



ASH2005

KONGRESSIRAPORTTI

The American Society of Hematology Annual Meeting
10.-13.12.2005 Atlanta, Georgia, USA

Sisällysluettelo

Kimmo Porkka	Pääkirjoitus.....	2
Sakari Knuutila	Geeniprofilointi ja -mutaatiot osana systeemibiologista lähestymistapaa pahanlaatuisissa veritaudeissa.....	4
Eeva-Riitta Savolainen	Jak2 – ei mikä tahansa kinaasi!.....	8
Kimmo Porkka	Leukemiakantasolut ja tarkentuva täsmähoito.....	12
Esa Jantunen	Myelooman muuttuva hoito.....	15
Erkki Elonen	Akuutit leukemiat.....	18
Freja Ebeling	Uutta koagulaatiosta ja trombosyyteistä.....	23

ASH 2005 -kongressiraportti | **Julkaisija:** Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo. www.novartis.fi.
 Puhelin 09- 6133 2211, faksi 09-6133 2200 | **Päätoimittaja:** dosentti Kimmo Porkka | **Toimitusneuvosto:** dosentti Kimmo Porkka, tuotepäällikkö Pertti Paavola, asiantuntijalääkäri Liisa Näveri | **Toimitus ja ulkoasu:** Miltton Oy | **Paino:** Erweko Painotuote Oy | **Kannen kuva:** © Photo Researchers / SKOY | Lehdessä kirjoittavien henkilöiden mielipiteet ovat heidän omiaan, eivätkä välttämättä edusta **Novartis Finland Oy:n** kantaa

ASH2005 –raportti

PÄÄKIRJOITUS

Arvoisat lukijat

Neljaskymmenesitsemäs Amerikan Hematologiyhdistyksen kokous järjestettiin hurrikaani Katriinan johdattamana Atlantassa, Georgian osavaltiossa 10.-13.12.2005. Lyhyestä varoitustajasta huolimatta kokous onnistui erinomaisesti, peruttuja esityksiä oli vain kourallinen ja järjestelyt toimivat esimerkillisesti.

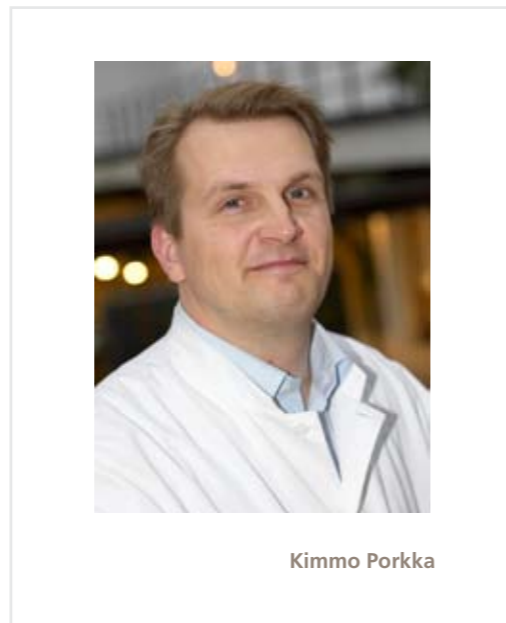
ASH ei ole menettänyt painovoimaansa alan tärkeimpänä vuositapahtumana, vaikka muutamat eurooppalaiset kokoukset ovatkin ilahduttavasti saaneet kriittistä massaa taakseen. Vuodesta toiseen ASH:n tarjonta jo etukäteen sekä huumaa, että uuvuttaa: ei löytyne hematologian osa-aluetta, jolta tarjonta ei olisi yltäkyläistä. Meikäläisten taakkaa lisää myös epätahdissa oleva sisäinen kello; iltapäivän yhdistelmä pehmeä tuoli, hämärä sali ja vaikea aihe persoonallisella murteella höystettyinä lannistaa usein sitkeimmänkin virkun.

Monella osallistujalla kokous perinteisesti alkaa tutkimalla, keitä palkintojen saajat ovat ja Plenary-symposiumin esityksiä silmäilemällä. Tänä vuonna yksi aihe oli ylitse muiden: myeloproliferatiivisten tautien molekylaarinen patogeneesi alkaa vihdoinkin selkiytyä JAK2-mutaation löytämisen myötä.

JAK2-tarina on kiehtova ja osoitus vanhanaikaisen hypoteesi- tai kandidaattigeenipohjaisen lähestymistavan elinvoimasta genomien/transkriptomin/proteomin/xx-omin tutkimisen ohessa. Nähtäväksi jää, kuinka nopeasti mutaation tuntemus johtaa JAK-kinaasitajän lääkekaappiin ilmestymiseen; bcr-abl:n kohdalla kului pari vuosikymmentä, mutta ehkä nykyään kehitys on nopeampaa. Toivoisi, että lähitulevaisuudessa vastaavanlaisia avainmutaatioita löydettäisiin hematologian keskeisissä murheenkryneissä, kuten akuutissa leukemiassa, myeloomassa tai lymfoomassa. EGFR-gefitinibi -tarina keuhkosyövässä herättää toiveita myös muiden patogeneesiltään kompleksien tautien ratkaisuuksi.

Palkintoluentoja seuraaminen on usein sekä hauskaa että antoisaa, kuten nytkin, vaikka saaja tai palkinnon nimeä kantava hematologi eivät olisi aivan tuttuja nimiä, ainakaan osalle hieman nuoremmista osallistujista. Ham-Wasserman -luennon piti Frits Rosendaal Leidenin yliopistosta aiheenaan viime vuosien merkittävä edistys laskimohyytymien patogeneesin ymmärryksessä ja hoidossa.

Rainer Strob (Seattle), ei-myeloablatiivisen allogeenisen verikantasolujen siirron uranuurtaja, sai E. Donnall Thomas -palkinnon ja piti erinomaisen esityksen painottaen aktiivien keuhkeellisen tutkimuksen merkitystä hoidon kehityksessä. Presidential-symposiumissa keskityttiin translationaaliseen tutkimukseen, kliinistä ja perustutkimusta yhdistävään alaan. Henry M. Stratton -mitalin sai Barry Coller (NY) ansioistaan



Kimmo Porkka

verihitule- ja hyytymisbiologiassa, ja John Dick (Toronto) palkittiin William Dameshek -palkinnolla merkittävistä ansioista immuunipuutteisen NOD/SCID-hiirimallin kehittäjänä, joka on ollut keskeinen työkalu esimerkiksi leukemiakan- tasoluja tutkittaessa.

Suomalaisten panos tieteellisten esitysten rintamalla oli lukumääräisesti melko pieni, eikä tilanne välttämättä ole parempaan suuntaan menossa (ks. taulukko). Puute on niin korkeatasoisen kliinisen tutkimuksen kuin perustutkimuksenkin tekijöistä. Translationaalista tutkimusta, jonka olettaisi kukoistavan juuri hematologiassa, ei juuri maassamme tehdä. Toki muutamia valopilkkuja aina löytyy, mutta nekin pääasiassa koskivat senioritutkijoita (>50-vuotiaita), mikä on erityisen huolestuttavaa. Miksi kliininen tutkimus ei houkuttele uraa tekevää hematologiaa? Miksi potilasnäytteitämme, joita olisi yltäkylän saatavilla, ei ohjaudu etevien perustutkijoiden työstettäväksi?

Syitä on luonnollisesti monia, eikä varmastiakaan kiinnostuksen puute ole yksi niistä. Yhteydet kliinikoiden ja perustutkijoiden välillä ovat löyhät ja vikaa saattaa olla molemmissa päissä. Lähtömyyminen voisi alkaa myös kliinikoiden suunnalta ja tässä esimerkiksi biopankkisuunnitelmat voisivat olla merkittävä houkute.

Kliinisen tutkimuksen osalta keskeinen tekijä on kattavan tutkimuslinjauksen ja tätä tukevan infrastruktuurin puute, Hematologiyhdistyksen ansiokasta panostusta unohtamatta. Hematologian akateemista oppituolia ei Suomessa ole, muissa Pohjoismaissa niitä on lukuisia. Ammattimaisia kliinisiä tutkimusyksiköitä ei myöskään ole lainkaan, kuten ei tutkijalääkärivirkoja. Tutkimushoitajia on muutamia vain kahdessa yliopistoklinikassa, ja muutenkin akateemisten tutkimusten taustatuki on lapsenkengissä.

On siten selvä, että tutkimuksen keskeisin este meillä on ajan puute; valtaosa tutkimuksista on perinteisesti tehty, ja yhä tehdään, työajan ulkopuolella. Tätä ei voi pitää houkuttimena nuorille, joskus myös perheellisille, tutkijoille ottaen myös huomioon yhä vaativammaksi ja raskaammaksi käyvän kliinisen työn.

Ratkaisuja, onko niitä? En tiedä. Jaksan kuitenkin yhä uskoa tutkijalähtöisen, akateemisen tutkimuksen merkitykseen ja elinvoimaan, mutta pinnalla pysyminen vaatisi toimia. Koska olemme pieni maa, on korkeatasoisen tutkimuksen edellytys läheinen yhteistyö ulkomaisten yksiköiden kanssa. Taustatyötä tulee edelleen kehittää ja tässä Hematologiyhdistys voisi yhä olla tiennäyttävä.

Myös akatemian ulkopuolella tehdään lisääntyvästi erinomaista perustutkimusta ja kliinistä tutkimusta, josta viime vuosien täsmälääketarinat ovat oiva esimerkki. On selvä, että korkeatasoisia lääketehaiden toimeksiantamia tutkimuksia tulee tehdä. Tämä tarkoittaa pääasiassa myöhäisiä Faasi I, Faasi II ja osin myös Faasi III -tutkimuksia. Vain pieni osa potilaistamme on lääketutkimuksissa ja hekin ovat mukana pääosin ns. post-marketing (Faasi IV) -tutkimuksissa, joihin suuremmissa keskuksissa voimavaroja ei mielestäni pitäisi tuhata niiden vaatimattoman tieteellisen annin vuoksi. Sama tai parempi aineellinen tuki tutkimustyölle on saatavissa varhaisemman vaiheen tutkimuksissa, joissa tosin taas törmätään samoihin ongelmiin kuin akateemisten hankkeiden osalla. Vain harvassa keskuksessa, jos niissäkään, on riittäviä valmiuksia etenkin varhaisemman vaiheen (I ja II) tutkimusten ammattimaiseen läpivientiin.

Kansallisen tutkimusyksikön tarve on ilmeinen, jos mukana halutaan pysyä. Pienenä kansana potilaspoolimme ei sinällään ole hyviä tutkimuksia tekeviä lääketehaita houkutteleva, vaan tarvitaan laajoja kontakteja, aktiivisuutta, kärsivällisyyttä ja toimivaa paikallista tutkimusorganisaatiota. Ehdoton etumme on niin potilaiden kuin hoitavien kollegoidenkin myönteinen suhtautuminen tutkimuksen tekoon. Vain yhdessä voim-

me hematologisen tutkimuksen tilaa kohentaa. Wo ein Wille, da ein Weg.

Tässä matkaraportissa kirjoittajat kertovat omista ASH 2005 -kohokohdistaan. Tavoitteena ei ole ollut suora suomenos lyhennelmistä vaan tekijän henkilökohtaisen näkemyksen esilletuonti, joskus myös hieman provosoivasti. Viihtyisiä lukuhetkiä!

Kimmo Porkka, dosentti, erikoislääkäri
Biomedicum Helsinki, hematologian tutkimusyksikkö

Ps. ASH2005 -abstraktit löytyvät helpoiten osoitteesta http://www.abstracts2view.com/hem_ash05atlanta/ (ilmainen, mutta vaatii rekisteröitymisen)

ABSTRAKTIEKSIÖN LUKUMÄÄRÄ POHJOISMAITTAIN ASH-KOKOUKSISSA 2003-2005

	2003	2004	2005
Suomi	19	9	15
/miljoona asukasta	3,7	1,7	2,9
Suullisia esityksiä	2	3	3
Ruotsi	81	87	72
/miljoona asukasta	9,0	9,7	8,0
Suullisia esityksiä	15	21	15
Norja	23	20	13
/miljoona asukasta	4,6	4,0	2,6
Suullisia esityksiä	8	4	3
Tanska	36	34	52
/miljoona asukasta	6,7	6,3	9,6
Suullisia esityksiä	5	4	7

lukumäärä haettu abstraktientästä "Institutions", ks. <http://www.hematology.org/meetings/2006/>

GEENIPROFILOINTI JA -MUTAATIOIT OSANA SYSTEEMIBIOLOGISTA LÄHESTYMISTAPAA PAHANLAATUISISSA VERITAUDEISSA

TEKSTI: SAKARI KNUUTILA, PROFESSORI, PATOLOGIAN LAITOS, HAARTMAN-INSTITUUTTI JA HUSLAB

Uusien ennusteellisesti ja hoidollisesti merkittävien geenimerkkien löytyminen on välttämätön edellytys hoitotulosten parantumiselle. DNA-sirumenetelmät ovat huomattavasti tehostaneet geenimerkkien etsintää. Geeniprofiloinnin perusteella potilaat voidaan luokitella sekä hyvän ja huonon ennusteen ryhmiin että hyvän ja huonon hoitovasteen ryhmiin. Lisäksi on kuvattu uusia geenimutaatioita ja -fuusioita, joista kliinisesti merkittävimpiä ovat FIPIL1-PDGFR -fuusiogeneeni sekä ABL-, JAK2-, FLT3- ja NPM- geenimutaatiot. Molekyyliryöpytyyppäisyys on uusi molekyyli- ja sytogenetiikkaa yhdistävä tekniikka, jolla päästään seulomaan geenitaso muutoksia. Tämä menetelmä sekä mainittujen mutaatioiden osoittaminen ovat kliinistä käytäntöä jo tänään, ja seuraava askel on geeniprofiloinnin hyödyntäminen leukemiapotilaiden hoidon valinnassa.

PAHANLAATUISTEN VERITAUTIEN GENEETTINEN TUTKIMUS

Kromosomiraitoihin perustuvan sytogenetiikan kulta-aika on väistymässä, vaikka tällä koko genomien tasolla tietoa paljastavalla menetelmällä edelleen kuvataan uusia toistuvia geenifuusioita ja -deleatioita aiheuttavia kromosomitranslokaatioita ja -deleatioita (abstrakti 787, 1559). Epäilevät tuomaatkaan eivät enää kyseenalaista kromosomipoikkeavuuksien ennusteellista merkitystä (abstrakti 331). Huomionarvoista on, ettei perinteinen perussytogenetiikka ole menettänyt merkitystään jäljittämässä uusia syöpägenejä eikä etsittäessä uusia ennustekijöitä ja hoidollisesti merkittäviä molekulaarisia kohteita.

Monet sytogenetiikan rajoituksista, kuten solun jakautumisen välttämättömyys, kromosomiraitojen epämääräisyys ja ennen muuta menetelmien karkeus eli suuri etäisyys geeni- ja molekyyli-tasolta, on voitu ohittaa mikrosiru- ja polymeerasiketjureaktiomenetelmillä. Täsmällinen perussytogenetiikka on edelleen pohjana, kun muilla spesifisillä ja herkillä menetelmillä varmistetaan fuusiogeneeni. Taudin seurannassa voidaan entistä useammat fuusiogeneinit osoittaa kvantitatiivisella PCR:lla tai FISH:lla. Nämä eivät enää olleet minään uutuuksina ASH:n kokouksessa, vaan itsestäänselvyyksinä lukemattomissa luennoissa ja posterit-esityksissä. Uusia asioita olivat sen sijaan pistemutaatiot ja geenien profiloinnit pahanlaatuisten tautien diagnostiikassa sekä ennusteellisten ja hoidollisten alaluokkien määrittämisessä.

