**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ**

**GİRİŞ**

Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile oluşan hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Erişkin çağı lösemilerin %15’ini oluşturmaktadır. İnsidansı yılda bir milyonda 5-17 yeni olgudur [1, 2]. Erkeklerde daha sık (E/K:1.2-1.7/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar [3, 4]. KML’de t(9;22) translokasyonu sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik ABL geninin 22. kromozom [Philadelphia (Ph) kromozomu] üzerinde birleşmesi ile *BCR::ABL1* füzyon geni oluşur. BCR::ABL1 proteininin tirozin kinaz aktivitesi kontrol edilemez ve Ph pozitif anormal klonal proliferasyona ve lökositoza neden olur [5]. KML gelişmesi ile ilişkili bilinen risk faktörleri benzen ve iyonize radyasyondur [6, 7].

Tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) döneminde kronik evre bir hastanın, tedavi ile yaşam beklentisi genel popülasyon ile benzerdir [2, 8]. Tedavi naif hastada, 1.kuşak TKİ kullanım ile 5 yıllık sağkalım %89-92, 10 yıllık sağkalım %80.1-86.6; [9, 10] 2.kuşak TKİ kullanımı ile 5 yıllık sağkalım %91-94, 10 yıllık sağkalım ise %88-90 oranındadır [11-14].

Vakalarının %95'inde, konvansiyonel sitogenetik analizde görülebilen Ph kromozomu vardır. Bazen Ph kromozomu gösterilemez ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile *BCR::ABL1* füzyonu gösterilebilir [15]. Hastaların yaklaşık %2-4'ü, ABL1 ekson2 (e13a3 veya e14a3) içermeyen veya atipik BCR kırılma noktaları (örneğin, e1a2, e6a2, e8a2 veya e19a2) barındırır ve PCR negatif sonuçlanabilir. Bu olgularda FISH ile t(9;22) gösterilmiştir [8, 16]. Bu nedenle FISH ve kantitatif RT-PCR birlikte bakılmalıdır. BCR ve ABL kırılma bölgelerine bağlı olarak da farklı *BCR::ABL1* füzyon transkriptleri oluşmaktadır. En sık görülen *BCR::ABL1* p210’dur. p190 KML’de de görülebilse de genellikle Ph(+) ALL’de görülür. p230 ise nadiren KML’li hastalarda görülür [17].

Yüksek riskli ek sitogenetik anormallikler (ACA); ikinci Ph kromozomu, trizomi 8, izokromozom 17q, trizomi 19, monozomi 7, delesyon 7q, 11q23 veya 3q26.2 aberasyonu ile kompleks karyotipidir ve bunların bulunması hastalığın progrese olma riskini artırır [8, 18, 19].

Kronik evre KML tedavi edilmezse ileri evrelere ilerleyebilir (akselere veya blastik). Progresyonun erken göstergeleri; lökositoz veya anemi gelişmesi, ACA’ların ortaya çıkması, somatik mutasyonlar ve nedensiz klinik bozulmadır. Blastik evre %70 oranında myeloid, %30 oranında lenfoid veya bifenotipik tiptedir [20, 21]. Bu hastalarda MSS tutulumu görülebildiğinden proflaksi için değerlendirilmelidir [22]. Güncel tedavilere rağmen enfeksiyon veya kanamaya bağlı olarak ileri evredeki hastaların çoğunluğu bir yıldan kısa bir sürede kaybedilir [8, 19, 23].

Atipik kronik miyeloid lösemi, hem displastik hem de proliferatif özellikler gösteren *BCR::ABL1* negatif bir klonal hematopoetik bozukluktur ve tedavisi ile takibi KML’den farklıdır [24]. Atipik KML ile ilgili detaylı bilgiler Türk Hematoloji Derneği MPN/MDS kılavuzunda bulunabilir.

**TANI**

KML hastalarının bir kısmı (%20-40) başvuruda asemptomatik olabilmektedir. Semptomatolojide ise en sık rastlanan bulgular halsizlik, efor kapasitesinde azalma, karında şişlik ve çabuk doymadır. Fizik muayenede splenomegali (%50-60) dışında belirgin özellik yoktur [25].

Hastalar genellikle rutin testlerde nötrofilik lökositoz görülmesi ile hematolojiye başvurur. Yapılan periferik yaymada, promiyelositlerden olgun granülositlere kadar uzanan panmiyelozis izlenir. Özellikle olgun nötrofil ve myelositlerin baskın olduğu tüm granülositer seri hücreleri görülebilir. Miyelosit sayısının metamiyelosit sayısından fazla olması klasik bulgularından birisidir, buna lösemik hiatus veya miyelosit bulge denir. Sıklıkla %1-2 oranında görülen miyeloblastlar kronik evre KML’de %10’u geçmez. Bazofil oranı da prognozda önemlidir. Mutlak bazofili hastaların hemen hepsinde görülür, %90’ında mutlak eozinofili de görülür [26].

Hastalarda normokrom normositer anemi görülebilir. Trombosit sayısı normal veya artmış olabilir [27]. Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru kronik evre KML’de düşüktür. LAP skoru, enfeksiyon varlığında, KML akselere veya blastik evrede yüksek görülebilir [28].

Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde, granülositik hiperselüler kemik iliği görülür. Miyeloid/eritroid hücre oranı normalde 3-5/1 iken KML’de belirgin miyeloid seri lehine kayma mevcuttur (20/1). Eritroid adalar azalmıştır. Megakaryositlerde artış ile hipolobülasyon ile küçük cüce megakaryositler izlenir [29, 30].

KML hastasında ilk değerlendirmede yapılacaklar:

* Öykü alınmalı (komorbiditeleri), fizik muayene (dalak ve karaciğer boyutu) yapılmalıdır.
* Tam kan sayımı, periferik kan yayması-lökosit formülü (blast oranı, bazofil oranı), biyokimya testleri (böbrek ve karaciğer fonksiyonları), hepatit seroloji testleri yapılmalıdır [31].
* Periferik kandan, kantitatif RT-PCR (qPCR) *BCR::ABL1* uluslararası skala (*international scale*) (IS) ile çalışılmalıdır.

Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) periferik kandan yapılabilir [32].

* Kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır.

Tanı koymak için kemik iliği biyopsisi gerekli değildir. Fakat kemik iliği aspirasyonu, morfolojik değerlendirme, blast ve bazofil oranı ile evreleme, konvansiyonel sitogenetik, ek kromozomal-sitogenetik anomaliler ve FISH incelemesi için yapılmalıdır. Ayrıca tanı anıdaki kemik iliği biyopsisi yapılması fibrozis gibi ek risk faktörlerinin varlığını göstermek için önemlidir [33].

* Elektrokardiyografi çekilmesi önerilir.
* Tanı sırasında risk skorlamaları yapılmalıdır. KML skorlamaları; Sokal, Euro (Hasford), The EUropean Treatment Outcome Study (EUTOS), EUTOS Long Term Survival (ELTS)’dır [34-38]. ELTS skoru, tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarla belirlenmiş olup sokal skoruna göre genel ve lösemiye bağlı sağkalımı tahmin etmede daha üstün olduğu gösterilmiştir [39]. Yaşlı hastalarda ise Sokal skoru orta ve yüksek riski belirlemede daha etkin bulunmuştur. Bu nedenle güncel olarak ELTS ve Sokal risk skorlamaları kullanılmaktadır [8, 19].

**KML risk skorlamaları**  [34-38]

**ELTS Risk Skoru**

|  |  |
| --- | --- |
| Hesaplanması | Risk Sınıflandırması |
| 0.0025 x (Yaş/10)3+ 0.0615 x kot altı dalak boyutu + 0.1052 x periferik kandaki blast + 0.4104 x (platelet sayısı/1000)-0.5 | Düşük risk ≤1.5680Orta risk 1.5680-2.2185Yüksek risk>2.2185 |

**Sokal Risk Skoru**

|  |  |
| --- | --- |
| Hesaplanması | Risk Sınıflandırması |
| 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)  | Düşük risk < 0.8Orta risk 0.8‐1.2Yüksek risk> 1.2 |

**Hasford (Euro) Risk Skoru**

|  |  |
| --- | --- |
| Hesaplanması | Risk Sınıflandırması |
| Skor= (0.6666 x yaş [>50 yaş ise 0; bunun dışında 1] + 0.0420 x kot altı dalak boyutu + 0.0584 x blast yüzdesi + 0.0413 x eozinofil [%] + 0.2039 x bazofil [bazofiller <3% ise 0; bunun dışında 1] + 1.0956 x trombosit sayısı [trombositler<1,5 x106 /μL, ise 0, bunun dışında 1]) x1.000 | Düşük risk ≤780Orta risk 781‐1480Yüksek risk> 1480 |

**EUTOS Risk Skoru**

|  |  |
| --- | --- |
| Hesaplanması | Risk Sınıflandırması |
| Kot altı dalak boyutu x 4 + bazofil yüzdesi x 7 | Düşük risk ≤87Yüksek risk >87 |

Not: Dalak büyüklüğü kaburga yayından en uzak nokta (cm) olarak ölçülür; blast, bazofil ve eozinofiller çevresel kandaki yüzdeleridir. Tüm bu değerler herhangi bir tedavi başlamasından önceki değerlerdir.

ELTS risk skoru için <https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/> sitesine, Sokal ve Hasford (Euro) Risk hesaplamaları için <https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/> sitesine, EUTOS risk skoru hesaplaması için <https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos_score/> sitesine başvurulabilir.

**EVRE**

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ, WHO) 2016 evre tanımları halen yaygın olarak kullanılmaktadır [40]. DSÖ’nün myeloid neoplaziler sınıflamasının 2022 yılı güncellemesinde KML evrelerinden akselere evrenin farklı evre olarak değil, kronik evredeki yüksek riskli grup olarak tanımlanmasını tercih edilmiştir. Buna sebep olarak hastaların yeni geliştirilen tedaviler ile yanıt ve uzun dönem sağkalım oranlarının yüksek olması ve tanı anında yüksek riskli olanların da blastik evreye geçiş oranlarının yüksek olması gösterilmiştir. Blastik evre kriterlerinde ise bir değişiklik yapılmamıştır [41]. European Leukemia Net (ELN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve International Consensus Classification (ICC) ise, KML evrelerini halen 3 evre olarak kullanmaktadır [8, 19, 42].

KML hastalarını kronik evre ve ileri evreler olarak değerlendirecek olursak:

1. Kronik evre %90-95 oranında görülür.

2. İleri evreler (Akselere ve Blastik): %5-10 oranında görülür.

**KML Evre Tanımları**

1. **Kronik Evre**
* Lökositoz,
* Periferik kanda veya kemik iliğinde blast oranı <%10 olması,
* *BCR::ABL1* pozitifliği,
* Akselere veya blastik evre kriterlerini taşımaması,

NCCN ve ELN kılavuzları farklı olarak periferik kanda blast sınırını %15 olarak belirlemiştir.

