

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

NEDİR?

Çocuklar ve aileler için bilgiler

İçindekiler

Tanım:	
Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedir?	4
Sıklık	5
Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nasıl oluşur?	6
ALL'nin alt tipleri	8
Nedenler semptomlar	11
Tanı	12
Tedavi planlaması – tedavi stratejisinin ve riziko grubunun belirlenmesi	15
Tedavi	16
Prognoz (sağkalım)	21
Sözlük	22
Linkler Notlar	26



Merhaba, ben ayıcık. Bu broşürde çocuklara konuyu anlatıyorum. Hadi beni bulun.

Tanım:

Akut lenfoblastik lösemi nedir?

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) –akut lenfositik lösemi veya kan kanseri olarak da adlandırılır, kan yapımından sorumlu sistemin kötü huylu bir hastalığıdır. Genellikle kan yapımından sorumlu bölge olan kemikiliğinden kaynaklanır, ortaya çıkış nedeni bilinmemektedir. Öncül beyaz kan hücrelerinin (akyuvarlar), yani fonksiyon göstermeyen hücrelerin kontrol dışı çoğalması söz konusudur. Bu durum kan hücrelerinin kötü huylu değişimi olarak adlandırılır.

Beyaz kan hücreleri doğru fonksiyon (işlev) gösterdiklerinde, hastalık etkenlerine karşı oluşturulan bağışıklık cevabı (immun yanıt) için çok önemli bir rol oynarlar. Ancak değişime uğradıklarında bağışıklık sistemi belirgin olarak zayıflar.

Bir başka sorun da değişime uğramış hücrelerin (lösemi hücreleri) çok hızlı çoğalmaları-

dır. Buna bağlı olarak, giderek artan bir şekilde normal kan yapımını baskılayarak, sağlıklı beyaz kürelerin (akyuvarların, lökositlerin), alyuvarların (kırmızı kan hücrelerinin, eritrositlerin) ve trombositlerin (kan pulcuklarının) yeterli sayıda üretilmemesine sebep olurlar.

Bunun sonucu olarak infeksiyonlar, kansızlık (anemi), kanama eğiliminde artış ve vücudun genel olarak zayıflaması söz konusu olur. Bu sayılanlar sıklıkla akut lenfoblastik lösemisinin ilk hastalık bulgularıdır.

ALL kemikiliğinden başlayarak, dolaşım sistemine, lenfatik dokulara (Lenf sistemi, lenf düğümleri, bademcikler, dalak ve timus bezi), diğer organlara ve organ sistemlerine yayılabilir. Bu nedenle kötü huylu bir sistem hastalığı olarak adlandırılır.

Eğer tedavi edilmezse lösemi hücrelerinin hızla yayılması sonucu vücutta ağır hasarlara sebep olur ve bir kaç aydan kısa sürede ölüme sebebiyet verir.

Sıklık

ALL çocuk ve gençlerde görülen lösemilerin en sık rastlanılanıdır (tüm lösemilerin %80' i). Çocuk ve gençlerde görülen tüm kanserlerin üçte birini oluşturur. Almanya'da her yıl 15 yaş altında yaklaşık 500 çocuk ALL tanısı almaktadır (kaynak Alman çocuk kanserleri veri tabanı, Mainz). En sık 1–5 yaş arasındaki çocuklarda görülür¹.



Kanımız kemikiliğinde yapılır ve önemli üç hücreden oluşur: kırmızı kan hücreleri (alyuvarlar), beyaz kan hücreleri (akyuvarlar) ve kan pulcukları. ALL hastalığında kemikiliği, görevlerini yerine getirmeyen çok sayıda olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri üretir. Sağlıklı beyaz kan hücreleri vücudun savunma sisteminin çok önemli bir parçasıdır. Eğer beyaz kan hücreleri görevlerini yerine getiremezlerse, savunma sistemimiz belirgin olarak zayıflar. Böylece savunma sistemi vücudu gerektiği kadar iyi destekleyemez ve insan kendini hasta hisseder.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nasıl oluşur?

