

Az akut mieloid leukémia felnőttkorban: kezelési lehetőségeink ma és új ágensek a jövőben

TÁRKÁNYI ILONA

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tárkányi Ilona, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1085 Budapest, Üllői út 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.
Telefon: +36206663626 E-mail: ilona_tarkanyi@yahoo.com

Közlésre érkezett:

2016. május 11.

Elfogadva:

2016. május 30.

Az akut mieloid leukémia napjainkban is azon onkohematológiai betegségek egyike, melyek gyógyításában és kezelésében csak szerényebb eredményeket érünk el. A molekuláris genetika fejlődésével jelentősen többet tudunk a betegség patogeneziséről, megjelentek az első célzott támadáspontú ágensek, melyek eddig nem hoztak átütő sikert. Fiatal, jó általános állapotú betegeink kuratív kezelése nagy dózisú citotoxikus kezeléssel történik, melynek kiegészítése az egyes molekuláris eltérésekre célzott szerekkel a relabáló-refrakter betegek aránya csökkentésének reményében történik. Idős-elesett betegeink korábbi terápiás lehetőségei csekély hatékonyságú, illetve nem tolerálható mellékhatásokkal rendelkező citosztatikumokra korlátozódtak: egyes új ágensek – így a hipometiláló szerek – már jelenleg is jobb eredményeket mutatnak fel. A jelen összefoglaló az aktuálisan elfogadott terápiás irányelvek mellett a legfontosabb új fejlesztéseket mutatja be, melyek remélhetően a közeljövőben már kezelési lehetőségeinket gazdagítják. *Magy Onkol* 61:29–35, 2017

Kulcsszavak: akut mieloid leukémia, kezelés, új terápiás ágensek

Advances in the treatment of acute myeloid leukaemia are still modest. Through emerging knowledge in molecular genetics we gain new insights into the pathogenesis of the disease. The first targeted therapies have emerged, but failed to show a breakthrough effect. The outcome of standard chemotherapy has improved due to improvements in supportive care and slight modifications in the protocols, but we still hope to augment the results of intensive chemotherapy applied in our young and fit patients, by adding targeted therapeutic agents. Possibilities of old and frail patients were even less: they could only receive cytotoxic agents with low efficacy but severe side effects. This group of patients can already benefit from new therapies, like hypomethylating agents. The review summarizes current approved therapies and gives insight into ongoing development of new agents, which will hopefully enrich our therapeutic possibilities in the near future.

Tárkányi I. Acute myeloid leukaemia in adults: therapeutic possibilities today and new agents in the future. Magy Onkol 61:29–35, 2017

Keywords: acute myeloid leukaemia, treatment, new therapeutic agents

BEVEZETÉS

Az akut mieloid leukémia (AML) a hemopoetikus sejtek klonális megbetegedése. Klinikailag a csontvelő, a perifériás vér és egyéb szervrendszerek kóros érési morfológiát mutató blasztok általi infiltrációját, illetve a következményes tüneteket látjuk. A klasszikus hisztomorfológiai adatok mellett a citogenetikai, illetve a specifikus molekuláris genetikai markerek vizsgálata is a diagnosztika és a klasszifikáció elengedhetetlen részét képezi. A vizsgált molekuláris markerek köre egyre gyarapszik, bár jelentős prognosztikai értékük miatt jelenleg „kötelezőnek” az FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3), a nucleophosmin 1 (NPM1), illetve a CCAAT/enhancer-binding-protein alpha (CEBPA) mutációinak vizsgálatát tartjuk. A klasszikus citogenetikai, illetve a fenti molekuláris genetikai markerek jelenleg már a klinikai gyakorlatunk mindennapi részévé váltak, hiszen a terápiás döntéseinket befolyásoló ajánlások, így a kiterjedten használt European LeukaemiaNet (ELN) prognosztikai stratifikáció alapját képezik (1). Az akut mieloid leukémia napjainkban is azon onkohematológiai betegségek egyike, melyek gyógyításában és kezelésében csak szerényebb eredményeket tudunk felmutatni. A korai terápiás próbálkozásokat követően 1973-ban jelent meg az első publikáció egy, a betegség addigi terápiás lehetőségeihez képest átütő sikert jelentő terápiás protokollról, amit ma „7+3”-nak nevezünk (2). Bár az onkogenomika éveiben a technikailag könnyen hozzáférhető leukémiasejtek vizsgálata egyedülálló információmennyiséget szolgáltatott, sikeres célzott molekuláris kezeléseket még nem sikerült felmutatnunk. Ennek ellenére az AML, mely az 1900-as évek első felében a betegek 2-3 hónapon belüli elhalálozásához vezetett, napjainkban a 60 évnél fiatalabb felnőtteknél közel 35-40%-ban gyógyítható.

Az AML-es betegek kezelési stratégiájának legsarkalatosabb pontja azon döntés, hogy a beteg alkalmas-e intenzív indukciós kemoterápiára. A fentebb említetteknek megfelelően ilyenkor a beteg életkorán, kísérőbetegségein, általános állapotán kívül figyelembe kell vennünk az AML ismert prognosztikai faktorait.

