sağ kalım oranı % 98 olarak bulunmuştur [100].

Nilotinib kullanımı sırasında hiperglisemi izlenebildiğinden; diyabetli hastalarda dikkatli olunmalı, pankreatit öyküsü olan hastalarda nilotinib verilmemeli veya verilecekse yakın takip edilmelidir. Preklinik çalışmalarda nilotinibin QT aralığını potansiyel olarak uzatabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle nilotinib tedavisine başlanmadan önce QT aralığı kontrol edilmeli ayrıca serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde düşüklük varsa düzeltilmelidir [53]. Ayrıca nilotinib, iskemik kalp

hastalığı, iskemik serebrovasküler olaylar ve periferik arter tıkalıcı hastalık gibi vazospastik ve damar tıkalıcı vasküler olaylarla da ilişkilidir [101-103].

Hem dasatinib hem nilotinib birinci basamak tedavi kullanılabilecekleri gibi, imatinib altında direnç veya yanıt kaybı izlenen hastalarda ikinci basamak tedavide de kullanılabilen ajanlardır. Tablo-6'da ikinci basamak TKİ tedavisinde yanıt değerlendirme kriterleri özetlenmiştir.

2.9.3.4 Bosutinib

Bosutinib (SKI606) BCR-ABL1 ve Src kinaz ailesi üzerinden etki gösteren bir dual kinaz inhibitörüdür. Kit ve PDGF üzerinde etkisi mevcut değildir. Bosutinib, T315I dışındaki imatinib, dasatinib ve nilotinib direncine yol açan mutasyonlara sahip hastalar için kullanılabilen bir ajandır [104].

BELA çalışmasında bosutinib ile imatinib tedavilerinin birinci basamak tedavide etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Takibin 1. yılında MMY oranı bosutinib ile %41, imatinib ile %27 olarak saptanırken; 12. ay TSY oranı bosutinib ile %70, imatinib ile %68 izlenmiştir [105]. Ancak 536 hastanın izlendiği BEFORE çalışmasında birinci basamak tedavide bosutinib ve imatinib arasında EFS ve genel sağkalım açısından fark izlenmemiştir [106]. Bosutinibin diğer TKİ tedavilere dirençli izlenen elde edilmiştir [107]. Bu sonuçlar ışığında bosutinib, birinci basamaktan ziyade ikinci ve üçüncü basamak tedaviler için daha uygun bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Bosutinib, diğer TKİ'lerden nispeten farklı bir toksisite profiline sahiptir ve baskın sorun diyare ve diğer gastrointestinal şikayetlerdir. Bosutinibin güvenlik profilinin incelendiği bir çalışmada, 5570 bosutinib kullanan hastanın %82'sinde grade 1-2 diyare şikayetine olduğu izlenmiştir. Miyelosupresyon ve anormal karaciğer fonksiyon testleri de yaygın olarak görülen sıralanabilir [108].

Tablo 2.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Yanıt Değerlendirme Kriterleri [67]

	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 zamanda	BCR-ABL ^{IS} $\leq$ % 1	Ph- hücrelerde klonal kromozom anomalileri oluşması (-7/-7q) BCR-ABL ^{IS} $>$ %1	THY kaybı TSY ve ya 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			

2.9.3.5 Ponatinib

Ponatinib, üçüncü nesil bir TKİ olup T315I mutasyonuna karşı etkinlik gösteren ilk TKİ'dir [109]. BCR-ABL1 inhibisyonunda imatinib'den 500 kat daha güçlüdür [110].

Ponatinibin faz 2 çalışması olan PACE çalışmasında; toplamda 449 adet daha önce yoğun tedavi almış KML hastaları ile Ph pozitif akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalar izlenmiştir. Ponatinib dozunun 45 mg/gün olarak belirlendiği bu çalışmada hastalar, hastalık evresi ve T315I mutasyon varlığına göre tabakalandırılmıştır. KML kronik fazda olan 257 hastanın 12 aylık izlemi sonrasında %56'sında majör sitogenetik yanıt (MSY) izlenmiştir, T315I mutasyonu olan 64 hasta ayrıca incelendiğinde bu oranın %70 olduğu görülmüştür [111].

Hastaların ortanca 5 yıllık takipleri sonrasında, %60'ının herhangi bir zamanda MSY elde ettiği; bunların %82'sinin de 5. yılın sonunda MSY durumlarını sürdürebildikleri gözlenmiştir. Moleküler yanıt açısından değerlendirildiklerinde ise hastaların %40'ının en az MMY olmak üzere moleküler yanıt elde ettikleri görülmüştür. Çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı %73 olarak izlenmiştir [112].

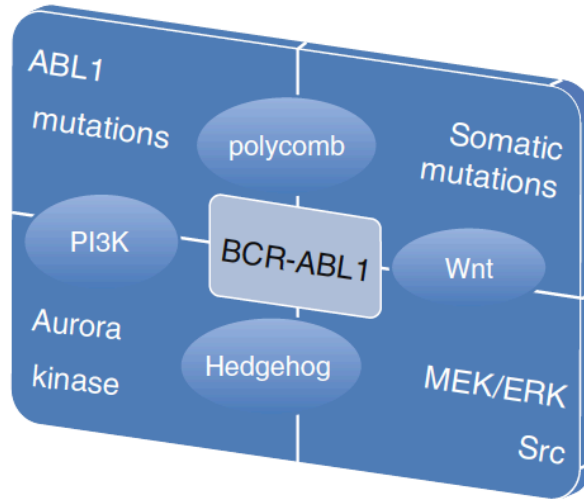
Ponatinib kullanan kronik fazdaki KML hastalarının %40'ında herhangi bir derecede advers olay görülmüştür. Özellikle arteriyo-oklüzif olaylar hastaların %31'inde (%26'sı ciddi olmak üzere) meydana gelmiştir. Diğer yan etkiler abdominal ağrı (%46), döküntü (%46), trombositopeni (%45), baş ağrısı (%43), kabızlık (%41) ve ciddi hipertansiyon (%20) olarak sıralanabilir. Özellikle vasküler oklüzif yan etkiler, artan yaş, yüksek doz, uzun KML süresi, geçirilmiş iskemi ve ya damar tıkanıklığı öyküsü, hipertansiyon, diyabet veya hiperlipidemi varlığı ile korele olarak izlenmiştir [112].

Bu nedenle 2014 yılının başlarından beri ponatinib paketlerine trombotik olay riski (yılda %13), vasküler oklüzyonlar, kalp yetmezliği ve hepatotoksisite ile ilgili uyarılar eklenmeye başlamış; kullanım endikasyonları T315I mutasyonuna sahip KML hastaları ile herhangi bir nedenle başka bir TKİ kullanamayan hastalar olarak

daraltılmıştır. Ponatinib için daha düşük dozların etkinliğini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir [53].

2.9.4 Tirozin Kinaz İnhibitörlerine Karşı Direnç Gelişimi

Tirozin kinaz inhibitörleri ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine rağmen, KML hastlarından halen %10 TKİ direnci izlenmektedir [113]. TKİ direnci klinik olarak primer ve sekonder olarak iki farklı sınıfta tanımlanmaktadır. Primer direnç tanımı, belirlenen kritik zaman noktalarında hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlarda hedeflenen derinliğe ulaşılamaması durumudur. Sekonder direnç ise daha önce istenilen derinlikte yanıt elde edilen hastalarda tedavi sırasında THY, TSY veya MMY durumlarından bir veya birkaçının kaybolması durumudur [67].



Şekil 2.4 Tirozin Kinaz İnhibitörü Direnci ile İlişkili Genler [114]

2.9.4.1 BCR-ABL1 Bağımlı Direnç Mekanizmaları

- **Ek Kromozomal Anormali (ACA) Gelişimi:** Ek kromozomal anomaliler (ACA) hem tanı anında hem de tedavi altında %5 insidans ile görülebilir. Tanı sırasında en sık saptanan anomaliler minör rota anomalileri iken (monozomiler, inversiyonlar, translokasyonlar); tedavi sırasında en sık gözlenen anomaliler majör rota (trizomi 8, trizomi 19, Ph duplikasyonu) anomalileri olarak izlenmiştir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, ACA'lı hastaların sonuçlarının ek kromozom anomalisi olmayan hastalara kıyasla daha kötü

olduğu, ancak sağ kalımda istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmediği bildirilmiştir [115].

- **ABL-1 Mutasyonları:** ABL1 bölgesinde mutasyonlar TKİ direncinde ana nedenlerden birini oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar TKİ veya ATP bağlama bölgelerini, aktivasyon döngüsünü veya katalitik alanı etkileyebilmektedirler. ABL1 mutasyonları, imatinib dirençli hastaların %30-90'ında ve ikinci nesil TKİ başarısızlığı olan hastaların %20-80'inde tanımlanmıştır. Literatürde 100'den fazla farklı mutasyon bildirilmekle beraber, klinik durumla ilişkili olanları 20'den azdır. Tüm mutasyonların %60-70'sini ise 7 adet mutasyon (G250, Y253, E255, T315I, M351, F359 ve H396) oluşturmaktadır. [114]. ABL1 mutasyon prevalansı tanı anındaki kronik faz hastalarında <%5 iken yetersiz yanıt gösteren hastalarda %30'a varan oranlarda, dirençli olgularda ise %70-80 oranındadır [116]. Bu nedenle 2013 ELN kılavuzlarında tanı anından ziyade yetersiz yanıt veya tedavi başarısızlığı durumunda ABL1 mutasyon taraması önerilmektedir [67].
- **Somatik Gen Mutasyonlar:** Son dönemde yapılan çalışmalarda KML hastalarında DNMT3A, EZH2, RUNX1, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2 ve ASXL1 gibi somatik genlerde mutasyonlar tanımlanmış olup; bu mutasyonların tanı anından ziyade hastalık progresyonunda rolleri olduğu düşünülmektedir [117-119].

2.9.4.2 BCR-ABL1 Bağımsız Direnç Mekanizmaları

- Polycomb Gen Mutasyonları
- Aurora Kinaz Mutasyonu
- MEK/ERK, SRC Kinaz ve Kontrol Noktası Gen Mutasyonları
- Wnt Yolağı Mutasyonları
- PI3K Yolağı Mutasyonları
- Hedgehog Yolağı Mutasyonları
- Transmembran Transporter Mutasyonları

2.9.5 Tirozin Kinaz İnhibitör Tedavisine Ara Verilmesi

Birçok çalışmada, uzun vadeli derin moleküler yanıtlar elde etmiş hastalarda TKİ'lerin güvenli bir şekilde kesilip kesilmeyeceğini değerlendirilmiştir. Stop Imatinib (STIM) çalışmasında, 2 yıllık imatinib tedavisinden sonra tam moleküler yanıt (yani BCR-ABL1 ve ABL1 seviyelerinde > 5 -log azalma) elde edilen 100 hastanın TKİ tedavisi kesilmiş ve hastalar prospektif olarak izlenmiştir. Takipte 42 hasta (%61), TKİ kesilmesinin 6 ay içinde moleküler relaps yaşamıştır. İmatinib tedavisinin yeniden başlanmasından sonra, 26 hastada yeniden TMY elde edilmiştir. Geri kalan 16 hastada ise BCR-ABL1 düzeylerinde düşüş izlenmiştir [120].

Benzer şekilde tasarlanan TWISTER çalışmasında, sonuçlar STIM çalışması ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Çalışmada gözlenen 40 hastanın 2 yıllık tahmini tedaviden bağımsız remisyon (TFR) oranı %47 olarak gözlenmiştir. İmatinib tedavisi yeniden başlanmış tüm hastalar tedaviye duyarlı olarak bulunmuştur [121].

Çalışmalarda imatinib ile kıyaslandığında ikinci nesil TKİ'ler ile elde edilen yanıtlar sonrasında tedaviye ara verilmesinde daha uzun süreli TFR elde edilebildiği gözlenmiştir [98, 122].

