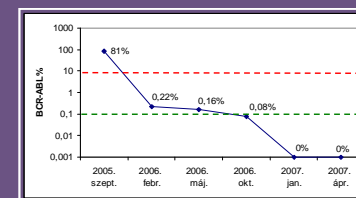
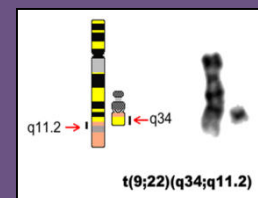
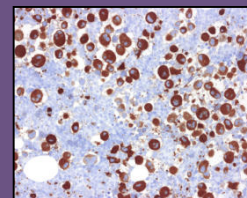
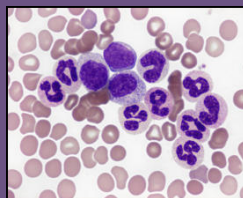
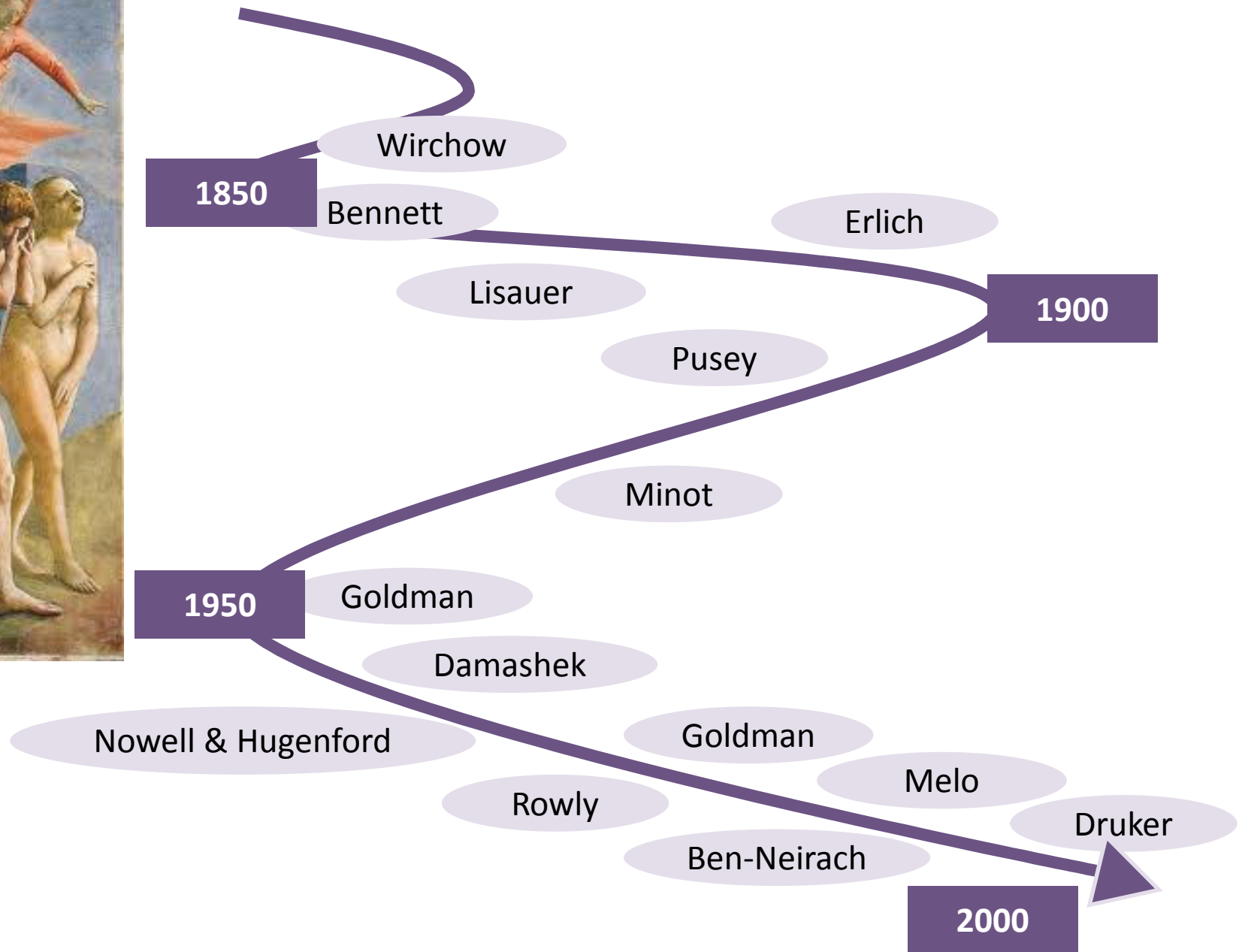


KRÓNIKUS MYELOID LEUKAEMIA

Tegnap és ma

Csomor Judit







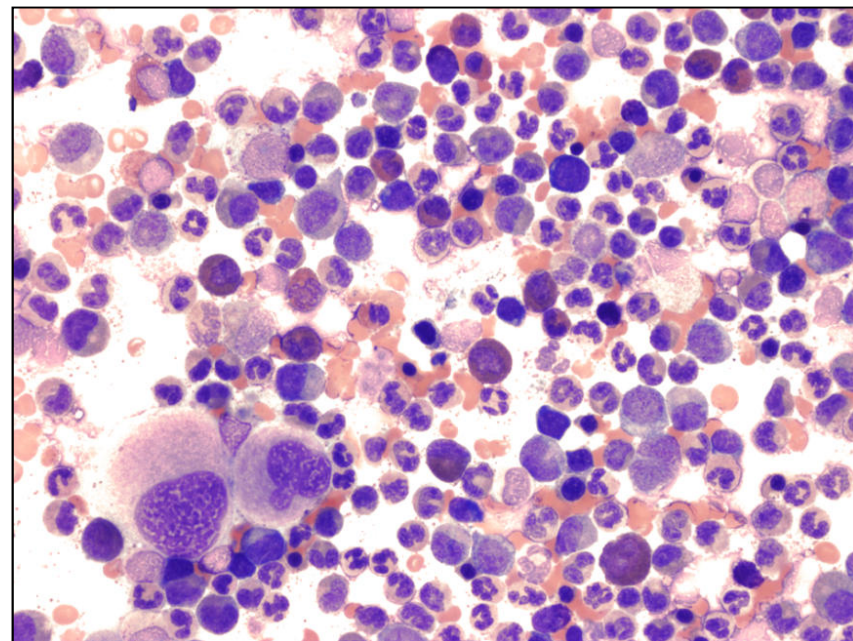
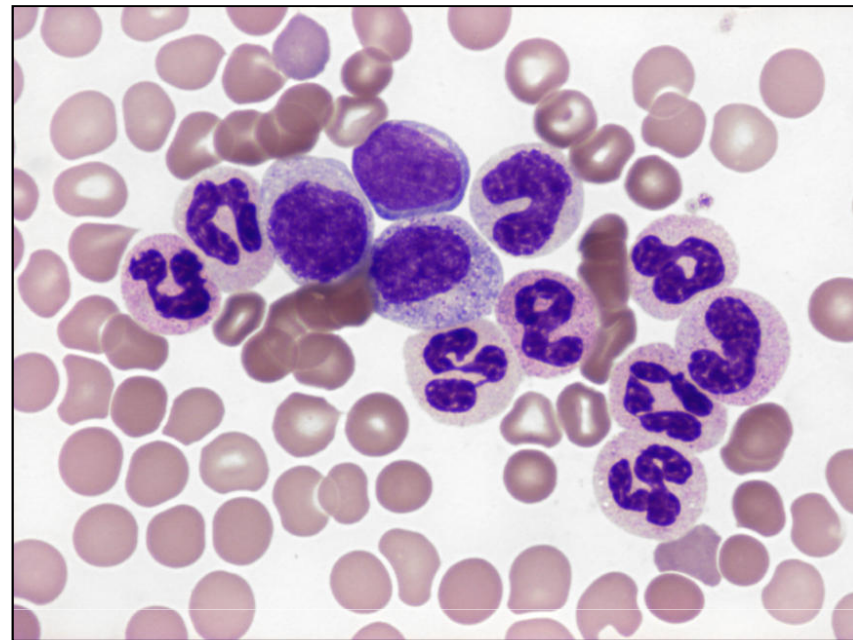
1846
Rudolph Virchow
Weißes Blut



1852
John Hughes Bennett
Leukocythaemia -White cell blood

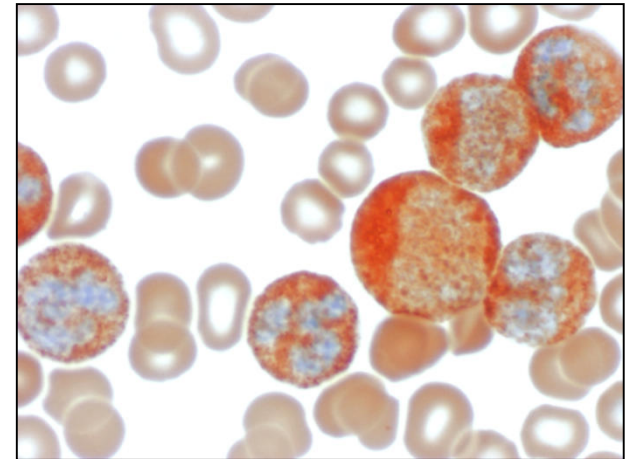
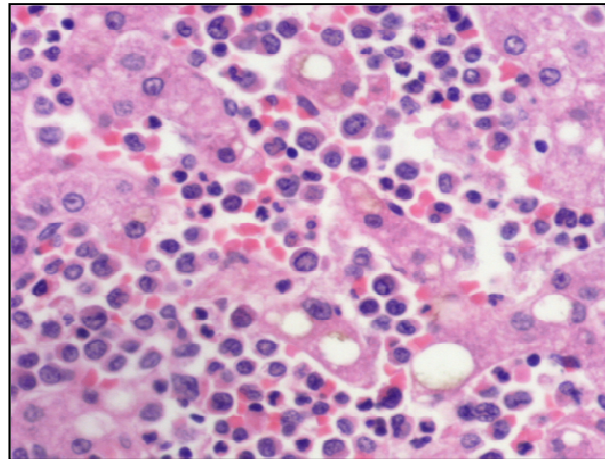


