

## Glivec – egy forradalmi terápia a betegek szolgálatában

Dr. Losonczy Hajna, Dr. Molnár Lenke

Pécsi Tudományegyetem, Orvos-Egészségtudományi Centrum

A Glivec (imatinib, 2-phenylaminopyrimidine) az első, racionálisan kifejlesztett, forradalmian új tumor ellenes szer, egy kis molekula, mely nagy szelektivitással gátol egy molekuláris célpontot. Ezáltal felfüggeszti egy szerzett genetikai abnormalitás káros hatásait, melynek eredményeként a krónikus myeloid leukaemia (CML) és a gastrointestinalis stromális tumor (GIST) gyógyításában az eddigi kezeléseket sokszorosán felülmúló, a túlélést szignifikánsan megnyújtó hatást fejt ki [1, 2]. A Glivec elnyerte a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) „Az év gyógyszere 2004” díját, melyet évről-évre a betegségek gyógyításában legkorszerűbb, leghatékonyabb és leginkább betegbarát készítménynek adományoznak. Összefoglaló tanulmányunk célja, a Glivec terápia eddigi történetének áttekintésén túl, bepillantást engedni a CML kezelése kapcsán várható újdonságokba.

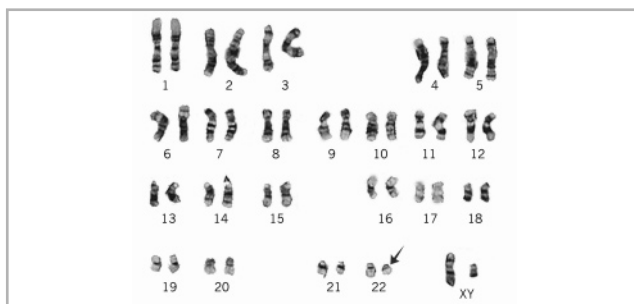
### A KRÓNIKUS MYELOID LEUKAEMIÁRÓL ÁLTALÁBAN

A betegség maga régóta ismert, első leírója 1845-ben Virchow volt, aki a „Weisses Blut: fehér vér” vagy „Leukämie” nevet azért adta a betegségnek [3], mert mint kórboncnok azt észlelte, hogy a betegségben elhunytak véralvadéka fehér színű, amit a nagyszámú fehérvérsejt okozott. A CML a felnőttkori leukaemiák 15-20%-át teszi ki, előfordulási gyakorisága 1-2/100.000 lakosra számítva. A betegségben 96%-ban, egy speciális genetikai abnormalitás fordul elő, az ún. „Philadelphia kromoszóma”, melyet 1960-ban Nowell PC és Hungerford DA írt le [4]. 1973-ban Rowley DJ [5] írta le először, hogy ezen, a normálnál kisebb egyik 22. kromoszóma azért alakul ki, mert a 9-es és a 22-es kromoszómák között ún. „reciprok transzlokáció” jön létre: t(9;22)(q34;q11), azaz a kromoszómákon a két hosszú kar

vége kicserélődik és ezáltal a 22-es kromoszóma megrövidül (1. ábra). A 22-es kromoszómán, a transzlokáció révén egymás mellé került ún. BCR/ABL fúziós génszakaszról (2. ábra), később kiderült, hogy ez a felelős a betegség kialakulásáért, és ezt állatkísérletekkel is igazolták [6]. A hibás génszakasz többféle káros fehérje termelődését okozza. A leggyakrabban egy 210 kD molsúlyú onkoprotein aktivitása mutatható ki, melynek c-abl tirozin-kináz (TK) aktivitása a normális aktivitás többszöröse, a TK pedig jelátvivőként szerepel a proliferációban és az apoptózisban [7]. Így ez a felelős a CML-hez vezető biológiai tényezőkért: a mitosis aktivációja révén a sejtciklus deregulációjáért, az antiapoptotikus utak serkentésével a sejtek hosszabb túléléséért, valamint az adhézión zavarért, és a progresszióhoz vezető genetikai instabilitásért.

