

KML Hastaları için Tedavi Tavsiyeleri

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) yönetimine yönelik European LeukemiaNet tavsiyelerinin (2013) hasta dostu bir özeti

Yayınlayan:



İçindekiler

Çalışma grubundan önsöz	2
Mevcut KML tedavileri	3
KML tedavisindeki hedefler	4
Tanı sırasındaki risk puanları	5
KML tedavisindeki dönüm noktaları	5
Yanıt tanımları	5
Birinci basamak tedavisinde yanıt seviyeleri ve uyarılar	7
İkinci basamak tedavisinde yanıt seviyeleri ve uyarılar	8
Kronik faz tedavi seçimi	9
Akselere faz tedavi seçimi	10
Tedaviye ara vermek	10
Yan etki türleri	10
Aktif bir hasta olun	11
Dikkate alınacak unsurlar ve ipuçları	11
Bir KML destek grubu mu arıyorsunuz?	12
Notlar	12

Çalışma grubundan önsöz

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), bir kök hücrenin dönüşüm geçirmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir kan ve kemik iliği hastalığıdır. Kök hücreler kemik iliğinde olgunlaştıklarında üç ana kan hücresinden biri haline gelirler: Akyuvarlar, alyuvarlar veya trombositler. KML'de kök hücreleri anormaldir dolayısıyla kan dolaşımına giren ve vücutta dolaşan akyuvarların fazla üretilmesine sebep olur. Her zaman olmamakla birlikte dalak büyür. Sonuçta, KML hücreleri kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alır ve normal kan hücresi üretimini önler. Hastalık ilerledikçe sağlıklı, normal akyuvar sayısı azalır. Ayrıca, blast olarak bilinen olgunlaşmamış lösemi hücreleri de fazla üretilir.

KML hücrelerinde, bir kromozoma (9 numara) ait parça, başka bir kromozoma (22 numara) ait bir parça yer değiştirerek Philadelphia kromozomu denilen oluşumuna sebep olur. Bunun bir sonucu olarak, normalde kromozom 9'da bulunan ABL adlı bir gen, normalde kromozom 22'de bulunan BCR adlı gene katılmak için hareket eder. BCR ve ABL genlerinin birleşimi kontrol edilmeyen tirozin kinaz faaliyetine sahip anormal bir gen üretir. Bu durum akyuvar sayısında artış yaratır ve KML'nin sebebi olarak görülmektedir. BCR-ABL'nin tirozin kinaz faaliyetini bloke etmeyi hedefleyen tedavi yöntemi son 15 yıl içinde KML tedavisinde devrim yaratmıştır.

Avrupa Birliği tarafından kurulan seçkin bir araştırma ağı olan European LeukemiaNet (ELN) 2006, 2009 ve 2013 yıllarında tedavi tavsiyeleri yayınladı. Bu tavsiyeler Avrupa, Amerika ve Pasifik Asya'dan 32 KML uzmanının, o dönemde mevcut olan en iyi bilimsel verileri temel alarak vardıkları ortak sonuçlara dayanmaktadır. Bu tavsiyeler, doktorların sizin gibi KML hastalarına en iyi bakım standardını sunmalarına yardımcı olması ve KML tedavisi yapan doktorlar için bir standart olması için geliştirildi.

KML yönetimi tavsiyelerinin hastalar tarafından anlaşılması zor olabilir. KML hastalarına ELN Tavsiyeleri'nde yer alan bilgilerin basit bir özetini sunmak için bu belgeyi basit bir dil ile hazırladık.

ELN Tavsiyeleri'nin 2013 versiyonu, KML Tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların ortaya çıktığını göstermektedir. Tedavinin verimliliğinin izlenmesine yönelik önemli uç noktalar tanımlanmış ve ayrıca teşhis testlerinin takip çalışmalarını ideal hale getirci rolü de eklenmiştir. Bu belge sadece 2013 tarihli yayına odaklanmaktadır ve ELN tarafından yeni ve/veya güncellenmiş bir KML Tedavisi Tavsiyeleri yayınlanana kadar geçerlidir.

Bu özetin, KML tedavisi yönetimini ve tedavi seçeneklerini doktorunuzla konuşabilmenizi sağlayacak faydalı bir araç olmasını umuyoruz. Gelecek sefer doktorunuzu görmeye gittiğinizde bu belgeyi de yanınızda götürebilirsiniz.

Bu özet aşağıdaki hasta temsilcilerinden oluşan çalışma grubu tarafından üretilmiştir:

- **Jan Geissler** (Çalışma Grubu Başkanı), CML Advocates Network / LeukaNET, Almanya
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, İtalya
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Fransa
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polonya
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Birleşik Krallık
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Çek Cumhuriyeti
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, İsrail
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Hollanda

Bu özet aşağıdaki uzmanlar tarafından incelenmiştir:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St Orsola University Hospital, Bologna, İtalya
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux, Fransa
- **Prof. Guiseppe Saglio**, University of Turin, İtalya
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU University Medical Center Amsterdam, Hollanda
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, İsrail

Bu belge, tamamen hastalar üzerinden yürütülen bir projenin sonucudur. Bu belgenin yazarlığı ve mülkiyeti tamamen CML Advocates Network'e aittir. Şu adreste belgenin farklı dillerdeki versiyonlarını bulabilirsiniz: <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Mevcut KML tedavileri

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), hayati tehlike yaratan bir hastalıktan çok, hasta için iyi yönetilebilen bir hastalık haline geldi. İyi bir tedavi alan ve bu tedaviye iyi yanıt veren hastalarda KML artık eskiden olduğu gibi tehlike arz etmemekte. İmatinibe ilk kez onay verilen 2001 yılından bu yana doktorlar KML tedavisi alanında büyük bir gelişme kaydetti. Pek çok hasta uzun süre hayatta kalmanın yanı sıra kaliteli bir yaşamın da keyfini çıkarma imkanı buldu.