ENESTfreedom çalışmasında, 2 yıl süren nilotinib tedavisinden sonra en az MY log 4,5'e ulaşan kronik fazlı KML hastalarında TKİ kesilmesinin ardından 1 yıl süren nilotinib konsolidasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 190 hastadan 98'i takiplerinin nilotinib tedavisinin kesilmesinin 2. yılında en az MMY olmak üzere remisyonda izlenmişlerdir. Remisyon kaybı olan hastalara yeniden nilotinib başlanmıştır. İmatinib ile olan deneyime benzer şekilde, hastaların büyük çoğunluğu nilotinib yeniden başlatılmasından sonra derin bir moleküler yanıtı geri kazanabilmişlerdir, bununla birlikte hastaların %11,6'sı MY log 4,5'i geri kazanamamıştır [123].

STOP 2G-TKI çalışmasına ise en az 3 yıl boyunca sonra dasatinib veya nilotinib alan ve en az 2 yıldır en az MY log 4,5 düzeyinde cevabı olan hastalar alınmıştır. Takiplerde 2 yıllık tahmini TFR %53,6 olarak izlenmiştir. Moleküler relaps yaşayan ve tekrar TKİ tedavisi alan hastaların tümü tekrar MMY log 4.5'e ulaşabilmişlerdir [124].

Son olarak TKİ tedavisine ara verilmesinin gözlenmesi amacıyla yapılmış olan en geniş çalışma ünvanını taşıyan EURO-SKI çalışmasında, en az MMY log 4'e ulaşmış;

imatinib, nilotinib veya dasatinib tedavilerinden herhangi birini kullanmakta olan 821 hasta izlenmiştir. Takipte 2 yıllık tahmini moleküler rekürrensiz sağkalım %52 olarak bulunmuştur. MMY kaybı nedeniyle TKİ tedavi yeniden başlanan 321 (%86) hastanın %81'i MMY veya MY log 4 olmak üzere moleküler yanıtlarını geri kazanmışlardır [125]. Yapılan çok değişkenli analizlerde TFR'yi ön gören faktörler MY log 4 süresinin 3 yıldan daha uzun olması ve 6 yıldan daha uzun süredir TKİ tedavisi almış olmak olarak belirlenmiştir [126].

Mevcut çalışmalar, TMY olan hastalarda TKİ tedavisine tedaviye ara vermenin veya kesmenin mümkün olabileceğini işaret etmekle birlikte, bu çalışmaların oldukça güncel olması sebebiyle henüz rutin kullanımda kılavuzlarda tedavi kesilmesine dair bir protokol mevcut değildir.

2.9.6 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli (AHKHN)

KML'de bilinen tek definitif tedavi yöntemi allojenik hematopoietik kök hücre naklidir. TKİ tedavisinin kullanıma girmesinden bu yana kronik fazdaki KML hastalarında AHKHN sayısı oldukça azaltmıştır. Ancak KML prevalansının giderek artıyor oluşu ve her yıl KML hastalarından %2'sinde çoklu TKİ direnci görülmesi nedeniyle ileriki yıllarda AHKHN rejiminin yeniden artacağı öngörülmektedir. AHKHN özellikle kronik fazdan akselere ve ya blastik kriz fazına geçiş durumunda önem kazanmaktadır. Kronik fazdaki hastalarda en az TKi rejimine rağmen hastalığın ilerlemesi durumunda ve T315I mutasyonu taşıyan ponatinib kullanmayan veya ponatinib ile remisyona ulaşamayan hastalarda AHKHN halen önemli bir tedavi modalitesidir [127]. Gözlemsel çalışmalarda transplantasyon öncesinde TKİ kullanmış olmanın ve TKİ tedavi yanıtı elde etmenin daha düşük KML hücre yükü sağlayarak AHKHN başarısını arttırabileceği gözlenmiştir [128].

Yapılan çalışmalarda nakil öncesi dönemde alıcı ve vericiye dair özelliklerinin incelenmesi ile transplantasyondan sonraki yaşam ve nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir, mevcut risk hesaplama yöntemlerinden en bilineni Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu (EBMT) skoru olarak anılmakta olup Tablo 2.7'de özetlenmiştir [129].

Tablo 2.7 EBMT Risk Skorlaması [129]

Risk faktörü	Skor ve tanım
Hastalık evresi	Kronik faz: 0 puan Akselere faz: 1 puan Bastik faz: 2 puan
Yaş	<20 yaş: 0 puan 20-40 yaş: 1 puan > 40 yaş: 2 puan
Tanıdan sonraki süre	≤ 1 yıl: 0 puan > 1 yıl: 1 puan
Donör tipi	HLA uygun verici: 0 puan Diğer: 1 puan
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	Alıcı erkek verici kadın: 1 puan Diğer: 0 puan

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın tasarımı

Retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanan bu çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 04.07.2017 tarihli toplantı ve GO 17/540 sayılı karar ile onaylandı (Ek-1).

Çalışmaya Ocak 2005 ve Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve sonrasında kronik miyeloid lösemi tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi.

3.2 Katılımcılar

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda tanımlandığı şekildedir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kronik miyeloid lösemi hastası olmak
- Tanı anında 18 yaşın üzerinde olmak
- Tanı anından sonra ilk 2 yıl en az 6 ayda bir, sonrasında en az yılda bir kez olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Tanı anında 18 yaşın altında olmak
- Tanı anından sonra düzenli takibe gelmemek

Bu kriterler sonucunda çalışmaya toplamda 224 hasta dahil edildi.

3.3 Verilerin Toplanması

Hastaların verileri hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların aşağıdaki bilgileri inceleme sonrasında kaydedildi.

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
- Komorbid hastalıklar (koroner arter hastalığı, diyabet gibi)
- Tanı aldıkları andaki semptomları
- Fizik muayene splenomegali varlığı
- Tanı amacıyla kullanılan gereçler (sitogenetik, FISH gibi)
- Tanı anındaki tam kan sayımları
- Kemik iliği biyopsi özellikleri
- Periferik yaymalarındaki blast yüzdeleri
- Tanı anındaki Sokal, Hasford ve EUTOS skorları
- Tanı anındaki kronik myeloid lösemi fazı
- KML tedavisi için kullandıkları ilaçlar
- Hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt durumları
- TKİ'ye ikincil yan etkileri varlığı (plevral effüzyon gibi)
- Allojenik kemik iliği transplantasyonu olup olmadıkları,
- Allojenik kemik iliği transplantasyonu olanların nakil özellikleri (verici cinsiyeti, EBMT skorları gibi)

Mevcut kayıtlar sonrasında hastaların genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalımı (EFS) aşağıdaki tanımlamalara uygun şekilde belirlendi.

Genel Sağ Kalım (OS):

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için tanımlanmıştır. Vakanın çalışmaya alındığı tarihten itibaren herhangi bir sebepten dolayı ölümüne kadar geçen süredir. Hasta halen hayatta ise son muayene tarihi kayıt edilmiştir.

Olaysız Sağ Kalım (EFS):

Çalışmaya dahil edilen hastalarda TKİ tedavi başlanmasını takiben THY, TSY ve MMY'nin tümünün birden sağlanması remisyon olarak tanımlanmıştır.

Remisyona giren hastalarda; remisyonun başlangıcından itibaren THY, TSY veya MMY'den herhangi birinin kaybı ve ya herhangi bir nedenle ölüm görülene değin geçen süre olaysız sağ kalım (EFS) olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan olaylardan herhangi biri gelişmemişse hastanın son muayene tarihi kayıt edilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ve ordinal değişkenlerde ortanca ve çeyrekler arasında kalan aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzdeler olarak belirtilmiştir. İkili karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı.

Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier metodu; sağ kalımı etkileyen tek değişkenli analizler için Log-rank testi; çok değişkenli analizler için Cox oransal regresyon modeli kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel analizler için, Statistical Packages for the Social Sciences versiyon 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır. İstatistik anlamlı düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 KML Hastalarının Genel Özellikleri

Çalışmamıza toplamda 224 hasta alınmış olup örneklememiz 107 kadın, 117 erkekten oluşmaktadır. Tanı anındaki ortalama yaş 46'dır (standart sapma: 15). Tanı anındaki modifiye Charlson Komorbidite indeksleri hesaplandığında 109 (%52,2) hastanın komorbidite indeksi 2 iken; 64 (%30,6) hastanın indeksi 3 ve ya 4 iken , 36 (%17,2) hasta ise ≥ 5 puan almaktadır. Hasta popülasyonumuzun genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların KML tanısı ile median takip süresi 75,13 (IQR: 39,4-126,8) aydır. Hastaların tanı anındaki KML fazları değerlendirildiğinde 204'ü (%94,1) kronik faz; 9'u akselere faz; 4'ü blastik kriz fazında tanı almıştır.

Tanı anında yapılan sitogenetik incelemelerde hastaların 5'inin (%2,2) varyant Philadelphia taşıdığı görülmüştür. Bu 5 hastanın hepsinde kompleks varyant Ph izlenmiş olup, hastaların ikisinde kromozom 2, diğerlerinde sırasıyla kromozom 11, 14 ve 5 ek kromozomal kesme noktası olarak izlenmiştir. Ayrıca 11 (%4,9) hastada tanı anında ek kromozomal anomali izlenmiş olup, bu anomalilerin hepsi minör rota anomalileridir.

Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; ortalama hemoglobin düzeyi 12,0 (standart sapma 1,8) g/dl; ortalanca lökosit sayısı 73700 /mm³ (IQR: 36300-176000/mm³); ortalanca trombosit sayısı 402500 /mm³ (IQR: 274000-579000/mm³) olarak bulunmuştur. Hastaların fizik muayene bulgularından splenomegali değerlendirildiğinde 60 kişide (%41,7) splenomegali izlenmiştir.

KML tedavisi olarak 27 (%12) hasta IFN- α tedavisi almıştır. Bu hastaların hepsinde takiplerinde tirozin kinaz inhibitörü tedavisine geçilmiştir. Hastaların IFN- α tedavisi aldıkları ortalanca süre 27,01 (IQR: 6,58-86,84) aydır.