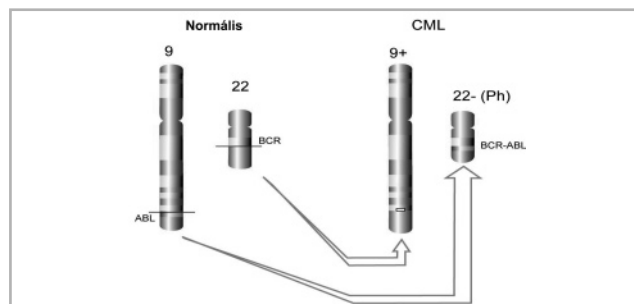
A betegség 55-60 év között jelentkezik először, a betegeknek csak 10%-a 20 év alatti. A férfiak és nők aránya: 1,4 – 2,2. A klinikai tüneteket jellemzi: az anaemia, a splenomegalia, hasi panaszok, a hypermetabolizmus (fogyás, láz, éjszakai izzadás), fáradékonyság, ritkán hyperviszkozitás, melynek következményei lehetnek a stroke, priapizmus, látási zavarok, retinális vérzés [8]. Morfológiailag a CML-t a leukocytosis, a hypercellularis csontvelő, a granulopoesis és a megakaryocita vonal túlsúlyával, kezdetben a thrombocytosis, előrehaladott stádiumban a thrombocytopenia jellemzi. A Ph<sup>+</sup> kromoszóma pozitívitás vagy a BCR/ABL fúziós gén a sejtoszlások 96%-ban van jelen, kb. 1%-ban egyéb kromoszóma eltérés figyelhető meg.

A betegségnek három fázisa van: az ún. krónikus fázis, mely átlagban 4-6 évig tart, a betegek 75%-a ekkor kerül észlelésre, az előbb leírt tünetekkel. Később a folyamat progrediál és kialakul az ún. akcelerált fázis, mely 1 évig tarthat (jellemzi a következőkből legalább egy jelenléte: a perifériás vérben és a csontvelőben 10-20% blaszt sejt, a perifériás vérben legalább 20% basophil sejt, thrombocy-



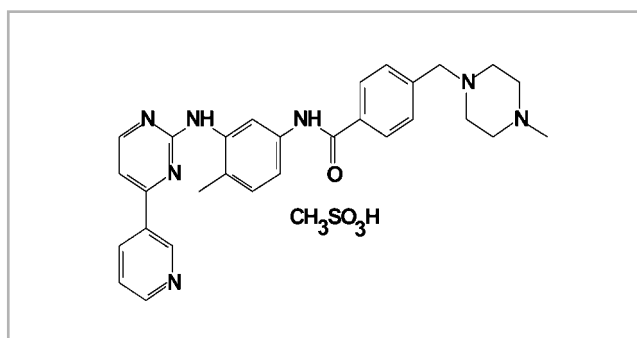
1. ábra

A CML-re jellegzetes karyotypus, a rövidült 22-es, u.n. Philadelphia kromoszóma (l. nyíl), mely az esetek >96%-ban jelen van



2. ábra

A Philadelphia kromoszóma és ebben a BCR/ABL fúziós gén kialakulását (9;22)(q34;q11) reciprok transzlokációval



3. ábra

A tirozin kináz inhibitor molekula szerkezeti képlete és elnevezései (2-phenylamino-pyrimidin származék (C30H35N7SO<sub>4</sub>, Ms 589,7) GCP57148B, STI 571, imatinib mesylate, Glivec)

