

Kronik Miyeloid Lösemi

LÖSEMİ

LENFOMA

MYELOMA

Kronik Miyelojenöz Lösemi Nedir?	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Bcr-abl geni nasıl oluşur?	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Sebepler ve Risk Faktörleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Kemik İliği Kök Hücresinde Lösemiye Neden Olan Süreç	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Hastalığın bulgu ve belirtileri nelerdir?	6
Hastalığın Tanısı nasıl konulur?	6
KML ile İlişkili Hastalıklar nelerdir?	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Hastalığın tedavisi nasıldır?	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İmatinib mesilat.....	11
İmatinab mesilat’ın Yan Etkileri.	11
Gebelik ve İmatinab mesilat.....	12
İmatinab mesilat’ın Diğer Etkileri.	12
İkinci-jenerasyon” BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.3
Tedavi Cevabının Ölçümü nasıl yapılır?	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Kök Hücre Transplantasyonu	19
Otolog Kök Hücre Transplantasyonu.	20
Klinik Çalışmalar	20
Üçüncü-Jenerasyon TKİ’ler ve T315I-Spesifik İnhibitörler.	21
Aşı (Vaksin) Tedavisi.....	21
Hastalıkla yaşamak	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Sosyal ve emosyonel değişiklikler	22
Yaşam tarzı.....	23
Finansman.	23
Depresyon.....	23
Çocukların Endişeleri.	23

Kronik Miyelojenöz Lösemi Nedir?

KML kronik miyeloid lösemi, kronik granülositik lösemi ve kronik mielositik lösemi gibi çeşitli adlarla anılır.

KML, DNA değişikliği olan (mutasyon) tek bir hücreden köken alır. Mutasyon “akkiz”dir (doğumda mevcut değildir). Mutasyona uğrayan kemik iliği hücresi birçok hücre oluşturur (KML hücreleri). KML hücreleri büyür ve normal hücrelerden daha fazla yaşarlar; tedavi edilmezlerse normal hücrelerin yerini alırlar. Kemik iliğinde kontrol edilemeyen KML hücresi büyümesi kanda KML hücresi sayısının artmasına neden olur. KML matür kırmızı küre, beyaz küre ve platelet gelişmesine engel olmaz. Sonuç olarak, kronik KML fazı akut lösemiden daha az şiddetlidir.

KML’de temel mekanizma nedir?

KML’de temel mekanizma anormal bir kromozom olan Fidedelfiya kromozomudur.

Filadelfiya Kromozomu. Normal hücrelerde 22 çift numaralandırılmış kromozom (hücre nükleusunda genleri içeren yapılar) vardır. Seks kromozomları (kadın için XX ve erkek için XY) 23. çifti oluşturur.

KML başlangıçta hücrelerdeki 22. kromozomda saptanan genetik anormallikle diğer lösemi tiplerinden ayrılmıştır. 1960 yılında Philadelphia’da Pennsylvania Üniversitesi Tıp Fakültesinden iki doktor ; KML hastalarından elde edilen 22. kromozomun normal hücrelerdeki aynı kromozomdan daha kısa olduğunu gözlemlediler. Kısa kromozom 22 “**Filadelfiya kromozomu**” ya da “**Ph kromozomu**” olarak adlandırıldı.

- KML vakalarının %90’dan fazlasında sitogenetik analiz ile Philadelphia (Ph) kromozomu tespit edilir
- Ph kromozomu (9:22) translokasyonu sonucu oluşur
- Bu translokasyon sonucu oluşan bcr/abl füzyon geni ortaya çıkar.
- Yeni oluşan genin ürünü bir proteindir ve lösemik tablonun gelişmesinden sorumludur

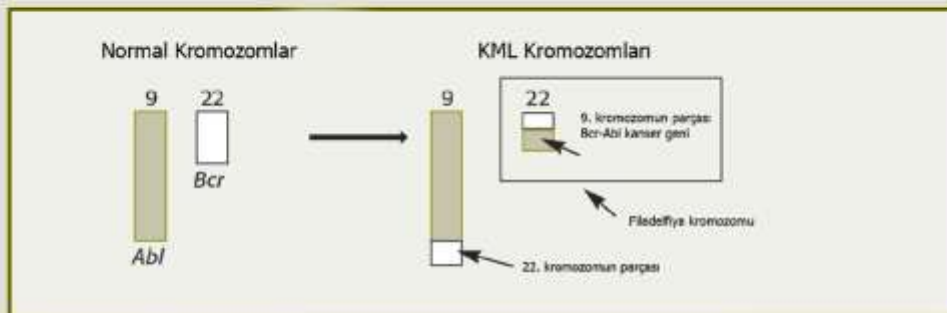
Kemik İliği Hücre Kromozomları



Bcr-abl geni nasıl oluşur?

KML yapan nedenler: Bcr-abl geni nasıl oluşur?

9.ve 22 kromozomların translokasyonu



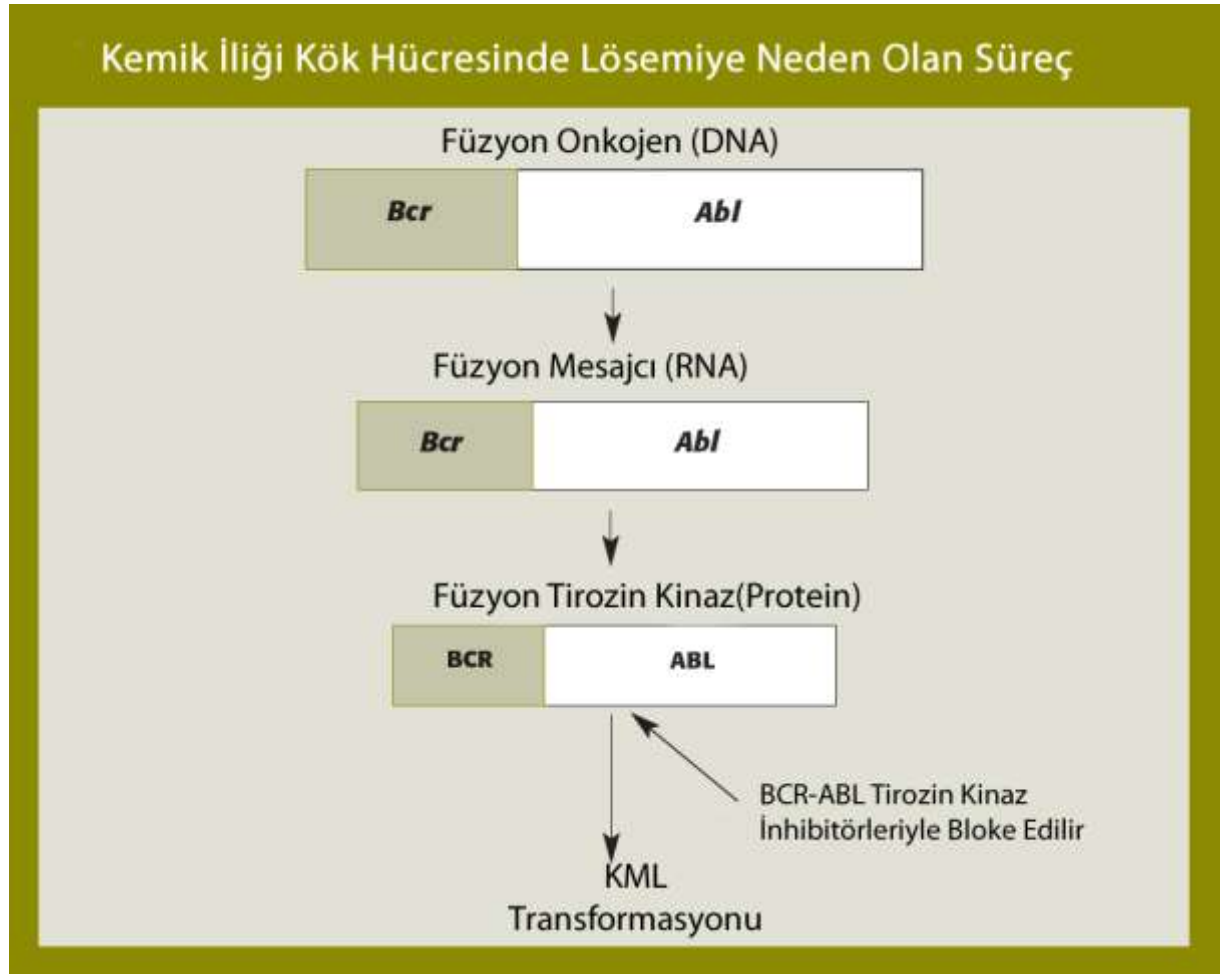
• 9. kromozomdaki Abl geninin bir parçası transloke olur ve 22. kromozomdaki Bcr geninin kalan parçasıyla birleşir. 9. kromozomun transloke olan parçası Bcr-Abl olarak adlandırılan füzyon genini oluşturur.

• Bcr-Abl füzyon geni BCR-ABL tirozin kinaz enzimi olarak adlandırılan anormal (mutant) protein üretimine neden olur.

• Anormal enzim protein kemik iliğindeki kök hücrenin normal hücreden lösemi hücresine dönüşümünün temel faktörüdür.

Sebepler ve Risk Faktörleri

Bilim adamları KML'ye neden olan *Bcr-Abl* geninin neden bazı insanlarda oluştuğunu, diğerlerinde oluşmadığını henüz anlamamışlardır. Bununla birlikte az sayıda hastada çok yüksek doz radyasyon maruziyeti KML'ye neden olmaktadır. Japonya'daki atom bombası patlamasından sağ kurtulanlar üzerinde yapılan incelemelerde bu etki dikkatle araştırılmıştır; sağ kalanlarda lösemi gelişimi riski belirgin artış göstermiştir. Lenfoma gibi diğer kanserler için yüksek doz radyoterapi ile tedavi edilen bazı hastalarda hafif bir risk artışı ortaya çıkmaktadır. Kanser nedeniyle radyasyon tedavisi alan birçok hastada KML gelişmez ve KML gelişmiş olan birçok hasta yüksek doz radyasyona maruz kalmamıştır. Diagnostik dental veya medikal x-ray maruziyeti KML riskinde artışa neden olmaz.



