

Új és hagyományos irányok a gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia biológiájában és ellátásában

Egyed Bálint^{1,2} ■ Kovács Gábor dr.¹ ■ Kutszegi Nóra dr.²
Rzepiel Andrea¹ ■ Csányiné Sági Judit dr.² ■ Erdélyi Dániel János¹
Müller Judit dr.¹ ■ Félné Semsei Ágnes dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Gyermekgyógyászati Klinika,
²Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi néhány évtized klinikai előrelépéseinek köszönhetően az akut lymphoblastos leukaemiás (ALL-) gyermekek nagy hányada ma az első vonalbeli kemoterápiás protokollok révén meggyógyul, és küzd a kortársak közé való visszatérés problémáival. Azonban a betegek jelentős részénél súlyos akut és késői terápiás mellékhatásokkal kell számolni. Emellett egyes betegcsoportok (például MLL-átrendeződéssel, hipodiploiditással, IKZF1-mutációval vagy korai prekursor T-sejtes fenotípussal jellemezhető betegek) túlélése messze elmarad az átlagostól. Számukra nyújtanak jobb klinikai kilátásokat az újabb betegellátási stratégiák: komplex géndiagnosztika, molekulárisan célzott daganatgátlás, immunonkológia és sejtherápia. Harminc feletti azon géneknek a száma, amelyek eltéréseit azonosították leukaemiás lymphoblastokban, és patobiológiai szerepük is valamennyire ismert. Ismerünk olyan betegcsoportot is (Philadelphia-like B-sejtes ALL), ahol a génexpressziós profilalkotás ad alapot a tirozín-kináz-inhibitorok használatának. A leukaemiaasszociált immunfenotípus diagnóziskori áramlási citometriás meghatározásával és genetikai módszerekkel követhetővé vált a minimális residuais betegség. A blastfelszíni differenciációs klaszterek (elsősorban CD19, CD20 és CD22 a malignus B-sejteken) epitópjai monoklonális antitestekkel támadhatók. Fokozható a tumorelles immunitás is, részben szintén a tumor sejt felszíni markereinek (bispecifikus T-sejt-kapcsolóknál, kiméra antigénreceptorú T-sejtes terápiánál), részben pedig a tumorspecifikus immunsejteknek (immunellenőrzőpont-gátlóknál) a kihasználása révén. A jelen közleményben áttekintést kívánunk adni a patogenetika új irányairól, a betegségkövetés modern módjairól és a célzott citotoxicitás innovatív lehetőségeiről biztató klinikai tanulmányok alapján. *Orv Hetil.* 2018; 159(20): 786–797.

Keywords: akut lymphoblastos leukaemia, patogenezis, toxicitás, immunterápia, célzott molekuláris terápia

New and traditional directions in the biology and management of childhood acute lymphoblastic leukemia

Owing to clinical trials and improvement over the past few decades, the majority of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) survive by first-line chemotherapy and combat with the problems of returning to community. However, many patients may have severe acute or late therapeutic side effects, and the survival rate in some groups (e.g., patients with MLL rearrangements, hypodiploidy, IKZF1 mutation or early precursor T cell phenotype) is far behind the average. Innovative strategies in medical attendance provide better clinical outcomes for them: complete gene diagnostics, molecularly targeted anticancer treatment, immuno-oncology and immune cell therapy. The number of genes with identified alterations in leukemic lymphoblasts is over thirty and their pathobiologic role is only partly clear. There are known patient groups where the use of specific drugs is based on gene expression profiling (e.g., tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia-like B-cell ALL). The continuous assessment of minimal residual disease became a routine due to the determination of a leukemia-associated immunophenotype by flow cytometry or a sensitive molecular marker by molecular genetics at diagnosis. Epitopes of cluster differentiation antigens on blast surface (primarily CD19, CD20 and CD22 on malignant B cells) can be attacked by monoclonal antibodies. Moreover, antitumor immunity can be strengthened utilizing either cell surface markers (bispecific T cell engagers, chimeric antigen receptor T cell therapy) or tumor-specific immune cells (immune checkpoint inhibitors). This review gives an insight into current knowledge in these innovative therapeutic directions.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pathogenesis, toxicity, immunotherapy, molecular targeted therapy

Egyed B, Kovács G, Kutszegi N, Rzepiel A, Csányiné Sági J, Erdélyi DJ, Müller J, Félné Semsei Á. [New and traditional directions in the biology and management of childhood acute lymphoblastic leukemia]. *Orv Hetil.* 2018; 159(20): 786–797.

(Beérkezett: 2018. január 19.; elfogadva: 2018. március 8.)

Rövidítések

ABL = Abelson murine leukemia viral oncogene homolog; ADCC = antitestdependens sejtmédiált citotoxicitás; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; CALLA = common acute lymphoblastic leukemia antigen; CAR = kiméra antigénreceptor; CD = differenciációs klaszter; CDC = komplementdependens citotoxicitás; cIg/sIg = citoszolikus/sejtfelszíni immunoglobulin; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocytá antigén-4; FC = áramlási citometria; Fc = kristályosítható fragmentum; HDAC = hiszton-deacetiláz; HLA = humánleukocytá-antigén; HSC = haemopoeticus őssejt; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; ICI = immunellenőrzőpont-gátló; JAK2 = Janus-kináz-2; KIT = v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; LAIP = leukaemiaasszociált immunfenotípus; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; MRD = minimális residuális betegség; mTOR = mammalian target of rapamycin; PBMc = a perifériás vér mononukleáris sejtjei; PCR = polimeráz-láncreakció; PD1 = programozott sejthalál proteín-1; PDGFRB = platelet derived growth factor receptor beta; Ph+ = Philadelphia-transzlokáció-pozitív; Ph-like = Philadelphia-transzlokáció-szerű; scFv = egyláncú variábilis ellenanyag-fragmentum; TAA = tumorasszociált antigén; TCR = T-sejt-receptor; TdT = terminális dezoxinukleotid-transzferáz; TKI = tirozin-kináz-inhibitor

Az akut lymphoid leukaemia terminus a lymphopoeticus rendszer immunológiailag és genetikailag heterogén malignus betegségcsoportját írja le. Az entitáson belül biológiai alapon elsősorban prekursor B-sejtes és prekursor T-sejtes akut lymphoblastos leukaemiát/lymphomát (B-ALL és T-ALL), valamint érett B-sejtes (Burkitt-típusú) leukaemiát/lymphomát különböztetünk meg [1, 2]. A jelen közlemény az éretlen sejthalakokat érintő kórképcsoporttal foglalkozik (akut lymphoblastos leukaemia, ALL). Az ALL-es beteg pontos besorolásához szükséges a részletes immunfenotípus és a speciális genetikai eltérések karakterizálása. A kezelés alapvonala a szisztémás kemoterápia. Egyes szervek leukaemiás terheltsége (extramedullaris manifesztaáció) további sugárterápiás (központi idegrendszeri érintettségben) vagy akár sebészi beavatkozásokat (okkult hereinfiltráció esetén) indikálhat a későbbi relapsusok megelőzésére [3]. Ha a várható túlélési esély alacsony (nagyon magas rizikó), akkor a sejterápia is alternatívát kínál: a haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) jelenleg széles körben elterjedt beavatkozás, míg kezelésrefrakter vagy többször relabált esetekben a jövőben a génmódosított T-sejtes immunterápia is indokolt lehet. Ezzel a gyermekkori ALL ellátá-

sában a jelenlegi onkoterápiás eszköztár gyakorlatilag minden eleme szerephez juthat.

A kemoterápia valószínűleg a modern célzott daganatgátló és immunonkológiai gyógyszerek bevezetésével sem szorul ki a gyermekkori ALL kezeléséből még jó ideig, de biztonságosabbá tehető. A betegek farmakogenetikai tesztelése és a kemoterápiás szerek genotípus-alapú dozírozása szintén a gyógyulási arány növekedését szolgálhatja a toxikus mellékhatások visszaszorításával.

