

TUDNIVALÓK A CML DIAGNÓZISÁRÓL



MIT JELENT EZ A DIAGNÓZIS?



A CML-RŐL

A krónikus mieloid leukémia (röviden: CML) a vérképzőszervi daganatok egy típusa. Általában hónapok vagy évek alatt alakul ki.¹ Jellemzője, hogy a szervezet túl sok fehérvérsejtet állít elő, melyek idővel felhalmozódnak a vérben.¹ Az elmúlt két évtizedben jelentős előrelépések történtek a kezelés terén, ezeknek köszönhetően a CML-lel élők kilátásai javultak, a legtöbb betegnél a várható élettartam is nőtt, illetve nagyon jó életminőség tartható fenn.¹

MIÉRT ALAKULT KI NÁLAM CML? AZ ÉLETSTÍLUSOMNAK KÖSZÖNHETEM A BETEGSEGET?

A CML-t egy genetikai hiba – más szóval mutáció – okozza. Más, örökölhető mutációktól eltérően a CML hátterében meghúzódó mutáció nem veleszületett, hanem valamikor az élet során alakul ki² – ezt az orvosok „szerzett genetikai eltérés”-nek nevezik.³ Egyelőre még nem tudjuk, mi okozza az említett mutációt.⁴ Ezért nem egyértelmű, miért alakul ki egyes embereknél CML.

A DIAGNÓZIS ELŐTT AZT GONDOLTAM, HOGY A ROSSZ-INDULATÚ DAGANAT TÖMÖR CSOMÓK FORMÁJÁBAN JELENTKEZIK. HOGYAN LEHET DAGANAT A VÉRZEN?

Vérünket a plazmának nevezett folyadék és különféle típusú sejtek (és úgynevezett alakos elemek) alkotják. A vörösvértestek hemoglobint tartalmaznak, és az a feladatuk, hogy oxigént juttassanak el szervezetünk minden szövetéhez. A vérelemek (ezek sejtöredékek) a vérrögképződésért (a véralvadásért) felelősek, például akkor, ha megvágja magát. A fehérvérsejtek többek között a fertőzésektől védik a szervezetünket. Az említett véresejtek, alakos elemek a csontvelőben képződnek és mindegyik egyetlen fajta sejtől – a hemopoetikus őssejtől – ered. Normál körülmények között valamennyi sejtünk 23 pár kromoszómát tartalmaz. A CML-re az jellemző, hogy a 9-es és a 22-es kromoszómáról kis darabok letörnek, majd kicserélődnek, így létrejön a 22-es kromoszóma egy rövidebb verziója, melyet Philadelphia-kromoszómának hívunk.⁵ A genetikai információ kromoszómák között végbemenő kicserélődése a *BCR-ABL* nevű új gént eredményezi, mely a CML kiváltója.³ A *BCR-ABL* gén megzavarja a fehérvérsejtek képződését és számuk kontroll nélküli növekedését okozza.

VAN ARRA BÁRMI ESÉLY, HOGY ÖRÖKLI VAGY ELKAPJA TŐLEM VALAKI MÁS A CML-T?

Nem, nincsen. A *BCR-ABL* gén mindössze a csontvelőben és a vérsejtekben van jelen, az ivarsejtekben és testünk más sejtjeiben nem található meg. A genetikai módosulás (mutáció) az élet folyamán következett be és nem öröklődik.¹ Továbbá a CML-t nem lehet mástól elkapni, ugyanis nem fertőző betegség.

HOGYAN IDÉZI ELŐ A CML-T A GENETIKAI MÓDOSULÁS?

A *BCR-ABL* gén egy kóros enzim – a Bcr-Abl tirozin-kináz – termelődését eredményezi. Ez az enzim „utasítja” a CML-sejteket féktelen osztódásra a csontvelőben.³

A CML-sejtek felszaporodnak a csontvelőben, kiáramlanak a vérbe, megnövelik a fehérvérsejtszámot, valamint eltömítenek egyes szerveket, például a lépet. Ezenkívül a CML-sejtek hosszabb ideig osztódnak és élnek, mint a normális fehérvérsejtek.³



A DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSOKOR MINDÖSSZE FOGYTAM ÉS ÉJSZAKA IZZADTAM, DE NEM ÉREZTEM MAGAM BETEGNEK. VAN TÖBB EGYÉB, A CML DIAGNOSZTIZÁLÁSÁT SEGÍTŐ TÜNET, MELYRŐL ÉRDEMES TUDNOM?