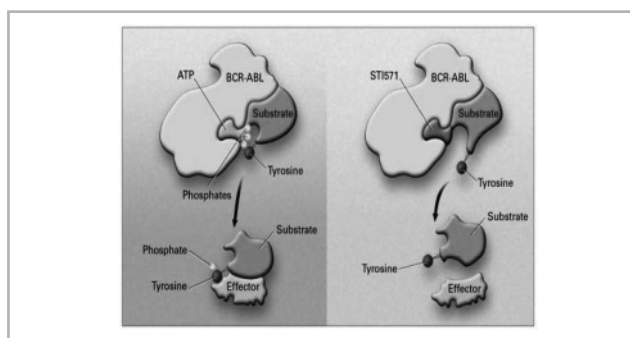
topenia (<100 G/L a kezeléstől függetlenül), vagy perzisztáló thrombocytosis (>1000G/L), növekvő fehérvérsejt-szám és lépnagyság, mely nem reagál kezelésre, addicionális genetikai eltérések, megakaryocita proliferáció fibrózissal. Végső kimenetelt az akut leukaemiába való átalakulás jelenti, az ún. blasztos fázis vagy blasztos krízis, mely 3-6 hónapig tarthat. Ezt jellemzi a perifériás vérben vagy a csontvelőben >20% blaszt sejt megjelenése, extramedulláris blaszt-proliferáció, a csontvelőbiopsziás mintában a blasztok nagyterjedésű klaszterszerű megjelenése [9].

### A CML TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEINEK FEJLŐDÉSE

A kezelésben 1950 előtt főleg lép-irradiációt alkalmaztak, 1953-tól a busulfan volt az egyetlen lehetőség a proliferáció gátlására. Tíz évvel később előrelépést jelentett a hydroxyurea, mert a busulfannál kevesebb mellékhatással rendelkezett és a túlélést kissé megnyújtotta, bár csak a betegek 42%-a érte meg az 5 évet és kevesebb mint 5%-a a 10 évet. Az elmúlt 2 évtized során nagy változást hozott a CML gyógyításában az interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) terápia, melyet 1983-ban vezettek be, és ez az 5 éves túlélést 57%-ra növelte [10]. Alkalmazásának határt szabott a kezelés során fellépő mellékhatások és intolerancia kialakulása, melyek miatt a betegek kb. 25%-ánál kénytelenek a kezelést megszüntetni és további 30-50%-uknál pedig dóziscsökkentés válik szükségessé. Továbbá az IFN $\alpha$  előrehaladott esetben nem hatékony. Ezen hátrányok ellenére sokáig az interferon- $\alpha$  volt az egyetlen kezelés, mely a betegek 10-38%-ban 35% alá csökkentette a Ph<sup>+</sup> pozitív sejtoszlások számát és ezzel arányosan a túlélést is megnyújtotta [11].

Az egyetlen valóban kuratív kezelést ebben a betegségben az allogén őssejt-transzplantáció jelenti, hátránya, hogy csak a betegek kb. 30%-a rendelkezik megfelelő donorral, és ezeknek is közel fele 55 év feletti, ahol már nem lehet allogén transzplantációt végrehajtani. A transzplantáció így kb. az esetek 18%-ban hoz gyógyulást [12].

Miután ismertté vált, hogy a BCR/ABL kimera génszakasza által kódolt onkoprotein fokozott tirozin kináz (TK) aktivitással bír és ez a CML okozója, ennek gátlása a CML cél-



4. ábra

Az STI571 hatásmechanismusa (Goldman JM, Melo JV: *N Engl J Med* 2001; 344:1084-1086)

zott, oki kezelését jelentheti. A kinázok befolyásolása ígéretes célpontnak tűnt a kutatók számára, mivel a különböző kinázok szubsztrát specifikusak, a befolyásoló gyógyszerektől is specifikus és szelektív hatás várható.

