

# Akut Lenfositik Lösemi



LÖSEMI

LENFOMA

MYELOMA

 **HEMATOLOJİ**  
UZMANLIK DERNEĞİ

 **The Leukemia &  
Lymphoma Society**  
Fighting Blood-Related Cancers

## İÇİNDEKİLER

Giriş .....	3
NORMAL KAN ve İLİK .....	3
LENF SİSTEMİ .....	6
LÖSEMİ .....	6
AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ .....	7
RASTLANTI, NEDENLER, VE RİSK FAKTÖRLERİ .....	8
BELİRTİLER VE SEMPTOMLAR .....	9
TANI .....	9
AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİNİN ALT TÜRLERİ .....	10
TEDAVİ .....	13
TEDAVİNİN UZUN VADELİ VE GECİKMiŞ ETKİLERİ .....	20
TEDAVİ SONRASI TAKİP/BAKIM/İZLEME .....	21
ARAŞTIRMA VE KLİNİK DENEMELER .....	22
Klinik Denemeler .....	23
Araştırma Yaklaşımları .....	23
Lösemiye-özü Tedavi .....	24
Yeni İlaç Tedavileri .....	24
KAYNAKLAR .....	26

## GİRİŞ

**Hematoloji Uzmanlık Derneği, the Leukemia & Lymphoma Society(LLS)'e 12.10.2010 tarihinde çevirisi yapılan Akut Lenfositik lösemi (ALL) kitapçığına yeniden basım izni verdiği için minnetle teşekkür eder.**

Akut Lenfositik lösemi (ALL) tedavisindeki ilerlemeler gelişmiş remisyon oranlarına neden olmuştur. Her yıl remisyona giren ya da iyileşen hastaların sayısı artmaktadır.

2007 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 5,200 yeni ALL olgusunun teşhis edilmesi beklenmektedir (kaynak: Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç Programı (SEER) , 2000-2004, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, 2007). 15 yaşın altındaki çocuklarda en çok görülen lösemi cinsidir. 2007'deki yeni olguların %54'ünün çocuklarda görülmesi beklenmektedir. Ancak, ALL her yaşta görülebilen bir hastalıktır.

Bu kitapçık hastalara ve ailelerine ALL hakkında bilgi sağlar. Alt yapı için normal kan ve iliğin ve lenfatik sistemin kısa açıklamasını ALL detaylı tanımını ve tedavi seçenekleri takip eder. Bu kitapçık ayrıca okuyanın medikal terimleri anlayabilmesi için açıklayıcı sözlük içerir.

Bu kitapçıkta kullanılan bazı medikal terimler diğer kelimelerin eşanlamlıları yada sağlık çalışanları tarafından kullanılan ifadeler olabilir. Örneğin, "akut lenfositik lösemi" terimi "akut lenfoblastik lösemi" ile eşanlamlıdır. Sonraki terim çocuklarda görülen bu hastalıktan bahsedilirken daha çok kullanılır. ALL ayrıca "akut lenfoid lösemi" olarakta adlandırılır. Diğer örnekler ise "nötrofil", bir cins beyaz kan hücresi olup "polimorfonükleer nötrofil" yada "PMN" yada kısaca "poli" olarakta adlandırılabilir. Eğer bu kitapçıkta kullanılan terimlerin sizle nasıl ilgili olduğu hakkında sorularınız varsa bir hekime danışınız. Bilgilerin size yardım edeceğini umar, bu kitapçık hakkındaki yorumlarınızı içtenlikle karşılız.

## NORMAL KAN VE İLİK

Okurların lenfositik lösemi hakkındaki bilgileri daha iyi anlayabilmesi için normal kan ve iliğin kısa açıklaması temin edilmiştir.

Kan plazma ve plazmada tutulan hücrelerden oluşur. Plazma çoğunlukla bir çok kimyasalın çözüldüğü sudan oluşur. Bu kimyasallar aşağıdakileri kapsar:

- Proteinler, örneğin albuminler; antikorlar, vaksınasyon sonrası vücut tarafından oluşturulanları kapsayanlar (polyovirus antikorları gibi); ve pıhtılaşma faktörleri
- Hormonlar, örneğin tiroid hormonları
- Mineraller, örneğin demir, kalsiyum, magnezyum, sodyum, ve potasyum
- Vitaminler, örneğin folat ve B<sub>12</sub>

Plazmada asılı hücreler kırmızı hücreler, plateletler, ve beyaz hücrelerden oluşur (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, ve lenfositler).

- Kırmızı hücreler kanın yüzde 40-45'ini oluşturur. Bu hücreler akciğerlerdeki oksijeni alıp vücuttaki hücrelere dağıtan protein olarak bilinen hemoglobin ile doludur.
- Plateletler vücutta yaralı bölgelerdeki kanamayı durdurmaya yardım eden küçük hücre parçacıklarıdır (kırmızı hücrelerin onda biri boyutundadır). Örneğin bir insanın bir yeri kesildiğinde kanı taşıyan damarlar yırtılır. Plateletler ise bu durumda damarların yırtılan yüzeyine yapışırlar, grup haline gelerek kanayan bölgeyi tıkırlar. Sonrasında, belirgin bir pıhtılaşma oluşur. Her damar duvarı daha sonra pıhtılaşan bölgede iyileşerek normal durumuna döner.
- Nötrofiller ("polimorfonükleer lökositler" yada "PMN'ler" yada "poliler" olarakda adlandırılabilir) ve monositler beyaz hücrelerdir. Fagositler ("yutar hücreler") olarakta bilinirler. Kırmızı hücrelerin ve plateletlerin aksine, beyaz hücreler kandan ayrılıp, istila eden bakteri yada mantarları yutarak enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olmak için dokuların içine girerler. Eozinofiller ve bazofiller alerjenlere yanıt veren ek beyaz hücre çeşitleridir.
- Diğer beyaz hücre cinsi olan lenfositlerin çoğu lenf düğümlerinde, dalakta, ve lenfatik kanalda bulunmalarına rağmen bazıları kana karışır. Üç temel lenfosit çeşidi vardır: T-hücreleri, B-hücreleri, ve natural killer hücreler. Bu hücreler bağışıklık sisteminin temel parçalarıdır. İlik ise kan hücrelerinin gelişmesinin yer aldığı bölgedeki süngersi dokudur. Kemiklerin merkezi boşluklarını doldurur. Yeni doğanlarda, tüm kemiklerde aktif ilikler vardır. Kişi genç erişkinliğe ulaştığında ellerin, ayakların, kolların, ve bacakların kemiklerinde işler durumda ilik bulunmaz. Yetişkinlerde belkemiği (omurga), kalça, kürek kemiği, kaburgalar, göğüs kemiği ve kafatasında kan hücreleri oluşturan ilik içerir.

Kan ilikten geçer, oluşmuş kırmızı ve beyaz hücreleri ve plateletleri kan dolaşımı için alır.



Figür 1: Bu basitleştirilmiş diyagram kök hücreden fonksiyonel kan hücrelerinin (hematopoiesis ) ve lenfatik hücrelerin gelişmesini göstermektedir.

Kan oluşumu süreci "hematopoez" olarak adlandırılır. Küçük bir grup hücreler, kök hücreler, diferansiyasyon süreci ile ilikteki tüm kan hücrelerine dönüşür. (Bakınız: Figür 1)

Tam geliştiğinde ve işlevsel hücreler oluştuğunda, ilikten ayrılarak kana karışırlar. Sağlıklı kişilerde sürekli yeni kan hücresi oluşturacak kök hücreler bulunur.

Bazı kök hücreler kana girer ve dolaşırlar. Kanda bulunuşları önemlidir çünkü eğer uyumlu donörden yeteri kadar kök hücre toplanırsa özel bir teknikle alınıp alıcıya transplantasyon yapılabilir. Kök hücre dolaşımı, kemik iliğinden kana ve geriye fetüdede oluşur. Doğumda, plasental ve göbek kordon kanı alınabilir, saklanabilir ve kök hücre kaynağı olarak transplantasyonda kullanılabilir. (Kök hücre transplantasyonu hakkında daha fazla bilgi almak için Kurum'un "Kan ve İlik Kök Hücre Transplantasyonu" kitapçığına ve" Kordon Kanı Kök Hücre Transplantasyonu" özetine bakınız.)

