

# KML ile Yaşayan İnsanların Tedavisi İçin Tavsiyeler

Kronik miyeloid lösemi tedavisi için European LeukemiaNet 2020 tavsiyelerinin hasta-dostu bir özeti

 CML Advocates Network  
tarafından yayınlanmıştır

## İçindekiler

|  |    |
|--|----|
| İçindekiler .....  | 1  |
| Çalışma Grubunun Önsözü .....                                | 2  |
| Giriş .....  | 3  |
| Tanı yöntemleri .....  | 3  |
| Farklı popülasyonlarda KML (epidemioloji) .....              | 3  |
| Tanı zamanında prognostik faktörler .....                    | 4  |
| Yanıt tanımları .....  | 4  |
| Takip, tedaviye yanıtlar ve kilometre taşları .....          | 5  |
| Halen mevcut KML tedavileri .....                            | 6  |
| Başlangıç tedavisi .....                                     | 6  |
| Imatinib (Glivec® veya Gleevec® veya jenerik imatinib) ..... | 7  |
| Dasatinib (Sprycel®) .....                                   | 7  |
| Nilotinib (Tasigna®) .....                                   | 7  |
| Bosutinib (Bosulif®) .....                                   | 7  |
| Radotinib (Supect®) .....                                    | 8  |
| Interferon alpha (IFN $\alpha$ ) .....                       | 8  |
| Jenerik .....  | 8  |
| TKI maliyetleri ve maliyet verimliliği .....                 | 8  |
| İkinci basamak tedavi .....                                  | 8  |
| İkinci basamağın ötesinde tedavi .....                       | 8  |
| Ponatinib (Iclusig®) .....                                   | 9  |
| Toksosite, yan etkiler ve komplikasyonlar .....              | 10 |
| Dirençli BCR-ABL mutasyonları için tedavi seçenekleri .....  | 11 |
| İleri evre KML için tedavi .....                             | 11 |
| Kök hücre nakli .....  | 12 |
| Yaşam kalitesi .....   | 12 |
| Tedavisiz remisyon .....                                     | 12 |
| Hamilelik ve ebeveynlik .....                                | 13 |

## Çalışma Grubunun Önsözü

**Kronik Miyeloid Lösemi (KML)** ender görülen bir kan ve kemik iliği kanseridir. KML kemik iliğinin kök hücrelerinde başlayan bir lösemi tipidir. Kök hücreler normalde olgunlaştıkları zaman başlıca üç kan hücresi türünden birine dönüşür: beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri veya trombositler. Kök hücreler anormal hale geldiği ve çok fazla beyaz kan hücresi üretildiği zaman, KML başlar. Zaman içinde KML hücreleri kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alır ve bu da kemik iliğinin sağlıklı kan hücreleri üretmesini engeller. Hastalık ilerledikçe, normal beyaz kan hücrelerinin sayısı azalır.

KML'nin üç aşaması vardır:

**Kronik evre (CP)** – Bu, bedenin çok fazla beyaz kan hücresi ürettiği başlangıç aşamasıdır. Bu evre aylar veya yıllar boyunca sürebilir. Eğer semptomlar görülürse, bunlar olasılıkla hafif ve kolaylıkla gözden kaçabilecek nitelikte olacaktır.

**Akselere (hızlanmış) evre (AP)** – Tedavisiz bırakılması halinde KML hücreleri daha fazla biyolojik değişime uğrayabilir ve hastalık daha ileri bir aşamaya doğru ilerleyebilir.

**Blastik evre (BP)** – Bu evrede, kanda veya kemik iliğinde var olan blast adı verilen olgunlaşmamış lösemi (kanser) hücreleri, %20 veya üstü oranda daha fazladır, hastalık ağırlaşır ve hasta genellikle kendisini iyi hissetmez.

İnsanlarda her hücre normalde 23 çift kromozom içerir ve bu kromozomların her biri binlerce gen içerir. KML hücrelerinde, 9. kromozomun bir parçası, 22. kromozomun bir parçasıyla birleşir. Bu da Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılan kromozomun oluşumuna yol açar. Bunun bir sonucu olarak, normalde 9. kromozomun üzerinde bulunan *ABL1* adlı bir genin bir kısmı, 22. kromozomun üzerinde bulunan *BCR* adlı bir genin bir kısmıyla birleşir. Bunun sonucunda, 22. kromozomun üzerinde *BCR-ABL* adı verilen anormal bir gen meydana gelir. Bu gen, bir tirozin kinazın işlevine sahip olan bir proteinin üretimini kontrol eder. Tirozin kinazlar normalde hücrelerin bölünüp çoğalmasına yardımcı olur. Ancak anormal gen, çok fazla beyaz kan hücresi üreten bir tirozin kinaz oluşturur. Bu anormal tirozin kinaz faaliyetini bloke etmeyi hedefleyen tedavi, KML tedavisinde devrim yaratmıştır.

Kamu tarafından finanse edilen bir araştırma ağı olan **European LeukemiaNet (ELN)**, ilk olarak 2006'da **KML tedavisi için tavsiyeler** sunmuş ve bunu 2009, 2013 ve tekrar 2020'deki güncellemeler izlemiştir. Yetişkin KML hastaları için mevcut öneriler, yayın sırasında mevcut en iyi bilimsel verilere dayalı olarak Avrupa, Amerika ve Asya-Pasifik'ten 34 KML uzmanı tarafından kabul edilmiştir. ELN, bu tavsiyeleri, KML hakkındaki anlayışı geliştirmek amacıyla doktorlar ve hastalar için hazırlamıştır.

ELN tavsiyelerine yönelik 2020 güncellemesi, yeni tedavi seçeneklerinin mevcut olduğu gerçeğini yansıtmaktadır. Özellikle, bir tirozin kinaz inhibitörünün (TKI) ilk jenerik formülasyonu KML için onaylanmıştır. Yeni bir uzun vadeli hayatta kalma puanı (ELTS) da dâhil edilmiş ve yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Tanı testleri şimdi daha ayrıntılı bir şekilde tarif edilmektedir. Mümkün olduğu sürece, tedaviye yanıtın kantitatif polimeraz zincir tepkimesi (PCR) ile takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Tedavinin kesilmesi ve tedavisiz remisyona (TFR) ulaşılması, sık, yüksek kaliteli moleküler takibe erişimi olan elverişli hastalar için bir hedef olarak görülebilir. Şimdi aile planlaması için yeni tavsiyeler de mevcuttur.

ELN tavsiyelerini sizin için özetledik. Bunları, hastalığınızı ve tedavi seçeneklerinizi doktorunuzla birlikte ele almak için kullanabilirsiniz. Bu özet aşağıdaki hasta avukatlarından oluşan çalışma grubu tarafından hazırlanmıştır:

- **Denis Costello**, (Çalışma Grubu Başkanı), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Almanya
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / İsrail KML Örgütü, İsrail
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Çek Cumhuriyeti
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, İtalya
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Almanya
- **Rita Christensen**, LYLE – Lenfoma, Lösemi ve MDS için Hasta Örgütü, Danimarka
- **Jelena Cugurovic**, Sırbistan KML Birliği, Sırbistan
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Lösemi Bakımı, Birleşik Krallık

Bu özet, aşağıdaki uzmanlar tarafından gözden geçirilmiştir:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Almanya
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Bordeaux Üniversitesi ve Bergonié Enstitüsü, Fransa
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Torino Üniversitesi, İtalya
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi, Seattle, ABD
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Tıp Merkezi, Petah Tikva, İsrail

## Giriş

Kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisi son yıllarda değişim geçirmiştir. KML, hayatı tehdit eden bir kanser türünden, yönetilebilir bir hastalığa evrilmiştir. Çoğu hasta, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) olarak adlandırılan yüksek etkili ilaç sınıfından faydalanabilmektedir. Şu anda birkaç TKI mevcuttur. Ancak tedavi pahalıdır ve komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalık, her bir hastanın spesifik ihtiyaçlarına göre tedavi sunmak üzere özel olarak eğitim görmüş doktorlar tarafından yönetilmelidir.