Takiben, European LeukemiaNet (ELN) tedavi tavsiyeleri yayınlarını 2006, 2009 ve 2013 yıllarında sürdürdü.

Her hastanın aldığı tedavinin bu belgede yer alan tavsiyelerden farklı olabileceğini lütfen unutmayın. Bu farklılıklar o hastanın kendi hastalık ve sağlık durumundan kaynaklanmaktadır. Bu özeti doktorunuzla konuşmak için ilk adım olarak kullanabilirsiniz. Doktorunuz ELN tavsiyelerini uygulamıyorsa bir açıklama isteyebilirsiniz.

Tedaviler belirli bir sıra ile belirlenir ve ilk basamak, ikinci basamak ve üçüncü basamak tedaviler olarak bilinir. Bir hasta büyük olasılıkla bir BCR-ABL inhibitörü alacaktır. BCR-ABL inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri veya TKI'lar olarak da adlandırılır. Bu ilaçlar, KML'ye sebep olan genin, BCR-ABL'nin faaliyetini bloke eder. İlaçlar hastalığın seviyesini minimum seviyeye indirebilir ve sağlık durumunu düzeltebilir ancak ilaçların KML'yi tamamen tedavi edebileceğinden emin olamayız.

Son yıllarda KML hastaları aşağıdaki ilaçların kullanıldığı daha iyi tedavilerden yöntemlerinden faydalandılar:

1. **İmatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

KML tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda açıklanmıştır:

1. İmatinib ve kombinasyonları

İmatinib, KML tedavisinde kullanılmış ilk BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu ilaç pek çok KML hastasının tedaviye iyi yanıt vermesini sağlar. 5 yılın ardından, tüm hastalarda 5 yıl sonunda sağkalım oranının genel olarak %92 - %97 olduğu bildirilmiştir. Ancak, bazı hastalar tedaviye hiç veya yeterince iyi yanıt vermeyebilir. Bu hastalara 'dirençli' hastalar denir. Bazı hastaların da bünyesi ilacı tolere edemeyebilir. Direnç gösteren veya ilacı tolere edemeyen bu hastalarda diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan tedaviler denir. İmatinib; sitarabin ve interferon alfa ile kombine olarak da kullanılmıştır ama bu kombinasyonların sağkalım sonuçları imatinib'in tek başına kullanılmasından daha iyi değildir. İmatinib genellikle ilk basamak tedavisi olarak kullanılır ama özel durumlarda ikinci hatta üçüncü basamak terapisi olarak bile kullanılabilir. Klasik günlük doz 400 mg'dır ama diğer dozlar da başarıyla kullanılmıştır.

2. Dasatinib veya nilotinib

Doktorunuz bir başka BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan ve sık sık ikinci nesil tirozin kinaz olarak adlandırılan dasatinibi veya nilotinibi de kullanmaya karar verebilir. Bunun sebebi mevcut tıbbi geçmişiniz veya lösemi hücrelerinizin değişmesidir. Lösemi hücreleri mutasyon yolu ile biyolojik olarak değişebilir ve mevcut tedaviye karşı direnç geliştirebilir. Bazı dirençli hücreler dasatinibe veya nilotinibe hatta her ikisine bile iyi yanıt vermeyebilir. Dasatinib ve nilotinib, imatinib yerine ilk basamak tedavisi olarak da kullanılabilir. İlk basamak tedavisi gören hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalardan alınan ilk sonuçlar göstermiştir ki, bu ilaçlar imatinibten daha hızlı ve daha derin yanıt yaratabilir. Tıbbi durumunuza uygun ilaç seçimi ilacın veya tedaviye paralel olarak kullandığınız diğer ilaçların yan etki profiline, belirli mutasyonlar sebebiyle direnç oluşup oluşmadığına ve diğer sağlık koşullarınıza göre belirlenir. Dasatinib veya nilotinib, imatinib direnci veya intoleransı olması durumunda ikinci basamak tedavisi olarak veya doğrudan birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Özel vakalarda üçüncü basamak tedavisi olarak da kullanılabilir.

3. Bosutinib

Yukarıdaki BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinden biri veya bir kaçı ile tedavi edildiyse ve tedaviye yanıt vermediyse, direnç geliştirdiyse ya da bu tedaviyi tolere edemediyse size bosutinib (ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitörü) verilebilir. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü bosutinib; imatinib, nilotinib ve dasatinib gibi ilaçların uygun tedavi seçenekleri olarak kabul edilmediği hastalarda ikinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir.

