

Krooniline müeloidne leukeemia- edulugu hematoloogias

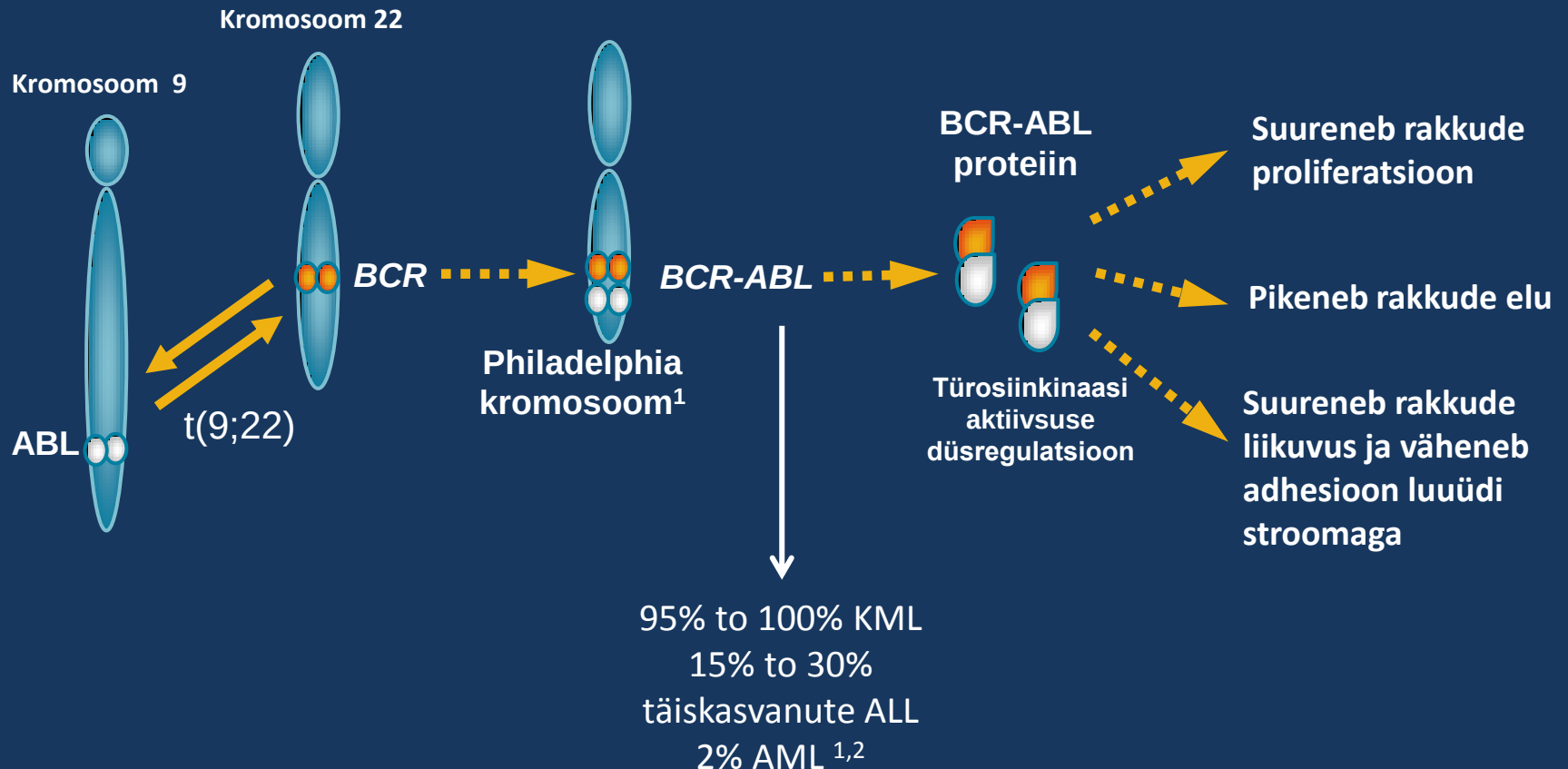
Diana Loigom

2014

KML - ajalugu

- 1845a - J.H.Bennet ja R.Virchow kirjeldasid suure põrna ja kõrge leukotsütoosiga haigusjuhte
- 1960a - tsütogeneetikud P.C.Nowell ja D.A Hungerford avastasid Pennsylvania Ülikoolis KML-i rakkudes **Philadelphia kromosoomi**
- 1973a – J.Rowly – Philadelphia kromosoom on 9 ja 22 kromosoomide pikkade õlgade retsiprookne translokatsioon
t(9;22)(q34;q11)

1980-ndad - KML-i molekulaarsed alused



1. Faderl S, et al. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-172.
2. Baccarani M, et al. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 4):iv105-iv107.

Türosiinkinaasi inhibeerimine

1993a. demonstreeris biokeemik Alexander Levitzky, et Bcr-Abl valgu inhibeerimine viib kroonilise müeloidse leukeemia rakkude hukkumisele.

KML - krooniline müeloproliferatiivne haigus

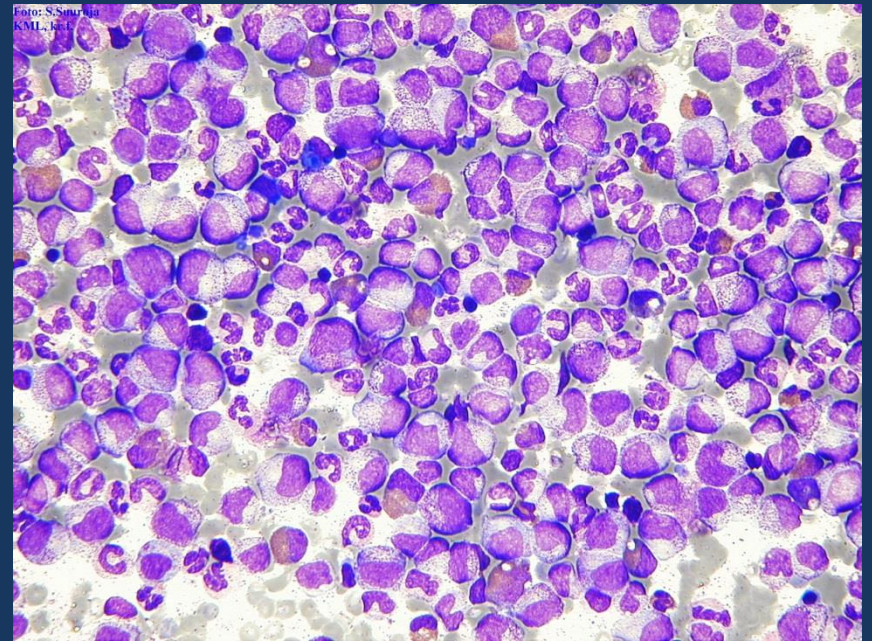
- 1-2 esmasjuhtu /100 000 elaniku kohta aastas
- 15-20% täiskasvanute leukeemiatest
- keskmine vanus haigestumisel on 53 eluaastat, võib esineda igas vanuses
- meeste – naise suhe on 1,4 : 1

