

NEFMI szakmai irányelv

a hematológiai betegségek korszerű kezeléséről - a myeloproliferatív betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése¹

- Felnőttkori heveny leukémiák
- Krónikus myeloid leukémia
- A myelodysplastikus szindróma (MDS)
- Krónikus myelomonocytás leukaemia (CMML)
- Polycythaemia vera (PV)
- Essentialis thrombocythaemia (ET)

Készítette: a Magyar Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság

FELNŐTTKORI HEVENY LEUKÉMIÁK

I. Alapvető megfontolások

Meghatározás

A felnőttkori heveny leukémiák a differenciálódás korai stádiumában lévő vérképző sejtek proliferációjával és elégtelen differenciálódásával járó betegségek. Kezelés nélkül - döntően az érett sejtek hiánya miatt keletkező fertőzéses és/vagy vérzéses szövődmények miatt - heteken, vagy egy-két hónapon belül a beteg halálát okozzák. Közös jellemzőik ellenére patológiai, klinikai és terápiás szempontból heterogén betegségcsoportot jelentenek.

Epidemiológia (incidencia, prevalencia)

Magyarországon évente 300-350 felnőtt betegszik meg akut leukémiában. A betegek 3/4-e *akut myeloid leukémiás* (AML), 1/4-e pedig *akut lymphoid leukémiás* (ALL). Az ALL a gyermekek leggyakoribb malignus betegsége, felnőttekben az AML és az ALL is idős (>60 éves) korban gyakoribb. A betegek többsége betegsége első évében meghal vagy meggyógyul, így a prevalencia az incidencia legfeljebb másfélszerese. Gyógyulásról azonban csak a kezelés befejezését követően 3 évvel is normális csontvelői - és vérkép esetében beszélünk.

Etiopatogenezis

A betegség etiológiája az esetek többségében ismeretlen. Bizonyos vegyszerek (pl. benzol) vagy sugár ártalom szerepét epidemiológiai adatok bizonyítják, és AML egyre gyakrabban fordul elő korábbi betegségeik miatt kemo- és/vagy radioterápiában részesült betegek esetében. A heveny leukémia klonális és őssejt betegség. Egy normális őssejt genetikai károsodása vagy egy érettebb sejt őnmegújító képességet eredményező mutációja révén született leukémiás őssejt a fiziológiás vérképzéssel szemben mutakozó proliferatív előnye miatt dominánssá válik. Az AML kialakulásának két, a káros sejtek proliferációját és túlélését segítő valamint differenciálódásukat károsító genetikai történések együtthatása szükséges, ALL-ben onkogén potenciálú fúziós gének (bcr/abl) keletkezését, mutációk következtében gének aktiválódását vagy funkcióvesztését, így tumor suppressorok inaktiválódását észlelték.

Tünettan

A tünetképződésben az érett vérsejtek számának csökkenése (legtöbbször pancytopenia) játssza a döntő szerepet. A betegek legtöbbször anémia, lázas állapot, valamilyen infekció vagy vérzés miatt fordulnak orvoshoz. A panaszok AML-es esetekben régóta („preleukémiás” myelodysplasiás fázis) fennállhattak, de hirtelen fellépve az AML első tünetei lehetnek (ún. „de novo” esetek). Ritkábban a káros sejtproliferációból (gingiva hyperplasia, bőr, nyirokcsomó infiltrátumok, meningeális leukaemia) adódó panaszok vizsgálata kapcsán diagnosztizálunk akut leukémiát. Az ajkak zsibbadása központi idegrendszeri betegség gyanúját veti fel. T-sejtes ALL-ben a mediastinális nyirokcsomók megnagyobbodása okoz tüneteket: köhögés, fulladás, sőt véna cava superior szindróma is előfordul. A betegek gyakran panasznak csont vagy ízületekbe mondott fájdalmat. Gyakran más, korábban is meglévő betegség súlyosbodása észlelhető. Mikroszkópos vizsgálat híján természetesnek mondható, hogy a beutaló diagnózis agranulocytosis, sepsis, tumor gyanú vagy ITP lehet. A tünetek sokszínűségére utaló megjegyzés szerint ma az akut leukémia tünettana „olyan, mint Osler korában a syphilis volt”.

¹ Megjelent: Egészségügyi Közlöny 2011/18.

II. Diagnosztika

A heveny leukémia diagnózisa akkor állítható fel, ha a csontvelőben és/vagy a vérben a blastok aránya 20% felett van. Ebből következően a leukémia kórisméje sejtszámolási feladatnak látszik, de a betegség terápiás szempontból döntő jelentőségű heterogenitása további (citokémiai, immunfenotipizálási, cito- és molekuláris genetikai) vizsgálatokat igényel. Ezek racionális tervezése és elvégzése a betegek sikeres és költséghatékony gyógyításának érdekében kötelező penzum. Szemantikailag helyes a myeloproliferatív betegségek terminális fázisát és a myelodysplasiák blast szaporulattal (RAEB:5-20% blast) járó formáit az akut leukémiáktól elkülöníteni, bár az esetek jelentős részében (blastos crisis) kezelésük és annak költségigénye azonos (lehet).

Heveny leukémiában a perifériás kenetben blastokat lát(hat)unk, a csontvelő pedig rendszerint sejtűs és blastokkal infiltrált. De akut leukémiát kórisméznünk akkor is, ha kevesebb blastot vagy blast ekvivalens sejtet találtunk, de leukémia specifikus genetikai aberrációt vagy szövettani vizsgálattal korai hemopoetikus sejtekből álló tumort diagnosztizálunk. Kivételesen hypoplasziás csontvelővel járó esetekkel is találkozunk. Az ALL-t nehéz lehet elkülöníteni a lymphoblastos lymphomáktól, és a Burkitt típusú „leukaemia/lymphoma” differenciálásnak sincs klinikai (terápiás) haszna.

A mindenütt elvégzendő mikroszkópos vizsgálattal kezdődő diagnosztikai munka folytatása felkészült laboratóriumokkal (FACS, genetika, PCR) történő kooperációt igényel. Speciális kérdések tárgyalása e fejezet kereteit meghaladja (a WHO 2008-as klasszifikációja az AML diagnosztikáját 45, az ALL-ét 10 oldalon részletezi), de terápiás szempontból fontos részleteire a következőkben utalni fogok.

Klasszifikáció

Ma a leukémiákat még legtöbb helyen egy francia, amerikai és brit hematológusokból álló csoport morfológiai osztályozása alapján soroljuk alcsoportokba. Az ún. *FAB klasszifikáció mindenütt kivitelezhető* és speciális laboratóriumi felkészültséget nem igényel, de az egyes altípusok differenciálása nehéz lehet és a betegség biológiájáról illetve gyógyíthatóságáról sem ad kellő felvilágosítást. *Nem nélkülözhető, de nem elégséges.*

A differenciálás legrégebben használt módszere a citokémia volt. 3%-nál több peroxidáz (vagy Szudán fekete) pozitív blast myeloid leukémiát jelent, az alpha-naphthyl acetát vagy butirát észteráz pozitívitás monoblastos leukémiára jellemző, a durva rögös PAS reakció B-, a paranucleáris acid foszfatáz aktivitás T-sejtes betegségre utal. Nyilvánvaló értéke ellenére újabb, főként immunológiai reakciókegyre elterjedtebb alkalmazása miatt használata háttérbe szorult, *mellőzhető.*

A sejtek felszíni és cytoplasmikus markereinek monoclonalis antitestek segítségével és áramlási (flow) citometriával történő vizsgálata a differenciál diagnosztika (ld. lymphoid leukémiák, 1. táblázat) legértékesebb és gyors módszere. *A blastok immunológiai vizsgálata acut lymphoid és differenciálódást nem mutató leukémiákban kötelező, bifenotipusú leukémia diagnózisában nélkülözhetetlen és aberráns marker hordozás miatt AML-ben is hasznos a betegség követése, minimális reziduális betegség megállapításában.*

1. táblázat. Az ALL immunológiai klasszifikációja és genetikai eltérései

	B-ALL				T-ALL		
	HLA-DR+, TdT+, CDI 9+, és/ vagy CD79a+, és/vagy CD22+				TdT+, cytoplasmikus vagy membrán CD3+ (CD7+, kivéve az érett T-ALL-t)		
	Pro-B-ALL (pre-preB-ALL, korai-B-ALL)	Common B-ALL	Pre-B-ALL	B-ALL	Korai-T-ALL	Corticális T-ALL (Thy-ALL)	Érett T-ALL
Gyakoriság (%)	9-11	50	12	5	6	10	6
További jellemző	-	CD10+	Cytoplasmikus μ lánc + CD10 \pm	s-IgM +, CD10 \pm cy- μ \pm	cyCD3+ CD5 \pm , CD2 \pm	cyCD3+, CD1a+, sCD3 \pm	SCD3+, CD1a-
Gyakori cytogenetikai aberrációk	t(4;11)	t(9;22)	t(9;22), t(1;19)	t(8;14)	t(11;14)	t(10;14)	
Gyakori molekuláris genetikai aberrációk	MLL-AF4	BCR-ABL	BCR-ABL, E2A-PBX1	MYC-IGH	LMO1-TCR α/β	HOX11-TCR α/β	

A WHO osztályozáshoz igazodva ma már minden leukémiás esetben kötelező genetikai diagnózisra törekedni kromoszóma (sávózással, FISH-sel) vagy molekuláris (PCR) módszerekkel. Segítségükkel nemcsak fontos diagnosztikus, de a kezelés várható eredményességét jelző adatokhoz jutunk. Cytogenetikai módszerekkel numerikus és strukturális kromoszóma eltéréseket igazolhatunk. Az aberrációk gyakran komplexek, a betegség lefolyása kapcsán változhatnak /clonalis evolúció/ és ezért egy gyanított eltérést tisztázó vagy igazolt eltérést detektáló szonda alkalmazása nem (mindig) helyettesíti a teljes „átvilágítást”. A kromoszóma vizsgálatok leglényegesebb korlátait a mitózisok hiánya, mikroszkóppal fel nem deríthető eltérések lehetősége, csontvelő aspirációk szükségessége, a módszer munka illetve idő igényes volta jelentik. A FISH (fluorescein in situ hibridizáció), a hátrányok egy részét kiküszöböli. Molekuláris vizsgálattal cytogenetikai módszerekkel láthatatlan diagnosztikus eltéréseket is detektálhatunk. Egyre több azon epigenetikai, genomikai stb aberrációk száma, melyek egyes adatok szerint prognosztikus jelentőségűek, de egyelőre terápiás konzekvencia híján végzésük mellőzhető és diagnosztikus kapacitás hiányában nem elérhetőek. Összegezve: a mikroszkópos vizsgálatok érzékenysége elmarad a molekuláris technikáktól, melyekkel akár 100 000 sejt közt megbúvó 1 leukémiás sejt is detektálható lehet. A mikroszkópos detektálhatóság szintje alatti, PCR és/vagy immunológiai vizsgálatokkal kimutatható leukémiát mondjuk minimális reziduális betegségnek (MRD). A *genetikai eltérések kromoszóma szintig történő vizsgálata kötelező, molekuláris vizsgálat* végzése - elérhetőségük, a lehetőségek és racionalitásuk szerint - *kívánatos*. Az új **WHO osztályozás** (2008) már az említettek figyelembevételével, sőt a betegség előzményeit is számba véve született meg (2. táblázat).

2. táblázat. AML 2008-as WHO klasszifikációjának vázlata

AML gyakran észlelhető genetikai eltérésekkel

AML kiegyensúlyozott transzlokációval vagy inverzióval

- AML t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1) (leggyakrabban a FAB M2)
- AML inv(16)(p13.1 q22) vagy t(16;16)(p13,1;q22)(CBFB-MYH11) (típusosan M4eo)
- AML t(15;17)(q22;12) (PML-RARA) (acut promyelocytá leukémia, M3)
- AML t(9;11)(p22;q23) (MLLT3-MLL)

Ideiglenesen:

- AML t(6;9)(p23;q34) (DEK-NUP214)
- AML inv(3)(q21;q26.2) vagy t(3;3)(q21;q26.2) (RPN1-EVI1)
- AML (megakarioblasztos) t(1;22)(p13;q23) (RBM15-MKL1)

AML gén mutációval/mutációkkal

Ideiglenesen:

- AML NPM1 (nucleophosmin) mutációval
- AML (dupla) CEBPA (CCAAT/enhancer-binding proteina) mutációval

AML myelodiszpláziás eltérésekkel

Terápiával kapcsolatba hozható AML

Egyéb AML-k (előzőek szerint nem jellemezhető AML)

- AML minimális differenciálódással
- AML érés nélkül
- AML mieloid érés jeleivel.
- Akut myelomonocytás leukémia
- Akut monoblastos és monocytás leukémia
- Akut erythroid leukémia
 - erythro (erythroid/myeloid) és tisztán erythroid leukémia.
- Akut megakaryoblastos leukémia
- Akut basophil leukémia
- Acut panmyelosis myelofibrozissal

Myeloid sarcoma

Down kóros betegek myeloproliferatív betegsége

Ideiglenesen:

- Átmeneti (transzitorikus) kóros myelopoiesis.
- Down szindrómával társult myeloid leukémia

Plazmocitoid dendritikus sejtek blasztos neopláziája

Az immunológiai és főleg a genetikai vizsgálatok klinikai szempontból lényegesebb hozadéka az ún. „rizikó-csoportok” elkülönítése, mely a kezelés típusának, intenzivitásának meghatározója. A betegség gyógyíthatóságát a leukémia genetikája, a beteg kockázatát (kezeléssel összefüggő halálozás) kora, egyéb betegségei (comorbiditás) és fizikai teljesítőképessége határozza meg. A jelzett differenciál diagnosztikai, „leukémia specifikus” vizsgálatok mellett minden betegnél kötelező a máj és veseműködést kémli laboratóriumi próbák, a véralvadás valamint a cardiorespiratorikus rendszer vizsgálata. Potenciális transzplantáció várományos betegeknek HLA vizsgálatot kell végezni. Elengedhetetlen a szövödmények, elsősorban az infekciók pontos tisztázása (mikrobiológiai és képkeltő vizsgálatok). A laboratóriumi „monitorozás” mindig a kialakult klinikai szituációtól függ, amit döntően befolyásol a vérkép alakulása. Vérképet másnaponta, kémiai vizsgálatokat hetente kétszer indokolt végezni, míg a fvs szám nem csökken kritikus érték alá. A csontvelő vizsgálatát a terápia hatásának, a rezisztencia korai felismerésének megállapítása céljából lehet korán (8., 14. napon) végezni, de a kezelés stratégiájától függően legtöbb esetben megelégedhetünk a kezelés megkezdése után három vagy négy héttel végzett és aspirációs vizsgálattal. Ezt elkerülhetővé teszi a periférián megjelenő blast, ajánlatossá az elhúzódó cytopenia. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a vizsgálatok fentiekben javasolt rendje nem merev szabály, azt mindenkor a beteg állapota, betegségének szövödményei határozza meg, írja felül.

III. A heveny leukaemiás beteg kezelése

Általános irányelvek

A beteg citosztatikus kezelése a pontos diagnózis birtokában és a kezelés szövödményeit minimalizáló beavatkozások (só- és vízháztartás rendezése, valamint - ha szükséges és lehetséges - citaferezis) után kezdődhet. A heveny leukémiás beteg meggyógyítása az egyik legnehezebb, gazdaságilag pedig legköltésesebb onkohematológiai feladat, melyet olyan hematológiai centrumokban helyes és szabad végezni, ahol az ilyen beteg kezelésében kellően tapasztalt team dolgozik, az infekciók diagnosztikájának és kezelésének feltételei, valamint az adekvát vörsejtpótlás lehetőségei a legteljesebb mértékben adottak. A leukémiás betegek meggyógyítása nagy adagú citosztatikus kezelésekkel lehetséges. Ezek megjósolható súlyos szövödményei miatt idős illetve rossz állapotú betegek esetében elfogadható palliatív és/vagy szupportív beavatkozások alkalmazása is.

A kezelés fázisai

A heveny leukémiák cytostatikus kezelését hagyományosan *három egymást követő fázisra* osztjuk. Az első szakaszt **indukciónak** nevezzük, melynek célja a komplett remisszió elérése. *Komplett remisszióban* a kielégítően sejtes csontvelőben a blastok aránya 5% alatt van és a perifériás vérképben nincs blast, a neutrophil granulocyták száma meghaladja az 1000/μ-t, a thrombocyta-szám a 100 000/μ-t. A **postremissziós** kezelés az indukcióhoz hasonló kombináció, esetleg annak redukált dózisu ismétlése (*konszolidáció*) vagy azonos illetve más szerek nagy dózisban (*intenzifikáció*) történő alkalmazása lehet. **Fenntartó kezelést**, mely két éven át tartó, kis dózisu per os citosztatikus kezelést jelent akut lymphoid leukémiában adunk. ALL-ben a betegség központi idegrendszerre terjedése esetén, annak híján preventive intrathecalis kemoterápiát alkalmazunk (illetve koponya irradiációt) indikálunk. ALL-s férfi betegeken különös figyelmet kell fordítani a gyakori here részvétellel.

III/1. Az akut myeloid leukaemia kezelése

1. Az akut promyelocytás leukémia (RARα+ APL) (régábban M3) kezelése

APL-ben a morfológiai (hypergranuláris formák), immunfenotípus (CD33+, CD34-, HLA-DR-, CD11b-), citogenetikai [t(15;17)(q22;q12)] és molekuláris eltérések (PML/RARA) kivételes gyakoriságú egybeesését tapasztaljuk. A klinikai képet sok esetben uraló és az életet veszélyeztető vérzések miatt az APL „*sürgősségi leukémia*”, melyben a morfológiai kép alapján felvetődő gyanú végleges tisztázása előtt csupa-transz-retin-sav (ATRA) kezelést kell kezdeni. Az ATRA különös értéke, hogy az APL-t szinte szabályszerűen kísérő DIC-et gyorsan gyógyítja. A vérzés veszély csökkentése céljából a beteg thrombocyta számát transzfúzióval 30 000/ul fölé, fibrinogen szintjét FFP, fibrinogén vagy cryoprecipitatum adásával 100-150 mg% fölé kell emelni. Esetenként eleve magas vagy ATRA adására fokozódó leukocytosis is rontja a meglévő vagy látnas coagulopathiát, ezért a citosztatikus kezelést is késedelem nélkül el kell kezdeni. A hyperleukocytosis más eseteiben indokolt leukapheresis APL-ben ellenjavalltnak mondható, mert fatális kimenetelű vérzést indukálhat. ATRA adására a betegek promyelocytái differenciálódni kezdenek és fehérvérsejt szám gyorsan emelkedhet, amit ún. APL differenciálódási szindróma kísérhet. A régábban ATRA szindrómának mondott tünet együttest dyspnoe, respiratorikus distress, láz, tüdő infiltrátumok, testsúlynövekedés, pleuralis folyadékgyülem, veseelégtelenség, pericardiális effusio, szívelégtelenség, hypotonia és pseudotumor cerebri megjelenése jellemzi. Előfordulása akár 25%-ot is elérhet, a kezelés megkezdését követő napoktól akár egy hónapon túl (2-47 nap) is jelentkezhet. Gyakran a fehérvérsejtek számának emelkedése előzi meg. Mortalitása 15%-os elérhet, ami adekvát kezeléssel 0,5%-ra csökkenthető. Bár az említett tünetek nem specifikusak, a szindróma veszélyei miatt akárcsak egy tünetének jelentkezése esetén is iv dexamethason (10 mg) adását kell kezdeni és súlyosabb esetekben az ATRA átmeneti, a tünetek elmúltáig történő szüneteltetése is javasolható.

A betegség végleges gyógyulása a megelőzően taglalt ATRA kezeléssel szimultán kezdett anthracyclin kezeléstől remélhető (Ib evidencia, A javaslat). Úgy tűnik, hogy a gyógyulás eredményeit az anthracyclin választás (idarubicin vagy daunorubicin) nem befolyásolja, és kombinált citosztatikus kezelés sem emeli. ATRA kombinációkkal kezelt APL-es betegek morfológiai és/vagy molekuláris válaszána megállapítására egyéb akut myeloid leukémiákkal összehasonlítva egy későbbi, mintegy két hónappal a kezelés megkezdése után történő vizsgálata informatív.

Az ATRA-hoz hasonló átütő eredmény érhető el arzéntrioxid (ATO) kezeléssel is. Indukciós kezelésben történő alkalmazására vonatkozóan ma még csak szórványos adatok állnak rendelkezésünkre, de ralabált esetekben - ha allogén átültetésre nem kerülhet sor - ATO a választandó kezelés. Miként az ATRA kezeléssel kapcsolatban ATO-val kezelt betegeknek is előfordul APL differenciálódási szindróma, de különösen az alacsony kálium és magnézium szintű betegeknek súlyos cardiális szövödmények (QT megnyúlás, ritmus zavarok, torsade de pointes típusú ventricularis aritmia) is előfordulhatnak.

A komplett remisszióba jutott betegeknek még két vagy három anthracyclin alapú konszolidáló kezelést kell adni. (Ib, A). Ha a havonta alkalmazott konszolidáló kezeléseket 15 napig standard dózissal (45 mg/m^2) ATRA adással egészítjük ki a gyógyulási eredmények javulnak. A korábban javasolt fenntartó ATRA kezelés értéke megkérdőjeleződött, rutinszerű alkalmazása nem látszik indokoltnak. Néhány kutatócsoport a relapsus mentes túlélés megnyúlását reméli a nagy rizikójú ($>10\,000/\mu\text{l}$ induló fehérvérsejtszám) esetek konszolidáló kezelésének cytarabinnal történő kiegészítésétől. A késői relapszusok egy része izolált központi idegrendszeri betegség. Ezért magas induló fehérvérsejt számmal induló betegségek (és fiatal betegek) esetén molekuláris remisszió alatt egyes csoportok profilaktikus intrathecalis kezelést javasolnak. Miképpen ezt, a korábban gyakran alkalmazott 6-mercaptopurin + methotrexat fenntartó kezelés eredményességére vonatkozóan sincsenek bizonyítékok.

A nemzetközi javaslatoknak megfelelően az APL kezelésére életkori megszorítás nélkül ATRA + anthracyclin kezelést tartjuk követendőnek. Nem gyógyító szándékú (palliatív vagy szupportív) kezelés csak a betegség szövődményeként bekövetkező központi idegrendszeri állományi vérzés vagy befolyásolhatatlan szívbetegség esetén fogadható el. Az APL az esetek többségében de novo leukémia, de topoizomeráz gátló kezelést követően is kialakulhat. Kezelése nem különbözik a de novo esetektől.

A betegség ismert coagulopatológiai vonatkozásai miatt különösen nehéz és sokszor anyai és/vagy magzati veszteséggel jár a terhesség alatt felismert APL kezelése. Az első trimeszterben a betegség anthracyclinnel történő stabilizálását követően a terhesség megszakítását javasoljuk, második felében - a magzati szervek kifejlődését követően - már ATRA-val kombinált kezeléssel remisszió elérésére törekedhetünk.

A betegek ellenőrzésében a molekuláris követésnek döntő jelentősége van. Molekuláris remisszióba nem jutó (rezisztens) illetve molekuláris vizsgálat alapján (újra megjelenő vagy emelkedő PML/RARA) várhatóan visszaeső betegek mentő kezelésében - lehetőség esetén - allogén átültetés javasolható. Ennek előkészítésére vagy ellenjavallat esetén ATO, gentuzumab ozogamycin, esetleg autológ transzplantáció javasolható.

Fentebb vázolt kezelési előírások követése esetén az APL-es betegek mintegy 80%-a végleg meggyógyul.

