

# Sisällysluettelo

<b>Kimmo Porkka</b>	Pääkirjoitus.....	<b>2</b>
<b>Tarja-Terttu Pelliniemi</b>	ASH-kokouksen helmiä.....	<b>4</b>
<b>Riitta Lassila</b>	Tuoretta tutkimustietoa hyytymishäiriöistä.....	<b>7</b>
<b>Timo Siitonen</b>	Myelooman ja KML:n hoito: uusia mahdollisuuksia, uusia haasteita.....	<b>10</b>
<b>Erkki Elonen</b>	Akuutti myeloinen leukemia – uutta uusista ja vanhoista lääkkeistä.....	<b>14</b>
<b>Taru Kuittinen</b>	Non-Hodgkin -lymfoomien muuttuva maailma.....	<b>17</b>
<b>Johanna Rimpiläinen</b>	Uutta idiopaattisesta trombosytopeniasta ja raudan kelaatiohoidosta.....	<b>20</b>
<b>Marjatta Sinisalo</b>	KLL – eksyksissä ennustetekijöiden viidakossa?.....	<b>23</b>
<b>Kimmo Porkka</b>	Veritautien kehittyvä lääkehoito: vähemmän, tarkemmin.....	<b>26</b>

**ASH 2006** -kongressiraportti | **Julkaisija:** Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo. [www.novartis.fi](http://www.novartis.fi).  
Puhelin 09- 6133 2211, faksi 09-855 0003 | **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:** © Shutterstock | Lehdessä kirjoittavien henkilöiden mielipiteet ovat heidän  
omiaan, eivätkä välttämättä edusta Novartis Finland Oy:n kantaa.

# Hematologiaa ja vanhoja viisauksia



Kimmo Porkka

Neljäsikymmenkahdeksas ASH-kokous, Orlando, Florida, USA, 8–13.12.2006. Neljä päivää, yli 900 suullista esitystä, 2 846 posteria, 21 000 osallistujaa, ja kaiken keskellä yksi ihminen. Järjestäjät ovat vuodelta muokanneet tapahtumaa hienovaraisesti, jotta mittavasta tarjonnasta voisi hieman helpommin löytää omakohtaiset tiedonjyvät. Jo vuosia on kokouksen verkkosivujen (hematology.org) kautta voinut helpohkosti luoda oman henkilökohtaisen kokousohjelman (My itinerary), joka muodostuu automaattisesti kiinnostavia esityksiä ja postereita ruksailemalla.

Ohjelma on siirrettävissä käsitietokoneisiin (Palm ja PocketPC) ja on kaiken kaikkiaan näppärä sovellus. Kokouspaikalla ilmestyvä ja hyvin toimitettu uutislehti kertoo kattavasti päivän koho-

kohdista ja tapahtumista. Valtaosan esityksistä voi saada kotiin DVD-levyllä kohtuuhintaan. Tämän vuoden ASCO-kokouksen kaikki esitykset sai podcast-lähetystenä kannettavaan medialaitteeseen, mikä tapa varmasti leviää muihin kokouksiin. Voihan myös etsiä ihka elävien esitysten pariin, ja ne ovatkin yhä parhaimmillaan kokouksen keskeisin anti.

## HUKUMMEKO TIETOTULVAAN?

Monien veritautien patogeneesi tarkentuu, mikä näkyy sekä uusina diagnostisina tai prognostisina tutkimuksina, että hoitoehtodelmina, joista valtaosa on vielä prekliinisessä tai varhaisessa Faasi I -vaiheessa. Tiedon määrä lisääntyy vuosi vuodelta lähes eksponentiaalisesti ja keskeiseksi ongelmaksi muodostuukin tiedon hallinta, suodatus ja liittäminen tämän päivän potilashoittoon.

Erityinen haaste on pysyä kärryillä uusista tautikohtaisista markkereista, joita syntyy etenkin pahanlaatuisen solun genomien rakennetutkimuksista, keskeisimpänä menetelmänä mikrosiruformaattissa tehtävä vertaileva genomien hybridisaatio ("molekyylikaryotyyppi", S. Knuutila). Menetelmien resoluution jatkuvasti parantuessa vaikuttaa ilmeiseltä, että jo muutaman vuoden kuluttua yksittäisen potilaan pahanlaatuisen solun koko perimän emäsjärjestys voidaan määrittää muutamassa viikossa, jolloin viimeistään käsite "normaali karyotyyppi" tulee siirtymään historiaan.

Patogeneesiin vaikuttavan yksittäisen poikkeavuuden erottaminen normaalista polymorfista tulee olemaan hyvin haasteellista, mutta on selvä, että lähiaikoina monen taudin syntyhistoriaan saadaan merkittävää lisätietoa. Keskeinen toive

on, että samalla löydetään uusia avainmutaatioita, kuten SRC- ja BCR-ABL -geenipoikkeavuudet Ph+ALL-taudissa, joiden avulla voidaan kehittää hoitoja laajemman potilasryhmän hyödyksi. Pienenä peikkona on kuitenkin se, että vallitsevan kloonin genotyyppi on yksilöllinen, jolloin sekä muutosten ennustearvon, että tehokkaan hoidon määrittäminen on hyvin vaikeaa, ellei mahdollista. Monesta geenipoikkeavuudesta, tai rakenne- ja ilmentymämuutosten yhdistelmästä, voidaan kehittää esimerkiksi virtausytometrillä määritettäviä proteiinimarkkereita (á la ZAP70), mikä nopeuttaa diagnostiikkaa.

Proteomiikan kehitys tulee mahdollistamaan ns. surrogaattimarkkereiden laajemman löytämisen verestä, joka on keskeistä kohdennettujen lääkkeiden ja immunoterapian hoitovasteen nopeaan arvioon.

Miten tätä valtavaa tietomäärää voidaan hallita? Se ei tule onnistumaan kliinikoilta, jotka ovat jo nyt pulassa valitessaan oikeita menetelmiä kunkin taudin diagnostiikkaan ja seurantaan. Vaikeaa se on myös laboratorioväelle kapean henkilöstöresursoinnin ja asiakkaiden kiristyvien vaateiden vuoksi; halvemmalla pitää tehdä enemmän ja parempaa, unohtamatta kilpailutusta, akkreditointia ja lisääntyvää byrokratiaa. Koska tiettyyn leukemiasolupoikkeavuuteen ilmaantuu tehokkaita täsmälääkkeitä taajaan, on uusien menetelmien pystytys (target validation) oltava joustavaa ja nopeaa, kuten myös vastausajat. Näitä uusia menetelmiä tarvitaan lähivuosina kymmeniä, ellei satoja. Koska monet näistä tutkimuksista koskevat hyvin pientä potilasjoukkoa, ei ole järkevää, tai edes mahdollista, pystyttää menetelmiä moneen paikkaan.

## HAASTEENA HOIDON VALINTA

Pahanlaatuisten veritautien nykyhoito aikuisilla on epätydyttävää: suurin osa potilaista menehtyy joko tautiinsa tai annettuun hoitoon. Hoidosta selvinneilläkin on usein elämänlautua merkittävästi huonontavia jälkeisiä, kuten kroonista käänteishyljintää tai solunsalpaajahoidon aiheuttamia kudosvaurioita. Hoidon pitkäaikaishaittoihin onkin viime aikoina kiinnitetty aiheellisesti huomiota niin aikuisilla kuin lapsilla. Tehokkaampien ja vähemmän toksisten hoitojen tarve on suuri.

Viime vuosina lähes tautiin kuin tautiin on ilmaantunut vaihtoehtoja aiemille hoidoille ja koko joukko esiteltiin myös tässä kokouksessa. Miten sitten tehdä hoitopäätöksiä tilanteessa, jossa uudet, alustavasti tehokkaalta vaikuttavat kohdennetut hoidot eivät ole vielä asettuneet paikalleen; tulisiko panostaa uusiin, joskus huomattavasti kalliimpiin hoitoihin, joiden pitkäaikaistuloksista ja -haitoista ei ole lainkaan tietoa? Vai valita vanha, mahdollisesti tehottomampi hoito, jonka haitat ja hyödyt kuitenkin tunnetaan melko hyvin?

Tulevaisuuden ennustaminen on perinteisesti hankalaa, mutta oma vinoutumani on se, että lähivuosien suurin edistys tulee tapahtumaan uusien lääkkeiden (molekylaarisesti tai syöpäimmuniteettiin kohdennettujen) toimesta, ei siirtotoiminnan tai perinteisten solunsalpaajahoidojen kehityksen kautta, joiden nykyteho saattaa lähennellä sitä, mitä näillä hoidoilla on saavutettavissa.

## YHTENÄINEN OHJEISTO VÄLTÄMÄTÖN

Nopeasti muuttuvassa maailmassa yhtenäisten tutkimus- ja hoito-ohjeiden merkitys korostuu. Pienessä maassa ohjeet

tulisivat mieluiten olla kansallisia, helposti saatavissa ja nopeasti päivitettävissä. Tämä on keskeisesti Suomessa annettun hematologisen hoidon tasoon vaikuttava tekijä, jossa on tällä hetkellä suuria puutteita. Suppeita paikallisia ohjeistoja on muutamia, jotka sitten kiertävät erikäisinä kopioina ympäri maata.

Oppikirjat tiedon lähteinä alkavat olla epäkäytännöllisiä, sillä raskas ja pitkäkestoinen toimitustyö aikaansaa sen, että uusinkin painos on ilmestyessään auttamatta vanhentunut. Tautikohtainen maanlaajuinen rekisteri olisi tärkeää jo laadunvarmuuden kannalta, mutta myös tutkimusten suunnittelussa ja toteutuksessa. Olisi edullista, jos rekisterien rakenteessa noudatettaisiin LeukemiaNet-suosituksia (core dataset, koodaukset). Rekisteriin tulisi liittää kattava biopankki, kunhan lainsäädäntö Suomessa selkiytyy. Hoito- ja tutkimusohje-, rekisteri- ja biopankkihankkeet hallinnoitunevat luontevimmin Hematologiyhdistyksen toimesta, ja hyvä olisi päästä ripeästi alkuun.

## HEMATOLOGI 2000-LUVULLA

Miten hematologikoulutuksessa on vastattu molekyyli-mediisiin huutoon? Tänä päivänä tavoitteena tulisi olla hyvän internistin lisäksi taitava translationisti, joka lukee Blood-lehteä tuntematta valtaosaa sisällysluterelosta täysin vieraaksi. Vaateita on toki asetettava myös peruskoulutukselle, mutta taito liikkuu ketterästi klinikan ja laboratorion välillä hankitaan myöhemmällä virkaiällä ja sen tulisi olla erikoistumiskoulutuksen yksi keskeisistä tavoitteista. On hyvin vaikeaa soveltaa tietoa, jos sitä ei ole. On mahdollista, että koulutusaikaa tulisi hieman pidentää ja sen tulisi sisältää oppia niin kliinikassa, kuin labora-

toriossa tapahtuvasta työstä, alkaen solumorfologiasta ja ulottuen geeni- ja proteiini-analyysimenetelmien perusosaamiseen. Kliinisessä työssä keskeinen taito on lääketutkimusten hallinta niin potilastasolla (strukturoidu hoito, seuranta ja sairauskertomusmerkinnät), kuin hallinnollisesti (tiedonkeruulomakkeet, haittavaikutusraportointi, tutkimusfaasit). Potilaan kohtaamisen ja etenkin terminaalihoidon hallinta ei suju itsestään, vaan siinä kokeneen kollegan neuvot ovat tärkeitä.

## LOPUKSI

Kuten aina aiemminkin, kehitys kehittyy; vanhat viisaudet muuttuvat hiljalleen ainoastaan vanhentuneiksi ja uudet ajatukset etsivät sijaansa faktan ja fiktion välimaastossa. Veritautien patogeneesista ja hoitojemme kokonaisvaikutuksista tiedämme vielä hyvin vähän, ja siksi valppaus ja silmien aukipitäminen on keskeistä. Viime vuosien kehitys esimerkiksi hyytymishäiriöiden hoidossa ja tutkimuksessa voisi toimia uuden ajan airueena.

Tänä vuonna yhtä yksittäistä hittiä ei ASH-kokouksessa mielestäni ollut, paremminkin best of -tyyppinen kokonaisuus pidempään hautuneita ideoita ja tutkimustuloksia, jotka nyt saivat päivänvalon. Tässä raportissa esitetään niistä muutamia, jotka ovat kirjoittajien mieleen painuneet. Kirjoitukset ovat luettavissa myös sähköisesti (veri.fi, Muuta, Kokousraportteja) - osa hieman laajempina versioina - joissa viitteet ovat linkkeinä varsinaisiin abstraktiteksteihin. Samasta hakemistosta löytyy yhteys kaikkiin kokouslyhennelmiin, joko Blood-lehden sivulle tai ladattavissa olevana EndNote X -tietokantana.

**Kiintoisia lukuhetkiä!**

# ASH-KOKOUKSEN helmiä

TARJA-TERTTU PELLINIEMI, DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI, LABORATORIOHEMATOLOGIAN TOIMIALAJOHTAJA, TYKSLAB

ASH:n 48. vuosikokouksen yli 5 500 abstaktista valtaosa, noin 3 700, esitettiin joko suullisina esityksinä rinnakkaissessioissa tai kolmessa posterisessiossa. Kokouksen järjestäjät olivat valinneet abstrakteista kuusi plenary session. Valintakriteerit eivät ole yleisesti tiedossa, mutta täydellä syyllä esitysten voi katsoa edustavan kokouksen parhaimmistoa.

Useina edellisinä vuosina plenary session aiheet ovat olleet hyvin teoreettisia ja asettaneet suuria haasteita kuulijakunnan perustiedoille ja tarkkaavaisuudelle. Tänä vuonna aiheet olivat käytännölläheisiä ja helposti ymmärrettäviä.

## APC JA SEPSIS

Sepsikseen liittyvä sairastavuus ja kuolleisuus on merkittävä ongelma. Aktivoituneen proteiini C:n (APC) on osoitettu vähentävän kuolleisuutta aikuispotilailla, joilla on monielinvaurioon johtava vaikea sepsis. APC:lla on kaksi vaikutuskohdetta: toisaalta se on fysiologinen antikoagulantti ja toisaalta sillä on endoteelisoluja suojaava anti-apoptoottinen vaikutus. Jälkimmäinen vaikutus välittyy kahden endoteelisolun reseptorin (endoteelial protein C receptor eli ECPR ja protease activated receptor-1 eli PAR-1) kautta.

Plenary session ensimmäisenä luentona Hartmut Weiler (Blood Research Institute, Milwaukee, USA) esitti hiirimallilla tehdy työn, jossa ECPR ja PAR-1 -reseptorin geneettinen puutos esti APC:n kuolleisuutta vähentävän vaikutuksen endotoksemissa [1]. APC:n johdos, josta puuttui hyytymistä ehkäisevä vaikutus, vähensi kuolleisuutta hiirillä sekä endotoksemissa että bakteerisepsiksessä. Nämä tulokset osoittivat, että APC:n edullinen vaikutus sepsiksessä ei edellytä molekyylin hyytymistä ehkäisevää ominaisuutta. Suullisena esityksenä kokouksessa kuvattiin APC-molekyylin johdos, josta puuttui hyytymistä ehkäisevä vaikutus ja siten lisääntyneen veren-

vuodon riski [62]. Jatkotutkimukset tulevat osoittamaan, tuleeko tällaisesta modifioidusta APC-molekyylistä käypä hoito vaikeaan sepsikseen.

## HEMATOPOIEETTISTEN KANTASOLUJEN SIIRROT AIKUISTEN ALL:SSA

Toisessa luennossa Jacob Rowe (Rambam Medical Center, Haifa, Israeli) esitti lopulliset tulokset suuresta kansainvälisestä tutkimuksesta, jossa oli verrattu allogeenista ja autologista kantasolujen siirtoa sekä kemoterapiaa aikuisten akuutissa lymfoblastileukemiassa [2]. Potilasmaa-aineisto oli kerätty vuosina 1993–2005 ja se käsitti kaikkiaan lähes 2 000 potilasta. Tässä esityksessä tarkasteltiin Ph-kromosomin suhteen negatiivisten potilaiden hoitotuloksia.

Kahden induktioidon jälkeen saavutetussa täydellisessä remissiossa valittiin allogeeninen kantasolujensiirtohoito niille alle 50–55-vuotiaille potilaille, joilla oli HLA-identtinen sisarusluovuttaja. Muut potilaat satunnaistettiin saamaan joko autologinen kantasolujen siirto tai jatkamaan kemoterapiaa. Vastaavan ikäisiin muihin potilaisiin verrattuna allogeenisen siirron saaneilla oli pidempi kokonaiselinaika (OS 53 % vs 45 %) ja tautivapaa elinaika (EFS 50 % vs 41%) sekä pienempi relapsin riski (RR 29 % vs 54 %).

Allogeenisen siirron edullinen vaikutus elinaikaan rajoittui vakioriskin potilaisiin (ikä <35 vuotta, leukosyytit <30 x 10<sup>9</sup>/L B-soluisissa taudeissa ja <100 x 10<sup>9</sup>/L T-soluisissa taudeissa). Myös suuren riskin potilailla allogeeninen siirto



Tarja-Terttu Pelliniemi

vähensi relapsin riskiä (36 % vs 63 %), mutta suuri hoitoon liittyvä kuolleisuus aiheutti sen, että kokonaiselinaikaan ei tullut suotuisaa vaikutusta. Autologisen siirron saaneilla potilailla relapsiriski oli suurempi kuin kemoterapiaa saaneilla (61 % vs 54 %) osoittaen sen, että autologisella siirrolla ei voida korvata kemoterapialla annettavaa ylläpitoa.

Suuren riskin potilaiden hoitotuloksen parantamiseksi tarvitaan siten tutkimuksia, joissa testattaisiin uusia lääkkeitä tai sellaisia kantasolujen siirto-protokollia, joihin liittyisi pienempi toimenpidekuolleisuus ilman graft versus leukemia -vaikutuksen vähenemistä.

## MITOFERRIININ

### ROOLI RAUTAMETABOLIASSA

Raudan aineenvaihduntaan liittyvistä kuljetusproteiineista ja säätelyjärjestelmistä on saatu viime vuosina merkittävää lisätietoa. Uusimpana tulokkaan on mitoferrini. Mitoferrini kuljettaa raudan mitokondrioihin, joissa tapahtuvat hemisynteesin päättereaktiot.

George Shaw (Ohio State University College of Medicine, Columbus, USA) esitti tutkimustulokset, jotka osoittivat, että mitoferrinilla on keskeinen asema erytroblastien rautametaboliassa ja että mitoferrinin puutos aiheuttaa erytropoieettisen protoporfyrin variantin muodon [3]. Näin on löytenyt mekanismi myös niille protoporfyrioille, joissa ei ole taudissa aikaisemmin todettua ferrokelaasiin mutaatiota.

## MUTAATIOIDEN MERKITYS NORMAALIN KARYOTYYPIN AML:SSA

Sytogeneettiset muutokset ovat tärkeä ennusteellinen tekijä aikuisten akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML). Noin 40 prosentilla AML-potilaista ei ole osoitettavissa kromosomipoikkeavuutta G-raitatutkimuksessa. Suurella osalla näistä ns. normaalin karyotyypin AML-potilaista (NK-AML) on osoitettavissa ennusteeseen vaikuttava molekyylogeneettinen muutos.

Richard Schlenk (University Hospital of Ulm, Saksa) esitti saksalais-itävaltalaisen aineiston, jossa oli tutkittu 872 NK-AML-potilasta [4]. Potilaat (16–60-vuotiaat) oli hoidettu neljässä hoitotutkimuksessa vuosina 1993–2004. Potilaat olivat saaneet kaksi induktihoitoa (idarubisiini-sytarabiini-etoposidi) ja konsolidaatiohoidon (suuriantoksinen sytarabiini). Alle 48-vuotiaat potilaat valittiin saamaan allogeeninen kantasolujensiirto, jos heillä oli HLA-yhteensopiva sisarusluovuttaja.

Molekyylogeneettinen muutos todettiin 84 prosentilla NK-AML-potilaista (mutaatiofrekvenssit: NPM1 53 %, FLT3-ITD 31 %, CEBPA 14 %, NRAS 13 %, FLT3-TKD 11 %, MLL-PTD 8 %). Kokonaiselinaika (OS) oli keskimääräistä pidempi ja relapsiriski (RR) pienempi niillä potilailla, joilla oli NPM1 mutaatio ilman FLT3-mutaatiota (HR 0,43 OS:n suhteen ja 0,34 RR:n suhteen) ja niillä, joilla oli CEBPA mutaatio (HR 0,36 OS:n suh-

teen ja 0,42 RR:n suhteen).

Allogeeninen kantasolujensiirto ei pidentänyt tautivapaata elinaikaa niillä potilailla, joilla oli NPM1+/FLT3-mutaatiostatus, mutta pidensi sitä merkittävästi niillä potilailla, joiden mutaatiostatus oli FLT3+ riippumatta NPM1 mutaatiostatuksesta (4 vuoden RFS 47 % niillä potilailla, joilla oli luovuttaja vs 23 % niillä potilailla, joilla ei ollut luovuttajaa). Ne AML-potilaat, joiden mutaatiostatus on NPM1+/FLT3- kuuluvat siten tämän suureen potilasmäärään pohjautuvan tutkimuksen perusteella ennusteeltaan suotuisampaan ryhmään, jossa allogeeninen kantasolujensiirto ei paranna hoitotulosta ensimmäisessä remissiosta. Tässäkin ryhmässä kuitenkin noin 40 % potilaista menehtyi joko leukemiaan, tai annettuun hoitoon, joten kehitettävää edelleen riittää.

NPM1 ja FLT3- mutaatiot tuovat lisäapua paitsi hoitolinjan valintaan myös jäännöstaudin mittaamiseen. NPM1-mutaatio on FLT3- mutaatiota käyttökelpoisempi, koska useampaankin kertaan uusiutuneessa taudissa mutaation on osoitettu olevan stabiili, kun taas FLT3-mutaatiostatus saattaa taudin edetessä muuntua. Alustavan tiedon mukaan nämä molekyylogeneettiset muutokset tulevat sisällyttämään AML:n diagnostiikkaan uudessa WHO:n luokituksessa, jonka odotetaan ilmestyvän vuonna 2008. Lähitulevaisuuden haasteena on tunnistaa tarkemmin ne syto- ja molekyylogeneettiset muutokset ja niiden yhdistelmät, jotka sopivat täsmälääkityksen kohteiksi ja auttavat valitsemaan parhaiten tehoavan hoidon.

## JAK2-GEENIN

### MUTAATIOT PV-POTILAILLA

Useimmilla polysytemia veraa (PV) sairastavilla potilailla voidaan osoittaa aktivoiva mutaatio Jak2-geenissä (Jak2 V617F). Alessandro Vannucchi (Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze, Italia) työtovereineen osoitti, että mutatoituneen ja normaalin (wt) Jak2-RNA:n suhde vaihteli suuresti PV-potilailla [5].

Potilailla, joilla oli suuri Jak2 V617F:n ja Jak2 wt:n suhde, oli suurempi hematokriittiluku, veren valkosolujen määrä ja laktaattidehydrogenaasin pitoisuus sekä enemmän oireita (splenomegaliaa, kutinaa ja vakavia verisuonitukoksia)

ja useammin tarve kemoterapiaan kuin niillä potilailla, joilla suhde oli pieni. Jak2-mutaatiostatuksesta on siten sekä diagnostista että ennusteellista merkitystä.

## VARFARIINI VAI IDRAPARINUKSI

Varfariinin kapea terapeuttinen leveys ja runsaat lääkeinteraktiot edellyttävät lääkkeen vaikutuksen tiheää seurantaa. Tehokas ja turvallinen hoito, johon ei liittyisi monitoroinnin tarvetta olisi siten toivottava. Harry Buller (Academic Medical Center, Amsterdam, Hollanti) esitti tulokset hollantilaisesta tutkimuksesta, jossa oli satunnaistettu syvään laskimotukokseen (DVT) sairastuneita potilaita (n = 2 904) tai keuhkoemboliaan (PE) sairastuneita potilaita (n = 2 215) saamaan joko perinteistä estohoitoa (hepariini + varfariini) tai kerran viikossa annosteltua FX-inhibiittoria idraparinuksia (vakioannos 2,5 mg s.c.) [6].

DVT-potilailla tromboosin uusiutumiseriski oli kolmen kuukauden kohdalla molemmissa ryhmässä sama (2,9 % idraparinuksi-ryhmässä ja 3,0 % kontrolliryhmässä). Kliinisesti merkittäviä vuotokomplikaatioita oli idraparinuksi-ryhmässä vähemmän kuin kontrolliryhmässä (4,5 % vs 7,0 %). PE-potilailla tromboosin uusiutumiseriski kolmen kuukauden kohdalla oli idraparinuksi-ryhmässä korkeampi kuin kontrolliryhmässä (3,4 % vs 1,6 %). Tulos oli yllättävä siksi, että kontrolliryhmän uusiutumiseriski oli selvästi odotettua matalampi.

## HAM-WASSERMAN -LUENTO

Kokouksen henkilökohtaisiin koho-kohtiin kuului vuoden 2004 Nobelin palkinnon saajan Aaron Ciechanoverin pitämä Ham-Wasserman luento. Luennoitsija johdatti kuulijat jännittävälle puoli vuosisataa kattavalle tutkimusmatkalle solunsisäisten proteiinien säätelyjärjestelmään. Suuren tutkijan pitämä suurenmoinen luento!