A prognosztikailag különböző betegcsoportok eltérő kezelési stratégiákat igényelnek. A csoportok elkülönítésében az ALL patobiológiájának számos új molekuláris felismerése nyújthat támpontot. A leukaemiás sejtek örökítőanyagának genomszintű vizsgálatával kimutatott szubmikroszkopikus eltérések a leukaemogenesis jobb megismerésén túl terápiás célpontokhoz is vezettek [4]. A kezelésre reagáló betegek residuális tumorsejtjeinek biológiai viselkedése előre jelezheti a későbbi relapsusokat. A legtöbb esetben (több mint 90%-ban) a recidívát okozó klón minor szubklón formájában már a diagnózis idején nyert biológiai mintákban jelen van, és terápia-rezisztencia vagy klonális evolúció révén jut szelekciós előnyhöz [5].

Növekvő incidencia és mögöttes etiológiai tényezők

Az 1–18 éves gyermekek körében továbbra is a malignus neoplasiák jelentik a betegségek okozta mortalitás vezető okát (12%) a balesetek mögött [6]. A korcsoportban az ALL a leggyakrabban előforduló hematológiai malignitás, az összes daganatos megbetegedés 25–30%-a. Ez hazánkban évi 60–70 új megbetegedést jelent [7]. Az esetek 85%-át képviselő prekursor B-sejtes altípus előfordulásának csúcsa 3–4 éves korra tehető, míg a 15%-ot reprezentáló T-sejtes altípus a 10–18 éves fiúk körében a leggyakoribb [8].

Megemlítendő, hogy a betegség incidenciája a modern iparosodott társadalmakban több évtizede enyhén emelkedő tendenciát mutat. A jelenségre magyarázatot a csecsemőkori túlzott higiénia miatt „tanítatlan”, ezáltal félresiklott immunitás, majd a banális infekciókra adott abnormális válasz szolgáltat [4, 9, 10]. A fertőzés leukaemogenesisben játszott szerepét valószínűsíti, hogy több független vizsgálatban is alátámasztották a vándorlással járó populációkeveredés konzisztens kockázatemelelő hatását a gyermekkori akut leukaemiák megjelenésére. Röviddel az új lakosok betelepülése után átlagosan más-

félszeres relatív kockázatot figyeltek meg, ami mögött a behurcolt, adott területen addig ismeretlen patogének megjelenését sejtik [11, 12]. Régoóta próbálkoznak humán ALL-es mintákban leukaemogenesisse összefüggésbe hozható infektív ágens kimutatásával, azonban exogén virális, illetve mikrobiális szekvenciákat még érzékeny módszerekkel sem találtak [9]. Egyre inkább úgy tűnik, hogy ennek a leukaemiatípusnak a kialakulása csak indirekt módon, fogékony egyének immundiszregulációján keresztül köthető kórokozókhoz. Az utóbbiak között az influenzavírusoknak lehet kiemelt szerepük [13, 14]. Az infekcióeredetű proliferatív stressz (citokinek, sejtes interakciók) feltételezhetően olyan miliót teremt, amelyben egy genetikájából adódóan fogékony praeleukaemiás lymphoblastklón képes szelektálódni [15]. A deregulált immunválaszban ez a klón nem esik át apoptózison, és a jelen levő genotoxikus oxidatív stressz hatására szekunder mutációkat is felhalmoz. Végül ez az aberráns sejtvonal vezet az akut leukaemia manifesztációjához [4, 9, 10]. Az elmélet egybeesik a blastszintű molekuláris abnormitások többlépcsős (szekvenciális) kialakulásának modelljével (lásd a későbbiekben). A folyamat eredetének pontosítására *Kinlen* és *Greaves* inkább egymást kiegészítő, mintsem kizáró hipotéziseket dolgozott ki [9, 11]. Az immunmechanizmusok etiológiai szerepét erősítik azok az eredmények, hogy a gyermekkori ALL rizikója asszociál bizonyos hisztokompatibilitásért felelős humánleukocyaantigén (HLA)-konstellációkkal. Megerősítették a *HLA-DPBI*0201* allél [16], korábban pedig leírták a *HLA-DRB4*01* allél [17] rizikónövelő hatását. A tanítatlan immunitás kóroki szerepét támogatja az anyatejes táplálás védőhatása a gyermekkori leukaemiák kialakulásában [18].

Diagnózis és modern betegségkövetési módszerek

Az ALL kórisméje csontvelői aspirátum vagy szükség esetén megfelelő csontvelő-biopsziás mintából készített szövettani metszet patológiai értékelésén alapszik. Az ALL-es minta elkülönítendő a nemritkán hasonló mikromorfológiájú akut myeloid leukaemiától, a Burkitt-sejtes leukaemiától és a kis kereksejtes daganatok (például neuroblastoma vagy Ewing-szarkóma) csontvelői áttétjétől. Ebben segít rendre a mieloperoxidáz-festés, a perjódsvav-Schiff-reakció és a CD45, CD9, CD56, illetve CD99 markerek immunhisztokémiai kimutatása [19]. A citomorfológiai értékelés mellett a diagnóziskor elengedhetetlen a citogenetikai, illetve a molekuláris genetikai vizsgálat és az immunfenotipizálás (*1. táblázat*). Prognosztikai értéküket nehéz lenne túlbecsülni. A diagnosztikus folyamat a minimális residuális betegség (MRD) későbbi monitorozására alkalmas érzékeny molekuláris marker vagy aberráns leukaemiaasszociált immunfenotípus (LAIP) keresésével zárul.

Akut leukaemiákban a betegeknek a diagnóziskor körülbelül 10^{12} neoplasztikus sejtje van, amelyek közül a

klinikai és patomorfológiai komplett remisszió állapotában akár 10^{10} is visszamaradhat MRD-ként [20]. Az MRD mérése a jelenleg ismert legspecifikusabb és leginkább szenzitív marker a terápiás válasz követésére és a relapsusmentes túlélés előrejelzésére gyermekkori ALL-ben [3, 21, 22]. Becslésére két módszer terjedt el. A LAIP detektálásának elvén működő multiparaméteres áramlási citometria (FC) gyorsan és viszonylag olcsón képes információt szolgáltatni a betegek nagy részének maradék betegségéről. Azonban a módszer standardizálása nehézkes, az eredmény pedig függ a vizsgáló személytől. Még érzékenyebb és sokszor könnyebben reprodukálható a polimeráz-láncreakció (PCR), amely a malignus sejteken lévő antigénreceptorok vagy az immunoglobulin-nehézláncok génátrendeződéseit, ritkábban a leukaemiaspecifikus génfüziós transzkripteket (ezek közül a BCR-ABL1 használható megbízhatóan) mutatja ki. Hátránya viszont, hogy lassabb (pénz- és munkaigényes), és nem használható minden betegnél. Mindkét technikánál előfordulhatnak álnegatív eredmények: FC esetén a gyógyszerek (főként szteroidok) indukálta immunfenotípus-moduláció, PCR esetén az oligoklonalitás, illetve a klonális evolúció nehezíti az MRD becslését. A hátrányok elkerülésére a jövő alternatívája a még szenzitívebb amplikon alapú új generációs szekvenálás. Ehhez molekuláris markerként az átrendeződött immunoglobulin- és T-sejt-receptor-gének szolgálnak [23].

A klasszikus kemoterápia alapvonalai

Napjainkban a gyermekkori ALL kezelésének gerince a kombinált kemoterápia, amely ötből négy betegnél hatásosnak bizonyul a tartós remisszió elérésében [8]. Világszerte számos, nemzetközi klinikai vizsgálatok révén folyamatosan fejlesztett terápiás protokoll van érvényben, amelyek alapfelépítésükben hasonlóak. Használatuk az ALL-es gyermekek ellátását korántsem teszi személyre szabottá, de előtérbe kerül a betegségprogresszió szempontjából különböző rizikójú betegcsoportok eltérő intenzitású kezelése (*2. táblázat*) [4, 24].

A kemoterápia kezdetének célja a citoredukció, a leukaemiás sejtproliferátum több mint 99%-ának eradikációja, és ezáltal a komplett hematológiai remisszió elérése. Hatékonyságát mutatja, hogy a betegek 96–99%-ában a kezelés első hónapjának végére visszaáll a normális haemopoiesis [4]. Az ezt követő preszimptomatikus központi idegrendszeri kemoterápia (intravénás és intrathecalis gyógyszeradagolással) a meningealis eredetű relapsus megelőzésére szolgál. A vénás kezelés utolsó szakasza az MRD lehető legnagyobb mértékű eliminálását célozza, hiányában a betegek legtöbbször néhány hónapon belül relabálna a residuális tumorsejtek miatt [3]. A teljes hosszában kétéves kezelés utolsó szakasza a főként szájon át történő gyógyszeradagolásból álló fenntartó terápia, amely a késői csontvelői relapsus megelőzését szolgálja.