FIPIL1/PDGFR, MERKITTÄVIN UUSI FUUSIOGENEENI

Noin 200 jo tunnetun leukemia-spesifisen fuusiogeneenin lisäksi monessa esityksessä korostettiin FIPIL1/PDGFR-fuusiogeneenin diagnostista ja hoidollista merkitystä hypereosinofiilissa syndroomassa (HES) (abstraktit 375, 483, 2362, 2590,



Kuva: Mikael Lindén

Sakari Knuutila

3251, 4967). Tähän myeloproliferatiivisen taudin alatyypin liittyy kudostfibroosi ja huono ennuste. Fuusion kliinistä merkitystä lisää se, että potilaat ovat sensitiivisiä imatinibi-hoidolle, jota ehdotetaan fuusiopositiivisten HES-potilaiden ensisijaiseksi hoidoksi (abstrakti 375). HES:n lisäksi poikkeavuus näyttää esiintyvän myös joillakin sekundaarista AML:a sairastavilla potilailla. FIPIL1/PDGFR-fuusio syntyy poikkeuksellisesti deleetion kautta, kun geenit yhdistyvät kromosomiraidassa 4q12 tapahtuvan submikroskooppisen mikrodeleetion seurauksena. Poikkeavuus voidaan todeta FISH-menetelmällä (käytössä laboratoriossamme) ja taudin seurantaan ollaan kehittämässä kvantitatiivisia PCR-menetelmiä (abstrakti 483). PCR-pohjaisten menetelmien heikkoutena on fuusioon osallistuvien geenien katkoskohtien suuri molekyyli-tason vaihtelevuus. Tällä hetkellä FISH-menetelmä on hyvä diagnostiikassa ja sitä voidaan kar-

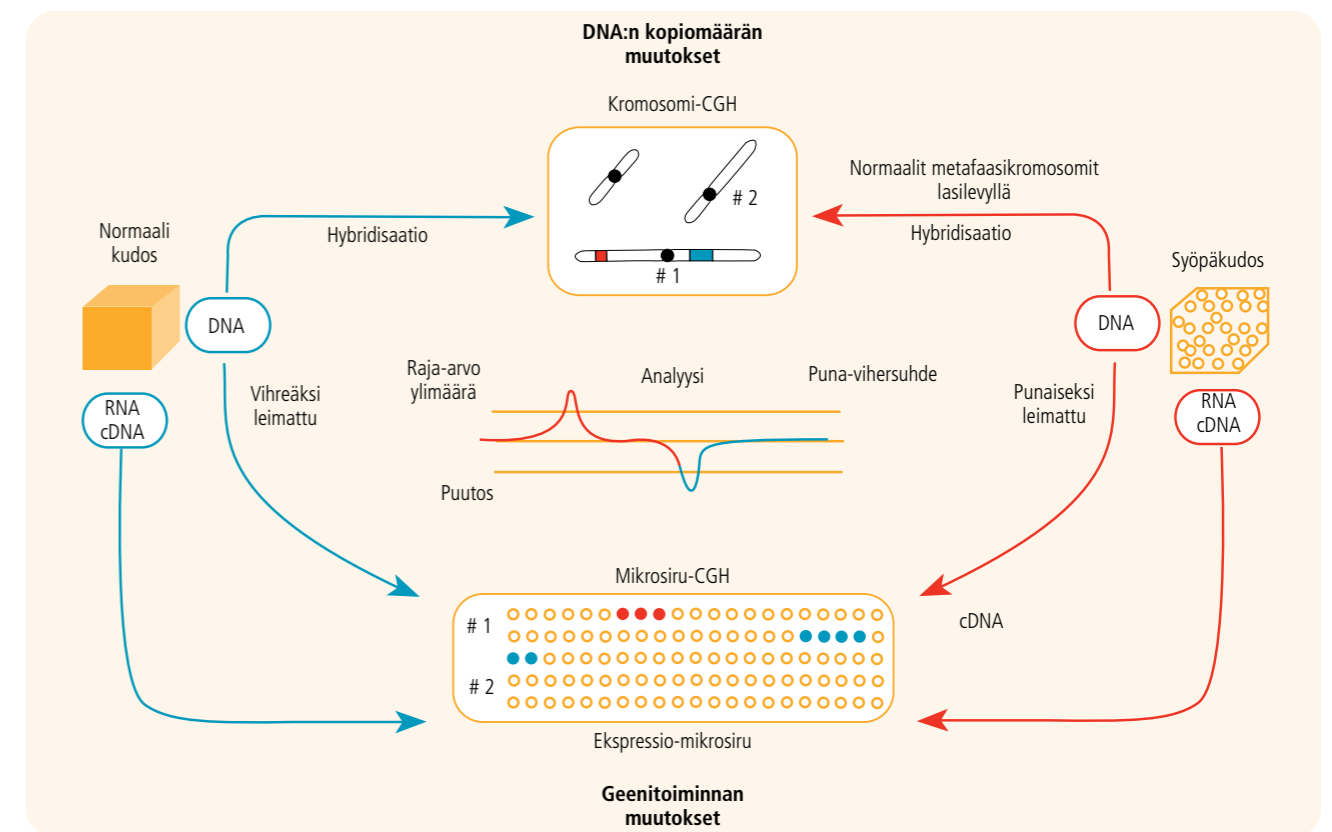
keasti, noin 1/100 herkkyydellä käyttää taudin seurannassa. Olemme äskettäin kuvanneet vastaavan tyyppisen deleetion kautta syntyvän MLL/ARG-geenifusion omalta potilaaltamme (kuva 3). Onkin odotettavissa, että seulontamenetelmien, lähinnä mikrosirutekniikan kehittymisen myötä uusia deleetioiden aiheuttamia fuusiogenejä löydetään enemmänkin.

ABL-, JAK2-, FLT3- JA NPM-GEENIMUTAATIOIDEN KLIININEN MERKITYS

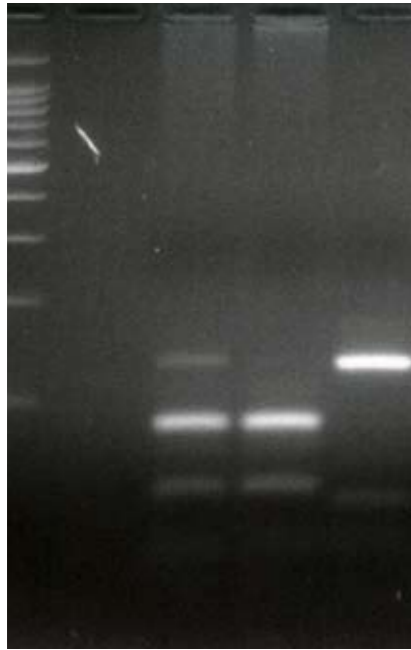
ABL- ja JAK2-mutaatioita on käsitelty erikseen Kimmo Porkan ja Eeva-Riitta Savolaisen katsauksissa. ASH kongressissa FLT3-mutaatioita käsitteleviä abstrakteja oli 17, mikä kuvastaa sen merkittävyyttä uutena kliinisesti merkittävänä markerina (abstraktit 223, 224). Äskettäin kuvatut NPM-mutaatiolöydökset olivat ASH-kongressin merkittävä uusi asia.

FLT3 on tyrosiinikinaasireseptori (Education Program Book, s. 137). Tämän geenin mutaatioita todetaan noin 30 prosentilla AML-potilaista. Poikkeavuus on huonon ennusteen tunnus. Ainakin neljä FLT3-spesifistä tyrosiinikinaasi-inhibiittoria on kliinisessä koelähtö- ja hoitotuloksista raportoidaan lähiaikoina (abstrakti 404, 2794; Education Program Book, s.147). Sen lisäksi että FLT3-mutaatioiden määrittämisellä on ennusteellista merkitystä, se on käyttökelpoinen spesifinen merkki hoitovasteen seurannassa. Määrittäminen tapahtuu laboratoriossamme PCR-menetelmällä (kuva 2).

NPM, nukleofosmiini tuma-sytoplasma shuttling proteiinilla on useita tehtäviä, mm. P53-ARF -geeniverkoston säätely (abstrakti 224). NPM-mutaatioita esiintyy jopa kolmanneksella AML-potilaista ja erityisesti sitä kuvataan normaalin karyotyypin omaavilla potilailla. Näin ollen näitäkin potilai-



Kuva 2. DNA:n ja geenien kopiomäärän ja geeniekspression muutosten osoittaminen DNA-sirumenetelmällä. Menetelmässä eri väreillä leimattua leukemia- ja kontrolli-DNA:ta hybridisoidaan samanaikaisesti lasilevyllä oleville cDNA- tai oligonukleotidikoetimille. DNA:t hybridisoituvat kilpailuperiaatteella ja näin ollen lisäävät (kopiomäärä lisääntynyt) tai vähentävät (kopiomäärä vähentynyt) puna-vihersuhdetta. Puna-vihersuhde mitataan herkillä laserlukijalla, muunnetaan digitaalimuotoon ja lopuksi tietokoneavusteisesti saadaan kopiomäärää tai ekspressiota kuvastava profiili koko genomien tai yksittäisen kromosomin osalta (kuva 3). Geenien kopiomäärää tutkittaessa hybridisoidaan koetimille genomista DNA:ta ja geenien toimintaa tutkittaessa RNA:sta saatua cDNA:ta.

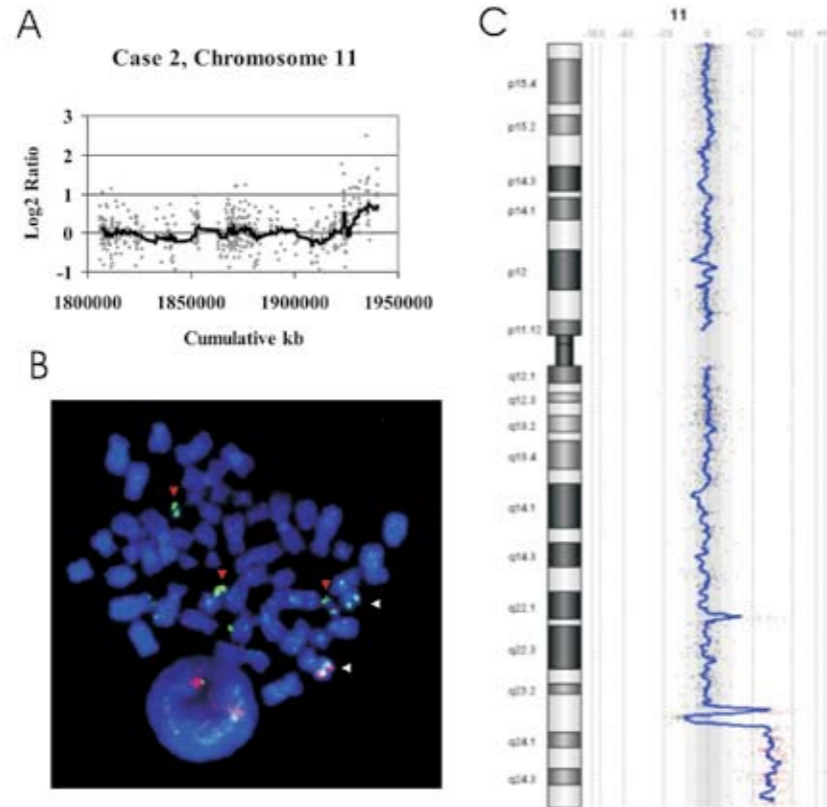


Kuva 1. FLT3-mutaation (D835) osoittaminen PCR-menetelmällä genomisesta DNA:sta. Kaistassa 1 on koko kontrolli, kaistassa 2 vesikontrolli, kaistassa 3 AML-potilas, jolla D835-mutaatio (vahvan normaaliilleliia kuvastavan juovan yläpuolella oleva heikko mutta selkeä juova), kaistassa 4 mutaation suhteen negatiivinen kontrolli ja kaistassa 5 mutaation suhteen positiivinen kontrolli (normaaliilleliia ei todettavissa). PCR-tuotteet on leikattu EcoRV-restriktioentsyymillä. Normaalisti entsyymi leikkaa PCR-tuotteen kolmeen palaan, joiden koot ovat 80 ep, 49 ep ja 21 ep. D835-mutaatio poistaa normaaliilleliialla olevan katkoskohdan ja 21 ep:n fragmentin lisäksi syntyy isompi, 129 ep:n kokoinen fragmentti.

ta voidaan seurata leukemiaspesifisellä merkillä herkkää PCR-menetelmää käyttäen (abstraktit 223, 225). NPM-mutaatiotestin tulisikin FLT3-mutaatiotestin ohella sisältyä AML:n diagnostiin rutiinitutkimuksiin.

GEENIEKSPRESSIOPROFILOINTI ENNUSTAA HOITOTULOKSEN

Jo viitisen vuotta sitten ilmestyivät ensimmäiset geeniekspressioprofilointia käsittelevät julkaisut. Klassisena työnä voidaan pitää Naturessa ilmestynyttä julkaisua (Alizadeh et al. Nature 2000;403:503), jossa suurisoluista difuusua B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden histologisesta samantyyppisistä lymfoomanäytteistä erottui ainakin kolme profiloinniltaan erilaista ryhmää: 1) aktivoituneiden B-solujen kaltainen, 2) germinaalistentterin solujen kaltainen ja 3) normaali B-solu-



Kuva 3. G-fuusiogeeni AML-potilaalla A) Molekyylirytytyppausprofiili cDNA-sirulla B) FISH MLL-geenin kaksivärikoettimella. Vihreä signaali kuvaa MLL-geenin monistunutta osaa marker-kromosomeissa (punaiset nuolet). Toisessa kromosomissa 11 on tapahtunut deleetio, sillä punainen signaali puuttuu, kun taas toinen kromosomi 11 on normaali (valkoiset nuolet). C) Oligonukleotidisirun molekyylirytytyppausprofiili, jossa näkyy häviämä (vihreät pisteet vasemmalla) monistuman (punaiset pisteet oikealla) keskellä. Lisäksi kopiomääräprofiilikäyrä osoittaa pienen (alle 0.5 Mb) monistuma-alueen 11q22.1-raidassa. Punaiset ja vihreät pisteet edustavat valtaosaltaan geenejä. Fuusiogeenin lisäksi voitiin siis määrittää monistuneet ja deleetituneet geenit. (Kuva: Tyybäkinoja et al. Genes Chromosomes Cancer 45:257-64, 2006)

jen kaltainen profilointi (Abstract book, s. 65). Ennusteellisesti profiloinnit erosivat toisistaan merkittävästi. Huonoin ennuste oli potilailla, joilla oli aktivoituneiden B-solujen kaltainen profilointi. Mainittu klassinen työ sai vahvistusta ASH-kongressissa esitetyistä tuloksista, jotka osoittivat että geenitoimintaverkostot (pathways) lymfooman synnyssä ovat tunnistettavasti erilaisia ja että verkostojen ymmärtäminen avaa uusia mahdollisuuksia potilaskohdalle hoidolle (Abstract book s. 65; abstrakti 159).

Ekspressioprofiloinnista on tähän mennessä julkaistu satoja artikkeleita. ASH-kongressin yli sadasta esityksestä ja abstrakteista voi yhteenvedon todeta, että useimmat, ellei kaikki, pahanlaatuiset verisyövät (WHO-luokituksen mukaan) on mahdollista diagnosoida luotettavasti profiloinnilla. Myös spesifisiin translokaatioihin liittyy oma eks-

pressioprofilointinsa.

Aiemman lymfoomasimerkin lisäksi mm. AML:ssa (abstrakti 332, 755, 757-759, 761), ALL:ssa (abstrakti 762), CLL:ssa ja Burkittin lymfoomassa (abstrakti 757), T-solulymfoomassa (abstrakti 1217) ja multipelissa myeloomassa (abstraktit 502, 1547) esitettiin geeniekspressioprofiloinnin jaottelevan potilaat hyvän ja huonon ennusteen alaryhmiin. Esimerkiksi normaalikaryotyypin omaavat AML-potilaat voitiin profiloinnin avulla erotella hyvän ja huonon ennusteen potilaiksi (abstrakti 755).

Hoidollisesti on merkityksellistä, että profiloinnilla voidaan löytää ne potilaat, joille hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä sekä ne, jotka hyötyvät hoidosta. Useimmissa pahanlaatuisissa veritaudeissa ei ole ollut käyttökelpoisia hoidon tehon ennusmerkkejä. Geeniekspressioprofiloinnin pohjalta luodulla

geenien ennustestillä (15 geeniä) voitiin suurella todennäköisyydellä ennustaa ne myeloomapotilaat, jotka hyötyvät uudesta talidomidi-deksametasoni -yhdistelmähoidosta. Kun potilaista noin 30 prosenttia ei hyödy hoidosta, on kyseisellä ennustestillä huomattavaa hoidollista merkitystä (abstrakti 508).

MOLEKYYLKARYOTYPPAUS – SYTOGENETIIKAN JA MOLEKYYLIGENETIIKAN RAJAT HÄVINNEET

ASH-kongressin merkittävimpana metodikkaan liittyvänä uutuuksena oli molekyylirytytyppaus. Kromosomiraitojen eli kymmenien megaemästen sijasta voidaan kromosomimuutoksia tutkia geeni- ja jopa eksonitasolla DNA-mikrosirujen avulla. Käytössä (myös laboratoriossamme) on jo noin 50 000 koettimen mikrosiruja ja kehitteillä on lähes 300.000 koettimen siruja. Molekyylirytytyppausta kutsutaan myös aCGH:ksi (array comparative genomic hybridization) (kuvat 2 ja 3). Vaikka kokouksessa raportoitiin vasta muutamista aCGH-töistä (abstrakti 499), keskusteltiin me-

netelmän mahdollisuuksista käytävillä sitäkin enemmän. Ainakin yhdessä työssä osoitettiin, että osalla normaalin karyotyypin omaavista akuuttia leukemiaa sairastavista potilaista nähdään vähäisiä mikrodeleetioita ja –monistumia (abstrakti 759). Omissa töissämme tällaisista potilaista yli 10 prosentilla näyttäisi olevan pieniä submikroskooppisia kromosomi- ja/tai geenimuutoksia.

