

# A krónikus myeloid leukaemia kezelésének aktualitásai

WEISINGER JÚLIA, MASSZI TAMÁS

## CURRENT TREATMENT OPTIONS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A krónikus myeloid leukaemia a tirozinkináz-gátló kezelések megjelenése óta halálos betegségből jól kezelhető, krónikus kórképpé vált. A betegség alapját a Philadelphia-kromoszóma kialakulása és a konstitutívan aktív BCR-ABL1 tirozinkináz keletkezése okozza. A tirozinkináz-gátlók alkalmazása mellett a krónikus fázisú CML-es betegek életkilátásai ma már megközelítik a normálpopulációét. Az elérhető készítmények közötti választást olyan tényezők befolyásolják, mint a beteg kora, társbetegségei, a kezelés célja és az alkalmazni kívánt készítmény mellékhatásai. A tirozinkináz-gátló kezelésre refrakter betegek terápiája ma is kihívást jelent. Megoldást jelenthetnek az olyan új hatásmechanizmusú készítmények, mint az asciminib, amely a BCR-ABL1 alloszterikus inhibitora és a fenti esetekben is kiváló a hatékonysága. Az előrehaladott, blastos fázisú CML prognózisa továbbra is kedvezőtlen, a tirozinkináz-gátlók mellett általában kemoterápiás kezelés is szükséges, és a betegek hosszú távú gyógyulása csak allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el.

As a result of the introduction of tyrosine kinase inhibitors, chronic myeloid leukemia became from a fatal disease to a well-treatable chronic disease. The cause of the disease is the forming of the Philadelphia chromosome leading to the constitutively active BCR-ABL1 tyrosine kinase. With the use of tyrosine kinase inhibitors, chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase nowadays have a life expectancy comparable to normal population. Choosing between available treatment options is influenced by several factors including the age and comorbidities of the patient, the goal of treatment and known side effects of the chosen drug. Treatment of patients refractory to tyrosine kinase inhibitors may be challenging nowadays as well. The solution could be the products with new mechanism of action, like asciminib, which is a BCR-ABL1 allosteric inhibitor and its efficacy is excellent in the above mentioned cases as well. Advanced stage and blastic phase chronic myeloid leukemia have a poor prognosis, beside tyrosine kinase inhibitors chemotherapy is necessary, and only allogenic hemopoetic stem cell transplantation may provide long term survival for these patients.

**krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL, tirozinkináz-gátló**

**chronic myeloid leukemia, BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitor**

dr. WEISINGER Júlia (levelező szerző/correspondent), dr. MASSZI Tamás: Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Hematology; H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: weisingerjulia@gmail.com

Érkezett: 2023. január 23.

Elfogadva: 2023. február 21.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0097>

**A** krónikus myeloid leukaemia (CML) klonális myeloproliferatív kórkép, amelynek hátterében a 9-es és 22-es kromoszóma között kialakuló reciprok transzlokáció, a Philadelphia-kromoszóma kialakulása áll. A fenti genetikai eltérés a BCR-ABL1 fúziós protein kialakulásához vezet, amely egy onkogén hatású, konstitutívan aktív tirozinkináz.

Hazánkban a CML diagnózisakor a medián életkor 57 év, a betegek körülbelül ötöde 70 év feletti. A kórkép incidenciája 1–1,5/100 ezer fő/év, azonban a hatékony kezelésnek köszönhetően a prevalenciája folyamatosan növekszik (1).

Mai ismereteink szerint a CML gyógyulása továbbra is csak allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el, azonban a hatékony

**1. táblázat.** A krónikus, akcelerált és blastos fázisú CML diagnosztikus kritériumai a European Leukemia Net ajánlása alapján (1)

Krónikus fázis	Igazolt CML, nem akcelerált vagy blastos fázis
Akcelerált fázis	Perifériás vér vagy csontvelő: blast 15–29%, vagy blast + promyelocytá >30% és blast <30% Perifériás vér: basophil $\geq$ 20% Terápiától független, perzisztáló thrombocytopenia (<100 G/l) Klonális kromoszómaeltérés Ph-pozitív sejtekben a kezelés mellett
Blastos fázis	Perifériás vér vagy csontvelő: blast $\geq$ 30% Extramedullaris blastproliferáció (kivéve: lép)