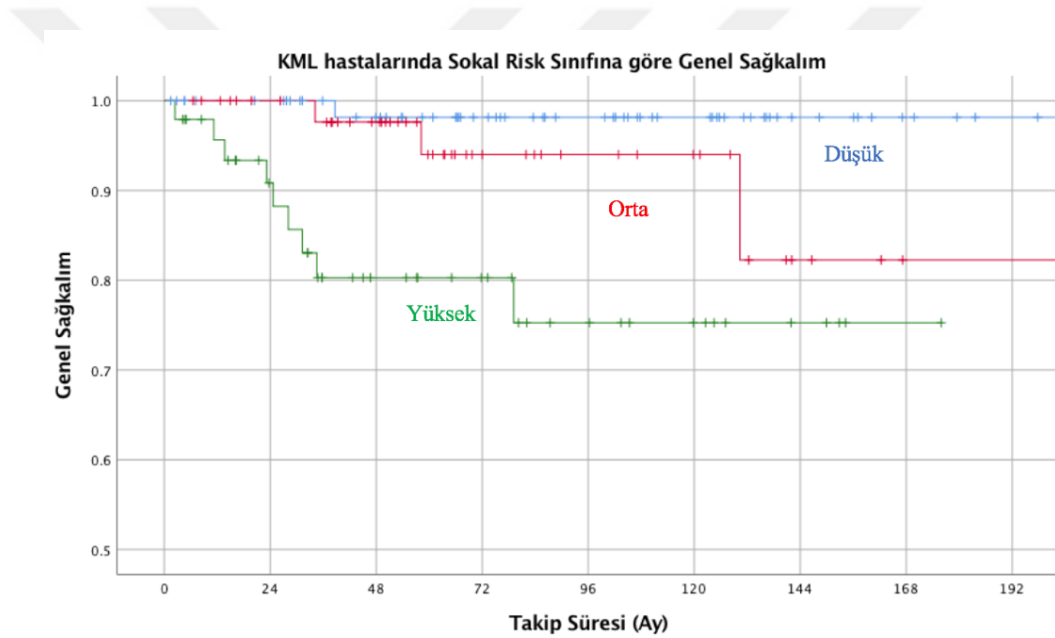
Tablo 4.1 KML Hastalarının Genel Özellikleri

	Genel (n=224)	Kadın (n=107)	Erkek (n=117)	P değeri
Yaş (yıl)	45 (IQR: 35-58)	46 (IQR: 35-58)	44 (IQR: 33-56)	0,23
Takip Süresi (ay)	75,13 (IQR: 39,4-126,8)	84,05 (IQR:45,8-128,1)	65,87 (IQR:35,7-124,8)	0,24
Tanı anı KML Fazı				
Kronik Faz	207 (%94,1)	101 (%95,3)	106 (%93)	0,369
Akselere Faz	9 (%4,1)	4 (%3,8)	5 (%4,4)	
Blastik Faz	4 (%1,8)	1 (%0,9)	3 (%2,6)	
Sokal Risk Skoru				
Düşük (<0,8)	66 (%40,2)	31 (%39,7)	35 (%40,7)	0,84
Orta (0,8-1,2)	49 (%29,9)	25 (%32,1)	24 (%27,9)	
Yüksek (> 1,2)	49 (%29,9)	22 (%28,2)	27 (%31,4)	
Hasford Risk Skoru				
Düşük ($\leq$ 780)	100 (%61,7)	52 (%67,5)	48 (%56,5)	0,34
Orta (781-1479)	48 (%29,6)	19 (%24,7)	29 (%34,1)	
Yüksek ($\geq$ 1480)	14 (%8,6)	6 (%7,8)	8 (%9,4)	
EUTOS Risk Skoru				
Düşük (<87)	155 (%95,7)	76 (%98,7)	79 (%92,9)	0,12
Yüksek ($\geq$ 87)	7 (4,3%)	1 (%1,3)	6 (%7,1)	
Tanı Anındaki Hemoglobin (g/dl)	12,0 (SS: 1,8)	11,7 (SS: 1,7)	12,4 (SS: 1,9)	0,041
Tanı Anındaki Lökosit Sayısı (/mm³)	73700 (IQR: 36300-176000)	62350 (IQR: 29900-141500)	85700 (IQR: 41100-187100)	0,068
Tanı anındaki Platelet Sayısı (/mm³)	402500 (IQR: 274000-590.000)	492000 (IQR: 310000-720000)	342000 (IQR: 245000-543000)	<0,001
Tanı anında palpabl splenomegali varlığı	70 (%41,7)	22 (%27,2)	48 (%55,2)	<0,001
n: sayı, IQR: çeyrekler arası genişlik, SS: standart sapma				

TKİ tedavilerde pulmoner effüzyon her üç basamakta görülebilen bir yan etki olup toplamda 21 (%9,3) hastada izlenmiştir. Dasatinib tedavisi altında 15 kişi (%71,4), nilotinib tedavisi altında 2 kişi (%9,5), imatinib tedavisi ile 4 kişi (%19) plevral effüzyon geliştirmiştir.

4.2 KML Hastalarının Genel Sağkalım Özellikleri

Takip sırasında herhangi bir nedene bağlı ölüm 17 (%7,7) hastada gerçekleşmiştir. Hastaların 6 yıllık OS oranı %92,9 (%95 GA: 89,1- 96,7) olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1 KML Hastalarında Sokal Risk Sınıfına Göre Genel Sağkalım

Genel sağkalıma etki eden faktörler olarak tanı anındaki kemik iliğindeki blast yüzdesinin %5'in altında olma durumu ($p=0,001$), tanı anında fizik muayenede palpabl splenomegali varlığı ($p=0,038$) ve Sokal Risk Sınıfı olarak sonuçlanmış olup; bu değişkenlerin tek değişkenli analizleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Hasford Risk sınıflaması ($p=0,142$) ve EUTOS Risk Sınıflaması ($p=0,482$) grupları arasında OS açısından farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.2 Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
Kemik iliği Blast Oranı ($\geq$ %5 vs. <%5)	8,2 (2,3-29,3)	0,001
Palpabl splenomegali varlığı	4,1 (1,1-15,3)	0,038
Sokal Risk Sınıfı		0,008
Orta vs. Düşük	4,5 (0,5-43,4)	0,193
Yüksek vs. Düşük	16,8 (2,1-133,8)	0,007
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus		

Mevcut tek değişkenli analizler sonrasında çok değişkenli analizler yapılmış olup sonuçları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3 Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

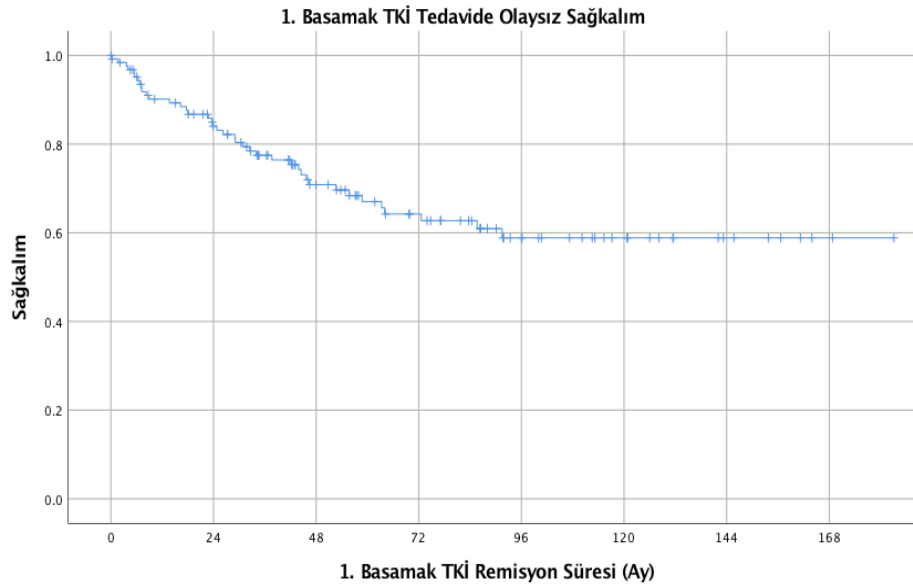
	Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
Model 1	Kemik iliği Blast Oranı ($\geq$ %5 vs <%5)	3,8 (1,1-14,3)	0,046
	Sokal Risk Skoru		0,281
	Orta vs Düşük Risk	25939 (0-5.448E+88)	0,918
	Yüksek vs Düşük Risk	95000 (0-1.989E+89)	0,908
Model 2	Kemik iliği Blast Oranı ($\geq$ %5 vs <%5)	4,9 (1,3-18,8)	0,017
	Palpabl splenomegali varlığı	4,6 (0,9-22,7)	0,061
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus			

4.3 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri

Tirozin kinaz inhibitörleri açısından değerlendirildiğinde ise birinci basamak tedavide 202 hasta (%96,7) imatinib mesilat, 5 (%2,4) hasta dasatinib ve 2 (%1) hasta nilotinib tedavisi almıştır. Hastaların birinci basamak tedavi alma ortanca süreleri 44,39 (IQR: 15,43-83,01) aydır. Hastalardan 32 (%15'inde) primer TKİ direnci izlenmiştir. Primer direnç izlenen hastalardan 31'i imatinib kullanmaktayken 1'i nilotinib kullanmaktadır.

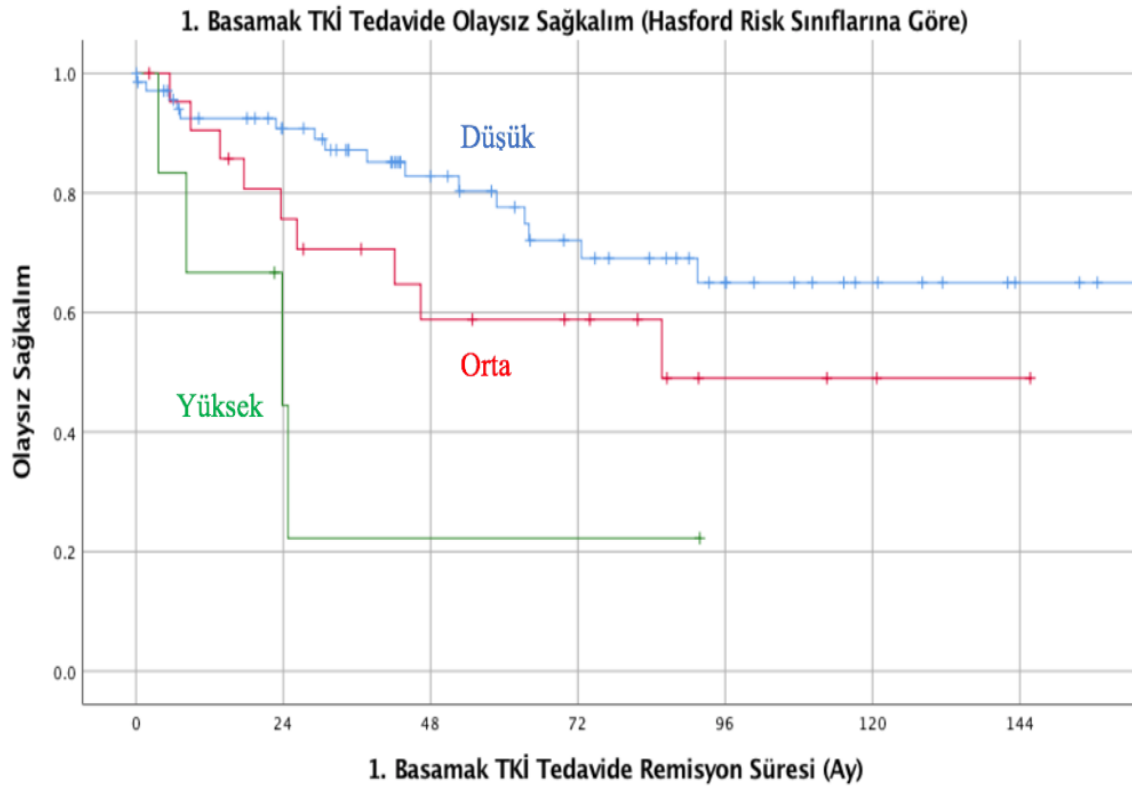
Hastaların THY, TSY ve MMY durumlarının hepsini geliştirdikleri durum remisyon olarak adlandırılmış olup hastaların TKİ başlangıcından itibaren remisyona giriş ortanca süreleri 14,19 (IQR: 7,82-24,02) aydır. Hastaların remisyondayken gelişen yanıt kaybı veya herhangi bir nedene bağlı ölüm durumları olay olarak tanımlanmış olup, takip edilen 40 (%31,5) kişide olay tanımlanmıştır.

Birinci basamak TKİ tedavisinde hasta popülasyonunun 6 yıllık EFS oranı %62,7 (%95 GA: 52-72) olarak izlenmiştir ve sağkalım grafiği Şekil 4.2'de özetlenmiştir.



Şekil 4.2 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

Olaysız sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde 6 yıllık EFS oranları ise kadınlarda %72,5 (%95 GA: 59,9-85,1) iken erkeklerde %48,95 (%95 GA: 32,9-69,9) olarak izlenmiştir.