1. **Akselere/Hızlanmış Evre**

Aşağıdakilerden 1 tanesi veya daha fazlasını içeren olgular akselere evre KML olarak tanımlanır.

* Periferik kanda veya kemik iliğinde blast oranının %10-19 olması,
* Periferik kandaki bazofil oranının ≥ %20 olması,
* Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni (<100000/μL) olması,
* Tedaviye yanıtsız kalıcı trombositoz (> 1x106/μL) olması,
* Tedaviye yanıtsız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı,
* Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olmasıdır.

İki TKİ tedavisine direnç, bir *BCR::ABL1* kinaz domain mutasyonunun saptanması veya Ph+ hücrelerinde ek kromozom anormalliklerinin ortaya çıkması durumlarında hastalığın progrese olma riski vardır ve bu hastalar takip edilmelidir.

ELN ve NCCN kriterlerinde akselere evre kriterleri WHO’dan farklı olarak, periferik kan ve kemik iliğinde blast oranı %15-29 olarak ve Blast oranı %30’un altında olmak kaydıyla kan veya kemik iliğinde blastlar ile promiyelositler toplamının> %30 olması olarak belirtilmiştir.

ICC kriterlerinde ise akselere evre kriterlerine; kemik iliği blast oranı %10-19 arasında olması, periferal bazofili oranının ≥ %20 olması ve ek klonal anomali olması dahil edilmiştir. Tedaviye yanıtsızlık kriterleri ve klonal dönüşüm olması akselere evre içerisinde değerlendirilmemiştir [42].

1. **Blastik Evre**

Aşağıdakilerden 1 tanesi veya daha fazlasını içeren olgular blastik evre KML olarak tanımlanır.

* Periferik kanda veya kemik iliğinde blast oranı ≥ %20 olması,
* Kemik iliği biyopsisinde büyük odaklar veya kümeler şeklinde blastlar,
* Dalak dışında farklı bir yerde ekstramedüller blastik proliferasyon (myeloid sarkom, granülositik sarkom).

ELN kriterlerinde blastik evre kriterleri WHO’dan farklı olarak, periferik kan ve kemik iliğinde blast oranı ≥ %30 olarak belirtilmiştir. ICC kriterlerinde bunlara ek olarak kemik iliğinde belirgin lenfoblast oranının>%5 olması durumuna lenfoblastik kriz tanımı eklenmiştir. Bunun dışında tanımlamalar benzerdir [19, 42].

WHO 2022 sınıflamasında akselere evre tanımına artık gerek duyulmadığı belirtilmiş olup hastalar blastik evre özellikleri taşımadıkça kronik evrede olarak değerlendirilmektedir. Bu sebep ile hastaların kemik iliği blast oranı ≥%20 olmadıkça hastalar kronik evre olarak değerlendirilir. Fakat tanı anında yüksek riskli kronik evre hastaların tanımının yapılması tedavi takibi için önem taşımaktadır [41].

**TEDAVİ YANIT TANIMLARI VE TAKİBİ**

KML tedavisinin amacı, normal sağkalım ve iyi bir yaşam kalitesini, ömür boyu tedavi olmaksızın sağlayabilmektir. Tedavi ile tam hematolojik yanıt sonrasın da hedef moleküler (*BCR::ABL1*) yanıttır. Tedavi ile yanıtın izlenmesi, mümkün olduğunda qPCR ile yapılmalıdır. İntolerasyon veya moleküler kilometre taşlarına ulaşılmadığında tedavi değişikliği önerilir [8].

**Tedaviye Yanıt Tanımları**

Tedavi yanıt tanımları hematolojik, sitogenetik ve de moleküler olarak üçe ayrılır ve bu tanımlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

1. **Hematolojik Yanıt Tanımı**

Hematolojik yanıt kriterleri için hastanın takibindeki tam kan sayımı, periferik yayma ve fizik muayene bulguları bulunmaktadır.

1. **Sitogenetik Yanıt (SY) Tanımı**

FISH yöntemi ile Ph kromozomu metafazı değerlendirilir.

* Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir. Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt tanımı en az 200 çekirdek puanlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir.
* Konvansiyonel sitogenetik inceleme Ph dışındaki sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini de saptayabilir. FISH bakılması Ph kromozomunun farklı yerlerden kırıklarının varlığını gösterebilir (p190, p210, p230).
* Sitogenetik yanıt, FISH ile değerlendirildiğinde laboratuvarın raporunda belirtilen yanlış pozitiflik oranı dikkate alınmalıdır.
1. **Moleküler Yanıt (MY) Tanımı**

RT-qPCR ile *BCR::ABL1* oranı değerlendirilir ve IS değeri belirtilir. Klinik takipte esas kullanılan yöntemdir.

* Tedaviye başlanmasının 3.ayında *BCR::ABL1*’in uluslararası ölçeğe göre %10’nun altında olması erken moleküler yanıt olarak adlandırılır. Erken dönemde *BCR::ABL1* yanıtı alınan hastalar düşük risklidir [43, 44].
* Derin moleküler yanıtın (DMY), daha yüksek tedavisiz remisyon (TFR) oranı ile ilişkili olduğu gösterilse de kesin öneriler ve kılavuzlar halen net değildir. Fakat, uzun süreli DMY, çok düşük yanıt kaybı riski ve TKİ direnci ile ilişkili olduğundan ve ilaç bırakmanın güvenli olabileceği düşünülmektedir [45].
* Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı yerine “moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi” tanımının kullanılması önerilir. RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında *BCR::ABL1* saptanmamasıdır.
* KML nadir progresyon görülen bir hastalık olup, majör moleküler yanıt (MMY) (*BCR::ABL1*≤0.1%) elde edilen bir vakada, ulaşılan sitoredüksiyon seviyesi ile, KML'ye bağlı hayatta kalma oranı yaklaşık % 100'e yakındır [8].
* Derin moleküler yanıt sağlanan hastalar (MY4, MY4.5, MY5), MMY (MY3) alınan hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastalarda uzun dönemde yanıt kaybı riskinin daha minimal olduğu gösterilmiştir [21]. Ayrıca DMY sağlanması, TFR ile tedavi kesilmesi için önerilen durumlardan biridir [46].

**Tablo 1.** KML Tedavisi Yanıt Tanımları.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tam Hematolojik Yanıt** | Lökosit <10.000 /μL,Çevresel kanda bazofil oranı <%5,PY’da metamyelositten daha öncül hücre görülmemesi,Plt <450.000 /μL,Splenomegali ∅ |
| **Sitogenetik Yanıt** | **Tam** | Ph+ metafazının olmaması |  Major Sitogenetik Yanıt |
| **Parsiyel** | Ph+ metafazının %1-35 |
| **Minör** | Ph+ metafazının %36-65 |
| **Minimal** | Ph+ metafazının %66-95 |
| **Yanıtsız** | Ph+ metafazının>%95 |
| **Moleküler Yanıt** | **Majör** | MY3: *BCR::ABL1*≤%0,1 |
| **Derin** | MY4: *BCR::ABL1*≤%0,01MY4.5: *BCR::ABL1*≤%0,0032MY5: *BCR::ABL1*≤%0,001 |
| **Tam/Moleküler olarak tespit edilemeyen** | Mevcut yöntemler ile *BCR::ABL1* saptanamaması |

**Tedavi Yanıtının Takibi**

*BCR::ABL1* (IS) düzeyine ve tedavinin süresine göre yanıt değerlendirmesinde kilometre taşları belirlenmiş ve optimal yanıt, uyarı ve yanıtsız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** TKİ Tedavisi İle *BCR::ABL1* (IS)’nin Yanıt Takibindeki Kilometre Taşları.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Optimal** | **Uyarı** | **Yanıtsız** |
| **Başlangıç** | - | Yüksek riskli ek sitogenetik anomali, Yüksek risk ELTS skoru | - |
| **3. ay** | ≤%10 | >%10, konfirme edilmemiş | >%10, 1-3 ay içinde konfirme edilmiş |
| **6. ay** | <%1 |  %1‐10 | >%10 |
| **12. ay** | ≤%0,1 | >%0,1‐ 1 | >%1 |
| **Tedavinin herhangi bir döneminde** | ≤%0,1 | >%0,1‐ 1, ≤%0,1 olan yanıt kaybı (MMY) | >%1, Dirençli mutasyon,Yüksek riskli ek sitogenetik anomali  |
|  |
| **Optimal Yanıt** | **TKİ duyarlı** | \* Aynı TKİ ile devam, yanıt ve yan etki takibine devam |
| **Uyarı** | **TKİ duyarlı** | \* Eğer tedavi hedefi uzun dönem sağkalım ise, tedaviye aynı TKİ ile devam\* Eğer tedavi hedefi, tedavisiz remisyon ise DMY elde edilmesi gerekli olduğundan, tedavi değişimi için hasta ile birlikte karar verilmeli |
| **Olası TKİ direnci** | \* Hasta ilacını düzgün ve doğru alıyor mu? \* İlaç etkileşimi var mı?\* Mutasyon analizi yapılmalı\* Allojenik nakil için değerlendirilmeli\* 3. ayda ve 12. ayda kemik iliğinden sitogenetik analiz yapılmalı\* Bu hastalarda imatinib 400 mg/gün dozunda önerilmemektedir. İlacını düzgün alan, ilaç etkileşiminin olmadığı durumda ve mutasyon analizi uygun ise, \* İmatinib tedavisinin dozu arttırılabilir (maks. 800mg/gün)\* Alternatif TKİ’ye geçilebilir (imatinib dışı)\* 2.kuşak TKİ kullanımının ilk 3 ayı ise bir 3 ay daha beklenebilir  |
| **Yanıtsız** | **TKİ Dirençli** | \* Hasta ilacını düzgün ve doğru alıyor mu? \* İlaç etkileşimi var mı?\* Mutasyon analizi yapılmalıİlacını düzgün alan, ilaç etkileşiminin olmadığı durumda ve mutasyon analizi uygun ise, \* Alternatif TKİ’ye geçilmeli (imatinib dışı)\* Allojenik nakil için hazırlık yapılmalı |

Tanımlamalar kronik evre, hızlanmış evre, blastik evre 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 testlerin tekrarlanması önerilir. On ikinci aydan sonra MMY sağlanabildiyse her 3‐6 ayda bir RT-qPCRile yanıt değerlendirilmesi yapılır. Sitogenetik inceleme ise standardize moleküler inceleme yöntemlerinin yapılamadığı durumlarda veya yanıtsızlık durumunda yapılmalıdır.

**Hematolojik takip:** **(Tam Kan Sayımı)**

Tanı sonrasında tam hematolojik yanıt sağlanana kadar haftada bir, daha sonra en az 3 ayda bir veya gerek olduğunda yapılmalıdır. Tedavi ile 3 ay içinde tam hematolojik yanıt alınmazsa ise tedavi değişikliği yapılabilir.

**Konvansiyonel sitogenetik takip: (FISH ile t(9;22))**

Tanıda, 3. ve 6. ayda, tam sitogenetik yanıt (TSY) elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir yapılmalıdır (düzenli moleküler izlem yapılamıyorsa).