KML- sümptomid

- 30-50% juhtudest asümptomaatilised
- kehakaalulangus, väsimus, isutus
- raskustunne valu vasakul ülakõhus
 - splenomegalia 50-60% juhtudest
 - hepatomegalia 10-20% juhtudest
- luu- ,liigesvalu
- palavik
- infektsioon
- verejooks, tromboos

KML - diagnoosimine

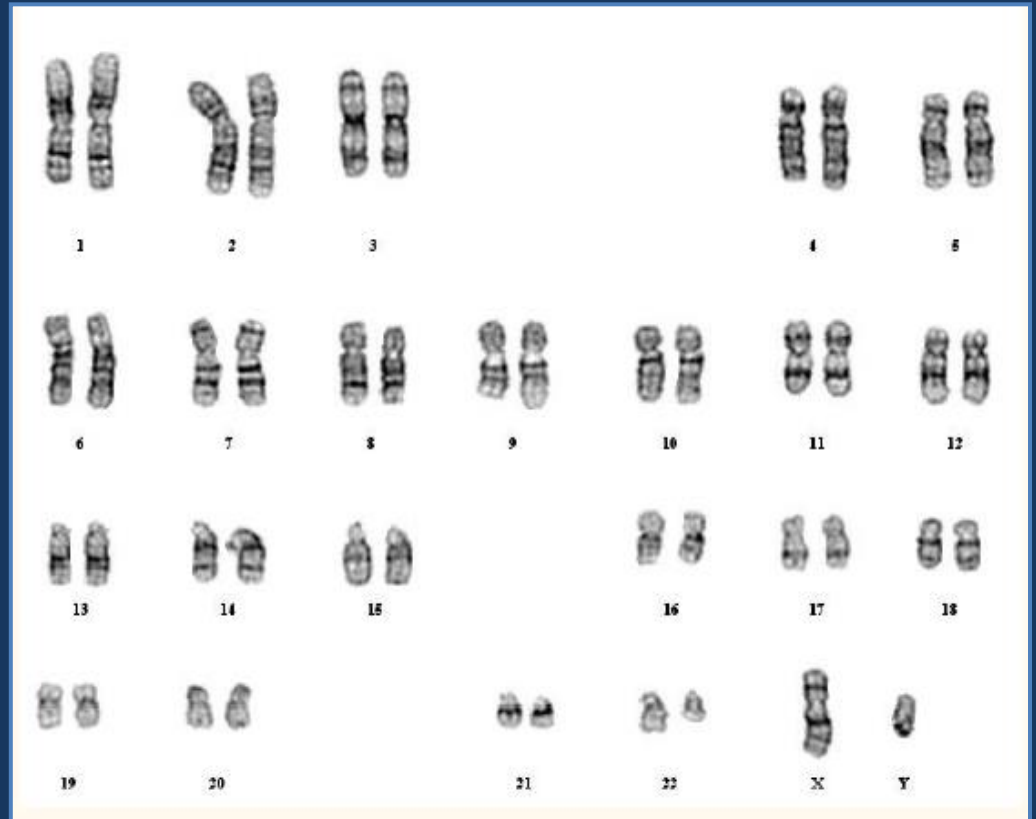
- Kliiniline veri
 - leukotsütoos
 - neutrofiilse rea vahe-ja noorvormidega
 - basofiilia, eosinofiilia
 - aneemia
 - trombotsütoos või trombotsütopeenia
- Luuüdi uuring



KML - diagnoosimine

Tsütogeneetika

46,XY,t(9;22)(q34;q11)

