

NOVÉ TRENDY V DIAGNOSTIKE A LIEČBE CHRONICKEJ MYELOIDNEJ LEUKÉMIE (CML)

Juraj Chudej

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML)

malígna transformácia pluripotentnej kmeňovej bunky

tri základné črty ochorenia:

a) heterogenita priebehu

b) trojfázový priebeh

c) prítomnosť chromozómového markeru (**Ph⁺ chromozóm**)

rovnomerný výskyt v celom svete, mužské pohlavie ↑

incidencia sa vekom ↑ (*hl. 5-6 decénium*), vzácne detský vek, adolescencia

etiológia:

a) ionizujúce žiarenie (*latencia expozície a vznikom CML 4-10 rokov*)

b) vplyv vírusov, chemických látok ???

c) familiárna, rasová, geografická distribúcia ???

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *heterogenita priebehu*

asymptomatický priebeh v 50 %

nešpecifické príznaky ochorenia:

- a) únava, nočné potenie***
- b) strata hmotnosti, anorexia***
- c) pocit plnosti/dyskomfort v abdomene***
- d) ≠ krvácanie, infekcie***
- e) „hypertyreóza“ (nočné potenie, neznášanlivosť tepla, chudnutie)***
- d) peptický vred (bazofília)***

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *heterogenita priebehu*

klinické vyšetrenie: splenomegália

- » *infiltrácia diafragmatickej pleury* → „*frenikový príznak*“
- » *perisplenitída* → *trecí šelest*
- » *spontánna ruptúra sleziny*

vzácnne infiltrácia LU, kože (↑ *lymfo zvrat*)

laboratórne vyšetrenie:

- abnormality diferenciálu leukocytov
(*leukocytóza, trombocytóza, bazofília*)
- anémia
- biochémia (↑ *LDH, K⁺, kys. močová, vit. B₁₂*)

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – dif. dg.

leukocytóza:

→ zápal, krvácanie, hemolýza, nádory, odpoveď na bolesť a chlad

leukemoidná reakcia:

→ extrémne vysoké hodnoty leukocytov pri neleukemických procesoch

→ ťažké pneumónie, sepsa, meningitída, popáleniny, nádory,
otrava benzénom ...

└ ***áno:*** *vystupňovaný posun doľava*

└ ***nie:*** *toxické granulácie, nie je bazofília, niekedy prítomné erytroblasty,
chýba Ph⁺ chromozóm*

