ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML)

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

GİRİŞ

Myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde daha sık (Erkek/Kadın: 1,3/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar. Kronik myeloid lösemide (KML) t(9:22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki *BCR* geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik *ABL* geninin 22. kromozom (Ph kromozomu) üzerinde birleşmesi ile *BCR-ABL1* füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Ph pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositoza neden olur. Hastalar hekime genellikle kronik evrede başvururlar. KML'nin 3 evresi vardır:

1. Kronik evre (%85),
2. Hızlanmış (akselere) evre (%10),
3. Blastik evre (%5).

TANI

Kronik evre KML hastasında ilk değerlendirmede:

• Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, çevresel kan yayması-lökosit formülü, biyokimya,

• Kİ aspirasyon-biyopsisi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH),

• Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) çevresel kandan yapılabilir.

Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde BCR-ABL1, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta çevresel kandan (BCR-ABL1) QPCR çalışılması önerilir.

• Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır (Ek 1) (1-3).

Evre Tanımları

En son 2016 tarihinde yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) evre tanımları (4), 2016 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (5). Bu tanımlar Ek 2'de sunulmuştur.

Tedaviye Yanıt Tanımları

Tam Hematolojik Yanıt (THY)

- Lökosit sayısı <10,000/μL,
- Çevresel kanda bazofil <%5,
- Çevresel kanda myeloblast, promyelosit, myelosit görülmemesi,
- Trombosit sayısı <450,000/μL,
- Dalağın ele gelmemesi,

Sitogenetik Yanıt (SY)

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph + metafazın olmaması,
- Parsiyel (kısmi) sitogenetik yanıt (KSY): Ph + metafaz %1-35,
- Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %36-65,
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %66-95,
- Sitogenetik yanıtsızlık: >%95 Ph + metafaz.

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir.

Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde TSY tanımı en az 200 çekirdek puanlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir.

Majör SY tam KSY içerir (Ph + metafaz %0-35).

Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph dışındaki sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini de saptayabilir.

SY FISH ile değerlendirildiğinde laboratuvarın raporunda belirtilen yanlış pozitiflik oranı dikkate alınmalıdır.



Moleküler Yanıt

• Majör moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt): BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası ölçeğe göre ≤%0,1 olması,

• MY 4.0 aşağıdakilerden biridir;

(i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <%0,01,

(ii) Saptanamayan moleküler hastalık, cDNA >10,000 ABL1 kopya,

• MY 4.5 aşağıdakilerden biridir;

(i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <%0,0032,

(ii) Saptanamayn moleküler, cDNA >32,000 ABL1 kopya,

• Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı "moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi" ile değiştirilmiştir ve RT-PCR veya "nested" PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmamasıdır.

Tedavi Yanıtının İzlenmesi

2009 yılında yayınlanan ELN kılavuzunda yanıt değerlendirmesi, optimal yanıt, suboptimal yanıt, yanıtsız ve uyarı olarak sınıflandırılmışken (6), 2013 yılındaki kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtsız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo 1) (7).

Hematolojik değerlendirme: Tanı sonrasında tam hematolojik yanıt sağlanana kadar 15 günde bir, daha sonra en az 3 ayda bir veya gerek olduğunda yapılmalıdır.

Sitogenetik değerlendirme: Tanıda, 3. ve 6. ayda, TSY elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir yapılmalıdır (düzenli moleküler izlem yapılamıyorsa).

• Tedaviye yanıtsızlık (primer veya sekonder direnç) durumunda her zaman,

• Açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni gelişiminde her zaman yapılmalıdır.

RT-QPCR ile moleküler izlem: MMY (MY 3.0 veya daha derin yanıt) elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra 3-6 ayda bir yapılmalıdır.

Uyarı durumunda, hasta daha yakından izlenmeli ve eğer gerekirse moleküler ve sitogenetik testler daha sık (<3 ay) yapılmalıdır.