* Tedaviye yanıtsızlık (birincil veya ikincil direnç) durumunda her zaman,
* Açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni gelişiminde her zaman yapılmalıdır.

**Moleküler takip: (RT-qPCR ile *BCR::ABL1*)**

MMY (MY3.0 veya daha derin yanıt) elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra 3-6 ayda bir yapılmalıdır. 2 yılın üzerinde MMY var ise takip süresi 6 ayda bire çıkartılabilir.

Uyarı durumunda, hasta daha yakından izlenmeli ve eğer gerekirse moleküler ve sitogenetik testler daha sık (<3 ay) yapılmalıdır. Yanıt kaybı en az iki ölçümle konfirme edilmelidir. Yine tedavi kesilmesi için aday olarak düşünülen hastalarda da kılavuzlar önerisince 3 ayda bir moleküler takip yapılması önerilir [19].

**Moleküler mutasyon analizi:**

Yanıtsızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedavilere geçmeden, hızlanmış ve blastik evredeki hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir. Yeni nesil -dizileme (*next generation sequencing*, NGS) mutasyon analizi için önerilen yöntemdir [8, 19, 47].

**TEDAVİ**

Tedavisiz kalan kronik evre KML hastası yaklaşık 5-6 yıl sonra akselere evreye, 6-9 ay sonra blastik evreye geçer. Blastik krizdeki tedavisiz hasta ise 3-6 ay içinde hayatını kaybeder [48]. TKİ’lerin keşfi ile kronik evre KML hastalarının tedavisinde genel sağkalım %87’ye kadar yükselmiştir [49]. Tedavide amaç tirozin kinaz aktivitesine yol açan *BCR::ABL1*’nin belli bir yüzdenin altında kalmasını sağlamaktır. Bu *BCR::ABL1* oranı tedavinin 3. ayı için %10’nun altı, 6. ayı için %1’in altı, 12. ay ve sonrası içinde %0.1’in altı olup majör moleküler yanıt olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Tedavide ilaç seçimi KML’nin hangi evresinde olduğuna, hastanın risk skorlamasına ve komorbiditelerine göre değişmektedir.

**KML Tedavi Seçenekleri**

* Tirozin Kinaz İnhibitörleri
	+ ATP bağlanma bölgesini etkileyenler
		- 1. Kuşak TKİ: İmatinib
		- 2. Kuşak TKİ: Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib, Radotinib\*
		- 3. Kuşak TKİ: Ponatinib, Olverembatinib
	+ STAMP inhibitörü (Spesifik ABL1 miristoyl cebi üzerinden etkili allosterik inhibitor)
		- Asciminib
* Protein Sentez İnhibitörü: Omacetaxine
* İnterferon/Pegile-interferon/Ropeginterferon
* Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu

\*Radotinib: Sadece Güney Kore’de onaylıdır.

1. **Kronik Evre KML Tedavisi**

KML hastalarının %95’i kronik evrede başvururlar. Tedavide amaç kilometre taşlarına göre *BCR::ABL1* düzeyinde etkin düşüşü sağlamaktır. Kilometre taşları Tablo 2’de gösterilmiştir.

* 1. **İlk Sıra Tedavi**

Yeni tanı kronik evre KML tedavisinde 1. seçenek, tirozin kinaz inhibitörleridir. Lökositoz veya trombositoz ile başvuran semptomatik hastada sitogenetik veya moleküler konfirmasyon sağlanana kadar hidroksiüre tedavisi geçici olarak verilebilir.

Kronik evre KML’de ilk sıra tedavide FDA ve EMA onayı olan 4 tane tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) vardır. Bunlardan imatinib, 1.kuşak TKİ olup diğerleri 2.kuşak TKİ’ler olan, bosutinib, dasatinib, nilotinib’dir. Radotinib sadece Güney Kore’de onaylıdır.

İmatinib tedavisi alan kronik faz KML hastalarında, 10 yıllık kümülatif majör sitogenetik yanıt oranı %89 ve tam sitogenetik yanıt oranı %82,8 olarak uzun dönemde etkin olduğu gösterilmiştir [50, 51]. İmatinib ‘in birçok jeneriği olup yapılan çalışmada benzer etki ve toksisitede olduğu gösterildi [52].

Kronik faz KML tedavisinin ilk sıra tedavisinde imatinib ile yapılan randomize karşılaştırmalı çalışmalarda; bosutinib’in (BFORE), dasatinib’in (DASISION) ve nilotinib’in (ENESTnd), imatinibe göre daha erken ve daha yüksek oranda sitogenetik ve moleküler yanıt sağladığı gösterilmiştir. 2.kuşak TKİ’lerinden ilk sıra tedavide kullanımında birbirlerine benzer etkinlikte oldukları gösterilmiştir [53-55]. Bu verilerin ardından kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib 100 mg/gün bosutinib ise 1x400 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. [56-58].

Etkinliği benzer olan bu TKİ’leri birbirinden ayıran yan etki profilleridir [59]. Yapılan çalışmalarda KML hastalarının %40’ında eşlik eden komorbidite saptanmış olup seçilecek ilacın yan etki profili önemlidir [60]. Komorbidite ile genel sağkalım ters ilişkilidir [61]. İlk sıra tedavide birçok seçenek olduğundan, komorbiditelerle uyumlu olarak, en az yan etkili ilacın seçilmesi için bir öneri tablosu oluşturulmuştur (Tablo 3). Bunlar kesin kontrendikasyonlar olmayıp, gereklilik halinde (örn. uygun mutasyona etkinlik) yan etki takibi ile kullanılabilirler [8, 60].

Avrupa ve Amerika’da tedavide, risk skorlamasına göre (ELTS ve Sokal) düşük riskli ise 1.kuşak TKİ ile tedaviye başlanması önerilirken (imatinib), orta-yüksek riskli hastalarda 2.kuşak TKİ’ler ile tedaviye başlanması önerilmektedir (bosutinib, dasanitib, nilotinib). Ülkemizde 1.basamak tedavide, bosutinib, dasatinib ve nilotinib’in ruhsatı var ama geri ödemesi olmadığından 1. Basamak tedavide sadece imatinib kullanılabilmektedir [8, 21, 62].

Yeni tanı kronik evre KML hastalarında düşük doz (50 mg/gün) dasatinibin araştırıldığı Faz 2 çalışmanın 5.yıl sonuçlarında tam sitogenetik, majör moleküler ve derin moleküler yanıtların kümülatif insidansı sırasıyla %98, %95 ve %82 olup, hastaların %2'sinde 3. ila 4. derece plevral efüzyon görülmektedir. Bu veri ile dasatinib 50 mg/gün dozu ile, yeni tanı kronik evre KML’de etkili ve güvenli bir tedavi olabileceğini göstermekle birlikte [63], çalışmadaki düşük riskli hasta oranının yüksek olması dasatinibin bu dozda kullanımının tüm hastalar için uygun olup olmadığı konusunda netlik içermemektedir. Bu konu ile ilgili prospektif ve randomize kontrollü çalışma ihtiyacı halen bulunmaktadır.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **İmatinib** | **Bosutinib** | **Dasatinib** | **Nilotinib** |
| Diyabet/Pankreatit | Tercih edilir | Tercih edilir | Tercih edilir | Daha az tercih edilir |
| Kardiyovasküler risk faktörleri varlığı | Tercih edilir | Tercih edilir | Daha az tercih edilir | Daha az tercih edilir |
| Periferik arter hastalığı | Tercih edilir | Tercih edilir | Tercih edilir | Daha az tercih edilir |
| Akciğer hastalıkları, Pulmoner hipertansiyon | Tercih edilir | Tercih edilir | Daha az tercih edilir | Tercih edilir |
| KC hastalıkları | Tercih edilir | Daha az tercih edilir | Tercih edilir | Tercih edilir |
| GIS hastalıkları | Daha az tercih edilir | Daha az tercih edilir | Tercih edilir | Tercih edilir |
| Böbrek Hastalıkları | Daha az tercih edilir | Daha az tercih edilir | Tercih edilir | Tercih edilir |

**Tablo 3.** Komorbidite varlığında, 1.sıra tedavide 2.kuşak TKİ seçimi.

* 1. **İkinci Sıra ve Daha İleri Tedavi**

İlk sıra tedavi ile intolerasyon, başarısızlık veya tedaviye direnç söz konusu ise tedavi değişimi gereklidir. Birinci basamak tedavide imatinib kullanımına direnç veya intolerasyon %30-40 oranında görülürken, 2.kuşak TKİ'lere direnç <%10'nun altındadır.

Yanıt kaybı veya yanıtsızlık, mutlaka konfirme edilmelidir. Tek bir BCR::ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru olmayabilir ve yanıtsızlık kararı vermeden önce iki kez *BCR::ABL1* ölçümü ve gerekirse ek incelemeler (konvansiyonel sitogenetik, mutasyon analizi) yapılmalı, ondan sonra tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Yanıt kaybı tedaviye zayıf veya aralıklı uyum ile ilişkili olabilir ve bu hastalar önerilen ilaç dozu ve programına uyup uymadığı konusunda yakından sorgulanmalıdır. Hastaların diğer kullandığı tedaviler dolayısıyla, ilaç-ilaç etkileşimi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Sitokrom p450 üzerine etkisi olan ilaçlar kontrol edilmelidir. Direnç, *BCR::ABL1* kinaz bölgesi mutasyonuna da bağlı olabilir. Dirençli kronik kuşak hastalarının yaklaşık 1/3’ünde, dirençli akselere ve blastik kuşak hastalarının 2/3’ünde dirençten mutasyonlar sorumludur. TKI’lerin etkisiz olduğu mutasyonlar Tablo 4’de gösterilmiştir. Alternatif direnç mekanizmaları arasında klonal evrim (ek kromozomal bozulmalar, ACA) ve BCR::ABL1 bağımsız yolakların aktivasyonu yer alır. Tirozin kinaz mutasyon analizi yapılmalıdır [8, 62, 64]. Ancak ilaç değişimi, intolerasyon veya tedavi ilişkili toksisite nedeni ile ise mutasyon analizi ertelenebilir.

Özetle yanıt kaybı durumunda,

* Yanıt kaybı konfirme edilmelidir.
* İlacı düzenli ve doğru kullanıyor mu?
* İlaç-ilaç etkileşimi mi var?
* Hiçbir nedenle açıklanamıyor ise tirozin kinaz mutasyon analizi gönderilmelidir.

**Tablo 4.** TKİ seçiminde Kontrendike Olan Mutasyonlar [62, 64-66].

|  |  |
| --- | --- |
| Bosutinib | T315I, V299L, G250E, F317L (minimum aktivite) |
| Dasatinib | T315I/A, V299L, F317L/V/I/C |
| Nilotinib | T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C, G250E |
| Asciminib | G109D, Y115N, M244V, V289I, A337V/T, E355G, F359V/I/C, E462K, G463D/S, P465S, V468F, S501R, I502LMutasyonların tanımlanması devam etmektedir |
| Ponatinib | Q252H/T315I, D276G/T315L, T351I/F359V |
| Olverembatinib Omacetaxin | Yok |

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 [67-69].