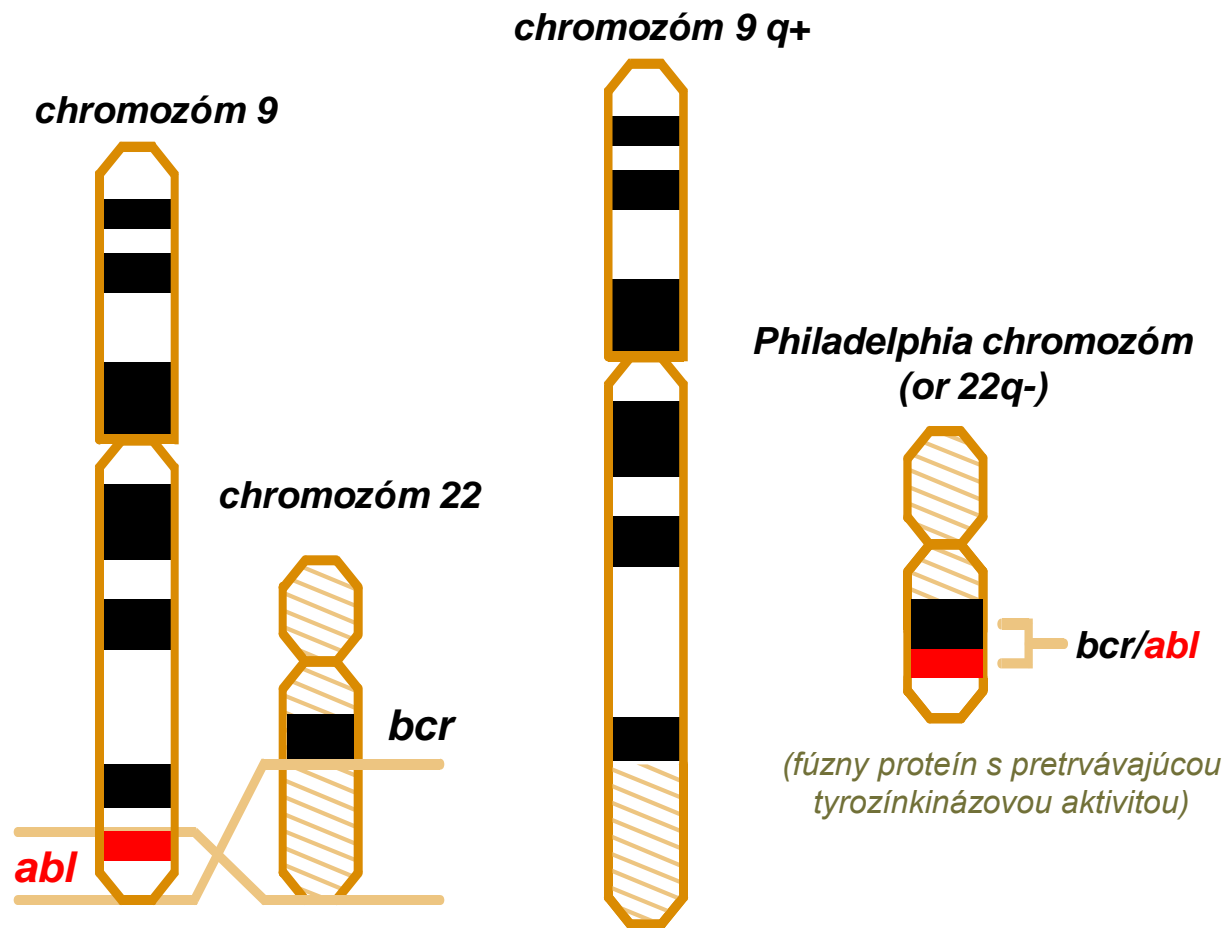
CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – trojfázový priebeh

- klinický priebeh je rozdelený do troch fáz:
 - 50 % rutínne laboratórne vyšetrenie
 - 80 % chronická fáza ochorenia

chronická fáza	<i>pokročilá fáza</i>	
	akcelerovaná fáza	blastová kríza
medián 4 - 5 rokov <i>(stabilizácia)</i>	medián trvania 6 - 9 mesiacov <i>(prechodné obdobie)</i>	medián prežívania 3 - 6 mesiacov <i>(terminálna fáza)</i>