Kronik evre KML'ye sahip birçok hasta tedaviye olumlu cevap vermekte ve neredeyse normal bir ortalama ömre erişmektedir. Bazı hastalar istikrarlı bir derin moleküler yanıt (DMR) ulaşabilmektedir. Bu hastalar TKI almayı kesmeye ve yaşamlarına ilaçlardan bağımsız bir şekilde devam etmeye uygun durumda olabilmektedir. Buna tedavisiz remisyon (TFR) adı verilmektedir. Bu tedavi hedefi yalnızca, etkili ilaçlara ve kaliteli bir takibe erişimi olan az sayıdaki hasta için mevcuttur. Çoğu hasta için tedavinin başlıca hedefleri, majör moleküler yanıt (MMR) ve normal sağ kalıma ulaşmayı içermektedir.

## Tanı yöntemleri

Bir kişinin KML hastası olup olmadığını teyit etmek üzere bazı test ve muayeneler gerçekleştirilir. Bunlar aşağıdakileri içermektedir:

- **Fiziki muayene** – Doktorunuz sizi, özellikle de dalak ve karaciğerinizin boyutları açısından muayene eder. Eğer KML'niz varsa, dalağınız büyümüş olabilir.
- **Tam kan sayımı** – Farklı tiplerdeki kan hücrelerinin ve miktarlarının değerlendirmesini yapmak üzere kol damarınızdan kan alınır.
- **Sitolojik ve sitogenetik test** – İçi boş bir iğne kullanılarak bir kan iliği hücresi örneği alınır (**kemik iliği aspirasyonu**). Bu test, doktorun kemik iliğinizdeki kan hücrelerinin şeklini ve işlevlerini ve KML'nizin hangi aşamada olduğunu tespit etmesini sağlar. KML mevcut ise hasta kronik fazda (CP), hızlandırılmış fazda (AP) veya blast bazında (BP) olabilir. Blast hücrelerini kontrol etmek amacıyla doktorunuz tarafından küçük bir kemik parçası alınması da olasıdır (**kemik iliği biyopsisi**). Bu kemik örneğindeki blast hücrelerinin veya lif içeriğinin varlığı, hastanın daha yüksek bir risk altında olabileceğinin göstergesidir. Kemik iliği hücreleri, sitogenetik test kullanılarak değerlendirilir. Daha yüksek risk altındaki hastalara işaret eden Philadelphia kromozomunun ve başka kromozom anomalilerinin tespiti için **kromozom bantlama analizi (CBA)** tavsiye edilmektedir. Eğer **BCR-ABL** (KML geni) tanımlanmış ancak Philadelphia kromozomu diğer sitogenetik testlerle tespit edilememişse ve kalitatif PCR bulunamıyorsa, **floresan in situ hibridizasyon (FISH)** olarak bilinen başka bir test yapılmalıdır.
- **Kalitatif polimeraz zincir tepkimesi (PCR)** – Bu son derece hassas test, kanınızdaki ve kemik iliğinizdeki **BCR-ABL**'i tespit eder. Bu test, KML tanısı sırasında yapılmalıdır. Bunun ardından, kantitatif PCR testi kullanılır. Kantitatif test sonuçları referans değerleri olarak görev görür ve tedavinizin etkili olmasını temin etmeye yardımcı olmak üzere, **BCR-ABL** miktarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılır.
- **Elektrokardiyografi (EKG)** – Kalp hastalıkları ve kalbin sinyal iletiminde bir anormallik olup olmadığını kontrol etmek amacıyla kalbinizdeki elektrik sinyalleri kaydedilir.
- **Biyokimyasal kan profili** – Damarınızdan alınan bir kan örneği üzerinde standart tahliller yapılır. Bunun ardından sonuçlar sağlıklı bir durumu gösteren standart değerlerle karşılaştırılır.

Doktorunuz ayrıca başka tanısal prosedürlerden geçmenizi isteyebilir. Bu sizin tıbbi özelliklerinize, tıbbi geçmişinize ve sahip olabileceğiniz diğer hastalıklara bağlı olacaktır.

## Farklı popülasyonlarda KML (epidemioloji)

KML herhangi bir yaş grubundaki herhangi bir kişiyi etkileyebilir. Batılı ülkelerde hastalar ortalama olarak daha yaşlıdır (50 yaşın üstü). Afrika veya Asya'da KML, çocuklar ve ergenler de dâhil olmak üzere daha genç yaş gruplarında daha yaygındır. Bu fark, bir ülkeyi diğeri ile karşılaştırırken nüfusun yaş yapısından kaynaklanıyor olabilir.

Yaş faktörü, KML'nin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır ve tedavi kararları verildiği sırada dikkate alınmalıdır. Daha yaşlı hastaların başka hastalıklar için de tedavi görüyor olmaları olasılığı daha yüksektir. Daha genç hastalarda aile planlaması ve hamileliği ilgilendiren konular, tedavi mülahazalarında kilit öneme sahiptir.

## Tanı zamanında prognostik faktörler

KML tanısı konduğu zaman, yaşı, dalağının büyüklüğü ve diğer ölçümler, örneğin kan hücresi sayıları, TKI'lerle gerçekleştirilen tedaviye nasıl yanıt verebileceğinizi etkileyebilir. Bu prognostik faktörler, herhangi bir ilaç tedavisine başlamadan önce hesaplanmalıdır. Prognostik faktörler bir hastanın bağıl risk puanının hesaplanmasında kullanılır. Risk puanınızı bilmek, size ve doktorunuza, en iyi tedavinin seçiminde yardımcı olur.

Hastalığın ilerleme riskini hesaplamak ve KML ile sağ kalım olasılıklarını belirlemek üzere üç prognostik sistem kullanılmıştır: Sokal, Euro ve EUTOS. 2016 yılında, dördüncü bir sistem olarak, daha spesifik nitelikteki uzun vadeli sağ kalım ELTS puanı geliştirilmiştir. ELN uzmanları, eski puanlar yerine yenisini kullanmayı tavsiye etmektedir. ELTS puanı KML ile alakalı olmayan ölümleri dikkate almamakta, bundan ziyade, KML nedeniyle ölüm riski üzerine odaklanmaktadır. Bunun sebebi, günümüzde çoğu hastanın neredeyse normal bir ortalama ömre sahip olması ve KML nedeniyle ölmüyor olmasıdır.

KML tanınız sırasında mevcut olan diğer prognostik faktörler de durumunuzu etkileyebilir ve dikkatli bir şekilde takip edilmeniz gerekmektedir. Bu faktörlere, kemik iliği aspirasyon örneğinizdeki fibroz içeriği ve Philadelphia kromozomuna sahip hücrelerdeki ilave kromozom değişiklikleri (ilave kromozom sapmaları veya ACA olarak adlandırılır) dâhildir.