Moleküler mutasyon analizi: Yanıtsızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) veya başka tedavilere geçmeden önce daima bakılmalıdır.

Hızlanmış ve blastik evrede başvuran hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir.

Tablo 1. Birinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü) tedavisine yanıt tanımları (7)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1 ≤%10 ve/veya Ph+ ≤%35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve-veya Ph+ >%95
6 ay	BCR-ABL1 ≤%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35
12 ay	BCR-ABL1 ≤%0,1	BCR-ABL1>%0,1-1	BCR-ABL1 >%1 ve/veya Ph+ >0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤%0,1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY* kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

Tanımlamalar KE, HE ve BE hastaları için aynı şekilde geçerlidir ve birinci kuşak tedaviye intolerans gelişmesi nedeniyle ikinci kuşak tedaviye geçilen durumlarda da uygulanabilir. Hem moleküler yöntemler hem de sitogenetik incelemeler ile yanıt değerlendirilebilir, eğer mümkünse ikisinin birlikte yapılması önerilir. Cut-off değerleri optimal ile uyarı bölümünü ayırmada ve uyarı ile yanıtsız bölümünü ayırmada kullanılabilir. Moleküler ve sitogenetik sonuçların sınır değerlere yakın olduğu durumlarda sonuçlarda dalgalanmalar olabileceği için böyle durumlarda testlerin tekrarlanması önerilir. On ikinci aydan sonra MMY sağlanabildiyse her 3-6 ayda bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile yanıt değerlendirilmesi yapılır. Sitogenetik inceleme ise standardize moleküler inceleme yöntemlerinin yapılamadığı durumlarda veya yanıtsızlık durumunda yapılmalıdır. MMY (MY 3.0 veya daha derin yanıt) tedavi başarısı ve sağkalım sağlayabilmekteyken, ancak daha derin yanıt olması durumlarında tedaviye devam edilmemesi (tirozin kinaz inhibitörleri tedavisinin kesilmesi) düşünülebilir.

MMY, BCR-ABL1 ≤%0,1=MY 3.0 veya daha derin yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph-, Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.

*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥%1 olması.

Yeni tanı kronik evre KML hastalarında herhangi bir TKİ tedavisi başlanması sonrasında, 3. ayda BCR-ABL1 ≤%10 olan hastalar ile BCR-ABL1 >%10 olanlar karşılaştırıldığında, BCR-ABL1 >%10 olmanın kötü prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (8-10). Ancak tek bir BCR-ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru olmayabilir ve yanıtsızlık kararı vermeden önce iki kez BCR-ABL1 ölçümü (3. ay ve 6. ay) ve gerekirse ek incelemeler (konvansiyonel sitogenetik, mutasyon analizi) yapılmalı, ondan sonra tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Takipte çeşitli noktalarda (örneğin 3. ay, 6. ay veya 12. ay) yanıt durumu 2013 ELN önerilerine göre uyarı olan hastalarda 2. kuşak TKİ'lere geçmenin daha hızlı ve daha derin yanıt oluşturabildiği gösterilmiş olmakla beraber, bu yanıt durumunun uzun dönemde genel sağkalım avantajı sağladığına dair henüz veri bulunmamaktadır (Tablo 2) (11-15).

Tablo 2. İmatinibe yanıtsız durumunda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları (7)

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKİ'ye SY olmaması veya Yüksek risk	-
3 ay	BCR-ABL1 ≤%10 ve/veya Ph+ <%65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok veya Ph+ >%95 veya yeni mutasyonlar
6 ay	BCR-ABL1 ≤%10 ve/veya Ph+ <%35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%65 ve/veya yeni mutasyonlar
12 ay	BCR-ABL1 <%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35 ve/veya yeni mutasyonlar

Tablo 2. Devamı.