1 Kan yapımı kemikiliğinde gerçekleşir.

**Kırmızı kan hücreleri
(alyuvarlar, eritrositler)**
> 4-5 milyon hücre/μl kan
(%94-99)

Kan pulcukları (trombositler)
> 150.000-300.000 hücre/μl kan
(%1-4)

**Beyaz kan hücreleri
(akyuvarlar, lökositler)**
> 4.000-9.000 hücre/μl kan
(%1'e kadar)

2 ALL kemikiliğinde başlar ve kan damarları aracılığıyla tüm vücuda yayılır.

3

ALL hastalığında akyuvarlar (beyaz kan hücreleri) değişime uğramışlardır ve görevlerini yerine getiremezler. Ayrıca sağlıklı bir kişiden farklı olarak vücuttaki sayıları da çok fazladır. Bu nedenle diğer sağlıklı kan hücrelerine kemikiliğinde yeterli yer kalmaz.

4

Kandaki bu değişimlerin sonucunda insan hasta olur.

ALL alt tipleri

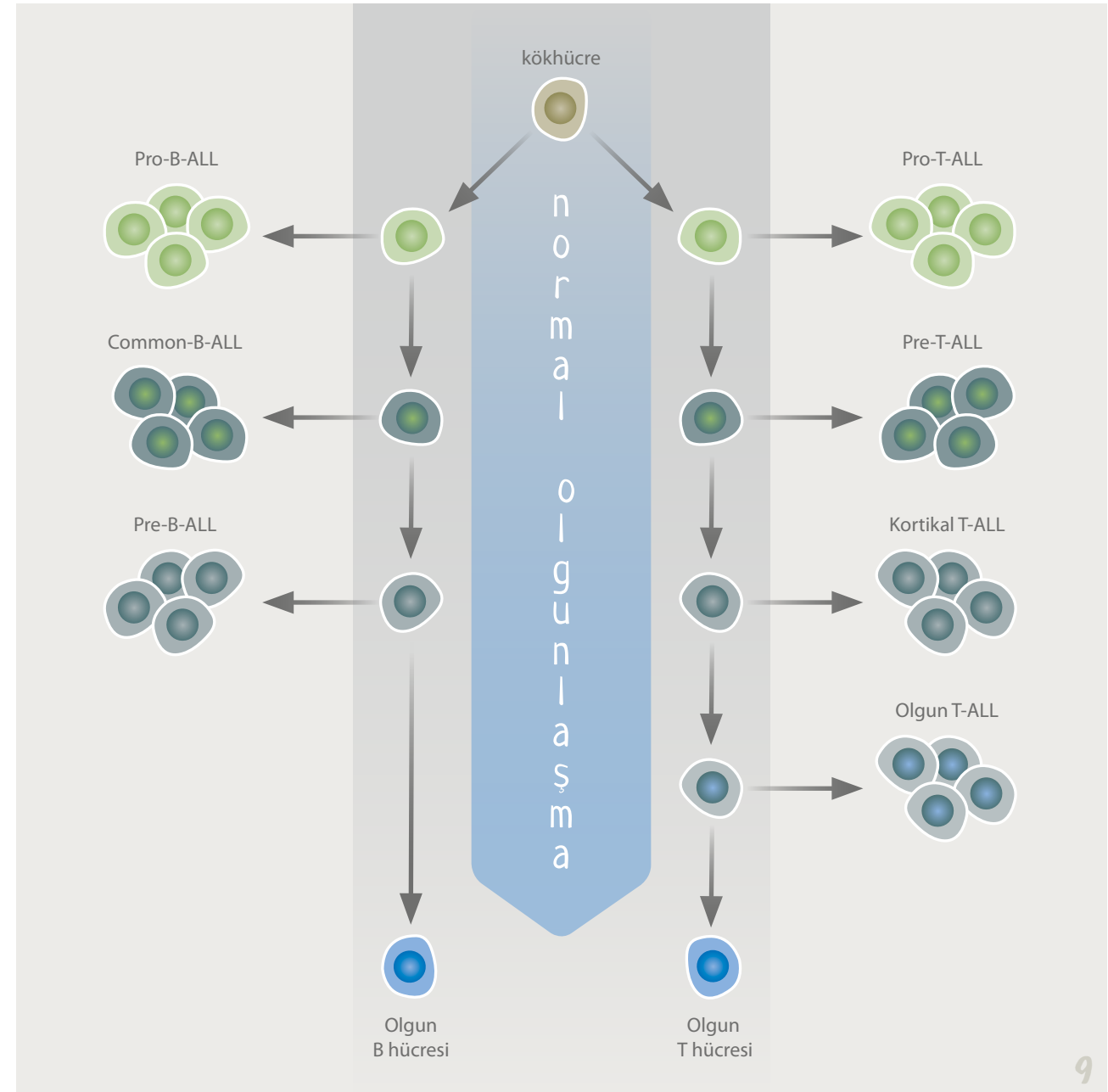
ALL, lenfositlerin henüz olgunlaşmamış öncül hücrelerinin kötü huylu değişime uğramaları sonucu meydana gelir. Bu grup beyaz kan hücreleri (akyuvarlar, lökositler) vücudun özellikle de viruslara karşı kendi savunması için çok önemli hücrelerdir.

