

Toimittanut: **Tiina Pelkonen**, Unionimedia Oy

Kirjoittajat:

Perttu Koskenvesa, LL, kliinisen hematologian erikoislääkäri, HYKS

Satu Mustjoki, LT, kliinisen kemian erikoislääkäri, HYKS

Sisällysluettelo

Mikä on KML on ja miten se diagnosoidaan

- Yleisyys
- Syntymekanismi
- Oireet diagnoosivaiheessa
- Taudin vaiheet

KML:n diagnosointiin liittyvät tutkimukset

- Verenkuvalöydökset
- Luuydintutkimukset
- G-raita-kromosomitutkimus
- FISH-tutkimus
- PCR tutkimus
- Muut tutkimukset

KML:n hoito

- Hoitovastemääritelmät
- Hoitosuositus
- Tyrosiinikinaasin estäjähoito
- Lääkkeen annostelu

Hoidon seurannassa tehtävät tutkimukset

- Lääkeainepitoisuuden määrittäminen verestä
- Mutaatiotutkimukset
- Yleistä seurantakäytännöistä
- Hyvän hoitovasteen saaneilla erinomainen ennuste

Tyrosiinikinaasin estäjähoitoon liittyvät sivuvaikutukset

- Oireet hoito- ja seurantavaiheessa
- Käytettävien termien selitykset
- Sivuvaikutusten syyt
- Haittavaikutusten viisiportainen asteikko
- Haittojen arviointi
- Yhteistyö lääkärin kanssa

Haittavaikutusten ja sivuoireiden hoito

- Verenkuvamuutokset
- Ei-hematologiset haittavaikutukset ja sivuoireet
- Hedelmällisyys

Hoidon seuranta

- Verikokeet
- Luuydinnäytteet

Muut KML:n hoidot

- Hydroksiurea
- Alfa-interferoni
- Allogeeninen kantasolujensiirto

Tutkimusta tehdään koko ajan

Kroonisen myeloosin leukemian historiaa

- Tutkimusmenetelmät kehittyvät
- Philadelphia-kromosomi löydetään
- Miten hoito on kehittynyt
 - Kilpirauhasen poisto
 - Arsenikki
 - Bentseeni
 - Sädehoito
 - Pernan poisto
 - Sinappikaasujohdokset
 - Busulfaani

Mikä on KML ja miten se diagnosoidaan

KML eli krooninen myeloosin leukemia on veren valkosolujen pahanlaatuinen sairaus. Nimi kuvaa sairauden keskeistä ilmiötä eli jatkuvaa ja hitaasti lisääntyvää liuskatumaisten valkosolujen ylimäärää veressä.

Yleisyys

Suomessa todetaan vuosittain 45–50 uutta KML-tapausta. Se tarkoittaa yhtä sairastunutta väestön 100 000 ihmistä kohden. Ilmaantuvuus on sama myös muualla Euroopassa ja Pohjoismaissa, eikä se ole muuttunut viimeisten vuosien tai vuosikymmenien aikana.

Suomessa KML:aa sairastavia on arviolta 500 (v. 2010). Määrä tulee lisääntymään vuosittain, koska parantuneen hoidon ansiosta valtaosa elää sairautensa kanssa pitkään. Vaikka ilmaantuvuus ei lisäännä, tulee sairauden esiintyvyys lisääntymään huomattavasti. Vuonna 2050 arvioidaan potilaita olevan viisinkertainen määrä nykyiseen verrattuna. Vain pieni osa kuolee KML:an.

KML todetaan keskimäärin 55-vuotiaana. Suurin osa uusista sairastuneista sijoittuu 40–70 ikävuoden välille. Lapsilla KML on erittäin harvinainen. Tauti on miehillä hieman yleisempi kuin naisilla – noin kolmesta sairastuneesta miestä kymmentä naista kohden. Syytä tähän ei tiedetä.

Syntymekanismi

Vaikka ei tiedetä miksi KML syntyy, tiedetään kyllä *miten* se syntyy. Tiedossa on KML:n molekyyli-tason syntymekanismi eli mikä soluissa on mennyt vikaan ja aiheuttanut niiden muuttumisen leukemiasoluiksi. Miksi juuri tietty henkilö sairastuu KML:an, ei ole tiedossa. Syytä on turha etsiä esimerkiksi elämäntavoista.

Taudin taustalla on elämän aikana tapahtunut perimän muutos luuytimen verisoluja muodostavissa kantasoluissa. Tällöin kahden normaalin kromosomin 9 ja 22 osien välillä tapahtuu siirtymä eli translokaatio. Tämä synnyttää niin sanotun Philadelphia- eli Ph-kromosomin, jota ei tavata terveillä ihmisillä.

Siirtymän seurauksena tietyt kromosomeissa olevat geenit päätyvät toistensa lähelle, ja muodostuu *BCR-ABL*-yhdistelmägeeni. Se tuottaa poikkeavaa valkuaisainetta eli bcr-abl-tyrosiinikinaasia. Tämä valkuaisaine vapauttaa ne luuytimen solut, joissa se esiintyy, normaalista, tarkasti kontrolloidusta solutuotannon säätelystä. Ne pystyvät silloin jakautumaan ja tuottamaan jatkuvasti uusia valkosoluja.

Luuytimen solumäärä lisääntyy ensin huomattavasti, jonka seurauksena veren valkosolumäärä alkaa lisääntyä. Verenkiertoon pääsee myös varhaismuotoisia soluja merkinä solutuotannon kiihtymisestä. Kroonisessa vaiheessa luuytimen ja veren leukemiasoluista valtaosa on kypsiä valkosoluja, jotka pystyvät vielä toimimaan normaalisti.

Jos tautia ei hoideta, syntyy perintöainekseen hiljalleen uusia muutoksia, joiden seurauksena solut alkavat jäädä epäkypsemmiksi ja lopulta hyvin epäkypsiksi blastitason soluiksi. Tästä kerrotaan enemmän kohdassa taudin vaiheet.

Oireet diagnoosivaiheessa

Nykyisin useimpien KML- potilaiden tauti todetaan sattumalta, kun poikkeavan verenkuvan syytä selvitetään. Tällöin tautiin liittyviä oireita on harvoin.

KML:an liittyviä oireita voivat olla *normaalista poikkeava väsymys, hikoilu, lämpöily ja tahaton painonlasku. Suurentunut perna saattaa tuntua kylkiluiden alapuolella ja aiheuttaa vasemmanpuoleisen ylävatsan täyteläisyyttä tai kipua.*

Kiihtyneessä vaiheessa ja blastikriisissä voi oireina olla lisäksi *verenvuotoa esimerkiksi nenästä ja limakalvoilta, mustelmia, kuumeilua ja luukipuja.* Pelkästään oireiden perusteella ei taudin vaihetta voi määrittää. KML:n aiheuttamat soluarvomuutokset muovaavat oirekuvaa.

Taudin vaiheet

KML:n rauhallisessa, **kroonisessa vaiheessa** on luuytimen ja veren valkosolujen määrä lisääntynyt. Solut ovat pääasiassa kypsiä soluja. Oireettoman vaiheen kesto on arviolta muutamia vuosia. Valtaosa potilaista diagnosoidaan kroonisessa vaiheessa.

Kiihtyneessä eli akseleraatiovaiheessa epäkypsien solujen määrä lisääntyy. Vauhti, jolla aina uusi tytärsolusukupolvi tuotetaan, kiihtyy entisestään. Kun perintöaines jakautuu yhä vauhdikkaammin, kasvaa uusien mutaatioiden ja kromosomimuutosten syntymisen riski.

Ilman hoitoa tilanne johtaa muutamien kuukausien kuluessa taudin kolmanteen vaiheeseen eli **blastikriisiin**. Silloin suuri osa luuytimen ja veren soluista on hyvin epäkypsiä blastisoluja, ja normaalien verisolujen tuotanto on vähentynyt voimakkaasti. Tila vastaa akuuttia leukemiaa ja johtaa hoitamattomana kuolemaan viikoissa. Vuosittain vain muutaman uuden potilaan sairaus on kiihtyneessä vaiheessa silloin, kun se diagnosoidaan. Suoraan blastikriisissä diagnosoidaan vuosittain vain yksittäisiä potilaita.

Hoidon tärkeimpänä tavoitteena on estää taudin eteneminen kroonisesta vaiheesta edenneisiin vaiheisiin. Kroonisessa vaiheessa hoitotulokset ovat erinomaiset, mutta edenneissä vaiheissa sairauden biologisessa pohjassa on tapahtunut muutoksia siinä määrin, että hyvän hoitovasteen todennäköisyys laskee huomattavasti. Nykyisillä tyrosiinikinaasin estäjälääkityksillä pystytään taudin eteneminen blastikriisiin estämään yli 90 prosentilla sairastuneista.

KML:n diagnosointiin liittyvät tutkimukset

KML diagnosoidaan verenkuv- ja luuydintutkimusten perusteella. Seuraavissa kappaleissa nämä tutkimukset kuvataan tarkemmin. Eri tutkimusten avulla halutaan varmistua, että kyseessä on KML, jotta hoito voidaan suunnata oikeaan tautiin.

Verikokeista vastaukset ovat yleensä käytettävissä samana tai seuraavana päivänä, mutta luuydintutkimusten ja erityisesti kromosomitutkimusten tulosten saaminen voi viedä viikkoja. Verikokeista ja luuytimen mikroskooppitutkimuksesta saatu tieto riittää hoidon kiireellisyyden arviointiin. Nykyisin KML todetaan yleensä rauhallisessa alkuvaiheessa. Tällöin hoidon aloittamista voidaan hyvin odottaa siihen asti, että kaikki tutkimukset ovat valmistuneet.

Verenkuvalöydökset

Veren lisääntynyttä valkosolumäärää tutkitaan ensin verisolujen erittelylaskennalla eli diffillä, jotta saadaan selville, minkä verisolujen liikatuotosta on kyse. KML:n diagnoosivaiheessa on kypsien neutrofiilien sekä basofiilien ja eosinofiilien määrä lisääntynyt. Kypsien solujen lisäksi verenkierrossa voidaan tavata näiden solujen esiasteita, joita ei siellä normaalisti nähdä. Tällaisten verenkuvalöydösten perusteella osataan jo usein epäillä KML:aa.

Myös verihitaleiden eli trombosyyttien määrä voi olla koholla osana sairautta. Edenneitten vaiheiden määritelmät perustuvat blastisolujen ja basofiilisolujen osuuteen veressä ja luuytimessä. Kroonisessa vaiheessa blastisolujen osuus on alle 10 prosenttia, kiihtyneessä vaiheessa 10–19 prosenttia ja blastikriisissä yli 20 prosenttia veren ja luuytimen valkosoluista.

