

Tieteen läpimurrot kroonisen myelooisen leukemian (kml) hoidossa

Yhdysvaltalaiset tutkijat Peter Nowell ja David Hungerford huomasivat, että KML-potilaille yhteistä on poikkeama kromosomissa 22. Löydös tehtiin vuonna 1960 Philadelphiassa, josta nimi Philadelphia (Ph)-kromosomi. Tasan kolmekymmentä vuotta myöhemmin osoitettiin, että Philadelphia-kromosomipositiiviset (Ph+) solut tuottavat Bcr-Abl-proteiinia, jonka toiminnalla on keskeinen merkitys KML:n synnyssä. Syytä perimän muutokseen ja Ph-kromosomin syntyyn ei edelleenkään tiedetä¹.

Pernan sädetys ja radioaktiivinen fosfori olivat KML:n tärkein hoitomuoto 1900-luvun alkupuolelta lähtien yli 50 vuoden ajan. 1950- ja 1960-luvuilla KML-potilaita hoidettiin busulfaanilla. Hydroksiurea on ollut käytössä 1960-luvulta ja sitä käytetään edelleen. Luuydinsiirtoja KML-potilaille on tehty 1970-luvun lopulta lähtien. Interferoni tuli käyttöön 1980-luvulla¹.

Todellinen mullistus KML:n hoidossa tapahtui vuonna 1992, kun Novartiksen tutkijat kehittivät Bcr-Abl-proteiinin toimintaa estävän molekyylin, imatinibin. KML-potilaiden kuolleisuus laski jyrkästi Glivec® (imatinibi)-lääkkeen markkinoille tulon jälkeen². Vuonna 2002 Novartis syntetisoi vielä tehokkaamman Bcr-Abl-estäjän, nilotinibin³. Tasigna® (nilotinibi)-lääke tuli markkinoille vuonna 2008.

Diagnostiikan kehitys

Tänä päivänä KML:n tautimekanismi tunnetaan varsin hyvin ja käytössä ovat tehokkaat täsmähoitot. Myös taudin seuranta on kehittynyt. Ennen molekylaarisen diagnostiikan aikakautta KML:n hoidon tehoa seurattiin veren valkosoluarvoja eli *hematologista ja sytogeneettistä vastetta* mittaamalla¹.

Ensimmäisissä imatinibin kliinisissä lääketutkimuksissa hoitovasteen mittarina oli hematologista vastetta tarkempi sytogeneettinen vaste. *Sytogeneettinen vaste* arvioidaan luuydinnäytteestä tehtävällä kromosomitutkimuksella, jolla selvitetään, onko soluissa Ph-kromosomi¹.

Kun imatinibin kliinisissä tutkimuksissa yhä useampi KML-potilas saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen, syntyi tarve kehittää vielä herkempi testi⁴. Hoitovastetta ryhdyttiin seuraamaan veren Bcr-Abl-pitoisuutta, eli *molekylaarista vastetta*, mittaamalla¹. Molekylaarisen vasteen määrittämisen avulla on mahdollista havaita yksittäinen Bcr-Abl-proteiinia sisältävä solu miljoonan normaalin valkosolun joukosta⁵. Tarkkuutensa lisäksi se on potilasystävällinen, sillä luuydinnäytteen sijasta määrittäminen tehdään verinäytteestä.

Tänä päivänä molekylaarinen vaste on muodostumassa KML-potilaiden hoitoseurannan kulmakiveksi⁶. Nilotinibin tehoa imatinibiin vertaava ENESTnd-tutkimus on ensimmäinen kliininen rekisteröintitutkimus, jossa huomattava molekylaarinen vaste on tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja. ENESTnd – tutkimuksen tulokset esitellään American Society of Hematologyn kongressissa 8. joulukuuta 2009.

KML-tutkimuksen historiaa

1960

Yhdysvaltalaiset tutkijat Peter Nowell ja David Hungerford huomasivat, että KML-potilaille yhteistä on poikkeama kromosomissa 22. Löydös tehtiin Philadelphiassa vuonna 1960.

1990

George Daley osoitti vuonna 1990 ensimmäisen kerran *in vivo* että Bcr-Abl-fuusioproteiini aiheuttaa KML:n.

1990-luku

Tutkijat kehittivät Bcr-Abl-estäjä imatinibin.

2000

Käynnistetään IRIS-tutkimusⁱ, jossa verrataan imatinibin tehoa interferoniin Ph+ KML-potilaiden hoidossa.

2002

Imatinibi hyväksytään ensilinjan hoidoksi aikuisten Ph+ KML-potilaiden hoidossa³.

2002

Tutkijat syntetisoivat nilotinibin.

2004

Kliiniset tutkimukset arvioivat nilotinibin soveltuvuutta toisen linjan hoidoksi aikuisten Ph+ KML-potilaiden hoidossa.

2006

IRIS-tutkimuksenⁱ viiden vuoden tulokset osoittavat, että yhdenkään potilaan, joka saavutti huomattavan molekylaarisen vasteen 12 ensimmäisen hoitokuukauden aikana, sairaus ei ole edennyt².

2007

Nilotinibi hyväksytään toisen linjan hoidoksi aikuisten Ph+ KML-potilaiden hoidossa³.

2008

TOPSⁱⁱⁱ -tutkimuksen tavoitteena oli tutkia huomattavan molekylaarisen vasteen saavuttamista suuremmilla imatinibi -annoksilla Ph+KML-potilaiden hoidossa.

2009

ENESTnd-tutkimusⁱⁱ on ensimmäinen rekisteröintitutkimus, jossa huomattava molekylaarinen vaste on tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja. Tutkimuksessa verrattiin nilotinibin tehoa imatinibiin Ph+ KML-potilaiden ensilinjan hoidossa.

Ph+ KML = Philadelphia-kromosomipositivinen krooninen myeloinen leukemia.

Lähteet:

i International Randomized IFN vs. STI571. IRIS is the largest randomized clinical trial of imatinib, in which 1,106 patients were randomized to receive either imatinib 400 mg/day or a standard regimen of interferon-alfa plus cytarabine. The Phase III trial enrolled 553 patients onto each treatment arm between June 2000 and January 2001. Of patients originally assigned to interferon-alfa plus cytarabine, 65% crossed over to imatinib beginning in 2002.

ii Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients. ENESTnd is a Phase III randomized, open-label, multicenter study comparing the efficacy and safety of nilotinib versus imatinib, with 846 patients enrolled. Patients were randomized to receive nilotinib 400 mg twice daily, nilotinib 300 mg twice daily or imatinib 400 mg daily.

iii Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity

1. Carella A, Daley G, Eaves C, Goldman J, Hehlmann R. Biology and treatment in *Chronic Myeloid Leukemia*. Edited by M Dunitz, 2001.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(23):2408-2517.
3. Pharmaca Fennica 2009. Lääketietokeskus Oy.
4. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Molecular Monitoring in Chronic Myeloid Leukemia Response to Tyrosine Kinase Inhibitors and Prognostic Implications. *Cancer*. DOI, 1002/cncr.23427. Published online 17 March 2008.
5. Kurzrock R, Talpaz M. The molecular pathology of chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*. 1991 Oct; 79 Suppl 1:34-7.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myeloid leukemia, V.1.2010.