1880
Paul Erlich
Krónikus myeloid leukaemia



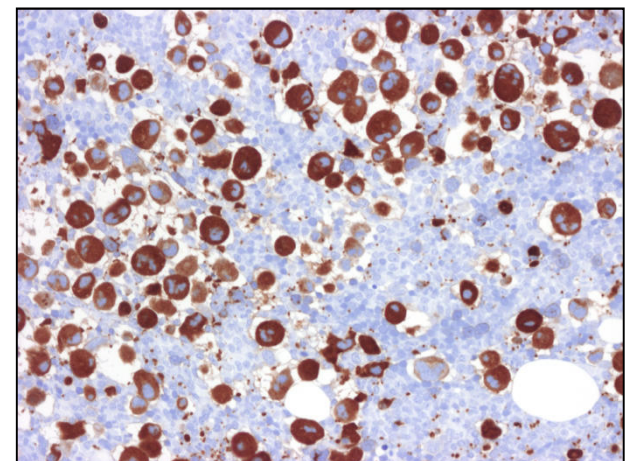
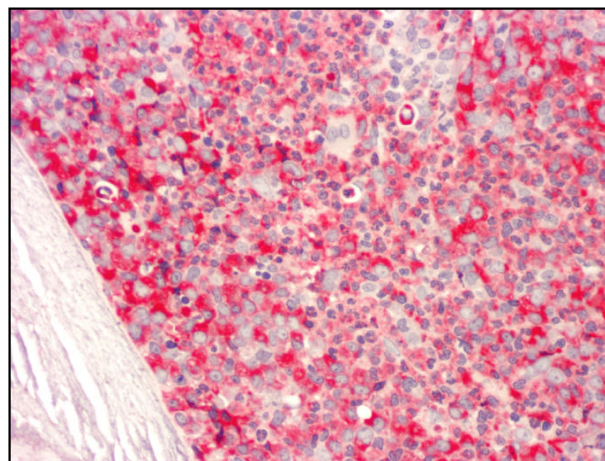
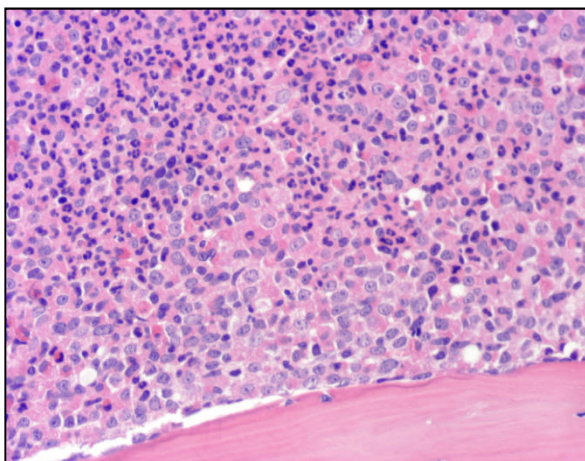


~ 1925 A betegség definiálása, prognosztikus tényezők meghatározása



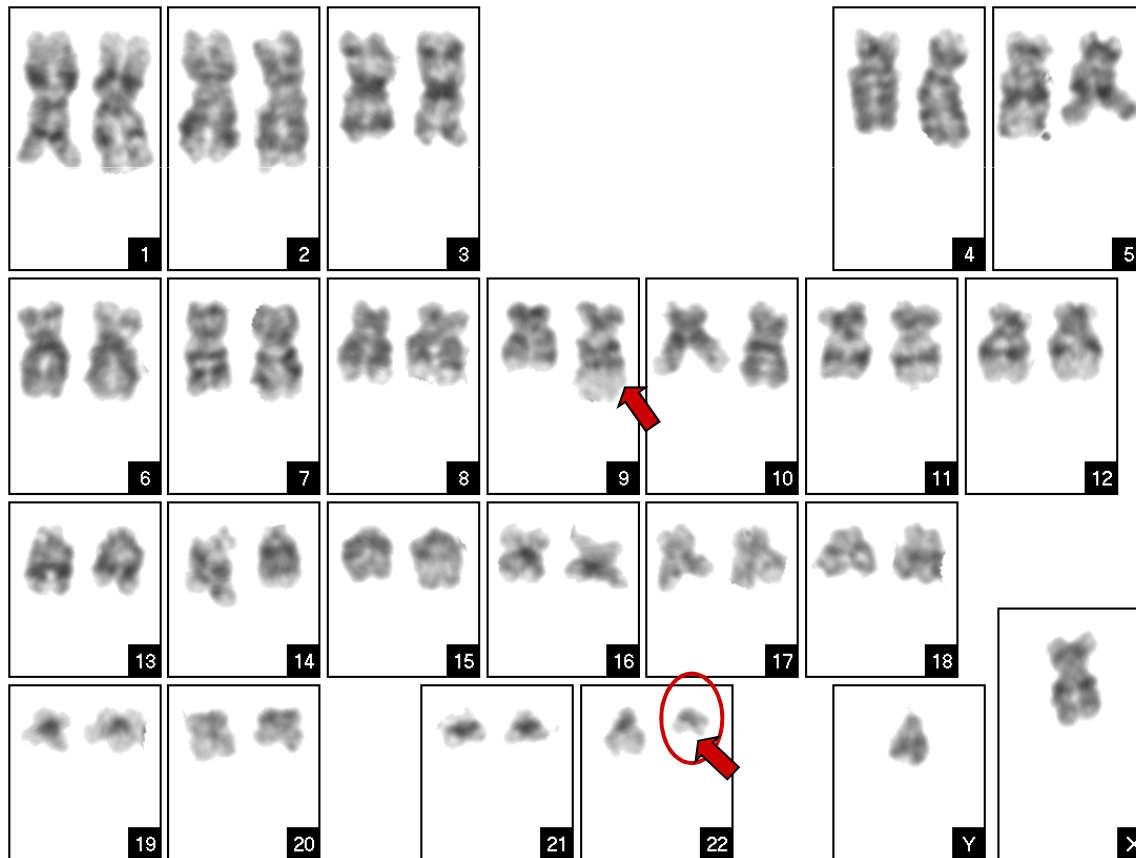
2 vagy 3 fázisú betegség. Krónikus fázisban megtartott érésű granulopoetikus hyperplasia, éretlen sejtek a periférián, máj és lép infiltráció, accelerált fázison keresztül 4-5 éven belül akut myeloid leukaemiába transzformálódik, és a beteg halálát okozza.

~ 1950 Jamshidi tű – csontvelő biopszia

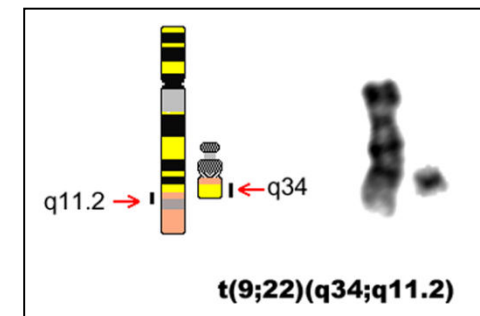
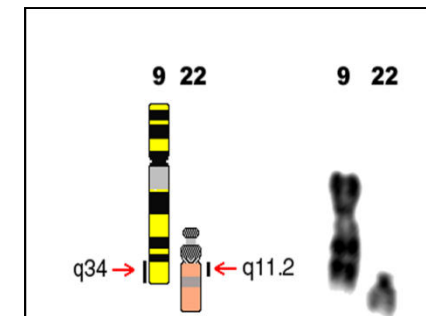




1960.
Peter Nowell és
David Hungerford
Philadelphia
kromoszóma



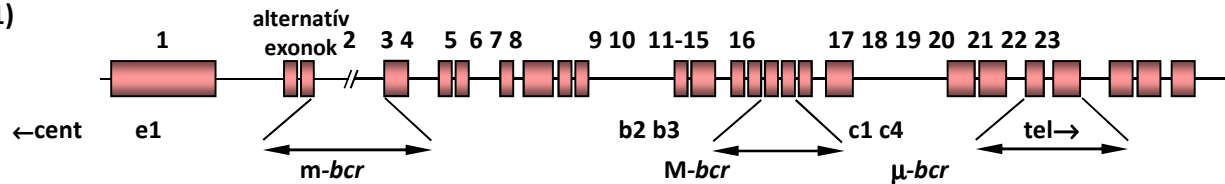
1973. Janett Rowley
 $t(9;22) (q34;q11)$



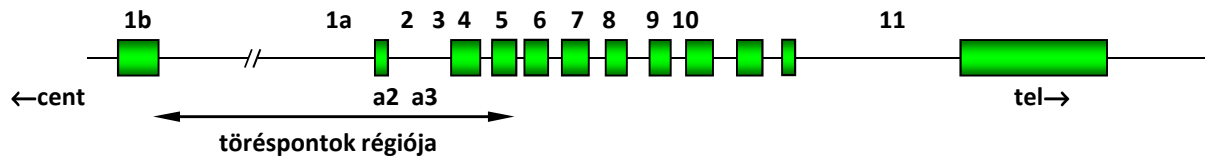


1970-90. Abelson, Goff, Reddy, Shields, Klein, Heisterkamp, Bernards, Groffen, Ben-Neriah, Konopka, Canani, Fialkov, Grosveld és még sokan mások

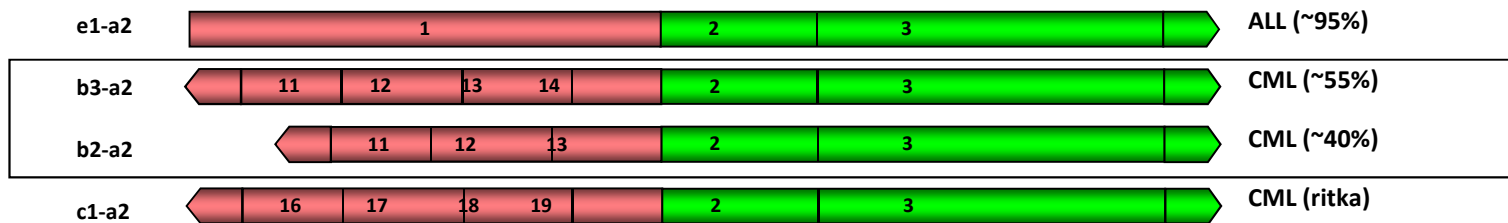
BCR (22q11)



