

CML - od patogeneze k první cílené molekulární léčbě

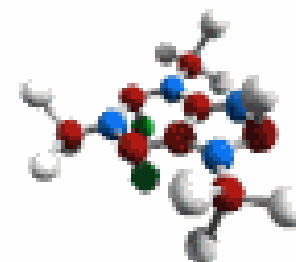


Indrák K., Jarošová M., Divoký V., Naušová J. a Faber E.

Hemato-onkologická klinika FNO a LF UP
Ústav lékařské biologie LF UP v Olomouci

Prostějov 17.-18.11.

Tradiční setkání spolupracujících hemato-onkologických pracovišť
střední a severní Moravy



WHO klasifikace

- CML je BCR-ABL⁺ onemocnění
- „BCR-ABL⁻ CML“ je jiné onemocnění, zatím patří do skupiny neklasifikovaného myeloproliferativního sy.

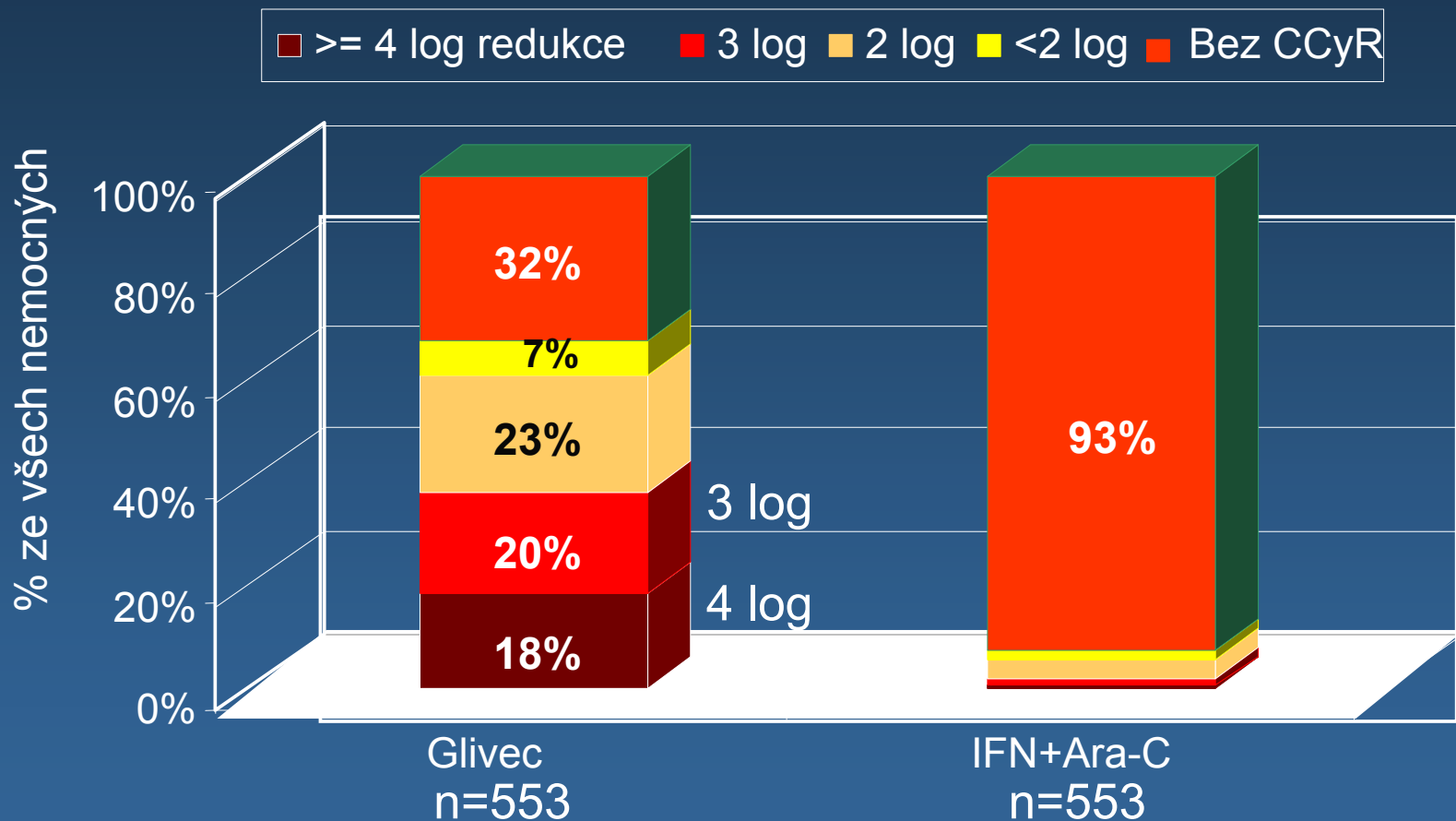
Imatinib : IFN + ara-C (IRIS) u nově diagnostikovaných CML