2. A jó prognózisú, nem promyelocytás AML-es betegek kezelése

Az AML gyógyíthatóságát, a jelenleg rendelkezésünkre álló citosztatikumokkal szemben mutatkozó érzékenységet a leukémiás klón genetikája határozza meg. Gyakorlati következtetésként minden kuratív kezelésre alkalmas betegnél citogenetikai, célzott FISH és PCR vizsgálatok elvégzése kötelező. A standard cytarabin és anthracyclin kombinált kezeléssel elérhető eredmények alapján az AML heterogén csoportjából jó prognózisúak az ún. CBF (core binding factor) leukémiák (ti. a CBF gént is érintő átrendeződéssel járó AML-k). A t(8;21)(q22,q22) átrendeződés kapcsán keletkező AML/ETO, újabban RUNX1-RUNX1T1 fúziós gén a CBF α -t, az inv(16)(p13.1;q22) inverzió illetve a t(16;16)(p13.1;q22) transzlokáció következtében létrejött CBF β -MYH11 a CBF β -t érinti. A CBF α és CBF β együtt a hemopoetikus precursorok normális differenciálódását biztosítja, átrendeződésük ezt gátolja. Hasonlóan jó prognózist jeleznek a normális karyotípusú betegek közül a NPM1 (nucleophosmin) pozitív és FLT3 (fms-szerű tirozin kináz 3) mutáció negatív, valamint a CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein α) biállélusos gén mutációs esetek. A heveny myeloid leukaemia kuratív célú indukciós kezelés standardjának tekinthető ún. „7+3” kezeléssel a betegek közel 80%-a komplett remisszióba jut és megfelelően magas dózisban alkalmazott cytarabin fenntartó terápiával több, mint 50%-uk meggyógyul. A komplett remissziós rátát további gyógyszerekkel (6-thioguanin, etoposid stb) történő kombinálás, az anthracyclin típusa, az alkalmazott két szer dózisának emelése, a kezelés megújítása, hemopoetikus növekedési faktorok adása nem emeli és a p-glycoprotein közvetítette rezisztencia gátolása sem befolyásolja. A CBF leukémiák c-KIT pozitív eseteiben gentuzumab ozogamycin adás, normál karyotípusú NPM+, FLT3-leukémiákban ATRA-val kombinált kezelés jótékony hatású. A cytarabin-t folyamatos infúzióban szokás adni, de több centrumban a napi dózist 2x3 órás infúzióban alkalmazzák. A remissziót követő nagy adagú cytarabin rutinná vált. Ennek dózisa, ismétléseinek száma kérdéses, és jó eredményeket közöltek a HAM protokoll alkalmazásával (mitoxantronnal kombinált kezelés), illetve ennek dupla indukciós módosításával.

Az utóbbi évek gyakorlata a kezelési fázisok határvonalait és az alkalmazott kezelések különbözőségeit némileg elmosta. Jó túlélési eredmények érhetők el a cytarabin vagy az anthracyclin standard dózisainál nagyobb adagban és már az indukciós fázisban történt alkalmazásával. A leukémia remissziójától illetve a csontvelő regenerációtól függően 3-4 intenzív kúra után a kezelés befejezhető, más szóval fenntartó terápia AML-ben nem szükséges.

A kezelési tapasztalatok azt mutatják, hogy az AML ezen csoportjában elért eredmények a kezelés intenzitásától, jelentős mértékben a cytarabin dózisától függenek. A jó eredmények és az allogén átültetés veszélyei miatt transzplantáció csak (korán) relabált, elsősorban t(8;21) transzlokációs betegeknél indokolt, de molekuláris remisszió esetén autológ átültetés is megfontolandó lehet.

3. Intermediér és rossz genetikájú betegek kezelése

Intermediér prognózisú a normális citogenetikájú, de NPM-betegek csoportja, míg a numerikus és főleg a komplex transzlokációs esetek prognózisa rossz. Remissziós arányuk kevéssel vagy jóval alacsonyabb. Az intermediér csoport relapsus rátája magas, a rossz prognózisú csoportban sok a terápia rezisztens eset. Mivel egyelőre nincs bizonyítottan jobb kezelés, mint a standard 7+3, elsősorban az intermediér esetekben a kezelést eszerint kell kezdeni. Ha komplett remissziót sikerül indukálni és a beteg minden szempontból (donora is van) transzplantációra alkalmas, akkora végleges gyógyulás esélyével allogén átültetéssel kezelendő. Terápia refrakteritás, vagy intenzív kezelésre alkalmatlan esetekben korán (akár már a második kemoterápiás ciklust követően) palliatív kezelésre történő áttérés javasolt. Hasonló gondolatmenet alapján 10% gyógyulást ígérő és a jó prognózisú leukémiák standard 7+3 kezelésénél költségesebb intenzív terápia helyett palliatív vagy lehetőség esetén kísérleti vizsgálathoz csatlakozva új gyógyszerek alkalmazását próbálhatjuk meg. A célzott terápia eddigi lehetőségei (FLT3 ellenes TKI-k) nem, bizonyos esetekben az epigenetikus támadáspontú demetiláló szerek bizonyultak hatékonyak. Legígéretesebbnek a purin analóg clofarabin és kombinációi látszanak, melyek myelodysplasiából transzformálódó AML-ben és idősek kezelésében is hatékonyak lehetnek.

4. Idős betegek AML-je

Az AML beteg gyógyíthatóságát döntő mértékben a beteg kora, általános állapota és a betegség genetikája befolyásolja. A beteg kora és az általános állapota az ún. korai halál fő prediktora. Az 55-65 évesnél idősebbek rosszabbul viselik a standard és a nagy dóziszú kemoterápiát, betegségeik legtöbb esetben rezisztensebb, csontvelői és egyéb szervi tartalékjuk kisebb és egyéb betegség fennállása is gyakoribb. 65 évesnél idősebb, rossz általános állapotú betegek palliatív kezelést javasoljunk. 65 évesnél fiatalabb, többször idősebb betegeknek is, ha fizikai állapotuk jó kuratív kezeléssel történő próbálkozást tanácsolhatunk. Előnytelen genetikai esetén standard terápiától remisszió nem várható, ilyenkor új próbálkozások alkalmazásának (klinikai vizsgálatok) van jogosultságuk.

5. Csontvelő/őssejt transzplantáció

A postremissziós kezelés egyik lehetősége az őssejt átültetés, mely a betegek kora és a donorok hiánya miatt az esetek csak kisebb részében jön szóba. Intenzív kezelésben részesült jó prognózisú esetekben az allogén átültetés nem eredményesebb és azoknál több szövődémmel járó volta miatt csak relapszus esetén javasolt. Rossz prognózisú akut myeloid vagy lymphoid leukémia első komplett remissziójában, illetve korai relapszusban indikált. Az őssejt átültetés és a kemoterápia is mindig egyéni megfontolást és számos további szempont (a remisszióba kerülés körülményei, szövődémei, pszichés status stb.) figyelembevételét, valamint a beteg együttműködését igényli.

6. Relabált beteg kezelése

A korai relapszus a rezisztenciával rokon állapot, gyógyszeres kezelése legtöbbször eredménytelen. Szerencsés esetben átültetéssel a betegek egy része meggyógyítható. Minél későbbi a relapszus, annál több beteg kerül tartós remisszióba a kellő időzítésű és dóziszú protokollok alkalmazásával. Ritkán látunk inverziót: hosszabb második, mint első remissziót. Ezért a rezisztens és a relabált betegek kezelése új terápiás megközelítést (monoclonális antitestek alkalmazása, jel átvitel befolyásoló szerek, redukált intenzitású kondicionálással végzett transzplantáció, MUD) igényel.

7. Kiegészítő kezelések

A heveny leukémiás betegek gyógyításának utóbbi évtizedekben tapasztalt eredményesebb volta az agresszívebb citosztatikus kemoterápia és legalább ilyen mértékben a megfelelő hemoterápia (transzfúziós) és antimikrobás kezelések következménye.

A thrombocyta transzfúziók bevezetése után röviddel a vérzések következtében bekövetkezett halálesetek aránya 67%-ról 37%-ra csökkent, mára biztosan 10%-nál kevesebb. Az infekciók aplasia idején észlelt súlyossága miatt hatékony antibiotikus ill. antifungális lehetőségek birtokában egyre több beteg jut remisszióba, hiányuk esetén a beteg kezelése kontraindikált.

Kezdetben nagy reményt keltő kiegészítő kezelésekkel kapcsolatban meg kell említeni a hemopoetikus növekedési faktorokat, melyek egyes esetekben jótékony hatásúak, de alkalmazásuk mikéntjétől függetlenül nem nyújtják meg a betegek túlélését. A természetes eredetű citosztatikumokkal (anthracyclinek, mitoxantron, vinca alkaloidák) szemben kialakuló vagy eleve meglévő rezisztenciát megszüntető szerektől különösen idős betegeknél vártuk a kezelés eredményeinek javulását, egyelőre hiába.

III/2. AZ AKUT LYMPHOID LEUKAEMIA KEZELÉSE

Az ALL indukciójának alap gyógyszerei a vincristin, az anthracyclinek, a szteroidok és sokszor az l-aszparagin. Az irodalomból ismert protokollok hasonlóak, és az alkalmazásukkal elérhető eredmények is közel azonosak. A betegek közel 90%-a ugyan hematológiai remisszióba kerül, de csak 25-40%-uk gyógyul meg. A gyógyulás esélye a beteg kora (>35, >60 év), fehérvérsejt száma (B-ALL >30 000, T-ALL >100 000), LDH szintje (magas), a blastok immunfenotípusa (pro-B, korai és érett T) és genetikája [(Ph⁺, t(8;14)], valamint az első hónap végén észlelt remissziós státus (nincs CR) alapján prognosztizálható. (Zárójelben az előnytelen változók.). A korábban számos vizsgálattal igazolt prognosztikai jelek némileg vagy jelentősen változtak új szerek (TKI-k, rituximab, remélhetően a clofarabin, nelarabin alkalmazásának), új megközelítések (serdülők és fiatal felnőttek kezelése, SCO és a kezelés eredményének pontosabb detektálásának köszönhetően. Újabban a beteg kora és a kezelést követően mért betegség reziduum (MRD) kapják a fő hangsúlyt.

1. Az acut érett B-sejtes leukémia (FAB L3, Burkitt) kezelése

A felnőttkori ALL esetek kevesebb, mint 5%-a. Korábban a FAB klasszifikációban L3, Burkitt típusú ALL-nek mondott betegséget az új WHO klasszifikáció a Burkitt lymphoma leukémiás variánsaként tárgyalja. Az érett B-sejtes ALL-t a morfológiai („mélyen” basophil, vacuolizált plazmájú blastok, sok osztódó sejt), immunfenotípus (CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, BCL6+, CD38+), citogenetikai [t(8;14)(q24;q32)] valamint molekuláris eltérések (MYQ kivételesen észlelhető egybeesése jellemzi. A kórképre gyors progresszió, gyakran splenomegalia és központi idegrendszeri propagáció jellemző. A felnőttkori ALL-ben szokatlanul magas (50-60%-os) gyógyulás alkilező szer és szteroid előkezelés után korán alkalmazott nagy adagú alkilező (cyclophosphamid vagy ifosfamid) és nagy adagú methotrexat és cytarabin „sűrűn” ismételt alternáló adásának köszönhető. Központi idegrendszeri profilaxis kötelező, a koponya irradiáció szükségességéről a vélemények megoszlanak, magas kockázat esetén ajánlott. A nehezen befolyásolható relapszus előfordulása a leukocytosissal (>50 000), anémiával és magas LDH-val induló esetekben, idős és rossz általános állapotú betegeknél gyakoribb. Ha a beteg az első hónap végére remisszióba kerül, akkor a hat hónapos kezelést nem kell fenntartó terápiának követnie és csak kivételesen észlelhető egy éven túli relapszus. Újabban rituximabbal kiegészített hyperCVAD kezeléstől az eredmények javulását tapasztalták.

2. (Éretlen sejtes) B-ALL kezelése

A Ph⁺ esetekkel együtt számolva a felnőttkori ALL esetek 50%-a common ALL(CD10+). A különböző kutató csoportok ALL-ben alkalmazott minimálisan eltérő indukciós protokolljainak három bázis szere van: vincristin, valamely anthracyclin és szteroid hormon. A választott anthracyclin (legtöbbször daunomycin, ritkábban idarubicin vagy doxorubicin) nem befolyásolja a kezelési eredményeket. A szteroidok közül több szerző a dexamethason prednisolonnál eredményesebb hatását hangsúlyozza. A negyedikként ALL specifikusnak mondható l-aszparagináz mellékhatásai (hyperszenzitivitás, pancreatitis) miatt a felnőtt gyógyászatban (a kettőnél) ritkábban használjuk. A pegaszparagináz tartósabb és hatékonyabb, megnyújtja a betegségmentes túlélést (a hyper-CVAD-dal kezeiteknél nem) és mellékhatásai sem gyakoriak. CD20+ esetekben rituximab miképpen érett sejtes esetekben is javítja a kezelési eredményeket. Nemcsak a hyperCVAD-ban, sőt indukciós fázisban is cyclophosphamid adására is sor kerül. A vincristint szokásosan hetente adunk. Legtöbbször (mi is) a vincristin adásának napján, mások a cytostatikus kezelés 1., 2. és 3. napján adnak daunorubicint. Négy hétig per os alkalmazott Prednisolon fokozatosan kerül elhagyásra. Az l-aszparagináz alkalmazására legáltalánosabban a kezelés 3. és 4. hetében kerül sor. Ha a perifériás vérképben nem látható blast, akkor az első napon, egyébként a leukémiás blastok eltűnése idején lumbal punctióval vizsgáljuk a liquorot és alkalmazunk profilaktikusan methotrexátot. Ha a liquorban blastok vannak, illetve a postremissziós kezelési szakaszban az intrathecalis kezelést ara-C és dexamethason kiegészítéssel folytatjuk. Ha a beteg egy hónap után nem kerül remisszióba az indukciós kezelést nem vagy ritkán (legfeljebb 6 hétig) folytatják vincristinnel, inkább HAM kezelést vagy nagy adag methotrexátot (kortól függő dózisban és leukovorin rescue-val) szokás alkalmazni.

A kezelés indítása eltérhet a vázoltól. Nagy fehérvérsejt szám esetén a lymphoblastok tömeges szétesésétől tartva szteroid és vincristin előfázis után alkalmazunk csak antraciklint, de sor kerülhet leukapheresisre is. Tumor lysis eshetősége miatt a beteg kellő hidrállása, allopurinol vagy rasburicase adása lehet indokolt. Rezisztens vagy relabált betegeknek átültetést kell javasolni, de kedvező eredmények érhetők el clofarabin tartalmú kombinációkkal is. A betegek kezelése kapcsán két körülményre nagyon kell ügyelnünk. A nagy dózisban alkalmazott methotrexat indítását 48 órával követően leukovorint kell adni, valamint allopurinol alkalmazás esetén a 6-mercaptopurin dózisát harmadolni kell. Különös figyelmet kell fordítanunk a központi idegrendszeri és a fiataloknál gyakoribb here ALL időben történő felismerésére és kezelésére.

3. Philadelphia kromoszóma pozitív ALL kezelése

Legtöbbször common, máskor pre-B ALL. A felnőttkori ALL esetek >20%-a. Különösen időskorban gyakori (-40%). Molekulárisán 2/3-ukat minor (p19), 1/3-ukat major (p210) típusú BCR/ABL átrendeződés jellemzi. Sokszor magas sejtszámmal, több esetben nyirokcsomó és mérsékelt lépnagyobbodással járó betegség.

Korábban a legreménytelenebb ALL volt: bár a beteg többsége (75%) komplett remisszióba jutott, de szinte törvényszerűen visszaestek és az allogén átültetésben részesültek is csak kb. harmada gyógyult meg, harmada visszaesett, és a transzplantációs mortalitás (TRM) is 30% körüli volt.

A standard ALL kezelést tirozinkináz gátlókkal (imatinibbel, a központi idegrendszerbe is átjutó dasatinibbel) történt kombinálása a remissziós rátát (-90% komplett hematológiai, -50% molekuláris remisszió) és a progressziómentes túlélést is javította. „Híd” szerepet is betölthet: időt ad a végleges gyógyulást kínáló allogén átültetéshez alkalmas donorkereséshez és optimális esetben a beteg jó, transzplantációra alkalmas állapotát biztosítja.

A rossz általános állapotú és idős betegeket a standard indukciós kezelés veszélyei miatt csak tirozin kináz gátló (TKI) szerekkel, esetleg TKI és szteroid, és/vagy nem csontvelő toxikus szerek (vincristin, methotrexat, aszparagináz, cytarabin) adásával kezelhetők.

4. T-ALL kezelése

Kezelésük alapjaiban nem különbözik az éretlen B-ALL terápiájától. Kiemelést a cortikális (CD1a+) ALL érdemel, mely a T-ALL 50%-a. Különösen a sokszor mediastinális nyirokcsomó nagyobbodással járó corticalis T-ALL kezelési eredményei jók. A betegek 80%-a komplett, 50%-uk tartós remisszióba jut. A jó eredmények a fenntartó kezelés során alkalmazott nagy dózisú cytarabin és cytoxan adással magyarázhatók. A relabált betegek kezelésében egy új purin analóg, a nelarabin bizonyult eredményesnek. Ennek első vonalban történő alkalmazásától és az anti-CD52 antitest kezeléstől várható további javulás. T-ALL-ben a Notch1 út jelentőségének felismerését remélhetően célzott terápia követi.

Fiatal felnőttek kezelése

A gyermek és felnőtt ALL-s betegek kezelésében elért jelentősen különböző eredmények nyomán több kutató csoport vizsgálta a gyermekkorban alkalmazott kezelések eredményességét felnőtt betegeknek. Ugyan az életkor előrehaladtával egyre kevésbé, de serdülőkorban és a fiatalabb felnőtteknél akár 40 éves korig a túlélési adatok javulását észlelték. A gyermekeknek gyakrabban észlelt komplikációk közül neurológiai, endokrin zavarok illetve aseptikus csont necrosis ritkábban, thrombosis gyakrabban fordul elő.

Várandós asszonyok kezelése

A súlyos betegség és az agresszív kezelés anyai és magzati kockázatait mérlegelve kell döntést hoznunk. Az első trimeszterben felismert betegségnél a kezelés magzatot károsító hatása nyilvánvaló, de a terhesség megszakítása (thrombocytopeniás, lázas beteg) is kockázatos. A szükségképpen nem halasztható kezelés gyakran a terhesség megszakadását eredményezi. Ritkán van lehetőség kevésbé genotoxikus (szteroid) szerek adására. Bár végig a beteg asszony meggyógyítása elsőrendű feladatunk, a második, de főleg a harmadik trimeszterben elkezdett kezelés a magzatot kevésbé veszélyezteti. Mindvégig helyes a szüléssel történő szoros együttműködés és ha sikerül a szülés időpontjának, módjának megválasztását, a gyermekágyi és a gyermekkel kapcsolatos teendőket is közösen kell eldönteni.

Allogén őssejtátültetés

Angol szerzők minden B-ALL-s beteg transzplantációját javasolják. Megítélésem szerint a beteg műtétre alkalmas állapotán kívül az indukciós kezelés eredményessége alapján indokolta jelentős mortalitással járó beavatkozást elfogadni és javasolni. Minimális reziduális betegség kimutathatlansága esetén a relapsus veszély kisebb, mint a transzplantáció rizikója. Rezisztencia vagy molekuláris relapsus esetén kemoterápiától gyógyulás nem várható, a betegnek transzplantációt javasoljunk.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Célszerűen a betegek gondozása a kezelést végző hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történjen. A kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző hematológus, vagy klinikai onkológus szakorvos felelős. Az adott kezelést hematológus vagy onkológus szakorvos rendelheti el. Az ellenőrzések ajánlott intervalluma 2-4 hónap.

VI. Irodalomjegyzék

1. Advani AS, Hunger SP, Burnett AK.: Acute leukémia in adolescents and young adults. *Semin Oncol* 2009; 36:213-226.
2. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al.: Improved risk classification for risk-specific therapy based on molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukémia (ALL). *Blood*. 2009; 113:4153-4162
3. Bassan R, Hoelzer D.: Modern therapy of acute lymphoblastic leukémia *J. Clin Oncol* 2011. jan 10.
4. Bishop JF, Matthews JP, Young GA et al: Intensified induction chemotherapy with high-dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukémia: a review and updated results of the Australian Leukémia Study Group. *Leuk. Lymphoma* (1998) 28: 315-327.
5. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E et al.: Acute leukémia during pregnancy *Cancer* 2005; 104:110-117.
6. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al: Diagnosis and Management of acute myeloid leukémia in adults: recommendation from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet *Blood*. 2010; 115:453-474.
7. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B et al: Double induction strategy of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: A randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999. 93:4116-4124.
8. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H et al.: Adult Acute Lymphoblastic Leukémia *Cancer* 2010. 116:1165-1176.
9. Goekbuget N, Leguay T, Hunault M et al: First european chemotherapy Schedule for elderly patients with acute lymphoblastic leukémia: promising remission rate and feasible moderate dose intensity consolidation *Blood* 2008; 112:118
10. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian et al.: Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukémia. *Curr Hematol Oncol Rep* 2009; 4:148-156
11. Goekbuget N, Brüggemann M, Arnold R.: New definition of treatment response in adult lymphoblastic leukémia (ALL): use of molecular markers for minimal residual disease (MRD) *Blood*. 2009; 114:12 (90a)
12. Gökbüger N, Hoelzer D.: Treatment of acute lymphoblastic leukémia *Semin Hematol*. 2009; 46:64-75.
13. Hugué F, Leguay T, Raffoux E et al: Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukémia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 911-198.
14. Larson RA, Dodge RK, Burns CP et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adult with acute lymphoblastic leukémia: Cancer and Leukémia Group B Study 8811. *Blood* 1995; 85: 2025-2037.
15. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES et al.: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukémia: current treatment and future perspective *Cancer* 2010. nov 8.
16. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al: for CALGB: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukémia. *N Engl J Med* 1994, 331: 896-906.
17. Rowe J.: Optimal management of adults with ALL. *Brit J Haematol* 2008; 144:468-483.
18. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al: Management of acute promyelocytic leukémia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113:1875-1891.
19. Stock W, La M, Sanford B et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukémia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukémia Group B studies. *Blood* 2008; 112:1646-1654.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al: WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues IARC Lyon 2008.
21. Thomas DA, O'Brien S, Kantarjian HM: Monoclonal antibody therapy with rituximab for acute lymphoblastic leukémia. *Hematol Oncol Clin N Amer* 2009; 23: 949-971.

VII. Mellékletek

Akut myeloid leukémia kezelési protokolljai

Indukciós kezelések

Akut promyelocytás leukémia

AIDA (M3)

ATRA (tretinoin)	45 mg/m ² po	naponta
idarubicin)	12 mg/m ² iv	2., 4., 6., 8. napon

Acut myeloid, nem promyelocytás leukémiák

„7+3”

idarubicin	12 mg/m ² /nap	1-3. napon
vagy daunorubicin	45-60 (-90) g/m ² /nap	1-3 napon
cytarabin	100-200 g/m ² /nap folyamatos	1-7. napon

ICE

idarubicin	12 mg/m ² nap iv	1-3-5. napon
cytarabin	100(-200) mg/m ² /nap	1-7. napon
etoposid	folyamatos infúzióban 100 mg/m ² /nap	1-7 nap

DAT vagy TAD

daunorubicin	45 mg/m ² /nap	1-3 vagy az 5-7 napon
cytarabin	100-200 g/m ² /nap folyamatos infúzióban	1-7. napon
6-thioguanin	100/m ² /nap po	1-7. napon

Australian Leukemia Study Group (Bishop)

cytarabin	3 g/m ² /nap 2-3 órás infusio	1-3-5-7. napon
daunorubicin	50 mg/m ² /nap iv	1-3 napon
etoposid	50 mg/m ² /nap iv	1-7 napon

Dupla indukció Buchner, Hiddemann)

TAD	majd a 21. napon TAD vagy HAM	
-----	-------------------------------	--

ETI (Ruutu, Finnország)

etoposid	2x80 mg/nap po	1-5. nap
6-thioguanin	2x100 mg/nap po	1-5. nap
Idarubicin	15 mg/nap po	1-3 nap

Konzolidációs kezelések

CALGB (Mayer)

cytarabin	3 g/m ² /nap 2-3 órás infusio	1-3-5. napon
-----------	--	--------------

ALSG (Bishop)

cytarabin	100 mg/m ² /nap folyamatos infusio	1-5 napon
-----------	---	-----------

daunorubicin	50 mg/m ² /nap iv	1-2 napon
etoposid	50 mg/m ² /nap iv	1-5 napon

HAM (Büchner, Hiddemann)

cytarabin	3 g/m ² / 3óra	12 óránként 8x (1-4nap)
mitoxantron	10 mg/m ² /30 perc	3-5. nap

Mentő kezelés

FLAG

fludarabin	30 mg/m ² /iv 3 óra	1-5. napon
cytarabin	2 g/m ² /4óra a Fludara után	1-5. napon
G-CSF		

Az akut lymphoid leukémia kezelési protokolljai

NCRI UK Indukciós és korai Intenzifikációs sémája

Első fázis 1-4. hét

daunorubicin	60 mg/m ² iv	1., 8., 15., 22. napon
vincristin	1,4 mg/m ² iv	1., 8., 15., 22. napon
dexamethason	10 mg/m ²	po1-5 és 11-14. napon
pegasparagináse	2000 U/m ² iv	2. és 16. napon
methotrexat	12,5 mg it	14. napon

Második fázis 5-8. hét

cyclophosphamid	650 mg/m ² iv	1., 15., 29. napon
cytarabin	75 mg/m ² iv	6-9., 13-16., 20-23., 27-30. napon
6-mercaptopurin	6 mg/m ² po	1-30. napon
methotrexat	12,5 mg it	1., 8., 15., 22. napon

In tenzifikáció/KIR profilaxis

methotrexat	3 g/m ² iv	1., 8. napon
pegasparagináz	2000 U/m ² iv	a 2. napon

Az ALL cytosztatikus kezelése (CALGB)

Indukció (4 hét)

cytoxan	1200 mg/m ² iv	1. napon
daunorubicin	45 mg/m ² iv	1-3. napon
vincristin	2 mg iv	1., 8., 15., 22. nap
prednisolon	60 mg/m ² /die po vagy iv	1-21 napon
L-asparaginase	6000 E/m ² sc	5., 11., 15., 18., 22. napon.