ABL (9q34)

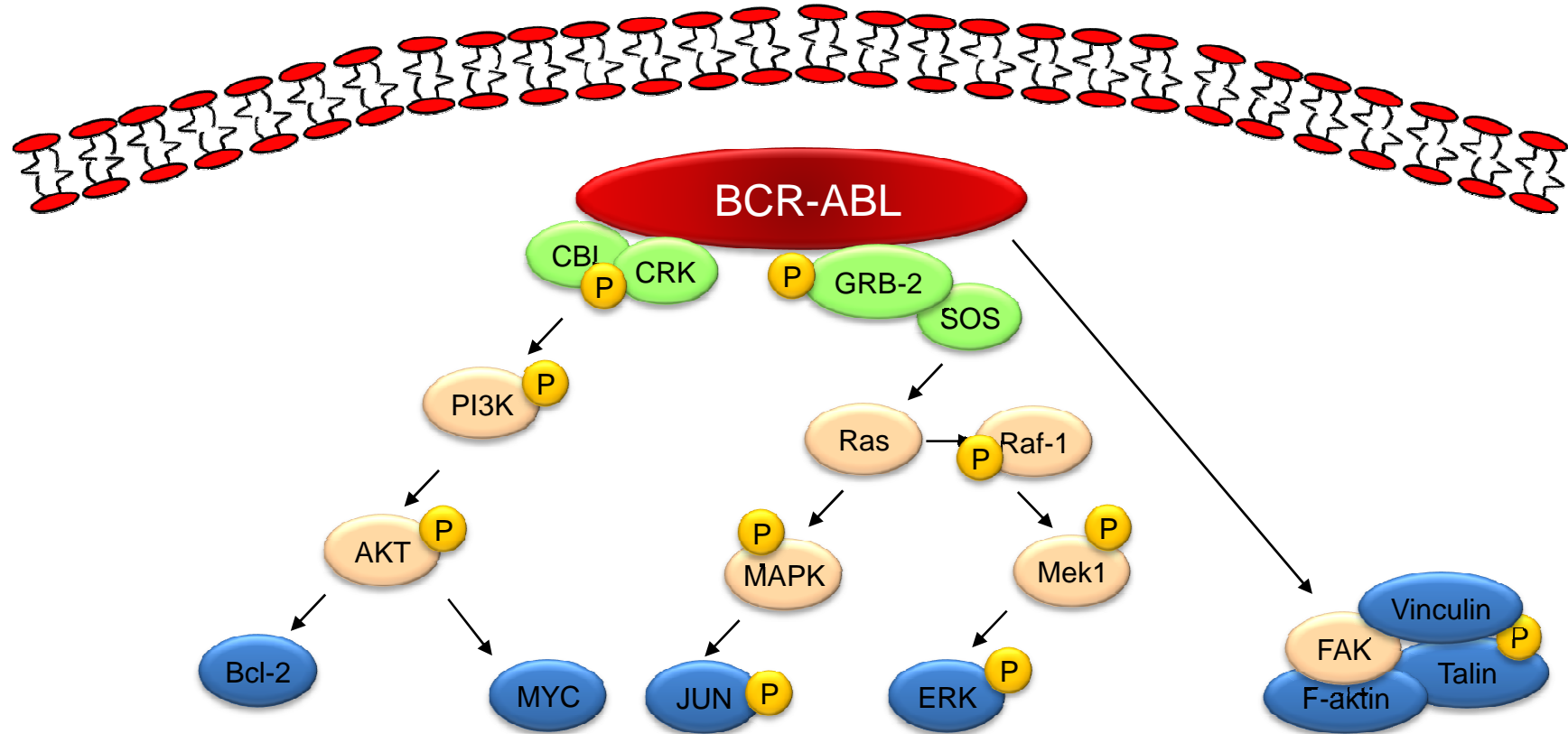


M





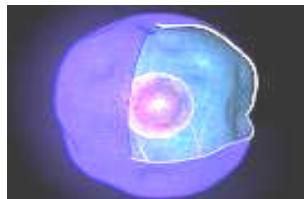
bcr-abl fehérje – aktív tirozinkináz



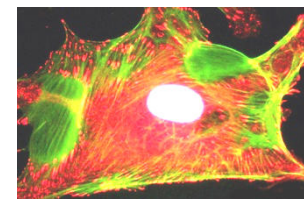
Antiapoptózis



Proliferáció



Sejtadhézió





CML

Kromoszóma eltérés



DNS



mRNS



fehérje



Betegség

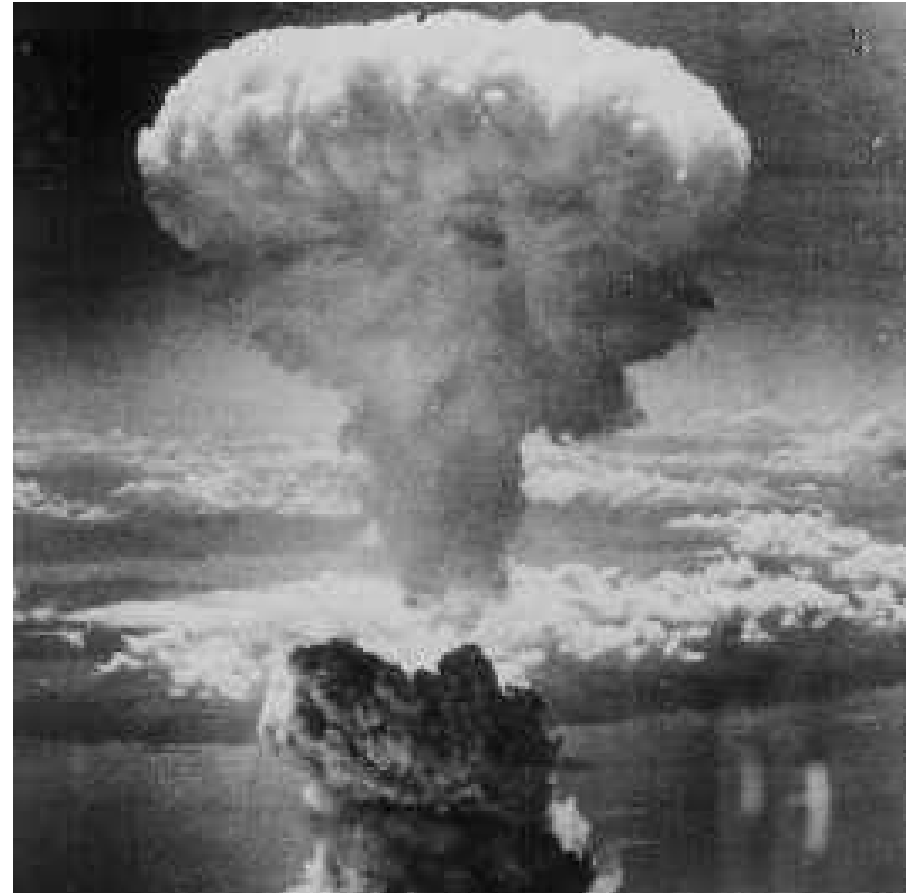
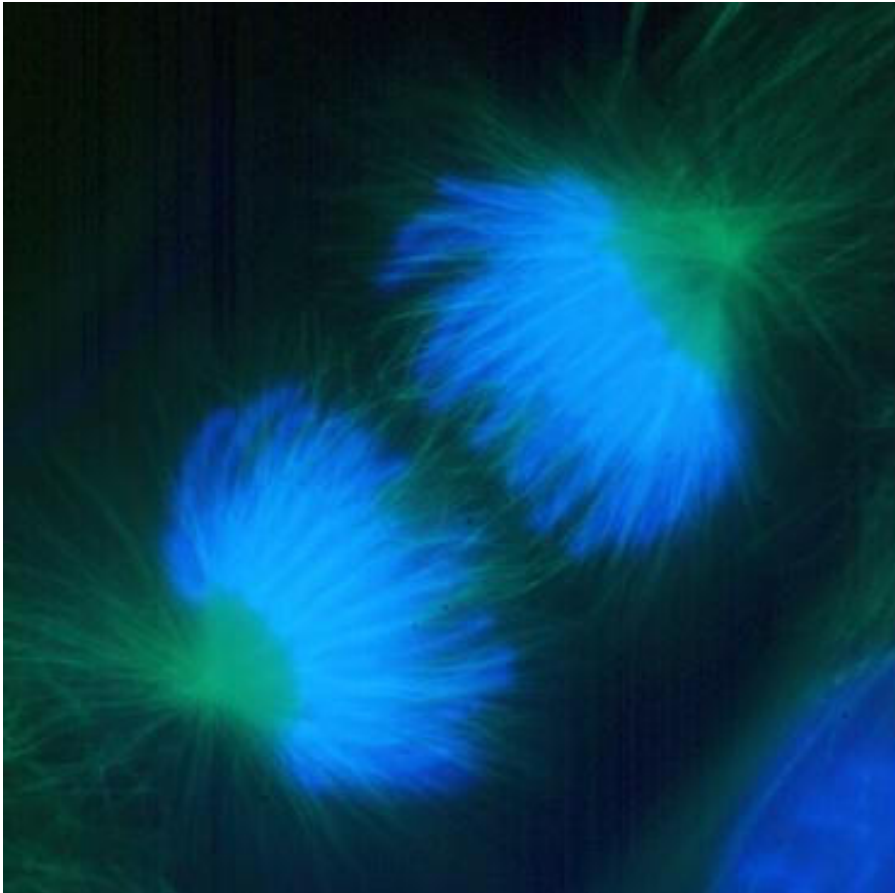
t(9;22)= Philadelphia kromoszóma

BCR-ABL fúziós gén a 22-es kromoszómán (és ABL-BCR reciprok fúziós gén a derivált 9-es kromoszómán)