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤% 0,1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 > %0,1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+

Bu tanımlar dasatinib ve nilotinib ile ilgili verilere dayanmaktadır (6,16-28).
MMY, BCR-ABL1 ≤%0,1=MY 3,0 veya daha derin yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph-, Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.
*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥%1 olması.

Günümüzde herhangi bir TKİ tedavisine yanıtı bulunan bir KML hastasında, yanıt devam ettiği sürece mevcut tedavinin uygun dozda sürdürülmesi önerilmektedir. MY 4.5 veya daha derin yanıt elde edilmiş olan hastalarda imatinib tedavisi kesildiğinde, takipte (1-4 yıl) hastaların yaklaşık %40'ının mevcut yanıtlarını korudukları gösterilmiştir (29-32). Ayrıca ikinci kuşak TKİ tedavisi sırasında derin yanıt elde eden hastaların, bu yanıt durumlarını belirli bir süre (en az 2 yıl) sürdürmeleri durumunda da, TKİ tedasinin güvenle kesilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak unutulmaması gereken TKİ tedavisine ara verme ve/veya kesmenin günümüzde günlük pratik uygulamada henüz yeri yoktur. Bu tedavi yaklaşımı sadece çalışma olarak önerilmektedir (7). TKİ tedavisinin sürdürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda (örneğin gebelik), eğer hasta en az 2 yıl süre ile optimal yanıtlı ise, TKİ tedavisine ara vermek mümkün olabilir ancak ara verme süresince yakın ve etkin moleküler takip (örneğin aylık) önerilmektedir (Tablo 3, 4, 5, 6, 7) (7).

Tablo 3. Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır)

Birinci basamak
İmatinib (400 mg/gün) veya nilotinib** veya dasatinib**
Başlangıçta uyarı (yüksek risk, KKA/Ph+) olan hastalara ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci basamak, ilk TKİ'ye intolerans
İlk kuşakta denenmemiş TKİ'den herhangi biri (nilotinib veya dasatinib)
İkinci basamak, imatinibe yanıtsız
Dasatinib veya nilotinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci kuşak, nilotinibe yanıtsız**
Dasatinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
İkinci kuşak, dasatinibe yanıtsız**
Nilotinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
Üçüncü kuşak, 2 TKİ'ye yanıtsız ve/veya intolerans
Kalan TKİ'lerden herhangi biri; uygun hastalarda allo-HKHN önerilir
Herhangi bir basamak tedavide T315I mutasyonu saptanması
Ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün

**Randomize karşılaştırmalı çalışmalarda nilotinib (ENESTnd) ve dasatinibin (DASISION) kronik evrede ilk seçenek tedavide imatinibe göre daha erken ve daha yüksek oranda sitogenetik ve moleküler yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir (33,34). Bu verilerin ardından kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib ise 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlk seçenek tedavide ülkemizde de ruhsatlanmış olmalarına rağmen henüz geri ödeme almamışlardır.

¶Bosutinib ve §ponatinib henuz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır.

Not 1: Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2x400 mg/gün'dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür (35,36).

Not 2: Dasatinib ve nilotinibi tolere edemeyen hastalarda hastanın durumuna göre diğer TKİ'ler (örneğin bosutinib ve ponatinib), allo-HKHN, hidroksiüre, interferon, sitozin arabinozid tercih edilebilir (çalışma grubunun ortak görüşü).



Tablo 4. Hızlanmış evre ve Blastik evre KML hastalarında tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır)

TKİ almamış yeni tanı Hızlanmış evre ve Blastik evre hastalar	İmatinib 600-800 mg/gün veya dasatinib 70 mg günde iki defa veya 140 mg günde bir defa Allo-HKHN için verici taraması Blastik evredeki tüm hastalara ve hızlanmış evrede olup uygun yanıt sağlanamayan tüm hastalara allo-HKHN önerilir. Hastalığı kontrol altına almak için allo-HKHN öncesi kemoterapi gerekebilir.
Kronik evreden Hızlanmış evre ve Blastik evreye ilerleyen daha önce TKİ alan hastalar	Progresyondan önce kullanılmamış herhangi bir TKİ (ponatinib§; T315I mutasyonu varsa) ardından tüm hastalarda allo-HKHN Hastaları allo-HKHN'ye hazırlamak için sıklıkla kemoterapi gereklidir*.

