

Kronik Miyeloid Lösemi’de Çifte Çetrefil: Transplantasyon’a Karşı İmatinib

Teoman SOYSAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde uzunca bir süre dalak ışınlama, busulfan ve hidroksiüre başta olmak üzere bazı sitotoksik ajan vd tedavi yöntemleri kullanılmış fakat palyasyon hedefinin ötesine geçilememiştir. Ancak 1970’li yıllardan itibaren hematopoetik kök hücre nakli ile hastalığın tedavisinde kür şansı doğmuştur (1). Medikal tedavide ise interferon kullanımı ile birlikte düşük riskli bazı hastalarda sitogenetik yanıt ve yaşam süresinin uzatılmasından söz edilebilir olmuştur (1). Ph kromozomu 1960 yılında tanımlanmış, 1973 yılında translokasyonun tipi, daha sonra da moleküler yapısı ve hastalık etyolojisindeki rolü belirlenmiştir(2-5). BCR/ABL füzyon geninin hastalık patogenezindeki rolünden yola çıkılarak hedeflenmiş tedavilerin aranmasına başlanmıştır. İmatinib mesylate (STI571, Glivec) henüz tamamlanmamış olan bu sürecin vardığı noktalardan biridir ve etkinlik düzeyi anlaşıncı dünya genelinde KML tanılı hastalara yapılan transplantasyon sayısında azalma oluşmuştur. Transplantasyon adayı olabilecek KML tanılı bir hasta için halen sıklıkla şu ikilemle karşılaşılır; küratif seçenek olan transplantasyon mu, yoksa daha az riskli ve etkinliği gösterilmiş bir diğer tedavi seçeneği olan imatinib mi seçilmeli? Aslında bu soruya yakın gelecekte başka tedavi seçenekleri (diğer tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi vd) de ekleneceğinden durum daha da karmaşık , veya belki de tersine çözülmüş, hale gelecektir. Şimdilik içinde bulunduğumuz ve muhtemelen kısa sürecek bu dönemde karşı karşıya olduğumuz bu ikilemi çözümlenebilecek bazı veriler ve görüşler mevcuttur. Bu yazıda bunlara değinilmektedir.

İmatinib

İmatinib BCR/ABL tirozin kinazının ATP bağlanma noktasını bloke eder. Aslında BCR/ABL dışında c-Kit ve PDGF reseptörü için de inhibitör etkilidir. BCR/ABL inhibisyonu ile hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin fosforilasyonu önlenir. 1998’den itibaren çeşitli faz I ve faz II çalışmaya konu olmuş, interferona dirençli kronik faz KML olguları yanında akselere veya blastik fazdaki olgularda da etkisi ve güvenilirliği gösterilmiş, ardından ilk tedavi aracı olarak değerlendirilmiştir(6-10). Bu çalışmalarda kronik fazda minimal etkin dozun 300 mg/gün olduğu anlaşılmış ve standart doz olarak 400 mg/gün önerilmiştir (tablo-1). Daha yüksek doz (800mg/gün) kullanılan tek kollu serilerde yanıtların daha yüksek olduğu (veya daha erken oluştuğu) izlenimi vardır ve randomize çalışmalar devam etmektedir. Çeşitli çalışmaların gözden geçirildiği bir derlemede geç kronik fazdaki olgularda % 41-64 oranında tam sitogenetik yanıt (SY), % 69 oranında 5 yıllık progresyonsuz ve % 86-88 oranında 4 yıllık genel sağkalım saptandığından söz edilmektedir (11). Kronik faz dışındaki olgularda yanıtlar daha düşük ve kısa sürelidir, daha yüksek dozlar önerilir. Akselere fazdaki olgularda 600 mg/gün dozunda uygulandığında, 400 mg/gün dozuna benzer yan etkilere karşın daha yüksek sitogenetik yanıt ve yanıtılık süresi ve daha yüksek yaşam olasılığı bildirilmiştir (tablo-1) (9).

İmatinib ile yapılan çalışmalarda kontrol parametreleri olan hematolojik ,sitogenetik ve moleküler yanıt tanımları tablo-2’de özetlenmiştir.