İkinci sıra tedavide, 2. kuşak TKİ’lerden birisi başlanabilir. Bu TKİ’lara ulaşılamadığında imatinib dozu 400mg’dan 600mg’a yükseltilebilir. İkinci sıra tedavide kullanılan 2.kuşak TKİ’lardan dasatinib ile nilotinibi karşılaştıran çalışmada benzer yanıt oranları gösterildi [70]. Eğer 1. Sırada 2.kuşak TKİ kullanmış bir hasta intolerasyon nedeniyle ilaç değişimi gerekli ise imatinibe geçilebilir fakat yanıt kaybı nedeniyle ise imatinibe geçiş önerilmez. 2.sınıf ilaçlardan herhangi birinde yanıt kaybı veya intolerasyon geliştiğinde diğer ikinci kuşaklara geçiş mümkündür (Ülkemizde ikinci kuşak TKİ’lerin, ikinci sıra tedavide kullanımının onayı ve geri ödemesi mevcuttur). 2 farklı TKİ kullanımına rağmen yanıtsızlık varlığında (3.sıra) veya 1. sıra tedavide 2. kuşak TKİ kullanılmış bir hastada yanıtsızlık varsa (2.sıra), 3. kuşak TKİ olan ponatinibe geçiş uygun olabilir [71].

Hastada herhangi bir basamakta T315I mutasyonu saptanır ise, diğer TKİ’lar etkisiz olduğundan, beklemeden ponatinib, asciminib ve olverembatinib, omacetaxine tedavisine geçilmelidir (Ülkemizde ponatinib endikasyon dışı onay gerektirir, diğer ajanlara henüz erişim yoktur). T315I mutasyonu varlığında veya TKİ seçeneklerini tüketen hastalar allojenik kök hücre transplantasyonuna yönlendirilmektedir [71].

Kronik evrede ikinci basamakta bosutinib dozu ise 1x500 mg/gün, dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2 x 400 mg/gündür [72-75].

Ponatinib, 1x45 mg/gün dozundan başlanıp, *BCR::ABL1* (IS) ≤%1 olduğunda 15 mg/gün dozuna düşülür. Yanıt kaybında doz 30-45 mg/güne tekrar çıkılır. Devam etmekle olan OPTIC çalışmasında ise hastalar, mutasyon durumuna göre gruplandırılmış olup farklı başlangıç dozlarına sahip ponatinibin etkinliği gösterilmiştir. Gruplardan birincisi T315I mutasyonuna sahip olan hastalar olup tedavi başlangıç dozu 45 mg/gün, ikinci grup diğer mutasyonlara sahip hastalar olup tedavi başlangıç dozu 30 mg/gün, üçüncü grup ise mutasyonu olmayan hastalar olup başlangıç dozu 15mg/gün’dür. Takiplerinde *BCR::ABL1* (IS) ≤%1 olduğunda doz yine 15 mg/gün dozuna düşülmüştür [76]. Ponatinib kullanımında kardiyovasküler yan etkiler sınırlayıcı olabildiğinden hastanın ponatinib tedavisine geçerken ki kardiyak durumu, yine ponatinib tedavisine geçerken ki yanıt durumu, neden geçildiği gibi birçok parametreye göre farklı dozlarda kullanımı mevcuttur [77].

Asciminib, BCR::ABL1’ninmiristoyl cebi üzerinden tirozin kinazı inhibe eden allosterik inhibitördür. Daha öncesinden en az iki TKİ tedavisine yanıtsız hastalarda veya T315I mutasyonu olan hastalarda monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilen oral bir ajandır. T315I mutasyonuna etkin olmasına rağmen dirençli mutasyonlar tanımlanmaktadır. Kronik faz hastalarında 2x40 mg/gün veya 1x80mg/gün dozundan kullanılmakta iken T315I mutasyonu olan hastalarda 2x200 mg/gün dozundan kullanılmaktadır. ASCEMBL çalışması ile 2021’de FDA, 2022’de EMA onay almıştır [78-83].

Ülkemizde kullanılabilen ajanlar ile kronik faz KML tedavisi önerileri Tablo 5’te sunulmuştur.

**Tablo 5.** Ülkemizde Kronik Evre KML Tedavi Önerileri.

|  |
| --- |
| **Birinci basamak** |
| İmatinib  |
| **İkinci basamak, ilk TKİ yanıtsız/intoleran** |
| İmatinib dozunu artır veyaBosutinib veya dasatinib veya nilotinib tedavisine geçMutasyon analizi yap (özellikle yanıtsızlık varsa) |
| **İkinci basamak, 2.kuşak TKİ yanıtsız/intoleran** |
| Daha önce denenmemiş 2.TKİ’den herhangi biri veya ponatinib^Mutasyon analizi yap (yanıtsız ise)Hasta ve Akraba/akraba dışı kök hücre vericisi tara |
| **Üçüncü basamak, 2 adet TKİ’ye yanıtsız ve/veya intolerans** |
| Kalan TKİ’lerinden herhangi biri veya ponatinib^; uygun hastalarda allo‐HKHN önerilir |
| **Herhangi bir basamak tedavide T315I mutasyonu saptanması** |
| Ponatinib^Akraba/akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo‐HKHN planla  |

^Ponatinib, endikasyon dışı başvuru gerektirir.

+ İntolerasyona bağlı TKİ değişiminde, mutasyon analizi ve HLA taraması bekletilebilir

1. **İleri Evre KML Tedavisi (Akselere ve Blastik Evre)**

İleri evre KML, tüm KML hastalarının %5’ini oluşturmaktadır. Kronik evre ilerleyen hastalarda tedavisi seçiminde mutlaka mutasyon analizi göz önünde bulundurulmalıdır. TKİ tedavisi altında kronik evre KML’de progrese olan hastalar, de novo akselere/blastik evre’ye göre daha kötü prognoz gösterir. İndüksiyon tedavisi sonrasında allojenik kök hücre nakli yapılmalıdır. İleri evre KML’de önerilen 2. kuşak ve üstü TKİ kullanılması olmasına rağmen, imatinib; de novo akselere evrede 600 mg/gün dozundan, blastik evrede 800mg/gün dozundan verilebilecek diğer bir ajandır [8, 71].

Omacetaxin, ülkemizde henüz erişimi olmayan, subkutan kullanılan protein sentez inhibitörü olup, 2 ve daha dizi TKİ tedavisine dirençli olan hastalarda, T315I mutasyonu varlığında kronik evre KML’den gelişen akselere ve blastik evre KML’de kullanımı mevcuttur. De novo akselere evre KML’de kullanımı yoktur [62, 64].

* 1. **Akselere Evre KML Tedavisi**

Akselere evre KML’de allojenik nakil adayı olabilecek hastalarda TKİ ile tedaviye başlanıp ardından allojenik kök hücre nakli yapılmalıdır. Kronik evreden akselere evreye ilerleyen birçok hasta, TKİ tedavisi sırasında blastik evreye ilerlemektedir. Bu hastalarda 2.kuşak ve sonrası TKİ’ler (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) tercih edilmekte olup daha önce almadığı bir TKİ seçimi daha faydalı olacaktır. Hastanın nakil öncesi kronik evreye geçmesi veya remisyona girmesi nakil başarısını arttıran en önemli etkendir. Asciminib ve omacetaxin kullanılabilen diğer ajanlardır [8, 62, 64]. Monoterapi olarak TKİ kullanımı ile akselere evrede %84 tam sitogenetik yanıt, %77 major moleküler yanıt elde edilmiştir [84].

Akselere evrede, bosutinib 500 mg/gün, dasatinib dozu 140 mg/gün, nilotinib 2x400 mg/gün, ponatinib dozu 45 mg/gün’dür.

* 1. **Blastik Evre KML Tedavisi**

Blastik evre hastalarının %15’i de novo iken, %85’ini akselere evreden ilerlermiş hastalar oluşturmaktadır. Blastik evrede mortalite yüksek olup, TKİ (bosutinib, dasatinib, ponatinib) tedavisi ile birlikte mümkünse indüksiyon kemoterapisi sonrası allojenik kemik iliği nakli yapılır. Blastik evre KML, lenfoid tipte ise ALL indüksiyon kemoterapisine TKİ eklenir. Yaşlı ve frajil hastalarda TKİ + steroid de uygun bir seçenek olabilir. Miyeloid tipte ise, AML indüksiyon kemoterapisine TKİ eklenir. Yaşlı ve frajil hastalarda TKİ monoterapi olarak verilebilir. TKİ olarak 2. kuşak ve 3.kuşak TKİ’lar tercih edilir [62, 64, 72-75].  Dasatinib kan-beyin bariyerine yüksek oranda geçmesi sebebiyle 2. kuşak TKİ’ler arasında avantaja sahiptir [8, 62, 64]. TKİ tedavisi ile yanıt %35 iken, kemoterapi ile TKİ kombine edildiğinde yanıt %46’ya yükselmektedir [84].

Blastik evrede bosutinib, dasatinib ve ponatinib kullanılabilirken, nilotinib’in kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün, bosutinib dozu ise 1x500 mg/gün, ponatinib dozu 45 mg/gün’dür [72-75].

TKİ’lerin KML’nin farklı evrelerindeki dozları Tablo 6’de belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Önerilen TKİ dozları.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Kronik evre, 1.sıra tedavi** | **Kronik evre,** ≥**2.sıra tedavi** | **Akselere Evre** | **Blastik Evre** |
| **1. Kuşak** | **İmatinib** | **1x400mg (maks 600mg)** | **1x600mg (maks 800mg)** | **1x600mg (maks 800mg)** | **2x400mg** |
| **2. Kuşak** | **Bosutinib** | **1x400mg** | **1x500mg (maks 600mg)** | **1x500mg (maks 600mg)** | **1x500mg (maks 600mg)** |
| **Dasatinib** | **1x100mg (maks 140mg)** | **1x100mg (maks 140mg)** | **1x140mg (maks 180mg)** | **1x140mg (maks 180mg)** |
| **Nilotinib** | **2x300mg** | **2x400mg** | **2x400mg** | **X** |
| **3. Kuşak** | **Ponatinib** |  | **1x45mg-30mg-15mg** | **1x45mg** | **1x45mg** |
| **3. Kuşak** | **Olverembatinib** |  | **40mg/günaşırı** |  |  |
| **STAMP İNH** | **Asciminib\*** |  | **2x40mg / 1x80mg****T315I mutasyonu varlığında 2x200mg** | **X** | **X** |

\*Asciminib en az 2 sıra TKİ tedavisi sonrası endikedir, T315I varlığında ise bu şart aranmamaktadır.