Kromosomiaineksen epätasapainoa voidaan selvittää nk. SNP (single nucleotide polymorphism) -mikrosirulla (abstrakti 97, 760). Tietyn kromosomialueen perättäinen alleliaepätasapaino osoittaa kyseisen alueen deleetion tai ylimäärää. Menetelmän suuri merkitys on, että sillä voidaan osoittaa ns. uniparentaalinen disomia (UDP), mikä tarkoittaa, että vastinkromosomien molemmat alleelit ovat vain toiselta vanhemmalta, kun taas toisen vanhemman vastaavat alleelit puuttuvat. Eräissä periytyvissä taudeissa, kuten Prader-Willi- ja Angelman-oireyhtymät, on DNA-metylaatioon ja geenitoiminnan säätelyyn liittyvä UDP hyvin tunnettu ilmiö. Englantilaisen tutkijoiden SNP-mikrosirututkimus

paljastaa, että UDP on merkittävä syöpää synnyttävä mekanismi myös leukemioissa (abstrakti 97). Akuuttiin myelooiseen leukemiaan kohdistunut tutkimus osoitti UDP-ilmiön monissa näennäisesti normaaleilta näyttävissä kromosomeissa tai kromosomialueissa. Ilmiön laajuus ja kliininen merkitys tulee pian selviämään, sillä monissa laboratorioissa tehdään SNP-mikrosiruanalyyssejä eri verisyöpätyypeistä.

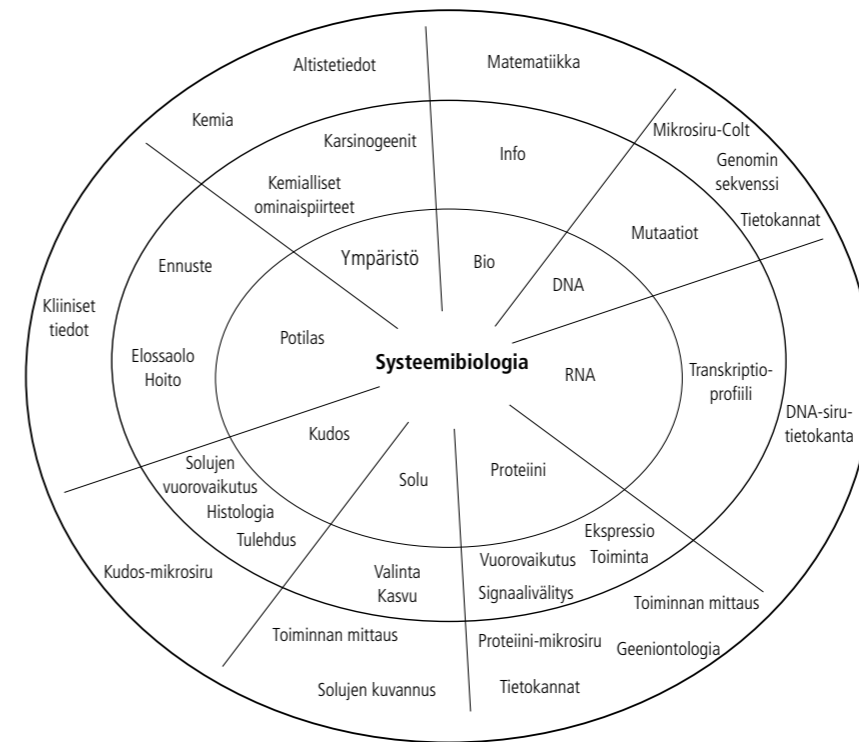
KATSE TULEVAISUUTEEN

Mikrosiruanalytiikkaa voidaan hyödyntää myös epigeneettisten geenitoiminnan säätelyyn liittyvien poikkeavuuksien tutkimiseen. Geenitoiminnan säätelymuutosten merkittävyttä valottivat toistaiseksi vain yksittäiset raportit, mutta odotettavissa on, että seuraavassa kokouksessa aiheeseen liittyviä esityksiä on lukuisia. Atlantan kokouksen jätti-luentosalissa oli selkeästi aistittavissa kokonaisvaltainen systeemibiologinen lähestymistapa leukemian synnyn ymmärtämiseksi. Tällöin tarkastellaan samanaikaisesti geenien, kromosomien, solun, kudoksen, yksilön ja ympäristön toimintaa ja rakennetta.

Syövän synnyn ymmärtämiseksi tärkeänä lähtökohtana systeemibiologisesa lähestymistavassa on ymmärtää solujen ja kudosten normaali toiminta ja rakenne (kuva 4). Tällaisen systeemibiologisen lähestymistavan avulla voidaan ajan mittaan alkaa ymmärtää muun muassa miksi leukemioiden translokaatiot ja fuusiogeenit ovat erittäin spesifisesti tiettyyn solu- ja kudostyyppiin liittyviä. Ehkei vielä seuraavaan ASH-kongressiin mennessä ole selvinnyt, mitkä ulkoiset ja sisäiset tekijät ja millä mekanismilla aiheuttavat spesifiset fuusiogeenit, geenimutaatiot, geenimonistumat ja epigeneettiset muutokset. Mutta kun kokous seuraavan kerran järjestetään joskus tulevaisuudessa New Orleansissa, saattaa meillä olla jo paljonkin raportoitavaa geeni- ja kromosomipoikkeavuuksien etiologiasta.

Viittaukset:

ASH2005 -abstraktit Hematology 2005, American Society of Hematology, Education Program Book ASH-kongressin 2005 "Abstract book"



Kuva 4. Systeemibiologinen lähestymistapa yhdistää eri systeemeillä (esim DNA-sirumenetelmällä tai epidemiologisilla menetelmällä) saadun normaalin ja syöpään liittyvän informaation biologiseksi kokonaiskuvaksi. Kuva muokattu Myllykangas ja Knuutila, Cancer Lett 23:79-89, 2006.

Jak2 – ei mikä tahansa kinaasi!

TEKSTI: EEVA-RIITTA SAVOLAINEN, DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI, OYS HEMATOLOGIAN LABORATORIO

Myeloproliferatiivisia tauteja - polysytemia veraa, essentiaalista trombositemiaa ja idiopaattista myelofibroosia - luonnehtii sama pistemutaatio JAK2-tyrosiinikinaasin geenissä. Tämä keväällä 2005 tehty löytö tuo merkittävää tietoa näiden sairauksien patogeneesistä ja antaa diagnostiikalle uuden työkalun.



Eeva-Riitta Savolainen

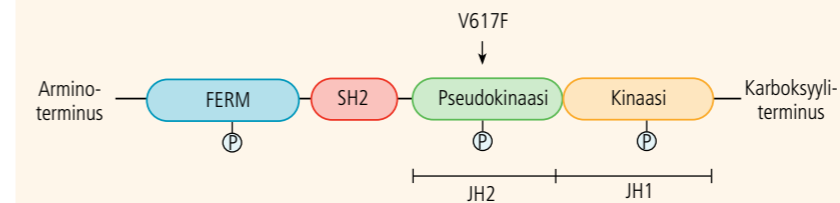
Kuva: Ari Mäkelä

MISTÄ ON KYSYMYS?

Myeloproliferatiivisten sairauksien patogeneesissä on keväällä 2005 tehty käänteentekevä löydös – polysytemia veraa (PV), essentiaalista trombositemiaa (ET) ja idiopaattista myelofibroosia (IMF) luonnehtii JAK2-tyrosiinikinaasin sama pistemutaatio (JAK2 V617F). Näin William Dameshekin vuonna 1951 ehdottama tautien ilmaisuun ja löydöksiin perustuva ”sukulaisuus” on saanut molekyyli- ja geenitason vahvistuksen.

On jo pitkään ollut ilmassa, että jostain tällaista tullaan löytämään. Kroonista myelooista leukemiaa karakterisoi Philadelphia-translokaation seurauksena syntyvä BCR-ABL-tyrosiinikinaasi. KML:n hoidossahan on viime vuosien aikana nähty todellinen muutos. Tätä tyrosiinikinaasia estämään kehitettiin spesifinen lääkemolekyyli, imatinibi (Glivec®), jolla saavutetaan suurella osalla potilaista molekylaarinen remissio.

Viime vuosien aikana on löydetty lisää tyrosiinikinaasia koskevia muutoksia myelooisissa maligniteeteissa: kroonisessa myelomonosyyttileukemiassa on t(5;12) seurauksena syntynyt fuusiokinaasi TEL-PDGFR-b:ssä, kroonisessa eosinofiilileukemiassa/hyper eosinofiilissa oireyhtymässä on FIP1L1-PDGFR-a-fuusiotyrosiinikinaasi ja systeemisissä mastosytoosissa on löytynyt kantasolukasvutekijän tyrosiinikinaasireseptori, KIT:iä aktivoiva pistemutaatio.



Kuva 1a

Janus-kinaasin toimiminen kasvutekijän viestin välityksessä. Kun kasvutekijäligandi sitoutuu reseptoriin, Janus-kinaasi liittyy reseptorin sytoplasmiseen osaan. Fosforylaation tapahduttua STAT (signal transducer and activator of transcription)-transkriptiotekijä välittää viestin solun tumaan (mukaeltu Goldman JM artikkelin kuvasta).

Tätä taustaa vasten ei ole ihme, että jäljellä olevien myeloproliferatiivisten tautien kandidaattigeeneinä pidettiin myös tyrosiinikinaasien geenejä.

JAKIT

JAK-perheen kinaasit, tultuaan alun perin löydettyiksi, saivat nimensä arkisesti ”just another kinase”. Kun näille kinaaseille alkoi löytyä tärkeitä funktioita, ne nimettiin arvokkaammin Janus-kinaaseiksi. Janus on roomalainen kaksikasvoisen ovien ja porttien jumala – tämä nimi kuvastaakin mukavasti kinaasin toimintaa.

Janus-kinaasiperheeseen kuuluu 4 jäsentä: JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2. Nämä kinaasit ovat ei-reseptorikinaaseja, joita karakterisoi aktiivinen kinaasi-alue ja katalyyttisesti inaktiivinen pseudokinaasi-alue, jonka tehtävänä on säädellä kinaasi-alueen toimintaa (kaksikasvoisuus). Janus-kinaasit toimivat sytokiini- ja kasvutekijäreseptoreiden signaalien välittäjä-molekyyleinä. Sytokiinin sitouduttua reseptoriinsa JAK aktivoituu ja fosforylaation kautta jatkaa viestin välitystä erityisesti STAT (signal transducer and activator of transcription)-perheen transkriptiotekijöiden välityksellä (Kuva 1a). Janus-kinaasin ansiokasta tutkimusta ovat Suomessa tehneet muun muassa Olli Silvennoinen ja Pipsa Saharinen.

Myeloproliferatiivisiin tauteihin liit-

tyvä mutaatio löydettiin JAK2-tyrosiinikinaasista. JAK2:n rakenne on esitetty Kuvassa 1b. Rakenteessa on kolme toiminnan kannalta kriittistä aluetta. JH1-alue proteiinin karboksiterminalisessa päässä vastaa kinaasiaktiivisuudesta. Heti tämän jälkeen aminoterminukseen päin on JH2-alue, joka muistuttaa paljon JH1-aluetta, mutta ei ole katalyyttisesti aktiivinen kinaasi, vaan autoinhiboi JH1-alueen toimintaa. Proteiinin aminoterminaaliossa on FERM-alue, jonka toiminta liittyy interaktioon reseptorin kanssa. Kun ligandi liittyy reseptoriin, esimerkiksi erytropoietiini liittyy erytropoietiinireseptoriin solun pinnalla, JAK2 fosforyloituu, mikä johtaa STAT-signaalitien aktivoitumiseen. Aktivoitunut STAT siirtyy tumaan ja toimii transkriptiotekijänä. Useat sytokiinit ja kasvutekijät käyttävät JAK/STAT-tietä viestinvälitykseen, EPO:n lisäksi esimerkiksi IL-3, SCF (kantasolukasvutekijä), GM-CSF (granulosyyttimakrofagi-kasvutekijä) ja trombopoietiini.

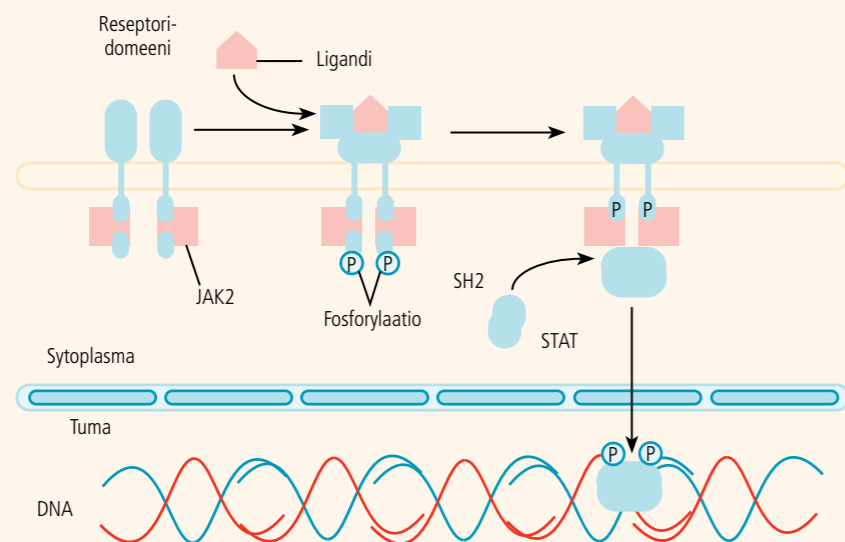
PERUSTUTKIMUS TUO TULOSTA

Neljä tutkimusryhmää toisistaan riippumatta löysi myeloproliferatiivisia sairauksia karakterisoivan pistemutaation JAK2 V617F ja tutkimustyön tulokset julkaistiin tieteen valta-lehdissä kuuden viikon sisällä keväällä 2005. Ryhmien lähestymistapa tautigeenin löytämiseksi

poikkesi toisistaan: yksi tutki polysytemia vera -potilailla kromosomissa 9 havaittua LOH:ia (loss of heterozygosity), toinen sekvensoi JAK2:n kaikki koodittavat eksonit ja introni-eksonijunktiot havaittuaan, että JAK2:n estäminen esti myös erytrooisten kasvupesäkkeiden syntymistä soluviljelmässä, kolmas sekvensoi kohdentamattomasti tyrosiinikinaaseja yleensä ja neljäs pääsi JAK2:n jäljille tutkittuaan hematopoieettisten kasvutekijöiden signaalien välitystä.

JAK2 V617F-mutaatio tapahtuu JAK2:n geenin JH2-alueella, siis pseudokinaasi-alueella koodittavalla alueella. Geenin paikassa 1849 guaniini muuttuu tymiiniin, mikä johtaa proteiinisekvenssissä valiini 617:n muuttumisen fenylalaniiniksi. Mutaatio vahingoittaa pseudokinaasi-alueen säätelävää toimintaa, jolloin varsinainen kinaasi-alue muuttuu autonomisesti toimivaksi eikä ole enää riippuvainen kasvutekijöiden tai sytokiini-vaikutuksesta.

JAK2 V617F-mutaatio havaittiin eri tutkimuksissa PV:ssä 65-97 prosentilla potilaista, ET:ssä 23-57 prosentilla potilaista ja IMF:ssä 34-57 prosentilla potilaista. Eri aineistojen vaihtelu johtuu mitä ilmeisimmän erilaisista mutaation havaitsemismenetelmistä. Jos mutaatioita etsitään kaikkein herkimillä alleelispesifiseen polymeerasiketjureaktioon perustuvilla menetelmillä, voidaan karkeasti todeta, että mutaatio löytyy lähes



Kuva1b

Janus-kinaasin rakenne. Janus-kinaasissa nähdään karboksyyliterminaalinen JH1-alue, joka on aktiivinen kinaasialue, JH2-alue, joka on autoinhibitorinen JH1-aluetta säätelevä pseudokinaasialue sekä aminoterminaalinen FERM(band 4.1-ezrin-radixin-moesin)-alue. Myeloproliferatiivisia tauteja luonnehtiva V617F-mutaatio sijaitsee pseudokinaasialueella. P:llä on merkitty fosforylaatiopaikat (mukaeltu Goldman JM artikkelin kuvasta).

kaikilta PV-potilailta ja noin puolelta ET- tai IMF-potilailta. Yleensä mutaatio esiintyy heterosygotisena, mutta noin kolmasosalla potilaista se on homotsygotinen. Homotsygotian on todettu syntyvän mitoottisen rekombinaation seurauksena.