Şekil 4. En üst çubukta gösterilen onkogen (kansere neden olan gen) kromozom 9'dan gelen *Abl* geni ve kromozom 22'den gelen *Bcr* geninin füzyonuyla oluşur. Genlerin DNA dizilimi orta çubukta gösterilen mesajcı RNA'da kopyalanır. Mesajcı RNA alt çubukta gösterilen ve "tirozin kinaz" olarak adlandırılan bir enzim olan mutant proteinin oluşumuna neden olur. Bu enzim kök hücrenin düzensiz (lösemik) tarzda hareket etmesine ve çok uzun süre yaşayan çok sayıda beyaz küre oluşturmalarını sağlar. Bu durum KML'nin yüksek beyaz küre sayısı ve düşük kırmızı küre sayısı gibi klinik bulgularına neden olur. İmatinib mesilat, dasatinib ve nilotinib gibi birçok BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü BCR-ABL tirozin kinaza (protein) bağlanır ve bu proteinin etkilerini bloke eder. KML oluşumuna neden olan protein üzerindeki spesifik ilaç etkisi "hedefe yönelik tedavi" örneğidir.

Hastalık ne sıklıkla görülür?

İnsidans. Birçok KML vakası erişkin yaşta ortaya çıkar. 2002 – 2006 yılları arasında KML tanısı konduğu anda yaş ortalaması 66 idi. Az sayıda çocukta KML gelişir; hastalığın seyri erişkinlerde ve çocuklarda benzerdir.

Şekil 5'te görüldüğü gibi KML sıklığı yaşla artış göstermekte, 40 yaşlarında 1000.000 kişide 1'in altında vaka görülürken, 55 yaşta 100.000 kişide 2, 80 yaş ve üstünde 100.000 kişide yaklaşık 9 vaka görülmektedir. Önümüzdeki yıllarda KML insidansı artabilir. Bu olasılık ABD popülasyonunun oldukça büyük bölümünün 1946 ile 1964 yılları arasında doğmuş olması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bu kişiler KML insidansında artış görülen yaş aralığına ulaşmışlardır veya ulaşmak üzeredirler.



Şekil 5. Yatay aks 5 yıllık aralıklarla hastaların yaşını göstermektedir. Dikey aks yaş gruplarına göre her 100.000 kişide yeni KML vakası sıklığını göstermektedir. Kaynak: Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Kanser İstatistikleri İncelemesi, 1975-2006, Ulusal Kanser Enstitüsü. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, Kasım 2008 SEER veri gönderimine dayanarak, SEER Web sitesinde yayınlanmıştır, 2009.

Hastalığın bulgu ve belirtileri nelerdir?

Bulgular ve Belirtiler.

KML hastalarında tanı anında hiçbir bulgu olmayabilir. Bu hastalara başka bir nedenle veya periyodik kontrol muayenesinin bir parçası olarak yapılan tıbbi muayene sırasında tanı konabilir.

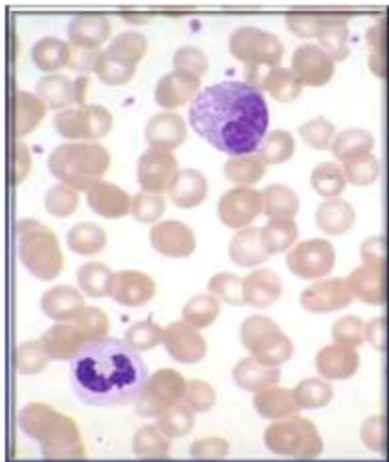
KML belirtileri ve bulguları yavaş yavaş gelişme eğilimindedir. KML hastalarında aşağıdaki belirtiler görülebilir

- Günlük aktiviteleri yaparken hissedilen yorgunluk ve nefes darlığı
- Dalak büyümesi (abdomenin sol üst kısmında “çekilme” hissine neden olur)
- Anemiye (kırmızı küre sayısında düşme) bağlı solukluk
- Gece terlemeleri, yüksek ısıları tolere edememe ve/veya kilo kaybı.

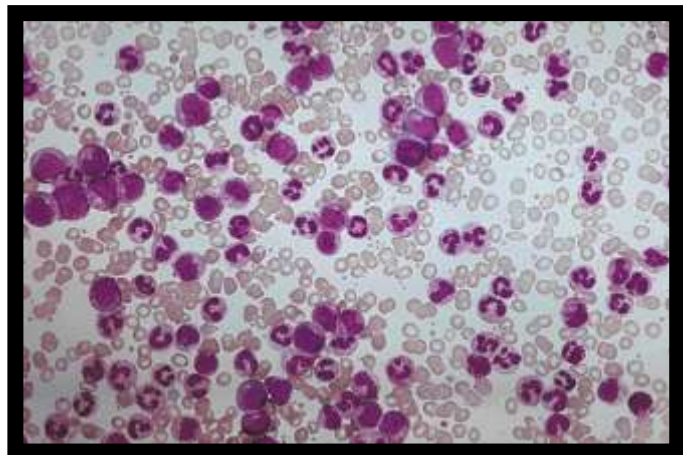
Hastalığın Tanısı Nasıl Konulur?

Birçok vakada KML tanısı koymak için kan ve kemik iliği hücreleri incelenir. Kan ve kemik iliği hücrelerini incelemek için çeşitli laboratuvar testleri yapılır; örneğin:

Tam Kan Sayımı. Bu test kandaki hücre sayısını ve tipini belirler. KML’de hemoglobin konsantrasyonu düşer ve beyaz küre sayısı genellikle çok yüksek seviyelere çıkar. Platelet sayısı KML’nin şiddetine bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Boyanmış kan hücrelerinin ışık mikroskobunda incelenmesi KML hastalarında beyaz kürelerin karakteristik özelliklerini gösterir: az miktarda immatür hücreler (lösemik blast hücreleri ve promiyelositler) ve çok sayıda olgunlaşmakta olan veya tam olarak olgunlaşmış beyaz küreler (miyelositler ve nötrofiller). Sağlıklı bireylerin kanında blast hücreleri, promiyelositler ve miyelositler bulunmaz.



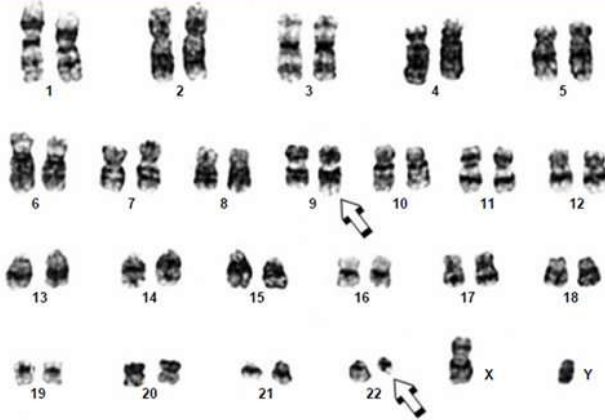
Normal Periferik yayma



Kronik Myeloid lösemi

KML evrelerinde kan tablosu			
	Kronik	Akselere	Blast
Lökosit	$\geq 20 \times 10^9/L$	↑	↑
Blast	< %15	%10-%30	> %30
Bazofil	↑	≥ 20	--
Trombosit	Normal ya da ↑	↓ / ↓	↓
Kemik iliğindeki hücre miktarı	↑	↑	↑
Kromozom	t(9;22)	t(9;22)	t(9;22)

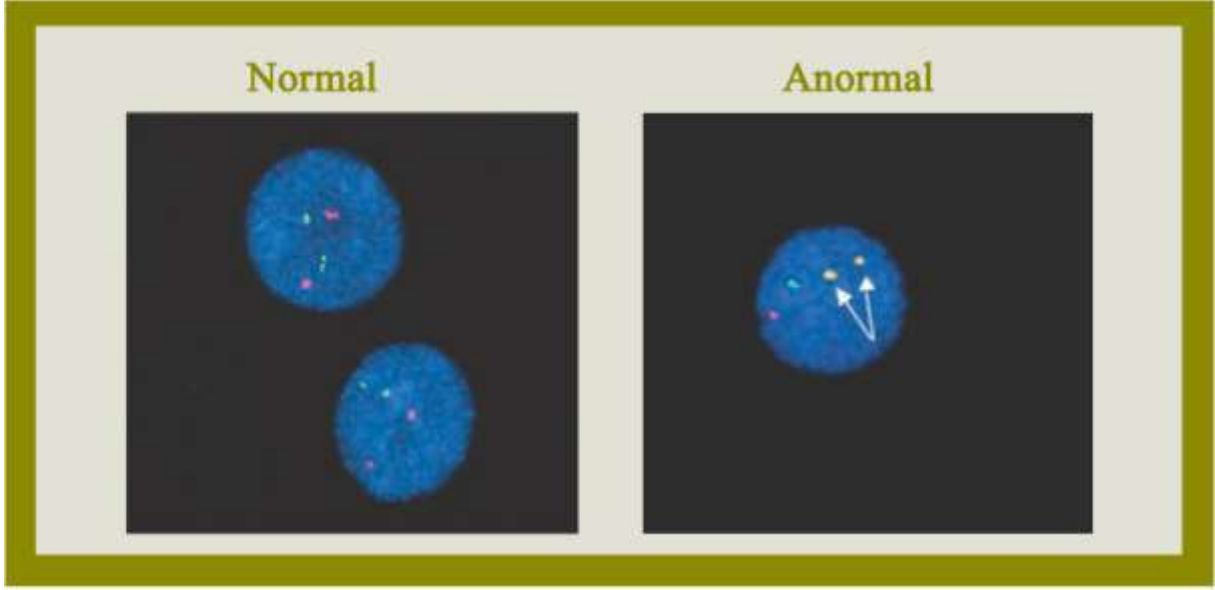
Sitogenetik Analiz. Bu test kromozom sayısını



ve yapısını gösterir. Kan testi bulgularını doğrulamak ve kromozom anomalisi olup olmadığını saptamak amacıyla kemik iliğinden alınan örnekler incelenir. Kemik iliği testleri “kemik iliği aspirasyonu” ve “kemik iliği biyopsisi”dir. Bu testler genellikle birlikte yapılır. Kemik iliği aspirasyonunda hücre örneği almak için kalça kemiği yoluyla kemik iliği içine özel bir iğne yerleştirilir. Kemik iliği biyopsisinde kemik iliği içeren kemik örneği elde etmek amacıyla özel bir iğne kullanılır. Her iki örnek kromozom değişiklikleri ve diğer hücre

değişikliklerini araştırmak amacıyla mikroskop altında incelenir. Kemik iliği hücrelerinde Ph kromozomunun (kısaltmış kromozom 22) varlığının yanı sıra beyaz küre sayısında artış ve diğer karakteristik kan ve kemik iliği testi bulguları KML tanısını doğrular.

Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH). KML hastalarının yaklaşık %90’ında sitogenetik analizle saptanabilen Ph kromozomları mevcuttur. Klinik olarak KML bulguları olan hastaların küçük bir bölümünde sitogenetik olarak saptanabilen Ph kromozomları yoktur, fakat bu hastalarda kromozom 22’de *Bcr-Abl* gen testi pozitifdir. KML’nin saptanmasında FISH, Ph kromozomunu tanımlayan sitogenetik testlere göre daha duyarlı bir yöntemdir. FISH *Bcr-Abl* geninin varlığını saptayan kantitatif bir testtir (bakınız Şekil 6). Genler DNA segmentlerinden oluşur. FISH seçilmiş DNA parçalarına, bu konuda *Abl* ve *Bcr*’ye spesifik DNA-bağlayıcı ajanları kullanır. Hem *Bcr* hem de *Abl* problemleri farklı renklerde ışık yayan kimyasallarla etiketlenir. Bu renk geni içeren kromozomda, normal olarak *Abl* için kromozom 9 ve *Bcr* için kromozom 22’de görülür. FISH, KML hücrelerinde kromozom 22’ye taşınan kromozom 9 parçasını saptayabilir. FISH kan hücrelerinde *Bcr-Abl*’yi saptayabildiğinden KML tedavisi sonucunda dolaşımdaki KML hücrelerinin sayısında anlamlı bir düşüş olup olmadığını saptamada kullanılabilir.



Şekil 6. Floresan in situ hibridizasyon veya FISH, KML'de Bcr-Abl genini işaretlemek için floresan moleküllerini kullanan bir yöntemdir. Normal hücrelerde, iki kırmızı ve iki yeşil işaret sırasıyla normal Abl ve Bcr genlerinin lokalizasyonunu gösterir. Anormal hücrelerde, kırmızı ve yeşil işaretlerin füzyonu aracılığıyla Bcr-Abl füzyonu görülür. Genellikle sarı floresanla saptanır (oklarla gösterilmektedir).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). Bcr-Abl geni moleküler analizle de saptanabilir. Kantitatif PCR testi kan veya kemik iliği hücrelerine uygulanabilen moleküler test yöntemidir. Bcr-Abl genini tanımlamak ve ölçmekte kullanılan en duyarlı kan veya kemik iliği hücresi testidir. PCR testi az miktarda spesifik RNA veya DNA parçacıklarının daha kolay saptanabilmesi için bu parçacıkları artırır veya “genişletir”. Bu nedenle, Bcr-Abl anormallliği çok az sayıda hücrede mevcut olsa bile saptanabilir. Bir milyon hücre içinde tek bir hücre bile PCR testi ile saptanabilir. Kanda Bcr-Abl olan hücrelerin sayısını belirlemek için kantitatif PCR kullanılır; bu test yüksek sensitivite derecesi nedeniyle en fazla kullanılan ve en uygun PCR testi olmuştur.

Hastanın tedavi cevabını takip etmek için kan hücresi sayımı, kemik iliği incelemeleri, FISH ve PCR kullanılabilir. Tedavi boyunca kırmızı küre, beyaz küre, platelet ve KML hücresi sayıları düzenli olarak incelenir (bakınız *Tedavi Cevabının Ölçümü* sayfa 16).

KML Fazları nelerdir?

KML'nin üç fazı vardır. Her ne kadar bazı hastalara akselere faz veya blast krizinde tanı konabilirse de KML hastaları en sık kronik fazda tanı alırlar. Kronik fazda tanı konan ve tedavi edilen hastaların küçük bir bölümü akselere KML fazına ilerler; hastalık ilerledikçe veya “akselere oldukça” hastalar tedaviye cevap göstermezler. Genellikle kolaylıkla kontrol edilebilen kronik fazdan akselere faza veya blast krizine doğru ilerleme lösemik kök hücrelerindeki ilave genetik değişikliklerden kaynaklanabilir. Ek kromozom anomalilerinin bazıları sitogenetik analizle tanımlanabilir. Bununla birlikte, KML kök hücrelerinde günümüzde mevcut olan laboratuvar testleriyle tanımlanamayacak diğer genetik değişikliklerin olduğu görülmektedir.

Kronik Faz. Bu fazda KML hastalarında hiçbir semptom olmayabilir veya kan hücresi sayılarındaki değişiklikler ya da dalak büyümesi nedeniyle tedavi öncesinde KML semptomları görülebilir (bakınız *Bulgular ve Belirtiler* sayfa 6). Bununla birlikte hasta tedavi

edildiğinde kronik faz semptomları hemen ortadan kalkar. Hastanın toplam beyaz küre sayısı tedaviyle birlikte normale yakın seviyelere iner. Beyaz küre sayısındaki iyileşmeye dalakta küçülme, hemogloblin konsantrasyonunda iyileşme ve iyilik halinin geri dönüşü eşlik eder. Kronik fazda kanama ve enfeksiyöz komplikasyonlar nadirdir. Kronik fazdaki KML hastaları tedavi edildiklerinde genellikle olağan aktivitelerine dönerler.

Akselere Faz. Anemi gelişebilir veya ilerleyebilir ve yorgunluğa sebep olabilir, beyaz küre sayısı ya çok düşük sayılara iner ya da blast hücrelerinin akümüasyonu nedeniyle yükselir ve platelet sayısı genellikle düşüş gösterir. Kandaki blast sayısı akselere fazda genellikle artar (blast krizinde daha da yükselir). Dalak büyüyebilir; hasta iyilik halini kaybedebilir (bu fazda kişiler kendilerini hasta hissedebilirler) ve bunları diğer komplikasyonlar izleyebilir.

Blast Krizi. Bu fazda hem kemik iliğinde hem de kanda blast hücrelerinin sayısı artar; kırmızı küre, platelet ve nötrofil sayıları genellikle daha da düşer ve sonuç olarak hastada enfeksiyon ve kanama epizodları görülebilir. Ayrıca hastada yorgunluk, nefes darlığı, abdominal ağrı, kemik ağrısı ve/veya dalak büyümesi olabilir. Ne yazık ki blast krizi hasta üzerindeki etkileri açısından akut lösemiye benzer. Hastaların yaklaşık %25'inde blast krizindeki transformasyon akut miyeloid lösemiden ziyade akut lenfositik lösemi görünümündedir.

Kronik Evre	İleri Evreler	
	Akselere Evre	Blastik Kriz
Median Stabilizasyon 5-6 Yıl	Median Süre 6-9 Ay	Median Yaşam Süresi 3-6 Ay



KML'nin tipik klinik seyri.

KML ile ilişkili Hastalıklar nelerdir?

Kronik seyir gösteren diğer miyelojenöz lösemi tiplerini içeren “kronik miyelojenöz lösemi” terimi sıklıkla kullanılmaktadır. Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ve kronik nötrofilik lösemi (KNL) bazı KML belirtilerini ve bulgularını gösterirler. Bu hastalıklar miyelojenöz lösemnin subtipleri olan ve daha nadir rastlanan miyeloproliferatif hastalıklardır ve akut miyelojenöz lösemiden daha yavaş ilerlerler. Bu hastalıkları gösteren bireylerde *Bcr-Abl* geni yoktur; *Bcr-Abl* geninin olmaması tanı koymayı sağlayan çeşitli ayırıcı özelliklerden biridir.

Genel olarak, KMML, JMML ve KNL hastalığın erken evresinde kan hücrelerinin sayısında daha ciddi bozulmalara neden olurlar; bu bozulmalar günümüzdeki ilaç tedavileriyle kontrol edilememektedir. KML belirti ve bulgularını gösteren, *Bcr-Abl* negatif olan ve KMML tanı kriterlerini karşılamayan hastalara bazen “atipik KML” tanısı konur, çünkü bu hastaların hastalıkları KMML veya KML kriterleriyle tam olarak açıklanamaz. Ayrıca, KML klinik belirtilerine sahip olan az sayıda hastada Filadelfiya kromozomu bulgusu yoktur ve bu hastalar “Ph-negatif KML” olarak tanımlanırlar. Nadiren rastlanan bu durumda büyük olasılıkla *Bcr-Abl*’nin etkilerini taklit eden bir diğer değişiklik veya kanser geni vardır. *Bcr-Abl* dışındaki değişikliklerin neden olduğu bir hastalığı olan vakaların imatinab mesilat’a cevap vermesi beklenmemektedir ve cevap vermedikleri kanıtlanmıştır.

Hastalığın tedavisi nasıldır?