Korai intenzifikáció (4 hét, egyszer ismétlődő)

methotrexat	15 mg it	1. napon
cytoxan	1000 mg/m ² iv	1. napon
6-mercaptopurin	60 mg/m ² po	1-14 napon
cytarabin	75 mg/m ²	1-4, 8-11. napon
vincristin	2 mg iv	15., 22. napon
L-asparaginase	6000 IU/m ² sc	15., 18., 22., 25. napon.

Központi idegrendszeri prophylaxis és közti fenntartó therápia (12 hét)

Koponya besugárzás	2,400 cGy	1-12- nap
methotrexat	15 mg IT	1. 8. 15. 22. 29. nap
6-mercaptopurin	60 mg/m ² po	1-70 napon
methotrexat	20 mg/m ² po	36., 43., 50., 57., 64. napon

(Kivéve, ha a beteg occult betegség miatt kapott kezelést az első fázisban)

Késői intenzifikáció (8 hét)

doxorubicin	30 mg/m ² iv	1., 8., 15.napon
vincristin	2 mg iv	1., 8., 15.napon
dexamethason	10 mg/m ² o	1-14. napon
cytoxan	1000 mg/m ² iv	29. napon
6-thioguanin	60 mg/m ² po	29-42 napon
cytarabin	75 mg/m ² sc	29., 32., 36-39 napon

Fenntartó kezelés

vincristin	2 mg iv	minden 4. héten
prednisolon	60 mg/m ² po	minden 4. héten 1-5 napig
6-mercaptopurin	80 mg/m ² po	1-28 napig
methotrexat	20 mg/m ² po	1., 8., 15., 22. napon

Az indukció eredményességétől, az esetleges komplikációktól és egyes altípusoktól függően a további kezelések (intenzifikáció/konzolidáció) eltérően alakulnak, majd 2 évig tartó fenntartó methotrexat (L01BA01)/6-mercaptopurin kezelés következik.

Az ALL cytosztatikus kezelése (ECOG E2993/MRC UKALL XII)

Indukció

Első fázis (1-4 hét)

daunorubicin	60 mg/m ² iv	1., 8., 15., 22. nap
vincristin	1,4 mg/m ² iv (max 2 mg)	1., 8., 15., 22. nap
prednisolon po	60 mg/m ²	1-28 napon
L-asparaginase	10000 E/m ² im	17-28. napon
		vagy iv (fél óra alatt 100 ml 5%-os cukorban)

methotrexat 12,5 mg it 15. napon
(Ha KIR leukaemia igazolható, akkor hetente MTX it, amíg a liquor nem negatív, majd 24cG koponya és 12 gerincevelő irradiáció a második fázis alatt.)

Második fázis (8hét)

cyclophosphamid	650 mg/m ² iv 250ml normál sóban fél óra alatt	1. 5. 29. napon
cytarabin	75 mg/m ² iv fél óra alatt vagy sc	31-34, 38-41, 45-48, 52-55. nap
6-mercaptopurin	60 mg/m ² p o	29-57 napon
methotrexat	12,5 mg IT	1.8.15.22. nap

(Kivéve, ha a beteg occult betegség miatt kapott kezelést az első fázisban)

Intenzifikáció (12-16. hét, 4 héttel a második fázis 28. napja után, ha a fvs >3000)

HD- methotrexat	3 g/m ² iv két óra alatt 500ml normál sóban	1.8.22. napon
L-asparaginase	10000 E/m ² im vagy iv (fél óra alatt)	17-28. napon
leukovorin	10 mg/m ² iv a MTX befejezése után 22 órával 50 ml 5%-os cukorban majd 10 mg/m ² po	6 óránként 4x 6 óránként 8x

Konzolidáció (intenzifikációt követően, amikor fvs > 3000, thrombocyta>100000)

1 ciklus

cytarabin	75 mg/m ² iv fél óra alatt 500 ml 5%-os cukorban	1-5. napon
etoposid	100 mg/m ² iv 500 ml normál sóban egy óra alatt	1-5. napon
vincristin	1,4 mg/m ² iv (max 2mg)	1.8.15.22. nap
dexamethason	10 mg/m ² po	1-28 napon

2. ciklus (az 1. ciklus 28. napjától, ha a fvs >3000')

cytarabin	75 mg/m ² iv fél óra alatt 500 ml 5%-os cukorban	1-5. napon
etoposid	100 mg/m ² iv 500 ml normál sóban egy óra alatt	1-5. napon

3. ciklus (az 2. ciklus 28. napjától, ha a fvs >3000')

Daunorubicin	25 mg/m ² iv	1.8.15.22.nap
Cytoxan	650 mg/m ² iv 250 ml normál sóban fél óra alatt	29. napon
Cytarabin	75 mg/m ² iv fél óra alatt	31-34,38-41 nap
6-thioguanin	60 mg/m ² po	29-42 napon

4. ciklus (az 3. ciklus 56. napjától, ha a fvs >3000')

Cytarabin	75 mg/m ² iv fél óra alatt 500 ml 5%-os cukorban	1-5. napon
-----------	---	------------

etoposid	100 mg/m ² iv 500 ml normál sóban egy óra alatt	1-5. napon
----------	--	------------

Fenntartó kezelés (az intenzifikáció kezdetétől két és fél éven át)

vincristin	1,4 mg/m ² iv (max 2 mg)	minden 3. hónapban
prednisolon	60 mg/m ² po	minden 3. hónapban
6-mercaptopurin	75 mg/m ² po	5 napig naponta
methotrexat	20 mg/m ² po vagy iv	hetente
interferon-a Ph'+ betegeknek	3x3 ME sc/hét	15 hónapig (nem kötelező)

Hyper-CVAD kezelési sémája (MDACC)

1 naptól		
cyclophosphamid	300 mg/m ² iv 3 óra alatt 12 óránként	1-3 napon
doxorubicin	25 mg/m ² folyamatos infúzióban	
	48 óráig 12 órával a CPM után kezdve	4-5. napon
vincristin	1,4 mg/m ² max. 2 mg iv	4.11. napon
dexamethason	40 mg/m ² po	1-4,11-14. napon

21. naptól.		
methotrexat	1 g/m ² folyamatos infúzióban 24 órán át	1. napon
cytarabin	3 g/m ² iv. 2 órán át 12 óránként négyszer	2-3. napon
leukovorin	50 mg/m ² po a MTX befejezésekor	
	25 mg/m ² po 6 óránként	48 órán át.

Serdülőknek és fiatal felnőtteknek ajánlható CCG kezelési sémája

Indukció

vincristin iv	1,5 mg/m ²	1.8.15.22. napon
daunomycin iv	25 mg/m ²	1.8.15.22. napon
prednisolon po	60 mg/m ²	1-28. napon
L-aszparaginázim	6000 IU/m	2 hetente 3x összesen 9 alkalommal
cytarabin it		a 0. napon
methotrexat it		a 14. napon.

Konzolidáció 5 hét

prednisolon	7.5 mg/m ²	0. napon. 3.75 mg/m ² . az 1.és 2. napon
cyclophosphamid iv	1000 mg/m ²	0,14. napon

6-mercaptopurin po	60 mg/m ²	0-27. napon
vincristin iv	1.5 mg/m ²	14, 21,42,49. napon
cytarabin iv	75 mg/m ²	1-4,8-11,15-18, 22-25 napokon
methotrexat if	12 mg	1,8, 15,22 napon. ha a 0. napon nem volt KIR ALL
koponya irradiáció	1800 cGy 10 frakcióban, ha indulásnál nem volt KIR ALL 2400 cGy 12 frakcióban, ha az indulásnál KIR leukémia volt	
gerinc irradiáció	600 cGy 3 frakcióban, ha az indulásnál KIR leukémia volt	
(here irradiáció	2400 cGy 8 frakcióban az intenzifikált séma szerint, ha a here > volt)	
<i>Köztes fenntartó fázis 8 hét</i>		
6-mercaptopurin po	60 mg/m ²	0-41 napokon
methotrexat po	15 mg/m ²	0,7,14,21,28,35 napokon
<i>Késői intenzifikáció 7 hét</i>		
Reindukció 4 hét		
dexamethason po	10 mg/m ²	0-20 napokon. majd 7 napig csökkentve.
vincristin iv	1.5 mg/m ²	0,14,21 napon
doxorubicin iv	5 mg/m ²	0,7,14 napon
Rekonszolidáció 3 hét		
L-aszparaginázim	6000 IU/m ²	3,5,7,10, 12,14. napokon
vincristin iv	1.5 mg/m ²	42,29 napokon
cyclophosphamid iv	1000 mg/m ²	28. napon
6-thioguanine po	60 mg/m ²	28-41. napokon
cytarabine se vagy iv	75 mg/m ²	29-32, 36-39 napokon
methotrexate it*	12 mg.	29,36. napokon
<i>Fenntartó kezelés 12 hét</i>		
vincristin iv	1.5 mg/m ²	0,28,56 napokon
prednisolon po	40 mg/m ²	0-4,28-32, 56-60 napokon
mercaptopurin po	75 mg/m ²	0-83 napokon
methotrexat po	20 mg/m ²	7,14,21,28,35, 42,49, 56,63, 70, 77 napokon
methotrexate it*	12 mg.	0. napon

A fenntartó kezelés a közti fenntartástól számítva lányoknál 2, fiúknál 3 évig tart.

Serdülők és fiatal felnőtteknek ajánlható GRAALL-2003 protokoll

Remisszió indukció

Pre-fázis

Prednisolon po	60 mg/m ² /nap	a -7.-től a -1. napig
Methotrexat it	15 mg	a 7 és -4. nap között.

Indukció

Prednisolon po	60 mg/m ² /nap	az 1.-től 14. napig
Daunorubicin iv	50 mg/m ² /nap	az 1., 2. és 3. napon
	30 mg/m ² /nap	5. és a 16. napon
Vincristin iv		az 1., 8., 15., 22. napon
L-aszparagináz	6000 U/m ² /nap	a 8., 10,12,20., 22,24., 26., és 28. napon
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	az 1. napon
		az erre jól reagálóknak 750mg/m ² a 15. napon
		a többieknek 500mg/m ² /12óra a 15. és a 16. napon
Lenograstim	150 µg/m ² /nap	a 17. naptól a neutrophil rendeződéséig

Salvage

Idarubicin	12 mg/m ² /nap	az 1-3. napokon
Cytarabin	2g/m ² /12óra	az 1-4. napokon
Lenograstim	150 µg/m ² /nap	a 9. naptól az ANC emelkedéséig

Konszolidáció

1,2 és 7-es blokk

Cytarabin	2 g/m ² /12 h	az 1. és a 2. napon
Dexamethason	10 mg/12 óra	az 1. és a 2. napon
L-aszparagináz	10,000 U/m ²	a 3. napon
Lenograstim	150 µg/m ² /nap	a 7-13. napig 2,5 és 8-

as blokk

Methotrexat	3 g/m ² folyamatos i	infúzióban a 15. napon
Vincristin	2 mg	a 15. napon
L-aszparagináz	10,000 U/m ²	a 16. napon

3, 6 és 9-es blokk	6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap	15-21. napokon
	Lenograstim	150 µg/m ² /nap	a 22-27.-ik napig
	Cyclophosphamid	500 mg/m ²	a 29. és 30. napon
	Etoposid	75 mg/m ²	a 29. és 30. napon
	Methotrexat	25 mg/m ²	a 29. napon
	Lenograstim	150 µg/m ² /nap	A 31. naptól ANC↑-ig

Késői intenzifikáció a 6. és 7. konszolidációs blokk közt

Azoknak a betegeknek, akik az első indukcióra CR-ba kerültek

Prednisolon	60 mg/m ² /nap	az 1-14. napokon
Vincristin	2 mg	az 1., 8., and 15. napon
Daunorubicin	30 mg/m ² /nap	az 1-3. napokon
L-aszparagináz ^f	6,000 U/m ² /nap	a 8., 10., 12., 18., 20., 22. napon
Cyclophosphamid	500 mg/m ² /12óra	a 15. napon
Lenograstim	150 µg/m ² /nap	amíg a neutrophil szám 500

Azoknak a betegeknek, akik a salvage kezelésre kerültek remisszióba

Idarubicin	9 mg/m ² /nap	az 1-3. napokon
Cytarabin	2g/m ² /12óra	az 1-4. napokon
Lenograstim	150 µg/m ² /nap	a 9. naptól az ANC↑-ig

Fenntartó kezelés

Prednisolon	40 mg/m ² /nap	havonta az 1-7. napokon 12 hónapig
Vincristin	2 mg	havonta az 1. napon 12 hónapig
Methotrexat	25 mg/m ² po	hetente egyszer 2 évig
6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap	2 évig

CNS kezelés

Prophylaxis

It tripllett:

Methotrexat	15 mg	az indukció 1. és 8. napján
Cytarabin	40 mg	minden konszolidáció 29. napján
Methylprednisolon	40 mg	a késői indukció 1. napján

Koonya irradáció	18Gy	a fenntartó kezelés előtt
6-mercaptopurin	60 mg/m ²	az irradáció alatt
Központi idegrendszeri leukémia kezelésére		
It triplét		Nyolcszor a -7. és +21. nap között. Négyszer az első két konszolidációs blokk alatt. Egyszer a 3. és 6. konszolidáció 29. napján.
Koonya irradációl 5 Gy		a SCT előtt vagy 24 Gy a fenntartó kezelés előtt
6-mercaptopurin 60 mg/m ² /nap		az irradáció alatt

Idős Philadelphia negatív ALL-s betegek kezelése (Gökbuget et al, EWALL 2008)

Első fázis

dexamethason
 ±cyclophosphamid

Indukció

Első fázis

idarubicin	10 mg	1-2. és 8-9. napon
vincristin	1 mg iv	1. és 8. napon
dexamethason	10 mg/m ² po	1-2 és 8-11. napon

Második fázis

cyclophosphamid	500 mg/m ² iv	15-17. napon
cytarabin	60 mg/m ² /nap iv	16-19. és 23-26. napon

Konszolidáció háromszor ismételve

Első fázis

methotrexat	1000 mg/m ²	1. napon
E.coli asparaginase	10000 E/m ²	2. napon

Második fázis

cytarabin	1 g/m ² iv 12 óránként 3 óra alatt	1., 3. és 5..napon
G-CSF	5 µg/kg/nap sc	7-16. napig

Fenntartó terápia: 2 évig

6-mercaptopurin
 +methotrexat
 +időközönként
 vincristin
 +dexamethason

70 évesnél idősebb betegeknél további dózis redukció

A német ALL munkacsoport kezelési protokollja (2003, Hoelzer)

A standard és rossz prognózisú ALL kezelése /Hoelzer/

Előfázis (nagy tumor tömeg, ill. magas fvs szám esetén)

cyclophosphamid	200 mg/m ² /nap iv	3-5. napon
dexamethason	10 mg/m ² /nap po	1-5. napon po

Indukció

Első fázis

*daunorubicin	45 mg/m ² /nap iv	6. 7. 13. 14. napon
vincristin	2 mg iv	6. 13. 20. napon
**peg-aszparagináz	10000 E/m ² /nap iv	20. napon.
dexamethason	10 mg/m ² /nap po	6-7, 13-16. napon
G-CSF	5 µg/kg/nap sc	6. naptól
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon

*55-65 éveseknek daunorubicin: 30mg/m²/nap iv

*55-65 éveseknek peg-aszparagináz 5000 E/m²/nap iv

Második fázis

cyclophosphamid	1000 mg/m ² /nap iv	26. 46. napon
cytarabin	75 mg/m ² /nap iv	28-31, 35-38,
6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap po	42-45 nap 26-46 napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan	28., 35., 42. napon
KIR besugárzás	2Gy/nap (össz: 24Gy)	26-46. napon

Konzolidáció 1

13. héttől kezdődően

dexamethason	10 mg/m ² /nap po	1-5. napon po
vindesin	3 mg/m ² /nap iv	1. napon
methotrexat	1500 mg/m ² /nap iv 24 órán át	1. napon
etoposid	250 mg/m ² /nap iv	4. és 5 napon
cytarabin	2 g/m ² /nap iv 12 óránként 3 óra alatt	5. napon
G-CSF	5 µg/kg/nap sc	7-16. napig

Konzolidáció 2

6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap po	1-7, 15-21.napon
methotrexat	1500 mg/m ² /nap iv 24 órán át	1 és 15. napon

peg-aszparagináz	500 E/m ² iv	2. és 16. napon.
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Standard kockázatú betegek 1-2 reindukciója és 3-6. konszolidációja

Reindukció 1

doxorubicin	50 mg/m ² /nap iv	1. és 7. napon
vindesin	3mg/m ² /nap iv (max 5 mg)	1. és 7. napon
prednisolon	3x20 mg/m ² /nap po	1-14. napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason		
intrathecalisan	4 mg	1. napon

Reindukció 2

cyclophosphamid	1000 mg/m ² /nap iv	15. napon
cytarabin	75 mg/m ² /nap iv	17-20. és 24-27. napon
thioguanin	60 mg/m ² /nap po	15-28. napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Konszolidáció 3

6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap po	1-7, 15-21. napon
methotrexat	1500 mg/m ² /nap iv 24 órán át	1 és 15. napon
peg-aszparagináz	500 E/m ² iv	2. és 16. napon.
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Konszolidáció 4

cytarabin	150 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
teniposid	100 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Konszolidáció 5

cyclophosphamid	1000 mg/m ² /nap iv 1 óra alatt	1. napon
cytarabin	150mg/m ² /nap iv 24 óra alatt	1-5. napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Konzolidáció 6

6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap po	1-7, 15-21. napon
Methotrexat	1500 mg/m ² /nap iv 24 órán át	1 és 15. napon
peg-aszparagináz	500 E/m ² iv	2. és 16. napon.

Fenntartó terápia

6-mercaptopurin	60 mg/m ² /nap po	naponta
methotrexat	20 mg/m ² /nap iv vagy po	hetente 1x

Rossz prognózisú betegek konzolidációja

T-ALL: CLAEG

cladribin	0,2 mg/kg/nap iv	1-5. napon
etoposid	60 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
*cytarabin	1500 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
G-CSF	5 µg/kg/napsc	6. naptól
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

*55-65 éveseknek 1000mg/m² cytarabin

Pre-BALL: FLAG-lda

*idarubicin	10 mg/m ² /nap iv	1-3. nap
fludarabin	30 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
**cytarabin	1500 mg/m ² /nap iv	1-5. napon
G-CSF	5 µg/kg/napsc	7. naptól
methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

*55-65 éveseknek 7 mg/m² idarubicin

**55-65 éveseknek 1000 mg/m² cytarabin

Cancer and Leukemia Group B8811 protokollja

In CALGB 19802, the basic treatment backbone was modified to introduce higher doses of daunorubicin, cytarabine, and systemic methotrexate. The changes in cumulative doses are reflected in Tables 4 and 5.

Intenzív BFM protokoll

Konzolidáció 9 hét

cyclophosphamid iv	1000 mg/m ²	0,28 napon
cytarabin se vagy iv	75 mg/m ²	1-4,8-11,29-32, 36-39. napokon
6-mercaptopurin po	60 mg/m ²	0-13, 28-41. napokon
vineristin iv	1.5 mg/m ²	14, 21,42,49. napokon

aszparaginázim	6000 U/m ²	14,16,18,21,23,25,42,44, 46,49, 51,53 napon
methotrexate it*	12 mg	1,8,15,22 napon
koponya irradiációv	1800 cGy 2400 cGy,	
erincirradiáció	600 cGy;	
here irradiáció	2400 cGy	
Köztes fenntartó fázis 8 hét		
vincristin iv	1.5 mg/m ²	0,10, 20, 30, 40. napon
methotrexat iv	100 mg/mg ² (dózisonként 50 mg/m ² -rel emelve)	0,10,20, 30,40. napon
aszparaginázim	15 000IU/m ²	1,11,21,31,41 napon
Késői intezifikáció I. (8 hét)		
Reindukció 4 hét		
dexamethason po	10 mg/m ²	0-20 nap, majd 7 napig csökkentve
vincristin iv	1.5 mg/m ²	0, 14, 21. napon
doxorubicin iv	25 mg/m ²	0, 7, 14. napon
Rekonszolidáció 4 hét		
L-aszparaginázim	6000 IU/m ²	3, 5, 7,10,12, 14. napon
vincristin iv	1.5 mg/m ²	42, 49. napon
cyclophosphamid iv	1000 mg/m ²	28. napon
6-thioguanin po	60 mg/m ²	28-41. napokon
cytarabin se vagy iv	75 mg/m ² /nap	29-32, 36-39. napokon
methotrexate it*	12 mg	29, 36 napon
L-aszparagináziv	6000 IU/m ²	42, 44, 46, 49, 51, 53 napokon
Köztes fenntartó fázis 8hét		
vincristin iv	1.5 mg/m ²	0, 10, 20, 30, 40 napon
methotrexat iv	100 mg/m ² (dózisonként 50 mg/m ² -rel emelve)	0,10, 20, 30,40 napon
[SCAP]L[R]-aszparaginase	15 000 IU/m ²	1, 11, 21, 31, 41 napokon
methotrexate it*	12 mg.	0, 20, 40 napokon

Késői intenzifikáció II. 8 hét

Azonos a késői intenzifikáció I-gyel

Fenntartó kezelés 12 hét

vincristin iv	1.5 mg/m ²	0, 28, 56 napokon
prednisolon po	60 mg/m ²	0-14, 28-32, 56-60 napokon
mercaptopurin po	75 mg/m ²	0-83 napokon
methotrexat po	20 mg/m ²	7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 napokon
methotrexate it*	12 mg.	a 0. napon

A rossz prognózisú ALL kezelése (Hoelzer)

Indukció

Vincristin	2 mg	iv	1.8.15.22. napon
Prednisolon	3x20 mg/m ²		1-28 napon
Daunorubicin	45 mg/m ²	iv (fél óra alatt iv)	1.8.15.22. napon
L-asparaginase	5000 E/m ²	iv (fél óra alatt iv)	16-28. napon.
Methotrexat	15 mg intrathecalisan		1. napon

Konzolidáció

5. héttől kezdődően

cytarabin	2x3 g/m ² /nap	iv. (három óra alatt)	1-4. napon
mitoxantron	10 mg/m ² /nap	iv.	3-5. napon

13. héttől

methotrexat	1500 mg/m ²	iv. 24 órán át	1. és 15. napon
L-asparaginase	10000 E/m ²	iv (egy óra alatt)	2. és 16. napon.
6-mercaptopurin	25 mg/m ² /nap	po	1-5, 15-19. napon

17. héten

cytoxan	1000 mg/m ²	iv.	1. napon
cytarabin	500 mg/m ²	iv. 24 órán át	1. napon
KIR profilaxis	methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin		40 mg intrathecalisan	1. napon
	dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