CML: krónikus myeloid leukaemia, Ph: Philadelphia-kromoszóma

tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés mellett a betegek életkilátásai a normál populációhoz hasonlóak. A betegek egy részénél a TKI-kezelés tartósan elhagyható, azaz egy szelektált betegcsoportnál már transzplantáció nélkül is funkcionális gyógyulást érhetünk el. Bár az esetek döntő többségében a prognózis kiváló, továbbra is előfordulnak a kezelésre refrakter, illetve blastos fázist elérő betegek, akiknek a terápiája ma is kihívást jelent. Az alábbi közleményben a CML diagnosztikájának alapjait, valamint az elérhető kezelési lehetőségeket mutatjuk be.

## A CML diagnózisa és követése

A CML az esetek jelentős részében tünetmentes állapotban kerül felismerésre, a betegsége gyakran csak emelkedett fehérvérsejtszám vagy splenomegalia kapcsán derül fény. Lefolyásának három fázisa van, ezek a krónikus, az akcelerált és a blastos fázis. A CML-t az esetek 85%-ában a krónikus fázisban ismerik fel. Kezelés nélkül a kórkép néhány év alatt akcelerált, majd blastos fázisba progrediál. Hatékony TKI-kezelés alkalmazása mellett a blastos fázis ma már ritkán alakul ki. A krónikus, az akcelerált és a blastos fázis diagnosztikus kritériumait az 1. táblázat tartal-

mazza (1). A diagnózis alapját a Philadelphia-kromoszóma, illetve a BCR-ABL1 transzlokáció kimutatása képezi. A betegség felismerésekor elvégzendő vizsgálatok közé tartozik a fizikális vizsgálat (különös tekintettel a lépére és a májra), a teljes vérkép és kémia, a hepatitisz szerológiai vizsgálat, a csontvelő morfológiai és citogenezetikai vizsgálata, a Philadelphia-kromoszóma kimutatása, a BCR-ABL1 transzkriptum kimutatása és tipizálása, illetve az EKG, esetleg kardiológiai kivizsgálás (1). A diagnóziskor fontos a BCR-ABL1 transzkriptum típusának meghatározása, hiszen a kezelés hatékonyságának ellenőrzéséhez és a betegség követéséhez elengedhetetlen a kvantitatív BCR-ABL1 transzkriptum mennyiségi mérése. A diagnózis felállításakor javasolt a rizikócsoport megállapítása, amihez több kockázatbecslő skála is rendelkezésünkre áll: a Sokal-, Euro-, EUTOS és ELTS skálák mindegyike alkalmazható, az európai ajánlás jelenleg az ELTS-score-t részesíti előnyben. A kockázatbecslő skálák a beteg életkorát, lépméretét, illetve vérképének különböző értékeit (basophil granulocyták, eosinophil granulocyták, thrombocyták, perifériás myeloblastok) veszik figyelembe, amelyek összefüggést mutatnak a betegek hosszú távú leukaemiamentes túlélésével és ösztülésével. A Philadelphia-pozitív sejtekben észlelt addicio-

**2. táblázat.** A CML kezelésének követése és a terápiás válasz megítélése a European Leukemia Net ajánlása alapján. A százalékos értékek a BCR-ABL1 transzkriptum szintjét jelentik

Időpont	Optimális válasz	Figyelmeztető jel	Terápiás kudarc
Kiinduláskor	–	Magas kockázatú ACA, magas kockázatú ELTS score	–
3 hónap	$\leq$ 10%	>10%	>10%, ha ismételve is ennyi
6 hónap	$\leq$ 1%	>1–10%	>10%
12 hónap	$\leq$ 0,1%	>0,1–1%	>1%
Bármikor	$\leq$ 0,1%	>0,1–1%, $\leq$ 0,1% elvesztése	>1%, rezisztenciamutáció, magas kockázatú ACA

ACA: addicionális kromoszómaeltérések a Philadelphia-pozitív sejtekben, ELTS: EUTOS long term survival score

nális kromoszómaeltérések (ACA) és a kedvezőtlen citogenetikai eltérések rosszabb terápiás válasszal és a progresszió nagyobb kockázatával mutatnak összefüggést (1, 2).