JAK2 V617F-mutaatio sopii hyvin myeloproliferatiivisten tautien synnyn syyksi. Näitä tauteja karakterisoi kasvutekijästä riippumaton soluproliferaatio. Kun JAK2-kinaasin toiminta muuttuu autonomiseksi, solujen tuotto ei enää säädy kasvutekijän välityksellä. Myeloproliferatiivisten tautien tunnusmerkkinä onkin ollut solujen epänormaali vaste kasvutekijöille. Mutaatio on somaattinen myeloiselle solulinjalle spesifinen muutos eikä sitä ole löydetty esimerkiksi mutaation omaavien henkilöiden T-soluista. Jonkun verran mutaatiota löytyy akuutissa myeloisessa leukemiasa. Myelodysplasiassa mutaatiota löytyy niin ikään pienellä osalla potilaista. Ny-

kyluokituksen mukaisesti myelodysplasioihin lukeutuu myös myeloproliferatiivista luonnetta omaavia tauteja ja mutaation liittyminen nimenomaan tähän alaryhmään on tutkimuksen kohteena. Mutaatiota ei ole löytynyt ei-hematologisista syövistä.

ONKO MUTAATIO TAUDIN AIHEUTTAJA?

On olemassa vahvaa näyttöä siitä, että mutaatio liittyy myeloproliferatiivisen taudin syntyyn. Mutaatio löytyy PV:n spontaanisti erytroosia pesäkkeitä muodostavista soluista. Kun mutaatiogeneeni vietiin hiiren luuydinsoluihin ja kuolettavasti sädetetty hiiri transplantoitiin näillä soluilla, saatiin aikaan erytroosytoosi, joka muistutti läheisesti PV:a. Eräässä tutkimuksessa yhdelle hiiristä saatiin aikaan kolmen linjan (trombopoiesin, granulopoiesin ja erythropoiesin) sytoosin. Tällä hetkellä on epäselvää, voiko mutatoitunut JAK2 toimia täysin itsenäisesti vai tarvitaanko kasvutekijä-

reseptorin läsnäoloa. Toinen pohdinnan alainen asia on, miten yksi mutaatio voi aiheuttaa fenotyypiltään ainakin kolme erilaista sairautta (PV, ET ja IMF) ja mahdollisesti muita epätyypillisiä myeloproliferatiivisia tauteja. On esitetty, että kinaasin aktiivisuus liittyy taudin fenotyypin siten, että alhainen kinaasiaktiiviteetti johtaisi ET:hen, keskikorkea PV:hen ja hyvin korkea IMF:ään. Toisaalta jokin muu JAK2-mutaatiosta erillinen geneettinen lisämuutos saattaa olla eri tautien takana.

JAK2 V617F-mutaation omaavilla ET-potilailla on enemmän trombooseja kuin niillä, joilla mutaatiota ei ole. Yleistikin on todettu, että mutaatiopositiivisilla potilailla on enemmän komplikaatioita: tromboosia, verenvuotoja, sekundaarista fibroosia, leukemiatransformaatiota ja sytostaattihoidot ovat olleet yleisempiä. Mutaatiota on löytynyt myös sairauksissa, joiden takana saattaa olla myeloproliferatiivinen tauti, esi-

merkinä Budd-Chiarin oireyhtymä. Homotsygotian merkitys taudin kulkuun on epäselvä. Sen on todettu liittyvän pidemmälle edenneeseen tautiin ja pidempään taudin kestoon.

DIAGNOSTIIKKAAN SAATIIN TYÖKALU

JAK2 V617F-mutaation löytyminen merkitsee uuden aikakauden avautumista PV:n, ET:n ja IMF:n diagnostiikkaan. Tämä tautiryhmä on ollut diagnostisesti vaativa eikä spesifisiä diagnostisia testejä ole ollut käytössä. Monesti taudin määrittäminen on tapahtunut pitkäaikaisen seurannan tuloksena poissulkien reaktiivisia tekijöitä. Eniten on käytetty niin kutsuttua EEC-testiä (endogenous erythroid colonies), jossa potilaan soluja pesäkeviljellään ja katsotaan, syntykö solupesäkkeitä ilman kasvutekijästimulusta. Analyysi on teknisesti vaativa ja positiivisuus vaihtelee 35-80 prosentin paikkeilla. Tutkimusta on paljon käytetty, kun muutakaan ei ole ollut tarjolla. Positiivinen viljelytulos on vahvasti viitteellinen myeloproliferatiiviseen tautiin. Tällä potilasryhmällä vain pienellä osalla, noin 10-15 prosentilla, on löydettävissä sytogeneettinen poikkeavuus. PV:n merkiksi on ehdotettu lisäksi PVR1-ekspressiota (polycythaemia rub-

ra vera 1), mutta tämä ei ole yleistynyt rutiinikäyttöön.

LÄÄKKEEN KEHITTÄJÄT AKTIVOITUVAT

PV- ja ET-potilaiden sairaus voi olla pitkään hyvänlaatuinen luonteeltaan ja joskus sairauden epäily ei ala potilaan oireista, vaan sattumalöydöksenä esiin tulleesta poikkeavasta verenkuvasta. Kuitenkin tiedetään, että kyse on kantasolutasen klonalisesta muutoksesta, joka ajan saatossa voi muuttua vaikeaksi veritautidiksi. Potilailla voi esiintyä myös hemostaasin häiriöitä, etenkin trombooseja. Spesifistä lääkettä ei ole ollut tarjolla, vaan solujen lisääntymistä on pyritty kontrolloimaan venesektioin, interferonilla ja solunsalpaajahoidoin.

KML:n hoidon on mullistanut BCR-ABL -tyrosiinikinaasia inhiboiva lääkeaine, imatinibi, joka on ensimmäinen taudin aiheuttavaan molekylaariseen muutokseen suunnattu täsmälääke. Lääkkeen kehitys edellyttää yleensä kohdemolekyylin kiderakenteen tarkkaa tuntemista. On selvää, että varsin pian tulemme näkemään JAK-kinaasiin kohdentuvia lääkemolekyyliä, jotka näitä sairauksia sairastavat potilaat ja hoitavat lääkärit toivottavat tervetulleiksi.

LOPUKSI

Myeloproliferatiiviset taudit ovat klonalisia hematopoeettisen kantasolun tauteja, joille on tunnusomaista yhden tai useamman myeloisien solulinjan proliferaatio. Tuloksena on lisääntynyt punasolujen, granulocyttien ja tromboocyttien määrä veressä. Runsaasti tutkiinusta on tehty kasvutekijöiden ja sytokiiniin ja niiden reseptorien mahdollisten häiriöiden selvittämiseksi. Vuonna 1993 näyttikin siltä, että polysytemian syy selviäisi, kun Albert de la Chapelle työtovereineen löysi muuntuneen erythropoietinireseptorin suomalaiselta olympiakultamitaleita ja maailmanmestaruustitteleitä saalistaneelta suurhiihtäjältä ja hänen laajalta suvultaan. Tänä tiedämme, että polysytemian syy harvoin on näissä molekyyliissä, vaan kasvutekijöiden ja sytokiiniin viestinvälitystien JAK2-kinaasissa.

On selvää, että varsin pian myeloisien veritautien luokitusta tullaan muuttamaan ja muutos todennäköisesti kohdentuu JAK2 V617F-mutaation omaavien myeloproliferatiivisten tautien erottamiseen omaksi ryhmäkseen. Jäämme myös odottamaan uusia täsmälääkkeitä näiden sairauksien hoitoon.

KIRJALLISUUTTA

Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054.
De la Chapelle A., Träskelin A.-L. and Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4495.
Goldman J.M. A unifying mutation in chronic myeloproliferative disorders. *N Engl J M* 2005; 352: 1744.
James C., Ugo V., Le Couédic J.-P et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to

constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005; 434, 1144.
Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Blood* 2005; 105: 4187.
Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779.
Levine R.L., Wadleigh M., Cools J et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid me-

taplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387.
Yamaoka K., Saharinen P., Pesu M. et al. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 2004; 5: 253.
Vainchenker W. and Constantinescu S.N. ASH-kongressin Educational Program Book 2005, 195.
ASH 2005 -kongressiabstractit: 369, 4963, 116, 2580, 2595, 2366, 256, 4971, 2598, 2597, 376, 2588, 4964, 69, 3531.

Leukemiakantasolut ja tarkentuva täsmähoito

TEKSTI: KIMMO PORKKA, DOSENTTI, ERIKOISLÄÄKÄRI, BIOMEDICUM HELSINKI, HEMATOLOGIAN TUTKIMUSYKSIKÖ

Vain pahanlaatuisiin soluihin kohdistuva hoito on ollut syövänhoidon unelmana vuosikymmeniä. Viime vuodet ovat tuoneet ensimmäisiä käytännön sovelluksia: keskeisimpänä bcr-abl -onkokinaasin taltuttaja imatinibi, joka on osoittautunut jopa yllättävän tehokkaaksi kroonisen vaiheen kroonisen myeloosin leukemian (KML) hoidossa. Vaikka hoidon kohde on ihanteellinen, vain syöpäsoluissa oleva proteiini, on imatinibihoidossakin edelleen muutama pulma ratkottavana.



Kuva: Mikael Lindén

Kimmo Porkka

Vain pahanlaatuisiin soluihin kohdistuva hoito on ollut syövänhoidon unelmana vuosikymmeniä. Viime vuodet ovat tuoneet ensimmäisiä käytännön sovelluksia; keskeisimpänä bcr-abl -onkokinaasin taltuttaja imatinibi, joka on osoittautunut jopa yllättävän tehokkaaksi kroonisen vaiheen kroonisen myeloosin leukemian (KML) hoidossa. Vaikka hoidon kohde on ihanteellinen, vain syöpäsoluissa oleva proteiini, on imatinibihoidossakin edelleen muutama pulma ratkottavana.

Imatinibi ei hävitä KML-kantasoluja ja siksi lääkitystä ei voi nykyäskäytännön mukaan lopettaa, minkä myös käytäntö on osoittanut. Vaikka kroonisen vaiheen ensihoidossa resistenssin kehittyminen on harvinaista, sitä kuitenkin esiintyy noin 2-4 prosenttia vuosivauhdilla. Kun ajatellaan, että KML-potilaita saatetaan hoitaa vuosia tai vuosikymmeniä, on ajan myötä imatinibiresistenssi usean potilaan edessä.

On kuitenkin todennäköistä, että imatinibin tehokkuutta KML:n primaarihoidossa voidaan yhä parantaa, kun lääkkeen käyttö opitaan tarkemmin. Kuten muissa pahanlaatuisissa veritaudeissa, ensilinjan hoitoon tulee panostaa. Suuri aloitusannos (800-1000 mg) saattaa olla ainakin osalle potilaita hyödyllinen hyvän hoitovasteen ja potentiaalisesti resistenssiä kehittävän KML-soluklooniston nopean eradikaation takaajana. Alkuvaiheen sytopeniaongelmia ei tule säikähtää, koska ne voivat vain olla merkki hyvästä hoitovasteesta. Oma käytäntöni on, että ensimmäisen 3-4 kuukauden aikana imatinibianosta ei pienennetä, vaan tarvittaessa soluaroja tuetaan veritruetesiiirroin ja granulosityttikasvutekijän avulla. Piakkoin valmistuvat tutkimukset antavat optimaaliseen ensihoitoon lisävalaistusta.

Imatinibi on vielä nuori lääke ja on ilmeistä, että sillä on myös bcr-abl -täsmäkohteen lisäksi muita vaikutuksia. Lääkkeen mahdollista immuunivastetta tehostavaa ominaisuutta tutkitaan vilkkaasti. On myös muistettava, että imatinibi estää muitakin kinaaseja, kuten kantasolukasvutekijäreseptoria c-kit. Vielä on arvoitus, mikä vaikutus on näiden "off-target" -kinaasien pitkäaikaisella estolla eri elinten toimintaan. Toistaiseksi mitään kovin hälyttävää ei tosin ole ilmennyt.

IMATINIBIN JÄLKELÄISET: TOINEN SUKUPOLVI

KML:n hoidon tärkein tavoite on estää taudin eteneminen kiihtyneeseen vaiheeseen tai blastikriisiin, koska hoito tuolloin on monin verroin hankalampaa. Niillä potilailla, joilla veren tautitaakka pienenee tuhannesosaan (-3 log) diagnoosivaiheeseen nähden, ei KML etene imatinibilääkityksen aikana ("operational cure"). Optimaalisesti hoidettuna 40-50 % potilaista voi saavuttaa -3 log -vasteen ensimmäisen vuoden aikana. Jos tämän tasoista tautitaakan pienemää ei saavuteta, on KML:n etenemisen todennäköisyys edelleen pieni (n. 10 % vuodessa), mutta silti merkitsevä. Lisäksi tässä joukossa on lukuisia potilaita, joilla jäännöstaadin määrä suurenee, vaikka luuydin on yhä kroonisessa vaiheessa (molekylaarinen tai sytogeneettinen relapsi). Yhden log-yksikön suurenema veren jäännöstaadin määrässä on merkitsevä muutos (esimerkiksi -3,2 yks -> -2,1 yks).

Tämä ns. hankittu (sekundaarinen) imatinibiresistenssi johtuu valtaosalla potilaita abl-geenissä olevasta mutaatiosta, joka estää lääkkeen sitoutumisen kohteeseensa. Näitä hankittuja abl-geenimutaatioita tunnetaan tällä hetkellä yli 50 erilaista ja niistä osa on kliinisesti merkityksellisempiä kuin toiset. Etenkin ns. p-loop -alueella sijaitsevat mutaatiot (esimerkiksi G250E) ovat yleensä klooneissa, joilla on poikkeuksellisen voimakas transformaatiokyky ja siksi ne tulisikin havaita ajoissa. Mikäli potilaalla todetaan p-loop -mutaatio, tulisi imatinibilääkitys lopettaa välittömästi, sillä lääkkeen jatkaminen valikoi nopeasti mutantin kloonin, joka lähes aina aikaansaa taudin etenemisen muutamissa viikoissa tai kuukausissa blastikriisiin. Siksi mutaatioiden toteaminen mahdollisimman varhaisessa vaiheessa

olisi edullista. Kokeilukäytössä on jo hyvin herkkä PCR-pohjainen menetelmä, joilla yksittäisiä klooneja voidaan seurata kvantitatiivisesti (F. Gruber, Tromssa ja T. Lundán, Helsinki).

Koska bcr-abl -molekyylin ja bcr-abl -imatinibi -kompleksin kolmiuloitteinen rakenne tunnetaan, on voitu kehittää uusia tyrosiinikinaasineestäjiä, jotka voivat sitoutua myös pistemutaatioiden muuntamaan kohteeseen. Näitä toisen polven kinaasineestäjiä on kehitteillä useita, mutta lähimpänä klinikkaan tuloa ovat nilotinibi (AMN-107, Novartis) ja dasatinibi (BMS-354825, BMS), jotka molemmat ovat jo Faasi II -tutkimusasteella. Nilotinibi on molekyyllirakenteeltaan hyvin samanlainen kuin imatinibi, joka saattaa sivuvaikutusprofiilia ajatellen olla edullista. Dasatinibin sijaan on rakenteeltaan erilainen lääke, ja se estää tehokkaasti myös src-ryhmän kinaaseja (lyn, hck, fgr). Tämä laajaspektrisyys saattaa tehon kannalta olla etu etenkin Ph-positiivista ALL -tautia ajatellen, mutta kääntöpuolena on suurempi todennäköisyys merkittäviin sivuvaikutuksiin.

Kokouksessa esiteltiin alustavia Faasi II -tuloksia dasatinibin osalta (abstraktit 39-42), ja Faasi I -tuloksia nilotinibin osalta (abstrakti 37). Tutkimuksiin oli otettu mukaan potilaita, joiden Ph-positiivinen tauti oli edennyt imatinibihoidon aikana tai hoidolle oli kehittynyt käytön estäviä sivuvaikutuksia. Mielenkiintoisesti, kummallakaan lääkkeellä ei ollut risti-intoleranssia imatinibin kanssa, eli jos imatinibista aiheutuu merkitäviä sivuvaikutuksia, voi uusia lääkkeitä melko huoletta kokeilla.