*Genellikle bu hastalarda tek başına TKİ kullanılması allo-HKHN öncesinde remisyon sağlamaya yetmeyeceği için sitotoksik kemoterapi uygulanması gereklidir. Kontrolsüz, dirençli blastik evre varlığında allo-HKHN önerilmemektedir.

§Ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamıştır.

Tablo 5. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri seçimi (37-39)

Mutasyon durumuna göre	
Nilotinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar	Y253H, E255K/V, F359V/C
Dasatinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar	F317L, F317I/V/C, T315A, V299L
Nilotinib ve dasatinibe dirençli mutasyon	T315I
Eşlik eden hastalıklara göre	
Akciğer hastalıkları	Nilotinib düşün
Ağır diabetes mellitus, pankreatit öyküsü	Dasatinib düşün
QT uzaması olan hastalarda hem nilotinib, hem de dasatinib kullanımı özel dikkat gerektirir.	

Not: Nilotinib ve dasatinibi doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Veriler bu iki TKİ'nin kullanıldığı farklı çalışmalarda izlenen yan etkiler, mutasyon-TKİ direnci ilişkisini yansıtan yayınlar ile uzman görüşlerinin bulunduğu derlemelerden elde edilmiş öneriler niteliğindedir.



Tablo 6. Kronik myeloid lösemide allojenik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları (5,34)

- Genç (<20 yaş) olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta verici aranması önerilir.
- İmatinibe yanıtsız veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde verici araştırması yapılması önerilir.
- Kronik evredeki olgularda allo-HKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKİ tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.
- İmatinibe yanıtsız ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKİ başlanmalı,
- Bu olgular arasında:

  1) EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında; yanıtsızlık, yetersiz yanıt veya 2. kuşak TKİ'lerine intolerans varsa allo-HKHN en uygun seçenektir.

  2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKİ yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde allo-HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.
- İmatinibe yanıtsız ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan allo-HKHN'ye yönlendirilir.
- Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir.
- Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir. Allo-HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi ± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra allo-HKHN'ye yönlendirilir.

HKHN : Hematopoetik kök hücre nakli.

Not: Bu öneriler ELN ve EBMT'nin KML- HKHN endikasyon kılavuzları dikkate alınarak çalışma grubu ortak görüşü ile hazırlanmıştır.

EBMT rehberine göre kronik evrede ilk seçenek tedavi olarak allo-HKHN, EBMT risk skoru 0-2 arasındaki genç olgularda, hasta özellikle tercih ediyor ise veya TKİ sağlanmasının zor olduğu ülkelere sınırlanarak uygulanabileceği belirtilmektedir.

Tablo 7. Kronik myeloid lösemide allojeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru (35)

Risk faktörü	Skor ve tanım
Hastalık evresi	Kronik: 0, Hızlanmış: 1, Blastik: 2
Yaş	<20 yaş: 0, 20-40 yaş: 1, >40 yaş: 2
Tanıdan sonraki süre	1 yıl ve altı: 0, 1 yıl üstü: 1
Verici tipi	HLA uygun verici: 0, diğerleri: 1
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	Alıcı Erkek, verici kadın: 1; diğer durumlarda: 0

EKLER

Ek 1. KML risk skorlamaları (1-3)

Sokal risk skoru

Hesaplanması

Skor=0,0116 x [yaş (yıl) - 43.4)] + 0.0345 x (dalak-7.51) +
0,188 x [(trombosit sayısı/700)2 - 0.563] + 0.0887 x (blast - 2.10)