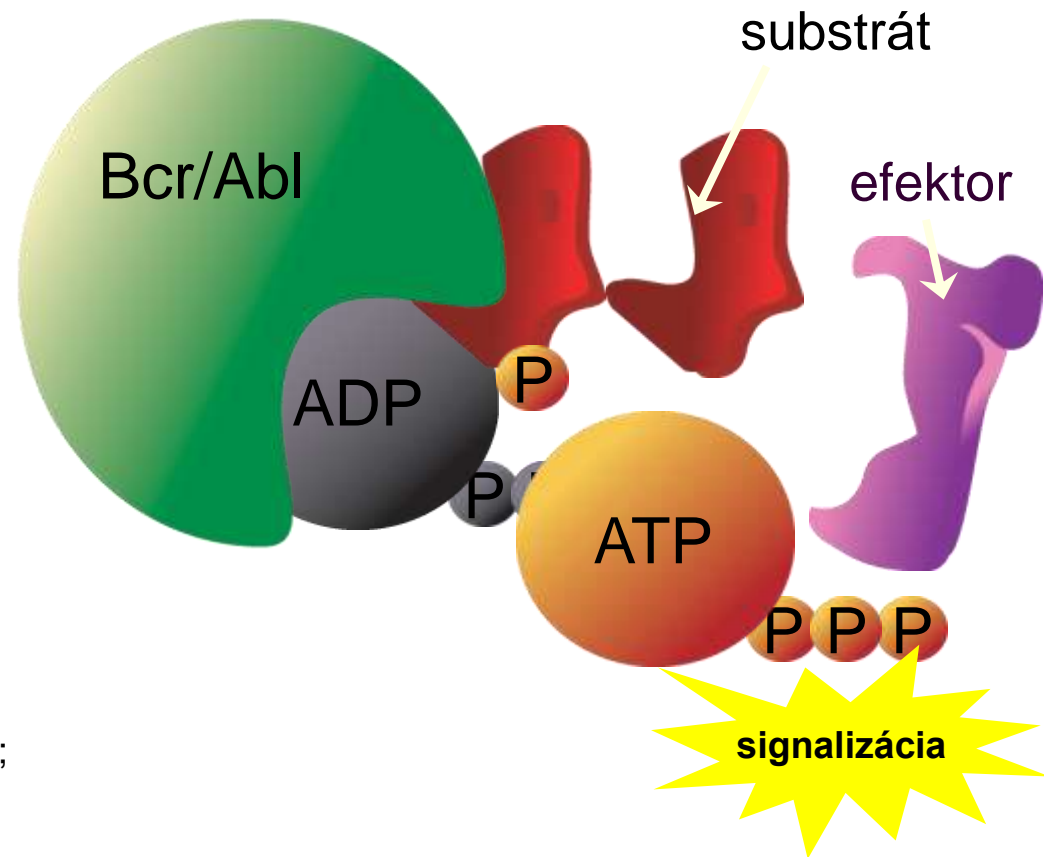


CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *Ph*⁺ chromozóm



CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML)

kinázová doména aktivuje
substrát fosforyláciou
aktivovaný substrát iniciuje
signálnu kaskádu
zvýšená bunková proliferácia
a prežívanie buniek



ADP = adenzín difosfát; ATP = adenzín trifosfát;
P = fosfát

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – možnosti diagnostiky; monitorovania odpovede

test	cieľ	vzorka	senzitivita (%)*	použitie
cytogenetika	Ph chromozóm	KD	1-10	<ul style="list-style-type: none"> ■ potvrdenie dg. CML ■ zistenie karyotyp. abnormalít iných ako Ph chromozóm (klonová evolúcia)
FISH	juxtapozícia <i>bcr</i> and <i>abl</i>	PK/KD	0.5-5	<ul style="list-style-type: none"> ■ potvrdenie dg. CML ■ rutínny monitoring cytogenetic. odpovede u klinicky stabiliz. pacientov ■ rutínne monitorovanie MRD
RT-PCR	<i>bcr-abl</i> mRNA	PK/KD	0.0001-0.001	<ul style="list-style-type: none"> ■ rutínne monitorovanie MRD ■ určenie breakpointov fúzných génov

