



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

İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ ALTINDA OLAN KRONİK MİYELOİD
LÖSEMİLİ HASTALARDA PLAZMA İMATİNİB KONSANTRASYONU İLE
SİTOGENETİK REMİSYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Turgut KAÇAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2010



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

İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ ALTINDA OLAN KRONİK MİYELOİD
LÖSEMİLİ HASTALARDA PLAZMA İMATİNİB KONSANTRASYONU İLE
SİTOGENETİK REMİSYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Turgut KAÇAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Rıdvan ALİ

BURSA 2010

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	46
Özgeçmiş.....	47

ÖZET

Kronik miyeloid lösemi (KML); *Philadelphia* (Ph) kromozomu olarak adlandırılan, 9 ve 22. kromozomlar arasında oluşan translokasyon t(9;22)(q34;q11) ve BCR-ABL ek geninin varlığı ile karakterize malign hematopoyetik kök hücre hastalığıdır. İmatinib hızlı, tam oral biyoyararlanım ve dozun orantılı olarak dağılması gibi önemli farmakokinetik-farmakodinamik özelliklere sahiptir. İmatinibin KML tedavisine girmesi ile yeni bir milad oluşmuştur. Ancak imatinibin etkileyici sonuçlarına rağmen, başarısız olduğu veya yeterince başarılı olamadığı hasta grubu da mevcuttur.

Bu özellikler nedeni ile çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve imatinib tedavisi altında olan kronik faz KML hastalarda plazma imatinib düzeyi ile sitogenetik remisyon arasındaki ilişkinin değerlendirmesi amaçlandı. Bu çalışmaya halen takip ve tedavi altında olan 58 kronik faz KML olgusu alındı. Olguların 35'i (%60.3) 400 mg/gün, 17'si (%29.3) 600 mg/gün ve 6'sı (%10.3) 800 mg/gün dozunda imatinib kullanmaktaydı. Toplam 58 olgunun 54'ünde (%93.1) tam sitogenetik yanıtın olduğu (TSY), 4 olguda ise (%6.9) tam sitogenetik yanıtın olmadığı saptandı. Hastaların 30'unda (%51.7) major moleküler yanıt (MMY) saptanırken, kalan 28 hastada (%48.3) MMY'nin olmadığı belirlendi. Ortalama imatinib plazma düzeyi 2381.53 ng/ml olarak tespit edildi. İstatistiksel yönden fark olmamakla birlikte, erkek olguların imatinib plazma düzeyi, kadınların plazma imatinib düzeyinden daha yüksek olarak belirlendi. TSY'ı olan hastaların ortalama imatinib plazma düzeyi 2417.66 ng/ml ve TSY'ı olmayan hastalar da ise ortalama düzey 1893.75 ng/ml olarak saptandı.

Çalışmamızda; imatinib plazma düzeyinin gelişen tedavi yanıtında önemli olabileceği, ancak yalnız başına etkili faktör olmadığı, olağan şartlarda imatinib plazma düzeyinin ölçülmesinin bir faydası olmadığı, imatinib plazma düzeyi tetkikinun ferdileştirilmesi gerektiği, hematolojik veya sitogenetik

yanıtsızlık gelişmesi durumunda nedenler araştırılırken imatinib plazma düzeyi tetkikin de uygun olacağı sonuçları ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi (KML), plazma imatinib düzeyi, sitogenetik remisyon.

SUMMARY

Determination of The Relationship Between The Cytogenetic Remission and Plasma Imatinib Levels in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib Mesilat

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant hematopoietic stem cell disorder that is characterized by the Philadelphia (Ph) chromosome caused by t (9; 22) (q34; q11) which results in fusion of BCR and ABL genes. Imatinib has favorable pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics, including rapid and complete oral bioavailability (98%) and a proportional dose-exposure relationship. Treatment of CML with imatinib has been a new revolution. Despite the impressive results of imatinib, however, have failed or was not successful enough group of patients is also available.

Because of these properties, we aimed to determine the relationship between the cytogenetic remisson and plasma imatinib levels of patients with chronic phase CML who were treated with imatinib mesilat, applied to outpatient clinic of Uludag University Medical Faculty Internal Medicine Department Hematology Division. 58 patients with chronic phase CML who were still under follow-up and treated were included in this study. 35 of the patients (60.3%) 400 mg/day, 17 patients (29.3%) 600 mg/day, 6 patients (10.3%) 800 mg/day dose imatinib were used. 54 of 58 cases (%93.1) have complete cytogenetic response (CCR), while in 4 (6.9%) cases have not. Major molecular response (MMR) was determined in the 30 of the patients, the remaining 28 patients (48.3) were determined that there is no MMR. The average plasma levels of imatinib was 2381.53 ng/ml. Despite the lack of statistical difference imatinib plasma levels of male patients were higher than womens. The average plasma levels of the patiens with CCR were determined as 2417.66 ng/ml and the patiens with no CCR were determined as 1893.75 ng/ml.

In our study; It is suggested that imatinib plasma levels may be important in developing response to the treatment, but not alone and measuring imatinib plasma levels is not beneficial in normal conditions, imatinib plasma level study should individually an also imatinib plasma level study should be advisable for investigating the causes in case of hematologic or cytogenetic unresponsiveness.

Key words: Chronic myeloid leukemia (CML), plasma imatinib level, cytogenetic remission.

GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), anormal hemotopoetik kök hücreden kaynaklanan ve miyeloid, eritroid, monositer, megakaryositer serilerini etkileyen kronik miyeloproliferatif hastalıklardan birisidir. KML 9. ve 22. kromozomun resiprokal translokasyonu (*Philadelphia* kromozomu) ve bu translokasyon sonucunda ortaya çıkan füzyon gen (BCR-ABL) ve protein ile (bcr-abl) karakterizedir (1, 2).

KML, erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturur. Genellikle iyonize radyasyon dışında etiyopatogeneizde suçlanan bir ajan yoktur. *Philadelphia* kromozomu ismi ile anılan özgün kromozomal anomali KML'nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların %90-95'inde bulunur. Hastalık kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere üç evreden oluşan, kendine özgün bir seyir gösterir. Hastalık %90 oranında kronik faz ile kendini gösterir. Prognostik özelliklerine bağlı olmakla birlikte, genellikle 3-5 yıl sürer ve takiben akselere ve blastik faza ilerler (1-3).

Sinyal iletim inhibitörü, tirozin kinaz inhibitörü olan (TKI) STI571'in imatinib veya imatinib mesilat farmakolojik adıyla tedaviye girişi KML tedavisinde yeni bir milad oluşturmuştur. Bu nedenle, güncel literatür KML tedavisindeki dönemleri, imatinib-öncesi ve imatinib-sonrası olarak ayırarak incelemektedir. İmatinib-öncesi dönemde KML tedavisine yaklaşımda sitotoksik/sitoredüktif kemoterapötikler, biyolojik yanıt düzenleyicileri, kök hücre transplantasyonu gibi tedavi şekilleri tek başına veya bunların kombinasyonları şeklinde kullanılmıştır. İmatinib; ABL, c-kit ve *platelet derived growth factor* (PDGF) reseptörüyle ilişkili sinyal iletim molekülleri olan tirozin kinazların potent kompetitif inhibitörüdür. Yapılan çalışmalar imatinibin, KML'nin fizyopatolojisinde rol oynayan ve hematolojik anarjinin ortaya çıkmasına neden olan kromozomal bozukluk sonuçlarının yok edilmesinde yüksek oranda etkin olduğunu ortaya koymuştur (4-6). Ancak KML'li olguların %30-35 gibi bir oranında ise imatinib tedavisine yetersizlik veya başarısızlık durumu söz konusu olabilmektedir (7, 8).

Kronik Miyeloid Lösemi'nin Tarihçesi

Kronik miyeloid lösemi, kendisine özgün kromozomal bozukluk, moleküler düzeyde ilk ve en iyi tanımlanmış kanser tipi, interferon tedavisi ile de lösemik klonun baskılandığı ve sağkalımın uzatıldığı ilk neoplastik hastalık olarak tarihe geçmiştir (1, 3). Bennet İskoçya'da ve Virchow Almanya'da dalak büyüklüğü, ağır anemi, granulositer seri artışı ile karakterize bir hastanın otopsi raporunu 1845 yılında yayınlamışlardır. İki yıl sonra Craigie ile birlikte *leukemia* tanımını kullanmışlardır. Neuman 1878 yılında kemik iliğinin sadece normal kan elemanlarını değil aynı zamanda lösemik hücrelerinde yapım yeri olduğunu ileri sürerek *myelogenous leukemia* tanımını kullanmıştır. Boverik 1914 yılında kanser hastalarında somatik mutasyonu, Nowell ve Hungerford da 1960 yılında KML hastalarında G-grubu kromozom anormalliğini tanımlamışlardır. Bu yeni belirleyici keşfedildiği şehrin onuruna *Philedelphia* kromozomu (Ph) olarak adlandırılmıştır. Rowley tarafından 1973 yılında t(9,22) tanımlanmış, 1976'da Fitzgerald 22. kromozomdaki kırığı keşfetmiştir. Heisterkamp, De Klein, Swan 1982'de 9. kromozomda abl geni, 9 kromozomdan abl geninin 22. kromozoma translokasyonunu ve 22. kromozomdan 9. kromozoma sis onkogeninin translokasyonunu bildirmişlerdir. Collins ve Groudine blastik krizdeki hastalarda Ph hücrelerinin 4-8 kat arttığını 1983 yılında bildirmişlerdir. *Breakpoint cluster region* (BCR) tanımı 1984 yılında Prakash ve Yunis tarafından yapılmıştır. Kanapha 1985 yılında tirozin kinazın önemini bildirmiştir. Abl eksonlarını ve Bcr-Abl'nin 210 kd olduğunu 1987 yılında Bernard tespit etmiştir. Scot 1991'de, Haas 1992'de proonkogenik olduğunu belirtmişlerdir. Gen ekspresyonu 1993'de Melo tarafından ortaya çıkarılmıştır. Fioratas 1994'te Ph pozitif olgularda *imprinting*'den bahsetmiş, ancak bunun ispatlanması 1995 yılında Haas tarafından mümkün olabilmıştır. Bcr-Abl gen ekspresyonunun baskılanabildiği ve remisyonun sağlandığı 2000 yılında ilk olarak Claudia ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (9, 10)

İnsidans, Etiyoloji

KML erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. İnsidansı 100.000'de 1-2'dir. Tanı anında ortanca yaş 45-55 olmakla birlikte, hastaların %12-30'u 60 yaş ve üzerinde olabilmektedir. Cinsiyet farkı olmamakla birlikte, erkeklerde hafif bir baskınlık söz konusudur (11-14).

Etyolojide suçlanmış belirgin bir ajan yoktur. Japonya'da 1945 yılında atom bombası patlaması ile radyasyona maruz kalanlarda KML insidansında artma olduğu, maruziyetten 5-12 yıl sonra bu riskin pik yaptığı ve doza bağımlı olarak arttığı saptandığı bildirilmektedir. Bu nedenle iyonizan radyasyona maruziyetin KML riskini artırabileceği savunulmaktadır. Diğer çevresel faktörlerin etkisi ise net olarak gösterilememiştir (12-14).

Klinik Seyir

KML 3 fazlı veya 2 fazlı bir klinik seyir gösterir. Vakaların %90'ı kronik fazda tanı almaktadır ve hastaların %40-50'si de asemptomatiktir (2, 3, 11). Kronik fazda en sık görülen semptomlar halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal dolgunluk hissi olmakla birlikte nadiren semptom olarak kanama ve tromboz da görülebilmektedir (12). Baş ağrısı, kemik ağrısı, artralji, splenik enfarkta bağlı olarak ortaya çıkan ağrı ve ateş KML'nin erken evrelerinde nadir iken, hastalığın ilerlemesiyle birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Belirgin lökositozu veya trombositozu olanlarda priapizm de görülen semptomlardandır. Dispne, koordinasyon bozukluğu ve konfüzyon gibi lökostaz semptomları kronik fazda beyaz küre sayısı 400.000/mm³'i geçse bile daha azdır (1, 12-15).

En sık saptanan fizik muayene bulgusu splenomegalidir ve tanı anında %50-60 oranında görülmektedir. Splenomegalinin boyutu lökosit sayısı ile doğru orantı göstermektedir. Hepatomegali, lenfadenopati ise daha az görülmektedir (1, 11, 12).

Prognostik özelliklerine bağlı olarak kronik faz ortalama 3-5 yıl sürer ve sonrasında akselere ve blastik faza ilerleme gösterir (1, 15). Ancak olguların %20-25 gibi bir oranın da hiç akselere faza geçiş göstermeden blastik faza geçiş söz konusu olabilmektedir (1, 16). Akselere ve blastik fazda en sık ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, refrakter splenomegali, kemik ağrısı gibi semptomlar görülür (17).

Laboratuvar olarak, beyaz küre sayısı artmış ve genellikle 20000/mm³'in üzerindedir. Nötrofil, eozinofil ve bazofil hâkimiyeti bulunmaktadır. T hücrelerinde sayıca artma görülürken B hücrelerinde artış ise pek görülen bir özellik değildir. Periferik kan yayma preparatlarında miyeloid serinin tüm evrelerine ait hücreler görülür. Hastaların 1/3'ünde normokrom normositer anemi bulunmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni nadirdir. Tanı anında %35-50 hastada trombositoz görülebilir. Lökosit alkalin fosfataz (LAP) aktivitesi belirgin azalmıştır. LAP aktivitesinde artma KML'nin akselere veya blastik faza ilerlemesi ve enfeksiyon durumu geliştiğinde ortaya çıkar. Artan nötrofil sayısı ile birlikte, nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I ve III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin serum düzeyleri artar. Bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur. Vitamin B₁₂'nin serum düzeyi normalden 10 kat fazla ölçülebilir. Serum laktat dehidrogenaz, ürik asit ve lizozim düzeyleri genellikle artmıştır (14, 15).

Kemik iliği hiperselülerdir. Yağ oranı azalmış, miyeloid: eritriod oranı 15:1-20:1 olacak kadar artmıştır ve megakaryositer seride de artış mevcuttur (11-13). KML hücreleri nedeniyle *vaskuler endotelyal büyüme faktöründe* (VEGF) artış olmaktadır. Düşük VEGF düzeyi ile sitogenetik remisyon arasında anlamlı ilişki vardır. İmatinib ile VEGF inhibisyonu sitogenetik remisyonu sağlanmasında ve prognozda önemli olabilmektedir. Bu nedenle retükulin fibrozisi ve vaskularitesinde artış olmaktadır. Bu durum imatinib tedavisi ile geri dönebilmektedir (2, 18-21). KML hastalarında laboratuvar, hastalığın fazlarına göre değişkenlik göstermektedir (22, 23). Tablo-1'de bu özellikler gösterilmiştir.