Lenfositlerin iki alt tipi vardır; B ve T lenfositler. B-ALL, B lenfositlerin öncül hücrelerinden; T-ALL, T lenfositlerin öncül hücrelerinden köken alır. Ön ek olarak kullanılan pre ve pro ekleri ise kötü huylu değişimin erken gelişim döneminin belirli bir evresinde olduğu anlamına gelir.

Böylece şu ALL alt tipleri ortaya çıkar:

- Pre-pre-B-ALL (günümüzde genelde Pro-B-ALL olarak adlandırılır)
- Common ALL
- Pre-B-ALL
- Pro-T-ALL
- Pre-T-ALL
- intermediyer (kortikal) T-ALL
- olgun T-ALL

ALL alt tiplerinin sınıflandırılmasının sebebi, hastalık seyrinin ve iyileşme oranlarının (prognoz) farklılık göstermesindendir. Bu farklılıklar tedavi stratejisinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulur.





Sebepler

ALL oluşma sebepleri büyük oranda belirsizdir. Bazı kromozomal değişikliklere sahip çocukların (örneğin Down sendromu, Fanconi anemisi) veya doğumsal bağışıklık sistemi bozuklukları olan çocukların belirli bir lösemi grubuna yakalanma olasılıkları daha fazladır. Radyoaktif ışınlar ve röntgen ışınları, bazı ilaçlar ve belirli kimyasal maddeler, lösemi oluşumunda rol oynayabilecek bazı kimyasal maddeler, löseminin meydana gelmesinde rol oynayabilirler.

Semptomlar

ALL de ortaya çıkan semptomlar ön planda kötü huylu hücrelerin kemikiliğinde ve diğer organ ve dokularda yayılmasının ve normal kan hücrelerinin yapımındaki bozukluğun sonucudur. Sebebi belirlenemeyen ateş, soluk-

luk, zor kontrol altına alınan burun kanaması, diş eti kanamasına ve vücutta morlukların oluşmasına yatkınlık, baş ağrısı, genel bir yorgunluk ve isteksizlik kan eksikliğinin sonucudur ve ALL'nin en sık görülen ilk belirtileridir. Hastaların yaklaşık beşte biri zorlanmadan bağımsız, genellikle geceleri ortaya çıkan kemik ve eklem ağrılarından şikayet ederler. Nadir olarak lösemi hücrelerinin karın ve üreme organlarına yayılması sonucu karın ağrısı veya ağrısız testis şişliği ortaya çıkabilir.



ALL'nin sebebi hala bir sır olarak kalmaktadır ama genetik (kalıtsal) olabileceği

bilinmektedir. Hücre üretimindeki bozukluğun sonucu olarak burun kanaması, diş eti kanaması, solukluk, vücutta mavi lekeler, baş ağrısı ve yorgunluk ortaya çıkabilir.

Tanı

Eğer çocuk doktoru /doktor hastalık öyküsü (anamnez) ve fizik muayene bulguları sonucu akut lösemi düşündürecek ipuçlarına rastlarsa, öncelikle kapsamlı kan tetkikleri uygulanır.