Kuva 1. Diagnoosivaiheessa tehdystä KML-potilaan veren sivelyvalmisteesta näkyy, että valkosolujen määrä on huomattavasti suurempi kuin terveellä henkilöllä. Erityisesti nähdään neutrofiilejä (1), basofiilejä (2), neutrofiilien esiastesoluja, myelosyyttejä (3) ja eosinofiilejä (4).

Luuydintutkimukset

Jatkoselvittelynä verenkuvalöydöksille tehdään luuydintutkimus. Yleensä riittää niin sanottu luuytimen imu- eli aspiraationäyte. On tavallista, että diagnoosivaiheessa otetaan myös kudospala eli biopsianäyte luuydintilanteen tarkentamiseksi. Molemmissa tapauksissa sekä iho että luun pinta puudutetaan huolellisesti. Sen jälkeen otetaan neulanäyte luun sisältä verisoluja sisältävästä luuytimeästä. Imunäyte voidaan ottaa joko rintalastasta tai lantioluun takaharjanteesta. Kudospala otetaan aina lantiosta.

Diagnoosivaiheessa KML-potilaan luuydin on yleensä täynnä neutrofiiliarjan valkosoluja. Niiden lisäksi basofiilien ja eosinofiilien sekä niiden esiasteiden määrä on lisääntynyt samaan tapaan kuin veressäkin. KML:an viittaa myös verihitaleita tuottavien esiastesolujen eli megakaryosyyttien lisääntyminen. Nämä solut ovat myös pienempiä kuin terveen henkilön vastaavat solut, ja niiden tuma on erilainen. Useissa tapauksissa KML- diagnoosi voidaan tehdä jo luuytimen morfologisten löydösten avulla, mutta diagnoosi tulee aina vielä varmistaa kromosomitutkimuksella.

<Kuva 2.> Diagnoosivaiheessa KML-potilaan luuytimen imu- eli aspiraationäytteestä tehdystä sivelyvalmisteesta näkyy, että valkosoluja ja megakaryosyyttejä (verihitaleiden esiastesoluja) on selvästi enemmän kuin terveellä henkilöllä. Kuvassa on numeroilla merkitty megakaryosyytti (1), neutrofiili (2), neutrofiilien esiastesolu, myelosyytti (3) ja eosinofiili (4).

G-raita-kromosomitutkimus

KML:n diagnoosi perustuu poikkeavaan kromosomilöydökseen, joten diagnoosi tulee aina varmistaa niin sanotun G-raita-kromosomitutkimuksen avulla. Nimi tulee kromosomien värjäysmenetelmästä.

Tutkimuksessa kromosomit tunnistetaan niiden tyypillisen ulkomuodon perusteella ja voidaan havaita kromosomeista 9 ja 22 lähtöisin olevien palojen vaihtaneen paikkaa. Uudennäköinen kromosomi 22 tunnetaan nimellä Ph-kromosomi (kuva 3). Tällöin puhutaan vakiotranslokaatiosta, jollainen todetaan noin 90 prosentilla potilaista.

Yleensä tutkitaan 20 solua ja määritetään, kuinka monesta solusta Philadelphia-kromosomi löytyy. Diagnoosivaiheessa se löytyy yleensä lähes kaikista tutkituista soluista. Philadelphia-kromosomin muodostumisessa voi olla mukana osia jostain kolmannestakin kromosomista, jolloin puhutaan varianttianslokaatiosta. Tällä ei tiedetä olevan vaikutusta ennusteeseen.

Joissakin tapauksissa todetaan myös muiden kromosomien muutoksia Philadelphia-kromosomin lisäksi. Muutoksia voi olla Ph-positiivisissa tai -negatiivisissa soluissa. Tämä on harvinaista, ja sen merkitys potilaan ennusteen kannalta on epäselvää.

<kuva3>

G-raita-kromosomitutkimus: Kuvassa näkyvät KML-potilaan 23 kromosomiparia. Kromosomien 9 ja 22 välillä on tapahtunut siirtymä, ja poikkeava kromosomi 9 näyttää normaalia pidemmältä (nuoli). Poikkeavaa, pientä kromosomi 22:ta (nuoli) kutsutaan Philadelphia-kromosomiksi.

FISH-tutkimus

FISH eli Fluorescence in situ hybridization -tutkimusta voidaan käyttää sekä taudin toteamisvaiheessa että hoitovasteen seuraamisessa. Harvinaisissa tapauksissa – sairastuneista noin viidellä prosentilla – Philadelphia-kromosomia ei löydy normaalin G-raita-kromosomitutkimuksen avulla. Silloin kromosomien osien välinen siirtymä voidaan osoittaa käyttämällä koettimia, jotka sitoutuvat näillä kohdilla sijaitseviin geeneihin (*BCR- ja ABL-* geeniin). Koettimiin on kiinnitetty fluoresoivat väriaineet, joiden avulla geenit voi tunnistaa.

Philadelphia-kromosomipositivisessa solussa, jossa kromosomien 9 ja 22 välinen siirtymä on tapahtunut, koettimien värisignaalit sijaitsevat poikkeavassa kromosomissa vierekkäin – tätä kutsutaan fuusiosignaaliksi – kun normaalissa solussa signaalit nähdään erillisinä.

<kuva 4.>

Fish-tutkimus: Normaalissa solussa (a) kaksi punaista ja kaksi vihreää signaalia ovat erillään. Philadelphia-kromosomipositivisessa solussa (b) on kaksi niin sanottua fuusiosignaalia eli vihreä ja punainen signaali ovat päällekkäin osoituksena geenien yhdistymisestä. Nuolet osoittavat fuusiosignaaleja.

PCR-tutkimus

Poikkeavan *BCR-ABL* -yhdistelmägeenin olemassaolon voi todeta joko verestä tai luuytimeistä herkällä PCR-menetelmällä. Useimmiten tutkimus tehdään verestä, koska verinäyte on helpompi ottaa. Tutkimus tehdään yleensä jo diagnoosivaiheessa, jolloin tulevia mittauksia voidaan verrata potilaan omaan lähtötilanteeseen. Erityisen käyttökelpoinen PCR on taudin seurantavaiheessa, jolloin pystytään tarkasti arvioimaan poikkeavien leukemiasolujen määrää. Tutkimuksen avulla pystytään löytämään jopa yksi poikkeava leukemiasolu 10 000 tai 100 000 terveen solun joukosta. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen PCR on yleensä tärkein taudin seurantakeino.

Muut tutkimukset

Taudin toteamisvaiheessa tehdään yleensä myös ylävatsan ultraäänitutkimus, jossa katsotaan lähinnä pernan kokoa. Perna voi suurentua, jos osa luuytimen liiallisesta solutuotannosta kertyy siihen. Joskus perna suurentuu niin paljon, että sen voi kädellä tuntea vasemmalla puolella vatsaa, kylkiluiden alapuolella. Ultraäänitutkimuksen lisäksi usein tarkistetaan myös keuhkokuva keuhkojen ja sydämen tilanteen arvioimiseksi ennen lääkettä. Sydänfilmi tarkistetaan harvinaisten sivuvaikutusmahdollisuuksien takia.

KML:n hoito

Hoitovastemääritelmät

Hematologisella vasteella tarkoitetaan verisoluarvojen muuttumista normaaleiksi. Täydellisessä hematologisessa vasteessa veren valkosoluarvot ovat normaalialueella ja verihiutaleet ovat alle $450 \times 10^9/l$. Perna ei saa tuntua painellen vasemman kylkikaaren alla.

Sytogeneettinen vaste määritetään luuytimen G-raita-kromosomitutkimuksen avulla. Täydellisessä sytogeneettisessä vasteessa eli sytogeneettisessä remissiossa vähintään kahdenkymmenen tutkitun solun joukossa ei löydy yhtään solua, jossa on Philadelphia-kromosomi. Osittainen sytogeneettinen vaste on saavutettu, kun positiivisia on alle 35% tutkitusta soluista.

Molekyyligeneettinen vaste määritetään aiemmin esitellyllä *BCR-ABL* -fuusiogeenitutkimuksella, joka tehdään PCR-menetelmällä. Täydellisessä molekyyligeneettisessä vasteessa eli molekyyligeneettisessä remissiossa olevalta ei herkillä PCR-menetelmällä pystytä osoittamaan poikkeavaa fuusiogeeniä. Tämä ei kuitenkaan tarkoita, että leukemiasolut olisivat hävinneet kokonaan. Niiden määrä on vain niin vähäinen, ettei menetelmän herkkyys enää riitä tunnistamaan niitä. Silloin leukemiasoluja on yleensä vähemmän kuin yksi sataa tuhatta solua kohden. Merkittävässä molekyyligeneettisessä eli MMR-vasteessa taudin määrä on vähentynyt yhteen tuhannesosaan lähtötilanteesta. Tämä voidaan ilmoittaa joko tuloksena -3.0 log logaritmisella asteikolla tai IS-asteikolla tuloksena 0.1%.

Hoitosuositus

Nykytietämyksen mukaan tautia ei pystytä lääkehoidolla täysin parantamaan. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että jos hoitotulos paranee hoidon edetessä tavoitteiden mukaisesti, ei tauti juuri koskaan etene kiihtyneeseen vaiheeseen tai blastikriisiin. Seitsemän vuoden seurannassa yli 90 prosentilla potilaista tauti ei imatinibihoidon aikana ole edennyt.

Hoitovastetta arvioidaan hematologisen, sytogeneettisen ja molekyyligeneettisen vasteen avulla eri ajankohdissa. Alla olevassa taulukossa on esitetty eurooppalaisista ja amerikkalaisista asiantuntijoista koostuvan raadin näkemys sekä optimaalisesta eli parhaasta mahdollisesta että huonosta hoitovasteesta. Jos optimaalista hoitovastetta ei saavuteta, pitää yleensä arvioida lääkityksen muuttamisen tarvetta tai etsiä tekijöitä, jotka mahdollisesti vaikuttavat lääkkeen tehoon. Keskeinen tarkoitus on ajoissa havaita potilaat, joiden hoitovaste ei täytä vähimmäistavoitetta. Heidän sairautensa etenemisriski on selkeästi kohonnut. On tärkeää pitää mielessä, että KML:n tutkimus tuottaa koko ajan uutta tietoa, ja hoitosuosituksinkin voivat muuttua nopeasti.