Esitellyissä tutkimuksissa seurantaajat molemmilla lääkkeillä olivat kovin lyhyitä, 3-6 kuukautta, mikä tietenkin rajoittaa tulkintaa merkittävästi. Molemmilla lääkkeillä saadut tulokset olivat samankaltaisia. Lähes kaikki (90 %) imatinibiresistentit kroonisen vaiheen KML-potilaat saatiin uudelleen hematologiseen remissioon. Noin puolet saivat merkittävän sytogeneettisen vasteen. Kummankin lääkkeen sivuvaikutukset olivat melko vähäisiä. Dasatinibin osalta ongelmallisiksi oli taipumus pleuranestekertymiin (5-15 % potilaita, valtaosalla oireeton) ja ripuli. Nilotinibin sivuvaikutuksista huomio kiinnittyi QT-ajan pidentymiseen (10-20 %) ja tästä mahdollisesti

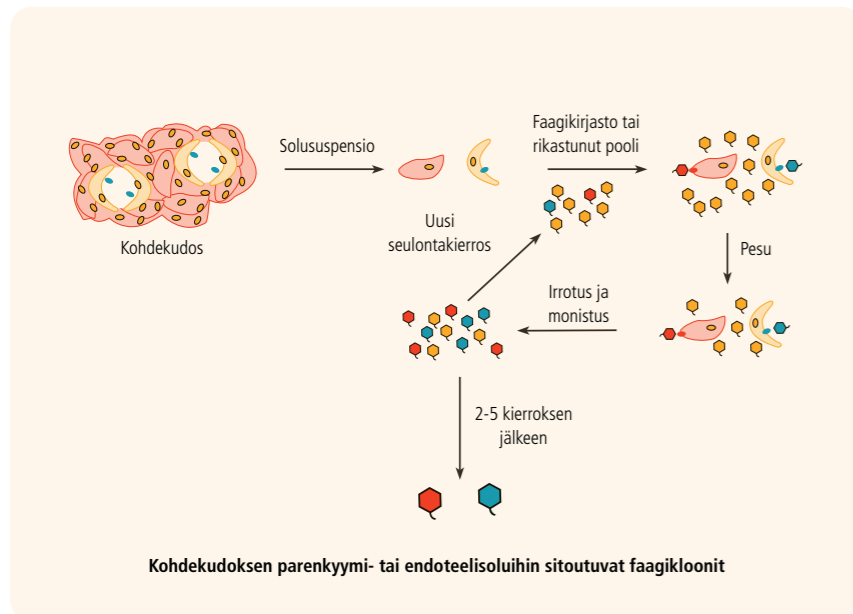
seuraavaan rytmihäiriöalttiuteen.

Vasta pidempi seuranta-aika antaa mahdollisuuden lopulliseen arvioon, mutta jo nyt on selvää, että merkittävällä osalla potilaita, joilla imatinibihoidovaste menetetään, tauti voidaan saada uudelleen hallintaan toisen polven tyrosiinikinaasineestäjien avulla. Dasatinibi näytti olevan tehokkaampi lääke Ph+ALL-potilailla ja tästä lääkkestä voidaankin odottaa merkittävää uutta työkalua tämän vaikean taudin hoitoon. Tätä tukevat alustavat havainnot omilla ALL-potilaillamme.

Uusille kinaasineestäjille kehittyy vastustuskykyä, joka myös usein johtuu hankituista abl-mutaatioista. Tälle kerta mutaatiopaletti on kuitenkin huomattavasti suppeampi, sillä kliinisesti tärkeitä mutaatioita on tähän mennessä todettu vain kaksi: T315I ja F317V. Hyvin lupaava oli esitys täysin toiseen kohteeseen ja tautiin kehitetyistä tyrosiinikinaasineestäjistä (esimerkiksi aurorakinäasineestäjä VX-680 ja p38-kinaasineestäjä BIRB-796), joiden todettiin tehokkaasti estävän bcr-abl -kinaasia, jossa on kaikkein hankalin abl-mutaatio, ATP-taskun portinvartijana toimiva T315I (abstrakti 698). On todennäköistä, että lähitulevaisuudessa pystymme estämään lääkeresistenssiä hyvin samalla tavoin kuin HIV-lääkityksen hankittua vastustuskykyä, yhdistämällä 2-4 eri tavoin vaikuttavaa täsmälääkettä. Tukea tähän saatiin in vitro -mutageneesiseulonasta (abstrakti 691) ja koe-eläintyöstä (abstrakti 694). Kaikkein suurin merkitys yhdistelmähoitolla tulee olemaan KML:n edenneiden vaiheiden, sekä Ph+ALL-taudin hoidossa. Elämme mielenkiintoista aikaa.

CLL1 – MYELOOISTEN LEUKEMIAKANTASOLUJEN ILMIAANTAJA?

Akuutissa leukemiassa keskeiset molekulaariset poikkeavuudet liittyvät leukemiakantasolujen perusominaisuuksiin: jatkuvaan proliferaatioon ja estyneeseen erilaistumiseen (differentiaatioblokki). Jotta näitä avainmutaatioita voidaan löytää, täytyy leukemiakantasolut tunnistaa ja tämä vaatii funktionaalisia tutkimuksia (koska kantasolun ilmiäisy ei ole tunnettu), kuten koe-eläimissä tehtäviä perittäviä kantasolujen siirtoja. Tässä NOD/SCID -hiirimalli on ollut avainasemassa, koska siirteestä



Kuva 1. Soluilla tehtävän faagikirjastoseulonnan periaate.

voidaan käyttää ihmisen leukemiakantasolukandidaatteja. Keskeinen tavoite on ollut löytää leukemiakantasolujen pinnalla molekyyliä, joita terveessä hematopoieetisessa kantasolussa ei ole. Vuosien mittaan useita ehdokkaita on esitetty (kuten IL-3R/CD123), mutta mikään niistä ei ole säilynyt toistettujen ja riippumattomien tutkimusten testissä. On selvää, että perustutkimuksen lisäksi leukemiaspesifeillä merkkiaineilla on myös suoraa kliinistä käyttöä niin hoidon kohdennuksessa, kuin jäännöstautidiagnostiikassa.

CD34-positiivisessa AML-taudissa leukemiakantasolut sijaitsevat kantasolupopulaatioissa, jonka ilmiäisy on CD34+/CD38-. Näiden pahanlaatuisien kantasolujen selviytyminen induktio- ja konsolidaatiohoidoista on keskeisin jäännöstaudin komponentti ja syy valittavan yleiseen AML-relapsiin. Kliinisesti olisi hyvin merkityksellistä, jos nämä AML-kantasolut voitaisiin tunnistaa (terveet kantaolut ovat myös CD34+/CD38-).

Itselleni ASH 2005 -kokouksen yksi kohokohta oli Plenary-session esitys uudesta solun pintaproteiinista, jonka nimi on hieman harhaanjohtavasti CLL-1 (C-type lectin-like molecule 1) (van Rhenen, abstrakti 4). Se nimittäin ilmenee vain myeloosien leukemiakantasolujen pinnalla ja olisi siksi sekä luonteva tappavan täsmähoiton kohde että oiva työkalu leukemiakantasolubiologian ratkomiseen.

Tämä hollantilainen tutkijaryhmätutkijaryhmä eristi CLL-1 -molekyylin AML-solun pinnalta käyttäen hyväksi vastaainefaagikirjastojen seulontaa (phage display) spesifin ligandin löytämiseksi ja itse CLL-1 -antigeeni/reseptori löytyi ekspressiokloonauksen avulla (Bakker ym. Cancer Res 64, 8443, 2004). Soluilla tehtävän faagikirjastoseulonnan periaate on esitetty kuvassa 1. Se on hyvin tehokas, hypoteesivapaa menetelmä, jolla on löydetty mm. täysin kudos- ja/tai elinspesifejä kohdennusmolekyyliä.

CLL-1 ilmenee osassa myeloosia soluja, mutta mikä tärkeintä, ei myeloosissa progenitoreissa (CD34+/CD33+, CD34+CD38+) eikä varhaisemmissa kantasoluissa (CD34+/CD38-). Missään muussa kudoksessa ei ole CLL-1 -ilmentymää. AML-potilaiden blasteista 92 % ilmensi tätä antigeeniä (67 % CD33- blasteista), eikä sitä ollut ALL-blasteissa.

Plenary-esityksessä Anna van Rhenen osoitti, että anti-CLL-1 -vasta-aine värijäsi 77/89 AML-potilaan leukemiakantasolupopulaation (CD34+/CD38-). Se toimi spesifinä hyvän- ja pahanlaatuisien kantasolujen erottelijana, sillä terveillä verrokeilla kantasoluilmentymää ei ollut lainkaan. Myös kemoterapiasta toipuvien, remissiossa olevien AML-potilaiden luuydin oli CLL-1-negatiivinen, mikä erottaa sen aiemmista kantasolumerkkiainekandidaateista. Jäännöstautimarkkerina CLL-1:n

prognostinen merkitys oli suuri: lähes kaikilla hoitojen jälkeen tätä AML-kantasolumerkkiä kantavilla potilailla tauti uusiutui. Vaikuttaa siis todennäköiseltä, että CLL-1 -positiivisten solujen eradikaatio on AML:n hoidon keskeinen tavoite. On hyvin mielenkiintoista seurata kehittyneillä olevan vasta-ainetoksiinin tehoa prekliinisissä leukemiamalleissa.

VIHDOINKIN VALOA RAUDAN KELAATIOHOITOON

Toistuvien punasolusiirtojen aiheuttaman rautakuorman purku on työlästä. Venesektioiden käyttökelpoisuutta rajoittaa usein potilaan vajavainen punasolutuotanto. Ihon alle jatkuvana infuusiona annettava deferoksamiini on ollut pitkään ainoa lääkkeellinen vaihtoehto raudan toksisten kudosaaurioiden ehkäisyyn. Kuten kaikki deferoksamiinia käyttäneet kollegat tietävät, hoito on käytännössä vaikea toteuttaa sen pitkäaikaisuuden ja epämukavuuden vuoksi. Lisäksi siihen liittyy merkittäviä sivuvaikutuksia useilla potilailla, eikä tehokaan edelläänmainituista syistä aina ole kehitettävissä.

Deferasiroksi (ICL670, Exjade®) on uusi, suun kautta kerran päivässä annosteltava rautakelaattori, joka Faasi I -tutkimuksissa on osoittautunut hyvin siedetyksi ja vähentävän merkittävästi rautakuormaa. Kokouksessa esitettiin ensimmäinen Faasi II -työ, jossa deferasiroksia verrattiin deferoksamiiniin sirpisoluanemiaa sairastavilla nuorilla potilailla (n=195), joilla oli punasolusiirtoihin liittyvä rautakuorma (abstrakti 313). Rautakuormaa ja hoidon vastetta mitattiin perinteisellä veren ferritiiniarvolla sekä non-invasiivisesti maksan rautakertymää (LIC) SQUID-magnetometrillä (superconducting quantum interference device).

Molemmilla lääkkeillä LIC-arvo pieneni merkittävästi yhden vuoden seuranta-aikana. Deferasiroksin tehokkuus vastasi deferoksamiinia, ja siedettävyyttä oli hyvä. Lääkkeen avulla voitiin saada aikaan negatiivinen rautabalanssi ja etenkin suuremmat annokset (30 mg/kg) olivat tehokkaita. Kun lääkkeestä saadaan muissa potilasryhmissä lisätieto (tehokkuus, sivuvaikutukset, yhteisvaikutukset), on mahdollista, että rautakelaatiohoitoon saadaan vihdoinkin potilasystävällinen ja tehokas lääke.

MYELOOMAN MUUTTUVA HOITO

TEKSTI: ESA JANTUNEN, DOSENTTI, ERIKOISLÄÄKÄRI, KYS SISÄTAUTIEN KLINIKKA

Sitten melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoidon kehittämisen 1960-luvulla multippelin myelooman hoito ei muuttunut parissa vuosikymmenessä kovinkaan paljon. Viime vuosikymmenen aikana myelooman hoitokäytäntöjä ovat muuttaneet ennen muuta autologiset kantasolujensiirrot sekä talidomidihoito. Uudemmat lääkkeet ovat entisestään monipuolistaneet taudin hoitomahdollisuuksia.

Hoitoa vaativan myelooman ennuste oli pitkään keskimäärin 3-4 vuotta diagnoosista eivätkä mutkikkaammin toteutettavat ja toksisemmat lääkeyhdistelmät näyttäneet parantavan hoitotulosta. 1980-luvulla tehtiin ensimmäiset intensiivisemmät allogeeniseen tai autologiseen kantasolujensiirtoon tukeutuvat ponnistelut myeloomapotilailla ja 1990-luvun puolivälissä autologisen intensiivihoidon paremmuus verrattuna konventionaaliseen hoitoon osoitettiin randomisoidussa tutkimuksessa. Vaikka tällä hetkellä autologista kantasolujensiirtoa pidetäänkin käypänä hoitona nuoremmilla potilailla, pidentää se elinaikaa satunnaistettujen tutkimusten mukaan vain noin vuodella eikä johda pysyvään paranemiseen. Bisfosfonaattihoito on osoittautunut tehokkaaksi tukihoidoksi ja vähentää merkittävästi luustotaudin kliinisiä ilmentymiä myeloomapotilailla.

1990-luvun lopulla todettiin talidomidin olevan arvokas lisä myeloomapo-

tilaiden hoitoon. Talidomidilla saavutetaan hoitovaste yli puolella aiemmin runsaasti hoitoa saaneista potilaista, joskin vaste tahtoo vähitellen hiipua ja hoitoon liittyvät sivuvaikutukset (väsymys, ummetus, perifeerinen neuropatia) ovat pulmina. Talidomidihoito on autologisen intensiivihoidon lisäksi toinen merkittävä ennustetta parantava hoitokäytännön muutos myeloomapotilailla viime vuosikymmenen aikana. Koska talidomidi on osoittautunut varsin tehokkaaksi taudin myöhemmissä vaiheissa, sitä on viime vuosina tutkittu runsaasti taudin varhaisemmassa vaiheessa, jopa ensilinjan hoitona.

Uutena lääkkeenä 2000-luvulla myelooman hoitoon on tullut ensimmäinen proteasomi-inhibiittori bortetsomibi. Kliinisiä töitä on julkaistu myös talidomidin sukuisesta aineesta lenalidomidista. Kaikkinensa uudet lääkkeet ovat monipuolistaneet hoitomahdollisuuksia tässä toistaiseksi parantumattomassa taudissa. Ne ovat myös haastamassa



Kuva: Aiti-Pekka Keränen

Esa Jantunen

perinteisiä käsityksiä kantasolujensiirtojen asemasta myelooman hoidossa. Biologisen tiedon lisääntyminen muun muassa sytogeneettisten löydösten merkityksestä sekä ennusteen että lääkehoitovasteen ennakoijana tehnee myelooman hoidosta lähivuosina yksilöllisesti räätälöidymää.

1. ENSILINJAN HOITO

A. KANTASOLUJENSIIRTOKANDIDAATIT

Aivan viime aikoihin asti myelooman ensilinjan hoitona on ollut nuoremmilla kantasolujensiirtohoitoon piiriin kuuluvilla potilailla VAD-hoito (vinkristiini-doksoorubisiini-deksametasoni). Jo kaksikymmentä vuotta käytössä olleen VAD-hoidon asema on viime aikoina asetettu kyseenalaiseksi ensilinjan hoitona, koska hoito on sangen hankala toteuttaa, vaatii runsaasti sairaalapäiviä ja sillä saavutetaan harvemmin remissioita. Talidomidin ja deksametasonin yhdistelmä on käytännössä helppo toteuttaa ja sillä

saavutetaan enemmän ja laadullisesti parempia hoitovasteita kuin VAD-hoidolla (1). Ongelmina ovat lähinnä neuropatia ja ennen kaikkea lisääntynyt tromboembolisten komplikaatioiden riski. Tromboembolisia pulmia on ensilinjan talidomidihoidon yhteydessä kuvattu jopa 20-30 prosentilla potilaista. Optimaalista profylaksiaa ei tällä hetkellä tunneta. Asetosalisylihappo sen enempää kuin matala-annoksinen varfariinikaan eivät vaikuta tehokkailta profylakseilta; usein suositetaan vähintään neljän kuukauden hoitoa pienimolekyylisellä hepariinivalmisteella.

Ensilinjan hoitoa on sittemmin pyritty tehostamaan lisäämällä mukaan esimerkiksi bortetsomibi. PAD-hoidolla (bortetsomibi-doksorubisiini-deksametasoni) saadaan korkeita remissiolukuja ja jopa 60 prosenttia potilaista on remissiossa autologisen intensiivihoidon jälkeen (2). Luku vaikuttaa korkeammalta kuin VAD-induktion ja autologisen intensiivihoidon jälkeen raportoidut remissiolut (25–35 %). Tällä hetkellä ei vielä ole näyttöä siitä, kääntävätkö korkeammat remissiolut ennustehödyksi. Sangen mahdollista tämä on, sillä perinteisen käsityksen mukaan kantasolujensiirron jälkeen remission saavuttaneilla on parempi ennuste kuin huonomman hoitovasteen saaneilla.

B. IÄKKÄÄT POTILAAT

MP-hoito on ollut yli kolmekymmentä vuotta standardina iäkkäämmillä myeloomapotilailla, mutta nyt on selvästikin tullut uudelleenarvioinnin aika. Ranskalaisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana lähes 500 65–75-vuotiaasta myeloomapotilasta, todettiin, että talidomidin lisääminen MP-hoitoon antaa merkittävästi paremman elinajanodotteen kuin MP-hoito tai autologinen intensiivihoido (melfalaani 100 mg/m² x 2) kantasolujensiirteen tuella (3). Tutkijaryhmä päätyi suosittamaan talidomidin ja MP-hoidon yhdistelmää yli 65-vuotiaiden potilaiden uudeksi hoitostandardiksi. Jo aiemmin sama ranskalainen tutkijaryhmä oli osoittanut, että MP-hoito oli paremmin siedetty ja kokonaisennusteen kannalta samanarvoinen kuin deksametasoni yksin tai yhdessä melfalaanin kanssa (4).