## Yanıt tanımları

TKI tedavisinin amacı hastalığın remiyonunu sağlamaktır: KML'de, tedaviye verilen yanıt, BCR-ABL kopyalarının (bunlara aynı zamanda transkript [suret] adı da verilir) miktarları ölçülerek değerlendirilir. Farklı yanıt düzeyleri vardır:

- **Tam hematolojik yanıt (CHR)** — Kan hücreleri sayımı normale dönmüştür. Kan tahlilleri hiçbir olgunlaşmamış beyaz kan hücresi göstermemektedir. Ayrıca eğer başta büyümüş durumda idiye, dalak normal bir boyuta geri dönmüştür.
- **Tam sitogenetik yanıt (CCyR)** — Kemik iliği hücrelerinin sitogenetik analizi, Philadelphia kromozomunu taşıyan hiçbir hücre göstermemektedir.
- **Majör moleküler yanıt (MMR)** — Kantitatif PCR testi hâlâ *BCR-ABL* varlığını tespit edebilmektedir, ancak bu daha düşük bir düzeydedir (%0,1'in altında). Bu mükemmel bir yanıt olarak kabul edilir.
- **Derin moleküler yanıt (MR4 veya MR4.5)** — PCR testi hâlâ *BCR-ABL* tespit edebilmektedir, **ancak** bu çok düşük bir düzeydedir, en düşük tespit sınırına yakındır (MR4 için %0,01'in altında ve MR4.5 için %0,0032'nin altında *BCR-ABL1*).
- **Moleküler olarak saptanamayan hastalık** — PCR testi kanda veya kemik iliğinde *BCR-ABL* tespit edemez. Ancak bir çok hastada teknik olarak tespit edilmeyen küçük miktarlarda *BCR-ABL* olabilir.

(Bu düşük düzeylerde *BRC-ABL1* tespit edemeyen bazı laboratuvarlar, hastalığı, moleküler açıdan tespit edilemez olarak tarif etmektedir. Test laboratuvarları uyguladıkları PCR testinin hassasiyetini belirtmelidirler.  $\leq$  %0,001 kadar düşük *BCR-ABL* düzeyleri tespit edilebilmektedir (bkz. Tablo 1).

Moleküler yanıt, Uluslararası Skala'ya (IS) göre standartlaştırılmış bir şekilde ölçülmektedir. Test laboratuvarı, *BCR-ABL* kopyalarının sayısını (transkript), Tablo 1'de gösterilen bir referans geninin kopya sayısına bağlı olarak değerlendirecektir (bir kontrol geni olarak *ABL1* veya uluslararası bazda kabul gören başka kontrol geni kopyaları, örneğin *GUSB* geni).

Tablo 1.

|  | MMR  | MR <sup>4</sup>                            | MR <sup>4.5</sup>                          | MR <sup>5</sup>                              |
|--|--|--|--|--|
| Alınan örnekteki referans gen kopyalarının minimum sayısı                | 10,000 <i>ABL1</i> veya 24,000 <i>GUSB</i> | 10,000 <i>ABL1</i> veya 24,000 <i>GUSB</i> | 32,000 <i>ABL1</i> veya 77,000 <i>GUSB</i> | 100,000 <i>ABL1</i> veya 240,000 <i>GUSB</i> |
| Yüzde olarak Uluslararası Skala'da <i>BCR-ABL</i> referans gen kopyaları | $\leq$ %0,1                                | $\leq$ %0,01                               | $\leq$ %0,0032                             | $\leq$ %0,001                                |

$\leq$  simgesi, eşit veya daha az anlamına gelmektedir

## Takip, tedaviye yanıtlar ve kilometre taşları

Doktorunuz bir TKI ile gerçekleştirilen tedaviye verdiğiniz yanıtı bazı testler yapmak suretiyle takip edecektir (Tablo 2'de gösterildiği şekilde). Bazı hastalar tedaviye yanıt verir ve tedavilerine devam edilir. Başka hastalar tedaviye optimal şekilde yanıt vermez veya TKI'lerine dirençli hale gelirler ve tedavi değişikliğine ihtiyaç duyarlar. Son olarak, bazı hastalar da ilaçlarını tolere edemedikleri veya bir BCR-ABL mutasyonuna sahip olabilecekleri için bir tedavi değişikliğine ihtiyaç duyarlar.

Birçok ülkede yüksek kaliteli moleküler test uygulaması mevcuttur. Tam sitogenetik remisyon elde edildikten sonra yanıtı izlemek için artık sitogenetik teste gerek yoktur. Kandaki *BCR-ABL* miktarlarını saymak için mümkün olduğu sürece kantitatif PCR kullanılmalıdır.

Tablo 2.

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Kan tahlilleri</b>   | Tam hematolojik yanıt elde edilene kadar her 2 haftada bir. Belli başlı vakalarda daha sık tahlil yapmaya ihtiyaç duyulabilir.   |
| <b>Moleküler test</b>   | <b>Kantitatif PCR:</b><br>MMR'ye ulaşıldıktan ve teyit alındıktan sonra bile en azından 3 ayda bir. Belli başlı vakalarda daha sık tahlil yapmaya ihtiyaç duyulabilir.   |
| <b>Sitogenetik test</b> | <b>Kromozom bantlama analizi (CBA):</b><br>Tedaviye yanıt vermeyen veya direnç gösteren hastalardaki veya akselere ya da blastik evreye ilerleyen hastalardaki ilave kromozom anomalilerini olasılık dışı bırakmak amacıyla, yalnızca kromozomlar arasında sıra dışı bir genetik materyal alışverişi olan (bunlara atipik translokasyon adı verilir) ve kantitatif PRC ile hesaplanamayan ender veya sıra dışı <i>BCR-ABL</i> kopyalarının görüldüğü hastalarda gerçekleştirilmelidir.<br><b>Floresan in situ hibridizasyon (FISH):</b><br>Sıra dışı <i>BCR-ABL</i> füzyon transkriptleri olan hastalarda ihtiyaç duyulabilir. |

MMR'ye ulaşan hastalar mükemmel bir yanıt elde etmişlerdir. Ancak remisyonda olmak tamamen iyileşmiş olmakla aynı şey değildir. Testler hücrelerinizde KML'nin hiçbir izini bulamıyorsa bile, hastalık nüksedebilir. Takibin çok önemli olmasının sebebi budur. Tedavinize devam etmek, hatta tedavinizi değiştirmek bile gerekli olabilir.

Tedavinizin etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan takipte aşağıdaki kilometre taşları kullanılmaktadır:

- **Optimal yanıt**, hayatta kalma şansınızın genel nüfusunkine benzer olduğu (tedavinizin, Tablo 3'te gösterilen BCR-ABL miktarında bir azalmaya yol açması) anlamına gelir. Mevcut tedavinize devam edilmelidir.
- **Uyarılar**, hastalığınızın tedaviye beklendiği şekilde yanıt veriyor olmadığının işaretleridir. Doktorunuz, tedavide bir değişikliğe ihtiyacınız olup olmadığına karar vermek için sizi daha sık bir şekilde muayene edebilir.
- **Başarısızlık**, tedavinizin etkili olmasının muhtemel olmadığı anlamına gelir. Doktorunuzla birlikte, tedaviyi değiştirmeye dair olası seçenekleri tartışmanız gerekmektedir.

Tablo 3 takibin kilometre taşlarını ve KML'deki yanıt düzeylerini göstermektedir.