1. táblázat | Az ALL diagnózisának és klasszifikációjának elemei

Diagnosztikus lépés/metódus	Eredmény, osztályozás
Citomorfológia	
Csontvelői minta és perifériás vér kenete	Lymphoid vagy differenciálatlan blastokkal infiltrált (az ALL diagnózisa akkor mondható ki, ha arányuk legalább 20% az összes magvas sejthez viszonyítva)
Lumbálpunkcióval nyert liquor vizsgálata (standard citospin preparátum, sejtszámlálás Fuchs–Rosenthal- vagy Nageotte-kamrában)	Központi idegrendszeri érintettség besorolása
Immunfenotípus, immunhisztokémia	
Myeloperoxidáz (MPO)-festés, illetve a CD13- és a CD33-marker kimutatása	Az akut myeloid leukaemiától való elkülönítés alapja
A B-sejtvonal markereinek kimutatása: CD19, CD79a, cCD22 (közülük legalább kettő); továbbiak: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (κ vagy λ)	A B-sejtes ALL altípusai: Pro-B/B-I (CD19/CD79a/cCD22/CD34 ⁺) Common/B-II (CD19 ⁺ /CD10 ⁺ /cIgM ⁻) Pre-B/B-III (CD34 ⁺ /cIgM ⁺ /sIg ⁻) Érett B/B-IV (sIg ⁺ /TdT ⁻)
A T-sejtvonal markereinek kimutatása: cCD3; továbbiak: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR α/β vagy γ/δ	A T-sejtes ALL altípusai: Pro-T/T-I (cCD3/CD7 ⁺) Pre-T/T-II (CD2/CD5 ⁺) Corticalis T/T-III (CD1a ⁺) Érett T/T-IV (CD3 ⁺ /CD1a ⁻)
Az őssejt, illetve a myeloid sejt markereinek kimutatása: CD34, CD13, CD33, CD117	
Citogenetika, molekuláris genetika	
<i>Közülük legalább az egyik:</i> Nagy felbontású G-sávozás Fluoreszcens <i>in situ</i> hibridizáció (FISH) Polimeráz-lánreakció (PCR)	B-sejtes ALL visszatérő genetikai abnormitásokkal*: t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> t(v;11q23): <i>MLL</i> átrendeződése t(12;21)(p13;q22): <i>ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)</i> Hiperdiploiditás Hipodiploiditás t(5;14)(q31;q32): <i>IL3-IGH</i> t(1;19)(q23;p13.3): <i>TCF3-PBX1</i> 21-es intrakromoszomális amplifikáció Ph-like ALL
<i>Újabb módszerek:</i> Komparatív genomhibridizáció (CGH) Génexpressziós profilalkotás Új generációs szekvenálás (NGS)	T-sejtes ALL visszatérő genetikai abnormitásokkal*: ETP (early T-precursor, korai T-prekurzor) ALL: FLT3/NRAS/KRAS/IDH1/IDH2/DNMT3A ⁻ NOTCH1/CDKN1/CDKN2 ⁻

*Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016-ban revideált, 2008-ban kiadott klasszifikációja szerint.

ABL1 = Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; AML1 = akut myeloid leukaemia-1 protein; BCR = breakpoint cluster region; CD = differenciációs klaszter; CDKN = cyclin dependent kinase inhibitor; cIg/sIg = citoszolikus/sejtfelszíni immunglobulin; DNMT = DNS-metiltranszferáz; ETV6 = ets variant gene 6 (TEL oncogene); FLT3 = fms related tyrosine kinase 3; IDH = isocitrate dehydrogenase; IGH = immunoglobulin heavy locus; IL3 = interleukin-3 (colony-stimulating factor, multiple); KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MLL = mixed-lineage leukemia; NOTCH = Notch (Drosophila)-homológ; NRAS = neuroblastoma; PBX1 = pre-B-cell leukemia homeobox 1; Ph-like = Philadelphia-transzlokáció-szerű; RAS = viral (v-ras) oncogene homolog; RUNX1 = Runt-related transcription factor 1; TCF3 = transcription factor 3; TCR = T-sejt-receptor; TdT = terminális dezoxinukleotid-transzferáz

Az ALL kemoterápiájában speciális, hogy a kezelés felépítése – más malignitásoktól eltérően – javarészt nem blokkos, hanem folyamatos, elnyújtott gyógyszeradagolás történik [25]. Ezenfelül kiemelendő a glükokortikoidok igen jelentős szerepe a kezelésben.

A nagy dózisú, igen intenzív kemoterápia óhatatlanul toxikus mellékhatásokat okoz a szövetekben [3, 8, 26, 27]. Ezek jelentkezhetnek nemritkán életet veszélyeztető, heveny formában [24], amely adverz események rendszeres felmérése és értékelése a hazánkban működő Magyar Gyermekonkológiai Hálózat egyik kiemelt törekvése [28]. Ennek nyomán munkacsoportunk is szükséges résztvevője és szervezője nemzetközi gyógyszer-

biztonsági vizsgálatoknak [29]. A toxicitás megelőzésére több citosztatikumnak új, biztonságosabb formája is létezik (főként pegilált vagy liposzomális kivitel) [26], illetve segítséget nyújt a vérplazma gyógyszer-szintjének rutinszerű monitorozása (hazánkban évek óta figyelt paraméter a metotrexátkoncentráció, de bevezetés alatt áll az aszparaginázaktivitás mérése is). Korábbi saját farmakogenetikai vizsgálataink eredményei csatlakoznak ahhoz a nemzetközi irányvonalhoz, hogy bizonyos génvariánsok előzetes meghatározása (kemoterapeutikumokkal kölcsönható metabolizáló enzimek, transzporterek és hisztokompatibilitásért felelős antigének polimorf locusainak genotipizálása) előrevetítheti a nem kívánt mel-

2. táblázat | Prognosztikai faktorok gyermekkori ALL-ben

Jelző	Kedvező prognosztikai faktor	Prognosztikailag hátrányos faktor	Klinikai felhasználás
Demográfiai és klinikai sajátosságok			
Diagnóziskori életkor	≥1–<6 év	<1 vagy ≥6 év	Betegstratifikáció
Nem	Leány	Fiú	Nincs
Rassz/etnikum	Fehér, ázsiai	Fekete, hispán	Nincs
Kezdeti fehérvérsejtszám	Alacsony (<20 G/l)	Magas (≥20 G/l)	Betegstratifikáció
Lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia	Nincs	Masszív	Nincs
Központi idegrendszeri leukaemia	Nincs	Bizonyítható (lymphoblastok + pleocytosis)	Központi idegrendszeri kemoterápia és cranialis radioterápia mértéke
Hereérintettség	Nincs	Van	Lokális radioterápia vagy kasztráció mérlegelése
Tumorbiológiai jelzők			
FAB-klasszifikáció szerinti patomorfológia	L1	L2	Nincs
Immunfenotípus	B-sejtes ALL	T-sejtes ALL	Gyógyszerdozírozás, központi idegrendszeri terápia
Citogenetika	<i>ETV6-RUNX1</i> transzlokáció, hiperdiploiditás, 4-es és 10-es kromoszóma triszómiája	<i>BCR-ABL1</i> transzlokáció, <i>MLL</i> génátrendeződések, hipodiploiditás	Betegstratifikáció, csontvelő-átültetés indikációi, célzott molekuláris inhibitorok
Molekuláris genetica	<i>ERG</i> -deletiók	<i>IKZF1</i> -deletiók vagy -mutációk, Ph-like ALL	Célzott kinázgátló terápia
Korai terápiás válasz			
Egyhetes glükokortikoid-előkezelésre adott válasz (8. napi perifériás vérkenet értékelése)	ABC<1000/μl, úgynevezett jó glükokortikoidválasz (PGR, prednisone-good responder)	ABC≥1000/μl, úgynevezett rossz glükokortikoidválasz (PPR, prednisone-poor responder)	Betegstratifikáció
Csontvelői lymphoblast-arány 2–4 hetes kombinált kemoterápia után (15. és 33. napi csontvelői kenet értékelése)	M1-státusz (<5% blast)	M2- (5–25% blast) vagy M3- (≥25% blast) státusz	Betegstratifikáció
FC-alapú MRD-értékelés (15. napi csontvelői mintán)	Alacsony (<0,1%) vagy mérhető MRD	Perzisztáló MRD (≥0,1%)	Betegstratifikáció
MRD a kombinált kemoterápia alatt (33. és 78. nap, 3–4. hónap)	Alacsony (<0,01%) vagy mérhető MRD	Perzisztáló MRD (≥0,01%)	HSCT indikációja és újabb vizsgálatokban időzítése