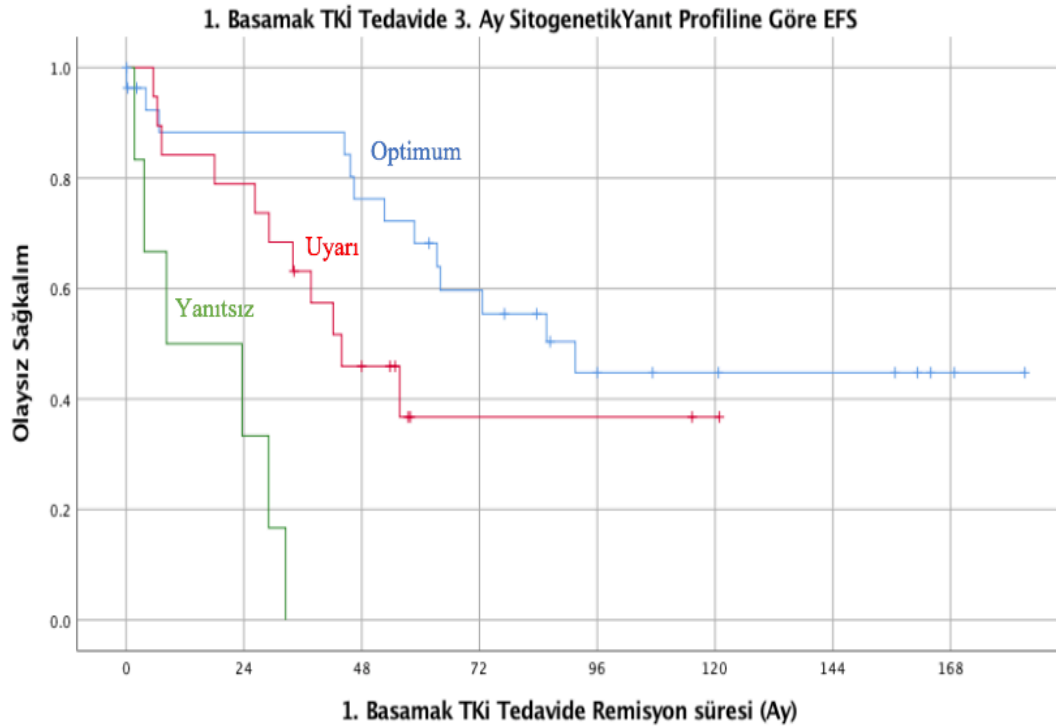


Şekil 4.3 Birinci Basamak TKİ Tedavide Hasford Risk Sınıflarına Göre Olaysız Sağkalım

Prognostik skorlama sınıflarının olaysız sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde Sokal Risk Skoru sınıfları arasında fark saptanmazken; Hasford Risk Skoru sınıfları ve EUTOS Risk Skoru sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttur. Sokal Risk skorlaması gruplarına göre 6 yıllık EFS düşük risk grubunda %71,5 (%95 GA: 56,5-86,5) iken, orta risk grubunda %49,8 (%95 GA: 24,8-54,8) ve yüksek risk grubunda 22,8 (%95 GA: 39,2-84,8) olarak bulunmuştur ($p=0,091$). Hasford Risk Skorlamasında 6 yıllık EFS oranı düşük risk skorunda %69,1 (%95 GA: 55-83) iken, orta risk grubunda %58,8 (%95 GA: 36,2-81,4) ve yüksek risk grubunda %22,2 (%95

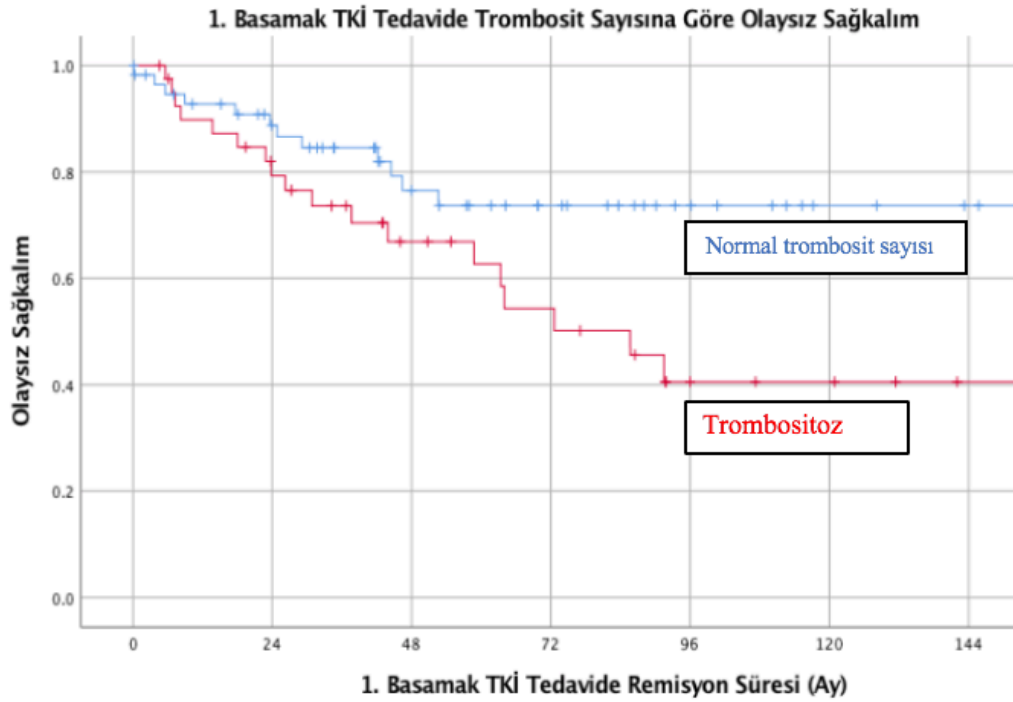
GA: 0-60,2) olarak bulunmuştur ($p=0,004$). EUTOS risk Skorlamasında ise 6 yıllık EFS düşük risk grubunda %62,2 (%95 GA: 49-75) iken yüksek risk grubunda 52. ayda 5 hastanın hepsinde olay kaydedilmiştir ($p<0,001$).

Hastaların takipleri sırasındaki 3. ay sitogenetik değerlendirilmeleri 2013 ELN kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Sitogenetik değerlendirme sonuçları 53 hastanın sonuçlarına ulaşılabilmiş olup bu hastaların 28 tanesi (%52,8) optimum yanıt, 19 tanesi (%35,8) uyarı sınıfı yanıt, 6 tanesi (%11,3) yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir. Sitogenetik yanıt değerlendirmesine ulaşılan hastaların median olaysız sağkalım süresi 58,8 (%95 GA: 38,6-78,9) ay iken; optimum yanıt verenlerin median olaysız sağkalım süresi 91,5 (%95 GA: 54,5-128,5) ay; uyarı sınıfı yanıt verenlerin median olaysız sağkalım süresi 43,8 (%95 GA: 23,8-63,9) ay; yanıtızsız sınıfta izlenenlerin median olaysız sağkalım süresi 27,7 (%95 GA: 0-32,2) ay olarak izlenmiştir ($p<0,001$). (Şekil 4.4)



Şekil 4.4 Birinci Basamak TKİ Tedavide 3. Ay Sitogenetik Yanıt Durumuna Göre Olaysız Sağkalım

Olaysız sağkalımı etkileyen faktörlerin incelenmesinde tanı anında trombositozu ($> 450.000/\text{mm}^3$) olan hastaların median sağkalımı 85,6 ay iken, normal olarak izlenen ($150.000-450.000 /\text{mm}^3$) olan hastalarda median sağkalıma ulaşamamıştır ($p=0,034$). Hastaların trombosit sayılarına göre 4 yıllık EFS oranları normal grupta %76,5 (%95 GA: 63,7-89,8) iken trombositoz olan grupta %66,5 (%95 GA: 50,9-82,8) olarak izlenmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Tanı Anında Trombositoz Durumuna Göre Olaysız Sağkalım

Olaysız sağkalım süreleri açısından farklılık saptanan diğer faktörler cinsiyet, kemik iliğinde blast oranının artmış olup olmadığı, periferik yaymada blast varlığı, tanı anında periferik kandaki eozinofil yüzdesi ve fizik muayenede palpabl splenomegali olup olmadığı olarak tespit edilmiş olup, tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4.4 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin
Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
Cinsiyet (Erkek vs. Kadın)	2,7 (1,4-5,1)	0,003
Kemik iliği Blast Oranı (≥ %5 vs. <%5)	3,1 (1,5-6,1)	0,002
Periferik Yaymada Blast varlığı	2,3 (1,1-4,6)	0,027
Trombosit durumu Trombositoz vs. Normal	2,2 (1,04-4,48)	0,039
Tanı anında eozinofil yüzdesi Normal vs. Eozinopeni Eozinofili vs. Eozinopeni	3,9 (1,4-11,2) 0	0,041 0,011 0,986
Palpabl splenomegali varlığı	3,6 (1,8-7,5)	<0,001
Hasford Risk Sınıfı Orta vs. Düşük Yüksek vs. Düşük	1,9 (0,8-4,2) 4,9 (1,6-14,8)	0,015 0,141 0,005
EUTOS Risk Sınıfı Yüksek vs. Düşük	9,4 (3,1-28,2)	<0,001
3. Ay Sitogenetik Değerlendirme* Uyarı vs. Optimum Yanıtsız vs. Optimum	2,1 (0,91-4,9) 11,9 (3,7-38,6)	<0,001 0,082 <0,001
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus, * optimum: Ph+ ≤ %35, uyarı: Ph+ %36-95, yanıtsız: Ph+>%95		

Tablo 4.5 Birinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
Periferik Yaymada Blast Varlığı	2,75 (0,85-8,7)	0,092
Palpabl splenomegali varlığı	16,9 (2,9-97,8)	0,002
3. Ay Sitogenetik Değerlendirme*		0.083
Uyarı vs. Optimum	1,3 (0,9-5,2)	0,069
Yanıtız vs. Optimum	8,9 (1,2-67,1)	0,034
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus, * optimum: Ph+ ≤ %35, uyarı: Ph+ %36-95, yanıtız: Ph+ >%95		

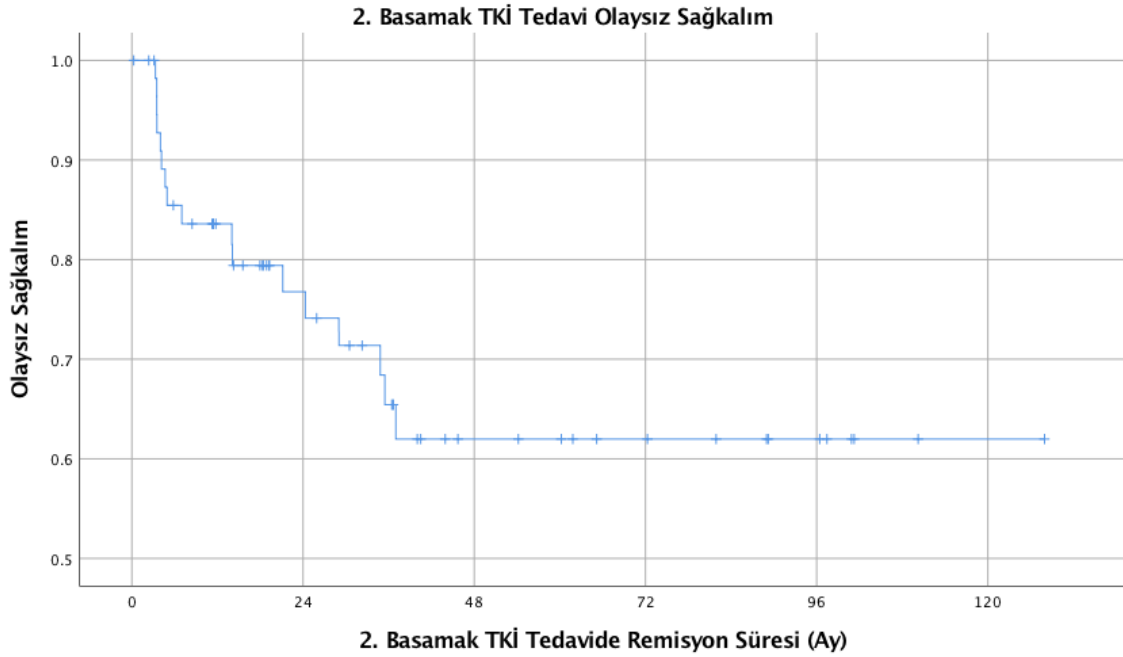
Birinci basamak TKİ tedavi almakta olan hastalardan 97'si (%46,6) ikinci basamak tedaviye geçmiştir. Basamak değiştiren hastalardan 32'si (%40,5) primer direnç nedeniyle, 35'i (%44,3) sekonder direnç nedeniyle ve 12'si (%15,2) ciddi yan etki nedeniyle ikinci basamak TKİ tedaviye geçmişlerdir. Ciddi yan etkiler incelendiğinde 5 kişinin ciddi kas ağrısı ve eşlik eden miyopati, 3 kişinin yaygın döküntüsünün olduğu görülmüştür.