Tablo 3.

| Zaman   | Optimal yanıt                       | Uyarılar  | Başarısızlık   |
|---|-------------------------------------|---|--|
| <b>Tanı Zamanında</b>                                   | Bu aşamayla ilgili değildir         | Philadelphia kromozomu olan hücrelerde yüksek riskli ilave kromozom sapmaları (ACA) ELTS puanıyla yüksek risk | Bu aşamayla ilgili değildir  |
| <b>3. ayda</b>  | PCR testinde $BCR-ABL \leq \%10$    | PCR testinde $BCR-ABL > \%10$   | PCR testinde $BCR-ABL > \%10$ eğer 1–3 ay içinde teyit edilirse  |
| <b>6. ayda</b>  | PCR testinde $BCR-ABL \leq \%1$     | PCR testinde $BCR-ABL > \%1-10$   | PCR testinde $BCR-ABL > \%10$  |
| <b>12. ayda</b>   | PCR testinde $BCR-ABL \leq \%0,1$   | PCR testinde $BCR-ABL > \%0,1-1$  | PCR testinde $BCR-ABL > \%1$   |
| <b>O zaman ve tedavi sırasındaki herhangi bir zaman</b> | PCR testinde $BCR-ABL \leq \%0,1^*$ | PCR testinde $BCR-ABL > \%0,1-1 \leq \%0,1$ oranında kayıp (MMR)*   | PCR testinde $BCR-ABL > \%1$<br>Direnç mutasyonları<br>Philadelphia kromozomu olan hücrelerde yüksek riskli ilave kromozom sapmaları (ACA) |

\* MMR'nin kaybı ( $BCR-ABL$  düzeyi  $> \%0,1$ ) aynı zamanda TFR sonrası başarısızlığın da göstergesidir.

TFR girişiminde bulunan hastalarda, optimal yanıt (herhangi bir zamanda)  $BCR-ABL \leq \%0,01$  (MR<sup>4</sup>) şeklindedir.

36 ila 48 aylık bir tedaviden sonra MMR'ye ulaşamadıysanız bir tedavi değişikliği düşünülebilir.

## Halen mevcut KML tedavileri

ELN, KML tedavisi için spesifik tavsiyelerde bulunmaktadır. Tedavi seçimi kişisel hastalık durumunuzu temel almaktadır ve tanı anındaki KML'nize bağlıdır. Doktorunuz da sizin risk puanınızı, genel sağlık durumunuzu ve diğer tıbbi koşulları değerlendirir. Tedavi hedefleriniz, sizin için en iyi terapinin belirlenmesinde dikkate alınır, ancak bu, ELN tavsiyelerinden farklılık gösterebilir. Ayrıca doktorunuz bazı ilaçların mevcut olup olmadığını ve ilaçların maddi açıdan edinilebilir olup olmadığını da dikkate almak durumunda olabilir.

Tedavi hedefleri zaman içinde değişebilir. Bazı hastalar için, sadece az sayıda veya hafif düzeyde yan etkilerin eşlik ettiği normal sağkalım veya iyi yaşam kalitesi, tedavinin hedeflerini teşkil edebilir. Başka hastalarda istikrarlı derin moleküler yanıt ve ilaçların kesilmesi, arzu edilen hedefler olabilir.

KML tedavileri genellikle öngörülen sıralamaya göre tanımlanmıştır: başlangıç tedavisi (tanı sonrasında ilk tedavi basamağı olarak verilir), ikinci basamak, üçüncü basamak, dördüncü basamak ve beşinci basamak.

## Başlangıç tedavisi

KML semptomları olan hastalar, KML tanısı kesinleşene kadar kısa bir süre için hidrokşiüre ile tedavi edilebilir. Hidrokşiüre, ağız yoluyla alınan ve beyaz kan hücrelerinin sayısını azaltan bir kemoterapidir. Hidrokşiüre, KML için birinci basamak TKI tedavisine başlamadan önce kullanılabilir.

TKI'ler,  $BCR-ABL$  tirozin kinaz aktivitesini bloke ederek çalışır.  $BCR-ABL1$ , KML'ye sebep olan gendir. TKI'ler hastalığı asgari düzeye indirebilir, sağlığı ve iyi bir yaşam kalitesini geri getirebilir. Bazı hastalar, TKI tedavisini kesmelerine olanak sağlayacak şekilde tespit edilemez  $BCR-ABL$  düzeylerine bile erişebilir.

Çeşitli TKI'ler başlangıç tedavisi için onaylanmıştır ve çoğu ülkede elde edilebilmektedir. Optimal TKI seçimine, hastanın sağlık profili,  $BCR-ABL$  mutasyonları ve hasta ile doktor arasındaki ortak karar alma sürecine dayanan tedavi hedefleri yol gösterir. Hamilelik sırasında hiçbir TKI'ye izin verilmemektedir (kontrendikedir).

### Imatinib (Glivec® veya Gleevec® veya jenerik imatinib)

Imatinib, KML tedavisi için kullanılan ilk TKI olmuştur. Birinci nesil TKI olarak adlandırılmasının sebebi budur. Imatinib ayrıca bir KML başlangıç tedavisidir de. Imatinib kullanımlı terapi, çoğu KML hastasında iyi tedavi yanıtlarıyla ve normal bir ortalama ömürle sonuçlanmaktadır. 1 yıllık bir tedavinin ardından, hastaların yaklaşık %20 ila %60'ı MMR'ye erişmiş ve 5 yıllık bir tedavinin ardından yaklaşık %60 ila %80 oranında hasta MMR'ye erişmiştir. 5 yılın ardından hastaların yaklaşık %35 ila %70'sinin DMR'ye (MR<sup>4</sup> veya daha derin) ulaşma olasılığı yüksektir. Genel olarak %90 ila %95 arasında hasta 5 yılın ardından hayatta kalmıştır ve %85'i bulan bir oran, 10 yılın ardından hayatta kalmıştır.

Kronik evre KML'de standart doz günde bir kez 400 mg'dır, ancak Imatinib iyi bir şekilde tolere edilmezse ve optimal bir yanıt elde edilirse, bu miktar 300mg'ye düşürülebilir. Akselere evre tanısı konmuş hastalarda günde iki kez 400 mg'lik bir doz düşürülebilir. Imatinib kullandığı sırada daha ileri bir evreye ilerleyen hastalar, ikinci nesil bir TKI'ye geçirilmelidir. Imatinib ile MMR'ye erişen hastalarda doz düşürülebilir (bkz. Tablo 4).

Imatinib ile tedavi edilen hastalarda, kullanımını kontrendike olan ve yaşamı tehdit eden, komplikasyonları bilinmeyen herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Ancak kalp veya böbrek işlevi zayıf olan hastalar yakından takip edilmelidir. Kas krampları ve yorgunluk hissi (bitkinlik), imatinib kullanan bazı hastaları etkileyebilir. Bedende biriken su, gastrointestinal semptomlar, eklem ağrısı ve deride döküntüler de bildirilmiştir. Bu semptomlar bir süre sonra veya hastalar imatinib almaya bir süreliğine ara verdikleri zaman ortadan kalkabilir.

### Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib, imatinibden sonra geliştirilmiştir, farklı bir biyokimyasal profile sahiptir ve bu nedenle ikinci nesil bir TKI olarak adlandırılmaktadır. Dasatinib KML için bir başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Imatinibden daha kuvvetli bir etkiye sahiptir ve bir yandan hastanın sağkalım durumu benzerlik gösterirken, daha hızlı ve daha derin bir yanıtı yol açabilmektedir. Dasatinib ayrıca imatinibe direnç gösteren belli başlı mutasyonlara karşı da etkilidir.

Onaylanan doz, KML'nin kronik evresinde günde bir kez 100 mg. ve KML'nin ileri evresinde günde iki kez 70 mg'dir. Bazı hastalar 50 mg.ye kadar ulaşan düşük dozlarla bile iyi tedavi yanıtlarına erişmiş ve daha az yan etkiyle karşılaşmıştır.

