

KROONILINE MÜELOIDLEUKEEMIA – HAIGUSEST ARUSAAMINE



MIDA TÄHENDAB DIAGNOOS KROONILINE MÜELOID- LEUKEEMIA



MIDA TÄHENDAB DIAGNOOS KROONILINE MÜELOIDLEUKEEMIA?

Krooniline müeloidleukeemia (edaspidi KML) on vereloome pahaloomuline kasvaja, mis areneb tavaliselt kuude või aastate jooksul.¹ KMLi puhul toodab organism liiga palju valgevereliblesid, mis seejärel kuhjuvad veres.¹ Viimase kahe aastakümne jooksul on ravis tehtud suuri edusamme, mis tähendab, et enamikel KMLi patsientidel on pikem oodatav eluiga ja hea elukvaliteet.¹

MIKS KML TEKKIS? KAS HAIGUS ON TINGITUD MINU ELUVIISIST?

KMLi põhjuseks on vereloome tüvirakkudes tekkinud geneetiline muutus, mida nimetatakse mutatsiooniks. Erinevalt pärilikest mutatsioonidest ei ole KMLiga seotud mutatsiooni sünnihetkel olemas, vaid see tekib elu jooksul.² Arstid nimetavad seda „omandatud geneetiliseks muutuseks“.³ Praegu on selle mutatsiooni tekkepõhjus teadmata.⁴ Seetõttu ei ole võimalik öelda, miks just teil tekkis KML.

ENNE DIAGNOOSI SAAMIST ARVASIN, ET VÄHK ON MINGI MOODUSTIS. KUIDAS SAAB VÄHK OLLA VERES?

Veri koosneb vedelikust, mida nimetatakse plasmaks, ja erinevat tüüpi vererakkudest. Punaverelibled sisaldavad hemoglobiini, mis kannab hapnikku keha kõikidesse kudedesse. Trombotsüüdid ehk vereliistakud osalevad vere hüübimises - näiteks peatub veritsus vigastuse (marrastuse või löikehaava) korral. Valgeverelibled kaitsevad infektsioonide eest. Erinevat tüüpi rakke toodetakse luuüdis, kus need saavad alguse ühest rakust, mida nimetatakse vereloome tüvirakuks.

Normaalselt on igas rakus 23 paari kromosoome. KMLi korral eralduvad 9. ja 22. kromosoomist väikesed osad, mis vahetavad omavahel kohad. Selle tulemusena muutunud 22. kromosoomi nimetatakse Philadelphia kromosoomiks.⁵ Nimetatud kromosoomis paigutuvad kõrvuti kaks geeni BCR ja ABL, selline geneetilise informatsiooni vahetamine kromosoomide vahel loob uue geeni, mille nimetus on BCR-ABL geen ja mis on KMLi tekke põhjuseks.³

KUIDAS SEE GENEETILINE MUUTUS KMLi PÕHJUSTAB?

BCR-ABL geen põhjustab ebanormaalse ensüümi (valgu) tootmist, mida nimetatakse BCR-ABL türosiinkinaasiks. See ensüüm juhib leukeemiarakkude kontrollimatut tootmist luuüdis.³

Leukeemia korral kuhjuvad rakud luuüdis, tõstavad verre paiskudes valgeverelibled hulka ja põhjustavad põrna kogunedes selle suurenemise. Lisaks kasvavad leukeemiarakud kiiremini ja elavad kauem kui terved valgeverelibled.³

KAS ESINEB OHT, ET MA VÕIN KMLi KELLELEGI EDASI ANDA?

Ei. BCR-ABL geen esineb ainult luuüdis ja vererakkudes ning seda ei leidu sugurakkudes ega üheski teises keharakus. Geneetiline muutus tekib inimese elu jooksul, mis tähendab, et see ei ole pärilik.¹ Samuti ei ole võimalik seda haigust kelleltki teiselt saada ega edasi anda, sest see ei ole nakkav.