1. **Allojenik Hematopoetik** **Kök Hücre Nakli (AHKHN)**

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) 1990’lı yıllarda kök hücre naklinin en sık uygulandığı hastalıklardan biri olmakla birlik tirozin kinaz inhibitörlerinin başarısı sayesinde uygulanması giderek azalmıştır. Ancak küratif tedavi seçeneği olması sebebiyle uygun endikasyonlarda uygulanmaya devam edilmektedir. AHKHN’den sonra 5 yıl boyunca hastalıksız kalma oranı kronik evre KML'de %80, akselere evre KML’de %40-50, blastik evre KML’de %10-20’dir [85, 86]. Alman KML çalışma grubu retrospektif 84 hastayı içeren çalışmasında (56 kronik evre, 28 akselere evre) 3 yıllık ortalama sağ kalım; kronik evrede % 91, akselere evrede % 59 olarak bildirilmiştir [87]. Nakil öncesi EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) risk skoruna göre 3 yıllık genel sağkalım (OS), %80 ile %27 arasında değişmektedir (skor 1: OS %80, skor 2: OS %70, skor 3: OS %55, skor 4: OS %45, skor 5: OS %27) [88, 89] (Tablo 1 EBMT Risk skoru). KML’de AHKHN için ELN ve EBMT önerileri bulunmaktadır. AHKHN endikasyonları Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** KML’de allojenik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru [90].

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Tablo 8.** KML’de AHKHN Endikasyonları [19, 91].

|  |
| --- |
| Blastik evre (BE) ile kendini gösteren veya BE’ye ilerleyen hastalarda hastalığın kontrolü sağlandıktan sonra AHKHN için her türlü çaba sarf edilmelidir |
| Akseler evre (AE) ile başlayan hastalarda yanıt optimal değilse AHKHN düşünülmelidir. |
| 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli olan bir hastada başka bir 2. kuşak TKİ ile yanıt elde etme şansı düşük olup; bu hastalarda Ponatinib tedavisi ve AHKHN için donör taraması başlatılmalıdır. |
| Özellikle Ponatinib 3. ayında tedavi yanıtının istenen düzeyde olmaması progresyon açısından yüksek riskli bir hasta olduğunu göstermektedir |
| Kronik evredeki olgularda AHKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKİ tedavisine yanıt durumuna göre planlanır. |
| 2 sıra TKİ tedavisine yanıtsız olan hastalara AHKHN için verici araştırmasına başlanmalıdır. Bu hastalarda ABL mutasyon analizlerine göre 3. sıra TKİ tedavisi başlanmalı ve EBMT risk skoru 0-1 olanlar en kısa sürede AHKHN’ye yönlendirilmelidir. |
| EMBT risk skoru 0-4 arasında olup; önceden 2. basamak TKİ tedavisiyle sitogenetik veya hematolojik yanıt kaybı olan hastalarda en kısa sürede AHKHN’ye yönlendirilmelidir |
| İkinci basamak TKİ tedavisiyle hematolojik yanıt yoksa, hastalar EBMT risk skorundan bağımsız olarak AHKHN adayıdır. |
| 3. kuşak TKİ tedavisine dirençli mutasyonu olan veya T315I mutasyonu olan hastalar EMBT risk skorundan bağımsız olarak AHKHN adayıdır. |

**TEDAVİSİZ REMİSYON (TFR)**

TKİ tedavisi ile uzun süreli derin moleküler yanıtı olan hastalarda çalışmalar tedavinin kesilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir [92, 93]. Derin yanıtlı hastalarda tedavinin kesilmesi ile MMY’ın korunmasına tedavisiz remisyon (TFR) denilmektedir. TFR’a ulaşmak, yeni tanı konmuş KML’li hastalar için optimal tedavi hedefidir. Özellikle gebe kalmak isteyen kadınlar, genç ve TKİ toksisitesi gelişen hastalar için TFR önem kazanmaktadır. MY4.5 veya daha derin yanıt elde edilmiş olan hastalarda TKI tedavisi kesildiğinde, takipte hastaların yaklaşık %40 ila %50’sinin mevcut yanıtlarını korudukları gösterilmiştir [14, 94-99]. TFR'ye ulaşmak için farklı TKİ’leri karşılaştıran prospektif bir veri yoktur.

ELN tavsiyelerine göre, tedavinin durdurulması için aşağıdaki kriterler **mutlak** karşılanmış̧ olmalıdır:

* Daha önce hiç ileri evre KML gelişmemiş, Kronik evre KML olmalıdır.
* Hızlı bir şekilde qPCR ile *BCR::ABL1* takibi yapılabilen bir merkez olmalıdır.
* Tedaviyi kesme konusunda bilgilendirilmiş, tedavi kesme için istekli ve iyi bir iletişim kurulan hasta olmalıdır.
* Hasta tedavinin durdurulmasından sonra daha sık bir takibi kabul etmelidir. İlk 6 ay boyunca her ay, 6-12. aylarda 2 ayda bir ve sonrasında 3 ayda bir takip edilecektir.

Mutlak kriterlere ek olarak tedavi kesilmesi için minimal ve optimal kriterler belirlenmiştir. Minimal kriterleri karşılayan hastaların tedavileri kesilerek tedavisiz remisyon izlemine alınabilir. Optimal kriterleri taşıyan hastalarda, tedavi kesilmesi önerilmektedir.

Minimal Kriterler:

1. Daha önce hiç tedavi başarısızlığı veya direnç gelişmemiş olmalıdır.
2. TKİ değişikliği var ise, sebebi intolerasyon olmalıdır.
3. Tipik e13a2 veya e14a2 *BCR::ABL1* transkripti taşıyordur.
4. 5 yıldan uzun süredir imatinib veya 4 yıldan uzun süredir 2.TKİ kullanmakta olup, son 2 yılda, DMY (MY4 veya daha derin) mevcut olmalıdır.

Yukarıdaki kriterlerden 4. kriter yerine aşağıdaki 5. kriter varlığında tedavi kesilmesi optimal olarak değerlendirilir.

1. TKİ tedavisini 5 yıldan uzun bir süre boyunca almış olup, 3 yıldan uzun bir süredir MY4 düzeyinde veya 2 yıldan uzun bir süredir MY4.5 düzeyinde DMY var ise tedavi kesilmesi önerilir (optimal kriter).

TFR başarısını ön gören en önemli prognostik faktör MMY süresi ve aldığı TKİ tedavisi süresidir [98, 100-102]. Tüm moleküler nükslerin %80’i, TKİ’ nin kesilmesinden sonraki ilk 6-8 ay içinde meydana gelir ve hastalar bu dönemde yakın izlemde tutulmalıdır [103]. Uzun sürekli MY4.5’ a ulaşan bireyler arasında bile, canlı KML kök hücreleri kemik iliğinde hareketsiz bir durumda kalabileceğinden, TKİ tedavisini bıraktıktan sonraki bir yıl içinde yaklaşık hastaların yarısında moleküler nüks izlenmektedir [95, 104]. TFR'de 1 yıldan sonra MMY kaybı nadirdir, ancak devam eden uzun süreli izleme önerilir çünkü tüm bu çalışmaların takip süresi <10 yıldır ve geç nükslerin ortaya çıkıp çıkmadığı veya ne sıklıkla meydana geldiği bilinmemektedir. Son ELN tavsiyeleri, geç nüks olasılığı nedeniyle tedavi durdurulduktan sonra hastaların uzun süreli izleminin önemini vurgulamıştır. Bununla birlikte, progresyon kanıtı gösteren hemen hemen tüm hastalarda, tedaviye başlandığında yeniden derin bir moleküler yanıt elde edebilir [19, 98-100]. UK DESTINY çalışmasında, MY3 ve MY4 arasında yanıtı olan hastalarda ilaç tamamen kesilmeden önce 12 ay boyunca yarı doz TKI ile tedavi uygulanmış ve tedavi kesiminden sonra stabil MY4 yanıtı olan hastaların 24 aylık takiplerinde yüksek nükssüz sağkalım oranı gözlenmiştir (%76). Bu çalışma başlangıçta doz azaltımı ile başlanıp sonrasında tedavi kesmenin de bir seçenek olabileceğini göstermektedir [105].

TKİ kesilmesinden sonra, ilaca bağlı olası yan etkilerin çoğu ortadan kalkar; ancak hastaların yaklaşık %30'unda yeni ortaya çıkan veya önceden var olan kas-iskelet ağrısının kötüleşmesi gözlenebilir [106]. Bu TKİ kesilme sendromu olarak bilinir. TKİ'nin kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir ve birkaç aya kadar sürebilir. Bazı hastalar asetominofen, nonsteroid antiinflamatuar ilaç ve kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyabilir [19, 100, 101, 107]**.** Muhtemelen TKİ'nin tanımlanmamış hedef dışı etkilerinin sonucu olduğu düşünülmektedir [106].

**TFR Takip**

* İlk 12 ay – qPCR ile *BCR::ABL* 'in 6-8 haftada bir
* Sonraki 2 yıl – Her 2-3 ayda bir
* Sonrasında– Her 4-6 ayda bir moleküler izlemi önerilmektedir [108].

**TFR Yanıt kaybı**

* MY3 Kaybı, TKİ kesildikten sonra MY3 kaybı olan hastalar için iki hafta içinde testin tekrar edilmesi önerilir. Tekrar testi MY3 kaybını doğrularsa, TKİ dört hafta içinde yeniden başlatılmalıdır.
* qPCR ile izleme, MY4 yeniden sağlanana kadar her dört haftada bir, ardından süresiz olarak her 12 haftada bir devam etmelidir. TKİ yeniden başlatıldıktan üç ay sonra tekrar MR4 elde edemeyen nadir hastalar için *BCR::ABL1* kinaz gen mutasyon testi yapılmalıdır.
* Sürekli MY3'ü olan hastalar için, *BCR::ABL1* her üç ayda bir qPCR ile ölçülmelidir. Birkaç yıllık sürekli MR3'ten sonra, izleme aralığı genellikle dört ila altı aya uzatılabilir, ancak ölçümlere süresiz olarak devam ederiz çünkü geç nüksler (örn. >2 yıl) rapor edilmiştir [103].

Hastalar, moleküler nüks durumunda TKİ tedavisinin hemen yeniden başlatılmasını sağlamak için 4 hafta içinde sonuç sağlayabilen IS standardize moleküler laboratuvarda izlenmelidir. Gelecekte, TFR için aday hastaları daha doğru bir şekilde seçmek için yeni biyobelirteçleri (yaş, cinsiyet, Sokal risk skoru, *BCR::ABL1* transkripti tipi, TKİ’nin kesilmesi sırasındaki NK hücrelerinin sayısı ve tipi, TKİ tedavisinin süresi, önceki interferon-alfa tedavisi, DMY süresi ve yanıt derinliği gibi )belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. ELN önerileri ve NCCN kılavuzları seçilmiş hastalarda TKİ'nin kesilmesinin uygun olduğunu bildirmektedir [19, 109]. Devam eden çalışmalar, KML hastalarında TKİ tedavisini durdurmanın ne zaman güvenli ve umut verici olduğunu belirlemede doktorlara rehberlik etmeye yardımcı olacaktır.