## Lyhyesti

### HAVAINTOJA JÄÄNNÖSTAUDIN (MRD) MERKITYKSESTÄ PAHANLAATUISTEN VERITAUTIEN HOIDON SEURANNASSA

Positiivisen jäännöstautilöydöksen tulkinta riippuu leukemian tyypistä, seurannan ajankohdasta, käytetystä menetelmästä ja annetusta hoidosta. COG tutkimuksen mukaan lasten akuutissa precursor-B-ALL:ssa virtaus-sytometrisesti todettu MRD-negatiivisuus (< 0,01 %) päivänä +8 verinäytteessä ja päivänä +29 luuydinnäytteessä ennusti suotuisaa tautivapaata elinaikaa (EFS) 4 vuoden kohdalla. Jos potilas samalla kuului hyvän ennusteen ryhmään (standardi riski sekä kromosomien 4 ja 10 trisomia) oli 4 vuoden FS 98 % [219].

Aikuisten CBF/MYH11 AML:ssa (kromosomin 16 inversio tai translokaatio) diagnoosivaiheen tai induktiohoitojen jälkeisellä transkriptin määrällä ei ollut vaikutusta tautivapaaseen elinaikaan, mutta konsolidaatiohoidon aikana ja sen jälkeen mitattu jäännöstaudin määrä korreloi relapsivapaaseen elinaikaan (kahden vuoden kohdalla RFS 75 % PCR-negatiivisilla ja 32 % PCR-positiivisilla potilailla,  $p=0,03$ ) [2298]. CBF/MYH11-AML:ssa ja AML1/ETO (kromosomien 8 ja 21 välinen translokaatio) PCR-tasoa tärkeämpi havainto oli transkriptin määrän nousu. Yhden log-yksikön suurenen transkriptin määrässä ennakoit nopeaa relapsia (HR 8,6,  $p=0,008$ ) [2296].

Akuutin leukemian ennuste riippuu paitsi taudin luonteesta myös potilaan puolustuskyvystä. Induktiohoidon aikainen veren lymfosyyttien määrän oli havaittu ennustavan tautivapaata ja kokonaiselossaoloa lapsilla ja nuorilla aikuisilla (-21 vuotta). Viidentenätoista hoitopäivänä todettu merkittävä lymfopenia (alle  $0,35 \times 10^9/L$ ) merkitsi huonoa ennustetta (ALL:ssa 6 vuoden OS 52 % vs 87 %, HR = 4,2,  $p=0,015$  ja AML:ssa 35 % vs 86 %, HR = 4,  $p=0,03$ ) [2276]. Havainto on mielenkiintoinen, mutta vaatii lisätutkimuksia.

Virtaus-sytometrisessä jäännöstautianalytiikassa kuusivärvivirtaus-sytometria on tarkentanut diagnostiikkaa ja saattanut sen vertailukelpoiseksi herkkyudessa ASO-PCR-tutkimuksen kanssa aikuisten akuutissa lymfoblastileukemiassa [2287] ja kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa [2793]. Kuusivärianalytiikka on avannut myös aikaisempaa paremman mahdollisuuden käyttää virtaus-sytometriä multipelin myelooman jäännöstaudin määrittämiseen [3504, 3526].

Virtaus-sytometrisesti osoitettu veren blastien määrän vähenemisen kinetiikan todettiin korreloivan tautivapaaseen elinaikaan AML:ssa. Jos veren blastien yhden log-yksikön alenemaan kului yli 5 päivää oli tautivapaan elinajan ennuste huomattavasti huonompi kuin jos alenema tapahtui alle 5 päivässä. Abstraktissa on asiasta graafinen esitys [1892]. Mielenkiintoinen havainto, mutta ottaen huomioon AML:n geneettisen taustan monimuotoisuuden, on varsin epävarmaa, pitääkö havainto paikkansa kaikissa AML:n alaryhmissä.

Folikulaarisessa lymfoomassa luuydinnäytteestä todettu molekulaarinen remissio (bcl-2/IgH translokaatio) ennusti suotuisaa progressiovapaata elinaikaa (kuva abstraktissa,  $p=0,001$ ) riippumatta siitä oliko PCR-negatiivisuus saavutettu CHOP + rituksimabi -hoidolla tai sekventiaalisella korkeaanhoitohoidolla + rituksimabilla [325].

in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - A Comparative Analysis in 70 Patients from the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) (Poster session).

[2296]. S. W. Lane, ym. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) Monitoring of Minimal Residual Disease (MRD) in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) (Poster session).

[2298]. A. Corbacioglu, ym. Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring in CBF/MYH11 Acute Myeloid Leukemia (AML) Is of Prognostic Relevance for Relapse-Free Survival (Poster session).

[2793]. K. Maloum, ym. Evaluation of Minimal Residual Disease in Blood and Bone Marrow for CLL as Assessed by 6 Color Flow Cytometry (Poster session).

[3504]. W. G. Morice, ym. Single Tube 6-Color Flow Cytometry for High Speed, Sensitive Detection of Monotypic Plasma Cells in Plasma Cell Proliferative Disorders (Poster session).

[3526]. R. M. de Tute, ym. Rapid and Sensitive Detection of Minimal Plasma Cell Populations Using Six-Colour Flow Cytometry (Poster session).

[62]. J.-S. Bae, ym. Engineering a Disulfide Bond To Stabilize the Calcium Binding Loop of Activated Protein C Eliminates Its Anticoagulant but Not Protective Signaling Properties (Oral session).

[219]. M. J. Borowitz, ym. Prognostic Significance of Minimal Residual Disease (MRD) in Childhood B-Precursor ALL and Its Relation to Other Risk Factors. A Children's Oncology Group (COG) Study (Oral session).

[325]. M. Ladetto, ym. Clinical and Molecular Results of the Multicenter Randomized GITMO-III Trial in Poor Risk Follicular Lymphoma (FL) at Diagnosis: Rituximab-Supplemented High-Dose Sequential Chemotherapy (R-HDS) Is Superior to CHOP-R in Molecular Remissions Rate, EFS and PFS (Oral session).

[1892]. F. Lacombe, ym. Assessment of Peripheral Blood (PB) Blast Decrease Rate by Multiparameter Flow Cytometry: A New Prognostic Factor in Acute Myeloblastic Leukemia (AML). A Goelams Study (Poster session).

[2276]. G. R. De Angulo, ym. Absolute Lymphocyte Count Is a Novel Prognostic Indicator in Acute Leukemia: Implications for Risk Stratification and Future Studies (Poster session).

[2287]. S. Boettcher, ym. Sensitivity and Applicability of Six-Color Flow Cytometry Is Comparable to ASO-Primer-Real-Time PCR (RQ-PCR) for Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring

## VIITTEET

[1]. E. J. Kerschen, ym. Mechanisms for Mortality Reduction by Activated Protein C in Severe Sepsis (Plenary session).

[2]. J. M. Rowe, ym. In Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) the Greatest Benefit Is Achieved from an Allogeneic Transplant in First Complete Remission (CR) and an Autologous Transplant Is Less Effective Than Conventional Consolidation/Maintenance Chemotherapy: Final Results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993) (Plenary session).

[3]. G. C. Shaw, ym. Abnormal Expression of Human Mitoferrin (SLC25A37) Is Associated with a Variant of Erythropoietic Protoporphyrin (Plenary session).

[4]. R. F. Schlenk, ym. Gene Mutations as Predictive Markers for Postremission Therapy in Younger Adults with Normal Karyotype AML (Plenary session).

[5]. A. M. Vannucchi, ym. Influence of the Jak2V617F Mutational Load at Diagnosis on Major Clinical Aspects in Patients with Polycythemia Vera (Plenary session).

[6]. H. R. Buller ym. Evaluation of Once Weekly Subcutaneous Idraparinux Versus Standard Therapy with Heparin and Vitamin K Antagonists in the Treatment of Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism - The Van Gogh Investigators (Plenary session).

# TUORETTA TUTKIMUSTIETOA hyytymishäiriöistä

RIITTA LASSILA, OSASTONYLILÄÄKÄRI, DOSENTTI, HYYTYMISHÄIRIÖIDEN OSAAMISKESKUS, HEMATOLOGIA JA HUSLAB

Perinteiseen tapaan noin 20 % ASH:n kokousohjelmasta käsitteli hyytymishäiriöitä. Tämä suhteellisen suuri osuus hematologisessa ohjelmassa painottaa hyytymishäiriöiden kliinistä merkitystä. Tieteellisesti hyytymismekanismeilla on osoitettu monia välittömiä interaktioita maligniteettien, inflammaation ja angiogeneesin kanssa.

Merkittävimmät edistysaskeleet kuluneena vuonna liittyivät enimmäkseen uusien antitromboottisten molekyylien esiinmarssiin etsittäessä varfariinia korvaavia strategioita. Erityisesti hyytymistekijä Xa:n suorat peroraaliset antagonistit, jotka ovat siirtymässä faasi III -vaiheen tutkimuksiin, herättävät kiinnostusta, kun ksimmelagatraani, suora trombiininestäjä ei lunastanutkaan siihen liittyneitä odotuksia epäselvästä syystä aiheutuneen maksatoksisuutensa vuoksi. Se ilmaantui noin 6 prosentille potilaista ja oli useimmiten reversiibeli. Sen katsottiin liittyneen kolmeen kuolintapaukseen, joissa oli taustalla muitakin vaikeita sairauksia kuin maksan toiminnanvaja. Koska 1,2 % väestöstä käyttää varfariinia, "kansanlääkkeelle" asetetaan luonnollisesti erittäin suuret turvallisuusvaatimukset.

Kolme uutta lääkettä on pisimmällä kehityksessä: idraparinuxiksi, antitrombiinista riippuva pitkävaikutteinen hyytymistekijä Xa:n estäjä, dabigatraani, trombiinin suora estäjä ja rivaroksabaani hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Idraparinuxin tulokset syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa raportoitiin Plenary sessiossa (ks. ASH:n helmä). Peroraalisesti vaikuttavien dabigatranin ja rivaroksabaanin prekliinisiä tuloksia on seurattu jo muutaman vuoden ajan ja nyt ne ovat siirtyneet faasi III:n ohjelmaan. Myös muita, vähintään kymmenkunta uutta antitromboottista

molekyyliä on kehitteillä kohti kliinistä käyttöä.

Uusien antitromboottien lisäksi esiteltiin myös keinoja varfariinihoidon yksilölliseen hallintaan. Verihiutaleaktivaation alueelta mielenkiintoisimmat havainnot liittyivät verihiutaleiden erittämisen PF4 -tekijän megakaryopoiesia säätelevään kykyyn.

### UUTTA VANHASTA VARFARIINISTA JA ANTIKOAGULAATIOSTA LAPSILLA

Kaikki tiedämme varfariinihoidon ongelmalliseen metaboliaan ja interaktioihin liittyvät sudenkuopat. Varfariinin metaboliaa säätelevät eräät CYP2C9 -polymorfiat herkitävät potilaita varfariinille ja näiden polymorfioiden kantajilla pienetkin annokset (alle 5-10 mg/viikko) riittävät saavuttamaan tavoitteelliset INR-tasot. Toisaalta K-vitamiinin aineenvaihdunnassa vaikuttavan epoksi-reduktaasin VKORC1 -entsyymin polymorfioista TT vs CC-versioon liittyy kaksinkertainen annostarve.

Soveltamalla farmakogenetiikkaan liittyvää tietoa on voitu välttää varfariinihoidon aloituksessa tapahtuvat ongelmat, joista verenvuotokomplikaatiot tunnetusti sattuvat yleisimmin hoidon ensiviikkoina. FDA on esittänyt, että polymorfia-analyysit olisivat osa varfariinihoidon aloitusalgoritmiä. Tämä edellyttäisi nopeita vastauksia geenianalyysiltä, joiden hinnaksi arvioitiin 100 USD menetelmien käyttöönoton edetessä.



Riitta Lassila

Lasten sinustromboosi on harvinaisen, ja niinpä sen hoidosta kaivataan hyviä ohjeistuksia [276].

Tukoksille yleensä altistavat muut vakavat sairaudet, kuten pahanlaatuiset taudit, vaikeat infektiot, lääketoksisuus ja perinnölliset protromboottiset riskitekijät. Eurooppalainen pediatrien tietopankki selvitti 330 lapsen sinustrom-

boosin uusimiselle altistavia tekijöitä ja havaitsi uusimia ilmaantuvan noin 6 prosentille 6 kk kuluessa edellisen tukoksen jälkeen.

Tukoksille altistivat lapsen ikä, mutta erityisesti vain lyhytaikaisen antikoagulaatiohoidon käyttö ja niiden pikkupotilaiden tapaukset, joissa sinustromboosi ei rekanalisoitunut 3-6 kk kuluessa. Protrombiinin geenivirhe myös altisti residivutoksille sinuksissa. Tutkimushankkeen ”take home message” oli potilaskohtainen tromboosiprofylaksin käyttö tukoksille altistavissa tilanteissa tällä potilasryhmällä, jos ei päädytä pysyvään antikoagulaatioon.

#### UUSIEN ANTIKOAGULAATIOHOITOJEN NÄKYMIÄ

Fondaparinuuksi on antitrombiinista riippuvainen parenteraalinen jo käytössä oleva antikoagulaatiohoito, joka toimii pienimolekyylisen hepariinin tavoin, mutta on edellisiä spesifisempi FXa:n estäjä. Se on profylaksiannoksellaan (2,5 mg) osoittautunut sepelvaltimopotilaan epästabiilin angina pectoriksen hoidossa tehokkaaksi, mutta vuotokomplikaatioiden suhteen turvallisemmaksi vaihtoehdoksi kuin hoitoannoksen enoksapariini.

Idraparinuuksi vapauttaa hyytymistekijä X:n aktivaation estävää molekyyliä tasaisesti viikon aikana ja edellyttää siten kerran viikossa tapahtuvaa annostelua. Idraparinuusin vaikuttavuutta ja turvallisuutta testattiin yli 1200 potilaalla, joilla oli ollut 6 kk antikoagulaatiohoito ja antikoagulaation jatkotarvetta pidettiin harkinnanvaraisena [571]. Verrattuna lumelääkkeeseen idraparinuuksi vähensi tukosresidivejä 3,7 prosentista 1 prosenttiin, mutta aiheutti 3 fataalia verenvuotoa, kun niitä ei esiintynyt lumeryhmässä.

Idraparinuuksi on tehokas, mutta myös vuotokomplikaatioita aiheuttava antikoagulantti. Sen vaikutuksen äkilliseksi kumoamiseksi on kehitetty molekyylin sitominen avidiiniin, johon biotiini voidaan kytkeä in vivo ja seurauksena on antikoagulaatiovaikutuksen kumoutuminen. Vaikutelmaksi kuitenkin jää, että varfariinihoito ei edelleenkaan ole löytänyt selittäjäänsä.

Uusista hyytymistekijä Xa:n estäjistä pisimmällä antitromboottisessa lääkekehityksessä on rivaroksabaani, joka on peroraalisesti annosteltava. ODIXA-DVT ja EINSTEIN-DVT -tutkimukset olivat faasi II:n satunnaistettuja annosvaikutustutkimuksia verrattuna nykyhoitoon [572].

Näihin tutkimuksiin satunnaistettiin 543 ja 613 potilasta syvän laskimotukoksen kolmen ensiviikon ja kolmen ensikuukauden hoidon tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi, käyttäen rivaroksabaania joko kerran tai kahdesti päivässä 20-60 mg vuorokausiannoksin. Alkuhoidossa uusi molekyyli vaikutti turvalliselta ja tehokkaalta kaksi kertaa päivässä annettuna (kokonaisannos 40 mg) nykyhoitoon verrattuna.

Pitkäaikaisiin tutkimuksiin soveltuvaksi annokseksi muotoutui 20 mg kerran päivässä. Myös lonkkaproteesin asennuksen jälkeisessä tromboosiprofylaksissa rivaroksabaani vaikutti kerran päivässä annosteltuna farmakokineettisesti luotettavalta 758 potilaan sarjassa [903]. Annosmonitorointia ei suositeltu, mutta käytännönläheisesti protrombiiniaikamittaukset (suomalaisittain tromboplastiiniaika) suhtautuivat lineaarisesti lääkkeen plasmakonsentraatioihin. Jatkotutkimuksiin soveltuvaksi profylaksiannokseksi valittaneen 10 mg.

Kaikkineen hyytymishäiriöiden perusmekanismien kattava tutkimus ja pyrkimys patogeneettisten mekanismien täydentämiseen sekä uusien hoitomuotojen kehittämiseen tulee jatkuamaan vilkkaana. ■

## Lyhyesti

- Kenneth Mannin työryhmä osoitti monin eri tavoin hyytymismäärytysten haasteet, kun tulkinta perustetaan sitraattiveren käyttöön [1605]. Sitraattiveren rekalsifikaatio saa aikaan automatisoidussa trombografiassa ja tromboelastografiassa (TEG) merkittävästi vähemmän trombiinin muodostusta reaktionä kudostekijälle, kun tulosta verataan kontaktiaktivaation estoon (corn trypsin inhibitor), jolloin kalsium-homeostaasi säilyy intaktina. Havainnolla on arvonsa, kun suunnitellaan uusien antikoagulanttien hoitovasteiden seuranta ja monien kalisumriippuvaisten hyytymistekijäentsyymien ja kofaktorien aikaisempaa fysiologisempia mittausmenetelmiä.

- Mortimer Ponczin työryhmä osoitti, että verihutaleperäisen tekijä 4:n eli PF4:n vapautumisen tai vaikutusten esto voisi lyhentää trombosytopeniaa sytotoksisen terapian jälkeen [93]. Jo aikaisemman näytön perusteella PF4 vaikuttaa olevan megakaryopoieesin negatiivinen säätelijä. Poisto- ja siirtogeenisen hiirimallin avulla, jossa poissuljettiin konsumptio verihutaleiden normaalin eliniän perusteella, osoitettiin, että megakaryosyyttikolonien määrä väheni puoleen, kun PF:n määrää lisätään. Ilmiö voitiin kumota käyttämällä PF4 vasta-ainetta. PF4 poistogeeniset hiiret toipuivat fluorourasiilin aiheuttamasta trombosytopeniasta noin viikossa, kun PF4:n lisääntynyt ekspresio pidensi trombosytopeniaa yli kahdeksi viikoksi ja jälleen vasta-aine nopeutti trombosytopenian korjaantumista. Tuloksilla lienee monia mielenkiintoisia kliinisiä ulottuvuuksia pohdittaessa trombopeiesia.

- Myeloomapotilaiden tiedetään talidomidin ja sen johdosien käytön yhteydessä alistuvan laskimotukoksille. Deksa-metasonin, roksorubisiinin ja erythropoetiinin yhteiskäytössä tukosten ilmaantuvuudeksi arvioidaan 10–20 %. Niinpä hoidon turvallinen toteuttaminen edellyttää tromboosiprofylaksia. Yksi aihetta käsittelevä asiantuntijapaneelin esitys oli posteritasoinen, mutta muut työt jäivät abstraktijulkaisuiksi. Suositeltavaa hoitomuotoa ei ole selvillä, mutta posteriesityksen perusteella asiantuntijapaneeli turvaa eniten asetyylisalisyylihappoon [3571]. 1–2 mg varfarinia päivittäin oli turvallinen ja tukoksia estävä 80 potilaan aineistossa [4101].

- Allekirjoittaneen näkemyksenä on käyttää pienimolekyylisiä hepariinia profylaksiannoksena suuren tukosvaaran potilaille, eli niille joilla on em. lääkkeiden käytön lisäksi muita tukoksille altistavia tekijöitä. Näistä merkittävimpiä ovat immobilisaatio, infektio ja aikaisemmin sairastettu laskimotukos. Lääkinnällinen hoitosukka on aina hyödyksi, ja myös pneumaattinen intermittoiva jalkapuhjapumppu soveltuu tilanteeseen, kun antikoagulaatiohoito vaikuttaa liian suurelta vuotovaaran aiheuttajalta.

#### VIITTEET

[93]. M. P. Lambert, ym. Murine In Vivo Studies Support Platelet Factor 4 as a Negative Autocrine of Megakaryopoiesis with Clinical and Therapeutic Implications (Oral session).

[276]. G. Kenet, ym. European Collaborative Paediatric Database on Cerebral Venous Thrombosis: Risk Factors for Recurrent Venous Thromboembolism (Oral session).

[571]. H. R. Buller ym. Once Weekly Subcutaneous Idraparinux Versus Placebo in the Extended Treatment of Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. The van Gogh Investigators (Oral session).

[572]. H. R. Buller, ym. Once- or Twice-Daily Rivaroxaban for the Treatment of Proximal Deep Vein Thrombosis: Similar Efficacy and Safety to Standard Therapy in Dose-Ranging Studies (Oral session).

[903]. W. Mueck, ym. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Total Hip Replacement: Comparison of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Once- and Twice-Daily Dosing (Poster session).

[1605]. K. G. Mann, ym. Citrate Blood a Century of Artifact (Poster session).

[3571]. B. G. M. Durie, ym. Deep Vein Thrombosis in Myeloma: Estimate of Prevalence and Recommendations for Therapy Based upon a Survey of Members of the International Myeloma Working Group (IMWG) (Poster session).

[4101]. K. C. Miller, ym. Weight Adjusted Low-Dose Warfarin Decreases the Incidence of Thalidomide (T) Associated Venous Thromboembolism (VTE) in Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM) and Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (Publication only).

[5091]. V. H. Jimenez, ym. Thromboprophylaxis with Aspirin for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Thalidomide Plus Dexamethasone: A Preliminary Report (Publication only).

[5119]. R. Baz, ym. Erythropoietic Agents and Venous Thromboembolic Events in Multiple Myeloma Patients Treated with Anthracycline Based Chemotherapy and Immunomodulators (Publication only).

# Myelooman ja KML:n hoito:

## UUSIA MAHDOLLISUUKSIA, UUSIA HAASTEITA

TIMO SIITONEN, DOSENTTI, ERIKOISLÄÄKÄRI, OYS, SISÄTAUTIEN KLINIKKA

### MYELOOMA

Myelooman hoitoon on viime vuosina tullut uusia lääkkeitä, kuten talidomidi ja proteasomin estäjä bortetsomibi (Velcade) sekä viimeisimpänä talidomidin sukulaisaine lenalidomidi (Revlimid). Uudet lääkkeet ovat erityisen tervetulleita myeloomassa, jossa potilaalle käytettyyn lääkehoitoon aina enemmän tai myöhemmin kehittyä resistenssi.

ASH 2006 -kokouksessa esitettiin useita käynnissä olevia tutkimuksia uusien lääkkeiden käytöstä yksin tai yhdistelminä myelooman ensilinjan sekä relapsoituneen tai refraktaarin taudin hoidossa. Seuranta-ajat tutkimuksissa olivat vielä lyhyitä, pisimmilläänkin muutaman vuoden luokkaa.

### LISÄÄ TEHOA LÄÄKEHOITOON

Melfalaani-prednisoloni (MP) -hoito on pitkään ollut kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden standardihoito. Viime vuonna julkaistu satunnaistettu italialaistutkimus osoitti, että yhdistämällä talidomidi MP-hoitoon (MPT) potilaiden elinaikaennustetta voitiin parantaa [Palumbo ym. Lancet 2006; 367: 825-31.]. MPT-hoidolla hoitovasteita saatiin MP-hoitoa useammalla (76 % vs 48 %) ja hoitovasteet olivat laadultaan parempia: täydellinen (CR) tai erittäin hyvä osittainen (VEGF) hoitovaste saavutettiin 40 prosentilla MPT ja 13 prosentilla MP-hoitoa saaneista. MPT-hoidosta onkin nopeasti tullut kantasolusiirtoon soveltumattomien potilaiden uusi standardihoito.

Kokouksessa esitellyillä yhdistelmähoidoilla tähdättiin entistä parempiin hoitovasteisiin. Bortetsomibin on todettu lisäävän kemosenitiivisyyttä ja vähentävän resistenssiä. Tutkimuksia bortetsomibin yhdistämisestä deksametasoniin [796], doksorubiiniin [797], syklofosfamidiin [3537] tai MP-hoitoon onkin käynnissä. Hyvin lupaavilta vai-

kuttivat myös lenalidomidiin pohjautuvat yhdistelmähoidot. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidolla CR tai VGPR-vasteita saatiin jopa yli 60 prosentilla aiemmin hoitamattomilla myeloomapotilailla [798, 800]. Lenalidomidi-deksametasonihoito on jo aiemmin osoitettu tehokkaaksi relapsoituneen ja refraktaarin myelooman hoidossa, jolla indikaatiolla se onkin viime kesänä saanut myyntiluvan USA:ssa. Suomessa lääkkeen myyntilupa toistaiseksi vielä puuttuu, mutta lääkettä on saatavilla valmistajan kautta compassionate use -periaatteen mukaisesti. Relapsoituneessa tai refraktaarissa myeloomassa tehokkaaksi yhdistelmähoidoksi saattaa osoittautua myös MPT-hoidon yhdistäminen bortetsomibiin, jolla vielä toisen linjan hoidoissa saavutettiin yli 40 prosentille potilaista vähintään VGPR [407].