## LENF SİSTEMİ

Lenf sistemi ve ilikteki kan hücrelerini oluşturan sistem birbirine bağlıdır. Lenfositlerin çoğu lenf bezlerinde ve cilt, dalak, bademcikler, adenoidler (özel lenf bezleri), intestinal zarı, ve gençlerde timus gibi diğer lenfatik sistem bölgelerinde bulunur. Lenfositler "lenfatik" diye adlandırılan ve tüm vücuda dağıtılmış olan lenf bezlerini bağlayan kanallar yoluyla dolaşırlar. Lenfatik kanallar kan damarına boşalan büyük bir kanalda toplanırlar. Lenfositler kana bu kanal yoluyla girerler. Üç çeşit lenfosit vardır: Timusta oluşan T-lenfositleri (yada T-hücreleri), dolayısıyla "T" olarak adlandırılır. Kemik iliğinde oluşan B-lenfositleri, "B" terimi B-lenfositlerinin ilk kaynağı olarak bulunan ve bir kuş organı olan "*bursa*" kelimesinden gelmiştir. B lenfositleri yabancı antijenlere, özellikle mikroplara karşı antikorlar yapar. İlikte B lenfositleri birikimi bulunmaktadır, buda işlevi için önemli bir bölgedir.

T lenfositlerinin bir kaç fonksiyonu vardır. Örneğin, istila eden bakterilere, virüslere ve mikroplara karşı B lenfositlerinin antikorlar oluşturmasına yardım ederler. Antikor mikropla birleşir ve diğer beyaz hücrelerin onları yutmasına ve öldürmesine olanak sağlar. Beyaz hücreler antikoru tanır ve yapışık mikrobuyla hücreye çeker (yutar). Böylece hücre mikrobu öldürüp, sindirebilir.

Üçüncü çeşit lenfosit ise naturel killer (NK) hücrelerdir. Bunlar antikora yada yada diğer ilaçlara gerek duymadan virüslü hücreye doğal işlev olarak saldırırlar. T hücreleri ve NK hücreleri başka fonksiyonlarda sahiplerdir ve bunlar lösemiye ve diğer kanserleri tedavi için oluşturulan immünoterapi araştırmalarında önemli unsurlardır.

## LÖSEMİ

Lösemi iliğin ve kanın kanseridir. 19. yüzyılda Avrupalı hekimler önemli derecede artan beyaz hücre sayısı olan hastaların ilk gözlemcileridir. Weisses Blut yada "beyaz kan" terimi bu hastalığı adlandırmak için

meydana çıkmıştır. Daha sonra, "lösemi" kelimesi Yunanca olan ve "beyaz" anlamına gelen *leukos* ve kan anlamına gelen *haima* kelimelerinin birleşiminden elde edilmiş, ve hastalığı adlandırmak için kullanılmıştır.

Başlıca lösemi cinsleri dört kategoriye ayrılmıştır. "Miyelojenöz" ve "lenfositik" terimleri ilgili hücre cinslerini belirtir. Miyelojenöz ve lenfositik lösemnin akut ve kronik biçimleri vardır. Böylece, dört temel lösemi çeşiti akut yada kronik miyelojenöz lösemi ve akut yada kronik lenfositik lösemidir. "Akut lenfositik lösemi" terimi "akut lenfoblastik lösemi" terimiyle eşanlamlıdır. İkinci terim daha çok çocuklardaki hastalığı anlatmak için kullanılır.

Akut lösemi öncelikle tam gelişmemiş ya da farklılaşmamış hücreleri etkileyen, ve hızla ilerleyen bir hastalıktır. Gelişmemiş hücreler normal işlevlerini uygulayamazlar. Kronik lösemi ise yavaş ilerler ve daha çok hücrenin olgunlaşmasına izin verir. Genelde, olgunlaşan hücreler bazı normal fonksiyonlarına devam ederler.

Hücrelerin belirli özelliklerini inceleme yeteneği (örneğin görünüş, kromozom ve gen anormallikleri ve immun karakteristikleri) temel lösemi kategorilerinin alt türlerini bulmaya neden olmuştur. Kategoriler ve alt türler hekimlere verilen hücre cinsi için hangi tedavinin daha iyi olabileceğini ve hastalığın ne kadar hızlı ilerlediği konusunda yardımcı olur.

## AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ

ALL ilikteki tek bir hücrenin DNA'sına aldığı genetik hasarın sonucudur. Hastalık sıkca "akut lenfoblastik lösemi" olarak adlandırılır çünkü normal ilik hücreleriyle yer değiştiren lösemik hücreler (lösemik) lenfoblastdır. ALL etkileri:

1. “Lenfoblastlar” ya da “lösemik blastlar” denilen hücrelerin kontrolsüz ve abartılı büyümesi ve birikimi, normal kan hücreleri olarak işlevlerini engeller.
2. Normal ilik hücrelerinin oluşumunu engellerler, buda kandaki kırmızı hücrelerin (anemi), plateletlerin (trombositopeni), ve normal beyaz hücrelerin özellikle nötrofillerin (nötropeni) yetersizliğine neden olur.

## RASTLANTI, NEDENLER, VE RİSK FAKTÖRLERİ

ALL genelde hayatın ilk on yılında görülür, ancak sıklık oranı daha yaşlı hastalarda artar. (Bakınız: Figür 2)



Figür 2 : Yatay çizgi 5 yıllık yaşam aralıklarıyla yaşam süresini göstermektedir. Dikey çizgi ise verilen yaş gurubunda 100.000 kişide bir ortaya çıkan yeni ALL olgularını göstermektedir. ALL'nin yaşamın ilk 5 yılında yüksek oranda görüldüğüne dikkat edin. Hastalık aynı zamanda yaşlılıkta da bir artış göstermektedir.

ALL nedenleri açık değildir. Bir kaç faktör gelişen hastalığın risk artışıyla bağlantılıdır. Japonya'da atom bombası patlamasının sağ kalanlarında dikkatlice araştırıldığındaki gibi yüksek doz radyasyona maruz kalma ALL faktörlerinden biridir. ALL değişik bölgelerde farklı derecelerde oluşur. Yüksek sosyoekonomik gruplarda ve gelişmiş ülkelerde daha yüksek lösemi oranları saptanmıştır. Bunlar ve diğer bulgular çocukların ilk yaşında bakteriyel enfeksiyonlara maruziyet azaltımının etkisinin çocukluk ALL riskini artırdığı konusundaki hipoteze ulaştırmıştır. Ancak, bebeklik döneminde bakteriyel enfeksiyonlardan uzak tutulmasında hayat kurtaran faydaları vardır.



Bilim adamları yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin mümkün olabilecek bağlantısını araştırmaktadır. Araştırmalar bir kaç karmaşık faktörün kapsanabileceğini savunmaktadır. Hastaları ve ailelerini bu hastalığı önlemek için ne yapmalıydılar sorusu oldukça endişelendirir. Ne yazık ki, bu soruya bir cevap henüz bulunamamıştır.

Bazı ALL olguları doğum öncesi dönem boyunca oluşan (uteroda) lenfosit mutasyonuna bağlıdır. Genellikle, lösemi bebeklikte ya da doğumdan sonraki bir kaç yıl içinde teşhis edilir. Ancak, bazı olgularda hastalık gözükmeden önce bir kaç yıl geçebilir. ALL ve diğer belirli kanserlerle, doğumdan sonra ilaveten genetik anormalliklerin olduğu görülmüştür. Buda uteroda çocukluk ALL olgularından daha fazla mutasyon olduğundan hastalığı tetiklemek için kontrolsüz hücre gelişimine neden olur.

## BELİRTİLER VE SEMPTOMLAR

Akut lenfositik lösemili hastalar iyilik hissini kaybediyorlar. Fiziksel aktivite boyunca nefes kesilmeleri yaşarlar ve daha çabuk yorulurlar. Anemiden kaynaklanan solgun benizleri olabilir. Çok düşük platelet sayısı belirtileri de görülebilir. Bunlardan bazıları nedensiz ya da ufak bir yaralanmada oluşan siyah-ve- mavi lekeler; deri altında oluşan “peteşiler” olarak adlandırılan toplu iğne başı boyutundaki kırmızı noktacıklar; ya da küçük kesilmelerde oluşan ve uzun süren kanamalardır. Kemiklerde ve eklem yerlerinde rahatsızlıklar oluşabilir. Nedensiz ateşlenmelerde olasıdır. Lösemik lenfoblastlar lenf sisteminde birikebilirler ve lenf bezleri büyüyebilir. Nadiren, iliğin dışında oluşan lösemik hücrelerin birikimi için kullanılan terim “kloroma” ALL hastalarında oluşabilir. Lösemik hücreler beynin ya da omuriliğin kaplamasında birikerek kusmaya ya da baş ağrılarına neden olabilirler. Az sayıdaki hastalarda ise lösemik hücrelerin testislerde toplandığı görülmüştür.