17. héttől kezdődően

teniposid	100 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon
cytarabin	150 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon
KIR profilaxis	methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin		40 mg intrathecalisan	1. napon

dexamethason 4 mg intrathecalisan 1. napon

17. héttől kezdődően

Konszolidáció

33. héten

cytoxan 1000 mg/m² iv 1. napon

cytarabin 500 mg/m² iv 24 óra alatt 1. napon

KIR profilaxis methotrexat 15 mg intrathecalisan 1. napon

cytarabin 40 mg intrathecalisan 1. napon

dexamethason 4 mg intrathecalisan 1. napon

39. héttől

teniposid 100 mg/m² iv egy óra alatt 1-5. napon

cytarabin 150 mg/m² iv egy óra alatt 1-5. napon

KIR profilaxis methotrexat 15 mg intrathecalisan 1. napon

cytarabin 40 mg intrathecalisan 1. napon

dexamethason 4 mg intrathecalisan 1. napon

45. héten

cytoxan 1000 mg/m² iv 1. napon

cytarabin 500 mg/m² iv 24 óra alatt 1. napon

KIR profilaxis methotrexat 15 mg intrathecalisan 1. napon

cytarabin 40 mg intrathecalisan 1. napon

dexamethason 4 mg intrathecalisan 1. napon

51. héttől

teniposid (VM26) 100 mg/m² iv egy óra alatt 1-5. napon

cytarabin 150 mg/m² iv egy óra alatt 1-5. napon

KIR profilaxis methotrexat 15 mg intrathecalisan 1. napon

cytarabin 40 mg intrathecalisan 1. napon

dexamethason 4 mg intrathecalisan 1. napon

Fenntartó kezelés

29. héttől

6-mercaptopurin 60 mg/m²/nap po 2. évvégéig.

methotrexat 20 mg/m² po hetente

1x2. évvégéig

a 6MP a HD-MTX+asp-ase alatt 25 mg/m²napra csökkenthető és a MTX-t el kell hagyni a VM26+ara-C alatt a vérképtől függően szünetelhet a kezelés

Ha van donor: átültetés a 11. héten, ha nincs csontvelő harvesting autológ átültetésre a 29. héten

T-ALL kezelése /Hoelzer/

Indukció

Első fázis

vincristin	mg iv		1.8.15.22. napon
prednisolon	3x20 mg/m ² po		1-28 napon
daunorubicin	45 mg/m ² iv (fél óra al	att iv)	1.8.15.22. napon
L-asparaginase	5000 E/m ² iv (fél óra al	att iv)	16-28. napon.
methotrexat	15 mg intrathecalisan		1. napon

Második fázis

cytoxan	1000 mg/m ²	iv	29. 43. 57. napon
cytarabin	75 mg/m ²	iv egy óra alatt vagy se	31-34, 38-41, 45-48, 52-55. nap
6-mercaptopurin	60 mg/m ²	po	29-57 napon
methotrexat	15 mg intrathecalisan		31. 38. 45. 52 napon

KIR irradiation24Gy

Konzolidáció

13. héttel kezdődően

cytarabin	2x1 g/m ² /nap	iv. (három óra alatt)	1-4. napon
mitoxantron	10 mg/m ² /nap	iv. (fél óra alatt)	3-5. napon

17. héttel kezdődően

methotrexat	1500 mg/m ²	iv. 24 órán át	1. és 15. napon
L-asparaginase	10000 E/m ²	iv (egy óra alatt)	2. és 16. napon
6-mercaptopurin	25 mg/m ² /nap	po	1-5,15-19. napon

17. héten

Cytoxan	1000 mg/m ²	iv.	1. napon
Cytarabin	500 mg/m ²	iv. 24 órán át	1. napon

KIR profilaxis

methotrexat	15 mg intrathecalisan	1. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	1. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	1. napon

Reindukció

21. héttől kezdődően

Első fázis

vincristin	2 mg	iv	1.8.15.22. napon
doxorubicin	25 mg/m ²	iv (fél óra alatt iv)	1.8.15.22. napon
prednisolon	3x20 mg/m ²	po	1-28 napon

Második fázis

Cytoxan	1000 mg/m ²	iv	29. napon
cytarabin	75 mg/m ²	iv egy óra alatt vagy se	31-34, 38-41 nap
6-thioguanin	60 mg/m ²	po	29-43 napon

KIR profilaxis

methotrexat	15 mg intrathecalisan	29. napon
cytarabin	40 mg intrathecalisan	29. napon
dexamethason	4 mg intrathecalisan	29. napon

17. héttől kezdődően

teniposid (VM26)		100 mg/m ² iv egy óra alatt		1-5. napon
cytarabin		150 mg/m ² iv egy óra alatt		1-5. napon
KIR profilaxis	methotrexat		15 mg intrathecalisan	1. napon
	cytarabin		40 mg intrathecalisan	1. napon
	dexamethason		4 mg intrathecalisan	1. napon

Konszolidáció

33. héttől

cytarabin		2x3 g/m ² /nap	iv. (három óra alatt)	1-4. napon
mitoxantron		10 mg/m ² /nap	iv.	3-5. napon

39. héttől

methotrexat		1500 mg/m ²	iv 24 órán át	1. és 15. napon
L-asparaginase		10000 E/m ²	iv (egy óra alatt)	2. és 16. napon.

39. héttől

teniposid (VM26)		100 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon
cytarabin		150 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon

45. héten

cytoxan		1000 mg/m ²	iv	1. napon
cytarabin		500 mg/m ²	iv 24 óra alatt	1. napon
KIR profilaxis	methotrexat		15 mg intrathecalisan	1. napon
	cytarabin		40 mg intrathecalisan	1. napon
	dexamethason		4 mg intrathecalisan	1. napon

51. héttől

teniposid (VM26)		100 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon
cytarabin		150 mg/m ²	iv egy óra alatt	1-5. napon
KIR profilaxis	methotrexat		15 mg intrathecalisan	1. napon
	cytarabin		40 mg intrathecalisan	1. napon
	dexamethason		4 mg intrathecalisan	1. napon

Fenntartó kezelés

29. héttől

6-mercaptopurin		60 mg/m ² /nap	po	2. évvégéig.
Methotrexat		20 mg/m ²	po	hetente
				1x2. évvégéig

a 6MP a HD-MTX+asp-ase alatt 25mg/m²/napra csökkenthető és a MTX-t el kell hagyni

a VM26+ara-C alatt a vérképtől függően szünetelhet a kezelés

KRÓNIKUS MYELOID LEUKÉMIA

I. Alapvető megfontolások

Definíció

A krónikus myeloid leukémia (CML) olyan klonális myeloproliferatív betegség, amelyben a hemopoetikus őssejt malignus transzformációja következik be. A kiváltásában a 9 és a 22-es kromoszóma hosszú karjai közötti reciprok transzlokációból származó BCR-ABL fúziós gén által eredményezett konstitutívan aktivált tirozinkináz áll. CML-nek tehát csak az a betegség nevezhető, ahol a transzlokáció eredményeként létrejött Philadelphia (Ph) kromoszóma vagy a BCR-ABL fúziós gén kimutatható.

Epidemiológia

Incidencia: 1,06-1,1/100000 lakos/év. **Prevalencia:** ennek kb. 4 szerese, amelynek a meredek emelkedése várható a kezelési eredmények javulásával (túlélés hosszabbodás). **Életkor:** középkortól felfelé előfordulása gyakoribb (a betegek kb. egy negyede 60 év feletti), gyerekkorban csak kivételesen fordul elő. **Nem:** valamivel (1,2-1,3-szor) több a férfi mint a női beteg.

Klinikai tünetek

A betegség természetes lefolyása három szakaszból áll, és a klinikai tüneteket ezen szakaszok határozzák meg. A **krónikus fázisban** a betegek 30-40%-a tünetmentes vagy tünetszegény. Enyhe általános tünetek, mint fáradékonyság, kis fokú fogyás és/vagy étvágytalanság jelentkezhetnek. 30-80%-ban észlelhető különböző mértékű splenomegália, amely bal bordaív alatti fájdalmat okozhat. Hepatomegália ritkább és kevésbé kifejezett. A nagyon magas fehérvérsejt (fvs) szám esetén (2-300 ezer felett) hyperviszkozitációs tünetei is jelentkezhetnek. **Akcelerált fázisban** jellemzőek a láz, éjszakai izzadás, fogyás és progresszív splenomegália. Gyakori a mérsékelt anaemia. A **blasztos fázis** morfológiailag hasonlít az akut leukémiához, és a fenti tünetek mellett a betegen az akut leukémiára jellemző granulocita- és trombocitopénia visszavezethető infekciós és vérzéses jelek is fellépnek.

A CML-t az esetek 85%-ában a krónikus fázisban ismerik fel.

II. Diagnózis

Laboratóriumi diagnózis

Citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések - Diagnosztikus kritérium

A konvencionális citogenetikával a Philadelphia (Ph) kromoszóma, a fluorescens in situ hibridizációval (FISH) illetve a reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) a BCR-ABL fúziós gén jelenléte igazolható.

Differenciáldiagnózis

Az egyéb idült myeloproliferatív betegségektől a Ph kromoszóma ill. a BCR-ABL fúziós gén jelenléte biztosítja az elkülönítést.

Ezek kimutatása diagnosztikus értékű. A főleg idős korban gyakori Ph pozitív akut lymphoid leukémiától (ALL) az anamnézis a körlefolyás és az eltérő molekulatömegű (ALL-ben 190, a CML-ben 210, a ritka neutrofil leukémiában 230 dalton) BCR-ABL fúziós fehérje különíti el.

A betegség stádiumai

A stádium megállapítása a WHO szakértői által megalkotott fázis besorolás szerint történik:

1. táblázat. A CML akcelerált és blasztos fázisának kritériumai.

Akcelerált fázis:

- Blaszt 10-19% csontvelőben vagy periférián
- Periférián több mint 20% bazofil
- Terápiától független és/v. terápiára nem reagáló trombocitopenia (<100x10⁹/L) vagy trombocytosis (>1000x10⁹/L)
- Terápiára nem reagáló perzisztáló vagy emelkedő fehérvérsejt szám és/vagy perzisztáló vagy fokozódó splenomegália
- Klonális citogenetikai evolúció

Morfológiailag ebben a stádiumban a csontvelő hypercellulárisabb, néha myelodyspláziás vonásokkal. Retikulin vagy kollagén fibrózis jelenléte az akcelerált fázist valószínűsíti.

Blasztos fázis:

- Legalább 20% blaszt a periférián vagy csontvelőben
- Extramedulláris blasztos proliferáció

Morfológiailag az esetek kb. 70%-ában a blasztok myeloid típusúak, a többi esetben lymphoidok. Cytokémiai és immunfenotípus analízis szükséges a blasztos fázis típusának megállapításához, gyakori a myeloid és lymphoid sejtfelszíni antigének koexpressziója.

III. Kezelés

Általános elvek

A kezelés elsődleges célja: teljes gyógyulás, teljes citogenetikai remisszió, szignifikáns molekuláris válasz. Másodlagos célok: hematológiai és citogenetikai válasz, tünetmentesség, progresszió megakadályozása.

A kezelést a diagnózis felállításakor azonnal meg kell kezdeni. Minél rövidebb idő óta áll fenn a betegség, annál nagyobb a valószínűsége, hogy a beteg rendelkezik még kellő mennyiségű normális hemopoetikus őssejttel. Ez biztosítja azt, hogy a kóros őssejt visszaszorítására szolgáló kezelés után a csontvelő megteljen normális hemopoetikus progenitorokkal.

A CML kezelésében a leghatékonyabb gyógyszerek a tirozinkinázgátló szerek csoportjában tartoznak. Az elsőként alkalmazott tirozinkinázgátló Imatinibnek (Glivec) a CML korábbi standard kezelésével (interferon+Ara-C) történt összehasonlító, több éves után-követéses vizsgálata bebizonyította, hogy a Glivec szignifikánsan hatásosabb mind az ösztülélés mind a progressziómentes túlélés tekintetében.

A kezelési stratégiát némiképpen módosítja a betegségnek a diagnózis idején észlelt fázisa. A kezelési stratégiához szükséges a terápiás válasz illetve fokozatainak nyomon követése (2. és 3. táblázat). A jó (optimális) terápiás választ mutató betegeknel szignifikánsan jobb túlélésre lehet számítani, és a terápiás válasz mélysége fordítottan arányos a betegség progressziójának kockázatával.

Kezelésre adott válasz és azok értékelése

2. táblázat. Krónikus myeloid leukémia kezelésére adott válasz

Komplett hematológiai válasz (CHR, minden paraméter együttesen kell jelen lennie)
Thrombocytaszám: <450,000/microL
Fvs. <10,000/microL
Quali: nincsenek éretlen granulocyták, basofil: <5%
Lép nem tapintható
Cytoгенetikai válasz (CyR)
Nincs válasz: Ph+ sejtek száma >95%
Minimális válasz: Ph+ sejtek száma 66-95% közötti
Minor válasz: Ph+ sejtek száma 36-65% közötti
Parciális válasz: Ph+ sejtek száma 1-35% közötti
Komplett válasz: Ph+ sejtek száma 0%
Molekuláris válasz (MoR)
Komplett válasz: BCR-ABL negatív
Major válasz: Standardhoz képest legalább három log redukció

3. táblázat. A lehetséges terápiás válaszok értékelése a krónikus myeloid leukémia kezelése során (az Európai LeukemiaNet ajánlása alapján)

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Célkitűzés (optimális válasz)	Szuboptimális válasz	Kudarc
3 hónap	komplett hematológiai remisszió (CR) és Ph+<65%	Ph+ >95%	nincs komplett hematológiai remisszió
6 hónap	Ph+ ≤ 35%	Ph+ > 35%	Ph+>95%
12 hónap	komplett cytoгенetikai válasz (CCR)	Ph+1-35%	Ph+ >35%
18 hónap	major molekuláris válasz (MMR)	<MMR	<CCR
18 hónap után bármikor	Állandó vagy javuló MMR	Nincs MMR vagy imatinib érzékeny mutáció van jelen	a hematológiai vagy cytoгенetikai remisszió elvesztése, abnormális cytoгенetikai eltérés Ph+ sejtekben

Kezelés krónikus fázisban

Első vonalbeli kezelés

- Jelenleg javasolt és finanszírozott standard kezelés: Imatinib 400 mg

(Újnan diagnosztizált CML-es betegek Nilotinib vagy Dasatinib kezelésével rövidebb idő alatt és nagyobb arányban érhető el komplett cytoгенetikai válasz, valamint 3 log BCR/ABL kópiaszám csökkenés is. Ez a betegek progressziómentes túlélésében egyértelmű előnyt jelent. Ezen adatok alapján az Egyesült Államokban majd Európában a két szert törzskönyvezték a CML elsővonalbeli szereként. Magyarországon a két szer első vonalban finanszírozással még nem rendelkezik)

A terápiás válasz értékeléséhez szükséges teendők és a kezelés további megválasztása

A gyógyszer elkezdése után a betegek fizikális statusát és vérképét sűrűbben (hetente, majd kéthetente, illetve havonta) követjük a hatás illetve az esetleges mellékhatások gondos megfigyelése céljából. Az első részletesebb ellenőrző pont 3 **hónappal** az imatinib kezelés megkezdése után szükséges, ekkorra betegünk optimális esetben teljes hematológiai remisszióban van.

Teendők 3 hónap imatinib kezelés után:

Vizsgálatok:

- Fizikális vizsgálat
- Vérvkép
- Csontvelői metafázis vizsgálat, (sikertelenség esetén FISH és RQ PCR)

Kezelés:

- Optimális válasz esetén (CHR és Ph+<65%): a 400 mg imatinib folytatása
- Szuboptimális válaszkor (ha CHR és Ph+>65%): imatinib dózisemelés 600mg
- Terápiás kudarc alkalmával (ha nincs CHR): 2. generációs TKI.

Az IRIS vizsgálat adatai alapján ismert, hogy 6 **hónappal** az imatinib kezelés megkezdése után optimális esetben a Ph pozitív osztódások aránya kevesebb, mint 35%, az ennél rosszabb válasz túlélési szempontból kedvezőtlen jel.

Teendők a 6 hónapos imatinib kezelést követően:

Vizsgálat:

- Fizikális vizsgálat
- Vértkép
- Citogenetika (sikertelenség esetén FISH és RQ PCR)

Kezelés:

- Optimális válasz esetén (CHR, Ph+≤35%): 400 mg imatinib folytatása
- Szuboptimális válaszkor (Ph+>35%): dózis emelés 600 mg imatinibre
- Terápiás kudarc alkalmával (Ph+>95%): 2. generációs TKI vagy allogén őssejtátültetés (HSCT)

12 hónappal a megkezdett imatinib kezelés után optimális esetben a beteg teljes citogenetikai remisszióba kerül.

12 hónapos kezelést követően az ajánlott teendők:

Vizsgálat:

- Fizikális vizsgálat
- Vértkép
- Citogenetika
- RQ-PCR- amint CCyR kialakult utána 3 havonta MMR-ig, majd 6 havonta

Kezelés:

- Optimális válasz (CCyR): 400mg imatinib folytatása
- Szuboptimális válasz (Nincs CCyR de Ph+<35%): imatinib dózisémelés
- Terápiás kudarc (Ph >35%): 2. generációs TKI, vagy HSCT.

A **18. hónapra** elért major molekuláris válasz (MMR) hosszabb progressziómentes túlélést biztosít.

18 hónapos imatinib terápiát követő feladatok:

Vizsgálat:

- Fizikális vizsgálat
- Vértkép
- Citogenetika (csak ha még nem volt CCyR)
- RQ-PCR

Kezelés:

CCyR: imatinib folytatása
Nincs CCyR: 2. generációs TKI vagy HSCT
Nincs MMR: Imatinib dózis emelés

A kezelésnek a fentiekben jelzett bármely időpontjában észlelt terápiás kudarc esetén a terápia váltása előtt vizsgálni kell: 1. beteg compliance 2. gyógyszerkölsönhatás (mindkettő értékeléséhez az **imatinib vérszint** megmérése nagy segítség) 3. **mutáció analysis** (T3151 mutáció jelenléte esetén 2. gen. TKI nem adható. HSCT vagy klinikai vizsgálatba történő bevonás javallt.)

A jó terápiás válasz elvesztése és/vagy a betegség előrehaladottabb fázisba kerülése (progresszió) a betegség **relapsusának** tekintendő.

Vizsgálati teendők és kezelés relapsus esetén:

a) Terápiás válasz elvesztése

CHR megszűnése (2 mérés alapján): mutáció keresés, 2. generációs TKI, vagy HSCT

CCyR megszűnése (2 mérés alapján): mutáció keresés, 2. generációs TKI, vagy HSCT

MMoIR megszűnése: Ha romlik a BCR-ABL szint, akkor a havonta ismételt RQ-PCR után 3 alkalommal észlelt emelkedő tendencia esetén: citogenetika, mutáció analízis szükséges, döntés eredmény szerint.

A terápiás váltások eredményéről általában min. 3 hónap kezelési idő után lehet nyilatkozni, kivéve az esetleges hamarabb jelentkező nyilvánvaló hematológiai progressziót.

b) Kezelés alatt előrehaladottabb fázisba kerülés (progresszió)

Imatinib dózis 600/800 mg-ra emelése. HSCT-re felkészülés: donorkeresés, rizikó felmérés.

Teendők imatinib intolerancia esetén

Intolerancia fogalma

Intolerancia: általában MCyR nélküli betegeknél perzisztens 3-as vagy 4-es fokozatú mellékhatás, és/vagy a perzisztens 2-es fokozatú, imatinibbel összefüggő mellékhatás több mint 1 hónap időtartamú és több mint háromszor jelentkezik újra úgy, hogy imatinib redukciónak szükség van.

Krónikus fázisban: Imatinibbel összefüggő, 3-as, vagy magasabb fokozatú nem hematológiai toxicitás előfordulása, vagy bármilyen, imatinibbel összefüggő 4-es fázisú hematológiai toxicitás, ami 7 napnál tovább tart.

Előrehaladott CML fázisokban: Imatinib dózis csökkentésének szükségessége 400 mg/nap alá, vagy imatinib adagolásának felfüggesztése gyógyszerrel összefüggő toxicitás miatt.

Terápiás teendő

A kezelés alatt bármikor jelentkező imatinib intolerancia miatt a 2. gen. TKI-ra kell váltani.

Második vonalbeli kezelés

Gyógyszeres

Imatinib váltása 2. generációs TKI-ra: napi 2x400 mg Nilotinib vagy 1x100 mg Dasatinib.

Indikáció: 1) Imatinib primer rezisztencia (terápiás kudarc), vagy relapszus (terápiás válasz elvesztése és/v progresszió) 2) imatinib intolerancia

Rezisztencia miatti TKI váltás esetén győződjünk meg, hogy nem T315I mutációval állunk-e szemben, amely esetben minden jelenleg ismert TKI hatástalan.

Másod vonalbeli kezelésként melyik második generációs TKI választandó? Figyelembe veendő tényezők:

1. Kísérőbetegségek
2. Imatinib-rezisztens mutáció típusa

Nilotinib választandó: szívbetegség, COPD, hypertonia, autoimmun betegség, bizonyos imatinib-rezisztens mutációk (V299L, F317L, Q252H).

Dasatinib választandó: cukorbetegség, máj-pancreas eltérések, emelkedett serum bilirubin és/v. lipáz, pancreas betegség az anamnézisben, bizonyos imatinib-rezisztens mutációk (E255K/V, Y253H, F359C/V).

A második generációs TKI kezelésre adott terápiás válasz kritériumai eltérnek az imatinibétől, mert az erősebb hatáserejük miatt az optimális válasz hamarabb érhető el.

Hemopoetikus őssejt transzplantáció

A ma ismert és használatos kezelések közül csak az allogén átültetés eredményezhet gyógyulást, de ennek a halálozási kockázata még mindig nagyobb, mint a gyógyszeres kezeléseké.

Indikáció:

1. Első vonalbeli TKI (imatinib) terápiás kudarc, azaz 2. generációs TKI kezelés szükségessége a donor és kockázati feltétel teljesülésével
2. Blastos krízis vagy akkceleráció utáni állapot

Feltétel: EBMT score=2 vagy <2

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) score

Rizikó	Pont
Beteg életkora	
<20	0
	1
>40	2
Betegség stádiuma	
Korai	0
Közepesen előrehaladott	1
Késői	2
Transzplantációig eltelt idő	
<12hó	0
>12hó	1
A donor típusa	
HLA azonos testvér donor	0
Idegen donor	1
Donor recipiens nemi egyezés	
Bármely kombináció, kivéve	0
Női donor, férfi recipiens	1

Az összes pontérték 0-7 között változhat. A donor recipiens HLA vizsgálati módszerek javulásával a családi és idegen identikus donor közötti különbség inkább csak idősebb recipiensnél lényeges. A TKI kezelés érájában úgy tűnik, hogy a II-III krónikus fázis transzplantációs kimenetele közelebb áll az akcelerált fáziséhoz, mint a blasztos fáziséhoz. Az idők folyamán a transzplantáció kimenetelében szerepet játszó újabb tényezők is felmerültek, mint pl. a recipiens CMV és Karnofsky statusa, komorbiditás és egyes citokinek polimorfizmusa. A nagy beteganyagon végzett statisztikai értékelések szerint azonban egyik tényező sem érvénytelenítette a rendszert. Bizonyos az is, hogy a transzplantáció előtti TKI kezelés nem hat kedvezőtlenül a kimenetelre.

EBMT score és a transzplantáció várható kimenetele közötti összefüggés jelenleg

A score megalkotása idejében a transzplantációval kapcsolatos mortalitás még az alacsony rizikó pontértéknél is 20% körüli volt. A transzplantációs technika javulásával ez most 10% alá esett a 2 vagy kevesebb pontértéknél. Ha a pontérték 5 vagy annál több, akkor az öt éves túlélés valószínűsége most is csak 30-40%.

Az allogén átültetés formái:

1. myeloablatív kondicionálással történő transzplantáció
2. Redukált intenzitású kondicionálással végzett ún. minitranszplantáció: a 2-nél nagyobb EBMT score-t mutató betegeknél jön szóba, ha más kezelés nem lehetséges.

Amennyiben az allogén átültetés indikációja a TKI kezelés során kialakult előrehaladott fázis, akkor az átültetés előtt TKI váltással meg kell próbálni a beteget ismét krónikus fázisba hozni.