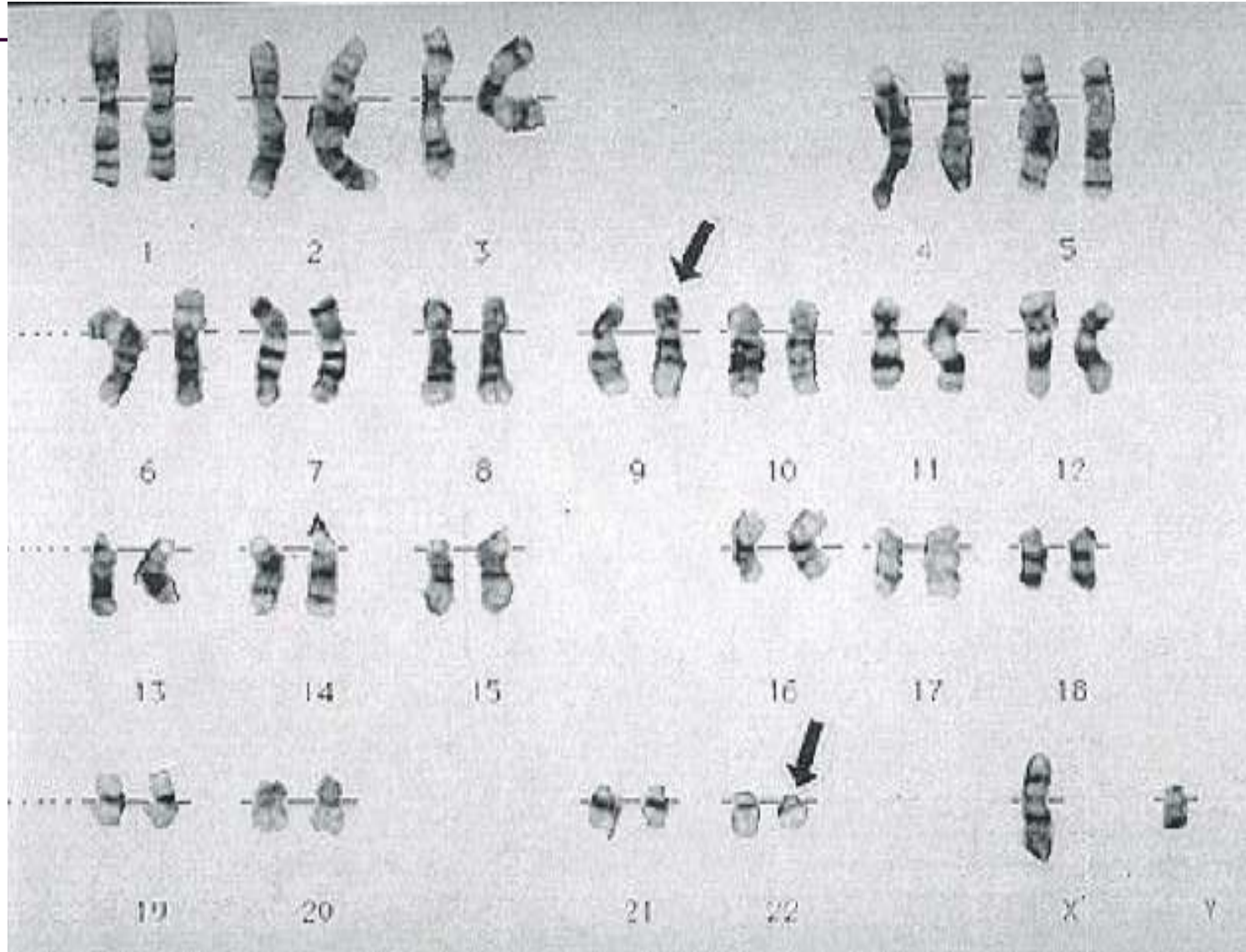
* počet leukemic. bb detekovateľných na 100 bb.

FISH = fluorescence in situ hybridization;