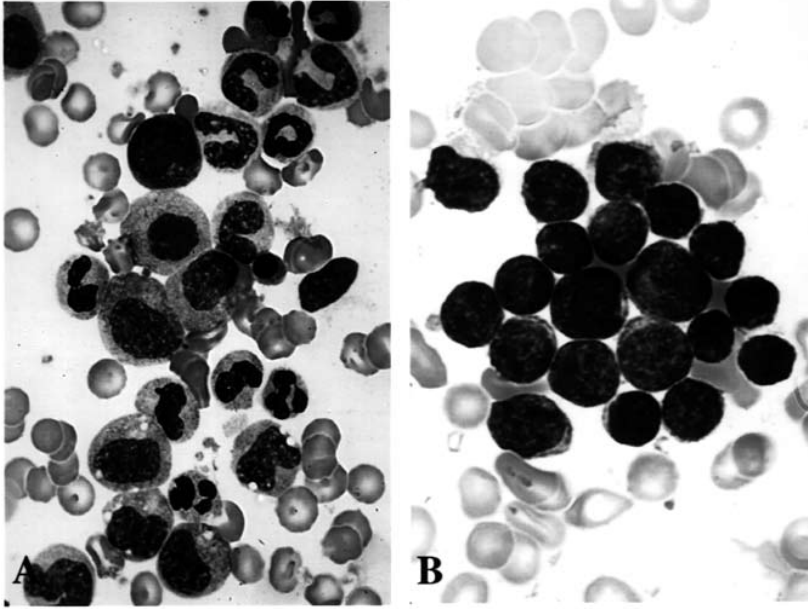
## TANI

Bu hastalığın teşhisinde kan ve ilik hücreleri incelenir. Düşük kırmızı hücre ve platelet sayısına ek olarak ışık mikroskopuyla lekeli "boyalı" kan hücrelerinin incelenmesi lösemik blast hücrelerinin görülmesini sağlar. Bu

tanı nerdeyse her zaman lösemik hücreleri gösteren kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisiyle incelenen ilikle doğrulanır. (Bakınız: Figür 3) Kan ve/veya ilik hücreleri ayrıca aşağıdakiler içinde kullanılır:

- Kromozomların sayı ve boyut araştırması ( sitogenetik analiz)
- Genetik test (polimeraz zincir reaksiyonunu kapsayabilir [PCR])
- İmmünofenotiplendirme, hücre yüzeyindeki göstergelerin (antijenlerin) cinslerine göre hücreleri tanımlamak için kullanılan yöntem
- Gerekirse diğer özel araştırmalar

Bu incelemeler hastaların ALL alt türlerini saptamada önemlidir. Bu analizlerden bazıları tedavinin etkisini görmek için terapi boyunca ve sonrasında tekrarlanmalıdır.



**Figür 3:** A tablosu lama yerleştirilmiş sağlıklı ilikte oluşan hücrelerin fotoğrafını gösterir ve hücreleri daha belirgin yapmak için boyalarla lekelenmiştir. Hücrelerin görüntüsündeki değişkenlik normal iliğin karakteristikleridir. B tablosu ise akut lenfositik lösemisi olan bir hastanın ilik hücrelerinin fotoğrafıdır. Lösemi blast hücrelerinin değişmemiş görünüşü vardır.

## AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİNİN ALT TÜRLERİ

Akut lenfositik lösemi gelişimin çeşitli evrelerindeki (Tablo 1'e bakınız) ilkel lenfositlerden oluşabilir. Ana alt türler ya da fenotipler "immünofenotiplendirme" olarak adlandırılan lösemik lenfoblast incelemeleri

sonucunda açığa çıkarlar. (“Fenotip” hücrelerin fiziksel özelliklerini açıklamak için kullanılan bir terimdir.) Temel alt türler B-lenfosit ve T-lenfosit cinsleridir, böyle adlandırılmalarının amacı ise lösemi hücrelerinin normal B ve T- lenfositlerinin fiziksel özelliklerine benzemeleridir. Çoğu olgu (yaklaşık yüzde 85) B-lenfosit oluşumunun herhangi bir evresinde meydana çıkar, geri kalan olgular ise T-lenfosit oluşumunun bir evresinde baş gösterir. B-hücre türlü ALL olgularının çoğu B-lenfosit oluşumunun erken evrelerindeki hücrelerde meydana gelir ve “prekürsör B-hücreli cins” olarak bilinir.

Bu cinsler belirlendikten sonra, hastanın lösemisini sınıflandırmak için kullanılan terimler “akut B-lenfoblastik lösemi”, “akut prekürsör B-hücreli (pre B-hücreli) lenfoblastik lösemi ve “akut T-lenfoblastik lösemi” olabilir.

Lenfoblastların diğer belirtileri immünofenotiplendirme ile bulunabilir ve en çok görülen akut lenfoblastik lösemi antijeni olan CD10, kısaca cALLa hekimlere yardımcı olabilir.

Sitogenetik tekniklerle lösemik hücrelerin incelenmesi hücrelerdeki kromozom ve gen anormalliklerinin tanımına yardımcı olur. Örneğin, çocukların %25’inin lösemili hücrelerinde fazla kromozom vardır. Bu “hiperdiploidi” olarak da belirtilir ve bu terim normal olan 46 kromozom sayısından daha fazlasını gösterir. Bu bulgu olumlu prognoza bağlıdır, oysa normal kromozom sayısından daha az olan durumlara “hipoploidi” denir ve bu da kötü prognoza bağlıdır. Diğer birçok kromozom anormallikleri ALL ile bağlantılıdır. Diğer sık görülen değişim ise kromozom 12 ve 21 arasındaki translokasyondur. (Translokasyon bir kromozom parçasının kırılıp diğer bir kromozomun sonuna bağlanmasında oluşur.)

Lösemik hücrelerdeki immünofenotiplendirme ve kromozom anormallikleri tedavide ve tedavi süresince kullanılacak ilaç birleşimlerinin yoğunluğunu belirlemek açısından önemlidir. Hastanın yaşı, beyaz hücre sayısının düzeyi, merkezi sinir sistemi tutulumu ve lenf bezlerinin tutulumu gibi diğer özellikler tedavi yoğunluğunu yönetmek için gerekir.

## Tablo 1: Akut Lenfositik Lösemnin Alt Türleri

### İmmünofenotipler

B-lenfositik lineage alttürleri: Bu olgular normal B-lenfositlerindeki gibi lösemik blast hücrelerinde de oluşan yüzey belirteçlerin bulunuşu ile tanımlanır. Olguların yaklaşık yüzde 85'i prekürsör B-hücreli (pre B-hücreleri) alttürlerdir.

T-lenfositik ve Naturel Killer (NK) hücrelerinin lineage alttürleri: Bu olgular normal T-lenfositlerindeki gibi lösemik blast hücrelerinde de oluşan yüzey belirteçlerin bulunuşu ile tanımlanır. Olguların yaklaşık yüzde 15'i T- ve NK-hücreli alttürlerdir.

### Kromozom Anormallikleri:

Kromozom hasarları sitogenetiklerle belirlenebilir. Kromozomların belirli başkalaşmaları akut lenfositik lösemnin (ALL) alt sınıflandırmasına yardımcı olur. Örneğin, ALL hastalarında düşük oranla çocuklarda görülen ve çoğunlukla yetişkinlerde olan kromozom 22 (Philadelphia ya da Ph kromozomu olarak bilinir) ile kromozom 9 arasındaki yer değıştirme durumu hastayı yüksek risk kategorisine sokar. Tedavi yaklaşımı bu hastalarda yoğunlaştırılmalıdır.

## TEDAVİ

**Kemoterapi:** ALL hastaları teşhisten hemen sonra kemoterapiye başlamalıdır. Temel amaç kanda veya ilikte hiç lösemik blast hücreleri kanıtı olmayan remisyona ulaştırmak, normal kan hücreleri oluşumunu geri getirmek ve kan hücreleri sayısını normal düzeyine getirmektir.

Hekimlerin akut lösemili hastaların tedavisi konusunda deneyimli oldukları bir merkezde tedavi görmek önemlidir. Bir çok hasta için yoğun kemoterapi tam emisyona ulaşmak için gereklidir. Başlangıçtaki tedavide bir kaç ilacın karışımı kullanılır. Tablo 2 hastalığın tedavisindeki ilaç gruplarını ve özgün ilaçları listeler. Tedavi yaklaşımları tüm dünyada yoğun bir şekilde araştırılmaktadır ve burada verilen genel tanımlamalarda farklılıklar vardır. Örneğin, bir hasta burada açıklandığından daha farklı sayıda, farklı sıklıkla, ya da farklı çeşit ilaçlar kullandığı halde doğru ve etkili bir tedavi görüyor olabilir.