Harmadik vonalbeli kezelés

Gyógyszeres: váltás másik, másod- vagy harmadgenerációs TKI-ra. *Indikáció:* második vonalban adott TKI terápiás válasza nem optimális, vagy intolerancia van és az allogén őssejtátültetés nem kivitelezhető.

Allogén őssejtátültetés

Krónikus myeloid leukémia kezelése előrehaladottabb fázisokban

Első vonalbeli kezelés

Gyógyszeres: 600-800 mg imatinib.

A diagnózis idején előrehaladott fázisban megjelenő CML esetén már kezdetben kötelező a BCR-ABL mutáció keresés, mert ilyen helyzetben gyakori az imatinib-rezisztens mutáció jelenléte. Ebben az esetben első kezelésként nilotinib, vagy dasatinib adandó.

Blastos fázisban dasatinib adandó.

Allogén őssejt átültetés: a megfelelő donor keresését már a diagnózis után azonnal meg kell kezdeni. A TKI kezeléssel megkísérlendő a betegség kedvezőbb fázisba hozása az allogén őssejt átültetés előtt.

Második vonalbeli kezelés

Gyógyszeres: más TKI-ra váltás.

Bármelyik fázisú CML egyéb kezelése a TKI érában

Interferon alfa (rekombináns)

Alkalmazási módja a szubkután injekció, amely rekombináns interferon alfát tartalmaz.

Kezdő adagja napi 3-5 millió NE/m², amely napi 10 millió NE-re emelhető a hematológiai és citogenetikai válaszhoz igazítva. Teljes citogenetikai remisszióban fenntartó kezelésként a dózis napi 3 millió NE lehet, és a gyakoriság csökkenthető heti 3-4 alkalomra.

Az interferonnal a betegek 10-20%-ában major citogenetikai válasz érhető el. A teljes citogenetikai remissziót elérő betegek több mint ¾-e 10 évnél tovább él.

Indikáció: teljes intolerancia TKI-kal szemben, transzplantáció kivihetlensége, TKI-k kontraindikációja pl. terhesség.

Cytarabin (AraC)

Interferonnal kombinálva a major citogenetikai válasz kb. 30%.

Szubkután injekció formájában adandó. A kombinációban a szokásos dózis 20 mg/m² 10 napon át havonta. Mellékhatás miatt a betegek legalább egy harmadánál tartósan nem lehetett alkalmazni. Ma már csak kivételes esetben indikált.

Hydroxyurea

Ma már csak citoredukcióra, ill. palliatív kezelésre használjuk.

Prognózis

A CML kimenetelét egyrészt a diagnózis idején jelenlévő tényezők és a betegség stádiuma, másrészt a TKI kezelésre adott válaszok minősége határozza meg.

Prognosztikus faktorok a diagnóziskor

Prognosztikus pontrendszer

A diagnóziskor észlelt tényezőkkel a betegek prognosztikus besorolása elvégezhető. Jelenleg két besorolásra alkalmas pontrendszer ismert, az egyik a Sokai score (www.roc.se/sokal.asp), a másik a Hasford, más néven Euró score (www.pharmacoepi.de/cmlscore.cgi) A Sokai pontérték kiszámításánál a beteg korát, a lépnagyságot, a thrombocytá - és a blaszt számot veszik figyelembe, míg a Hasford pontérték kiszámításánál a fentiek mellett a periférián számolt bazofilek és eozinofilek számát is beépítették a formulába. (A prognosztikus pontrendszer megalkotását a Sokai rendszerben a krónikus és az akcelerált fázisban levő betegek értékelése, míg a Hasford rendszerben csak a krónikus fázisban levő a betegek értékelése képezte). Mindkét pontrendszerrel a prognózis szempontjából 3 csoport állítható fel: rossz, közepes és jó. A beteg várható túlélését a prognosztikus csoportba sorolása határozza meg. Imatinib kezelés során a közepes és magas rizikójú betegek túlélése kedvezőtlenebb, mint az alacsony rizikójúaké. Ez a kezelés előtt felállított, a prognózist meghatározó pontérték a betegség kimenetelét többé már nem befolyásolja, ha az imatinib kezelés teljes citogenetikai remissziót eredményezett. Prognózis szempontjából figyelmeztető jel a Ph+ sejtekben a diagnózis idején észlelt kromoszóma rendellenesség.

A betegség fázisa

A diagnózis idején észlelt fázis önállóan meghatározza a betegség kimenetelét. Az akcelerált vagy blasztos fázisban TKI-kal nem várható hosszú túlélés.

A TKI kezelésre adott válasszal kapcsolatos prognosztikus tényezők

Az optimális időben adott terápiás válasz kedvező progressziómentes túlélést jósol. A 12 hónapos imatinib kezelésre elért komplett citogenetikai válasz ill. (CCR) remisszió és major molekuláris válasz szignifikánsan hosszabb túlélést jelent.

A citogenetikai és molekuláris válasz elvesztése kedvezőtlen kimenetelt vetít előre. Kedvezőtlen kimenetel várható akkor is, ha TKI rezisztens BCR-ABL KD mutáció jelenik meg.

Figyelmeztető jel, ha TKI kezelés alatt a Ph neg klónban kromoszóma abnormalitás lép fel.

A második generációs TKI-k másodvonalbeli alkalmazásánál a válasszal kapcsolatos prognosztikus tényezők még nem teljesen tisztázottak. Az imatinib intolerancia miatt adott második generációs TKI-k válasszal kapcsolatos prognosztikus tényezői valószínű nem különböznek az imatinibétől. Az értékelésnél azonban figyelemmel kell lenni arra, hogy ezen szerekekkel az optimális terápiás válasz gyorsabb, mint imatinibbel.

Az imatinib rezisztens beteg második generációs TKI kezelésénél kedvezőtlen jel, ha az első három hónapban semmiféle citogenetikai válasz nincs, illetve ha 6 hónap után nincs legalább minimális citogenetikai válasz.

Az első vonalban adott imatinib kezeléshez hasonlóan a második vonalbeli 2. generációs TKI kezelés során megjelenő BCR-ABL KD mutáció megjelenése, illetve annak a TKI-kkal szembeni rezisztenciája prognosztikus jelentőségű.

Egyéb tényezők, mint pl. a diagnózis idején észlelt addicionális klonális kromoszóma rendellenességek, a TKI gyógyszernek a sejten belüli transzportja, vagy bizonyos gének expressziója, prognózisban betöltött szerepe még megerősítésre vár.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A betegek túlélése a kezelés és folyamatos gondozásnak is függvénye.

A CML-s beteg kezelése, kontroll vizsgálata hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történjen. A beteg kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző haematológus vagy klinikai onkológus szakorvos felelős. Az adott terápiát haematológus vagy onkológus szakorvos rendelheti el.

Szükséges dokumentumok, bizonylatok

A beteg ambuláns jelentkezéseit az ambuláns lap és napló, az intézeti kezeléseit a kórlap, a lázlap, az ápolási dokumentáció és zárójelentés rögzíti, amely tartalmazza a beteg felvilágosítását, beleegyezését (aláírásával hitelesítve) a vizsgálatokba és kezelésekkbe. Minden vizsgálati eredményt, kezelést dokumentálni kell az ambuláns lapon vagy kórlapban (decursus, lázlap, ápolási napló).

VI. Irodalomjegyzék

1. A krónikus myeloid leukémia kezelésének finanszírozási eljárás rendje. Magyar Közlöny 2010. év 77. sz., Eü Közlöny LX. évf. 12. sz. jún. 8. 2010.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al: Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. JCO 2009,27,6041-6051
3. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad J, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, Szydlo R, Olavarria E, Kaeda J, Goldman JM, Marin D.: Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol 2008, 26:3358-3363
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-17.
5. Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2009,22:431-43.

6. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, Frassoni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998, 352:1087-92.

7. Gratwohl A; Stern M; Brand R; Apperley J, Baldomerol H, de Witte T, Dini G; Rocha V; Passweg J, Sureda A, Tichelli A, Niederwieser D for the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. *Cancer* 2009;115:4715-26.

8. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al; IRIS Investigators: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukémia*. 2009 Jun;23(6):1054-61.

9. Hughes T, Hochhaus A, Brandford Setal: Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-65.

10. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosée P, Kantarjian HM. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BC-ABL mutations and patient history. *Leukémia*. 2010;24:6-12.

11. O'Brien SG, Gui Ihot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004.

12. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, Iacobucci I, Amabile M, Abruzzese E, Orlandi E, Radaelli F, Ciccone F, Tiribelli M, di Lorenzo R, Caracciolo C, Izzó B, Pane F, Saglio G, Baccarani M, Martinelli G; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12:7374-9.

13. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, Capucci A, Cedrone M, Fava C, Intermesoli T, Cambrin GR, Stagno F, Tiribelli M, Amabile M, Luatti S, Poerio A, Soverini S, Testoni N, Martinelli G, Alimena G, Pane F, Saglio G, Baccarani M; GIMEMA CML Working Party. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114:4933-8.

14. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. in: WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. edition, 2008, IARC Lyon, 2008, pp 32-37,

MYELOYDYSPLASTIKUS SZINDRÓMA (MDS)

I. Alapvető megfontolások

A myelodysplastikus szindrómát egy vagy több sejttrendszeret érintő cytopenia jellemzi, mely a hemopoietikus őssejt klonális eltérése miatt jön létre. A betegek egy részében akut leukaemiás átalakulásra lehet számítani, azonban a prognózis e nélkül is kedvezőtlen, hiszen a súlyos cytopenia következtében kialakuló fertőzések, vagy a vérvézéses szövődemények halálhoz vezetnek. A betegség kialakulásában a genetikai, az epigenetikai és az immunológiai tényezők egyaránt fontosak.

Előfordulás, incidencia

A myelodysplastikus szindróma (MDS) főként az idősek betegsége, a betegek 80%-a 60 évnél idősebb, 70 év feletti életkorban az incidencia 22-45/100 000 lakos. A kialakulásban bizonyos jelentőség tulajdonítható a dohányzásnak, a szerves oldószereknek és az ionizáló sugárzásnak. Hajlamosít a férfi nem és gyakrabban észlelhető a betegség akkor, ha elsőfokú rokonban rosszindulatú vérképző szervi betegség fordult elő. Korábbi citosztatikus kezelés, elsősorban az alkiláló szerek és a topoizomeráz-II. gátlók, valamint a terápiás besugárzás jelentősen növeli a kialakulás lehetőségét. (1)

II. Diagnosztikus vizsgálatok és osztályozás

A típusos MDS-t legtöbbször anaemia jellemzi, bár a betegek egy részében fertőzések, vérvézéses jelenségek, vagy autoimmun tünetek is előfordulhatnak.

A diagnosztikus lépések során a *perifériás vérkép* mennyiségi és minőségi jellemzői nélkülözhetetlenek.

Csontvelő vizsgálat

(Berlini kék-festés is) aspirátumból történik. A csontvelő értékelésének mindig magába kell foglalnia a cellularitást, a dysplastikus jelenségeket, valamint a blastok arányának megítélését. A csontvelő többnyire hyper- vagy normocelluláris, de a betegek egy részében hypocellularitás is megfigyelhető. A csontvelő kenetekben egy vagy több sejttrendszeret érintő dysplasia figyelhető meg.

A dysplastikus jelek a sejtek legalább 10%-ában fellelhetők. A betegség osztályozásában a WHO 2008 ajánlása elfogadott, szemben a korábbi FAB és WHO klasszifikációval.

Ha a kezelés lehetőségei korlátozottak és a beteg nagyon idős, nem feltétlenül szükséges csontvelő biopszia. A fibrosissal járó és hypoplastikus esetek, valamint a blastok elhelyezkedésének megítélése azonban csak biopsziás mintából lehetséges.

A MDS osztályozásában korábban használatos FAB besorolás a betegség prognózisa, a leukaemiás átalakulás esélye és bizonyos kezelési szempontok miatt is átgondolást igényelt. Az akut leukaemiák, myeloproliferatív betegségek, malignus lymphomák osztályozásához hasonlóan a MDS-ben is a WHO besorolása használatos, melyet 2008-ban módosítottak ismételtelen. Az entitások megítélésében a perifériás vérben a blastok, esetleg Auer pálca jelenlétét, a cytopenia kiterjedtségét és a csontvelő jellemzőit veszi figyelembe. (2)

1. táblázat. Az MDS WHO osztályozása 2008 (3)

Betegség	Vérkép	Csontvelő
Refrakter cytopenia egy rendszert érintő dysplasiával Refracter anaemia (RA) Refracter neutropenia (RN) Refracter thrombocytopenia (RT)	Egy/két rendszert érintő cytopenia, blast nincs	Egy rendszert érintő dysplasia, <10% dyspl. sejt az érintett sejtvonalon, <5% blast, <15% gyűrűs sideroblast
RA gyűrűs sideroblastokkal (RARS)	Anaemia	Erythroid dysplasia, <5% blast >15% gyűrűs sideroblast
Refrakter cytopenia több rendszert érintő dysplasiával (RCMD)	Mint előbb, de bicytopenia vagy pancytopenia, <1% blast, nincs Auer pálca, <1x(?)G/l monocyta	>10% dysplastikus sejt két vagy több sejtsoron, <5% blast, nincs Auer pálca +/-15% gyűrűs sideroblast
Refrakter anaemia magas blast aránnyal-1 (RAEB-1)	Cytopenia, <5% blast, nincs Auer pálca, < 1 xG/l monocyta	Egy vagy több sejtsorrendszer dysplasia, 5-9% blast, nincs Auer pálca
RAEB-2	Mint előbb, de Auer pálca +/-	10-19% blast, Auer pálca +/-
Nem osztályozható MDS (MDS-U)	Cytopenia, blast <1%, nincs Auer pálca	<10% dysplastikus sejt egy vagy több sejtsoron, <5% blast
MDS izolált Del(5q)-val	Anaemia, blast <1%, normális vagy emelkedett thrombocyta szám	Normális vagy emelkedett megakaryocyta (hypolobulált mag), <5% blast, izolált del(5q), nincs Auer pálca

Citogenetikai eltérések

A de-novo MDS-ben szenvedő betegek felében találhatóak kromoszóma eltérések. A leggyakoribb eltéréseket a 2. táblázat foglalja össze. A kromoszóma eltérések egy része megfigyelhető akut myeloid leukaemiás betegekben is, alátámasztva azt a feltételezést, hogy bizonyos esetekben a két betegség eredete pontosan nem különíthető el. Egyes eltérések, mint a del(5q) és a del(20q) inkább MDS-ben fordulnak elő. Jelenleg MDS-ben csak egyetlen citogenetikai alcsoport különíthető el élesen a WHO besorolás szerint, ez az 5q-szindróma.

A citogenetikai vizsgálatra törekedni kell, ugyanis a prognózis megítélésében döntőek a kromoszóma eltérések. A leggyakoribb eltérések az 5 és 7 kromoszómát érintik. 5-s monoszómia és del(5q) a betegek 10%-ában található, a másodlagos MDS-k 40%-ában. 7-es monoszómia, del(7q) a de novo MDS-k 10%-ában, szekunder MDS-ben a betegek 50%-ában fordul elő. A betegek egy részében komplex citogenetikai eltérés van (legalább 4 típusú eltérés).

2. táblázat. A leggyakoribb kromoszóma eltérések MDS-ben.

Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer alapján. (4)

Citogenetikai eltérés	Betegek száma (n=1377)	%
-5	92	6,7
5q-	349	25,0
5q-(önmagában)	184	13,0
-7	171	12,0
-7 (önmagában)	78	5,7
+8	287	21,0
+8 (egyedül)	177	13,0
der(12p)	82	6,0
20q-	82	6,0
-Y	64	7,6

Prognosztikai tényezők

A betegség prognózisában a korábbi ismereteink alapján jelentős szerepet tulajdonítottak a következő tényezőknek: a cytopenia hány sejtsorrendszert érint, milyen kromoszóma eltérések vannak és milyen a csontvelőben a blastok aránya. Ennek értelmében az ún. International Prognostic Scoring System (IPSS) alapján jól elkülöníthető prognózisú betegségcsoportok ismeretesek. Ezekben a csoportokban a leukaemiás átalakulás kockázata és a túlélés lényegesen különbözik (3. és 4. táblázat). (5)

3. táblázat. International Prognostic Scoring System (IPSS) (5)

Pontszám	0	0,5	10	15

Csontvelő blast (%)	<5	5-10		11-20
Kariotípus*	<i>jó</i>	<i>közepes</i>	<i>rossz</i>	
Cytopenia	<i>0/1</i>	<i>2/3</i>		
Összesített pont	<i>0</i>	<i>0,5-1,0</i>	<i>1,5-2,0</i>	<i>>2,5</i>
Kockázat	<i>kicsi</i>	<i>közepes-1</i>	<i>közepes-2</i>	<i>nagy</i>

Kariotípus* jó: normális, -Y del (5q), del(20q), rossz: komplex (legalább 4 eltérés, vagy kromoszóma 7 eltérés), közepes: bármely egyéb eltérés

4. táblázat. A túlélés és a leukaemiás átalakulás valószínűsége IPSS szerint (5)

Kockázat	Összesített pont	Átlagos túlélés (év)	25% AML (év)
Kicsi	0	5,7	9,4
Közepes-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Közepes-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Nagy	>2,5	0,4	0,2

Kockázatbecslés

A WHO osztályozás és a transzfúzió függőség fontosságának ismeretében 2007-ben Malcovati módosított prognosztikus rendszert dolgozott ki, mely a betegek WHO alcsoportba való tartozását, a citogenetikai eltérést és a transzfúziós igényt veszi figyelembe. Ebben a rendszerben 5 prognosztikai csoport különböztethető meg, a „nagyon kicsi”, „kicsi”, „közepes”, „nagy” és „igen nagy” kockázati csoportba tartozó betegeket. Ezt a prognosztikai besorolást ún. „WHO Classification-Based Prognostic Scoring System” (WPSS) névvel jelölik. A WPSS besorolása alapján „nagyon kicsi” kockázat esetén a score 0, „kicsi” kockázatban a score 1, „közepes” esetben a score 2, „nagy” kockázatnál a score 3-4, „nagyon nagy” a score 5-6 csoportba tartozó beteg. (6)

5. táblázat. Kockázatbecslés WPSS szerint (6)

WPS pontszám	0	1	2	3
WHO alcsoport	RA/RARS/5q-	RCMD/RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Citogenetika	Jó	Közepes	Rossz	
Transzfúziós igény	Nincs	Van		

III. A MDS kezelése

Általános szempontok

A túlélés és a leukaemiás átalakulás szempontjából a kockázat megítélése a Nemzetközi Prognosztikai Score (IPSS) alapján volt korábban lehetséges. Jelenleg a WPSS egyértelműen megkülönbözteti a kis kockázatú csoporton belül a biztosan nagyon jó prognózisú eseteket, akikben nagyon kicsi a leukaemiás átalakulás valószínűsége és igen hosszú túlélésre számíthatnak. Ennek értelmében, minthogy egyébként is a WHO osztályozás a használatos, ez a score-rendszer ajánlható a mindennapi gyakorlatban is. Természetesen ezen túlmenően - bár nem szerepel a pontrendszer kritériumai között - döntő tényező az életkor, az általános állapot, valamint az, hogy a betegnek van-e HLA identikus csontvelődonora. A kis kockázatú esetekben a normális haemopoiesis javítása, a cytopenia mérséklése a kezelés célja. Nagy kockázatú betegekben intenzív kemoterápia jöhet szóba a kóros klón kiirtása céljából. Logikus ajánlások látszika kezelés előtt kétlapvető kérdést megválaszolni:

1. Van-e a betegnek klinikai szempontból jelentős neutropeniája vagy thrombopeniája az anaemián túlmenően.
2. Emelkedett-e a blast tartalom a csontvelőben, és ennek következtében van-e leukaemiás kockázat?

Ha mindkét kérdésre nemleges a válasz, akkor egyetlen tennivaló az anaemia rendezése, melyre elsősorban a vörösvérsejt pótlás ajánlható. Az erythropoesist stimuláló ágensek (ESA) önmagukban vagy granulocytá kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) együtt, valamint antithymocyt-globulin (ATG) és cyclosporin (CsA), esetleg lenalidomid vagy hypometiláló szerek bizonyos esetekben szóba jöhetnek. Jelenleg a lenalidomid nem törzskönyveztetett ebben a betegcsoportban. Ha a válasz bármely kérdésre igen, szükségesnek látszik a betegség természetes lefolyásának a megváltoztatása. Ebben az értelemben jelenleg 5-azacitidin, decitabin tűnik hatékonynak, amelyek a nagy kockázatú betegek prognózisát javíthatják és a cytopeniát is mérséklik. Intenzív, akut leukaemia-szerű kezelés ugyancsak mindkét fontos célpont megváltoztatására alkalmas lehet, de az általános tapasztalat az, hogy MDS-ben a betegek ezt a típusú kezelést nagyon rosszul tűrik. Az őssejt-transzplantáció meggyógyíthatja a betegséget, de erre csak kevés betegben van lehetőség. Azokban a betegekben, akikben a cytopenia jelentős, de a csontvelőben a blast arány nem emelkedett, elsősorban immunmoduláló szerek lehetnek hatékonyak. (7)

Szupportív kezelés

Az anaemia rendezése a legfontosabb cél. Elsősorban az „kis kockázatú” esetekben választandó ez a kezelési forma. A betegek életminősége a hemoglobinszint emelkedésével arányosan javul, ajánlott a hemoglobint 90-100 g/l, vagy ennél kissé magasabb szinten tartani, figyelembe véve a beteg életkorát és kísérő betegségeit. Összesen 20-25 E-nél nagyobb transzfúziós szükséglet esetén mindenképpen számolni kell a túlzott vasbevitel káros következményeivel, és az évek során egyre súlyosbodó hemosiderosis még a jó prognózisú esetekben is egyértelműen rontja a betegek túlélését. A parenterálisan adható desferrioxamin alkalmazása nehézkes. Az új, már hozzáférhető orális kelátképzők (deferasirox) lényeges segítséget jelentenek a hemosiderosis megelőzésében. A nemzetközi ajánlás szerint a rendszeresen transzfúzióban részesülő betegek esetében, 1500ng/ml szérumszint felett kelátképző alkalmazása indokolt. (8)

Az anaemia gyógyszeres kezelése

Az erythropoetin (ESA), a granulocytacoloniasztimuláló faktor (G-CSF) nem csak ezeknek a vérképző sejtvonalaknak a differenciálódásában játszanak döntő szerepet, hanem az apoptózis gátlásában is jelentősek. Az anaemia mérséklése ESA + G-CSF adásával kísérelhető meg. ESA önmagában a kis kockázatú esetek 20-30%-ában eredményes, ez az arány sideroblastos anaemiában megközelíti az 50%-ot. Az adagolás eltér a más betegségekben javasolt adagtól, 10-20 000E/nap lehet a hatékony dózis. Ha az ESA és G-CSF (1 µg/kg/nap) együttes adása történik, a kedvező terápiás válaszaránya 40-60%-ra emelkedhet. Ma már megjósolható, hogy mely betegekben lehet kedvező ez a kezelés. Lényegesen jobb a kombináció hatékonysága akkor, ha a kezelés megkezdése előtt a betegek <2E/hónap vörösvérsejt pótlásban részesültek, és ha a szérumszint <500 E/l. (8. táblázat) Figyelembe véve azonban ennek a kezelési módnak a költségeit, rutinszerűen nem ajánlott, elsősorban klinikai vizsgálatok keretében jön szóba. Ha 2 hónap alatt nem reagál a beteg, a kezelést abba kell hagyni. (7)

6. táblázat. ESA+G-CSF hatékonyságának valószínűsége (7)

	Érték	Score
Transzfúzió (egység/hó)	<2	0
	>2	1
Szérumszint EPO	<500E/l	0
	>500E/l	1
Alcsoport	Teljes pontszám	Reagálás (%)
Jó	0	74
Közepes	1	23
Kedvezőtlen	2	7

Mint ahogy a kóros tényezők összetettek, immunosuppresszív kezeléssel is történnek próbálkozások. Egyértelmű, hogy a prednisonon hatástalan. Anti-thymocytoglobulin (ATG) kezeléssel elsősorban a refrakter anaemiák hypoplastikus formáiban csökkenthető lényegesen a transzfúziós igény, főként azokban a betegekben, akik 60 évnél idősebbek és csak rövid ideje áll fenn a transzfúziós igényük. A ciklosporin a transzfúziós igény csökkenését eredményezheti.