Alla oleva hoitosuositus on päivitetty vuonna 2009. Asiantuntijat eivät ole täysin yhtä mieltä esimerkiksi molekylaarisen vasteen saavuttamisnopeuden tai syvyyden merkityksestä. Täyden sytogeneettisen vasteen eli sytogeneettisen remission saavuttamisen tärkeydestä ollaan kuitenkin hyvin yksimielisiä. Suosituksen tarkoituksena on ohjata imatinibia käyttävien potilaiden hoitoa.

Uudempia tyrosiinikinaasin estäjiä käytettäessä vastearviot tehdään samoilla keinoilla. Lähtökohtaisesti niillä odotetaan hoitotuloksien syntyvän hieman nopeammin ja epäoptimaalisen ja epäonnistuneen hoidon rajat ovat tiukemmat.

Baccarani et al. Journal of Clinical Oncology 27 (35): 6041, 2009.

Ajankohta	Optimaalinen hoitovaste	Suboptimaalinen hoitovaste	Epäonnistunut hoitovaste
3 kk	Täysi hematologinen vaste (Ph+ soluja alle 65 prosenttia)	Täysi hematologinen vaste, mutta ei sytogeneettista vastetta (Ph+ soluja yli 95 prosenttia)	Ei täyttä hematologista vastetta
6 kk	Osittainen sytogeneettinen vaste (Ph+ soluja alle 35 prosenttia)	Ei osittaista sytogeneettista vastetta (Ph+ soluja yli 35 prosenttia)	Ei sytogeneettista vastetta (Ph+ soluja yli 95 prosenttia)
12 kk	Täysi sytogeneettinen vaste (ei Ph+ soluja osoitettavissa)	Osittainen sytogeneettinen vaste (Ph+ soluja 1–35 prosenttia)	Ei osittaista sytogeneettista vastetta (Ph+ soluja yli 35 prosenttia)
18 kk	Merkittävä molekulaarinen vaste (yli 3 log alenema, IS alle 0.1 prosenttia)	Ei merkittävää molekulaarista vastetta (alle 3 log alenema, IS yli 0,1 prosenttia)	Ei täyttä sytogeneettista vastetta (Ph+ soluja yli 0 prosenttia)

Tyrosiinikinaasin estäjähoito

Verisairauksien hoidon kehitys eri osa-alueillaan on erityisen hyvin pystytty hyödyntämään juuri KML:ssa. Samalla on käynyt yhä selvemmäksi, että saman diagnoosin omaavilla potilailla voi olla hyvin erilaiset sairaudet hoitovasteen ja ennusteen kannalta. Hoidon on oltava yhä yksilöllisempää ja potilaan sairauden mahdolliset erityispiirteet huomioivaa.

Yhdentoista vuoden ajan käytössä ollut tyrosiinikinaasin estäjä imatinibi on mullistanut KML:n hoidon. Taudin ennuste on muuttunut täysin. KML:sta on nopeasti tullut todellinen krooninen sairaus, jota sairastavat voivat elää melko normaalia elämää. Tämänhetkisen tiedon valossa lääkehoito ei yksinään ole parantava, vaan lääkitystä käytetään loppuelämän ajan. Vain siten voidaan varmistaa vasteen säilyminen.

Tyrosiinikinaasin estäjät ovat lääkkeitä, joita otetaan suun kautta päivittäin. Niiden vaikutus kohdistuu KML:n kannalta keskeiseen tapahtumaan eli poikkeavan fuusiogeenin tuottaman virheellisen tyrosiinikinaasiproteiinin toiminnan estämiseen. Solujen yliaktiivinen jakautuminen estyy, ja niiden elinkaari normalistuu.

KML:n hoidossa käytettävät tyrosiinikinaasin estäjät jaetaan *ensimmäisen ja toisen sukupolven lääkkeisiin*. Ensimmäiseen sukupolveen kuuluu vain uraauurtanut imatinibi, joka on ollut käytössä ihmisten hoidossa kesäkuusta 1998. Toisen sukupolven lääkkeistä ovat apteekista reseptillä saatavissa dasatinibi ja nilotinibi.

Tutkimusten ulkopuolella olevan potilaan ensimmäisenä lääkkeenä käytetään imatinibia. Toisen sukupolven lääkkeitä on mahdollista käyttää, jos imatinibi ei ole tehonnut riittävästi tai sen käyttö on käynyt mahdottomaksi toistuneen ja merkittävän haittavaikutuksen takia. Lääketutkimusten yhteydessä Suomessa käytetään kolmattakin toisen sukupolven estäjälääkettä bosutinibia, jolla ei vielä ole myyntilupaa. Lähivuosina valmistuvien tutkimusten perusteella on todennäköistä, että lääkkeiden käyttöindikaatioihin ja korvattavuuksiin tulee muutoksia.

Imatinibi on ensimmäisen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjä. Imatinibi on KML-potilaille kokonaan korvattava lääke. Toisen sukupolven lääkkeitä ovat dasatinibi ja nilotinibi. Toisen sukupolven lääkkeeseen voidaan siirtyä, jos imatinibi ei tehoa, tai sitä ei haittavaikutusten takia voi käyttää. Toisen sukupolven lääkkeitä bosutinibia käytetään vasta tutkimuksissa, eikä sillä ole vielä myyntilupaa.

Lääkkeen annostelu

Imatinibin perusannos kroonisessa vaiheessa on 400 mg vuorokaudessa. Se tarkoittaa, että neljä 100 mg:n tablettia otetaan kerralla, mielellään aterian yhteydessä nesteen kera. Annos voidaan kaksinkertaistaa, jolloin lääkettä otetaan 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Tämä on tarpeen, jos hoitosuosituksen mukaisia tavoitteita ei ole saavutettu. KML:n edenneissä vaiheissa imatinibiannos on 600–800 mg vuorokaudessa.

Myös dasatinibi otetaan kerran päivässä. Päiväannos on yleensä 100 mg kroonisessa vaiheessa ja 140 mg edenneissä vaiheissa. Lääke voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman, mutta kunnan nestemäärän kera. Annostelusta riippuen otetaan kerralla kahdesta neljään tablettia.

Nilotinibi puolestaan tulee tasaisen imeytymisen varmistamiseksi ottaa vähintään kahden tunnin paaston jälkeen, eikä tuntiin lääkkeenoton jälkeen saa syödä. Ravinto parantaa imeytymistä siinä määrin, että huippupitoisuudet voivat nousta turhan korkeiksi. Perusannos kaikissa vaiheissa on 400 mg kahdesti päivässä. Kullakin kerralla on otettava kaksi tablettia. Tuoreet tutkimustulokset viittaisivat kuitenkin siihen, että 600 mg:n vuorokausiannos voisi olla hyvinkin riittävä ja paremmin siedetty. Annostelua voidaan jatkossa muuttaa.

Käytössä olevista tyrosiinikinaasin estäjistä on olemassa lääkeyritysten tekemät potilasoppaat, joissa käydään läpi kyseisen lääkkeen käyttöön liittyvät keskeiset asiat. Oppaita voi kysyä omasta hoitopaikasta.

Hoidon seurannassa tehtävät tutkimukset

Lääkeainepitoisuuden määrittäminen verestä

Tällä hetkellä tyrosiinikinaasin estäjälääkitystä määrätään yleensä vakioannos kaikille potilaille. Annosta ei ole tarvetta muuttaa, jos hoitotavoitteet saavutetaan eikä esiinny liiallisia sivuvaikutuksia. Jos potilaalla esiintyy huomattavia sivuvaikutuksia, joudutaan annosta joskus pienentämään. Hoitovasteen parantamiseksi voidaan lääkettä nostamaan.

Imatinibin lääkeainepitoisuus voidaan määrittää verestä. Tarve tälle voi ilmentyä, jos asetettuja hoitotavoitteita ei saavuteta, potilaalla esiintyy epätavallisen voimakkaita sivuvaikutuksia tai käytössä on runsaasti muuta lääkitystä, jonka epäillään voivan vaikuttaa KML-lääkkeen veripitoisuuteen.

Osa potilaista, jotka eivät saavuta tavoitteiden mukaisia hoitovasteita, ei käytetyllä rutiiniannoksella saavuta riittävän korkeaa lääkeaineen veripitoisuutta. Tämä voi johtua lääkeaineiden

aineenvaihduntaan liittyvistä yksilöllisistä ominaisuuksista. Pitoisuusmääritys ei tällä hetkellä ole rutiinitutkimus, eikä sen perusteella tehdä hoitoratkaisuja edellä kuvattuja tilanteita lukuun ottamatta. Suoraa korrelaatiota veripitoisuuden ja vasteen välillä ei ole, ja potilaiden välillä voi olla moninkertaiset pitoisuuserot.

Tutkimuksissa on määritetty eräänlainen kynnyispitoisuus, jonka saavuttaminen parantaa hyvän hoitovasteen todennäköisyyttä. Annoksen lisääminen voi parantaa hoitotulosta potilaalla, jonka hoitovaste on epäoptimaalinen, jos tällä todetaan matala pitoisuus. Vastaavasti potilas, jonka veren lääkepitoisuus on jo valmiiksi korkea, tuskin hyötyy annoksen lisäämisestä. Tällä hetkellä määritys on mahdollista imatinibia käyttävillä, jatkossa todennäköisesti myös uudempien kohdalla.

Mutaatiotutkimukset

Jos hyvä hoitovaste menetetään tai sitä ei ylipäättäen saavuteta, voidaan syytä selvittää tekemällä *ABL*-geenin mutaatiotutkimus. Tällaiset mutaatiot muuttavat lääkkeen kohdevalkuaisainetta niin, että lääke ei pysty enää sitoutumaan siihen.

Imatinibiresistenssiä aiheuttavia mutaatioita tunnetaan yli sata, mutta uudemmat tyrosiinikinaasin estäjät pystyvät yleensä sitoutumaan näihin muuttuneisiin valkuaisaineisiin. Nilotinibille ja dasatinibille vastustuskykyisiä mutaatioita on kummallakin 5–6. Nämä eroavat pääosin toisistaan, joten mutaation mukaan voidaan myös valita käytettävää hoitoa. Uudella lääkityksellä hoitotavoitteet ovat edellä kuvatun kaltaiset. Mutaatioita näyttää ilmaantuvan kroonisen vaiheen potilaista 10–15 prosentille hoidon aikana.