DIAGNOOSI SAAMISE AJAL MÄRKASIN, ET OLEN KAALUST ALLA VÕTNUD JA ESINEB ÖIST HIGISTAMIST, KUID MA EI TUNDNUD ENNAST HAIGENA. MILLISED VAEVUSED VÕIVAD VEEL ESINEDA KMLi PUHUL?

Umbes 50% patsientidest ei esine enne diagnoosi saamist mingeid sümptomeid⁶, st haigus avastatakse juhuslikult, kuid samas võivad esineda leukeemiale viitavad vaevused nagu öine higistamine, väsimus, palavik, isutus ja ebaselge põhjusega kaalulangus. Osadel haigetest tekib süües kiiresti täiskõhutunne või esineb ebamugavustunne ja valu vasakul pool roidekaare all - see on tingitud põrna suurenemisest. Eriti kõrge valgeverelibled hulga korral võivad tekkida nägemishäired, peavalud ja hingeldus.⁷

Valgeverelibled suure hulga korral võib väheneda teiste vererakkude, näiteks punaverelibled ja trombotsüütide arv. Punaverelibled vähesus on teisisõnu aneemia ehk kehvveresus, mille nähtudeks on väsimus, hingeldus, pearinglus ja kahvatu jume. Trombotsüütide vähesuse korral võivad ilma selge põhjusega tekkida veritsus ja verevalumid.⁷

MILLINE ON KMLI KULG?

KMLil on kolm faasi: krooniline faas (mõnikord nimetatakse varajaseks staadiumiks), aktseleratsioonifaas ja blastne faas (nimetatakse ka blastseks kriisiks). Aktseleratsiooni- ja blastset faasi nimetatakse haiguse „kaugelearenenud faasiks“. Tähtis on märkida, et enamik patsiente on diagnoosimise hetkel kroonilises faasis.⁸ Neil esinevad sümptomid on tavaliselt kerged või mõnikord puuduvad üldse. Kroonilises faasis diagnoosi saanud patsientidel progresseerub haigus tänapäevase ravi foonil blastsesse faasi küllaltki harva³ ja haigus allub ravile enamasti hästi.



MIS SAAB SIIS, KUI HAIGUS PROGRESSEERUB?

KMLi progresseerumise põhjuseks on geneetiliste muutuste lisandumine kasvajakarakudes, selle tulemusena valgevereliblede küpsemine pidurdub ja suureneb ebaküpsete valgeliblede ehk blastide osakaal luuüdis ja veres. Blastide hulga suurenemine teatud piirini on tunnuseks, et KML on progresseerunud aktseleratsiooni- või blastsesse faasi.

Sel juhul süvenevad kroonilise faasiga seotud sümptomid (väsimustunne, kaalulangus ja öine higistamine)^{3,7}, lisanduda võivad luuvalud ja palavik. Peale selle ei ole blastid tervete valgeverelibledega võrreldes võimelised nii hästi infektsioonide vastu võitlema, mis tähendab, et võite olla vastuvõtlikum infektsioonidele.³ KMLi kaugelearenenud staadiumide puhul on vajalik intensiivsem ravi. Tänu kaasaegsele ravile ei progresseeru enamikel juhtudel haigus kaugelearenenud staadiumideni.

KUIDAS KMLi DIAGNOOSITAKSE?

Väljendunud sümptomite puudumise korral avastatakse haigus juhuslikult (mõnel muul põhjusel tehtud vereanalüüsi käigus).

Vereanalüüsis on iseloomulik valgeliblede kõrge tase (küpsete, vahe- ja noorvormidega), võib esineda kehveresus ehk aneemia, trombotsüütide hulk võib olla tõusnud, normis või alanenud.

Leukeemia kahtlusel teostatakse alati ka luuüdi uuring ehk luuüdi rakkude analüüs, mis aitab erinevaid vereloomehaigusi üksteisest eristada ja haiguse faasi määrata.

Haiguse lõplikuks diagnoosimiseks on vajalikud geneetilised uuringud kromosoomi ja geenimuutuste tuvastamiseks: BCR-ABL geeni määramine PCR (polümeraasi ahelreaktsioon) meetodil vere analüüsist ja Philadelphia kromosoomi t(9;22) määramine tsütogeneetilisel uuringul luuüdist.