Tablo-1: Ph + KML hastalarında laboratuvar bulgular (22, 23).

parametreler	Hastalık fazı		
	Kronik	Akselere	Blastik
Imatinib tedavisi öncesi median süre	5-6 yıl	6-9 ay	3-6 ay
Lökosit	$\geq 20 \times 10^9$	-	-
Blast	%0	$\geq \%10$	$\geq \%30$
Bazofil	Artmış	$\geq \%20$	-
Trombosit	Artmış/normal	Artmış/azalmış	Azalmış
Kemik iliği	Miyeloid hiperplazi	Miyeloid hiperplazi	Miyeloid hiperplazi
Sitogenetik	Ph+	Ph+	Ph+
BCR-ABL	+	+	+

KML'li olguların prognostik özelliklerinin belirlenmesi tanı anında Sokal risk skorumaya sistemine göre yapılabilmektedir (24-25). Diğer risk değerlendirme sistemi de Avrupa ya da Hassford risk skorumasıdır (17, 26). Moleküler faktörler de önemlidir. *Philadelphia* kromozomuna ilaveten ek sitogenetik anomalilerin olması kötü prognostik özelliştir. Tablo-2'de prognozu belirlemede kullanılan risk skorları özetlenmiştir.

Tablo-2: KML'de prognozu belirlemede kullanılan risk skorları (25, 26).

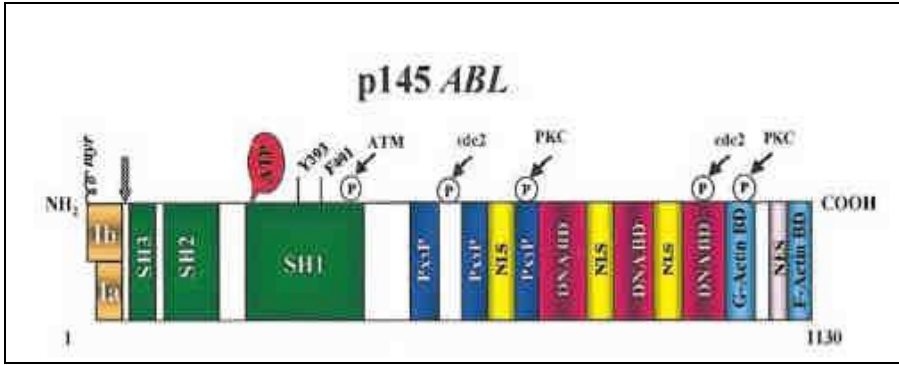
Sokal indeksi: (25) SI = EXP [0.0116 (ya 43.4) + 0.0345 (dalak büyüklüğü* - 7.51) + 0.188(trombosit sayısı /700) 2 0.563) + 0.0887 (periferik blast yüzdesi 2.10)] *Kot altı uzunluk
Yeni skorumaya sistemi (Hasford): (26) Yeni skor: (0.6666 x ya [eğer ya < 50 ise 0; aksi halde 1] + 0.420 x dalak büyüklüğü [cm kotaltı] + 0.0584 x blast [%] + 0.0413 x eozinofil [%] + 0.2039 x bazofil eğer bazofil < %3 ise 0; aksi halde 1] + 1.0956 x trombosit sayısı [eğer trombositler < 1500 x 10 ⁹ /l ise 0; aksi halde 1]) x 1000 Düşük risk: < 780; Orta risk: 781-1479; Yüksek risk: > 1480

KML Biyolojisi

ABL Geninin Yapısı ve Proteininin Fonksiyonu

Normal Abl proteini hücre siklusunun düzenlenmesinde, genotoksik strese karşı hücresel cevapta ve integrin sinyalizasyonu aracılığıyla hücresel çevre hakkında bilgi iletilmesinde etkilidir (27). Hücre siklusunun G1 fazında yer alan hücrelerdeki c-ABL (*cellular*-hücresel ABL)'ın nükleer havuzunun bir

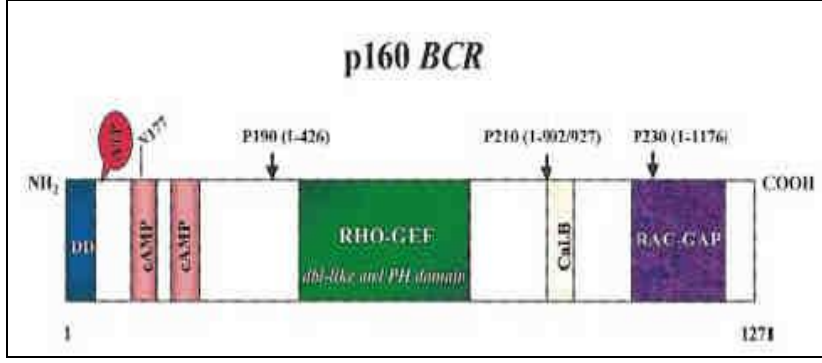
kısmı Retinoblastoma (Rb) proteini ile kompleks haldedir. Bu komplekste Rb'nin C-terminal paketi ABL kinaz bölgesinin ATP-bağlanma lobuna bağlanır ve ABL kinaz aktivitesinin inhibisyonu ile sonuçlanır. G1-S sınırında Rb'nin siklin-D-cdk4/6 kinazlarca fosforilasyonu, S fazı süresince c-ABL'ın ve ABL kinaz aktivitesinin serbest kalmasını sağlar ve S fazındaki genlerin transkripsiyonunu yardımcı olur. Bu da c-ABL'nin S fazı süresince büyümeyi uyarıcı etkiye sahip olduğunu göstermektedir (27) (Şekil-1).



Şekil-1: ABL proteininin yapısı (27).

BCR Geninin Yapısı ve Proteini

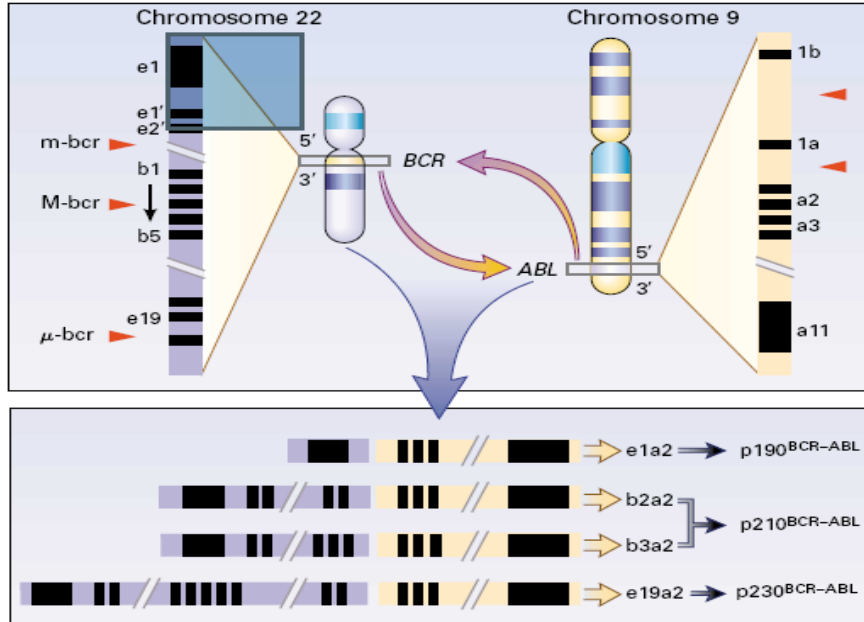
BCR geninin ürünü olan ve her yerde ekspresyonu yapılan 160-kd ağırlığındaki proteindir (Şekil-2). İlk N-terminal ekzon serin-treonin kinazı kodlar. BCR'in N-terminal bölgesinde 'coiled-coil' bölgesi *in vivo* ortamda birleşmeye olanak sağlar. Merkezde *Pleckstrin-homoloji* (PH) bölgelerini içermektedir. PH bölgesi, Rho guanidin *exchange* faktörleri üzerindeki guanidin trifosfat (GTP)'in guanidin difosfat (GDP)'e dönüşümünü uyarmaktadır ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlayabilmektedir. PH bölgesinden sonra kalsiyum bağımlı lipid bağlanma bölgesi (CaLB) yer alır. C-terminal bölgesi *Rac* için *GTPase* aktivitesine sahiptir ve *Rac* guanozin trifosfat-aktivatör protein bölgesi olarak geçer. BCR birkaç tirozin rezidüsü üzerinden fosforlanabilir ve Ras yolağının aktivasyonuna karışan önemli adaptör molekül olan *growth factor receptor-bound protein 2* (*Grb-2*)'e bağlanır. Buna rağmen BCR'in sinyal iletimindeki rolü tartışmalıdır (27).



Şekil-2: BCR proteininin yapısı (27).

Translokasyon (9;22)

Ph kromozomunun pozitif olması durumunda ABL onkogeni, 9 numaralı kromozom üzerinde bulunan 9q34.1 bölgesinden 22 numaralı kromozom üzerindeki 22q11.2 (BCR) bölgesine aktarılmaktadır. Bu translokasyon BCR/ABL füzyon geninin oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum kendini lösemi olarak ortaya koymaktadır. Oluşan yeni gen, artmış tirozin kinaz aktivitesine sahip onkoprotein olan p210 BCR-ABL şifrelemektedir (28) (Şekil-3).



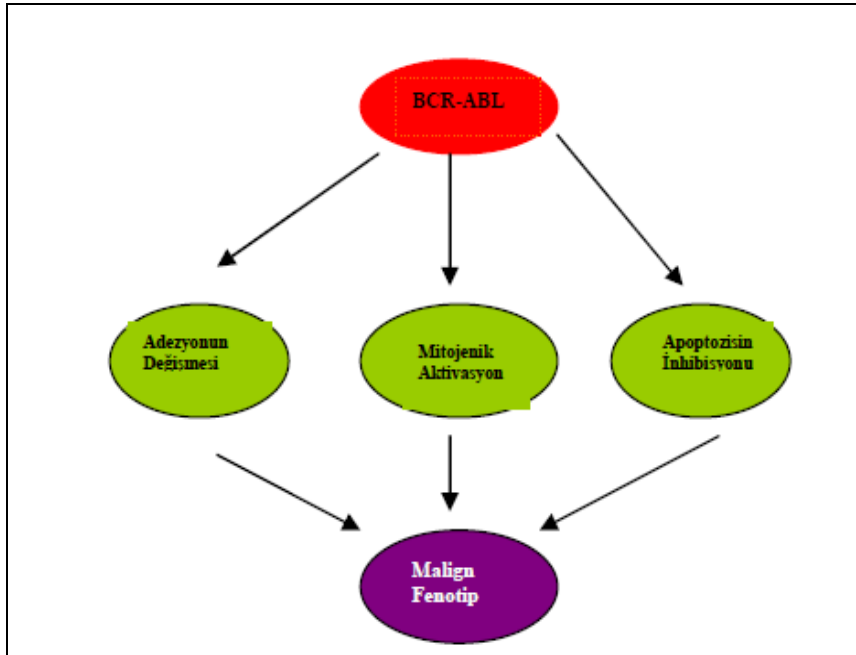
Şekil-3: KML'de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu (1).

BCR-ABL Translokasyonunun Moleküler Anatomisi

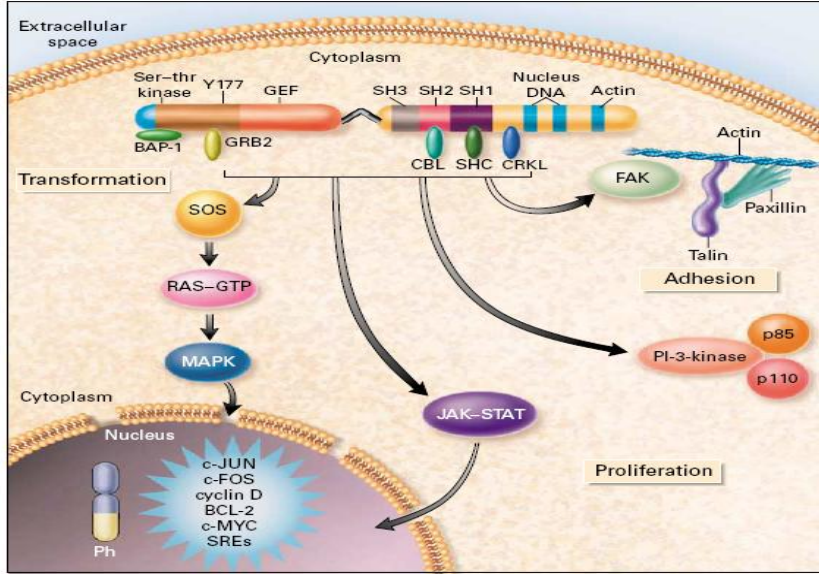
Doğal c-ABL tirozin kinaz kısmen nukleus içinde bulunmaktadır. BCR-ABL füzyonu aktif sitoplazmik tirozin kinazı teşkil eden üretimle sonuçlanır ve bu tirozin kinaz farklılaşmayı bloke edemez ancak miyeloid seri hücrelerinin yaşam kabiliyetini ve proliferasyonunu arttırmaktadır (28).

Bcr-Abl Proteini

BCR -ABL füzyon geni sitoplazmik protein olan Bcr-Abl onkoproteinini kodlar ve Bcr-Abl onkoproteinini de sürekli olarak aktif kinaz üreterek hücre klonunun çoğalmasını sağlar (11, 28). Bcr-Abl, gen transkripsiyonun aktivasyonu ya da regresyonu için önemli olan onkogenik sinyallerin iletiminde görevli çeşitli proteinlerle etkileşmesinde, apoptotik yanıtın mitokondrial işlenmesinde, hücre iskeleti organizasyonunda etkili olmaktadır (11). Malign fenotip Ras-MAP kinaz yolağı, Jak-STAT yolağı, PI3 Kinaz yolağı, MYC yolağı üzerinden oluşturulmaktadır (27).



Şekil-4: BCR-ABL'in tetiklediği KML oluşumuna karışan mekanizmalar (27).