4. Ponatinib

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü ponatinib (ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitörüdür), bazı hastalar için diğer bir tedavi seçeneğidir. İmatinib, dasatinib veya nilotinib ile ilk basamak tedavisine iyi bir yanıt vermezseniz ikinci basamak tedavisi olarak ponatinib alabilirsiniz. Eğer diğer iki tirozin kinaz inhibitörüne tepki vermezseniz veya bu inhibitörleri tolere edemezseniz ponatinibi üçüncü basamak tedavisi olarak da alabilirsiniz. Özellikle T315I olarak adlandırılan genetik bir mutasyon oluşması durumunda ponatinib dışındaki diğer tüm ilaçlara karşı direnç oluşabilir. Ancak, geçmişte herhangi bir kalp hastalığı veya kardiyovasküler sorunlar yaşadığınız doktorunuz ponatinib tedavisinin size uygun olup olmadığını dikkatlice değerlendirecektir.

Kök hücre nakli

Eğer bu ilaçların hiçbiri faydalı olmazsa, ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörlerinden en azından birine direnç veya intolerans gösteren kronik fazdaki KML hastalarında, kök hücre nakli, bir tedavi olasılığı olabilir. Hızlanmış aşamadaki KML hastalarında optimal bir tedavi yanıtı alınmadığında kök hücre nakli bir seçenek haline gelebilir. Blastik fazdaki hastalar sadece bir tirozin kinaz inhibitörü ile ya da bir tirozin kinaz inhibitörü olmaksızın yapılan yoğun kemoterapi ile ikinci bir kronik evre sağlanabilmişse kök hücre nakli olabilirler.

Kök hücre naklinde bir donörden sağlıklı kök hücreler alınır ve buna allojeneik kök hücre nakli denir. Yeni kök hücreler vücudun yeterli miktarda alyuvar, akyuvar ve trombosit üretmesine yardımcı olabilir. Eğer nakil işlemi başarılı olursa hastalığınız iyileşebilir. Ancak, nakil işlemi ciddi sağlık komplikasyonlarına ve hatta ölüme de sebep olabilir. Bu nedenle pek çok vakada nakil işlemi ilk seçenek olarak değerlendirilmez.

KML hastalarında kemik iliği naklinden önce ve/veya sonra tirozin kinaz inhibitörleri kullanımına ilişkin henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmen, önemli güvenlik sorunları bildirilmemiştir. Hastalığın nüks olasılığının yüksek olduğu durumlarda hücre naklinden önce ve/veya sonra hastalara bu ilaçlar verilir.

İnterferon alfa ve kombinasyonları

2000'li yılların başlarında imatinib kullanımı başlamadan önce, kök hücre naklinin elverişli olmadığı durumlarda, tedavi için interferon alfa tercih edilirdi. İnterferon alfa, KML hücrelerinde hücre ölümlerine sebep olur. Yüksek dozlarda tek başına tedavi için kullanıldığında az sayıda hasta üzerinde iyi sonuçlar verebilir. Ayrıca tek seferde verilebilmesi için gerekli olan yüksek dozun sık karşılaşılan yan etkileri vardır. Günümüzde Klinik araştırmalarda İnterferon Alfa KML hücrelerine karşı ilave bağışıklık sistemi etkisini tetikleme amacı ile BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte test edilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri anne karnındaki bebeğe zarar verebileceği için hamilelik süresince kullanılmamalıdır. Bu nedenle, doğuma kadar hastalığı kontrol etmek için interferon alfa kullanmak faydalı olabilir.

5. Hidroksiüre

Hidroksiüre, tirozin kinaz inhibitörleri ile bir tedaviye başlamadan önce, ör; KML tanısı onaylanana kadar veya tanı sırasında kan sayımı çok yüksekse kısa bir süre kullanılabilen oral bir kemoterapidir. Akyuvar sayısını azaltır.

KML tedavisindeki hedefler

KML hastaları tedavilere farklı şekillerde yanıt vermektedir ancak size ve doktorunuza tedavinizin işe yarayıp yaramadığını gösteren, belirlenebilecek genel hedefler ve dönüm noktaları bulunmaktadır. Örneğin:

- Kan sayımını normale döndürmek (hematolojik yanıt)

- Philadelphia kromozomunun (tam sitogenetik yanıt) yok oluşuna ve BCR-ABL (çeşitli moleküler yanıt dereceleri) seviyesinin düşmesine göre belirlenen lösemi hücrelerini ortadan kaldırmak veya azaltmak

Aşağıdaki bölümler ve tablolar European LeukemiaNet (ELN) aracılığıyla bir araya gelen 32 KML uzmanının yayınladığı Kronik Miyeloid Lösemi yönetimi ile ilgili güncel tedavi tavsiyelerinin bir özeti.

Bunlar genel tavsiyelerdir. Sizin gerçek tedavi hedefleriniz tanı konulduğunda lösemnin durumu, yaşıınız, yaşadığınız yan etkiler, tedaviye verdiğiniz yanıt ve genel sağlığınız gibi unsurlara bağlı olarak zaman içinde değişebilir. Tedaviniz boyunca doktorunuz kan ve kemik iliği testleri ile hastalığınızı takip edecektir. Bu testler doktorunuzun tedavi hedeflerinize ne derece ulaştığınızı değerlendirmesine yardımcı olacaktır.