ABC = abszolút blastszám; ABL1 = Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; BCR = breakpoint cluster region; ERG = v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog; ETV6 = ets variant gene 6 (TEL oncogene); FAB = French-American-British; FC = áramlási citometria; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; IKZF1 = IKAROS family zinc finger 1; MLL = mixed-lineage leukemia; MRD = minimális residuális betegség; Ph-like = Philadelphia-transzlokáció-szerű; RUNX1 = Runt-related transcription factor 1

lékhatásokra való hajlamot [30–32]. Sokat fejlődött továbbá a kiegészítő (szupportív) terápia, amelynek hála az akut adverz reakciók jól kezelhetővé váltak. Így a fejlett kemoterápia drámai javulást hozott a gyermekkori ALL gyógyíthatóságában: míg az 1960-as években az ötéves tünetmentes túlélés 10% alatt volt, mára eléri a 80%-ot [33]. A hazai kezelési eredmények évek óta alig maradnak el a nyugat-európai országokban elértektől [34]. A magas túlélési esélyeknek megfelelően az utóbbi időben a figyelem középpontjába kerültek a daganatellenes terápia hosszú távú, késői szövődményei, amelyek erősen ronthatják a túlélők felnőttkori életminőségét [35, 36].

Molekuláris patogenezis és új, patogenetikai alapú kezelési lehetőségek

Az ALL multifaktoriális eredetű kórkép [4]. A genetikai determináltság és a környezeti hatások együttes szerepére utalnak az ikerkutatósi eredmények is. Egyiptetjű ikrekben igen magas (monochorialis placenta mellett közel 100%-os) konkordanciát mutat az *MLL*-gén átrendeződéséhez köthető csecsemőkori ALL. Ezzel szemben az *MLL*-gént többnyire nem érintő esetek a leggyakrabban 2 és 5 éves kor között alakulnak ki, és az ikrek közti konkordancia csak 10–15%. Míg az előbbi esetben a leukae-

mogenezis feltételezhetően már prae-natalisan közel teljes, addig az utóbbiban a betegség *in utero* iniciálódhat, és a manifesztációhoz további, részben környezeti (vagy sztochasztikus) faktorok szükségesek [4]. Jelentős hajlamosító szereppel bír több, főként a DNS-hiba-javítást érintő öröklődő szindróma (Bloom-szindróma, ataxia teleangiectasia, Li-Fraumeni-szindróma, Nijmegen-breakage szindróma, Down-szindróma) [10]. Bár az utóbbi kórképek az ALL incidenciájának kevesebb, mint 5%-áért felelősek, a legtöbb betegnél számolni lehet a visszatérő genetikai abnormitások legalább valamelyikével.

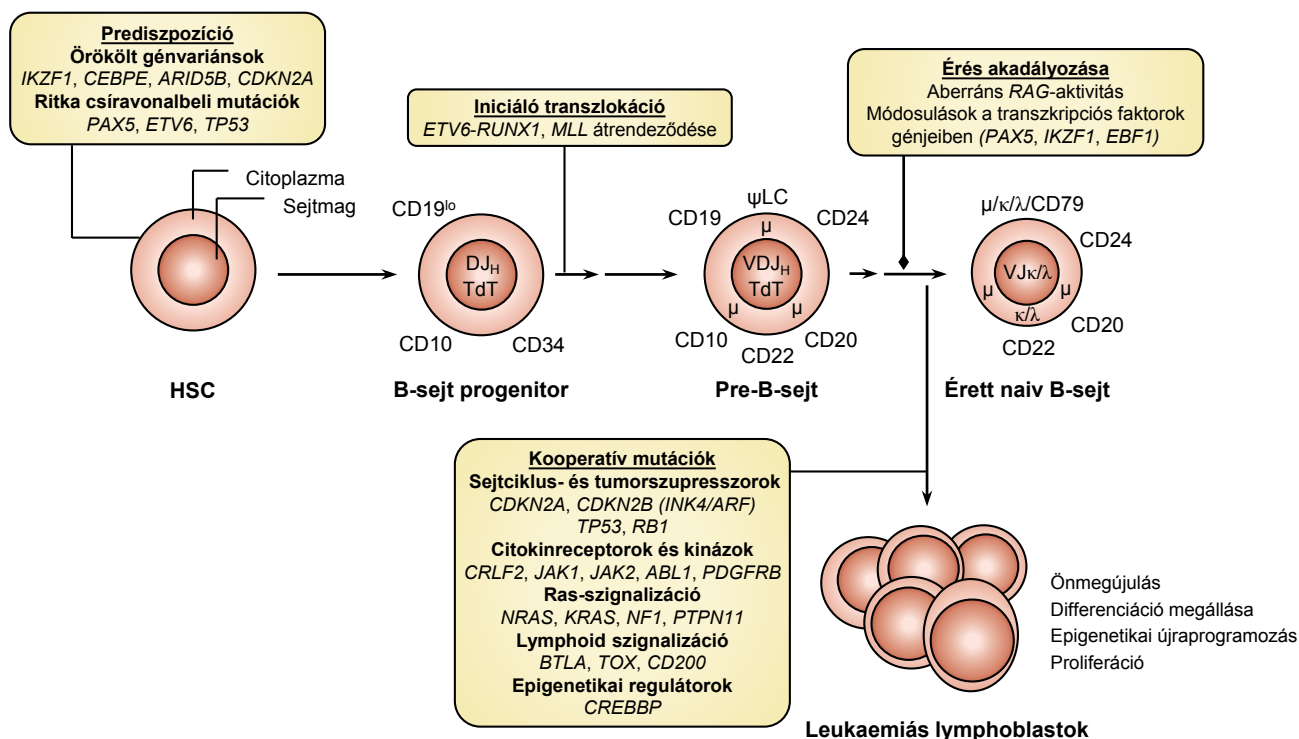
A betegek szomatikus génelterései az intracelluláris működések széles spektrumát befolyásolják. A tumor-progresszió és a mögöttes klonális evolúció vizsgálatának céljából gyermekkori ALL-csek teljes exomszekvenálással történő követése hat kulcsfontosságú molekuláris jel-pálya visszatérő génelteréseit fedte fel [37]:

1. A lymphoid fejlődési vonal transzkripcionális regulatorai 85%-ban voltak érintettek (jellemző gének: *PAX5*, *IKZF1*, *EBF1*, *TCF3*, *RUNX1*, *NOTCH1*).
2. A Ras-szignálút 65%-ban volt érintett (*KRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *FLT3*).

3. Az epigenetikai módosítók 65%-ban voltak érintettek (*WHSC1*, *CREBBP*, *MLL*).
4. A sejtciklus szabályozói 60%-ban voltak érintettek (*CDKN2A/2B*, *TP53*, *RB1*).
5. A nukleozidmetabolizmus génjei 45%-ban voltak érintettek (*NT5C2*).
6. A JAK-STAT jelátviteli út 25%-ban volt érintett (*JAK2*, *CRLF2*).