Uusien hoitojen paremmuuden osoittaminen vaatii viime kädessä elinaikahyödyn osoittamisen aiempaan hoitoon verrattuna. Koska tämä vaatii vuosien seuranta, kokouksessa hoidon tehokkuuden mittarina käytettiin usein sen aikaansaamien CR- ja VGPR-vasteiden määriä. Vaikka CR:n saavuttaminen on yleensä hyödyllistä, se ei kuitenkaan aina lääkehoitotutkimuksissa johda lisääntyneeseen elinaikahyötyyn. Hyvä esimerkki tästä on viime vuonna julkaistu yhdysvaltalaisstudium, jossa talidomidia käytettiin muun hoidon lisänä ennen autologista kantasolujensiirtoa ja edelleen siirron jälkeen ylläpitohoitona.

Talidomidin lisääminen hoitoon aikaansai vertailuhoitoa enemmän täysiä vasteita ja tautivapaa elinaikakin oli pitempi, mutta kokonaiselinajassa ei ollut eroa johtuen lisääntyneestä hoitoresistenssistä myelooman relapsoituneessa [Barlogie B, ym. N Engl J Med 2006; 354: 1021-30]. Tehon lisäksi uusien hoitojen käyttöönottoon vaikuttaa myös



Timo Siitonen

lääkehoidon toksisuus. Kokouksessa esitellyissä yhdistelmähoidoissa oli kuitenkin usein voitu pienentää yksittäisten lääkkeiden annosta, ja kun yhdistelmässä käytettävien lääkkeiden toksisuusprofiilit ovat hieman erilaisia, lääkkeiden siedettävyyden yhdistelmähoidoissakin oli kohtuullisen hyvä [407]. Uusista lääkkeistä lenalidomidin neuropatiariski on osoittautunut merkittävästi talidomidia pienemmäksi. Se aiheuttaa kuitenkin neutropeniaa yli puolelle, trombosytopeniaa kolmasosalle ja ihottumaa joka kymmenennelle potilaalle [800]. Talidomidihoidon tapaan myös lenalidomidihoidoissa vaatii tromboosiprofylaksian.

### HYVÄN HOITOVASTEEN MERKITYS AUTOLOGISEEN KANTASOLUJENSIIRTOON SOVELTUVILLA POTILAILLA

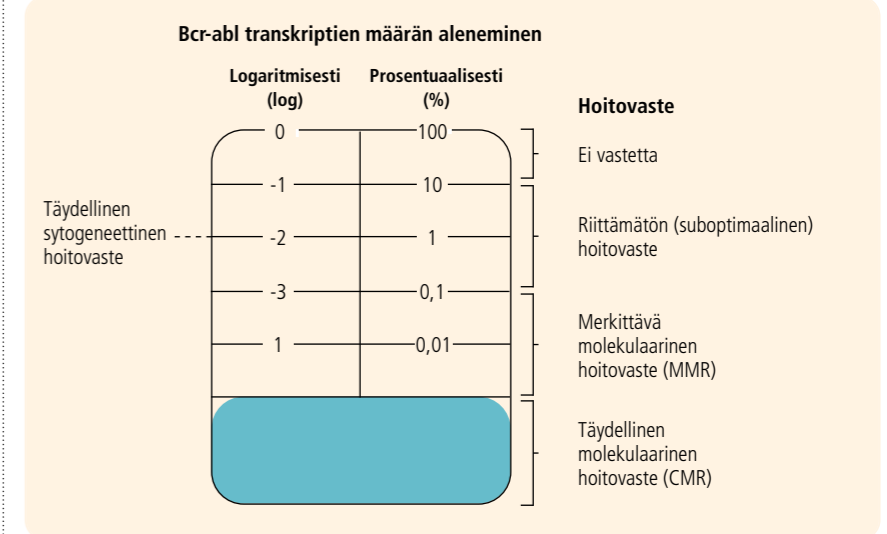
Varmaa näyttöä ennen kantasolusiirtoa saatavan erittäin hyvän hoitovasteen (CR+VGPR) merkityksestä elinaikahyödyn ennakoijana ei vielä ole. Rans-

kalaiset olivatkin käynnistäneet satunnaistetun tutkimuksen, jossa perinteistä VAD-hoitoa verrattiin bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoidon autologisen kantasolusiirron induktiohoitona [56]. CR ja VGPR saavutettiin bortetsomibi-deksametasonihoidolla merkittävästi VAD-hoitoa useammin (43 % vs 26 %), mutta lyhyen seuranta-ajan vuoksi tietoja elinaikahyödyistä ei vielä ollut.

Autologisen kantasolujensiirron jälkeen saavutetulla CR:lla sitä vastoin on tärkeä merkitys elinaikaennusteelle. M.D. Andersonin syöpäkeskuksessa oli asiaa selvitetty tutkimalla retrospektiivisesti suuri joukko autologisen kantasolusiirron läpikäyneitä potilaita [403]. Ennen siirtoa potilaat saivat deksametasonipohjaista hoitoa, jolla CR saavutettiin 8 prosentilla ja osittainen hoitovaste (PR) 53 prosentilla potilaista. 39 % potilaista ei reagoi hoitoon. PR-vasteen saaneista potilaista 34 prosentilla hoitovaste muuttui autologisella kantasolusiirrolla CR:ksi. Alkuvaiheen deksametasonihoitoon reagoimattomista potilaista autologinen siirto aikaansai CR:n 14 prosentille ja PR:n 51 prosentille. Eloönjäämisennuste oli huonoin hoitoon reagoimattomassa taudissa (2 vuotta). PR:n saavuttaneet elivät 4,3 vuotta. Vaikka PR-vastetta ei aina saatukaan muutettua CR:ksi autologisella siirrolla, siirto vähensi PR:ssa tautimassaa lisäten elinaikaa vuodella. CR:n saavuttaneilla keskimääräinen elinaika oli noin 10 vuotta, eikä siihen vaikuttanut, missä vaiheessa CR oli saavutettu (ennen vai jälkeen autologisen kantasolusiirron). Myelooman alkuhoitoon riittämättömästi reagoiva potilas hyötyi siten selvästi autologisesta siirrosta. Suurin hyöty saavutettiin potilailla, joilla tauti saatiin siirrolla CR:aan.

### MITEN PARAS MAHDOLLINEN HOITOVASTE SAAVUTETAAN AUTOLOGISEEN KANTASOLUJENSIIRTOON SOVELTUVILLA POTILAILLA?

Myelooman hoitaminen kahdella peräkkäisellä autologisella kantasolusiirrolla on todettu satunnaistetussa ranskalaisessa tutkimuksessa parantavan elinaikaennustetta etenkin niillä, jotka eivät saavuta hyvää hoitovastetta (CR tai VGPR) ensimmäisen siirron jälkeen [Attal M,



Kuva 1: Hoitovaste ilmaistuna bcr-abl lähetti-RNA transkriptien määrän alenemana.

ym. N Engl J Med 2003; 349: 2495-502]. Kokouksessa italialaiset raportoivat tutkimuksestaan, jossa satunnaistetusti verrattiin kahta korkea-annoksella melfalaanilla (200 mg/m<sup>2</sup>) tehtyä autologista kantasolusiirtoa kahteen keskikorkealla melfalaaniannoksella (100 mg/m<sup>2</sup>) tehtyyn siirtoon [55].

Korkea-annos melfalaania saaneilla potilailla mukosiittia ja suolitoksisuutta oli merkittävästi enemmän, infektiot eivät kuitenkaan olleet selvää eroa. Kolmen vuoden seurannassa korkea-annoksista melfalaania saaneissa ryhmässä tautivapaa aika oli hieman pitempi, mutta tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä kokonaiselinajassa ei ollut. Seuranta-aika on kuitenkin lopullisten päätelmien tekoon vielä liian lyhyt. Jos kahden autologisen kantasolusiirron jälkeen potilaalla on vielä merkittävää jäännöstautia (CR:a tai VGPR:a ei ole saavutettu), jäännöstautia tulisi vastikään julkaistun satunnaistetun ranskalaisstudiumin mukaan hoitaa talidomidilla (tai talidomidi-deksametasonin kombinaatiohoidolla), kunnes hyvä hoitovaste (vähintään VGEF) saavutetaan [Attal M, ym. Blood 2006; 108:3289-94].

Jäännöstaudin hoito parantaa hoitovasteen laatua, potilaiden tautivapaata elinaikaa sekä kokonaiselinajaa. Tunisiassa on jäännöstaudin hoitoon liittyen menossa mielenkiintoinen tutkimus [59]. Siinä myeloomapotilaat on satunnaistettu saamaan joko kaksi peräkkäistä autologista kantasolusiirtoa ilman siirron jälkeistä ylläpitohoitoa tai yksi auto-

loginen siirto, jonka jälkeen jatketaan 100 mg:n talidomidi annoksella 5 kuukauden ajan ja toiseen siirtoon edetään vasta kun tauti relapsoituu. Jälkimmäisessä ryhmässä on tällä hetkellä trendi parempaan tautivapaaseen elinaikaan, mutta tutkimuksen seuranta-aika oli toistaiseksi vasta kaksi vuotta.

Suurimman hyödyn kahdesta peräkkäisestä siirrosta saavuttavat potilaat, joilla on normaali karyotyyppi. Jos potilaalla on sytogeneettisena muutoksena kromosomi 13 deleetio tai translokaatio (4;14), hoitovaste on autologisen kantasolusiirtohoiton jälkeen lyhyt eikä jäännöstaudin hoito talidomidilla paranna juuri ennestettä. Sekä lenalidomidi että bortetsomibi ovat osoittautuneissa varsin tehokkaiksi deleetio 13-muutoksen omaavien potilaiden hoidossa [800], mutta jälleen pitkäaikaisseurannat puuttuvat.

Toivottavasti jo seuraavaan ASH:n kokoukseen mennessä on kehitetty uusi selkeä myeloomaan hoitoa ohjaava riskiluokitus, joka huomioisi myös sytogenetiikan. Myeloomaa hoitavat lääkärit odottavat myös jo malttamattomina tuloksia meneillä olevista tutkimuksista koskien kevytesihitoisen allogeenisen kantasolusiirron asemaa myelooman hoidossa.

### KML

#### MITÄ IMATINIBITUTKIMUKSISTA ON OPITTU?

Vastikään julkaistun IRIS-tutkimuksen viiden vuoden seurantalukokset oli-

vat hämmästyttävän hyvät [Druker BJ, ym. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17]. Tutkimuksessa aiemmin hoitamattomat KML-potilaat saivat imatinibia keskimäärin 400 mg:n vuorokausiannoksella. Viiden vuoden seurannassa vain 7 % potilaista oli edennyt kiihtyneeseen vaiheeseen tai blastikriisiin, ja kaiken kaikkiaan vain 17 % oli relapsoitunut. Hyvän hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden määrän todettiin seurannan kuluessa lisääntyvän: 12 kk hoidon alusta täydellisiä sytogeneettisiä hoitovasteita todettiin 69 prosentilla, mutta 5 vuoden kuluttua jo 87 prosentilla potilaista. Myös merkittävien molekylaaristen hoitovasteiden (MMR) määrä lisääntyi seurannan kuluessa: vuoden kohdalla MMR todettiin 40 prosentilla ja 5 vuoden kuluessa 75 prosentilla potilaista.

Hoidon tulos olikin paras potilailla, joilla MMR saavutettiin 12–18 kk sisällä hoidon aloituksesta. Heillä tauti pysyi seurannassa kroonisessa vaiheessa etenemättä kenelläkään kiihtyneeseen tai blastikriisivaiheeseen. Kokouksessa australialainen tutkijaryhmä esitti tuloksia tutkimuksestaan, jossa oli selvitetty täydellisten molekulaaristen vasteiden (CMR) määrää imatinibilla hoidetuilla [430]. CMR-vasteen rajana pidettiin bcr-abl transkriptin määrän pienenemistä alle 4,5 logaritmiyksikköä alkutilanteeseen nähden (Kuva 1).

Kolme vuotta hoidon alusta CMR:n oli saavuttanut vain 7 % potilaista. Tämän jälkeen CMR-vasteiden määrä alkoi lisääntyä. Viiden vuoden kohdalla CMR todettiin jo 34 prosentilla ja kuuden vuoden kohdalla yli 40 prosentilla potilaista. Kukaan CMR-vasteen saaneista ei menettänyt sitä seurannan kuluessa, mutta MMR-vasteen menetyksiä tässä tutkimuksessa todettiin 8 prosentilla. Ranskalaiset raportoivat havainnotaan liittyen imatinibin lopettamiseen CMR-vasteessa [2154]. Kun viideltätoista keskimäärin kaksi ja puoli vuotta PCR-negatiivisina olleelta KML-potilaalta lopetettiin imatinibi, seitsemällä CMR-vaste säilyi noin kahden vuoden seurannan aikana. Jatkoseuranta näyttää, voidaanko osalla näistä potilaista tauti katsoa jopa parantuneeksi.

Kaikki potilaat eivät kuitenkaan saavuta hyvää sytogeneettistä tai molekulaarista hoitovastetta. Tauti on primaariresistentti, jos täydellistä sytogeneet-

tista hoitovastetta ei saavuteta missään vaiheessa (13 % imatinibihoidetuista). Plasman imatinibipitoisuuksien on todettu korreloivan hyvän hoitovasteen saavuttamiseen ja plasmapitoisuuksien mittaamisesta huonon hoitovasteen yhteydessä saattaa olla apua [2141].

Myös tautisolujen herkkyys imatinibille vaihtelee. Synnä voivat olla erot tautisolujen kyvyssä pumpata imatinibia OCT-1-pumpun avulla solun sisälle. Sekundaariresistenssissa aiemmin saavutettu täydellinen sytogeneettinen hoitovaste menetetään (< 10 % imatinibihoidetuista). Noin puolella näistä potilaista todetaan abl-kinaasin mutaatio. Hoitovasteen menetyksiä todetaan eniten kolmen ensimmäisen vuoden aikana hoidon alusta, sen jälkeen tautiprogressio IRIS-tutkimuksen perusteella alkaa pienenemään [Druker BJ, ym. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17].

#### IMATINIBIRESISTENSIN MURTAJAT

Dasatinibi ja nilotinibi ovat toisen sukupolven tyrosiinikinaaseja. Dasatinibin rakenne poikkeaa imatinibista. Se on 300 kertaa imatinibia tehokkaampi abl-kinaasin estäjä in vitro ja se estää myös SCR-kinaasia. Nilotinibi on imatinibista kehitetty molekyyli, mutta sitä 25 kertaa tehokkaampi. Molemmat ovat tehokkaita valtaosalla niistä KML-potilaista, joilla on imatinibiresistenssia aiheuttava abl-kinaasin mutaatio, ellei mutaationa ole T315I [748, 749].

Molemmista lääkkeistä oli kokouksessa esittänyt hoitotuloksia yli 300 KML-potilaan aineistona [164, 165]. Näissä tutkimuksissa dasatinibilla tai nilotinibilla oli hoidettu kroonisen vaiheen KML-potilaita, jotka olivat imatinibiresistenttejä tai jotka eivät voineet käyttää imatinibia siedettävyysongelmien takia. Molemmilla lääkkeillä saavutettiin lähes kaikilla potilailla hematologinen hoitovaste. Täydellinen sytogeneettinen hoitovaste todettiin 35–50 prosentilla potilaista. Sivuvaikutuksina noin puolella ilmeni neutro- ja trombosytopeniaa.

Dasatinibihoidetuista suolikanavan oireita ja päänsärkyä esiintyi 20–30 prosentilla ja joka neljännellä potilaalle kehittyi pleuraeffuusio, joka kuitenkin korjautui diureetilla, steroidilla tai pleura-punktiolla vaatimatta yleensä pysyvää lääkehoidon lopetusta [2164]. Muutamalla prosentilla nilotinibia saavista

potilaista raportoitiin merkittävää QT-ajan pitenemistä. Sivuvaikutusten takia dasatinibin annosta 70 mgx2 jouduttiin pienentämään 70 prosentilla potilaista ja nilotinibihoito lopettamaan 20 prosentilla enneaikaisesti.

Dasatinibilla ja nilotinibilla näyttäisi olevat imatinibia enemmän sivuvaikutuksia (esimerkiksi IRIS-tutkimuksessa imatinibihoitoon keskeytti vain 4 % sivuvaikutusten takia), mutta se voi osittain johtua tutkimusten erityyppisistä potilasmateriaaleista. Eräissä kokouksissa esitetyssä tutkimuksessa oli etsitty dasatinibin optimaalista hoitoannosta KML:n kroonisessa vaiheessa vertaamalla keskenään 50 mg x 2, 70 mg x 2, 100 mg x 1 ja 140 mg x 1 annostelua [166].

Kuuden kuukauden seurannassa hoitovasteissa ei ryhmien välillä ollut eroa, mutta dasatinibia 100 mg x 1 annoksella käyttäneillä sivuvaikutuksia oli vähiten. Jos pitempi seuranta vahvistaa tuloksen, nykyisiä dasatinibin annossuosituksia joudutaan tarkistamaan. Dasatinibia oli myös satunnaistettu verrattu suuriannokseen imatinibihoitoon (800 mg) potilailla, jotka olivat imatinibin vakioannokselle (400 mg) resistenttejä [167]. Sekä täydellisten sytogeneettisten että merkittävien molekylaarisien hoitovasteiden määrä oli dasatinibiryhmissä selkeästi suurempi. KML:n edettyä imatinibihoitoon aikana kiihtyneeseen vaiheeseen merkittäviä hematologisia vasteita saadaan dasatinibilla vielä 63 prosentilla ja täydellisiä sytogeneettisiä vasteita 28 prosentilla potilaista [2160]. Blastikriisivaiheessakin dasatinibilla jopa kolmasosa potilaista saadaan sytogeneettiseen remissioon, joskin hoitovasteen kesto on tuolloin yleensä lyhyt [745].

Vaikka dasatinibi on vasta hiljattain saanut myyntiluvan Suomessa ja nilotinibin myyntilupaa ollaan parhailaan hakemassa, kokouksessa esitettiin jo alustavia tutkimustuloksia näitäkin uudempien tyrosiinikinaasien käytöstä KML:n hoidossa [163, 168]. Erityisen mielenkiintoista näissä SRC/ABL- ja Aurora-kinaasin estäjissä oli, että ne näyttävät tehoavan myös imatinibi-, dasatinibi- ja nilotinibi-resistenttiin T315I-mutaatioon. ■

#### VIITTEET

[55]. A. Palumbo, ym. A Prospective, Randomized, Phase III Study of Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) Versus Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL100) in Newly Diagnosed Myeloma Patients (Oral session).

[56]. J.-L. Harousseau, ym. VELCADE/Dexamethasone (Vel/Dex) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): An Interim Analysis of the IFM 2005-01 Randomized Multicenter Phase III Trial (Oral session).

[59]. A. Abdelkefi, ym. Timing of Second Autologous Transplantations in Multiple Myeloma: Results of a Multicenter Sequential Randomized Clinical Trial (Oral session).

[163]. F. Giles, ym. MK-0457, a Novel Aurora Kinase and BCR-ABL Inhibitor, Is Active Against BCR-ABL T315I Mutant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) (Oral session).

[164]. M. Bacarani, ym. Efficacy of Dasatinib in Patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CP-CML) Resistant to or Intolerant of Imatinib: Updated Results of the CA180013 'START-C' Phase II Study (Oral session).

[165]. P. le Coutre, ym. A Phase II Study of Nilotinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Administered to Imatinib-Resistant and -Intolerant Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) (Oral session).

[166]. A. Hochhaus, ym. Dasatinib 50mg or 70mg BID Versus 100mg or 140mg QD in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Resistant or Intolerant to Imatinib: Results of the CA180-034 Study (Oral session).

[167]. N. Shah, ym. Dasatinib vs Escalated Dose of Imatinib (im) in Patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Resistant to Imatinib: Results of the CA180-017 START-R Randomized Study (Oral session).

[168]. J. Cortes, ym. A Phase 1/2 Study of SKI-606, a Dual Inhibitor of Src and Abl Kinases, in Adult Patients with Philadelphia Chromo-

some Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Relapsed, Refractory or Intolerant of Imatinib (Oral session).

[377]. J.-J. Kiladjan, ym. Role of JAK 2 Mutation Detection in Budd-Chiari Syndrome (BCS) and Portal Vein Thrombosis (PVT) Associated to MPD (Oral session).

[403]. M. Wang, ym. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma (Oral session).

[407]. A. Palumbo, ym. Combination of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) for Relapsed Multiple Myeloma: Results of a Phase I/II Clinical Trial (Oral session).

[430]. S. Branford, ym. Increasing Frequency and Marked Stability of Complete Molecular Response Is Observed in Imatinib-Treated CML Patients with Long-Term Follow Up (Oral session).

[431]. S. Pye, ym. Imatinib and Pregnancy (Oral session).

[745]. G. Martinelli, ym. Dasatinib Efficacy and Safety in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia in Lymphoid (CML-LB) or Myeloid Blast (CML-MB) Phase Who Are Imatinib-Resistant (Im-r) or -Intolerant (Im-i) (Oral session).

[748]. M. C. Muller, ym. Response to Dasatinib after Imatinib Failure According to Type of Preexisting BCR-ABL Mutations (Oral session).

[749]. A. Hochhaus, ym. Hematologic and Cytogenetic Response Dynamics to Nilotinib (AMN107) Depend on the Type of BCR-ABL Mutations in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) after Imatinib Failure (Oral session).

[796]. S. Jagannath, ym. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Bortezomib Alone and in Combination with Dexamethasone as Frontline Therapy for Multiple Myeloma (Oral session).

[797]. R. Z. Orlowski, ym. Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin as Induction Therapy for Adult Patients with Symptomatic

Multiple Myeloma: Cancer and Leukemia Group B Study 10301 (Oral session).

[798]. M. Lacy, ym. Lenalidomide Plus Dexamethasone (Rev/Dex) in Newly Diagnosed Myeloma: Response to Therapy, Time to Progression, and Survival (Oral session).

[800]. A. Palumbo, ym. Oral Revlimid(R) Plus Melphalan and Prednisone (R-MP) for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of a Multicenter Phase I/II Study (Oral session).

[2141]. S. Picard, ym. Trough Plasma Imatinib Concentrations Are Associated with Both Cytogenetic and Molecular Responses to Standard-Dose Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia (Poster session).

[2146]. E. Atallah, ym. Congestive Heart Failure Is a Rare Event in Patients (pts) Receiving Imatinib Therapy (Poster session).

[2154]. F.-X. Mahon, ym. Imatinib Mesylate Discontinuation in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Complete Molecular Remission: An Update Follow Up (Poster session).

[2160]. J. Cortes, ym. Dasatinib in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia in Accelerated Phase (AP-CML) That Is Imatinib-Resistant (im-r) or -Intolerant (im-i): Updated Results of the CA180-005 'START-A' Phase II Study (Poster session).

[2164]. A. Quintas-Cardama, ym. Pleural Effusion in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Treated with Dasatinib after Imatinib Failure (Poster session).

[2700]. M. Rondoni, ym. FIP1L1-PDGFRalpha Positive Hyperproliferative Syndrome (HES). The Response to Imatinib (IM) Is Durable. A Report of 21 Patients with a Follow-Up of 12 to 67 Months (Poster session).

[3537]. F. E. Davies, ym. The Combination of Cyclophosphamide, Velcade and Dexamethasone (CVD) Induces High Response Rates with Minimal Toxicity Compared to Velcade Alone (V) and Velcade Plus Dexamethasone (VD) (Poster session).

## Lyhyesti

- Imatinibiin liittyvä kongestiivinen vajaatoiminta on harvinainen sivuvaikutus (enintään 1,8 % KML-potilaista). Pahenevat sydänongelmat ovat kuitenkin mahdollisia, etenkin jos niitä on esiintynyt jo ennen imatinibihoitoa [2146].

- Imatinibin käyttöä raskauden aikana tulee välttää. 22 prosentilla raskauden aikana imatinibihoitoa käyttäneistä todettiin spontaaneja keskenmenoja ja 10 prosentilla sikiöpämuodostumia. Kuitenkin 50 % raskauksista päättyi ongelmitta terveen lapsen syntymään [431].

- JAK2 -mutaation tutkiminen on hyödyllistä etsittäessä syytä Budd-Chiarin syndroomalle tai vena portaen tromboosille. Kun myeloproliferatiivinen tauti osoittautui aiemmillä tutkimuksilla näiden etiologiaksi 30 prosentilla, JAK2 -mutaatio tutkimisen jälkeen myeloproliferatiivisen taudin diagnoosi voitiin asettaa Budd Chiarin syndroomassa 60 prosentille ja vena portaen tromboosissa 49 prosentille potilaista [377].

- Imatinibilla saatu hoitovaste näyttää FIP1L1-PDGFR positiivisessa hyperproliferatiivisessa syndroomassa oleva pitkäaikaisseurannassa pysyvää. 21 potilaan aineistossa, jossa potilaista oli seurattu pisimmillään jopa viisi vuotta, yhdenkään tauti ei seurantaajan kuluessa aktivoitunut [2700].

# AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA – uutta uusista ja vanhoista lääkkeistä

ERKKI ELONEN, DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI, HYKS HEMATOLOGIAN KLINIKKA



Erkki Elonen

## JOHDANTO

Parin viimeisen vuosikymmenen aikana akuutti myeloiden leukemian hoitotulokset ovat parantuneet merkittävästi. Edistyneet tukihoidot ovat mahdollistaneet intensiivisen kemoterapian ja kantasolujensiirrot. Kehityksestä ovat eniten hyötynneet ne potilaat, joilla on ollut akuutti promyelosyyttileukemia tai pienen tai keskiskisyyttileukemian tai keskiriskin sytogeneettinen poikkeavuus. Edistyminen on ollut vähäistä iäkkäiden ja monisairaiden potilaiden hoidossa sekä niillä, joilla on suuren riskin karyotyypinmuutos, myelodysplasian kautta kehittynyt AML tai sekundaarinen AML. Kaikissa potilasryhmissä tarvitaan kuitenkin tehokkaampia ja vähemmän toksisia hoitoja.