Şekil-5: p210BCR_ABL'nin sinyal yolakları (1).

KML'nin Hücresel Biyolojisi

KML kronik miyeloproliferatif hastalıklardan biridir. Miyeloid öncül hücreler çeşitli maturasyon evrelerine göre çoğalırlar ve olgunlaşmanın tüm evrelerini tamamlamadan periferik kana geçerler, ekstramedüller bölgelere de yerleşebilirler. Bcr-Abl protein miyeloid öncül hücrelerin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına neden olur (29, 30). İmmatür hematopoetik KML progenitör hücrelerinin kemik iliğinin stromal elementlerine defektif adhezyonu onların periferik kana geçişinde kolaylık sağlamaktadır. Normal hematopoetik progenitor hücreler integrinler aracılığı ile ekstrasellüler matrikse veya immobil büyüme-düzenleyici sitokinlere bağlanabilmektedir (28, 31-33). Programlanmış hücre ölümü veya apoptozisin baskılanması da KML patogeneğinde önemli bir yere sahiptir (34-35).

KML'nin Sitogenetik ve Moleküler Evrimi

Hastalığın kronik fazdan diğer fazlara geçmesi ile kan ve kemik iliğindeki blastlarda artma, bazofili, tedaviyle ilişkisiz olarak trombosit sayısında artma veya azalma, açıklanmayan ateş, splenomegali,

ekstramedüller hastalık, kilo kaybı, kemik, eklem ağrıları ortaya çıkar ve tedaviye direnç görülür (1).

Blastik faza ilerleme gösteren olguların %60-80'inde yeni gelişen sitogenetik veya moleküler değişiklikler olmaktadır. KML hastalarında sekonder değişiklikler gelişebilmektedir. En sık görülen sekonder değişiklikler; +8 (trizomi 8) (%34), +Ph (ek Ph kromozomu) (%30), izokromozom i(17q) (%20), +19 (trizomi 19) (%13), -Y (monozomi Y) (%8), +21 (trizomi 21) (%7), +17 (Trizomi 17) (%5) ve -7(monozomi 7) (%5)'tir. Yapısal yeniden düzenlenmeye en çok katılan kromozom segmentleri 1q, 3q21, 3q26, 7p, 9p, 11q23, 12p13, 13q11-14, 17p11, 17q10, 21q22 ve 22q10'dur ve kırılmaya yatkınlık göstermektedirler (36-38).

i(17) ve onu izleyen +8 genellikle erken görülürken, trizomi 19 ise genellikle daha geç görülmektedir. Özellikle +8, +Ph ve i(17q) çoğunlukla beraber ve sık görülenlerdir. (+8,i(17); +8,+19; +19,+Ph) arasında pozitif ilişki varken, i(17q),+19 ve i(17q) arasında negatif ilişki vardır. En sık görülen sekonder değişiklikler, genellikle belli bir sırayla gerçekleşir; i(17q) ile başlar, +8, + Ph ve sonra +19 ile devam eder (38).

BCR/ABL transkriptinin artmış ekspresyonu, EVI-1 gen up-regülasyonu, artmış telomeraz aktivitesi ve tümör supresor genleri olan RB1, TP53 ve CDKN2A'daki mutasyonlar hastalığın ilerlemesi ile görülen en sık moleküler genetik anomalilerdir (39-44).

Kronik fazda verilen tedavi ile sitogenetik evölüsyon paterni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Trizomi 8 busulfan tedavisi sonrası %44 oranında, hidroksiüre tedavisi sonrasında da %12 oranında görülür. IFN- α tedavisi ve KHT sonrasında sekonder değişiklikler gelişebilmektedir ancak bunlar oldukça nadirdir. Diverjan klonlar ve pseudodiploidi kök hücre transplantasyonu (KHT) sonrası ve IFN- α sonrası daha sık görülen değişikliklerdir. Bunlara busulfan ve hidroksiüre tedavisine göre daha sık görülmektedirler. Busulfan tedavisi sonrası, sık görülen sekonder değişiklikler busulfanın KML tedavisinde artık kullanılmaması nedeniyle azalabilir (44-48). İmatinib tedavisi sonrasında sekonder değişiklikler %3'den %17'ye varan oranda görülebilmektedir. En sık görülenler trisomi 8 ve monozomi 7'dir.

Diğer kromozomal değişiklikler + 19, del 20, inv 9, loss 3 ve 6, 14p+, Y kromozom kaybıdır (49-51).

Sekonder değişikliklerin prognoza etkisi konusunda net bir fikir birliği yoktur. Birçok çalışmada sekonder değişikliklerin olmamasının daha iyi prognoz belirtisi olduğu bildirilse de, diğer çalışmalarda sekonder değişiklik olan ve olmayanlar arasında fark saptanmamıştır. i(17q) ve 17q kaybıyla sonuçlanan değişikliklerin, trizomi 8 ve + Ph'nin kötü prognoz göstergesi olabileceği bildirilmektedir (52-56).

KML'de Minimal Rezidüel Hastalığın Sitogenetik ve Moleküler Monitorizasyonu

Minimal rezidüel hastalık (MRH) konvansiyonel yöntemlerle saptanabilen belli bir düzey altında olan lösemi hücrelerini ifade eder. KML tedavisi almakta olan hastaların tedaviye cevaplarının değerlendirilmesinde ve relapsın erken farkına varılmasında minimal rezidüel hastalığın (MRH) takibinde önemlidir. Sitogenetik ve moleküler değerlendirilme ve takip uluslararası kabul gören kriterler ve takip önerileri doğrultusunda yapılmalıdır. Bu özellikler Tablo-3'te özetlenmiştir (57). Sitogenetik nüks genellikle hematolojik nükse öncülük eder. Bu nedenle nüksün erken saptanmasıyla erken müdahale imkanı doğar. MRH'nin saptanmasında kullanılan sitogenetik, moleküler teknikler Florasans in situ hibridizasyon (FISH) ve Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemleridir. Enzim restriksiyonu, refrakter mutasyon sistem amplifikasyonu (ARMS), allel spesifik oligonukleotid hibridizasyon, revers transkriptas PCR (RT-PCR), real time kantitatif PCR (RQ-PCR) yöntemleri PCR temelli yöntemlerdir. Metafaz sitogenetiği, interfaz sitogenetiği, hipermetafaz sitogenetiği ise FISH temelli yöntemlerdendir (1, 58, 59).

Tablo-3: KML'li hastanın kemik iliğindeki sitogenetik ve molekuler değerlendirilmesinde kullanılan kriterler ve takip önerileri (57).

Moleküler ve sitogenetik yanıt kriterleri	Takip önerileri
Sitogenetik yanıt (SY) Tam SY: Ph+ : %0 Kısmi SY: Ph + : %1-35 Minör SY: Ph + : %36-65 Minimal SY: Ph+ : %66-95 Yanıtsız: Ph+ : > %95	Çalışma başlangıcında ve TSY doğrulanana kadar her 3-6 ayda; daha sonra her 12-18 ayda bir
Moleküler Yanıt (MY) Majör MY: BCR-ABL \geq 3 log azalma veya BCR-ABL/ABL oranı < %0.10 Tam MY : BCR/ABL (-)	TSY ve MMY' a kadar her 3 ayda bir; daha sonra her 3-6 ayda bir; RT-PCR değerlerinde artma varsa daha sık

KML Tedavisi

KML tedavisinde ilk amaç lösemik hücre kitlesini kontrol altına almak ve bu amaçla iyonizan radyasyon ve sitotoksik ajanlar olarak özellikle busulfan, hidroksiüre kullanılmıştır. Bu tedavi şekli konvansiyonel tedavi olarak adlandırılır. Konvansiyonel tedavilerin hastalığın ilerlemesine etkisinin olmadığı ve sağkalımı uzatmadığı görülünce palyatif tedavi olarak kabul edilmiştir (60).

İnterferon (IFN) tedavisi 1980'lerin ortasında, KML tedavisine katılmıştır. İnterferon bazlı rejimlerin sağkalımı uzattığı, akselere ve blastik faza geçişi yavaşlattığı ve hastaların bir kısmında sitogenetik remisyona sağladığı saptanmıştır. Aynı dönemlerde kullanılmaya başlanan allojeneik kök hücre transplantasyonunun şifa sağlayan tek tedavi şekli olduğu kabul edilmekteydi (60). Bu gün için KML'nin standard tedavisi, tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKİ) biri olan imatinib'in 400 mg/gün dozunda uygulanması ile başlamaktadır. İmatinib'in KML tedavisine girmesi ve önemli etkilerinin olduğunun saptanması ile problemsiz kronik faz KML'de allojeneik kök hücre nakli de önemini yitirmiştir (61, 62).

Kronik Miyeloid Lösemide Tirozin Kinaz İnhibitörü Uygulamaları

KML'nin fizyopatolojisinde tirozin kinaz aktivitesinin öneminin anlaşılması ile tirozin kinaz inhibisyonu önemli hale gelmiştir. İlk olarak molekuler rearrajmandan kaynaklanan aberrant tirozin kinaz inhibe etmek için çalışmalar başlamıştır. Bu nedenle ilk olarak imatinib mesilat (önceden CFP-57148 yada STI-571, Glivec® Novartis Onkoloji, Basel, İsviçre) KML nin tedavisin için geliştirilmiştir. Bunu takiben dasatinib ve nilotinib ikinci kuşak TKI olarak geliştirilmiştir. KML'de tirozin kinaz inhibisyonu BCR-ABL yolağının aktivasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (63-65).

İmatinib (Glivec® ,STI571)

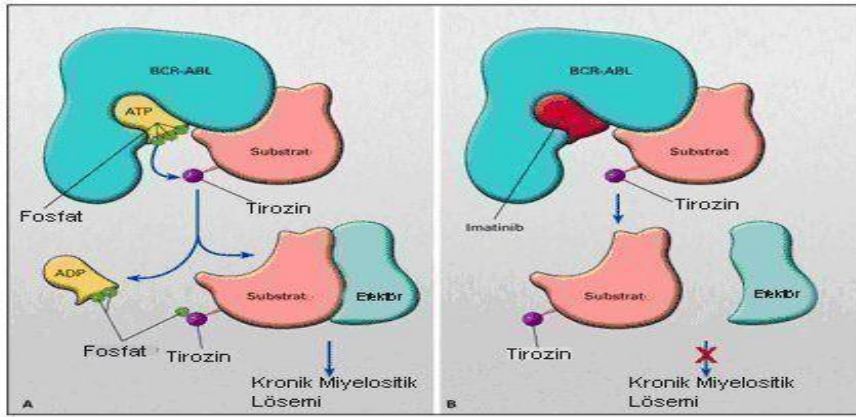
İmatinib (Glivec® Novartis, Basel, İsviçre) eski adıyla STI-571 *platelet-derived growth factor* (PDGF) reseptörünü hedef alan spesifik bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ph pozitif KML'li hastaların füzyon ürünlerini ve gastrointestinal stromal tümörlerde artmış ekspresyonu olan C-Kit (CD117)'i inhibe ettiği bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mayıs 2001'de IFN tedavisine refrakter KML ve akselere faz KML'nin tedavisinde, Şubat 2002'de de gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (66). Şubat 2003 tarihinde de kronik faz KML tedavisi için onay almıştır (67).

Birçok kanser türündeki düzensiz aktiviteleri anlaşıldıktan sonra BCR-ABL, protein kinaz C ve *epidermal growth factor reseptörü* (EGFR) selektif inhibisyon için hedef alınan ilk protein kinazlar olmuşlardır. Epidermal growth factor reseptörünü inhibe eden trifostinler, daha sonra yine tirozin kinaz inhibitör aktivitesi olan 2-fenilaminopirimidin bileşikleri 1988 yılında tanımlanmıştır. Bu ilk inhibitörlerin düşük spesifiteleri ve etkinlikleri nedeniyle farklı kinazları hedef alan yeni bileşikler sentezlenmiştir (68).

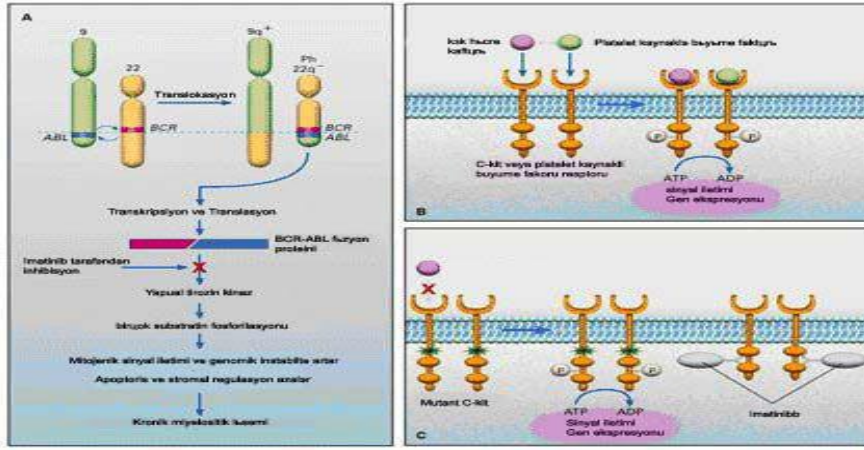
İmatinib, PDGF reseptörünün veya c-kit'in spesifik inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Aynı zamanda tüm ABL tirozin kinazların-210 kD BCR-ABL ve 185-190 kD BCR-ABL dahil olmak üzere-güçlü ve relatif olarak selektif inhibitörüdür. İmatinib fosfatın substrata BCR-ABL bağımlı transferini bozar.

İmatinib tarafından inhibe edilen diğer tirozin kinaz stem cell factor reseptörü olan c-Kit'tir. Epidermal growth factor reseptörü, FLT1 ve FLT3 gibi diğer tirozin kinaz reseptörleri imatinibden etkilenmez (69).

Druker ve ark. (70) BCR-ABL mutasyonunun hemen hemen tüm KML hastalarında bulunduğunu, lösemik hücrelere has olduğunu ve dolayısıyla imatinib tedavisinin hedef noktası olduğunu saptamışlardır. 1996'da Druker ve ark. (70) BCR-ABL içeren ve prolifere olan miyeloid hücrelerin imatinib ile spesifik olarak inhibe edildiğini veya öldürüldüğünü ama imatinibin normal hücrelere minimal zarar verdiğini göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarda, imatinibin 1µM konsantrasyonunda, BCR-ABL pozitif koloni oluşumunun %95 oranda azaldığı gösterilmiştir. Diğer laboratuvar çalışmaları da bu gözlemleri doğrulamıştır. İmatinib ile in vitro çalışmalarda elde edilen çarpıcı sonuçlar in vivo çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. İmatinibe maruz kalma 16 saat veya daha az olduğunda BCR-ABL eksprese eden hücrelerde apoptozisin eskiye döndüğü saptandığı için, iyi tolere edilen oral bir ilaçla sürekli BCR-ABL supresyonu yapılması gerektiği düşünülmüştür (66).