A CML követése ma már rutinszerűen a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum kvantitatív mérésével történik. A nemzetközi ajánlások pontosan meghatározzák, hogy a betegség első vonalban alkalmazott TKI-kezelése esetén mikor milyen mélységű BCR-ABL1-szint jelent optimális választ vagy terápiás kudarcot. A BCR-ABL1-szint mérése logaritmikus skálán, nemzetközi irányelvek alapján történik, eredményét általában százalékos értékben adjuk meg. Major molekuláris válaszról beszélhetünk, ha a BCR-ABL1 szintje legalább 3 log csökkenést mutat, azaz 0,1% alatti (2). A European Leukemia Net jelenlegi ajánlását a terápiás válasz meghatározásáról a 2. táblázat tartalmazza (1, 2).

Nem megfelelő terápiás válasz esetén fontos az esetleges BCR-ABL1 génszakaszt érintő mutációk vizsgálata, hiszen adott mutáció bizonyos TKI-kezeléssel szembeni rezisztenciával járhat. Kiemelt fontosságú a T315I mutáció, amely a jelenleg alkalmazott TKI-k közül csak a ponatinib-re érzékeny.

## A krónikus fázisú CML kezelésében alkalmazott gyógyszerek

A CML első vonalbeli kezelését ma már egyértelműen a TKI-k jelentik. Magas induló fehérvérsejtszám esetén citoredukció javasolható hidroxürea adásával, azonban ezt nem tekintjük önálló kezelési vonalnak. Jelenleg az amerikai és európai gyógyszerügynökségek négy TKI adását teszik lehetővé első vonalban: az imatinib, a nilotinib, a dasatinib és a bosutinib is alkalmazható. Hazánkban az ajánlásoknak megfelelően mindegyik TKI elérhető. A radotinib Dél-Koreában törzskönyvezett, Európában nincs forgalomban. A ponatinib T315I mutáció jelenléte esetén első vonaltól, vagy mutáció hiányában korábbi TKI-kezelés (nilotinib vagy dasatinib) sikertelensége esetén törzskönyvezett. Az asciminib, a BCR-ABL1 alloszterikus inhibitora legalább két korábbi TKI-kezelés sikertelensége esetén alkalmazható. A fenti készítmények törzskönyvben javasolt dózisait a 3. táblázat tartalmazza (1). Fontos kiemelni, hogy a második generációs TKI-k (nilotinib, dasatinib, bosutinib) törzskönyvezése az imatinibbal való összehasonlítás alapján történt, így ezek közötti direkt összehasonlító vizsgálat eredménye nem áll rendelkezésünkre (3–6).

**3. táblázat.** A krónikus fázisú CML kezelésére törzskönyvezett gyógyszerek javasolt napi dózisa

Hatóanyag	1. vonal	2. vonaltól
Imatinib	1 × 400 mg	1 × 400 mg
Nilotinib	2 × 300 mg	2 × 400 mg
Dasatinib	1 × 100 mg	1 × 100 mg
Bosutinib	1 × 400 mg	1 × 500 mg
Ponatinib	1 × 45 mg*	1 × 45 mg*
Asciminib	-	2 × 40 mg**

\*A ponatinib első vonalban csak T315I mutáció esetén törzskönyvezett, második vonaltól pedig nilotinib vagy dasatinib refrakter betegség esetén, illetve nilotinib- vagy dasatinibintolerancia esetén alkalmazható, amennyiben az imatinibkezelés nem megfelelő lehetőség.

\*\*Az asciminib legalább két korábbi TKI-kezelés után alkalmazható.