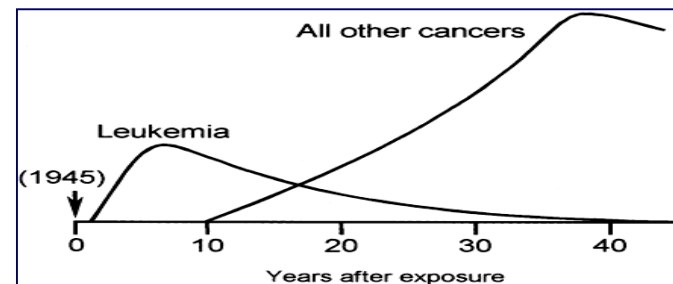
e13a2 vagy e14a2 fúziós transcriptum

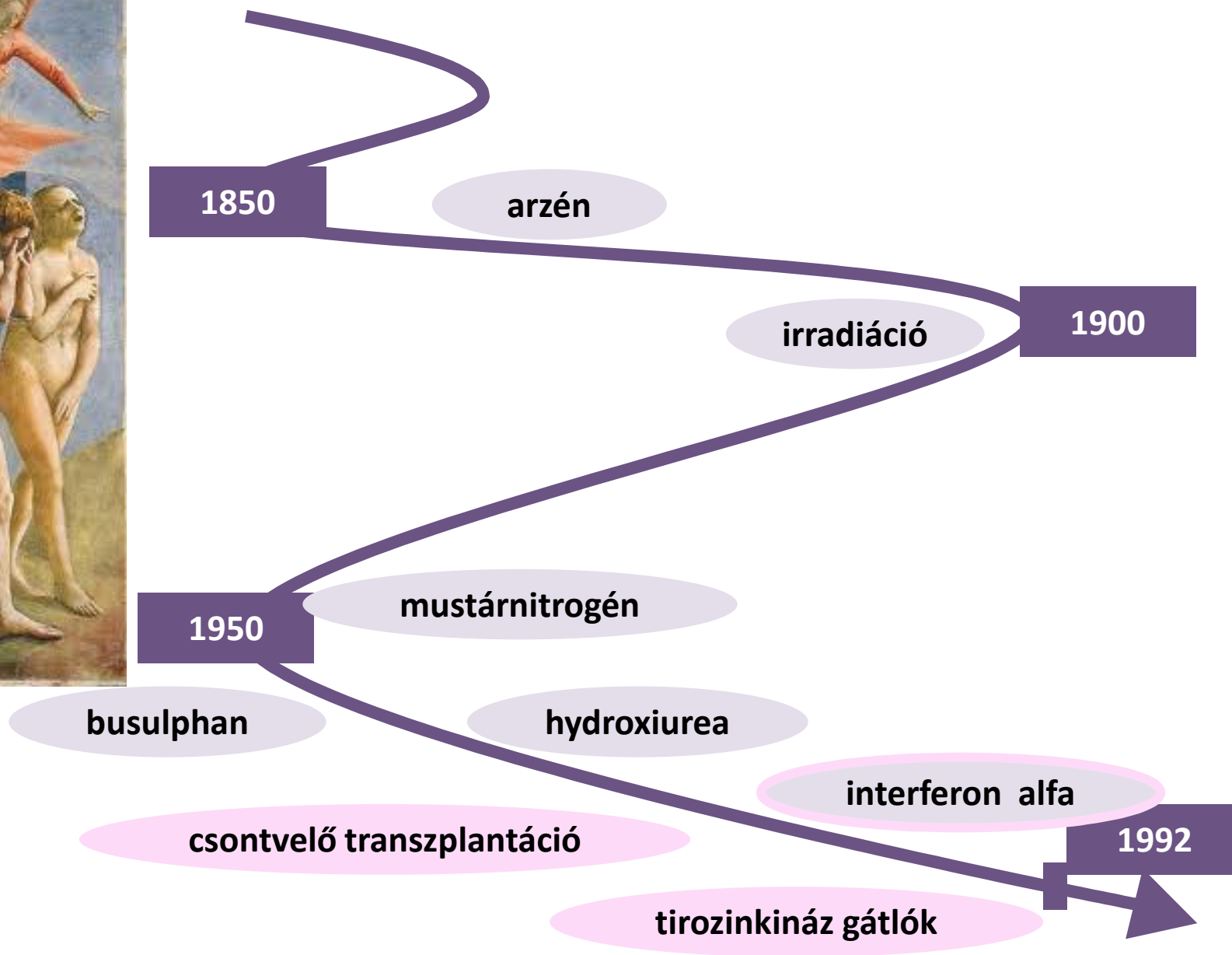
bcr-abl fehérje – apoptosist gátló, mitotikus aktivitást fokozó, szelekciós előnyt biztosító, genetikai instabilitást okozó, onkogén, konstitutívan aktív tirozinkináz

CML - elsősorban a granulopoesis kóros hyperplasiája, bi / trifázisos, progresszív lefolyású megbetegedés, transzformáció AML-be / csontvelő elégtelenség



Anafázis – az osztódási orsóban a 9-es és 22-es kromoszómák szomszédok
Murphy?