Yapılan kan tetkikleri sonucu lösemi olasılığı yüksek bulunursa, tanının kesinleştirilmesi için kemikiliği örneği alınması (kemikiliği ponksiyonu/aspirasyonu) gereklidir. Bu durumda hasta; çocuk ve gençlerde kanser hastalıklarında uzman bir kliniğe (pediatrik hematoloji onkoloji ünitesi) yönlendirilir.

Eğer lösemi tanısı kesinleşirse daha başka laboratuvar tetkikleri de yapılır. Bu tetkikler ile başka bir lösemi tipi olan myeloid lösemilerden ayırım, alt tipin tam belirlenmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi mümkün olur. Bu amaçla özel laboratuvar yöntemleri, örneğin mikroskopik, sitomorfolojik, immunolojik ve genetik tetkikler uygulanır.

Hastalığın beyin, karaciğer, dalak, lenf bezleri ve kemik gibi diğer organlara yayılımını belirlemek için başka tetkikler de gereklidir. Bu tetkikler sonografi, röntgen tetkikleri, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografidir. Ayrıca lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı (likör) alınarak lösemi hücrelerinin var olup olmadığı araştırılır.

Tedavi başlamadan önce başka tetkikler de yapılır.





Tedavi planlaması: tedavi stratejisinin belirlenmesi ve riziko ayrımının yapılması

Tanı kesinleştikten sonra tedavi planlaması yapılır. Tedavi planlaması yapılırken tedavi başarısını (prognozu) etkileyebilecek belirli faktörler (risk faktörleri) göz önüne alınır.

Bu risk faktörleri, ALL alt tipi yanında, hastanın yaşı, lösemi hücrelerinde bulunan veya bulunmayan bazı genetik değişiklikler ve hastalığın tedaviye verdiği yanıt olarak sayılabilir. Tedaviye verilen cevap tedavinin belirli dönemlerinde incelenen kemikiliği veya kan örneklerindeki lösemi hücrelerindeki düşüş olarak tanımlanır. Bu amaçla hastadan kan örneği, kemikiliği örneği alınarak mikroskop altında değerlendirilir. Buna ek olarak tedavi sırasında ve sonrasında vücutta hala lösemi hücresi bulunup bulunmadığını saptayan çok yüksek duyarlılıktaki moleküler genetik (submikroskopik) yöntemler de kullanılır. Bu yöntemler ile mikroskop altında

görülen çok az sayıdaki lösemi hücreleri dahi tespit edilebilir (minimal kalıntı hastalık takibi- minimal residual disease).

Hastayı tedavi edecek ekip bu kişisel risk faktörlerini dikkate alarak, hastanın hangi tip tedaviye daha iyi yanıt vereceği veya verdiği, hastalığın tekrar geri gelme riskinin yüksekliği hakkında ipuçlarına sahip olmuş olur. Günümüzde üç ALL risk grubu tanımlanmıştır: tedavi yanıtının kötülüğü ve tekrarlama riskine göre düşük, orta ve yüksek risk grubu

Bu sınıflama bireysel bir tedavi planlaması yapılmasına olanak sağlar, böylece hastanın sağ kalım oranları açısından en uygun tedavinin seçilmesinde çok anlamı vardır.

Tedavi

ALL yoğun kemoterapi ile tedavi edilir. Hücre bölünmesini engelleyici değişik ilaçlar (sitostatik ilaç) yardımıyla ilk 4 hafta içinde lösemi hücrelerinin %99'unun yok edilmesi hedeflenmektedir. Merkezi sinir sisteminin korunması için hastalara ek olarak direkt beyin omurilik sıvısına verilen özel ilaçlar uygulanır, bazı hastalarda merkezi sinir sistem ışınlaması da gündeme gelir. Yoğun tedavi ilk önce hastanede uygulanır. Daha sonra hastalar genelde ayaktan uygulanan bir idame tedavisi alırlar. ALL tedavisi genel olarak iki yıl sürer.