İmatinib randomize bir çalışmada interferon+ARA-C ile karşılaştırılmış (her kolda

Tablo 1. İmatinib ile yapılan bazı Faz I ve Faz II çalışmaları (6-9)

Çalışma tipi ,olgular	Günlük Doz	n	Sonuç	Kaynak
Faz I:				
Kr. faz , IFN'a yanıtı	≥ 300mg	54	53/54 THY, 29/54 SY, 17/54 STY	6
Faz II:				
Geç kr. faz, IFN'a yanıtı	400mg	532	% 95 THY, % 60 Majör SY	7
Akselere faz	400#-600*mg	235	%34 THY %24 Majör SY, %16#-28* STY 12 aylık sağkalım:%74 (% 78* ,%65#)	9
Blastik faz	400#-600*mg	260	%8 THY, %7 STY(%16 Majör) medyan sağkalım: 6,9 ay	8

(T:Tam,H:Hematolojik,Y:Yanıt,S:Sitogenetik,Kr:Kronik,IFN:İnterferon)

553'er olgu) ve 18. ayda tam hematolojik yanıt (HY) (%95'e karşın %55),majör sitogenetik yanıt (SY) (%87'ye karşın %35),tam SY (%76'ya karşın %15) ve akselere veya blastik faza progresyonsuz yaşam olasılığı (%97'ye karşın %91) açısından anlamlı olarak üstün bulunmuştur (tüm parametrelerde $p<0.001$) (IRIS çalışması)(10). İmatinib koluna alınan 553 hastanın yaklaşık % 72'sinin, 54 aylık takip sonunda imatinib kullanmayı sürdürdüğü anlaşılmıştır. Beşinci yılda güncelleştirilen verilere göre % 97 tam HY ,% 88 majör SY,% 82 tam SY elde edildiği, genel sağkalım olasılığının yaklaşık % 90 bulunduğu, progresyonsuz sağkalım olasılığının % 84 , akselere veya blastik faz gelişmeden sağkalım olasılığının %93 olduğu bildirilmiştir(14). Sitogenetik yanıtı hastaların çoğunluğunun 6. ayda majör SY,12. ayda ise tam SY elde ettikleri ifade edilmektedir(15). Tam MY oranı düşüktür (ilk yıl <% 4) fakat ilk yıldan sonra da artabilmektedir (1. yılda 3 log, 4. yılda 3,4 log azalma) (majör MY: 1. yılda % 46, 4.yılda % 75) (16). IRIS çalışmasında yanıtı veya yan etkiler vd nedeniyle bir koldan diğerine çapraz geçişlere izin verildiğinden İFN+ARA-C kolundaki hastaların önemli bir kısmı (% 65) imatinib koluna geçmiş ve genel yaşam süresine ilişkin analizlerde imatinib kolundan beklenen üstünlük gösterilememiştir (10,15) . Buna karşılık bazı retrospektif karşılaştırmalarda imatinib'in İFN içeren tedavilere göre yaşamı uzattığı bildirilmiştir(17,18,19).

IRIS çalışmasının ardından KML tanılı hastalarda imatinib tedavisinin sonucuna etkili olabi-

lecek parametreler ile tedavi etkinliği ile prognoz arasındaki ilişki gözlenmiş ve tedavi etkinliği veya etkisizliği tanımları yapılmıştır (tablo-3). Bu bulgular ve tanımlar bugün için KML tedavisinde rehber niteliği taşımaya aday bazı kaynaklardaki tedavi önerilerine dayanak oluşturmaktadır (11).

İmatinib yanıtı ile ilişkisi olabilecek faktörler

1-Sokal risk skoru,hastalık evresi ve prognoz: İmatinib tedavisi alan yüksek,orta ve düşük Sokal riskli olgularda 42 aylık verilere göre SY oranları sırasıyla %69, %80 ve %88 ($p<0.002$) , majör MY oranları %38, %45 ,%66 ,sağkalım olasılıkları ise %84,%91,%94 ($p<0.001$) bulunmuştur.Buna karşılık tam SY elde edilen olgularda sağkalım olasılığının başlangıç Sokal risk skorundan etkilenmeksizin % 92 ve üzerinde (%92,%93,%97, $p<0.30$) olduğu anlaşılmıştır (12,15). Akselere ve blastik fazdaki olgularda kronik faza göre , geç kronik faz olarak adlandırılan olgularda da erken kronik faza göre daha düşük yanıt beklenir (tablo-1).