Şekil-6: İmatinibin kimyasal şekli (Panel A) BCR-ABL'nin etki mekanizması ve İmatinib tarafından inhibisyonu (Panel B) (66).



Şekil-7: Philadelphia (Ph) kromozomunu oluşturan translokasyon ve KML'de BCR-ABL'nin rolü (Panel A). Platelet-Derived Growth Factor ve Gastrointestinal tümörler üzerinde normal (Panel B) ve anormal (Panel C) c-kit'in fonksiyonu (66).

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

İmatinibin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri sağlıklı bireylerde, KML hastalarında ve özel gruplarda değerlendirilmiştir. İmatinib ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri araştırılmıştır. İmatinibin aktivitesi esasen ilaca bağlıdır. Tablo-4'te sağlıklı gönüllülerde ve KML hastalarında intravenöz (iv) ve oral uygulamayı takiben belirlenen farmakokinetik parametreler özetlenmiştir (71-73).

Tablo-4: İmatinib farmakokinetik parametreleri (ortalama \pm SD) (71-73).

Popülasyon	n	Formülasyon (doz)	Parametreler					
			Cmax (ng/ml)	Tmax (saat)	EAA (ng saat/ml)	t1/2 (saat)	Kl (l/saat)	V (l)
Sağlıklı gönüllüler Peng et al. 2004 (71)	12	Kapsül 400 mg tek doz	1822 \pm 1193	2.5 (1.0-6.0)	2769 \pm 2362*	17.9 \pm 3.1	14.9 \pm 5.7	382 \pm 194
		Oral solüsyon 400 mg tek doz	1848 \pm 805	2.0 (1.5-4.0)	3317 \pm 1466*	18.3 \pm 2.7	14.5 \pm 5.7	385 \pm 167
		iv 100 mg tek doz	1206 \pm 295	1.0 (0.5-1.0)	1617 \pm 398*	21.9 \pm 4.3	13.9 \pm 5.0	435 \pm 154
		Kapsül 400 mg tek doz	1748 \pm 702	2.5 (2.0-6.0)	2448 \pm 1198*	15.8 \pm 2.9	17.1 \pm 5.8	383 \pm 133
		Tablet 400 mg tek doz	1638 \pm 604	2.5 (1.5-6.0)	2294 \pm 1076*	15.9 \pm 3.1	17.3 \pm 5.1	387 \pm 114
KML hastaları Peng et al. 2004 (73)	5	Tablet 400 mg günlük	2596 \pm 940.5	3.3 \pm 1.1	40100 \pm 15700+	19.3 \pm 4.4	11.2 \pm 4.0	295 \pm 62.5

Cmax: maksimum konsantrasyon; Tmax: maksimum konsantrasyona kadar geçen süre; EAA: eğri altında kalan alan-zaman eğrisi; t1/2: terminal yarılanma ömrü; Kl: tüm beden klirensi; V: terminal fazla ilişkili dağılım hacmi

*EAA0-2.5 +EAA0-24

Emilim

İmatinib oral uygulamayı takiben gastrointestinal yoldan hızla emilir. T_{max} 1-3.3 saat arasında değişmektedir. İmatinibin ortalama mutlak oral biyoyararlanımı %98'e yakındır. Ancak sistemik yararlanımı değişkendir. Eğri altındaki alan (EAA) hastalar arasında %40-%60'lık bir değişkenlik gösterir, değişkenliğin nedeni ise net değildir. Ancak CYP3A4 aktivitesindeki ve protein bağlamasındaki değişkenliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir. Terminal yarı ömrünün ($t_{1/2}$) yaklaşık olarak 20 saat olması nedeniyle günde tek doz uygulanabilir. Farmakokinetik parametreler ise tekrarlanan dozlardan sonra değişmediği gibi tokluk ve açlık durumlarında biyoeşdeğerdir (71-73).

Dağılım

Dolaşımdaki imatinibin %99 kadarı plazma proteinlerine, primer olarak albümin ve alfa 1-asit glikoproteine bağlanmaktadır. Eritrositlere bağlanmada ise değişkenlik gösterir. Dokulara hızlı ve yaygın biçimde dağılır (74).

Metabolizma

İmatinib karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzim sistemiyle metabolize edilir. Primer izoenzim CYP3A4'tür. CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimleri ise imatinibin metabolizmasında minör bir role sahiptir. İmatinib ayrıca N-oksidasyon, glukuronidasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon geçirir. Saptanan majör metabolit N-desmetil metaboliti CGP74588131 imatinibe benzer in vitro aktiviteye sahiptir (75).

Atılım

İmatinibin oral uygulamasından sonra ortalama klirensi sağlıklı gönüllülerde 14.5-17.3 l/saat iken KML'li hastalarda 11.2 l/saat'tir. İmatinib ve metabolitlerinin yaklaşık %81'i alımdan sonra 7 gün içinde elimine olur ve kararlı duruma 4 hafta içinde ulaşır. Değişen kısım %68 feçesle ,%13 idrarla elimine olurken değişmemiş kısım feçesle atılır (71-73, 75).

Kronik fazdaki KML tedavisi için günde bir defa 400 mg/gün imatinib almakta olan 371 hastanın imatinib konsantrasyonları farmakokinetik yöntemlerle analiz edilmiş ve vücut ağırlığındaki artışın imatinib klirensini ve dağılım hacmini artırdığını göstermiştir. İmatinib klirensini artıran diğer bir durum da artan hemoglobin düzeyleri veya azalan lökosit sayılarıdır. Ancak vücut ağırlığı, hemoglobin ve lökosit sayılarının klirens üzerindeki etkileri minimaldir. Cinsiyetin ise farmakokinetik üzerine etkisi yoktur (76).

Genel Tedavi Prensipleri

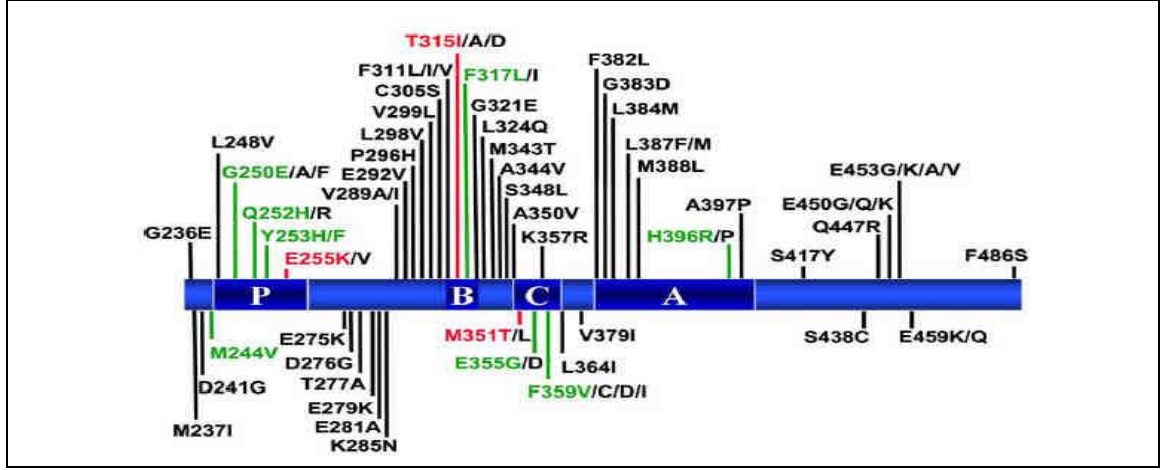
Kronik faz KML hastalarında imatinib mesilatın başlangıç dozu 400 mg/gündür. Akselere ve blastik fazda ise önerilen dozu 600 mg/gündür. İmatinibin 300 mg/gün ve daha aşağıda kullanılan dozları subterapotik kabul edilmekte ve çok nadiren kullanılmaktadır. Hastalara öneri olarak günde tek doz, yemekle ve bol su ile içilmesi önerilmektedir. Klinik değerlendirilmenin etkin bir şekilde yapılabilmesi için eğer mümkünse imatinib mesilat konsantrasyonunu arttıran yiyecek ve ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (77).

Yüksek doz imatinib mesilat 400 mg imatinib mesilata refrakter olan vakalarda kullanılmıştır. Başarılı sonuçlar elde edilince yüksek dozun etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. İFN'a dirençli hastalarda günde 800 mg/gün imatinib kullanıldığında bu hastaların %89'u komplet sitogenetik, %41'inde

komplet molekuler yanıt elde edilmiştir. Bu doz yeni tanı almış 114 hastaya uygulandığında TSY %90, TMY %28 olarak saptanmıştır. Yüksek doz imatinib daha az tolere edildiği gibi hastaların yaklaşık 1/3 ünde doz azaltımı gerekmiştir. Randomize kontrollü değişik dozlarda imatinib çalışmaları devam etmektedir. Bu nedenle imatinib mesilat plazma konsantrasyonunu ölçmek ve imatinib mesilat tedavisi altında olup cevap oranı düşük ya da cevapsızlık durumunda yüksek doz tedavi düşünülmesi gündeme gelmektedir (78).

Yan etki profilinde ise bulantı, kusma, diyare, kas krampları, deri döküntüleri, testosteron düzey azalımına bağlı jinekomasti, hafif bir anemi ile birlikte nedeni belli olmayan ortalama eritrosit hacmi (*mean corpuscular volume*, MCV) yüksekliği, hepatotoksisite, hipofosfatemi, kardiyak toksisite, kemik iliği inhibisyonu bulunmaktadır (79-87). Gebelik düşünülüyorsa hasta iyice bilgilendirilmeli, gebelik varsa kadın doğum ve hematoloji uzmanı tarafından yakın takip edilmelidir (88).

Her ne kadar imatinib önemli farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bulunsa da bu özelliklere rağmen suboptimal cevap ya da tedavide başarısızlık olabilmekte, direnç gelişebilmektedir. Direnç mekanizmaları primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer dirençte iki mekanizma teorik olarak açıklanmaktadır. İlki BCR-ABL kinazların zayıf inhibisyonu ve diğeri de kan hücrelerini sınırlandıran normal hücre sayısının azalmasıdır. Primer rezistansı olan hastalarda doz artırmakla iyi sonuçlarında alınabileceği de bildirilmektedir (16, 89). Sekonder direnç BCR-ABL reaktivasyonunu, etkisiz mutasyonları (örn. T3151 mutasyonu), yeni oluşan mutasyonları, sinyal yolakları gibi daha birçok mekanizmaları içermektedir. Tedavide ise karar bu inhibisyon ve mutasyonlarına (Şekil-8) göre verilmektedir (90-97).



Şekil-8: İmatinib'e karşı klinik direnç ile ilişkili BCR-ABL kinaz bölge mutasyonlarının haritalanması (96).

KML'de İmatinib ile Faz I Çalışmaları

Druker ve ark. (98) tarafından 1998'de kronik faz KML'de imatinibin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amacıyla bir faz I çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya, IFN- α 'ya yanıtı olmayan veya ilacı tolere edemeyen 83 hasta alınmıştır (IFN- α 'ya yanıtızlık: 3 ay içinde tam hematolojik veya 1 yıl içinde sitogenetik yanıt oluşmaması veya hematolojik veya sitogenetik yanıtın kaybolması; ilacı tolere edememe: \geq grade 3 hematolojik olmayan ve 1 aydan fazla süren IFN- α 'ya bağlı toksisite). Çalışmaya yaşları 19-76 arasında değişen 83 hasta alınmıştır. IFN- α 'ya yanıtız olan hastaların %44'ünde hematolojik rezistans, %40'ında sitogenetik rezistans bulunmaktadır. Hastaların %16'sı ise IFN- α 'yı tolere edememiştir. Çalışmadaki 83 hastanın özellikleri Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Hastaların özellikleri (98).

Özellik	Değer
Toplam hasta sayısı	83
Cinsiyet-no. (%)	55 (66)
Erkek	28 (34)
Kız	
Hastalık hikayesi-no.(%)	37 (45)
Hematolojik rezistans veya relaps KML	33 (40)
Sitogenetik rezistans veya relaps KML	13 (16)
IFN- α 'yı tolere edemeyenler	
Yaş – yıl	55
Ortanca	19-76
Range	
Hastalık süresi- yıl	3.8
Ortanca	0.8-14
Range	
Beyaz küre sayısı- hücre/mm ³	27,800
Ortanca	9,400-199,000
Range	
Platelet sayısı- hücre/mm ³	430,000
Ortanca	102,000-1,814,000
Range	

Hastalara 25-1000 mg/gün dozlarında imatinib tedavisi verilmiştir. Bu hastalardan 6'sı 25 yada 50 mg/gün, 4'ü 85 mg/gün, 3'ü 140 mg/gün, 16'sı 200 yada 250 mg/gün, 54'ü 300-1000 mg/gün imatinib mesilat kullanmıştır. Hematolojik yanıt, beyaz küre sayısında %50 azalma ve bunun en az 2 hafta süre ile devam ettirilmesi şeklinde tanımlanmıştır. İmatibi 140 mg/gün ve üzeri kullanan tüm hastalarda hematolojik yanıt gözlenmiştir. Tam hematolojik yanıt ise beyaz küre sayısının 10.000/mm³'den az, trombosit sayısının 450.000/mm³'den az ve bunun en az 4 hafta idame ettirilmesi şeklindedir. İmatinibi 300 mg/gün ve üzeri alan 54 hastanın 53'ünde (%98) tedavinin ilk 4 haftasında tam hematolojik yanıt sağlanmıştır. Bir hasta anjina nedeniyle tedaviyi 17.gününde bırakmıştır. 300 mg ve üzeri imatinib alan 54 hastanın 29'unda (%54) sitogenetik yanıt oluşmuştur. Sitogenetik yanıt oluşan hastaların 17'si (%31) major sitogenetik yanıt, 7'si (%13) tam sitogenetik yanıttır. Sitogenetik yanıt gelişinceye kadar geçen süre kıyaslandığında imatinib'de daha kısa bulunmuştur. Major sitogenetik yanıt için geçen süre ortalama 5 ay civarındadır. IFN- α tedavisi alan hastalarda ise

major sitogenetik yanıt gelişimi genellikle tedavinin 1. ve 2. yıllarındadır. *CRK oncogene like* proteini (CRKL) BCR-ABL kinazın major substratlarından. CRKL'nin lösemik hücrelerde azalması imatinib'in hedefi üzerine etkisini göstermektedir. Yan etkileri (Tablo-6) hafif ile orta şiddette olarak görülmüş ve doz azaltılması veya tedaviye ara verilmeyle genellikle yan etkilerin tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir. Günde tek doz oral olarak verilen 400 mg imatinib hızlı absorbe olmuş ve bu doz daha ileride yapılacak çalışmalar için tavsiye edilmiştir (98).