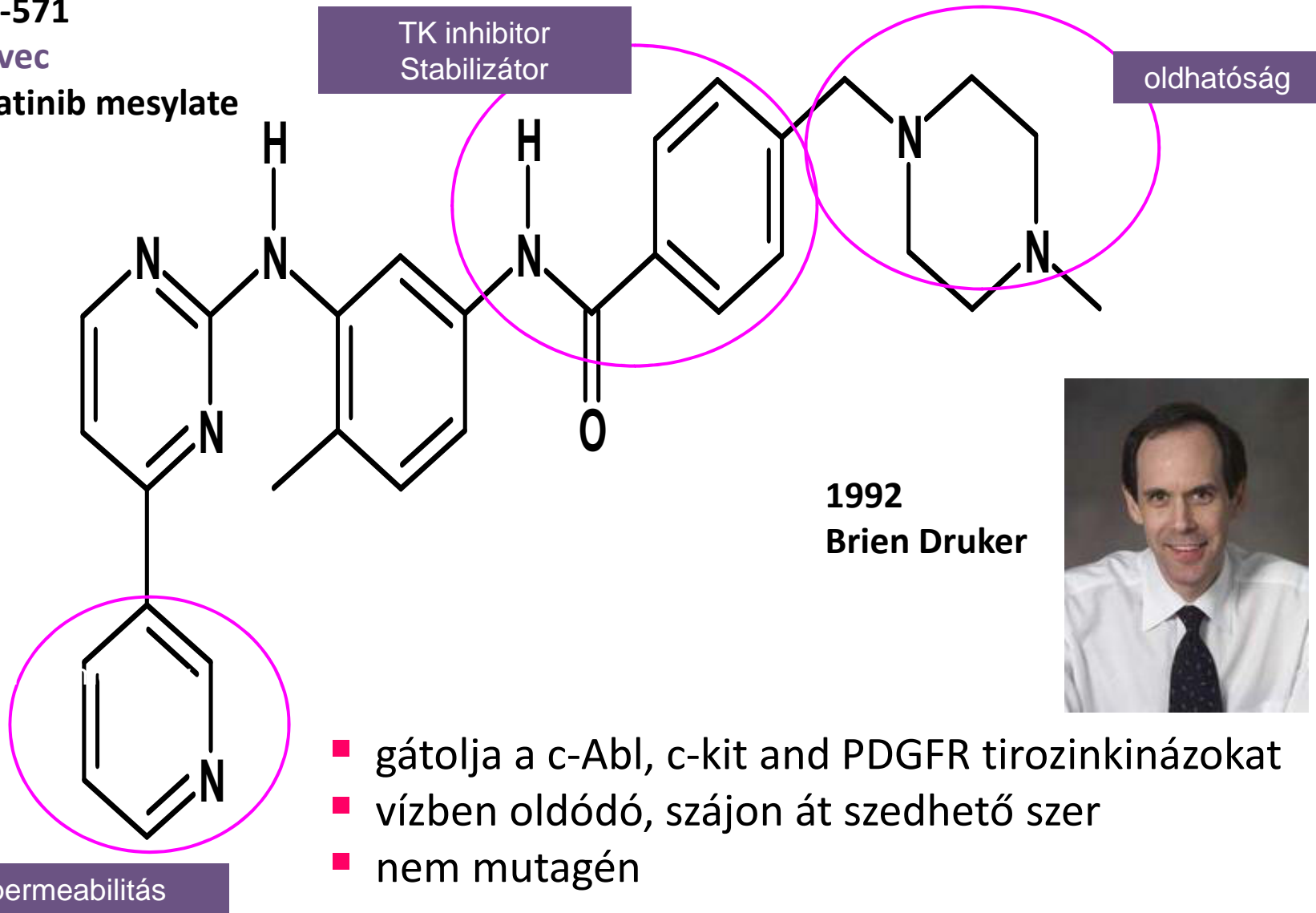


CGP57148B: phenylaminopyrimidine derivát

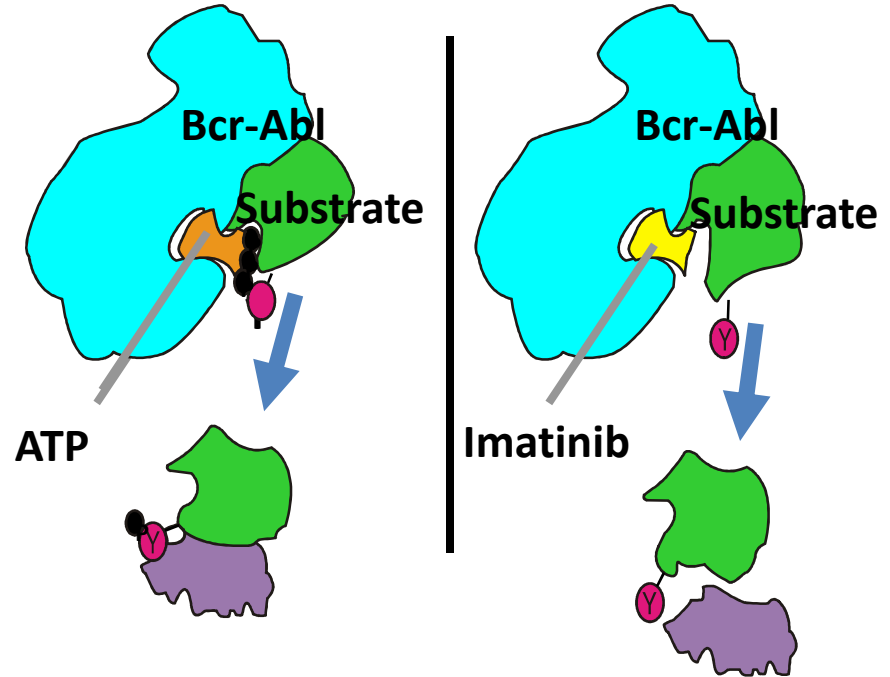
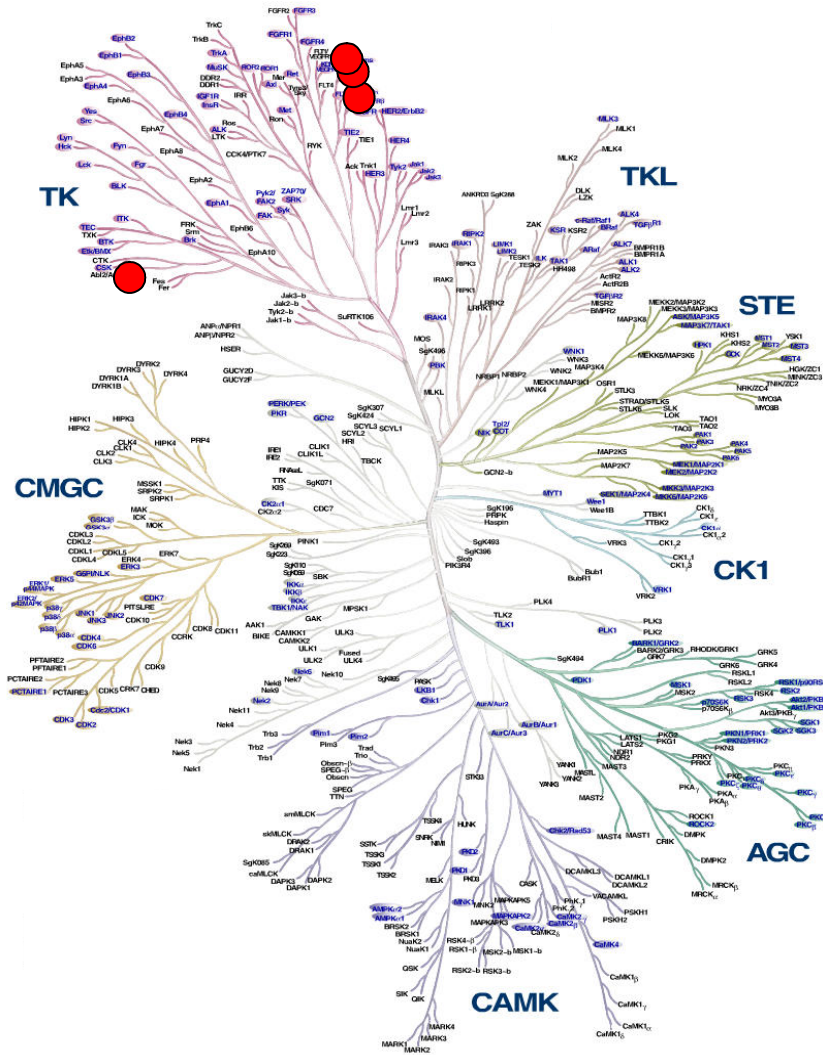
STI-571



Glivec

Imatinib mesylate



- gátolja a c-Abl, c-kit and PDGFR tirozinkinázokat
- vízben oldódó, szájon át szedhető szer
- nem mutagén