Tehokkaimmilla AML-lääkkeillä saavutetaan täydellinen morfologinen remissio 20–50 prosentilla potilaista,

jos hoito annetaan monoterapiana. Pysyvät paranemiset ovat harvinaisia. Toistaiseksi lähes kaikissa aggressiivisissa hematologisissa maligniteeteissa parhaat tulokset on saavutettu yhdistelmähoitojen avulla. Pahanlaatuisten solujen kasvun on turvattu monien signaaliteiden ja apoptoosiresistenssin avulla, eikä yhdellä toistaiseksi käytössä olevalla vaikutusmekanismilla voida näitä kattaa riittävästi. Monimuotoinen lääkeresistenssi on usein jo sisäänrakennettuna pahanlaatuisuuden patogeneesissa. Leukeemiset kantasolut ovat vielä huonosti tunnettu mutta tärkeä ongelma-kohta hoitojen kehittämisessä.

## RISKIRYHMÄT AML:SSA

Riskiryhmäluokittelu ja mahdollinen riskinmukainen hoito on monissa aineistoissa toteutettu yksinomaan kromosomilöydöksen perusteella. Jako riskiryhmiin eri keskuksissa ei kuitenkaan ole täysin yhdenmukainen (Mrozek ym., Blood Rev 2004; 18: 115-136). Kliinisen kokemuksen ja monien aineistojen perusteella tiedetään, että muitakin tärkeitä ennustetekijöitä on, esimerkiksi ekstramedullaarinen leukemia tai suuri tautitaakka. Näiden keskinäinen merkitys ja suhde karyotyypinmuutoksiin on kuitenkin vaikeasti arvioitavissa. Riskiryhmäluokittelu on tärkeä erityisesti remission päässeiden potilaiden konsolidatiohoitojen valinnassa sekä selvitetäessä mahdollisten kokeellisten hoitojen tarpeellisuutta ja eettisyyttä.

Perustuen MRC:n AML10 ja AML12-tutkimusten 1937 remission päässeiden AML-potilaan aineistoon Burnett ja työtoverit laativat matemaattisen

ennustemallin. Tämän avulla he jakoivat potilaat pienen, keskisuuren ja suuren riskin ryhmiin, joissa viisi vuotta elossa oli 63 %, 47 % ja 24 % potilaista [18]. Ikä, karyotyyppi, valkosolujen määrä, miessukupuoli, sekundaarinen AML, suboptimaalinen vaste 1. induktiohoitoon olivat kaikki itsenäisiä ennustetekijöitä. Uuden luokittelun perusteella keskisuuren riskin potilaiden osuus pieneni 68 prosentista 59 prosenttiin, ja mikä tärkeintä, suuren riskin potilaiden osuus suureni 17 prosentista 27 prosenttiin. Näiden osuus on kuitenkin edelleen pienempi kuin alustavan tarkastelun mukaan suomalaisessa AML2003 -aineistossa.

Schlenck ja työtoverit esittivät tuloksia AML:n riskinmukaisesta hoidosta 871 alle 60-vuotiaalla potilaalla [14]. Tutkimusajatus oli hyvin samanlainen kuin kotimaisessa AML2003 -ohjelmassamme. Potilaat jaettiin pienen, keskisuuren ja suuren riskin ryhmiin kromosomilöydöksen ja induktiohoidon vasteen mukaan. Erona monesti esitettyyn riskiluokitteluun oli se, että inv(16) -potilaat luokiteltiin keskisuuren eikä pienen riskin ryhmään. Kaikissa aineistoissahan näiden potilaiden ennuste ei ole ollut erityisen hyvä, mikä saattaa johtua mm. erilaisista hoidoista ja c-KIT -mutaatiofrekvenssin eroista eri tutkimuksissa.

Pienen riskin potilaat (kromosomiranslokaatio 8;21) hoidettiin kemoterapialla. Keskisuuren riskin potilaalle tehtiin allogeeninen kantasolujensiirto, jos heillä oli sopiva sisarusluovuttaja, muuten he saivat randomisaation mukaan kemoterapiaa tai autologisen siirron,

jos karyotyyppi oli normaali tai ilman randomisaatiota autologisen siirron, jos karyotyyppi oli patologinen. Suuren riskin potilaalle tehtiin allogeeninen siirto sukulais- tai rekisteriluovuttajalta, jos mahdollista.

Remissioon pääsi 70 % ja neljä vuotta elossa oli 40 % potilaista, t(8;21) potilaista 75 %. Potilaista, joilla oli normaali karyotyyppi, elossa ja remissiossa oli 63 % niistä, joilla oli sopiva sisarusluovuttaja, 38 % autologisen siirron saaneista ja 46 % kemoterapialla konsolidoiduista potilaista. Relaboitu-neista potilaista osa voitiin hoitaa rekisteriluovuttajalta saadun siirteen avulla, eikä tilastollisesti merkitsevää elinai-kaeroa näiden ryhmien välillä todettu. Autologinen siirto ei tässäkin aineistossa näyttänyt voivan korvata yhtä intensiivistä kemoterapiakuuria.

Suuren riskin potilaista 58 prosentille voitiin tehdä allogeeninen siirto. Elossa oli sisarusluovuttajan saaneista 29 %, rekisterisiirron saaneista 28 % ja vain 5 % niistä, joille allogeenista siirtoa ei voitu tehdä. Tulos on yhdenmukainen vallitsevan käsityksen kanssa. Perinteisellä kemoterapialla hoidetuista suuren riskin potilaista vain harva saavuttaa pitkäaikaisremission ja paranee.

## GEMTUTSUMABIOTSOGAMISIINI – SUUNNATTU SOLUNSALPAAJAHOITO

Gemtutsumabiotsogamisiini (GO) on myeloidisissa soluissa yleistä (85–90 prosentissa AML:ista) CD33-molekyyliä vastaan suunnatun vasta-aineen ja voimakkaan solunsalpaajan kaliseamisiin yhdistelmähoitoon. Vasta-aineen avulla solunsalpaaja saatetaan kosketuksiin leukemiasolun kanssa, solu fagosytoi lääkkeen, joka sitten aiheuttaa DNA:n vaurion ja solun kuoleman. CD33-molekyylistä, GO:n vaikutusmekanismista ja lääkeresistenssistä on julkaistu runsaasti uutta tietoa (esim. Walter ym. Blood 2005; 105: 1295-1302 ja Blood 2007 Jan 16 epub).

Valmiste hyväksyttiin Yhdysvalloissa sellaisten yli 60-vuotiaiden relaboitu-neiden AML-potilaiden hoitoon, joille ei katsottu voitavan antaa tavanomaista kemoterapiaa. Tällaisessa potilasaineistossa noin 30 % saavutti morfologisen remission, osalla tosin trombosyytti-arvo ei toipunut normaaliksi (CRp). Euroopassa tätä valmistetta ei

ole vielä rekisteröity vertailevien tutkimusten puuttuessa. Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat sytopeniat, maksan arvojen nousu sekä maksan sinusoidaalinen obstruktiioireyhtymä (veno-okklusiivinen tauti, VOD). VOD:n riski on merkittävä, jos GO-hoito annetaan alle 3 kk ennen tai jälkeen kantasolujensiirron sekä tioguaninihoidon yhteydessä.

Burnett ja työtoverit esittivät varhaisia tuloksia suuresta englantilaisesta MRC:n AML15 tutkimuksesta [13]. Tutkimuksessa on useita randomisoituja. Induktihoito on joko daunorubiini + sytarabiini (DA), daunorubiini + sytarabiini + etoposidi (ADE) tai fludarabiini + sytarabiini + idarubiini + filgrastiimi (FLAG-Ida). Kaikkiaan annettiin 4 hoitoa. Ensimmäisessä ja kolmannessa hoidossa potilaat (n = 1115, ikä 0–71 v) satunnaistettiin joko saamaan tai olemaan ilman GO 3 mg/m<sup>2</sup> -hoitoa.

Remissioon pääsi 85 % potilaista, mikä kuvastaa kohtalaisen hyväennusteista potilasaineistoa (92 prosentilla oli de novo AML, suorituskyky oli 0 tai 1 95 prosentilla ja suuren riskin kromosomimuutos oli vain 14 prosentilla potilaista). GO ei vaikuttanut remission, refraktariin potilaiden tai induktiohoitoon menehtyneiden osuuteen. Mukosiitti ja transaminaasien nousu olivat tavallisempia ja trombosyyttisiirtojen tarve oli suurempi GO-ryhmässä.

Merkittävin tulos oli relapsien määrän väheneminen GO-ryhmässä. Kolmen vuoden kohdalla GO-ryhmässä 37 % ja verrokkiryhmässä 52 % potilaista oli relaboitu (p = 0,01) ja tauditon elossa 3 vuoden kohdalla oli 51 % GO-ryhmässä ja 40 % verrokkiryhmässä (p = 0,008). Tilastollisesti merkitsevää elinai-kaeroa ei vielä ollut osoitettavissa, 3 vuoden kohdalla elossa oli 53 % GO-ryhmässä ja 46 % verrokkiryhmässä. Yhteenvetona voidaan todeta, että pieni annos GO on annettavissa tavanomaisen kemoterapian yhteydessä ilman kohtuutonta toksisuuden lisääntymistä ja että GO vähentää relapseja. Elinaikahyödyn selvittämiseksi tarvitaan pidempi seuranta-aika.

## FLT3:N ESTÄJÄT AML:N HOIDOSSA

FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) on tyrosiinikinaasireseptori, joka toimii

autonomisesti joko pienen DNA-duplikaation tai pistemutaation seurauksena 25–33 prosentilla AML-potilaista. Kinaasiaktiivisuus johtaa soluproliferaatioon. Potilailla on usein leukosytoosia ja huonompi elinajan ennuste kuin muilla AML-potilailla (ks. Pelliniemi ja Porkka). Huonompi ennuste on erityisesti niillä, jotka ovat menettäneet myös toisen normaalisti toimivan FLT3-reseptorigeenin alleelin.

FLT3:n rakenteen selvittäminen on tehnyt mahdolliseksi syntetisoida FLT3-reseptorin estäjiä. Jotkut näistä ovat ehtineet jo kliinisiin tutkimuksiin, kuten lestaurtinibi (CEP-701) ja N-bentsoyylisytarabiini (PKC412). Monia tyrosiinikinaasireseptoreita salpaava sunitinibi (SU112248) on rekisteröity metastasoituneen munuaissyövän ja gastrointerstinaalisen stroomakasvaimen hoitoon. Sorafenibi on myös rekisteröity levinneen munuaissyövän hoitoon.

N-bentsoyylisytarabiini (PKC412) on pienimolekyylinen tyrosiinikinaasien estäjä, joka vaikuttaa paitsi FLT3:een myös useisiin muihin reseptoreihin kuten VEGFR-2, c-kit, PDGFR-alfa ja -beta sekä proteiinikinaasi C (PKC). 20:stä refraktaria tai relaboitunutta, FLT3-positiivista AML-potilasta monoterapiana hoidettaessa kolmella luuytimen blastien määrä väheni alle 5 prosenttiin, kliininen hyöty saavutettiin kolmasosalla ja blastien väheneminen veressä 70 prosentilla potilaista (Stone ym., Blood 2005; 105: 54-60).

Mielenkiintoista on, että FLT3-estäjien vaikutus monien perinteisten lääkkeiden, mm. daunorubiiniin ja sytarabiiniin, kanssa on synergistinen. Synergiaa on kuvattu myös lämpösokkiproteiini-90 (HSP90) -estäjien ja mTOR-estäjien kuten rapamysiinin kanssa. N-bentsoyylisytarabiiniin ja daunorubiiniin vaikutus voi olla synergistinen myös siksi, että N-bentsoyylisytarabiini inhiboi solukalvon kuljetusproteiineja Pgp, MRP-1 ja BCRP [1378].

Stone ym. hoitivat vaiheen 1b tutkimuksessa N-bentsoyylisytarabiinilla 39 aiemmin hoitamattomaa alle 60-vuotiaasta potilasta tavanomaisen daunorubiini-sytarabiini-induktion ja suuriannoksen sytarabiinikonsolidation lisänä [157]. Kaikkiaan 26 potilaalla oli mutatoitumaton ja 13 potilaalla muta-



toitunut FLT3. Mutatoitumattomista 20/26 (77 %) pääsi remissioon, kun vastaava osuus mutatoituneilla oli 12/13 (92 %). Kun mutatoituneiden potilaiden ennuste yleensä on huonompi kuin mutatoitumattomien, kannustaa löydös suurempien vertailevien tutkimusten tekemiseen.

Englannissa käynnissä olevassa ja edellä mainitussa MRC:n AML15-tutkimuksessa (versio 5) (<http://www.aml15.bham.ac.uk/trial>) potilaat, joilla on FLT3-mutaatio randomisoidaan tavanomaisten induktio- ja konsolidatiohoitojen lisäksi saamaan tai olemaan ilman FLT3-estäjää lestaurtinibia. Suuren potilasmäärän ja nopean rekrytointin avulla FLT3:n inhibiition ja lestaurtinibin merkityksestä saataneen pian tärkeää uutta tietoa.

#### KLOFARABIINI – UUSI NUKLEOSIDIANALOGI

Viime vuosina on julkaistu monia pieniä aineistoja uusien nukleosidianalogien, kuten klofarabiinin ja nelarabiinin käytöstä yksin ja yhdessä perinteisten solunsalpaajien kanssa akuutissa myelooisessa leukemiassa. Klofarabiini on vastikään tullut saataville potilaiden hoitoon myös Euroopassa.

Klofarabiini on fludarabiinin sukuihin adenosiiniklofosidialogi. Se estää ribonukleotidireduktaasia ja DNA-polymeraasi alfaa, pienentää deoksiribonukleotidien pitoisuutta solussa, estää DNA:n vaurioiden korjaamista, aiheuttaa mitokondrioiden dysfunktioita ja indusoi apoptoosia. Prekliinisissä tutkimuksissa synergistinen vaikutus on todettu mm. sytarabiinin kanssa. Yhdistelmähoitoja myös mm. daunorubisiinin ja gemtutumabiotsogamisiinin kanssa ollaan testaamassa.

Monille yli 65-vuotiaille potilaille ei katsota voitavan antaa voimakasta perinteistä solunsalpaajahoidoa huonon yleiskunnon tai muiden samanaikaisten sairauksien takia. Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa 66 tällaista aiemmin hoitamattomaa AML-potilasta hoidettiin klofarabiinilla 4–6 viikon välein korkeintaan kolmella viiden päivän kuurilla [425]. Remission saavutti kaikkiaan 48 % potilaista, yli 70-vuotiaista 49 %, alle 70-vuotiaista 36 %, sekundaarisessa AML:ssa 31 % ja suuren riskin karyotyypipotilaista 42 %. Vuoden päästä

elossa oli 26 % potilaista. Tulos on luultavasti parempi kuin pieniannoksisella sytarabiinilla, jolla näitä potilaita muuten olisi hoidettu.

Agura ja työtoverit esittelivät tutkimuksen, jossa potilailla (n=20), joilla oli myelodysplasian kautta kehittynyt tai relaboitunut AML (mediaani-ikä 68 v) ja joille lähinnä sydänsairauden takia ei voitu antaa antrasykliinihoitoa, sai klofarabiinia (40 mg/m<sup>2</sup>) ja sytarabiinia (1000 mg/m<sup>2</sup>) viiden päivän kuureina [1951]. 12 potilaalla blastien osuus luuytimen soluista väheni alle 5 prosenttiin ja sytogeneettinen remissio saavutettiin 9 potilaalla. Tutkijat pitivät hoitoa hyvin siedettynä. Muutamalle potilaalle voitiin tämän jälkeen tehdä kevytesihoitoinen allogeeninen kantasolujensiirto.

#### SYTARABIININ POIKKEAVA FARMAKOGENOMIIKKA – ERÄS TOKSISUUDEN SYY

Lääkityksen teho riippuu leukemian monimuotoisesta biologiasta ja toisaalta lääkkeen saamisesta aktiivisessa muodossa leukemiasoluun, farmakokinetiikasta ja solutason farmakologiasta. Käytännön hoidossa mahdollisuuksien arvioida jälkimmäistä ovat vähäiset ja rajoittuvat metotreksaatin pitoisuusmäärityksiin, merkaptopuriinin metaboliaan vaikuttavan tiopuriinimetyyli-transferaasin polymorfismin osoitukseen sekä maksa- ja munuaisfunktion arviointiin ja mahdollisten lääkeinteraktioiden selvittämiseen.

AML:n hoidossa sytarabiinia voidaan pitää tärkeimpänä lääkkeenämme. Se aktivoituu soluissa deoksisytidiinikinaasin rajoittamassa reaktioketjussa sytarabiinitrifosfaatiksi. Refraktaareissa ja relaboituneissa leukemioissa deoksisytidiinikinaasin aktiivisuuden tiedetään usein olevan alentunut yhtenä mahdollisena lääkeresistenssin mekanismina. Sytarabiini voi aktivoitumisen sijasta metaboloitua inaktiiviseksi uridiiniarabinosidiksi sytidiinideaminaasymin välittämässä reaktiossa. Yhden nukleotidin polymorfismi, adeniinin (A) 79 vaihtuminen sytosiiniksi (C) aiheuttaa proteiinitasolla lysiniin vaihtumisen glutamiiniksi ja vähentää sytidiinideaminaasin aktiivisuutta.

Philadelphialaisessa AML:aa sairastavien lasten aineistossa (n = 457) C-alleeli todettiin 36 prosentilla valkoihoisista lapsista [17]. Eri genotyyppien (AA,

AC, CC) välillä ei ollut tilastollista eroa 5 vuoden elossaolon (noin 50 %) tai tapahtumavapaan elossaolon (noin 40 %) suhteen. Matalan sytidiinideaminaasiaktiivisuuden ryhmässä (CC) hoitoon liittyvä kuolleisuus oli merkittävästi suurempi (17 %) kuin muissa genotyypeissä (5 % AC- ja 7 % AA-ryhmässä). Mortaliteettiero korostui vielä niillä lapsilla, jotka oli randomisoitu saamaan suurempia sytarabiiniannoksia, 24 % CC-ryhmässä ja 6 % sekä AC- että AA-ryhmässä. Lisääntyneen toksisuuden vastapainoksi ei saatu tilastollisesti merkittävää parannusta hoidon tehossa, mutta suurempiannoksista sytarabiinihoitoa saaneiden ryhmässä tapahtumavapaa elossaolo oli kuitenkin CC-ryhmässä suurempi (76 %) kuin AC-ryhmässä (55 %) ja AA-ryhmässä (59 %) (p = 0,104).

Vaikka uusia täsmälääkkeitä on runsaasti tulossa pahanlaatuisten tautien hoitoon, tällä hetkellä näyttää siltä, että ainakin aggressiivisimpien tautien hoidossa perinteisillä lääkkeillä on toistaiseksi vielä tärkeä osuus. Monien ja vaarallisten häirtävaikutusten takia tämän hoidon toivoisi olevan niin optimaalista kullekin potilaalle kuin suinkin. Hoi-toyhteisön vähäistä harrastuneisuutta lääkehoidon keskeisten kysymysten tutkimuksessa kuvastaa, että tämä perustavaa laatua oleva tulos julkaistaan vasta nyt, kun sytarabiini on ollut käytössä yli 35 vuotta.

#### LEUKEMIASOLUN JA STROOMAN INTERAKTIO LÄÄKERESISTENSIN SYYNÄ

Monissa pahanlaatuisissa taudeissa tiedetään solujen adheroitumisen stroomaan suojelevan soluja lääkevaikutukselta ja aiheuttavan resistenssiä. Näin näyttää myös olevan AML:ssa (Matsunaga ym. Nature Med 2003; 9: 1158-1165). Leukemiasolut tarttuvat luuytimen strooman fibronectiiniin alfa4beta1-integriinin avulla.

Hiirissä humaani-AML:n lääkeresistenssi voitiin kumota integriiniä kohtaan kehitetyllä vasta-aineella. Samaista vasta-ainetta on kokeiltu ihmisillä Crohnin taudissa ja multipelissa skleroosissa, mutta tutkimukset oli keskeytettävä neurotoksisuuden vuoksi. Kokouksessa Matsunaga ja työtoverit esittivät in vitro tuloksia fibronectiinistä johdettulla peptidillä FNIII14, joka annoksesta riippuvaisesti esti AML-solujen

adheesiota fibronectiiniin [527]. Peptidikäsittely esti soluadheesion aiheuttaman resistenssin sytarabiinille. Hiirien AML:ssa 100 % koe-eläimistä parani peptidin ja sytarabiinin yhdistelmähoitolla, kun sytarabiini yksinään pideni vain hiukan hiirien elinaikaa. Nähtäväksi jää, voidaanko tällaista hoitoa joskus soveltaa myös ihmisen leukemian hoitoon. Uusia vaikutusmekanismeja ja uudella tavalla vaikuttavia lääkkeitä joka tapauksessa tarvitaan. ■

#### VIITTEET

- [13]. A. K. Burnett, ym. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy for AML Improves Disease Free Survival without Extra Toxicity: Preliminary Analysis of 1115 Patients in the MRC AML15 Trial (Oral session).  
[14]. R. F. Schlenk, ym. Risk-Adapted Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia: Results of the AMLHD98A Trial of the AMLSG (Oral session).  
[17]. D. Bhatla, ym. Cytidine Deaminase Genotype Modifies the Toxicity of Therapy for Childhood AML (Oral session).  
[18]. A. K. Burnett, ym. A Sensitive Risk Score for Directing Treatment in Younger Patients with AML (Oral session).  
[157]. R. M. Stone, ym. Phase IB Study of PKC412, an Oral FLT3 Kinase Inhibitor, in Sequential and Simultaneous Combinations with Daunorubicin and Cytarabine (DA) Induction and High-Dose Cytarabine Consolidation in Newly Diagnosed Adult Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML) under Age 61 (Oral session).

[425]. A. K. Burnett, ym. A Phase II Study (BioV-121) of Clofarabine Monotherapy First Line in Patients Aged 65 Years or Older with Acute Myeloid Leukemia for Whom Standard Intensive Chemotherapy Is Not Considered Suitable (Oral session).

[527]. T. Matsunaga, ym. Combination Therapy of Anti-Cancer Drug with FNIII14 Peptide of Fibronectin Effectively Overcome Cell Adhesion Mediated-Drug Resistance of Acute Myelogenous Leukemia (Oral session).

[1378]. M. R. Baer, ym. The FLT3 Inhibitor PKC412 Interacts Synergistically with Both Daunorubicin and Cytarabine in Acute Myeloid Leukemia (AML) Cells by Heterogeneous Mechanisms (Poster session).

[1951]. E. Agura, ym. Phase II Study of Clofarabine and Cytosine Arabinoside in Adult Patients with Relapsed AML and in Elderly Patients with Untreated AML Who Are at High Risk of Anthracycline Toxicity (Poster session).

## Non-Hodgkin-lymfoomien muuttuva maailma

TARU KUITTINEN, LT, SISÄTAUTIEN JA KLIINISEN HEMATOLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI, KYS SISÄTAUTIKLINIKKA/HEMATOLOGIA

#### JOHDANTO

Lymfoomat ovat tautiryhmä, johon kuuluu patogeneesiltaan ja ennusteeltaan hyvin erilaisia tauteja. Suunnattu hoito ja optimaalinen seuranta vaativat kasvaimen tarkkaa tyyppitystä. Kasvainkudoksesta saadaan entistä enemmän tietoa mm. sytogenetiikan ja molekyylibiologian keinoin ja osaa voidaan käyttää myös ennusteen arvioon. Kuinka tämä informaatio hyödynnetään potilaan parhaaksi? Lymfoomapotilaan yksilöllinen riskiluokitus on tulevaisuudessa muuttumassa entistä haasteellisemmaksi.

On mielenkiintoista nähdä, mikä tulee jatkossa olemaan autologisella verikantasolujensiirrolla tuetun intensiivihoidon asema täsmähoitojen kehityksessä. PET-kuvantaminen eri menetelmin (FDG-PET, TT-PET, MRI-PET) on osoittautunut kelvolliseksi työvälineeksi lymfoomien alkuvaiheen levitteisyysselvityksessä ja hoitovasteen seurannassa. Mikä on tutkimuksen opti-

maalinen ajoitus solunsalpaajahoidon aikana? Kliinikko joutuu myös entistä tarkemmin miettimään eri kuvantamistutkimusten aiheuttamaa säderasitusta.

#### DIFFUUSI SUURISOLUINEN B-SOLULYMFoomA (DLBCL)

DLBCL on erittäin heterogeeninen ryhmä, jolle on yhteistä kasvaimen koostuminen suurikokoisista B-lymfosyyteistä. Mikäli potilas ei valitulla hoidolla saavuta täydellistä remissiota tai tauti uusiutuu, on ennuste huono. Jotta hoidon tulokset voisivat edelleen parantua, olisi löydettävä ”uusia” suuren riskin potilastyhmiä ja suunnattava näihin räätälöity hoito [810].