Kemoterapi, hücre büyümesini engelleyen (sitostatik ilaçlar) bir çok ilaçtan oluşur. Kemoterapinin hedefi, kemikiliği kan yapıcı organ olarak tekrar görevlerini yerini getirebilsin diye, vücuttaki olabildiğince çok lösemi hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olduğu bazı hastalarda beyin zarına yayılmış lösemi hücrelerini yok etmek için tedaviye ek olarak beyin ışınlaması uygulanır. Bazı hastalarda kemikiliği nakli de gündeme gelir, ancak ilk ALL hastalığında kemikiliği nakli yapılması gerekliliğinin olması çok nadir bir durumdur.

ALL tedavisi öncelikle özel ilaçların kullanılacağı hastanede gerçekleşir. Eve tekrar döndüğünde ilaçlarını genellikle tablet veya şurup olarak almaya devam edeceksin.



Bir ALL hastasının kemoterapötik tedavisi (ilaç tedavisi); bir çok farklı kemoterapötik ilaç kombinasyonlarından meydana gelen, farklı yoğunluk ve farklı uzunluklardan oluşan bir çok tedavi bölümünden oluşur.

Hangi hastaya hangi tedavi planının uygulanacağı hastanın bulunduğu risk grubuna bağlı olarak değişir. Hastalığın tekrar etme riski ne kadar yüksek ise hastalığın tedavisi de o oranda yoğun olur.

Eğer kemikiliği nakli uygulanmayacaksa ve hastada hastalığın tekrarı söz konusu değilse tüm tedavi süresi iki yıldır. Bu iki yılın yaklaşık 6 ayı bir çok kez hastaneye yatışı gerektiren yoğun tedavi bölümlerinden; yaklaşık 1,5 yılı da daha az yoğun ve çoğunlukla ayaktan uygulanabilen tedavi bölümlerinden oluşur.

Önemli tedavi aşamaları şunlardır:

a. Ön faz (sitoreduktif faz):

Bir haftalık sadece prednison ve direkt beyin omurilik sıvısına verilen (intratekal) metotreksat isimli ilaçtan oluşur. Bu faz tedavinin giriş kısmını oluşturur ve lösemi hücrelerinin büyük bir kısmını, organizmayı mümkün olduğunca koruyarak, adım adım azaltmayı hedefler.

b. İndüksiyon/ Konsolidasyon tedavisi (hücum/ pekiştirme tedavisi):

Bu tedavi 8 haftalık bir çok kanser ilacının birlikte kullanıldığı bir dönemdir. Bu dönemde uygulanan önemli ilaçlar Prednison (PRED) veya Deksametazon (DEXA), Vinkristin (VCR), Daunorubisin (DNR), Asparaginaz (ASP) und Metotreksat (MTX). İlk 4 haftadan sonra ek olarak Siklofosamid (CPM), Sitabin (ARA-C) und 6-Merkaptopurin (MP) gibi ilaçlar da kullanılır.

>>

>>

Amaç kısa süre içinde lösemi hücrelerinin büyük çoğunluğunu ortadan kaldırmak yani bir remisyon elde etmektir. Remisyon kemikiliğinde %5 den daha az lösemi hücresinin bulunması demektir.

c. Merkezi sinir sistemi tedavisi (Eks-trakompartman tedavisi):

Bu tedavi döneminin en önemli kısmı merkezi sinir sistemini koruyucu (önleyici, preventif) dönemdir. Genellikle yüksek doz metotreksat tedavisi (büyük bir damar aracılığıyla uygulanan) sırasında beyinomurilik sıvısı içine direkt olarak verilen (intratekal) metotraksat ilacı ile yapılır, bazı durumlarda (örneğin merkezi sinir sisteminin hastalık tarafından tutulduğu hastalarda) ek olarak beyin ışınlanması da uygulanır. Bu tedavilerin amacı lösemi hücrelerinin beyin veya omurilik kanalı içinde yerleşmelerini veya oradan yayılmalarını önlemektir.

d. Hücum tedavisinin tekrarı (re-indüksiyon):

Bu dönem hücum tedavisi dönemine benzer şekilde yoğunudur ve yüksek dozda uygulanan benzer sitostatik kombinasyonlarından oluşur. Amaç hastalığın geri gelme (tekrarlama) riskini en aza indirebilmek için lösemi hücrelerini olabildiğince tamamen öldürmektir. Bu dönemin tamamı genellikle 6 hafta sürer.