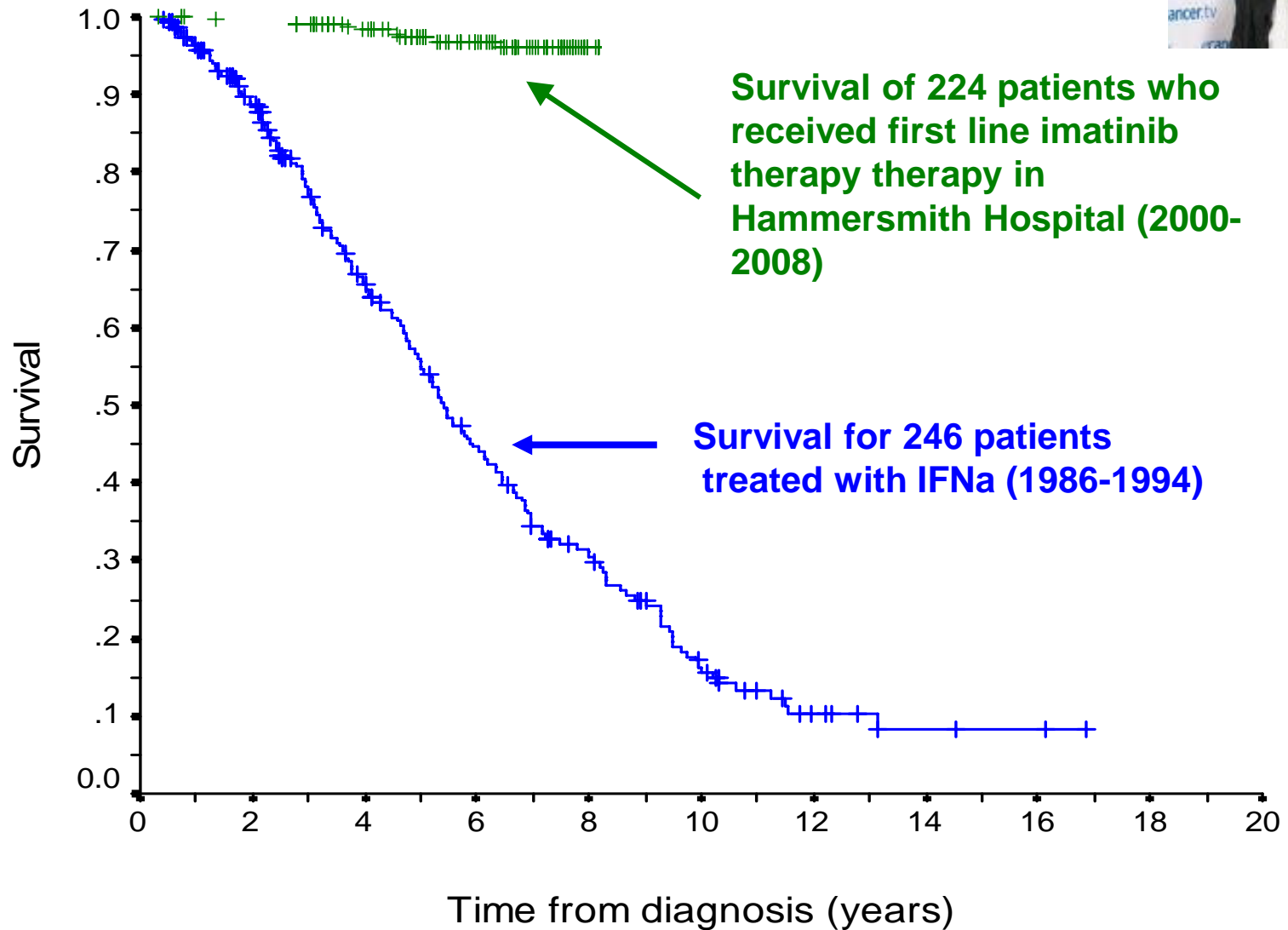


-  Foszfat csoport
-  tirozin



Hammersmith study

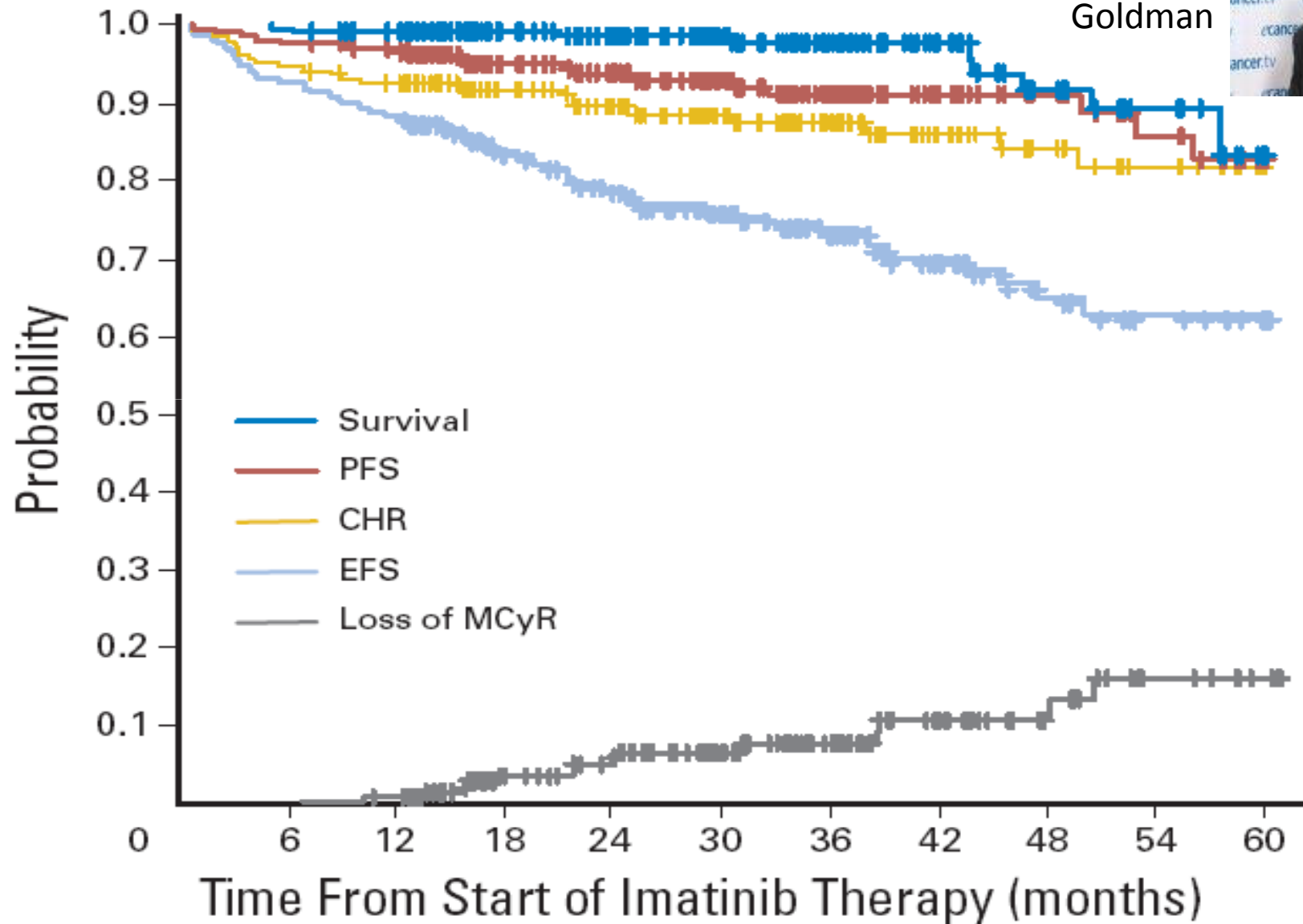
John M.
Goldman





Hammersmith study

John M. Goldman



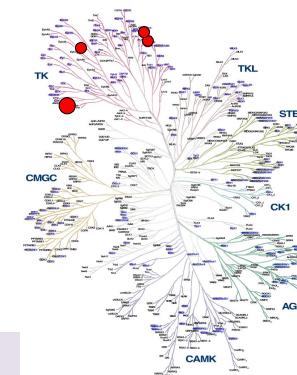
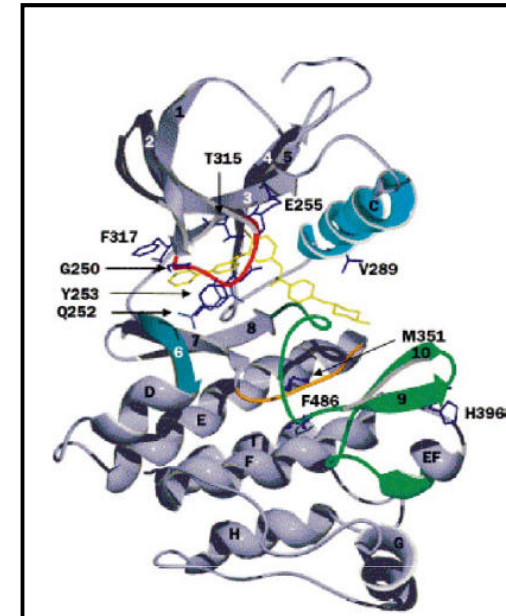


Imatinib rezisztencia

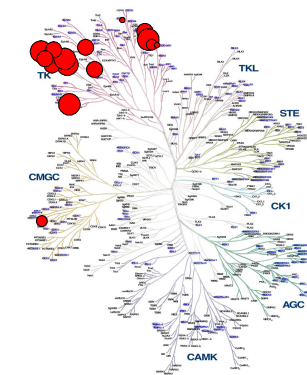
Fő kategóriák: Primer / Intrinsic rezisztencia

Szekunder / Szerzett rezisztencia

- Alacsony intracellularis gyógyszerkoncentráció
a1 glycoproteinhez kötődés a plazmában
MDR1 overexpresszió
- Bcr-abl fokozott expressziója
Amplifikáció
- Klonális evolúció
Új kromoszóma abnormalitások kialakulása
- Mutációk kialakulása az abl kináz domainban



Nilotinib



Dasatinib



CML – Terápiával szembeni rezisztencia

In vitro gyógyszereszt

	IC ₅₀ fold increase (WT = 1)			
	Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Parental	38.31	10.78	> 50	38.43
WT	1	1	1	1
L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
G398R	1.16	0.35	0.69	0.49
F486S	2.31	8.10	3.04	1.85

In vivo gyógyszereszt

Mutáció	Dasatinib	Nilotinib
Q252H	Red	Green
Y253H	Green	Red
E255K/V	Green	Red
V299L	Red	Green
T315I	Red	Red
T315A	Red	Green
F317L/I	Red	Green
F359V/L	Green	Red

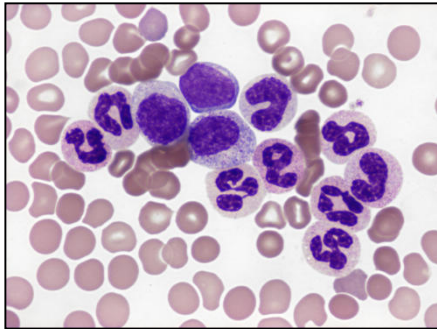


3. Táblázat: Az első vonalbeli imatinib kezelésre adott válaszok értékelése korai krónikus fázisban

Időpont	Optimális válasz	Szuboptimális válasz	Terápiás kudarc	Figyelmeztető jel
Kiinduláskor	NA	NA	NA	Nagy kockázat; CCA/Ph ⁺ *
3. hónap	CHR és legalább Minor CgR (Ph ⁺ ≤ 65%)	Nincs CgR (Ph ⁺ > 95%)	Nem alakul ki CHR	NA
6. hónap	Legalább PCgR (Ph ⁺ ≤ 35%)	Nem alakul ki PCgR (Ph ⁺ > 35%)	Nincs CgR (Ph ⁺ > 95%)	NA
12. hónap	CCgR (Ph ⁺ : 0%)	PCgR (Ph ⁺ : 1-35%)		
18. hónap	MMoIR (BCR-ABL1 ≤ 0,1%)	Nem alakul ki MMoIR (BCR-ABL1 > 0,1%)		
Bármikor	Állandó vagy javuló MMoIR	Nem alakul ki MMoIR mutációk		

4. Táblázat: Előzetes definíciók a második generációs TKI-kra (dasatinib, nilotinib) adott válaszok meghatározására, imatinib rezisztens, krónikus fázisú betegek másodvonalbeli terápiája esetén

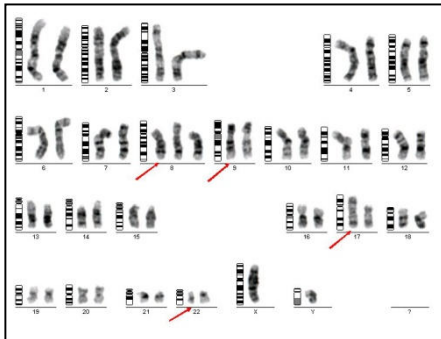
Időpont	Szuboptimális válasz	Terápiás kudarc	Figyelmeztető jelek
Kiinduláskor	NA	NA	Hematológiai imatinib-rezisztencia; CCA/Ph ⁺ ; mutációk*
3. hónap	Minor CgR (Ph ⁺ : 36-65%)	Nincs CgR (Ph ⁺ > 95%); új mutációk*	Minimális CgR (Ph ⁺ : 66-95%)
6. hónap	PCgR (Ph ⁺ : 1-35%)	Minimális CgR (Ph ⁺ : 66-95%); új mutációk*	Minor CgR (Ph ⁺ : 36-65%)
12. hónap	Nem alakul ki MMoIR (BCR-ABL1 ≥ 0,1%)	Nem alakul ki PCgR (Ph ⁺ : > 35%); új mutációk*	–



Betegség $>10^{12}$ sejt

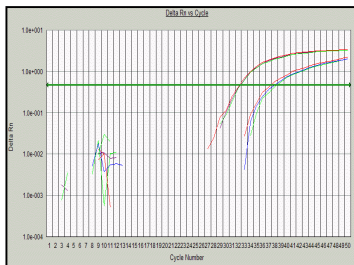
haematológiai
remisszió

C



cytogenetikai
remisszió

C



molekuláris
remisszió

C

1 ml vér

Érzékenység
 10^{-6}

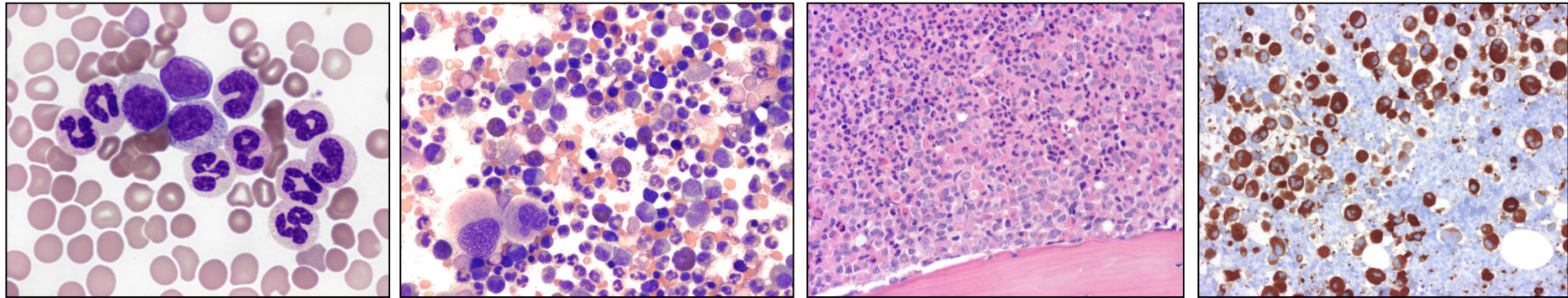
$\leq 10^6$ sejt

gyógyulás

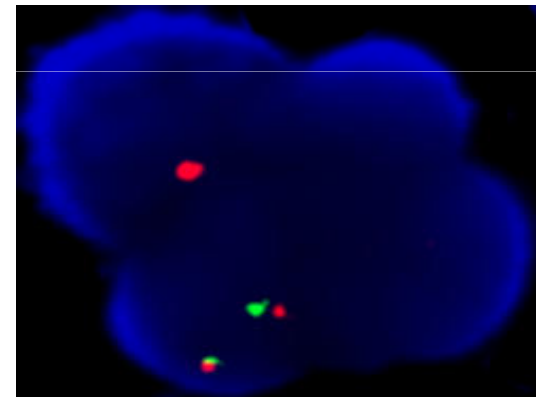
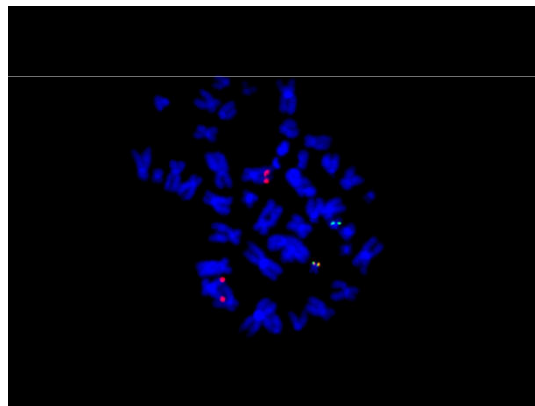