2-Sitogenetik, moleküler özellikler ve prognoz: Tanı sırasında Ph kromozomuna ilave kromozom anomalileri olanlarda olumsuz prognoz beklentisi vardır(20,21). 9q+ delesyonu olan olgularda da düşük imatinib yanıtı ve daha kısa yaşam süresi beklentisi konusunda çelişkili görüşler mevcuttur(22,23). İmatinib tedavisi altındaki Ph(-) olgularda değişken sıklıkta farklı kromozom anomalileri saptanabilmektedir. Çoğunun klinik anla-

Tablo 2. KML'de tedavi yanıtını izlemede kullanılan kriterler (6,7,10 - 13)

• Hematolojik tam yanıt – Lökosit < 10.000/mm³, – Trombosit < 450.000/mm³ – Myelosit+Metamyelosit < %5 – Bazofil < %20 , Blast ve Promyelosit (-) – Ekstramedüller tutulum (-), – Splenomegali (-), – Akselere faz veya blastik faz bulgusu (-)	• Sitogenetik yanıt (SY) - Majör SY: Tam SY + Kısmi SY - Tam SY: Ph+ : % 0 - Kısmi SY: Ph+ : % 1-35 - Minör SY: Ph+ : % 36-65 - Minimal SY: Ph+ : % 66-95 - Yanıtsız: Ph+ : > % 95 • Moleküler Yanıt (MY) 1. Majör MY: BCR-ABL $\geq$ 3 log azalma veya BCR-ABL/ABL oranı < % 0.10 2. Tam MY : BCR/ABL (-) (nested PCR ile doğrulanmış olmalı)
--	--

mı belirsiz olmakla birlikte özellikle 7 ve 8. kromozomu ilgilendiren kusurların myelodisplastik sendroma yol açabildikleri bildirilmiştir(11,29,30).

Bunlara ek olarak Wilms tümör geni varlığı,CD34+ hücrelerde fosfotirosin düzeyleri, Crkl geni fosforilasyon düzeyi gibi moleküler parametrelerin prognostik önemi üzerinde durulmuştur (11).

3-İmatinib yanıtı, yanıt elde etme süresi ve prognoz: Tedavinin 12. ayında majör SY elde edilen olguların % 96'sı , majör MY sağlanan olguların %100'ü 54. ay kontrolünde akselere veya blastik faza geçiş yapmamış iken bu oran 12. ayda kısmi SY'ın altında kalan olgularda % 81 olarak açıklandı (p<0.001) (14) . Tedavinin 12. ayında tam SY varlığına karşılık majör moleküler yanıt olmayan hastaların % 89'u 54. ayda genel olarak progresyon göstermemiş, %5'i ise akselere veya blastik faza geçiş yapmış bulundu.Tedavinin 18. ayında tam SY elde edilenlerde 5 yıl süre ile akselere veya blastik fazdan korunmuş sağkalım olasılığı % 99 iken 18. ayda majör SY olmayanlarda bu oran % 83 olarak bildirilmektedir(p<0.001).

Olguların % 90'a yakını üç ay içinde tam HY elde eder. Bu nedenle ilk üç aydaki HY karar verici olabilir. İlk iki aylık dönemdeki moleküler yanıtın (3 log azalma) daha sonraki sitogenetik yanıtı öngördüğü ileri sürülmüştür(24). İlk 6 ay sonunda % 95'in üzerinde Ph pozitifliği mevcut ise 2. yılda tam SY elde etme şansı %15 kadar, 12. ayda kısmi SY altında bir yanıt varsa 2. yılda tam SY elde etme olasılığı %20'nin altındadır.İlk yıl sonundaki orana göre 18. aydaki sitogenetik yanıt oranı daha yüksek olduğundan bir grup olguda geç yanıt elde edilebileceği düşünülür(25-27). Bir çalışmada oniki aydan önce tam SY elde edilen olgular ile 12.

ayda tam SY sağlanan olgular arasında moleküler yanıt ve sağkalım parametreleri açısından fark bulunmamıştır (28).İlk 12. ay veya 18.ay sonunda tam SY elde edenler arasında 5 yılda akselere veya blastik faza ilerlemeden sağkalım olasılığı farklı bulunmamıştır(%97 , %99).