Dasatinib akciğerlere ve akciğer zarına zarar verebilir (plöropulmoner toksisite) ve akciğer veya kalp hastalığı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Bu komplikasyonlar dasatinib ile kronik terapi sonrasında da meydana gelebilir. Dasatinible bağlantılı diğer yan etkiler genellikle imatinib ile benzerlik göstermektedir.

### Nilotinib (Tasigna®)

Doktorunuz, başlangıç tedavisi olarak kullanılan başka bir ikinci nesil TKI olan nilotinib kullanımını da öğürebilir. Dasatinib gibi, nilotinib de, imatinibe kıyasla, bir yandan hastanın sağkalım durumu benzerlik gösterirken, daha hızlı ve daha derin bir yanıtı yol açabilmektedir. Nilotinib de imatinibe direnç gösteren bazı mutasyonlara karşı etkilidir.

Nilotinib başlangıç terapisi için günde iki kez 300 mg.lık bir dozda onaylanmıştır. Başlangıç tedavisine direncin ardından, ikinci basamak ve daha ileri tedavi basamaklarında doz, günde iki kez 400 mg'dır. Bu yüksek dozlar kardiyovasküler yan etkilere yol açmıştır ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Eğer kalp hastalığınız, herhangi bir kardiyovasküler sorunuz veya pankreas iltihabınız varsa nilotinibi başlangıç tedavisi olarak kullanmamanız gerekir. Yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol düzeyleri veya diabetes mellitusu olan hastalar nilotinibi dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kardiyovasküler yan etkiler, imatinibe kıyasla, nilotinible daha fazla meydana gelme eğilimi göstermektedir.

### Bosutinib (Bosulif®)

KML'nin ikinci-nesil bir TKI ile başlangıç tedavisi için başka bir seçenek de bosutinibdir. Dasatinib ve nilotinib gibi, bosutinib de imatinibden daha kuvvetli bir etkiye sahiptir ve ondan daha hızlı ve daha derin bir yanıtı yol açabilir. Bosutinib, imatinibe dirençli mutasyonlara sahip hastalarda da öngörülebilir.

Bosutinib için onaylanan doz, başlangıç tedavisi için günde bir kez 400 mg. ve eğer ikinci basamak bir terapi olarak kullanılıyorsa günde bir kez 500 mg'dır. Daha yüksek dozlar tavsiye edilmemektedir. Eğer hastalar yan etkilerle karşılaşılıyor ve tedaviye verilen yanıt optimal ise daha düşük dozlar kullanılabilir.

İshal, bosutinibe başlayan hastaların yaklaşık üçte birini etkilemekte, ancak genellikle zaman içinde ortadan kalkmaktadır. Tedavinin başlangıcında karaciğer iltihabı belirteçleri yükselebilir.

## Radotinib (Supect®)

İkinci-nesil bir TKI olan radotinib, bir başlangıç tedavisi olarak yalnızca Güney Kore'de mevcuttur. Günde iki kez 300 mg.lık bir dozda radotinib kullanıldığında, imatinib ile erişilebilenden kayda değer ölçüde daha yüksek bir moleküler yanıt görülmüştür. Karaciğerin işlevine dair tahlil değerleri radotinib ile çoğunlukla yükselmektedir.

## Interferon alpha (IFNα)

Imatinib kullanılmaya başlamadan önce, KML için mevcut en iyi tedavi aracı, interferon alpha (IFNα) olmuştur. Interferon alpha, bağışıklık sistemini KML hücrelerine karşı faaliyete geçirir. Günümüzde, interferon alphanın, pegile interferon (PEG-IFNα) olarak bilinen daha iyileştirilmiş formülasyonları mevcuttur. Daha hızlı ve daha derin bir moleküler yanıtı erişmek ve tedavinin kesilmesine uygun hastaların sayısını arttırmak amacıyla PEG-IFNα ile bir TKI'nin çeşitli kombinasyonları hastalarda değerlendirilmektedir.

## Jenerik

İmatinibin jenerik bir formülasyonu şu anda dünya çapında mevcuttur ve jenerik dasatinibin de yakın zamanda elde edilebilmesi beklenmektedir. Jenerik TKI'ler orijinal TKI ürünlerinden daha ucuzdur ve bu nedenle hastaların bütçesine daha uygundur. İlaçların daha düşük maliyetleri, özellikle de ilaçları için ödeme yapmak durumunda olan hastalar için ilaç uyumunu daha iyi hale getirebilir.

Jenerik TKI'ler, aynı kalite ortaya konduğu sürece, orijinal TKI'ler için kabul edilebilir bir alternatiftir. Jenerik ilaçların dozajının orijinal TKI'lerinkiyle aynı olması gerekir. Bir hastanın tedavisini orijinal ilaçtan jenerik ilaca çevirmek, daha sık moleküler takibi ve altı ayı bulabilen bir süre boyunca yan etkilerin değerlendirilmesini gerektirir. Bunun amacı, tedavinin etkili ve güvenli olduğundan emin olmaktır. Bunun ardından yanıt takibi, orijinal TKI için olanla aynı olmalıdır. KML hastaları aynı aktif maddeye sahip farklı jenerik ürünlerin birinden diğerine geçmemelidir.

## TKI maliyetleri ve maliyet verimliliği

Çoğu KML hastası, bir TKI almaya ömür boyu devam edecektir. Tedavinin maliyet verimliliği, doğru TKI'yi seçerken dikkate alınması gereken önemli bir noktadır. Araştırmalar, jenerik imatinibin, kronik evre KML için uygun maliyetli bir başlangıç tedavisi olduğunu göstermiştir.

## İkinci basamak tedavi

İkinci basamak tedavi, ilk tedavi (ilk basamak tedavi) kullanımından sonra bir hastalık veya durumun tedavisidir. Doktorunuzla birlikte baştaki ilk basamak TKI'nizi, ikinci basamak bir TKI'ye çevirme kararı alabilirsiniz. Bu alışılmadık bir durum değildir ve böyle bir karar aşağıdaki sebepler nedeniyle alınabilir:

- Başarısızlık veya direnç: mevcut tedaviniz değiştirilmeli ve mutasyonların varlığı kontrol edilmelidir
- İntolerans ve tedaviye bağlı komplikasyonlar: bu sebepler nedeniyle ve aynı şekilde tedaviye yanıtla ilgili olarak bir tedavi değişikliği düşünülebilir
- Uyarı: mevcut tedavinizin devamı veya değiştirilmesi, bireysel hastanın nitelikleri ve tolerans durumu temel alınarak düşünülmelidir

Imatinib, dasatinib, nilotinib ve bosutinib ilaçlarının hepsi, yukarıda tarif edilen dozlarda intolerans görülmesi sonrasında ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Direnç sonrasında tedavi için uygun doz farklı olabilir. Kullanılan tedavi yanıt tanımları da aynıdır. TKI'leri birbiriyle kıyaslayan hiçbir araştırma yoktur ve TKI seçimi hastaya bağlıdır. Bu nedenle, hastalarda bir *BCR-ABL* mutasyonu olmadığı takdirde ELN herhangi bir spesifik ikinci nesil TKI'nin kullanımını tavsiye etmemektedir. Spesifik mutasyonların olması halinde başvurulabilecek tedavi seçenekleri Tablo 5'te gösterilmektedir. İkinci basamak tedavi için tüm hastalar, KML'nin akut, blastik veya kronik evrelerinde bir TKI ile tedaviye devam etmelidir. Kronik evrede olan ve sitogenetik yanıtı erişmeyen hastalar, başka seçeneklerin bulunmadığı durumlarda TKI'lerini almaya devam etmelidirler. Devamlı tedavi bu hastalarda sağkalım oranını iyileştiriyor görünmektedir.