Yleistä seurantakäytännöistä

Seurantakäytännöt voivat vaihdella paikkakunnittain. Jos potilas osallistuu lääkehoitotutkimukseen, seuranta on yleensä tiheämpää kuin edellä on kuvattu. Vastaavasti monen vuoden hoidon jälkeen riittää yleensä harvempikin seuranta. Hoito ja seuranta on aina räätälöitävä yksilöllisesti potilaan ja tilanteen mukaan. Käytännöt myös muuttuvat, kun tutkittua tietoa tulee lisää.

Hyvän hoitovasteen saaneilla erinomainen ennuste

Tieto imatinibin tehosta KML:an perustuu lukuisiin tutkimuksiin, joissa on hoidettu tuhansia potilaita. Pisimmät raportoidut seuranta-ajat ovat seitsemän vuotta. Seurannan edetessä on käynyt ilmi, että potilaiden ennuste on hyvä, jos hoidolla saavutetaan tavoitteiden mukainen vaste.

Hoidon epäonnistumiset näyttävät keskittyvän ensimmäisiin 3–4 vuoteen. Tämän jälkeen merkittävän molekylaarisen vasteen saavuttaneiden potilaiden taudin etenemisen riski on erittäin pieni. Seurannassa ei ole tullut esiin myöskään yllättäviä uusia sivuvaikutuksia tai riskejä sairastua muihin sairauksiin.

Nykyisellään arviolta 16–20 prosenttia potilaista ei saavuta imatinibilla riittävää vastetta, tai ei voi käyttää sitä pitkäaikaisesti. Hyvin harvan potilaan tauti on heti vastustuskykyinen imatinibille, mutta vastustuskyky voi kehittyä hoidon aikana. Jos aiemmin saavutettu vaste menetetään, se voi johtua uudesta mutaatiosta proteiinikinaasia koodaavassa geenissä. Sellaisen seurauksena lääke ei kykene enää sitoutumaan vaikutuskohtaansa.

Imatinibiresistenssiä eli imatinibille vastustuskykyä aiheuttavia mutaatioita tunnetaan paljon. Onneksi valtaosaan näistä mutaatioista tehoavat toisen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjät. Tällainen mutaatio voi selittää aiemmin optimaalisen vasteen saavuttaneen potilaan tilanteen huonontumisen. Lääkeresistenssiä aiheuttava mutaatio ei suoranaisesti liity KML:n tilanteeseen, mutta voi häiritä hoitoa merkittävästikin, jos lääkevalikoima oleellisesti kapenee.

Dasatinibi sai myyntiluvan Suomessa vuoden 2006 lopulla vain kolme vuotta sen jälkeen, kun sitä ensimmäisen kerran oli käytetty ihmisen hoidossa. Dasatinibilla on huomattavasti imatinibia enemmän kohdekinaaseja, ja se onkin laajakirjoisuudessaan omaa luokkaansa. Tällaisen kattavuuden merkitys KML:n hoidossa on vielä epäselvää.

Dasatinibi tehoaa myös lähes kaikkiin imatinibille vastustuskykyisiin mutaatioihin. Noin puolet niistä kroonisen vaiheen potilaista, joilla imatinibin teho on heikentynyt, saavuttaa dasatinibilla tavoitteiden mukaisen vasteen. Haittavaikutusten takia lääkettä vaihtaneiden potilaiden tulokset ovat vielä parempia.

Nilotinibi on uusin markkinoille tullut tyrosiinikinaasin estäjä. Se on kehitetty imatinibin pohjalta paremmin tavoitekohteeseen vaikuttavaksi lääkkeeksi, ja onkin ensimmäinen varsinaisesti KML:n hoitoon alun perin tarkoitettu lääke. Tulokset edellä kuvatun kaltaisissa tilanteissa aiemmin imatinibia käyttäneillä ovat varsin samanlaisia kuin dasatinibilla.

Edenneissä tautimuodoissa toisen sukupolven lääkkeet saavat aikaan imatinibia parempia tuloksia, ja julkaistut tutkimustulokset ovat melko samankaltaisia. Lääkkeitä ei ole koskaan tutkittu samassa tutkimuksessa samoilla kriteereillä, mikä tekee vertailusta vaikeaa. Kumpi valitaan epäonnistuneen imatinibihoidon jälkeiseksi hoidoksi, riippuu mahdollisesti todetusta imatinibiresistenssiä aiheuttavasta mutaatiosta sekä potilaan perussairauksista.

Tyrosiinikinaasin estäjähoitoon liittyvät sivuvaikutukset

Oireet hoito- ja seurantavaiheessa

Tyrosiinikinaasin estäjähoidon aikana mahdollisesti koetut erilaiset oireet eivät yleensä aiheudu itse sairaudesta. Pääosa elimistön soluistahan on hoidon ansiosta terveitä. Oireet voivat olla lääkitykseen liittyviä.

Oireet voivat myös liittyä muihin elimistön tapahtumiin, joita tavataan kaikilla ihmisillä. Sellaisen oirekuvan perusteella ei voi yleensä tehdä johtopäätöksiä KML:n tilanteesta. Hoidon aikana ilmaantuvien uusien oireiden syy on pyrittävä selvittämään kuten kenellä tahansa, mutta kuitenkin huomioiden käytössä olevat lääkkeet mahdollisina taustatekijöinä.

Tyrosiinikinaasin estäjien kohdalla käytetään usein termiä täsmälääke. Niiden vaikutus kohdistuu tehokkaasti KML:n syynä olevaan keskeiseen solutoiminnan poikkeavuuteen. Näillä lääkeaineilla on kuitenkin elimistössä myös muita vaikutuskohtia, joiden kautta selittyy osa lääkitykseen liittyvistä sivuvaikutuksista. Seuraavassa on pyritty käsittelemään sivuvaikutuksia yleisellä tasolla ja luomaan kuvaa siitä monimutkaisesta järjestelmästä, johon hienovaraisesti yritetään vaikuttaa. Termien selitykset ovat tätä opasta varten muokattuja.

Käytettävien termien selitykset

Lääkkeen vaikutus: Lääkkeen aiheuttama toivottu muutos elimistössä. KML:n hoidossa tyrosiinikinaasin estäjillä tämä vaikutus on Ph-positiivisten solujen tuotannon estäminen.

Sivuvaikutus: Jonkin muun vaikutuskohdan kautta välittyvä tapahtuma. Osa sivuvaikutuksista voi olla elimistön kannalta jopa hyödyllisiä, tai niistä ei synny todellista haittaa.

Oire: Tuntemus tai kokemus, jonka aiheuttaa elimistöön kohdistuva tapahtuma, esimerkiksi sairaus tai lääkeainevaikutus. Ei liene mahdollista kehittää täydellistä lääkettä, joka tehoaisi kaikilla eikä aiheuttaisi mitään tuntemuksia. Pelkästään lääkkeen ottaminen tapahtumana voi aiheuttaa oireita.

Sivuoire: Lääkkeen sivuvaikutuksen pohjalta kehittyvä oire. Valtaosa KML:n hoidossa käytettävien tyrosiinikinaasin estäjien aiheuttamista sivuoireista on onneksi lieviä ja monet itsekseen ohi meneviä.

Haittavaikutus: Tilanne, jossa sivuvaikutus aiheuttaa elimistölle epäedullisen muutoksen, joka voi olla terveydelle haitallinen lyhyen tai pitkän ajan kuluessa.

Sivuvaikutusten syyt

Elimistössä on valtava määrä tyrosiinikinaaseja, joilla on lukemattomia tehtäviä erilaisissa solujen toiminnoissa. Tällä hetkellä KML:n hoidossa käytetyt kolme estäjää eroavat toisistaan huomattavasti siinä, moneenko tyrosiinikinaasiin ne vaikuttavat.

Imatinibi ja nilotinibi ovat melko kapeakirjoisia eli ne vaikuttavat melko harvaan tyrosiinikinaasiin. Sen sijaan dasatinibilla on vaikutusta kymmeniin eri tyrosiinikinaaseihin.

Tämän laajakirjoisuudeksi kutsutun ominaisuuden on ajateltu mahdollisesti tuovan etua paremman hoitotehon muodossa. Joissakin imatinibille resistentteissä tapauksissa muun ryhmän tyrosiinikinaasilla on ollut merkitystä vastustuskyvyn synnyssä. Lääkehoitotutkimuksissa dasatinibin ja nilotinibin käytöllä aikaansaadut tulokset ovat kuitenkin melko samanlaisia, joten KML synnyn kannalta toista, keskeisen BCR-ABL -proteiinin kaltaista, lähellekään yhtä merkittävää vaikutuskohtaa ei näyttäisi olevan.

Haittavaikutusten viisiportainen asteikko

Asteen yksi haitta: Käyttöä voi jatkaa ilman merkittäviä ongelmia edes pitkän ajan kuluessa.

Toisen asteen haitta: Vaatii tarkemman arvion lääkkeen hyödystä suhteessa haittaan erityisesti pitkällä aikavälillä.

Kolmannen asteen haitta: Vaatii yleensä taukoa lääkkeen käytössä. Jos haitta toistuu, lääkkeenkäyttö pitää lopettaa.

Neljännän asteen haitta: Vaatii yleensä lääkkeen käytön välitöntä ja pysyvää lopettamista.

Viidennen asteen haitta: Lääke aiheuttaa kuoleman.

Haittojen arviointi

Tavallisessa hoitotilanteessa suhtautuminen lääkkeiden haittavaikutuksiin perustuu arvioon potilaan kokonaistilanteesta ja erityisesti siitä, mikä on sairauden vaihe ja käytettävät muut hoitovaihtoehdot. Lääkkeiden aiheuttamien oireiden lisäksi potilaat voivat kokea oireita myös hoidettavasta sairaudesta tai muista sairauksista. Onkin hyvin tärkeää miettiä, kuinka todennäköisesti todettu haitta liittyy juuri kyseiseen lääkeaineeseen.

Lääketutkimusten yhteydessä tätä yhteyttä haarukoidaan käyttämällä *esimerkiksi asteikkoa varma-todennäköinen- mahdollinen- epätodennäköinen- ei yhteyttä*. On siis huomioitava muut samanaikaiset lääkkeet, muut sairaudet sekä hoidettavan sairauden tilanne.

KML:n hoidossa on kymmenessä vuodessa siirrytty aivan uuteen aikaan. Interferonin avulla pieni osa potilaista saavutti sytogeneettisen remission, joka on huomattavasti ennustetta parantava tapahtuma. Muiden potilaiden soluarvoja voitiin lähinnä hallita interferonin avulla. Se paransi heidän vointiaan, mutta ei juuri ennustetta. Kuten muissa kroonisissa sairauksissa, voidaan nykyisten lääkkeiden aikana myös KML:n hoidossa miettiä lääkkeen vaihtoa silloin, jos aikaisempi lääke toisen asteen haitan takia huonontaa merkittävästi elämänlaatua.