- 1106 pac., 553 imatinib a 553 IFN + ara-C

	<u>Imatinib</u>	<u>IFN + ara-C</u>	<u>p. value</u>
% KHR	97 (98)	69	0.001
% CyR velká	87 (91)	35	0.001
kompletní	70 (84)	14	0.001

(Žlutá čísla = aktualizované výsledky po 42 měsících)

IRIS Q-PCR studie - redukce BCR/ABL po 12 měsících léčby



Negativita BCR-ABL jen u 4% nemocných = imatinib u BCR-ABL⁺ progenitorů inhibuje jen proliferaci, ale neindikuje apoptózu a G₀ progenitory nelikviduje!?

Jak přistupovat k léčbě CML v éře Glivecu?

1. Individuální léčebný plán dle věku, klinického nálezu a fáze choroby (CP, AP, BP)
2. Sokalova a Hasfordova skóre
3. Cytogenetického nálezu
4. EBMT skóre pro riziko alogenní transplantace
5. Léčebné odpovědi: čas do dosažení KHR, CyR, KCyR, MMR

Suboptimální léčebná odpověď na imatinib

- Nedosažení KHR po 3 měsících
- Nedosažení žádné cytogenetické odpovědi (CyR) po 6 měsících
- Nedosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) po 12 měsících

Možnosti alternativní léčby 2. linie

Alternativní léčba:

- Vysoce dávkovaný imatinib
- Nové Bcr-Abl nebo Abl/Src inhibitory:
AMN 107, Dasatinib (BMS354825)
- Jiné studie: *decitabine, HHT, FTIs (Zarnestra)*
- Kombinace s imatinibem: *HU, IFN, ara-C, Anagrelid, 6MP ...*
- Alogenní SCT: příbuzenská, MUD, mini SCT

Současné indikace pro HD imatinib TK?

- ✓ Akcelerovaná a blastická fáze CML
- ✓ Ph-pozitivní ALL
- ✓ Suboptimální odpověď v CP CML
 - Bez CHR ve 3 měsících
 - Ph 100% v 6 měsících
 - Ph > 35% ve 12 měsících
 - Hematologický nebo cytogenetický relaps
- ✓ CP CML s vysokým rizikem (Sokal, del nebo der9)
- ✓ Výzkumně v časně CP CML
 - Není čas na přehodnocení standardní dávky?

AMN 107 (selektivní inhibitor Bcr-Abl, inhibuje 34/35 BCR-ABL mutací)

Klinické studie fáze I-II u rezistentních CML

AMN 0-1200 mg/d → 400-600 mg/2x d, fáze II: 400 mg 2xd
Vedlejší účinky: myelosuprese, přechodné ↑ přímého bilirubinu

	CP (20)	AP (44)	Myeloidní BP (22)
KHR (%)	78	52	17
CyR (%)	41	41	14
Kompletní (%)	24	23	

Dasatinib

Nový SRC/ABL kinázový inhibitor; klinické studie fáze I

Dasatinib 15→180 mg/d v CP, 35-90 mg 2xd v AP-BP CML

	CP rezist. (31)	CP netol. (8)	AP (10)	BP (32)
KHR (%)	84	100	50	28
CyR (%)	52	88	40	56
Kompletní (%)	26	50	30	19

→ Vedlejší účinky: myelosuprese, pleurální výpotky

Alogenní transplantace v 1. linii

- U pacientů ≤ 30 roků, zvláště mají-li HLA identického sourozence
- U starších nemocných s vysokým prognostickým rizikem podle Sokala a Hasforda a s přijatelným rizikem alogenní transplantace dle EBMT skóre
- U nemocných s progresí z CP do AF

Indikace by měla být v souladu s individuálními preferencemi nemocného po jeho seznámení s riziky a léčebnými možnostmi

ZÁVĚR

- Léčba imatinibem je dnes, vedle alogenní transplantace u mladých nemocných, zlatým standardem v léčbě CML
- Nezbytnou podmínkou optimalizace léčby imatinibem je pravidelné monitorování KO, cytogenetického nálezu co 6-12 měsíců a minimální zbytkové choroby pomocí Q RT-PCR každé 3 měsíce