## İkinci basamağın ötesinde tedavi

İki veya daha fazla TKI'ye yanıt vermeyen hastalar için hâlâ tedavi seçenekleri mevcut olabilir. Ancak *BCR-ABL* düzeyi > %1 olan veya tam bir sitogenetik yanıtı erişmeyen hastalarda sağkalım optimal olmayabilir. TKI seçimi, hastanın *BCR-ABL* mutasyonlarına bağlıdır. Ponatinib, spesifik bir mutasyon (T315I) için etkili olan tek



TKI'dir. İki veya daha fazla TKI'ye yeteri kadar yanıt vermeyen hastalardaki KML için bir tedavi seçeneği olarak kök hücre nakli düşünülmelidir.

#### Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib, onaylanmış tüm BCR-ABLTKI'leri arasında en kuvvetli etkiye sahip olan ilaçtır. Eğer diğer iki TKI'ye yanıt vermiyorsanız, üçüncü basamak bir terapi olarak üçüncü nesil bir TKI olan ponatinibi alabilirsiniz. Ponatinib size, T315I adı verilen genetik mutasyona sahipseniz de verilebilir. Bu mutasyon ponatinib haricinde diğer tüm ilaçlara karşı dirence sebep olabilmektedir. Ancak eğer herhangi bir kardiyovasküler sorunuz varsa, doktorunuz ponatinibin sizin için uygun olmadığını düşünebilir.

Ponatinib için onaylanan başlangıç dozu günde 45 mg.dir. Ponatinib kullanımında kardiyovasküler yan etkiler meydana gelmiştir ve doz artırıldıkça bunlar daha sık görülmektedir. Bu nedenle ELN, kardiyovasküler riskleri olan hastalarda tedaviye 30 mg. veya 15 mg. gibi daha düşük bir dozla başlanmasını tavsiye etmektedir. Doz yalnızca acilen ihtiyaç duyulduğu takdirde artırılır. Tedavi yanıtı almış olan hastalar için günlük doz da yine 15 mg.a düşürülmüştür.

Kronik evredeki KML için TKI seçimine dair kısa bir özet Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.**

| Tedavi basamağı                      | Hangi hastalar?                        | Hangi tedavi?   |
|--------------------------------------|--|---|
| Birinci basamak*                     | Tüm hastalar                           | <p><b>Imatinib</b> günde bir kez 400 mg. veya eğer MMR'ye ulaşılmışsa daha düşük<br/>eğer iyi tolere edilemiyorsa günde bir kez 300 mg.</p> <p><b>Dasatinib</b> günde bir kez 100 mg veya olasılıkla günde bir kez 50 mg.ye kadar inebilen daha düşük bir doz</p> <p><b>Nilotinib</b> günde iki kez 300 mg.</p> <p><b>Bosutinib</b> günde bir kez 400 mg. veya tolere edilemiyorsa daha düşük bir doz</p> <p><b>Radotinib</b> günde iki kez 300 mg (yalnız Güney Kore'de)</p> |
| İkinci basamak                       | Tedavide başarısızlık veya direnç      | <i>BCR-ABL</i> mutasyon analizi rehberliğinde, birinci basamakta kullanılmamış <b>herhangi bir TKI</b> ** : örneğin, F317L/V/I/C, T315A günde iki kez 400 mg. <b>nilotinib</b> veya günde bir kez 500 mg. <b>bosutinib</b> ile.   |
|                                      | Intolerans ve yan etkiler              | Birinci basamakta kullanılmamış <b>herhangi bir TKI</b> . Bu konudaki seçim, hastaya ve tedavi yanıtına bağlıdır. Dozların adapte edilmesi gerekebilir.   |
| Üçüncü basamak ve sonraki basamaklar | Tedavide başarısızlık veya direnç      | <i>BCR-ABL</i> mutasyon analizi rehberliğinde, birinci basamakta kullanılmamış <b>herhangi bir TKI</b> : örneğin, T315I günde bir kez 45 mg. veya eğer iyi tolere edilemiyorsa daha düşük bir dozda <b>ponatinib</b> ile; ilk yanıtın ardından daha düşük bir doz; ponatinib aynı zamanda birinci ve ikinci basamak tedaviler başarısız olmuş ve belirli hiçbir mutasyon mevcut değilse de tercih edilir.   |
|                                      | İki veya daha fazla TKI'ye zayıf yanıt | Kök hücre nakli düşünülmelidir.   |

\* KML teyidini bekleyen semptomatik hastalarda hidroksiüre verilmektedir, TKI'lerle kombine bir şekilde IFN $\alpha$  verilmesi de birinci basamak KML tedavisinde yeni bir yaklaşımdır

\*\* Tüm spesifik mutasyonlar için bkz. Tablo 5

## Toksosite, yan etkiler ve komplikasyonlar

Tüm ilaçlar gibi, TKI'lerle yapılan tedavi de istenmeyen yan etkilerle ve advers olaylar olarak da bilinen komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır. Doktorunuz sizin için bir TKI seçerken bu advers olayları, genel sağlığınızı ve KML durumunuzu dikkate alacaktır. ELN'ye göre, aşağıdaki advers olay tipleri dikkate alınmalıdır:

1. Hematolojik advers olaylar; örneğin kan sayımlarında anormal düşüşler (nötropeni, trombositopeni ve anemi). Bu değişiklikler tipik olarak tedavinin ilk evresinde meydana gelir. Dozunuzu bir süreliğine düşürmeniz gerekebilir, ancak TKI'nizi değiştirmenize genellikle ihtiyaç yoktur.
2. Hematolojik olmayan advers olaylar:
  - Tedaviyi nasıl tolere edebileceğinizi etkileyen ve yaşam kalitenizi bozan "yan etkiler". Bu Hastaların %30 kadarı yan etkiler nedeniyle tedavilerini değiştirmek durumundadır.
  - Sağlığınızı ve yaşam kalitenizi etkileyen, hatta ölüme bile yol açabilen değişikliklere "komplikasyonlar" adı verilebilir. %15 oranını bulan hastalar bu komplikasyonlar nedeniyle tedavi değişikliğine ihtiyaç duymaktadır.

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, herhangi bir TKI'nin kullanımı toksisite ile sonuçlanabilir, ancak bunlar kemoterapidekiyle kıyaslanabilecek düzeyde değildir. Toksisiteler komplikasyonlara yol açar ve bu, her bir hasta için doğru TKI'nin seçilmesi sırasında önem arz eder. Eğer belirli bir hastalığınız veya sağlık sorunuz varsa veya geçmişte olmuşsa, bu size belirli bir TKI'nin verilmemesi için sebep teşkil edebilir.

Örneğin arter hastalığı (kardiyovasküler hastalık), başka hiçbir tedavi seçeneğinin olmadığı durumlar haricinde, başlangıç tedavisi olarak nilotinib kullanımında ve ikinci ve üçüncü basamak tedavisi olarak ponatinib kullanımında kuvvetli bir kontrendikasyondur. Yetersiz oksijen tedariki (solunum yetmezliği) ve akciğer hastalığı (plöropulmoner hastalık), başlangıç tedavisi olarak dasatinib kullanımında kuvvetli kontrendikasyonlardır. Imatinib, kayda değer böbrek sorunları (böbrek yetmezliği) olan hastalara verilmemelidir. Imatinib veya bosutinib için şu anda bilinen başka hiçbir kuvvetli kontrendikasyon yoktur.