Italialaisessa tutkimuksessa tutkittiin vastadiagnosoiduilla iäkkäillä my-

eloomapotilailla (mediaani-ikä 72 vuotta) niin ikään talidomidin lisäämistä MP-hoitoon kuuden syklin ajan (5). Talidomidin lisäys paransi hoitoresponssien määrää, progressiotonta elinaikaa sekä hoitosykliä läpikäyneillä myös kokonaiselinaikaa kahden vuoden kohdalla (90 % vs. 71 %). Talidomidi lisäsi hoidon komplikaatioita ennen muuta neuropatiaa ja tromboembolioita sekä infektioita.

Vaikka talidomidin lisääminen MP-hoitoon vaikuttaakin erinomaisen lupavalta keinolta parantaa hoitovasteiden määrää ja myös ennustetta, on huomiotava hoidon lisääntynyt toksisuus. Merkittävällä osalla potilaista tämä hoitovaihtoehto vaikuttaa kuitenkin kokeilemisen arvoiselta, kunhan tromboosiprofylaksista huolehditaan. Todennäköisesti huomattava osa iäkkäämmistä potilaista joutuu keskeyttämään talidomidihoidon ennenaikaisesti sivuvaikutusten vuoksi. Optimaalinen talidomidihoidon kesto ei ole tiedossa.

KANTASOLUJENSIIRROT

Usean randomisoidun tutkimuksen perusteella suuriannoksista melfalaania (200 mg/m²) veren kantasolujensiirteellä tuettuna pidetään alle 65-vuotiaiden myeloomapotilaiden käypänä hoitona. Ranskalainen tutkimus osoitti, että kahdesta peräkkäisestä intensiivihoidosta on ennusteellista hyötyä nimenomaan niillä potilailla, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota ensimmäisen intensiivihoidon jälkeen (6). Tämä olisi hyvä huomioida jo keräysvaiheessa ja kerätä varalle runsaampi solusiiro. On mahdollista, että tehostamalla ensilinjan hoitoa esimerkiksi talidomidilla tai bortetsomibilla voitaisiin parantaa autologisen intensiivihoidon tuloksia nykyisestään.

Ranskalaisessa tutkimuksessa randomisoitiin myeloomapotilaat autologisen intensiivihoidon jälkeen saamaan joko pamidronaattia, pamidronaattia + talidomia tai ei mitään. Jo aiemmin tästä tutkimuksesta oli raportoitu talidomidia saaneilla merkittävästi pidempi progressioton elinaika, seuranta-ajan pidentyessä nyt voitiin raportoida myös pidentynyt kokonaiselinaika. Tämä puoltaisi talidomidihoidon (100 mg/vrk) aloitusta autologisen intensiivihoidon jälkeen mikäli siihen ei ole vasta-aiheita. Samassa tutkimuksessa todettiin pamidronaat-

tia saaneilla vähemmän luustotapahtumia; bisfosfonaattihoito on siis tarpeen myös autologisen intensiivihoidon jälkeen. Muitakin ylläpitolääkkeitä autologisen intensiivihoidon jälkeen on tutkimuksen alaisena kuten esimerkiksi bortetsomibi.

Allogeeninen kantasolujensiirto on nykykäsityksen mukaan ainoa hoitomuoto, joka voi johtaa myelooman parantumiseen. Tämä koskee nimenomaan täysimittaista esihoitoa, mutta huomioiden huomattava komplikaatoriski ja pienehkö paranemistodennäköisyys tämä hoitomuoto tulee kyseeseen vain kaikkein nuorimmilla, vähän hoitoa saaneille potilailla. Sen sijaan viime vuosina suosituksi tulleesta kevytesihoidosta allogeenisestä siirrosta, jota tuetaan tarvittaessa myöhemmin luovuttajan lymfosyytti-infuusioin, puuttuu näyttö parantavasta vaikutuksesta ainakin vielä. Ranskalaisen myeloomaryhmän randomisoidun tutkimuksen mukaan autologinen intensiivihoido + kevytesihoidoinen allogeeninen siirto ei ollut sen parempi kuin kaksi autologista intensiivihoidoa (MEL 200/m² ja 220 mg/m²) korkean riskin myeloomapotilailla (koholla olevan beeta-2-mikroglobuliini tai huonon ennusteen sytogeneettinen poikkeavuus) (7).

Italialais-amerikkalaisena yhteistyönä tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin autologista kantasolujensiirtoa + kevytesihoidoista allogeenista siirtoa kahteen autologiseen siirtoon. Toimenpidekuolemia oli allogeenisen siirron saaneilla potilailla enemmän (11 % vs. 4 %), mutta remissioita todettiin merkittävästi enemmän ja progressioton elinaika oli merkittävästi parempi allogeenisen siirron saaneilla (3 vuotta ilman progressiota 75 % vs. 41 %) (8). Kevytesihoidoista allogeenista siirtoa voisikin tällä tietoa harkita lähinnä prospektiivisissä hoitotutkimuksissa ja toisaalta autologisen intensiivihoidon jälkeiseen relapsiin; pitkäaikaistietoa hoitomuodon tuloksista ja toksisuudesta nimenomaan koskien hankalaa kroonista käänteishyljintää kaivataan.

3. RELAPSIN HOITO

Huolimatta kaikista hoitoponnisteluista, relapsin tai progression hoito on edessä lähes kaikilla myeloomapotilailla josakin vaiheessa. Mikäli aiemmasta hoi-

dosta on pitkä aika (vähintään 1-2 vuotta), voi hoidon (konventionaalinen kemoterapia, autologinen intensiivihoido) uusia usein menestyksekkäästi. Jos nuorehkoilla potilailla on sopiva kantasolujenluovuttaja, voi harkita kevytesihoidoista allogeenista kantasolujensiirtoa. Viime aikoina relapsin hoidossa on käytetty usein talidomidia yhdessä kortikosteroidin kanssa. Tällä hoidolla saadankin usein tehoa, joskin mikäli potilas on aiemmin jo saanut osana ensilinjan hoitoa talidomidia, on vaste tavallisesti huonompi. Bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä on harkinnanarvoinen relapsin hoito (9). Tällä hetkellä on tutkimuksen alla runsaasti erilaisia kombinaatioita, kuten syklofosfamidi + talidomidi + deksametasoni, lenalidomidi + deksametasoni jne. Lähivuosina näiden eri yhdistelmien toksisuudesta ja tehosta saadaan lisätietoa, mikä toivottavasti

helpottaa käytännön hoitovalintoja.

4. UUDET LÄÄKKEET

Bortetsomibi on uusista lääkkeistä tällä hetkellä vilkkaimman tutkimuksen kohteena. Sitä tutkitaan sekä osana ensilinjan hoitoa että relapsin hoitoa eri yhdistelmissä. Meneillään olevat tutkimukset vastaavat kysymykseen, tuleeko lääkkeestä kenties lähitulevaisuudessa ensilinjan hoito.

Lenalidomidi on oraallinen talidomidin sukulaisaine, joka on talidomidia paremmin siedetty. Lääke on aktiivisen tutkimuksen kohteena sekä ensilinjan hoitona, että relapsissa. Randomisoidussa tutkimuksessa lenalidomidi + deksametasoni osoittautui deksametasonia tehokkaammaksi relaboituneen tai refraktaarin myelooman hoidossa; lukuun ottamatta tromboembolisia komplikaatioita siedettävyyksi ei eronnut merkittävästi

deksametasonista (10). Lenalidomidin rekisteröintiä odotetaan piakkoin.

LOPUKSI

Myelooman hoitoparadigma on kaikinensa muuttumassa. Hoidossa pyritään entistä useammin remissioon käytämällä useampia tehokkaita lääkkeitä joko yhdistelmissä tai sekventiaalisesti. Pyrkimyksenä on vaikuttaa paitsi kasvainsoluihin eri mekanismein, myös luuytimen mikroympäristöön ja kenties samanaikaisesti stimuloida immuunijärjestelmää. Jo nykyiset hoidot ovat parantaneet tämän taudin ennustetta. On todennäköistä, että ennustetta kyetään edelleen lähivuosina parantamaan ja kovin haasteellisenä pidetty paranemista-voitekin tässä taudissa lähestyy pikkuhiljaa.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin—dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-39.
- 2 Oakerwee HE, Popar R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-762.
- 3 Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Renaud M, et al. Major superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2005; 106 (11): 230a (abstract 780).
- 4 Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292-1298.
- 5 Palumbo A, Bringhen S, Musto P, Caravita T, Capozzi R, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106 (11): 230a (abstract 779).
- 6 Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Douen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-2502.
- 7 Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yacoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-03 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006 Jan 5 (e-pub ahead of print).
- 8 Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Chianca F, et al. Double autologous transplant versus tandem autologous-non myeloablative allogeneic transplant for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106 (11): 18a (abstract 46).
- 9 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.
- 10 Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, Prince M, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma: results of a phase 3 study (MM-010). *Blood* 2005; 106 (11): 6a (abstract 6).

Akuutit leukemiat

TEKSTI: ERKKI ELONEN, DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI, HUS HEMATOLOGIAN KLINIKKA

Akuuttien leukemioiden biologian tutkimus löytää jatkuvasti taudin synnyn kannalta uusia ja kiinnostavia mekanismeja ja lääkehoidon kohteita. Lääketeollisuus kehittää usein nopeastikin kohteisiin sopivia molekyylejä. Lääkkeiden kliininen tutkiminen kestää kuitenkin, joitakin poikkeuksia lukuunottamatta, usein tuskastuttavan kauan. Monien uusien molekyylien uskosi olevan parhaimmillaan erilaisissa lääkeyhdistelmissä. Annostasojen ja yhdistelmien moninaisuus tekee kliinisestä tutkimuksesta valtavan haasteen, josta kaupallisen ja akateemisen tutkijayhteisön toivoisi kunnialla selviävän.



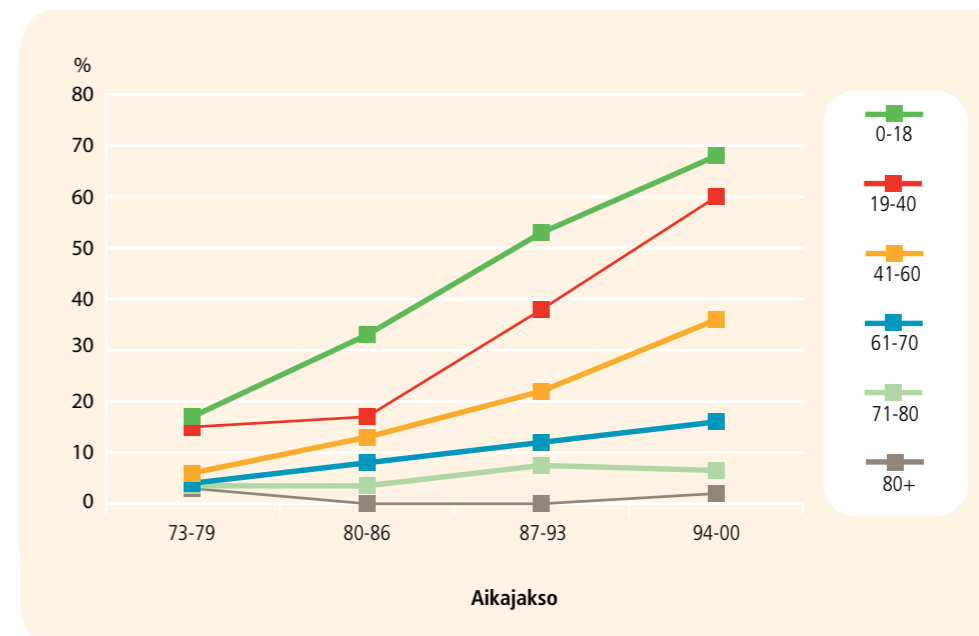
Erkki Elonen

Kuva: Mikael Lindén

AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA (AML)

AML:N HOITOTULOSTEN KEHITYS

Ruotsin syöpärekisterin aineiston perusteella on selvitetty AML:n ennusteen kehitystä vuosina 1973-2000 (Derolf ym. 2005, abstrakti 1845). Nuoret ja keski-ikäiset potilaat ovat selkeästi hyötynneet nykyaikaisesta hoidosta, 70 vuotta täyttäneillä merkittävää edistymistä ei ole tapahtunut (kuva 1). Tutkimuksen seuranta-aikana tukihoitojen paraneminen on tehnyt mahdolliseksi antaa intensiivisempiä induktio- ja konsolidatiohoitoja. Tärkeimpiä ovat olleet suuriannoksinen sytarabiinihoito, suurommat antrasykliiniannokset sekä allogeeninen kantasolujensiirto. Suuriantoksisesta sytarabiinihoidosta ovat eniten hyötynneet karyotyypin perusteella pienen ja keskisuuren riskin ryhmiin luetut potilaat. Suuren riskin potilailla ja iäkkäillä edistysaskeleet ovat olleet vähäisiä (Bloomfield ym. 1998, Buchner ym. 2005). Viime aikoina on pyritty entistä enemmän suuntaamaan hoitoa riskiryhmien ja submikroskooppisen jäännöstaudin mukaisesti. Mahdollisuudet tähän ovatkin lisääntymässä, kun jäännöstautidiagnostiikka on merkittävästi parantunut ja on edelleen paranemassa.



Kuva 1. Akuuttiin myelooiseen leukemiaan sairastuneiden potilaiden ikään, sukupuoleen ja asuinpaikkaan suhteutettu 5 vuoden elossaolo-osuus Ruotsissa vuosina 1973-2000.

IÄKKÄÄT AML-POTILAAT

Englannissa ja Irlannissa tutkittiin 1 273 potilaan prospektiivinen iäkkäiden AML-potilaiden aineisto NCRI AML14 -tutkimuksessa. 60 vuotta täyttäneet (mediaani-ikä 67 vuotta) potilaat randomoitiin saamaan daunorubisiinia joko 50 tai 35 mg/m² kolme annosta sekä sytarabiinia joko 200 tai 400 mg/m² 10 päivänä. Yhteensä potilaat saivat joko 3 tai 4 intensiivistä hoitoa. 62 % potilaista pääsi remissioon, 5 vuotta elossa oli 13 % potilaista. Merkitseviä eroja eri daunorubisiini- tai sytarabiiniannosten tai kuurien lukumäärän mukaan ei syntynyt (Burnett ym. 2005, abstrakti 543). Löydös on ristiriidassa sen aiemman käsityksen kanssa, että standardiannos daunorubisiinia olisi tehokkaampi kuin pienennetty annos (Hiddemann ym. 1999). Professori Burnett oli pettynyt tuloksiin ja pohti esitelmässään, että tässä tilanteessa tällaisten suurten randomoitujen, perinteisiä hoitoja vertailevien tutkimusten lisäksi tai ehkä sijasta voisi olla hedelmällisempää tehdä pienempiä faasi II tutkimuksia uudentyypisten hoitojen kehittämiseksi. Uusia lähestymistapoja ja lääkkeitä tarvittaisiin erityisesti iäkkäiden AML-potilaiden hoidossa.

Iäkkäiden AML-potilaiden hoito on yksilöllisempää kuin nuoremmilla. Hoitoratkaisuja ei voida tehdä pelkästään iän perusteella. Myös iäkkäillä karyotyypinmuutosten tiedetään vaikuttavan voimakkaasti ennusteeseen. MD Andersonin sairaalassa Houstonissa oli analysoitu 998 yli 65-vuotiaan potilaan aineisto (Jabbour ym. 2005, abstrakti 1846). Potilaat olivat saaneet remissioon tähtävää kemoterapiaa, remissioon heistä pääsi 45 %. Monimuuttuja-analyysin perusteella itsenäisiä ennusteellisia riskitekijöitä olivat yli 75 vuoden ikä, suuren riskin kromosomipoikkeavuus (usein komplisoitunut), huono suoriutumiskyky (ECOG 3-4), edeltävä hematologinen sairaus, hoito muualla kuin laminaarivirtaushuoneessa sekä jonkin elimen toimintahäiriö. Riskitekijöiden perusteella potilaat

voitiin jakaa kolmeen ryhmään. Pienimmän riskin ryhmässä (viidesosa potilaista) yli 60 % potilaista pääsi remissioon ja yli 50 % oli elossa yli vuoden ajan. Huonoimman riskin ryhmässä (neljäsosa potilaista) alle 20 % potilaista pääsi remissioon ja alle 10 % oli elossa 1 vuoden kuluttua. Riskiluokittelu auttaa hoitoratkaisuissa ja kliinisissä lääketutkimuksissa.

AML:N ENNUSTEEN ARVIOINTI

AML:n ennustetta voidaan arvioida diagnoosivaiheen löydösten, erityisesti leukemiasolujen kromosomimuutosten ja tautikuorman sekä potilaan iän ja kunnon avulla. Hoitojen aikana ja niiden jälkeen mahdollisesti todettava submikroskooppinen jäännöstauti on osoittautumassa tärkeäksi ennustetta määrittäväksi tekijäksi. Ennustearvion ja jäännöstaudin perusteella pitäisi päästä aiempaa osuvampaan ja yksilöllisempään hoitoon.