Risk sınıflandırması

Düşük risk <0,8
Orta risk 0,8-1,2
Yüksek risk >1,2

Euro, Hasford risk puanlaması

Hesaplanması

Skor=(0,6666 x yaş [>50 yaş ise 0; bunun
dışında 1] + 0,0420 x dalak boyutu +
0,0584 x blast [%] +0,0413 x eozinofil [%]
+0,2039 X bazofil [bazofiller <3% ise 0;
bunun dışında 1] +1,0956 x trombosit sayısı [trombositler
<1,500 109/L ise 0, bunun dışında]) x1,000

Risk sınıflandırması

Düşük risk ≤780
Orta risk 781-1480
Yüksek risk >1480

EUTOS risk skoru

Hesaplanması

Dalak x 4 + bazofiller x 7

Risk sınıflandırması

Düşük risk ≤87
Yüksek risk >87

Not: Dalak büyüklüğü kaburga yayından en uzak nokta (cm) olarak alınır, blast, bazofil ve eozinofiller periferik (çevre) kandaki yüzdelerdir. Tüm bu faktörler herhangi bir tedavi başlanmasından önceki değerlerdir.

Sokal ve Hasford risk hesaplamaları için http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html sitesine, EUTOS risk skoru hesaplaması için http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html sitesine başvurulabilir.

EK 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 KML evre tanımları (4)

Hızlanmış Evre (DSÖ 2008 ölçütleri)

- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması
- Çevresel kandaki bazofillerin ≥%20 olması
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni <100,000/mm^3 veya tedaviye yanıtsız kalıcı trombositoz >1x106/mm^3
- Tedaviye yanıtsız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

Blastik Evre (DSÖ 2008 ölçütleri)

- Periferik (çevre) kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin ≥%2'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması

DSÖ 2016 KML evre tanımları (5)

Hızlanmış Evre (DSÖ 2016 ölçütleri)

- Tedaviye yanıtsız ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı (>10,000/mm^3)
- Tedaviye yanıtsız ve ısrarcı veya giderek artan dalak büyüklüğü
- Tedaviye yanıtsız kalıcı trombositoz (>1,000,000/mm^3)
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni (<100,000/mm^3)
- Çevresel kandaki bazofillerin ≥%20 olması
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması (çevresel kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı <%10 dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilir)
- Tanı sırasında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

Kaynaklar

1. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799.
2. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. 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;90:850-858.
3. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pfirrmann M, Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood 2011;118:686-692.
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC, 2008.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R, European L. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27:6041-6051.
7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Muller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saussele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884.
8. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS, Mone M, Wehrle E, Modur V, Goldman JM, Radich JP, investigators I. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010;116:3758-3765.
9. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, Clark RE, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Pavlu J, Paliompeis C, Reid A, Rezvani K, Goldman JM,

Foroni L. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol 2012;30:232-238.

10. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, Paliompeis C, Bua M, Reid A, Rezvani K, O'Brien S, Clark R, Goldman J, Marin D. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. Blood 2013;121:2739-2742.
11. Garcia-Gutierrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, Perez-Encinas M, Moreno Romero MV, Sunol PB, Sola Garcia R, De Paz R, Ramirez Sanchez MJ, Osorio S, Mata Vazquez MI, Martinez Lopez J, Sastre JL, Portero Mde L, Bautista G, Duran Nieto MS, Giraldo P, Jimenez Jambrina M, Burgaleta C, Ruiz Aredondo J, Penarrubia MJ, Requena MJ, Fernandez Valle Mdel C, Calle C, Paz Coll A, Hernandez-Rivas JA, Franco Osorio R, Cano P, Tallon Perez D, Fernandez de la Mata M, Garrido PL, Steegmann JL. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? Am J Hematol 2014;89:E206-211.
12. Etienne G, Dulucq S, Lascaux A, Schmitt A, Bidet A, Fort MP, Lippert E, Bureau C, Adiko D, Hayette S, Reiffers J, Nicolini FE, Mahon FX. ELN 2013 response status criteria: relevance for de novo imatinib chronic phase chronic myeloid leukemia patients? Am J Hematol 2015;90:37-41.
13. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, Jabbour E, Dasarathula J, Nogueras Gonzalez G, Verstovsek S, Borthakur G, Wierda W, Kadia T, Dellasala S, Pierce S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. Br J Haematol 2016;173:114-126.
14. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, al. e. Long-Term Outcome to First-Line Imatinib according to 2013 European LeukemiaNet Response Criteria: a GIMEMA CML WP Analysis. Blood 2015;126:2792.
15. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Inoue M, Takei M. The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European LeukemiaNet 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. Int J Hematol 2014;100:379-385.
16. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). http://www.nccn.org.
17. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Shou Y, Gallagher NJ, Blakesley R, Baccarani M, Cortes J, le Coutre PD. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase