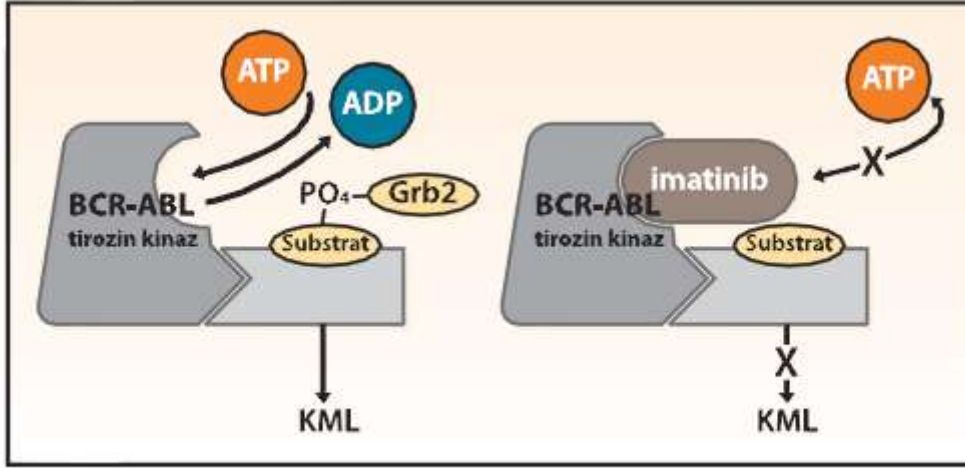
Tedavi

KML günümüzdeki ilaç tedavileriyle iyileşmez, fakat son yıllarda birçok önemli tedavi avantajı ortaya çıkmıştır ve tedavi seçenekleri gelişmeye devam etmektedir. Güncel ilaç tedavileriyle kronik faz KML tanısı alan vakaların çoğu kaliteli bir yaşam sürdürebilirler. KML hastaları üzerinde yapılan çalışmaların hedefi küratif tedaviler geliştirmek ve tedavinin yan etkilerini azaltmaktır. Tanı anındaki KML fazı, test sonuçları ve yaş, özellikle kök hücre transplantasyonunun mümkün olup olmamasına bağlı olarak her bir hastaya yönelik tedavi yaklaşımı özel olarak belirlenir. Hastalara lösemi tedavisi konusunda uzman olan bir doktora danışmaları ve kendi durumları için en uygun tedavi seçeneklerini konuşmaları tavsiye edilir. KML hastası genellikle hematolog veya onkolog tarafından tedavi edilir.

Kronik Faz KML. Kronik faz KML hastalarının tedavisinde hedef hastaların kan sayımını normal seviyeye getirmek ve KML hücrelerini elimine etmektir. Tedavi kan hücresi sayımını genellikle normal değerlere geri çevirir ve normal veya normale yakın seviyede tutar (kan hücresi sayısında hafif düşüşler nadir değildir). Dalak normal boyutlarına ulaşana kadar küçülür. Enfeksiyonlar ve anormal kanama nadirdir. Hastalar önceki günlük aktivite seviyelerini yeniden kazanırlar. Bununla birlikte sitogenetik ve moleküler remisyonun kalıcılığını saptamak amacıyla kan hücresi sayımı ve diğer testleri de içine alan periyodik sağlık kontrolü yapılmalıdır (bakınız *Tedavi Cevabının Ölçümü* sayfa 16). Tedavinin erken döneminde periyodik kemik iliği incelemesi gereklidir, ancak zaman içinde daha az sıklıkla yapılabilir; tedavi cevabının kan değerleri ile periyodik takibi kesintisiz olarak sürer. Ayrıca hastaların ilaç toleransı zaman zaman değerlendirilmeli ve doz ayarlamaları yapılmalıdır.

İmatinib mesilat

Günümüzde tedavi, kronik faz KML'nin standart başlangıç tedavisi olan imatinib mesilat (İmatinab mesilat) ile başlar (bakınız Tablo 1 sayfa 13). İmatinab mesilat "BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü (TKİ)" olarak adlandırılan bir ilaç tipidir; "BCR-ABL tirozin kinaz" olarak adlandırılan anormal proteini bloke ederek işlev gösterir. Oldukça etkili bir oral ilaç tedavisidir ve tedavi edilen birçok kişide stabil remisyon sağlar. Yapılan çalışmalar İmatinab mesilat'ın kronik fazdaki KML'yi en az sekiz yıl kontrol altında tuttuğunu göstermiştir ve bu süre ilacın onay almasından itibaren geçen gözlem süresidir. İmatinab mesilat yeni tanı konmuş kronik faz, blast krizi veya akselere faz veya interferon-alfa tedavisine cevap vermeyen kronik faz KML hastası erişkinlerin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Yeni tanı almış veya kök hücre transplantı sonrasında hastalığı yeniden ortaya çıkmış veya hastalığı interferon-alfa tedavisine direnç gösteren kronik fazdaki KML hastası çocuklarda kullanımı da onaylanmıştır. İlaç hem genç hem de yaşlı hastaların büyük çoğunluğu tarafından iyi tolere edilmektedir. Ancak bazı KML hastaları ilacın terapötik dozunu tolere edemediklerinden ya da hastalıkları bu ilaca cevap vermediğinden İmatinab mesilat alamazlar.



İmatinib'in etki mekanizması.

İmatinab mesilat'ın Yan Etkileri.

İmatinab mesilat tedavisi çeşitli yan etkilere neden olabilir; birçok hastada tedaviyi durdurmaya gerek kalmadan bu yan etkilerin üstesinden gelinebilir. İmatinab mesilat'ın sık görülen yan etkileri sıvı retansiyonu (ödem), göz çevresinde şişlik, bulantı ve kusma, kas krampları, diyare ve döküntüdür. İmatinab mesilat normal hücre fonksiyonunda önemli olan üç tirozin kinazı etkiler. Birçok hastada ilaç temel olarak KML hücrelerindeki mutant BCR-ABL tirozin kinaz üzerinde etki gösterir. Ancak, normal hücreler üzerinde etki gösterme olasılığı mevcuttur ve bu etki söz edilen ve diğer yan etkilere neden olur. Birçok vakada yan etkiler tıbbi olarak tedavi edilebilir ve KML remisyonu faydası genellikle yan etki riskini aşmaktadır.

Gebelik ve İmatinab mesilat.

Devam eden tedavi ile stabil remisyonda olan KML'li kadınlar arasında gebelikte İmatinab mesilat kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. İmatinab mesilat'ın reproduktif etkilerine (varsa) ilişkin veriler sınırlıdır. Güncel öneriler danışmanlık düzeyindedir ve potansiyel ebeveynler aşağıdaki konuları bilmelidirler

- Kadınların prekonsepsiyon ve gebelik sırasında tedaviyi bırakmasının gerekliliği
- Tedavi durdurulursa cevabın derinliği ve süresine bağlı olarak relaps riski
- İmatinab mesilat'ten kaynaklanan fetal etki riski (muhtemelen ilk trimesterde en yüksek)
- Emen infantlar tarafından tüketilen anne sütünde bulunan İmatinab mesilat'e karşı ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle İmatinab mesilat alımı sırasında emzirme riski
- Tedavi seçenekleri ve gebelik sırasında ve sonrasında stabil cevabın oluşturulması konusunda belirsizlik.

Gebelikte tedavinin kesilmesine dair ilk raporlar cesaret kırıcıydı; relaps neredeyse kuraldı ve cevabın yeniden elde edilmesi şüpheliydi. Gebe olmayan popülasyonda stabil remisyondaki hastaların oranının artması ve tedavinin planlı olarak kesilmesi konusundaki erken çalışmaların ümit verici sonuçları, gebe kalmak isteyen KML'li kadınların hem anneyi hem de çocuğu daha düşük riske sokarak tedavi edilebileceği ümidinin korunmasını sağlamıştır (bakınız *Tedavinin Kesilmesi* sayfa 16).

İmatinab mesilat'ın Diğer Etkileri.

Tedavinin “geç etkisi” tedavi başladıktan sonra yıllarca ortaya çıkmayan veya dikkat çekmeyen tıbbi problemdir. İmatinab mesilat tedavisinin potansiyel “geç etki”si kemikten fosfor minerali kaybıdır. Bu kayıp osteoporoza neden olur. Osteoporoz, kemik yapımı ve yıkımını içeren normal dengenin (vücutta devam eden süreç) kemik yapımından kemik yıkımına doğru hafifçe kaydığı durumdur.

Hayvan modellerinde kalp yetmezliğiyle sonuçlanan kardiyak etkiler gösterilmiştir. Bununla birlikte, İmatinab mesilat tedavisi alan KML hastalarını içeren geniş bir veri tabanında kalple ilişkili komplikasyonlara ait kapsamlı inceleme sonrasında küçük bir kalp yetmezliği riski kaydedilmiştir.

Kronik Miyelojenöz Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar

Genel Başlangıç Tedavisi İmatinib mesilat

Diğer Tedaviler

Dasatinib*

Nilotinib *

İnterferon-alfa

Pegile-interferon-alfa

Hidroksiüre

Sitarabin

Busulfan

* İmatinab mesilat'e tolerans gösteremeyen veya direnç gösteren hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

Tablo 1. Günümüzde kronik faz KML tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar bu tabloda gösterilmiştir. İnterferon, hidroksiüre, sitarabin ve busulfan İmatinab mesilat uygulamasından önce kullanılmıştır ve seçilmiş hastaların tedavisinde, bazen BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü ile kombine olarak kullanılabilir.

İkinci-jenerasyon" BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Başlangıçta İmatinab mesilat ile tedavi edilen bazı hastalar zamanla

- Ya ilacı almalarını kısıtlayacak veya İmatinab mesilat tedavisini sonlandırmalarını gerektirecek (intolerans) yan etkiler geliştirirler
- Ya da İmatinab mesilat tedavisine yeterli cevap vermezler veya tedaviye verdikleri cevabı kaybederler (rezistans).