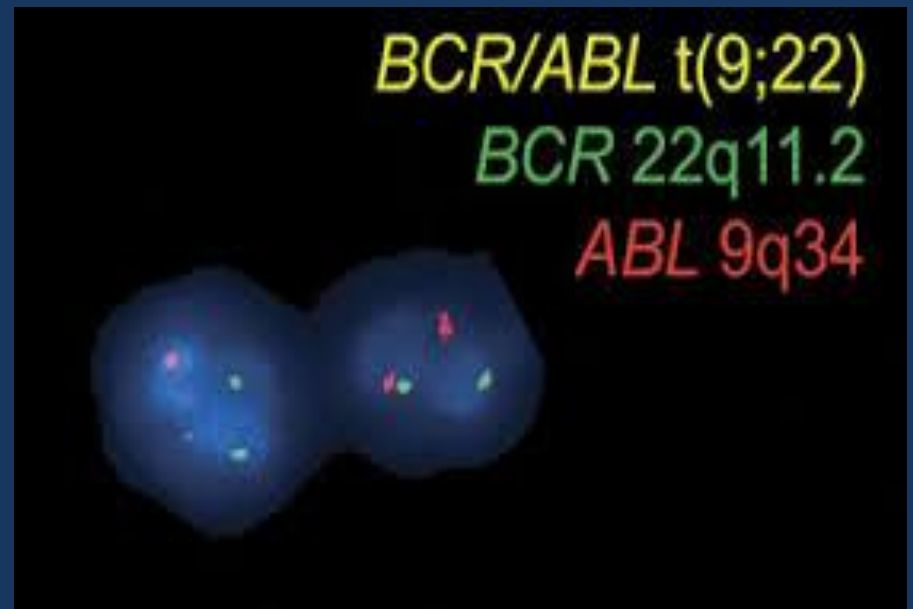


KML -diagnoosimine

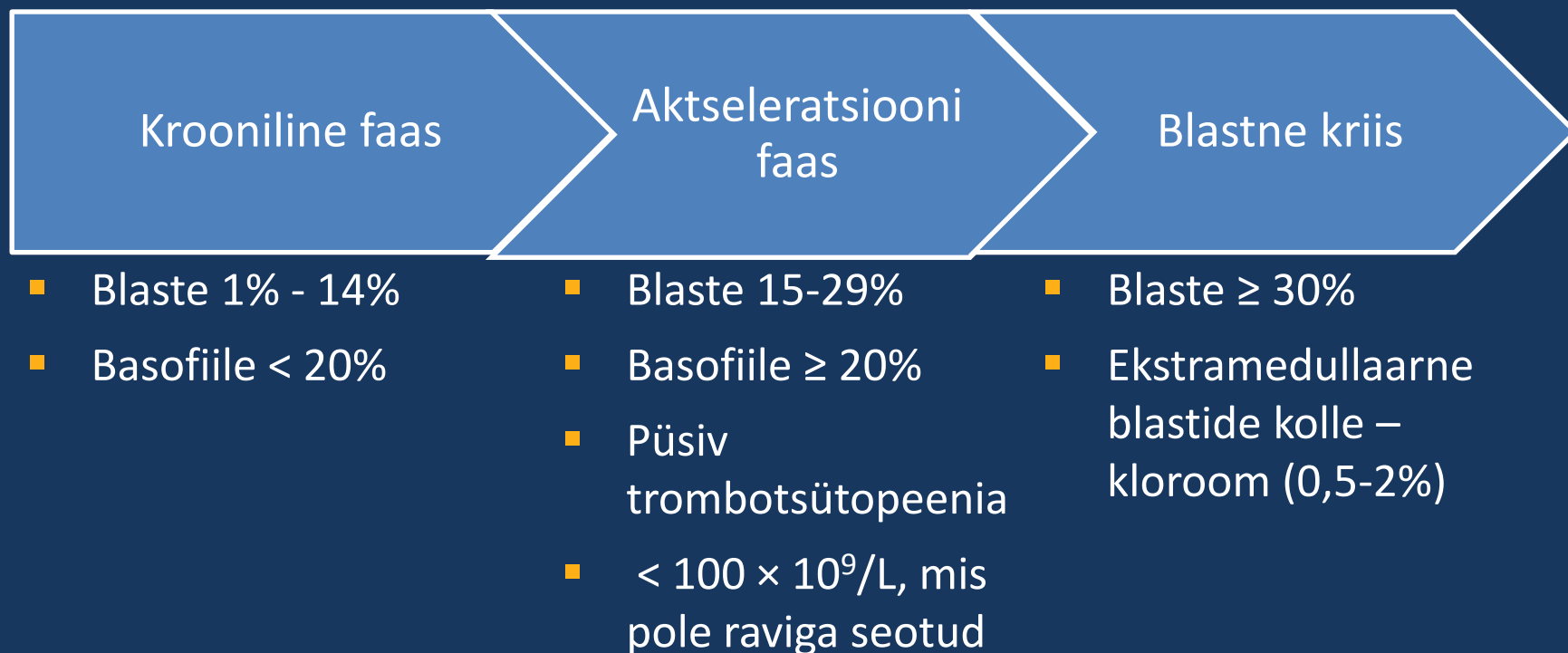
Molekulaargeneetika

Bcr-Abl määramine

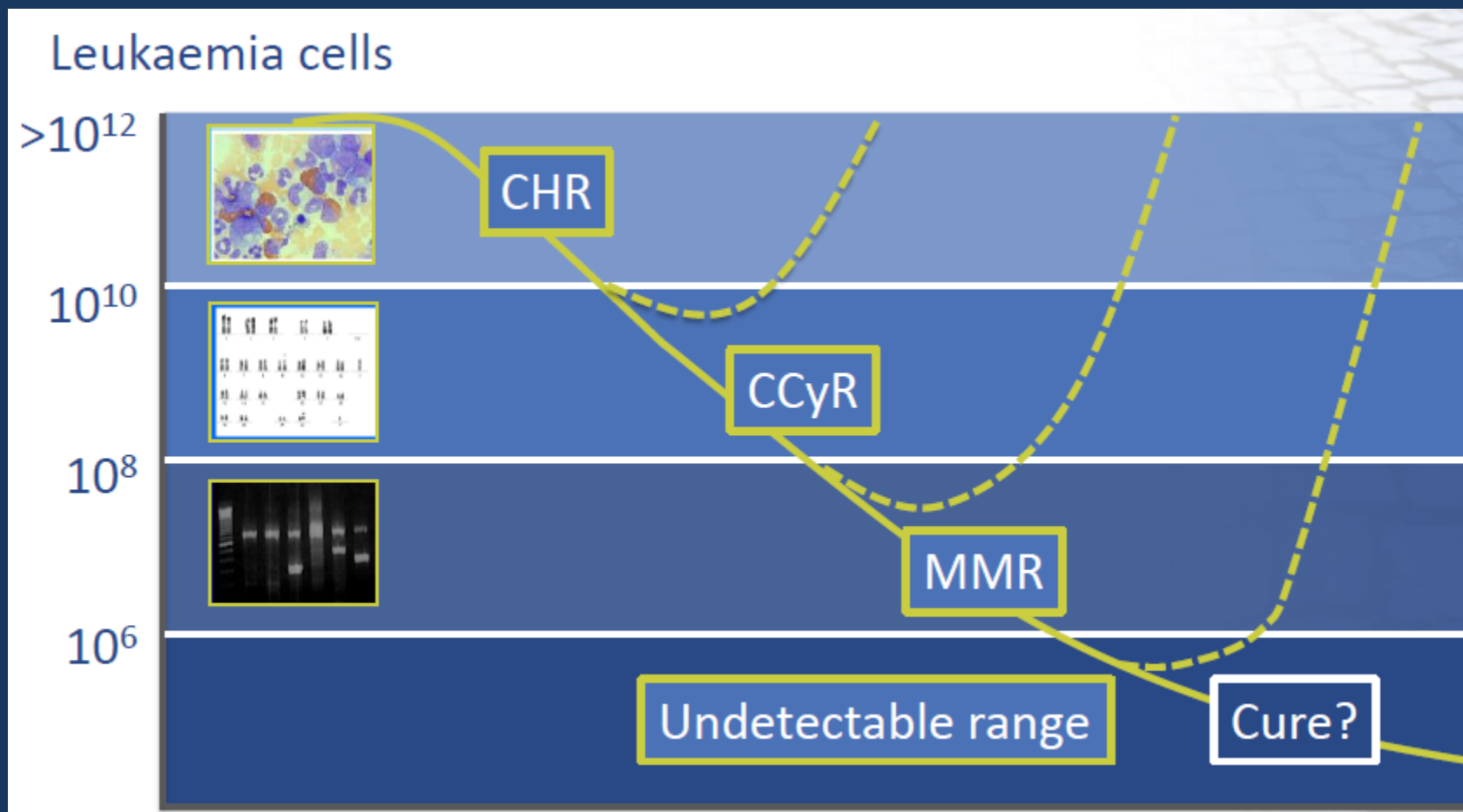
- RT-PCR
- FISH



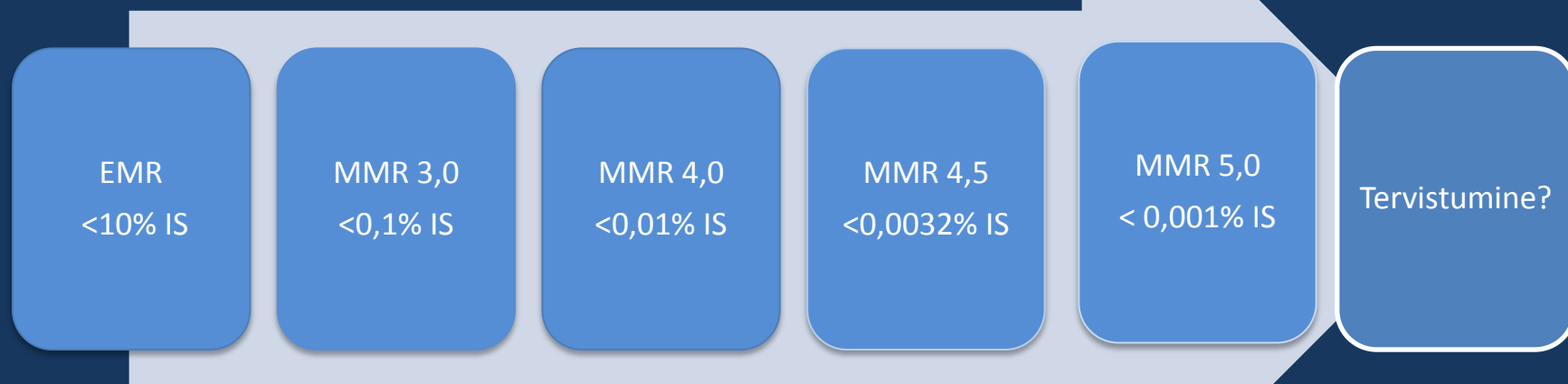