Tanı sırasındaki risk puanları

Yaşıınız, dalağınızın büyüklüğü veya belirli kan hücresi sayımları gibi birkaç özellik, sizin tirozin kinaz inhibitörleri ile uygulanan tedaviye vereceğiniz yanıtı ve tedavinin sonucunu etkileyebilir. Herhangi bir tedaviye başlamadan önce bu özelliklerin değerlendirilmesi gerekir ve bunlara temel prognostik faktörler denir. Bu değerler, KML tanısı konulduktan sonra düşük veya yüksek riskli olduğunuzu belirleyen göreceli risk puanınızı hesaplamak için kullanılır. Risk seviyenizi bilmek doktorunuzla birlikte sizin için doğru tedaviyi seçmenize yardımcı olur.

Risk puanınızı hesaplamak için kullanılan üç prognostik sistem bulunmaktadır: Sokal, Hasford ve EUTOS. Üç sistemin eşit değere sahip olduğu kabul edilmektedir.

Tanı konulduğunda var olan ve daha az tercih edilen prognoza işaret eden diğer faktörler de bulunmaktadır. Bu faktörler, Philadelphia kromozomu üzerindeki ilave özel kromozomal değişiklikleri, örneğin 8 ve 19 trizomisi, içerir ve "Majör Rout" kromozomal değişiklikler olarak adlandırılır.

KML tedavisindeki dönüm noktaları

Yanıt tanımları

'Yanıt' kelimesi, hastalığının tedaviye nasıl yanıt verdiğini açıklar.

İdeal yanıt

Tedaviye yanıtın, genel nüfusun sağkalım oranına uyumlu bir iyileşme sağlayacak şekilde seyrettiği anlamına gelmektedir. Tedaviyi değiştirmeyi gerektiren bir belirti bulunmamaktadır.

Başarısızlık

Belirli bir tedavinin, uzun vadede başarılı olmayacağı anlamına gelmektedir. Bu nedenle, tedavi değiştirilmelidir. Doktorunuzla birlikte eğer mümkünse başka bir tedaviye geçme seçeneğini görüşmeniz gerekiyor.

Uyarılar

Hastalığının belirli bir tedaviye gerektiği gibi yanıt vermediğinin işaretleridir. Doktorunuz sizi daha sık kontrol etmeli ve bu uyarı işaretlerinden faydalanarak tedavi değişikliğinin gerekip gerekmediği konusunda karar vermelidir.

KML tedavisinin hedefi, hastalığın Remisyonunu sağlamaktır. KML hastalığında Remisyon şu şekilde tanımlanır:

- **Tam hematolojik yanıt - THY- (CHR)** Kan hücresi sayımı normale döner ve testlerde artık hiçbir olgunlaşmamış akyuvar hücresine rastlanmaz. Ayrıca, eğer dalak büyüdüyse normal boyutuna geri döner.
- **Tam sitogenetik yanıt - TSY - (CCyR)** Kemik iliği hücrelerinin sitogenetik tetkik ile yapılan analizinde Philadelphia kromozomuna sahip hiçbir hücre bulunmaz.
- **Majör moleküler yanıt - MMY- (MMR)** — PCR (çok az miktarda genin belirli kısımlarını tespit etmeyi ve saymayı mümkün kılan bir kan testidir) ile hala BCR-ABL tespit edilmektedir ancak seviyesi çok düşüktür (BCR-ABL seviyeleri %0,1'in altında). Doktorlar bunu mükemmel bir yanıt olarak kabul ederler.

- **Derin moleküler yanıt – MY4 veya MY4.5**— PCR testi hala KML tespit eder ancak seviyesi çok düşüktür, teknik tespit etme sınırına yakındır (BCR-ABL seviyeleri MR4 için %0,01'in ve MR4.5 için de %0,0032'nin altındadır).
- **Moleküler olarak tespit edilemeyen hastalık** — PCR testi kanda veya kemik iliğinde BCR-ABL tespit edemez. Ancak, KML hastalığına sahip olan çoğu insan hala teknik olarak tespit edilemeyen az miktarda bir BCR-ABL'ye sahip olabilir.

Kanser hastalarının aksine, Remisyondaki KML hastaları iyileşmiş olmazlar ve aylık olarak uygun, yüksek kaliteli bir takip altındaki bireysel hastalar dışında mevcut bilgilerimiz kontrollü klinik çalışmaların dışarısında tedavinin sonlandırılmasını tavsiye edemez. Testlerde hücrelerinizde hiçbir KML izine rastlanmasa bile hastalık tekrar belirip ve nüks edebilir.

Doktorunuz, vücudunuzun hastalığa ve tedaviye yanıtını takip edebilmek için çeşitli zamanlarda testler yaptırmanızı isteyecektir. Tablo 1'de, Remisyonda iseniz laboratuvar sonuçlarınızın nasıl görüneceği ve ne sıklıkla test edileceğiniz gösterilir. Takip işlemi bir moleküler veya sitogenetik test ya da her ikisi ile birlikte yapılabilir. **Tablo 1.**