Hastanın yaşı, kandaki az ya da çok lösemili hücre oluşu ve lösemik lenfositlerin cinsleri görünüşleri ile değerlendirilir, immünofenotip ya da kromozom düzeni verilen tedavi çeşidini etkileyebilir.

Hastayı kemoterapiye hazırlamak için cerrahi olarak üst göğüs kafesindeki bir damara kalıcı sonda ya da port yerleştirilir. Kateter ya da diğer adıyla merkezi hat göğsün altındaki deriye yerleştirilir böylece yerinde sıkıca durabilir. Kateterin dışarıda kalan kısmından ilaç, sıvı, ya da kan ürünleri verilebilir, ya da kan örnekleri alınabilir.

Hücrelerin bozulma ürünü olan ürik asit kana girer ve ürinle çıkarılır. Eğer terapi ile aynı anda çok sayıda hücre ölürse, ürindeki ürik asit oranı böbrek taşı oluşturacak kadar yüksek olabilir. Bu da ürin akimini engelleyebilir. Yüksek derecede ürik asidi olan hastalara kandaki birikimi en aza indirmek için allopurinol isimli ilaç verilebilir. Allopurinol ağızdan verilen bir ilaçtır. Bir başka ilaç ise tek intravenöz doz olarak verilen rasburikraz hızla yüksek ürik asit oranını düşürebilir.

### **İndüksiyon tedavisi:**

İndüksiyon tedavisi terimi tedavinin başlangıç evresi için kullanılır. Kullanılan özellikli ilaçlar, kullanım ve verilmiş zamanları hastanın yaşı, löseminin belirli özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu gibi bazı faktörlere bağlıdır. Bazı ilaçlar karıştırılabilir. Tablo 3 günümüzde indüksiyon ve indüksiyon sonrası kullanılan ilaç örneklerinden oluşmuştur.

## Tablo 2: Akut Lenfositik Lösemi Tedavisinde Kullanılan Bazı ilaçlar

**Anti lösemik ilaçların çoğu DNA ile etkileşirler, hücrelerdeki genetik madde. Her ilaç türü hücreleri öldürmek için farklı şekilde çalışır. Bu ilaçları birleştirmek tedavi etkisini kuvvetlendirebilir. Yeni ilaç bileşimleri araştırılmaktadır.**

**Anti-tümör antibiyotikleri:** Bu ilaçlar DNA ile hücre çekirdeğinde doğrudan etkileşirler, hücrenin sağ kalımına müdahale ederler

- daunorubicin
- doxorubicin
- mitoxantrone
- idarubicin

**DNA düzeltici enzim inhibitörü:** Bu ilaçlar bazı proteinler (enzimler) üstünde etki ederek hasarlı DNA'ları düzeltmeye yardım ederler. İlaçlar enzimlerin çalışıp DNA'ları hasara daha duyarlı yapmasını engellerler.

- etoposide
- teniposide
- topotecan

**DNA sentez inhibitörü:** Bu ilaç DNA'yı kimyasal olarak değiştirmek için tepki gösterir ve hücre gelişimini önler.

- carboplatin

**DNA-tahrip edici etmen:** İperit ile bağlantılı etmenler DNA ile etkileşime girip, DNA bozulmasına ve hasarına neden olurlar.

- cyclophosphamide
- ifosfamide

**Hücrelerin sağ kalmasını engelleyen enzimler:**

- asparaginase
- pegasparagase

**Tirosin kinaz inhibitörler:**

- imatinib mesylate
- dasatinib
- nilotinib

**Antimetabolitler:** Kimyasallardan bazıları DNA veya RNA'nın natürel temel ilkelerine çok benzerler. Natürel kimyasallardan yeteri kadar değişmişlerdir ve bu yüzden onun yerine geçtiklerinde hücrelerin DNA ya da RNA ilkelerini oluşturmasını engellerler. Böylece hücrelerin büyümesi önlenir.

- azacitidine
- clofarabine
- cytarabine
- cladribine
- fludarabine
- hydroxyurea
- mercaptopurine
- methotrexate
- thioguanine
- nelarabine

**Hücrelerin bölünmesini önleyen ilaç:** Bu ilaç hücrenin bölünmesini gerektiren yapısını etkiler. Bu da lösemi hücrelerinin dağılımını sınırlar.

- vincristine

**Sentetik Hormonlar:** Bu hormonlar yüksek dozda verildiklerinde lösemili hücreleri öldürürler.

- Prednisone
- Prednisolone
- Dexamethasone

## Tablo 3. Akut Lenfositik Lösemi Tedavisinde Kullanılan Tedavi Örnekleri

İlk aylarda verilen indüksiyon tedavisinin kapsayabilecekleri:

- Damardan verilen Doxorubicin
- Kasa enjekte edilen ya da damardan verilen Asparaginase
- Damardan verilen Vincristine
- Ağızdan verilen steroidler (dexamethasone or prednisone)
- Omurilik sıvısına enjekte edilen Methotrexate
- Omurilik sıvısına enjekte edilen Cytarabine

2-3 yıllık dönemde kullanılan post-indüksiyon tedavisi

- Damardan verilen Vincristine
- Damardan verilen Cyclophosphamide
- Damardan verilen Daunorubicin
- Ağızdan verilen Thioguanine
- Ağızdan verilen Prednisone ya da dexamethasone
- Ağızdan verilen Mercaptopurine
- Ağızdan, damardan, ya da kas içine verilen Methotrexate
- Omurilik kanalına verilen Methotrexate
- Omurilik sıvısına enjekte edilen Cytarabine
- Omurilik sıvısına enjekte edilen Hydrocortisone
- Başa verilen radyasyon

**Merkezi Sinir Sistemi Profilaksileri:**

ALL hücreleri genellikle “meninksler” olarak adlandırılan beyin ya da omurilik zarlarında toplanırlar. Tedavi edilmezlerse meninksler lösemi hücrelerini barındırabilir ve böylece bu bölgede yineleme görülür (meninjiyal lösemi). Bu nedenden dolayı “merkezi sinir sistemi profilaksisi” olarak adlandırılan tedavi bu bölgelerde de uygulanır. Tedavi methotrexate gibi ilaçların spinal kolona enjekte edilmesinden, ya da x-ışınlarıyla merkezi sinir sisteminin kaplanmasıyla oluşur. Bazen iki tedavi yöntemi de kullanılır. Kemoterapiye daha az uygun olan bölgelere, ağızdan veya damardan verildiğinde “sığınma bölgesi” denebilir.

### **Ph-pozitif ALL:**

ALL hastalığı taşıyan yetişkinlerin beşinden dördünde ve az sayıdaki çocuklarda (yaklaşık yüzde iki ila dört oranında) “Ph-pozitif (Philadelphia-positif)ALL” olarak adlandırılan alttür vardır. Bu ALL alttürüne sahip olan hastalarda kromozom değişikliği *BCR-ABL* olarak bilinen özel bir gen mutasyonuna neden olur. Bu hastalar diğer çoklu ilaç kemoterapisine ek olarak tirozin kinaz inhibitör ilaçları (TKIs) olan imatinib mesylate, dasatinib ya da nilotinib ile tedavi edilirler. Imatinib tedavisi ile kemoterapi bazı Ph-pozitif ALL hastalarında etkilidir. Dasatinib ve nilotinib imatinib tedavisini kaldıramayan ya da tedaviye cevap vermeyen Ph-pozitif ALL hastalarında ya da bu tedaviye direnç sağlamış hastalarda kullanılır. TKIs bir çok hastada *BCR-ABL* gen değişiminin lösemiye neden olan etkilerini önler. TKIs tek başına kullanıldığında ALL hastalarının iyileşmesini sağlayamadığı için bu ilaçlar kemoterapi ile karıştırılarak kullanılır. Ph-pozitif ALL için bu yaklaşımların faydaları araştırılmaktadır. Ph-pozitif ALL tedavisi için diğer yeni ilaçlar ve bileşimler klinik denelerde incelenmektedir. Klinik denemeler hakkında daha fazla bilgi ileri sayfalardadır.