Lényegében három olyan mechanizmust különböztethetünk meg, amelyek révén ezek a gének abnormális funkcióhoz jutnak, és a lymphopoesist eltérítik a blastok transzformációja és immortalizációja felé [38]:

1. Gyakori a fúziós génhez vezető transzlokáció, aminek következtében aberráns kiméra protein keletkezik. Ez sokszor a leukaemia klinikai manifesztációja előtt évekkel kimutatható neonatalis vérmintákból [39]. Idetartozik a gyermekkori ALL leggyakoribb genetikai eltérése, két haemopoeticus transzkripciós faktor génjének (*ETV6* és *RUNX1*) a fúziója. Prognosztikai jelentőségű az *MLL*-gén fúziója körülbelül 70 lehetséges partnereggel, ami a csecsemőkori leukaemiák 80%-ában kimutatható. Gyermekkori ALL-ben nem



1. ábra Az ALL patogenezeise a B-sejtes fejlődési vonal példáján

ABL1 = Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1; ARID5B = AT-rich interaction domain 5B; BTLA = B and T lymphocyte associated; CD = differenciációs klaszter; CDKN2A/2B = cyclin dependent kinase inhibitor 2A/2B; CEBPE = CCAAT/enhancer binding protein epsilon; PAX5 = paired box 5; CREBBP = CREB binding protein; CRLF2 = cytokine receptor like factor 2; EBF1 = early B-cell factor 1; ETV6 = ets variant gene 6 (TEL oncogene); HSC = haemopoeticus őssejt; IKZF1 = IKAROS family zinc finger 1; JAK1/2 = Janus-kináz 1/2; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MLL = mixed-lineage leukemia; NF1 = neurofibromin-1; NRAS = neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog; PDGFRB = platelet derived growth factor receptor beta; ψLC = pseudo-light chain complex; PTPN11 = protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11; RAG = recombination-activating gene; RB1 = retinoblastoma-1; RUNX1 = Runt-related transcription factor 1; TdT = terminális dezoxinukleotid-transzferáz; TOX = thymocyte selection associated high mobility group box; TP53 = tumor protein p53

gyakori, de előfordul a Philadelphia (Ph)-transzlokáció a *BCR* és az *ABL1* között.

2. Diszregulált expresszióhoz vezet egy onkogén intakt kódoló szekvenciájának transzlokációja aktívan átíródó gének enhancere mögé. Erre példa a *CRLF2*- vagy az *EPOR*-gén átrendeződése az immunglobulinok génszakaszába (*IGH*, *IGK*) B-sejtes ALL-ben [33].
3. Egyes esetekben a leukaemiás sejtek citogenetikailag normálisnak tűnnek, de valójában pontmutációk vagy kisebb deletiók mutathatók ki alkalmas módszerekkel a kulcsfontosságú szabályozóproteinekben. Az ALL-es gyermekek genomja a diagnóziskor átlagosan 10–20 nem csendes, a betegség szempontjából releváns kódoló szekvenciát érintő mutációt tartalmaz. Ennek körülbelül a kétszerese mutatható ki az esetenként relapsushoz vezető, általában más genetikai jegyeket is mutató minor szubklónokból [37, 40].

Ma már tudjuk azt is, hogy a genetikai változások nem véletlenszerű időben és differenciáltsági állapotban érik a lymphoblastokat, hanem jellemző patogenetikai sorrendben [4, 33]. A haemopoeticus őssejteket (HSC) érő predisponáló mutációkkal praeleukaemiás klónok alakulnak ki, és a belőlük származó lymphoid progenitorokban további betegséget iniciáló laesiók (főként transzlokációk és génátrendeződések) társulnak. Általában szekunder mutációk változtatják meg a funkcióját a soron következő pre- és prosejtalakok fejlődési és differenciálódási faktorainak (növekedési faktorok receptorai, sejtciklust irányító proteinek). Ezt a folyamatsort jeleníti meg az 1. ábra.

A fejlett microarray-technikák igen közel hozták a leírt génelterések rutinszerű vizsgálatát, melyeknek klinikai jelentőségük van a prognózis és a terápiaválasztás szempontjából [41]. Egyre több molekuláris target gyógyszeres gátlása biztosíthat jó klinikai kilátásokat a kemoterápiánál kedvezőbb mellékhatásokkal gyermekkori ALL-ben (3. táblázat). Talán a legismertebb közülük az imatinib, az ABL, KIT és PDGFR kinázok specifikus gátlószere, amelyet a korábban még csontvelő-transzplantáció mellett is a legrosszabb prognózisúnak tartott Philadelphia-pozitív (Ph⁺) ALL-ben is alkalmaznak [42]. Kemoterápiával kombinálva az ilyen esetek 85–95%-ában tartós remisszió érhető el [43]. Használatának gátat szab a gyógyszerrel szembeni rezisztencia kialakulása (pontmutáció történik az ABL kinázdoménjében, az imatinib kötőhelyén), ezekben az esetekben hatékony második generációs tirozin-kináz-inhibitorok (TKI) állnak rendelkezésre (dazatinib, nilotinib és ponatinib; közülük ALL-ben jelenleg a nilotinib nem javallt). Az említett négy szer alkalmas még a *NUP214-ABL1* fúzióval rendelkező T-sejtes és egyes úgynevezett *BCR-ABL1*-szerű (Ph-like) B-sejtes ALL-esek kezelésére [22, 38].

A Ph-like genetikai alcsoportba tartozó betegeknél hiányzik ugyan a *BCR-ABL1*-transzlokáció, ám a Ph⁺ ALL-esekhez igen hasonló mikro-RNS-expressziós profillal rendelkeznek. Nagy hányadukban mutált az *IKZF1*-gén [40, 44]. A gyermekkori B-sejtes ALL-esek

15%-át teszik ki, jellemzően magas a diagnóziskori fehérvérszámuk, rosszul reagálnak a kemoterápiára, és rossz a túlélésük [45]. Jellemző genetikai rendellenességeik szerint a Ph-like betegek további kategóriákba oszthatók, azok szerint pedig molekuláris inhibitorokkal kezelhetők [42]. Az ABL-osztályba (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*) tartozó génátrendeződéssel rendelkező kemoterápiarefrakter betegek TKI-kezelése (dazatinib) kiváló eredményeket hozott [46]. A *JAK2/EPOR* átrendeződések és a Ph-like ALL-esek körülbelül felében meglévő *CRLF2*-eltérések a *JAK2* aktiváló mutációjával asszociáltak, így ezekben az esetekben a *JAK2*-inhibitor ruxolitinib hatékonyan bizonyul [47].

Az *ETV6-RUNX1* génfúzió hatására a haemopoeticus progenitorok homingját szabályozó gének hiszton-deacetilázok (HDAC) okozta csendesítése történik, azaz a sejtek elvesztik differenciációs képességüket. Ennek révén felmerült a tumorsejtekben apoptózist, illetve kérészt indukáló HDAC-inhibitor vorinosztát terápiás alkalmazása akut leukaemiákban [48]. A DNS-metiltranszferáz-inhibitor decitabinnal való kombinációja hatékony lehet relabált betegeknél is a malignus klón kemoszenzitivitásának helyreállításában és a korábbi DNS-metilációs mintázat újjáépítésében [49]. Szintén relapsusban értek el jó válaszreaktséget a túlélési jelátvitelt célzó mTOR-inhibitorokkal (everolimusz, temsirolimusz) [50].

Immunológiai alcsoportok és immunterápiás lehetőségek

Az áramlási citometriai értékelést megkönnyítő, rutinszerű immunfenotipizálásra alkalmas leukaemiaspecifikus antigén nem ismert. A leukaemiás lymphoblastok antigénexpressziós profilja részben hasonló a normális B- és T-sejt-vonaléhoz [26]. Ez nem jelent teljes fenotípusos egyezést az egészséges sejtalakokkal, hiszen az aberráns, leukaemiaasszociált mintázat többféle módon létrejöhet, és sejtvonalbeli átfedéseket is mutathat (úgynevezett aszinkrón vagy cross-lineage antigénexpresszió). Ehhez hasonlóan a T-ALL-es esetek 10–15%-ában az immunglobulin-nehézlánc, míg B-ALL-ben gyakran a T-sejt-receptor (TCR) génátrendeződése figyelhető meg [3], amely rendellenességek szintén a sejtfelszíni receptor-összetételben hagynak nyomot.

A csontvelői és perifériás vérminták FC-s mérése során a blastpopulációk CD45-expresszió és oldalszórás szerinti kapuzással hagyományosan jól elkülöníthetők. Az ezt követő immunológiai osztályozást a lymphoid sejtalakok normális érési markerei segítik, az MRD követését pedig éppen a leukaemiás blastokat elkülönítő aberránsan kifejezett epitópok. Az ALL B-sejtes differenciációjának igazolására hasznos antigénnek bizonyult a CD19, a CD10 (CALLA), a CD79a, a HLA-DR, a citoplazmatikus CD22 és a nukleáris terminális dezoxinukleotid-transzferáz (TdT), de esetenként eredményre vezet a CD20, valamint a citoplazmatikus és sejtfelszíni immunglobulinstruktúrák (cIg és sIg) vizsgálata [19].