Tablo-6: İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler (98).

Yan etki	25-140 (N=14)		200-300 (N=23)		350-500 (N=18)		600-1000 (N=28)		total (N=83)
	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1-4
Bulantı	21	0	30	0	50	0	59	0	36 (43)
Kas ağrısı	21	0	52	0	33	6	28	14	34 (41)
Ödem	21	0	22	0	33	0	55	7	32 (39)
İshal	14	0	4	0	33	0	38	3	21 (25)
Yorgunluk	14	0	22	0	11	0	24	3	17 (20)
Döküntü	7	0	17	0	11	0	28	3	16 (19)
Hazımsızlık	14	0	13	0	28	0	17	0	15 (18)
Kusma	0	0	13	0	11	0	34	0	15 (18)
Trombositopeni	0	0	4	0	11	6	7	24	13 (16)
Nötropeni	0	0	9	4	6	6	0	24	12(14)
Eklem ağrısı	0	0	4	0	6	0	28	3	11 (13)

KML'de İmatinib İle Faz II Çalışmaları

1000'den fazla sayıda hasta içeren 3 çok-merkezli faz 2 çalışmalarının sonuçları imatinibin faz 1 çalışmalarında rapor edilen etkinliği ve güvenilirliğini (Tablo-7) desteklemektedir (99-101). Kantarjian ve ark. (99) yaptığı çalışmada kronik faz KML hastalarının %90'ından fazlasında tam hematolojik yanıt, yaklaşık yarısında ise major sitogenetik yanıt oluşmuştur. Kronik faz KML'li hastaların %40'ından fazlasında oluşan tam sitogenetik yanıt IFN tedavisi alanlardan daha fazladır. Akselere ve blastik faz KML'de elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıtlar kronik faz KML'ya göre daha az olmakla beraber, konvansiyonel tedavi alanlara göre daha iyidir. İmatinib tedavisi alanlarda görülen hafif-orta şiddetteki yan etkiler faz 1 çalışmalarındakilere benzerdir. Yan etkiler ileri dönem hastalıkta daha sık

görülmektedir. Ancak bunun hastalığın fazına mı yoksa kullanılan daha yüksek imatinib dozlarına mı bağlı olduğu kesin bilinmemektedir (99-101).

Tablo-7: KML nedeniyle imatinib tedavisi alan hastalardaki yan etkilerin sıklığı ve hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları (%) (64).

	Kronik Faz KML (n=532)	Akselere Faz KML (n=235)	Blastik Faz KML (n=260)
Doz			
400 mg/gün	100	33	14
600 mg/gün	0	67	86
Yan etkiler			
Bulantı	58	71	69
Ödem	56	71	69
Karın ağrısı	50	37	26
İshal	37	53	41
Kusma	30	55	52
Döküntü	39	43	34
Baş ağrısı	30	29	26
Yorgunluk	31	36	28
Eklem ağrısı	30	29	24
Nötrofil < 1.0x10 ³ /mm ³	34	58	63
Platelet < 50x10 ³ /mm ³	17	43	60
Hemoglobin < 8g/dl	5	39	51
Ciddi yan etkilerden dolayı ilacın kesilmesi	2	2	5
Tam hematolojik yanıt	95	34	7
Tam sitogenetik yanıt	41	17	7

KML' de İmatinib ile Faz III Çalışmaları

KML faz III çalışması 2003 yılında O'Brien ve ark. (102) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma "*International Randomised Study of Interferon and ST571 (IRIS)*" olarak isimlendirilmiştir. Bu çalışmada yeni tanı almış, allojenik kök hücre nakline (AKHN) aday olmayan KML hastalarında, IFN- α 'ya üstün olan ve standart tedavi kabul edilen IFN- α ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon tedavisi ile imatinib karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada imatinib koluna 400 mg/gün dozunda imatinib verilmiş, kombinasyon koluna IFN- α 5 milyon U/m²/gün ve sitarabin 20 mg/m²/gün (maksimum 40 mg) verilmiştir. Hastalar primer ve sekonder son noktalarına göre değerlendirilmiştir. Primer son nokta olarak hastalık progresyonu olarak kabul edilirken sekonder son noktalar olarak ta tam hematolojik yanıt oranı ve

major sitogenetik yanıt kabul edilmiştir. Hastalık progresyonu da, tedavi boyunca her hangi bir nedene bağlı ölüm, akselere veya blastik faz KML'ye geçiş, tam hematolojik yanıtın kaybı, major sitogenetik yanıtın kaybı veya artan beyaz küre sayısı olarak kabul edilmiştir. Verilen tedaviye rağmen yanıtı olmayan veya yanıtı kaybolan, beyaz küre sayısında artış olan veya tedaviyi tolere edemeyen olguların karşı gruba geçmesine izin verilmiştir. Çalışmaya toplam 1106 hasta alınmıştır ve her iki grupta da 553 hasta bulunmaktadır. Ortalama izlem süresi 19 aydır olan bu çalışmada toksisite oranları daha önce yapılan çalışmalardaki toksisite oranlarına benzer bulunmuştur. İmatinib grubunda yan etkiler daha hafif düzeyde seyretmiş olup, en sık görülenler süperfisyel ödem, bulantı, kas krampları ve döküntüler saptanmıştır. İmatinib grubunda tam hematolojik yanıt gelişinceye kadar geçen süre ortalama 1 ay iken, kombinasyon grubunda ise ortalama 2.5 aydır. Bu nedenle de tam hematolojik yanıtı ulaşma hızının imatinib grubunda daha hızlı olduğu saptanmıştır. İmatinib grubunun tam hematolojik yanıt oranı kombinasyon grubuna göre daha yüksektir (%95.3 karşılık %55.5). Major sitogenetik yanıt oranları da imatinib grubunda daha yüksek saptanmıştır (%85.2 karşılık %22.1). İmatinib grubunda Sokal ve Hasford skorlarına göre yüksek riskli olan hastalarda major ve tam sitogenetik yanıtlar elde edilmiştir. Major sitogenetik yanıt sokal risk skoruna göre yüksek riskli olanlarda %69, Hasford risk skoruna göre yüksek riskli olanlarda %78.9 bulunmuştur. Tam sitogenetik yanıtlarda ise %56.3'e karşılık %65.8'dir. Kombinasyon tedavisi alan gruptan 318 hasta imatinib grubuna geçmiştir. İmatinib grubuna geçen hastaların tam hematolojik yanıt oranı %55.7 ve tam sitogenetik yanıt oranı da %39.6 olarak saptanmıştır. İmatinib grubundan kombinasyon grubuna 11 hasta geçmiştir. Bu hastaların 3'ünde tam hematolojik yanıt gelişmiştir ancak hiçbirinde sitogenetik yanıt gelişmemiştir (Tablo-8). Hastalığın ilerlemesi ve sağkalımına bakılmıştır. Onikinci ayda imatinib grubundaki hastaların %96.6'sında, kombinasyon grubundakilerin ise %79.9'unda ilerlemediği saptanmıştır. Onsekizinci ayda ise imatinib grubunda %92.1 ilerleme saptanmamış iken kombinasyon grubunda ise bu oran %73.5'tir. Akselere veya blastik faza ilerleme incelendiğinde imatinib

grubunda 12. ayda %98.5 hastada ilerleme olmadığı, kombinasyon grubunda %93.1 hastada ilerleme olmadığı saptanmıştır. Onsekizinci ayda ise bu oranlar %96.7'ye karşılık %91.5'tir. Tüm Sokal risk gruplarında imatinib, kombinasyon tedavisinden anlamlı oranda üstün bulunmuştur. Sağkalımda imatinib grubu kombinasyon grubuna göre daha üstündür. Onsekizinci ayda beklenen sağkalım oranları imatinib grubunda %97.2, kombinasyon grubunda %95.1'dir. Sonuç olarak hematolojik ve sitogenetik yanıt ulaşma süreleri, yanıt oranları, tolerabilite ve akselere veya blastik faza ilerlemede yeni tanı kronik faz KML hastalarında imatinib tedavisi, interferon ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon tedavisinden daha üstün bulunmuştur.

Tablo-8: Gözlenen en iyi hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları (102).

Yanıt	Başlangıç Tedavi		Karşı Tedaviye Geçenler	
	İmatinib (N=553)	IFN-α+ ARA-C (N=553)	imatinibden IFN-α+ ARA-C (N=11)	IFN-α+ARA-Cden imatinibe (N=318)
Tam hematolojik	95.3 (93.2–96.9)	55.5 (51.3–59.7)	27.3 (6.0–61.0)	82.4 (77.7–86.4)
Major sitogenetik	85.2 (81.9–88.0)	22.1 (18.7–25.8)	0 (0–28.5)	55.7 (50.0–61.2)
Tam	73.8 (69.9–77.4)	8.5 (6.3–11.1)	0 (0–28.5)	39.6 (34.2–45.2)
Parsiyel	11.4 (8.9–14.3)	13.6 (10.8–16.7)	0 (0–28.5)	16.0 (12.2–20.5)

IFN-α: İnterferon alfa
ARA-C: sitarabin

GEREÇ VE YÖNTEM

“İmatinib mesilat tedavisi alan kronik miyeloid lösemili hastalarda plazma imatinib mesilat konsantrasyonu ile sitogenetik remisyon arasındaki ilişkinin araştırılması” isimli çalışma 10 Haziran 2008 tarih ve 2008-12/26 sayı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nda onaylandı. 01.09.08 - 30.06.09 tarihleri arasında da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AD) Hematoloji Bilim Dalı ve UÜTF Tıbbi Genetik ABD iş birliği ile progresif bir şekilde yapıldı.

Çalışmanın amacı, yeni tanı alan ve imatinib tedavisi altında olan kronik faz KML’li olgularda serum imatinib düzey özelliği, hematolojik ve sitogenetik yanıt özelliği bulunmaya çalışılırken, imatinib dozu ile yanıt arasında ilişki olup olmadığı sorusuna da yanıt aranmaya çalışıldı. Ancak çalışmanın ilk 6 ayında yeni tanı KML olgusu oluşmaması nedeniyle zaman darlığının ortaya çıktığı görüldü. Bunun üzerine eski olguların buldukları tanı yaşında serum ilaç düzeyi ve genetik remisyon arasındaki ilişkiye bakılması planlandı. Çalışmaya 01.09.2008-30.06.2009 tarihleri arasında UÜTF İç hastalıkları ABD Hematoloji BD’nda takip edilen ve imatinib tedavisi altında olan KML’li hastalar dahil edilme (Tablo-9) ve hariç tutulma (Tablo-10) kriterlerine göre alındı.

Tablo-9: Çalışmaya alınma kriterleri

1. KML tanısına sahip olmak (yeni ve önceden tanıli olgular)
2. KML'nin kronik fazında olmak
3. KML tanısı ile imatinib tedavisi altında olmak
4. Gönüllü onam veren olgular

Tablo-10: Dışlanma kriterleri

1. Minor ve major sitogenetik yanıt elde edilememiş olgular
2. İmatinib tedavisine intolerans göstermesi nedeni ile düzenli olarak standard tedavi alamayan olgular
3. KML'nin akselere ve blastik fazında olan olgular
4. Gönüllü onam vermeyen olgular

Olgulara ait demografik özellikler retrospektif arşiv dosya taraması ile dökümente edildi. Hastalar izlem sürelerine göre 6 gruba (Tablo-11) ayrıldı.

Tablo-11: Hastaların izlem sürelerine göre gruplandırılması.

Gruplar	Aylar
Grup 1	12-15 ay
Grup 2	16-21 ay
Grup 3	22-24 ay
Grup 4	25-30 ay
Grup 5	31-36 ay
Grup 6	37 ve üzeri ay

Sitogenetik yanıtı değerlendirmek için kemik iliği aspirasyonu yapıldı. İmatinib serum düzeyini ölçebilmek için eş zamanlı olarak periferik kandan EDTA'lı tüpe yaklaşık 3 cm³ örnek alındı. Kemik iliği aspirasyon örnekleri ÜÜTF Tıbbi Genetik ABD'da flörosan in situ hibridizasyonu (FISH) ile ve polimeraz zincir reaksiyon yöntemleri (PCR) ile değerlendirildi. İmatinib serum konsantrasyonu yüksek performans likid kromatografi yöntemiyle ölçüldü. Tedaviye yanıt kriterleri olarak uluslararası fikir birliği sonucunda kabul edilmiş olan ve hali hazırda yürürlükte olan kriterler (Tablo-12, Tablo 13) alındı (57).

Tablo-12: Kabul Edilen Remisyon kriterleri (57).

<p>Hematolojik Yanıt (HY)</p> <p>-Tam yanıt: Beyaz küre sayısı <10.000/mm³, normal periferik yayma, normal sınırlarda hemogloblin değeri ve trombosit sayısı, splenomegalinin kaybolması</p> <p>Tam olmayan yanıt: Beyaz küre sayısı ≥10.000/mm³</p> <p>Sitogenetik yanıt (SY)</p> <p>- Majör SY: Tam SY + Kısmi SY</p> <p>Tam SY: Ph+ : %0</p> <p>Kısmi SY: Ph + : %1-35</p> <p>- Minör SY: Ph + : %36-65</p> <p>- Minimal SY: Ph+ : %66-95</p> <p>- Yanıtsız: Ph+ : > %95</p> <p>Moleküler Yanıt (MY)</p> <p>1. Majör MY: BCR-ABL ≥ 3 log azalma veya BCR-ABL/ABL oranı < %0.10</p> <p>2. Tam MY : BCR/ABL (-)</p>

Tablo-13: İzlem sürelerine göre yanıt kriterleri (57).