after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 2011;117:1141-1145.

18. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia 2013;27:107-112.
19. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Muller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica 2010;95:232-240.
20. Rea D, Vellenga E, Junghanss C, al. e. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib. Haematologica 2012.
21. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, Burger JA, Borthakur G, Wierda WG, Cortes J. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. Blood 2009;114:2037-2043.
22. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, Reid A, Rezvani K, Foroni L, Goldman J, Marin D. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. Blood 2012;119:1838-1843.
23. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Borthakur G, O'Brien S, Ravandi F, Shan J, Cortes J. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112:516-518.
24. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, O'Brien S, Jain N, Rios MB, Garcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, Shan J, Cortes J. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. Blood 2009;113:5058-5063.
25. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, Szydlo R, Bua M, Foroni L, Reid A, Khorashad JS, de Lavallade H, Rezvani K, Paliompeis C, Goldman JM, Marin D. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2010;95:224-231.

26. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, Ravandi F, Borthakur G, Rios MB, Cortes J. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. Blood 2011;117:1822-1827.

27. Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, Giles F, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, Radich JP, Kim DW, Martinelli G, Reynolds J, Woodman RC, Baccarani M, Kantarjian HM. Prediction of outcomes in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. Leukemia 2013;27:907-913.

28. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, Cardenas M, Cortes J. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:302-306.

29. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, Blanchet O, Marit G, Gluckman E, Reiffers J, Gardembas M, Mahon FX. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood 2007;109:58-60.

30. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer AP, Arthur C, Bartley PA, Slader C, Field C, Dang P, Filshie RJ, Mills AK, Grigg AP, Melo JV, Hughes TP. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. Leukemia 2010;24:1719-1724.

31. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot P, Intergroupe Francais des Leucemies Myeloides C. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11:1029-1035.

32. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, Usui N, Okamoto S, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, Yamamoto M, Teshima H, Motoji T, Tamaki T, Sawada K, Ohyashiki K. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2012;97:903-906.

33. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boque C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-2270.

34. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A,

Larson RA, Kantarjian HM, Investigators EN. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-2259.

35. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007;110:3540-3546.
36. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, Coutre S, Corm S, Hamerschlak N, Tang JL, Hochhaus A, Khoury HJ, Brummendorf TH, Michallet M, Rege-Cambrin G, Gambacorti-Passerini C, Radich JP, Ernst T, Zhu C, Van Tornout JM, Talpaz M. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia 2008;22:2176-2183.
37. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? Blood 2009;114:5426-5435.
38. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Martinelli G, Baccarani M. Dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a "head-to-head comparison". Leuk Lymphoma 2010;51:583-591.
39. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosee P, Kantarjian HM. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. Leukemia 2010;24:6-12.
40. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D, European Group for B, Marrow T. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010;45:219-234.
41. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb HJ, Niederwieser D, Chronic Leukemia Working Party of the European Group for B, Marrow T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91:513-521.