DNA-sirumenetelmällä on osoitettu ainakin kolme molekulaarista alatyyppeä, joiden geeni-ilmentymä viittaa B-solun kehityksen eri vaiheisiin: GCB (germinal center B-cell), ABC (activated B-cell) ja PMBCL (primary mediastinal B-cell). GCB:ssa solut muistuttavat



Taru Kuittinen

geeniensä puolesta follikkeliperäistä B-solua ja ennuste on hyvä. Toinen ryhmä, joilla on perifeerisen veren aktivoitujen B-solujen kaltainen geeni-ilmientymä, on ennusteeltaan huomattavasti huonompi (ABC).

2000-luvun alussa alkoi todellinen immunokemoterapian aikakausi rituksimabin (R) myötä. Tämä merkitsi DLBCL:ssa hoitotulosten paranemista sekä lisääntyneinä hoitovasteina, että pidentyneenä elossaoloaikana. Koska IPI (International Prognostic Index) on luotu ennen R-aikaa, selvitti kanadalaisen työryhmän retrospektiivinen analyysi IPI:n ennustavuutta R-CHOP hoitotuilla NHL potilailla (N=523, transformoituneet FL-potilaat poissuljettu) [2739]. IPI:n tekijöiden monimuuttuja-analysissä vain diagnoosivaiheen LD ja levinneisyys vaikuttivat merkittävästi elinaikaan ilman taudin etenemistä (p<0,001).

Apoptoosi on monenlaisen säätelyn alainen. p53-geenin mutaatiot ja Bcl-2-perheen proteiinien epätasapaino ovat tunnettuja esimerkkejä apoptoosijärjestelmän säätelyn vioista. Millä mekanismilla R:n lisääminen CHOP-hoittoon parantaa hoitotuloksia, on ainakin osittain avoin kysymys. Aiemmin on tiedetty, että R parantaisi hoitotuloksia niillä potilailla, joiden kasvain ilmentää Bcl-2- mutta ei Bcl-6 -geeniä. R:n lisääminen hoitoon on kuitenkin näytännyt viimeaikaisissa tutkimuksissa mitätöivän Bcl-2:n ja Bcl-6:n ennustevaikutuksen. Farinha työtovereineen esitti retrospektiivisen analyysin tunnettujen ennustetekijöiden vaikutuksesta elinaikaan 163:lla CHOP tai R-CHOP hoidetulla eri alatyyppien de novo DLBCL potilaalla [816]. Ryhmät olivat IPI:n suhteen tasapainoiset, ja seuranta-aikaa on 4,4 vuotta. Bcl-6 ilmentyi 96 prosentilla GCB ryhmässä ja 63 prosentilla ei-GCB ryhmässä (p<0,001). R:n lisääminen CHOP-hoittoon (p=0,02) ja IPI (p=0,016) osoittautuivat itsenäisiksi elossaoloon vaikuttaviksi tekijöiksi muissa kuin GCB alatyypissä. Tuleeko R:n etu sen hyödyllisestä vaikutuksesta nimenomaan muihin kuin GCB alatyypisiin?

Vaikka p53-geeni olisi normaali (wt), saattaa vastaavan proteiinin puute aiheuttaa apoptoosin eston p53-proteiinin synteesin tai toiminnan säätelyvir-

heen takia. p53-ekspressoio on yhdistetty aggressiiviseen taudinkulkuun. Oraalisessa esityksessä tarkasteltiin p53-asiaa lähemmin (n=155, de novo, eri alatyyppinä). Sekä R-CHOP, että CHOP -hoidetuilla kasvaimen p53-proteiinin yli-ilmientymä liittyi aktivoituihin p53-mutaatioihin [812]. Monimuuttujamallissa itsenäisiksi ennustetekijöiksi nousivat p53 (p=0,005) ja IPI (p<0,001) elinajan suhteen. p53-mutaatiota oli nähtävillä kaikissa DLBCL-alatyypeissä.

Wyndhamin työryhmä osoitti, että annos-escaloiu R-EPOCH on tehokas ensilinjan hoitona sekä Bcl-6+ että Bcl-6- de novo DLBCL-taudissa [206]. Kyseessä oli 72 potilaan aineisto, korkea IPI ja edennyt tauti. Hyvän vasteen (CR/CRu) hoidolle sai 94 % potilaista. 43 kk seurannan jälkeen elossa oli 79 % ja 82 prosentilla tauti ei ollut edennyt. DLBCL:n alatyypeissä PFS erosi seuraavasti: GCB 81%, ABC 74 %. Bcl-6+ taudeissa PFS oli huomattavasti parempi (88 %) kuin Bcl-6 (68 %). Tuleeko tämä etu Bcl-6+ taudeissa yksinomaan R:n vaikutuksesta? Mainittakoon vielä, että kasvaimen CD10 tai MUM-1 ekspressiolla ei ollut vaikutusta elinaikaan. Oraalisena esityksenä kuultiin mielenkiintoinen koe-eläintyö, jossa Bcl-6 inhibiittori osoitti vahvan apoptoosin induktion [827]. Olisiko paikkaa yhdistelmähoitossa?

Suositus on, että kaikki potilaan ennusteeseen jo merkitykselliseksi todetut tekijät (kliiniset, molekyylibiologiset) pyritään testaamaan uudelleen immunokemoterapian aikakaudella.

Non-Hodgkin-lymfoomat ovat toiseksi yleisin autologisella kantasolujen siirroilla tuetun intensiivihoidon aihe. Autologista intensiivihoidon pidetään aiheellisena uusiutuneissa, solunsalpaajahoidon reagoivissa nopeakasvuisissa NHL:ssa. Näistä potilasta noin 20-30 % paranee. Tämän hoitomuodon asema on epäselvempi huonoennusteisten, aggressiivisten lymfomien ensilinjan hoidossa. On hyvä muistaa, että tutkimukset on tehty ennen immunokemoterapian aikakautta. Prospektiivisiä vertailuja suuriannoshoidon paremmuudesta ei ole. Nademaneen työryhmä esitti retrospektiivisen ver-

tailuanalyysin, jossa oli mukana 187 potilasta (135 DLBCL, 20 FL gradus 3) [327].

Potilaista 125 sai kokokehon sädetys (TBI) -pohjaisen ja 62 ibritumomabitiuksetaani (Zevalin) -pohjaisen suuriannoshoidon. Z-ryhmässä alle 60-vuotiaat ryhmiteltiin saamaan BEAC-tyyppinen hoito ja muilla valinta oli BEAM. TBI ryhmässä potilaiden keski-ikä oli alhaisempi (p=0,01) ja Z-ryhmässä solunsalpaajaresistenttejä potilaita oli enemmän (p=0,02). Kahden vuoden kuluttua suuriannoshoidosta elossa tai taudittomana oli TBI-ASCT -ryhmässä (76 %,72 %) ja Z-ASCT -ryhmässä (91 %,74 %). Kun analyysistä poistettiin ne potilaat, joille intensiivihoidon tehtiin ensimmäisessä täydessä remissiossa, elossaolon tilastollinen merkitsevyys säilyi (p=0,019). Tietoa hoitojen toksisuudesta ja pitkäaikaishaitoista (MDS/AML-riski) tarvitaan lisää.

#### PET-KUVANTAMISEN KLIININEN KÄYTTÖ

PET-käyttö syöpädiagnostiikassa perustuu syövän vilkastuneeseen aineenvaihduntaan: syöpäsolun glukoosiainevaihdunta on kiihtynyttä ja syöpäsolu tarvitsee enemmän aminohappoja kuin terveet. PET täydentää mutta ei korvaa muita kuvastamismenetelmiä. PET-TT antaa käsityksen syövän toiminnasta ja levinneisyydestä 3-ulotteisesti muutaman millimetrin tarkkuudella. Paras diagnostinen tarkkuus saavutetaan yhdistämällä PET-kuvausten aineenvaihdunnasta antama informaatio TT:n tai magneettikuvauksen rakenteista antamaan tietoon. Positiivisten PET-löydösten tulkinnassa on sudenkuoppia, etenkin tulehduksellisten tilojen aineenvaihduntaan aiheuttamat muutokset. Posterina oli esillä prospektiivinen FDG-PET tutkimus, johon oli otettu 33 NHL potilasta, joista 23:lla DLBCL [2401].

Seuranta on nyt kertynyt 18 kk. Diagnoosivaiheen PET oli kaikilla potilailla positiivinen. Hoitojen aikainen PET oli 36 prosentilla positiivinen: neljälle potilaalle PET jäi positiiviseksi ja näistä kahdella tauti uusi. Viiden potilaan PET muuttui negatiiviseksi ja näistä neljä on edelleen täydessä remissiossa. Hoidon jälkeen seitsemällä potilaalla oli TT:ssa tuumorimassoja, mutta PET jäi negatiiviseksi.

Hoidon aikana tehdyn PET:n ja hoidon jälkeisen tutkimuksen relapsin positiivinen ennuste arvo oli 55,5 % / 71,4 %; relapsin negatiivinen ennuste arvo 81,2 % / 79,2 %; sensitiivisyys 62,5 % / 50 % ja spesifisyys 76,4 % / 90,4 %. Mikäli FDG-PET on positiivinen hoidon jälkeen, biospiavarmenus on paikallaan ennen 2. linjan hoidon aloitusta. Vaikka hoidon aikainen PET olisi negatiivinen, se ei toki takaa jatkuvaa hyvää hoitovastetta.

Kuinka PET-tietoa voi hyödyntää intensiivihoidon apuna? Esillä oli Mounierin työryhmän prospektiivinen työ, jossa oli mukana 60 potilasta (50 NHL), 20:lla DLBCL ja kahdeksalla MCL, ikä 19-68 vuotta [3055]. 22 potilasta sai autologisen intensiivihoidon ensilinjassa, DHAP oli yleisin käytetty salvage-hoito. Täydessä remissiossa oli 31 potilasta ja CRu-status sai 23 ennen intensiivihoidon. Suuriannoshoidosta yleisin oli BEAM (N= 39), Z-BEAM (N= 11) ja TBI (N= 10). FDG-PET tehtiin ennen suuriannoshoidon (3-4 syklin jälkeen) ja 100 päivää sen jälkeen. Vuosi ASCT:n jälkeen 10 potilasta oli menehtynyt ja 17:lla tauti oli uusiutunut. Ennen suuriannoshoidon PET+ vs PET-arvoitu OS oli 51 % / 90 %, p=0,0003; EFS 43 % / 75 %, p=0,001. Suuriannoshoidon jälkeen PET+ vs PET- OS 48 % / 87 %, p<0,0001. EFS 25 % / 77 %, p<0,0001. Monimuuttuja-analysissä ainoat ennusteeseen negatiivisesti vaikuttavat tekijät olivat PET+ ennen (suhteellinen riski=4) tai PET+ jälkeen (suhteellinen riski=12) intensiivihoidon. Ei kannata edetä intensiivihoidon induktioidon jälkeen PET+ potilailla; kunhan kyseessä ei ole väärä positiivinen löydös.

#### SYSTEMINEN ANAPLASTINEN SUURISOLULYMFooma (ALCL)

Noin reilulla puolella ALCL-tautia sairastavilla potilailla on ALK-tyrosiini-kinaasi liikatoimintainen ja keskeinen lymfomasolun proliferaatiota ajava tekijä. ALK-geenin yliluenta syntyy sen fuusioituessa eri partnerigeenien kanssa useimmiten balansoidun kromosomiansiokaation ansiosta [esim. nukleofosmiini t(2;5)(p23;q35), tropomyysiini-3 t(1;2)(q25;p23)]. Jo pitkään ALK-kinaasia on pidetty lupaavana täsmähoiton kohteena tässä usein hyvin aggres-

## Lyhyesti

- T-solulymfooma. Pohjoismaisen lymfomaryhmän PTCL-potilaiden ensilinjan monikeskustutkimus sai ansaittua huomiota (yksihaarainen faasi 2, n=99)[401]. Tutkimuksessa 62 prosentilla oli edennyt tauti (ALK+ ALCL poissuljettu). Hoitona CHOEP-14 x 6 ja CR/PR- vasteen saavuttaneille konsolidaationa HDT (BEAM) + ASCT. Kaikkiaan 58 potilasta eteni intensiivihoidon ja 86 % oli remissiossa heti siirron jälkeen. Yksi vuosi siirron jälkeen tietoa oli 39 potilaasta, joista 30 edelleen täydessä remissiossa, 9 relapsia.
- Manttelisolulymfooma. Posterina oli esillä ensimmäinen HOVON 45 raportti, faasi 2 työstä MCL-potilailla (n=88, ensilinjan hoito, ikä < 65v) [2734]. Hoitona R-CHOP, jota täydennetty HD-ARA-C+ HDT (BEAM). 63 potilasta eteni suuriannoshoidon. Hoidon jälkeiset vastet: CR 68 %, PR 13 %, 2v FFS 90 %, OS 81 %. BEAM aiheutti 51 prosentille suolistotoksisuutta (Gr 3-4).
- DLBCL. Oraalisessa sessiossa esitettiin alustavat tulokset faasi 2 työstä: lenalidomidi monoterapiana uusiutuneen tai refraktaarin aggressiivisen NHL hoitona (n=31/12 DLBCL) [531]. Mediaaniaika diagnoosista hoitoon oli 2,3 vuotta, takana keskimäärin 2 edeltävää hoitolinjaa. Vasteen sai 32 % (CR tai PR), mediaaniaika vasteeseen 2 kk. Ongelmana hematologinen toksisuus Gr 3 (58 prosentilla).
- Follikulaarinen NHL. Marcus kumppaneineen esitti prospektiivisen tutkimuksen R-CVP vs. CVP FL:n ensilinjan hoitona edenneessä taudissa (n=321, FLIPI2-5)[481]. Seuranta-aika oli 53 kk. R-CVP vs CVP TTP 34kk/15kk (p<0,001); 4 v arvioitu DFS 54 % / 17 %; OS etu R-CVP, p=0,03.
- Suomalaisten analyysi selvitti hoitokustannuksia uusiutuneessa FL:ssa: vertailuna 2v R-ylläpitohoito 3kk välein annettuna kemoterapian jälkeen vs HDT + ASCT [3337]. Autologinen intensiivihoidon osoittautui tämän analyysin mukaan lähes kaksi kertaa kalliimmaksi. 3 v arvioitu PFS R-ylläpityryhmässä 70 % ja intensiivihoidoryhmässä 60 %.

siivissä nuorten miesten taudissa.

Sternberg työtovereineen onnistui kehittämään pienimolekyylisen ALK-kinaasiantagonistin (TAE684), joka kohdentuu proteiiniin katalyyttiseen osaan ja on in vitro tehokas kinaasin toiminnan sammuttaja [828]. He esittelivät prekliinisen ALCL-hiirimallin, jossa suun kautta annettu TAE684 pidensi elinaikaa merkittävästi lähes kaikilla hiirillä ja tämä liittyi tuumorimassan pientymiseen. Mikäli lääke osoitetaan hyvin siedetyksi myös ihmisillä, on molekylaarinen kohdennus tulossa myös lymfoomien hoidon avuksi.

#### LOPUKSI

ASH tarjoaa sulateltavaa pitkälle kesään. Muuttuva maailma pitää mielen virkeänä ja käynnit Pubmed:ssa tiuhana. "When I use a word", Humpty Dumpty said, in a rather scornful tone, "it means just what I choose it to mean - neither more nor less." "The question is", said Alice, "whether you can make words mean so many different things." (Carroll: Liisa Ihmemaassa). Erinomaisen filosofinen teos tämä aikuistenkin satu. ■

#### VIITTEET

[206]. W. H. Wilson, ym. DA-EPOCH-R Is Highly Effective in Both BCL-6+ and BCL-6- Untreated De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Study Update and Analysis of Survival Outcomes for Multiple Biomarkers (Oral session).

[327]. A. P. Nademane, ym. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) in Combination with High-Dose Therapy (HDT) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) May Improve Survival in Patients with Poor-Risk Follicular Lymphoma (FL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of a Retrospective Comparative Analysis (Oral session).

[401]. F. d'Amore, ym. Dose-Dense Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as 1st Line Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL) - A Phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG) (Oral session).

[481]. R. E. Marcus, ym. MabThera (Rituximab) Plus Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (CVP) Chemotherapy Improves Survival in Previously Untreated Patients with Advanced Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (Oral session).

[531]. P. H. Wiernik, ym. Preliminary Results from a Phase II Study of Lenalidomide Monotherapy in Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (Oral session).

[810]. Y. Natkunam, ym. The Oncoprotein LMO2 Is Expressed in a Germinal Center B-Cell-Associated Pattern and Predicts Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Oral session).

[812]. P. Farinha, ym. Strong p53 Expression Is an Independent Predictor of Outcome in De Novo Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Either CHOP or CHOP-R (Oral session).

[816]. P. Farinha, ym. Addition of Rituximab (R) to CHOP Improves Survival in the Non-GCB Subtype of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) (Oral session).

[827]. A. Antun, ym. BCL6 Inhibitor Peptide Have Powerful Anti-Lymphoma Activity in Animal Models of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Synergize with Other Anti-Lymphoma Drugs (Oral session).

[828]. D. W. Sternberg, ym. Inhibition of the NPM-ALK Fusion Tyrosine Kinase in Hematopoietic Neoplasia by the Small Molecule Tyrosine Kinase Antagonist TAE684 (Oral session).

[2401]. H. S. Han, ym. High Incidence of False Positive PET Scans in Patients with Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma Treated with Rituximab-Containing Regimens (Poster session).

[2734]. M. B. Van't Veer, ym. First Report of the HOVON 45: A Phase II Study with Rituximab, High Dose Ara-C and Autologous Stem Cell Transplantation in the Primary Treatment of Mantle Cell Lymphoma (Poster session).

[2739]. L. H. Sehn, ym. Outcome in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with CHOP-R Can Be Predicted by Stage and Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) Level (Poster session).

[3055]. N. Mounier, ym. Impact of Pre-Transplantation and Post-Transplantation Positron Emission Tomography (PET) Using 18-Fluorodeoxyglucose in Lymphoma Patients Treated with Autologous Stem Cell Transplantation (Poster session).

[3337]. S. Leppä, ym. Cost-Effectiveness of Rituximab Maintenance Treatment Versus Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Patients with Relapsed Follicular Lymphoma (FL) (Poster session).

hin liittyi ongelmana erityisesti neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen. Nykyiset rekombinanttivalmisteet on pyritty kehittämään siten, että vasta-aineiden muodostuminen voidaan välttää (humanisoidut, kimeeriset vasta-ainemolekyylit). Yksi uusista rekombinanttivalmisteista kliinisissä tutkimuksissa on AMG 531 (NEJM 2006;355:1672-81). AMG 531 lisää trombosyyttien tuotantoa TPO-reseptorin kautta. Valmiste annostellaan subkutaanisesti viikoittaisena injektiona.

Valmisteen vaikuttavuutta ja turvallisuutta tutkittiin refraktaaria ITP:a sairastavilla potilailla 48 hoitoviikon jälkeen [476]. Mukana oli 36 potilasta, joista kolmasosalla oli kortikosteroidihoito ja suurimmalle osalle oli tehty splenektomia. Tavallisimmat sivuvaikutukset olivat päänsärky, ylähengitystie-infektio ja väsymys. Neljä potilasta (11 %) sai vakavia haittavaikutuksia. Hoidon tehoa arvioitiin niiltä potilailta, joiden hoito oli kestänyt yli 48 viikkoa (27 potilasta). Keskimääräinen trombosyyttitaso oli  $100 \times 10^9/l \pm 4,4$  (SE) viikkojen 1-24 aikana ja  $131 \times 10^9/l \pm 5,3$  (SE) viikkojen 25-48 aikana. 6/12 potilaasta pystyi lopettamaan kortikosteroidihoidon ja kahdella annos väheni > 25 %. Johtopäätöksenä tutkimuksen tässä vaiheessa todettiin, että suurimmalla osalla potilaista trombosyyttitaso oli pysynyt turvallisella tasolla ja kortikosteroidihoito oli voitu lopettaa tai annosta vähentää.

AMG 531 -valmisteen vaikutusta elämän laatuun (HRQOL) ITP-potilailla oli myös tutkittu [3292]. Niillä potilailla, joiden trombosyyttitaso suureni yli 50 % lähtötasosta ja joilla vaste oli kestävä, voitiin osoittaa sekä fyysisen että psyykkisen suorituskyvyn parantumista verrattuna potilaisiin, joilla kestävä vastetta ei voitu osoittaa.

Eltrombopag (SB-497115-GR) on oraalinen trombopoietiinireseptorin agonisti. Faasi II -vaiheen tutkimuksessa arvioitiin valmisteen turvallisuutta ja vaikuttavuutta kroonista, aikaisemmin hoidettua ITP:a sairastavilla aikuispotilailla, joiden trombosyyttitaso oli  $<30 \times 10^9/l$  [475]. Eltrombopag annosteltiin kerran vuorokaudessa 6 viikon ajan ja potilaat satunnaistettiin saamaan valmistetta

seuraavilla annoksilla: 30 mg (n=29), 50 mg (n=30), 75 mg (n=28) ja plasebo (n=117).

Potilaita seurattiin vielä 6 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Hoitovaste trombosyyttitason nousuna oli annosriippuvainen ja tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon annoksilla 50 mg ja 75 mg vuorokaudessa. Hoidon tehoa arvioitiin myös vuotojen määrällä (WHO vuotoasteikko). Hoidon aikana vuotojen esiintyvyys eri ryhmissä oli 16 %, 3 % ja 4 %, 10 %. Tulokset ovat lupaavia ja faasi III -vaiheen tutkimukset ovat käynnistyneet.

AKR-501 on toinen oraalinen trombopoietiinireseptorin agonisti. Faasi I -vaiheen tutkimuksessa arvioitiin valmisteen turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä [477]. Valmiste annosteltiin joko kerta-annoksena tai useampana annoksena 10-14 vrk ajan. Tutkimuksen päätetapahtumana pidettiin yli 50 % trombosyyttitason suurenemaa verrattuna lähtötilanteeseen. Tutkimuksen päätetapahtuman saavutti 5/6 henkilöä 100 mg kerta-annoksella ja 6/6 henkilöä 10 mg/vrk 14 vrk ajan annostelussa ja 20 mg/vrk 10 vrk ajan annostelussa. Valmiste oli hyvin siedetty kummassakin ryhmässä ilman merkittäviä raportoituja sivuvaikutuksia.

SB-559448 on kolmas oraalinen valmiste, joka on trombopoietiinireseptorin agonisti. Faasi I -vaiheen tutkimuksessa selvitettiin valmisteen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa [1072]. Tutkimuksessa SB-559448 annettiin kapselina kerran päivässä 10 päivän ajan; annos randomoiden 160-640 mg. Hoidon sieto oli hyvä ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Farmakokineettisesti arvioituna lääke on sopiva oraalisena kerran päivässä annosteltavana valmisteena. Annoksesta riippuvainen nousu trombosyyttitasossa todettiin kaikissa annosryhmissä hoidon kestäessä 10 päivän ajan. Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään valmisteen teho trombosytopennisillä potilailla.

#### ANTI-CD20 -VASTA-AINE

Rituximabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu CD20 -antigeeniin sekä neoplastisissa, että normaaleissa B-soluissa. Rituximabin käyttö on laajentunut



Johanna Rimpiläinen

CD20 -positiivisten B-solujen maligniteettien hoidoista mm. nivelreuman ja muiden autoimmuunisairauksien hoitoon. Rituximabin käyttö on lisääntynyt myös refraktaarin ITP-taudin hoidossa. Rituximabin vaikuttavuutta ja turvallisuutta refraktaarin ITP:n hoidossa arvioitiin meta-analyysin avulla.

Mukana oli 299 refraktaaria ITP:a sairastavaa potilasta 15 eri tutkimuksesta [1076]. Potilaiden keski-ikä oli 50 vuotta, splenektomia oli tehty puolelle potilaista ja keskimääräinen ITP:n kesto oli 54 kuukautta. Lääke annosteltiin viikoittaisena infuusiona annoksella 375 mg/m<sup>2</sup> yhteensä neljä kertaa. Kaikkiaan 38 % potilaista sai täydellisen hoitovasteen. Täydellisen hoitovasteen määrittämänä pidettiin trombosyyttitasoa  $100 \times 10^9/l - 150 \times 10^9/l$ . Lisäksi 17 % potilaista sai osittaisen hoitovasteen; trombosyyttitaso  $50 \times 10^9/l - 100 \times 10^9/l$ . Hoitovasteen keskimääräinen kesto CR-ryhmässä oli 74 viikkoa ja PR-ryhmässä 55 viikkoa. Hoitovaste oli parempi (62 %) niillä potilailla, joille oli tehty splenektomia. Varhaisimmat vasteet trombosyyttitasossa oli osoitettavissa jopa 7-14 päivää hoidon alusta. Lisäksi 12 potilasta hoidettiin uudelleen rituximabilla ja edelleen 7 potilasta saavutti toisen täyden vasteen. Hoitovasteen

## Uutta IDIOPAATTISESTA TROMBOSYTOPENIASTA JA RAUDAN KELAATIOHOIDOSTA

JOHANNA RIMPIILÄINEN, LL, OSASTONYLILÄÄKÄRI, PKKS SISÄTAUTIEN KLINIKKA

#### ITP

ITP (idiopaattinen trombosytopeninen purpura) on tavallisin trombosytopenian syy. Sen esiintymishuippu on 1-5 vuoti-ailla lapsilla ja tautia esiintyy jonkin verran enemmän pojilla kuin tytöillä. Lasten ITP:lle on tyypillistä spontaani paraneminen. Aikuisilla sairastumisen keski-ikä on yli 50 vuotta. Noin 10 prosentilla aikuispotilaista ensilinjan hoito ei tehoa eli tauti on refraktaari. Näillä potilailla trombosyyttitaso on pysyvästi pienempi kuin  $30 \times 10^9/l$  ja potilaiden, etenkin

vanhempien potilaiden, riski vakaviin verenvuotoihin on lisääntynyt.