4.4 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri

İkinci basamak TKİ tedavisine alınan hastaların 64'ü (%74,4) dasatanib, 21'i (%24) nilotinib, 2'si ise (%2,3) imatinib tedavisine geçilmiştir. Hastaların ikinci basamak tedavide median takip süreleri 35 (IQR: 13,5-50,8) aydır.

İkinci basamak tedavide hastaların THY, TSY ve MMY durumlarının hepsini geliştirdikleri durum remisyon olarak adlandırılmış olup hastaların TKİ başlangıcından itibaren remisyona giriş ortanca süreleri 5,37 (IQR: 3,09-11,71) aydır. Hastaların

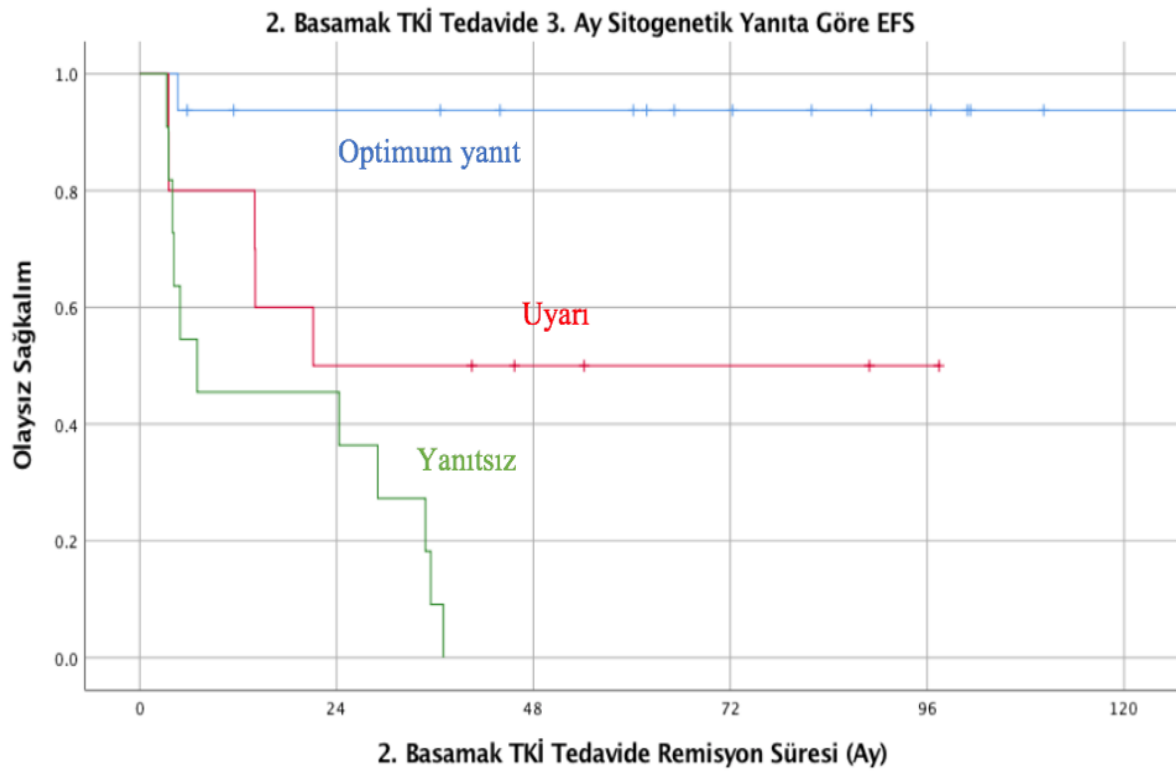
remisyondayken gelişen yanıt kaybı veya herhangi bir nedene bağlı ölüm durumları olay olarak tanımlanmış olup, takip edilen 18 (%27,3) hastada olay tanımlanmıştır. İkinci basamak TKİ tedavisinde hasta popülasyonunun %62'sinin olaysız sağkalım (EFS) süresi 37 aydır ve sağkalım grafiği Şekil 4.6'da özetlenmiştir.



Şekil 4.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

Hastaların takipleri sırasındaki ikinci basamak TKİ tedavide 3. ay sitogenetik değerlendirmeleri 2013 ELN kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

Sitogenetik değerlendirme sonuçları 40 hastanın sonuçlarına ulaşılabilmiş olup bu hastaların 17 tanesi (%42,5) optimum yanıt, 10 tanesi (%25) uyarı sınıfı yanıt, 13 tanesi (%32,5) yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir. Sitogenetik yanıt elde edilen hastalardan, yanıtızsız sınıfta izlenenlerin median olaysız sağkalım süresi 7 ay (%95 GA: 0-28,8); uyarı sınıfı yanıt verenlerin median olaysız sağkalım süresi 21,2 ay (%95 GA: 15,8-26,6) olarak hesaplanmıştır; optimum yanıt verenlerin median olaysız sağkalım süresi yeterli olay olmaması nedeniyle hesaplanamamış olup, bu 3 yanıt türünün olaysız sağkalımları birbirinden farklıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 İkinci Basamak TKİ Tedavide 3. Ay Sitogenetik Yanıtı Göre Olaysız Sağkalım

Moleküler yanıt değerlendirmesinde 6. ay moleküler yanıt durumlarına göre olaysız sağkalım oranları farklılık göstermektedir ($p=0,026$). Birinci basamak tedavide THY kaybı nedeniyle ikinci basamak tedaviye geçen hastaların 36 aylık EFS oranları %20 (%95 GA: 0-55) olarak izlenirken, THY kaybı olmaksızın ikinci basamak tedaviye geçen hastaların 36 aylık EFS oranı %75,9 (%95 GA: 60,3-91,5) olarak izlenmiştir ($p=0,010$).

İkinci basamak TKİ tedavide olaysız sağkalıma etkisini inceleyen tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.6’da özetlenmiştir.

Tablo 4.6 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
3. Ay Sitogenetik Değerlendirme *		0,002
Uyarı vs. Optimum	10,5 (1,2-89,6)	0,032
Yanıtızsız vs. Optimum	30,3 (3,8-239,1)	0,001
6. Ay Moleküler Değerlendirme **		0,041
Uyarı vs. Optimum	1,7 (0,46-7,1)	0,465
Yanıtızsız vs. Optimum	4,02 (1,33-12,1)	0,013
1. Basamak Tedavide THY kaybı	4,27 (1,28-14,24)	0,018
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus, THY: Tam hematolojik yanıt, MMY: majör oleküler yanıt * optimum: Ph+ ≤ %65, uyarı: Ph+ %65-95, yanıtızsız: Ph+>%95 ** optimum: BCR-ABL ^{IS} <%1, uyarı :BCR-ABL ^{IS} : %1-10, yanıtızsız: BCR-ABL ^{IS} >%10		

İkinci basamak tedavide olaysız sağkalımı etkileyen faktörler arasında çok değişkenli analizler yapılması sonucunda sitogenetik yanıt anlamlılığını korumuş olup Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7 İkinci Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	RR (%95 GA)	p değeri
3. Ay Sitogenetik Değerlendirme*		0,007
Uyarı vs. Optimum	5,7 (0,5-55,2)	0,131
Yanıtızsız vs. Optimum	20,9 (2,5-171,3)	0,005
RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, vs: versus, THY: Tam hematolojik yanıt * optimum: Ph+ ≤ %65 uyarı: Ph+ %65-95 yanıtızsız: Ph+>%95		

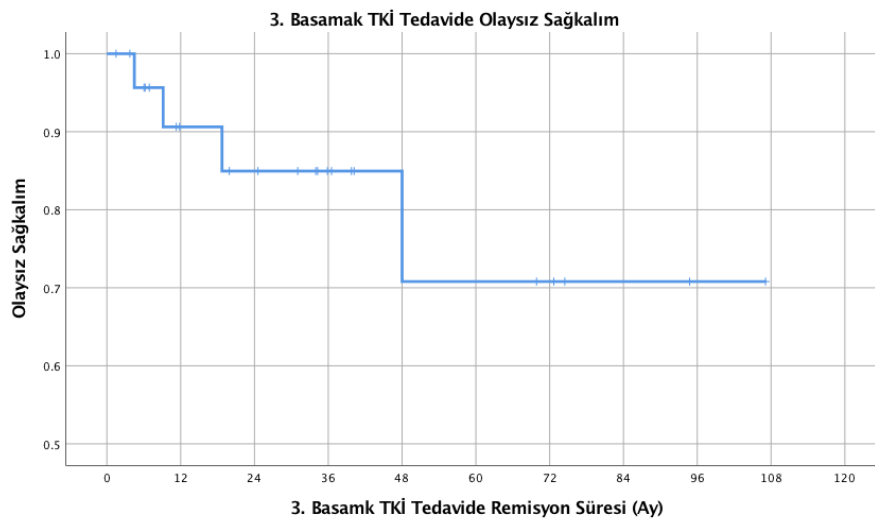
İkinci basamak TKİ tedavi almakta olan hastalardan 40’ı (%41,2) üçüncü basamak tedaviye geçmiştir. Basamak değiştiren hastalardan 9’u (%22,5) takiplerde

istenilen derinlikte yanıt elde edilememesi nedeniyle, 10'u (%25) sekonder direnç nedeniyle ve 21'i (%52,5) ciddi yan etki nedeniyle üçüncü basamak TKİ tedaviye geçmişlerdir. Ciddi yan etki gelişen hastaların 17'si (%81) dasatinib kullanmakta olup 13'ünde plevral effüzyon gelişmiştir. Geriye kalan 4 kişi (%19) ise nilotinib kullanmaktadır ve 3 kişide yaygın deri döküntüsü izlenmiştir.

4.5 Üçüncü Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım Özellikleri

Üçüncü basamak TKİ tedavide 27 hastaya (%73) nilotinib, 5 hastaya dasatinib (%13,5) ve 5 hastaya (%13,5) imatinib tedavisi başlanmıştır. Hastaların üçüncü basamak tedavide median takip süreleri 25 (IQR: 6,6-47,2) aydır.

Üçüncü basamak tedavide hastaların THY, TSY ve MMY durumlarının hepsini geliştirdikleri durum remisyon olarak adlandırılmış olup hastaların 3. basamak TKİ başlangıcından itibaren remisyona giriş ortalama süreleri 1,37 (IQR: 0-4,95) aydır. Hastaların remisyondayken gelişen yanıt kaybı veya herhangi bir nedene bağlı ölüm durumları olay olarak tanımlanmış olup, takip edilen 6 (%22,2) hastada olay tanımlanmıştır. Üçüncü basamak TKİ tedavisinde hasta popülasyonunun 36 aylık EFS oranı %85 (%95 GA: 72-98) olarak izlenmiş olup ve sağkalım grafiği Şekil 4.8'de gösterilmektedir.