MDS-ben a betegek kb. 20%-ában jelentős klinikai tünetekkel járó thrombocytopenia van. Ezekben az esetekben rendszeres thrombocytapótlás szükséges (7). Az immunthrombocytopeniákhoz hasonlóan, klinikai vizsgálatok alapján MDS-ben is ígéretesnek tűnik a Romiplostim (AMG531), mint új thrombopoetikus stimuláló fehérje alkalmazása.

Immunmoduláló szerek

Az ATG azokban a betegekben lehet hatékony, akik a refrakter anaemia csoportba tartoznak, pancytopeniások, nincs citogenetikai eltérésük, HLA-DR15 pozitívak, fiatalok, a csontvelő nem hypercelluláris és a transzfúzió függőség rövid ideje tart (9). Az anti-VEGF (thalidomid) a betegek 20%-ában a transzfúziós igény mérséklődését eredményezheti, de a granulopeniát és thrombopeniát nem befolyásolja. A szer módosított változata a lenalidomid. Ez a szer a transzfúziófüggő, különösképpen az 5q-eltéréssel bíró betegekben hatékony. A fázis I/II. klinikai vizsgálatok kis és közepes-1 kockázatú MDS-ben a transzfúziós igény csökkenését a betegek 64%-ában igazolták, 5q- esetén a betegek 67%-a teljesen transzfúziómentes lett. A betegek jelentős részében komplett citogenetikai remisszió alakult ki. Az átlagos túlélés is javult és az akut leukaemiás átalakulás igen csekély. A lenalidomidnak jelentős hatása van nem-del(5q) MDS-ben is. A kis kockázatú betegek 26%-a transzfúziómentessé válhat, és a reagálás időtartama 41 hét.

Transzkripciót befolyásoló kezelés

Hypometiláló szerek

A DNS hypometilációt eredményező szerek közül az 5-azacitidin és 5-aza-deoxicitidin ígéretesek a MDS kezelésében (10).

Azacitidin

75mg /m² azacitidin 7 napon át történő iv. adásával 49%-os reagálás érhető el. Randomizált fázis III. vizsgálatban az azacitidin és szupportív kezelés összehasonlításában a kísérleti szerrel 60%-os, míg a szupportív ágon lévő betegek esetében 5%-os reagálást tapasztaltak. A hatás tartama 14 hónap volt a vizsgált szer esetén. A leukaemiás transzformáció aránya 15% volt azacitidinnel, szemben a csak szupportív ellátásban részesülő betegek 38%-ával. A leukaemiás transzformációig eltelt idő 21 hónap volt, 12 hónap a szupportív kezelés esetén. 2004 óta ez a szer regisztrált az MDS kezelésére.

Decitabin

MDS közepes-2, magas kockázat esetén a reagálás 49%, a betegek további 20%-ában stabil állapot alakult ki. A reagálást nem befolyásolta a WHO alcsoport, a csontvelői blast arány és a citogenetikai eltérés sem. A reagálás tartama 36 hét, az átlagos túlélés 15 hónap. A betegek 31%-a élt 2 év után. A szer hatékonyságát közepes és nagy kockázatú betegekben vizsgálva 30% reagálást észleltek, 10 hónapos átlagos időtartammal. A betegek transfúzióra nem szorultak, az akut leukaemiás átalakulásig eltelt idő is hosszabb volt. Az FDA 2006-ban a szert befogadta az MDS kezelésére.

Ismeretesebb klinikai vizsgálatok hiszton-deacetiláz gátlók (valproátsav) és azacitidin ill. decitabin együttes adásával, azonban a bevont betegek viszonylag kisebb száma miatt még nem lehet nyilatkozni biztonsággal a hatékonyságról. A rendelkezésre álló adatok szerint a hypometiláló szerek elsősorban a nagy kockázatú MDS-ben indokoltak.

Intenzív kemoterápia

Elsősorban akut leukaemiában használatos protokollok jönnek szóba, bár nincsenek randomizált összehasonlító vizsgálatok. Az eredmények általában elmaradnak az akut leukaemiákban tapasztalhatóktól. Ennek oka elsősorban az, hogy a betegek idősek, gyakoriak a kedvezőtlen citogenetika eltérések, és a gyógyszer-rezisztencia.

Össejt transzplantáció

A 65 évnél fiatalabb betegekben, jó általános állapotban és HLA identikus donor elérhetősége esetén jön szóba. A transzplantáció sikerét döntően befolyásolja a beteg életkorán túl az a tény, hogy milyen a blast arány a csontvelőben a transzplantációt megelőzően, vannak-e társbetegségek és milyen citogenetikai eltérések igazolhatóak. Az Európai Csontvelőtranszplantációs Regiszter (EBMT) adatai alapján, összevetve a csontvelő és perifériás össejt alkalmazást ebben a betegség csoportban, az állapítható meg, hogy perifériás össejt forrás esetén a megtapadás gyorsabb, kisebb a relapszus arány, a krónikus grafit versus host betegség gyakoribb. Hasonlóak a Seattle munkacsoport megfigyelései, a 3 éves betegségmentes túlélés perifériás össejt alkalmazásakor 68%, csontvelő össejt adásakor 48%. A különböző kondicionálási eljárásokat összevetve az mondható, hogy az intenzívebb kondicionálás nem jár a túlélés javulásával. Jóllehet a relapszusok aránya csökken, de transzplantációval összefüggő toxikus halálozás növekszik. A csökkentett intenzitású kondicionálás lehetővé teszi, hogy olyan betegek is transzplantációs kezelésben részesüljenek, akiken myeloablatív előkezelés nem lehetséges (11). Kiterjedt klinikai vizsgálatok történnek a transzplantációt megelőző, optimális kezelés kidolgozására, beleértve a hypometiláló szereket és a clofarabint. A transzplantációt követően az optimális fenntartó kezelés még nem pontosan kidolgozott. (11)

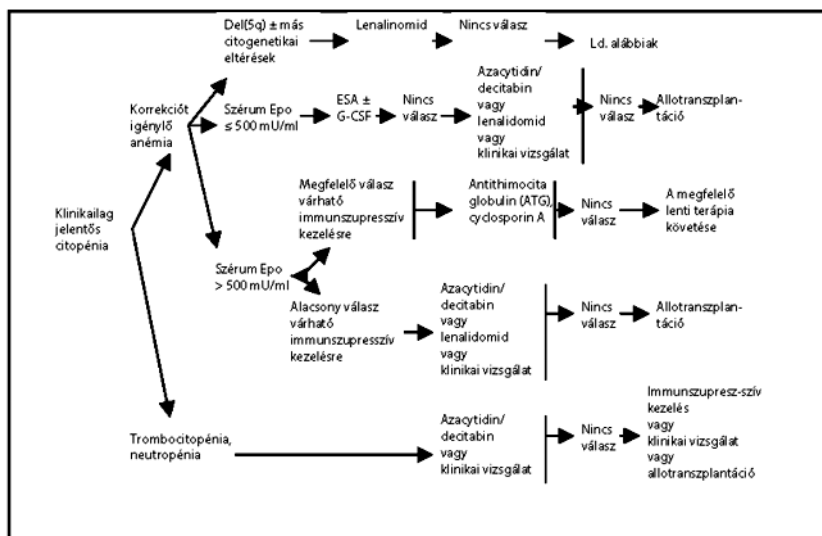
IV. Rehabilitáció

IV. Gondozás

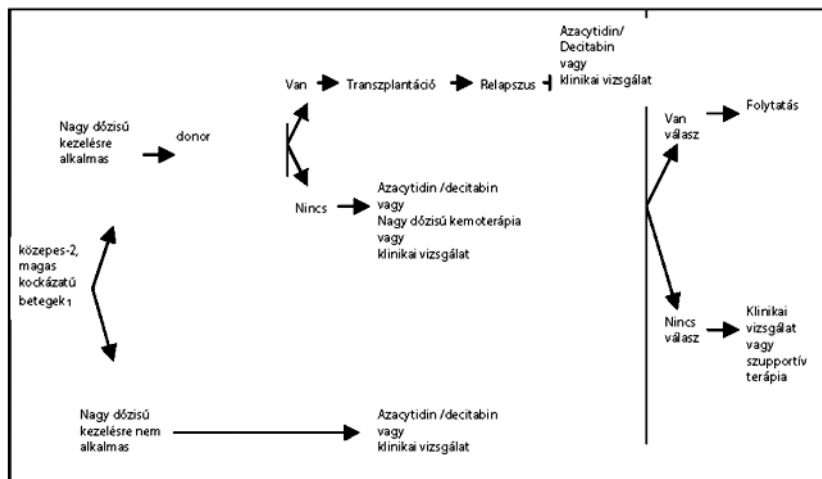
E csoportba tartozó betegek többségén idős kora és a társbetegségek miatt csak supportív kezelés lehetséges. A beteg kezelése hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történhet, a kontroll vérvételt a területileg illetékes szakrendelőben is végezhetik. A beteg kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző hematológus vagy klinikai onkológus szakorvos felelős. Az adott terápiát hematológus vagy onkológus szakorvos rendelheti el.

A kezelés algoritmusa MDS-ben

MDS kezelése alacsony és közepes kockázatú betegeken (12)



MDS kezelése közepes és nagy kockázatú betegeken (12)



VI. Irodalomjegyzék

1. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in agespecific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89: 905-10.
2. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelesy S, Mufti G, Oscier D, Parker J. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120:187-200
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
4. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. Available at: <http://cgapncini.gov/Chromosomes/Mitelman> accessed 1 November, 2001.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morei P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
6. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Gagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10.
7. Jadersten M, Hellström-Lindberg E. myelodysplastic syndromes: biology and treatment. *J of Int Med*; 2008; 265: 307-328.
8. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Machetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 741-52.
9. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 102: 3025-3027
10. Griffiths EA, Gore SD. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008; 45: 23-30
11. de Witte T, Oosterveld M, Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev* 2007; 21:49-59.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes V.2.2010 www.nccn.org.

KRÓNIKUS MYELOMONOCYTÁS LEUKAEMIA (CMMOL)

I. Alapvető megfontolások

A CMMoL a haemopoetikus őssejtek krónikus, klonális, proliferatív betegsége, melyben központi elem a monocyta szaporulat (abszolút monocytaszám > 1000/μl).

A klasszikus, korábbi FAB osztályozás az MDS-ek közé sorolta, a 2000-es WHO osztályozás taxatívén kevéssé érintette, a 2008-2010-es WHO rendszerben az MDS/MPN (myelodysplasia/myeloproliferatív neoplasma) csoportba nyert - helyes módon - besorolást. A CMMoL ugyanis betegenként változó mértékben, arányban és dominanciával magán viseli a myelodysplasia, ill. a myeloproliferatív tulajdonságokat.

Incidencia. A felnőttkori krónikus myelomonocytás leukaemia (CMMoL vagy a nemzetközi rövidítés CMML) gyakorisága 1-4/100 000 lakos/év. Az idősebb kor betegsége, az átlag életkor 65-70 év, férfiakban 1,4-3,1-szor gyakoribb.

II. Diagnosztikus kritériumok

1. tartós monocytosis (>1000/μl) a perifériás vérben
2. A Philadelphia pozitivitás és bcr/abl fusiós gén hiánya
3. a myeloblaszt aránya a periférián és a csontvelőben kevesebb, mint 20%
4. a) van egy vagy több sejtvonalat érintő myelodysplasia
b) nincs myelodysplasia, de van klonális cytogenetikai vagy más genetikai eltérés
c) nincs myelodysplasia, nincs cytogenetikai eltérés, de a reaktív monocytosis kizárható, és a monocytosis legalább 3 hónapja fennáll

Klinikai tünetek

Esetenként láz, gyengeség, az anaemia és thrombocytopenia tünetei, esetenként hepato/splenomegalia. MDS vagy myeloproliferatív tünetek A betegek 30-50%-ban igazolható a betegség extramedulláris manifesztációja lépben, májban, bőrben és nyirokcsomóban.

Etiológia. Az ok ismeretlen néhány ionizáló sugár, ill. cytotoxikus expozíciós adat ismert.

Morphologia, pathologia:

Tipikusan érett, lobulált (lóherelevél alakú magvú) monocyták. A granulocyták lehetnek típusosak, de hordozhatnak dysplastikus vonásokat is, így hypogranuláció, pseudo-Pelger-Huet anomália stb. Az esetek többségében korai myeloid érési alakok (myelocyta, promyelocyta, myeloblaszt) is megtalálhatók a perifériás vérben, de a blasztek száma kevesebb mint 20%.

A vörösvértestek gyakran makrocyták, vagy változó mértékben dysplasiásak. A thrombocyták gyakran nagyok, hypogranuláltak, esetenként megakaryocyta fragmentek is láthatók.

Csontvelő. Az esetek 75%-ban hypercelluláris, a granulopoetikus túlsúly és a monocyták proliferációja szembetűnő.

A blasztarány változó, azonban arányuk kevesebb mint 20%.

A CMMoL tumorsejtjei a myeloid és a monocyta antigéneket egyaránt hordozhatnak. CD33 és CDI 3 pozitívitás mellett változó mértékű CDI4, CD68 és CD64 pozitívitás igazolható.

Az esetek mintegy harmadában igazolható kromoszóma rendellenesség. Leggyakrabban a 8-as, 7-es és az Y kromoszómát érintett, ill. gyakori a del(20q), a del(5q) és a 12p régiót érintő valamilyen anomália. Komplex kromoszóma rendellenesség előrehaladott, rossz prognózisú betegségben látható.

A betegek 1–2%-ában igazolható az 5-ös, és a 12-es kromoszóma szerzett, kiegyensúlyozott reciprok transzlokációja t(5;12)(q33;p13) (TEL/PDGFβR), melyhez gyakran eozinofília társul. Az eosinophiliával járó CMMoL-ban gyakran láthatjuk a hypereozinophil állapotokban leírt szervkárosodásokat.

A molekuláris eltérések között kis arányban lehet Jak V613F, ill. Tet-2 tirozinkináz mutatio, valamint gyakori a *ras* és a *c-fms* gének pontmutációja.

Klinikai megjelenés, kórlefordulás:

A klinikai lefordulás változatos, az átlag túlélés 20-40 hónap. Idősebb korban, az enyhébb esetekben gyakori a cardialis elégtelenség miatti halál is. Az esetek egy része lassan progrediál, inkább myelodysplasiás dominanciájú, másik része inkább proliferatív és progresszív természetű. Ennek alapján két klinikai alcsoport különülhet el:

A) Myelodysplasiás jellegű CMMoL

Lassú progressio jellemzi, évekig viszonylag stationer állapottal. A fehérvérsejtszám normális vagy alacsony, általában dysplasiás karakterű anaemia és thrombocytopenia áll fenn. Az előtérben a cytopeniás tünetek állnak. Az MDS jellegű esetek átmenhetnek a proliferatív formába.

B) Myeloproliferatív karakterű CMMoL

Proliferatív megjelenésű, általában gyorsabban progrediáló betegség. A fehérvérsejtszám nagy, hepatosplenomegalia, bőrtünetek. Olykor akár jelentős lymphadenopathia (T sejt aktiváció), sajátos papulosus exanthemák, viszketés stb. jellemzik.

A betegek 30%-ában alakul ki akut myeloid leukémiás tanszformáció, több mint egyharmadában a csontvelői elégtelensége vezethet halálhoz, 30%-át pedig a comorbidityások (kardiovaszkuláris érintettség) miatt veszítjük el.

Rossz prognózisra utal a cytogenetikai eltérés, a jelentős véréngény, a nagy blasztarány, a fokozott lizozim, LDH és érdekes módon a Beta2microglobulin aktivitás.

III. Kezelés

Az enyhe dysplastikus esetekben observatio, esetleg más MDS-ben adott szerek, pl. *azacytidin*, melyre van CMMoL-s tanulmány adat (75 mg pro négyzetméter 5 napig, 28 naponként).

A proliferatív esetekben, a cytoereduktív kezelés *hydroxyurea* alapú, melyet etopozidos kétkarú tanulmányban vizsgáltak, s a *hydroxyurea* melletti túlélés 20 hónap volt, míg az etopoziddal csak 9.

Az eosinophiliával kombinált esetekben *imatinib* próbát tehető.

Az allogén transplantatio potenciálisan kuratív, de visszatartó erő lehet a nagy mortalitás és a jelentős relapsus hajlam. Az első tanulmány a fiatal korosztály mortalitása 40% fölötti, az 50 év felettié pedig 81% volt, de az adatsor a 80-as évek végéről való.

Egy újabb, 50 fős tanulmányban az átlagos életkor 44 év volt, de az 5 éves túlélés csak 21%. A relapsus az esetek felében bekövetkezett, így nem ajánlott a T sejt depletált graft.

POLYCYTHAEMIA VERA (PV)

I. Alapvető megfontolások

A krónikus myeloproliferatív megbetegedéseket (CMP) több alcsoportra oszthatjuk, melyek közül négy csoport jól definiálható: a krónikus myeloid leukémia (CML), a polycythaemia rubra vera (PV), a primer (osteo-)myelofibrosis (OMF) és az essentiális thrombocythaemia (ET). A CML, a PV és az OMF diagnózisának megállapítása jól definiált diagnosztikus és klinikai módszerekkel történik.

A polycythaemia rubra verara jellemzője a csontvelői őssejtek klonális proliferációja, és a növekedett vörösvértest térfogat. Hasonló konstelláció fordul elő hypoxiás állapotban és erythroetin termelő daganatokban.

Patogenezis

A PV klonális őssejt megbetegedés: klonalitását kromoszóma vizsgálatok eredményei is alátámasztják. A 20-as, 8-as és 9-es kromoszóma eltérések a betegek 30%-ban igazolhatók. A JAK2 gén a 9-es kromoszómán található, melynek pontmutációja PV-ban szinte 100%-osan előfordul a 14-es vagy a 12-es axonon.

A betegség nem öröklődik, genetikai háttér a kialakulásában nem igazolt.

Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

A PV incidenciája 1,9/100 000 lakos/év, mely nemzetközileg átlagosnak tekinthető. Minden populációban és minden életkorban előfordul, beleértve a fiatal felnőttkort is. Gyermekekben és serdülőkben is előfordulhat. Előfordulása férfiakban mérsékelten gyakoribb, mint nőkben (2,8 vs. 1,3/100 000). Leggyakrabban 70 és 79 éves férfiak betegsége (24/100 000). A magyarországi incidenciája 2008-ban 194 eset volt.

II. Diagnosztika

Panaszok, tünetek, általános jellemzők

A PV-s betegek egy része tünetmentes a diagnózis felismerésekor - a betegség akcidentálisan is kiderülhet.

Nem specifikus tünetei a fejfájás (48%), gyengeség (47%), szédülés (43%) és az excesszív izzadás (33%). Akut köszvényes roham 5-20%-ban fordul elő.

Pruritus meleg zuhany/fürdő után az esetek 43%-ban fordul elő. Oka nem ismert, több feltételezés létezik: a vörösvérsejt eredetű adenoizid difoszfát vagy az adrenerg vazokonstriktor idegekből történő katekolamin elválasztás thromboytá aggregációhoz vezethet, amely lokális pruritogen prosztaglandin felszabadulást okozhat. Ezen kívül hízósejt degranuláció, hisztamin felszabadulás, fibrinolitikus faktorok és interleukin 31 felszabadulása még szóba jövő mechanizmusok.

Az **erythromelalgia** égő fájdalom a kézen vagy a lábon, amelyet erythema, pallor vagy cyanosis kísér. Tanulmányok igazolják a PV-s thrombocyta abnormális arachidonsav metabolizmusa és a következményes, erythromelalgia okozó artériás microvascularis thrombosis közötti korrelációt. Főként 400 000/μl feletti thrombocyta számnál észleljük és jellemző rá, hogy alacsony dózisú acetylsalicilsav kezeléssel (ASA) drámai javulást lehet elérni e helyzetben. A betegek egy része rezisztens az ASA kezelésre és csak a cytoereduktív terápiára reagál.

Az artériás és a vénás **thrombosis** gyakori. A thrombosisok pathogenesisében a vér fokozott viszkozitása, a patológiás thrombocyta, illetve leukocyta funkció is szerepet játszik. A betegek 15%-a már a PV diagnózisának felállítása előtt elszenvedett valamilyen thrombotikus eseményt (pl. cerebrovascularis, myocardialis infarctus, mélyvénás AV thrombosis, pulmonális embolia stb.). Súlyos thrombotikus történések (Budd-Chiari szindróma, portális, mesentériális és lienalis thrombosis) olyan betegeknél is előfordulhatnak, akiknek klinikai vagy laboratóriumi leletei nem jellemzőek - hiszen a kialakuló portális hypertensio és hypersplenizmus maszkírozhatja a PV fennállását. Utóbbi állapot 45 évnél fiatalabb nőknél fordul elő leggyakrabban.

Atmeneti látászavar (amaurosis fugax, scintilláló scotoma, ophthalmicus migrain) az esszenciális thrombocythaemiához hasonlóan előfordul PV-ban.

Gasztrointesztinális tünetek jelentkezése epigasztriális tünetek, peptikus fekély és gasztroduodenalis eróziók formájában fordul elő. Aetiopathogenesisében a gyomornyálkahártya vérátáramlásának megváltozása, a szöveti basophilokból történő fokozott hisztamin felszabadulás és egy tanulmány szerint fokozott gyakorisággal előforduló Helicobacter pylori fertőzés játszik szerepet.

Prognózis

A kezeletlen PV életkilátása 6-18 hónap, míg kezeléssel 9,1-12,6 év. A kezelt betegek mortalitása 1,6-1,7-szerese az azonos életkorú és nemű egészséges személyekének. A halálokok között a kardiovaszkuláris mortalitás 45%-ban, thrombosis 29%-ban, haematológiai malignitás 23%-ban, szolid tumor 20%-ban, vérzés 7%-ban, myelofibrosis pedig 3%-ban fordul elő.

Egy nagyobb tanulmány (MayoClinic) szerint három független prognosztikus tényező határozza meg a kórjóslatot: 1. a diagnózis felállításkor már észlelt artériás thrombosis, 2. emelkedett fvs szám (>15 000) és 3. a 60 év feletti életkor. Ha e tényezők nincsenek jelen, a medián túlélés 23 év, ha egy faktor kimutatható, akkor 14 év, két prognosztikus faktor jelenléte esetén pedig 9 év. Az érelzáródást okozó (vasoocclusiv) betegségek valószínűsége másfélszer nagyobb, mint a nem PV-s populációban. A haematológiai betegségek közül a myelofibrosisba (postpolycythaemiás myelofibrosis) vagy a myelodysplasiás szindrómába, majd akut myeloid leukaemiába történő transzformáció a jellemző kórlefoyas.

A postpolycythaemiás myelofibrosis kialakulásának rizikója a betegség tartamától függ: 6 éves betegség esetén a relatív kockázat 5,7%, 10 éve tartó betegség esetén 15,2%. Egy olasz tanulmányban a postpolycythaemiás myelofibrosis kialakulása utáni medián túlélés 5,7 évnél bizonyult. A transzformáció utáni túlélést a perifériás sejt számok függvényében is meg lehet becsülni: Hb<10,0g%, thrombocyta szám <100 000/μl, fvs szám >30 000/μl a fontos tényezők. Ha ezek közül egy sem teljesül, illetve egy, kettő vagy három, akkor a túlélés 108, 51, 15, illetve 3 hónap. Az akut leukaemia, illetve a MDS kialakulásában a 70 év feletti életkor (relatív rizikó 4,3-5,0-szörös), valamint a betegség tartama alatti cytoereduktív kezelés (kivéve a hydroxyureát és az interferont) játszik szerepet. A Mayo Clinic tanulmányában a következő összefüggés található a cytoereduktív gyógyszerek és az akut leukaemia/MDS kialakulása (%) között:

- Cytoereduktív kezelés nélkül (vagy anagrelid, interferon) - 2,4%
- Hydroxyurea (anagreliddel, interferonnal vagy anélkül) - 4%
- Monoterápia hydroxyureától különböző cytotoxikus szerrel - 12%
- Két vagy több cytotoxikus szerrel - 17%.

A krónikus myeloproliferatív betegségekben kialakuló bcr/abl negatív akut leukaemia prognózisa igen kedvezőtlen, a medián túlélés a blasztos transzformációtól számítva 5 hónap.