Noha a CML-lel élő betegek mintegy 50%-a nem észlel semmilyen tünetet a diagnózis előtt⁶, van néhány gyakori panasz és tünet, melyek jelezhetik a CML fennállását. CML-re utaló panasz, tünet például az éjszakai verejtékezés, a fáradtság, a láz, az étvágytalanság és a tisztázatlan eredetű fogyás. Egyesek étkezéskor jelentkező korai teltségérzésről számolnak be, melyet a lép megnagyobbodása okoz. Különösen magas fehérvérsejtszám mellett előfordulhat látászavar, fejfájás és légszomj.⁷ Ha túl nagy a CML-sejtek mennyisége, ezzel párhuzamosan csökken más véralkotók, így a vörösvértestek és a vérlemezkék száma. A vörösvértestszám csökkenése vérszegénységhez vezet, ennek tünete a légszomj, a szédülés, a fáradtság és a sápadtság. A vérlemezkék számának csökkenése azt eredményezheti, hogy nyilvánvaló ok nélkül lép fel vérzés vagy alakul ki véraláfutás.

MILYEN A CML LEFOLYÁSA?

A CML lefolyása három szakaszra (fázisra) tagolódik: krónikus szakasz (más néven korai stádium), felgyorsult (akcelerált) szakasz és blasztos szakasz (más néven blasztos krízis).

A felgyorsult és blasztos szakaszra együttesen a betegség „előrehaladott fázisa”-ként hivatkozunk. Fontos megjegyezni, hogy a legtöbb beteg a diagnózis megállapításakor a krónikus szakaszban van.⁸ Náluk általában enyhék a tünetek, olykor nincsenek is tünetek – ez azt jelenti, hogy folytathatják hivatásuk gyakorlását.

Igen ritkán fordul elő, hogy a krónikus szakaszban diagnosztizált betegség a blasztos fázisba súlyosbodik.³ A krónikus fázisban diagnosztizált betegek rendszerint nagyon jól reagálnak a modern gyógyszerekre, valamint kiváló kilátásaik vannak az élettartam és az életminőség tekintetében.¹



MI TÖRTÉNIK, HA SÚLYOSBODIK A BETEGSÉGEM?

A CML súlyosbodásának oka, hogy megnő a blasztoknak nevezett éretlen fehérvérsejtek aránya a vérben. Amikor a blasztok aránya a vérben eléri egy bizonyos szintet, a CML az előrehaladottabb stádiumokba – a felgyorsult és a blasztos fázisba – súlyosbodik.

Ekkor a krónikus szakaszra jellemző tünetek, úgymint a fáradtságérzés, fogyás, éjszakai verejtékezés gyakoribbá és súlyosabbá válnak.^{3,7} Ezenkívül az egészséges fehérvérsejtekhez képest a blasztok kevésbé képesek védekezni a fertőzések ellen, ezért fogékonyabbá válhat a fertőzésekre és gyakrabban lehet lázas.³ A CML előrehaladott stádiumaiban intenzívebb kezelésre van szükség. Mindazonáltal a modern gyógyszereknek köszönhetően a CML-betegek zöménél nem súlyosbodik a betegség az előrehaladott fázisokba.

HOGYAN DIAGNOSZTIZÁLJÁK A CML-T?

Mivel a krónikus szakaszban lévő CML esetén sokszor hiányoznak a nyilvánvaló tünetek, a diagnózis gyakran egy más okból kért vérvizsgálat eredménye alapján merül fel.¹ Akkor gyanítható CML, ha magas a vérben mérhető fehérvérsejtszám. További laborvizsgálatokra van szükség a különféle sejtek, például a fehérvérsejtek és a vérlemezkék szintjének, típusainak meghatározásához.¹ A laboratóriumi vizsgálatok jelzik a CML-t, a pontosabb diagnózis érdekében azonban csontvelő-vizsgálat is szükséges, hogy kiderüljön, kimutatható-e Philadelphia-kromoszóma.⁷

HOGYAN MÉRIK A TERÁPIÁS VÁLASZT?

A CML-kezelésre adott válasznak három szintje van. Az orvos először az úgynevezett hematológiai válasz mérésével meghatározza, hogy a beteg vérképe normális-e.³ A válasz következő szintjét citogenetikai válasznak hívjuk. Az elsődleges cél az, hogy ne maradjon egyetlen olyan sejt sem a csontvelőben, mely Philadelphia-kromoszómát tartalmaz. Ez fontos eredmény, mert ennek elérésekor nagymértékben csökken annak a valószínűsége, hogy a betegség előrehaladottabb szakaszba súlyosbodik.³ A terápiás válasz harmadik szintje a molekuláris válasz. Ezt érzékeny molekuláris vizsgálattal (az úgynevezett PCR-vizsgálattal) méri az orvos, és kulcsfontosságú a CML terápiájában.³



MILYEN KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK ÁLLNAK A CML-BETEGEK RENDELKEZÉSÉRE?