KML – haiguse kulg



KML ravi laboratoorsed eesmärgid



Bcr-Abl taseme molekulaarne monitooring -kvantitatiivne PCR



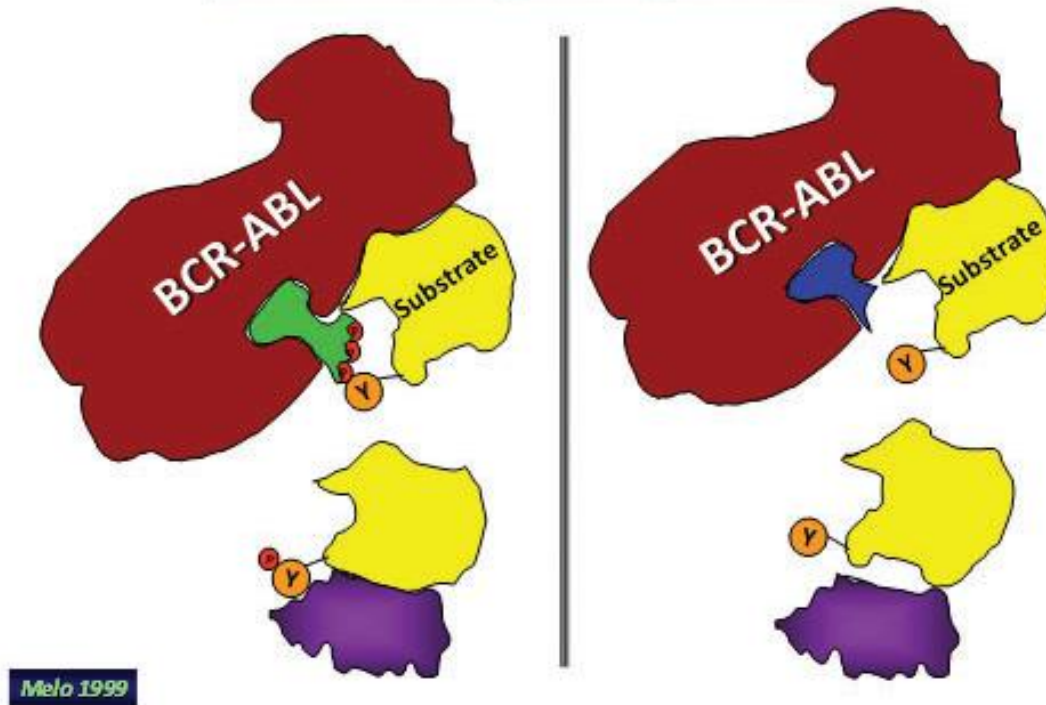
...on vajalik residuaalse haiguse ja resistentsuse
varaseks määramiseks.