KUIDAS HINNATAKSE RAVIVASTUST?

KMLi ravile reageerimisel on kolm taset.

- Hematoloogiline ravivastus – hinnatakse vereanalüüsi abil, eesmärk on saavutada vererakkude normaalsed väärtused.
- Tsütogeneetiline ravivastus – hinnatakse kromosoomianalüüsi teel, eesmärk on saavutada olukord, kus Philadelphia kromosoom t(9;22) pole enam määratav.
- Molekulaarne ravivastus - testitakse BCR-ABL geeni esinemist väga tundlikul molekulaarsel meetodil (PCR). Eesmärk on saavutada võimalikult sügav ja kestav molekulaarne ravivastus, st BCR-ABL geeni tase on soovitatavalt väga madal. Molekulaarse ravivastuse saavutamine on otsustav aspekt KMLi ravis.³



MILLISED ON KMLiga PATSIENTIDE RAVIVÕIMALUSED?

KMLi ravi on võrreldes aastakümnete taguse ajaga oluliselt muutunud, tänapäeval on olemas nn sihtmärgistatud ravimid, mida nimetatakse türosiinkinaasi inhibiitoriteks (TKI) ja mis võeti kasutusele 2001. aastal.⁹ Need ravimid blokeerivad ensüümi BCR-ABL türosiinkinaasi toime.³ Praegu on saadaval viis erinevat TKId.¹⁰ Kui üks ravimitest ei toimi või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid, on võimalik ka ravimpreparaati vahetada.³

KUI KAUA KESTAB RAVI TKIdegaga ?

Enamusel patsientidest kestab KMLi ravi kogu elu. Isegi kui KMLi põdevatel inimestel ei esine enam leukeemiaga seotud vaevusi, on tähtis hoida KMLi rakkude hulk raviga väga madalal tasemel.¹⁰ Osade patsientide puhul, kes on saavutanud püsiva sügava molekulaarse ravivastuse, võib siiski olla võimalik ravi TKIga lõpetada.^{11,12} Sügav molekulaarne ravivastus tähendab seda, et BCR-ABL geeni leidub veres ainult üliväikestes kogustes või see ei ole enam määratav praegu kasutatavate analüüsimeetoditega.¹³

KAS ON OLEMAS KA MUID RAVIVÕIMALUSI PEALE TKIdegaga?

On olemas ka KMLi muud ravivõimalused. Üheks ravivõimaluseks on alfa-interferoon. Selle ravimi täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid teame, et see reguleerib immuunsüsteemi.¹⁶ Alfa-interferooni võib kasutada ka rasedatel ja rasedust planeerivatel naistel.¹³ Veel üheks ravivõimaluseks on allogeenne tüvirakkude siirdamine. Seda ravi soovitatakse inimestele, kelle haigus ei allu hästi kahele või enamale türosiinkinaasi inhibiitorile, mistõttu on tegemist kolmanda või neljanda valiku raviga.¹⁰



SÖNASTIK

AKTSELERATSIIONIFAAS

KMLi aktseleeratsioonifaasis on ebaküpsete valgeleiblede hulk luuüdis ja veres tõusnud ning haigusnähud enam väljendunud. Enamikel patsientidel TKI ravi foonil haigus sellesse faasi ei progresseeru.

BCR-ABL GEEN

BCR-ABL geen on KMLi rakkude ainulaadne tunnus. See moodustub kahe teise geeni (BCR ja ABL) ühinemisel, mis tavaliselt on geneetilises koodis eraldiseisvate üksustena. Nende geenide ühinemisel muutuvad nendes sisalduvad juhised. KMLi korral käituvad BCR-ABL geeni sisaldavad rakud teisiti, kui peaksid.

BLASTNE FAAS

Blastses faasis suureneb ebaküpsete valgevereliblede tase sedavõrd, et need täidavad luuüdi ja väheneb teiste vererakkude tootmine. Vererakkude vähesusest tingitud sümptomid on enam väljendunud ja selline olukord on sarnane ägedale leukeemiale. Enamikel patsientidel haigus TKI ravi foonil sellesse faasi ei progresseeru.