Şekil 4.8 Üçüncü Basamak TKİ Tedavide Olaysız Sağkalım

4.6 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakline Ait Özellikler

Hastaların takipleri sırasında 16 (%7,3) hastaya allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. AHKN yapılan hastaların tanı anında 4'ü (%25) akselere faz, 2'si (%12,5) blastik faz iken tanı anında kronik faz olan 10 hastanın (%62,5) takiplerinde 4'ü blastik faza geçişi olmuştur, geri kalan hastaların ise yüksek risk skorları mevcuttur. Sokal risk skoru median değeri 1,42 (IQR:1,29-1,88) olarak nakil yapılmayan hastalardan daha yüksektir. ($p=0,001$), ancak Hasford risk skorlamaları median değeri 781 (IQR: 630-1279) olup geri kalan hasta popülasyonu ile benzerdir ($p=0,102$). Hastaların median EBMT skorları 3 (IQR: 3-5) olarak hesaplanmıştır. Hastalardan 9'unun (%56) takipleri sırasında relaps gelişmiştir, relaps gelişen hastalardan 3 tanesi nötropeni ilişkili komplikasyonlar nedeniyle exitus olmuştur.

2. TARTIŞMA

KML patofizyolojisinde BCR-ABL proteinini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) denilen ilaç grubu geliştirilmesi sitogenetik ve moleküler yanıtta belirgin farklılıklar sağlayarak hastalığın gidişatında belirgin değişim elde edilmiştir [80]. Takip sürelerinin ve yanıt profillerinin değişimi hastalığın prognozunun tahmininde klinik faktörlerinin değerlendirilmesinin önemini arttırmaktadır.

Çalışmamızda Ocak 2005-Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan 224 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın tanı anındaki yaşları ortalama 46 (standart sapma: 15) olup daha önce literatürde tanımlanan ortanca 50 yaşa göre [51] çalışma örneklemimizi daha genç bir popülasyon oluşturmaktadır.

Örneklemimizde erkeklerin kadınlara oranı 1,09 olarak izlenmiştir. Yakın dönemde 20 ülkenin verilerinin popülasyon tabanlı kayıtlar kullanılarak toplandığı 2904 KML hastasının incelendiği EUTOS çalışmasında bu oran 1,16 olup çalışmamızla benzerdir [130].

Çalışmamızda hasta popülasyonunun 6 yıllık OS oranı %92,9 (%95 GA: 89,1-96,7) olarak bulunmuştur.

Tanı anındaki sitogenetik durumun genel sağkalıma etkileri tartışılmakta olan bir konudur. GIMEMA İtalyan grubu tarafından yapılan bir çalışmada 378 KML hastasının tanı anında %5,6'sında ek klonal kromozomal anomali insidansı tespit edilmiştir. Ek klonal kromozomal anomali olan hastalarda sitogenetik ve moleküler yanıtlar düşük olmakla birlikte genel sağkalımdaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [131]. Alman CML IV çalışmasında, 1151 hasta incelenmiş tanı anında hastaların %6'sı variant Ph kromozomu taşıırken %6,9'unda ek kromozomal anomali saptanmıştır. Genel sağkalım açısından yapılan incelemelerde majör rota ek

klonal anomalili hastaların sağkalım oranları minör rota anomalisi taşıyan ve bu anomalilerin hiçbirini taşımayan hastalara göre daha düşük olarak bulunmuştur [132].

Çalışmamızda tanı anında hastaların %10,2'sinde ek kromozomal anomali saptanmış olup bu anomalileri taşıyan hastalarla taşımayanlarda gerek genel sağkalım açısından ($p=0,647$) gerek EFS açısından ($p=0,196$) farklılık saptanmamıştır.

Yakın dönemde 10 yıllık takip sonuçları yayınlanan IRIS çalışmasında 10 yıllık OS oranı 383 hasta üzerinden değerlendirilmiş ve %83,3 olarak bildirilmiştir. Yüksek Sokal risk skoruna sahip olan hastaların 10 yıllık genel sağkalım oranı %68,6 iken, orta risk grubunda %80,3 ve düşük risk grubunda %89,9 olarak izlenmiştir. Genel sağkalımı etkileyen diğer faktörler ise 12. ve 18. aylarda tam sitogenetik yanıt verme durumu olarak belirlenmiştir [86].

Castagnetti ve arkadaşlarının yaptığı 559 KML hastasını içeren bir çalışmada 6 yıllık OS oranları %89 (%95 GA: 86-91) olarak bulunmuştur. Genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde hastaların tanı anındaki Sokal risk skorları, performans durumları ve takipleri sırasındaki moleküler ve sitogenetik yanıt durumları ilişkili olarak bulunmuştur. Hastaların 6 yıllık tahmini OS yüzdeleri Sokal skoru düşük risk grubunda olanlarda %94 (%95 GA: 90-96), orta risk grubunda %87 (%95 GA: 82-91) ve yüksek risk grubunda %83 (%95 GA: 75-89) olarak bulunmuştur. ($p=0,002$). Hastalarda 3. ayda ($p=0,015$), 6. ayda ($p<0,001$) ve 12. aydaki ($p<0,001$) MMY izlenmesi durumunda OS daha yüksek izlenirken, 24. ay moleküler yanıt durumları ile genel sağkalım arasında bir farklılık görülmemiştir ($p=0,34$). Benzer şekilde hastaların takiplerinin 12. ayında TSY vermeleri durumunda OS süreleri daha uzun izlenmektedir ($p<0,001$) [133].

Sokal riski ile OS arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların bir kısmında bu ilişki tanımlanırken [134-136]; diğer çalışmalarda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [137, 138].

Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden faktörler olarak tanı anındaki kemik iliğindeki blast yüzdesinin %5'in altında olma durumu ($p=0,001$), tanı anında fizik muayenede palpabl splenomegali varlığı ($p=0,038$) ve Sokal Risk Sınıfı olarak sonuçlanmıştır. Hasford Risk sınıflaması ($p=0,142$) ve EUTOS Risk Sınıflaması ($p=0,482$) grupları arasında OS açısından farklılık saptanmamıştır. Ayrıca takiplerdeki sitogenetik ve moleküler yanıt durumu ile genel sağkalım arasında ilişki gözlenmemiştir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin keşfi sonrasında hastaların genel sağkalımı belirgin iyileşme göstermekte olup, remisyona giren hastaların yanıt kayıplarının değerlendirildiği olaysız sağkalım (EFS) kavramı tedavi etkinliğini değerlendirmede daha fazla kullanılan bir kavram olmuştur. Çalışmamızda 1. basamak TKİ tedavide 6 yıllık olaysız sağkalım (EFS) %62,7 (%95 GA: 52-72) olarak bulunmuştur. Hastaların EFS sürelerini belirlemede ilişkili klinik ve laboratuvar özellikler incelenmiştir.

EFS ile ilişkili olduğu konusunda tartışılan klinik faktörlerden biri tanı anındaki yaştır. Čojbašić ve arkadaşlarının yaptığı 101 KML hastasını içeren retrospektif bir çalışmada <45 yaş grubunda tahmini 6 yıllık EFS %58,6 (%95 GA: 40,2-78,5) iken, 45-64 yaş grubunda %75,5 (%95 GA: 59,2-91,3) ve >65 yaş grubunda %43,4 (%95 GA: 22,9- 67,5) olarak bulunmuştur ($p<0.001$) [139]. Hasta popülasyonunda 45 yaş ve altı 117 kişi (%52,2), 46-65 yaş arasında 84 kişi (%37,5), 65 yaşın üstünde 23 kişi (%10,3) kişi bulunmaktadır. Birinci basamak TKİ tedavide olaysız sağkalım (EFS) açısından değerlendirildiğinde yaş grupları arasında sağkalım açısından farklılık ortaya konmamıştır ($p=0,897$).

Cinsiyetin EFS ile ilişkisi direkt olarak tanımlanabilen bir durum olmamakla birlikte, farklı literatür çalışmalarında risk faktörü olarak tanımlanan trombositozun cinsiyetlere göre farklı oranlarda görülmesi nedeniyle kadın olmak EFS açısından indirekt bir risk faktörü olarak görülebilmektedir. Liu ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları 121 yeni tanı KML hastasını inceledikleri bir çalışmada, kadınlardaki trombositoz oranı (%54,5) erkeklerden (%27,7) fazla bulunmuştur ($p=0.022$). Tanı anında trombositozu olan hastalarda median EFS 21 ay bulunmuşken, normal olan

hastalarda median sağkalıma erişilememiştir ($p=0,027$) [140]. Çalışmamızda da benzer şekilde trombositozu olan hastaların median sağkalımı 85,6 ay iken, normal olan hastalarda median sağkalıma ulaşılammamıştır ($p=0,039$). Kadınlarla erkekler arasındaki laboratuvar farklılıkları incelendiğinde, kadınlarda trombositoz oranı (%59,5) erkeklere göre (%40,5) daha fazla izlenmiştir ($p=0,001$).

KML hastalarında tanı anındaki prognostik skorumaya yöntemlerinden EFS ve OS tahmini açısından hangi yöntemin daha korele olduğu halen tartışılmakta olan bir konudur. Yapılan çalışmaların bir bölümü Sokal skor risk grubu ile EFS'yi ilişkili bulurken [133, 141, 142]; bu risk grupları arasında EFS açısından farklılık taşımayan çalışmalar da mevcuttur [143, 144]. Bu çalışmaların bir kısmında EUTOS risk skorlaması için EFS'de farklılıklar tespit edilirken [141, 143, 144] diğer kısmında bu farklılıklar gözlenmemiştir [142, 145].

Castagnetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Sokal Risk Skorlaması gruplarında EFS açısından farklılıklar mevcuttur. Düşük riskli hastalarda tahmini 6 yıllık EFS %66 (%95 GA: 60-72), orta riskli hastalarda %59 (%95 GA: 52-65) ve yüksek riskli hastalarda %44 (%95 GA: 35-52) ($p < 0.001$) [133]. Jabbour ve arkadaşlarının 465 kronik faz hastasının birinci basamak tedavi olarak imatinib, dasatinib ve nilotinib gruplarına ayrılarak prospektif olarak izlendiği bir çalışmada genel 3 yıllık EFS %86 olarak bulunmuşken, EUTOS grupları arasında EFS açısından farklılık izlenmemiştir [145].

Yahng ve arkadaşlarının yaptığı Güney Kore'de yaptığı 209 kronik faz KML hastasını içeren bir çalışmada söz konusu 3 risk skor sistemi EFS tahmini performansları açısından değerlendirilmiştir. Genel değerlendirmede 5 yıllık EFS oranı $78,7 \pm 33$ olarak bulunmuştur. Sokal risk skorlaması grupları karşılaştırıldığında düşük risk grubunda 5 yıllık EFS oranları $90,8 \pm 3,1$ olarak izlenirken, orta risk grubunda $75 \pm 5,7$ ve yüksek risk grubunda $62 \pm 8,8$ olarak izlenmiştir. ($p=0,002$). Benzer şekilde Hasford risk skorları arasında 5 yıllık EFS oranları açısından değerlendirildiğinde düşük risk grubunda $85,6 \pm 4,1$ olarak izlenirken, orta risk grubunda $77,2 \pm 4,9$ ve yüksek risk grubunda $49,2 \pm 14,0$ olarak gözlenmiştir ($p=0,002$). Son olarak EUTOS risk

grubunda bu oranlar düşük risk grubunda $83 \pm 3,2$ iken daha belirgin bir farklılığa işaret edecek şekilde yüksek risk grubunda $66,9 \pm 8,1$ olarak gözlenmiştir ($p=0,029$). Bu çalışmada mevcut 3 puanlama sistemi içinde, Sokal düşük riskli grup en yüksek 5 yıllık EFS oranlarını gösterirken, Hasford yüksek riskli grup ise en kötü oranlara sahiptir [141].