Tulemused on kohandatud rahvusvahelisele
skaalale ja referentslabori tulemustele.

KML- ravi ajalugu

- busulfan 1960a –
– *elulemus 45 kuud*
- hüdroksüurea 1970a
– *50-80% saavutab CHR, elulemus 58 kuud*
- α - interferoon 1980 – 2000a
– *20% saavutab CCyR, kelle 10a elulemus on 80%*
- allogeenne luuüdi /vereloome tüvirakkude siirdamine

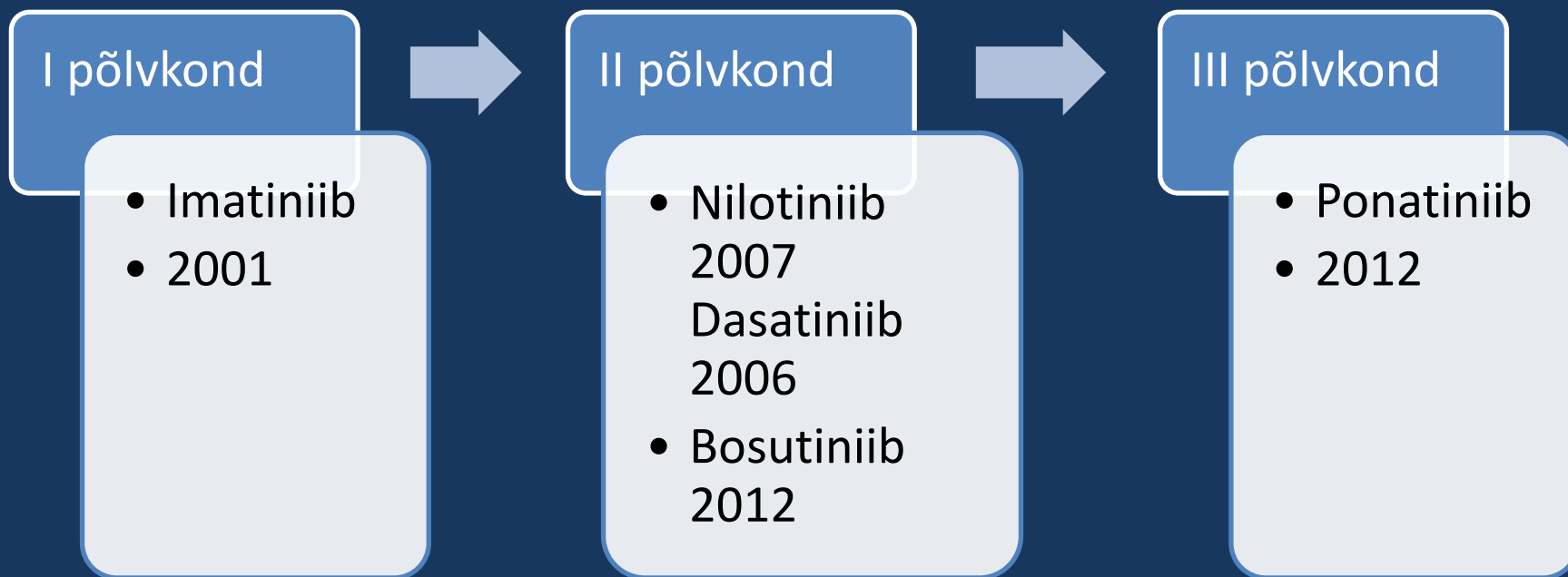
ATP-binding competitors



Melo, Junia 1999a

TKI seostub BCR-ABL valgu ATP
seondumiskohaga

Türosiinkinaasi inhibiitorid



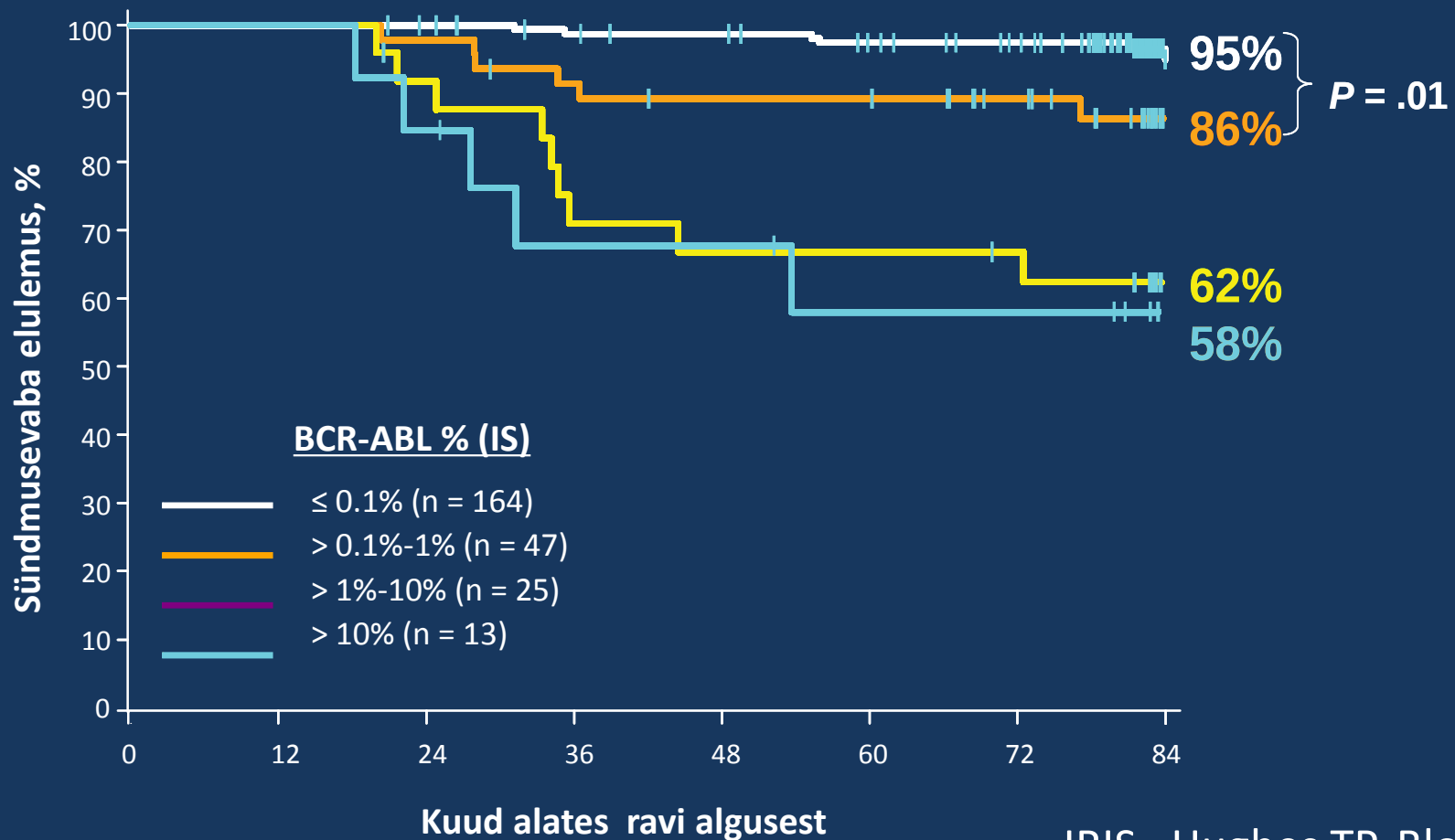
TKI efektiivsus

- üldine elulemus 92-96%
- väike tõenäosus progresseeruda AF/BK
 - 2,1 – 3,5% nilotiniib vs. 7,4% imatiniib (ENESTnd 5a)