4-İmatinib tedavisi alanlarda dikkatli olunması gereken durumlar: İmatinib kullanılan olgularda yanıtın veya hastalık prognozunun iyi olmayabileceğine işaret eden özellikler olarak ; tanı sırasındaki yüksek Sokal /Hasford risk skoru, ilk kronik fazda olmamak,del 9q+ veya Ph+ hücrelerde ek kromozom kusuru , 12. ayda en azından majör MY elde edilememesi , herhangi bir zamanda bcr/abl titresinde artış veya Ph (-) hücrelerde diğer kromozom kusurları varlığının önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca imatinibin hematolojik toksisite nedeniyle tolere edilemediği olgularda yanıt ve progresyonsuz yaşam süresinin daha düşük olduğu düşünülmektedir(31).Sitogenetik ve moleküler yanıtların düzenli izlenmesi , ve bcr/abl titre artışı veya hematolojik/sitogenetik yanıtsızlık veya yanıt kaybı varlığında mutasyon aranması önerilmektedir (11).

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

KML'nin bilinen tek küratif tedavisi olarak otuz yıllık bir geçmişe sahiptir(32).Otolog nakil çok az sayıda yapılmaktadır ve bu yazının kapsamı dışında tutulmuştur.Doksanlı yıllarda allojenik kök hücre naklinin en sık endikasyonu KML olmakla birlikte , imatinib yanıtlarının görülmesinin ardından KML tanılı transplantasyon sayıları azalmıştır(35).İmatinib kolay tolere edilip ilk 5 yılda yüksek olasılıklı yanıt ve sağkalım vaadetmekte ,fakat en yüksek ve sürekli moleküler yanıtlar

Tablo 3. İmatinib yanıtı sızlığı tanımları (11)

Zaman	Yanıt sızlık	Düşük Yanıt
3.ay	HY (-)	< Tam HY
6.ay	< Tam HY, SY (-)(>%95 Ph+)	< Kısmi SY (>%35 Ph+)
12.ay	< Kısmi SY (>%35 Ph+)	< Tam SY
18.ay	< Tam SY	< Majör MY
Herhangi bir zamanda	Tam HY kaybı ¹	Ph+ hücrede ek sitogenetik kusur ⁴
	Tam SY kaybı ²	Majör MY kaybı ⁴
	Mutasyon varlığı ³	Mutasyon varlığı ⁵

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

transplantasyonla elde edilmektedir. Buna karşılık transplantasyonun erken dönem morbidite ve mortalitesi tedavi seçiminde dezavantaj olarak ele alınmaktadır. Farklı bazı serilerden elde edilen transplantasyon sonuçları tablo-4'de özetlenmektedir. Tablodaki EBMT myeloablatif nakil verileri 2000-2003 yıllarında yapılan transplantasyonları kapsamaktadır(35). Örnekler arttırılabilir fakat

sonuçlar birbirine yakındır. Deneyimli merkezlere ait sonuçlar çok merkezlilerden daha iyidir.

Transplantasyonun sonucuna etkili faktörler arasında hasta ve hastalığa bağlı, transplantasyon tipine ve donöre bağlı faktörler incelenmiş, hasta yaşı, hastalık evresi, tanı-transplantasyon arasında geçen süre, donör-hasta HLA uyumu ile

Tablo 4. KML'de bazı allojenik nakil sonuçları

Kaynak	n	Nüks%	TBM%	Sağkalım % (yıl)
Myeloablatif nakiller				
Seattle (33)	131	8(3yıl)	14(3yıl)	91(1yıl), 86 (3yıl)
EBMT(35)				
0-1 risk	645	16(2yıl)	17(2yıl)	80(2yıl)
2-4 risk	2003	22(2yıl)	32(2yıl)	60(2yıl)
>4 risk	370	31(2yıl)	41(2yıl)	38(2yıl)
1.Kr.Faz	2081	18(2yıl)	26(2yıl)	70(2yıl)
Aks.Faz	327	28(2yıl)	37(2yıl)	47(2yıl)
Blast.Faz	172	38(2yıl)	50(2yıl)	16(2yıl)
Düşük yoğunluklu/non-myeloablatif nakiller:				
EBMT(36)				
1.Kr.Faz	118	34(3yıl)	11(1.yıl)	69(3yıl)
İsrail (38)	24		0(100gün)	85(5yıl)
Akraba dışı				
EBMT(35)	1096	14(2yıl)	37(2yıl)	53(2yıl)
Seattle (37)	196	10(5yıl)		57 ¹ -74 ² (5yıl)