KONVENCIONÁLIS KEZELÉS

Indukciós kezelés

Nagy dózisú kemoterápiás kezelésre alkalmas betegeknél a standard indukciós kezelést az 1970-es évek óta az ún. „7+3” kezelési séma jelenti. Ez 100–200 mg/m² citarabin (AraC) 7 napos folyamatos infúziójából, illetve 3 napi 60 mg/m² daunorubicininfúziójából áll. Ez utóbbi helyett alternatív antraciklinekkel (idarubicin, mitoxantron) (3) is történtek kísérletek, de érdemi terápiás előnyt nem sikerült igazolni. Az indukciós kezelés során tradicionálisan 45 mg/m² adagban alkalmazták a daunorubicint, majd az intenzifikált dózis (90 mg/m²) egyértelmű előnyét igazolták a 60 évnél nem idősebb betegeknél mind a túlélés, mind a komplett remisszió tekintetében (4). Emellett számos centrum rutinszerűen 60 mg/m²-es adagokat alkalmazott, és a retrospektív, illetve a közelmúltban publikált prospektív vizsgálat a fenti gyakorlatot látszanak

alátámasztani: a 60 mg/m² daunorubicin sem a 2 éves túlélést, sem a remissziós rátát tekintve nem volt kedvezőtlenebb (5).

Megoszlik a gyakorlat a reindukció alkalmazását illetően. Számos – főleg európai – centrumban rutinszerű a reindukciós kezelés, míg mások a remisszióindukciót követően vett csontvelő-biopszia eredménye függvényében indítják azt el. Utóbbi időpontját tekintve is megoszlanak a vélemények, és a nagyszámú betegen végzett randomizált prospektív vizsgálatok még váratnak magukra. A jelen NCCN- (National Comprehensive Cancer Network) ajánlás az indukciós kezelés befejezését követő 7–10. napon javasolja a posztindukciós cristabiopsziát, 5–10%-ot meghaladó blasztszám esetén a reindukciós kezelést. Nem egyértelmű azonban ezen interim „14. napi” csontvelővizsgálatnak az előnye a csontvelő rekonstrukciójához elvégzett képest, illetve prospektív (6) vizsgálatok felvetik az 5. napon elvégzett csontvelővizsgálat nagyobb prediktív értékét a teljes túlélésre vonatkoztatva.

Konzolidációs kezelés

A posztremissziós/konzolidációs kezelés szintén elengedhetetlen az AML terápiájában. Jelenleg elterjedten használt közép-, illetve nagy dózisú citarabinkezelés (1–1,5 g/m², ill. 2–3 g/m²), mely egyértelműen csökkenti a relapszus valószínűségét a kis intenzitású kezeléshez képest (7). Ma sincs egyértelmű konszenzus sem a ciklusok számát (általában 2–4), sem a citarabin dózisát illetően (8), de tekintettel a toxicitásra, a 60 évnél idősebb betegeknél a kisebb dózisok részesítendőek előnyben.

Azon fiatal betegeknél, akik kedvezőtlen molekuláris, illetve citogenetikai faktorokat hordoznak, rezisztensek a primer indukciós kezelésre vagy szekunder/terápiaindukált AML-ben szenvednek, allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció (alloHSCT) indikált az első komplett remisszióban. Bár a minimális reziduális betegség (MRD) korrekt észlelése megfelelő standardok hiányában számos centrumban még nem kiforrott, tartósan fennálló MRD-pozitivitás esetén is érdemes fiatal betegeinket a transzplantációra felkészíteni. Relabáló betegeink második (esetleg többvonalbeli) remissziója is egyértelműen transzplantációs indikáció.

A javuló transzplantációs eredmények, a non-mieloablatív/redukált intenzitású kondicionálási technológiák lehetővé teszik az idősebb, társbetegségekkel küzdő betegek transzplantációját is. Emellett az elmúlt évtizedekben bővülő nemzetközi őssejt-transzplantációs hálózat egyre több, HLA-identikus testvérdonorral nem rendelkező beteg számára teszi lehetővé megfelelő idegen donor választását. Emellett terjed az egyes alternatív őssejtforrások, így a köldökzsinórőssejt, a haploidentikus, illetve HLA-fenotípusban eltérő idegen donorok használata (9).

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeink javuló túlélésében a szupportív terápia fejlődésének is jelentős szerepe van. Az egyik legnagyobb mortalitást okozó szövődményt a kezelés, leginkább az indukció során jelentkező invazív mikózisok jelentik. Több tanulmány igazolja az elmúlt években terjedő gyakorlatot,

a primer posaconazolprofilaxis alkalmazásának előnyeit: az invazív gombafertőzések előfordulásának csökkenését, javuló túlélési mutatókat, illetve a csökkenő hospitalizációs költségeket (10). Természetesen az antimikrobiális profilaxis esetén is figyelembe kell vennünk a beteg vese-, illetve májfunkciós paramétereit, az orális vagy intravénás alkalmazás lehetőségeit.