 - 8% imatiniib (IRIS 8a)
- *Neil, kes saavutavad täieliku tsütogeneetilise (CCR) ja olulise molekulaarse (MMR) ravivastuse, on parem üldine ja progressioonivaba elulemus.*
- ca 35 % ei saavuta / ei hoia optimaalset ravivastust imatiniibi foonil

TKI efektiivsus

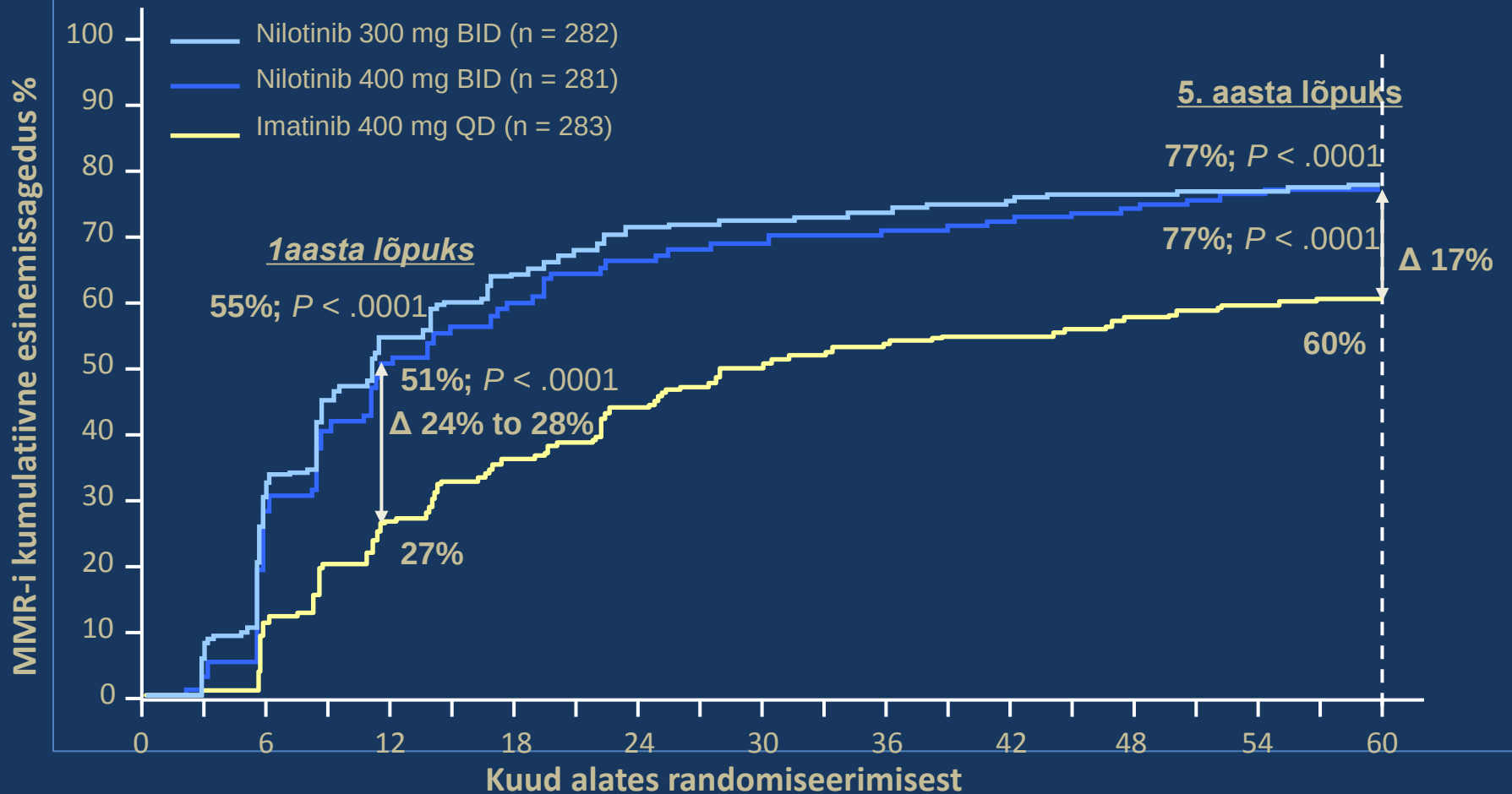
- II põlvkonna TKI oluliselt efektiivsemad kui imatiniib
 - suuremal hulgal patsientidel saavutatakse kiiremini ja sügavam ravivastus (CCyR, MMR, MMR 4,5, EMR)
- Varane molekulaarne ravivastus (EMR)
Bcr-Abl <10% - 3 kuuga
on uus prognostiline marker saavutamaks edaspidi
sügav oluline molekulaarne ravivastus, parem
progressioonivaba ja üldine elulemus