### A GLIVEC GYÓGYSZERES KEZELÉS

A 80-as évek elején kutatás indult a Ciba-Geigy gyógyszergyárnál olyan vegyületek keresésére, melyek képesek lennének a tirozin kináz aktivitás gátlására. A kutatások sikeréhez a protein kináz struktúra megismerése vezetett. Az enzim aktív pontja a foszforilációs folyamatban kulcsszerepet játszó ATP kötő hely, amelynek kompetitív blokkolásával a TK gátlása idézhető elő. Zimmermann BE 1995-ben, Druker BJ 1996-ban számoltak be egy 2-phenylaminopirimidin családba tartozó kis molekuláról, mely gátolta a PDGF (platelet derived-growth faktor), a KIT és az ABL-growth faktor tirozin kináz aktivitását [13, 14, 15] (3. ábra). Először CGP57148B-nek hívták, később STI571-ként (Signal Transduction Inhibitor), majd imatinib mesylate illetve Glivec gyógyszerneven került alkalmazásra először CML-ben, majd GIST-ben. A Glivec úgy hat, hogy a BCR-ABL protein kináz zsebben elfoglalja az ATP helyét, azaz célzottan lép interakcióba a tirozin kináz fehérjék ATP-kötő helyével. Blokkolja a szubsztrát foszforilációját, ezáltal szelektíven gátolja a TK funkcióját [16] (4. ábra). A preklinikai vizsgálatok 1996-1998 között történtek, a CGP57148B in vitro szubmikromolekuláris koncentrációban valamennyi ABL kinázt gátolta (p210<sup>BCR-ABL</sup>, p185<sup>BCR-ABL</sup>, v.ABL, c.ABL) továbbá a PDGF receptort és a c-kit tirozin kinázt, nem gátolta viszont az egyéb szerin/treonin protein kinázokat. Hatása tehát nagyfokban specifikus, a többi nagyszámú tirozin kinázzal szemben inaktív. A farmakokinetikai állatkísérletes vizsgálatok során jó orális felszívódást, a bioaktív koncentráció gyors elérését tapasztalták, a felezési idő 13-16 óra, ami elég hosszú a napi egyszeri orális alkalmazáshoz. Az in vitro hatásos koncentráció 1 $\mu$ M. A májban metabolizálódik, a cytochrom P450 rendszeren keresztül. A toxicitási vizsgálatok a legmagasabb dózison mutattak enyhe toxicitást, (hányás, hasmenés, enyhe anaemia, neutropenia, hepatotoxi-

| Stádium | N   | CHR% | MCR% | CCyR% | Progr.% |
|---------|-----|------|------|-------|---------|
| CP      | 432 | 95   | 60   | 41    | 11      |
| AP      | 255 | 34   | 24   | 17    | 40      |
| BC      | 260 | 8    | 16   | 7     | 80      |

1. táblázat  
Glivec – II. fázisú klinikai vizsgálatok eredményei

ciás) az ekkor már ST1571 néven szereplő vegyületnél. Az enyhe toxicitás oka, egyrészt, hogy a TK gátlás parciális (50-99%), a megmaradó 1% aktivitás a normális funkcióhoz elegendőnek bizonyul, az egyéb (Kit, PDGFR) kinázok funkciója pedig kevésbé fontos.

### FÁZIS I. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az I. fázisú klinikai dózis-megállapító vizsgálatok 1998-ban kezdődtek, ennek eredményéről 1999. decemberben számolt be Druker BJ először az amerikai hematológus kongresszuson New Orleansban [17]. A hír világszerte, így hazánkban is nagy visszhangot váltott ki. Az ideális napi dózist 25-1000 mg-ig kipróbálva, minimálisan 300 mg-nak, de optimálisan 400 mg-nak találták krónikus fázisban. A 400 mg/nap adag mellett emelkedik a szer plazma szintje 1ng/ml fölé, amely szükséges a kellő Bcr/Abl tirozin kináz aktivitás gátlásához. Összességében kb. 15 000 beteget kezdtek kezelni szerte a világon 1999-2000-ben 28 centrumban. Először  $INF\alpha$ -ra rezisztens, előrehaladott stádiumban, akcelerált fázisban, vagy blasztos krízisben levőket vontak be a vizsgálatokba. Az akcelerált fázisban legalább napi 600 mg, a blasztos fázisban 800 mg a szükséges dózis. Meglepő volt, hogy előrehaladott stádiumban is az esetek felében észleltek haematológiai választ, sőt cytogenetikai választ is, mellyel a betegség túlélése megnyúlt.