Intenzív kemoterápiára nem alkalmas betegek kezelése

A kuratív célú kemoterápiás kezelések mellett a másik nagy kihívást azon idős betegek kezelése jelenti, akik általános állapotuk, illetve kísérőbetegségeik miatt nagy dózisos kemoterápiás kezelésre nem alkalmasak. Nem javasolunk nagy dózisos kezelést azon idős, társbetegségekkel bíró betegeinknek sem, akiknél egyértelműen kedvezőtlen cito- és molekuláris genetikai markereket azonosítunk. E betegeknél a remisszió esélye csekély, illetve a nagy dózisos kemoterápia mortalitási rizikója mellett az intenzív kemoterápiával mind a túlélést, mind a beteg életminőségét rontanánk. Sajnos az idősebb betegek körében gyakrabban látunk kedvezőtlen citogenetikai eltéréseket, mint a fiatalokban, illetve a korábbi kemoterápiás kezelés és megelőző hematológiai megbetegedés talaján kialakuló AML incidenciája is nagyobb. Emellett azonban az is egyértelmű, hogy az arra alkalmas betegeknél az intenzív indukciós kezelés jelentősen megnöveli a túlélést. Az intenzív terápiára nem alkalmas betegek körének objektív megítélésére számos prognosztikai modellt fejlesztettek az elmúlt években, de egyértelmű nemzetközi ajánlás még várat magára. A fizikai állapot kvantitatív felmérésére elterjedt az ún. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), a Karnofsky-skála, illetve az SPPB (Short Physical Performance Battery) értékelő rendszerek (11). A kísérőbetegségek megfelelő súlyozású figyelembevételéhez a Charlson komorbiditási index (CCI) nyújthat segítséget. Nem elhanyagolható a kognitív funkciók korrekt felmérése sem, hiszen ezek hanyatlása az időskorú betegekben független prognosztikai faktorként negatívan befolyásolja a betegség kimenetelét (11). Igen elcsúszott, számos kísérőbetegséggel rendelkező betegeinknek csak szupportív kezelést, illetve *per os* citoredukciós kezelést (pl. hidroxürea) tudunk ajánlani. Intenzív kemoterápiára nem alkalmas betegeknél az egyik lehetséges kezelési modalitás a kis dózisos AraC alkalmazása (2×20 mg/die, 10 napig) mely elterjedt egyes országokban, de túlélésben csak csekély előnyt biztosít (átlagosan 5 hónap). Kedvezőtlen citogenetika esetén a szubkután AraC alkalmazásától nem várhatunk terápiás előnyt.

A génextpresszió változását okozó úgynevezett epigenetikai mechanizmusok (így a DNS-, illetve hisztonmódosítás) diszregulációja régóta ismertek mind a mielodiszpláziás szindróma, mind az AML esetében. A hemopoézis során zajló differenciációért felelős gének DNS-hipermetiláció okozta repressziója a leukemogenezis egyik kritikus lépése. Kézenfekvő volt tehát az epigenetikai módosításokat célzó farmakoterápiás próbálkozások megjelenése. A klinikai gyakorlatban jelenleg két készítmény törzskönyvezett: az 5-azacitidin (AZA), illetve 5-aza-2'-deoxocitidin (decitabin). Mindkettő pirimidinanalóg,

mely a DNS-metiltransferázokat gátolja, így elképzeléseink szerint az aberráns hipermetilációs mintázat megszüntetésével visszaállítja egyes gének (pl. tumorszuppresszor gének) megfelelő expresszióját. A decitabin 10 napos alkalmazásának fázis II vizsgálata során mintegy 30%-os egyéves túlélést sikerült elérni (12). A 60 év feletti betegcsoportban a közelmúltban indult az a fázis III vizsgálat, mely a decitabint, illetve standard nagy dózisos indukciót hasonlítja össze. Ennek a vizsgálatnak az eredményei befolyásolhatják későbbi klinikai gyakorlatunkat. Az AZA-val végzett fázis III vizsgálat (AZA-AML-001) szintén biztató eredményeket hozott: az átlagos túlélést mintegy 3,8 hónappal emelte meg a konvencionális kezelésekhöz képest (13). A guadecitabin (SGI-110) a hipometiláló szerek új generációjának képviselője, melynek fázis III vizsgálata már folyamatban van. A guadecitabin egy dinukleotid, melyben a decitabint egy dezoxiguanozin védi a citidin-dezamináz általi deaktivációtól, megnövelve az *in vivo* expozíciós időt, és remélhetően a hatékonyságot (14).

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy bár a hipometiláló ágensek nem változtatják meg radikálisan az idős és komorbiditásokkal bíró betegek rossz életkilátásait, de tolerálható hematológiai toxicitás mellett egyértelműen javítják a túlélést.