Az *imatinib* a legrégebben rendelkezésre álló TKI, a CML kezelésében több mint két évtizede rendelkezik törzskönyvi előírással. A kezelés elfogadásához vezető IRIS klinikai vizsgálatban az imatinib interferon- $\alpha$  és kis dóziszú citarabin kombinációs kezeléssel összehasonlítva hatékonyabbnak bizonyult, és azóta is számtalan vizsgálat erősítette meg a hatékonyságát és biztonságosságát (3). Imatinibkezelés mellett a korai (3, illetve 6 hónapnál észlelt) molekuláris válasz aránya a különböző vizsgálatokban 60–80% között változik, 5 évnél a major molekuláris válasz aránya 60–80% közé tehető (1). A 10 éves össztúlélés az IRIS vizsgálatban 83%-nak adódott, az imatinibbal kezelt betegek 6,9%-a progrediált akcelerált vagy blastos fázisba (3). Az imatinib mellékhatásprofilja a hosszú utánkövetés mellett is igen kedvezőnek bizonyult. A valamennyi TKI alkalmazásánál előforduló mellékhatásokon (hematológiai toxicitás, májenzimszint-emelkedés, bőrtünetek) túl elsősorban olyan enyhe tünetek jelentkeztek, mint a folyadékretenció, izomgörcsök vagy fáradékonyság (3, 7). Az imatinib ma már generikumok formájában is elérhető.

A *nilotinib* törzskönyvezése az ENESTnd vizsgálat alapján történt. A nilotinib az imatinibnél hatékonyabb készítmény, illetve több, imatinibreztenciát okozó mutáció esetén is alkalmazható. Az ENESTnd vizsgálatban nilotinib mellett a mély molekuláris válasz aránya 10 évnél 83%-nak bizonyult (szemben az imatinib mellett észlelt 70%-kal). Össztúlélésben nem észleltek különbséget a nilotinib és az imatinib között (4). A nilotinib mellékhatásai között kiemelt fontosságúak a cardiovascularis mellékhatások: 10 év alatt a betegek 20%-ánál jelentkezett valamilyen szív-ér rendszeri esemény (coronariabetegség, perifériás artériás érbetegség, cerebrovascularis betegség) (1, 4, 7). Emellett a nilotinib kedvezőt-

## A CML az elmúlt évtizedekben halálos betegségből krónikus, jól kezelhető kórképpé vált.

lenül hat a diabetes mellitusra, illetve fokozza az akut pancreatitis kockázatát. A nilotinib alkalmazásának egyik előnye, hogy jelenleg ez az egyetlen TKI, amely törzskönyvi előírással rendelkezik kezelésmentes remisszió (TFR) elérésére. A nilotinib generikus készítményeinek megjelenése a közeljövőben várható.

A *dasatinib* a DASISION vizsgálat eredményei alapján szintén hatékonyabbnak bizonyult az imatinibnél, valamint több, imatinibrezisztenciát okozó mutáció esetén is alkalmazható. *Dasatinib* alkalmazásakor a mély molekuláris válasz (5

évnél 76% *dasatinib*, 64% *imatinib* mellett), valamint a korai molekuláris válasz aránya kedvezőbb, mint *imatinib* mellett, azonban – a nilotinibhez hasonlóan – itt sem sikerült össz túlélésbeli előnyt igazolni (5). Mellékhatásai közül kiemelendő a pleurális folyadék képződés, amely a betegek mintegy harmadát érinti (1, 5, 7). A *dasatinib* generikus készítményeinek megjelenése szintén a közeljövőben várható.

A *bosutinib* kedvezőbb hatékonyságát az *imatinib* szemben a BFORE vizsgálat eredményei igazolták: az 5 éves major molekuláris válasz aránya *bosutinib* mellett 74%, *imatinib* mellett 65% volt, a mély válasz *bosutinib* mellett korábban alakult ki (7). Össztúlélésbeli előnyt ebben a vizsgálatban sem sikerült igazolni. A *bosutinib* alkalmazása során igen gyakori a hasmenés, amely a betegek akár harmadát érintheti (6, 7).

A *ponatinib* igen hatékony, a legtöbb TKI-rezisztenciát okozó mutáció, így a T315I mutáció esetén is hatásos készítmény, amely legalább két korábbi TKI-kezelés hatástalansága vagy a fenti mutáció jelenléte esetén alkalmazható. A *ponatinib* alkalmazásának egyik fő gátja, hogy igen kedvezőtlen a cardiovascularis mellékhatásprofilja: a törzskönyvben javasolt napi 45 mg-os dózis mellett a betegek körülbelül 30%-ánál jelentkezik szív-ér rendszeri mellékhatás, elsősorban perifériás artériás érbetegség. A toxicitás valószínűleg dóziszfüggő, jelenleg is folyamatban vannak azok a vizsgálatok, amelyek ezt hivatottak igazolni (8).