### FÁZIS II. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A II. fázisú nyílt, nem randomizált vizsgálatokban először 947 beteg adatai voltak értékelhetők, akik az interferonra nem reagáltak hematológiai válasszal 6 hónapon belül vagy cytogenetikai válasszal 12 hónapon belül, vagy relapsusba kerültek vagy az  $INF$ -t nem tolerálták [18, 19, 20] (1. táblázat). Bár a Glivecet második vonalban adták, a kezelés eredménye a következő volt. A betegek 95%-a egy hónapon belül komplett hematológiai remisszióba került (tehát a vérképük teljesen normalizálódott, blaszt arány < 5%), 60%-ánál major cytogenetikai választ lehetett elérni (a  $Ph^+$  metafázisok aránya 35% alá csökkent), 41%-ban pedig komplett cytogenetikai válasz következett be (a Philadelphia kromoszómát cytogenetikai vizsgálattal nem lehetett kimu-

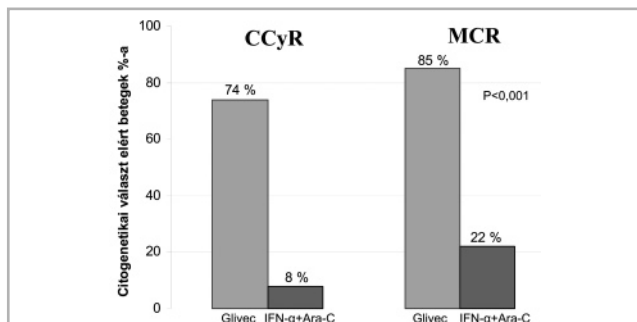
tatni). Ez az imponáló hatás, melyet eddig egyetlen gyógyszerrel sem lehetett elérni, folytatódott az akcelerált fázisban is. A betegek 82%-a ért el hematológiai választ, közülük 34% komplett választ mutatott. A betegek 24%-nál major cytogenetikai válasz, 17%-nál pedig komplett cytogenetikai válasz következett be. A progressziómentes túlélés a MCR-al és a CCyR-val rendelkezőknél 59 illetve 74% volt. Blasztos fázisban 260 beteget kezeltek. A vérképben 52%-os haematológiai válasz mutatkozott, mely 31%-ban legalább 4 hétig tartott, komplett remissziót csak 8%-ban lehetett kimutatni. A betegek 18%-a visszatért krónikus fázisba vagy parciális választ mutatott. Major cytogenetikai választ 16%-ban, sőt még komplett cytogenetikai választ is 7%-ban észleltek. Az átlagos túlélés 6,9 hónapnak bizonyult, 20% még 18 hónap után is életben volt, mely nagyon biztató volt, mivel a blasztos fázis átlagos túlélése a korábbi kezelésekkkel csupán 3 hónap.

Ezen kiváló eredmények alapján fogadta be az USA-ban az FDA a Glivecet a CML második vonalbeli kezelésre 2001 májusában, soha nem látott gyorsasággal, a gyógyszer klinikai alkalmazásának megkezdése után 32 hónappal. Az EU Gyógyszerfelügyelő Szervezete az EMEA 2001 novemberében, az OGYI 2002 januárjában CML és 2002 júliusában a GIST kezelésére regisztrálta a Glivecet. Két hazai centrum vezetésével 2001 január és 2001 október között kb. 120 CML-ben szenvedő beteg jutott ehhez a gyógyszerhez a Novartis cég kiterjesztett elérhetőségi, nyílt, nem randomizált multicentrikus vizsgálatának segítségével. Közülük 54 beteg krónikus fázisban, a többi pedig akcelerált illetve blasztos fázisban volt. Nálunk is a nemzetközi vizsgálattal közel azonos eredményeket értek el a kezeléssel [21, 22].