Remisyon		Test
Tam Hematolojik Yanıt THY (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosit sayımı < 450.000/μL • Akyuvar < 10.000/μL • Olgunlaşmamış granüositler olmadan ve < %5 bazofil ile kan değeri farkı • Elle hissedilemeyen dalak 	Tanı esnasında kan testi. Daha sonra, tam hematolojik yanıt alınana kadar her 15 günde bir. En az 3 ayda bir veya gerekli sıklıkta test.
Sitogenetik Yanıt Sıfır	Hücrelerin > %95'inde Philadelphia kromozomu var	Sitogenetik test. Tam sitogenetik yanıt alınana kadar tanı sırasında kemik iliği örneğinde ve devamında 3, 6 ve 12'nci aylarda kemik iliği üzerinde yapılan sitogenetik inceleme. 12 aydan sonra, moleküler incelemede major moleküler yanıt elde edildiği takdirde, kemik iliği örneğinde sitogenetik test çalışılması gereği sadece moleküler testin standardize edilmemiş olması durumunda bulunmaktadır. Uyarı işaretlerinin olması durumunda tüm sitogenetik ve moleküler testleri ayda bir tekrarlayın. Tedavi başarısızlığı ile akselere ya da blastik evreye progresyon durumlarında, moleküler testler (PCR), mutasyon analizi ve kemik iliğinden sitogenetik inceleme mutlaka yapılmalıdır.
Minimal	Hücrelerin %66-95'inde Philadelphia kromozomu var	
Minör	Hücrelerin %36-65'inde Philadelphia kromozomu var	
Kısmi (PCyR)	Hücrelerin %1-35'inde Philadelphia kromozomlu	
Tam (CCyR)*	Hiçbir hücrede Philadelphia kromozomu yok (en az 20 hücrede)	
Majör Moleküler Yanıt MMY (MMR)	uluslararası ölçekte (IS) \leq %0,1 BCR-ABL	Moleküler test (PCR): MMR (BCR-ABL \leq %0,1) alınana ve onaylanana kadar her 3 ayda bir. Daha sonra en az her 3-6 ayda bir.
Derin moleküler Yanıt MR ^{4,0}	< %0,01 BCR-ABL (IS) ile tespit edilebilir hastalık veya numunede > 10.000 ABL gen kopyası ile tespit edilebilir hastalık	
MR ^{4,5}	< %0,0032 BCR-ABL (IS) ile tespit edilebilir hastalık veya numunede > 32.000 ABL gen kopyası ile tespit edilebilir hastalık	
Tespit edilemeyen	PCR testi kandaki hiçbir BCR-ABL genini tespit edemez	
Mutasyon analizi	Mutasyon yok	Sadece ilerleme, başarısızlık veya uyarı durumunda Sanger dizi analizi ile Mutasyon analizi (mutasyonları tespit eden özel bir tekniktir) önerilir.

≤ daha az veya eşit anlamına gelir; > daha çok anlamına gelir

* Bu aynı zamanda, kan hücrelerindeki Philadelphia kromozomunu tespit etmenin bir başka yöntemi olan Floresan In Situ Hibridizasyonu (FISH) ile de ölçülebilir.

İlk basamak tedavisinde yanıt düzeyleri ve uyarılar

Kronik KML aşamasında mısınız ? Tanı konulduktan sonra ilk tirozin kinaz tedavisi olarak günde bir kez 400 mg imatinib veya günde bir kez 100 mg dasatinib veya günde iki kez 300 mg nilotinib mi alıyorsunuz? Tedavi hedeflerinin tanımları için Tablo 2'ye bakın.

Tablo 2.

Zaman	İdeal yanıt	Uyarılar	Başarısızlık
Tanı konulduğunda	(Bu aşamada geçerli değildir)	Sokal/EUTOS/ Hasford puanına göre yüksek risk veya Philadelphia kromozomu olan hücrelerde ilave majör kromozom değişiklikleri*	(Bu aşamada geçerli değildir)
3 ayda	PCR testinde BCR-ABL ≤ %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler ≤ %35	PCR testinde BCR-ABL > %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler %36-95	Tam hemotolojik yanıt yok ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler > %95
6 ayda	PCR testinde BCR-ABL < %1 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücre yok	PCR testinde BCR-ABL %1-10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler %1-35	PCR testinde BCR-ABL > %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler > %35
12 ayda	PCR testinde BCR-ABL ≤ %0,1	PCR testinde BCR-ABL %0,1-1	PCR testinde BCR-ABL > %1 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan en az 1 hücre
Daha sonra ve tedavi sırasında herhangi bir zaman	PCR testinde BCR-ABL ≤ %0,1	Philadelphia kromozomu olmayan hücrelerdeki ilave majör kromozom değişiklikleri (ör; kromozom 9 ve 22'de değişiklik olmamasına rağmen kromozom 7'de anormallikler)	<ul style="list-style-type: none"> Tam hematolojik yanıt tam sitogenetik yanıt veya MMY kaybı** Mutasyonlar Philadelphia kromozomu olan hücrelerde ilave majör kromozom değişiklikleri

* Philadelphia kromozomu olan hücrelere Ph pozitif hücreler veya Ph+ hücreler de denir; Philadelphia kromozomu olmayan hücrelere Ph negatif hücreler veya Ph- hücreler de denir;

** İki molekül testte art arda birinin BCR-ABL seviyesi ≥ %1 olan MMY (Majör Moleküler Yanıt) kaybı onaylanmalıdır.

İkinci basamak tedavisinde yanıt düzeyleri ve uyarılar

Başka bir tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviyi takiben bir terapi olarak dasatinib, nilotinib, bosutinib veya ponatinib mi alıyorsunuz? Tedavi hedeflerinin tanımları için Tablo 3'e bakın. Bu tanımlar nilotinib ve dasatinib ile ilgili gönderilen verilere dayanılarak oluşturulmuştur ve daha fazla veri elde edilene kadar bosutinib ve ponatinib için de geçici olarak geçerlidir. Bu tanımlar, diğer iki tirozin kinaz inhibitörünün başarısız olmasından sonraki tedavi için kullanılamaz.