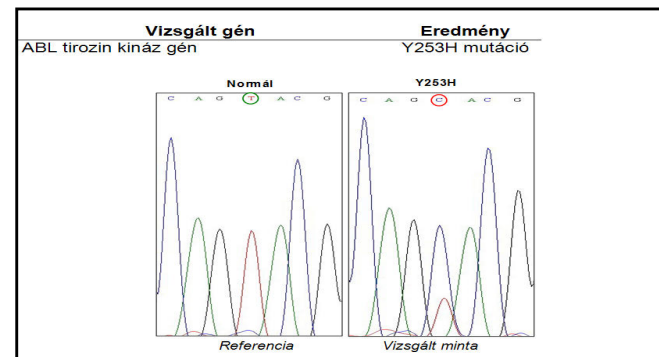
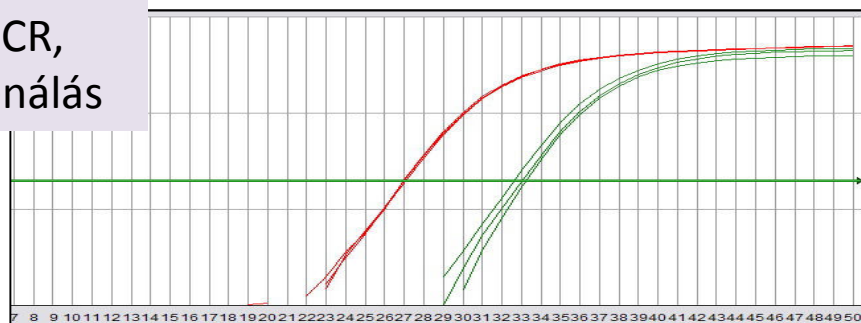
Vér és csontvelő cytologia, hisztológia



Metafázis cytogenetika, metafázis FISH, interfázis FISH

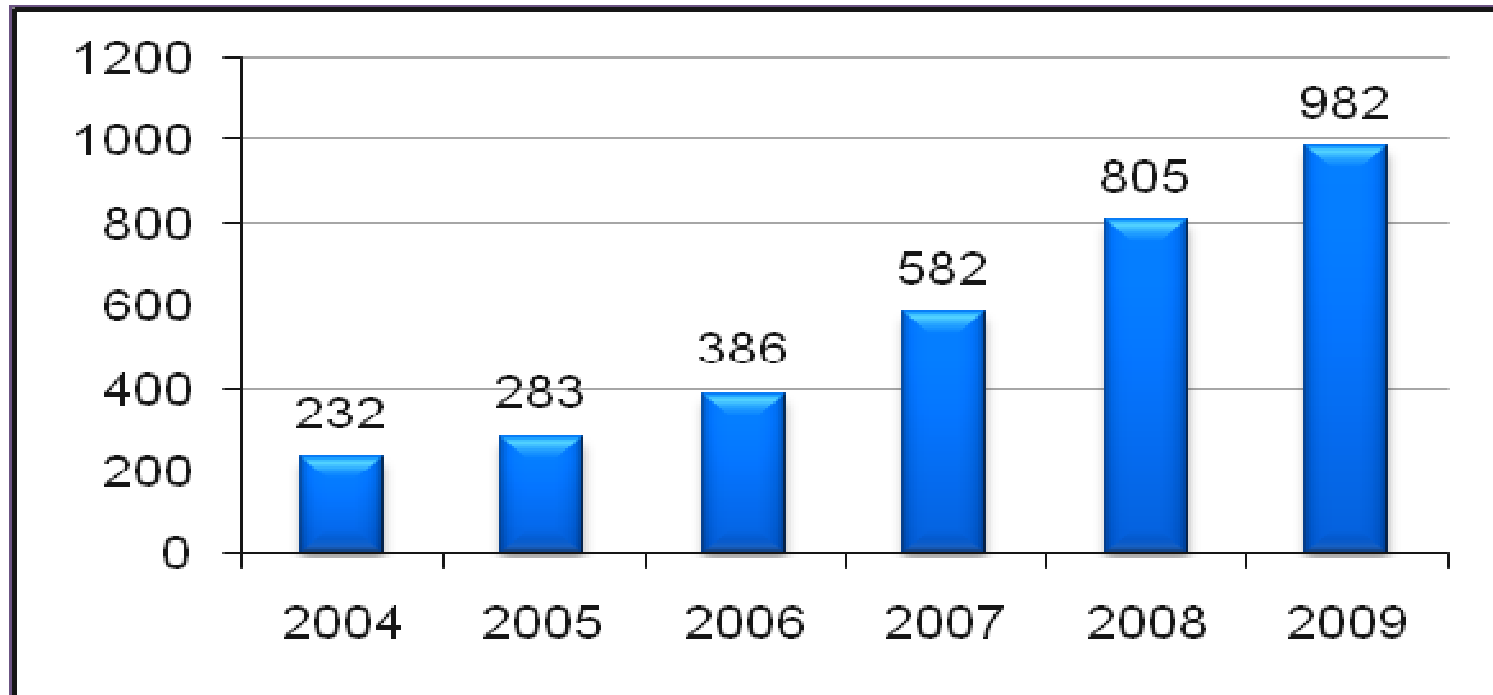


RT-PCR,
szekvenálás





BCR-ABL RT-PCR vizsgálatok száma

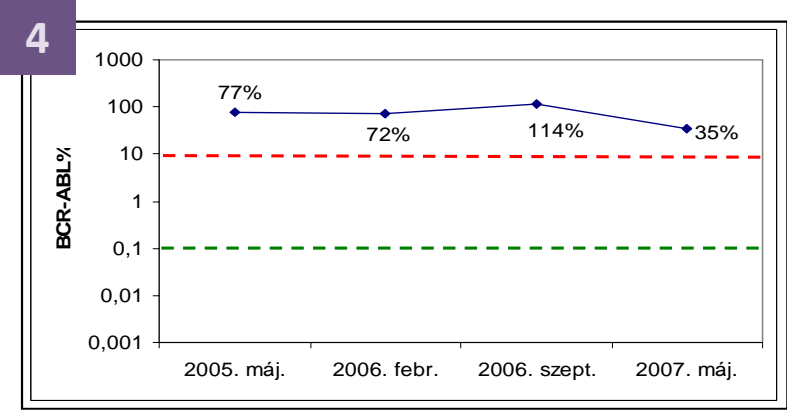
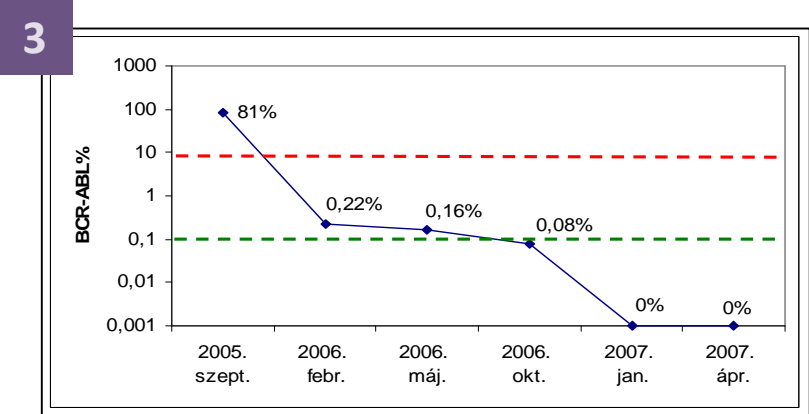
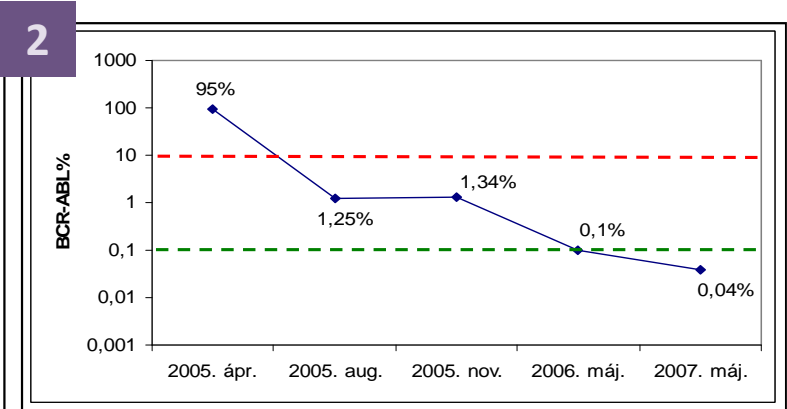
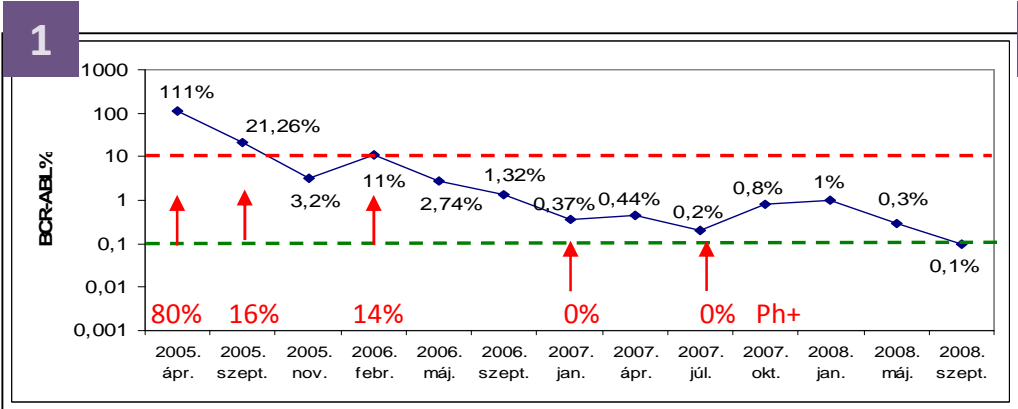