Érintett szervrendszer(ek)

A PV szisztémás megbetegedés, manifesztációi artériás és vénás thrombosisban nyilvánulhatnak meg. Az érintett erek által ellátott szervek ischémiás károsodást szenvedhetnek, mely funkciókiesésben nyilvánul meg. A központi idegrendszer, a myocardium és az abdominális vérkeringés károsodik a leggyakrabban.

Gyakori társbetegségek

Egyéb betegségekkel való gyakori jellemző társulása nem ismert.

Ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

1. PV gyanúja: akcidentálisan észlelt laboratóriumi eltérés vagy panaszok/tünetek jelentkezése esetén a beteget további vizsgálatok céljából szakrendelésre szükséges irányítani

2. Alapvizsgálatok: anamnézis, fizikális vizsgálat, rutin labor és képképző diagnosztikai vizsgálatok

3. Polyglobulia differenciáldiagnosztika
4. Egyéb krónikus myeloproliferatív betegségek kizárása
5. Kezelési terv (alternatívák)
6. A PV-s beteg gondozása

Diagnosztikai eljárások - elvégzendő vizsgálatok (alapelv)

Anamnézis

A beteg panaszainak kezdetéről, panaszainak jellegét kérdezzük. Célzott kérdéseket teszünk fel a PV-ban gyakori általános és vazomotoros tünetekre, valamint az esetleg korábban előfordult thrombosisra, vérzésre.

Fokozott figyelmet kell fordítani a társbetegségekre, általános állapotra, a gyógyszerszedési szokásokra. A foglalkozási és környezeti anamnézis elengedhetetlen. A családi anamnézisben a halmozódó betegségek, onkológiai és hematológiai betegségek előfordulása explorálandó.

Fizikális vizsgálat

Megtekintés, tapintás - lép (70%-ban splenomegalia) és májnyagyság (40%-ban hepatomegalia), az arc plethorája (67%), erythromelalgia. A konjunktiva beloveltsége és a szemfenék vénáinak teltsége is jellemző lehet. A bőrön excoriatio nyoma árulhatja el a pruritust. Köszvényes izületi deformitás, tophusok előfordulhatnak, valamint a fizikális vizsgálat során az előrement thrombosisok okozta eltérések is feltűnnek (hemiparesis, mélyvénás thrombosis stb.).

Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok és azok gyakorisága (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

Laboratóriumi vizsgálatok

a) *vérkép vizsgálata*: növekedett Ht és Hb érték, az esetek 60%-ban a thrombocytaszám >400 000/μl, a leukocyta szám pedig 40%-ban nagyobb 12 000/μl-nél (pontosabb az abszolút granulocytaszám meghatározása – ez jellemzően >10 000/μl). A vérkenet mikroszkópos vizsgálata normális sejtmorphológiát mutat.

b) *egyéb vérvételi paraméterek vizsgálata*: süllýedés (0-1 mm/ó), se-vas, sTfR, ferritin

c) *Az növekedett vörösvérsejt tömeg igazolása* a polycythaemia vera study group korábbi (I. A függelékben) diagnosztikus kritériumaihoz hozzátartozott. A meghatározás hígítási izotóp módszerrel történik. Férfiakon kóros értéknek számít, ha a térfogat >36ml/ttkg, nőknél >32ml/ttkg. A határértéket mutató betegek esetleg a betegség korai vagy inaktív fázisában voltak. A Haematológia Nemzetközi Standardizáló Tanács javasolja, hogy testsúly helyett testfelületre vonatkoztassuk a vörösvérsejt tömeget. Az érték pathognosztikus, ha 25%-al meghaladja a normális tartomány felső határát. A másik említésre méltó megfigyelés az, hogy azoknál a férfiaknál, akiknek Hb értéke >18,5g% vagy Ht értéke >56%, illetve nőknél Hb >16,5g%, ill. Ht >50%-a teljes vörösvértest tömeg gyakorlatilag mindig emelkedett.

Fenti megfigyelések az ilyen esetek többségében feleslegessé teszik a vörösvértesttömeg izotópos meghatározását.

d) *Clonalis abnormalitás*. A PV-s betegek csaknem 100%-ában pozitív a V617F JAK2 mutáció - pozitívása a 14-es (95%) és a 12-es (5%) axont involválhatja. A JAK2 pozitívás segít a szekunder polycythaemiától való elkülönítésben. Nem teszi azonban lehetővé a betegség elkülönítését esszenciális thrombocythaemiától, illetve myelofibrosistól.

e) *A szérum erythropoetin szint* PV-ban alacsony. A vizsgálat szenzitivitása 64%, a specificitása pedig 92-99%-os. Hypoxiás állapotban és erythropoetint termelő daganatokban az erythropoetin szint emelkedett. Ritka diagnosztikus problémát jelenthet az EPO receptor mutációja, mely szintén alacsony EPO szinttel jár.

f) *Endogén erythroid kolónia képződés igazolása* - azaz a kolóniális fejlődése erythropoetin nélkül - jellemző PV-ra. E vizsgálat elvégzéséhez kutató laboratóriumi feltételek szükségesek. Értékes vizsgálat, amely 100%-os specificitással és szenzitivitással rendelkezik.

g) *Csontvelőbiopszia* (crista biopszia) elvégzése, szövettani vizsgálat szükséges a JAK2 negatív esetekben. A szövettani vizsgálat hypercellularitást és emelkedett megakaryocytá számot, valamint fokozott retikulín tartalmat igazol PV-ban. A csontvelő cytológiai vizsgálata (aspirátum) a betegek 90%-ban fokozott cellularitást és az esetek 94%-ában hiányzó raktárvasat mutat.

Képzővizsgálatok

Hasi ultrahang vizsgálattal a lép- és májnyagyságot pontosabban meghatározhatjuk - a hasi UH vizsgálat a két leggyakoribb EPO termelő tumort is láthatóvá teheti: a vese és máj elsődleges daganatainak kimutatására kiválóan alkalmas.

Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika

ETTKG vizsgálat, echokardiographia, végtagok és az abdominális erek Doppler sonographiás vizsgálata, sz.e. angiographia thrombotikus szövődmények esetén

PV diagnózisának 2 alapvető kritériuma a WHO javaslata alapján:

1. *A növekedett vörösvértest térfogat igazolása* izotóp-dilúciós módszerrel vagy a Hb és Ht érték ismételtén észlelt extrém növekedése (ffi: Hb > 18,5,

Ht: >56%, nő: Hb > 16,5g%, Ht: >50%)

2. *A szekundær polycythaemiát okozó betegségek/állapotok kizárása*, beleértve a hypoxia, a familiáris polycythaemia, a nagy affinitású haemoglobin vagy EPO-receptor eltérés és az EPO termelő daganatok kizárását.

A két alap-kritérium teljesülése esetén a WHO javasolja a következő eltérések közül még minimum egy kritérium igazolását:

Splenomegalia

Klonális genetikus abnormalitás - JAK2 mutáció igazolása

Spontán endogén erythroid kolónia képződés

Ha a másodrendű kritériumok közül (splenomegalia, JAK2, endogén erythroid kolónia) egyik sem teljesül, akkor a két alapkritériumon kívül a következő eltérések közül 2-nek (vagy többnek) jelen kell lennie:

Thrombocyta szám >400 000/ μ l

Fehérvérsejtszám >12 000/ μ l

Alacsony EPO szint

Panmyelosis a csontvelőben prominens erythroid és megakaryocyta proliferációval, retikulin szaporulattal

III. A kezelés alapelvei

Csaknem minden esetben palliatív kezeléstről van szó, a betegség nem gyógyítható.

A PVSG prospektív tanulmánya szerint az alapkezelés a phlebotomia. A terápiás cél a Ht érték férfiaknál 45, nőknél 42 alatt tartása. A phlebotomia hatásossága a kialakuló relatív, illetve abszolút vashiánynak köszönhető. Vaspótlást nem szabad alkalmazni.

Fokozott thrombosis rizikó (anamnesisben thrombosis, vagy 60 év feletti életkor) esetén a phlebotomiával egyidőben hydroxyurea kezelést kezdünk 15-20 mg/die kezdő dózissal. A hydroxyurea hatása 3-5 nap alatt érvényesül - ezért hetente maximum egyszer szabad a dózist változtatni.

Minden betegnek kis dózisu (50-100 mg/die) aspirint kell adni, akin nincs az anamnesisben nagy vérzés vagy aspirinintolerancia. Nagyobb dózisu kezelés nem ajánlott.

IFN-alpha adása reproduktív életkorú nők esetén indokolt. Dózisa hetente 4,5-27ME, átlagosan 3x3M E/hét (2C).

Kezelési lehetőségek

Vérlebcsojtás: azonnali eredményt nyújt, fenyegető komplikáció esetében igen eredményes. A diagnózis felállítását követően a cytoreduktív kezelés hatásának eléréséig feltétlenül szükség van rá. A beavatkozás a vérképnek és a klinikai állapotnak megfelelően ismételtető, akár hetente is.

Erythrocytapheresis sejtszeparátorral: azonnali eredményt nyújt, fenyegető komplikáció esetében igen hasznos. Erythrocytapheresist extrém magas Ht érték esetén végzünk, 60%-os haematokrit érték felett, így ugyanis a Ht érték csökkenése jóval nagyobb mérvű, mint vérlebcsojtással.

A vérlebcsojtás a vérképnek megfelelően ismételtető, krónikus alkalmazása esetén általában hetenként végezzük. Fiatal betegeken, akiknél korábban nem fordult elő thrombosis és nincs thrombocytosisuk sem, krónikus kezelésként is alkalmazható. Amennyiben a beteget csak phlebotomiával kezeljük, a thrombosis-gyakoriság 23% (HU-val 9%).

A tartós cytoreduktív kezelés

Hydroxyurea (HU) kezdeti dózisa az első héten 30mg/ttkg, majd a második héttől 15mg/ttkg naponta per os, osztott adagokban, átlagos napi adagja: 0,5-2g. A terápiás cél a Ht érték 45(férfi)-42(nő)-ra történő beállítása. A HU mellékhatásai: szájnálkahártya fekélyek, bőrpigmentáció, köröm elváltozások. A betegek csekély hányadánál alszárfekélyek, nausea, diarrhoea és alopecia jelentkezhet. Igen ritkán láz, illetve a májspecifikus enzimértékek patológiás eltérése is kialakulhat. Terhesség és lactatio alatt nem alkalmazható és kerülni kell használatát terhességet tervező fogamzókori nőknél is (II/C). A gyógyszer megaloblastos eltéréseket okoz, valamint enyhe anaemiát és fehérvérsejtszám csökkenést. Az MCV értéke a kezelés alatt emelkedik - ha ez az emelkedés elmarad, akkor ez azt jelenti, hogy a beteg nem veszi be a gyógyszert. A gyógyszer gyorsan hat, 3-5 nap alatt már változást okoz a vérképben. Túl gyakran nem szabad változtatni a HU dózist, mert ez nagy sejtszám fluktuációhoz vezethet. Az első 3 hónapban gyakorta kell a vérképet és a „májfunkciót” ellenőrizni. A thrombosisok gyakorisága az első két HU-val kezelt évben 9%. Az akut leukaemia kialakulásának gyakorisága 6-10% - kialakulását olyan betegeknél észleljük, akik több, mint 6 éve szednek HU-t. A csak phlebotomiával kezelt betegek leukaemiás transzformációs gyakorisága 6%.

Interferon- α polycythaemia vera-ban jelenleg nincs Magyarországon törzskönyveztve. Terhességben nagy rizikójú PV esetén feltétlenül szükséges az adása (II/C), hiszen ekkor minden egyéb cytoreduktív gyógyszer adása ellenjavallt. HU intolerancia esetén szintén interferon a válaszandó kezelés, egyéni méltányossági kérelem alapján beszerezhető. Adagolása általában 3x hetente 3ME IFN- α , subkután. Tartós alkalmazása 75-88%-ban eredményez haematológiai remissziót. A kívánt Ht értéket egy hónapon belül érjük 3x3ME interferon hatására. A fenntartó kezelés dózist a sejtszámok alakulása befolyásolja. Az interferon alfa pegylált formában történő adása az ideális.

Egyéb cytoreduktív gyógyszerek, amelyeket hydroxyurea mellékhatás esetén adhatunk: pl. a *busulphan*, valamint a *pipobroman*, ez utóbbi dózisa 1 mg/ttkg naponta. Egyéni importtal szerezhető be, Európában széles körben alkalmazzák. A busulphan adagja 3-6 mg/die.

Anagrelid alkalmazására rekrafter esetekben kerülhet sor, különösen extrém thrombocytosis esetén. Vérlebcsojtással kiegészítve krónikus kezelésre is alkalmas ezekben az esetekben. Napi 2x1 mg kezdő dózis ajánlható, a maximális dózis általában 4 mg naponta.

A **radiofoszfor** (^{32}P) alkalmazása kizárólag olyan idős betegeken jön szóba, akiknél a rendszeres kontrollvizsgálat és/vagy a rendszeres gyógyszerbevitel nem biztosítható és a várható élettartam kevesebb 10 évnél. Adása után az AML előfordulása 4,2%-os. Dózisa 2.3 millicurie/ m^2 a dózisa. Igen ritkán használjuk. Hatása hosszú hónapokig tart, évente 1x-2x kell ismételtetni.

Szupportív gyógyszerek

A ciklooxigenáz inhibitor gyógyszerek. Az *acetylsalicylsav* a mikrovaszkuláris thrombosis, erythromelalgia, TIA, fejfájás kezelésére, az ún. vasomotoros tünetek megszüntetésére igen eredményesen alkalmazható napi 50-100 mg-os dózisban. Napi 100 mg dózis felett a gasztrointesztinális vérzések gyakorisága emelkedett. Azok az antithrombocita gyógyszerek, amelyeknek nincs ciklooxigenáz gátló hatása, nem eredményesek, s hasonlóképpen nem használ a kumarin sem vasomotoros tünetek esetén.

Allopurinol adása emelkedett húgysav-szint esetén, valamint cytoreduktív kezelés megkezdésekor szükséges, ennek szokásos adagja 300mg-600 mg naponta.

Antihistamin szerek. Kínzó bőrviszketés esetén az alapbetegség megfelelő kezelésén kívül *antihistamin* adása (pl. cyproheptadin) és *H2 blokkoló* szer (pl. ranitidine) együttes adása javasolt. A szupportív kezelést a tünetek jelentkezésének megfelelően kell folytatni. Újabb szerotonin inhibitorokat is eredményesen használnak bőrviszketés kezelésére, pl. paroxetint, fluoxetint (10-20 mg/die).

Várható gyógyszer mellékhatások

A myeloszuppresszív kezelés (HU, busulphan, piporoman) mellékhatásaként rövid távú mellékhatásként *csontvelődepresszió* alakulhat ki (anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia). A másodlagos leukaemia incidenciájának valószínűsége PV-ban 6%-os myeloszuppresszív kezelés nélkül. A HU kezelés melletti *leukaemiás transzformáció* gyakoriságát illetően nem egységes a szakirodalom. A legtöbb tanulmány szerint 6-10%-os az előfordulás és talán a **HU kezelés** időtartamával arányos.

A postpolycythaemiás myelofibrosis kialakulása kizárólag a betegség fennállásának tartamától függ, eddigi adataink szerint a kezelés nem befolyásolja. A HU egyéb mellékhatása: bőrpigmentáció, bőrkiütés, körömdeformitás, szájuüregi fekélyek, ritkábban lichen planusra emlékeztető szájnyalvakahártya - és bőrtünetek, lábszárfekély, láz, májspecifikus enzimszint emelkedés.

Az *interferon-α* fontosabb mellékhatásai: a kezelés bevezetésekor influenza-szindróma lázzal, végtagfájdalommal, hidegrázással. Megkezdett kezelés mellett csontvelődepresszió alakulhat ki thrombocytopeniával, granulocytopeniával anaemiával. Hypertonia, psychosis, depresszió, étvágytalanság, fogyás jelentkezhet folyamatos kezelés mellett.

Az *aszpirin* kezelés mellékhatásaként gasztrointesztinális vérzés jelentkezhet.

Az *anagrelid* főbb mellékhatásai a fokozott oedemaképzés, cardiomyopathia, fáradtság, láz, palpitatio, fejfájás, csontvelői retikulin tartalom emelkedése.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Mivel nem megelőzhető betegségről van szó, primer prevenció nem lehetséges. Szűrővizsgálat nem költséghatékony.

Használható mutatók:

1. Az első tünet és/vagy panasztól a PV felismeréséig eltelt idő.
2. Az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és az ellátottak aránya.
3. A prognosztikai tényezők alapján a javasolt terápiás algoritmusok alkalmazásával kezelt betegek számának aránya.
4. A kezelés sikerességének mutatói: a kezelésre válaszolók aránya és teljes túlélés, valamint az alapbetegség szövődései miatt jelentkező mortalitás.
5. Az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya.
6. Az adott évben elhalálozott betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

Az irányelv bevezetésének feltételei

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából az ET ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (akkreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg az irányelvek vagy a protokoll bevezetését, alkalmazását. A helyi eljárásrendet - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződéses) figyelembe vételével.

A betegnek biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

IV. Rehabilitáció

IV. Gondozás

A betegek túlélése a kezelés és folyamatos gondozásnak is függvénye.

A PV-s beteg kezelése hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történhet, a kontroll vérvételt a területileg illetékes szakrendelőben is végezhetik. A PV-s beteg kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző haematológus vagy klinikai onkológus szakorvos felelős. Az adott terápiát haematológus vagy onkológus szakorvos rendelheti el.

Szükséges dokumentumok, bizonylatok

A beteg ambuláns jelentkezéseit az ambuláns lap és napló, az intézeti kezeléseit a kórlap, a lázlap, az ápolási dokumentáció és zárójelentés rögzíti, amely tartalmazza a beteg felvilágosítását, beleegyezését (aláírásával hitelesítve) a vizsgálatokba és kezeléseikbe. Minden vizsgálati eredményt, kezelést dokumentálni kell az ambuláns lapon vagy kórlapban (decursus, lázlap, ápolási napló). PV-s betegnél fel kell tüntetni a korábbi betegségeket, az első tünetek és panaszok jelentkezésének idejét, fizikális státusát. A beteg távozásakor javaslatot kell tenni az életmód, diéta és az otthon szedendő gyógyszerekre és konkrétan meg kell határozni a következő ellenőrző vizsgálat időpontját és a vényre felírt gyógyszereket.

VI. Irodalomjegyzék

1. Barosi G, Burgegard G, Finnazzi, Griesshammer M, Harrison C et al.: Response criteria for essential thrombocythaemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood 2009; 113:4829-33.
2. Spivak JL, Silver RT: The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. Blood 2008; 112:231-238.
3. Spivak JL.: Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The Phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. Ann.Intern Med 2010;152:300-306.

4. Tefferi A, Thiele J, Crazi A et al.: Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythaemia vera, essential thrombocytemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007; 110:1092-1097.

Kapcsolódó internetes oldalak

Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság honlapja - www.mhht.hu

www.update.com@201 OUpToDate

file://E:/UptoDate(Stanford)/PVThUptoDate.htm

file://E:/UptoDate(Stanford)/PVDgUptoDate.htm

VII. Melléklet

Az irányelv fejlesztés módszerei

A szakmai irányelv érvényessége: a megjelentétéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése.

A szakmai irányelv „Nemzeti Erőforrás Minisztérium által”-i kiadása, a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

Táblázatok

Az erythrocytosis főbb okai

Autonóm (nem fiziológias) EPO szint emelkedés

Erythropoetin-termelő tumorok

- Vesesejtes carcinoma
- Hepatocellularis carcinoma
- Haemangioblastoma
- Uterusfibrinoid

Erythropoetin termelő vesebetegségek

- Vesetranszplantáció utáni állapot

Fiziológias erythropoetin szint emelkedés

Hypoxia okozta EPO emelkedés

- Krónikus pulmonális betegség
- Jobb-bal szívshunt
- Alvási apnoe
- Masszív obesitas (Pickwick szindróma)
- Magas helyen történő tartózkodás
- Vörösvérsejt defektusok
- Kongenitális methemoglobinopathia egyes esetei
- Krónikus szénmonoxid mérgezés
- Kobalt

Őssejt és szomatikus mutáció okozta polycythaemia

- Polycythaemia rubra vera (PV)
- EPO receptor aktiváló mutációi
- Chuvash polycythaemia
- Methaemoglobinaemia
- Idiopathiás familiáris polycythaemia
- Magas oxigén affinitású haemoglobinok
- A 2,3-difoszfoglicerát (DFG) mutáz hiánya

Egyéb okok

- Androgén és egyéb anabolikus steroidok alkalmazása
- Rekombináns erythropoetin injekció alkalmazása (doping)

Relatív erythrocytosis (plazmavolumen koncentráció) okai

- Hányás
- Hasmenés
- Diuretikumok
- Izzadás
- Polyuria
- Hypodipsia
- Hypoalbuminemia
- Capillary leak szindróma
- Égés
- Peritonitis
- Hypertensio

Dohányzás
Ethanol abuzus

A Polycythaemia Vera Study Group diagnosztikus kritériumai

Major kritériumok

1. Emelkedett vörösvérsejt térfogat
Ffi: >36ml/ttkg
Nő: >32ml/ttkg
2. Artériás oxigén szaturáció >92%
3. Splenomegalia

Minor kritériumok

- Thrombocyta szám >400 000/ul
Fvsszám >12 000/ μ l*
GAPA-granulocita alkalikus foszfatát score >100*n
Szérum B12 szint >900pg/ml vagy szérum B12 kötőkapacitás >2 222pg/ml
A PV diagnózisa kimondható, ha mindhárom major kritérium teljesül vagy az első kettő (1., 2.) és a minor feltételek közül bármelyik kettő.

*Láz és infekció kizárandó

Ezta két minor kritériumot jelenleg nem használjuk általánosan

A WHO által javasolt polycythemia vera diagnosztikus kritériumok

Major kritériumok

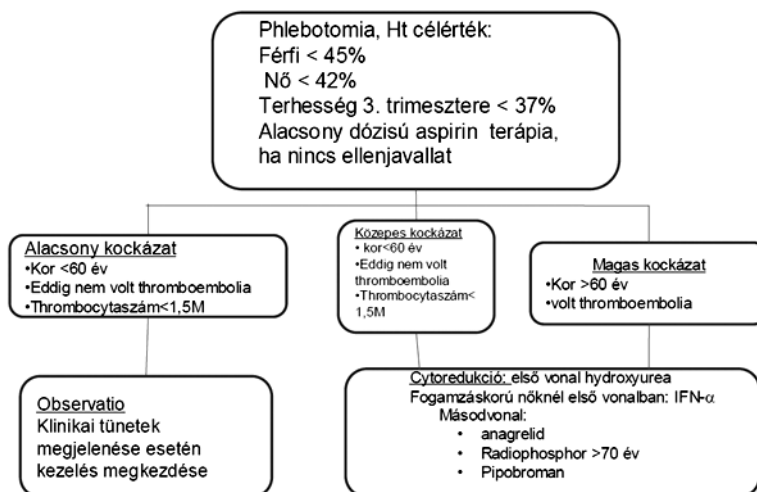
1. Hb ffi: >18,5g%, nő >16,5g% vagy egyéb emelkedett vörösvérsejt tömeget bizonyító evidencia
5. JAK2 617V>F vagy egyéb funkcionálisan egyenértékű mutáció - JAK2 exonl 2 mutáció jelenléte

Minor kritériumok

1. Csontvelő szövettan, mely mindhárom sejtvonalra vonatkozó prominens hypercellularitást mutat
2. Az erythropoetin szérum koncentrációja a normális referencia szintnél alacsonyabb
3. Endogén erythroid kolónia növekedés in vitro

A PV kezelésének algoritmusai

A Polycythaemia vera kezelése



ESSENTIÁLIS THROMBOCYTHAEMIA (ET)

I. Alapvető megfontolások

1. Az irányelv alkalmazási/érvényességi területe

A vezérfonal ajánlásait alkalmazni kell a hazai egészségügyi ellátó rendszer szintjein, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző, a minimum feltételeknek megfelelő intézményekben; a 18 év feletti ET-ban szenvedő betegek diagnosztizálása, vizsgálata, kezelése során.

1.1. A irányelv témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

Az essentiális thrombocythaemia előfordulásáról, felismeréséről, természetéről és kezeléséről szóló tudományos ismeretek - bizonyítékokon alapuló (EBM) - összefoglalása, valamint a diagnosztika és a terápia algoritmusának leírása.