Relabáló betegek kezelése

Az első vonalbeli kezelések javuló mutatói mellett betegeink jelentős része relabál. A transzplantáción átesett betegeinknél is vezető halálok a relapszus: a dokumentált relapszust követően az átlagos túlélés általában a 6 hónapot sem haladja meg. A korai relapszusok hátterében gyakran a reziduális, eredetileg kemoszenzitív klón áll új genetikai eltérésekkel, de gyakran igazolták, hogy az indulástól kimutatható oligoklonális betegség kis számban jelen lévő szubklónja indul növekedésnek a predomináns szubklón kezelése után. Késői relapszusoknál a kemoterápia indukálta második *de novo* AML sem zárható ki. A fentiek alapján érthető, hogy a relabáló AML-es beteg kezelését a kedvezőtlenebb alapbetegség jelentősen megnehezíti. Emellett a nagy dózisos indukciós és konszolidációs kezeléseken átesett betegeinkben a primer kemoterápia, az esetleges infekciók okozta maradványtünetek, illetve tartós szervi károsodás is lehetetlenné teheti a nagy dózisos citotoxikus mentő kezelést. Különösen felértékelődik tehát a relapszusprevenció szerepe.

A relapszus prevenciójának egyik széles körben vizsgált módja a transzplantációt követő fenntartó kezeléseket alkalmazása. A fenntartó kezelésként alkalmazható szerek körét jelentősen szűkíti, hogy közvetlenül a transzplantációt követően a mielo- és szisztémás toxicitás nem kívánatos, és a gyógyszer nem akadályozhatja a graft-versus-leukémia hatást. Kiterjedt vizsgálatok folynak a korábban leírt DNS-metiltransferáz-inhibitorokkal, így a decitabinnal, illetve az 5-azacitidinnel. Az azacitidin alkalmazását támogatná az a kísérletes állatmodellben tett megfigyelés is, hogy a transzplantációt követően adott AZA elősegítette a CD4⁺ regulátor T-sejtek expanszióját, így csökkentve az akut GVHD incidenciáját (15). Két, kisebb betegszámot felvonultató vizsgálat [a RELAZA (16), illetve RICAZA

[17]] során a transzplantáció után elkezdett azacitidin előnyösnek bizonyult a relapszus prevenciójában/késleltetésében, illetve a graft-versus-host események előfordulása is alacsony volt. Jelenleg is zajlanak nagyobb számú beteg bevonásával randomizált vizsgálatok, melyek eredményei módosíthatják a jelenlegi relapszusprevenciók gyakorlatot. A fenntartó kezelések másik fő iránya az FMS-like tyrosine kinase 3-gátlók alkalmazása, melyről részleteiben lentebb olvashatunk.

A relapszus kezelésére sajnos nincs egyértelműen ajánlható kezelési stratégia, ezért betegeink klinikai vizsgálatokba történő bevonása ajánlott. Az arra alkalmas betegeknél nagy dóziszú citotoxikus mentő kezelést indíthatunk, bár ez csak akkor vezethet gyógyuláshoz, ha remissziót követően lehetőség van allogén hemopoetikus őssejt transzplantációra. A leggyakrabban használt mentő kezelések egyike a FLAG-Ida, melyben a purinanalóg fludarabin mellett antraciklinként

1. TÁBLÁZAT. Új terápiás ágensek az AML kezelésében

Terápiás ágens típusa	Terápiás ágens neve
Epigenetikai ágensek	
hipometiláló szerek	decitabin
	azacitidin
	guadecitabin
hiszton-deacetiláz inhibitor	pracinostat [19]
IDH1-inhibitor	AG120
IDH2-inhibitor	AG221
FLT3-inhibitorok	
Sejtciklusgátlók	
PLK-inhibitor	volasertib
Mdm2-inhibitor	idasanutlin
Immunterápia	
BiTE	AMG 330
CART	CART-123
antitest-citotoxikus szer konjugátum	gemtuzumab ozogamicin
Bcl-2-inhibitor	venetoclax
Immunmoduláns	
Nukleáris export inhibitor	XP01-inhibitor selinexor
Citotoxikus szerek	topoizomeráz II-gátló vosaroxin [21]

[rövidítések: IDH1/2: izocitrát-dehidrogenáz 1/2, FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3, PLK-inhibitor: polo-like kináz inhibitor, MDM2: murine double minute 2, BiTE: bispecific T-cell engager, CART: chimeric antigen receptor T-cells, XP01:exportin 1]

2. TÁBLÁZAT. FLT3-inhibitorok és alkalmazási területük

Első generációs	
midostaurin	monoterápia [22]
	kombinációban standard indukcióval [23]
sorafenib	monoterápia [24]
	kombinációban 5-azacitidinnel [25]
	kombinációban standard indukcióval [26]
	alloHSC után [27]
Második generációs	
quizartinib	monoterápia [28]
	kombinációban kis dóziszú AraC-vel
	kombinációban 5-azacitidinnel [29]
crenolanib	monoterápia [30]
gilteritinib	monoterápia [31]

idarubicint alkalmazunk, és ezt kiegészítjük nagy dóziszú citarabinnal, illetve granulocita kolóniastimuláló faktorról (G-CSF). A kezelés 46–63%-ban eredményezhet komplett remissziót. Nagy, illetve közepes dóziszú citarabin, illetve G-CSF mellett alternatív nukleotidanalóg lehet cladribin (ún. CLAG protokoll), illetve a második generációs clofarabin (GCLAC séma). Elterjedten alkalmazzák még a mitoxant-ron-etopozid-középdóziszú AraC tartalmú MEC kezelést is, melynek számos variánsa ismert, és irodalmi forrástól függően 18–63%-ban eredményezett komplett remissziót [18]. A felsorolt kezelések toxicitása jelentős, eredményességük limitált, emiatt jelenleg is nagy erővel folyik a kutatás új terápiás ágensek kifejlesztésére (1. táblázat).