ITP-potilaista kahdella kolmasosalla trombosyyttien tuotanto on riittämätön korvaamaan tuhoutuneiden trombosyyttien määrää. Trombopoietiini- ja megakaryosyyttikasvutekijätasot ovat normaalit tai ainoastaan hieman suurennusta tuotannosta johtuvassa trombosytopeniassa. Etenkin refraktaarin ITP:n hoito on haasteellista. Hoidoissa uuden mahdollisuuden tuovat trombosyytti-

kasvutekijät, trombopoietiinit, jotka stimuloivat megakaryopoiesia ja siten suurentavat trombosyyttilukua. Myös anti-CD20 -vasta-ainehoidolla on saatu lupaavia tuloksia refraktaarin ITP:n hoidossa.

#### TROMBOPIETIINIT

Kokouksessa esiteltiin neljä eri valmisteuutta, joista yksi annostellaan subkutaanisesti ja kolme peroraalisesti. Nämä lääkeaineet vaikuttavat trombopoietiiniin (TPO) tai sen reseptoreihin. Aikaisempiin trombosyyttikasvutekijöi-

kesto rässä ryhmässä oli 6 kuukaudesta 4 vuoteen.

Rituximabin asema ITP:n hoidossa on edelleen epäselvä. Yhtenäisiä hoitosuosituksia ei vielä ole. Nuoremmilla potilailla (< 60-vuotiaat), joilla ei ole merkittäviä perussairauksia, on ensilinjahan hoito edelleen kortikosteroidi ja seuraavaksi tulee kyseeseen pernan poisto. Tässä potilasryhmässä rituximabi lie-nee vasta seuraava hoitovaihtoehto. Vanhemmilla potilailla leikkauksriski on usein lisääntynyt ja pitkittyvään kortikosteroidihoitoon liittyy ongelmia. Näillä potilailla voisi rituximabin käyttö varhaisemmassa vaiheessa olla perustelua, heti kortikosteroidihoidon jälkeen.

#### RAUDAN KELAATIOHOITO KEHITTYY

Deferasiroksi (ICL670, Exjade®) on peroraalisesti kerran päivässä annosteltava rautakelaattori. Valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkäaikaisessa käytössä arvioitiin analyysin avulla, jossa mukana oli viisi eri tutkimusta [1768]. Tutkimuksissa oli mukana 1 033 potilasta, jotka olivat riippuvaisia säännöllisistä punasolujen siirroista. Potilaiden perussairauksia olivat beeta-talassemia, sirppisoluanemia, MDS, Diamond-Blackfan anemia sekä joukko muita anemioita. Hoitokson pituus oli 1,5–2,5 vuotta. Hoito oli hyvin siedettyä. Sivuvaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,2 % potilaista. Valtaosa sivuvaikutuksista oli lieviä, ohimeneviä ja helposti hoidettavia.

Deferasiroksin turvallisuutta ja vaikuttavuutta arvioitiin suuren rautakuorman potilasryhmällä, jolla edeltävälle raudan kelaatiohoidolle ei ollut saatu riittävää vastetta [3823]. Kaikilla potilailla oli beeta-talassemia ja raudan kertymää kuvaavat suureet olivat selvästi suurentuneet (LIC ja seerumin ferritiini). Deferasiroksin aloitusannos oli 20 mg/kg. Keskimääräinen hoitoaika oli yksi vuosi. Hoito oli hyvin siedettyä ja potilaiden hoitomyöntyvyys oli erinomainen. Rautakuorman purkamiseen

tarvittiin kuitenkin valtaosalla potilaista suurempi päivittäinen annos (25–30 mg/kg). Tutkimuksen perusteella suuren rautakuorman potilasryhmällä suuremmat annokset ovat tehokkaita ja myös varsin hyvin siedettyjä.

Matalan riskiryhmän MDS-potilailla punasolusiiirtoihin liittyvä rautakuorman kertyminen on liitetty lisääntyvään kuolleisuuteen. Raudan kelaatiohoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta deferasiroksilla matalan riskin MDS-potilailla on tarkoitettu selvittää käynnistyneellä faasi II -vaiheen tutkimuksella [4847]. Tutkimus on käynnistynyt kesäkuussa 2006 ja potilaita on kertynyt 84. Alkuvaiheen tutkimusten perusteella punasolusiiirtoja saaneilla MDS-potilailla on kiistaton rautakuorma (seerumin rauta, ferritiini ja LPI) ja näin ollen myös selvät perusteet raudan kelaatiohoidolle.

Kanadalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 176 MDS-potilasta, joita oli hoidettu raudan kelaatiohoidolla [249]. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kelaatiohoidon vaikutusta potilaiden selviytymiseen. IPSS-luokituksen mukaisiin riskiryhmiin pystyttiin analysoimaan 133 potilasta; matala riski n=44, keskiriski-1 n=55, keskiriski-2 n=17 ja korkea riski n=17. Raudan kelaatiohoito toteutettiin subkutaanisella desferoksamiini-valmistella. Tehtyjen analyysien perusteella ainoat merkitsevät tekijät selviytymisen kannalta olivat IPSS-luokitus (p<0,008) ja raudan kelaatiohoito (p<0,02). Rautakelaatiohoidon etu korostui matalan riskin MDS-potilailla.

Deferasiroksi on tehokas rautakelaattori, jonka sivuvaikutukset ovat pääosin lieviä ja ohimeneviä. Hoitoon liittyy kuitenkin edelleen avoimia kysymyksiä; valmisteen turvallisuus suuremmilla annoksilla, teho sydämen rautakuorman purkamiseen ja mahdolliset kombinaatiohoidot muiden rautakelaattoreiden kanssa. Toistaiseksi deferasiroksia on saatavilla Suomessa vain erityisluvalla.

#### VIITTEET

[249]. H. A. Leitch, ym. Improved Survival in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) Receiving Iron Chelation Therapy (Oral session).

[475]. J. B. Bussel, ym. Analysis of Bleeding in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Eltrombopag, an Oral Platelet Growth Factor (Oral session).

[476]. D. Kuter, ym. Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: 48-Week Update (Oral session).

[477]. R. E. Desjardins, ym. Single and Multiple Oral Doses of AKR-501 (YM477) Increase the Platelet Count in Healthy Volunteers (Oral session).

[1072]. S.-F. Su, ym. A Phase I Study To Investigate the Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of an Oral Platelet Growth Factor (SB-559448) in Healthy Subjects (Poster session).

[1076]. J. Ramanarayanan, ym. Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Refractory/Relapsed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Results of a Meta-Analysis of 299 Patients (Poster session).

[1768]. M. D. Cappellini, ym. Long-Term Safety and Tolerability of the Once-Daily, Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade(R), ICL670) in Patients with Transfusional Iron Overload (Poster session).

[3292]. J. N. George, ym. Analysis of Health-Related Quality of Life in Patients Receiving AMG 531 Using the Disease-Specific Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (Poster session).

[3823]. A. Taher, ym. Deferasirox (Exjade(R), ICL670) Is Effective and Tolerable in (beta)-Thalassemia Patients with High Iron Burden and History of Inadequate Chelation Therapy (Publication only).

[4847]. A. F. List, ym. Iron Parameters in 84 MDS Patients Enrolled in a Deferasirox (Exjade(R), ICL670) Multicenter Trial (Publication only).

## KLL – eksyksissä ennustetekijöiden viidakossa?

MARJATTA SINISALO, LL, ERIKOISLÄÄKÄRI, TAMPEREEN YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA



Marjatta Sinisalo

#### JOHDANTO

Uusia tekijöitä, joilla todetaan olevan vaikutusta KLL-potilaiden ennusteeseen, ilmestyy jatkuvasti. Tämä näkyi varsin hyvin myös ASH:n kokouksessa. Erityisesti viimeisen posterisession kymmenien uusien ”markkereiden” kyllästysannos pökerrytti ainakin minua.

Mikä näiden kaikkien uusien ja vanhojen tekijöiden konkreettinen merkitys sitten on kliinisessä työssä, on edelleen epäselvää. ASH:n yhteydessä pidetyssä KLL-satelliittisymposiumissa yleisölle esitettiin kysymys siitä, kuinka moni käyttää molekylaaristen analyysien tuloksia hyväkseen päivittäisessä työssään. Mielenkiintoista oli, että 55 % yleisöstä vastasi näin tekevänsä, vaikka kysymysmerkkejä on vielä paljon.

Tiedetään hyvin, että esimerkiksi kromosomin 17p deletio, joka johdattaa tuumorisuppressiogeneenin (p53) toi-

sen alleelin puutokseen, liittyy huonoon ennusteeseen. Sitä taas ei tiedetä, miten sen pitäisi vaikuttaa hoitoon. Nämä potilaathan reagoivat tavanomaisiin sytostaattihoidoihin huonosti. Ei tiedetä, pitäisikö huonon ennusteen potilaita hoitaa varhaisemmassa vaiheessa ja erilaisilla hoidoilla. Varhainen hoito voi johtaa uusiin klonaalisiin muutoksiin. Ei tiedetä, mitä ennustetekijöitä tai niiden yhdistelmiä tulisi käyttää. Ei tiedetä, milloin löydös on merkittävä ja mikä on sen raja-arvo. Monien testien toistettavuus on huonoa ja laatu vaihtelee laboratorioittain (esim. ZAP-70).

Arviolta 30 % KLL-potilaista ei koskaan tarvitse hoitoa, pelkkä seuranta riittää. Sitä ei tiedetä, onko olemassa sellaisia ryhmiä, joille pelkkä ”watch and wait” ei riitäkään (Susan O’Brien, ASH 2006 corporate friday).

Potilaan kliininen tila ohjaa toistaiseksi edelleen hoitoa ja ainoastaan oireista potilasta tulisi hoitaa, ei ennustetekijöitä. ”Treat the patient, not the biomarker!” (John Gribben, ASH 2006 corporate friday). Hoitovaihtoehtoja on tällä hetkellä paljon, ja hoidon valintaan vaikuttaa se, mikä on hoidon tavoite. Potilaiden ikärakenne jo vaikuttaa siihen, että se erittäin harvoin on täydellinen remissio. Suurimmalla osalla tavoitteena on hyvä elämänlaatu mahdollisimman vähäisin sivuoirein. Mutta

ollaksemme joskus viisaampia, potilaat tulisi mahdollisuuksien mukaan hoitaa osana kliinisiä tutkimuksia. Se kun ei vain käytännön työn keskellä aina ole kovin yksinkertaista.

#### KLL:N ENNUSTEESTA

Toissa vuoden ASH:ssa esitettiin tulokset laajasta tutkimuksesta (UK LFR CLL 4 trial), jossa verrattiin fludarabini-syklofosfamidi yhdistelmää (FC), klorambusiiliin ja pelkkään fludarabiiniin aikaisemmin hoitamattomilla KLL-potilailla (Abstrakti 716, ASH 2005). Sen perusteella näytti, että FC ryhmässä saavutettiin parhaat tulokset mitattuna täydellisellä vasteella ja kokonaisvasteella (CR, ORR).

Tänä vuonna samat tutkijat hämmästelivät sitä, mikseivät nämä tulokset vielä näy eloonjäämisessä. Syyksi arveltiin, että todennäköisesti myöhemmin annetut toisen linjan hoidot vaikuttivat ennusteeseen. Ne, jotka vastasivat hyvin toisen linjan hoitoihin, pärjäsivät paremmin. Pelkkää klorambusiilia tutkimuksessa saanut ryhmä sai useimmiten toisen linjan hoitona fludarabiinia sisältävää hoitoa ja reagoi myös parhaiten. Tämän perusteella tutkijat päättelivät, että tautivapaan ajan (PFS) ja elämänlaadun pitäisi olla eelonjäämisen lisäksi mukana kun KLL:n hoitoja vertaillaan [304].

Taulukko 1. UK LFR CLL 4 -tutkimuksen ennustetekijät

Riskiryhmä	Määritelmä	Progressio tai kuolema	3 v. PFS*
Huono	> 20 % p53 puutos	28 / 33	0 %
Standardi	Mutatoitumaton Ig-geeni tai mutaatio VH3-21 tai 11qdel	208 / 292	24,7 %
Hyvä	Mutatoitunut VH (ei VH3-21)	79 / 161	55,0 %
*p-arvo (log-rank test)< 0,00001			

Tuon samaisen tutkimuksen perusteella esitettiin myös ennusteellinen KLL-luokitus (taulukko). Sen mukaan itsenäisinä KLL:n huonon ennusteen tekijöinä ovat: p53 puutos, immunoglobuliinigeenin VH-osan mutatoitumattomuus, mutaation alue (VH3-21), deletio 1q ja miessukupuoli [299].

Bakteeri-infektioilla saattaa olla KLL-soluja stimuloivaa vaikutusta. Erityisesti mutatoitumattoman tautimuodon KLL-solut reagoivat tavanomaisiin bakteereihin, kuten pneumokokkiin, muodostamalla polyreaktiivisia monoklonaalisia vasta-aineita. Bakteeri-infektiot voivat väliaikaisesti stimuloida KLL-solujen esiasteita ja mahdollisesti myös KLL-soluja ja johtaa klonaaliseen evoluutioon [25].

#### KLL:N HOIDOISTA

Huonon ennusteen potilaat, joilla on 17p deletio (p53 puutos), reagoivat varsin huonosti moniin hoitoihin, kuten alkyloiviini aineisiin, sädehoitoon, puriini-analogeihin ja rituksimabiin. Hyviä vasteita on saatu lähinnä vain CD52-vasta-aineella (alemtutumabi) ja suurilla steroidiannoksilla.

Flavopiridoli uutena tulokkaana näyttää lupaavalta. Lääke kuuluu sykliinistä riippuvan kinaasin estäjiin, se indusoi p53:sta riippumatonta apoptoosia KLL-soluissa ja näyttää tehoavan myös potilailla, jotka ovat kadottaneet tämän tuumorisuppressio-geenin. Flavopiridolin ongelmana on ollut lääkkeen voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin, mutta antamalla lääke nopeana iv-boluksena, on tämä nyt vältetty. Lääkkeeseen liittyy tuumorilyysisyndrooman riski. Siitä esitettiin faasi I -tutkimuksen tulokset 55 potilaalta. Erityisesti potilaat, joilla oli geneettisesti huonon ennusteen tauti ja suuria rauhasmassoja reagoivat tälle. (Toistaiseksi lääke on tutkimuskäytössä, eikä sitä tässä vaiheessa ole saatavissa Suomessa.) [302].

Talidomidijohdosta, lenalidomidia, on käytetty myeloomassa ja 5q-MDS:ssa. Sillä näyttäisi olevan jonkin verran tehoa myös KLL-potilailla, jotka ovat relapsoituneet tai vastanneet huonosti muihin hoitoihin. Faasi II -tutkimuksessa lenalidomidia annettiin 35 potilaalle, jotka olivat saaneet ainakin yhtä puriini-analogia sisältävää hoitoa. Vasteen saavilla potilailla veren VEGF-

pitoisuus (vascular endothelial growth factor) pieneni merkittävästi, mutta muihin sytokiineihin ei ollut vaikutusta. Lenalidomidi aiheutti aika lailla toksisuutta, joista myelosuppressio ja infektiot olivat merkittävimpiä. [305]. Toisessa 45 potilaan aineistossa ne potilaat, jotka olivat resistenttejä lenalidomidille, saivat rituksimabia ja se näytti lisäävän kliinisiä vasteita [306].

Lumiliximabi on anti CD23 -vasta-aine, jonka on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu parantavan sekä rituksimabin että fludarabiinin välittämää apoptoosia KLL-soluissa. Faasi 1/2 tutkimuksessa se kombinoitiin fludarabiini-syklofosfamidi-rituksimabihoitoon (FCR), toksisuus ei näyttänyt lisääntyvän. Randomoitua tutkimusta aiheesta valmistellaan [32].

Mayo klinikan ja Ohion yliopiston ryhmä esitteli tutkimuksen, jossa kombinoitiin pentostatiini, syklofosfamidi ja rituksimabi 64 aiemmin hoitamattomalla oireisella potilaalla. Potilaista 53 % kuului Rai-ryhmään 3-4 ja 71 % oli mutatoitumattomia. Vasteet olivat hyviä, ja toksisuus vähäistä [35]. Potilaista 28 % oli yli 70-vuotiaita ja myös he sietivät hoidon yhtä hyvin kuin nuoremmat. Myöskään munuaisten vajaatoiminta tai suorituskyky ei vaikuttanut toksisuuteen eikä tehoon [36].

KLL-solut erittävät VEGF-ligandeja ja ilmentävät VEGF reseptoreita. Uusia tulevaisuuden hoitokohteita KLL:ssa saattavat olla esim. VEGF-reseptorin, NRP-1:n (neuropilin-1 receptor) esto [586]. Yhtenä mahdollisena tulevaisuuden hoitokohteena voi myös olla KLL-solujen ja strooman välisiä interaktioita välittävät kemokiinireseptorit [587].

#### MONOKLONAALINEN B-SOLU LYMFOSYTOOSI (MBL)

Kun lieviä lymfosytooseja tutkitaan nykyään immunofenotyyppityksellä, on monoklonaalinen B-solu lymfosytoosi (MBL) yleistynyt löydös. Tällaista todetaan noin 3 prosentilla aikuisväestöstä ja näistä vain alle 1 % osoittaa kehitystä KLL:n suuntaan vuosittain. Kyseessä on siis samantyyppinen yhteys kuin MGUS:lla ja myeloomalla.

Brittiläiset kollegat selvittivät, voidaanko näiden MBL:n ennustetta arvioida mutaatiostatuksen perusteella. Tulos oli, ettei voida. Progressio KLL:ään oli

riippumaton mutaatiostatuksesta. Useimmiten nämä MBL:t olivat kuitenkin mutatoituneita eli parempiennusteisia [29].

Myeloomasta on opittu, että niille MGUS-potilaille, joilla ei ole intraklonaalista variaatiota immunoglobuliinigeenissä, kehittyä herkemmin myelooma. Geeni on siis jotenkin ”monotonisempi”. Tämän innoittamana tutkittiin, onko näin myös KLL:ssä. Tulos oli, ettei ole. Huonon ennusteen mutatoitumattomassa KLL:ssä oli eniten klonaalista variaatiota, joten taudiksi kehittymisen mekanismi olikin erilainen kuin myeloomassa. Progression KLL:aan arveltiin johtuvan jatkuvasta antigeenien stimuloimasta somaattisesta hypermutaatiosta [30]. ■

#### VIITTEET

[25]. K. Hatzi, ym. B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) Cells Express Antibodies Reactive with Antigenic Epitopes Expressed on the Surface of Common Bacteria (Oral session).

[29]. F. L. Bennett, ym. Disease Progression in Monoclonal B-Cell Lymphocytosis Is Independent of VH Mutation Status (Oral session).

[30]. A. C. Rawstron, ym. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL) and CLL Show Intracloonal Variation: Cases Classified as “Unmutated” Have the Greatest Clonal Diversity (Oral session).

[32]. J. C. Byrd, ym. Comparison of Results from a Phase 1/2 Study of Lumiliximab (Anti-CD23) in Combination with FCR for Patients with Relapsed CLL with Published FCR Results (Oral session).

[33]. C. Schweighofer, ym. Consolidation with Alemtuzumab Improves Progression-Free Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in First Remission - Long-Term Follow-Up of a Randomized Phase III Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) (Oral session).

[35]. N. Kay, ym. Combination Chemoimmunotherapy with Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab Shows Significant Clinical Activity with Low Accompanying Toxicity in Previously Untreated B-Chronic Lymphocytic Leukemia (Oral session).

[36]. T. D. Shanafelt, ym. The Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab Regimen (PCR) Is Highly Active and Well Tolerated Regardless of Patient Age, Creatinine Clearance, and Performance Status: Analysis of a Multi-Center Phase II Trial (Oral session).

[299]. D. G. Oscier, ym. Prognostic Factors in the UK LRF CLL4 Trial (Oral session).

[302]. T. S. Lin, ym. Flavopiridol Is Active in Genetically High-Risk, Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Analysis of 56 Patients by Cytogenetic Abnormality (Oral session).

[304]. D. Catovsky, ym. The Lack of Survival Differences in Randomised Trials in CLL May Be

Related to the Effect of Second Line Therapies. A Report from the LRF CLL4 Trial (Oral session).

[305]. A. Ferrajoli, ym. Lenalidomide Induces Complete and Partial Responses in Patients with Relapsed and Treatment-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Oral session).

[306]. A. A. Chanan-Khan, ym. Clinical Efficacy of Lenalidomide (Revlimid(R)) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Updated Results of a Phase II Clinical Trial (Oral session).

[586]. G. S. Nowakowski, ym. Neuropilin-1 Receptor (NRP-1) Occupancy Induces Cell Death in Primary Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) B Cells (Oral session).

[587]. Y. Miura, ym. ZAP-70 Expression Is Associated with Increased Migration to SDF-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia (Oral session).

[589]. K. Thomson, ym. Direct Isolation of Donor-Derived Antigen-Specific T Cells and Their Adoptive Transfer for Treatment or Prophylaxis of CMV Infection Following Allogeneic Transplantation (Oral session).

[590]. A. G. Shenoy, ym. Protecting Stem Cell Transplant Recipients Against CMV Reactivation by Vaccinating Their Donors with a Canarypox pp65 Vaccine (ALVAC) (Oral session).

[591]. A. M. Leen, ym. T Cell Immunotherapy for Adenoviral Infections of Stem Cell Transplant Recipients (Oral session).

[592]. M. K. Pao, ym. Immunogenicity of Haemophilus Influenza and Pneumococcal Vaccines in Related and Unrelated Transplant Recipients (Oral session).

[594]. S. Trifilio, ym. Monitoring Plasma Voriconazole Levels May Be Essential To Avoid Subtherapeutic Levels (Oral session).

[2777]. K. Maddocks-Christianson, ym. Prior Treatment Relates More Strongly to Richter's Transformation Than ZAP-70, CD38, IgVH Gene Mutation Status, and Cytogenetic Abnormalities: Findings of an Observational Cohort Study of 962 Patients with CLL (Poster session).

[2785]. G. S. Nowakowski, ym. Smudge Cells on Routine Blood Smear Predict Clinical Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Universally Available Prognostic Test (Poster session).

[2790]. A.-M. Tsimberidou, ym. Other Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Analysis of 2083 Patients (Poster session).

## Lyhyesti

- Varjoja paratiisissa. Virkistävä poikkeus toinen toistaan monimutkaisempien ennustetekijöiden joukossa oli Mayo klinikan tutkijoiden posterit, jossa oli selvitetty veren sivelynäytteessä esiintyvien hajooneiden KLL-solujen, varjosolujen (smudge-cells), merkitystä KLL:n ennusteeseen. Mitä vähemmän niitä oli, sitä todennäköisemmin kyseessä oli mutatoitumaton tauti ja sitä huonompi oli ennustekin. Varjosolujen määrä liittyi käänteisesti solujen sytoskeletaalisien proteiinien, vimentiniin, määrään. Yksinkertainen tutkimus, joka ei vaadi muuta kuin värit, mikroskoopin ja tietyt hyvän morfologin [2785].
- Lisää varjoja... sekundaariset maligniteetit. KLL:n liittyy lisääntynyt riski sairastua muihin maligniteetteihin. Tästä esitettiin parikin mielenkiintoista posteria. MD Andersonin ryhmä oli selvittänyt muiden ei-hematologisten syöpien esiintyvyyttä ja tulos on hurja: peräti 27,5 prosentilla KLL-potilaista todettiin jokin muu syöpä, joista suurin osa KLL diagnoosin jälkeen. Eniten oli ihosyöpiä (30 %). Hoidetuilla ja hoitamattomilla KLL-potilailla esiintyi yhtä paljon syöpiä [2790]. Mayo klinikan ryhmä oli selvittänyt sekundaaristen lymfoproliferatiivisten maligniteettien (2nd LPD) esiintymistä KLL-potilailla 962 potilaan aineistossa. 2nd LPD todettiin 2,7 prosentilla. Yleisin maligniteetti oli suurisoluisen diffuusi B-solulymfooma (Richterin transformaatio), ja mediaaniaika sen ilmaantumiseen KLL diagnoosista oli 4,4 v. Riskiä lisäävät miessukupuoli (3,4 vs 1 %) ja annetut hoidot (4 vs 2 %), erityisesti fludarabiini (6,9 vs 1,9 %). 2nd LPD esiintyminen ei korreloinut FISH-muutoksiin, mutaatiostatukseen, ZAP70:een, CD38:aan eikä B2-mikroglobuliiniin [2777].
- Konsolidaatiohoito alemtutumabilla näytti parantavan tautivapaata aikaa (PFS) ensimmäisen KLL:n hoidon jälkeen 21 potilaalla tehdyssä German Study Groupin faasi III -tutkimuksessa merkittävästi [33].
- Vaikkeiden sytomegaloinfektioiden hoidossa luovuttajan virus-spesifiset T-solut ovat tehokkaita. Niiden eristäminen on vain työlästä ja kestää viikkoja. Lontoolaiset Royal Free Hospitalin tutkijat esittelivät alustavia tuloksia uudesta nopeasta tekniikasta. Siinä inkuboitiin 20 tuntia luovuttajan mononukleaarisia soluja yhdessä CMV-pp65 antigeenin kanssa. Tuloksena oli rikastettu gamma-interferonia erittävä T-solupopulaatio, jolla näytti olevan hyvä antiviraalinen teho [589].
- Luovuttajan rokottaminen ennen solujen keräystä samasta antigeenista (pp65) valmistetulla elävällä rokotteella (ALVAC-pp65 canarypox), näytti myös lisäävän CMV-spesifisten T-solujen määrää luovuttajilla [590].
- Adenovirukset aiheuttavat merkittävää sairastamista ja kuolleisuutta verikantasolujen siirtopotilailla. Tehokasta antiviraalista hoitoa niihin ei toistaiseksi ole. Samaan tapaan kuin CMV-infektioissa, kokeiltiin adenovirusta vastaan hoitoa spesifisillä sytotoksisilla T-soluilla. Kaikkiaan seitsemälle lapsipotilaalle annettiin adenoviruksella stimuloituja luovuttajan T-soluja kantasolusiirron yhteydessä. Kuusi sai niitä profylaktisesti ja he kaikki pysyivät oireettomina, kenelläkään ei todettu infektoita eikä myöskään adenovirus-spesifisten solujen expansiota. Yhdelle potilaalle annettiin näitä adenovirus-spesifisiä T-soluja vasta adenovirus-pneumonian yhteydessä ja vaste oli dramaattinen paraneminen ilman sivuvaikutuksia. Infusoidut solut tarvitsevat todennäköisesti antigeenin stimuloitukseen [591].
- Pneumokokkikonjugaattirokote näyttää toimivan paremmin kuin polysakkaridirokote kantasolusiirtopotilailla. 270 allogeenisien siirron saanutta potilasta rokotettiin Hemophilus-Influenzae konjugaattirokotteella ja puolet heistä sai pneumokokista polysakkaridirokotteen ja toinen puoli konjugaattirokotteen. Konjugaattirokotteen saaneista reagoi merkittäväällä vasta-ainenusulla 75 % kun taas polysakkaridin saaneista vain 24 % [592].
- Sienilääke vorikonatsolin plasmapitoisuudet vaihtelevat suuresti kantasolusiirtopotilailla ja mataliin pitoisuuksiin liittyy hoidon epäonnistuminen. Pitoisuuksien seuranta on tarpeen ainakin tutkimuksissa ja saattaa myös olla tarpeen erityisesti silloin, kun hoidetaan henkeä uhkaavia sieni-infektioita [594].