### **Çocukluk – Yetişkinlik ALL Cinsleri:**

ALL alışılmadık bir yaş dağılımına sahiptir. Diğer lösemi çeşitlerinde daha yaşlı insanların hastalığa yakalanması olasıdır. ALL’ de ise küçük çocuklar daha çok bu hastalığa yakalanırlar. Hastalığın oluşma riskinin yaş zirvesi dört olup, yaklaşık 50 yaşına kadar bu risk giderek azalır. 50 yaşında ise özellikle erkeklerde rastlantı yeniden artar.

Remisyon oranı ve devam sürecinin yetişkinlerde ilerlemesine rağmen, güncel terapi yüksek oranda uzatılmış remisyon oranları (beş yıldan fazla) sağlamamıştır, ve çocuklar için mümkün



çarelerdir. Yetişkinlerde görülen ALL çocuklardakine kıyaslandığında tedaviye daha dirençlidir; yeni ve daha gelişmiş ALL tedavi yöntemleri gereklidir.

### **Post-remisyon Tedavisi:**

Kan ve ilik incelemelerinde artakalan lösemi hücreleri görülemese de remisyon sonrası geride kalmışlardır ve bu yüzden en iyi ALL tedavisi ek olarak remisyon-sonrası yoğun bir terapi gerektirir. İndüksiyon aşamasındaki gibi, hastanın yaşı, yoğun tedaviyi kaldırabilme yeteneği, sitogenetik bulgular, kök hücre donör uygunluğu ve diğer faktörler yaklaşımları etkileyebilir. Çoğu olguda, remisyon sonrası kemoterapi indüksiyon tedavisinde kullanılmayan ilaçları kapsar.

### **Minimal Rezidüel Hastalık**

Hassas moleküler teknikler kan veya ilik normal gözüktüğünde bile az miktarda ki rezidüel lösemi hücrelerinin tanımını sağlarlar. Bu yaklaşım lösemi hücrelerinin bulunabilir moleküler anormallikleri olduğunda kullanılabilir. Ayrıca, remisyonadaki hastaların daha duyarlı bir şekilde takip edilmesini sağlayarak, ek tedavinin gerekip gerekmediği belirler. Tedavinin 29. gününde (indüksiyon sonu) MRD bulunuşu ek indüksiyon tedavisinin gerekliliği konusunda faydalıdır.

### **Kök Hücre Transplantasyonu**

Allojenik kök hücre transplantasyonu yoğun kemoterapi ya da radyasyon terapisi sonrası hastaların iliklerini yenileyebilen bir tekniktir. Remisyonadaki yaklaşık bir ve 50 yaş arasındaki hastalar bu nakil için aday olabilirler. Nakil için hastanın aynı doku cinsine (HLA cinsi) sahip olan sağlıklı bir donörün iliği gereklidir. Kaynak HLA-uyumlu kardeşler, ya da aileden olmayan ancak uyumlu doku cinsine sahip biri olabilir. İliğin kök hücreleri kan bankası tutumundaki gibi dondurulup, saklanabilir ve benzer doku yapısına sahip donör bulunamadığı takdirde muhtemel hastalarda kullanılabilir.

Nakil yapım kararı lösemnin özelliklerine, hastanın yaşına ve hastanın ( ya da ailesinin) olası faydalarını ve risklerini anlayışına bağlıdır.

Otologöz kök hücre infüzyonu bazı lösemi cinsleri için diğer bir tedavidir. Bu teknik hastanın kanından veya iliğinden alınan kendi kök hücrelerinin saklanması, daha sonra kullanılmak için dondurulması ve yoğun kemoterapi yada radyoterapi sonrası eriterek hastaya aşılmasından

oluşur. Bazı ALL hastaları allojenik kök hücre transplantasyonu için uygun değilse ya da tedaviye iyi cevap vermiyorsa otologöz kök hücre infüzyonu değerlendirilebilir.

Çoğu çocuk (yaklaşık yüzde 75-80) kök hücre transplantasyonuna gerek duymaz. İyi seyirli bir çocuk hastalığı tedaviye zayıf yanıt vermedikçe ya da nüksetmedikçe kök hücre transplantasyonuna adaydır. Transplantasyon geçiren çocuklarda ilişkisiz HLA-uyumlu bağışçı kullanımı ilişkili HLA-uyumlu bağışçı (örneğin kardeşler) kullanımı kadar başarılıdır ve bu da kök hücre transplantasyonu kayıtlarından daha çok sayıda uygun donör oluşunu sağlar.

### **Tedavinin Yan Etkileri ve Onların Yönetimi**

ALL normal kan hücre oluşumunu azaltır, ve kemoterapininde etkisiyle bu oran giderek düşer. Kemoterapi etkili olduğunda ilikteki kan hücreleri gibi lösemili hücre oluşumu da engellenir, bu da kandaki kırmızı hücrelerin (anemi), fagositlerin (nötropeni, monositopeni), ve plateletlerin (trombositopeni) şiddetli yetmezliğine neden olur. Kırmızı hücrelerin ve genellikle plateletlerin nakli gerekebilir, ve düşük beyaz hücre sayısından kaynaklanan enfeksiyonları engellemek ya da tedavi etmek için terapi gerekebilir. Kırmızı hücreler ve platelet nakilleri tedavinin olumlu etkileri görülene ve kan hücre sayısı normale dönmeye başlayana kadar bu hücrelerden yeterince bulunmasında etkilidir.

Ateş yükselmesi ve üşümeye başlama çok düşük beyaz hücre yoğunluğundan kaynaklanan enfeksiyonların belirtileri olabilir. Bu hastalarda, devamlı öksürük, enfeksiyonlara duyarlılık, boğaz ağrısı, ürinaryonda ağrı, sık gaita kaybı ya da enfeksiyon belirtileri olabilir. Tüm ziyaretçilerin ve sağlık çalışanların sürekli ellerini yıkamaları ve merkezi hattın titizliği enfeksiyon riskini azaltma açısından önemlidir. Merkezi hat enfeksiyonlara ya da tromboza (pıhtı oluşumuna) neden olabilir. Bu etkiler antibiyotikle tedaviye, pıhtılaşmayı önleyici ilaçların (antikoagulanlar) kullanımına, ya da merkezi hattın alınmasına neden olabilir. Bakterilerin oluşma bölgesi olan dişetlerinin bakımı da enfeksiyonların önlenmesi için önemli bir bölgedir.

Antibiyotik terapisi fagositlerin (monositler ve nötrofiller, mikrop-yiyen hücreler) bozukluğundan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde önemlidir. Ciltte ve burunda, ağızda, ya da kalın bağırsakta (kolon) normalde bulunan bakteriler ve mantarlar veya diğer insanlardan ya da çevreden aktarılanlar bu süre içerisinde enfeksiyon kapabilirler. Normal bağışçılardan beyaz hücre saklama yöntemleri ise gelişmiştir, böylece kan fagositleri yeterli miktarda alınarak

çocuklara veya daha genç yetişkinlere aktarılabilir. Eğer enfeksiyon şiddetliyse ve antibiyotiklere yetersiz yanıt veriyorsa bu tedavi yöntemi garanti verir.

Fagositlerin oluşumunu canlandıran kan hücresi geliştirme faktörleri kullanımı beyaz hücre sayısının az olduğu süreyi azaltabilir. En çok kullanılan geliştirme faktörleri granülosit koloni uyarıcı faktörü (G-CSF) ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktörüdür (GM-CSF). Bu ajanlar sadece çocuklardaki özel durumlarda kullanılır.

Çoğu hastada, normal kan hücresi oluşumu tedavi tamamlandıktan sonraki bir kaç haftada döner; daha sonra hücrelerin nakli ya da antibiyotik kullanımı gerekmeyecektir. Kan hücre sayısı giderek normale döner, kişi sağlıklı kabul edilir ve kanda veya ilikte lösemili hücre bulunamaz. Bu bir remisyondur. Bu aşamada, arta kalan lösemi hücreleri aktif değildir. Normal kan hücre oluşumunu engellemezler, ancak yeniden büyüme ve löseminin nüksetmesine neden olma riski taşırlar. Bu sebepten dolayı kemoterapi şeklindeki ek tedavi devam eder.

Kemoterapi yüksek oranda hücre doğumunu (hücre bölünmesi) gerektiren dokuları işlevlerini görmeleri için etkiler. Yüksek orandaki hücre devri ağızdaki, ciltteki, bağırsaklardaki ve saç kökündeki zarlarda oluşabilir. Bu durum kemoterapiden sonra neden ağzın ülser olduğunu, ishali ve saç kaybının çok görüldüğünü açıklar. Kaşıntılarda olabilir.