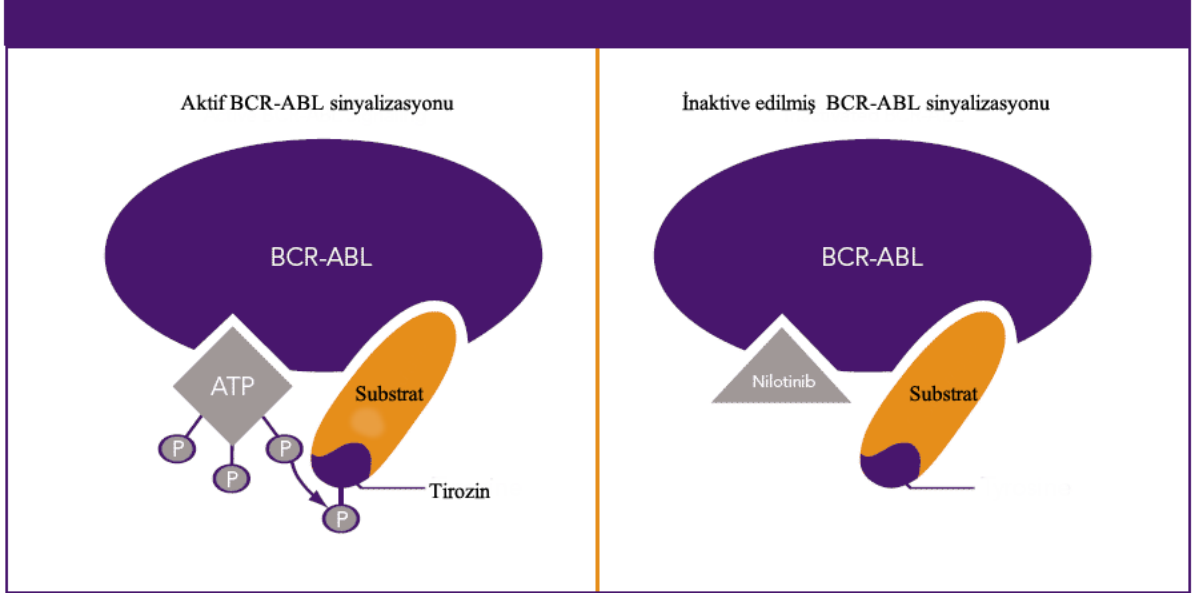
İmatinab mesilat'e toleransı olmayan veya direnç gösteren KML hastalarına yardımcı olacak başka onaylı ilaçlar mevcuttur. Doktorlar hastanın direnç modeline ve her bir ilacın potansiyel yan etkilerine dayanarak İmatinab mesilat sonrasında kullanılacak tedavinin ne olacağına hastalarıyla birlikte karar verirler. FDA tarafından onaylanan iki tane "ikinci-jenerasyon" TKİ vardır. Bu oral ilaç tedavileri dasatinib ve nilotinib'tir

Dasatinib, İmatinab mesilat (imatinib mesilat) ile yapılan önceki tedaviye direnç gösteren veya tolerans gösteremeyen tüm KML fazlarındaki erişkin hastaların tedavisi için onay almıştır. Nilotinib önceden İmatinab mesilat ile yapılan tedaviye direnç gösteren veya tolerans gösteremeyen kronik veya akselere fazdaki KML hastası erişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır.

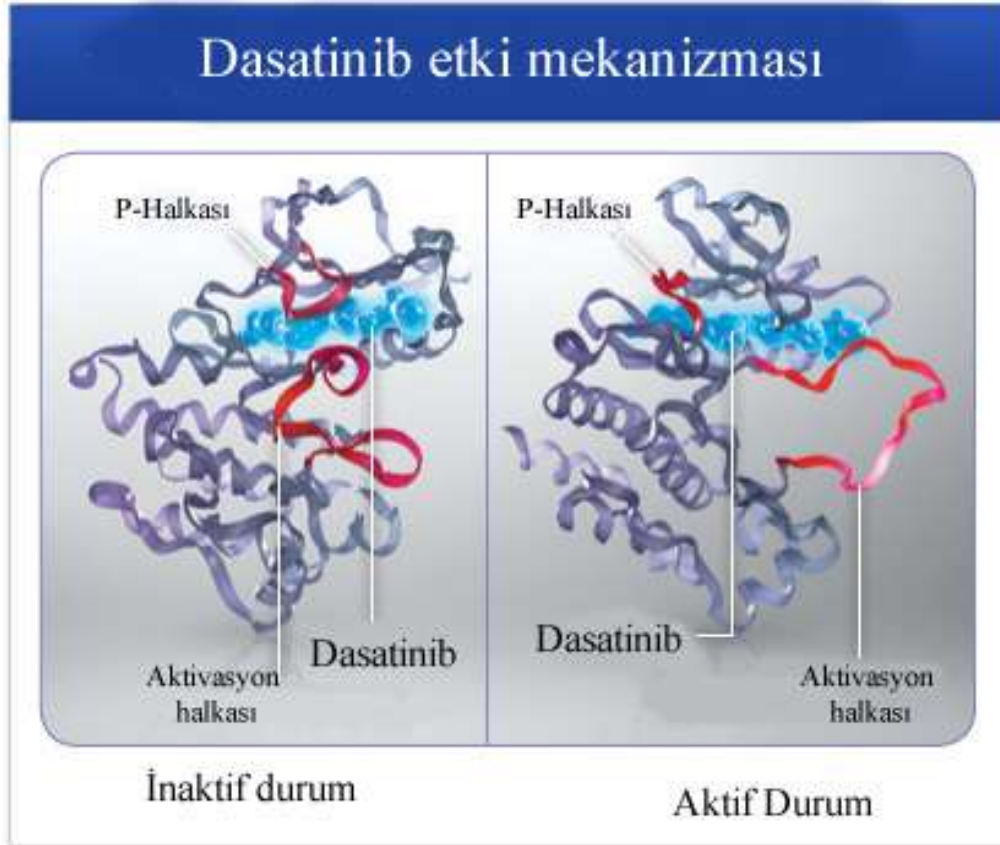
Dasatinib ve Nilotinib, İmatinab mesilat gibi BCR-ABL tirozin kinazı bloke ederek işlev gösterir. Bununla birlikte, bu ilaçlar BCR-ABL tirozin kinaza farklı mekanizmalarla bağlanır

ve daha kolay tutunurlar ve bu nedenle İmatinab mesilat tedavisine dirençli birçok hastada etkili olurlar. İmatinab mesilat rezistansının %50'den fazlasının İmatinab mesilat'ın protein aktivitesini bloke etme yeteneğini etkileyen BCR-ABL proteinindeki bazı mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem Dasatinib hem de Nilotinib bu vakalarda genellikle etkilidir. Dasatinib veya Nilotinib alan hastalar bu ilaçları kullanma talimatına uymalıdır, çünkü bunlar İmatinab mesilat talimatlarından farklıdır.

Nilotinibin etki mekanizması



Dasatinib etki mekanizması



Dasatinib'in Yan Etkileri. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları Dasatinib tedavisinin beyaz küre ve platelet sayısında düşme, göğüste sıvı birikimi (plevral effüzyon), diyare, baş ağrısı, sıvı birikimi (ödem), kan kalsiyum seviyesinde düşme ve karaciğer fonksiyonu test sonuçlarında hafif bozulmaya neden olduğunu göstermektedir.

Nilotinib'nın Yan Etkileri. Çalışmalar bu ilacın beyaz küre ve platelet sayısında düşme (bu etki Dasatinib'den daha düşük derecededir); pankreatik enzim anomalileri; kan fosfor seviyesinde düşme; bilirubin seviyesinde artışı içine alan karaciğer enzim anomalileri; döküntü; bulantı; baş ağrısı; kaşıntı; yorgunluk; diyare veya konstipasyona neden olduğunu göstermiştir. Ödem veya plevral ve perikardiyal effüzyonlar gibi şiddetli sıvı birikimine neden olmaz.

QT Uzaması. İmatinab mesilat, Dasatinib ve Nilotinib üçü de bir kalp ritm bozukluğu olan "QT uzaması" oluşturma potansiyeline sahiptir. KML hastaları bu riski ve QT uzaması için gerekli olan herhangi bir izlemi doktorlarıyla tartışmalıdırlar. QT uzamasına neden olma potansiyeli olan diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Doktorunuza veya eczacınıza bu ilaçların adlarını sorunuz.

Diğer KML İlaç Tedavileri. Bu ilaçlardan birinin diğeri üzerine avantajlarını öngören spesifik mutasyonlar vardır. Bununla birlikte, "T315I" olarak adlandırılan mutasyonun BCR-ABL enziminde neden olduğu değişiklik nedeniyle onaylı TKİ'lerden hiçbirisi—İmatinab mesilat, Dasatinib or Nilotinib—etki gösteremez.

İnterferon ve oral hidroksiüre İmatinab mesilat ortaya çıkmadan önce KML hastalarının tedavisinde kullanılmış olan ilaçlardır. Bu ilaçlar tüm onaylı TKİ'lere tolerans göstermeyen veya direnç gösteren hastaların tedavisi için seçenek oluşturmaya devam etmektedir. TKİ'lerin oluşturduğu şiddetli yan etkilerin sıklığı, özellikle yaşlı hastalara uygulanan optimal doz interferondan daha düşüktür. İnterferon genellikle tolere edilemez ve grip benzeri yan etkileri indükler: ateş, kas ağrıları ve halsizlik. Bazı hastalarda, örneğin uzun süreli yorgunluk ve kilo kaybı olanlarda dozun azaltılması gerekebilir. Saç dökülmesi, diyare, depresyon, ağız içi dokusunda ülserasyon, kardiyak etkiler zaman zaman ortaya çıkan diğer yan etkilerdir. İnterferonun TKİ'lerle kombinasyonu üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir ve bu kombinasyon bazı faydalar sağlayabilir; geleneksel tarzda kullanıldığında (tek başına veya ara-C olarak da adlandırılan sitarabin İmatinab mesilat'ten oldukça geride olduğu ve daha zor tolere edildiği ispatlanmıştır ve artık kronik faz KML'nin esas tedavi ajanı değildir.

T315I mutasyonunun üstesinden gelmek için anlamlı sayıda araştırma çalışması sürdürülmektedir (bakınız *Klinik Çalışmalar* sayfa 20).