### FÁZIS III. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Druker BJ 2002-ben az amerikai klinikai onkológusok társaságának kongresszusán számolt be először annak a 3. fázisú multicentrikus randomizált vizsgálatnak eredményéről, melybe 2000 júniustól 2001 januárig 1106 beteget vontak be [23]. A vizsgálat neve: „International Randomized Interferon vs. Imatinib Mesylate” (IRIS). A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsák az eddig leghatékonyabbnak bizonyult Interferon( $INF$ ) $\alpha$ -2+cytosin arabinosid (ARA-C) injekciós kombinációt a Glivec-kel első vonalbeli kezeléssel. A vizsgálati csoportban (karban) a kezelés napi 400 mg Glivec volt (495 beteg), a másikban  $INF\alpha$  5ME/m<sup>2</sup>/nap + cytosin arabinosid (ARA-C) minden hónapban 10 napig 20mg/m<sup>2</sup>/nap dózisban (553 beteg). A vizsgálat végpontjai voltak: a progresszióig eltelt idő, akcelerált vagy blasztos fázisba való progresszió ideje, túlélés. A két kar keresztezésére volt lehetőség, ha a betegség az egyik karban adott kezelés hatására nem kielégítően reagált, ha a korábbi válasz megszűnt, ha a fehérvérsejt szám >20 G/L fölé emelkedett, intolerancia alakult ki, vagy súlyos mellékhatásokat észleltek (WHO:3/4). A Glivec mind a hematológiai válaszban, mind a cytogenetikai és molekuláris genetikai válaszban szignifikánsan

jobb eredményeket hozott, mint az IFN+ARA-C kezelés. A betegek 95%-a CHR-ba került, 85% MCR-t ért el, 74% CCyR-t. Az elsődlegesen IFN $\alpha$  +ARA-C kezelték közül csak 55,5%-ban alakult ki CHR, 22% ért el MCR-t és csak 8,5% CCyR-t (5. ábra) [24]. A Glivec-kel kezelt betegek 90%-a,



5. ábra

Az IRIS tanulmány eredményei. A Glivec-kel kezelt betegek 74%-a ért el CCyR-t és 85%-a MCR-t, míg az IFN/Ara-C-vel kezelteknek csak 8%-a ért el CCyR-t és 22%-a MCR-t

míg az IFN+ARA-C karban csak 30%-a maradt abban a karban, ahova eredetileg randomizálták. A kombinációt kapott betegek 70%-át kellett áthelyezni a Glivec-kel kezelték közé. Intolerancia miatt a Glivec karban <1% hagyta abba a kezelést, míg az Interferon+ARA-C karban 23%. A Glivecet szedők közül csak 2%-t kellett a másik karba áthelyezni, míg az IFN+ARA-C kezelték közül 57,5%-t.

A mellékhatásokat illetően a Glivec és az IFN $\alpha$ +ARA-C kezelés nagyban különbözött egymástól. A nem-haematológiai toxicitás a Glivec mellett elhanyagolható (1-2%) volt, főleg csont- és izomfájdalom, oedema, bőrpír, hányinger, fáradtság formájában. A kombinált kezelésnél az IFN $\alpha$  jól ismert, astheniát, depressziót, fáradtságot kiváltó mellékhatásait regisztrálták lényegesen nagyobb, 5-24%-ban. Haematológiai mellékhatásként a Glivec kezelésnél főleg cytopenia alakult ki a kezelés megkezdése után egy hónapon belül, amíg a normális vérképzés helyre nem állt (neutropenia 14%-ban, thrombocytopenia 7,8%-ban és anaemia 3,1%-ban). Az IFN $\alpha$ +ARA-C csoportban ugyan ezek a mellékhatások 25%-16, 5%-4,3%-ban jelentkeztek, tehát közel kétszeres arányban.