Bulantı ve kusma tedavinin ıstırap verici özellikleridir. Nedenleri karışık olabilir. Etkileri bağırsaklardaki ve beyin merkezlerindeki faaliyetlerin sonucudur ve bu yüzden tetiklendiğinde kusmaya neden olur. Neyse ki, bulantıyı ve kusmayı gidermek için verilen ilaçlar bu ıstırap verici özellikleri giderir ya da azaltırlar. Bazı ALL hastaları ise akupunktur tedavisini kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma giderici olarak faydalı bulabilirler.

### **Dirençli Lösemi veya Nükseden Lösemi**

Bir çok çocuk tedavi edildiği için, dirençli veya nükseden lösemi problemi daha az görülmeye başlanmıştır. Ancak, bazı çocukların ve birçok yetişkinin iliğinde yoğun tedavi sonrası bile artakalan lösemi hücreleri bulunabilir. Bu duruma “direneli lösemi” denir. Tedavi sonrası lösemiden remisyona gören hastaların iliğinde lösemili hücreler yeniden oluşabilir ve normal kan hücrelerinin sayısı düşer. Bu duruma da “nüksetmek” denir.

Dirençli lösemi oluşu durumunda remisyona teşvik etmek için kullanılan yaklaşımlar tedavinin ilk dönemindeki ya da kök hücre transplantasyonunda kullanılan ilaçlardan farklı olabilir.

Hastalığı nüksedenlerde ise, remiyon süresi, hastanın yaşı, lösemili hücrelerdeki sitogenetik bulgular tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir. Lösemiye tedavi etmek için başlangıçta kullanılanlara benzer ilaçlar, farklı ilaçlar ya da kök hücre transplantasyonu kullanılabilir.

Clofarabine (Amerikan) gıda ve ilaç dairesi tarafından bir ila 21 yaş arasındaki, daha önce en az iki kemoterapi yönetimi almış, dirençli ya da nükseden ALL hastaların tedavisindeki etkinliği onaylanmıştır. Clofarabine ile tedavi tek başına iyileştirici olmasa da, hasta için geçici bir remiyonu sağlayabilir ve bu durum allojenik kök hücre transplantasyonu ile tamamlandığında iyileşmeye neden olur. Dirençli veya nükseden ALL hastalığı olan çocukların, gençlerin ve yetişkinlerin tedavisi için Clofarabine ile diğer ilaçların karışım etkisi klinik incelemelerde araştırılmaktadır.

Dünya çapındaki tüm araştırmalarda, bilim adamları remisyona giren hastaların sayısını, remiyon sürecini ve iyileştirme oranını artırmaya çalışmaktadır.

## **TEDAVİNİN UZUN VADELİ VE GECİKMİŞ ETKİLERİ**

Kanser tedavisinin uzun vadeli etkileri tedavi bittikten sonraki aylar veya yıllarca süren, ilaçlardan-kaynaklanan yorgunluk gibi tıbbi problemlerdir. Gecikmiş etkileri ise tedavi bittikten yıllar sonra ortaya çıkabilecek ya da görülebilecek medikal problemlerdir. Gecikmiş etkilerin bir örneği kalp hastalığıdır. ALL hastalığı için tedavi gören herkes uzun vadeli veya gecikmiş etki oluşturmaz. Bazı faktörler bu riski artırabilir; örneğin tedavinin cinsi ve süreci, tedavi dönemindeki yas, hastanın genel sağlığı ve cinsiyeti gibi.

Daunorubicin (Cerubidine®) gibi antrasiklinler çocuklardaki veya yetişkinlerdeki ALL'yi tedavi etmek için kullanılabilir. Ancak, bunlar kalp kası hasarı ya da kronik kalp yetmezliğine neden

olabilir. Göğüs radyasyonu bu kemoterapik ajanlarla kullanıldığında, daha düşük dozdaki ilaçlarda bile kalp yetmezliği riskini oluşturur.

Çocuklar öğrenmeyi etkileyen uzun veya kısa vadeli yan etkiler görebilirler. Okula geri dönme, odak noktaları hastalığı yenme olan ailelere yeni zorluklar getirebilir. Olası yan etkilerin farkında olarak ve okuldaki yetkililerle beraber çalışarak aileler çocuklarına yardım edebilirler.

ALL hastalığı olan çocukların tedavisi gelişme geriliğine veya kısırlığa neden olabilir. Osteoporoz ve ikincil malign neoplazmı oluşumu ALL taşıyan, ilaçlarla ve radyasyonla tedavi gören veya kök hücre transplantasyonu olan çocuklarda görülmüştür.

İlaç tedavisi, radyasyon terapisi, ve kök hücre transplantasyonu gören yetişkinler ise doğurganlık sorunu, tiroit anormalliği, bilişsel bozukluk, ve ikincil malign neoplazmı riski taşırlar.

## **TEDAVİ SONRASI TAKİP/BAKIM/İZLEME**

Remisyonda olan hastalar hekimleri tarafından düzenli olarak muayene edilmelidir. Remisyon indüksiyonunda ve postremisyon tamamlandıktan sonra hastanın sağlık durumunun, kan hücreleri sayısının ve gerekirse iliğinin dikkatli dönemsel değerlendirilmeleri önemlidir. Zaman geçtikçe, bu dönemlerin süresi uzatılabilir, ancak değerlendirmeler her zaman yapılmalıdır.

ALL için günümüzdeki tedavi çoğu çocuğu iyileştirse de, terapinin büyümede, bilişsel gelişmede ve psikososyal gelişmede uzun vadeli etkileri olabilir. Olası etkiler yüzünden uzun dönemli takip ve uygun danışmanlık önemlidir.

## ARAŞTIRMA VE KLİNİK DENEMELER

Remisyona giren, uzun yıllar boyunca remisyonda kalan ve iyileşen ALL hastalarının sayısı son 30 yılda büyük bir artış göstermiştir. Bu gelişmeye farklı alanlardaki araştırmalar destek vermiştir.

“Göreceli sağkalım” hastalık teşhis edilen bir insanın sağ kalımıyla hastalığı olmayan birininkini kıyaslar. 15 yaşın altındaki çocuklarda göreceli beş-yıllık sağ kalım oranı 1954’te yüzde üçün altındayken 1996’da yüzde 87’e ulaşmıştır. Bunun da sebebi klinik denemelerin sağladığı başarılı tedavi sonuçlarıdır.



Figür 4: Yatay çizgi yılları gösteriyor. Dikey çizgi ise 15 yaşın altındaki çocuklardaki 5 yıllık aralıklarla yaşam süresi yüzdesini gösteriyor. Grafikte özellikle son 40 yılda yaşam süresinin belirgin şekilde arttığı görülmektedir.

**Kaynak:** 1. Zuelzer WW. Implications of long-term survivals in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. Blood. 1964;24:477-494. 2. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; 2007.

Yetişkinlerde, remisyon olasılığı son on yılda önemli ölçüde artmıştır ve uzatılmış süreli remisyonlar daha çok görülür. Bazı alanlardaki araştırmalar daha iyi sonuçlar verecektir.

### **Toplumsal Araştırma Programı**

Lösemi&Lenfoma Derneği (LLS) ALL hastalarının iyileştirme oranını yükseltmek için araştırma fonuna yatırım yapmaktadır. Toplumca desteklenen araştırma aşağıdaki incelemeleri kapsar:

- Yeni ilaç hedeflerini tanımlamak
- İlaça karşı oluşan direnci önlemek için yöntemler bulmak
- Lösemili kök hücelere karşı atağa geçmek için yeni yollar bulmak
- Yeni aşılardan gibi bağışıklık terapileri geliştirmek
- Kök hücre transplantasyonu için teknikler geliştirmeye devam etmek

Belirtilen taktiklerle diğer yeni yaklaşımlar remisyon oranı ve iyileşen ALL hasta sayısının artışını sağlar.

### **KLİNİK DENEMELER**

Tedaviye yeni yaklaşımlar klinik denemelerle araştırılmaktadır. Bu denemeler, çok özenli prensipler altında uygulanmaktadır ve hekimlerin yeni tedavinin yararlı etkileri ve eğer varsa ters etkileri de bulmasına yardım eder. Yeni ilaçlar, yeni immünoterapi çeşitleri ve kök hücre transplantasyonuna yeni yaklaşımlar hastalara yeni ve daha iyi tedavi sunmak için devamlı araştırılmaktadır.