A tirozin-kináz-gátlóknak (TKI-knek) nevezett célzott hatású gyógyszerek 2001-es bevezetésével jelentősen bővült a CML terápiás palettája.⁹ E készítmények a Bcr-Abl tirozin-kináz működésének gátlásával fejtik ki hatásukat.³ Jelenleg öt, egymástól kissé különböző TKI (hatóanyag) van forgalomban.¹⁰ Ezek közül három használható az újonnan diagnosztizált betegek első vonalbeli kezelésére. Ha az első vonalbeli készítmény nem hatásos, vagy ha túl sok mellékhatása jelentkezik, át lehet térni egy második vonalbeli kezelésre.³

MEDDIG TART A TKI-KEZELÉS?

Más daganatos betegségek kezelésétől eltérően a CML-betegeknek egész életükben folytatniuk kell a kezelést. Még abban a gyakori esetben is, amikor nincsenek tünetek, fontos, hogy gyógyszeres kezeléssel féken tartsuk a CML-sejteket.¹⁰ Mindamelllett néhány betegnél, akik stabil, mély molekuláris választ érnek el, szóba jöhet a TKI-terápia elhagyása.^{11,12} Mély molekuláris válaszról akkor beszélünk, amikor a *BCR-ABL* gén már csak nagyon kis mennyiségben van jelen a vérben, vagy már egyáltalán nem mutatható ki a jelenleg alkalmazott vizsgálmódszerek érzékenységi szintjén.¹³

A TIROZIN-KINÁZ-GÁTLÓKON KÍVÜL VAN BÁRMILYEN MÁS KEZELÉSI MÓD?

Más lehetőségek is léteznek a CML kezelésére. Az egyik ilyen lehetőség az interferon-alfa. Még nem pontosan tisztázott ennek a gyógyszernek a hatásmódja, de annyi bizonyos, hogy az immunrendszert szabályozza.¹⁶ Az interferon-alfa-terápia választásakor lényeges szempont, hogy várandós, illetve terhességet tervező nőknél is alkalmazható.¹³ Egy másik kezelési lehetőség az allogén őssejt-átültetés. Ez a kezelési forma harmadik vagy negyedik vonalbeli lehetőségként azok számára javasolt, akik nem reagálnak jól kettő vagy több TKI-re.¹⁰ Fontos tudni, hogy az őssejt-transzplantáció a CML blasztos szakaszában lehet sikeres.¹⁵



SZÓJEGYZÉK

AKCELERÁLT FÁZIS

A CML felgyorsult szakasza, amikor a csontvelőben levő éretlen fehérvérsejtek számának növekedésével egyre nyilvánvalóbbá válnak a betegség tünetei. A legtöbb betegnél nem halad előre eddig a fázisig a CML.

BCR-ABL GÉN

A *BCR-ABL* gén jelenléte a CML-sejtekre jellemző, egyedi vonás. Két másik gén, a BCR és az ABL összeolvadásából jön létre, ezek normál körülmények között külön-külön egységet képeznek a genetikai kódon belül. A gének egyesülésekor a bennük foglalt utasítások megváltoznak. A CML-betegben kimutatható, *BCR-ABL* gént hordozó sejtek rendellenes módon viselkednek.

BLASZTOS FÁZIS

A CML e szakaszában az éretlen fehérvérsejtek szintje elég magas lesz ahhoz, hogy megtöltsék a csontvelőt, és csökkentse más vérsejtek termelését. A vérsejtek hiányából eredő tünetek nyilvánvalóbbak, és ez az állapot jobban hasonlít az akut leukémiára. A legtöbb betegnél nem halad előre eddig a fázisig a CML.

CSONTVELŐ

A csontvelő a csont belsejében található lágy szövet. Össejteket tartalmaz, melyek az új vérsejteket előállításáért felelősek.

KROMOSZÓMA

A genetikai kód nagyon hosszú. Ahhoz, hogy elérjen testünk minden sejtjében, a kromoszómáknak nevezett, kifinomult felépítésű szerkezetekbe szerveződik.

KRÓNIKUS FÁZIS

A CML krónikus szakaszában (fázisában) a legstabilabb a betegség, ekkor lassan halad előre. A betegek zöme a diagnózis megállapításakor a krónikus fázisban van, ebben a stádiumban a legkönnyebb a kezelés.⁸

GÉNEK

A gének a genetikai kód önálló egységei. Minden gén egy bizonyos „viselkedésre” utasítja a sejtet. Különbözőképpen lehet kiolvasni a genetikai utasításokat, ezért van olyan sokféle típusú sejtünk.

POLIMERÁZ-LÁNCREAKCIÓ (PCR)

A polimeráz-láncreakcióval (rövidítése: PCR) egy bizonyos gén mennyisége mérhető. Az orvosok ezzel a vizsgálóeljárással mérik a jelen lévő *BCR-ABL* gén mennyiségét a molekuláris válasz ellenőrzéséhez.