**GEBELİK**

Birinci veya ikinci kuşak bir TKİ alan erkeklerin çocuklarında normal topluma göre artmış bir anomali riski yoktur. Bu nedenle, baba olmayı planlayan erkeklerin, imatinib, bosutinib, dasatinib veya nilotinib almayı kesmeleri gerekmemektedir. Ponatinib veya asciminib gibi yeni dönemde çıkan tirozin kinaz inhibitörlerinin sperm veya çocuklar üzerindeki etkilerine dair veri yetersizdir.

Bunun yanında gebe kadınlarda kullanılan TKİ’leri hem daha yüksek düşük oranı hem de fetal anormallikler ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle hamilelikten önce TKİ tedavisinde bir arınma dönemi (wash-out) ve eğer TKİ alır iken gebe kalınırsa TKİ tedavisinin hemen kesilmesi ve sıkı bir şekilde hastanın izlenmesi önerilir. Hamilelik için girişimde bulunmadan önce, doğurganlık çağındaki hastalara ve eşlerine, TKİ tedavisinin kesilmesinin potansiyel riskleri ve yararları ve gebelik sırasında KML'nin tekrarlaması durumunda TKİ tedavisine olası yeniden başlanması konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Tedavisiz remisyon çalışmalarından elde edilen bilgiler, önceden TKİ direncinin yokluğunda en az bir yıl boyunca sürdürülen MY4'ün, kadınların yaklaşık %50'sinin TKİ'yi süresiz olarak bırakmasını ve gebe kalma fırsatlarına sahip olacağını düşündürmektedir. Geri kalanların büyük çoğunluğu ilk altı-sekiz ay içinde moleküler nüks görülecek olsa da bu süre içinde gebe kalırlarsa semptomatik hastalık gelişmeden terme ulaşabilirler.

Gebe olmayan KML'deki klinik veriler, TKİ tedavi süresinin TFR oranını etkileyebileceğini doğrulamaktadır. TKİ'lere karşı biyolojik duyarlılığın net olduğu DMY da olan hastalar TFR için adaydır. Bu durumda olan hastaların eğer gündemlerinde gebelik mevcut ise TFR için aday olarak değerlendirilebilir. Bunların yanında, stabil MMY’deki hastaların tedavi kesildiğinde elde edilen moleküler yanıtı sürdürme şansları daha azdır.

Kısa süreli TKİ maruziyeti olan veya daha uzun tedavi süresine rağmen derin moleküler yanıttan daha az düzeyde yanıtları olan ve gebelik sırasında MMY’de olan hastalar, moleküler yanıtta önemli bir kayıp riski taşırlar. Bu gibi durumlarda interferon eklenebilir veya 15-16 hafta sonra *BCR::ABL1* transkript düzeyi %1-10'un üzerine çıkarsa imatinib veya nilotinib düşünülebilir. Hamilelik sırasında MMY’ı kaybeden kadınların doğum yapmadan önce tedaviye tekrar başlamalarına genellikle gerek yoktur. Hamile kalmadan önce MMY’ı kaybeden kadınlarsa tedaviye tekrar başlamalıdır. DMY sağlandıktan sonra, tedaviyi kesmek için değerlendirilir ve bunun ardından hamile kalmayı deneyebilirler. Eğer gebelik sırasında tedavi ihtiyacı doğarsa interferonlarla başlanması tercih edilir. Hamilelik sırasında hem interferon alfa-2a hem de peginterferon alfa-2a kullanılmıştır (Hamilelik sırasında interferon kullanan verilerin çoğu, esansiyel trombositozlu hastalarda elde edilmiştir). Lökoferezin çeşitli durumlarda (özellikle çok yüksek beyaz küre sayısına sahip hastalarda) kullanılabileceği belirtilmiştir. (Ancak lökoferezin hangi lökosit sayısıyla ve tam olarak ne zaman başlatılacağına dair yeterli sayıda veri yoktur). Lökoferez, fetusa en az riski sunan yaklaşımdır Trombositozu olan hastalarda düşük moleküler ağırlığı heparin veya düşük doz aspirin tedavisi düşünülebilir. İlerlemiş hastalıkta gebeliğin sonlandırılması gereklidir.

Kadınlarda, TKİ’leri hamilelik sırasında ve süte geçtiğinden emzire döneminde kontrendikedir. TKİ tedavisi doğumdan sonra yeniden başlatılabilir. Bununla birlikte, hastalara TKİ tedavisi sırasında emzirmemeleri tavsiye edilmelidir. Emzirmek için tedavisiz izlem dönemini uzatan hastalar için yakın moleküler izleme önerilir. Tedavinin kesilmesinden sonra MMY kaybı doğrulanırsa, emzirmenin kesilmesi ve TKİ tedavisine yeniden başlanması gerekir [19, 100, 110, 111].

**YENİ TEDAVİLER**

KML’li birçok hasta imatinib veya ikinci kuşak TKI'leri (bosutinib, dasatinib, nilotinib) ile başarılı bir şekilde tedavi edilse de, TKI'lere dirençli ve/veya intoleransı olan bir hasta alt grubu da vardır. Bu hasta grubunda ek tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, KML'li hastalar için potansiyel tedavi seçenekleri olarak yeni tedaviler araştırılmaktadır [112]. Uzun süreli TKI tedavisi ile moleküler olarak iyileşebilen hastaların oranını artırmak için kombinasyon stratejileri değerlendirilmektedir. Bunlar, hem daha derin moleküler yanıt oluşturmaya hem de KML hareketsiz kök hücrelerini hedeflemeye odaklanır. *BCR::ABL1’*yi hedefleyen daha seçici TKI’leri ve *BCR::ABL1* hedefli olamayan tedaviler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

1. **Yeni BCR::ABL1 tirozin kinaz inhibitörleri**
* **Olverembatinib (HQP1351):** 3. Kuşak bir TKI’ dür**.** Diğer kinazlara karşı düşük afiniteye sahip, oral olarak aktif yeni bir üçüncü kuşak TKİ olan olverembatinib, önceki TKİ'lerde başarısız olan ve/veya edinilmiş T315I mutasyonu (%63) olan 101 hastada (87 KML-KF, 14 KML-AF) faz I denemesini tamamladı [113].
* **Vodobatinib (K0706):** Çoğu *BCR::ABL1* mutasyonuna karşı etkili olan ancak T315I'ya karşı etkili olmayan başka bir üçüncü kuşak TKİ’dür. Ponatinib ile tedavi edilen 16 kronik evre KML hasta ve daha önce ponatinib almamış 15 KML-KF hastayla yapılan bir çalışmada umut verici bir etkinliğe sahip olduğu gösterildi [114].
* **PF-114:** Yabanıl (*wild-type*) *BCR::ABL1’*eve T315I mutasyonuna karşı etkili olan 4. kuşak ATP-competitive bir TKI'dür. *BCR::ABL1* 'in otofosforilasyonunu inhibe eder ve Ba/F3'ün büyümesini ortadan kaldırır [115]. *BCR::ABL1* pozitif KML hücrelerinde apoptozu indüklediği de gösterilmiştir. Çok iyi bir toksisite profili ile biyokimyasal hücresel ve in vivo çalışmalarda oldukça potent bir ajandır [116].
* **Flumatinib:** Flumatinib, imatinib'in bir türevi olan *BCR::ABL1* TKİ’dür. 600 mg/gün dozunda kullanılır. İmatinibe benzer güvenlik profilinin yanında, daha az yan etki ve daha yüksek bir etkinliği mevcut [117].
* **ELVN-001:** PDGFR, KIT, VEGFR2 gibi tirozin kinaz reseptörlerini veya Src-ailesini (örn. SRC, LCK, LYN, FYN) inhibe etmeyen, ABL1'in oldukça seçici küçük moleküllü aktif bölge inhibitörüdür [118, 119].
1. **BCR::ABL1****hedefli olamayan tedaviler**

* Protein translasyon inhibitörü: Omacetaxine

**Omacetaxine** **mepesuccinate:** Omacetaxine, doğrudan ribozoma bağlanabilen ve protein translasyonunun ilk adımlarını inhibe edebilen yarı sentetik bir bileşiktir.BCR::ABL1translasyonunu azaltarak hücresel apoptoza neden olabilir. İki ayrı, çok merkezli çalışma, imatinibe ve en az bir diğer TKİ'ne (örn. dasatinib ve/veya nilotinib) dirençli veya intoleransı olan hastalarda kullanımını değerlendirmiştir (ClinicalTrials.gov; NCT00462943 ve NCT02078960). Klinik verileri takiben, FDA, T315I mutasyonu taşıyan hastalara özel dikkat göstererek, TKİ'lerden fayda görmeyen KML hastalarının tedavisi için omacetaxini onayladı [120-122]. Kök hücre transplantasyonuna bir köprü olarak da kullanılabilir. Hastaların çoğu omacetaxini iyi tolere eder ve bildirilen yan etkiler, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sitopeniler ve enfeksiyonlar gibi klinik çalışmalarda halihazırda bildirilenlere benzerdir [122].

* + **Farnesil transferaz inhibitörleri:** Tipifarnib, Lonafarnib
	+ **mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörleri:** Rapamisin (sirolimus), Everolimus
	+ **JAK2 inhibitorleri**
	+ **Histon deasetilaz inhibitörleri:** Panobinostat
	+ **Aurora kinaz inhibitörleri:** Danusertib, Barasertib
	+ **PPAR gamma aktivatörü**
	+ **Hipometile edici ajanlar**
	+ **İmmunoterapiler:** Sitokin analogları/agonistleri (INF), İmmun kontrol noktası inhibitörleri, Aşılar

**KML TEDAVİSİNDE KULLANILAN TKİ'LERİNİN YAN ETKİLERİ VE YAN ETKİ YAKLAŞIMI** [123-125]

Tedavi süresince yan etki (YE) yönetimi hastanın en az toksisite ile en etkin tedaviyi almasını amaçlamaktadır. Yan etkilerin ciddiyetinin sınıflaması için Ulusal Kanser Enstitüsü ortak toksisite kriterlerini (NCI-CTCAE) kullanılmaktadır [126].

Yan etki derecelemesine belirtilen bağlantıdan ulaşılabilir: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>

**NCI-CTCAE Yan Etki Derecelemesine Yaklaşım**

**1. derece:** Görülen yan etkinin özel bir tedavi gerektirebilmesine rağmen, TKİ tedavisinde veya dozunda herhangi bir değişikliğe gerek yoktur.

**2. derece:** Yan etki derece 2’nin altında düşene kadar tedavinin ertelenmesi önerilir. Yeni başlanan bir tedavi ile görülür ise, 1 hafta uygun yan etki tedavisi ile tedaviye devam edilir. Eğer haftalık takipte düzelme görülmez ise yine yan etki derece 2’nin altında düşene kadar tedavinin ertelenmesi önerilir. İki ve daha fazla, derece 2 yan etkinin görülmesi durumunda doz düşülmesi önerilir.