Az *asciminib* 2021-ben törzskönyvezett gyógyszer, amelynek a fenti TKI-ktől eltérő a hatásmechanizmusa. Az *asciminib* alloszterikus inhibitor, amely a BCR-ABL1 fehérjéhez kötődik, és azt inaktív formában tartja. Hatását nem befolyásolják a TKI-rezisztenciához vezető mutációk, így a T315I mutáció sem. A törzskönyvezéshez vezető ASCEMBL vizsgálatban legalább két korábbi TKI-kezelésben részesült betegeknél

vizsgálták az *asciminib* hatékonyságát *bosutinib*-bel szemben. A 24. hétnél észlelt major molekuláris válasz aránya *asciminib* mellett 25%-nak, *bosutinib* mellett 12%-nak bizonyult. Az *asciminib* alkalmazása mellett elsősorban hematológiai toxicitást észleltek (9).

A fenti készítmények közötti választást számos tényező befolyásolhatja: figyelembe kell vennünk a beteg korát, a betegség kockázati tényezőit, a kezelés célját (szóba jöhet-e TFR elérése?), valamint a páciens társbetegségeit és az adott szer mellékhatásprofilját (7). Az első vonalbeli kezelés megválasztásakor általában a fiatal, komorbiditás nélküli, nagy kockázatú betegeknél második generációs TKI javasolható, míg idősebb vagy társbetegségekben szenvedő betegeknél az adott készítmény mellékhatásprofilja segíthet a döntésben. Nem megfelelő terápiás válasz vagy intolerancia esetén terápiaváltás javasolt.

A TKI-k közös mellékhatásai közé tartozik a hematológiai toxicitás (anaemia, thrombocytopenia, neutropenia), a májenzimértékek rosszabbodása, a bőrkiütés, valamint a különböző súlyosságú emésztőrendszeri tünetek. Speciális mellékhatások a kezelés kontraindikációját is képezhetik. Ismert perifériás érbetegség vagy cardiovascularis megbetegedés a nilotinib és a *ponatinib* ellen, míg cardiopulmonalis megbetegedés a *dasatinib* ellen szól. Korábbi pancreatitis esetén a nilotinib és a *bosutinib* kevésbé javasolt. A nilotinib mellett a vércukorháztartás rosszabbodása alakulhat ki, így cukorbetegségben történő alkalmazása külön figyelmet igényel. Természetesen minden betegnél személyre szabottan, a várható kockázat és haszon gondos mérlegelését követően kell döntenünk a megfelelő kezelés megválasztásáról (1, 7).

Amennyiben refrakter betegség vagy relapszus miatt kényszerülünk a kezelés módosítására, javasolt a BCR-ABL1 mutációk vizsgálata, hiszen adott mutáció jelenléte esetén ennek megfelelően választhatunk TKI-t (1, 7).

A krónikus fázisú CML kezelésében ma már háttérbe szorult az allogén haemopoeticus transzplantáció, azonban sajnos még ma is előfordulnak olyan esetek, amelyekben az elérhető kezelési lehetőségek sem vezetnek hosszú távú remisszióhoz. Ha egy betegnél második generációs TKI-kezelés mellett sem alakul ki megfelelő terápiás válasz, javasolt a transzplantáció mérlegelése, az esetleges donorok feltérképezése. Az átültetés előtt a betegnél krónikus fázisú betegség elérésére kell törekednünk (1).

Bár a CML kezelése az elmúlt évtizedekben sikertörténetnek mondható, a terápia optimalizálása jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képe-

zi. Jelenleg is vizsgálják új típusú készítmények, illetve kombinációs kezelések (például alloszterikus inhibitor és TKI kombinációja) hatékonyságát és biztonságosságát.