A cél a betegek nagyobb remissziós aránya, vérképük normalizálása, hogy életminőségük jobb legyen és élettartamukat ne befolyásolja a betegség.

1.2. A vezérfonal célja

Közvetlen cél, hogy egységes diagnosztikus, terápiás irányelvek alkalmazásával az ET (BNO-D4730) betegek kezelési eredményei jobbak legyenek és kevesebb komplikáció lépjen fel. Fontos a betegek ellátásának egységesítése és a jelenlegi ellátásban tapasztalható egyenetlenség felszámolása. Az ellátás biztonságát és magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása szolgálja, amelyek eredményesek, költséghatékonyak és megfelelnek a szakma szabályainak, valamint a nemzetközi és hazai konszenzussal elfogadott szakértői álláspontnak (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás stb.) kidolgozásában.

1.3. A vezérfonal célcsoportjai (ellátottak és az irányvonalat alkalmazó ellátók köre, ellátási szint).

Ellátottak az ET célcsoportjai: az ET felfedezését elősegítő általános/rutin vagy szűrő jellegű vizsgálatokon résztvevő panasz-/tünetmentes személyek, továbbá az ET konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító (speciális) diagnosztikai célú beavatkozásokban, valamint az ET diagnózisa alapján akut ellátásban vagy krónikus gyógykezelésben részesülő betegek. Ellátók az irányelvekben szereplő diagnosztikus és terápiás tevékenységet végző valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében - különös tekintettel a hematológiai betegek ellátására szervezett centrumok/decentrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre.

Az ellátás valamennyi formájának speciális szempontja az ET kezelése mellett a betegség akut és krónikus szövődésének felismerése.

2. Definíciók

A krónikus myeloproliferatív betegségeket (CMPB) több alcsoportra oszthatjuk, melyek közül négy csoport jól definiálható: a krónikus myeloid leukaemia (CML), a polycythaemia rubra vera (PRV), a primer (osteo)myelofibrosis (OMF) és az essenciális thrombocythaemia (ET). A CML, a PRV és az OMF diagnózisának megállapítása jól definiált diagnosztikus és klinikai módszerekkel történik. Az ET diagnózisa *kizárásos diagnózis*: egyrészt a reaktív thrombocytosisok, másrészt a többi krónikus myeloproliferatív betegség kizárásán alapszik. Egyelőre sem cytogenetikailag, sem morfológiailag nem tudjuk az ET-t definiálni. Az ET olyan nem reaktív thrombocytosisos állapotot jelöl, amelynek háttérében sem más krónikus myeloproliferatív megbetegedés, sem myelodysplasiás szindróma (MDS) nem igazolható.

3. A betegség/állapot leírása

3.1. Kockázati és kiváltó tényezők

Patogenezis

Az ET klonális őssejt megbetegedés: klonalitását glukóz-6-foszfátdehidrogenáz enzim, valamint DNS és transcriptiók analízis vizsgálatokkal igazolták.

Sem a thrombopoetin (TPO), sem ennek receptora (c-Mpl) nem érintett az ET patogenezisében. Néhány ritka esetben leírták a c-Mpl gén mutációját. Az endogén megakaryocita colonia növekedés nem autokrin TPO stimuláció következménye. Az autoszomális familiáris essentiális thrombocythaemiában a TPO és c-Mpl gének mutációi okozzák a TPO mediált thrombocytosis.

ET-ban a TPO szint normális vagy kissé emelkedett lehet, a thrombocyták c-Mpl expressziója pedig csökkent.

3.2. Genetikai háttér

A betegség nem öröklődik, genetikai háttér a kialakulásában nem igazolt. Elkülönítendő a legtöbbször már gyermekkorban jelentkező autoszomális essentiális thrombocythaemia, melyet a TPO és c-Mpl gének mutációi okoznak.

3.3. Incidencla/Prevalencla/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

Az ET incidenciája 2,5/100 000 lakos/év, mely nemzetközileg átlagosnak tekinthető. Újabb adatok szerint az ET nem befolyásolja lényegesen a túlélést és ezért prevalenciája jóval nagyobb, mint a megállapított diagnózisok száma, becslések szerint 24/100 000 lakos. A magyarországi incidenciája 2008-ban 234 beteg.

3.4. Jellemző életkor és nem

A diagnóziskor a médian életkor 60 év. A betegeknek mintegy 20%-a fiatalabb 40 évnél. A nők predominanciája jellemző, a nő/férfi arány 2:1.

3.5. Panaszok, Tünetek, Általános jellemzők

Az ET-s betegek fele tünetmentes a betegség felismerésekor. A jellemző tünetek egyrészt a vazomotoros szindróma körébe tartoznak, másrészt manifeszt trombózással vagy vérzéssel jelentkeznek.

A *vazomotor szindrómás* manifesztációk: fejfájás, szédülés, syncope, atipikus mellkasi fájdalom, acralis paraesthesia, kínzó bőrvizketés, livedo reticularis, erythromelalgia, átmeneti látási zavarok. Tanulmányok igazolják a thromboxan dependens thrombocytá aktiváció és a következményes, erythromelalgia okozó artériás microvascularis thrombosis közötti korrelációt. Ezek a vazomotoros tünetek nehezen tolerálhatók, de általában nem veszélyesek és nagyon jól befolyásolhatók alacsony dózisú acetylsalicylsav kezeléssel (ASA). A betegek kis része rezisztens az ASA kezelésre és cytoereduktív terápia bevezetése válik szükségessé.

A *thrombosis* 9-22%, *vérzés* pedig 3-37%-ban fordul elő a diagnóziskor. A különböző nagy tanulmányokban 9 éves követéses vizsgálatban thrombosis a betegek 18%-ában, vérzés pedig a 4%-ban fordult elő.

A *thrombotikus események*: tranziens ischémiás attack (TIA), retinális artéria vagy véna elzáródás, coronaria occlusio, pulmonális embolia, véna hepatica és véna porta elzáródás, alsó végtag mélyvénás thrombosis, digitális ischaemia. A digitális ischaemia jelentkezik Raynaud fenoménnal és manifesztálódhat az ujjvégek nekrozisában is. Egyidejű orális kontraceptív terápia a thrombosisok arányát 3-5-szörösére emelheti.

A *vérzések szövődémei* különösen extrém magas emelkedett thrombocytá szám mellett gyakoriak (>1M), valamint 325mg-nál nagyobb ASA kezelés, illetve NSAID adása után. Az extrém thrombocytosisal járó esetekben gyakori a szerzett von Willebrand betegség. Cytoereduktív terápia bevezetése általában megszünteti a klinikai és a laboratóriumi eltéréseket.

A *posztoperatív thrombosis* és *vérzés* rizikója még a jól kezelt és/vagy adekvát thrombosis profilaxisban részesülő betegeken is nagy.

Az ET egyéb kórképekbe való *transzformációja* előfordul: akut myeloid leukaemia 0,6-5%-ban. Egyes megfigyelések szerint az AML-be történő transzformáció a több szerrel kezelt betegeken gyakoribb, de előfordul kezeletlen esetekben is.

Terhesség esetén gyakori (45%) a spontán abortus - ezt a gyakoriságot nem befolyásolja az ASA terápia. A terhesség alatt a thrombocytá szám jelentősen csökken ET-s betegeken, átlagosan megfelelődik. A terhességi szövődémei szignifikánsan gyakrabban jelentkeznek V617F JAK2 mutáció jelenléte esetén.

3.6. Prognózis

A legtöbb beteg életkilátása nem különbözik az azonos korú személyek életkilátásától. A morfológiailag és cytogenetikailag kivizsgált betegeken (ha a PRV, OMF, CML, MDS-t korrekten kizárták) a későbbi AML, illetve post-ET myelofibrosis kialakulása ritka: AML 2%-ban, MF 4%-ban jelentkezett. Egy nagy retrospektív tanulmány szerint 15 éves megfigyelés alatt 17%-ban következett be thrombosis. Thrombosis kialakulása gyakoribb a JAK2 pozitív betegek körében.

Rövidebb túlélésre lehet számítani a következő rizikófaktorok jelenléte esetén: anaemia, előrehaladott életkor, emelkedett leukocytá szám (>15 000), dohányzás, diabetes mellitus, lezajlott vénás thrombosis.

Egyszerűsített medián túlélés-bebecslése

Alacsony rizikójú csoport (életkor <60 év, fvs<15 000) - 25 év

Közepes rizikójú csoport (életkor >60 év vagy fvs >15 000) - 17 év

Magas rizikójú csoport (életkor >60 éves fvs>15 000) - 10 év

3.7. Érintett szervrendszer(ek)

Az ET szisztémás megbetegedés, manifesztációi artériás és vénás thrombosisban nyilvánulhatnak meg. Az érintett erek által ellátott szervek ischémiás károsodást szenvedhetnek, mely funkciókiesésben nyilvánul meg. A központi idegrendszer, a myokardium, a retina és a végtagok akrális része károsodik a leggyakrabban.

3.8. Gyakori társbetegségek

Egyéb betegségekkel való gyakori jellemző társulása nem ismert. Évtizedekig tartó megbetegedés, az előforduló társbetegségek megegyeznek a „normál populációban” előforduló kórképekkel.

4. Ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

1. ET gyanúja: akcidentálisan észlelt laboratóriumi eltérés vagy panaszok/tünetek jelentkezése
2. szakrendelés: anamnézis, fizikális vizsgálat, rutin labor és képalkotó diagnosztikai vizsgálatok)
3. Thrombocytosis differenciáldiagnosztika
4. Egyéb CMP betegségek kizárása
5. Kezelési terv (alternatívák)
6. Az ET-s beteg gondozása

II. Diagnosztikai eljárások

2.1. Anamnézis

A beteg panaszainak kezdetéről, panaszainak jellegét kérdezzük. Célzott kérdéseket teszünk fel az ET-ben előforduló vazomotoros tünetekre és panaszokra, korábban előfordult thrombosisra, vérzésre.

Fokozott figyelmet kell fordítani a korábbi és jelenlegi társbetegségeire, általános állapotára, gyógyszeresedési szokásaira. A foglalkozási és környezeti anamnézis elengedhetetlen. A családi anamnézisben a halmozódó betegségek, onkológiai és hematológiai betegségek előfordulása fokozottan explorálandó.

2.2. Fizikális vizsgálat

megtekintés, tapintás - lépnagyság, erythromelalgia, ujjhegynekrozis, neurológiai vizsgálat

2.3. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok és azok gyakorisága (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

2.3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

- a) vérkép vizsgálata: ismételt, konzervens thrombocytaszám emelkedés $>450\ 000/\mu\text{l}$, a vérkenet mikroszkópos vizsgálata alkalmas a leukoerythroblasztos vérkép, dacryocyták myelofibrosisra vagy csontvelői szolid tumor metasztázisra utalhat
- b) egyéb vérvételi paraméterek vizsgálata: süllyedés, CRP, se-vas, sTfR, ferritin, RF
- c) JAK2 vizsgálata: a betegek mintegy felében pozitív a V617F JAK2 mutáció - pozitívása segít a reaktív thrombocytosis elkülönítésében
- d) A BCR/ABL gén átrendeződés vagy a Philadelphia kromoszóma vizsgálata a CML differenciáldiagnózist teszi lehetővé
- e) csontvelőbiopszia (crista)- szövettani mintavétel szükséges a myelofibrosistól történő elkülönítésre
- f) a csontvelő citogenetikai vizsgálatával az 5q-szindrómát (MDS) zárhatjuk ki
- g) von Willebrand betegség szűrővizsgálat elvégzése azoknál a betegeken, akiknél a thrombocytaszám $>1\ \text{M}$

2.3.2. Képkötő vizsgálatok

Hasi ultrahang vizsgálatlal a lépnagyságot pontosabban meghatározhatjuk

2.3.3. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika

EKG vizsgálat, echokardiographia, végtagok és az abdominális erek Doppler sonographiás vizsgálata, sz.e. angiographia thrombotikus szövődmények esetén.

ET diagnózisa a WHO átdolgozott kritériumai alapján

1. Tartós thrombocytaszám növekedett $->450\ 000/\mu\text{l}$
2. A csontvelő szövettani vizsgálata főként a megakaryocyták sejtvonal proliferációját mutatja többségében nagy, érett megakaryocytákkal, a granulopoesis és az erythropoesis részéről sem fokozott proliferáció, sem balratolódás nem látszik.
3. A PRV, OMF, CML, MDS-t vagy egyéb myeloproliferatív betegséget definiáló WHO kritériumok nem teljesülnek
4. JAK2 617V $>F$ gén vagy egyéb klonális marker demonstrációja vagy klonális marker hiánya esetén reaktív thrombocytosis kizárása

III. Az ET kezelésének alapelvei

Csaknem minden esetben palliatív kezeléssel van szó, a betegség nem gyógyítható. A kezelés lehet tüneti (pl. ASA adása) vagy cytoreduktív. A betegeket több csoportba oszthatjuk aszerint, hogy milyen valószínűséggel alakul ki thrombotikus vagy vérzéses szövődmény. A betegek nagy részének várható élettartama normális. A következő szövődmények esetén alkalmazunk kezelést: Vazomotoros tünetek: kis dózisú salicylsavval könnyen kezelhető tünetek: 40-80 mg/nap po. a szükséges dózis (2C).

Thrombotikus események alacsony rizikójú betegeken viszonylag ritkák, nem tesznek szükségessé élethosszigan adott potenciálisan káros hatással is rendelkező gyógyszeres kezelést (2C). Kardiovaszkuláris rizikó fennállása esetén vagy extrém magas thrombocytaszám mellett cytoreduktív kezelés szükséges. A betegek 20%-ánál a diagnózis thrombotikus esemény alkalmával derül ki, a betegek 15%-nál pedig rekurrens thrombotosis észlelünk. Ezeknél a magas rizikójú betegeken indokolt (1B) a cytoreduktív gyógyszeres kezelés alkalmazása (tehát 60 év felett és/vagy lezajlott thrombotosis után).

A vérzéses szövődmények kevésbé gyakoriak és megelőzhetőek, ha az aspirin napi dózisa 80 mg/die alatt marad és kerüljük a NSAID-kat. Spontán vérzés jelentkezése esetén a szerzett von Willebrand kórt ki kell zárni.

- Az „**alacsony rizikójú**” **thrombocythaemiás** betegeket nem kell kezelni, esetükben elegendő a rendszeres kontrollvizsgálat (2C). Tünetek jelentkezése esetén alacsony dózisú aspirin adása javasolt, ez a kezelés „alacsony rizikójú” csoportba tartozó terheesség esetén is biztonsággal (opcionálisan) folytatható.

- A „**nagy rizikójú**” **betegeknek** cytoreduktív kezelésre van szükségük (1B). A thrombotosis valószínűsége ily módon jelentősen csökkenthető (3,6% vs. 24%). Jelen ismereteink szerint a hydroxyurea kezelés a legoptimálisabb lehetőség, az anagrelid kezeléssel összehasonlítva is kedvezőbb prognózist biztosít (thrombotosis rizikó 36 vs. 55%). A terápiás cél ebben a csoportban a $400\ 000/\mu\text{l}$ alatti thrombocytaszám elérése.

A kezelés lehetőségei

3.1. *Thrombocythapheresis* sejtszeparátorral: azonnali eredményt nyújt, fenyegető komplikáció esetében igen eredményes. Akkor alkalmazzuk, ha gyors thrombocytaszám csökkenést akarunk elérni, például műtétek előtt vagy aktuálisan fellépő thrombotosis, vérzés kezelésére. A beavatkozás a vérképnek és a klinikai állapotnak megfelelően ismételtethető.

3.2. *Tartós cytoreduktív kezelés* hydroxyureával, alpha interferonnal vagy anagreliddel történhet.

3.2.1. *Hydroxyurea* (HU) az elsőnek adandó gyógyszer ET-ban. Kezdeti dózisa 15 mg/kg naponta per os, osztott adagokban, a tlagos napi adagja: 0,5–2g. A tartós HU kezelés 24%-kal csökkenti a thrombotosis kialakulásának valószínűségét. A terápiás cél a thrombocytaszám 100 000 és 400 000/ μl között tartása, hogy a beteg nem legyen anaemiás vagy/és thrombocytopeniás. A HU mellé khatásai: szájnyalvályogok, bőrpigmentáció, köröm elváltozások. A betegek csekély hányadánál alszárfekélyek, nausea, diarrhoea és alopecia jelentkezhet. Igen ritkán láz, illetve a májspecifikus enzimértékek patológiás eltérése is kialakulhat. Terheesség és lactatio alatt nem alkalmazható és kerülni kell használatát terheesség tervező fogamzástörő nőknél is (2C). A gyógyszer megaloblastos eltéréseket okoz, valamint enyhe anaemiát és fehérvérsejtszám csökkenést. Az MCV értéke a kezelés alatt emelkedik – ha ez az emelkedés elmarad, akkor ez azt jelenti, hogy a beteg nem veszi be a gyógyszert. A gyógyszer gyorsan hat, 3–5 nap alatt már változást okoz a vérképben. Túl gyakran nem szabad változtatni a HU dózisát, mert ez nagy thrombocytaszám fluktuációhoz vezethet. Az első 3 hónapban gyakorta kell a vérképet és a „májfunkciót” ellenőrizni.

3.2.2. *Interferon- α* : ET-ban jelenleg nincs Magyarországon törzskönyveztve. Terheességben nagy rizikójú essentialis thrombocythaemia esetén feltétlenül szükséges az adása (2C), hiszen ekkor minden egyéb cytoreduktív gyógyszer adása ellenjavallt. HU intolerancia esetén szintén interferon a válaszandó kezelés, egyéni kérelem alapján beszerezhető. Adagolása általában 3x hetente 3ME IFN- α , subkután. Tartós alkalmazása 75–88%-ban eredményez haematológiai remissziót.

A thrombocytaszám egy hónapon belül megfelelődik heti 3x3ME interferon hatására. A fenntartó kezelés dózisát a thrombocytaszám alakulása befolyásolja. Az interferon alfa pegyláltformában történő adása az ideális.

3.2.3. Az anagrelidnek kettős hatása van: gátolja a csontvelői megakaryocita-proliferációt és -érést, valamint egyidejűleg thrombocytá antiaggregációs hatással is rendelkezik (a thrombocyták anti cyclikus AMP phosphodiesterase aktivitását befolyásolja). Hydroxyurea refrakter esetekben alkalmazandó. Kezdeti adagja 0,5 mg, mely napi 5 mg-ig emelhető. Szignifikánsan csökkenti a thrombocytaszámot és a thromboemboliás érszövődmények előfordulását. Mellékhatásként a csontvelői retikulín tartalom emelkedik és gyakrabban figyelhetjük meg myelofibrosis kialakulását (7% vs. 2%). Ezen kívül szerzett idiopathiás cardiomyopathia gyakoribb előfordulását is leírják.

3.2.4. *Egyéb cytoereduktív gyógyszerek*, amelyeket hydroxyurea mellékhatás esetén adhatunk: pl. a busulphan, valamint a pipobroman, ez utóbbi dózisa 1 mg/kg naponta. Egyéni importtal szerezhető be, Európában széles körben alkalmazzák.

A radiofoszfor (32P) alkalmazása kizárólag olyan idős betegeken jön szóba, akiknél a várható élettartam kevesebb 10 évnél. Adása után az AML előfordulása 4,2%-os. 2.3 millicurie/m² a dózisa. Ritkán használjuk.

3.3. Szupportív gyógyszerek

3.3.1. A *ciklooxigenáz inhibitor* gyógyszerek: Az acetylsalicylsav az erythromelalgia, a mikrovascularis thrombosis, TIA, fejfájás kezelésére, az ún. vasomotoros tünetek megszüntetésére igen eredményesen alkalmazható. Azok az antithrombocytá gyógyszerek, amelyeknek nincs ciklooxigenáz gátló hatása, nem eredményesek, s hasonlóképpen nem használ a kumarin sem vasomotoros tünetek esetén.

Allopurinol adása emelkedett húgysav-szint esetén, valamint cytoereduktív kezelés megkezdésekor szükséges, ennek szokásos adagja 300 mg-600 mg naponta.

Antihistamin szerek. Kínzó bőrvizketés esetén az alapbetegség megfelelő kezelésén kívül adása (pl. cyproheptadin) és *H2 blokkoló* szer (pl. ranitidine) együttes adása javasolt. A szupportív kezelést a tünetek jelentkezésének megfelelően kell folytatni.

A következő táblázatban a kezelés összefoglalva látható

Hiperakut	Akut			Krónikus	
	enyhe	közepes	súlyos		
Sürgősségi Thrombocy-tapheresis		aspirin	Thrombocytapheresis	- alacsony rizikó esetén aspirin - nagyrizikó esetén HU +/- aspirin-interferon (terhesség vagy HU intolerancia) - anagrelid (HU mellékhatás vagy refrakteritás) - pipobroman	Elsőrendű Másodrendű

3.4. Várható gyógyszer mellékhatások

A myeloszuppresszív kezelés mellékhatásaként rövid távú mellékhatásként csontvelődepresszió alakulhat ki. A másodlagos leukaemia incidenciája, amelynek valószínűsége ET-ban 2%-os nem változik hydroxyurea kezeléssel a nagy retrospektív tanulmányok szerint. A fibrotikus transzformáció valószínűsége 4%-os ET-ben és ezt a gyakoriságot az nemrég lezárt tanulmányok szerint az anagrelid és az interferon kezelés növeli.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Mivel nem megelőzhető betegségről van szó a primer prevencióval kapcsolatos indikátorok nem jönnek szóba. Szűrővizsgálat ebben a betegségben nem költséghatékony.

Használható mutatók:

1. Az első tünet és/vagy panasztól az ET felismeréséig eltelt idő.
2. Az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és az ellátottak aránya.
3. A prognosztikai tényezők alapján a javasolt terápiás algoritmusok alkalmazásával kezelt betegek számának aránya.
4. A kezelés sikerességének mutatói: a kezelésre válaszolók aránya és teljes túlélés, valamint az alapbetegség szövődményei miatt jelentkező mortalitás.
5. Az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya.
6. Az adott évben elhalálozott betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

Az irányelv bevezetésének feltételei

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából az ET ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat - mindenkor hatályos - rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (akkreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg az irányelvek vagy protokoll bevezetését, alkalmazását. A helyi eljárásrendet - a jelen ajánlások felhasználásával - az adott intézmény készülsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződés) figyelembe vételével.

A betegnek biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

Szükséges dokumentumok, bizonylatok

A beteg ambuláns jelentkezéseit az ambuláns lap és napló, az intézeti kezeléseit a kórlap, a lázlap, az ápolási dokumentáció és zárójelentés rögzíti, amely tartalmazza a beteg felvilágosítását, beleegyezését (aláírásával hitelesítve) a vizsgálatokba és kezelésekre. Minden vizsgálati eredményt, kezelést dokumentálni kell az ambuláns lapon vagy kórlapban (decursus, lázlap, ápolási napló).

ET-s betegnél fel kell tüntetni a korábbi betegségeket, az első tünetek és panaszok jelentkezésének idejét, fizikális státusát. A beteg távozásakor javaslatot kell tenni az életmód, diéta és az otthon szedendő gyógyszerekre és konkrétan meg kell határozni a következő ellenőrző vizsgálat időpontját és a vényre felírt gyógyszereket.

Felelős személy

Az ET-s beteg kezelése hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történhet, a kontroll vérvételt a területileg illetékes szakrendelőben is végezhetik. Az ET-es beteg kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző hematológus vagy klinikai onkológus szakorvos felelős. Az adott terápiát hematológus vagy onkológus szakorvos rendelheti el.

VI. Irodalomjegyzék

1. Barosi G, Burgegard G, Finnazzi, Griesshammer M, Harrison C et al.: Response criteria for essential thrombocythaemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*, 2009; 113:4829-33.
2. Spivak JL: Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The Phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med* 2010;152:300-306.
3. Tefferi A, Thiele J, Crazi A et al.: Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-1097.

Kapcsolódó internetes oldalak

Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság - www.mhht.hu
file://E:/UptoDate(Stanford)/ETThUptoDate.htm

VII. Melléklet

Az irányelvjelölés módszerei

A szakmai irányelv érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése.

A szakmai irányelv „Nemzeti Erőforrás Minisztérium által”-i kiadása, ily módon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadmányozói jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.

A szakmai irányelv érvényessége: 2014. június 30.