**3. derece:** Yan etki derece 3’ün altında düşene kadar tedavinin durdurulması ve bir sonraki tedaviye doz düşülerek başlanması önerilir. Başka bir yaklaşım olarak derece 2’ye düşene kadar ilaca ara vermek ve sonrasında yine aynı dozdan devam edilerek uygun yan etki yönetimi tedavisi ile 4 hafta içinde çözülme beklemektir. Çözülme görülmez ise TKİ tedavisinin kesilmesi ve sonrasında farklı TKİ’a geçilmesi önerilir.

**4. derece**: TKİ’ı durdurun ve uygun olduğunda başka bir TKİ’a geçin.

**İmatinib**

Tüm TKİ’larında bulantı, yorgunluk, cilt döküntüsü, ödem, ishal ortak görülebilen yan etkilerdir. İmatinib tedavisi ile kas kramları, eklem ağrıları, sitopeni, hipofosfatemi (yüksek doz imatinib ile), bulantı, yorgunluk, cilt döküntüsü, ödem (periferik / periorbital ödem), ishal görülebilir. Hipofosfatemi, kemik mineral dansitesinde azalmaya sebep olabilir. Bu bulgular zaman içinde veya ilaca ara verilmesi ile gerileyecektir.

**Bosutinib**

Bosutinib tedavisi ile en sık geçici ishal görülmekle birlikte (%70), bu hastaların yaklaşık %11’inde diyare şiddetlidir (3.-4. derece). Genellikle tedavinin 2.günü başlayıp 2 gün sonra bitmesi beklenmektedir. Şiddetli diyare varlığında loperamid gibi ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Geçici, karaciğer transaminaz yüksekliği görülebilmekte olup, en sık tedavinin 1.haftası ile 1.ayı arasında görülmektedir.

**Dasatinib**

Dasatinib tedavisi ile plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, QT uzaması (hipokalemi, hipomagnezemi açısından ve diğer QT uzaması yapan ilaçlar açısından dikkat), trombosit disfonksiyonuna sekonder kanama (%25 oranında görülür, en sık GIS, hafif kanama olur ve genellikle ilaca ara verilmesiyle düzelir, araşidonik asit ve/veya epinefrin ile trombosit agregasyonu bozulur, antikoagulan veya trombosit fonksiyonlarını bozan tedaviler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır), sitopeni görülebilir. Dasatinib’in plöropulmoner yan etkileri nedeniyle, daha önceden akciğer veya kalp hastalığı olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Kronik komplikasyonları arasında %37 sıklıkla rekürren plevral efüzyon görülebilmekte olup, tedaviye başladıktan yıllar sonra da görülebilir. Dasatinib kullanımıyla birlikte reversible foliküler lenfoid hiperplazi görülebilir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte 2 ay içerisinde lenfoid hiperplazi geriler. Lenfoid hiperplazi gelişen olgularda tedaviye ara verilmesi önerilir.

**Nilotinib**

Nilotinib tedavisi ile koroner-serebral-periferik vasküler hastalık, QT uzaması (hastalarda potasyum ve magnezyum düzeyleri bakılmalı ve muhakkak düzeltilmelidir, QT uzaması yapabilecek diğer ilaçlar açısından dikkat edilmelidir), hiperglisemi (kontrolsüz DM’si olanlarda dikkat), hipertansiyon, pankreatit, hepatotoksisite, hipofosfatemi görülebilir. Kardiyovasküler olay geçiren hastalarda ilaç minimum doza indirilmeli veya tedavi değişikliği düşünülmelidir. Özellikle 2x300mg/gün’in üzerindeki dozlar kardiyovasküler yan etki riski belirgin arttığı bilinmektedir. Periferik arteriyal oklüzyonu olan hastalarda ilaç tamamen kesilmelidir.

**Ponatinib**

Ponatinib kullanımı %27 oranında vasküler komplikasyonlar (arteriyel ve venöz tromboz) görülmektedir. Bu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altında tutulmalıdır. Proflaktik asetilsalisitik asit veya antikoagülan kullanımı net değildir. Bunun dışında %47 oranında döküntü, %46 oranında karın ağrısı, %46 oranında trombositopeni, %43 oranında baş ağrısı (hipertansif başağrısı), %42 oranında cilt kuruluğu, %41 oranında kabızlık görülmektedir.

**Asciminib**

Asciminib kullanımında, %29 oranında trombositopeni, %23 oranında nötropeni, %20 oranında başağrısı, %15 oranında yorgunluk, %13 oranında hipertansiyon, %12 oranında artralji, %7 oranında insomnia, %7 oranında periferik ödem, %6 oranında amilaz artışı, %5 oranında lipaz artışı, %5 oranında AST artışı, %4 oranında ALT artışı, %5 oranında makülopapüler raş ve daha nadir olarak göğüs ağrısı, diyare, bulantı, karın ağrısı ve anemi görülmüştür.

**KAYNAKLAR**

1. Hehlmann, R., A. Hochhaus, and M. Baccarani, *Chronic myeloid leukaemia.* Lancet, 2007. **370**(9584): p. 342-50.

2. Lin, Q., et al., *Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Front Oncol, 2020. **10**: p. 580759.

3. Berger, U., et al., *Gender aspects in chronic myeloid leukemia: long-term results from randomized studies.* Leukemia, 2005. **19**(6): p. 984-9.

4. Sahin, F., et al., *Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients.* Turk J Haematol, 2013. **30**(4): p. 351-8.

5. Hochhaus, A., et al., *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2017. **28**(suppl\_4): p. iv41-iv51.

6. Preston-Martin, S., et al., *Diagnostic radiography as a risk factor for chronic myeloid and monocytic leukaemia (CML).* British journal of cancer, 1989. **59**(4): p. 639-644.

7. Vlaanderen, J., et al., *Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions.* Am J Ind Med, 2012. **55**(9): p. 779-85.

8. Hochhaus, A., et al., *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.* Leukemia, 2020. **34**(4): p. 966-984.

9. Hehlmann, R., et al., *Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants.* Leukemia, 2017. **31**(11): p. 2398-2406.

10. Hochhaus, A., et al., *Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia.* N Engl J Med, 2017. **376**(10): p. 917-927.

11. Cortes, J.E., et al., *Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial.* Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(20): p. 2333.

12. Hochhaus, A., et al., *Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial.* Leukemia, 2016. **30**(5): p. 1044-1054.

13. Brümmendorf, T.H., et al., *Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1825-1833.

14. Kantarjian, H.M., et al., *Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis.* Leukemia, 2021. **35**(2): p. 440-453.

15. Cross, N., et al., *An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection of BCR-ABL fusion mRNAs in haematological disorders.* Leukemia, 1994. **8**(1): p. 186-189.

16. Virgili, A., et al., *FISH mapping of Philadelphia negative BCR/ABL1 positive CML.* Mol Cytogenet, 2008. **1**(1): p. 14.

17. Reckel, S., et al., *Differential signaling networks of Bcr-Abl p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics.* Leukemia, 2017. **31**(7): p. 1502-1512.

18. Fabarius, A., et al., *Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML.* Annals of hematology, 2015. **94**(12).

19. Hochhaus, A., et al., *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.* Leukemia, 2020. **34**(4): p. 966-984.

20. Radich, J.P., *The Biology of CML blast crisis.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007. **2007**(1): p. 384-91.

21. Smith, G., et al., *A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2020. **191**(2): p. 171-193.

22. Esfahani, M.K., et al., *Blastic phase of chronic myelogenous leukemia.* Current treatment options in oncology, 2006. **7**(3): p. 189-199.

23. Copland, M., *Treatment of blast phase chronic myeloid leukaemia: A rare and challenging entity.* Br J Haematol, 2022. **199**(5): p. 665-678.

24. Gotlib, J., *How I treat atypical chronic myeloid leukemia.* Blood, 2017. **129**(7): p. 838-845.

25. Goldman, J.M. and T. Mughal, *Chronic myeloid leukaemia.* Clinical Haematology, 2005. **22**: p. 9.

26. Aggarwal, S., et al., *Chronic Myeloid Leukaemia–An Overview.* EPIDEMIOLOGY. **34**(q11): p. 2.

27. Andrès, E., et al., *The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice.* QJM: An International Journal of Medicine, 2013. **106**(6): p. 505-515.

28. Sawyers, C.L., *Chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med, 1999. **340**(17): p. 1330-40.

29. Georgii, A., et al., *Chronic myeloproliferative disorders in bone marrow biopsies.* Pathology-Research and Practice, 1990. **186**(1): p. 3-27.

30. Thiele, J., et al., *Bone marrow features and clinical findings in chronic myeloid leukemia--a comparative, multicenter, immunohistological and morphometric study on 614 patients.* Leuk Lymphoma, 2000. **36**(3-4): p. 295-308.

31. Erkek, E., et al., *Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies in Chronic Myeloid Leukemia: Effects on Clinical Characteristics and Triglyceride‑to‑High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio.* Nigerian Journal of Clinical Practice, 2023. **26**(6): p. 802-809.

32. Buesche, G., et al., *Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia–prospective long-term results from a randomized-controlled trial.* Leukemia, 2003. **17**(12): p. 2444-2453.

33. Hidalgo-Lόpez, J.E., et al., *Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value.* Cancer, 2018. **124**(19): p. 3849-3855.

34. Hasford, J., et al., *Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score.* Blood, 2011. **118**(3): p. 686-92.

35. Sokal, J.E., et al., *Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.* Blood, 1984. **63**(4): p. 789-99.

36. Geelen, I.G., et al., *Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of “real world” CML patients.* Leukemia, 2018. **32**(10): p. 2299-2303.

37. Hasford, J., et al., *A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group.* J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(11): p. 850-8.

38. Pfirrmann, M., et al., *Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia.* Leukemia, 2016. **30**(1): p. 48-56.

39. Castagnetti, F., et al., *The use of EUTOS long-term survival score instead of Sokal score is strongly advised in elderly chronic myeloid leukemia patients.* Blood, 2018. **132**(Supplement 1): p. 44-44.

40. Baccarani, M., et al., *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013.* Blood, 2013. **122**(6): p. 872-84.

41. Khoury, J.D., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1703-1719.

42. Arber, D.A., et al., *International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data.* Blood, 2022. **140**(11): p. 1200-1228.

43. Bee, P.C., et al., *The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real-world medical centre in a developing country.* Singapore medical journal, 2017. **58**(3): p. 150-154.

44. Harrington, P., A. Kizilors, and H. de Lavallade, *The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML.* Current hematologic malignancy reports, 2017. **12**(2): p. 79-84.

45. Castagnetti, F., et al., *Making Treatment-Free Remission (TFR) Easier in Chronic Myeloid Leukemia: Fact-Checking and Practical Management Tools.* Target Oncol, 2021. **16**(6): p. 823-838.

46. Branford, S., *Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia?* Haematologica, 2020. **105**(12): p. 2730-2737.

47. Soverini, S., et al., *Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study.* Blood, 2020. **135**(8): p. 534-541.