¹Tüm olgular, ²<50 yaş, DRB1 uyumlu, <1yıl TBM: Transplantasyona bağlı mortalite, Kr:Kronik

Tablo 5. EBMT skoru ve allojenik nakil sonucu(34)

Risk faktörleri	Risk puanı
Yaş:	
< 20	0
20-40	1
>40	2
Hastalık evresi:	
Kronik faz	0
Akselere faz	1
Blastik faz	2
Donör tipi:	
HLA uygun kardeş	0
Akraba dışı vd	1
Tanı-nakil arası süre:	
≤ 12 ay	0
> 12 ay	1
Donör-hasta cinsiyet uyumu:	
kadın donör-erkek hasta	1
diğer	0
Toplam Risk puanı	5 yıllık Sağkalım
0-1	%72
2	%62
3	%48
4	%40
5-7	%22

akrabalık ve cinsiyet uyumu gibi faktörler önemli bulunmuş ve Gratwohl (EBMT) risk skoru olarak adlandırılan bir skorlama ile herhangi bir transplantasyon adayının transplantasyondan sonraki yaşam veya nüks olasılığının hesaplanabileceği gösterilmiştir(tablo-5 ve 4)(34).Bu skorlama daha sonra başka çalışma gruplarınca da denenmiş ve doğruluğu desteklenmiştir(39).

Son yıllarda diğer endikasyonlarla yapılan transplantasyonlarda olduğu gibi KML'li olgular da da periferik kök hücre (PKH) nakilleri tercih edilmektedir.PKH nakilleri kemik iliği nakline göre daha fazla kronik graft –versus – host hastalığı ve daha düşük nüks nedeni olabilmektedir(40). KML tanılı transplantasyonlarda seçilecek hazırlık rejimlerinden busulfan/siklofosfamid ile siklofosfamid/tüm beden ışınlaması arasında sonuçlar açısından fark olmadığı belirtilmektedir(41). Ancak Seattle grubunun yaptığı çalışmalar plazma busulfan düzeylerinin 900 ng/ml üzerinde tutulmasının avantajına işaret etmektedir(33).Myeloablatif olmayan /azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri ile umut veren sonuçlar elde edilmiştir, fakat karar vermek için henüz erkendir. Akraba olmayan donörlerden yapılan nakiller son yıllarda giderek artmaktadır.Yıllar öncesine kıyasla mortalite riski azalmış ve uzun süreli yaşam şansı artmıştır. EBMT verilerine göre 1980-1990 döneminde KML

tanılı toplam 2628 nakilden 186'sı, 2000-2003 yıllarındaki 3018 nakilden ise 1096'sı akraba olmayan donörlerden yapılmıştır. Bu iki dönemde yapılan nakillerde 2 yıllık toplam yaşam olasılığı ise % 28'den % 53'e çıkmıştır(35). Seattle verilerine göre ise özellikle 50 yaş ve altındaki grupta HLA(DRB1) uyumlu akraba dışı nakillerin tanıdan sonraki ilk yıl içinde yapılmaları durumunda beş yıllık yaşam şansı % 74'e çıkmaktadır (gansiklovir ve flukonazol profilaksisi alanlarda üç yıllık yaşam %87). Aynı serinin 21 yaş altındaki olgularında beş yıllık yaşam olasılığı % 80 civarında gözlenmekte fakat sadece 50 yaş sınırı istatistiksel anlamlılıkta farkları ortaya koymaktadır (37).

Transplantasyon mu, imatinib mi ?

İmatinibe yanıt verme olasılığı yüksek olan hastalar için ilk seçeneğin imatinib olması doğaldır. Önceden imatinib kullanımının transplantasyon sonucunu olumsuz etkilediğine dair yeterli kanıt da yoktur (42). Bu nedenle son yıllarda olguların neredeyse tümünde bir süre imatinib yanıtının gözlenmesi standart yaklaşım haline gelmiştir. Fakat hastalar yanıt açısından düzenli izlenmeli ve alternatif tedavi ,gerekli ise transplantasyon kararı, verilmesi gereken durumların zamanında farkına varılmalıdır(11).Bu anlamda yapılacak gecikmeler hastaların transplantasyon risklerini arttırabilir. EBMT kayıtlarına göre son yıllarda; 1-tanıyı izleyen ilk yılda yapılan nakillerde, 2-ikinci kronik faz veya daha ileri evrelerde yapılan nakillerde, 3- daha yüksek EBMT risk skorlu olgulara yapılan nakillerde artma mevcuttur(35).