## EREDMÉNYEK ÉS A MAGYARORSZÁGI REGISZTRÁCIÓ

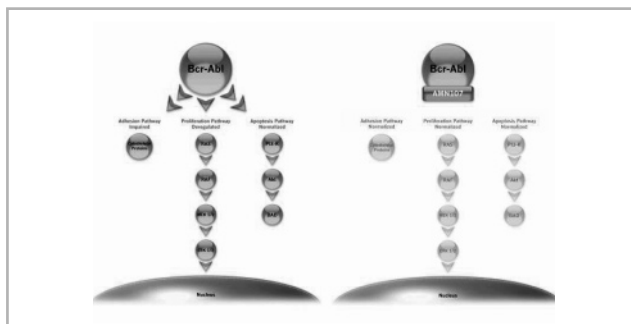
Az IRIS tanulmány ezen eredményei alapján egyértelműen megállapítható volt, hogy, az IFN $\alpha$  helyett a Glivec javasolt a CML-ben szenvedő betegek standard, első vonalbeli kezelésére. Az FDA 2002 decemberében, az EMEA 2003 januárjában és az OGYI 2003 szeptemberében regisztrálta a gyógyszert CML első vonalbeli kezelésére. Hazánkban jelenleg ún. különkeres finanszírozásban több mint 600 beteg költségmentesen részesül ebben a kezelésben.

Az IRIS tanulmány alapján világossá vált, hogy a Glivec kezeléssel a Philadelphia kromoszóma megszüntethető, de a bcr/abl mRNA a vérben még finomabb molekuláris módszerekkel, mint a Q-RT-PCR még kimutatható, tehát a betegség nem gyógyult meg. Ezzel a módszerrel az is kiderült, hogy a kezelés megkezdése után még 18 hónappal is folytatódik a molekuláris válasz mértéke, és az IFN $\alpha$ +ARA-C karhoz viszonyítva a BCR/ABL fehérjetermék szintje szignifikánsan csökken (3,4 log a 2,9 log csökkenéssel szemben) [25].

Ha a fehérjetermék szintje meghaladja a 3 log csökkenést, akkor egy új fogalom kerül bevezetése, az ún. major molekuláris válasz (MMR). Kiderült ebből a vizsgálatból az is, hogy minél nagyobb fokú molekuláris válasz alakul ki, annál kisebb a valószínűsége annak, hogy a betegség progressziójon. Felmerült tehát, hogyan lehetne a molekuláris választ tovább fokozni. Egyik módszer erre a dózis-emelés. Bebizonyosodott, hogy a nagyobb dózisu 600-800 mg-os Glivec kezelés hamarabb és nagyobb mértékű cytogenetikai és molekuláris választ idéz elő, mint a 400 mg [26]. Hogy a nagyobb dózis hatása tartósabb és tolerálható-e, azt következő vizsgálatok fogják eldönteni.

## MI VÁRHATÓ A JÖVŐT ILLETŐEN?

Kérdés, hogy a Glivec jótékony hatása minden betegnél bekövetkezik-e és milyen tartós. Az IRIS tanulmány követési adatai szerint minimális reziduális betegség még a MMR-t elért betegnél is marad, tehát úgy tűnik, hogy a kezelés nem tudja eliminálni az összes leukaemiás őssejtet. A MMR bekövetkezése után 54 hónappal a betegek kis részében (5%) lehet progressziót kimutatni (akcelerált vagy blasztos fázis kialakulása). Azoknál, akiknél ilyen mértékű jó választ nem sikerült elérni a kezelés megkezdése után 12 hónappal a progresszió 12%-ban bekövetkezik, tehát a beteg rezisztenssé válik a Glivec-kel szemben. Ennek hátterében egyrészt a bcr/abl jelátviteli rendszerben, az ABL kináz domainben bekövetkezett különböző pontmutációk állnak, másrészt van adat arra, hogy más jelátviteli út is aktiválódhat, melyre a Glivec nem hat [27]. Megnyugtató adat, hogy a kutatások eredményeként sikerült olyan gyógyszereket előállítani, amelyek ezen kisszámú betegnél a rezisztenciát áttörik



6. ábra

Az AMN107 hatásmechanizmusa a tirozin kináz gátlásán keresztül a Glivec rezisztenciához vezető BCR-ABL mutációk esetén. (<http://www.novartis oncology.com/page/amn107.jsp>)

és a beteg ismét reagál ezekre az új kezelésekre [28, 29, 30, 31]. Az egyik ezek közül az AMN107, egy magas szelektivitású, orális TK inhibitor amely új reményt adhat majd ezen rezisztens betegek számára, a klinikai vizsgálatok lezárását követően (6. ábra).