Sündmuse vaba elulemus sõltuvalt molekulaarsest ravivastusest – 18 kuu MMR

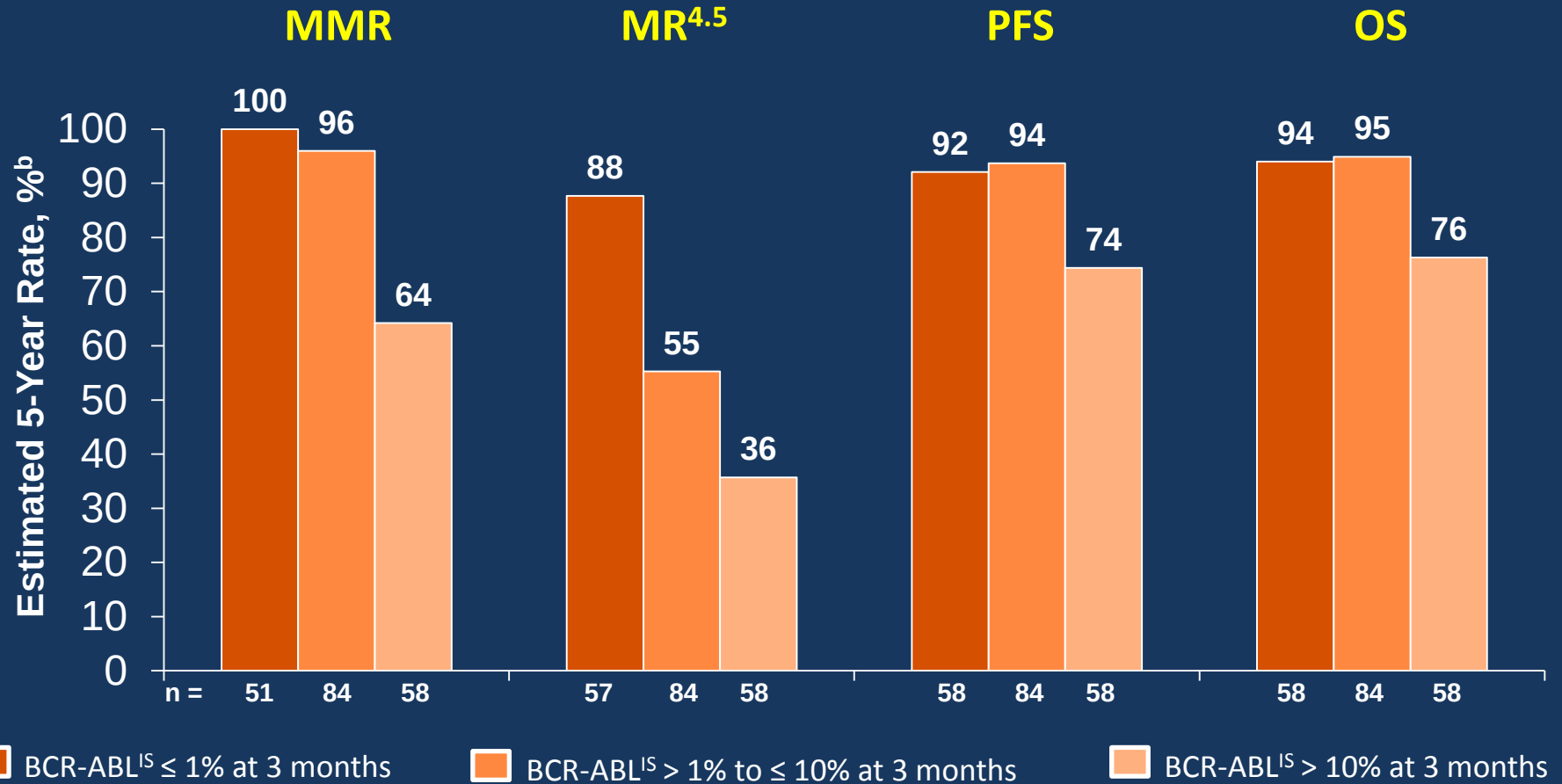


nilotiniib vs. imatiniib -MMR

EHA 2014, ENESTnd 5a



Pooled Landmark Analysis^a of Patients With **HIGH** Sokal Risk Scores: 5-Year Estimated Outcomes



^a Irrespective of treatment; among patients with evaluable baseline and 3-month assessments and without the analyzed outcome by 3 months

^b KM-estimated rates *by* 5 years (MMR and MR^{4.5}) or *at* 5 years (PFS and OS).

Data cutoff: September 30, 2013

For distribution in response to an unsolicited request for medical information pending local NP4 approval.