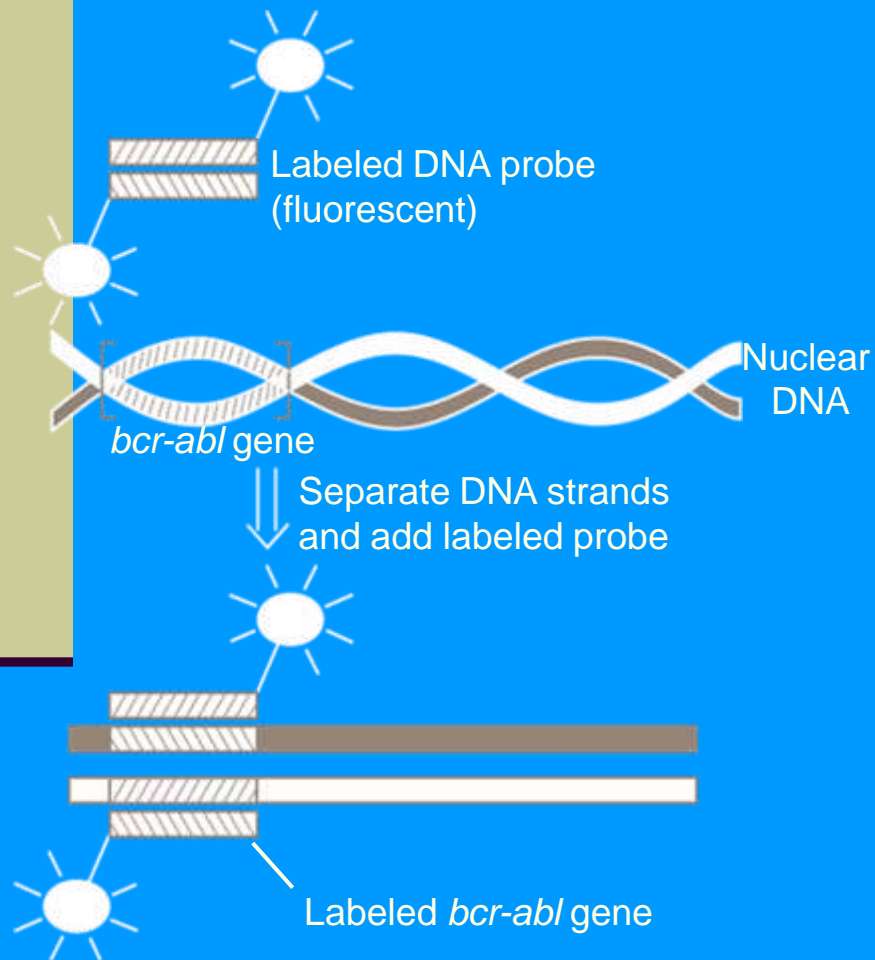
MRD = minimal residual disease; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Wang et al. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;32:97.

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – možnosti diagnostiky; monitorovania odpovede



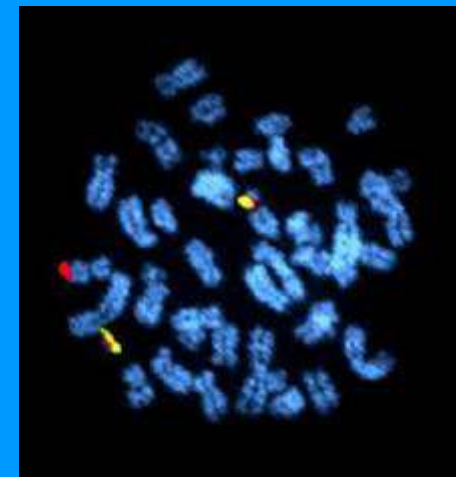
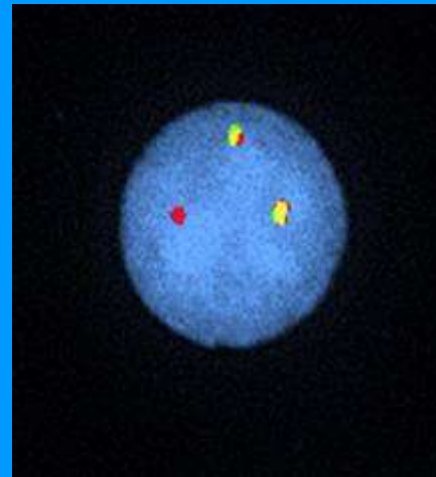
CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – možnosti diagnostiky; monitorování odpovědi



FISH

interfáza

metafáza



CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *liečba*

ciele liečby:

kompletná hematologická odpoveď

cytogenetická odpoveď

kompletná cytogenetická odpoveď

veľká molekulová odpoveď

kompletná molekulová odpoveď

vyliečenie ?