Arterlerde tıkanma riski (arteryel tıkanıklık hastalığı) ponatinib kullanımında en yüksek düzeydeyken, bunu nilotinib izlemektedir; diğer TKI'ler içinse bu risk çok daha düşüktür.

Akciğerlerin etrafında su toplanması (plevral efüzyon) esas olarak dasatinib kullanımında meydana gelmektedir.

İshal veya kabızlık herhangi bir TKI kullanımında meydana gelebilir. İshal özellikle bosutinib kullanımında görülse de bu genellikle düzelir. Günde bir kez 400 mg'lik bir bosutinib dozu ile sorunlar daha az olabilir ve loperamid kullanımı semptomların önlenmesine veya tedavisine yardımcı olabilir.

Kan şekeri yükselmesi (hiperglisemi), esas olarak nilotinib ile görülebilir ve yakından takip edilmelidir. Nilotinib kullanımı sırasında, kandaki kolesterolde yükselme de meydana gelebilir.

Karaciğer zehirlenmesine (hepatotoksosite) herhangi bir TKI yol açabilir, ancak esas olarak bosutinib ve nilotinib ile meydana gelmektedir. Genellikle, sadece iltihap belirteçleri yükselmekte, ama ciddi herhangi bir karaciğer hasarı gerçekleşmemektedir.

Kan hücreleri sayımlarında düşüş (sitopeni), terapinin ilk birkaç haftasında tüm TKI'lerde meydana gelmektedir. Bu etkiler genellikle destek bakımı ile yönetilebilmektedir.

Nilotinib ve bosutinib, lipaz adı verilen bir proteinin yükselmesiyle sonuçlanabilir. Bazen bu, pankreasın iltihaplanmasına yol açabilir ve bu durumda başka bir TKI tercih edilir.

## Dirençli BCR-ABL mutasyonları için tedavi seçenekleri

KML hastalarında başlangıç tedavisi tecrübeleri, hastaların %10 ila %15'inin imatinibe ve hastaların %10'undan azının ikinci nesil bir TKI'ye dirençli olduğunu ortaya koymaktadır. Direnç, tatmin edici bir tedavi yanıtının elde edilemediği anlamına gelir. Direnç, hastalar ilaçlarını reçeteye uygun şekilde almadıkları veya TKI'ye yanıt vermeyen belirli bir *BCR-ABL* mutasyonları olduğu için meydana gelebilir. Mutasyonlar, kronik evredeki dirençli hastaların üçte birinde ve akselere veya blastik evrelerdeki hastaların üçte ikisinde direncin sebebidir.

Tablo 5, herhangi bir tedavi basamağı için geçerli olan *BCR-ABL* direnç mutasyonu vakasında tavsiye edilen TKI'leri göstermektedir:

**Tablo 5.**

| Hangi mutasyonlar?                                | Hangi tedavi?                         |
|---|---------------------------------------|
| T315I mutasyonu olan hastalar                     | Ponatinib                             |
| F317L/V/I/C, T315A mutasyonu olan hastalar        | Nilotinib, bosutinib*, veya ponatinib |
| V299L mutasyonu olan hastalar                     | Nilotinib veya ponatinib              |
| Y253H, E255V/K, F359V/I/C mutasyonu olan hastalar | Dasatinib, bosutinib*, veya ponatinib |

\* Bosutinibin, E255V veya E255K dâhil olmak üzere, mutasyonlu hastaları etkin bir şekilde tedavi edip edemediği hâlâ teyide muhtaçtır

(Sanger veya yeni nesil dizileme (NGS) tarafından yapılan mutasyon analizi, mutasyonları belirlemek için spesifik bir tekniktir. Bu analizler, TKI'ye yeterince yanıt vermeyen veya dirençli hastalarda veya hastalığın ilerlemesi durumunda önerilir)

## İleri evre KML için tedavi

Çok az hasta ileri evre KML'ye devam eder. ELN uzmanları, doktorların, son evre hastalığın yönetilmesi için Tablo 6'daki adımları takip etmelerini tavsiye etmektedir.

**Tablo 6.**

| İleri evre KML tedavisi için tavsiye edilen strateji  |   |
|---|---|
| <i>BCR-ABL</i> 1'in bertaraf edilmesi suretiyle hastalığın ilerleyişinin önlenmesi                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>TKI tedavisinin iyi bir şekilde işlediğinden emin olun</li> </ul>  |
| Erken ilerlemenin bir işareti olarak yüksek riskli ilave kromozom sapmalarının (ACA) ortaya çıkması | <ul style="list-style-type: none"> <li>Yakından izleyin, ponatinib kullanarak veya kök hücre nakliyle tedaviyi yoğunlaştırmayı düşünün</li> </ul>   |
| Primer blastik evre   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Imatinib ile başlayın, belirli mutasyonların varlığına dayanarak ikinci nesil bir TKI'ye geçin</li> </ul>  |
| Birinci basamakta veya ikinci basamakta ikinci nesil bir TKI'ye direnç                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiyovasküler risk faktörleri olmadığı takdirde ponatinib kullanın veya klinik araştırmalarda test edilmekte olan bir ilacı kullanın</li> <li>Kök hücre naklini düşünün</li> </ul>   |
| Ponatinib başarısızlığı   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastalığın ilerleme riski yüksek olduğundan, erken aşamada kök hücre nakli tavsiye edilmektedir</li> </ul>   |
| Akselere evre   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastayı yüksek risk altında olarak görün; eğer yanıt optimal değilse kök hücre nakline geçin</li> </ul>  |
| Blastik evreye ilerleme   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastalığı ikinci kronik evreye geri getirmeye çalışın</li> <li>Mevcut TKI ile elde edilen sonuçlar zayıftır (1 yıldan daha az)</li> <li>Kemoterapi eklemeyi düşünün</li> <li>TKI seçimi, önceki terapiyi ve <i>BCR-ABL</i> mutasyon durumunu temel almalıdır</li> <li>İkinci kronik evreye ulaşıldıktan sonra gecikmeksizin kök hücre nakline geçin</li> </ul> |

## Kök hücre nakli

Eğer KML için önerilen ilaçların hiçbiri etkili değilse veya bu ilaçlar ulaşılabilir durumda değilse, doktorunuz sağlıklı bir donörden kök hücresi almanızı önerebilir. Bu prosedüre allojenik kök hücre nakli (allo-SCT) adı verilmektedir ve bir tedavi sağlayabilir.

Kök hücre nakli, iki veya daha fazla TKI'ye yanıt vermeyen veya onları tolere edemeyen veya 3 aylık ponatinib tedavisine yanıt vermeyen kronik evre KML hastaları için bir olasılık olabilir. Ömür boyu TKI tedavisinin çok pahalı olduğu ülkelerde kök hücre nakli, kronik evre KML hastaları için daha az pahalı bir tedavi seçeneği olabilir. Kök hücre nakli, optimal yanıt almayan akselere evre hastalar için ve ayrıca blastik evre hastalar için de bir olasılık olmayı sürdürmektedir. Kök hücre nakli almadan önce hastalar bir TKI ile tedavi edilir. Kontrol altında olmayan, dirençli blastik evrede kök hücre nakli tavsiye edilmemektedir. Bu hastalar için kemoterapi ve/veya palyatif bakım daha uygun olabilir.