Zaman	Yanıtız	Suboptimal yanıt	Uyarı
Tanı	Uygunamaz	Uygunamaz	Yüksek risk, del9q ₊ , Ph hücrelerinde kromozomal anormallik
3 ay sonra	HY(-)	<TamHY	Uygunamaz
6 ay sonra	<TamHY, SY (-)(Ph>%95)	<Kısmı SY(Ph>%35)	Uygunamaz
12 ay sonra	<Kısmı SY(Ph>%35)	<Tam SY	Uygunamaz
18 ay sonra	<Tam SY	<Major MYdan az	<Major MY
Herhangi bir zaman	Tam HY kaybı ¹ Tam SY kaybı ² Mutasyon varlığı ³	Ph+ hücrede ek sitogenetik kusur Major MY kaybı ⁴ Mutasyon varlığı ⁵	Uygunamaz Ph+ hücrede ek kromozomal anormali Transkript düzeyinde artma

HY: Hematolojik yanıt, SY: Sitogenetik yanıt, MY: Moleküler yanıt, ¹: Akselere veya blastik faz olmadıkça iki kez doğrulanmalı, ²: Akselere veya blastik faz olmadıkça veya tam HY kaybı eşlik etmedikçe iki kez doğrulanmalı, ³: İmatinibe yüksek oranda dirençli olduğu bilinen tipte mutasyon, ⁴: Tam HY veya SY kaybı eşlik etmedikçe iki kez doğrulanmalı, ⁵: İmatinibe yanıtızlık düzeyi düşük bir mutasyon varlığı.

Örnek Toplama ve Analiz İşlemleri

Çalışmaya alınan olgular detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve onam alındı. Asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Sitogenetik analiz için yaklaşık 2 cm³ kemik iliği örneği alındı ve steril bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı. Sitogenetik inceleme işlemi aşağıda belirtilmiş şekilde yapıldı.

Sitogenetik İnceleme İşlemi

Cell Star marka hücre tüplerine konmuş olan kemik iliği örneği üzerine 0.075 molar potasyum klorür solusyonu eklenerek 37°C'de 20 dakika "nüve marka inkübatörde bekletildikten sonra *hettich* marka santrifüjde 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Pelet kısmı ayrıştırıldıktan sonra vartekslenerek üzerine 5 cm³ kadar metanol-asetil salisilik asit (3:1) konuldu. 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Bu işlem 2 kez tekrar edildi. Süpernatant kısmı ayrıştırılarak kalan pelet kısmı (interfaz hücreleri) lama yayılarak kurutuldu. Kurutulmuş lam 5 dakika PBS solusyonunda daha sonra da 37°C'lik su banyosunda bulunan 2xSCC solüsyonunda 30 dakika bekletildi. Pepsin çalışma solüsyonu bulunan su banyosuna alınan ve 10

5 dakika bekletilen lam oda ısısında bulunan PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Takiben formaldehit eklenmiş PBS solüsyonunda 7 dakika bekletildi. Tekrar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildikten sonra %70, %80, %100 olan alkol serilerinde birer dakika bekletilerek kurumaya bırakıldı. Üzerine *prob* konulduktan sonra lamelle kapatılarak denatüre edildi ve 1 gece boyunca hibridizasyona bırakıldı. Ertesi gün lamel kaldırıldıktan sonra lam yıkama solüsyonlarına alındı. Su banyosunda 73°C'de bekletildi. Solüsyon 1'de 10 dakika, oda ısısındaki solüsyon 2'de 2 dakika ve alkol serilerinde 1 dakika bekletilen örnek kurumaya bırakıldı. Kuruyan lamın üzerine DAPI II konularak büyük bir lamelle kapatıldı. "Nixon E 600" marka mikroskopta analizi yapıldı.

İmatinib serum düzeyi için 2 cm³ periferik kan alındı. Alınan örnek usulüne uygun olarak santrifüj edildi ve serum kısmı alınıp 6 cm³'lük EDTA'lı tüpe kondu. Takiben -20°C'de muhafaza edilmek üzere derin dondurucuya kondu. Çökeltme işlevi asetronitril ile sağlandı. Dondurulmuş olan hasta serum örnekleri taşıma ve sevk kurallarına uygun tarzda Bursa Düzen laboratuvarına ve takiben Ankara Düzen laboratuvarına ulaştırıldı. Plazma imatinib konsantrasyonu ile high-performance liquid chromatografi-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 13,0 istatistik paket programı kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları için verilerin dağılım yapısına göre Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklem T-Testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi ile Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 58 hasta alındı. Hastaların 28'i erkek (%48.3) ve 30'u kadındı (%51.7). En küçük yaş 25, en büyük yaş 75 ve ortanca yaş 52 olarak saptandı.

Hastaların takip süreleri 12-134 ay arasındaydı. İmatinib kullanım süresi de 12-90 ay arasında değişmekteydi. Hastaların izlem sürelerine göre gruplandırılması sonucunda 6 (%10.34) hastanın 12-15 ay grubunda (grup 1), 5 hastanın (%8.62) 16-21 ay grubunda (grup 2), 1 hastanın (%1.72) 22-24 ay grubunda (grup 3), 5 hastanın (%8.62) 25-30 ay grubunda (grup 4), 8 hastanın (%13.79) 31-36 ay grubunda (grup 5) ve 33 hastanın da (%56.89) 37 ay ve üzeri grubunda (grup 6) olduğu görüldü (Tablo-14).

Tablo-14: Olguların izlem sürelerine göre dağılımı.

Gruplar	Aylar	Olgu sayısı	Cinsiyete göre olgu sayısı
Grup 1	12-15 ay	6	E :5 K :1
Grup 2	16-21 ay	5	E :4 K :1
Grup 3	22-24 ay	1	E :1 K :0
Grup 4	25-30 ay	5	E :2 K :3
Grup 5	31-36 ay	8	E :2 K :6
Grup 6	37 ve üzeri ay	33	E :15 K :18

Olguların 35'inin 400 mg (%60.3), 17'sinin 600 mg (%29.3) ve 6'sının 800 mg (10.3) imatinib tedavisi altında olduğu saptandı. İmatinibi 400 mg/gün kullanan hastaların 14'ü (%24.1) erkek ve 21'i (%36.2) kadındı. İmatinibi 600 mg/gün alanların 10'u (%17.2) erkek ve 7'si (%12.1) kadındı. İmatinibi 800 mg/gün alanların ise 4'ü (%6.9) erkek ve 2'si (%3.4) kadındı (Tablo-15).

Tablo-15: Hastaların cinsiyete göre imatinib mesilat kullanım dozları.

		İmatinib mesilat dozu			Toplam n (%)
		400 mg/gün	600 mg/gün	800 mg/gün	
cinsiyet	Erkek n (%)	14 (24.1)	10 (17.2)	4 (6.9)	28 (48.3)
	kadın n (%)	21 (36.2)	7 (12.1)	2 (3.4)	30 (52.7)
Toplam n (%)		35 (60.3)	17 (29.3)	6 (10.3)	58 (100)

Sitogenetik yanıtı göre değerlendirildiğinde; olguların 54'ünde (%93.1) tam sitogenetik yanıt (TSY) saptandı. Dörtünde ise (%6,9) TSY saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalar moleküler yanıtı göre değerlendirildiğinde ise 30 olguda (%51.7) major moleküler yanıt (MMY) tespit edildi. Kalan 28 olguda ise (%48.3) major moleküler yanıt gelişmediği görüldü. MMY geliştiren hastaların 11'i erkek (%19), 19'u ise kadındı (%32.8). MMY geliştiremeyen olguların ise 17'si erkek (%29.3), 11'i kadındı (%19).

İmatinib plazma düzeyine bakıldığında; 400 mg/gün dozunda imatinib alanlarda imatinib mesilat plazma konsantrasyonu (İMPK) ortalaması 2237.85 ± 1162.04 ng/ml, 600 mg/gün dozunda imatinib alanlarda İMPK ortalaması 2332.05 ± 1318.06 ng/ml, 800 mg/gün dozunda imatinib alanlarda İMPK ortalaması 3359.83 ± 1544.41 ng/ml olarak tespit edildi. Olguların tamamının ortalama İMPK ise 2381.53 ± 1271.42 ng/ml olarak bulundu.

TSY olan olgularda (%93.1) ortalama imatinib plazma konsantrasyonu 2417.66 ± 1264.52 ng/ml (56-5870 ng/ml) ve TSY gelişmeyen olgularda ise ortalama imatinib mesilat plazma konsantrasyonu 1893.75 ± 1457.29 ng/ml (143-3705 ng/ml) olarak belirlendi. Sitogenetik yanıt yönü ile bakıldığında ise ortalama imatinib plazma konsantrasyonu 2381.53 ± 1271.42 ng/ml (56-5870 ng/ml) olarak tespit edildi.

Major moleküler yanıtı olan olgularda (%51.7) ortalama imatinib plazma konsantrasyonu 2424.16 ± 1301.56 ng/ml (56-5870 ng/ml) ve major moleküler yanıtı olmayan olgularda (%49.3) ise ortalama imatinib plazma konsantrasyonu 2335.85 ± 1260.52 ng/ml (143-4796 ng/ml) olarak saptandı.

Olguların demografik özellikleri ve izlem sürelerine göre olguların dağılımı Tablo 16 ve 17'de görülmektedir.

Tablo-16: Tüm olguların bazı demografik özellikleri ve imatinib plazma düzeyi.

Hasta No	Hasta Yaşı	Hastalık Fazı	Tanı yaşı (ay)	İmatinib mesilat kullanım süresi (ay)	İmatinib mesilat düzeyi (ng/ml)	FISH	PCR
1	43.0	Kronik faz	21.0	18.0	1255.0	0.0	0.23
2	66.0	Kronik faz	19.0	19.0	1227.0	0.0	2.7
3	48.0	Kronik faz	44.0	37.0	1666.0	0.0	13.6
4	55.0	Kronik faz	34.0	32.0	2435.0	0.0	0.0
5	51.0	Kronik faz	28.0	27.0	2163.0	0.0	0.0
6	52.0	Kronik faz	27.0	26.0	3043.0	0.0	0.0
7	49.0	Kronik faz	98.0	64.0	3002.0	0.0	1.6
8	36.0	Kronik faz	19.0	19.0	2163.0	0.0	0.0
9	25.0	Kronik faz	32.0	32.0	2280.0	0.0	0.0
10	36.0	Kronik faz	30.0	30.0	3025.0	0.0	0.24
11	65.0	Kronik faz	31.0	31.0	4765.0	0.0	0.0
12	62.0	Kronik faz	32.0	31.0	2358.0	0.0	0.0
13	35.0	Kronik faz	48.0	40.0	3556.0	0.0	0.0
14	65.0	Kronik faz	17.0	15.0	871.0	0.0	0.8
15	60.0	Kronik faz	72.0	59.0	2119.0	0.0	0.39
16	30.0	Kronik faz	34.0	24.0	2895.0	0.0	8.8
17	55.0	Kronik faz	96.0	51.0	3417.0	0.0	0.0
18	46.0	Kronik faz	50.0	48.0	3948.0	0.0	0.03
19	56.0	Kronik faz	12.0	12.0	2447.0	0.0	11.0
20	67.0	Kronik faz	46.0	44.0	660.0	0.0	0.37
21	54.0	Kronik faz	56.0	53.0	2440.0	0.0	0.12
22	75.0	Kronik faz	18.0	17.0	1637.0	0.0	1.35
23	56.0	Kronik faz	28.0	27.0	1196.0	0.0	1.8
24	28.0	Kronik faz	41.0	38.0	56.0	0.0	0.067
25	28.0	Kronik faz	66.0	54.0	4796.0	0.0	5.8
26	44.0	Kronik faz	59.0	57.0	3776.0	0.0	0.0
27	49.0	Kronik faz	15.0	12.0	1344.0	0.0	21.0
28	66.0	Kronik faz	112.0	86.0	1148.0	0.0	0.0
29	47.0	Kronik faz	36.0	35.0	4698.0	0.0	1.16
30	54.0	Kronik faz	57.0	54.0	5870.0	0.0	0.0
31	73.0	Kronik faz	41.0	39.0	3378.0	0.0	0.0
32	64.0	Kronik faz	58.0	57.0	1972.0	7.0	228.0
33	46.0	Kronik faz	73.0	61.0	1217.0	0.0	1.18
34	52.0	Kronik faz	41.0	37.0	143.0	40.0	432.0
35	59.0	Kronik faz	45.0	41.0	3056.0	0.0	0.0
36	72.0	Kronik faz	18.0	17.0	874.0	0.0	0.0
37	29.0	Kronik faz	51.0	50.0	1755.0	16.0	0.37
38	58.0	Kronik faz	38.0	36.0	3478.0	0.0	1.22
39	56.0	Kronik faz	63.0	54.0	4057.0	0.0	0.068
40	63.0	Kronik faz	16.0	15.0	3668.0	0.0	4.3
41	47.0	Kronik faz	12.0	12.0	3453.0	0.0	2.7
42	51.0	Kronik faz	133.0	72.0	1218.0	0.0	0.0
43	59.0	Kronik faz	38.0	33.0	2016.0	0.0	0.0
44	66.0	Kronik faz	54.0	53.0	1292.0	0.0	0.0
45	49.0	Kronik faz	72.0	65.0	1273.0	0.0	0.0
46	64.0	Kronik faz	58.0	46.0	2769.0	0.0	0.0
47	56.0	Kronik faz	66.0	60.0	4355.0	0.0	0.4
48	59.0	Kronik faz	70.0	51.0	1372.0	0.0	2.51
49	34.0	Kronik faz	114.0	60.0	602.0	0.0	0.05
50	62.0	Kronik faz	118.0	41.0	1527.0	0.0	0.0
51	53.0	Kronik faz	12.0	12.0	2832.0	0.0	0.24
52	66.0	Kronik faz	55.0	54.0	1067.0	0.0	0.0
53	34.0	Kronik faz	35.0	25.0	2751.0	0.0	0.0
54	42.0	Kronik faz	96.0	90.0	3705.0	60.0	775.0
55	57.0	Kronik faz	134.0	77.0	2824.0	0.0	0.94
56	59.0	Kronik faz	70.0	31.0	2227.0	0.0	0.0
57	65.0	Kronik faz	132.0	84.0	1107.0	0.0	0.2
58	41.0	Kronik faz	57.0	55.0	1885.0	0.0	0.0

Tablo-17: İzlem sürelerine göre olguların dağılım süreleri.