## Kezelésmentes remisszió

Az elmúlt években több, különböző TKI-val végzett vizsgálat is igazolta, hogy megfelelő mélységű molekuláris válasz elérése esetén a TKI-kezelés egy szelektált betegpopulációban tartósan elhagyható. A kezelésmentes remisszió (TFR) alapvető feltétele a megfelelő pontosságú és időben elérhető eredményű molekuláris követés. A kezelés sikeres elhagyása és a TFR pozitív prediktorai között szerepel az alacsony Sokalscore, a korábbi rezisztencia hiánya és a minél gyorsabban kialakuló, minél mélyebb molekuláris válasz (10). A TFR-re alkalmas betegek kiválasztásának szempontjai nem teljesen világosak: a különböző vizsgálatok egymástól kisebb-nagyobb mértékben eltérő kritériumrendszert használtak a TFR-re alkalmas betegek megítélésére (1, 10). A European Leukemia Net ajánlását a kezelés elhagyásának kritériumairól a 4. táblázat tartalmazza (1).

A különböző TKI-kezelések elhagyásával végzett vizsgálatok a fenti kritériumok vagy az azokhoz hasonló szempontok alapján szelektált betegek között 40-50%-ban bizonyultak sikeresnek. Bár direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, az eddig megjelent közlemények alapján a különböző TKI-k mellett észlelt sikeres TFR arányában nem észlelhető drámai különbség. Fontos azonban kiemelni, hogy a második generációs TKI-k mellett nagyobb a korai és mély molekuláris válasz aránya, így e kezelések mellett feltehetőleg több beteg teljesíti a TFR kritériumait. A kezelés elhagyását követően a relapszusok döntő többsége 6–12 hónapon belül következik be, így a nemzetközi ajánlások a TKI leállítását követő 6 hónapban havonta, majd további fél évig 2 havonta, ezt követően pedig 3 havonta javasolnak BCR-ABL1 mérést. Az eddigi vizsgálatokban a molekuláris vizsgálatban visszaeső betegek mindegyike a TKI visszaadását követően ismét megfelelő terápiás választ ért el, így a TFR ma már a megfelelő kritériumok ismeretében biztonságos lehetőségnek tekinthető (1, 10).

A TKI elhagyását követően a betegek mintegy harmadánál jelentkezik TKI-megvonás-szindróma, ami általában polymyalgia-szerű tünetekkel jár, és a legtöbb esetben spontán vagy tüneti kezelés mellett szűnik meg (1, 10).

Fontos kiemelni, hogy a TFR lehetőségét minden betegnél egyedileg kell mérlegelnünk, és

## 4. táblázat. A kezelésmentes remisszió kritériumai a European Leukemia Net ajánlása alapján (1)

Kötelező kritériumok
CML első krónikus fázisban
Motivált, megfelelő együttműködésű beteg
Megfelelő kvantitatív PCR elérhetősége és gyors leletezés
A beteg beleegyezése a gyakori monitorozásba
Minimum követelmények (leállítás lehetséges)
1. vonalbeli kezelés (vagy 2. vonal, ha a váltás oka intolerancia volt)
Típusos e13a2 vagy e14a2 BCR-ABL1 transzkriptum
TKI-kezelés minimum 5 éve (2. generációs: minimum 4 éve)
DMR (MR4 vagy jobb) minimum 2 éve
Nem volt korábbi terápiás kudarc
Optimális (leállítás javasolható)
TKI-kezelés legalább 5 éve
DMR (MR4) legalább 3 éve
DMR (MR4,5) legalább 2 éve

CML: krónikus myeloid leukaemia, PCR: polimeráz láncreakció, TKI: tirozinkináz-gátló, DMR: mély molekuláris válasz, MR4: 4 log mélységű válasz, MR4,5: 4,5 log mélységű válasz

amennyiben szakmailag lehetséges a TKI-kezelés elhagyása, a döntést a beteggel közösen kell meghoznunk.

## Az akcelerált és blastos fázisú CML kezelése

Az akcelerált fázisú CML kezelése fokozott figyelmet igényel, javasolt a betegek nagy kockázatúként való kezelése, a krónikus fázisú CML-nél szorosabb követés és nem optimális válasz esetén az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció mérlegelése (1, 11).