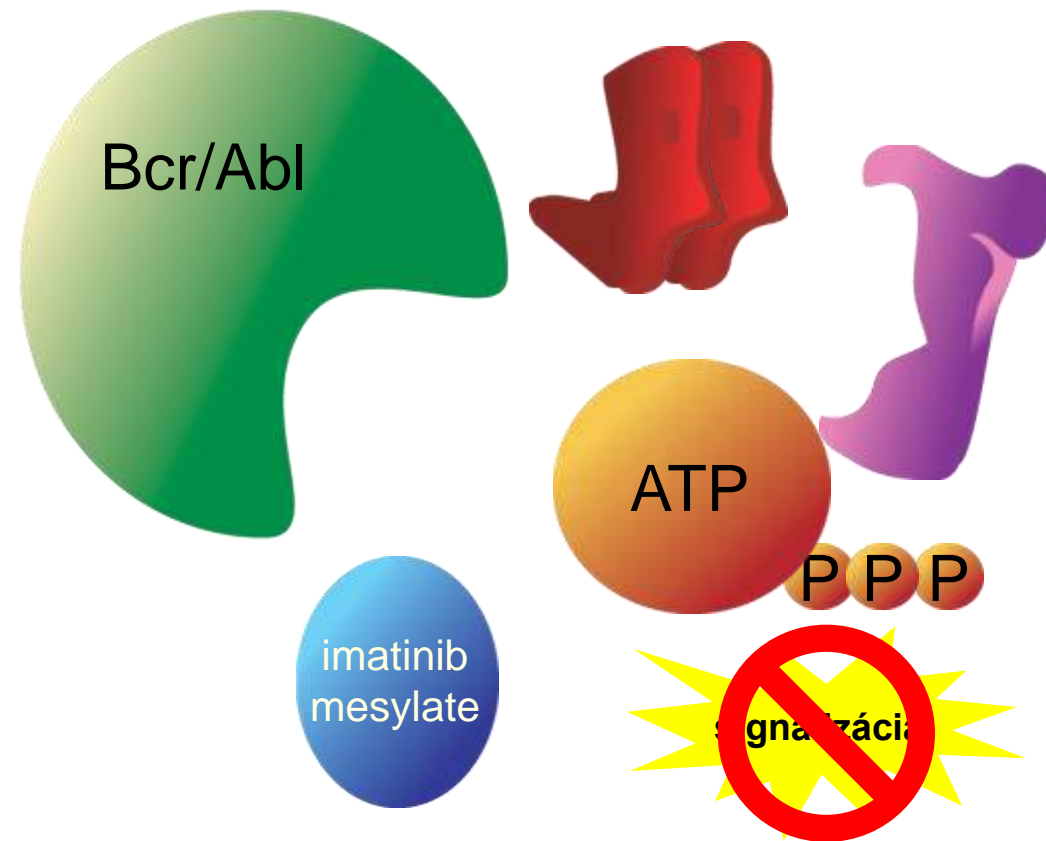
CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *liečba*

terapeutické možnosti pri CML:

- a) *imatinib mesylát***
- b) *druho-generačné TKI (dasatinib, nilotinib)***
- c) *alogénna transplantácia krvotvorných buniek***
- d) *interferón alfa (INF- α) + hydroxyurea alebo Ara-C***
- e) *hydroxyureoa alebo busulfan***

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML)

imatinib sa viaže na ATP
miesto Abl kinázovej domény
nedochádza k fosforylácii
a signalizácii v bunke
neprítomnosť signalizácie
bráni proliferácii a indukuje
apoptózu buniek



CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – liečba

obdobie molekulovej liečby CML

imatinib mesylát (Glivec)

je inhibítor Bcr/Abl tyrozín kinázy

vysokoefektívny *vo všetkých*

štádiách CML

účinnější ako kombinácia INF- α +

cytozín-arabinozid (Ara-C)