	Hasta No	Hasta Yaşı	Hastalık Fazı	Tanı yaşı	İmatinib mesilat kullanım süresi	İmatinib mesilat düzeyi (ng/ml)	FISH	PCR
Grup 1	14	65	Kronik	17	15	871.0	0.0	0.8
	19	56	Kronik	12	12	2447.0	0.0	11
	27	49	Kronik	15	12	1344.0	0.0	21
	40	63	Kronik	16	15	3668.0	0.0	4.3
	41	47	Kronik	12	12	3453.0	0.0	2.7
	51	53	Kronik	12	12	2832.0	0.0	0.24
Grup 2	1	43	Kronik	21	18	1255.0	0.0	0.23
	2	66	Kronik	19	19	1227.0	0.0	2.7
	8	36	Kronik	19	19	2163.0	0.0	0.0
	22	75	Kronik	18	17	1637.0	0.0	1.35
	36	72	Kronik	18	17	874.0	0.0	0.0
Grup 3	16	30	Kronik	34	24	2895.0	40	8.8
Grup 4	5	51	Kronik	34	27	2163.0	0.0	0.0
	6	52	Kronik	27	26	3043.0	0.0	0.0
	10	36	Kronik	30	30	3025.0	0.0	0.24
	23	56	Kronik	28	27	1196.0	0.0	1.8
	53	34	Kronik	35	25	2751.0	0.0	0.0
Grup 5	4	55	Kronik	34	32	2435.0	0.0	0.0
	9	25	Kronik	32	32	2280.0	0.0	0.0
	11	65	Kronik	31	31	4765.0	0.0	0.0
	12	62	Kronik	32	31	2358.0	0.0	0.0
	29	47	Kronik	36	35	4698.0	0.0	1.16
	38	58	Kronik	38	36	3478.0	0.0	1.22
	43	59	Kronik	38	33	2016.0	0.0	0.0
56	59	Kronik	70	31	2227.0	0.0	0.0	
Grup 6	3	48	Kronik	44	37	1666.0	0.0	13.6
	7	49	Kronik	98	64	3002.0	0.0	1.6
	13	35	Kronik	48	40	3556.0	0.0	0.0
	15	60	Kronik	72	59	2119.0	0.0	0.39
	17	55	Kronik	96	51	3417.0	0.0	0.0
	18	46	Kronik	50	48	3948.0	0.0	0.03
	20	67	Kronik	46	44	660.0	0.0	0.37
	21	54	Kronik	56	53	2440.0	0.0	0.12
	24	28	Kronik	41	38	56.0	0.0	0.067
	25	28	Kronik	66	54	4796.0	0.0	5.8
	26	44	Kronik	59	57	3776.0	0.0	0.0
	28	66	Kronik	112	86	1148.0	0.0	0.0
	30	54	Kronik	57	54	5870.0	0.0	0.0
	31	73	Kronik	40	39	3378.0	0.0	0.0
	32	64	Kronik	58	57	1972.0	0.0	228.0
	33	46	Kronik	73	61	1217.0	0.0	1.18
	34	52	Kronik	41	37	143.0	0.0	4.32
	35	59	Kronik	45	41	3056.0	0.0	0.0
	37	29	Kronik	51	50	1755.0	0.0	0.37
	39	56	Kronik	63	54	4057.0	0.0	0.068
	42	51	Kronik	133	72	1218.0	0.0	0.0
	44	66	Kronik	54	53	1292.0	0.0	0.0
	45	49	Kronik	72	65	1273.0	0.0	0.0
	46	64	Kronik	58	46	2769.0	0.0	0.0
	47	56	Kronik	66	60	4355.0	0.0	0.4
	48	59	Kronik	70	51	1372.0	0.0	2.51
	49	34	Kronik	114	60	602.0	0.0	0.05
	50	62	Kronik	118	41	1527.0	0.0	0.0
52	66	Kronik	55	54	1067.0	0.0	0.0	
54	42	Kronik	96	90	3705.0	0.0	775.0	
55	57	Kronik	134	77	2824.0	0.0	0.94	
57	65	Kronik	132	84	1107.0	0.0	0.2	
58	41	Kronik	57	85	1885.0	0.0	0.0	

TARTIŞMA VE SONUÇ

İmatinib (Glivec® , Novartis Onkoloji, Basel, İsviçre) selektif BCR-ABL kinaz aktivasyon inhibitörüdür. İmatinib, bu güne kadar KML ile ilişkili en iyi tedavi sonuçlarını göstermiş ve bu gün için KML'nin birinci basamak tedavisinde standart ilaç olmuştur. İmatinib öncesi dönemde kronik faz KML'de yaşam 3-5 yıl arası değişkenlik göstermekteydi (103). İmatinib dünyasında ise, imatinib tedavisinin yayınlanmış olan 5. yıl (5, 6), 6. yıl (104) ve en son 7. yıl (103) sonuçları oldukça etkileyicidir. IRIS çalışmasının son yapılan 7. yıl değerlendirmesinde, 7 yıllık total yaşam oranı %86 olarak belirlenmiştir (103).

İmatinib farmakokinetiği ile de oldukça karakteristiktir. Hızlı ve tama yakın (%98) Emilimi vardır ve ilaç etkileşimi nispeten azdır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Sitokrom P450 sistem yolu ile metabolize olmaktadır. Başlıca metaboliti CGP74588'dir ve imatinib ile benzer biyolojik aktiviteye sahiptir (105). Ancak etkileyici özelliklerine ve tedavi sonuçlarına rağmen, bazı olgular imatinib'e karşı var olan veya sonradan gelişen direnç nedeni ile imatinib tedavisinden yararlanmamaktadır (106). İmatinib tedavisi altına alınan olguların %24'ünde primer ve %7'sinde de sekonder direnç ortaya çıkabilmektedir (7). Primer ve sekonder direnç mekanizmaları; BCR-ABL füzyon genine bağımlı ve bağımsız mekanizmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu mekanizmalar ana hatları ile başlangıçta var olan veya sonradan gelişen mutasyonları, ilaç Emilimi, lösemik hücre içine taşınma ve atılma, lösemik hücre ve imatinib ile ilişkili diğer metabolizma problemlerini içerirler (107).

Bizim çalışmamızda da, imatinib tedavisi altında olan kronik faz KML'li olgularda serum imatinib düzeyi ve imatinib dozu ile hematolojik ve sitogenetik yanıt arasında ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt aranmaya çalışıldı. Çalışmaya 28'i (%48.3) erkek, 30'u (%51.7) kadın olmak üzere toplam 58 hasta alındı. Hastaların yaşı 25-75 arasında olup, yaş ortalaması 52 olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süresi 12-134 ay arasında idi ve imatinib kullanım süresi de 12-90 ay arasında değişmekteydi. Hastaların

hastalık fazı kronik faz idi. Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%60.3) 400 mg/gün, 17'si (%29.3) 600 mg/gün ve 6'sı (%10.3) 800 mg/gün dozunda imatinib kullanmaktaydı. İmatinibi 400 mg/gün alanların 14'ü (%40) erkek, 21'i (%60) kadın idi. İmatinibi 600 mg/gün alanların 10'u (%58.8) erkek, 7'si (%41.2) kadın idi. İmatinibi 800 mg/gün alanların ise 4'ü (%66.6), erkek 2'si (%33.4) kadın idi. Çalışmaya alınan toplam 58 olgunun 54'ünde (%93.1) tam sitogenetik yanıt geliştiği görülürken 4 olguda ise (%6.9) tam sitogenetik yanıt gelişmediği görüldü. Çalışmaya alınan toplam 58 olgunun 30'unda (%51.7) major moleküler yanıt saptanırken, kalan 28 olguda (%48.3) moleküler yanıtın olmadığı saptandı. TSY gelişmeyen 4 olgunun 1'i 400 mg/gün, 1'i 600 mg/gün, diğer 2'si ise 800 mg/gün imatinib tedavisi altındaydı. İmatinibi 400 mg/gün alan hastanın dozu 600 mg/güne yükseltildi. İzlemde TSY alındığı saptandı. İmatinibi 600 mg/gün alan hasta ilaçlarını düzensiz kullandığı için uyarıldı ve izlemde TSY alındı. İmatinibi 800 mg/gün alan hastalardan birinin tedavisi nilotinib ile değiştirilirken diğerinin gebe olması nedeniyle tedavisinde ve dozunda değişiklik yapılmadı. İzlemde sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği görüldü.

KML'li olgularda imatinib plazma düzeyi ve yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olarak bizim çalışmamız (bildiğimiz kadarı ile) Türkiye'de ilk ve uluslar arası alanda da oldukça az sayıdaki araştırmalardan birisidir. İmatinib farmakokinetiği ve yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren başlıca 3 adet araştırma vardır. Bu çalışmadan biri Larson ve ark. (105) tarafından yapılmıştır ve IRIS araştırmasının bir alt grubunun sonuçları olarak ortaya çıkmıştır. İlk kez imatinib alan hastalarda, imatinib alınmasını takiben 24. saatte ve 29. günde serum imatinib düzeyleri ölçülmüştür. İmatinib serum düzeyleri yüksek performans likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçülmüştür. İmatinibin 400 mg'lık ilk dozunu takiben ilk 24 saat içinde çalışılan plazma imatinib düzeyi 526 ± 382 ng/ml ve imatinibin metaboliti olan CGP74558 konsantrasyonu 84 ± 52 ng/ml olarak tespit edilmiş. İmatinib plazma düzeyi 29. günde ölçüldüğünde 979 ± 530 ng/ml ve metaboliti 242 ± 106 ng/ml olarak saptanmış. Kadın hastaların plazma imatinib düzeyi erkeklerin plazma imatinib konsantrasyonundan daha yüksek bulunmuş

(1078±515 ng/ml'ye karşılık 921±531 ng/ml). İmatinib plazma düzeyi ile klinik cevap arasındaki ilişki incelendiğinde ise; çalışmaya alınan 351 hastanın 297'inde (%84.6) tam sitogenetik yanıt elde edildiği belirlenmiştir. Hastalar ortalama plazma imatinib düzeyine göre 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar, grup 1 ortalama değerinin düşük plazma imatinib düzeyi olan %25 hastanın verilerini, grup 2-3 median düzeyin %25 altı ve üstünü, grup 4 ise yüksek plazma düzeyi olan %25'ini içeren grup olarak sınıflandırılmıştır. Tam sitogenetik yanıtlar grup 1'de 66 (%75.9) hastada, grup 2-3'de 152 (%85.4) hastada, grup 4; 79 (%91.9) hastada saptanmıştır. Tam sitogenetik yanıtı olan 297 hastanın plazma imatinib düzeyi, tam yanıt olmayan 54 hastanın plazma imatinib düzeyinden daha yüksek saptanmıştır (1009±544'e karşılık 812±409 ng/ml). Bu sonuçlarla yüksek plazma imatinib konsantrasyonunun, tam sitogenetik yanıt ve major moleküler yanıtta ulaşmada önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada keza, 1000 ng/ml ve üzerindeki imatinib serum düzeylerinin etkili değerler olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.

İmatinib farmakokinetiği ve yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren ikinci çalışma Picard ve ark. (108) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ise 68 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların en az 1 yıl imatinib alan hastalar olmasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya alınan 68 hastadan 50 hasta 400mg/gün, 18 hasta ise 600 mg/gün imatinib kullanmaktaymış. Hastaların plazma imatinib düzeyinin 181 ile 2947 ng/ml arasında değiştiği bulunmuş. İmatinib plazma düzeyi 400 mg alan grupta ortalama 1058±557ng/ml iken 600 mg/gün imatinib alan grupta ise 1444±710 ng/ml saptanmıştır. İmatinib serum düzeylerinde saptanan bu farklılıklar; imatinib'in emilim, dağılım, metabolizma, atılım gibi farmakokinetik özelliklerine bağlı olabileceği yorumunu getirmiştir. Picard ve ark. (108) tarafından yapılan bu çalışmada 68 hasta major moleküler yanıt (MMY) ve komplet sitogenetik yanıt (TSY) durumuna göre sınıflandırılmıştır. MMY olan 34 hastanın plazma imatinib düzeyi 1452±649ng/ml iken, MMY olmayan 34 hastanın düzeyi ise 869±427ng/ml olarak ölçülmüştür. TSY göre değerlendirildiğinde ise, 56 hastanın TSY olduğu ve TSY gelişen hastaların plazma imatinib düzeyinin 1123±617 ng/ml olduğu saptanmıştır. TSY olmayan 12 hastanın ise imatinib

düzeyi 694 ± 556 ng/ml olarak ölçülmüş. Bu çalışmada, plazma imatinib konsantrasyonu ile major moleküler yanıt ve komplet sitogenetik yanıtın gelişmesi arasında ilişki olduğu, moleküler veya sitogenetik yanıtın gelişebilmesi için plazma imatinib konsantrasyonunun en az 1002 ng/ml olması gerektiği ve plazma imatinib düzey takibinin KML yönetiminde önemli olabileceği sonuçlarına varılmıştır. Daha düşük plazma imatinib düzeylerinin ise, altta yatan nedenin aydınlatılması, doz artırılması için tekrar değerlendirilmesi gerektiğine veya tedaviye yanıtı olmayan ya da yeterli yanıtı olan olgularda ise en az bir kez imatinib plazma düzeyinin ölçülmesinin doğru olabileceği bildirilmiştir.