A CML modern kezelésének köszönhetően blastos fázisú CML-lal ma már ritkán találkozunk. Sajnos a blastos fázist elérő betegek életkilátásai továbbra is kedvezőtlenek, a kezelés az elérhető TKI-k ellenére sem megoldott. A blastos fázisú CML kialakulásának kockázatát növelik, illetve a blastos fázist gyakran megelőzik a kedvezőtlen citogenetikai eltérések vagy egyes szomatikus mutációk, így fontos, hogy amennyiben egy betegnél korábbi stádiumban ilyen eltérést látunk, a beteget szorosan kövessük, és mérlegeljük a kezelés intenzitásának fokozását. A blastos fázisú CML-ben akár 90%-ban jelen lehet a Philadelphia-kromoszómán kívül egyéb citogenetikai eltérés, illetve az esetek körülbelül 80%-ában BCR-ABL1 mutáció is jelen van. A blastos fázis 70%-ban myeloid, 30%-ban lymphoid blastok megjelenésével jár, és a lymphoid

blastos transzformáció szinte mindig B-sejtes betegséget jelent (1, 11).

A blastos fázisú CML kezelése még ma is elsősorban kemoterápia és TKI-kezelés kombinációját jelenti. Amennyiben a blastos fázisú CML-t primeren, megelőző krónikus fázisú betegség nélkül diagnosztizáljuk, a TKI-kezelés általában hatékonyabb, mint a korábban igazolt és kezelt CML progressziója esetén. Ennek köszönhetően primer blastos fázisú CML esetén egyes irányelvek a TKI-monoterápia lehetőségét is felvetik (1, 11).

Amennyiben a kemoterápia és TKI kombinációs kezelés tervezett, a kemoterápia választását a blastok típusa (myeloid vagy lymphoid) határozza meg, ennek megfelelően általában akut myeloid leukaemiában vagy akut lymphoid leukaemiában alkalmazott protokoll választandó. A TKI-választásban a második generációs készítmények élveznek előnyt: a legtöbb protokoll dasatinibet vagy ponatinibet tartalmaz, ez utóbbi igen hatékonynak tűnik ebben a magas kockázatú betegcsoportban (11).

A kezelés célja a komplett remisszió, illetve a krónikus fázisú CML elérése, majd lehetőség szerint az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció elvégzése.

Jelenleg is számos vizsgálat zajlik blastos fázisú CML-ben, amelyek elsősorban második generációs TKI-k, asciminib, illetve immunkezelések és célzott kezelések kombinációját vizsgálják.

## Speciális betegcsoportok

A CML jellemzően az idősebb kor betegsége, ahol gyakran a társbetegségek határozzák meg a választandó kezelést. Bár a második generációs TKI-k hatékonysága kedvezőbb, azonban mellékhatásprofiljuk, így például a cardiovascularis és pulmonalis mellékhatások korlátozzák alkalmazhatóságukat ebben a betegcsoportban. Az imatinibbel való kezeléssel hosszú távú adatokkal rendelkezünk, biztonságossága miatt ez gyakran preferálható kezelés idős betegeknél. Szintén nehézséget okozhat, hogy a több társbetegségtől szenvedő betegeknél a rendszeresen szedett gyógyszerek és a TKI között gyógyszer-interakció alakulhat ki; fontos ennek szem előtt tartása és szükség szerint a beteg kezelésének módosítása, valamint a társszakmákkal való szoros együttműködés.

Mivel a CML az esetek döntő többségében ma már jól kezelhető, hosszú túléléssel járó betegség, fiatalabb betegeknél reális lehetőség a gyermekvállalás. Fontos, hogy ennek kockázatait és

optimális módját minden esetben egyeztessük a beteggel, hiszen a CML melletti gyermekvállalás tervezést, szoros követést és a társszakmákkal való együttműködést igényel. A jelenlegi irodalmi adatok alapján férfiaknál az imatinib, a nilotinib, a dasatinib és a bosutinib szedése mellett nem fokozódott a veleszületett rendellenességek kockázata. A ponatinibról és az asciminibról jelenleg nem áll rendelkezésre elég adat (1, 12). Nőknél a várandósság alatt lehetőleg a TKI elhagyása javasolt, hiszen e készítmények teratogén hatásúak lehetnek. Amennyiben a beteg a várandósság előtt megfelelő mély molekuláris választ ért el, a TKI-kezelés elhagyása javasolt, és gyakran a várandósság alatt sem lesz szükség aktív terápiára. Várandósoknál az interferon- $\alpha$  alkalmazása biztonságos, így amennyiben feltétlenül szükség van kezelésre, ennek adása megkísérelhető. Az imatinib és a nilotinib igazoltan kiválasztódik az anyatejbe, a többi hatóanyagról egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, így a TKI-kezelés – amennyiben a beteg állapota megengedi – a szoptatás ideje alatt is kerüendő. Fontos, hogy a beteget tájékoztassuk a lehetséges szövődményekről, a kezelés és a követés fontosságáról, és minden esetben egyedileg ítéljük meg a szükséges terápiás lépéseket (12).