Resistentsus TKI-le – Bcr-Abl geeni mutatsioonid

- tekivad ravi käigus
- imatiniibile on leitud ca 90 mutatsiooni
- igale TKI-le on spetsiifilised mutatsioonid, mille korral ravim ei toimi
- mutatsioone tuleb määrata, kui ei saavuta optimaalset ravivastust või see kaob ja kui Bcr-Abl tase tõuseb $> 10x$

Apperley, Lancet 2007, Branford, Blood 2009, Oehler, ASH 2013

Soostumus

- Halb raviga soostumus – patsient võtab < 85 -90% ravimist
 - 25-30% patsientidest
 - suurema tõenäosusega ei saavuta või ei suuda hoida optimaalset ravivastus
- Riskifaktorid – kõrvaltoimed, madal teadlikkus haigusest, ravi kestus, noor, üksik, mees

Toksilisus

- Imatiniib
 - puudub organtoksilisus pikaajalisel tarvitamisel
 - perifeersed tursed, lihasspasmid, iiveldus
- Nilotiniib
 - veresuhkru tõus
 - kardiovaskulaarsed tüsistused (müokardi infarkt, insult, PAOD) ?
- Dasatiniib
 - pleura efusioon 25%

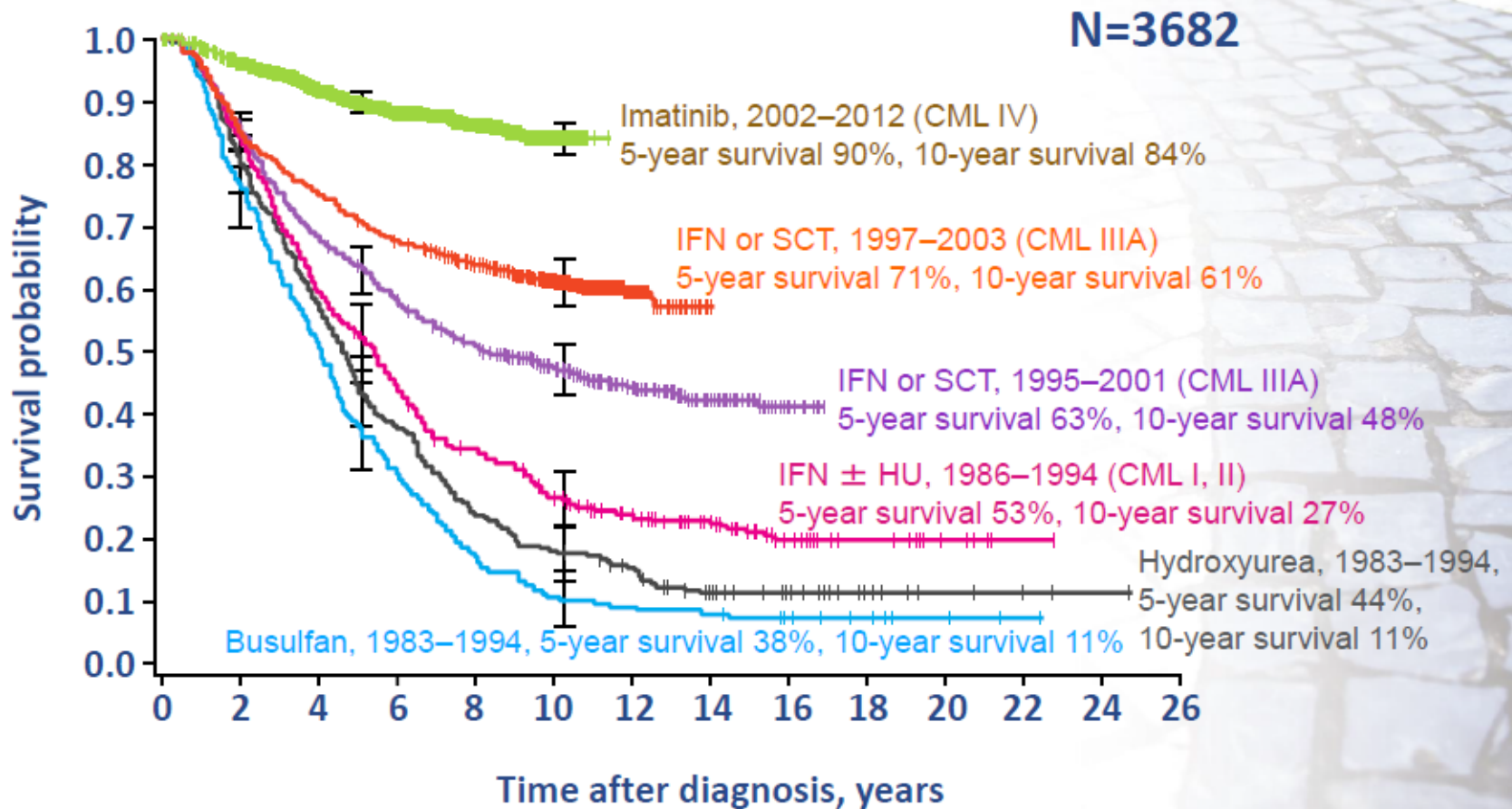
Hughes 2013 ASH, Kantarjian Blood 2012, Dasision, EHA 2014 ENESTnd 5a)

Ravi katkestamine

- on lubatud vaid kliinilise uuringu raames eeldusel, et sügav/täielik molekulaarne ravivastus on kestnud vähemalt 2 aastat
- **raseduse korral** (TKI on teratotoksiline)
 - 40-50% tõenäosusega jääb ravivastus püsima
 - 10-20% kõigist patsientidest saavutavad ravi-vaba remissiooni
- ravi taas alustamisel saavutatakse enamusel juhtudest sama ravivastus

Mahon STIM, Lancet Onc 2010, Sweet ASH 2013, Kantarjian Blood 2012, Larson Leukemia 2012

KML patsientide elulemus läbi aegade



Muutused KML ravis ja eesmärkides (ELN)

	2006	2009	2013
1. rea ravi	Imatiniib 400 mg	Imatiniib 400 m g	Imatiniib 400 – 800 mg Nilotiniib Dasatiniib
2. rea ravi	Allo-TRS	Nilotiniib Dasatiniib Allo-TRS	Nilotiniib Dasatiniib Bosutiniib Allo-TRS
3. rea ravi	Palliatiivne ravi	Palliativne ravi	Ponatiniib Allo-TRS
Ravi eesmärgid	CCyR	CCyR, MMR	Varane MR, CMR

Teekond tervistumiseni?

Tervistumine kroonilise müeloidse leukeemia kontekstis on vastuoluline. Teoreetiliselt tähendab tervistumine leukeemia rakkude täielikku hävitamist. Kuid tinglikult võib pidada tervistumiseks ka olukorda, kus organismis eksisteerib väike kogus leukeemilisi rakke, mis ei suuda kliinilist haigust esile kutsuda.