Kromosomilöydöksen perusteella potilaat voidaan jakaa pienen, keskisuuren ja suuren riskin ryhmiin. Kuitenkaan noin puolella potilaista leukemiasoluissa ei todeta kromosomipoikkeavuutta. Tämä suuri ja ilmeisen heterogeeninen joukko potilaita on sijoitettu keskisuuren riskin ryhmään. Molekyyli-geneettiset markerit voivat antaa lisätietoa näiden potilaiden ennusteesta. Keskimääräistä parempaan ennusteeseen viittaavat CEBPA (CCAAT enhancer binding protein alpha) ja NPM1 (nukleofosmiini-1) -geenin mutaatiot ja keskimääräistä huonompaan ennusteeseen duplikaatiot FLT3 (Fms like tyrosine kinase 3) - ja MLL (multilineage leukemia gene) -geeneissä sekä BAALC (brain and acute leukemia, cytoplasmic) ja EVI1 (ectopic virus insertion point 1) -geenin yli-ilmentyminen.

Viimeaikaiset geenien ilmentymisanalyysit ovat edelleen vahvistaneet käsitystä keskiriskin ryhmän heterogeenisyydestä. Vuonna 2004 New England Journal of Medicinessä jul-

kaistiin kaksi merkittävää mikrosirutyötä, joissa kartoitettiin AML-solujen geenien ilmentymistä ja todettiin ilmentymisprofiilin itsenäinen ennustemerkitys (Valk ym. 2004, Bullinger ym. 2004). Bullingerin ja työtovereiden löydös on nyt validoitu kahdessakin riippumattomassa aineistossa, joissa tutkittiin potilaita, joiden karyotyyppi oli normaali (Bullinger ym. 2005, abstrakti 756, Marcucci ym. 2005, abstrakti 755). Jälkimmäisessä työssä hyvän ja huonon ennusteen ryhmät poikkesivat toisistaan merkittävästi, 5 vuotta näissä ryhmissä oli elossa 64 % ja 28 % potilaista. Mielenkiintoisia alustavia tuloksia on saatu myös vertailemalla proteiinien ilmentymistä hoidolle resistenttien ja sensitiivisten AML-potilaiden näytteissä (Stenke ym. 2005, abstrakti 2367).

Herkkiä jäännöstaudin markkereita on AML:ssa jonkin verran harvemmin käytettävissä kuin ALL:ssa. EORTC/GIMEMA-ryhmän AML-hoito-ohjelmista oli analysoitu 74 keskiriskiin kuuluvan, remissioon menneen, potilaan näytteitä virtausytometriavulla (Buccisano ym. 2005, abstrakti 542). Remissiossa 5 vuotta säilyi 71 % niistä, joiden jäännöstautei konsolidaatiohoidon jälkeen oli vähäisempi kuin 2×10^{-4} solua luuytimessä. Ne, joilla jäännöstautei oli suurempi, jakautuivat vielä kahteen ryhmään. Niistä, joiden jäännöstautei väheni vähintään yhteen kymmenesosaan konsolidaatiohoidon aikana, remissiossa säilyi 46 % ja niistä, joilla jäännöstautei väheni vähemmän, remissiossa säilyi vain 16 %.

AKUUTTI PROMYELOSYYTTILEUKEMIA

Akuutin promyelosyyttileukemian hoidosta on raportoitu viime vuosina hyviä tuloksia (Sanz ym. 2005). Keskeisimmät lääkkeet primaarihoidossa ovat tretinoiini ja antrasykliini. Sytarabiinin merkityksestä on eriäviä käsityksiä. Ranskalais-belgialaisen ja espanjalaisen ryhmän aineistojen vertailussa päädyttiin siihen, että pienen ja keskirisikin potilailla (B-Leuk < 10) induktio- ja konsolidaatiohoito tretinoiinilla ja antrasykliinillä olisi riittävä mutta suuren relapsiriskin potilailla sytarabiinin liittäminen hoito-ohjelmaan olisi perusteltua (Ades ym. 2005, abstrakti 544).

Iäkkäämpienkin APL-potilaiden ennuste voi olla hyvä. GIMEMA-ryhmä hoiti 56 yli 60-vuotiaasta potilasta lyhennetyllä AIDA-hoidolla, joka sisälsi induktiohoidon tretinoiinilla ja idarubisiinilla ja vain yhden konsolidaatiohoidon idarubisiinilla ja sytarabiinilla sekä ylläpitohoidon (Latagliata ym. 2005, abstrakti 885). Viiden vuoden kuluttua 73 % oli elossa ja 61 % taudittomia ja elossa. Kun relapseja tuli yli 20 prosentille potilaista, tutkijat suunnittelivat jatkossa liittävänsä hoitoon tretinoiinin lisäksi arseenitrioksidin ja anti-CD33 vasta-ainehoidon.

Arseenitrioksidi on saavuttamassa keskeisen aseman jäännöstaudin ja relapsin hoidossa (Sanz ym. 2005). Yhteisvaikutus tretinoiinin kanssa on synergistinen ja alustavissa tuloksissa tämä yhdistelmä näyttää lupaavalta myös primaarihoidossa (Hu ym. 2005, abstrakti 886). Arseenitrioksidi voisi tulla kyseeseen myös silloin, kun antrasykliiniä ei voida antaa sekä konsolidaatiohoidossa, jos relapsin riski on suuri.

AKUUTTI LYMFJAATTINEN LEUKEMIA (ALL)

JÄÄNNÖSTAUTI

Akuutissa lymfaattisessa leukemiassa submikroskooppisen jäännöstaudin tutkiminen onnistuu valtaosalta potilaista virtausytometriavulla, PCR:n tai FISH:n avulla. Jäännöstautei on voimakas ennustetekijä (Kneba ym. 2005, abstrakti 538, Foroni ym. 2005, abstrakti 1467, Bassan ym. 2005, abstrakti 1836), joissakin aineistoissa jopa voimakkaampi kuin karyotyyppi (Stock ym. 2005, abstrakti 1833). Jäännöstauteianalytiikka on keskeinen väline pyrittäessä yksilöllisempään ja parempaan ALL:n hoitoon. Sen avulla voidaan jatkossa toivotavasti välttää ylihoitoa ja toisaalta antaa intensiivistä tai kokeellista hoitoa niille, joiden pitkäaikaisennuste perinteisellä hoidolla on huono.

PHILADELPHIA-KROMOSOMI -POSITIIVINEN AKUUTTI LYMFJAATTINEN LEUKEMIA

Noin neljäsosalla aikuisikäisistä ALL-potilaista on kromosomitranslokaation t(9;22) seurauksena syntynyt Philadelphia-kromosomi. Iän mukana sen ilmaantuvuus lisääntyy niin, että 50 vuotta täyttäneistä potilaista lähes puolet on Ph-positiivisia. Nämä potilaat pääsevät suunnilleen yhtä usein remissioon kuin muutkin ALL-potilaat, mutta kemoterapialla hoidetuista potilaista lähes kaikki relaboituvat kuukausien tai viimeistään muutaman vuoden kuluessa. Allogeeninen kantasolujensiirto on ainoa pysyvään paranemiseen johtava hoito, mutta siirron jälkeenkin relapseja on enemmän kuin muilla ALL-potilailla.

Monien pienten aineistojen perusteella on käynyt selväksi, että imatinibi lisää Ph-positiivisten potilaiden remissioiden osuutta ja pidentää remissioiden kestoa. Imatinibin optimaalinen antotapa ja annos eivät ole vielä täysin vakiintuneet (Ottmann ym. 2005, Delannoy ym. 2005, abstrakti 146). Imatinibi voidaan yleensä antaa samanaikaisesti tavanomaisen kemoterapian kanssa (Thomas ym. 2005, abstrakti 1830, Yanada ym. 2005, abstrakti 1827, Patel ym. 2005, abstrakti 1839). Annoksen nosto 400 mg:sta 600 mg:aan saattaa lisätä molekulaaristen remissioiden osuutta (Thomas ym). Useissa ohjelmissa imatinibia annetaan ylläpitohoitona pitkään, mahdolliseen relapsiin saakka. On mahdollista, että annoksen suurentaminen 800 mg:aan tai alfainterferonin liittäminen imatinibihoitoon voisi muuttaa PCR:llä todettavan jäännöstaudin PCR-negatiiviseksi. Uudemmat tyrosiinikinaasineestäjät kuten AMN107/nilotinibi ja dasatinibi ovat lupaavia tulokkaita imatinibille resistenttien potilaiden hoidossa (Ottmann ym. 2005).

Imatinibi mahdollistaa aiempaa useampien potilaiden pääsyn kantasolujensiirtoon hyvässä, jopa molekulaarisessa remissiossa. Voisi toivoa, että allogeenisen siirron jälkeiset remissiot olisivat tällöin entistä useammin pysyviä. Vastikään julkaisussa vertailussa historiallisiin kontroleihin näin näyttäisikin käyvän. Solunsalpaajia ja kantasolujensiirron saaneista 31 potilaasta 46 % oli relaboitunut, mutta näiden lisäksi imatinibia saaneista 28 potilaasta vain 4 % oli relaboitunut (Lee ym 2005).

Randomoidussa tutkimuksessa 55 vuotta täyttäneillä potilailla imatinibi-monoterapialla 24/25 (96 %) potilaasta pääsi remissioon, kun tavanomaisella kemoterapialla vain 14/23 (61 %) potilasta saavutti remission (Pfeifer ym. 2005, abstrakti 1824). Kemoterapiaryhmässä 57 prosentille ja imatinibiryhmässä 12 prosentille tuli vaikea infektio. Yli puolet potilaista oli kuitenkin relaboitunut 0,6-35 kuukauden (keskimäärin 8 kk) seuranta-aikana. Remission kestosta eri ryhmissä ei ole tietoja. Jos potilaan voinnin takia kemoterapiaa ei uskalleta antaa, puolustaa induktiohoito pelkällä imatinibilläkin hyvin paikkaansa.

NUORISOIKÄISTEN ALL

Viime vuosina on ilmaantunut raportteja, joiden mukaan nuorten aikuisten ALL-potilaiden ennuste olisi parempi, jos heidät hoidettaisiin pediatrien korkean riskin ALL:n ohjelmien mukaisesti. Kokouksessa esitettiin Ruotsissa vuosina 1992-2000 hoidettujen 10-40 -vuotiaiden ALL-potilaiden aineisto. 15-20 vuotiailla potilailla, jotka oli hoidettu pediatriassa yksikössä, oli parempi ennuste kuin niillä, jotka hoidettiin aikuisten osastolla (Heyman ym. 2005, abstrakti 8). Education bookisakin asiaan kiinnitettiin voimakkaasti huomiota (DeAngelo 2005). Ilmiön syy ei ole selvä. Pediatriassa ohjelmissa on usein enemmän asparaginaasia, vinkristiiniä, metotreksaattia ja kortikosteroidia. On myöskin mahdollista, että pediatriet hoidot saadaan annetuiksi tiheimmin ja että annosintensiiteetti on suurempi kuin aikuisten ohjelmissa. On tärkeää, että oma tilanteemme tutkitaan ja että Suomessa käynnissä oleva nuoriso-ALL -tutkimus saadaan sujuvasti tehdyksi.

ASPARAGINAASI

Asparaginaasin asema aikuisten akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa ei ole täysin selvä, vaikka lasten hoito-ohjelmissa sitä pidetään tärkeänä. Cancer and Leukemia Group B:n tutkimuksessa 9511 annettiin 4 annosta pegyloitua, pitkävaikutteista asparaginaasia tavanomaisen asparaginaasin asemesta. Niistä 63 potilaasta, joilla asparagiinipitoisuus pieneni alle 0,03 yks/ml 38 % oli elossa yli 5 vuotta, kun niistä 22 potilaasta, joiden asparagiinipitoisuus ei pienentynyt tuon tavoitetasen alapuolelle, vain 9 % oli elossa 5 vuoden kohdalla (p < 0,019) (Wetzler ym. 2005, abstrakti 1825). Tulos puhuu sen puolesta, että ainakin kyseisessä hoito-ohjelmassa tehokkaalla asparaginaasihoidolla olisi tärkeä merkitys.

DAUNORUBISIINI

Daunorubisiinin annosta induktio- ja konsolidaatiohoidossa voidaan alle 60-vuotiailla potilailla suurentaa 60 mg/m²:sta 80 mg/m²:aan ilman liian suurta toksisuuden lisääntymistä, jolloin tauditon elinaika ja elinaika voivat pidentyä (Stock ym. 2005, abstrakti 1833).

ALL:N UUSIA LÄÄKKEITÄ?

Lukuisia vanhoja ja uusia molekyyliä on varhaisissa kliinisissä tutkimusvaiheissa ALL:ssa. Liposomaaliset valmisteet vinkristiinistä ja antrasykliineistä aiheuttavat vähemmän neuro- tai sydäntoksisuutta kuin standardivalmisteet. Tehon suhteen vertailevia tutkimuksia ei liene vielä käytettävissä. Pegyloitu asparaginaasi on pitkävaikutteinen ja mahdollisesti siksi tehokkaampi asparagiinin depletoija. Vasta-aineet rituksimabi ja alemtutumabi ovat monissa kliinisissä tutkimuksissa mukana. Uusia antimetaboliitteja ovat mm. nelarabiini, klofarabiini, forodesiini ja pralatreksaatti (Larson 2005). Vaikka T-solulinjan ALL:ssa ennuste on usein hyvä, relapsien hoito on usein epäkiitollista. Nelarabiini näyttää varsin lupaavalta refraktarienkin potilaiden hoidossa, mutta kokemukset ovat toistaiseksi vielä varhaisia (Goekbuget ym. 2005, abstrakti 150).

YLIPAINON VAIKUTUS HOITOTULOKSEEN ALL:SSA

Rintasyövässä ja lasten akuutissa lymfaattisessa leukemiassa ylipainoisten potilaiden ennuste on normaalipainoisia huonompi. Italialainen GIMEMA-ryhmä on analysoinut kaksi aikuisten ALL -tutkimustansa tässä suhteessa ja tuloksena oli, että Philadelphia-kromosominegatiivisilla potilailla ennuste oli monimuuttuja-analysissäkin lyhyempi ylipainoisilla potilailla kuin normaalipainoisilla, ensimmäisessä tutkimuksessa 3 vuoden EFS 22,9 % vs. 39,5 % ja toisessa tutkimuksessa 2 vuoden EFS 26,6 % vs. 49,4 %. Ylipainoon liittyy monia sairauksia, mutta todennäköisempänä syynä ylipainoisten huonompaan ennusteeseen tutkijat pitivät sitä, että obeesit potilaat saavat painoon tai pinta-alaan suhteutettuna pienempiannoksista hoitoa kuin normaalipainoiset. On jopa esitetty, että obeesit potilaat voisivat tarvita suhteessa suurempia annoksia lipidiliukoisia solunsalpaajia, jotta oikeisiin vaikutuskohtiin riittäisi tarpeeksi vaikuttavaa lääkettä.

KIRJALLISUUTTA

Ades L, Sanz M, Chevret S, et al.: Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison between French-Belgian-Swiss and Spanish results. *Blood* 2005, 106(11): 543a (abstract 544).

Bassan B, Spinelli O, Oldani E et al.: Minimal residual disease (MRD) and risk-oriented therapy in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2005, 106(11): 522a (abstract 1836).

Bloomfield CD, Lawrence D and Byrd JC, et al.: Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998, 58(18): 4173-4179.

Buccisano F, Maurillo L, Del Poeta G, et al.: Prognostic determinants in adult AML patients with intermediate risk karyotype. *Blood* 2005, 106(11): 161a (abstract 542).

Buchner T, Berdel WE, Wormann B, et al.: Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 56(2): 247-59.

Bullinger L, Bair E, Kranz R, et al.: Prognostic gene-expression signatures in adult myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood* 2005, 106(11): 223a (abstract 756).

Bullinger L, Dohner K, Bair E, et al.: Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004, 350(16): 1605-16.

Burnett AK, Milligan DW, Prentice AG, et al.: Modification of dose or treatment duration has no impact on outcome of AML in older patients: preliminary results of the UK NCRI AML14 trial. *Blood* 2005, 106(11): 162a (abstract 543).

DeAngelo DJ: The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005, ss 123-130.

Delannoy A, Lheritier V, Thomas X et al.: Treatment of Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia (Ph+ ALL) in the elderly with imatinib mesylate (STI571) and chemotherapy. *Blood* 2005, 106(11): 46a (abstract 146).

Derolf AR, Landgren O, Dickman P, ym.: Prognosis in acute myeloid leukemia: a population-based study on 5809 patients diagnosed in Sweden 1973-2001. *Blood* 2005, 106(11): 525a (abstract 1845).

Foroni L, Mitchell W, Rai L, ym.: The value of molecular monitoring for residual disease (MRD) in early morphological remitters among adults diagnosed with B cell ALL and treated according to the MRC UKALL12 protocol. *Blood* 2005, 106(11): 423a (abstract 1467).