Maloisel ve ark. (109) tarafından yapılan çalışmada da, 47 kronik faz KML olgusu incelenmiş. Hastaların imatinib dozları 300 mg/gün, 400 mg/gün, 600 mg/gün imiş. 300 mg/gün imatinib alan hastaların ortalama plazma imatinib düzeyi 1269.33 ± 659.75 ng/ml, 400 mg/gün alan hastaların ortalama plazma imatinib düzeyi 1502.34 ± 741.68 ng/ml, 600 mg/gün alan hastaların ortalama plazma imatinib düzeyi 1300 ± 331 ng/ml saptanmış. TSY olan hastaların ortalama serum imatinib düzeyi 1550 ± 550 ng/ml, TSY olmayanların ise 850.56 ± 600 ng/ml olarak belirlenmiş. MMY olan olguların imatinib serum düzeyi 2135 ± 713 ng/ml, MMY olmayan olgularda ise 1341 ± 761 ng/ml olarak saptanmış. Bu çalışmada imatinib düzeyinin takibinin özellikle zayıf kompliyans, ilaç etkileşimi ve rezistans durumunda KML yönetiminin bir parçası olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamıza toplam 58 (28'i erkek, 30'u kadın) kronik faz KML olgusu alındı. İmatinib plazma düzeyinin; genel ortalamasına, cinsiyet farklılığına, imatinib doz farklılığına, olgulardaki yanıt ile plazma düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldı. Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%60.3) 400 mg/gün, 17'si (%29.3) 600 mg/gün ve 6'sı (%10.3) 800 mg/gün dozunda imatinib kullanmaktaydı. Olgularda imatinib plazma düzeyinin 56-5870 ng/ml arasında değiştiği görüldü. Ortalama imatinib plazma düzeyi 2381.53 ng/ml olarak tespit edildi. Erkek hastaların imatinib plazma düzeyi, kadınların plazma imatinib düzeyinden daha yüksek olarak saptandı. Erkek hastaların ortalama imatinib plazma düzeyi 2459.50 ± 1261.96 ng/ml olup, 660 ng/ml ile

4796 ng/ml arasında değişmekteydi. Kadın hastalarda ise, ortalama imatinib düzeyi 2308.76 ± 1297.38 ng/ml olarak belirlendi ve imatinib düzeylerinin 56 ng/ml ile 5870 ng/ml arasında değişkenlik gösterdiği tespit edildi. İmatinibi 400 mg/gün alan hastaların ortalama plazma imatinib düzeyi 2237.85 ± 1162.04 ng/ml, 600 mg/gün alanların ortalama düzeyi 2332.05 ± 1318.06 ng/ml ve 800 mg/gün alanların düzeyi 3359.83 ± 1544.41 ng/ml saptandı. TSY'ı olan hastaların (54 olgu) ortalama imatinib plazma düzeyi 2417.66 ± 1264.52 ng/ml ve TSY'ı olmayan hastalar da (4 olgu) ise ortalama düzey 1893.75 ± 1457.29 ng/ml olarak belirlendi. MMY'ı olan hastaların (toplam 30 olgu) ortalama imatinib plazma düzeyi 2424.16 ± 1301.56 ng/ml ve MMY'ı olmayan olgularda (toplam 28 olgu) imatinib plazma düzeyi 2335.85 ± 1260.52 ng/ml olarak tespit edildi. İmatinib plazma düzeyi 1000 ng/ml'nin altında olan olgu sayısı 6 idi. Bu olguların 1 tanesinde TSY yoktu imatinib plazma düzeyi de 143 ng/ml idi. 5 tanesinde ise TSY mevcuttu. Bu olguların plazma imatinib düzeyi 56-874 arasında değişiyordu. Bu 6 olgu moleküler yanıtı göre bakıldığında 3 tanesinde MMY vardı ve diğer 2 olguda ise MMY yoktu. İmatinib plazma düzeyi düşük olan olgularda TSY veya MMY olması beklenmezken, bizim olgularımızda bunun tersinin ortaya çıkması ilginçtir. Bu özellik imatinib plazma düzeyinin olağan durumlarda takip edimesinin bir yararı olmadığı, remisyon kriterlerini etkileyen başka faktörlerin olduğu fikrini ortaya koymaktadır.

Larson ve ark. (105) yaptıkları çalışmada, ortalama imatinib plazma konsantrasyonu 1000 ng/ml, Picard ve ark. (108) çalışmasında 1002 ng/ml ve Maloysel ve ark. (109) çalışmasında ise 1269 ng/ml olarak belirlenmiş ve yanıt açısından kritik değer olabileceği savunulmuştur. Bizim çalışmamız da ise ortalama imatinib plazma düzeyi 2381 ng/ml olarak tespit edildi. Bizim saptadığımız düzey, bahsedilen araştırmacıların buldukları düzeyin 2 katından fazladır. Bizim çalışmamız, aynı zamanda cinsiyet yönünden de diğer araştırmacılara nazaran farklılık olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, konunun halen araştırılmaya açık olduğu kanısını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızdan; tedavi ile gelişen yanıtta imatinib plazma düzeyinin önemli olabileceği, ancak yalnız başına etkili faktör olmadığı ve

yanıt ölçütlerini etkileyen başka faktör veya faktörlerin olduğu, olağan şartlarda imatinib plazma düzeyinin ölçülmesinin bir faydası olmadığı fikirlerini ortaya çıkarmaktadır. Son olarak, imatinib plazma düzey tetkikinin ferdileştirilmesi ve hematolojik veya sitogenetik yanıtızsızlık durumunda nedenler araştırılırken imatinib plazma düzeyine de bakılmasının uygun olacağı kanısındayız. Bizim olgularımızda saptanan ve diğer uluslardan yüksek düzeyde bulunan imatinib plazma düzeyi sonuçları ayrıca araştırılması gereken bir konu olarak gözükmeğtedir.

KAYNAKLAR

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;34:164-72.
2. Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia. STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. *Eur J Cancer* 2001;37:561-8.
3. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, et al. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987;69:1280-8.
4. Hernández-Boluda JC, Cervantes F. Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:343-53.
5. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
6. Palandri F, Iacobucci I, Castagnetti F, et al. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica* 2008;93:770-4.
7. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Target Oncol* 2009;4:3-10.
8. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008;13:424-34.
9. Deininger MW. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinib *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:419-26.
10. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;110:2-11.
11. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
12. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997;4:277-85.
13. Larson RS, Wolff SN. Chronic myeloid leukemia In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskeras F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's clinical hematology*. 10th edition. Baltimore: Williams & Wilkins;1999. 2342-73.
14. Keating MJ. The chronic leukemias. In: Goldman L, Bennett JC (eds). *Cecil textbook of medicine*. 21th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 944–53.
15. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441-6.
16. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109:2171-81.
17. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49-61.

18. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
19. Aguayo A, O'Brien S, Keating M, et al. Clinical relevance of intracellular vascular endothelial growth factor levels in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000;96:768-70.
20. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29:10-4.
21. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008;112:837-45.
22. Kantarjian HM, Giles FJ, O'Brien SM, Talpaz M. Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:31-80.
23. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy *Ann Intern Med* 1999;131:207-219.
24. Walz C, Chase A, Schoch C, et al. The t(8;17)(p11;q23) in the 8p11 myeloproliferative syndrome fuses MYO18A to FGFR1. *Leukemia* 2005;19:1005-9.
25. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
26. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, 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;90:850-8.
27. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343-56.
28. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1984;328:342-4.
29. Strife A, Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol* 1988;25:1-19.
30. Clarkson B, Strife A. Cytokinetic considerations relevant to development of a successful therapeutic strategy in chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk Lymphoma* 1993;11:101-7.
31. Verfaillie CM, Hurley R, Zhao RC, et al. Prosper F, Delforge M, Bhatia R Pathophysiology of CML: do defects in integrin function contribute to the premature circulation and massive expansion of the BCR/ABL positive clone?. *J Lab Clin Med* 1997;129:584-91.
32. Schlaepfer DD, Hanks SK, Hunter T, van der Geer P. Integrin-mediated signal transduction linked to Ras pathway by GRB2 binding to focal adhesion kinase. *Nature* 1994;372:786-91.
33. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:1-29.

34. McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, et al. BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood* 1994;83:1179-87.
35. Bain BJ. An overview of translocation-related oncogenesis in the chronic myeloid leukaemias. *Acta Haematol* 2002;107:57-63.
36. Bernstein R. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:20-34.
37. Krulik M, Smadja N, de Gramont A, et al. Sequential karyotype study on Ph-positive chronic myelocytic leukemia. Significance of additional chromosomal abnormalities during disease evolution. *Cancer* 1987;60:974-9.
38. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107:76-94.
39. Collins SJ, Groudine MT. Chronic myelogenous leukemia: amplification of a rearranged c-abl oncogene in both chronic phase and blast crisis. *Blood* 1987;69:893-8.
40. Andrews DF, Collins SJ. Heterogeneity in expression of the bcr-abl fusion transcript in CML blast crisis. *Leukemia* 1987;1:718-24.
41. Gaiger A, Henn T, Hörth E, et al. Increase of bcr-abl chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. *Blood* 1995;86:2371-8.
42. Nucifora G, Rowley JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995;86:1-14.
43. Russel M, Thompson F, Spier C. Expression of the EVII gene in chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. *Leukemia* 1993;7:1654-7.
44. Ogawa S, Mitani K, Kurokawa M, et al. Abnormal expression of Evi-1 gene in human leukemias. *Hum Cell* 1996;9:323-32.
45. Johansson B, Fioretos T, Billström R, Mitelman F. Abberant cytogenetic evolution pattern of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha. *Leukemia* 1996;10:1134-8.
46. Majlis A, Smith TL, Talpaz M, et al. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:196-203.
47. Fayad L, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Emergence of new clonal abnormalities following interferon-alpha induced complete cytogenetic response in patients with chronic myeloid leukemia: report of three cases. *Leukemia* 1997;11:767-71.
48. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
49. Bacher U, Hochhaus A, Berger U, et al. Clonal aberrations in Philadelphia chromosome negative hematopoiesis in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib or interferon alpha. *Leukemia* 2005;19:460-3.

50. Syed NN, Usman M, Adil S, Khurshid M. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2008;1:166-70.
51. Fabarius A, Giehl M, Frank O, et al. Induction of centrosome and chromosome aberrations by imatinib in vitro. *Leukemia* 2005;19:1573-8.
52. Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987;83:445-54.
53. Przepiorka D, Thomas ED. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:113-9.
54. Sadamori N, Gomez GA, Sandberg AA. Therapeutic and prognostic value of initial chromosomal findings at the blastic phase of Ph1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983;61:935-9.
55. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1988;72:294-8.
56. Grieshammer M, Heinze B, Hellmann A, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients. *Ann Hematol* 1996;73:225-30.
57. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-20.
58. Kaeda J, Chase A, Goldman JM. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002;107:64-75.
59. Templeton NS. The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. *Diagn Mol Pathol* 1992;1:58-72.
60. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003;101:2476-82.
61. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
62. Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:431-43.
63. Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist* 2001;6:233-8.
64. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007;7:345-56.
65. Tsao AS, Kantarjian H, Talpaz M. STI-571 in chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 2002;119:15-24.
66. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683-93.

67. Henkes M, van der Kuip H, Aulitzky WE. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Glivec, Gleevec trademark). *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:163-87.
68. Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science* 1988;242:933-5.
69. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925-32.
70. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
71. Peng B, Dutreix C, Mehring G, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2004;44:158-62.
72. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, et al. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:433-8.
73. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004;22:935-42.
74. Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:625-32.
75. le Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, et al. Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:313-23.
76. Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:35-44.
77. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47.
78. Baccarani M, Castagnetti M, Porkka K, et al. A prospective study of imatinib 400 mg vs 800 mg frontline in high risk Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) patients. *Blood* 2007;110:16.
79. Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol.* 2002;117:620-2.
80. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib. *Lancet* 2003;361:1954-6.
81. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006-13.
82. Osorio S, Noblejas AG, Durán A, Steegmann JL. Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukemia

- in late chronic phase, and this effect is associated with response. *Am J Hematol* 2007;82:394-5.
83. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, et al. Erythropoietin is Effective in Improving the Anemia Induced by Imatinib Mesylate Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Cancer* 2004;100:2396-402.
 84. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;100:2592-7.
 85. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med* 2007;13:13.
 86. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233-7.
 87. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974-8.
 88. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A. Imatinib and pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:3812-3.
 89. Holtz MS, Slovak ML, Zhang F, et al. Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation. *Blood* 2002;99:3792-800.
 90. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101:473-5.
 91. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003;102:2702-3.
 92. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, 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;65:4500-5.
 93. Druker BJ. Circumventing resistance to kinase-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 2006;354:2594-6.
 94. Giles FJ, Cortes J, Jones D, et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007;109:500-2.
 95. O'Hare T, Eide CA, Tyner JW, et al. SGX393 inhibits the CML mutant Bcr-AblT315I and preempts in vitro resistance when combined with nilotinib or dasatinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:5507-12.
 96. Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett* 2007;249:121-32.
 97. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in imatinib era. *Blood* 2007;110: 2828-37.

98. Druker BJ, Talpaz M, Resta D, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
99. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-52.
100. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530-9.
101. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002;8:2177-87.
102. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
103. Hernandez-Boluda JC, Cervantes F. Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:343-53.
104. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
105. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-8.
106. Goldman JM, Green AR, Holyoake T, et al. Chronic myeloproliferative diseases with and without the Ph chromosome: some unresolved issues. *Leukemia* 2009;23:1708-15.
107. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008;13:424-34.
108. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-9.
109. Maloisel F, Kemmel V, Zamfir A, et al. Determination of imatinib plasma levels: consequences in patients management and prediction of response to treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 388:1052.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleri, bilgileri ve prensipleri ile bizlere örnek olarak mesleki görüşümüzün şekillenmesinde önemli katkıları olan, hematoloji bölümünü sevdiren Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Tunalı'ya, Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, Doç. Dr. Vildan Özkocaman'a, Yrd. Doç. Dr. Tülay Özçelik'e, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Şazi İmamoğlu ve Anabilim Dalımızdaki tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bilimsel destek konusunda her türlü yardımı esirgemeyen değerli hocamlarım Prof. Dr. Alparslan Ersoy ve Prof. Dr. Canan Ersoy'a, tezim boyunca yardımını esirgemeyen ve bilgilerinden yararlandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Tahsin Yakut'a, tezimde emeği geçen İç Hastalıklarında çalışan tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve personele desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük emeği olan öğretmenim Rona TAHILLIOĞLU'na, desteklerini bir an olsun eksik etmeyen her türlü sorunumla yakından ilgilenip büyük özverilerde bulunan sevgili aileme gerek asistanlığımın sıkıntılı anlarında gerekse tez hazırlık dönemimde yaşadığım güçlükleri atlatmamda önemli yardım ve hoşgörüsünü gördüğüm, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili eşim Selen BALOĞLU KAÇAN'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

20.07.1979 tarihinde Sivas'ta dünyaya geldim. İlkokulu Danişment İlkokul'unda okuduktan sonra, ortaokul ve lise öğrenimimi Sivas Selçuk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimime 1997 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. Tıp eğitimimi 1997-2004 yılları arasında tamamladıktan sonra tıp doktoru ünvanını aldım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'nda 2004 yılında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evliyim.