3. táblázat | Új terápiás célpontok és készítmények gyermekkori ALL-ben

Hatóanyag	Target	Indikáció (megjegyzések)
Célzott molekuláris inhibitorok		
Imatinib	ABL, KIT, PDGFR	Ph ⁺ ALL; <i>NUP214-ABLI</i> ⁺ T-sejtes ALL; ABL-osztályú Ph-like ALL (általában kombinálva HSCT-vel)
Dazatinib	SRC-család, ABL, KIT, PDGFR	Imatinib- és nilotinibrezisztens Ph ⁺ ALL (kivéve a T315I, F317L és V299L mutánsokat)
Nilotinib	ABL, KIT, PDGFR	Imatinibrezisztens Ph ⁺ ALL (kivéve a T315I, Y253H/F, E255V/K és F359 mutánsokat)
Aliszertib AT9283	Aurora-kinázok	Relabált, refrakter Ph ⁺ ALL (hat a T315I és E255K mutánsokra?)
Lesztaurtinib midosztaurin	FLT3	<i>MLL</i> ⁺ ALL; <i>CD117/KIT</i> ⁺ T-sejtes ALL; hiperdiploid ALL; <i>FLT3</i> ⁺ ALL (a FLT3-overexpresszió gyakran társul az <i>MLL</i> és a <i>KIT</i> génteléréseihez, illetve hiperdiploiditáshoz)
Tipifarnib Lonafarnib	Farnezil-transzferáz	Ph ⁺ ALL (farnezil-transzferáz-inhibitorok hatására a Ras-féherje funkcióját veszti; imatinib-koterápia javasolt)
Ruxolitinib	JAK2	<i>JAK2/EPOR</i> átrendeződés; Ph-like ALL-ben gyakori <i>CRLF2</i> -eltérések
Decitabin Temozolomid	DNMT	<i>MLL</i> ⁺ ALL (javasolt kombinálható szerek: vorinosztát, depsizeptid, valproát)
Vorinosztát Panobinosztát Romidepszin	HDAC	<i>MLL</i> ⁺ ALL; Ph ⁺ ALL (javasolt kombinálható szerek: imatinib, rhTRAIL, agonista hatású anti-TRAIL-receptor-antitestek, antraciklinek, flavopiridol)
Szirolimusz Everolimusz	mTOR	Refrakter ALL
MK-0752	γ-Szekretáz	<i>NOTCH1</i> ⁺ T-sejtes ALL
Bortezomib Karfilzomib	NF-κB	Refrakter ALL; Ph ⁺ ALL (a bortezomib volt az első proteaszómainhibitor)
Flavopiridol Palbociklib	CDK	Refrakter ALL; Ph ⁺ ALL (javasolt kombinálható szerek: rhTRAIL, citarabin, imatinib, HDACi)
Oblimerzen Venetoclax	BCL2	Refrakter ALL (az oblimerzen egy antiszensz oligonukleotid)
Taneszpicimicin	HSP90	Ph ⁺ ALL; <i>ZAP70</i> ⁺ T-sejtes ALL (javasolt kombinálható szerek: HDACi)
Trametinib	MEK	RAS-mutáns <i>MLL</i> ⁺ ALL (serkenti a prednizolonszenzitivitást)
Antitestalapú immunterápiás szerek		
Rituximab	CD20	CD20 ⁺ ALL (újabb anti-CD20 szerek: ofatumumab, obinutuzumab)
Epratuzumab	CD22	CD22 ⁺ ALL (rituximabbal kombinálva jobb eredmények, mint a két szernél külön-külön)
Alemtuzumab	CD52	CD52 ⁺ ALL (a legtöbb malignus T- és B-sejt expresszálja, de a CD34 ⁺ őssejtek nem)
Blinatumomab	CD19	Ph ⁻ refrakter/relabált CD19 ⁺ ALL
Denintuzumab- mafodatin	CD19	Klinikai vizsgálat alatt (az antitesthez sejtciklust blokkoló anyag, monometil auristatin F kapcsolódik, ami az internalizáció során a tumorsejtbe jut)
DT2219	CD19, CD22	Klinikai vizsgálat alatt (rekombináns diftériatoxin-alapú immunotoxin)
Inotuzumab-ozoga- micin	CD22	Klinikai vizsgálat alatt, jó eredményekkel (az antitesthez citotoxikus ágens, kalicheamicin kapcsolódik, ami az internalizáció során a tumorsejtbe jut)
Nivolumab	PD1	Relabált CD19 ⁺ ALL
Ipilimumab	CTLA4	Relabált CD19 ⁺ ALL

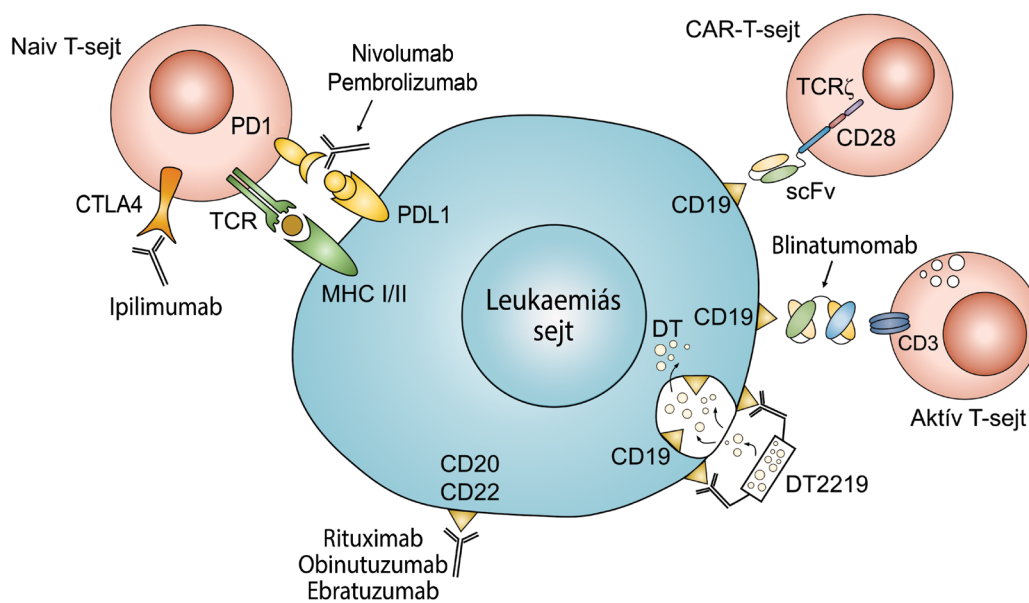
ABL = Abelson murine leukemia viral oncogene homolog; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; BCL2 = B-cell CLL/lymphoma 2; CD = cluster of differentiation; CDK = cyclin dependent kinase; CRLF2 = cytokine receptor like factor 2; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; DNMT = DNS-metiltranszferáz; DT2219 = bispecific ligand-directed toxin targeting CD22 and CD19; EPOR = erythropoietin receptor; FLT3 = fms related tyrosine kinase 3; HDAC = hiszton-deacetiláz; HDACi = hiszton-deacetiláz-inhibitor; HSCT = haemopoieticus őssejt-transzplantáció; HSP = heat shock protein; JAK2 = Janus-kináz-2; KIT = v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; MEK = mitogen-activated protein kinase kinase; MLL = mixed-lineage leukemia; mTOR = mechanistic target of rapamycin kinase; NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NOTCH = Notch (Drosophila)-homológ; NUP = nukleoporin; PD1 = programozott sejthalál protein-1; PDGFR = platelet derived growth factor receptor; Ph = Philadelphia-kromoszóma; rhTRAIL = rekombináns humán tumornekrózis-faktorhoz hasonló apoptózist indukáló ligand; SRC = v-src avian sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homolog; ZAP70 = zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70

A B-ALL-es esetek kétharmadát a korai pre-B-sejtes fenotípus teszi ki, a késői érési stádiumok (például CD10-negativitás) rosszabb prognózist jeleznek [3]. A T-ALL konszenzus markere a citoplazmatikus CD3-, a diagnózist segíti és a klón érési stádiumát pontosítja a CD1-, a CD2-, a CD5-, a CD7-, a TdT-, a citoplazmatikus, illetve sejtfelszíni CD4- és a CD8-antigén vizsgálata [19]. Meg kell említeni, hogy ALL-es sejteken 10–25%-ban myeloid markerek is találhatóak különösebb prognosztikai jelentőség nélkül. Valódi kevert fenotípusú akut leukaemiákban (MPAL) ezzel szemben a lymphoid és különösen a myeloid fenotipikus jegyek befolyásolják a kórjóslatot. Egyes ALL-es betegeknél a diagnóziskori immunfenotípus a relapsus idejére jelentősen módosul (úgynevezett lineage-shift jelenség) [3].