Tablo 3.

Zaman	İdeal yanıt	Uyarılar	Başarısızlık
Başlangıçta (= ikinci basamak tedavisine başlamadan hemen önce)	(Bu aşamada geçerli değildir)	Hematolojik yanıt kaybı yok veya kayıp var, ya da 1. basamak tirozin kinaz inhibitörlerine tam sitogenetik yanıt kaybı veya Sokal/EUTOS/Hasford puanına göre yüksek risk	(Bu aşamada geçerli değildir)
3 ayda	PCR testinde BCR-ABL ≤ %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler ≤ %65	PCR testinde BCR-ABL > %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler %66-95	Tam hematolojik yanıt yok ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler > %95 ya da yeni mutasyonlar
6 ayda	PCR testinde BCR-ABL ≤ %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler < %35	Sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler %35-65	PCR testinde BCR-ABL > %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler > %65 ve/veya yeni mutasyonlar
12 ayda	PCR testinde BCR-ABL < %1 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücre yok	PCR testinde BCR-ABL %1-10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler %1-35	PCR testinde BCR-ABL > %10 ve/veya sitogenetik testinde Philadelphia kromozomu olan hücreler > %35 ve/veya yeni mutasyonlar
Daha sonra ve tedavi sırasında herhangi bir zaman	PCR testinde BCR-ABL ≤ %0,1	Philadelphia kromozomu olmayan hücrelerdeki ilave majör kromozom değişiklikleri (ör; kromozom 7'de anormallikler) ya da PCR testinde BCR-ABL > %0,1	<ul style="list-style-type: none"> Tam hematolojik yanıt kaybı tam/kısmi sitogenetik yanıt kaybı yeni mutasyonlar MMY kaybı Philadelphia kromozomu olan hücrelerde ilave majör kromozom değişiklikleri

* İki moleküler testte art arda birinin BCR-ABL seviyesi ≥ %1 olan MMY (Majör Moleküler Yanıt) kaybı onaylanmalıdır.

Kronik aşamada tedavi seçimi

KML hastalığının kronik fazında mısınız? Kök hücre nakli de dahil olmak üzere ilk, ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçeneklerini öğrenmek için Tablo 4'e bakın. İlaç seçimi hastalığın karakteristik özelliklerine, genel durumunuza, her ilacın farklı yan etkilerine ve diğer faktörlere göre değişir.

Tablo 4.

Tedavi basamağı	Hangi hasta?	Hangi tedavi?
1. basamak	Tüm hastalar	Günde bir kez 400 mg imatinib, günde iki kez 300 mg nilotinib veya günde bir kez 100 mg dasatinib. Hastaların ve kardeşlerin HLA türünü* belirleme işlemi sadece uyarı durumunda yapılmalıdır (yüksek risk, Philadelphia kromozomu olan hücrelerde ilave majör kromozom değişiklikleri).
2. basamak (imatinib, nilotinib veya dasatinib sonrasında)	Toksosite ve intolerans yaşayan hastalar	<i>İntolere hastalarda:</i> 1. basamak için onaylanan diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden birine standart dozda geçin. <i>Dirençli hastalarda:</i> Daha yüksek bir doz (günde iki kez 400 mg imatinib, günde iki kez 400 mg nilotinib, günde iki kez 70 mg veya günde bir kez 140 mg dasatinib). Olası mutasyonları, önceki tedavilerin yan etkilerini ve oluşabilecek ikincil hastalıkları dikkate alın. İmatinib dozunu yükseltmek yerine ilaç değiştirmek tercih edilir.
2. basamak (imatinib sonrasında)	Tedavi başarısızlığı yaşayan hastalar	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (günde bir kez 500 mg) veya ponatinib (günde bir kez 45 mg). Hastaların ve kardeşlerin HLA türünü belirleyin.
2. basamak (nilotinib sonrasında)	Tedavi başarısızlığı yaşayan hastalar	Dasatinib, bosutinib veya ponatinib. Hastaların ve kardeşlerin HLA türünü belirleyin. Kök hücre naklini değerlendirin.
2. basamak (dasatinib sonrasında)	Tedavi başarısızlığı yaşayan hastalar	Nilotinib, bosutinib veya ponatinib. Hastaların ve kardeşlerin HLA türünü belirleyin. Kök hücre naklini değerlendirin.
3. basamak (iki tirozin kinaz inhibitörü sonrasında)	İki tirozin kinaz inhibitörüne yanıt veremeyen ve/veya intolere olan hastalar Tüm uygun hastalar	Kalan tirozin kinaz inhibitörlerinden herhangi biri. Elverişli durumlarda kök hücre nakli tavsiye edilebilir.
Herhangi bir basamak	T315I mutasyonu taşıyan hastalar	Ponatinib. Hastaların ve kardeşlerin HLA türünü belirleyin. Kök hücre naklini değerlendirin.

* İnsan lökosit antijenleri (HLA), vücudunuzun çoğu hücresinde bulunan özel belirteçlerdir. Bağışıklık sisteminiz hangi hücrelerin vücudunuza ait olduğunu ve hangilerinin olmadığını anlamak için bu belirteçleri kullanır. HLA türünü belirleme çalışması, hastanın belirteçleri ile kök hücre donörünün belirteçlerinin ne kadar uyumlu olduğunu gösterir. Uyum ne kadar yüksek olursa bağışlanan bağışıklık hücrelerinin hastanın hücrelerine saldırma olasılığı da o kadar düşük olur.