Yhteistyö lääkärin kanssa

Haittavaikutusten hoidossa iso merkitys on jo niitä ehkäisevillä toimilla. On syytä huolehtia neste-, suola- ja energiatasapainosta. Henkinen jaksaminen helpottaa myös ruumiillisten oireiden sietämistä. KML ei ole itseaiheutettu sairaus, eikä sitä omilla toimilla voi parantaa. Terveelliset ja kohtuutta kunnioittavat elämäntavat auttavat jaksamaan kroonisen sairauden kanssa.

Eri lääkkeiden mahdolliset yhteisvaikutukset KML-lääkityksen kanssa on syytä tarkistaa huolellisesti jo lääkettä määräävän lääkärin kanssa. Lääkkeiden ottamisesta annettuja ohjeita tulee tarkoin noudattaa. **Lääkekortti**, josta käy ilmi käytössä oleva lääkitys, on hyvin hyödyllinen. Sen potilas voi hyvin tehdä ja pitää ajan tasalla itse.

Arjessa esiin tulevat **oireet ja kysymykset on hyvä kirjata muistiin**, jotta niiden ajallinen sijoittaminen on mahdollista ja ne ylipäättään muistaa ottaa vastaanotolla esiin. Myös esimerkiksi **särkylääkkeiden käyttö** olisi tärkeää kirjata ja sopia mitä lääkeainetta kannattaa käyttää. Tässä voi olla potilaskohtaisista syistä merkittävääkin eroa. **Luontaistuotteiden käyttöön ei kannusteta** mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

Sivuoireista on syytä aina kertoa hoitavalle lääkärille, eikä antaa niiden kehittyä hoitoa uhkaaviksi painolasteiksi. On puntaroitava haitan aste suhteessa hoidon todennäköisesti tuottamaan huomattavaan hyötyyn sairauden hoidossa. Ongelmallisimmissa tilanteissa myös lääkkeen vaihto voi tulla kyseeseen.

Sivuvaikutusten hoidoksi voi usein käynnistää hyödyllisiä lisälääkityksiä. Keskustelu hoitavan lääkärin tai asiaan perehtyneen hoitajan kanssa antaa yleensä varmuuden siitä onko oireen suhteen syytä toimenpiteisiin.

On syytä pyrkiä ehkäisemään sivuoireen muuttuminen haittavaikutukseksi. Sivuvaikutuksia ei kuitenkaan voi vielä täysin välttää. Sivuoireen syntyminen on potilaskohtaista ja siihen voivat vaikuttaa paitsi aineenvaihdunnalliset tekijät, myös muut sairaudet ja elimistön ominaisuudet.

Haittavaikutuksen syntymiseen voidaan vaikuttaa **nauttimalla lääkkeitä aina ohjeiden mukaisesti**, sivuoireen tarmokkaalla hoidolla ja huolehtimalla yleisestä terveydestä. Osa sivuoireista on sellaisia, että ne menevät ohi tai lievittyvät, vaikka lääkitystä jatkettaisiinkin ilman keskeytyksiä.

Kun arvioidaan KML:n hoidon sivuoireiden merkitystä, pitää muistaa, että kyse on kroonisen syöpäsairauden hoidosta. Tyrosiinikinaasin estäjähoidon hyöty on moninkertainen verrattuna aikaisempiin hoitoihin. **Tavoiteltu hoitotulos voidaan saavuttaa vain säännöllisellä lääkkeenkäytöllä.**

Haittavaikutusten ja sivuoireiden hoito

Tyrosiinikinaasin estäjien haittavaikutukset jaetaan hematologisiin eli veren soluarvojen muutoksiin ja ei-hematologisiin, joihin kuuluvat muut verikoemuutokset sekä muiden elinjärjestelmien oireet.

Verenkuvamuutokset

Hoitamattomassa tilanteessa merkittävä osa verisolutuotannosta on peräisin Ph-kromosomiposiitivisista kantasoluista. Kun lääkitys hävittää kehittyneen Ph-positiivisen solukon melko nopeasti, voi käydä niin, että toipuva terve solutuotanto ei palaudu riittävän nopeasti korvaamaan syntyvää vajetta. Seurauksena on normaalialueen alapuolelle laskevat leukosyytti-, neutrofiili-, hemoglobiini- ja verihiutalearvot. Haitta on yleensä vähäinen ja menee ohi, kun terveen solukon määrä palaa normaaliksi. Arvot ovat yleensä matalimmillaan, kun hoidon alusta on kulunut kahdesta kolmeen kuukautta. Ensimmäisenä hoitona käytettäessä merkittävän laskun neutrofiilitasossa kokee hoidon alkuvaiheessa noin 10–25 prosenttia potilaista. Hoidon pysyvä keskeytyminen on harvinaista.

Sivuvaikutuksena **vaikea anemia** kehittyy noin viidelle prosentille imatinibia tai nilotinibia käyttävistä ja 15 prosentille dasatinibia käyttävistä potilaista. Vaikeaksi anemia katsotaan vasta kun Hb-tason on alle 80 g/l. Verihiutalearvot huonontuvat merkittävästi 8–12 prosentilla potilaista. Myöhemminä hoitoina käytettäessä ja taudin edenneissä vaiheissa verenkuvaumuutokset ovat selvästi yleisempiä kaikilla lääkkeillä.

Matalaa hemoglobiinitasoa voidaan joutua hoitamaan punasolusiiirroilla. Tämä on yleensä tarpeen vain taudin toteamisvaiheessa ja hoidon alkukuukausina. Tyrosiinikinaasin estäjähoidolla on myös pitkäaikaiskäytössä vaikutusta normaaliin solutuotantoon. Hemoglobiinitaso jää usein alemmaksi kuin se oli ennen sairastumista. Jos anemia ilmaantuu myöhemmin hoidon aikana, pitää sulkea pois myös muut anemian syyt ja esimerkiksi korvata mahdollinen raudanpuute. Oireista anemiaa on harvoilla, sillä elimistö tottuu melko pian lievästi laskeneeseen tasoon. Joillain potilailla anemiaa voidaan helpottaa käyttämällä punasolutuotantoa kiihdyttävää erytropoietiinihormonia pistoksina.

Jos **verihiutaleiden määrä laskee** voimakkaasti, voidaan tarvita verihiutalesiirtoja. Niin merkittävä lasku on kuitenkin hyvin harvinainen.

Matala neutrofiilitaso voi lisätä riskiä erilaisille tulehdustaudeille. Tyrosiinikinaasin estäjähoitoa käyttävillä ei kuitenkaan esiinny merkittävästi vakavia bakteeritulehduksia, jotka ovat perinteisiin solunsalpaajahoitoihin liittyvä yleinen ongelma. Neutrofiilitasoa voidaan tarvittaessa korjata valkosolutuotantoa tehostavilla kasvutekijäpistoksilla.

Tyrosiinikinaasin estäjähoidon tavoitteena on Ph-positiivisen solukon hävittäminen, joten alkuvaiheen veriarvomuutokset ovat odotettu ilmiö. Aiemmin lääkitystä tauotettiin hyvinkin herkästi alentuneiden arvojen takia, mutta nykyisin sen katsotaan heikentävän alkuvaiheen hoitotulosta. Nyt pyritäänkin välttämään pitkiä katkoksia hoidossa ja tarvittaessa käyttämään edellä kuvattuja tukihoidoja. Annosten muutokset ovat joskus tarpeen hoidon jatkamiseksi.

Ei-hematologiset hättävähaitat ja sivuoireet

Potilaista valtaosalla esiintyy ei-hematologisia hättävähaittoja. Lista tyypillisistä ongelmista on pitkä. Kaikkia ei kukaan koe, mutta ilman mitään ongelmia harva selviää. **Pahoinvointi, lihaskrampit ja -kivut, nivelkivut, ihottumat, ihon kuivuus, heikotus, päänsärky, vatsakivut, ripuli, oksentelu ja maksa-arvojen nousu** ovat kaikilla tyrosiinikinaasin estäjillä esiintyviä sivuoireita.

Väsymys ja yleinen voimattomuus voivat liittyä lääkkeen käyttöön ilman anemiaakin. **Ylimääräistä nesteentkertymistä** eli nesteretenttiota esiintyy erityisesti imatinibia käyttävien potilaiden silmien ympärillä ja alaraajoissa. Dasatinibia käyttävien keuhko- ja sydänpuuseissa on esiintynyt nesteentkertymistä, mikä on syytä huomioida seurannassa.

Silmien oireilua, esimerkiksi kuivuutta ja näkökyvyn ajoittaisia muutoksia esiintyy myös usein. Vakavat silmäongelmat ovat harvinaisia.

Koe-eläintutkimuksissa tehdyt havainnot nostivat pari vuotta sitten esille tyrosiinikinaasin estäjien mahdolliset sydänvaikutukset. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu sydänsairastuvuuden lisääntymistä. Myös sydämen sähköjärjestelmään kohdistuvat mahdolliset sivuvaikutukset on otettu hyvin vakavasti. Tehtyjen tutkimusten perusteella on kuitenkin käynyt ilmi, että sydänongelmia ei näytä aiheutuvan henkilöille, joilla ei ole aiempaa sydänsairautta ja jonka sydänfilmissä ei lääkityksen aloittamisen jälkeen tapahdu merkittäviä muutoksia.

Potilaita, joiden sydämen pumppausteho on alentunut tai joilla on poikkeavuutta sydämen johtumisajoissa, on syytä seurata tarkemmilla sydäntutkimuksilla. Sydänfilmissä näkyvä johtumisajan pidentyminen lääkityksen aikana voi olla este lääkkeen käytölle. Sydänfilmi tulisiikin tutkia ennen lääkityksen aloitusta ja noin 2-4 viikkoa aloituksen jälkeen.

Haittavaikutusten hoidosta valtaosa on oireiden lievittämistä. Särkyläkkeet auttavat lihas- ja nivelkivuissa. Diagnoosivaiheessa suositellaan yleensä särkyläkkeeksi parasetamolipohjaisia lääkkeitä, mutta tyrosiinikinaasin estäjien käytön aikana pyritään maksan kautta metaboloituvan parasetamolien jatkuvaa käyttöä välttämään.