Az említett leukaemiaasszociált sejtfelszíni epitópok az alapjai az antitestalapú immunterápiának, ami a célzott molekuláris inhibitorokhoz hasonlóan a kemoterápiát kiegészítő, jóval kevesebb mellékhatással járó lehetőség az ALL gyógyításában (3. táblázat, 2. ábra). Klasszikus példa a rituximab elnevezésű kiméra anti-CD20 monoklonális antitest, amely a hatását apoptózisindukción, valamint antitestdependens sejtmédiált, illetve komplementdependens citotoxicitáson (ADCC, illetve CDC) keresztül fejti ki. Továbbfejlesztett változata az erősebb CDC-aktiváló ofatumumab és az obinutuzumab, az utóbbi a defukozilált kristályosítható fragmentuma (Fc) révén az effektor immunsejt FcγRIII-receptorához erősebben kötődik [42]. Új vívmánynak számítanak a fehérjetervezéssel (protein engineering) fejlesztett bispecifikus T-sejt-kapcsolók (BiTE®, bispecific T-cell engager), amelyek két úgynevezett egyláncú variábilis ellenanyag-

fragmentumból (scFv, single-chain variable fragment; az immunoglobulinok nehéz- és könnyűláncainak variábilis régióit fuzionáltatva) állnak össze. Idetartozik a blinatumomab, amelynek anti-CD19-karja a leukaemiás B-sejteket, anti-CD3-karja pedig a normális érett T-sejteket köti, kialakítva ezáltal egy szerkezetileg megfelelő immunológiai szinapszist a CD19⁺ targetsejtek apoptózisára, illetve lízisére [42, 51]. A blinatumomab hatékonynak bizonyult Ph-negatív refrakter vagy relabált prekurzor B-ALL-es gyermekeknél [52]. Más fejlesztések során egyéb targetekhez kötődő immunoglobulin-alegységekhez kémiaiilag kapcsolnak baktériumtoxint (DT2219; 2. ábra), citotoxikus ágenszt (inotuzumab-ozogamicin) és radioizotópot (⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetán, ¹³¹I-tozitumomab) is. Ezek működése a tumorsejt célepitópjához való kötés utáni gyors internalizáción alapszik [26, 42].

Az úgynevezett immunellenőrző pontokon az immunrendszer azon mechanizmusait értjük, amelyeknek feladata a szervezet saját antigéneivel szembeni tolerancia fenntartása és a fiziológiás immunválasz modulálása [53]. A tumorsejtek immunfelügyelet alóli kikerülésének alapja ezen ellenőrző pontok inhibitoros fehérjéinek (CTLA4, citotoxikus T-lymphocytá antigén-4; PD1, programozott sejthalál protein-1) overexpressziója a tumoros mikrokörnyezet és az effektor T-sejtek közti immunológiai szinapszisban [51]. Ennek az immunrezisztenciamechanizmusnak a blokkolásán alapszik az immunonkológiában népszerű immunellenőrzőpontgátlók (ICI, immune checkpoint inhibitor; 2. ábra bal felső része) használata, amelyek egyre nagyobb teret nyernek a lymphoid malignitásokban is. Jó eredményekről számoltak be az anti-PD1 monoklonális antitest ni-



2. ábra

A leukaemiás sejt mint az immunterápia támadáspontja

CAR = kiméra antigénreceptor; CD = differenciációs klaszter; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocytá antigén-4; DT = diftériatoxin; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; PD1/PDL1 = programozott sejthalál fehérje/ligand-1; scFv = egyláncú variábilis ellenanyag-fragmentum; TCR = T-sejt-receptor

volumab használata kapcsán ALL-ben és lymphomákban [54]. A szintén anti-PD1 hatású pembrolizumabbal és a CTLA4-inhibitor ipilimumabbal egyelőre klinikai vizsgálatok zajlanak, hematológiai vonatkozásban jobbra a kemoterápiára rosszul reagáló vagy relabáló lymphomákban [51].

A sejtes immunterápiák közül a kiméra antigénreceptorú (CAR) T-sejtek alkalmazása máig B-ALL-ben bizonyul a leghatékonyabbnak [51]. Lényege egy olyan genetikailag módosított autológ T-lymphocyta-populáció *ex vivo* létrehozása, amely specifikusan felismer bizonyos tumorasszociált antigéneket (TAA), következőképpen a leukaemiás B-lymphoblastokat célzottan képes pusztítani. Ehhez a felismeréshez szükséges a T-sejtek felszínén az úgynevezett CAR kifejeződése, amely tulajdonképpen fúziós fehérje egy specifikus TAA-kötő scFv-nek, a TCR egy aktiváló doménjének (tipikusan a ζ -rész) és legalább egy kostimulációs molekulának (például CD28, 4-1BB). Ily módon a T-sejt-aktivációhoz elegendő csupán a targetantigén (általában CD19 vagy CD20 a malignus B-sejteken; 2. ábra) CAR általi felismerése, függetlenül téve a folyamatot a fő hisztokompatibilitási komplexektől (MHC). A CAR-T-sejtes terápia kivitelezése tipikus esetben három fő lépésből áll [51]:

1. Leukaferézis során a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek (PBMC) gyűjtése a betegtől, amelyekből a T-sejtek szeparálása általában anti-CD3 és anti-CD28 ellenanyaggal kapcsolt paramágneses mikrogönggyökkel történik.
2. A CAR-t kódoló DNS-konstrukt transzdukcója (újabbban az igen biztonságos „Sleeping Beauty” transzpozonrendszerrel, elektroporációt használva), majd a T-sejtek többhetes tenyésztése (CD3 és CD28 együttes stimulálásával) *in vitro*.
3. Prekondicionáló kemoterápiát követően az autológ CAR-T-sejtek infundálása a betegbe 1–2 napon át. A hatékony dózis testtömegkilogrammonként $1,5 \times 10^6 - 3 \times 10^7$ sejt. Az *in vivo* CAR-T-sejt-expanszió körülbelül a 14. posztinfúziós napon éri el a csúcát.

A CAR-T-sejtek terápiás alkalmazása több kilátástalan helyzetben levő (akár allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció után) relabáló ALL-es gyermeknél hozta közelebb a gyógyulást [55, 56]. Biztatók az eredmények a CAR-T-sejtek *in vivo* perzisztenciáját elősegítő vakcináció, az allogén T-sejtek használata, a CD19-negatív relapsus megelőzése és a sejterápia súlyos akut mellékhatásainak kezelése terén [42]. Az utóbbiak közül lényeges a technika egyik korlátját is jelentő úgynevezett citokinfelszabadulási szindróma, amely korszerű anticitokin-terápiára (glükokortikoidok, etanercept, tocilizumab) több klinikai esetben jól reagált [55–58]. Megfontolandó továbbá az ICI-k együttes alkalmazása, amelynek révén a módosított T-sejtek által biztosított immunfelügyeletet a tumorsejtek kevésbé tudják elkerülni. Az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) 2017 augusztusában mint az első engedélyezett génterápiát hagyta jóvá a tiszagenlecleucelnek (Kym-

riah™, CTL019), egy autológ CAR-T-sejtes készítménynek a használatát gyermekkori relabáló és kezelés-refrakter B-ALL-ben.

Következtetések és jövőbeli irányok

Az elmúlt években komoly fejlődés történt az ALL patobiológiájának megértésében és a terápiaezisztens betegek hatékony, tumorbiológiai alapú, bizonyos mértékben már személyre szabott kezelésében. A következő években várhatóan befejeződik az ALL teljes genomikai feltérképezése. Ezzel kivilágosodnak a kezelési kudarcok biológiai okai, hiszen a kemorezisztencia mögött a legtöbbször speciális genetikai eltérések húzódnak meg. Szükséges lesz a magas relapsusrizikót már a diagnózis-kor előre jelző genetikai, immunológiai markerek identifikálása, hogy a célzott terápiás szerek alkalmazása idejében megkezdődhessen.