Akselere evrede tedavi seçimi

Hastalığınızın akselere veya blastik fazındaysanız tedavi seçenekleri hakkında bilgi almak için Tablo 5'e bakın.

Tablo 5.

Akselere evre ve Blastik Evre	Hangi hasta?	Hangi tedavi?
Akselere Faz ve Blastik Faz, yeni tanı koyulmuş	Hiç BCR-ABL inhibitörü kullanmamış hastalar	<ul style="list-style-type: none">Günde iki kez 400 mg imatinib, günde iki kez 70 mg veya günde bir kez 140 mg dasatinibTüm blastik evre hastaları için ve ideal yanıt alamayan akselere faz hastaları için kök hücre nakliKök hücre naklinden önce kemoterapi gerekli olabilir
Kronik fazdan progrese olacak şekilde akselere ve blastik faz	Önceden bir BCR-ABL inhibitörü kullanan ve ilerleme görülen hastalar	<ul style="list-style-type: none">İlerlemeden önce kullanılmayan herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü (T315I mutasyonu durumunda ponatinib), aynı anda kemoterapi ile veya değil, ardından tüm uygun hastalarda kök hücre nakliKontrolsüz, dirençli blastik evre durumunda allojeneik kök hücre nakli tavsiye edilmez. Bu hastalar için kemoterapi ve/veya palyatif (hafifletici) bakım daha uygun olabilir.

Tedaviyi durdurmak

ELN uzmanları, tedaviye ideal bir yanıt veren KML hastalarının tavsiye edilen standart ilaç dozunu süresiz olarak almaya devam etmelerini tavsiye etmektedir. En az iki yıldır derin moleküler yanıt veren bazı hastalarda imatinib kullanımını kesmeye yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu hastaların yaklaşık %40'ı aynı yanıtı vermeye devam etmiştir. Buna günümüzde Tedavisiz Remisyon deniyor. Bu hastalar bir ila dört yıl boyunca takip edilmiştir. Ancak, halihazırda bu durumdaki hastaların tedavilerine devam etmemelerini önerebilecek iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalar yoktur. Bu tarz çalışmalara ve tedaviyi kesmeye alternatif olarak imatinib kullanımını aralıklı hale getirmeye yönelik çalışmalara devam edilmektedir.

Eğer aylık olarak düzenli aralıklarla yüksek kaliteye sahip ve onaylı moleküler takip sağlanırsa bazı hastalar için klinik çalışmaların dışında tedaviyi kesmek de düşünülebilir. Bu, özellikle çocuk sahibi olmayı düşünen kadınlar için çok önemlidir, çünkü tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı bir tedavi sürerken hamile kalmak kesinlikle önerilmemektedir.

Yan etki türleri

Farklı ilaçların farklı yan etkileri bulunmaktadır. Aynı şey farklı tirozin kinaz inhibitörleri için de geçerlidir. Doktorunuz sizin KML hastalığınızın yanı sıra KML ile ilgili olmayan diğer sağlık sorunlarınızı da hesaba katarak tedaviniz için bir ilaç seçerken bu durumu da dikkate alacaktır.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin yan etkileri üç genel gruba ayrılabilir:

1. İlk grupta, genellikle tedavinin ilk aşamasında oluşan majör yan etkiler bulunmaktadır. Bu yan etkiler idare edilebilir ancak geçici olarak tedaviye ara vermeniz veya dozu azaltmanız gerekir. Yaklaşık on hastadan birinde tedaviye kalıcı olarak ara vermek gerekir.
2. İkinci grupta, tedavinin erken dönemlerinde oluşan ve kalıcı hale gelerek kronikleşebilen minör yan etkiler bulunmaktadır. Bunlar da idare edilebilir ve tolere edilebilir ancak yaşam kalitenizi olumsuz etkiler. Bunlar hastaların ilaçlarını belirlenen programa uygun olarak almalarını önler ve bu durum tedavinin başarısız olmasının temel sebebidir. Bu yan etkilerin pek çoğu, oluşma sıklıkları ve şiddetleri farklı olmakla birlikte tüm tirozin kinaz inhibitörlerinde ortaktır. Bu nedenle bazı hastalarda tirozin kinaz inhibitörünü değiştirmek faydalı olabilir.

3. Üçüncü grupta, uzun vadede kalp ve kan damarlarını, solunum sistemini, pankreas, bağışıklık sistemi veya metabolizmayı etkileyen geç dönem komplikasyonları (doğrudan ilacın etkisiyle ilgili olmayan komplikasyonlar) bulunmaktadır.

Tüm tirozin kinaz inhibitörleri kalbi etkileyebilir ve kalp rahatsızlığı olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu nedenle, geçmişte kalp rahatsızlığınız olduysa bu durumu doktorunuza söylemelisiniz.