Lihaskrampeja ehkäistään kalkki- ja magnesiumlääkkeillä sekä riittävällä nesteen nauttimisella. Pahoinvointi- ja ripulilääkityksiä voidaan tarvita. Ihon kuivuminen vaatii säännöllistä rasvausta. Turvotuksissa voidaan tarvita nesteenpoistolääkitystä. Lisälääkityksillä pyritään varmistamaan hoitolääkkeen säännöllinen käyttö.

Sivuoireet lääkityksestä ovat hyvin yleisiä, ja niitä esiintyy käytännössä kaikilla jossakin hoidon vaiheessa. Sivuvaikutukset eivät ole tae tehosta hoidettavaa sairautta vastaan, vaan hoito voi parhaimmillaan olla hyvin tehokasta ilman merkittäviä sivuvaikutuksia. Hankalien sivuoireiden takia voidaan pohtia siirtymistä toisen lääkkeen käyttöön.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten toiveet raskaudesta ja lapsen saannista ovat luonnollisia, kun huomioidaan sairauden hyvä ennuste nykyisillä lääkkeillä. Lääkkeiden valmistajat varoittavat kuitenkin naisia tulemasta raskaaksi lääkehoidon aikana. Eläinkokeissa on todettu jälkeläisten epämuodostumariskin lisääntymistä.

Laajimmassa julkaistussa selvityksessä imatinibihoidon aikana alkaneista raskauksista on mukana 180 raskautta, joissa sikiö altistui imatinibille. Raskauden lopputulos on tiedossa 125 tapauksessa. Raskauksista syntyi 63 tervettä lasta. Spontaaneja abortteja oli 18, ja abortteja tehtiin 35 tapauksessa, kolmessa oli edeltävästi todettu vaikea kehityshäiriö. Kaikkiaan 12 sikiöllä todettiin kehityshäiriö. Luku sinällään ei eroa yleisestä kehityshäiriöiden esiintymisestä, mutta tiettyjen vakavien hermoston, sydämen ja suoliston kehityshäiriöiden määrä ylitti väestön keskiarvon huomattavasti. Tästä syystä on selvää, että sikiötä ei tule altistaa äidin lääkkeenkäytölle.

On loogista odottaa, kunnes KML on hoidolla saatu vakaaseen tilanteeseen ennen raskauden yrittämistä. Lääkitys voidaan harkitusti tarkassa seurannassa tauottaa kokonaan tai käyttää korvaavana lääkityksenä interferonia. Raskausaikainen KML:n hoito on yksilöllistä ja siihen on syytä varautua ennakolta.

Imatinibi ei aiheuta perimään muutoksia, joten **lääkettä käyttävät miehet** saavat hedelmöittää myös lääkityksen aikana. Lääkkeenkäyttö voi vähentää siittiöiden määrää ja heikentää niiden laatua, joten hedelmöittämiskyky voi olla alentunut. Ennen imatinibin aloitusta voidaan siemennestettä pakastaa varmuuden vuoksi. Nilotinibin ja dasatinibin käytön aikaisista raskauksista on hyvin vähän tietoa, mutta ongelmia ei odoteta olevan vähemmän kuin imatinibia käytettäessä, ja myös miesten tulee käyttää ehkäisyä.

Hoidon seuranta

Vastetta annetulle lääkehoidolle seurataan säännöllisten veri- ja luuydinnäytteiden avulla. Näin voidaan varmistaa, että lääkitykselle on saatu toivottu vaste sekä seurata, ettei lääkehoidosta aiheudu haittavaikutuksia muille elimille.

Verikokeet

Kun lääkitys on käynnistynyt, veren soluarvoja seurataan aluksi yleensä yhden–kahden viikon välein. Veren valkosolumäärä normalistuu yleensä muutaman viikon kuluessa. KML on kantasolusairaus, ja sen takia myös osa punasolu- ja verihiutaletuotannosta voi olla tautiperäistä. Lääkehoito vaikuttaa tällöin luonnollisesti myös näihin soluryhmiin.

Terveen solutuotannon toipuminen korvaa lääkityksellä hävitetyt solut. Kun hoitoa on annettu yhdestä kahteen kuukaudesta, voi soluarvoissa kuitenkin esiintyä kuoppavaihe. Se yleensä ohittuu kolmen kuukauden kohdalla, kun luuydintuotanto on normalisoitunut. Kolmen kuukauden hoidon jälkeen riittää veriarvojen seuranta yleensä kuukauden välein.

Verisoluarvojen lisäksi verikokeilla seurataan maksan ja munuaisten toimintaa sekä suolatasapainoarvoja lääkehoidon aikana.

Lääkehoidon tehoa voidaan myös seurata verikokeella. Verestä tehtävä tarkka hoitovasteen mittari on *BCR-ABL* -fuusiogeenin kvantitatiivinen eli määrällinen tutkimus. Se tehdään erityisellä PCR-tutkimuksella, josta yleisesti käytetään vain nimeä veren PCR. Tulos ilmoitetaan taudin määrän alenemisena lähtötilanteeseen verrattuna. Lähtötilanteena voidaan käyttää joko potilaan diagnoosivaiheen näytettä tai kansainvälistä keskiarvonäytettä.

Tähän asti tulos on ilmoitettu logaritmisella asteikolla, esimerkiksi tulos -2.0 log tai alenema 2.0 log tarkoittaa käytännössä taudin määrän vähenemistä noin sadasosaan alkuperäisestä diagnoosivaiheen tilanteesta. Jatkossa tulos pyritään ilmoittamaan niin sanotulla IS eli International Scale -asteikolla. Silloin taudin määrä ilmoitetaan prosentteina. 2.0 log alenema tarkoittaa IS-asteikolla tulosta 1,0%. IS-asteikon avulla pystytään paremmin vertailemaan eri laboratorioissa saatuja tuloksia. Laboratorioille on mahdollista määrittää teknisistä syistä johtuvia eroja tasoittava korjauskerroin. Veren PCR-tutkimuksella jäännöstaudin määrää seurataan yleensä noin kolmen kuukauden välein. Kun hoitovaste on toistuvasti tavoitteen mukaisella tasolla, voidaan siirtyä kuuden kuukauden välein tapahtuvaan määrittelyyn.

Luuydinnäytteet

Luuydintutkimuksia otetaan yleensä, kun hoidon aloittamisesta on kulunut kolme, kuusi, kaksitoista ja kahdeksantoista kuukaudesta. Luuytimen normaalin solukuvan eli mikroskooppitarkastelun lisäksi luuydinnäytteistä tehdään myös kromosomitutkimus. Näin voidaan verrata sairaiden Philadelphia-kromosomiposiitivisten solujen määrää taudin toteamisvaiheen tilanteeseen ja arvioida hoidon

tehoa. Tämä tutkimus perustuu kuitenkin yleensä vain 20 solun tutkimiseen, jolloin leukemiasolujen määrästä saadaan melko epätarkka kuva. Alkuvaiheessa hoitoa tämä menetelmä on hoitosuositusten vastearvioiden perusta.

FISH- tutkimuksella tutkitaan seurantavaiheessa yleensä tuhat solua, jolloin tautisolujen määrästä saa G-raitatutkimusta tarkemman kuvan. Yleensä yhden–kahden vuoden kuluttua hoidon alusta on saavutettu hyvä ja tasainen hoitovaste. Mikäli tilannetta voidaan seurata veren PCR-tutkimuksella, ei luuydinnäytettä ole välttämätöntä tutkia. Luuydintutkimus on tarpeen, jos veren soluarvoissa tapahtuu hoidon kestäessä selittämätöntä huonontumista, tai verestä mitattava hoitotulos merkittävästi huononee. Vuosittainen luuydinnäyte on edelleen yleinen osa seurantaa.

Muut KML:n hoidot

Lääkehoidossa on käytännössä täysin siirrytty tyrosiinikinaasin estäjähoitoon. Seuraavassa esitellään muutama lääke, joita edelleen määrätään KML-potilaille. Lisäksi esitellään kantasolusiirtoon liittyviä asioita yleisellä tasolla.

Hydroksiurea

Hydroksiurea korvasi busulfaanin vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavana ja on käytössä useissa verisairauksien ja myös KML:n hoidossa sen alkuvaiheessa. Sillä saadaan aikaan nopea, soluarvoja laskeva vaikutus annosriippuvaisesti.

Kelakorvattavuuden saaminen tyrosiinikinaasin estäjälääkkeelle voi kestää, kun tutkimustuloksia odotellaan. Odotusaikana hydroksiurea on käyttökelpoinen soluarvojen korjaamisessa. Kyse on solunsalpaajasta, joka on yleensä varsin hyvin siedetty myös pitkäaikaiskäytössä.

Alfa-interferoni

Alfa-interferonia on käytetty 30 viime vuoden ajan. Pienellä osalla potilaista se sai aikaan Philadelphia-positiivisten solujen häviämisen eli sytogeneettisen remission. Hoito paransi ennustetta huomattavasti eli pidensi suurimman osan potilaista elinaikaa.

Hoidon teho perustuu todennäköisesti elimistön omien puolustusmekanismien aktivoimiseen sekä suoraan luuydintason vaikutukseen. Interferonit ovat elimistössä muutenkin esiintyviä aineita. Tyypilliset sivuvaikutukset ovat flunssan kaltaisia ja voivat estää lääkkeen käytön.

Tällä hetkellä useissa tutkimuksissa selvitetään interferonin mahdollista hyötyä yhdistettynä tyrosiinikinaasin estäjähoitoon. Alustavaa näyttöä on, että alkuvaiheen hoitoon yhdistettynä interferoni parantaa hoitotuloksia. On vielä epäselvää, onko tällä merkitystä pitkäaikaisennusteen kannalta.

Interferoni annostellaan pistoksina ihon alle. Lääkkeestä on olemassa perinteinen, lyhytvaikutteinen muoto, jota yleensä tarvitaan useita annoksia viikossa sekä pitkävaikutteinen muoto, jota annostellaan kerran viikossa. Nykyisellään interferonia käytetään hyvin harvoin muiden kuin lääketutkimuksiin osallistuvien KML-potilaiden hoidossa. Interferoni tulee jatkossakin olemaan tutkimuskiinnostuksen kohteena.

Allogeeninen kantasolujensiirto

Tultaessa 1980-luvulle alettiin KML:n hoidossa hyödyntää osaamista, joka oli kertynyt toiselta ihmiseltä kerättyjen kantasolujen käyttöön akuuttien leukemioiden hoidossa. Onnistuessaan tällainen hoito mahdollistaa taudin pysyvän paranemisen.