Az ABL1-gátló imatinib és dazatinib preklinikai vizsgálatok alapján nemcsak Ph⁺, hanem *NUP214-ABL1* átrendeződést mutató ALL-es sejtek ellen is hatékony. A jellemzően rövid túlélésű Ph-like ALL egyes betegeknél szintén *ABL*-eltérésekkel karakterizálható és TKI-ra jól reagál, míg mások a *JAK2-EPOR* átrendeződés és a *CRLF2*-eltérések révén a *JAK2*-gátló ruxolitinibbel kezelhetők. Az epigenetikai modifikáció (HDAC- vagy DNS-metiltranszferáz-inhibitor hatására) hatásos lehet a csendesített tumorszuppresszorok reaktiválásában *MLL*-átrendeződéssel rendelkező ALL-es csecsemőknél és *CREBBP*-mutációt hordozóknál. A leukaemiás lymphoblastok sejt felszíni CD19-, CD20-, CD22-, CD52-markerei konjugátlan (például epratuzumab, rituximab) és immunotoxinnal vagy kemoterapeutikummal konjugált (például DT2219, inotuzumab-ozogamicin, moxetumomab-pazudotox) monoklonális antitestekkel is támadhatók. A bispecifikus blinatumomab antitest a leukaemiaellenes CD3⁺ effektor T-sejtek aktiválását végzi, de teret nyernek az *ex vivo* sejterápiás módszerek is (CAR-T-sejtes immunterápia, dendritikussejt-alapú vakcina).

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat több központjában is alkalmazásra kerültek már innovatív gyógyszerek egyes, a hagyományos kezelésre nem reagáló és várhatóan rossz prognózisú ALL-es gyermekekben. Évek óta rutinszerű az imatinib és a dazatinib használata Ph⁺ betegeknél, de újabbban egyes Ph-like esetekben is adjuk. Néhány recidiváló ALL-esnél biztató eredményekkel alkalmaztuk az inotuzumab-ozogamicint és a blinatumomabot. A Hálózat egységes törekvése a készítmények használatához elengedhetetlen molekuláris kritériumok (bizonyos CD-markerek, genetikai abnormitások jelenléte) vizsgálatának bővítése a napi gyakorlatban a közeli jövőben.

A célzott molekuláris és immunterápiás eszköztár bővülése egybeesik az új patobiológiai faktorok azonosításával. Ismét helyet kap a hippokratészi gondolat: sokkal fontosabb azt tudni, milyen embert érint a betegség,

mint azt, hogy milyen betegség érinti az embert. A fejlett molekuláris diagnosztika és a személyre szabott gyógyszerelés a gyermekkori ALL-t nemcsak közel teljesen gyógyítható betegséggé teheti, hanem elejét veszi a súlyos kezelésasszociált mellékhatásoknak is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: E. B.: Részletesen tanulmányozta a szakirodalmat, megtervezte és megfogalmazta a kéziratot, megszerkesztette az ábrákat és a táblázatokat. K. G.: Kritikusan áttanulmányozta a közleményt, módosításokat javasolt, és pontosította a klinikai vonatkozásokat. E. D. J., M. J.: Áttekintette a szöveget, és hangsúlyozta a klinikailag fontos részeket. K. N., R. A., Cs. S. J., F. S. Á.: Követte és segítette a kézirat megírásának teljes folyamatát. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951.
- Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, et al. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo P, Poplack D. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2011; pp. 518–564.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943–1955.
- Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, et al. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017; 17: 725–736.
- Asselin BL. Epidemiology of childhood and adolescent cancer. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, et al. (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier, Philadelphia, PA, 2016; pp. 2416–2418.
- Garami M, Schuler D, Jakab Z. Importance of the National Childhood Cancer Registry in the field of paediatric oncology care. [Az Országos Gyermektumor Regiszter jelentősége a gyermekonkológiai ellátásban.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 732–739. [Hungarian]
- Whitlock J, Gaynon P. Acute lymphoblastic leukemia in children. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, et al. (eds.) *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009; pp. 1889–1917.
- Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 193–203.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043.
- Kinlen L. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 2012; 107: 1163–1168.
- Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 2004; 23: 6341–6348.
- Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, et al. Childhood leukemia incidence in Britain, 1974–2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 417–420.
- Ottóffy G, Szigeti E, Bartyik K, et al. Investigating the relationship between mortality from respiratory diseases and childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21: 53–57.
- Swaminathan S, Müschen M. Infectious origins of childhood leukemia. *Oncotarget* 2015; 6: 16798–16799.
- Taylor G, Dearden S, Ravetto P, et al. Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in *HLA-DPBI*0201*. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1585–1597.
- Dorak MT, Lawson T, Machulla HK, et al. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94: 694–700.
- Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: A meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 9–11.
- Head D. Diagnosis and classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, et al. (eds.) *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009; pp. 1808–1819.
- Campana D, Pui C. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85: 1416–1434.
- Gaipa G, Basso G, Biondi A, et al. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B* 2013; 84B: 359–369.
- Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015; 29: 1648–1655.
- Kotrova M, Trka J, Kneba M, et al. Is next-generation sequencing the way to go for residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia? *Mol Diagn Ther.* 2017; 21: 481–492.
- Campbell M, Castillo L, Dibar E, et al. ALL IC-BFM 2009 protocol: a randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. ed. 2009.
- Kovács G. Acute lymphoblastic leukemia (ALL). In: Jeney A, Kralovánszky J. (eds.) *Oncopharmacology*. [Akut lymphoid leukaemia (ALL). In: Jeney A, Kralovánszky J. (szerk.) *Onkofarmakológia*.] Medicina Kiadó, Budapest, 2009; pp. 647–650. [Hungarian]
- Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 149–165.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 166–178.
- Hjorth L, Haupt R, Skinner R, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1203–1211.
- Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1238–1248.
- Kutszegi N, Yang X, Gézsi A, et al. *HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02* haplotype is associated with a high risk of asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 102: 1578–1586.
- Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 1075–1087.
- Csordas K, Lautner-Csorba O, Semsei AF, et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and *ARID5B* genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014; 166: 410–420.

- [33] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1541–1552.
- [34] Müller J, Kovács G, Jakab Z, et al. Treatment results with ALL-BFM-95 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia in Hungary. [Az ALL-BFM-95 protokollal szerzett hazai eredmények akut lymphoblastos leukaemiás gyermekek kezelésében.] *Orv Hetil.* 2005; 146: 75–80. [Hungarian]
- [35] Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, et al. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011; 6: 195–205.
- [36] Diller L. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1417–1424.
- [37] Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun.* 2015; 6: 6604.
- [38] Thompson MA. Molecular genetics of acute leukemia. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, et al. (eds.) *Wintrobe's Clinical Hematology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009; pp. 1791–1807.
- [39] Wiemels J, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999; 354: 1499–1503.
- [40] Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 389–396.
- [41] Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133–143.
- [42] Santiago R, Vairy S, Sinnott D, et al. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18: 1081–1099.
- [43] Towatari M, Yanada M, Usui N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104: 3507–3512.
- [44] Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. *BCR-ABL1* lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of *Ikaros*. *Nature* 2008; 453: 110–115.
- [45] Roberts K, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1005–1015.
- [46] Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, et al. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing *ATF7IP/PDGFRB* translocation. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1058–1060.
- [47] Mayfield J, Czuchlewski D, Gale J, et al. Integration of ruxolitinib into dose-intensified therapy targeted against a novel *JAK2 F694L* mutation in B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26328.
- [48] Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell* 2003; 4: 13–18.
- [49] Burke M, Lamba J, Pounds S, et al. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2014; 89: 889–895.
- [50] Daver N, Boubber Y, Kantarjian H, et al. A Phase I/II study of the mTOR inhibitor everolimus in combination with HyperCVAD chemotherapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 2704–2714.
- [51] Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, et al. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 25–40.
- [52] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 4381–4389.
- [53] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–264.
- [54] Chan TS, Sim JP, Kwong YL. Low-dose nivolumab-induced responses in acute lymphoblastic leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2017; 96: 1569–1572.
- [55] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1509–1518.
- [56] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1507–1517.
- [57] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517–528.
- [58] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 439–448.

(Kovács Gábor dr.,
Budapest, Tűzoltó utca 7–9., 1094
e-mail: kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu)

Az *Orvosi Hetilap* egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.