## Yaşam kalitesi

TKI tedavisinin başarısı, şu anda birçok hastanın, neredeyse KML'si olmayan insanlar kadar uzun yaşıyor oldukları anlamına gelmektedir. Yaşam kalitesi gittikçe daha önemli bir hale gelmiştir ve hastaların bildirdiği netice soru formlarının, KML hastalarının yüzleştikleri uzun vadeli zorlukların anlaşılmasında kullanışlı oldukları görülmüştür. Gelecekte tüm KML hastalarının yaşam kalitesinin daha da iyileştirilmesi için ilave araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Tedavisiz remisyon

TKI tedavilerine iyi bir şekilde yanıt vermiş ve derin bir moleküler yanıtı uzun bir zaman periyodu boyunca muhafaza etmiş olan hastalar, artık TKI tedavisine ihtiyaç duymayabilir. Bu hastaların bazıları, tıbbi nezaret altında tedavilerine devam etmeme girişiminde bulunmaya uygun olabilir. Tedavinin bu şekilde durdurulması, tedavisiz remisyon (TFR) olarak bilinmektedir. Önemle belirtilir ki, TFR için uygun durumdaki bazı hastalar tedaviye devam etmeyi tercih etmektedir.

ELN tavsiyelerine göre, tedavinin durdurulması için aşağıdaki kriterler **mutlaka** karşılanmış olmalıdır:

- Hasta KML'nin ilk kronik evresindedir.
- Hasta tedaviyi kesme konusunda motivasyon sahibidir ve iyi bir şekilde iletişim kurmaktadır.
- Hastanın, test sonuçları hızlı bir şekilde alınabilen yüksek kaliteli kantitatif PCR testine erişimi vardır.
- Hasta tedavinin durdurulmasından sonra daha sık bir takibi kabul etmektedir. Bu, ilk 6 ay boyunca her ay, 6-12. aylarda 2 ayda bir ve bundan sonra 3 ayda bir takip anlamına gelmektedir.

**Bunun yanında**, tedaviyi kesmeden önce aşağıdaki **minimal kriterler** mutlaka karşılanmış olmalıdır:

- TKI değişikliğinin tek sebebinin intolerans olduğu bir durumda hasta şimdiki TKI'yi birinci basamakta veya ikinci basamakta almaktadır.
- Hastanın tipik *BCR-ABL* transkriptleri bulunmaktadır.
- Hasta TKI'yi 5 yıldan uzun bir süredir (veya ikinci nesil bir TKI söz konusuysa 4 yıldan uzun bir süredir) almaktadır.
- Hasta 2 yılı aşkın bir süredir DMR (MR<sup>4</sup> veya daha iyi) durumundadır.
- Hasta daha önce tedavi başarısızlığı yaşamamıştır.

Aşağıdaki durumlarda, tedaviyi kesmenin **ilave kriterleri**, **optimal** olarak kabul edilmektedir:

- Hasta TKI tedavisini 5 yıldan uzun bir süre boyunca görmüştür.
- Hasta 3 yıldan uzun bir süredir DMR durumundadır - eğer MR<sup>4</sup> ise.
- Hasta 2 yıldan uzun bir süredir DMR durumundadır - eğer MR<sup>4.5</sup> ise.

Yukarıda bahsi geçen kriterlerin hepsi karşılanmış ise bile, tedaviyi kestikten sonra TFR'yi korumayı tüm hastalar başaramamaktadır. Klinik araştırmalarda görüldüğü üzere, hastalık, TKI'nin kesilmesinin ardından hastaların yaklaşık %50'sinde nüksetmiştir. Bu çoğunlukla ilk 6-8 ay içinde meydana gelmiştir. Tedavinin kesilmesini takip eden ilk yıl süresince moleküler testlerin sıklıkla yapılmasının çok önemli olmasının nedeni budur. Her ne kadar TFR halinde geçen bir yıl sonrasında hastalık ender olarak nüksediyorsa da, bu hâlâ, hatta çok daha sonraları bile meydana gelebilir. Bu nedenle hastalar, hastalığın fark edilmeden ilerlemesini önlemek üzere, ömür boyunca her 3 ayda bir takip edilmelidir. Moleküler tekrarı olan hastalar genellikle TKI tedavisine yeniden başlayabilirler. Bu hastaların büyük çoğunluğu (%90-%95) bunun ardından hastalığın tespit edilemeyen düzeylerine ulaşmayı tekrar başarabilmektedir.

TFR girişiminde bulunmayı düşünüyorsanız doktorunuzla konuşun. Doktorunuz sizi ilgilendiren potansiyel riskleri ve faydaları gözden geçirmelidir. TKI tedavisini kesme konusundaki nihai karar sadece siz ve doktorunuz tarafından ortak olarak alınmalıdır.

## Hamilelik ve ebeveynlik

---

Bir aile kurmayı planladığınız bir aşamada olabilirsiniz. Ve hastalığınızla tedavinizin bu planları nasıl etkileyebileceğini bilmek istiyor olabilirsiniz.

Birinci veya ikinci nesil bir TKI alan erkeklerin çocuklarında daha fazla anomali riski olmadığı belirgin bir hal almıştır. Bu nedenle, baba olmayı planlayan erkeklerin, imatinib, bosutinib, dasatinib veya nilotinib almayı kesmeleri gerekmemektedir. Diğer TKI'lerin sperma veya çocuklar üzerindeki etkilerine dair veriler şu anda ya çok azdır ya da hiç yoktur.

Buna karşılık kadınlarda, TKI'ler hamilelik sırasında kontrendikedir ve kesilmelidir, çünkü TKI'ler doğmamış çocuklara zarar verebilmektedir. Kadınların, özellikle de daha ilerlemiş hastalığa sahip kadınların, tedaviyi devam ettirme veya kesme ve hamileliği devam ettirme veya kesme seçeneklerini doktorlarıyla tartışmaları tavsiye edilmektedir. Eğer ihtiyaç varsa, IFNα hamilelik sırasında KML'yi kontrol etmek için kullanılabilir. Kadınlar emzirme süresince TKI'leri almamalıdır, çünkü bunlardan küçük miktarlar anne sütüne geçmektedir.

Hamile kalmayı arzu eden ve TFR için uygun durumda olan kadınlar TKI tedavisini kesebilir. Hamilelik sırasında MMR'yi kaybeden kadınların doğum yapmadan önce tedaviye tekrar başlamalarına genellikle gerek yoktur. Hamile kalmadan önce MMR'yi kaybeden kadınlarda tedaviye tekrar başlamalıdır. Tekrar sağlam bir DMR'ye ulaştıktan sonra, tedaviyi kesmek için ikinci bir girişimde bulunabilirler ve bunun ardından hamile kalmayı deneyebilirler.

---

## Teşekkürler

Bu özet, *Leukemia* adlı tıp dergisinde 2020 yılında yayınlanmış olan *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia* (Kronik miyeloid lösemisinin tedavisi için *European LeukemiaNet 2020* tavsiyeleri) başlıklı makaleye dayanmaktadır (tam referans: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Makalenin aslına şu adresten ulaşabilir ve makaleyi oradan indirebilirsiniz: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Çalışma grubu olarak, proje yönetimi desteği için Lidija Pecova'ya ve bu özeti taslağını oluşturup düzenlemesini yaptığı için Marion Alzer'e teşekkür etmek isteriz.

Bu belge, gerçekten hasta tarafından yönlendirilen bir projenin bir sonucudur. Tam ve nihai yayın içeriği her yönden ve tamamen, Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, İsviçre'nin ev sahipliğindeki CML Advocates Network'un (<https://www.cmladvocates.net/>) sorumluluğundadır.

Proje, çeviriler de dâhil olmak üzere, Pfizer'in CML Advocates Network'e yönelik kısıtlanmasız bir eğitim bağışı ile finanse edilmiştir.

Bu belgenin müellifliği ve iyeliği tamamen CML Advocates Network'e aittir.

Bu belge <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary> adresinde birkaç dilde okunabilir.