Uz ve arkadaşlarının yaptıkları ve merkezimizin de dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada 143 kronik faz KML hastasının özellikleri incelenmiş olup 5 yıllık tahmini EFS'si %48 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar için medyan tahmini EFS süresi 49.2 (20,4–78) ay olarak görülmüştür. Beş yıllık EFS olasılıkları Sokal risk gruplarına göre düşük risk grubunda %49,6 iken orta risk grubunda %56 ve yüksek risk grubunda %32,8 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,3$). Sokal riskli hastalar için medyan tahmini EFS süreleri sırasıyla düşük risk grubunda 38 ay, orta risk grubunda 62,6 (%95 GA: 0–141,8) ay ve yüksek risk grubunda 19,4 (0–40) ay olarak izlenmiştir. Beş yıllık EFS olasılıkları ise Euro/Hasford skoru gruplarında düşük riskte %53,6; orta riskte %50,2 ve yüksek risk grubunda %10,4 olarak izlenmiş olup istatistiksel anlamlı fark belirlenmiştir ($p=0,04$). Düşük, orta ve yüksek Euro/Hasford riskli hastalar için medyan tahmini EFS süreleri sırasıyla 62,6, 65,1 (3,9–126,4) ve 18,2 (15,3–21) ay olarak tespit edilmiştir. Beş yıllık EFS oranları EUTOS skoru risk gruplarında düşük riskte %96,7 ve yüksek risk grubunda %0 olmak üzere belirgin farklılık göstermektedir. Düşük ve yüksek EUTOS riski olan hastalar için medyan tahmini EFS süreleri sırasıyla 62,6 (25,7–99,5) ve 15,3 (7,4–22,2) ay olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,001$) [143].

Yakın dönemde Huang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı 234 kronik faz hastasını içeren bir çalışmada Sokal puanlama sistemine göre 5 yıllık EFS düşük riskli gruplarda %93,9 iken, orta riskli gruplarda %87,1 ve yüksek riskli gruplarda %82,7 olarak bulunmuştur ($p=0,106$). Hasford skora göre hastaların 5 yıllık EFS'si düşük riskli hastalarda %92,6 iken, orta riskli %86 ve yüksek riskli gruplarda %78,7 olarak bulunmuştur ($p=0,062$). EUTOS skora göre ise hastaların 5 yıllık EFS'si düşük riskli gruplarda %92,6 ve yüksek riskli gruplarda %77,6 olarak izlenmiştir ($p=0,001$) [144].

Elbedewy ve arkadaşlarının yaptığı 167 kronik faz hastasının incelendiği çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak Sokal risk skoruna göre 5 yıllık EFS düşük riskli gruplarda %65,5 iken, orta riskli gruplarda %42,1 ve yüksek riskli gruplarda %3,2 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasford skorlama sistemine göre hastaların 5 yıllık EFS'si düşük riskli hastalarda %65,5 iken, orta riskli %23,3 ve yüksek riskli gruplarda %15 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). EUTOS skorlama sistemine göre ise hastaların 5 yıllık EFS'si düşük riskli gruplarda %40 ve yüksek riskli gruplarda %26,7 olarak izlenmiştir ($p = 0,056$) [142].

Çalışmamızda Sokal risk skor grupları arasında EFS grupları açısından bir farklılık saptanmazken ($p=0,091$); Hasford risk grupları ($p=0,004$) ve EUTOS risk grupları ($p<0,001$) EFS ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Olaysız sağkalım (EFS) belirleyicileri arasında bahsedilen bir diğer özellik ise hastaların takipleri sırasında verdikleri sitogenetik ve moleküler yanıtlardır. CAMELIA çalışmasında 199 yeni tanı kronik faz KML hastası geriye dönük incelenmiştir. Hastaların imatinib tedavisi altında vermiş oldukları sitogenetik yanıtlar 2013 ELN kriterlerine göre değerlendirilerek kaydedilmiştir. Takipte 3. ayda optimal sitogenetik yanıt elde edilen hastaların 5 yıllık EFS oranları ile 3. ayda yanıt elde edilemeyen hastaların 5 yıllık EFS oranları arasında belirgin farklılık izlenmiştir ($p<0,001$) [146].

Benzer şekilde, Fogliatto ve arkadaşlarının 14 merkezin katılımı ile 450 hastanın incelendiği çalışmalarında, takiplerinin 6. ayında TSY elde edilen 198 (%44) hastanın 4 yıllık EFS oranları %75,5 iken, 6. ayında yanıt elde edilemeyen 252 (%56) hastanın 4 yıllık EFS oranı %62,3 olarak bulunmuştur ($p=0,003$) [147].

Jabbour ve arkadaşlarının yapmış olduğu yeni tanı kronik faz KML tanısı ile izlenen 435 hastanın izleminde 3 yıllık EFS ile sitogenetik yanıt durumlarının ilişkilerini incelenmiştir. Hastaların 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki TSY durumlarına göre 3 yıllık EFS oranları karşılaştırılmış ve TSY elde edilen hasta gruplarında EFS oranları daha yüksek saptanmıştır. Hastaların 3 yıllık EFS oranları 3. ay TSY'si olanlarda %98 iken

olmayanlarda %83 ($p<0,001$); 6. ay TSY verenlerde %97 iken yanıt vermeyenlerde %72 ($p<0,001$) ve 12. ay TSY verenlerde %98 iken yanıt vermeyenler %67 olarak gözlenmiştir ($p<0,001$) [148].

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde TSY elde edilen hastaların 6 yıllık EFS oranları daha yüksek bulunmuştur. Hastalar arasında 3. ay TSY verenlerin median EFS süresi 91,5 (%95 GA: 54,54-128,452) ay iken yanıtı olmayan hastalarda 8,2 (%95 GA: 0-32,18) ay olarak izlenmiştir ($p<0,001$). 6 yıllık EFS oranı %55,4 (%95 GA: 35-75) iken yanıtı olan hastalarda %0 olarak izlenmektedir.

İmatinib tedavisi başarısızlığı nedeniyle ikinci basamak tedaviye geçilmesi durumunda olaysız sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler çeşitli çalışmalarla incelenmiştir.

Jabbour ve arkadaşlarının yaptığı 123 KML hastasının incelendiği çalışmada hastaların imatinib tedavi başarısızlığı sonrasında 78 (%68) hastaya dasatinib ve 45 hastaya (%37) nilotinib başlanmıştır. Tek değişkenli analizlerde kısa EFS süresi ile ilişkili faktörler ileri yaş (> 55 yaş), önceki imatinib tedavisine herhangi bir sitogenetik yanıt olmaması, performans durumu, 2. basamak TKİ tedavisinin başlangıcında %90'dan fazla Ph pozitif metafaz varlığı ve 2. basamak TKİ tedavisinde 3. Ayda TSY olmaması olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli bir analizlerde ise sadece 2. basamak tedavideki TSY yokluğu kısa EFS süresi ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak izlenmiştir (hazard oranı 4,5 [%95 GA: 2,12–11,66]; $p<0,01$). İkinci basamak TKİ tedavide 3. ay TSY elde edilen hastalarda 3 yıllık EFS oranı %74 iken elde edilemeyen hastalarda %43 olarak izlenmiştir ($p=0,002$). Çalışma sonrasında performans durumunun ve imatinibe sitogenetik yanıtı olmaması durumuna göre geliştirilen skorlama sistemi MDACC skorlama sistemi olarak anılmaktadır [149].

Milojkovic ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda 2. basamak TKİ tedavide daha sonraları Hammersmith Skoru olarak anılan olan bir skorlama sistemi sayesinde tedavi yanıtı ve prognozu ön görecektir bir sınıflama sistemi geliştirmişlerdir. Skorlama sistemi imatinibe verilen en iyi sitogenetik yanıt durumu, doz azaltımı

gerektiren nötropeni varlığı ve Sokal risk grubu aracılığıyla oluşturulmuştur [150]. Bu grubun yaptığı 119 hastanın ikinci basamak TKİ tedavi yanıtının incelendiği çalışmalarında 4 yıllık genel sağkalım oranı %81,9 iken olaysız sağkalım oranı %35,3 olarak izlenmiştir. Hastaların olaysız sağkalım oranlarını etkileyen faktörler; imatinibe hematolojik ($p=0,01$) veya sitogenetik rezistans varlığı ($p=0,001$) olarak izlenmiştir [151].

Çalışmamızda 2. basamak TKİ tedavide olaysız sağkalımı; 2. Basamak tedavinin 3. ayındaki sitogenetik yanıt durumu ($p<0,001$), 6.aydaki moleküler yanıt durumu ($p=0,026$) ve 1. basamak tedavide THY kaybı ($p=0,01$) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizlerde sadece 3. aydaki sitogenetik yanıt durumu anlamlılığını korumaktadır. ($p=0,007$). Birinci basamak tedavisi sırasında izlenen sitogenetik rezistans ($p=0,57$) ve Sokal skor sınıfları arasında olaysız sağkalım açısından fark bulunmamıştır ($p=0,363$).

Üçüncü basamak TKİ tedavi hakkında yapılan çalışmalardan biri olan Rossi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; daha önce ilk iki basamak TKİ tedavisi başarısızlığı nedeniyle üçüncü basamak tedavi almakta olan kronik faz ve akselere fazda olan toplamda KML hastasının incelenmiştir. Çalışmada izlenen 68 kronik faz hastasının 30 aylık olaysız sağkalım oranı %74,6 olarak bulunmuştur [152].

Ribeiro ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada üçüncü basamak TKİ tedavi almakta olan 26 KML hastasının verileri incelenmiş olup 4 yıllık olaysız sağkalım oranı %30 olarak gözlenmiştir [153].

Çalışmamızda 3. basamak TKİ tedavisinde hasta popülasyonunun 36 aylık EFS oranı %85 (%95 GA: 72-98) olarak izlenmiştir.

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KML hastalarında TKİ tedavi altında genel sağkalımı; tanı anındaki kemik iliğindeki blast yüzdesi, tanı anında fizik muayenede palpabl splenomegali varlığı ve Sokal Risk Sınıfı etkilemektedir.
2. Hasford ve EUTOS Risk Skor sınıfları kendi içinde genel sağkalım açısından farklılık göstermemektedir.
3. Birinci Basamak TKİ Tedavide olaysız sağkalım açısından Hasford ve EUTOS skorlamaları prognostik değerlerini korurken, Sokal Risk skoru sınıfları arasında EFS açısından farklılık saptanmamıştır.
4. İkinci Basamak TKİ tedavide EFS açısından yapılan tek yönlü analizlerde birinci basamak tedavi sırasında tam hematolojik yanıt kaybı, 3. ay sitogenetik ve 6. ay moleküler yanıt durumlarının öngörücü olduğu izlenmektedir. Ancak çok yönlü analizlerde sadece 3. ay sitogenetik yanıt anlamlılığını korumaktadır.
5. Üçüncü basamak TKİ tedavide olaysız sağkalımı etkileyen herhangi bir klinik faktör saptanmamıştır. Üçüncü basamak TKİ tedavi alan KML'li hastalarda prospektif daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

4. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
2. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Current biology*. 2003;13(15):R608-R10.
3. Konopka JB, Witte O. Detection of c-abl tyrosine kinase activity in vitro permits direct comparison of normal and altered abl gene products. *Molecular and Cellular Biology*. 1985;5(11):3116-23.
4. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *WHO classification of tumours*. 2008;22008:439.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2011;105(11):1684-92.
6. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(7):1411-7.
7. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2851-7.
8. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
9. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, Jones D, O'Brien S, Verstovsek S, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2007;109(5):899-906.
10. Lange T, Günther C, Köhler T, Krah R, Musiol S, Leiblein S, et al. High levels of BAX, low levels of MRP-1, and high platelets are independent predictors of response to imatinib in myeloid blast crisis of CML. *Blood*. 2003;101(6):2152-5.
11. Liesveld J, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Williams hematology*. 2010;8.
12. JH B. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J* 1845;64.
13. Virchow R. Weisses blut. *Froiep Notizen*. 1845;36:151-6.
14. Virchow R. Weißes Blut (Leukämie). *Archiv für path Anat*. 1847;1:563.
15. Neumann E. Ueber myelogene leukämie 1878.
16. Nowell PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. *Blut*. 1962;8:65-6.
17. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-3.
18. Padmavathi G, Banik K, Roy NK, Monisha J, Kunnumakkara AB. Role of BCR-ABL Fusion Kinase in the Development of Leukemia. *Fusion Genes And Cancer: World Scientific*; 2017. p. 111-27.

19. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1411-7.
20. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. Mechanisms of disease - The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
21. Huang XL, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer-Am Cancer Soc*. 2012;118(12):3123-7.
22. Moloney WC. Radiogenic Leukemia Revisited. *Blood*. 1987;70(4):905-8.
23. Bjorkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):460-1.
24. Bellanne-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.
25. 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.
26. 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.
27. Huret JL. Complex translocations, simple variant translocations and Ph-negative cases in chronic myelogenous leukaemia. *Hum Genet*. 1990;85(6):565-8.
28. Laneuville P. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol*. 1995;7(4):255-66.
29. Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell*. 1991;67(3):459-68.
30. 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.
31. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 1988;319(15):990-8.
32. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
33. Salesse S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 2002;21(56):8547-59.
34. Li S, Ilaria RL, 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. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(9):1399-412.
35. 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.
36. Sattler M, Salgia R, Shrikhande G, Verma S, Uemura N, Law SF, et al. Differential signaling after beta1 integrin ligation is mediated through binding of CRKL to p120(CBL) and p110(HEF1). *J Biol Chem*. 1997;272(22):14320-6.

37. Zhao R, Tarone G, Verfaillie C, editors. Presence of the adhesion inhibitory beta 1E integrin isoform on CML but not normal progenitors is at least in part responsible for the decreased CML progenitor adhesion. *Blood*; 1997: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399.
38. Pendergast AM, Gishizky ML, Havlik MH, Witte ON. SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *Mol Cell Biol*. 1993;13(3):1728-36.
39. Sawyers CL. Signal transduction pathways involved in BCR-ABL transformation. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(2):223-31.
40. Matulonis U, Salgia R, Okuda K, Druker B, Griffin J. Interleukin-3 and p210 BCR/ABL activate both unique and overlapping pathways of signal transduction in a factor-dependent myeloid cell line. *Experimental hematology*. 1993;21(11):1460-6.
41. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*. 2003;101(12):4701-7.
42. Chen Y, Peng C, Sullivan C, Li D, Li S. Critical molecular pathways in cancer stem cells of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010;24(9):1545-54.
43. Jagani Z, Dorsch M, Warmuth M. Hedgehog pathway activation in chronic myeloid leukemia. *Cell Cycle*. 2010;9(17):3449-56.
44. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, et al. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 2010;463(7281):676-80.
45. 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.
46. Samanta A, Perazzona B, Chakraborty S, Sun X, Modi H, Bhatia R, et al. Janus kinase 2 regulates Bcr-Abl signaling in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(3):463-72.
47. Sawyers CL, Callahan W, Witte ON. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*. 1992;70(6):901-10.
48. 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.
49. Sanchez-Garcia I, Martin-Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL is mediated by Ras. *J Mol Biol*. 1997;267(2):225-8.
50. Dubrez L, Eymen B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood*. 1998;91(7):2415-22.
51. 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.
52. 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. *British journal of haematology*. 1997;96(1):111-6.
53. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-59.

54. Leis JF, Primack SL, Schubach SE, Curtin PT, Druker BJ, Maziarz RT. Management of life-threatening pulmonary leukostasis with single agent imatinib mesylate during CML myeloid blast crisis. *Haematologica*. 2004;89(9):ECR30.
55. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(4):277-85.
56. 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.
57. 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.
58. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer-Am Cancer Soc*. 2008;112(10):2112-8.
59. 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.
60. Schoch C, Schnittger S, Bursch S, Gerstner D, Hochhaus A, Berger U, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*. 2002;16(1):53-9.
61. Campbell LJ. Cytogenetic and FISH techniques in myeloid malignancies. *Myeloid Leukemia: Springer*; 2006. p. 13-26.
62. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer-Am Cancer Soc*. 1988;61(7):1441-6.
63. 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.
64. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(3):569-84, viii.
65. Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB, et al. Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet*. 1984;1(8378):665-8.
66. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer-Am Cancer Soc*. 2006;106(6):1306-15.
67. 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.
68. Deininger MW. Diagnosing and managing advanced chronic myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e381-8.
69. 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.

70. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Rios MB, Giles FJ, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer-Am Cancer Soc.* 1999;86(12):2632-41.
71. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1038-42.
72. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Albitar M, Rios MB, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood.* 2002;99(10):3547-53.
73. Sokal JE. Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment. *Baillieres Clin Haematol.* 1987;1(4):907-29.
74. 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.
75. 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.
76. O'Brien S, Abboud C, Akhtari M, Altman J, Berman E, DeAngelo D. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
77. Garcia-Manero G, Talpaz M, Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med.* 2002;41(4):254-64.
78. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood.* 1993;82(2):398-407.
79. Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Giralto S, Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2000:90-109.
80. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future. *Am J Hematol.* 2009;84(5):287-93.
81. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med.* 1995;122(4):254-61.
82. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(4):223-9.
83. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(21):1616-20.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007;357(3):258-65.
88. Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med*. 2007;13(1):15; author reply -6.
89. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-5.
90. 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. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(27):6658-61.
91. 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.
92. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
93. Radich JP, Kopecky KJ, Applebaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;blood-2012-02-410688.
94. 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. *Am Soc Hematology*; 2014.
95. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-37.
96. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261-3.
97. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):161-9.
98. 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.
99. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson R, Kim D, 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.

100. Wang J, Shen Z-X, Saglio G, Jin J, Huang H, Hu Y, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood*. 2015;blood-2014-09-601674.

101. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner 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.

102. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(5):337-40.

103. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2011;86(7):610-1.

104. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res*. 2006;66(23):11314-22.

105. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3486.

106. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231.

107. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini CB, Baccarani M, Kim D-W, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;blood-2011-11-390120.

108. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim D-W, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Porkka K, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2013;blood-2013-07-513937.

109. 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.

110. 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. *Chemical biology & drug design*. 2011;77(1):1-11.

111. 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.

112. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.

113. Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of resistance and treatment. *Hematology/Oncology Clinics*. 2011;25(5):981-95.
114. Galimberti S, Baratè C, Petrini M, Focosi D, Arrigoni E, Danesi R, et al. The Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: An Overview. *Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors*: Springer; 2016. p. 109-30.
115. Crisan A, Coriu D, Arion C, Colita A, Jardan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *Journal of medicine and life*. 2015;8(4):502.
116. Soverini S, Rosti G, Iacobucci I, Baccarani M, Martinelli G. Choosing the best second-line tyrosine kinase inhibitor in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients harboring Bcr-Abl kinase domain mutations: how reliable is the IC50? *The oncologist*. 2011;theoncologist. 2010-0388.
117. Schmidt M, Rinke J, Schäfer V, Schnittger S, Kohlmann A, Obstfelder E, et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia*. 2014;28(12):2292.
118. Boulwood J, Perry J, Zaman R, Fernandez-Santamaria C, Littlewood T, Kusec R, et al. High-density single nucleotide polymorphism array analysis and ASXL1 gene mutation screening in chronic myeloid leukemia during disease progression. *Leukemia*. 2010;24(6):1139.
119. Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, O'Keefe C, Dujardin S, Cazzolli H, et al. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2011;blood-2010-06-292433.
120. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1029-35.
121. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;blood-2013-02-483750.
122. 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. *New Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70.
123. Hochhaus A, Masszi T, Giles F, Radich J, Ross D, Casares MG, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525.
124. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2016;blood-2016-09-742205.
125. Mahon F-x, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJJ, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial. *Am Soc Hematology*; 2016.

126. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, de Almeida AM, Janssen JJ, et al. "Duration of Deep Molecular Response" Has Most Impact on the Success of Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia-Results from the EURO-SKI Trial. *Am Soc Hematology*; 2017.
127. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2010;blood-2010-08-302679.
128. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, Giralto SA, Szer J, Arora M, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008.
129. Gratwohl A, Hermans J, Goldman J, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *The Lancet*. 1998;352(9134):1087-92.
130. 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.
131. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012;120(4):761-7.
132. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of ACA at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation from 1151 patients of the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;blood-2011-08-373902.
133. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823.
134. 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.
135. Faber E, Muzik J, Koza V, Demeckova E, Voglova J, Demitrovicova L, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000--a report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol*. 2011;87(2):157-68.
136. Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björreman M, Björkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013;blood-2013-04-495598.
137. Kim D, Goh HG, Kim SH, Choi SY, Park SH, Jang EJ, et al. Comprehensive therapeutic outcomes of frontline imatinib mesylate in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients in Korea: feasibility assessment of current ELN recommendation. *Int J Hematol*. 2012;96(1):47-57.
138. Etienne G, Dulucq S, Nicolini FE, Morisset S, Fort MP, Schmitt A, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):458-64.
139. Čojbašić I, Mačukanović-Golubović L, Vučić M, Tijanić I. Analyses of Treatment Outcome According to Age in Patients With Chronic Myeloid Leukemia

Receiving Front-line Imatinib Therapy. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(10):696-702.

140. Liu Z, Fan H, Li Y, Liu C. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:3515.

141. Yahng S-A, Jang E-J, Choi S-Y, Lee S-E, Kim S-H, Kim D-W. Prognostic discrimination for early chronic phase chronic myeloid leukemia in imatinib era: comparison of Sokal, Euro, and EUTOS scores in Korean population. *International journal of hematology*. 2014;100(2):132-40.

142. Elbedewy TA, Elasztokhy HEA. The Utility and Applicability of Chronic Myeloid Leukemia Scoring Systems for Predicting the Prognosis of Egyptian Patients on Imatinib: Retrospective Study. *Journal of Leukemia*. 2016:1-9.

143. Uz B, Buyukasik Y, Atay H, Kelkitli E, Turgut M, Bektas O, et al. EUTOS CML prognostic scoring system predicts ELN-based 'event-free survival' better than Euro/Hasford and Sokal systems in CML patients receiving front-line imatinib mesylate. *Hematology*. 2013;18(5):247-52.

144. Huang J, Zhao X. [Efficacy of three prognostic scoring systems on evaluating the prognosis for patients with chronic myeloid leukemia]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;41(8):809-14.

145. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Pierce S, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood*. 2012:10388967.

146. Klamova H, Polakova KM, Muzik J, Racil Z, Zackova D, Steinerova K, et al. Evaluation of 5-year imatinib treatment of 458 patients with CP-CML in routine clinical practice and prognostic impact of different BCR-ABL cutoff levels. *Cancer Med*. 2013;2(2):216-25.

147. Fogliatto L, Capra M, Shaan M, Costa TV, Torriani MS, Fassina K, et al. The Role of Early Cytogenetic Response in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib and the Impact of Adherence and Comorbidities. *Am Soc Hematology*; 2011.

148. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2011;118(17):4541-6; quiz 759.

149. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2013;13(3):302-6.

150. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure using second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *haematologica*. 2009;94(12):12781.

151. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, et al. Responses to second line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention to treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011:10383000.

152. Rossi AVR, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2012;haematol. 2012.064337.
153. Miranda EC, Delamain MT, Oliveira GB, Almeida MH, Duarte VO, Metze IL, et al. Treatment Results With Dasatinib Or Nilotinib In Third Line Therapy Of Chronic Myeloid Leukemia After Failure Of Two Tyrosine Kinase Inhibitors. *Am Soc Hematology*; 2013.