48. Clarke, C.J. and T.L. Holyoake, *Preclinical approaches in chronic myeloid leukemia: from cells to systems.* Experimental Hematology, 2017. **47**: p. 13-23.

49. Kong, J.H., et al., *Outcomes of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia after Treatment with Multiple Tyrosine Kinase Inhibitors.* Journal of clinical medicine, 2020. **9**(5): p. 1542.

50. Hochhaus, A., et al., *Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia.* N Engl J Med, 2017. **376**(10): p. 917-927.

51. Eşkazan, A.E., et al., *Efficacy and Safety of Imatinib Treatment in Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Real-Life Data and a Single-Center Experience.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2021. **21**(8): p. 549-557.

52. Ercaliskan, A., D. Seyhan Erdogan, and A.E. Eskazan, *Current evidence on the efficacy and safety of generic imatinib in CML and the impact of generics on health care costs.* Blood Adv, 2021. **5**(17): p. 3344-3353.

53. Matsumura, I., et al., *Nilotinib vs. dasatinib in achieving MR4. 5 for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results of the prospective randomized phase 3 study, JALSG CML212.* Blood, 2020. **136**: p. 40-41.

54. Adel, A., et al., *Assessment of Dasatinib Versus Nilotinib as Upfront Therapy for Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia in Qatar: A Cost-Effectiveness Analysis.* Cancer Control, 2021. **28**: p. 10732748211001796.

55. Cortes, J.E., et al., *Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia.* Curr Med Res Opin, 2019. **35**(9): p. 1615-1622.

56. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2010. **362**(24): p. 2260-70.

57. Saglio, G., et al., *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2010. **362**(24): p. 2251-9.

58. Cortes, J.E., et al., *Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial.* J Clin Oncol, 2018. **36**(3): p. 231-237.

59. Guilhot, J., et al., *Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: pitfalls and golden rules.* Cancer, 2015. **121**(4): p. 490-497.

60. Cortes, J., *How to manage CML patients with comorbidities.* Blood, 2020. **136**(22): p. 2507-2512.

61. Saußele, S., et al., *Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015. **126**(1): p. 42-49.

62. (NCCN), N.C.C.N. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Chronic Myeloid Leukemia*. 2022 Version 3.2022-January 27, 2021; Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf>.

63. Gener-Ricos, G., et al., *Low-Dose Dasatinib (50 mg Daily) Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: 5-Year Follow-Up Results.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2023. **23**(10): p. 742-748.

64. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Chronic Myeloid Leukemia*. 2021 Version 3.2021-January 13, 2021; Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf>.

65. Chen, J., et al., *Dynamic Evolution of Ponatinib Resistant BCR-ABL1 T315 and Compound Mutations.* Blood, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 3796-3796.

66. Cross, N.C.P., et al., *European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia.* Leukemia, 2023. **37**(11): p. 2150-2167.

67. Hughes, T.P., et al., *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, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(19): p. 3758-3765.

68. Milojkovic, D., et al., *Assessment of BCR-ABL1 Transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib*. 2011, American Society of Hematology.

69. Neelakantan, P., et al., *Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies.* Blood, 2013. **121**(14): p. 2739-42.

70. Kaygusuz Atagunduz, I., et al., *Pb1947 Comparison of Efficacy and Side Effects of Secondline Dasatinib and Nilotinib Therapies in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to Imatinib.* HemaSphere, 2019. **3**(S1): p. 885.

71. Senapati, J., et al., *Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense.* Blood Cancer J, 2023. **13**(1): p. 58.

72. Cortes, J., et al., *Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase.* Leukemia, 2008. **22**(12): p. 2176-2183.

73. Kantarjian, H.M., et al., *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**(10): p. 3540-6.

74. Cortes, J.E., et al., *Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib.* Blood, 2011. **118**(17): p. 4567-76.

75. Cortes, J.E., et al., *Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib.* Am J Hematol, 2016. **91**(12): p. 1206-1214.

76. Cortes, J., et al., *Long-Term Results from the Optic Trial: A Dose-Optimization Study of 3 Starting Doses of Ponatinib.* Blood, 2023. **142**(Supplement 1): p. 3164-3164.

77. Castagnetti, F., et al., *Dosing Strategies for Improving the Risk-Benefit Profile of Ponatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase.* Front Oncol, 2021. **11**: p. 642005.

78. Eadie, L.N., et al., *The new allosteric inhibitor asciminib is susceptible to resistance mediated by ABCB1 and ABCG2 overexpression in vitro.* Oncotarget, 2018. **9**(17).

79. Hughes, T.P., et al., *Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure.* N Engl J Med, 2019. **381**(24): p. 2315-2326.

80. Leyte-Vidal, A.M. and N.P. Shah, *Select P-Loop Mutants in BCR::ABL1 Confer Moderate to High Degrees of Resistance to Asciminib.* Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 9606-9607.

81. Cortes, J., et al., *S883 combination therapy using asciminib plus imatinib (IMA) in patients (PTS) with chronic myeloid leukemia (CML): results from a phase 1 study.* HemaSphere, 2019. **3**(S1): p. 397.

82. Mauro, M., et al., *S884 COMBINATION OF ASCIMINIB PLUS NILOTINIB (NIL) OR DASATINIB (DAS) IN PATIENTS (PTS) WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML): RESULTS FROM A PHASE 1 STUDY.* HemaSphere, 2019. **3**(S1): p. 397-398.

83. Smith, B.D., et al., *CML-353: Health Care Resource Utilization (HCRU) with Asciminib and Bosutinib among Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Previously Treated with≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): Results from the Multicenter, Open-Label Phase 3 ASCEMBL Trial.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2021. **21**: p. S334.

84. Bonifacio, M., et al., *Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase.* Frontiers in oncology, 2019. **9**: p. 1132-1132.

85. Champlin, R., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase.* Blood, 1982. **60**(4): p. 1038-41.

86. Radich, J.P., *Allogeneic transplant for chronic myeloid leukemia in 2010.* Ther Adv Hematol, 2010. **1**(1): p. 5-13.

87. Saussele, S., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV.* Blood, 2010. **115**(10): p. 1880-5.

88. Crawley, C., et al., *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**(9): p. 2969-2976.

89. Venepalli, N., et al., *Role of allo-SCT for CML in 2010.* Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(11): p. 1579-86.

90. Gratwohl, A., *The EBMT risk score.* Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(6): p. 749-56.

91. Duarte, R.F., et al., *Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019.* Bone Marrow Transplant, 2019. **54**(10): p. 1525-1552.

92. Haddad, F.G., et al., *Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors.* Am J Hematol, 2022. **97**(7): p. 856-864.

93. Hochhaus, A., et al., *Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study.* Leukemia, 2017. **31**(7): p. 1525-1531.

94. Takahashi, N., et al., *Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia.* Haematologica, 2012. **97**(6): p. 903-6.

95. Rousselot, P., et al., *Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years.* Blood, 2007. **109**(1): p. 58-60.

96. Ross, D.M., et al., *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**(10): p. 1719-24.

97. Mahon, F.X., et al., *Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(11): p. 1029-35.

98. Saussele, S., et al., *Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(6): p. 747-757.

99. Shah, N.P., et al., *Treatment-free remission after dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with deep molecular response: Final 5-year analysis of DASFREE.* Br J Haematol, 2023.

100. Smith, G., et al., *A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2020. **191**(2): p. 171-193.

101. Etienne, G., et al., *Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia.* J Clin Oncol, 2017. **35**(3): p. 298-305.

102. Imagawa, J., et al., *Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial.* Lancet Haematol, 2015. **2**(12): p. e528-35.

103. Rousselot, P., et al., *Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission.* Blood Adv, 2020. **4**(13): p. 3034-3040.

104. Rousselot, P., et al., *Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease.* J Clin Oncol, 2014. **32**(5): p. 424-30.

105. Clark, R.E., et al., *De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial.* Lancet Haematol, 2017. **4**(7): p. e310-e316.

106. Richter, J., et al., *Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome?* J Clin Oncol, 2014. **32**(25): p. 2821-3.

107. Hughes, T.P. and D.M. Ross, *Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML.* Blood, 2016. **128**(1): p. 17-23.

108. Jabbour, E. and H. Kantarjian, *Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring.* Am J Hematol, 2022. **97**(9): p. 1236-1256.

109. Deininger, M.W., et al., *Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(10): p. 1385-1415.

110. Abruzzese, E., et al., *Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations.* Ther Adv Hematol, 2020. **11**: p. 2040620720966120.

111. Jabbour, E. and H. Kantarjian, *Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring.* American Journal of Hematology, 2022. **97**(9): p. 1236-1256.

112. Özgür Yurttaş, N. and A.E. Eşkazan, *Novel therapeutic approaches in chronic myeloid leukemia.* Leuk Res, 2020. **91**: p. 106337.

113. Jiang, Q., et al., *An updated safety and efficacy results of phase 1 study of HQP1351, a novel 3rd generation of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with TKI resistant chronic myeloid leukemia.* Blood, 2019. **134**: p. 493.

114. Cortes, J.E., et al., *Phase 1 trial of vodobatinib, a novel oral BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI): activity in CML chronic phase patients failing TKI therapies including ponatinib.* Blood, 2020. **136**: p. 51-52.

115. Ivanova, E.S., et al., *PF‑114, a novel selective inhibitor of BCR‑ABL tyrosine kinase, is a potent inducer of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells.* International Journal of Oncology, 2019. **55**(1): p. 289-297.

116. Mian, A., et al., *PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation.* Leukemia, 2015. **29**(5): p. 1104-1114.

117. Zhang, L., et al., *Flumatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a phase III, randomized, open-label, multi-center FESTnd studyphase III study of flumatinib versus imatinib for CML-CP.* Clinical Cancer Research, 2021. **27**(1): p. 70-77.

118. Hughes, T., et al., *First-in-Human Study of Elvn-001, a Highly Selective BCR:: ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Failed Previous Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies.* Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 6780-6781.

119. Gross, S.D., et al., *Elvn-001, a Next Generation ATP-Competitive ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia.* Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 3095-3096.

120. Kavanagh, S., A. Nee, and J.H. Lipton, *Emerging alternatives to tyrosine kinase inhibitors for treating chronic myeloid leukemia.* Expert Opin Emerg Drugs, 2018. **23**(1): p. 51-62.

121. Massimino, M., et al., *Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia.* Mol Cancer, 2018. **17**(1): p. 56.

122. Winer, E.S. and D.J. DeAngelo, *A Review of Omacetaxine: A Chronic Myeloid Leukemia Treatment Resurrected.* Oncol Ther, 2018. **6**(1): p. 9-20.

123. Shyam Sunder, S., U.C. Sharma, and S. Pokharel, *Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management.* Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023. **8**(1): p. 262.

124. Steegmann, J.L., et al., *European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia.* Leukemia, 2016. **30**(8): p. 1648-71.

125. Hochhaus, A., et al., *Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL.* Leukemia, 2023. **37**(3): p. 617-626.

126. SERVICES, U.S.D.O.H.A.H. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. 2017; Version 5.0:[Available from: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf>.