Transplantasyon kararında EBMT risk skoru ile diğer tedavilere yanıt olasılıkları ya da yanıt düzeyi arasındaki denge ve hastanın tercihinin değeri verilmelidir. Başlangıçta yüksek riskli (Sokal/Hasford) , ileri evre, ilave kromozom bozukluğu olan (tartışmalı da olsa ör:del 9q+) olgularda imatinibe yanıt olasılığı daha düşüktür. İmatinibi tolere edemeyen, imatinibe yanıtızsız veya yanıt kaybı veya progresyon (bkz. tablo-3) olan olgularda alternatif tedavi seçenekleri gündeme gelir . Transplantasyon dışındaki yöntemlerle bu olgularda yanıtların düşük ve kısa süreli olacağı düşünülürse bugün için bunlar arasından donörü olan (akraba veya akraba dışı) , yaşı ve performansı uygun olanların önemli bir kısmı transplantasyon adayı olacaklardır. Yakın gelecekte kullanılacak olan bazı yeni ajanlar (ör: nilotinib,dasatinib vd) tedavi sıralamasının bu aşamasında yer almaya adaydır. Fakat özellikle bazı mutasyonların varlığı (ör: T315I mutasyonu) bunlardan bir kısmına yanıt şansını azaltabilir (43).

İmatinibe düşük yanıtı olgularda (bkz tablo-3) 3-6 ay süreyle doz artışı denenebilir ve sitogenetik yanıt artmaz ise uygun hastalarda transplantasyon alternatifi değerlendirilir. Ancak farklı tirozin kinaz inhibitörleri vd tedavi seçeneklerinin ,özellikle bu grup hastalarda, anlamlı yararlar sağladığının kanıtı ölçüsünde bu sıralama değişebilir.

Başlangıçtan itibaren yüksek Sokal veya Hasford riski olan fakat EBMT risk skoru düşük (0-1 risk skoru) genç olgularda her iki tedavi seçeneği ile %80 civarında uzun süreli sağkalım beklentisi olacağından kür şansı nedeniyle transplantasyon ilk tedavi seçeneği olabilir(41).Fakat imatinibe sitogenetik yanıt vermeleri durumunda, başlangıçta yüksek Sokal skoru olan olguların da düşük Sokal riskli olgulardan farksız bir yaşam şansı elde edebildiği anlaşılmıştır(15). Bu nedenle imatinibe bir şans verilmesi de reddedilmesi zor bir yaklaşımdır. Eğer bu son seçenek tercih edilirse hastanın iyi izlenerek, yanıtın yetersiz olması veya yanıt olmaması durumunda diğer tedavi seçenekleri veya transplantasyon kararının geciktirilmemesi gerekir.

Akselere fazda tanı konan olgulara imatinib ile %28 - %43 tam SY ve %78 oranında bir yıllık, % 53 oranında dört yıllık sağkalımlar bildirilmekte, transplantasyon sonucu ile karşılaştırıldığında bu sonuçlar avantajlı gözükmektedir. Transplantasyon mortalite riski (EBMT skoru) çok yüksek olmayan ya da imatinibe erken yanıt vermeyen veya ilerleyici olgularda ise erkenden transplantasyona yönelmek akılcıdır(9,19,41). Blastik fazda başvuran olgularda transplant sonucu ikinci kronik faz elde edildiğinde yapılarına göre çok daha kötüdür ve imatinibe (veya diğer tirozin kinaz inhibitörleri, kemoterapi vd seçeneklerle) maksimum yanıt elde edilmeye çalışılıp ardından eğer şartlar uygunsa transplantasyona yönelilmesi daha uygundur(41).