## KÖLTSÉG-HATÉKONYSÁGI VIZSGÁLATOK

Az elmúlt években számos vizsgálat jelent meg a Glivec költség-hatékonyságát elemezve, a tanulmányok különböző indikációkban és különböző terápiás összehasonlításokban készültek. Wilson és munkatársai az imatinib költség-hatékonyságát modell segítségével elemezték GIST indikációjában. Eredményeik szerint az imatinib kezelés költség-hatékonysági mutatója 29 789 Font per QALY (CI: 21 404-33 976) lett amikor 10 éves időtávban vizsgálták annak hatásait [32]. Az egyik vizsgálat az IFN $\alpha$  vagy a hydroxyurea kezeléshez

hasonlította az életminőséghez adaptált élet-évek tükrében. A vizsgálatok túlnyomó többségének eredménye az elfogadott költség-hatékonysági tartományba esett az IFN $\alpha$ -val való összehasonlításban [33, 34, 35] és kevésbé költség-hatékonyság, mint a hydroxyurea [36]. Amennyiben az allogén őssejt-transzplantációval (BMT) hasonlították össze, a legtöbb beteg esetében a Glivec kezelés 2 év alatt kisebb költségű volt és lényegesen hatékonyabb, mint a BMT, vagyis a terápia dominánsnak bizonyult, de az eredményeket hosszabb távon is kell értékelni [37].

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a Glivec teljesen új távlatokat nyitott egy rosszindulatú betegség, a CML kezelésében és önmagában, vagy más gyógyszerekkel kombinálva reményt ad a betegség teljes gyógyítására. E mellett olyan kutatási vonalat indított el, melynek eredményeként nemcsak a CML, hanem más malignus betegségek oki kezelésére, új hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztésére is irányt mutat.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Druker BJ, Talpaz M, Debra J, és mtsai: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1031-1037.
- [2] Joensu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M és mtsai: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1052-1056.
- [3] Virchow R: Weisses Blut. *Frorieps Notizen* 1845, 36: 151-156.
- [4] Nowell P.C., Hungerford D.A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960, 132: 1497-1501.
- [5] Rowley, J.D.: A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*, 1973, 243: 290-293.

Az irodalomjegyzék folytatása megtalálható a [www.imeonline.hu](http://www.imeonline.hu) internetes oldalon.

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dr. Losonczy Hajna** a PTE ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinikáján professzor, belgyógyász és haematológus szakorvos, 12 orvostól álló haematológiai munkacsoportot, továbbá osztályt és ambulanciát vezet. A malignus haematológia (lymphoproliferatív és myeloproliferatív kórképek) és a haemostasis (veleszületett thrombophiliák, haemo-

philia) a két fő érdeklődési területe, melyekből 124 közleménye jelent meg. Az első vidéki felnőtt autológ őssejt-transzplantációs központot 1999-től indította el a klinikán. Elnöke volt a Transzfúziológiai és Haematológiai Szakmai Kollégiumnak és a Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaságnak. A társaság Marschalkó Tamásról elnevezett nagydíját addigi munkásságáért 2004-ben neki ítélték. Számos hazai és nemzetközi tudományos társaság tagja.



**Dr. Molnár Lenke** a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1969-ben. 1974-ig a Kórbonctani Intézetben dolgozott, Romhányi professzor munkatársaként, itt szerzett kórbonctan szakvizsgát. 1974-től 1980-ig az I. Belklinikán dolgozott, belgyógyászatból

szerzett szakvizsgát, majd 1980-1995 között a II. Belklinikán dolgozott a haematológiai részlegben. 1995 óta ismét az I. Belklinikán haematológiai munkacsoportjában dolgozik, haematológia szakorvos. PhD fokozatát az I. Belklinikán szerezte, fő érdeklődése a malignus haematológiai betegségek, ezen belül is a myelodysplasiás szindróma, akut és krónikus leukaemiák.