ÚJ TERÁPIÁS ÁGENSEK

FLT3-inhibitorok

Az új terápiás szerek fejlesztésének egyik fő iránya az ún. FLT3-inhibitorok fejlesztése. Az FLT3 mutációját az AML-es betegek mintegy harmadában sikerült igazolni. Az esetek nagyobb részében ún. internal tandem duplication (ITD) genetikai eltérést látunk, de előfordul a tirozinkináz domén mutációja is (TKD), leggyakrabban a D835 pozícióban. Az FLT3-mutációt hordozó esetek egyértelműen rosszabb prognózisúak: gyakoribb a rezisztencia konvencionális kemoterápiára, illetve nagyobb a relapszus esélye, így az alkalmas donorral rendelkező fiatal betegeknél általában allogén őssejt-transzplantációt ajánlunk, bár transzplantáció utáni relapszust is gyakrabban látunk az FLT3-mutációt hordozó betegeknél. Az FLT3-inhibitorokkal végzett klinikai vizsgálatok jelenleg is több irányban folynak: egyedüli ágensként, konvencionális kemoterápia kiegészítéseként és allogén transzplantációt követő fenntartó kezelésként is történtek próbálkozások (2. táblázat).

Az első generációs FLT3-inhibitorok (sunitinib, midostaurin, sorafenib) nem szelektívek, az FLT3 mellett számos egyéb tirozinkináz gátolnak, így számolnunk kell a szelektivitás hiánya miatt fellépő „off-target” toxicitással. A sorafenibbel kombinált kuratív célú nagy dózisu indukció esetén a láz, hasmenés, vérzések, kardiális szövődmények, kéz-láb bőrreakció gyakrabban fordult elő grade 3 vagy annál súlyosabb formában, a fellépő szövődmények pedig a sorafenibbel kezelt betegeknel megemelték a kezeléssel összefüggő mortalitást (25). A második generációs – FLT3-ra specifikusabb és hatékonyabb – inhibitorok (quizartinib, crenolanib, gilteritinib) esetén kisebb toxicitásra, illetve nagyobb hatékonyságra számíthatunk. A quizartinib esetén már folyamatban vannak a fázis III vizsgálatok. Az első generációs, kevésbé hatékony szereknél gyakran észlelték a perifériás blasztok eliminációját, míg a csontvelőben gyakran csak mérsékelt választ dektáltak. A hatékonyabb quizartinib tartós adagolása esetén a perifériás blasztok gyors apoptózisát követően a csontvelői blasztok lassabb mieloid differenciációját észlelték, egyes betegeknel jellegzetes differenciációs szindróma kialakulása mellett (32). A fentiek egyértelműen rávilágítanak a csontvelői mikrokörnyezet protektív hatására, mely miatt az FLT3-inhibitor-monoterápia feltehetően elégtelen lesz a leukémia eradikációjához, és felértékeli a kombinációs protokollokat. Utóbbinál figyelembe kell venni az egyes inhibitorokra jellemző c-KIT-gátló hatást (mely pl. a quizartinib esetén is jelen van), melynek mieloszuppresszív hatása a kemoterápiával összeadódhat. Az FLT3-inhibitorok esetén a rezisztencia, így a válasz elvesztése jelenti az egyik jelentős problémát: az FLT3-ITD mellett gyakran szekunder FLT3-TKD mutációk jelentek meg (33). Egyes esetekben sikerült igazolni, hogy ezek a szubklónok már az FLT3-inhibitor-terápia megkezdése előtt is jelen voltak, de a major klón eltűnésével szelekciós előnyhöz jutva a relapszus kiindulásaként szolgáltak. A crenolanib a második generációs szerek ígéretes tagja, mely *in vitro* kísérletekben hatékony volt nem csak az FLT3-ITD, hanem a D835 mutánsok, illetve mindkét eltérést hordozó klónok ellen is (34).

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az FLT3-inhibitorok helyét még nem találtuk meg a terápiás palettán, jelenleg is több vizsgálat folyik, melyek segíthetnek megkeresni azt a betegcsoportot, mely profitálhat e gyógyszerekből.

Az FLT3-inhibitorok mellett az elmúlt években számos egyéb támadáspontú ágens került fel a terápiás próbálkozások palettájára. A klinikai vizsgálatok szerteágazóak, de alapvetően mind az idős, intenzív kemoterápiára alkalmatlan betegek kezelésére, mind a tradicionális „7+3” eredményeinek javítására keresik a megfelelő gyógyszert.