e. İdame tedavisi:

Bu tedavinin amacı yoğun tedaviye rağmen hala geriye kalmış lösemi hücrelerini uzun soluklu bir tedavi ile tamamen ortadan kaldırmaktır. İdame tedavisi hafif yoğunluktaki 6-Merkaptopurin (MP) veya Tioguanin (TG) ve Metotreksat (MTX) tedavisinden oluşur. Bu tedavi ayaktan uygulanır, yani hasta evdedir, hastanın kliniği el verdiği sürece okula veya yuvaya gidebilir. İdame tedavisi öngörülen tüm tedavi süresi olan 2 seneye ulaşıncaya kadar devam eder.





Prognoz (sağkalım)

Son 40 yılda tedavide elde edilen ilerlemeler sonucunda ALL hastası çocuk ve gençlerde sağkalım oranları belirgin ölçüde yükselmiştir.

Son yıllarda uygulanan modern tanı yöntemleri ve yoğun, standartize edilmiş kombinasyon kemoterapi tedavisi ile tanıdan 10 yıl sonra hala hayatta olan hastaların oranı 90% ı bulmaktadır (10 yıllık sağkalım oranı).¹

Hastaların sağkalım oranları öncelikle hastalarda bulunan risk faktörlerine, yani hastalığın tedaviye ne kadar iyi yanıt verdiğiğine bağlıdır.

Yüksek riskli hastalarda (örneğin tedaviye iyi yanıt vermeyen, iyi genetik özellikleri olmayan hastalar) yoğun tedaviye rağmen sağkalım oranları belirgin olarak %90'ın altındadır. Tedavi iyileştirme çalışmaları çerçevesinde, bu gruptaki hastalar için de sağkalım oranlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir.^{2,3,4}



Sonraki tedavi ayaktan yapılır. Bu demek oluyor ki, artık tedavin evden devam edecek. Artık yuvaya veya okula da gidebilirsin. Sadece belirli aralıklarla çeşitli kontrol tetkikleri için hastaneye gitmen gerekecek.

^aAntikor

Globulinler grubundan bir proteindir, vücudun bağışıklık sisteminin bazı yabancı maddelere, yabancı yapılara (antijen) karşı oluşturduğu savunma mekanizmasını meydana getirirler. Antikorlar bu antijenleri hedef alırlar ve çeşitli yöntemlerle bu yabancı hücrelerin yok edilmesini sağlarlar. Antikorlar, beyaz kan hücrelerinin (akyuvar) bir alt tipi olan B lenfosit denilen hücreler tarafından üretilirler, bu hücrelere antikor üretme devresinde iken plazma hücresi adı da verilir.

^bsitomorfoloji

Mikroskop altında hücrelerin şekillerinin ve oluşumlarının incelenmesi; Sitomorfoloji hücrelerin yapısı ve şeklini inceleyen bir bilim dalıdır. *çocukluk çağı kanserlerinden / çocukluk çağı kan hastalıklarından örnekler: örneğin lösemi gibi bir kan hastalığı şüphesinde, ilk tarama testi olarak kemikiliği ve kan örneklerinin yaymaları sitomorfolojik olarak incelenir.*

^cimmunolojik

vücudun kendi savunma sisteminin (bağışıklık sistemi, immun sistem) yapısı ve fonksiyonları ile ilgili; vücudun hem kendi hücrelerini, hem de yabancı dokuları ve maddeleri tanıması; organizmanın savunma mekanizmasının oluşturması

^dgenetik

Kalıtım ve genlerle ilgili

^eManyetik rezonans görüntüleme/tomografi (kısaltma MRT veya MR)

Bir görüntüleme yöntemi; Vücudun içindeki oluşumları çok detaylı gösterebilen ve radyasyon vermeksizin yapılan bir tetkik çeşidi; manyetik alanlar yardımı ile organların ve organ değişikliklerinin çok iyi değerlendirilmesinin mümkün olduğu kesitsel vücut görüntüleri elde edilir.