Nilotinib, özellikle arterlerle ilgili hastalıklarla bağlantılıdır. Dasatinib, özellikle akciğer ve akciğer zarı (akciğerinizin etrafını saran ve göğüs boşluğunuzun içini kaplayan ince bir doku tabakasıdır) komplikasyonları ile bağlantılıdır. Güncellenmiş ELN Tavsiyeleri'nin yayınlandığı 2013 yılında bosutinib ve ponatinib yan etkilerine ilişkin çok az veri bulunmaktaydı; o zamandan beri bu ilaçların yan etkilerine ve yönetimine ilişkin bazı kesin veriler yayınlandı.

İkinci nesil tirozin kinaz inhibitörlerinin geç dönem veya uzun vadedeki yan etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Tüm hastalar sürekli olarak takip edilmelidir.

Aktif bir hasta olun

Dikkate alınacak unsurlar ve ipuçları

Bu tavsiyeler tıbbi önerilerin yerini alması için hazırlanmamıştır ancak sizin KML tedavisini, testlerini ve sonuçlarını daha iyi anlamanızı sağlayacaktır. En iyi sonuçlara ulaşmak için aktif bir hasta olmayı deneyebilirsiniz. Şu ipuçlarını dikkate alın:

1. **Hastalığınızı iyi bilen ve pek çok KML hastasını tedavi etmiş** bir doktor bulun. Bu durum, eğer hastalığınız ilerlediyse, test sonuçlarınız net değilse veya aldığınız tedavi ağır ya da beklenmedik yan etkilere sebep olduysa son derece önemlidir. Deneyim önemlidir.
2. **Hastalığının her aşamasında doktorunuzla mutlaka konuşun**, özellikle de tedaviyi durdurmadan veya değiştirmeden önce. Anladığınız cevapları alana kadar sormaya devam edin.
3. **Tedavi hedeflerinizi bilin.** İlaç tedavisi geçmişinizi ve test sonuçlarınızı kaydedebilirsiniz.
4. **Doktorunuzun tedavinin gidişatını takip ettiğinden emin olun.** KML, kontrol edilmediği takdirde hayati tehlike yaratan bir hastalık olduğu için düzenli kontrollerinizi sakın kaçırmayın.
5. **Yan etkiler mi yaşıyorsunuz?** Bunları not edin ve bir sonraki görüşmenizde doktorunuzla konuşun. Doktorunuz yan etkilerle başa çıkmanıza yardımcı olabilir ancak bunun için şikayetlerinizi dile getirmeniz gerekiyor.
6. **Doktorunuza klinik çalışmaların sizin için bir seçenek olup olmadığını sorun.** Bazı durumlarda bu sadece sizin için değil, gelecekteki KML hastaları için de faydalı olabilir.
7. **Tedavinin sonuç vermesi için sabırlı olun.** Yeni bir tedaviye geçme kararı sağlam verilere dayanılarak verilmelidir. Eğer test sonuçlarınız net değilse tekrar test yaptırmak iyi olacaktır.
8. **Sadece alınan ilaçlar faydalı olabilir.** İlaçlarınızı reçeteye uygun olarak aldığınızdan emin olun. KML tedavisini reçeteye uygun olarak sürdürmeme durumunun KML tedavisinin başarısını tehlikeye attığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tedaviyi bırakmadan veya atlamadan önce endişelerinizi doktorunuzla paylaşın.
9. **Destek alın ve deneyimlerinizi paylaşın.** Hastalığı yaşayan diğer insanlarla ve KML hastalarına yönelik destek grupları ile iletişime geçin – 70'ten fazla ülkede KML grupları bulunmaktadır. Dünya genelindeki KML destek gruplarının bir listesine ulaşmak için CML Advocates Network sitesini ziyaret edebilirsiniz: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Ailenize ve arkadaşlarınıza, nasıl yardımcı olabileceklerini anlatın.** Doktorla olan bir sonraki görüşmenize dinlemeye ve not almaya yardımcı olması için ailenizden bir kişiyi veya bir arkadaşınızı getirebilirsiniz. Unutmayın—bu yolu yalnız yürümek zorunda değilsiniz.

Bir KML destek grubu mu arıyorsunuz?

Hasta destek grupları diğer KML hastaları ile iletişim kurmanıza, hastalığınızı daha iyi anlamanıza, faydalı bilgiler edinmenize veya ikinci bir görüş almak için deneyimli bir doktor bulmanıza yardımcı olabilir. Ülkenizde bir grup bulmak için buradaki CML Advocates Network grup listesini ziyaret edin:

<http://www.cmladvocates.net/members>

Notlar

Bu CML Advocates Network özeti, "Kronik miyeloid lösemi yönetimine yönelik European LeukemiaNet tavsiyeleri" *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 makalesi esas alınarak hazırlanmıştır*. Bu makale 2013 yılında *Blood* adlı tıp dergisinde yayınlanmıştır (Baccarani, M et al: Blood, 2013; Vol. 122: 872-84). Doktorunuz, üniversite kütüphaneniz veya hasta grubunuz size bu makalenin orijinal bir kopyasını temin edebilir.

Çalışma grubu, bu özeti hazırladığı ve düzenlediği için Marion Alzer'e teşekkürlerini sunar.

Başmakale içeriğinin tamamı ve son hali tamamen, Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, İsviçre bünyesinde yer alan CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net/>), sorumluluğundadır. Proje yönetimi, tercüme maliyetleri ve baskı sınırsız Bristol-Myers Squibb tarafından CML Advocates Network'e verilen sınırsız bir eğitim hibesi ile finanse edilmiştir.

Versiyon: 19 Eylül 2014 (v3.4/2014)