Beküldő Kórházak		
Budapest	Nyugat-Magyarország	Kelet-Magyarország
SE I. Belgyógyászat	Győr	Eger
SE II. Belgyógyászat	Kaposvár	Kecskemét
SE III. Belgyógyászat	Székesfehérvár	Miskolc
Szent Rókus Kórház	Szombathely	Szolnok
ÁEK	Tatabánya	Gyula
	Veszprém	

**~256
beteg**

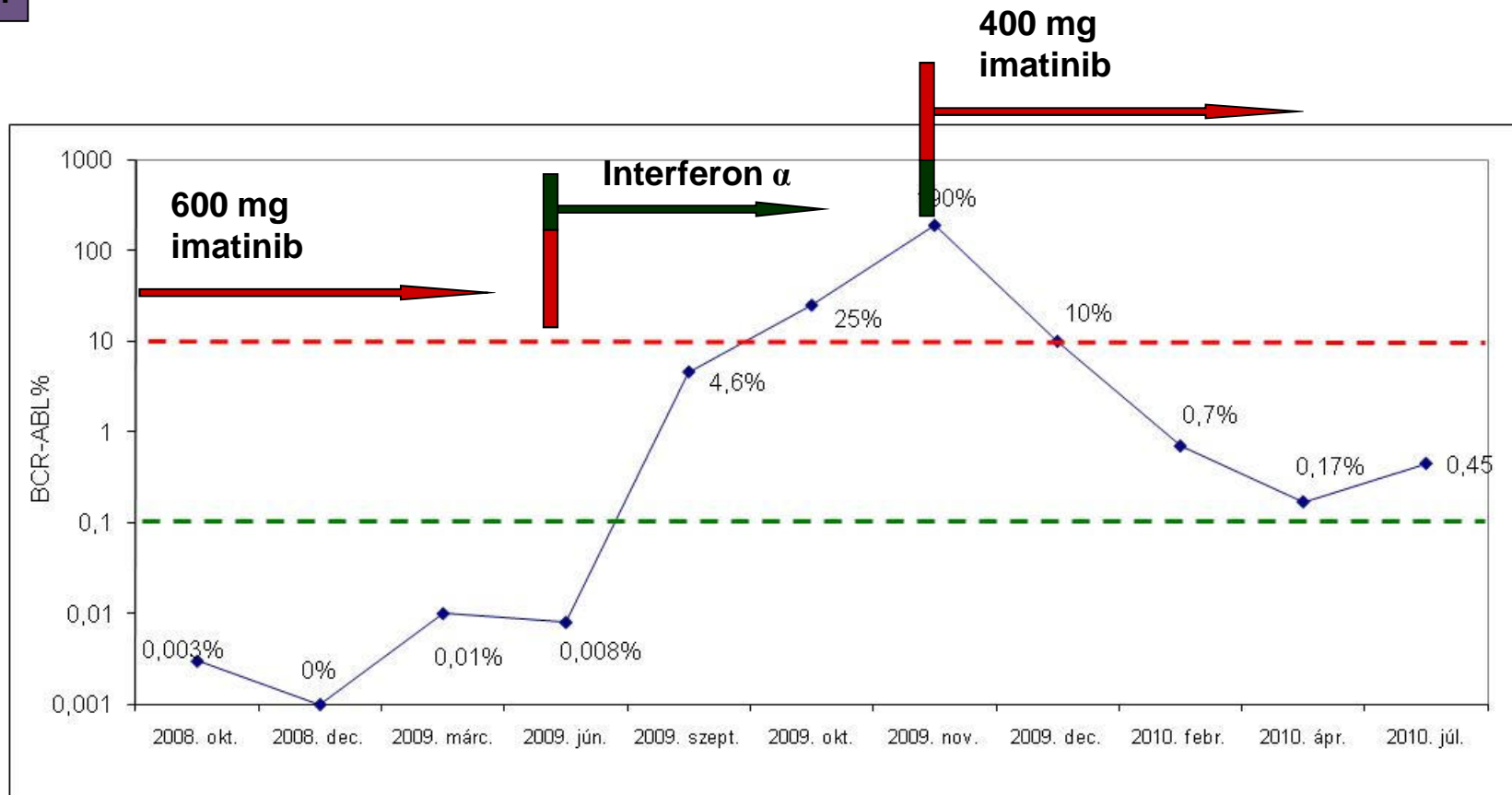


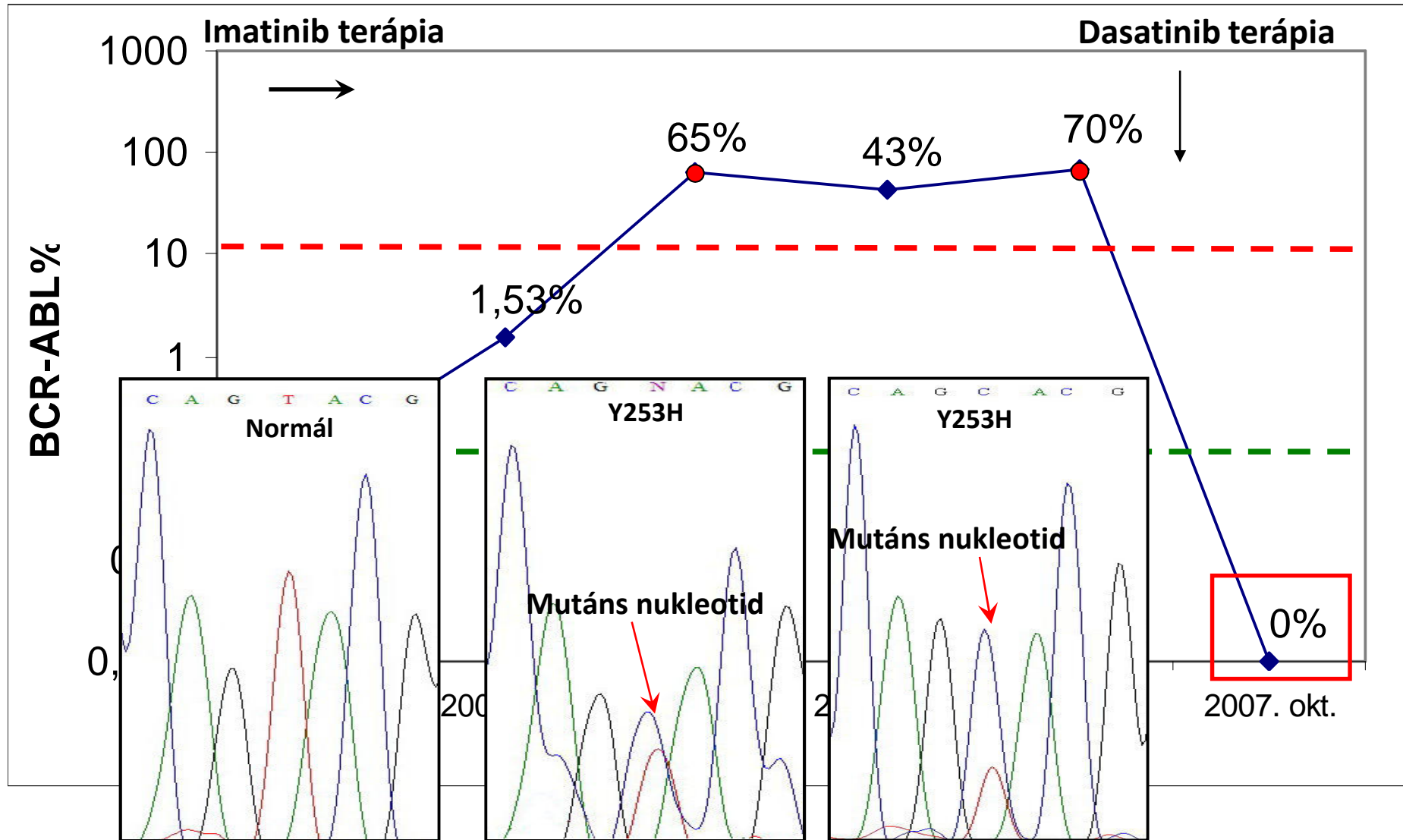
Esetismertetés - betegkövetés





5.







- „Szűrés” - diagnózis felállítása
- Kezelés monitorozása:

CCyR-t követően használható módszer

A kezelés korai fázisában a reakció típusa megjósolja
a terápia hatásosságát

Rezisztens betegek azonosítása

Rezisztencia mutációk meghatározása

A második generációs gyógyszerválasztásához ad
segítséget

Compliance ellenőrzés



- **Imatinib rezisztencia esetén a gyógyszerváltás optimális ideje?**
- **Rezisztens betegek?**
- **Blasztos krízissel kezdődő betegség?**
- **Elsővonalbeli terápia?**
- **Komplett molekuláris válaszban dózisredukció, intermittáló kezelés?**
- **Érzékenyebb követés?**
- **Csontvelőtranszplantáció helye?**



Matolcsy András, Rajnai Hajnalka, Csomor Judit, Csernus Balázs, Szepesi Ágota, Balogh Zsófia, Tímár Botond, Bödör Csaba, Csizmadia Annamária, Benyó Ilona, Fekete Erika, Bárányné P. Adrienne, Horváth Dorottya