^fBilgisayarlı veya komputerize tomografi (kısaltma BT veya CT)

Radyolojik bir görüntüleme yöntemi; çok değişik yönlerden çekilen bir çok röntgen görüntüsünün kompüter aracılığıyla değerlendirilmesi. Böylelikle vücudun katmanlarının görüntülenmesi (örneğin tomogram, insan vücudunun yatay ve dikey kesitlerini) mümkün olur.

^gintratekal (kısaltma IT)

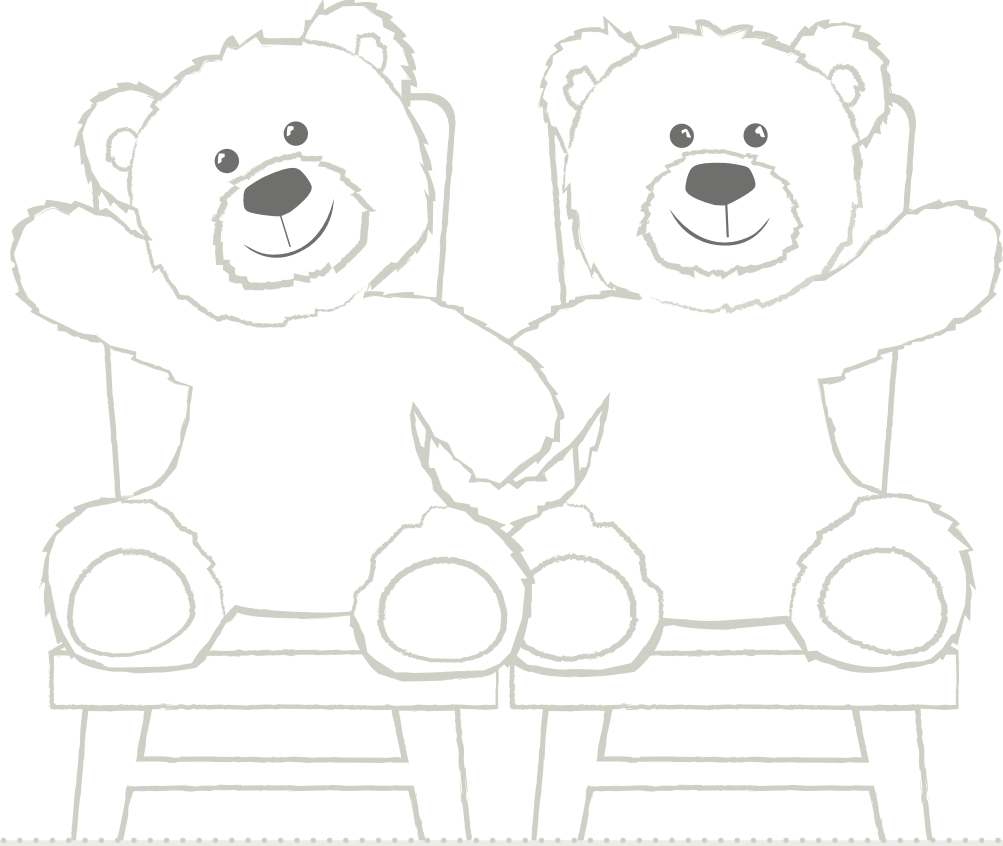
Beyin omurilik sıvısının bulunduğu "beyin omurilik kanalı/ boşluğu içine"

Kaynakça

- 1 Kaatsch P, Grabow D, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2016 (1980-2015). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2016 [URL: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e-6ada9829b582/jb2016_s.pdf]
- 2 Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group: Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. Leukemia : 2010, 24: 298 [PMID: 20016530]
- 3 Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia : 2010, 24: 265 [PMID: 20010625]
- 4 Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2012, 366: 1371 [PMID: 22494120]

Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-014.html>

Benim aylığım- ailemle
bekleme odasında



Linkler

ALL ile ilgili bilgi bulabileceğiniz bağlantılar:

- https://www.kinderkrebsinfo.de/hastalklar/loesemiler/pohpatinfoall120060414/pohpatinfoallkurz/index_tur.html

Çeviri:

Dr. Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu
Charite Üniversite Kliniği Berlin
Virchow Kampüsü
www.kinderkrebsinfo.de
www.kinderblutkrankheiten.de

Notlar

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