Akselere Faz ve Blast Krizi Fazı. Akselere veya blast krizi fazındaki KML tedavisinin amacı kronik fazdaki gibi *Bcr-Abl* geni taşıyan tüm hücreleri ortadan kaldırmak ve remisyonu sağlamaktır. Bu mümkün değilse, amaç hastalığı kronik faza çevirmektir. İmatinab mesilat akselere faz KML tanısı konan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Dasatinib ve Nilotinib, İmatinab mesilat tedavisi sırasında akselere veya blast krizi fazına ilerleyen İmatinab mesilat'e dirençli KML hastaları için tedavi seçeneğidir. İmatinab mesilat ortaya çıkmadan önce, Dasatinib ve Nilotinib, allojenik kök hücre transplantasyonu uygun yaşta, genel olarak sağlık durumu iyi ve uygun donörü olan hastaların başarıyla tedavi edilmesindeki temel araçlardı.

Kök hücre transplantasyonu halen ilk kez ilerlemiş KML fazı tanısı alan veya doğru bu fazlara giden bazı hastalar için bir tedavi seçeneğidir (bakınız *Kök Hücre Transplantasyonu* sayfa 19). Bu durumda hastalara doktorları tarafından, İmatinab mesilat tedavisinden ve özellikle Dasatinib veya Nilotinib ile gerçekleştirilen “kurtarma tedavisi”nden sonra remisyonda iken uygulanacak olan allojenik kök hücre transplantının faydaları ve riskleri konusunda danışmanlık hizmeti verilmelidir. (“Kurtarma tedavisi” diğer primer tedavi(ler)e cevap vermeyen kanser hastasının tedavisi için kullanılan terimdir).

Lökoferez. Bazı hastalarda tanı anında beyaz küre sayısında aşırı artış olabilir. Bu durum beyin, akciğerler, göz ve diğer bölgelere kan akışını bozar ve küçük kan damarlarında da hasara neden olur. Hastalar başlangıçta diyaliz makinesine benzeyen bir makineyle beyaz kürelerin alınması yoluyla tedavi edilebilirler. Bu işlem “lökoferez” olarak adlandırılır. Beyaz küre sayısını düşürmek için hidroksiüre de sıklıkla kullanılır. Beyaz küre sayısı düştükten sonra İmatinab mesilat tedavisi veya diğer tedaviler başlayabilir. Gebeliğin ilk ayları içinde KML tanısı konduğunda, kemoterapi fetal gelişim için zararlı olduğunda lökoferez kullanılabilir.

Tedavinin Kesilmesi. KML günümüzde mevcut olan ilaç tedavileriyle iyileşmez. PCR testi birçok hastada rezidüel KML hücrelerinin olduğunu göstermektedir. PCR kan ve kemik iliğindeki tüm hücreleri örnekleme yeteneğine sahip değildir. PCR’da herhangi bir *Bcr-Abl* geni bulgusu saptanamadığında bile hastalığı kontrol etmek için KML ilaç tedavisi gereklidir. Tedavinin kesilmesine dair tıbbi literatürdeki sınırlı sayıda rapor relapsın yaygın olduğunu veya beklenebileceğini göstermiştir. Tedavi sona erdirilmeden önce derin remisyonda olan hastaların tedavi sonlandırıldıktan sonra stabil remisyonda kalıp kalamadıklarını inceleyen dikkatli klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (bakınız *Tedavi Cevabının Ölçümü*). Tedaviye süresiz olarak devam etmek için güncel tavsiyelerde herhangi bir değişiklik yapılmadan önce bu alanda birçok araştırma yapılmalıdır. İmatinab mesilat’e cevap veren bireylerde cevabın ortadan kalkması veya hastalığın daha ileri bir evreye gitmesi riski tedavinin erken döneminde mümkündür. Tedavinin ilk dört yılından sonra sabit bir oranda cevap ortadan kalkar veya hastalıkta ilerleme görülür. Bu erken periyoddan sonra risk çok düşük seviyelere iner. TKİ alan hastaların çok uzun süre remisyonda kalabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

Tedavi Cevabının Ölçümü nasıl yapılır?

KML’li hastalarda kan ve kemik iliği testiyle tedavi cevabının ölçümü tedavinin kritik öneme sahip parçasıdır. Genel olarak, ilaç tedavisi cevabı ne kadar artarsa hastalık o kadar uzun süre kontrol altında olacaktır. Bireyin tedaviye cevabını etkileyen diğer faktörler hastalığın evresi ve tanı anında KML’nin özellikleridir.

Kronik faz KML hastalarının neredeyse tümü İmatinab mesilat tedavisi ile “tam hematolojik cevap” gösterirler; bunların çoğu sonuçta “tam sitogenetik cevaba” ulaşırlar. Tam sitogenetik cevap gösteren hastalar genellikle daha derin cevaba doğru ilerlerler ve “majör moleküler cevaba” ulaşırlar. Daha sonra hastaların büyük bölümü “tam moleküler cevaba” ulaşırlar (bu terimlerin açıklaması için, bakınız Tablo 2 sayfa 18).

Kan ve Kemik İliği Testleri. KML ilaç tedavisi sırasında beyaz küre, kırmızı küre ve platelet sayılarını ölçmek için tam kan sayımı yapılır. Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri de ölçülür. KML tanısından sonra her iki – dört haftada bir kan sayımı yapılabilir. Kan sayımı normale döndüğünde kan testleri genellikle her üç – altı ayda bir yapılır.

Kemik iliğindeki KML hücrelerinde kan testleriyle saptanamayan bazı değişiklikler olabilir. Tedavinin ilk yılı içinde altıncı ve on ikinci aylarda kemik iliği testi tavsiye edilir. Tedavinin ilk yılından sonra kemik iliği testi daha az sıklıkla yapılabilir. Oral KML ilaç tedavisi cevabında herhangi bir değişiklik olduğu anda kan testleriyle saptanamayan spesifik hücre değişiklikleri olup olmadığını saptamak için kemik iliği testi yapılması tavsiye edilmektedir (bakınız Tablo 2). Aynı hastada bir laboratuvarın test sonuçlarına göre derin remisyon ile stabil, düşük *Bcr-Abl* seviyesi varken (tam moleküler cevap) diğer laboratuvarın test sonuçlarına göre *Bcr-Abl* seviyesi saptanabilir düzeyde olabilir. Hem hastalar hem de doktorlar için hasta cevabını stabil hale getirmek amacıyla kantitatif PCR raporlarını standardize etme çabaları sürdürülmektedir.

FISH veya PCR testlerinde kan veya kemik iliği kullanılabilir. FISH genellikle her üç – altı ayda bir yapılır; tam sitogenetik cevap ortaya çıktığında test sıklığı azaltılır. Tam sitogenetik cevap ortaya çıktıktan sonra her üç ayda bir kantitatif PCR testi yapılır.

Kronik faz KML tedavisi alan ve standart İmatinab mesilat dozuna cevabı yeterli olmayan hastalar daha yüksek dozlarda iyi cevap verebilirler.

Yanıt Türü	Test	Testin anlamı	Gereken materyal
Hematolojik yanıt	Tam Kan Sayımı (TKS,CBC)	BK Kırmızı Küre Platelet	Kan
Sitogenetik yanıt	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)	Philadelphia (Ph) kromozu taşıyan hücreler	Kan ya da Kemik İliği
	Klasik Sitogenetik	Cells carrying Ph chromosome	Kemik İliği
Moleküler yanıt	Ters Transkriptaz PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR))	<u>BCR-</u> <u>ABL</u> transkripsiyonu	Kan ya da Kemik İliği

KML tanısında kullanılan testleri anlamak

KML Tedavi Cevapları

Tam hematolojik cevap (THC). İmmatür KML hücreleri kandan elimine edilmiştir, beyaz küre sayısı yüksek değildir, platelet sayısı normal veya normale yakın değerlerdedir (yüksek değildir) ve dalak büyümesi geri dönmüştür. Genel olarak, KML hücrelerinin sayısı tedavinin başlangıcındaki seviyenin onda birine inmiştir.

Tam sitogenetik cevap (TSC). Kanda veya kemik iliğinde FISH testiyle saptanabilen KML hücresi yoktur (Filadelfiya kromozomu ve Bcr-Abl kanser geni ile ölçülen hücre sayısı). KML hücrelerinin sayısı tedavinin başlangıcındaki seviyeye göre 1/100 oranından daha düşüktür.

Majör moleküler cevap (MMC). Kantitatif PCR testi kan veya kemik iliğinde Bcr-Abl RNA veya DNA'da "3-log" veya daha fazla azalma göstermektedir. Üç-log azalma tedavinin başlangıç seviyesine göre 1/1.000 veya 1.000-kat azalma anlamına gelmektedir.

Tam moleküler cevap (TMC). Kantitatif PCR testi kanda veya kemik iliğinde Bcr-Abl RNA veya DNA bulgusu olmadığını göstermektedir. Bu bulgu tedavinin başlangıç seviyesine göre lösemi yükünde 1/10.000 veya daha fazla düşüş olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2. Bu tablo KML tedavisinin cevap aralığını göstermektedir.

Bazı çalışmalar İmatinab mesilat cevabı ortadan kalkan veya belirlenen zaman periyodunda beklenen cevaba ulaşamayan hastalarda (bakınız Tablo 3) tedaviye İmatinab mesilat yerine Dasatinib veya Nilotinib ile devam edilmesini önermektedirler. Bununla birlikte yüksek doz İmatinab mesilat ile Nilotinib karşılaştırması yapılmamıştır. Araştırmacılar İmatinab mesilat'ın standart başlangıç dozunun artırılmasının gerekli olup olmadığını değerlendirmeyi sürdürmekte, aynı zamanda yeni tanı konmuş hastalarda başlangıç tedavisi olarak Dasatinib ve Nilotinib'nin faydalarını ve risklerini araştırmaktadırlar. İmatinab mesilat'ın başlangıç dozunun artırılması (tolere edilebilirse) veya diğer TKİ'lerin kullanılması daha fazla KML hücresini suprese edebilir, sitogenetik ve moleküler remisyon oranını artırabilir ve relaps veya hastalığın ilerlemesi riskini azaltabilir.