### **ARAŞTIRMA YAKLAŞIMLARI**

Daha iyi tedavi yöntemleri bulmak için, bilim adamları aşağıdakileri araştırmaktadır:

- ALL nedenleri
- ALL hücrelerini ilaçlara karşı dirençli hale getiren hücre değişimleri
- Hastalığın alttürlerini tanımlamak için kriterler, örneğin kromozom anormallikleri

- Hastaların tedavi amacını önlemeden en az toksik tedaviyi alması için yaklaşımlar
- Yan etkileri daha iyi idare etmek için yöntemler

### **LÖSEMİYE-ÖZGÜ TEDAVİ**

Klinik araştırmalar giderek lösemili hücrelerin görünüşünden daha belirli kriterler tanımlamaya çalışıyorlar. Kromozom anormallikleri, birden fazla ilaca dirençlilik, immunofenotip ve diğerleri bu faktörlerin arasındadır. Yeni ve farklı ilaçlar alışılmış kemoterapiye direnç sağlandığında kullanılmak için denenmektedir. LLS araştırma programının da desteklediği bu ve diğer yeni yaklaşımlar remisyon oranı artışını ve tüm kan kanserlerine tedavi buluşunu sağlarlar.

### **YENİ İLAÇ TEDAVİLERİ**

Kapsamlı incelemelerin amacı yeni ilaç bileştirmeleri ve bu ilaçları natürel kaynaklardan bulmadır. Bu ilaçların kullanırlığı önce laboratuvar ortamında denenmektedir, sonra klinik deneme yöntemleriyle hastalarda denenir.

Araştırmacılar onaylanan ilaç birleşimlerinin lösemi ve diğer kan kanserleri tedavisindeki etkisini incelerler. Nelarabine ilacı (Amerikan) gıda ve ilaç dairesi tarafından tedaviyle daha iyi olmayan veya en az iki kemoterapi döneminden sonra hastalığı nükseden T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) hastaların tedavisinde kullanmak için onaylanmıştır. Bu ilaç T-ALL hastalığı daha yeni teşhis edilmiş genç hastalarda kullanılmak için klinik denemelerle araştırılmaktadır. İlk sıra tedavisi olarak çoklu-ajan kemoterapisiyle karıştırılmak için incelenmektedir.

### **İlaç Direnç**

Bazı hastaların lösemili hücreleri diğer hastalar gibi ilaçlarla kolayca öldürülemez. Direnç, kullanılan tedavinin başarısızlığına neden olur. Araştırmacılar lösemili hücrelerin kendilerini kemoterapinin etkisinden koruyan mekanizmayı buldular. Bu mekanizmalar açıklandıkça, ilaç direncinin tersini oluşturmak için yöntemlerde oluşturulmaktadır. Genelde, ilaç direnci için iki mekanizma vardır:

- Özel genler kök hücreleri toksinlerden korumak için gelişen proteinleri kodlarlar. Bu proteinlerden bazıları P-glikoprotein (çoklu ilaç-dirençli protein), akciğer dirençli protein,



ve göğüs kanseri dirençli proteindir ve bunlar tanımlandıkları doku ile adlandırılırlar. Ancak, bu proteinlerin her biri kemoterapinin etkisini düşürmekte önemli rol oynar.

- Gen aileleri normalde kemoterapinin çalışma yöntemi olan programlı hücre ölümünü kontrol eder. Kemoterapi programlı kanser hücresi ölümünü vurgular ve hızlandırır. Bazı kan kanserlerinde bu genler aşağı düzenlenmiş ya da bloke edilmiştir. Böylece, kemoterapinin sonucu olarak kanserli hücrelerin ölümü engellenmiştir.

Büyük bir olasılıkla kanser hücrelerinin ilacın tesirini etkileyebileceği bir çok yol vardır ve bir yöntemi ya da diğerini engellemek yeterli olmayabilir. Bu alandaki araştırmalar devam etmektedir.

## **İmmunoterapi**

Araştırmalar vücudun natürel savunmasını artırmak için bazı yaklaşımların idamesinde yapılmaktadır. Amaç lösemili hücreleri öldürmek ya da gelişmelerini önlemektir. Radyoimmunoterapi bir immunoterapi örneğidir. Bu yaklaşım antikorlarla radyasyonu atan bağlanmış izotopları birleştirir. Bu antikorlar laboratuarlarda yapılabilir. Lösemi hücrelerini tahrip etmek için hastaya enjekte edilir. Diğer yaklaşım ise normal lenfositleri kullanarak lösemili hücrelerle savaşır çünkü lösemili hücreleri yabancı veya anormal olarak tanımları muaf kılınmıştır.

## **Sitokin**

Natürel olarak oluşan bu kimyasallar, biyoteknoloji tekniklerini kullanılarak ticari olarak yapılabilir. Sitokinler tedavi suresince normal kan hücrelerini yenileyebilir ya da bağışıklık sistemini lösemiye atak yapması için geliştirebilir.

## **ONKOJEN**

DNA'daki normal hücrelerin lösemili hücrelere dönüşmesine neden olan belirli değişimler (mutasyonlar) yeni terapilerin bulunmasına yardımcı olur. BCR-ABL urkalıtını (kansere neden olan geni) hedefleyen imatinib ya da dasatinib ile Ph-pozitif ALL tedavisi örneklerden biridir. Yeni tedaviler genlerin hücreleri yapmaları için yönlendirdikleri diğer urkalıtların ve kansere neden olan proteinlerin etkilerini engeller.

Kemoterapi ile imatinib tedavisi bazı Ph-pozitif ALL hastalar için etkilidir. BCR-ABL onkojenini hedefleyen diğer ilaç dasatinib ise imatinibi kaldıramayan, cevap vermeyen yada direnc sağlayan hastalarda kullanılabilir. BCR-ABL onkojenini hedefleyen nilotinib and bosutinib gibi diğer ilaçlar tek-ajanla tedavi, çocuklar ve yetişkinler için klinik denemelerde incelenmektedir.

Dasatinib ve nilotinib, imatinibden daha potenttir ve Ph-pozitif ALL hastalarının bir bölümünde etkili olabilir. İmatinib ayrıca kemoterapi ile kombine olarak da kullanılmıştır. İmatinib, dasatinib, nilotinib ve bosutinib hepsi “ tirozin kinaz inhibitörleri” olarak adlandırılan ilaç sınıfına dahildir. “Aurora kinazları” olarak adlandırılan diğer ilaç sınıfının Ph-pozitif ALL hastalarının tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Aurora kinazları, imatinib ve diğer ilaçlara rezistan hastalara yardımcı olabilir, çünkü bu ilaçlar *T315I* mutasyonu olan hücrelerde bu mutasyonu hedeflerken, halen mevcut olan diğer tüm tirozin kinaz inhibitörleri bu işlevi yerine getiremezler. Gen Ekspresyon Profili. Son çalışmalar, gen ekspresyonu profilini içeren moleküler tekniklerin kullanımının epidemiyolojik risk faktörlerine katkıda bulunabildiğini veya bu faktörlerin yerine geçebildiğini göstermektedir. Normal hücrelere kıyasla lösemi hücrelerinde genlerin daha çok veya daha az okunmasını değerlendiren laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesi tedavi sonucuyla korelasyon gösteren güvenilir gen ekspresyon modellerini ortaya koymaktadır. Gen ekspresyonu değişiklikleri lösemiye spesifik yeni terapilere hedef oluşturabilir ve ilaç toksisitesini açıklayabilir.

Nonmiyeloablatif allojenik kök hücre transplantasyonu. Bu tip kök hücre transplantasyon tedavisi yaşlı ALL hastalarında faydalı olabilir. Nonmiyeloablatif transplant (“mini transplant” veya “yoğunluğu azaltılmış transplant” olarak da adlandırılır) için kullanılan şartlandırma tedavisinin yoğunluğu standart kök hücre transplantından çok daha düşüktür; hastanın immün sistemini tam olarak inaktive etmez veya ALL’yi yoğun şekilde tedavi etmez. Nonmiyeloablatif transplant iki etmene dayanır: 1) Hastanın immün sistemi düşük yoğunluklu şartlandırma tedavisi ile tam olarak suprese edilmese de çok gelişmiş immünsupresif tedavi hastanın, donörün kök hücrelerini reddetmesini engellemektedir, ve 2) Donörün immün hücrelerinin beklenen saldırısı hastanın lösemi hücrelerini başarıyla suprese edecektir. Bu saldırı “graft versus lösemi” veya “GVL” olarak adlandırılmaktadır. Eğer başarılı olurlarsa, donörün kök hücreleri zamanla hastanın immün sisteminin yerine geçer. Hastaya aşılana donör immün hücreleri hastanın lösemi hücrelerinde minör doku antijenlerini tanır ve büyümelerini suprese etmeye devam eder.