Epigenetikai támadáspontú ágensek

Fentebb ismertettük az epigenetikai módosítások szerepét a leukemogenezisben, illetve a farmakoterápiás ágensek közül a hipometiláló szereket. A már törzskönyvezett gyógyszerek mellett azonban újabb támadáspontú ágensek klinikai

kipróbálása is folyik. Az 5-hidroxi-metilcitozin kialakulását katalizáló Ten-Eleven-Translocation 2 (TET2) enzimek működéséhez α -ketoglutarát szükséges. AML-es betegekben mind a TET2, mind az α -ketoglutarátot előállító izocitrát-dehidrogenázok (IDH1 és IDH2) mutációja gyakori, ugyanakkor egymást kölcsönösen kizáró esemény. A mutáns IDH1, illetve IDH2 ellen készített inhibitorok (AG120, ill. AG221) már klinikai kipróbálás alatt állnak, és az első eredmények refrakter/re-labáló betegekben kedvezőnek tűnnek. A hatásmechanizmus leginkább a leukémiasetek differenciációjának indukciója (35), mely klinikailag is differenciációs szindrómával járhat. Az IDH1/2 mutált AML-sejtek vizsgálata során igazolódott, hogy túlélésük Bcl-2 (B-cell leukaemia-lymphoma 2) függő (36). A Bcl-2-inhibitorok vizsgálata AML-ben nem újkeletű irány, de a fenti felismerés alapján talán sikerült azonosítanunk azon betegeket, akiknél jó terápiás hatás várható, illetve racionális kombinációs lehetőséget jelölt ki (epigenetikus támadáspontú szer + Bcl-2-inhibitor). Az ABT-199/venetoclax nevű Bcl-2-inhibitor terápiás hatása annyira meggyőzőnek látszik az első fázis II-es vizsgálatokban, hogy az FDA 2016-ban az AML-ben is „breakthrough therapy” (terápiás áttörés) jelölést adott a szernek, így felgyorsítva a további klinikai vizsgálatokat.

Sejtciklusgátlók

Számos vizsgálati fázisban lévő ágens támadáspontja a sejtciklus. A polo-like kináz 1 (Plk1) a mitózis G2, illetve M fázisában expresszálódó szerin/treonin kináz, mely szerepet játszik többek között a mitotikus orsó összerendezésében, a kromatidszétválasztási folyamatokban. Gátlása a G2/M fázisban felfüggeszti a sejtciklust. Számos inhibitor áll fejlesztés alatt, de fázis III vizsgálatok a volasertibbel folytak. A fázis II vizsgálatok eredményei alapján kis dózisu AraC-vel kombinálva szignifikánsan nagyobb a komplett remissziót elérők aránya, mint az AraC-monoterápiával, de jelentősen nagyobb a grade 3 toxicitás is: esősorban infekciók, lázas neutropénia és hasmenés (37). Sajnos a fázis III vizsgálat túlélési adatai alapján kedvezőtlen átlagos túlélési tendencia figyelhető meg a kísérleti szert tartalmazó karon. Emellett már folynak a volasertibet intenzív kemoterápiával kombináló vizsgálatok is.

A p53-mutáció viszonylag ritka eltérés AML-ben, de negatív regulátora, az Mdm2 (murine double minute 2) overexpressziója révén inaktivációja gyakori. Az elmúlt évtizedben számos kis molekulájú inhibitora jutott el klinikai vizsgálatok szintjére. Az Mdm2-inhibitorcsalád, az ún. nutlinok egyik tagja, az idasanutlin fázis III vizsgálata relabáló/refrakter AML-es betegekben folyamatban van, a korábbi vizsgálatok igazolták a magas Mdm2-szinttel rendelkező betegek jó terápiás válaszát (38).

Nukleáris export gátlása

Izgalmas terápiás célpontot jelent a nukleáris export receptoroként funkcionáló exportin 1 (XPO1). Patológiásan aktivált nukleáris exportot, illetve fokozott XPO1-expressziót

mind leukémiákban, mind szolid tumorokban megfigyeltek. E mechanizmussal ugyanis a neoplasztikus sejtek fokozni tudják többek között a tumorszuppresszor fehérjék exportját a sejtmagból, így inaktivációjukat is. A selinexor az XPO1 szelektív inhibitora, mely preklinikai vizsgálatokban hatékonynak bizonyult [39], így fázis II vizsgálata megkezdődött.

Monoklonális antitestek

A monoklonális antitestek a limfoid onkohematológiai betegségek kezelésében forradalmi változást hoztak. Az AML kezelésében ez a forradalom még várat magára. A gemtuzumab-ozogamicin (GO) anti-CD33 monoklonális antitesthez konjugált calicheamicin (citotoxikus szer). 2000–2010 között Mylotarg néven forgalmazták, majd toxicitás miatt az FDA-engedélyét visszavonták. Az eddig rendelkezésre álló vizsgálatok analízise alapján a GO alkalmazása az indukciós kezelés részeként csökkent a relapszusrizikót és növeli a túlélést elsősorban az alacsony rizikójú betegekben [40]. Az előny/kockázat figyelembevételével a GO jelenleg is engedélyezett Japánban.