Dasatinib ve Nilotinib, İmatinab mesilat tedavisini tolere edemeyen veya direnç gösteren kronik faz KML hastalarında hematolojik ve sitogenetik cevap oranlarını artırır. Her iki ilaç ya kronik fazı yeniden oluşturarak ya da hematolojik ve/veya sitogenetik cevabı indükleyerek akselere faz KML hastalarının tedavisinde etkinlik gösterir. Bu cevaplar ilerlemiş fazda kronik fazdan daha az sıklıkta ortaya çıkar.

Miyeloid veya lenfoid blast faz KML'de (aynı zamanda Ph-pozitif akut lenfositik lösemide) İmatinab mesilat cevabı yetersiz olduğunda veya ortadan kalktığında Dasatinib kullanımı onaylanmıştır.

İlk Yıl KML İlaç Tedavisi Cevapları İçin Genel İlkeler

Zaman Çerçevesi	Cevap(lar)
Tedaviden 3 - 6 ay sonra	Tam hematolojik cevap ve bir miktar sitogenetik iyileşme
Tedaviden 6 - 12 ay sonra sitogenetik cevap	Kemik iliğinde Filadelfiya kromozomu sayısında üçte iki azalma olarak tanımlanan
Tedaviden 12 - 18 ay sonra	Tam sitogenetik cevap ve kısmi moleküler cevap

Tablo 3. Hastalar KML ilaç tedavisine farklı cevap verirler. Bunlar ilk yıl KML ilaç tedavisinin genel ilkeleridir. Bireyin KML ilaç tedavisine cevabı tedavinin başlangıcındaki “temel” sonuçlara göre ölçülür. Bu nedenle, eğer tedavinin başlangıcında bireyin beyaz küre sayısı yüksekse “tedaviden 3 ay sonra”, “tam hematolojik cevap ve bir miktar sitogenetik iyileşme” ortaya çıkabilir. İdeal olan tam moleküler cevaptır, fakat sadece bazı hastalar bu hedefe erişir. Tam moleküler cevaba erişilemese de KML ilaç tedavisiyle kontrol edilebilir.

Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu. Bugün için allojenik kök hücre transplantasyonu tek küratif KML tedavisidir. Transplant hastası yüksek doz şartlandırma kemoterapisi ve transplant almadan önce remisyonu indüklemek veya KML’nin kronik fazına dönmek için ilaç tedavisi alır. İlaç tedavisinin yan etkilerinin minimum düzeyde olduğu varsayıldığında bu yaklaşım transplantasyon sonrası başarılı remisyon olasılığını artırmaktadır.

Allojenik kök hücre transplantasyonu için HLA-eşleştirilmiş donör (akraba olan veya olmayan) gereklidir ve en büyük başarı genç hastalarda elde edilmektedir. Bununla birlikte, eşleştirilmiş-akraba veya eşleştirilmiş-akraba olmayan donörü olan ve 60 yaşa kadar olan hastalar bu tedaviye aday olabilirler. HLA-eşleştirilmiş akraba donör, genellikle erkek veya kız kardeş odaklanmış aile üyesi testiyle saptanabilir. HLA-eşleştirilmiş akraba olmayan donör Ulusal Kemik İliği Donör Programı veritabanının incelenmesiyle tanımlanabilir.

Allojenik kök hücre transplantasyonu iki yolla etkili olmaktadır. Hastalık tarafından suprese edilmiş olan normal kemik iliği, transplantasyon öncesinde rezidüel KML hücrelerini harap eden çok yüksek doz kemoterapi ile daha fazla hasar görür. “Şartlandırma” kemoterapisinin ilave etkisi alıcının immün sistemini “silahsızlandırmak” ve aşılama imkanı sağlamaktır. İlk olarak, transplant hastanın kan hücresi ve immün hücre üretme yeteneğinin yerine geçer. İkinci olarak, aşılama donör kök hücreleri alıcının majör doku-tipi belirleyicileriyle uyumlu olsa dahi minör doku-tipi belirleyicileriyle uyumlu olmayan immün hücreler oluşturur. (Minör doku tipi belirleyicileri transplantasyon öncesi uyumluluk testinin bir parçası olarak uygun değildir). Aşılama donör immün hücreleri hastanın KML hücreleri üzerindeki minör doku-

tipi belirleyicilerini tanır ve bu hücrelere saldırıp onları yok edebilir. Bu önemli reaksiyon “graft-versus-lösemi etkisi” veya “graft-versus tümör etkisi” olarak adlandırılır.

Hastaların büyük bölümü TKİ’lerle çok iyi cevap verdiğiinden allojenik transplantasyon kullanımı kararı güçleşmiştir. Bir yandan, transplantasyon KML’de iyileşme sağlayabilecek tek tedavidir. Bu nedenle, allojenik kök hücre transplantasyonu HLA-eşleştirilmiş donörü olan bazı KML hastalarında önemli bir tedavi olmaya devam etmektedir. Öte yandan, TKİ’ler hastalığı uzun süre kontrol edebilirler. Bu nedenle, transplantasyonun yapılıp yapılmayacağına, yapılacaksa ne zaman gerçekleştirileceğine karar vermek için KML hastaları ve doktorlar, hastanın yaşı, olası donörün genetik uygunluğu ve hastanın oral ilaç tedavisine cevabının derecesi gibi çeşitli faktörleri tartmalıdırlar.

Donör Lenfosit İnfüzyonu (DLİ).

Allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %70’inde KML iyileşme göstermektedir. Transplant alan ve relaps gösteren KML hastasına orijinal kök hücre donöründen lenfosit infüzyonu verilebilir. Bu infüzyon bireyin KML hücrelerine karşı daha yoğun bir immün reaksiyonu indükler. DLİ transplantasyon sonrası relaps gösteren KML hastalarında etkin şekilde kullanılmıştır. Bu tedavinin önemli bir yan etkisi infüze edilen immün hücrelerin diğer dokularda hastanın doku-tipi belirleyicilerini tanıması ve etkiyi ortadan kaldıran graft-versus-host reaksiyonuna neden olabilmesidir. Ancak, birçok hasta bu tip bir infüzyondan net fayda sağlar.

Otolog Kök Hücre Transplantasyonu.

Otolog kök hücre transplantasyonu (hastanın kendi kemik iliği veya kanı kök hücre kaynağıdır) KML hastalarının tedavisinde nadiren de olsa kullanıldığında diğer tedavi seçenekleri İmatinab mesilat ve ikinci jenerasyon TKİ’lerin etkinliğini verir ve bu yöntemin uzun süreli çalışmalarından elde edilen sonuçları sınırlıdır. Otolog kök hücre transplantasyonunda, genellikle hasta remisyonda iken hastanın kemik iliği veya kanından kök hücreler toplanır, ardından dondurulur ve yüksek doz şartlandırma kemoterapisi ve/veya radyasyon tedavisi sonrasında hastaya tekrar infüze edilir. KML’nin kronik fazı sırasında, teorik olarak yüksek doz ilaç tedavisi sonrasında normal kan hücresi gelişimini yeniden sağlayacak olan çok sayıda normal kök hücre toplanmasına dair özel teknikler halen araştırılmaktadır.

Klinik Çalışmalar

KML’deki yeni tedavi yaklaşımlarının potansiyel faydaları ve potansiyel yan etkilerini belirlemeye yönelik klinik çalışmalar yapılmaktadır. Yeni yaklaşımlar KML remisyon oranını artırmayı ve hastalık için kür sağlamayı amaçlamaktadır.

Dasatinib ve Nilotinib’ya Karşılık İmatinab mesilat. Klinik çalışmalarda KML’ye karşı etkili olduğu bilinen ilaçlar yeni sıralamalar veya yeni dozlarda kombine edilmektedirler. Süregiden çalışmalarda yeni tanı konan hastalarda İmatinab mesilat ile Dasatinib veya Nilotinib karşılaştırılmaktadır. Çalışma verileri İmatinab mesilat tedavisine cevap verme olasılığı en az ve en fazla olan hastaları tanımlamaya yardımcı olacaktır.

Üçüncü-Jenerasyon TKİ'ler ve T315I-Spesifik İnhibitörler.

Çeşitli üçüncü-jenerasyon ilaçlar aktif gelişim içindedirler. Bu ajanların bazıları şekil ve fonksiyon bağlamında Dasatinib veya Nilotinib'ya benzer diğer alternatif TKİ'lerdir; onaylanmış üç TKİ, İmatinab mesilat, Dasatinib ve Nilotinib'ya karşı direnç oluşturan mutasyonları hedefleyen diğer ajanlar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. İmatinab mesilat, Dasatinib ve Nilotinib cevabı kayb olduğunda ortaya çıkan ve en sık görülen mutasyonlardan biri olan spesifik "T315I" mutasyonunun üstesinden gelmek için tedavi geliştirme çabaları sürmektedir.

Omasetaksin ve "AP24534" olarak adlandırılan diğer bir ilaç gibi ajanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalardan veriler elde edilmeye devam etmektedir. T315I mutasyonu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen omasetaksin çalışmasından elde edilen klinik veriler kronik faz KML hastalarında, hastalıkta ilerleme olmadan geçirilen iki yıllık sürvi oranı göstermiştir; çalışmaya katılan akselere fazdaki KML hastalarının yaklaşık yarısında ve az sayıda blast faz KML hastasında hematolojik cevap gösterilmiştir. Erken klinik gelişim evresinde olan AP24534, T315I mutasyonunu da içeren çok sayıda mutasyona karşı aktivite göstermektedir; laboratuvar normal kan sayımını suprese etmediği görülmektedir. Diğer birçok ajanın laboratuvar bu mutasyona karşı ikna edici bir etki gösterdiği gösterilmiştir ve klinik çalışmaların ilk verileri elde edilmektedir.

Aşı (Vaksin) Tedavisi.

Çeşitli vaksin tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. KML hücrelerinin yüzeyindeki proteinler, hastanın immün hücrelerinin kendi KML hücrelerine saldırmasını sağlayan bu tür vaksinlerin saldıracağı uygun hedefler olabilirler.