## Összefoglalás

A CML az elmúlt évtizedekben halálos betegségből krónikus, jól kezelhető kórképpé vált. A kezelés alapját ma a TKI-k jelentik, és a terápia a beteg állapotának, társbetegségeinek megfelelően egyre inkább személyre szabható. Magyarországon a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően elérhetők a CML kezelésének gyógyszerei. A nehezen kezelhető, több TKI-ra is refrakter vagy intoleráns betegek terápiája ma is kihívást jelent, de ezen esetekben az igen hatékony TKI ponatinib vagy az eltérő hatásmechanizmusú asciminib jelenthet megoldást. A betegség pontos diagnosztikájának és követésének, valamint a hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően ma már a terápia elhagyása, a TFR is reális és biztonságos opció, azonban csak válogatott betegcsoportnál alkalmazható. Sajnos a több kezelési vonalra refrakter CML, illetve a blastos fázisú betegség ellátása ma sem megoldott, ilyen betegeknél továbbra is allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el hosszú távú túlélés. A betegség pontosabb megismerésével és az új, akár eltérő hatásmechanizmusú kezelési lehetőségekkel a CML prognózisa és a betegek életminősége a jövőben remélhetőleg tovább javítható.

## Irodalom

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
- Kiss R, Király PA, Gaál-Weisinger J, Marosvári D, Gángó AP, Demeter J, et al. A krónikus mieloid leukaemia molekuláris monitorozásának aktuális kérdései. [Molecular monitoring of myeloid leukemia]. *Magy Onkol* 2017;61:57-66.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with front-line nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021;35(2):440-53. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
- Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia* 2022;36(7):1825-33. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>
- Gaal-Weisinger J, Mucsi O, Körösmezey G, Szili B, Eid H, Kiss R, et al. Újdonságok és tapasztalatok a krónikus mieloid leukaemia tirozinkináz-gátló kezelésében. [Novelties and experience with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia]. *Magyar Onkológia* 2017;61(1):67-74.
- Massaro F, Molica M, Breccia M. Ponatinib: A review of efficacy and safety. *Curr Cancer Drug Targets* 2018;18(9):847-56. <https://doi.org/10.2174/1568009617666171002142659>
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031-41. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>
- Atallah E, Sweet K. Treatment-free remission: the new goal in CML therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(5):433-9. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00653-1>
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):122-8. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000240>
- Robertson HF, Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):123-8. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000330>

## A ROMICS ALAPÍTVÁNY PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA, 2023

A Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékeire Alapítvány pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvos-biológiai kutatással foglalkozó személyek számára.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: 2023. május 15. (elbírálásának határideje: 2023. május 30.). A Kuratórium által odaítélésre kerülő díjak: I. helyezett: nettó 250 000 Ft. II. díj: nettó 150 000 Ft, III. helyezett: nettó 100 000 Ft.

A pályázatot a pályázat@romicsalapitvany.hu e-mail címre, elektronikus aláírással ellátva (ügyfélkapuval létrehozott AVDH aláírás is megfelelő), PDF formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15 000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A PDF fájl mérete nem haladhatja meg a 25 MB-ot. A pályázathoz a fentiekhez azonos módon, külön PDF formátumú fájlban mellékelni kell rövid szakmai életrajzot a születési idő, lakcím és telefonos elérhetőségek megjelölésével. A szakmai önéletrajz végén nyilatkozni kell, hogy a pályázó a közölt személyes adatoknak a Romics Alapítvány által történő kezeléséhez hozzájárul, tudomásul veszi, hogy a Kuratórium minden tagja megismerheti adatait és pályázatát. A pályázatot papíron kinyomtatott formában *nem kell* megküldeni.

Az Alapítvány adatairól, működéséről az alapítvány honlapján ([www.romicsalapitvany.hu](http://www.romicsalapitvany.hu)) található információ.