Az akut limfoid leukémiában (ALL) már igazolt hatású bispecifikus antitestek (BiTE: bispecific T-cell engager), illetve kiméra antigénreceptort expresszáló T-sejtek (CART) fejlesztése is megindult. Az AMG330 bispecifikus antitest a CD33 mieloid antigént, illetve a CD3 T-sejt-antigént célozza, így aktiválva a T-sejt-mediált tumorlízist. Jelenleg fázis I-es vizsgálata folyik. A CART-123 a CD123 antigén ellen készített kiméra receptort hordozó T-sejt. A CD123 az interleukin-3-receptor alfa lánc, mely a leukémiás őssejtek többségén expresszálódik, így ideális célpontnak látszik [41]. A CD123-at célzó kiméra receptort expresszáló T-sejtek első humán vizsgálatai már megkezdődtek.

AZ AKUT PROMIELOCITÁS LEUKÉMIA (APL) KEZELÉSE

Az APL kezelése a leukémiák sikertörténete. Míg egykoron a betegség prognózisa az egyik legrosszabbnak számított, jelenleg a betegek nagy része gyógyítható. Az 1957-ből (LK Hillestad, Norvégia), illetve 1959-ből (J Bernard, Párizs) származó első leírások már kiemelték a betegség gyors progresszióját, illetve a fatális vérzéses tüneteket [42]. A diszszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) okozta korai halálozás sajnos ma sem ismeretlen. 1977-ben került leírásra először az APL-re jellemző t(15;17) transzlokáció, ekkor még a molekuláris eltérés karakterizálása nélkül. Az elkövetkező évtizedekben igazolták a betegség rendkívüli érzékenységét antraciklinre már monoterápiában is, illetve az all-transz-retinsavra (ATRA), mely egyedülálló módon a promielociták terminális differenciációját okozta. Érdekes módon csak ezt követően írták le a molekuláris hátteret: a transzlokáció révén létrejövő fúziós gént a retinoid receptor α (RARA), illetve a promielocitás leukémia gén (PML) között, és a PML-RARA fúziós fehérje által okozott transzkripcióssuppressziót. Ez utólag megmagyarázta az ATRA-ra adott különleges terápiás választ is. A retinoidokkal elindított első

vizsgálatok rávilágítottak arra is, hogy az ATRA-monoterápia mellett gyakori a szekunder rezisztencia, így napjainkig az elfogadott protokollok antraciklint és ATRA-t alkalmaznak indukciós kezelésként, melyet rizikóadaptált konszolidáció követ. Érdemes megjegyezni, hogy a nem-APL leukémiákkal ellentétben a t(15;17) mellett észlelhető kromoszomális eltéréseknek jelen tudásunk szerint nincs prognosztikai értéke [43]: az APL rizikócsoportjait az észleléskor mért leukocitózis, illetve trombocitopénia mértéke alapján kategorizáljuk [44]. Jelenleg az ATRA és a rizikóhoz illesztett kemoterápia kombinációja 95%-os komplett remissziót és 85% feletti túlélést biztosít [43], emellett a PML-RARA real-time qPCR technikával történő monitorozásával képesek vagyunk az MRD, illetve molekuláris relapszus érzékeny detektálására. A lenyűgöző eredmények mellett a 90-es évek vége újabb felismerést hozott. Az arzén-trioxid (ATO), melyet a kínai gyógyászat régóta alkalmazott a leukémiák széles skálájában, egyedülálló hatékonyságú APL-ben. A relabált/refrakter populációban észlelt átütő sikert követően első vonalban is megindult a citotoxikus szert nem tartalmazó ATRA/ATO kombináció klinikai vizsgálata. Egy fázis III randomizált vizsgálat alacsony és intermedier rizikójú betegekben egyértelműen igazolta, hogy a kemoterápia-mentes kombináció hatékonysága megegyezik a konvencionális terápiáéval (talán felül is múlja) [45]. Az AML17 vizsgálat APL-es alcsoportjában magas rizikójú betegeket is randomizáltak, illetve kezeltek ATRA/ATO kombinációval; az első eredmények alapján e csoport eredményei sem rosszabbak [46].

MEGBESZÉLÉS

Az APL-ben elért sikereket az akut leukémia többi altípusában sajnos meg sem közelítjük. Bővülő molekuláris genetikai ismereteink segítenek új terápiás célpontok azonosításában és új antileukémiás ágensek fejlesztésében, de jelenleg egyikük sem mutatott átütő hatást monoterápiaként. Egymással, illetve konvencionális ágensekkel kombinálva azonban terápiás előnyt jelenthetnek egyes alcsoportokban. Utóbbiak azonosításához elengedhetetlenek a racionálisan megtervezett klinikai vizsgálatok, illetve betegeink széles körű bevonása. Számolnunk kell azzal is, hogy az egyes kezelésekre reagáló alcsoportok azonosításához, így a terápia optimalizálásához – mind terápiás, mind költséghatékonyság alapján – elengedhetetlen lesz a rutinszerűen végzett molekuláris vizsgálatok kiterjesztése. Sajnos hazánkban is jelentős fejlődésre van szükség, hiszen az anamnesztikus (megelőző mielodiszplázia/mieloproliferatív betegség, illetve kemoterápia) és citomorfológiai információkon kívül gyakran nem áll rendelkezésünkre egyéb adat a kezelés megkezdésekor.