Kök Hücre Transplantasyonu. Allojenik transplantasyonun "indirgenmiş-yoğunlukta" veya "nonmiyeloablative" allojenik kök hücre transplantasyonu olarak adlandırılan modifiye formu diğer tedavilere cevap vermeyen KML hastaları için bir seçenek olabilir. İndirgenmiş yoğunlukta transplant için hazırlanan hastalar, allojenik transplant için aldıkları dozlara göre daha düşük dozda kemoterapi ilaçları ve/veya radyasyon alırlar. Donör kök hücrelerinin rejeksiyonunu önlemek için immünsupresif ilaçlar kullanılır ve donör immün hücrelerinin aşılması bu hücrelerin hastanın KML hücrelerine saldırılarını sağlar (sonuç "graft-versus-tümör etkisi" olarak adlandırılır). İndirgenmiş yoğunlukta transplant ile ilgili olarak test edilen teori, transplant öncesinde daha az toksik olan işlemlerin uygulanmasının vücudun transplanta dayanma gücünü artırabileceğidir. Bununla birlikte, tam donör aşılama yine de gerçekleşir ve istenen graft-versus-tümör etkisi ortaya çıkar.

Kök hücre transplantasyonunun graft-versus-tümör etkisini zenginleştirmek ve yüksek dereceli graft-versus-host hastalığı riskini azaltmak için klinik çalışmalarda diğer ilaçlar test edilmektedir. Buna ilaveten, çocuklar ve erişkinlerde transplantasyon için kök hücre kaynağı olarak umbilikal kord kanının kullanılması konusunda araştırmalar sürdürülmektedir. Kord kanı, eşleştirilmiş, akraba kök hücre donörü olmayan hastalarda eşleştirilmiş, akraba olmayan kök hücreler için potansiyel kaynak oluşturmaktadır. Kord kanı kök hücre transplantlarından elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür ve genç yaştaki kord kanı transplant hastalarında akut graft-versus-host hastalığı riskinin düşük olduğu görülmektedir.

Sosyal ve emosyonel değışiklikler

Kanser tanısıyla yüzleşmek zordur. Ancak, KML'nin son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilen kanser alanlarından biri olduğunu bilmek yardımcı olabilir. Artık her birey için en büyük faydayı sağlamak için aralarında seçim yapılabilecek çok sayıda ilaç vardır. Dahası, KML hastalarının tedavisine yönelik yeni tedavi çalışmaları sürdürülmektedir.

Hastalar başlangıçta KML ve tedavisi konusunu öğrenmeye odaklanabilirler. Birçok KML hastası için antikanser ilaçlarla ömür boyu sürecek bir tedaviyi göze almak ürkütücü olabilir. Bununla birlikte, FDA-onaylı ilaçlar, İmatinab mesilat, Dasatinib ve Nilotinib (ve sonuç olarak diğer tedaviler) kanser tedavisine bakışımızı değiştirmektedir. İmatinab mesilat alan hastalar kendilerini güvende hissedebilirler ve sekiz yıldan uzun süren klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik verilerine bakarak tedaviye devam etmek konusunda cesaret gösterebilirler. Dikkatle kontrol edilen klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik ve etkinlik sonuçlarını takiben Dasatinib ve Nilotinib da FDA-onayı alan ilaçlardır. Buna ilaveten, her üç tedavi için uzun vadeli ya da geç yan etkiler için gerçekleştirilen sürekli dikkatli izlem de güven vericidir. KML tedavisini sürdürme ihtiyacı, tedavi ile sürekli mükemmel cevap elde etme ümidi ile ihtiyaç ortaya çıktığı anda tedavi yaklaşımını aniden değiştirme işlemi arasında dengelenmektedir.

“İmatinab mesilat, Nilotinib ve Dasatinib döneminde KML tedavisinin sürat koşusu olarak değil, maraton olarak nitelendirilebileceği” söylenmiştir. Bireylerin kronik hastalıkla birlikte yaşamının şartlarıyla başa çıkabilmesi için tedavilerinin konforlu olması gerekir—aşağıdaki eylemleri gerçekleştirmek bu konuda yardımcı olabilir: Uzun süreli tedaviye ilişkin her türlü soru ve enidşe tedavi ekibinin üyeleriyle tartışılmalıdır; yan etkilerle ilgili tüm sorunlar dostça ve açık bir iletişimle çözümlenmelidir; tedavi cevabı ve yan etkilerin sürekli olarak izlenmesinin önemi göz ardı edilmemelidir. Bazı durumlarda KML uzmanlarından gelen ikinci bir görüş faydalı olabilir. Bu eylemler hastalar ve ailelerin doktordan son bilgileri almalarına da yardımcı olacaktır.

KML hastaları özellikle ilk birkaç tedaviye arkadaşları, aile üyeleri ve bakıcılarıyla birlikte gitmek isteyebilirler. Diğer bir kişinin eşliği hastanın stresini azaltmaya yardım edebilir. Bu kişi hastanın soru sormasına, bu bilgileri kaydetmesine ve korumasına da yardım edebilir. Hastanın bu tip bir destek alması her zaman mümkün olmadığından, hasta diğer yollara başvurabilir—örneğin, yerel veya internet destek grupları sağlık hizmeti randevuları ve tedavinin diğer yönleri hakkında bir tartışma forumu yaratabilirler. Bazı hastalar zamanla sağlık ekibiyle destekleyici ilişkiler kurabilirler. Kanser hastaları genellikle birbirlerini diğer kanser hastalarıyla tanışır ve bu arkadaşlık hastalara destek sağlar.

Hem hastalığın seyri hem de insanların bu duruma gösterdiği reaksiyon farklılık gösterir. Buna rağmen KML hastalarının çok ciddi endişeleri olabilir. Bazı hastalar kendi KML tanılarının diğer aile üyelerinin de yüksek risk altında olduğu anlamına geleceğini düşünebilirler, ancak genellikle bu doğru değildir. KML sporadik olarak ortaya çıkar, yani çocuklar ve diğer aile üyelerinde hastalık gelişme riski artış göstermez. Nadiren bir ailede birden fazla vaka tanımlanmıştır. Bu vakalarda genetik danışmanlık yararlı olabilir.

Yaşam tarzı.

Birçok kanser hastasının en azından bir süre yaşam tarzı değişir. Hastanın ve zaman zaman sevdiği insanların günlük rutin işleri tedaviye tedavi şemasına uyum sağlayacak şekilde ayarlanabilir. Hastalık ve tedavinin yan etkileri hastanın özdeğerini, kimliğini ve varlığını sorgulamasına neden olabilir. Bu konular, cinsel ilişkiler dahil olmak üzere her tür ilişkiyi etkileyebilir. Cinsel istek bir süre azalabilir, sonra geri döner. Bu duyguları hissetmek normaldir ve birçok yan etkinin geçici olduğunu bilmek rahatlatıcı olabilir. KML veya tedavisinden kaynaklanan yan etkilerin çoğunun etkin tedavisi mümkün olduğundan, korkular ve endişelerle ilgili açık, dürüst bir iletişim çok yararlı olabilir. Diğer yaşam tarzı konuları diyet, aktivite ve sigara içme ve tütün çiğneme gibi tütün ürünlerinin kullanımıdır. Spesifik bir diyet tipi veya tütün kullanımının KML riskini artırdığına dair kesin kanıt yoktur ve diyetle değişiklik veya tütün kullanımını sonlandırmanın hastalığın seyrinde etkisi olduğuna dair bir kanıt da bulunmamaktadır. Bununla birlikte sağlık çalışanları hastanın sigarayı veya tütün çiğnemeyi bırakmasını tavsiye ederler ve çeşitli besin gruplarını barındıran sağlıklı, dengeli bir diyetle beslenmelerini önerirler. Hastaların fiziksel olarak aktif olmaları önerilir, çünkü fiziksel aktivite hem emosyonel sağlığa hem de genel fiziksel sağlığa katkıda bulunmaktadır. Ancak, hastalar egzersizin kendileri için güvenli olup olmadığı konusunda doktorlarına danışmalıdırlar.

Finansman.

Gelir kaybının yanı sıra ilaçlar ve işlemlerin çok pahalı olması nedeniyle tedavi birçok birey veya aile için mali bir sorun haline gelebilir.

Depresyon.

Hastanın ruh hali zamanla iyileşmezse, örneğin hasta iki haftalık bir süreçte her gün deprese hissederse, tıbbi yardım almak önem kazanır. Depresyon, hasta KML tedavisine alınsa dahi tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Kanserle birlikte yaşayan hastalarda depresyon tedavisinin faydaları kanıtlanmıştır. Hastalar ve bakıcılar için birçok yardım kaynağı mevcuttur. Sağlık hizmetinin, tedavi seçenekleri oluşturmak, tıbbi bakım için zaman ve para bulmak ve aile üyeleri ve arkadaşlarla ilişki kurmak gibi yönleri stres yaratabilir.

Hastalar ve bakıcılarına yardım için birçok kaynak mevcuttur. Tedavi seçeneklerini oluşturmak, tıbbi bakım için zaman ve para bulmak ve aile üyeleriyle iletişim kurmak gibi tedavi özellikleri endişe yaratabilir.

Çocukların Endişeleri.

Çocukluk çağı KML tanısı alan her aile bilinmeyen dünyaya atılır. Çocuk, ebeveynler ve kardeşlerin desteğe ihtiyacı vardır. Unutmayın ki yardım etmek mümkündür. Psikolog, sosyal çalışma uzmanı veya çocuk yaşam uzmanı ile birlikte çalışsanız bile çocuğunuz, kendiniz veya diğer aile üyeleriniz için yardım istemekten çekinmeyin. Birçok aile ekstra destekten fayda görecektir. Çocuğunuza hastalık ve tedavi hakkında yaşına uygun bilgi vermek hem size hem de tedavi ekibine güven duymasına yardım edecek ve korkularını ve endişelerini dile getirmek konusunda daha rahat hissetmesini sağlayacaktır.

Hematoloji Uzmanlık Derneği

Adres : Atatürk Bulvarı 169/40 Bakanlıklar Ankara

Tel : 0-312-4257952

web: www.hematoloji.org.tr

e-mail: bilgi@hematoloji.org.tr