# Veritautien kehittyvä lääkehoito: vähemmän, tarkemmin

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



Kimmo Porkka

## JOHDANTO

Pahanlaatuisten veritautien hoidon kulmakivi on yhä solunsalpaajahoido. Osalla hyvän vasteen saaneista potilaista hoitotulosta voidaan tehostaa allogeenisen verikantasolujen siirron avulla. Nykyhoito ei kuitenkaan ole tyydyttävää, sillä suuri osa potilaista menehtyy joko pahanlaatuisen solukon kehittämiseen lääkeresistenssiin tai hoidon aiheuttamiin vaurioihin, jotka usein ovat muualla kuin kohdekudoksessa. Siksi hoidon intensiteettiä suurentamalla tuskin enää saadaan merkittävää lisähyötyä.

Parannettavaa on siis paljon ja viime vuosina laajana rintamana tapahtunut kehitys kohdennettumpien ja tehokkaampien hoitojen osalla onkin ollut kovin ilahduttavaa. Menee vielä vuosia ennen kuin solunsalpaajahoido menettää valta-asemansa, mutta kovin kaukana tämä ei toivottavasti ole. Näin on jo nyt muutamassa taudissa käynyt, mutta vielä kovin harvassa.

Viimevuotisessa ASH-kokouksessa oli esillä poikkeuksellisen lukuisa joukko

lupaavia uusia lääkeryhmiä, joista valtaosa on peräisin pahanlaatuisten veritautien tarkentuneesta patogeneesistä koskien niin yksittäisiä geenimutaatioita, kuin laajempia solunsisäisiä onkogeneesille keskeisiä järjestelmiä (esim. proteiinien laskostuminen ja degradaatio proteosomeissa).

Seuraavat merkittävät edistysaskeleet tulevat todennäköisesti koskemaan etenkin myelooman ja AML:n hoitoa, koska tutkimusaktiiviteettia on valtavasti ja uusia spesifejä hoitokohteita on löytynyt useita. Myös Ph+ALL:n hoitoon uudet tyrosiinikinaasineestäjät tuonevat merkittävän lisän.

Erityisen lupaavilta vaikuttavat useat esitetyt tutkimukset, joissa yhdistettiin kahta tai useampaa eri tavalla vaikuttavaa kohdennettua molekyyliä. Esimerkiksi bortetsomibin keskeinen haitta ja klinikassakin havaittu tehon äkillisen häviämisen todennäköinen syy, ns. lämpösokkivalkuaisten anti-apoptoottisen vaikutuksen voimistuminen, voitiin estää lähes täysin E3-ubikitiiniligaasiin kohdentuvalla pienimolekyyllisellä lääkkeellä [372], histonideasetylaatioestäjillä [257] tai HSP90-estäjällä [848]. Sama vaikutus oli eräillä toisen polven proteasomiestäjillä [3396, 3461].

Toinen selvä trendi oli jo käytössä olevien lääkkeiden käyttöaiheiden laajentuminen (esim. lenalidomidi ja KLL, dasatinibi ja AML, proteasomiestäjät useissa taudeissa). Tällä hetkellä tilanne vaikuttaa puolikaottiselta ainakin potilasta hoitavan lääkärin silmin tarkasteltuna, uusia molekyyliä on kymmeniä tai satoja, innostus on suurta ja vielä on vaikea hahmottaa, mikä on kliinisesti merkittävää ja mikä ei. On kuitenkin ilmeistä, että monen taudin hoito kirjoitetaan lähivuosina täysin uudelleen. Pahanlaatuiset veritaudit ovat muuttamassa krooniseksi sairauksiksi, joissa

pieni jäännöstautitaakka pysyy kurissa vähän sivuvaikutuksia aiheuttavan, mutta jatkuvan käytön vaativan lääkeytyksen avulla. Tämä myös tarkoittaa sitä, että tautien esiintyvyys tulee lisääntymään merkittävästi aiheuttaen haasteita vähenevälle hematologikunnalle.

Käyn tässä esityksessä valikoiden läpi muutaman keskeisen lääkeryhmän uutuuden. Runsaudenpula on huomattava ja siksi useat tärkeät molekyyli jäävät huomiotta. Painopiste on pienimolekyyllisissä syöpäsolum signaalivälitykseen kohdentuvissa uusissa lääkkeissä. Oheisessa taulukossa on koottu otos pääosin kliinisissä hoitotutkimuksissa olevista molekyyleistä, joita kokouksessa esitettiin. Solunsalpaajahoidon ja epigeneettisen lääkehoidon uutuudet esitellään Erkki Elosen katsauksessa.

## SOLUNISÄISEEN SIGNAALIVÄLITYKSEEN KOHDENNETUT LÄÄKKEET

### Tyrosiinikinaasineestäjät

Myeloproliferatiivisissa taudeissa pahanlaatuisen kloonin poikkeava tyrosiinikinaasiaktiivisuus on keskeinen normaalisti säätelevästä riippumattoman proliferaation aiheuttajana. Patogeneettisena mekanismina on usein tyrosiinikinaasigeenin rakennemuutos, joko translokation, pistemutaation tai submikroskooppisen delektion aiheuttamana. BCR-ABL -fuusiogeeni ja JAK2-pistemutaatio ovat tavallisimmat, mutta näiden lisäksi tunnetaan jo kymmeniä muita rakennemuutoksia, joista valtaosa koskee hyvin pieniä potilasryhmiä. Hypereosinofiilille syndroomalle tyyppillisen FIP1L1-PDGFR -fuusiogeenin (kromosomi 4) tutkiminen on tärkeä osa diagnostiikkaa, koska nämä potilaat vastaavat yleensä hyvin imatinibihoitolle [671]. Tämän muutoksen toteuttamiseksi on vastikään tullut käyttöön PCR-pohjainen menetelmä ja spesifiä

## SIGNAALIVÄLITYSMUOKKAAJAT

Alaryhmä	Lääke	Molekylaarinen kohde	Kohdetaudit	Faasi	Viitteitä
Tyrosiinikinaasineestäjät	Nilotinibi	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	KML, Ph+ALL	II-III	[165]
	Dasatinibi	BCR-ABL, SRC – kaikki	KML, Ph+ALL	I-III	[746]
	Inno-406	BCR-ABL, SRC-Lyn	AML		[834]
	Bosutinibi	BCR-ABL, SRC-Lyn	Myelooma		[168]
	PKC-412	FLT-3	AML	II	[157]
	APCxxx	c-KIT			[1906]
	ABT-869	Useita			[Blood 2007]
Aurorakinaasineestäjät	MK-0457	Aurora A-C	KML	I-II	[163]
	AZD1152	JAK2	AML		[162]
	ZM447439	BCR-ABL	PV, ET		[1990]
	VE-465	FLT3	Myelooma		[1358]
	ENMD-981693				[1377]
Apoptoosin induktio	ABT-263	Bcl-2	NHL	I-II	[825]
	ABT-737	BH3	Myelooma		[826]
	GX15-070		AML		[832]
mTOR-estäjät	Rapamysiini	mTOR	AML	I-II	[1898]
	Sirolimuusi		ALL		[161]
	Everolimuusi		Myelooma		[1992]
	Temsirolimuusi		NHL		[2483]
MEK/ERK-estäjät	PD0325901	MEK/ERK	AML	I	[254]
B-RAF-, MEK/ERK-estäjät	Sorafenibi	B-RAF	AML	I	[1993]
Angiogeneesineestäjät	Bevasitumabi	VEGF-A	AML	I-II	[4543]
	PTK787/ZK222584	VEGFR1-2	MDS	I	[2665]
	Sorafenibi		AML		[255]
	Sunitinibi				[1359]

## SYÖPÄIMMUNITEETTIIN VAIKUTTAVIA LÄÄKKEITÄ

Alaryhmä	Lääke	Molekylaarinen kohde	Kohdetaudit	Faasi	Viitteitä
STAT-estäjät	WP-1130	STAT3	Useita	I	[2512]
	CPA-7				[Nat Med 11;1314, 2005]
TLR-agonistit	Imikimodi	TLR7	FCL	I	[706]
	PF-3512676	TLR9 ALL			[2716]

## MUUT

Alaryhmä	Lääke	Molekylaarinen kohde	Kohdetaudit	Faasi	Viitteitä
HSP-90 -estäjät	Tanespimysiini	HSP90	Myelooma	I-II	[406]
	Alvespimysiini		NHL		[1961]
	IPI-504				[3579]
Ubikitiini/proteasomineestäjät	CC-125007	p27Kip1 E3 proteasomi	Myelooma	I-II	[372]
	NPI-0052	proteasomi	NHL		[3396]
	PR-171	proteasomi	AML		[3461]
			KLL		
Aptameerit	AS1411	Nukleoliini	AML	Preklin	[1996]

FISH-koetintestiä kehitetään (Lisätietoja: Veli Kairisto, TYKSLAB ja Kirsi Autio, HUSLAB).

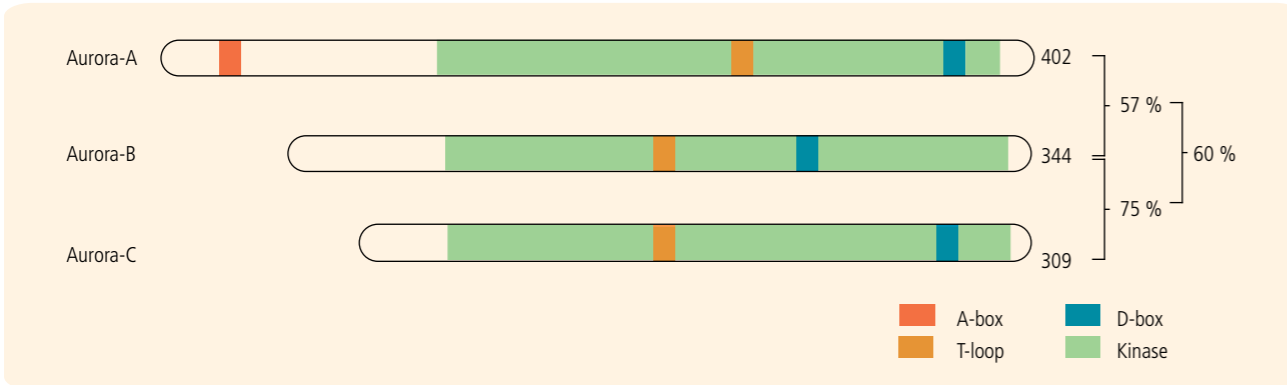
Tavallisimpien muutosten suhteen negatiivisissa myeloproliferatiivisissa taudeissa tavallisimmat fuusiogeenipartnerit ovat PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ja JAK2. Näistä kaksi ensimmäistä aikaansaa taudin, joka on vaihtelevasti imatinibiherkkä ja kaksi jälkimmäistä taas liittyy imatinibiresis-

tenttiin tautiin. Etenkin kromosomissa 5q sijaitseva PDGFRB-geeni on aktiivinen (promiscuous); sillä on useita tunnettuja partnerigenejä, mutta taudeille yhteistä ovat eosinofilia ja herkkyys imatinibille. Silmiinpistävä piirre on myös se, että lähes kaikki potilaat ovat miehiä – syy täysin tuntematon. Reiterin ja Crossin työryhmä kuvasi jälleen kaksi uutta fuusiogeeniä, syntymekanismineen (5;12)(q31;q24) ja monimutkaisempi

t(1;5;11), molemmissa mukana PDGFRB [667].

Hoitovaste imatinibille oli erinomainen ja pitkäkestoinen (Blood. 2007 Jan 1;109(1):61-4). BCR-ABL, JAK2 ja FIP1L1-PDGFR -negatiivisten tautien sytogeneettinen diagnostiikka ei ole helppoa, sillä monet poikkeavuuksista eivät tule ilmi G-raitatutkimuksessa. Tutkimusten keskittäminen on paikallaan ja yhteiseurooppalainen pal-

Kuva 1. Aurorakinaasigeenien rakenne



velu onkin suunnitteilla. Tämä on erityisen tärkeää, kun tiedetään, että osaan BCR-ABL -negatiivisista taudeista liittyy hyvin huono ennuste ja myös siksi, että FGFR1- ja JAK2 -spesifejä kinaasineistäjää on jo kliinisessä tutkimuskäytössä.

FLT3-geeni (Fms-like tyrosine kinase 3) on ilmentyneenä hematopoeettisissa kantasoluissa. Sen jukstamembraani-osa on sisäinen tandemduplikaatio (FLT3/ITD) on kaikkein yleisin molekyyligeneettinen poikkeavuus AML:ssa ja on todennäköisesti yksi proliferaatiota ajava mutaatio. Hayakawa työtovereineen osoitti, että SRC-kinaaseihin kuuluva Lyn on spesifi FLT3/ITD:n fosforylaatiokohde ja avaintekijä STAT5-välitteisessä signaalitiessä, joka johtaa solun autonomiseen kasvuun ja transformointiin [1908]. He myös osoittivat, että SRC-kinaasineistäjällä (PP2) voitiin tehokkaasti hoitaa hiiren AML-ksenograftikasvaimia. Recher työtovereineen vahvistivat poikkeavan Lyn-kinaasinaaktiivisuuden merkityksen CD34+CD38-CD123+ AML-kantasoluissa ja osoittivat, että vaikutus välittyy ainakin osittain myös mTOR-signaalitien kautta [1946].

Tällä hetkellä kliinisissä tutkimuksissa on kaksi Lyn-spesifistä kinaasineistäjää, INNO-406 ja bosutinibi/SK-606, ja tulee olemaan mielenkiintoista nähdä toimiiko teoria myös AML-potilailla. Clara Bloomfieldin työryhmä osoitti äskettäin, että SRC-kinaasineistäjille on todennäköinen spesifi kohde myös niissä CBF [core binding factor; t(8;21) ja inv16] AML-taudeissa, joissa on aktivoiva C-KIT -geenimutaatio ja poikkeuksellisesti huono ennuste kemo-terapialla hoidettuna [J Clin Oncol. 20;3904, 2006]. Lähivuodet kertovat,

voidaanko AML:n hoitotuloksia parantaa yhdistämällä kohdennetusti eri tyrosiinikinaasineistäjiä monisolunsalpaajahoittoon.

KML- ja Ph+ALL -tautien hoidossa käytetyt vanhat ja uudet tyrosiinikinaasineistäjät esitellään Timo Siitosen kirjoituksessa.

#### Aurorakinaasineistäjät

Yksi lupaavimmista uusista lääkeryhmistä on aurorakinaasineistäjät, joita on eri kehitysvaiheissa jo toista kymmentä. Aurorakinaasit (A, B, C) ovat seriini/treoniinikinaaseja, jotka ovat läheistä sukua toisilleen. Ne ovat keskeisiä mittoosin säätelyssä ja osallistuvat mm. sentrosomin kahdentumiseen, mittoosin sukkulan muodostukseen ja mittoosin tarkistuspisteiden (checkpoint) aktivaatioon (Taulukko 2). Aurorakinaasit ovat yli-ilmentyneinä useissa syövässä ja niiden onkogeenisuus on varmistunut siirtogeenisillä eläimillä. Useita kliinisiä tutkimuksia aurorakinaasineistäjillä onkin käynnissä koskien tällä hetkellä pääasiassa kiinteitä kasvaimia.

Kiinnostus aurorakinaaseihin hematologisten syöpien osalta heräsi reilu vuosi sitten, kun PNAS-lehdessä julkaistiin tärkeä tutkimus, jossa järjestelmällisesti seulottiin kaikkia tunnettuja kinaasineistäjiä muiden kuin kohdekinaasin suhteen ("off-target") [PNAS,102;11011, 2005]. Työryhmän tavoitteena oli löytää tehokkaita lääkkeitä kohteisiin, joissa "on-target" kinaasineistäjän vaikutus on estynyt ns. portinvartijamutaation johdosta. Esimerkkeinä portinvartijamutaatioista ovat BCR-ABL -geenissä oleva mutaatio T315I, KIT-geenin T670I ja EGFR-geenin mutaatio T790M. Näissä rakenteeltaan hyvin samanlaisissa kinaasige-

neissä mutaatio sijaitsee konservoituneessa treoniiniaminohapossa, joka fyysisesti estää kinaasineistäjän sitoutumisen kohteeseensa ja aikaansaa absoluuttisen, konsentraatiosta riippumattoman resistenssin. Jo aiemmin sama ryhmä oli todennut, että rakenteeltaan täysin erilainen p38-kinaasin estäjä BIRB-796, joka on tutkimuskäytössä mm. tulehdussellisten suolisairauksien hoidossa, sitoutuu myös ABL(T315)-kinaasiin [Nat. Struct. Biol. 9, 268, 2002], mutta sen estovaikutus on vaatimaton [Nat. Biotech. 23, 1209, 2005]. Tässä tutkimuksessa todettiin, että aurorakinaasineistäjä VX-680 (nyk. MK-0457) esti tehokkaasti T315I-mutaatiota kantavan ABL-kinaasin toiminnan pitoisuuksilla, jotka todennäköisesti olisivat saavutettavissa in vivo. VX-680 esti myös FLT3- ja c-KIT -kinaaseja, myöhemmissä tutkimuksissa myös JAK2-kinaasia, viitaten mahdolliseen soveltuvuuteen useiden pahanlaatuisten hematologisten tautien hoidossa.

ASH 2006 -kokouksessa esitettiin ensimmäiset kliiniset kokemukset aurorakinaasineistäjien käytöstä eri verisyövässä. Suonensisäisesti annettava MK-0457 osoittautui tehokkaaksi ja hyvin siedetyksi sekä KML-, että Ph+ALL -potilailla, joilla tauti oli edennyt BCR-ABL(T315I) -mutaation vuoksi [163, 253, 637]. Tämä tulos oli erityisen rohkaiseva, koska muita hyviä hoitovaihtoehtoja näillä vaikeahoitoisilla potilailla ei ole. Lääkkeellä oli tehoa myös potilailla, joilla oli refraktaari AML tai transformoitunut JAK2-positiivinen myeloproliferatiivinen tauti [253, 1967, 4893], mutta laajemmat kliiniset tutkimukset pidemmällä seuranta-ajolla ovat välttämättömiä.

Ajatellen AML:n hoitoa, jossa mono-

Taulukko 2. Aurorakinaasien ominaisuuksia

	Aurora-A	Aurora-B	Aurora-C
Tehtävä	Kromosomien segregatio •mitoottisen sukkulan muodostus •sentrosomin kypsyminen	Chromosome passenger protein	Ei tarkkaan tiedossa; samantapainen kuin Aurora-B
Erityistä	Proto-onkogeeni	Säätelää mitoosia/sytokineesia	Vain nisäkkäillä
Substraatteja	sentrosomiini, cdc25b, p53, MBD3, histonideasetylaasi 1	surviini, INCENP, histoni H3, BubR1, Mad2	-
Geenilokus	20q13.2-q13.3	17p13.1	19q13.43

terapia ei tunnu houkuttevalta pahanlaatuisen kantasolukloonin geneettisen epävakauden ja siten herkästi kehittyvän resistenssin vuoksi, lupaavalta vaikutti tutkimus, jossa osoitettiin vahva synergia MK-0457:n sekä sytarabiinin, idarubisiinin, kuin imatinibin kanssa [1384]. Koska lääkkeen käyttöön liittyy hyvin vähän ei-hematologista toksisiteettia, olisi se kovin tarjoutuva kliinisiin tutkimuksiin osana yhdistelmäsolunsalpaajahoidon. Toistaiseksi lääkehoitojen osalla on kohdistunut monoterapiaan omalla valmistella, pääosin taloudellisista ja käytännöllisistä syistä. Merkittävä edistysaskel olisi tutkimuslääkkeen tarjoaminen akateemisiin, tutkijalähtöisiin tutkimuksiin jo varhaisessa kehitysvaiheessa (I-II), ennen lääkkeen viranomais hyväksyntää.

Prekliinistä tutkimustietoa esitettiin oraalista aurorakinaasineistäjää, ENMD-981693, joka on Aurora A -kinaasin spesifi estäjä, mutta jolla on nanomolaarisina tai pieninä mikromolaarisina pitoisuuksina estovaikutus myös Flt3-, CSF1R-, Lck-, JAK2- sekä c-Kit-kinaaseihin [1377]. Kliiniset tutkimukset ovat käynnistymässä, joita odotetaan mielenkiinnolla.

#### Multikinaasineistäjät ja yhdistelmähoito

Useita uusia laajaspektrisiä kinaasineistäjiä on tulossa kliinisiin kokeisiin. Prekliininen data ABT-869 -multikinaasineistäjällä (FLT3, STAT5, ERK, Pim1) FLT3-positiivisessa AML:ssä näyttää lupaavalta, etenkin kun terveet kantasolut näyttävät vaativan huomattavasti suuremman konsentraation estovaikutukseen, kuin AML-blastit [Shankar ym. Blood online 2007]. On selvä, että

sivuvaikutusten vaara suurenee kinaasinspektriä laajentamalla, mutta sopivan terapeutin ikkunan löytäminen saattaa olla mahdollista.

Leukemiasoluun usein liittyvän estyneen apoptoosin murtaminen, esimerkiksi estämällä Bcl-2 -signaalitietä kohdennettuja molekyyliä käyttäen (ABT-737, GX15-070), on alustavien tulosten perusteella toteutettavissa [524, 2584, 3474]. Tämä toisi jälleen uuden interventiokohdan pahanlaatuudessa solussa ja soveltuisi hyvin yhdistelmähoitoon esimerkiksi kinaasineistäjien kanssa [2178].

Mikä on paras tapa estää resistenttien kloonien selekoitumista kinaasineistäjähoitoa aikana: käyttää eri estäjiä peräkkäinä hoitajaksoina monoterapiana vai käyttää lääkkeitä samanaikaisesti yhdistelmähoitona? Tähän keskeiseen kysymykseen antoi valoa Shah työtovereineen [751], kun he osoittivat, että sekventiaalisesti annettu hoito (esimerkiksi imatinibi -> nilotinibi -> dasatinibi) suosi usean mutaation omaavien kloonien selektiota (myös samassa solussa), jotka olivat myös biologialtaan aggressiivisia. Näin konklusio on sama kuin solunsalpaajahoidossa, yhdistelmähoito on parempi, mutta sivuvaikutukset ja hoidon tavoite tulee ottaa huomioon hoitomuotoa valitessa.