KROMOSOOM

Geneetiline kood on väga pikk. Et see saaks sisalduda organismi igas rakus, on pikk kood järjestatud struktuuridesse, mida nimetatakse kromosoomideks.

KROONILINE FAAS

KMLi kroonilist faasi iseloomustab valgevererakkude liigne produktsioon ja kuhjumine luuüdis ja veres, rakkude küpsemine toimub lõpuni. KMLi kroonilises faasis on seisund kõige stabiilsem ja haigus areneb aeglaselt. Enamik patsiente on haiguse diagnoosimise hetkel kroonilises faasis ja selles staadiumis on ravi kõige lihtsam.³

GEENID

Geenid on geneetilise koodi baasühikud. Iga geen juhendab rakku kindlal viisil käituma.

POLÜMERAASI AHELREAKTSIOON (PCR)

Polümeraasi ahelreaktsioon ehk PCR on test, mis mõõdab kindla geeni hulka. Arstid kasutavad seda testi molekulaarse ravivastuse jälgimiseks, mõõtes BCR-ABL geeni hulka.

TROMBOTSÜÜDID

Trombotsüüdid ehk vereliistakud on teatud tüüpi vererakud, mis aitavad verel hüübida ja verejooksul peatuda.

LUUÜDI

Luuüdi on pehme kude luude sisemuses. See sisaldab tüvirakke, millest toodetakse uusi vererakke.

PÖRN

Põrn on elund, mis paikneb vasakul pool ülakõhus. Tavaliselt ei ole seda tunda, sest põrn on väike ja asub roiete all. See elund aitab infektsioonide vastu võidelda ja kontrollib vererakkude hulka. Põrn filtreerib verd, et eemaldada punaverelibled, mis on vanad või kahjustatud.

TÜVIRAKK

Vereloome tüvirakkudest arenevad erinevad vererakud.

TÜROSIINKINAASI INHIBIITOR (TKI)

Türosiinkinaasi inhibiitorid ehk TKId on ravimid, mida kasutatakse KMLi raviks. Need pärsvad BCR-ABL geeni toimet leukeemiarakkudes.

VALGEVERELIBLED

See rakkude rühm kuulub immuunsüsteemi koosseisu, aidates võidelda infektsioonide ja muude haiguste vastu. Neid toodetakse tüvirakkudest luuüdis.

VIITED

1. NHS Choices 2016 <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-myeloid-leukaemia/> Accessed November 2017.
2. American Cancer Society <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html> Accessed November 2017.
3. Negrin RS, Schiffer CA. Patient education: Chronic myeloid leukemia (CML) in adults (Beyond the Basics). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-myeloid-leukemia-cml-in-adults-beyond-the-basics>
4. Nambiar M, Raghavan SC. How does DNA break during chromosomal translocations? Nucleic Acids Research. 2011; 39 (14), 5813-5825.
5. Saesle S, Verfallie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncogene. 2002; 2, 8547-8559.
6. National CML Society <http://nationalcmlsociety.org/node/63> Accessed November 2017.
7. Cancer Research UK <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/chronic-myeloid-leukaemia-cml> Accessed November 2017.
8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. Lancet. 2007; 370 (9584), 342-350.
9. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, et al. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment. Patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. Clinical Therapeutics. 2015; 37 (1), 737-747.
10. Bloodwise <https://bloodwise.org.uk/info-support/chronic-myeloid-leukaemia/treatment> Accessed November 2017.
11. Hughes TP, Ross D. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016; 128 (1), 17-23.
12. Saussele S, Ritzler J, Hochhaus A et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016; 30, 1638-1647.
13. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/interferon-alpha> Accessed November 2017.
14. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/targeted-biological-therapies/targeted-biological-therapies-explained/monitoring-response.html> Accessed November 2017.
15. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/interferon-alpha> Accessed November 2017.
16. Talpaz M, Mercer J, Hehlmann R. The interferon-alpha revival in CML. Ann Hematol. 2015 94(Suppl 2), S195-S207.