VÉRLEMEZKÉK

A vérelemek (trombociták), feladatuk a vérzés előállítására a véralvadás folyamata révén.

LÉP

A lép a has bal felső részén elhelyezkedő szervünk. Normál körülmények között nem tapintható, mert kicsi, és a bordák alatt helyezkedik el. Segít a fertőzések leküzdésében, és szabályozza a vérsejtek szintjét. A lép a vér szűrésével eltávolítja az öreg vagy sérült vörösvértesteket.

ÖSSEJT

Az össejtek termelik a többi sejtípust.

TIROZIN-KINÁZ-GÁTLÓ (TKI)

A tirozin-kináz-gátlók (tirozin-kináz-inhibitorok, rövidítve: TKI-k) a CML kezelésére szolgáló gyógyszerek egy típusát képviselik. A leukémiasejtekben lévő *BCR-ABL* gén hatását gátolják.

FEHÉRVÉRSEJTEK

Ez a sejtszövet az immunrendszer részét képezi, tagjai segítenek a fertőzések és más betegségek leküzdésében. A csontvelői össejtek termelik őket.

IRODALOM

1. NHS Choices 2016 <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-myeloid-leukaemia/> Letöltve 2017 novemberében. 2. American Cancer Society <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html> Letöltve 2017 novemberében. 3. Negrin RS, Schiffer CA. Patient education: Chronic myeloid leukemia (CML) in adults (Beyond the Basics). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-myeloid-leukemia-cml-in-adults-beyond-the-basics-4>. Nambiar M, Raghavan SC. How does DNA break during chromosomal translocations? *Nucleic Acids Research*. 2011; 39 (14), 5813–5825. 5. Salese S, Verfaillie CM. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 2002; 2, 8547–8559. 6. National CML Society <http://nationalcmlsociety.org/node/63> Letöltve 2017 novemberében. 7. Cancer Research UK <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/chronic-myeloid-leukaemia-cml> Letöltve 2017 novemberében. 8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007; 370 (9584), 342–350. 9. Henk HJ, Wolij M, Shapiro M, et al. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment. Patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. *Clinical Therapeutics*. 2015; 37 (1), 737–747. 10. Bloodwise <https://bloodwise.org.uk/info-support/chronic-myeloid-leukaemia/treatment> Letöltve 2017 novemberében. 11. Hughes TP, Ross D. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128 (1), 17–23. 12. Saussele S, Ritzer J, Hochhaus A et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30, 1638–1647. 13. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/interferon-alpha> Letöltve 2017 novemberében. 14. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/targeted-biological-therapies/targeted-biological-therapies-explained/monitoring-response.html> Letöltve 2017 novemberében. 15. Macmillan 2014 <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/interferon-alpha> Letöltve 2017 novemberében. 16. Talpaz M, Mercer J, Hehlmann R. The interferon-alpha revival in CML. *Ann Hematol*. 2015 94(Suppl 2), S195–S207.

Készült a Novartis Hungária Kft által a Magyar Onkohematológiai Betegkért Alapítvány ajánlásával.

Ez a betegájékoztató általános információkat tartalmaz a CML-lel kapcsolatban. Tekintettel arra, hogy a betegségnek a lefolyása, az egyes betegek sajátosságainak megfelelő életmód, táplálkozás egyedileg eltérő lehet, kiemelten fontos az Ön számára, hogy bármilyen életmód-változtatást előzetesen a kezelőorvosával egyeztessen. Személyes egészségügyi állapotára vonatkozó minden kérdésben szíveskedjen kezelőorvosához fordulni. Kérjük, olvassa el az Ön által szedett gyógyszerhez mellékelt hivatalos betegájékoztatót.

Lektoráló orvos neve: Dr. Szombath Gergely • www.onkohemat.hu • www.facebook.com/onkohemat.hu • HU1912778012 • Lezárás dátuma: 2019. 12. 03.

JOGI NYILATKOZAT

A MOHA hiteles információk közlésére törekszik, de azok időszerszerűségével, érvényességével, teljességével kapcsolatban, illetve a tájékoztatóból fakadó esetleges károkért felelősséget nem vállal. Felhívjuk a figyelmét, hogy anyagaink kizárólag tájékoztató és ismeretterjesztő jellegűek, így nem adhatnak választ minden olyan kérdésre, amely egy adott betegségével, kezelésével vagy más témával kapcsolatban felmerülhet, és nem pótolhatják az orvosokkal, gyógyszerészekkel vagy más egészségügyi szakemberekkel való személyes találkozást, beszélgetést és gondos kivizsgálást.