Kaynaklar

1. Hehlmann R, Berger U, A Hochhaus. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol* . 2005; 84: 487-497
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* . 1960;132;1497-1501
3. Rowley JD Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* .1973; 243:290-293
4. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* .1983; 306:239-242
5. Daley GQ, van Etten RA, Baltimore D .Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* .1990; 247:824-830
6. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* .2001; 344:1031-1037
7. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* .2002; 346:645-652
8. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Gleevec/ Glivec™ (imatinib mesylate) induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* .2002; 99:3530-3539
9. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* .2002; 99:1928-1937
10. O'Brien S, Guilhot F, Larson R, et al. IRIS investigators. The IRIS study: International randomized study of interferon and low-dose ara-C versus STI571 (imatinib) in patients with newly-diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* .2003; 348:994-1004
11. 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 Leukemia Net. *Blood First Edition Paper*, prepublished online May 18, 2006; DOI 10.1182/blood-2006-02-005686
12. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* . 2003; 349: 1421-1432.
13. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors – review and recommendations for “harmonizing” current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Prepublished online. March 7, 2006. DOI 10/1182/blood-2006-01-0092.

14. Druker B J, Guilhot F, O'Brien S, Larson R A, et al on behalf of the IRIS study group. Long-term benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): The 5-year update from the IRIS study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 6506
15. Guilhot FG, Roy L, Millot F. Update of first line imatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Hematology*. (EHA Educ. Program). 2006;2:93-97
16. Goldman JM, Hughes T, Radich J, et al. Continuing reduction in level of residual disease after 4 years in patients with CML in chronic phase responding to first line Imatinib in the IRIS study. *Blood*. 2005; 106: 51a, abstract 163
17. Roy L, Guilhot FG, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006;108:1478-1484
18. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer*. 2003; 98: 2636-42.
19. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer*. 2005;103:2099-108.
20. O'Dwyer M, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002; 100: 1628-1633.
21. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003; 101: 3794-3800.
22. Huntly BJ, Guilhot F, Reid AG, et al. Imatinib improves but may not fully reverse the poor prognosis of patients with CML with derivative chromosome 9 deletions. *Blood*. 2003; 102: 2205-2212.
23. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2005; 105: 2281-2286.
24. Martinelli G, Iacobucci I, Rosti G. Et al (Study writing committee for the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia). Prediction of response to imatinib by prospective quantitation of BCR-ABL transcript in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*. 2006;17: 495-502
25. Simonsson B, on behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM); update from the IRIS study. *Blood*. 2005; 106:52a, abstract 166.
26. Guilhot F, on behalf of the IRIS study group. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long term benefit for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib therapy: update from the IRIS study. *Blood*. 2004; 104:10a, abstract 21.
27. Druker B, Gathmann I, Bolton AE et al. Probability and impact of obtaining a cytogenetic response to Imatinib as initial therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2003;102: 182a, abstract 634.
28. Iacobucci I, Rosti G, Amabile M et al. Comparison Between Patients With Philadelphia-Positive Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Who Obtained a Complete Cytogenetic Response Within 1 Year of Imatinib Therapy and Those Who Achieved Such a Response After 12 Months of Treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:454-459.
29. Deininger MW, Kantarjian HM, Byung P et al. Good Prognosis of CML Patients with Clonal Cytogenetic Abnormalities in Ph-Negative Cells. *Blood*. 2005;106:abstract 1082.
30. Klamova H, Brezinova J, Michalova K, Zemanova Z, Trnny M. Cytogenetic Clonal Evolution in Chronic Myeloid Leukemia during Imatinib Mesylate Treatment. *Blood*. 2005;106:abstract 4844
31. Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100:116-12
32. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med*. 1979;300:333-7
33. Radich J P., Gooley T, Bensinger W, et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood*. 2003;102:31-35
34. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087-92.

35. Gratwohl a, Brand R, Apperley C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe :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
36. Crawley C, Szydlo R, Lalancette, M et al. for the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia:an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Blood.2005;106: 2969-2976
37. Hansen JA,. Gooley TA, Martin Pj.Et Al.Bone Marrow Transplants From Unrelated Donors For Patients With Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 1998;338:962-968
38. Or R, Shapira M Y, Resnick I et al Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood. 2003;101:441-445
39. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. Haematologica, 2005; 90:232-237
40. Oehler V G., Radich J P., Storer B,et al Randomized Trial of Allogeneic Related Bone Marrow Transplantation Versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation.2005; 11:85-92
41. Grigg A, Hughes T.Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2006; 12:795-807
42. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. Haematologica .2006; 91:452-459
43. Shah N P. Loss of Response to Imatinib: Mechanisms and Management. Hematology 2005,ASH Education book,183-187