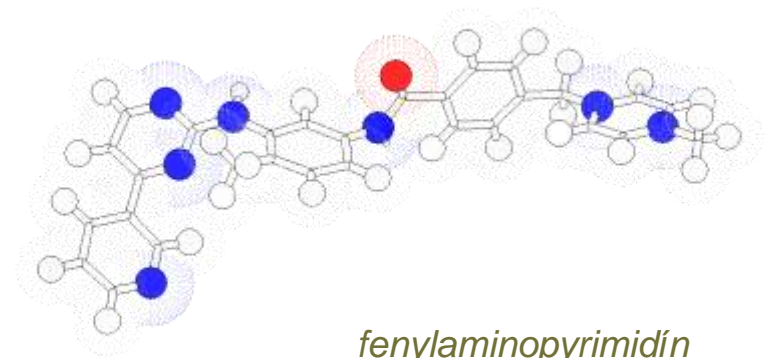
úvodná dávka v chronickej fáze

je 400 mg/d

administrácia 600 mg/d zvyšuje

efekt terapie aj v pokročilejších

štádiách



fenylaminopyrimidín

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA

(CML) – kritériá pre uspokojivú odpoveď na liečbu imatinibom

	3 m	6 m	12 m	18 m	vždy
zlyhanie liečby	Bez HR	<CHR Bez CR	<PCR	<CCR	<ul style="list-style-type: none">• strata CHR¹• strata CCgR²• mutácie s vysokou hladinou necitlivosti na IM³
suboptimál. odpoveď	<CHR	<PCR	<CCR	<MMoIR	<ul style="list-style-type: none">• ACA v Ph+ bunkách⁴• strata MMoIR⁴• mutácie s nízkou hladinou necitlivosti na IM³
upozornenia	v čase diagnózy		12 mo		vždy
	<ul style="list-style-type: none">• ACA v Ph+ bb• vysoké riziko• del 9q+		<MMoIR		<ul style="list-style-type: none">• vzostup hladiny transkriptu• ďalšie chromozómové abnormality v Ph- bb

ACA = Additional chromosome abnormalities

CCR = Complete cytogenetic response

CR = Cytogenetic response.

CHR = Complete haematologic response

HR = Haematologic response

MMoIR = Major molecular response

PCgR = Partial cytogenetic response

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA

(CML) – odporúčania pre monitorovanie liečby

	<i>hematologická odpoveď</i>	<i>cytogenetická odpoveď</i>	<i>molekulová odpoveď</i> <i>(BCR-ABL kontrola pomeru génov podľa International Scale)[†]</i>
<i>frekvencia</i>	<ul style="list-style-type: none">■ každé 2 tt až do dosiahnutia a potvrdenia kompletnej odpovede■ každé 3 m až do zmeny	<ul style="list-style-type: none">■ každých 6 m až do dosiahnutia CR a jej potvrdenia	<ul style="list-style-type: none">■ každé 3 m; mutačná analýza len v prípade zlyhania, suboptimálnej odpovede alebo vzostupu hladiny transkriptu
<i>metódy</i>	<ul style="list-style-type: none">■ kompletný KO + diff.	<ul style="list-style-type: none">■ vyšetrenie konvenčnej cytogenetiky■ FISH* <i>(iba pred liečbou)</i>	<ul style="list-style-type: none">■ RQ-PCR[†]

*FISH = Fluorescence-in-situ-hybridisation

†RQ-PCR = Real-time quantitative polymerase chain reaction

Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors – review

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *manažment suboptimálnej odpovede*

- eskalácia dávky na 600 – 800 mg denne,
ak pacient toleroval 400 mg denne
- druho-generačné TKI (*dasatinib, nilotinib*)
- alogénna transplatnácia krvotvorných buniek
- iné terapeutické možnosti

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *manažment zlyhania liečby*

- druho-generačné TKI (*dasatinib, nilotinib*)
- alogénna transplatacia krvotvorných buniek
- iné terapeutické možnosti

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *rezistencia na imatinib*

primárna rezistencia

nedosiahnutie kompletnej hematologickej odpovede ≥ 3 mesiace
nedosiahnutie minimálnej cytogenetickej odpovede ≥ 6 mesiacov
bez dosiahnutia veľkej cytogenetickej odpovede ≥ 12 mesiacov

sekundárna rezistencia

relaps po hematologickej odpovedi alebo dosiahnutej cytogenetickej odpovedi
pacienti musia byť liečení 600mg denne minimálne 3 mesiace

BEZPEČNOSTNÝ PROFIL IMATINIBU

veľmi dobrá tolerancia¹

< 2 % novodiagnostikovaných pacientov prerušilo liečbu

imatinibom pre NÚ¹ (*štúdia IRIS*)

väčšina NÚ mierneho až stredne závažného charakteru¹⁻⁴

nedostatočný manažment NÚ = *neprimeraná compliance, perzistencia*³

nedostatočná compliance a perzistencia = *suboptimálna odpoveď*^{2,3}

IRIS, International Randomised Interferon versus STI571 Study.