Nonmiyeloablatif transplant kısmen yenidir, riskleri ve faydaları henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bazı hastalarda faydalı olmuştur Bazı hastalarda fayda göstermiştir. Bu nedenle eşleştirilmiş-akraba donörü olan hastalarda dikkatle seçilmiş yaşlı bireyler için uygun bir tercih olabilir. Orta yaşlı bireylerde allojenik kök hücre transplantasyonu vakasında olduğu gibi graft versus host hastalığı (GVHD) önemli bir konudur ve nonmiyeloablatif kök hücre transplantasyonunun potansiyel olarak etkisizleştirici yan etkisidir. Nonmiyeloablatif transplant seçeneğini araştıran bir hasta doktoruyla konuşmalıdır. Eğer uygunsa doktor bu prosedürü klinik çalışma içinde gerçekleştiren bir transplant merkezinin bulunmasında hastaya yardım edebilir.

Kord Kanı Kök Hücre Transplantasyonu. Kemik iliği ve periferik kan gibi umbilikal kord kanı da transplantasyon için zengin bir kök hücre kaynağıdır. Kord kanı kök hücre transplantı allojenik kök hücre transplantasyonundan fayda gören, fakat akraba olan veya olmayan HLA'sı eşleştirilmiş donörü olmayan hastalar için düşünülebilir. İki veya daha fazla kord kanı ünitesini içeren kord kanı transplant sonuçlarıyla ilgili araştırma çalışmaları ümit verici sonuçlar sunmaktadır. Bu konu Topluluğun ücretsiz bilgilendirme belgesi *Kord Kanı Kök Hücre Transplantasyonu*'nda detaylı olarak sunulmaktadır.

ALL tanısı genellikle hastalar, aile üyeleri ve arkadaşlarda güçlü bir duygusal cevap yaratır. İnkâr, depresyon, ümitsizlik ve korku insanların tadabileceği duygulardır. Hiçbir yanıt evrensel veya beklenmedik değildir.

ALL'li birçok birey başlangıçta kabul edilmesi çok zor olan şeylerle baş edebilir. Bu adaptasyon genellikle zaman alır. Ancak zamanla ve edinilen bilgiyle birçok insan dikkatini tedavi süreci ve iyileşme umuduna çevirmektedir.

Hastalar başlangıçta hastalıkları ve tedavisi konusunda bilgi almaya odaklanmak isterler. Hastalık ve tedavisi hakkında daha çok bilmek birçok bireyin hastalıkla başa çıkmasına yardım eder. Tedavi seçeneklerinin anlaşılması ve tercih yapılması süreci büyük bir endişeye neden olabilir.

Hastalar ve bakıcılarına hastalığı ve tedavisini tartışmaları, soru sormaları ve korku veya endişelerini hastanın doktorları, hemşireler, sosyal çalışanlar ve onkoloji ekibinin diğer üyelerine iletmeleri tavsiye edilmektedir. Hastayla zaman geçirecek, soruları cevaplayacak, duygusal destek verecek ve diğer yararlı kaynakları tavsiye edecek sağlık personeli mevcuttur.

Hastalar tedavi sırasında ve sonrasında arkadaşları, aile üyeleri ve bakıcılarının, doktorlarından veya onkoloji ekibinin diğer üyelerinden bilgi almaları konusunda yardım isterler. Diğer bir

bireyin varlığı hastanın stresini azaltmaya yardım edebilir. Bu kişi hastanın soru sormasına ve bilgi edinmesine de yardım edebilir. Bu tip bir desteğin alınması her zaman mümkün olmadığında hastalar diğer yöntemlere başvurabilirler—örneğin yerel veya İnternet destek grupları tartışma forumu oluşturabilirler. Hastalar sıklıkla diğer bir kanser hastasıyla tanışır ve bu arkadaşlık destek sağlar. Zamanla bazı hastalar onların sağlık ekibi üyeleriyle bir destek ilişkisi oluşturur.

### Sosyal ve Duygusal Etkiler

ALL tedavisi en azından bir süre için günlük yaşamda değişiklikler anlamına gelmektedir. Hastane yatışları, hastalık ve tedavinin yan etkileri, yaşam süresi, mali konular, iş veya aile yaşamı ile ilgili endişeler bireyin özsaygı veya kimlikle ilgili sorular sormasına neden olur. Bu konular, çok yakın ilişkiler de dahil olmak üzere tüm ilişkileri etkileyebilir. Bu duyguların normal olduğunun anlaşılması ve birçok yan etkinin geçici olduğunun bilinmesi moral verici olabilir. Korkular ve endişelere ilişkin açık, dürüst ilişkiler çok yararlı olabilir.

Finansman. Gelir kaybının yanı sıra birçok ilaç ve işlemin pahalı olması nedeniyle kanser tedavisi birçok aileyi mali olarak zorlayabilir. Derneğin Hastalara Mali Yardım Programı ihtiyacı olanlara bazı ilaçlar, ulaşım ve işlemler konusunda mali yardımda bulunmaktadır.

Depresyon. Hastanın ruh hali zamanla iyileşmezse, örneğin hasta iki hafta boyunca her gün depresif hissediyorsa tıbbi yardım alması önemlidir. Depresyon, hasta ALL tedavisi alırken dahi tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Kanserli hastalarda depresyon tedavisinin yararları kanıtlanmıştır. Hastalara ve bakıcılarına yönelik birçok yardım kaynağı mevcuttur. Tedavi seçeneklerinin oluşturulması, tıbbi bakım için zaman ve para bulunması ve aile bireyleri ve arkadaşlarla ilişkiye geçilmesi gibi tedavi basamakları zorlu olabilir. Destek grupları, danışma hizmetleri veya topluluk programları gibi diğer yardım kaynakları konusunda kılavuzluk ve yönlendirme için Dernekle temasa geçin veya sağlık hizmeti veren ekibe danışın. Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nün (NIMH) depresyon konusunda yararlı olabilecek birçok yayını vardır. Daha fazla bilgi için [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov) adresinde web sayfasının en üstündeki arama kutusunda “depresyon” tuşuna tıklayın veya (866) 615-6464 numaralı telefondan NIMH'yi arayın.

Çocukların Endişeleri. ALL'li çocuklar hastanede yatış dahil olmak üzere iki – üç yıl tedavi görebilirler. Ancak pek çoğu okula başlamak veya okula dönmek, koleje devam etmek, çalışmaya başlamak, evlenmek ve çocuk sahibi olmak isteyebilir. Halen, çocukluk çağı ALL tanısıyla yaşayan her aile acısını içine atmaktadır. Çocuk, ebeveynleri ve kardeşleri desteğe

ihtiyaç duyarlar. Bu yardımın mümkün olduğunu unutmayın. Bir psikolog, sosyal yardım uzmanı veya çocuk yaşamı uzmanı ile çalışıyor olsanız bile çocuğunuz, kendiniz veya diğer aile üyeleri için yardım istemekte tereddüt etmeyin. Birçok aile ilave destekten fayda sağlayacaktır.

ALL’li çocuk genellikle tanı konduğu anda hastaneye yatırılır. Birçok çocuk ilk defa bu kadar uzun süre evden uzak kalmıştır. Çocuğunuza hastalık ve tedavi hakkında yaşına uygun bilgi verilmesi hem size hem de tedavi ekibine güvenmesine yardımcı olacak, korkuları ve endişeleri hakkında konuşmak için daha rahat hissetmesini sağlayacaktır. Çocuğunuzu veya diğer aile üyelerini desteklemek konusunda pratik olarak rehber olabilmemiz için, kendi endişelerinizle başa çıkın, haberleri ailenin tüm bireyleriyle ve arkadaşlarınızla paylaşın, tedavi sonlandıktan sonra normal yaşama dönün ve Derneğin *Çocukluk Çağında Lösemi ve Lenfomanın Üstesinden Gelmek* adlı bedava broşürünü okuyun.

## **KAYNAKLAR**

### Nontechnical Sources

Ball ED, Lelek GA. *100 Questions & Answers About Leukemia*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2003.

Keene N, ed. *Educating the Child with Cancer: A Guide for Parents and Teachers*. Candlelighters; 2003. Available at: [www.candlelighters.org/bookscandle.stm](http://www.candlelighters.org/bookscandle.stm).

Keene N, Ruccione K, Hobbie W. *Childhood Cancer Survivors: A Practical Guide to Your Future*. 2nd ed. O'Reilly & Associates, Inc; 2006.

### Technical Sources

Lichtman MA, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw Hill Book Co; 2006. Chapter 91: Acute Lymphoblastic Leukemia.

Pui C-H, ed. *Childhood Leukemias*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2006.