Goekbuget N, Arnold R, Atta J et al.: Compound GW506U78 has high single-drug activity and good feasibility in heavily pretreated relapsed T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) and offers the option for cure with stem cell transplantation (SCT). *Blood* 2005, 106(11): 47a (abstract 150).

Heyman M, Gustafsson G, Smedmyr S: Treatment outcome of children over 10 years and young adults with ALL in Sweden: a comparison between paediatric and adult protocols. *Blood* 2005, 106(11): 7a (abstract 8).

Hiddebrand W, Kern W, Schoch C, et al.: Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3569-3576.

Hu J, Liu Y, Zhu Y, et al.: A 3-year follow-up of trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) as front line therapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood* 2005, 106(11): 260a (abstract 886).

Kneba M, Bruggemann M, Gökbuget N, et al.: Measurement of minimal re-

sidual disease (MRD) after consolidation. *Blood* 2005, 106(11): 160a (abstract 538).

Larson RA: Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology* 2005, ss 131-136.

Latagliata R, Breccia M, Fazi P, et al.: Long-term results of the GIMEMA LAP AIDA 0493 amended protocol in elderly patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood* 2005, 106(11): 260a (abstract 885).

Lee S, Kim Y-J, Min C-K, et al.: The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3449-3457.

Marcucci G, Radmacher MD, Ruppert AS, et al. Validation of prognostic relevance of a previously reported gene-expression signature in acute myeloid leukemia (AML) with normal cytogenetics (NC): a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study. *Blood* 2005, 106(11): 223a (abstract 755).

Ottman O, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005, ss 118-122.

Patel B, Goldstone AH, Ross P, et al.: The impact of imatinib therapy on adult Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): early results from the UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2005, 106(11): 523a (abstract 1839).

Pfeifer H, Ottmann O, Goekbuget N, et al.: A randomized phase II study of single-agent imatinib versus chemotherapy in elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) including analysis of resistance patterns. *Blood* 2005, 106(11): 519a (abstract 1824).

Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F: Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005, 105(8): 3019-3025.

Stenke L, Orre L, Dhar S: Detection of proteins related to therapeutic outcome, including drug resistance, in acute myeloid leukemia using mass spectrometry and gel based proteomic profiling. *Blood* 2005, 106(11): 666a (abstract 2367).

Stock W, Johnson J, Yu D et al.: Daunorubicin dose intensification during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): final results from Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Blood* 2005, 106(11): 521a (abstract 1833).

Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al.: Outcome with the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen in Philadelphia (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2005, 106(11): 520a (abstract 1830).

Valk PJ, Verhaak RG and Beijnen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004, 350(16): 1617-28.

Wetzler M, Sanford B, Owzar K et al.: Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) — Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2005, 106(11): 519a (abstract 1825).

Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al.: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005, 106(11): 520a (abstract 1827).

Uutta koagulaatiosta ja trombosyyteistä

TEKSTI: FREJA EBELING, DOSENTTI, ERIKOISLÄÄKÄRI, HUS HEMATOLOGIAN KLINIKKA

Tromboottisen trombosytopeenisen purppuran diagnostiikkaan ollaan kehittämässä testejä, joilla vihdoinkin voitaisiin päivystysolosuhteissa osoittaa ADAMTS13-entsyymin vaje. Rituksimabilla on saatu lupaavia tuloksia sen hoidossa plasmanvaihdolle ja konventionaaliselle immunosuppressiolle resistentillä potilailla.



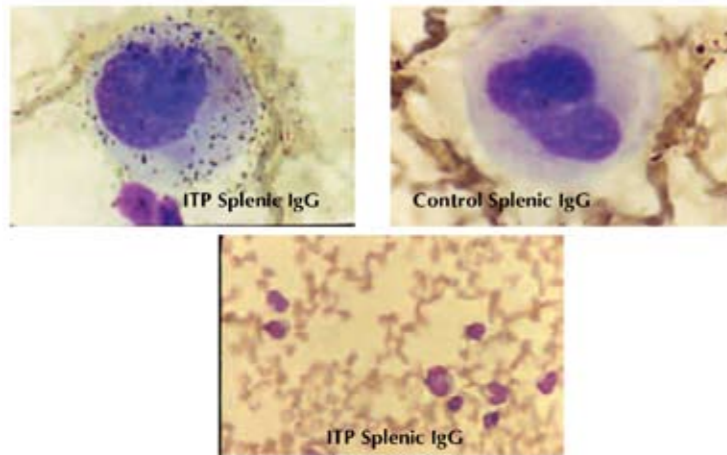
Freja Ebeling

Atlantan ASH-kokouksessa ei julkitu- tu tutkimus- tai hoitokäytäntöjä välit- tömästi muuttavaa tietoa ”klottologian” alueelta, mutta lukuisia vartenotettavia pienempiä uutuuksia ja tulevaisuudessa jatkotutkittavia seikkoja nousi kuiten- kin esiin.

ITP JA TROMBOSYTTIKASVUTEKIJÄ-AGONISTIT

Klassinen käsitys ITP:n patogeneesistä perustuu trombosyyttien tuhoutumiseen pernessä niiden pinta-antigeene- ja kohtaan muodostuneiden autovasta- aineiden välityksellä. Tuoreiden tutki- musten mukaan autovasta-aineet voi- vat myös jarruttaa megakaryosyyttien tuotantoa ja kypsymistä jo luuytimessä, jolloin ITP-potilaan luuydinaspiraatin löydös ei olekaan lisääntynyt megaka- ryosyyttien määrä, vaan normaali tai jo- pa pienentynyt. ITP-potilaan autovasta- aineiden on osoitettu tarttuvan ytimen megakaryosyytteihin (kuva 1). Lisäksi ITP-potilaan trombosyyttilukua voi pie- nentää myös vasta-aineista riippumaton T-soluvälitteinen sytotoksisuus. Kolmen prospektiivisen tutkimuksen perusteel- la trombosyyttivasta-ainemäärityksillä on ITP:ssä 49-66 prosenttia herkkyyttä ja 78-83 prosenttia spesifisyyttä. Näin ollen positiivinen vasta-ainelöydös tukee vah-

Autoantibody Binding to Megakaryocytes



Kuva 1. Autovasta-aineet tarttuvat ytimen megakaryosyytteihin.

vasti immunologisen trombositopenian epäilyä, mutta negatiivinen löydös ei poissulje sitä.

Solunsalpaajien aiheuttaman trombositopenian kestoahan yritettiin aikoinaan lyhentää trombopoietiniinvalmisteilla, mutta elimistön vasta-ainemuodostus pysäytti niiden etenemisen kliiniseen käyttöön. Nyt raportoitii tietoa useammankin uuden trombopoieettisen molekyylin kliinisistä tutkimuksista uudessa indikaatiossa, ITP:n hoidossa. Amgenin TPO-reseptoria stimuloiva "peptibody" AMG531 on tähän mennessä ollut faasin 1 tai 2 tutkimuksissa yhteensä 57 potilaalla. Sitä on käytetty ihonalaisesti viikottain, joillakin potilailla yhtäjaksoisesti jo vuoden ajan.

Nyt annettiin väliaikatietoja avoimesta pitkäaikaistutkimuksesta (1). Hoito aloitettiin 1 µg/kg kerta-annoksella, jota lisättiin trombositotivasteen mukaan tarvittaessa ad 30 µg/kg samanaikaisesti steroidiannosta pienentäen, jos trombositotiluku oli saatu suurenemaan $\geq 50 \times 10^9/L$. Alustavia vastetietoja on nyt 26 vähintään 24 viikkoa hoidetusta potilaasta, joiden keskimääräinen trombositotien lähtötaso oli $18,5 \times 10^9/L$. Valtaosalle oli aiemmin tehty splenektomia. 21/26 (80,8 %) saavutti trombositotien lähtötason kaksinkertaistumisen ja nousun $> 50 \times 10^9/L$. Keskimääräinen AMG 531-viikkoannos hoitovasteen ilmetessä oli 3,7 µg/kg ja ajankohdan mediaani 5

viikkoa. 46,2 prosentilla saatiin pitkäkestoinen vaste. Valmiste on yleensä ollut hyvin siedetty, yleisin sivuvaikutus on päänsärky. Yhdellä potilaalla todettiin häirtavaikutuksena luuytimen palautuva retikuliinilisa (2). GSK:n peroraalinen pienimolekyylinen Eltrombopag ja Johnson & Johnsonin pegyloitu peptidipohjainen TPO-reseptoriagonisti ovat jo olleet ensimmäisissä humaani-kokeissa. Lisäksi kahdella japanilaisella TPO-agonistilla on eläinkokeissa aikaansaatu megakaryosyyttistimulaatio.

Näiden valmisteiden vaikutusmekanismi on siis megakaryosyyttien esiaseteiden tuotannon lisäys, ja niitä voisi todennäköisesti ajatella käytettävän muissakin trombopenioissa, joissa luuytimessä vain on megakaryosyyttiprekursoreita. Syytä siihen, että trombositotivaste saadaan jonkin verran paradoksaalisesti ITP-potilaiden patogeenisista autovasta-aineista huolimatta, ei tarkkaan tiedetä. TPO-reseptoriagonistien ajatellaan voivan ylittää vasta-aineiden megakaryosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen, ja toiseksi selitykseksi on tarjottu Fc-reseptorijärjestelmän kapasiteetin rajallisuutta.

TROMBOOSINESTO TALIDOMIDIHOIDOSSA

Jo 2000-luvun alussa havaittiin myelooman hoidossa talidomidia joko steroidiin tai sytostaattiin, etenkin doksorubi-

siiniin, kombinoitaessa jopa 20-30 prosentin tasolle lisääntynyt laskimotromboosin ilmaantuvuus. Sen selitykseksi on arveltu antiangiogeneettisten valmisteiden aiheuttamaa endoteelivauriota. Talidomidikombinaatiohoitoon liittyvä tromboosi ilmaantuu yleensä varhain, puolet ensimmäisen kahden kuukauden kuluessa, ja insidenssi on suurin vastadiagnosoiduilla potilailla. Heillä on todettu myeloomaan liittyvää hankinnaista APC-resistenssiä. Hoidon aikana ilmaantuvan tromboosin vaaraa on saatu pienentämään hieman pieniannoksisella varfariiniprofylaksialla (1 mg/vrk) (3) ja jonkin verran myös pieniannoksisella ASA:lla (4). Tiukemmalla, terapeuttille INR-tasolle 2,0-3,0 pyrkivällä varfariinihoidolla laskimotukosriski pieni selvemmin, 7 prosentin tasolle (5). Kahdessa erillisessä tutkimuksessa doksorubisiini-talidomidikombinaation tromboosiriski väheni merkitsevästi pienimolekyyllisellä hepariinilla induktiovaiheessa annettuna (6,7). LMWH-profylaksia onkin suositeltu esimerkiksi melfalaani-prednisoni-talidomidihoidossa neljän ensimmäisen kuukauden ajaksi. Myös lenalidomidi (Revlimid®), joka on talidomidin johdannainen, vaikuttaa aiheuttavan laskimotukostaipumusta (8).

TTP:N DIAGNOSTIIKKA JA HOITO

Hankinnainen tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP) aiheutuu nykykäsityksen mukaan useimmiten autovasta-aineen aiheuttamasta vaikeasta ADAMTS13-vajauksesta. Tämän entsyymien tehtävä on pilkkoa endoteelisoluista erittyviä suuria vWF-molekyyliä ja toimia täten luonnollisena anti-tromboottina. Valitettavasti päivystystarpeisiin soveltuvaa TTP-diagnostiikkaa ei vielä ole yleisesti käytettävissä. Sitä kaivattaisiin kipeästi, koska TTP:n plasmanvaihto hoito pitäisi aloittaa mahdollisimman varhain. Toisaalta tämän hoidon nytkin raportoitujen haittavaikutusten välttämiseksi olisi tärkeää pystyä erottamaan jo alkuvaiheessa myös ne potilaat, jotka eivät siitä tule hyötymään.

Intensiivinen kiinnostus ongelmaan näkyi nyt postereissa useina uusina ehdokkaina diagnostiikkaan: esimerkiksi ELISA-menetelmä ADAMTS13-vasta-aineiden osoitukseen, seulomalla löydettyllä hybridomakloonilla tuotettu mo-

noklonaalinen vasta-aine ADAMTS13-antigeenin osoitukseen sekä synteettistä, histidiinillä merkittyä vWF-molekyylin pilkkoutumisuuetta substraattina käytävä ja pilkkoutumistuotetta massaspektrometrialla määrittävä, nopeaksi ja kustannustehokkaaksi kehitetty menetelmä (9).

Siklosporiinista aloitettuna annoksella 2-3 mg/kg/vrk yhdessä plasmanvaihtojen kanssa ja kuuden kuukauden ajan jatkettuna raportoitii pienessä aineistossa pitkäkestoisempi vaste kuin plasmanvaihdolla prednisonin kanssa (10). Peroraalisella siklosporiinilla yksinään oli lisäksi saatu nopea remissio kolmella potilaalla varhaisten TTP-relapsien hoidossa. Plasmanvaihdolle ja konventionaalille immunosuppressiolle vastaamatoman TTP:n hoidossa raportoitii tässäkin kokouksessa useissa abstrakteissa hyviä tuloksia viikottaisilla, 375 mg/m² rituksimabi-infuusioilla (11). Refraktaarisen TTP:n hoitoon on lisäksi kehitteillä rekombinantititeknillä tuotettuja "torso"-ADAMTS13 -molekyyliä, jotka ovat proteolyttisesti aktiiveja, mutta joihin TTP-potilaan vasta-aineet eivät kykene tarttumaan.

MUITA KIINTOISIA UUTISIA

Plenary-abstraktina esitettiin meille ennestään enemmänkin sydämen vajaatoiminnan diagnostiikasta tutun sydänperäisen plasman natriureettisen peptidin, BNP:n (tai NT-proBNP:n) toimivan kohonneen keuhkovaltimopaineen noninvasiivisena heijastajana sirppisoluanemiapotilailla (12). Sen toimivuudesta hoitovasteen ja ennusteen arvioinnissa muissakin pulmonaalihypertoniatilanteissa olisi kiintoisaa saada lisätieto nyt, kun kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon on saatu lisää lääkevaihtoehtoja.

Lukuisia uusia antikoagulantti- ja trombositotiestäjä-molekyyliä on tutkittavana. Esimerkkeinä potilastutkimuksissa postoperatiivisessa tromboosinestossa ortopedisilla potilailla jo olleista oraalista suorista F Xa-estäjistä ovat kerran päivässä annosteltavat BAY 59-7939, LY517717 ja YM150. Ksimelagatranin jouduttua vastatuuleen maksahaittojen takia jokin näistä saattaa olla seuraava ehdokas varfariinin korvaajaksi.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Bussel JB, Kuter DJ, George JN, Aledort LM, Lichtin AE, Lyons RM, et al. Long-term dosing of AMG 531 is effective and well tolerated in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106 (11): 68a (abstract 220).
- 2 Stepan DE, Sergis-Deavenport E, Kelly R, Christal J, Chen C-F, Nichol JL. Safety profile of AMG 531 in healthy volunteers and in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106 (11): 361a (abstract 1240).
- 3 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-39.
- 4 Niesvizky R, Martinez-Banos DM, Gelbshtein UY, Cho HJ, Pearse RN, Zafar F, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective as antithrombotic therapy in patients receiving combination thalidomide or lenalidomide. *Blood* 2005; 106 (11): 964a (abstract 3454).
- 5 Weber DM, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-19.
- 6 Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 715-721.
- 7 Minnema MC, Breitkreuz I, Auwer-

- da JJ, van der Holt B, Cremer FW, van Marion AM, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004; 18: 2044-2046.
- 8 Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, Prince M, Harousseau J, Dmoszynska A, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): Results of a phase 3 study (MM-10). *Blood* 2005; 106 (11): 6a-7a (abstract 6).
- 9 Wu H, Cataland S, Bissell M, Jin M. A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using SELDI-TOF-mass spectrometry. *Blood* 2005; 106 (11): 746a-747a (abstract 2660).
- 10 Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kraut EH, George JN, Wu HM. Cyclosporine and plasma exchange is superior to corticosteroids and plasma exchange as initial therapy of TTP. *Blood* 2005; 106 (11): 359a (abstract 1235).
- 11 Scully M, Cavenagh J, Hagger D, Benjamin S, Mackie I, Mchin SJ, et al. Normalisation of ADAMTS 13 activity and disappearance of ADAMTS 13 antibody following rituximab in acute refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106 (11): 357a-358a (abstract 1230).
- 12 Machado R, Steinberg M, Bonds D, Ballas S, Blackwelder W, Barton B, et al. Natriuretic peptide levels correlate with pulmonary pressures and prospective mortality in SCD: Use of this biomarker to identify prevalence and mortality of pulmonary hypertension in the MSH cohort. *Blood* 2005; 106 (11): 5a (abstract 1).