Kantasolujen luovuttajana toimivat kudostyyppiltään identtiset sisarukset, tai sopiva luovuttaja voidaan löytää luovuttajarekisteristä, jossa on tarjolla luovuttajia kaikkialta maailmasta. Noin 15–20 prosentille potilaista ei löydy kudostyyppiltään riittävän sopivaa luovuttajaa.

Kantasolusiirre voidaan kerätä verestä tai luuytimeistä. Luovuttamisesta ei tiedetä olevan terveydellistä haittaa, kunhan luovuttajan riittävän hyvä terveydentila varmistetaan tarkoilla tutkimuksilla ennen luovutusta. Siirtoa voidaan harkita potilaille, joiden kunnon katsotaan kestävän raskaan hoidon läpiviemisen. Siirtoon liittyvät riskit kasvavat 60 ikävuoden jälkeen selvästi.

Täysimittaisessa kantasolujen siirrossa annetaan ennen kantasolusiirrettä voimakas esihoito solunsalpaajilla ja sädehoidolla. Näin pyritään hävittämään elimistöstä viimeisetkin syöpäsolut. Samaan aikaan elimistöä on valmisteltava toiselta henkilöltä siirrettävää uutta solukkoa varten. Parhaimmassa tapauksessa potilas on vuoden kuluttua siirrosta parantunut sairaudestaan, eikä hänen tarvitse enää käyttää mitään lääkitystä KML:n tai siirron takia. Huonoimmillaan potilaan elinaika lyhenee hoitoon liittyvän komplikaation takia.

Keskeisin ongelma siirron jälkeen on **käänteishyljintä**. Se on ilmiö, jossa vieraalta luovuttajalta tulleet solut tunnistavat vastaanottajan solut ja kudokset vieraiksi ja reagoivat niitä vastaan. Tiettyyn rajaan asti käänteishyljintä on toivottavaa, sillä tällä tavalla siirre hävittää ja hallitsee esihoitoon läpi mahdollisesti selvinneet syöpäsolut. Puhutaan antileukeemisesta tehosta. Tasapainoilu sopivan ja liiallisen käänteishyljinnän välillä vaatii usein hyvin tarkkaa lääkityksen säätämistä. Krooninen käänteishyljintä voi vaatia hoitoa vuosia siirron jälkeen. Käänteishyljinnän estolääkitys on luonteeltaan immunosuppressiota eli se alentaa elimistön puolustuskykyä. Siitä seuraa suurentunut riski sairastua erilaisiin tulehdustauteihin. Näiden ehkäisyyn ja hoitoon voidaan joutua käyttämään muita lääkkeitä pitkiäkin aikoja.

Kevytesihoitoinen kantasolujensiirto tarkoittaa, että luuytimen omaa toimintaa ei ennen siirtoa pyritä hoidoilla kokonaan tuhoamaan. Pääpaino on elimistön valmistelemissa siirteiden vastaanottamiseen, jotta hylkiminen estyisi. Edellä kuvatun antileukeemisen tehon ja käänteishyljinnän välisen sopivan tasapainon säilyttäminen on keskeisessä asemassa.

Jos KML puhkeaa uudelleen siirron jälkeen, voidaan sitä hoitaa tyrosiinikinaasin estäjillä, kuten hoidetaan potilaita, joille ei siirtoa ole tehty. Siirteiden solujen reagoitua sairautta vastaan voidaan lisäksi yrittää voimistaa antamalla kantasolujen luovuttajalta kerättyjä lymfosyyttisarjan valkosoluja muutaman kuukauden välein kasvavin annoksin samalla hoitovastetta ja käänteishyljinnän muuta aktivoitumista tarkasti seuraten. Kantasolusiirron esihoitossa käytettyihin lääkkeisiin liittyy merkittävä hedelmättömyyden riski.

Nykyinen KML:n hoitosuositus pitää lääkettä tyrosiinikinaasin estäjällä ensisijaisena. Jos ensimmäinen lääke osoittautuu tehottomaksi, siirrytään lähes aina käyttämään toista estäjälääkitystä. Kolmantena hoitovaihtoehtona ja tilanteissa, joissa KML on edennyt akseleraatiovaiheeseen tai akuutin leukemian kaltaiseen blastikriisiin, on kantasolusiirto keskeinen hoitomuoto. Toimenpide on kuitenkin mahdollinen vain niille potilaille, joille löytyy sopiva luovuttaja ja jotka ikänsä ja muun terveydentilansa suhteen ovat siirtokelpoisia. KML:n takia kantasolusiirtoja on parin viime vuoden aikana tehty muutamia vuosittain.

Lapsipotilaalla on odotettavissa paljon enemmän elinvuosia edessään kuin aikuisella. Siksi lapsille harkitaan monikymmenvuotisen lääkehoidon sijasta useimmiten kantasolujensiirtoa, jos luovuttaja on tarjolla.

Omien kantasolujen palautushoitoa eli autologista intensiivihoidoa ei KML:ssa nykyisellään Suomessa käytetä.

Jos kantasolujensiirtoa suunnitellaan, annetaan potilaalle sitä varten erikseen järjestetyssä siirtokeskustelussa paljon tietoa toimenpiteen mahdollisuuksista ja riskeistä. Sen jälkeen potilas itse viime kädessä päättää, haluaako kantasolujensiirron.

Tutkimusta tehdään koko ajan

Tyrosiinikinaasin estäjälääkitys ei ole nykytiedon valossa parantava hoito. Lääkitystä pitää jatkaa vuosikausia, jopa lopun elämän ajan. Pieni osa potilaista ei hyödy nykyisistä lääkkeistä toivotulla tavalla, ja lääkekehityksessä keskitytään uusien molekyylien testaamiseen näissä ongelmatilanteissa.

Kroonista myelooista leukemiaa ja siihen liittyvää lääkitystä voidaan yksinkertaistaen alkaa valtaosalla potilaista pitää samantyyppisenä tilanteena kuin muitakin pitkäaikaissairauksia, esimerkiksi diabetesta tai verenpainetautiä. Näissäkin taudeissa lääkitystä jatketaan vuosikymmeniä, vaikka sokeriarvot tai verenpainelukemat normalisoituvat.

Tutkimuksen tavoitteena ja toiveena on kuitenkin löytää KML:an parantava hoito. Joissakin tapauksissa kantasolujen siirto on tällainen, mutta hoitoon liittyvien vaarojen vuoksi sitä ei nykyään käytetä enää KML:n ensisijaisena hoitona. Tauti voi uusiutua kantasolusiirron jälkeenkin.

Uusista, toisen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjistä ei ole vielä monen vuoden kokemusta, mutta niitäkään ei pidetä parantavina lääkkeinä. Laboratoriossa tehdyt solututkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeet eivät ole riittävän tehokkaita varhaisimmissa kantasoluissa.

Kantasoluihin kohdentuva lääkehoito on nykyisen KML-tutkimuksen tärkeimpiä aiheita, ja toiveena on, että tauti voitaisiin parantaa tuhoamalla syöpäkantasolut. Tällä hetkellä syöpäkantasoluihin kohdistuvat lääkkeet ovat käytössä vasta laboratoriossa tehtävissä solututkimuksissa ja hyvin alustavissa potilastutkimuksissa, mutta toivottavasti kymmenen vuoden sisällä myös osa potilaiden hoitoa.

Elimistön omalla puolustusjärjestelmällä on myös ajateltu olevan merkitystä leukemiasolujen tuhoamisessa. Myös KML:ssa tutkitaan eri lääkkeitä ja hoitomuotoja, joilla voitaisiin vaikuttaa elimistön omaan puolustusjärjestelmään. Yksi näistä lääkkeistä on jo aiemmin KML:n hoidossa käytetty alfa-interferoni. Myös rokotetutkimuksista on saatu alustavia positiivisia tuloksia.

On mahdollista, että tulevaisuudessa tyrosiinikinaasin estäjälääkitys yhdistetään muuhun hoitoon, tai eri hoitomuotoja käytetään jaksottaisesti parhaan hoitotuloksen ja mahdollisen parantumisen saavuttamiseksi. Tutkimusta pitää kuitenkin tehdä vielä uutterasti ja uusille hoitovaihtoehdoille avoimin mielin. Erityinen kiitos kuuluu suurelle ryhmälle KML-potilaita, jotka veri- ja luuydinnäytteillään sekä tutkimustoimintaa kohtaan osoittamallaan myönteisellä asenteellaan edesauttavat uuden tiedon löytymistä.

Kroonisen myeloisen leukemian historiaa

Ensimmäiset krooniseen myeloiseen leukemiaan viittaavat potilastapaukset julkaistiin viiden viikon välein vuonna 1845. Englantilainen **John Hughes Bennett** ja saksalainen **Robert Virchow** olivat kumpikin kohdanneet potilaan, jonka oireina oli väsymys, vatsan turpoaminen ja kuumeilu. Molemmat potilaat menehtyivät pian. Ruumiinavauksessa todettiin suurentunut perna ja maksa, ja verisuonet olivat kuin täynnä paksua märkää. Myöhemmin on löydetty taudinkuvaan sopivia potilastapauksia jo aikaisemmistakin julkaisuista, ainakin vuodelta 1825.

Mikroskopoinnin teknologia oli 1800-luvulla alkeellista. Molemmat edellä mainitut tutkijat onnistuivat kuitenkin kuvailemaan poikkeavan näköisiä valkoisia tai värättömiä soluja, joiden ytimet olivat joko monimuotoisia tai sisälsivät jyväsiä. Bennett päätyi pitämään potilaan kuolemansyynä veren tulehtumista. Virchow hylkäsi tulehduksellisen selityksen melko pian. Hän julkaisi vuonna 1856 ajatuksensa taudin itsenäisestä luonteesta, johon kuului paitsi valkosolujen ylituotanto myös punasolutuotannon vähentyminen ja muutokset pernassa ja maksassa. Hän epäili taudin syyn olevan kudoksessa, jossa valkosolut syntyvät. Jo kolmekymmentä vuotta ennen verisolujen värjäysmenetelmien käyttöönottoa hän ehdotti kahta kroonisen leukemian alatyyppejä eli pernaan liittyvää, jota vastaa nykyään KML ja lymfaattista, joka nykyisin tunnetaan nimellä krooninen lymfosyyttileukemia eli KLL.