#### HSP90-estäjät ja aptameerit

Kaperonit (chaperone) ovat valkuaisaineita, joiden tehtävänä on auttaa muita proteiineja asettumaan niille tarkoitettuun kolmiulotteiseen rakenteeseen (laskostumaan) ja siten myös toimimaan oikein. Ne ovat usein ns. lämpösokki-proteiineja (HSP), koska laskostuminen on ongelmallista juuri solun stressitilanteissa (kuten kuumeen yhteydessä),

jolloin kaperoniproteiinien ilmentymä lisääntyy [Duodecim 117:2266, 2001]. Niillä on useita tärkeitä tehtäviä, kuten osallistuminen proteiinien degradaatioon/kataboliaan, solusyklin säätelyyn ja apoptoosiin, monet vielä tuntemattomia. Ihmisellä on tällä hetkellä karakterisoitu viisi HSP-perhettä, HSP27, HSP60, HSP70, HSP90, HSP110 (numero kuvaa molekyyliä painoa). HSP:t ovat yli-ilmentyneitä useissa pahanlaatuissa kasvaimissa, joissa ilmentymän voimakkuus on verrannollinen huonoon ennusteeseen ja lääkere-

sistenssiin. Vaikuttaa todennäköiseltä, että kasvainsolut hyödyntävät HS-proteiinien solua suojaavia ominaisuuksia vahvistaakseen kasvua ja elossapysymistä. Etenkin HSP90 on keskeisessä roolissa syöpäsolun tärkeimpien ominaisuuksien ylläpidossa: kasvusignaalien oma-varaisuudessa ja ympäristöstä riippumattomuudesta. Se on vakauttaa herkkiä reseptoreiden, proteiinikinaasien ja transkriptiofaktorien rakenteita, etenkin mutaatioiden johdosta muuntuneiden, jotka aikaansaavat pahanlaatuisten solulle välttämättömän signaalivälitysverkoston. HSP:t soveltuvatkin hyvin syövänhoidon kohteeksi, jossa ne voivat toimia sekä farmakologisessa kohdenuksessa, että immunoterapian antigeenina.

Viime vuosina on löydetty useita HSP90-estäjiä, jotka kohdentuvat proteiinin ATPaasi-rakenteeseen. Ne ovat spesifejä ja yllättävän selektiivisiä pahanlaatuisten soluille, osa molekyyliä saattaa jopa suojella terveitä soluja indusoimalla sytoprotektiivisia lämpösokkiproteiineja (esim. HSP70). Ensimmäiset kliiniset tutkimustulokset kiinteillä kasvaimilla ovat olleet rohkaisevia, lääkkeitä ovat olleet hyvin siedettyjä ja terapeutisesti aktiivisia.

Nyt ASH-kokouksessa esitettiin ensimmäiset prekliiniset ja alustavat kliiniset havainnot hematologisissa syövässä. HSP90-estäjien vaikutuskohteesta johtuen sopii lääke erityisen hyvin yhdistelmähoitoon, esimerkiksi proteasomineistäjien [406], histonideasetylaasineistäjien [257] ja kinaasineistäjien [829] kanssa. Sen sijaan yhdistettynä esimerkiksi doksorubisiiniin, vaikutus oli antagonistinen [829] kuvaten rationaalisen suunnittelun tärkeyttä. Kenneth Anderson

työoverineen esitteli tanesprimysiinillä (HSP90-estäjä, ent. KOS-953, 17-AAG) ja bortetsomibilla tehdyn Faasi I -tutkimuksen raskaasti hoidetuilla myeloomapotilailla [406]. Kaikkiaan 70 % hoidetuista potilaista sai objektiivisen vasteen, mukaan lukien 30 %, jotka olivat bortetsomibiresistenttejä. Myöhemmän vaiheen tutkimukset ovat käynnissä.

Aptameerit ovat lyhyitä oligonukleotideja tai peptidejä, joilla on spesifi ja stabiili kolmiulotteinen rakenne in vivo, ja osa niistä sitoutuu solun pinnalle ilman tarvetta internalisaatioon, mikä tekee niistä käyttökelpoisia lääkkeinä. Syövänhoidossa lupaavin molekyyli on AS1411, 26-mer -oligonukleotidi, joka sitoutuu solun pinnalla olevaan nukleoliiniin ja aiheuttaa DNA-replikaation estymisen ja solusyklin pysähtymisen S-faasiin. Nukleoliini on merkittävä tumahiikkasproteiini, jota viime vuosina yllättäen tavattu olevan myös erityisen runsaasti sekä syöpäsolun, että syöpäverisuonisolujen solukalvolla [J Cell Biol 163:871, 2003] ja toimii kuljettajaproteiinina solunpinnan, solulinan ja tuman välillä. Kirri Shah ja työryhmä esitteli prekliinisen työn, jossa he osoittivat, että AML-blastit värjäytyvät intensiivisesti anti-nukleoliinivastaineella hiiriksenografeissa in vivo [1996]. Samassa AML-solulinjamallissa AS1411 oli selektiivisesti sytotoksinen ja vaikutus oli synergistinen sytarabiinin kanssa. Tässäpä jälleen uusi tapa lannistaa leukemiasolu, joka kuten HSP-estäjät on riippumaton molekyylärisestä taustasta ja siksi voisi soveltaa etenkin esimerkiksi mutaatioiden kautta kehittyneen lääkeresistenssin hoitoon.

#### KOHDENNUS PAHANLAATUISEEN KANTASOLUUN

Pahanlaatuisen veritaudin parantumisen edellyttää joko kaikkien syöpäkantasolujen tuhoamista tai niiden jakautumisen hallintaa. Ensin mainittu onnistuu esimerkiksi osalla akuuttia leukemiasairastavista potilaista voimakkaan solunsalpaajahoidon ansiosta, mutta jälkimmäinen vaatii joko jatkuvaa transkription estoa kohdennetuilla lääkkeillä, tai immuunijärjestelmän aktivaatioita (cancer immunosurveillance).

Tällä hetkellä konkreettisenä ongelmana tulee esille KML-taudin hoidossa, jossa tautitaakka saadaan tehok-

kaasti pienennettyä parhaimmillaan miljoonasosan diagnoosivaiheesta tyrosiiniinaasinestäjän avulla, mutta keskeisin kohde, KML-kantasolu, jää lääkkeen ulottumattomiin. Muutamia ratkaisumalleja on jo esitetty. Äskettäin julkaistussa kantasolukinetiikan matemaattiseen mallinnukseen perustuvassa työssä esitettiin, että KML-kantasolujen aktiivisuutta esimerkiksi kasvutekijöiden avulla, ne voidaan saada lääkevalokituksen (esim. kinaasineston) piiriin [Nat. Med. 12;1181, 2006]. Käytännössä tämä voisi tapahtua esimerkiksi seuraavasti. Diagnoosivaiheessa tautitaakka pienennetään 3-6 kk:n imatinibi-induktiohoidolla, minkä jälkeen lääkitys tautotetaan 1-2 viikon ajaksi. Seuraavaksi luuytimen kantasolut (Ph+ ja Ph-) mobilisoidaan kasvutekijöiden avulla ja aloitetaan Ph+ -kantasolujen kohdennettu eliminaatio (in vivo purging), esimerkiksi potentilla toisen polven tyrosiiniinaasinestäjällä. Leukemiakantasolujen mobilisaatio – eliminaatio -sykli voidaan tarvittaessa uusia, kunhan vain tarpeeksi spesifejä merkkiaineita löydetään pahanlaatuisen kantasolun tunnistamiseksi, jotta hoitovastetta voitaisiin arvioida.

Tessa Holyoaken työryhmä (Glasgow), joka on jo vuosia ollut leukemiakantasolututkimuksen pioneereja, esitti mielenkiintoisen työn, jossa Ph+ -kantasolukohdennus saatiin aikaan uudella sytotoksisella farnesyylitransferaasistäjällä (BMS- 214662) [739]. Lääke oli yhtä tehokas niin normaalin kuin mutatoituneen BCR-ABL -geenin kantavissa soluissa ja siksi voisi soveltaa etenkin edenneen vaiheen tautimuotojen hoidossa. Pian käynnistyvät kliiniset kokeet potilailla antavat asiaan lisätietoa.

mTOR-kinaasin sijaitsee usean syövässä poikkeavan signaalivälitystien solmukohdassa ja sitä pidetäänkin tärkeänä pahanlaatuisen solun katabolian ja anabolian säätelijänä [Nat. Rev. Drug. Discov. 5;671, 2006]. Tiedetään, että mTOR on keskeinen mm. AML-kantasolujen apoptoosin estossa ja prekliiniset sekä varhaiset kliiniset tulokset mTOR-estäjillä ovat olleet rohkaisevia. mTOR-estäjät voimistavat myös topoisomeraasistäjien, kuten etoposidin, AML-kantasoluihin kohdentuvaa toksisuutta ja siten mahdollisesti soveltuvat yhdistel-

mähoitoon. Juuri tätä ajatusta testasi Martin Carrollin työryhmä Faasi I -tutkimuksessa, jossa yhdistettiin mTOR-estäjä sirolimuusi MEA (mitoksantroni, etoposidi, sytarabiini) -monisolunsalpaajahoidon potilailla, joilla oli relapsoitunut, refraktaari tai sekundaarinen AML (n=23) [161]. Oikea sirolimuusiannos pyrittiin etsimään kohdekudoksen eli luuytimen blastien surrogaattimarkkeria käyttäen (p70S6-kinaasin fosforylaatio). Kovin dramaattista hoidollista hyötyä ei havaittu, mutta tarkoituksellisesti löytyä ensin oikea annostaso ja edetä Faasi II–III -tutkimuksiin, jotka ovat käynnissä. Samaa tutkimusmallia tulisi harkita myös muilla uusilla molekyyleillä, jolloin ehkä nopeimmin saataisiin paras hyöty sekä vanhoista, että uusista hoidoista. ■

## Lyhyesti

Viime vuosina on muutamaan otteeseen esitetty, että nuorten ja nuorten aikuisten ALL:n hoitotulokset ovat parempia, jos käytetään pediatriasia hoito-ohjelmia, verrattuna aikuisilla käytettäviin hoitoihin. Syy ei ole ollut aivan selvä. Asiaan paneutui suomalainen työryhmä, joka analysoi kaikki vuosina 1990-2005 Suomessa hoidetut nuoret ALL-potilaat (pediatriset, 10-16 v., n=120; aikuiset, 17-25 v., n=100) [1885]. Lähes kaikki vastemittarit osoittivat, että nuoremmalla ikäryhmällä, jotka hoidettiin pediatriasen NOPHO-hoitokaavion mukaan, hoitotulokset olivat jonkin verran parempia kuin vanhemmilla. Viiden vuoden seurannan jälkeen tautivapaana (EFS) oli 68% pediatriasen ja 55% aikuisten hoitokaavion mukaisen hoidon saaneista. Mikä on hoidon ja mikä iän vaikutus hoitotuloksiin jää lisätutkimusten varaan. Olisi tosin hieman yllättävää, jos esimerkiksi 15-vuotiaan ALL poikkeaisi biologisesti kovin paljon 25-vuotiaan potilaan taudista, mutta ainakin genomien rakennetasolla lisätietoa on lähiaikoina luvassa saman ryhmän toimesta (mikrosiru-VGH).

Toisin kuin odotin, immunoterapia jäi kokouksessa melko vähälle huomiolle, vaikka kehitystä tapahtuu tasaisesti. Taitaa vanha hokema "everything is promising, nothing works" yhä sisältää siemenen totuutta. Monessa taudissa immunoterapian perusedellytykset alkavat hiljalleen täyttyä: stabiili, vähämääräinen jäännöstitä, "immunogeeninen" kasvainsolukko ja tunnettuja (kantasolu)antigeenejä käytettävissä kohdennettun anti-leukemia immuunivasteen herätykseen. RHAMM/CD168-proteiini (receptor for hyaluronic acid mediated motility) on yksi tarjokas leukemia-spesifiksi antigeeniksi (LAA) ja se onkin ilmentynyt useimpien AML-, MDS-, myelooma- ja KLL-potilaiden pahanlaatuisen solujen pinnalla. Kyseisestä antigeenistä tehtyä lyhyttä peptidiä (R3) käytettiin rokotteenä immunostimulantina (Freundin adjuvantti+GM-CSF) kera potilailla, joilla oli mitattava, mutta melko vähämääräinen tautitaakka (AML, MDS, MM; n=14) [409].

Hoito oli hyvin siedetty, autoimmuunireaktioita ei todettu ja spesifi immuunivaste oli mitattavissa valtaosalla potilaista. Kahdella potilaalla hoidosta ei ollut mitään hyötyä, mutta heillä ei myöskään ollut anti-R3 -vastetta. Muilla potilailla saatiin osittaisia vasteita, mutta vain yksi täysi vaste (AML-potilas, jolla oli luuytimessä 10% blasteja ennen rokotusta). Huomattavaa oli se, että vasteet kestivät pitkään (24 kk), mikä osoittaa hoidon potentiaalin, kunhan vain sopivia potilas- ja tautikohtaisia antigeenejä löydetään.

Missä määrin ASH-kokouksessa esitetyillä uusilla hoitomuodoilla on todellista merkitystä potilaiden hoidon kehitykseen? Tähän tärkeään kysymykseen pureutui Estey työoverineen posteriesityksessään, pienoinen pilke silmäkulmassa [1964]. He analysoivat v. 1993-2001 ajalta kaikki esitykset (suulliset ja posterit, n=37), joissa esiteltiin varhaisessa kliinisessä tutkimusvaiheessa oleva uusi hoitomuoto AML-tautiin (APL poislukien) ja jonka hoitotuloksia kirjoittajat pitivät positiivisina tai lupaavina. Näistä ainoastaan yksi hoito, gemtutsumabi otsoгамisiini, on tähän mennessä päättynyt laajamittaiseen kliiniseen käyttöön. Kaksi muuta on osoittautunut tehokkaaksi satunnaistetussa hoitotutkimuksessa (IL2-histamiini-syklosporiini ja jatkuva daunorubiini-infuusio-sytarabiini), mutta eivät nämäkään varsinaisia AML:n hoidon mullistajia ole olleet. Loput 81% positiivisen ensiarvion saaneista lääkkeitä on joko ollut pettymys jatkotutkimuksissa tai hävinnyt hämään. Suhde saattaa olla hieman parempi tänä päivänä kohdennettujen hoitojen osalta, tai sitten ei. Huomio kiinnitty myös tutkimusten lukumäärään: vuoden 2006 ASH-kokouksessa oli suunniteltu sama määrä positiivisia raportteja kuin vuosina 1993-2001 yhteensä joten voisi toivoa, että suuremmasta volyymistä jäisi myös muutama lääke enemmän potilaan käteen. Aika näyttää.

#### VIITTEET

[157]. R. M. Stone, ym. Phase II Study of PKC412, an Oral FLT3 Kinase Inhibitor, in Sequential and Simultaneous Combinations with Daunorubicin and Cytarabine (DA) Induction and High-Dose Cytarabine Consolidation in Newly Diagnosed Adult Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML) under Age 61 (Oral session).

[161]. S. Luger, ym. A Phase I Dose Escalation Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus and MEC Chemotherapy Targeting Signal Transduction in Leukemic Stem Cells for Acute Myeloid Leukemia (Oral session).

[162]. D. Pearce, ym. The Specific Aurora Kinase Inhibitor AZD1152 Significantly Affects the Growth of Human Leukaemic Cells in an In Vivo AML Model (Oral session).

[163]. F. Giles, ym. MK-0457, a Novel Aurora Kinase and BCR-ABL Inhibitor, Is Active Against BCR-ABL T3151 Mutant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) (Oral session).

[165]. P. le Coutre, ym. A Phase II Study of Nilotinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Administered to Imatinib-Resistant and -Intolerant Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) (Oral session).

[168]. J. Cortes, ym. A Phase 1/2 Study of SKI-606, a Dual Inhibitor of Src and Abl Kinases, in Adult Patients with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Relapsed, Refractory or Intolerant of Imatinib (Oral session).

[253]. F. Giles, ym. MK-0457, a Novel Multi-kinase Inhibitor, Is Active in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) with the T3151 BCR-ABL Resistance Mutation and Patients with Refractory JAK-2 Positive Myeloproliferative Diseases (MPD) (Oral session).

[254]. M. Milella, ym. Molecular and Functional Effects of the Novel MEK Inhibitor PD0325901 in Preclinical Models of Human Leukemias (Oral session).

[255]. W. Zhang, ym. Sorafenib (BAY 43-9006) Directly Targets FLT3-ITD in Acute Myelogenous Leukemia (Oral session).

[257]. R. Rao, ym. Inhibition of Histone Deacetylase (HDAC) 6 and/or Heat Shock Protein (HSP) 90: A Strategy To Abrogate Multi-Level Protective Responses to Misfolded Proteins Induced by Proteasome Inhibitors in Human Leukemia Cells (Oral session).

[372]. Q. Chen, ym. Targeting the p27Kip1 E3 Ubiquitin Ligase for the Treatment of Multiple Myeloma and Other Hematological Malignancies (Oral session).



- [406]. P. Richardson, ym. A Multicenter Phase I Clinical Trial of Tanespimycin (KOS-953) + Bortezomib (BZ): Encouraging Activity and Manageable Toxicity in Heavily Pre-Treated Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MM) (Oral session).
- [409]. M. Schmitt, ym. RHAMM/CD168-R3 Peptide Vaccination of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Multiple Myeloma (MM) Elicits Immunological and Clinical Responses (Oral session).
- [524]. T. M. Kohl, ym. ABT-737 Neutralizes Resistance to FLT3 Inhibitor Treatment Mediated by Overexpression of BCL2 in Primary AML Blasts (Oral session).
- [637]. D. A. Bergstrom, ym. MK-0457, a Novel Multikinase Inhibitor, Inhibits BCR-ABL Activity in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) with the T3151 BCR-ABL Mutation (Oral session).
- [667]. C. Walz, ym. Characterization of Two New Imatinib-Responsive Fusion Genes Generated by Disruption of PDGFRB in Eosinophilia-Associated Chronic Myeloproliferative Disorders (Oral session).
- [671]. G. Metzgeroth, ym. A Phase-II-Study To Evaluate Efficacy and Safety of Imatinib in Eosinophilia-Associated Myeloproliferative Disorders and Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (Oral session).
- [706]. X. Liang, ym. Toll-Like Receptor 7-Targeting of Human B-Lineage Acute Lymphocytic Leukemia Induces Immunogenicity and Apoptosis of Leukemia Cells (Oral session).
- [739]. M. Copland, ym. BMS-214662 Eliminates CML Stem Cells and Is Active Against Blast Crisis CML and Cells Expressing BCR-ABL Kinase Mutations
- [746]. H. Kantarjian, ym. Dasatinib 140 mg Once Daily (QD) vs 70 mg Twice Daily (BID) in Patients (pts) with Advanced Phase Chronic Myeloid Leukemia (ABP-CML) or Ph(+) ALL Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib (im): Results of the CA180-035 Study (Oral session).
- [751]. N. P. Shah, ym. Sequential Kinase Inhibitor Therapy in CML Patients Can Select for Cells Harboring Compound BCR-ABL Kinase Domain Mutations with Increased Oncogenic Potency: Rationale for Early Combination Therapy of ABL Kinase Inhibitors (Oral session).
- [825]. A. R. Shoemaker, ym. The Bcl-2 Family Inhibitor ABT-263 Shows Significant Anti-Tumor Efficacy in Models of B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (Oral session).
- [826]. K. D. Mason, ym. The BH3 Mimetic, ABT-737, Is Effective Against Bcl-2 Overexpressing Lymphoid Tumors (Oral session).
- [829]. J. S. Abramson, ym. Heat Shock Protein 90 (HSP90) Is a Rational Therapeutic Target in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Oral session).
- [832]. G. Shore, ym. Obatoclax (GX15-070) Is a Potent Antagonist of Constitutive Mcl-1/Bak Interactions in Intact Mitochondrial Membrane and Synergizes with Bortezomib in Mantle Cell Lymphoma (Oral session).
- [834]. A. Yokota, ym. Cyclosporin A, a P-gp Inhibitor, Augments the Anti-Central Nervous System Ph+ Leukemia Effects of INNO-406 (Oral session).
- [848]. E. L. Davenport, ym. Hsp90 Inhibitors Deliver a Death Signal Via the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Myeloma (Oral session).
- [1358]. T. Tauchi, ym. Activity of a Novel Aurora Kinase Inhibitor, VE-465, Against T3151 Mutant Form of BCR-ABL: In Vitro and In Vivo Studies (Poster session).
- [1359]. B. F. Goemans, ym. FLT3 and KIT Mutated Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML) Samples Are More Sensitive In Vitro to the Tyrosine Kinase Inhibitor SU11657 (Poster session).
- [1377]. M. R. Bray, ym. ENMD-981693 Is an Orally-Active Kinase Inhibitor with Activity towards Human Hematologic Cancers In Vitro and In Vivo (Poster session).
- [1384]. R. R. Hoover and M. W. Harding. Synergistic Activity of the Aurora Kinase Inhibitor MK-0457 (VX-680) with Idarubicin, Ara-C, and Inhibitors of BCR-ABL (Poster session).
- [1885]. A. Usvasalo, ym. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults in Finland (Poster session).
- [1898]. J. K. Altman, ym. Targeting the mTOR Pathway Suppresses the Growth of Acute Myeloid Leukemia (AML) Progenitors and Enhances Arsenic Trioxide Induced Antileukemic Responses (Poster session).
- [1906]. D. S. Maxwell, ym. Structure-Based Drug Design of c-Kit Inhibitors for Use in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (Poster session).
- [1908]. F. Hayakawa, ym. Lyn Is an Important Component of the Signal Transduction Pathway Specific to FLT3/ITD and Can Be a Therapeutic Target in the Treatment of AML with FLT3/ITD (Poster session).
- [1946]. C. Recher, ym. Lyn Kinase Is Constitutively Activated, Controls the mTOR/p70S6K/4E-BP1 Pathway and Regulates Cell Proliferation in Acute Myeloid Leukemia (Poster session).
- [1961]. J. Lancet, ym. Phase 1, Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of Intravenous Alvepospimycin (KOS-1022) in Patients with Refractory Hematological Malignancies (Poster session).
- [1964]. E. H. Estey, ym. The Predictive Value of a "Positive" ASH Abstract in AML Therapeutics (Poster session).
- [1967]. F. Giles, ym. MK-0457, a Novel Multikinase Inhibitor, Has Activity in Refractory AML, Including Transformed JAK2 Positive Myeloproliferative Disease (MPD), and in Philadelphia-Positive ALL (Poster session).
- [1990]. T. Ikezoe, ym. ZM447439, a Novel Aurora Kinase Inhibitor, Induces Growth Arrest and Apoptosis of Human Leukemia Cells (Poster session).
- [1992]. S. Corbacioglu, ym. Everolimus Is Comparably Effective to Rapamycin Acting Synergistically with Imatinib in the Treatment of Constitutively Active Mutations of the Juxtamembrane Domain of c-Kit (Poster session).
- [1993]. E. Lierman, ym. Sorafenib Potently Inhibits ETV6-PDGFR(beta) and FLT3 Mutants, and Shows Activity Against FLT3 Mutants That Are Resistant to Other Small Molecule Inhibitors (Poster session).
- [1996]. K. Shah, ym. AS1411, a Novel DNA Aptamer as a Potential Treatment of Acute Myelogenous Leukemia (AML) (Poster session).
- [2178]. J. Kuroda, ym. BH3 Mimetic Augments the Induction of Apoptosis by INNO-406, a Novel Bcr-Abl/Lyn Inhibitor, in Bcr-Abl+ Leukemic Cells (Poster session).
- [2483]. S. M. Smith, ym. Molecular Inhibition of mTOR with Temsirolimus (TORISELTM, CCI-779) Is a Promising Strategy in Relapsed NHL: The University of Chicago Phase II Consortium (Poster session).
- [2512]. L. V. Pham, ym. Bortezomib Synergizes with a Novel Jak2 Inhibitor, WP-1130, To Inhibit Cell Growth and Induce Apoptosis in "Classic" and "Blastoid-Variant" Mantle Cell Lymphoma (Poster session).
- [2584]. J. C. Watt, ym. Inhibition of Bcl-2 Signaling by Small Molecule BH3 Inhibitor GX15-070 as a Novel Therapeutic Strategy in AML (Poster session).
- [2665]. P. Gupta, ym. A Phase II Study of an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (PTK787/ZK222584) in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS): Cancer and Leukemia Group B Study 10105 (Poster session).
- [2716]. W. Y. Z. Ai, ym. Preliminary Report on a Phase I/II Study of Intratumoral Injection of PF-3512676 (CpG 7909), a TLR9 Agonist, Combined with Radiation in Recurrent Low-Grade Lymphomas (Poster session).
- [3396]. D. Chauhan, ym. Distinct Dynamic Profiles for NPI-0052-And Bortezomib-Induced Apoptosis in Multiple Myeloma (Poster session).
- [3461]. D. J. Kuhn, ym. The Novel, Irreversible Proteasome Inhibitor PR-171 Demonstrates Potent Anti-Tumor Activity in Pre-Clinical Models of Multiple Myeloma, and Overcomes Bortezomib Resistance (Poster session).
- [3474]. D. Chauhan, ym. Bcl-2, Mcl-1 and p53 Expression Confer Sensitivity to Bcl-2 Inhibitor ABT-737 in Multiple Myeloma (Poster session).
- [3579]. D. Siegel, ym. Update on Phase I Clinical Trial of IPI-504, a Novel, Water-Soluble Hsp90 Inhibitor, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) (Poster session).
- [4543]. L. Zahiragic, ym. Bevacizumab Reduces VEGF Expression in Patients with Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) without Clinical Antileukemic Activity (Publication only).
- [4893]. F. Giles, ym. MK-0457 Is a Novel Aurora Kinase and Janus Kinase 2 (JAK2) Inhibitor with Activity in Transformed JAK2-Positive Myeloproliferative Disease (MPD) (Publication only).