Fiatal betegeink nagy részében továbbra is csak az allogén őssejt-transzplantáció jelent gyógyulást. A transzplantációra és/vagy intenzív kemoterápiára nem alkalmas idős és elesett állapotú pácienseink túlélését, illetve életminőségét pedig csak csekély mértékben tudjuk javítani, így klinikai és preklinikai szinten is nagy erővel folyik tovább az új terápiák kutatása.

IRODALOM

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453–474, 2010
2. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep Part 1* 57:485–488, 1973
3. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. *Leukemia* 4:177–183, 1990
4. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 361:1249–1259, 2009
5. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 125:3878–3885, 2015
6. Ofran Y, Leiba R, Ganzel C, et al. Prospective comparison of early bone marrow evaluation on day 5 versus day 14 of the “3+7” induction regimen for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 90:1159–1164, 2015
7. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331:896–903, 1994
8. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 121:26–8, 2013
9. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 124:334–343, 2014
10. Halpern AB, Lyman GH, Walsh TJ, et al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 126:2790–2797, 2015
11. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 121:4287–4294, 2013
12. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7473–7478, 2010
13. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291–299, 2015
14. Issa JP, Roboz G, Rizzieri D, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol* 16:1099–1110, 2015
15. Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia. *Blood* 116:129–139, 2010
16. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 26:381–389, 2012
17. Craddock C, Jilani N, Siddique S, et al. Tolerability and clinical activity of post-transplantation azacitidine in patients allografted for acute myeloid leukemia treated on the RICAZA trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 22:385–390, 2016
18. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Med* 4:665–695, 2015
19. Garcia-Manero G, Atallah E, Khaled SK, et al. Final results from a phase 2 study of pracinostat in combination with azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 126:453, 2015
20. DiNardo CD, Daver N, Jabbour E, et al. Sequential azacitidine and lenalidomide in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: a single-arm, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2:e12–20, 2015
21. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:1025–1036, 2015
22. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 28:4339–4345, 2010
23. Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26:2061–2068, 2012
24. Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica* 96:62–68, 2011
25. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 121:4655–4662, 2013
26. Röhlig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1691–1699, 2015
27. Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, Bazarbachi A. Sorafenib maintenance appears safe and improves clinical outcomes in FLT3-ITD acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15:298–302, 2015
28. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol* 31:3681–3687, 2013
29. Borthakur G, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood* 124:388, 2014
30. Randhawa JK, Kantarjian HM, Borthakur G, et al. Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (pts) with activating FLT3 mutations. *Blood* 124:389, 2014
31. Levis MJ, Perl AE, Altman JK, et al. Results of a first-in-human, phase I/II trial of ASP2215, a selective, potent inhibitor of FLT3/Axl in patients with relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML). *J Clin Oncol* 33(Suppl):abstr 7003, 2015
32. Sexauer A, Perl A, Yang X, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. *Blood* 120:4205–4214, 2012
33. Alvarado Y, Kantarjian HM, Luthra R, et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3-tyrosine kinase domain mutations. *Cancer* 120:2142–2149, 2014
34. Galanis A, Ma H, Rajkhowa T, et al. Crenolanib is a potent inhibitor of FLT3 with activity against resistance-conferring point mutants. *Blood* 123:94–100, 2014
35. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science* 340:622–626, 2013
36. Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 21:178–184, 2015
37. Brandwein JM. Targeting polo-like kinase 1 in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 6:80–87, 2015
38. Reis B, Jukofsky L, Chen G, et al. Acute myeloid leukemia patients' clinical response to idasanutlin (RG7388) is associated with pre-treatment MDM2 protein expression in leukemic blasts. *Haematologica* 105:e185–188, 2016
39. Etchin J, Montero J, Berezovskaya A, et al. Activity of a selective inhibitor of nuclear export, selinexor (KPT-330), against AML-initiating cells engrafted into immunosuppressed NSG mice. *Leukemia* 30:190–199, 2016
40. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986–996, 2014
41. Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 123:2343–2354, 2014
42. Lo-Coco F, Cicconi L. History of acute promyelocytic leukemia: a tale of endless revolution. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 3:e2011067, 2011
43. De Botton S, Chevret S, Sanz M, et al. Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. *Br J Haematol* 111:801–806, 2000
44. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96:1247–1253, 2000
45. Lo-Coco F, Awisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:111–121, 2013
46. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups [AML17]: results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1295–1305, 2015