1. Deininger MW et al. *J Clin Oncol.* 2003;21:1637-1647. 2. Data on file.

Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG. 3. National Comprehensive Cancer

Network. v.1.2007. 4. Cortes J et al. *Cancer.* 2004;100:2396-2402.

HEMATOLOGICKÉ NEŽIADÚCE ÚČINKY *imatinibu*

výskyt cytopénie vo všetkých klinických štúdiách

hematopoéza u CML je prevažne odvodená od Ph⁺ KB¹
myelosupresiu pri liečbe predpokladáme

(cieľom liečby sú bcr/abl bunky)

↑↑ závažné prípady = neskoršie/pokročilé štádia ochorenia
ovplyvňuje imatinib významne normálnu hematopoézu ???

(údaje chýbajú)

→ ↑↑ toxicita pri vysokých dávkach¹⁻⁴

→ normalizácia krvného obrazu AP, BC

(počas pokračovania v liečbe¹)

NEHEMATOLOGICKÉ NEŽIADÚCE ÚČINKY *imatinibu*

edémy, retencia tekutín

↑↑ *ľahkého, stredne závažného stupňa (superficiálne → periorbitálne, DK)*

nausea, vomitus, hnačky, dyspepsia

kŕče, artralgie, myalgie

makulopapulózny exantém

hepatopatia

OPTIMALIZÁCIA LIEČBY

podľa „imatinib label“

- optimálna začiatočná dávka (*čo najrýchlejšie zahájiť liečbu*)
- udržiavať dávkovanie
- ak je nevyhnutné, tak zvýšiť dávku
- zlepšovať compliance s liečbou
- udržiavať dávkovanie optimálnym manažmentom NÚ

„nové prístupy“¹

- nové lieky
- kombinovaná liečba „upfront“
- kombinovaná liečba v 2. línii

COMPLIANCE, PERZISTENCIA LIEČBY

(možnosti zlepšenia)

sledovanie liečby imatinibom (*monitoring* → *eskalácia dávky*)

správny manažment NÚ

komunikácia lekár → **pacient** (*edukácia pacienta*)

→ dodržiava pacient zásady užívania lieku ?

→ koľko tbl pacient neužil ? (*koľko ich doma má ?*)

* *obhajoba rutinného užívania tbl*

* *aktívna účasť pacienta na liečbe*

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML) – *druho-generačné TKI*

» *inhibujú proliferáciu Bcr/Abl pozitívnych progenitorov KD u pacientov s imatinib mesylát - senzitívnu CML ako aj u pacientov s imatinib mesylát - rezistentnou CML* «

→ **nilotinib (TASIGNA)**

10-30 x silnejší ako IM

aktívny aj u tých bunkových línií, ktoré sú rezistentné na IM
schopnosť rozpoznať rôzne stavy enzýmu ABL

(neaktívna a aktívna konformácia; poskytuje štrukturálny základ pre vyššiu väzbovú aktivitu ako má IM a je účinný aj na mutanty s kinázovou doménou rezistentnou na imatinib)

→ **dasatinib (SPRYCEL)**

2-log x silnejší ako IM

aktívny oproti 14 /15 IM rezistentných mutant Bcr/Abl

inhibuje 5 kritických onkogénnych kináz (*Bcr/Abl, SRC, cKIT, EDGFR a efrin-receptor kinázy*)

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA (CML)

5-ročné prežívanie:

→ busulfan	30 %
→ hydroxyurea	45 %
→ interferón	60 %
→ alogénna TKD	50 – 60 %
→ imatinib mesylát	> 90 %

Ďakujem za pozornosť