Tutkimusmenetelmät kehittyvät

Seuraavan sadan vuoden aikana solujen värjäystekniikoiden ja mikroskopoinnin kehityksen myötä tarkentui käsitys solutason muutoksista taudin eri vaiheissa. Solujen varhaismuotopainotteisuus, eosinofiilien määrän lisääntyminen ja trombosytoosi liitettiin osaksi tautiin kuuluvia verenkuvan muutoksia. Valtaosa potilaista tunnistettiin ymmärrettävästi vasta sairauden myöhäisvaiheissa, jolloin heidän ennusteensa oli varsin huono. Joidenkin potilaiden verenkuvamuutokset havaittiin sattumalöydöksenä ennen oireita. Näiden potilaiden seurannan perusteella ajateltiin, että varsinaisen sairauden puhkeamista edelsi 1–2 vuoden oireeton esivaihe. Nykyisin tämän esivaiheen tiedetään olevan useimmilla potilailla selvästi pidempi. Klassisia KML:n oireita ja löydöksiä on nykyisin aika harvalla uudella potilaalla. Valtaosa potilaista diagnosoidaan täysin oireettomassa tai vähäoireisessa tilanteessa.

Philadelphia-kromosomi löydetään

Ensimmäinen tiettyyn syöpätyyppiin sidoksissa oleva kromosomuutos kuvattiin Philadelphiassa sijaitsevassa Pennsylvanian yliopistossa vuonna 1960. **Peter Nowell** ja **David Hungerford** tutkivat leukemiapotilaiden verinäytteistä kromosomeja ja totesivat kahdella potilaalla minimaalisen pienen kromosomin. Koska molemmat potilaat olivat miehiä, kromosomia pidettiin aluksi osia menettäneenä tai muuten poikkeavana Y-kromosomina. Löydölle annettiin nimeksi Philadelphia- eli Ph-kromosomi, sen löytöpaikan mukaan. Kromosomitutkimustekniikoiden kehittyessä vaikutti ensin siltä, että kyseinen kromosomi syntyi kromosomin 22 menettäessä osan pitkästä käsivarresta.

Vuonna 1973 **Janet Rowley** kuitenkin osoitti, että poikkeava Ph-kromosomi oli todellisuudessa syntynyt kromosomien 9 ja 22 pitkien käsivarsien vaihtaessa paikkaa tapahtumassa, jota kutsutaan translokaatioksi. Vaihdoxesta seuraa pidentynyt kromosomi 9 ja lyhentynyt kromosomi 22, joka on siis nimeltään Ph-kromosomi. Translokaation seurauksena rajakohdissa olevat geenit tulevat vierekkäin tavalla, jota ei terveessä elimistössä tapahdu. 1970- ja 1980-lukujen aikana selvisi, että kromosomissa 9 olevan *ABL*-geenin ja kromosomissa 22 olevan *BCR*-geenin osuminen vierekkäin

synnyttää fuusiogeenin, jonka tuottaman poikkeavan BCR-ABL -proteiinin aktiivisuus soluissa oli huomattavasti lisääntynyt normaaliin c-ABL -proteiiniin verrattuna.

Proteiini toimii tyrosiinikinaasina, jonka vaikutuksesta solu pysyy jakautumisen suhteen aktiivisena koko ajan. Siitä seuraa tytärsolujen huima lisääntyminen. Fuusiogeenin tunnistaminen antoi mahdollisuuden kehittää molekylaarisesti kohdennettua hoitoa vaikuttamaan juuri tähän poikkeavaan proteiiniin. Ensimmäiset raportit onnistuneesta lääkevaikutuksesta eläinkokeiden perusteella saatiin vuonna 1996, ja hyvin nopeasti aloitettiin tutkimukset myös ihmisillä. Ensimmäiset KML-potilaat saivat lääkettä kesäkuussa 1998. Hoitovaste oli huomattavasti parempi kuin millään aiemmalla lääkkeellä.

Osa potilaista ei kuitenkaan lääkkeestä hyötynyt. Tutkimalla tarkemmin näiden potilaiden tilannetta havaittiin keskeisin lääkeresistenssin aiheuttaja eli fuusiogeenissä tapahtuneet mutaatiot. Tämä otettiin pian huomioon lääkekehityksessä. Nyt toisen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjälääkkeet tehoavat valtaosaan niistä mutaatioista, jotka ovat vastustuskykyisiä ensivaiheen imatinibilääkitykselle. Vielä 1970-luvun puolivälissä KML oli varmuudella kuolemaan johtava sairaus. Potilaiden keskimääräinen elinaika ilman hoitoa oli 3–4 vuotta, ja vain 12 prosenttia potilaista eli 5–10 vuotta diagnoosista.

Miten hoito on kehittynyt

Kolmenkymmenen viime vuoden aikana on voitu siirtyä nopeassa tahdissa palliatiivisesta hoidosta eli oireiden helpottamisesta hoitoon, joka onnistuessaan ehkäisee taudin etenemisen. Tutkimustyön tavoitteeksi on realistisesti voitu asettaa sairauden parantaminen lääkkeellisin keinoin. Ennen kuin tähän on päästy, on KML:n hoitohistoria nykytiedon valossa täynnä erikoisia ja virheellisiä ratkaisuja. Puutteellinen tieto johti vääriin johtopäätöksiin ja niiden pohjalta tehtyihin huonoihin hoitovalintoihin. Monenlaisia hoitoja on käytetty matkalla nykyisiin.

Kilpirauhasen poisto

Jo 1863 todettiin vasta kehitetyllä, uudella mittausmenetelmällä, että leukosytoosista eli korkeasta valkosolumäärästä kärsivillä potilailla oli kohonnut aineenvaihdunnan energiankulutustaso. Ilmeisesti vastaavia löydöksiä oli kilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla, sillä KML-potilaita hoidettiin tekemällä kilpirauhasen poisto. KML ei toki vaikuta kilpirauhasen toimintaan.

Arsenikki

Ensimmäiset hoitoraportit arsenikin käytöstä hoidossa ovat vuodelta 1865. Suotuisa vaste nähtiin verenkuvan korjaantumisenä, pernan koon pienentymisenä ja yleisvoimien kohentumisena. Ongelmana oli toksisuus eli tarvittiin lieväästeinen arsenikkimyrkytys aikaansaamaan hematologiset vaikutukset. Vasteen kesto oli rajallinen, ja arsenikin käyttö miellettiinkin palliatiiviseksi hoidoksi. Arsenikkia käytetään nykyisinkin tietyissä akuutin leukemian muodoissa hyvällä menestyksellä.

Bentseeni

Erityisesti Saksassa kokeiltiin 1900-luvun alkupuolella bentseeniä, joka sai aikaan luuytimen solutuotannon laskun. Hoitoa käytettiin vielä 1930-luvun puolivälissä. Bentseeni oli vaikeasti annosteltava ja huonosti siedetty aine. Bentseeni mielletään nykyisellään enemmänkin verisairauksien riskitekijäksi.

Sädehoito

Vuonna 1903 alettiin käyttää sädehoitoa. Tuolloin ajateltiin virheellisesti, että sädetetyt elimet vapauttaisivat sädetyksen seurauksena koliineja eli aineita, jotka estävät solutuotantoa elimistössä.

Ensisijaisesti sädetettiin pernaa mutta myös rankaa, raajojen luita, vatsaa tai koko vartaloa. Joidenkin potilaiden vointi normalistui viikoiksi, kuukausiksi ja jopa vuosiksi. Termi remissio otettiin ensi kertaa käyttöön kuvaamaan tällaista oirekuvan normalistumista. Pieni osa potilaista saattoi hyötyä hoidon uusimisesta jopa useamman kerran, mutta lopulta kaikkien tauti tuli hoidolle vastustuskykyiseksi. Elinaika ei merkittävästi pidentynyt hoidolla keskimääräisestä kolmesta vuodesta, mutta hyväkuntoisuuden aikaa saatiin pidennettyä parhaimmillaan 30 prosenttia.

Sädehoitoa vastaavia hoitomuotoja olivat radioaktiivisen fosforin tai radiumin antaminen. Pernaä sädetämällä on hoidettu myös muita verisairauksia, mutta nykyaikaisempi hoito helposti ylittää sillä saatavan hyödyn.

Pernan poisto

Hoitomuotona pernan poisto raportoitiin jo 1863. Alkuun se oli vääjäämättä kuolemaan johtava toimenpide, sillä leikkauksen jälkeistä verenvuotoa ei pitkään aikaan osattu hallita. Esihoito pernaa sädetämällä teki toimenpiteestä paljon toimivamman, ja vuonna 1926 raportoitiin leikkaukseen liittyvän kuolleisuuden olevan enää 6–7 prosenttia. Osa potilaista leikattiin pernan suuresta koosta johtuvien oireiden helpottamiseksi. Jo vuonna 1938 todettiin, että leikkaus oli harvoin potilaalle eduksi, eikä se pidentänyt elinikää. Asia varmistui lopullisesti tutkimuksissa, jotka julkaistiin vasta 40 vuotta myöhemmin.

Sinappikaasujohdokset

Sinappikaasun hematologiset vaikutukset nähtiin ensimmäisessä maailmansodassa. Vaikka kemiallinen sodankäynti kiellettiinkin, kehitettiin maailmansotien välillä useita johdoksia alkuperäisestä rikkiyhdisteestä. Salaiset kehitysprojektit jatkuivat toisen maailmansodan aikana, ja sen jälkeen yhdisteitä kokeiltiin kroonisten leukemioiden ja imusolmukekyöpien hoidossa. Vaikutukset joidenkin potilaiden luuytimen solutuotantoon olivat hyvinkin voimakkaita. Potilaiden vointia hoito kohensi, mutta toivottua pidentymistä elinikään ei saatu aikaan, kun tuloksia verrattiin aiempiin hoitomuotoihin. Haittavaikutukset erityisesti suolistossa olivat huomattavia. Tämän ryhmän aineita käytetään nykyisinkin menestyksekkäästi lukuisten verisairauksien hoidossa erilaisissa solunsalpaajayhdistelmissä.

Busulfaani

Busulfaani tuli käyttöön 1950-luvun alussa ja osoittautui tutkimuksissa sädehoitoa paremmaksi pidentämällä keskimääräistä odotettavissa olevaa elinikää. Taudin muuttumista blastikriisiksi hoito ei estänyt. Etuna oli annostelu suun kautta, mutta ongelmina olivat suurten annosten aiheuttama luuydintoiminnan lamaantuminen sekä vaikutukset keuhkokudokseen. Busulfaania käytetään edelleen hematologisten sairauksien hoidossa ja tietyissä erityistilanteissa. Nykyisin käytössä olevat keskeiset hoidot on kuvattu aiemmissa osioissa.