

CHARAKTERISTIKA DLOUHODOBĚ PŘEŽÍVAJÍCÍCH PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKÉMIÍ BEZ DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI NA INHIBITORU TYROSINOVÉ KINÁSY – BIOLOGIE NEMOCI



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Autor: Adamová A., Adamová P.

Školitel: Vráblová L., MUDr.

Hemato-onkologická klinika, LF UP v Olomouci

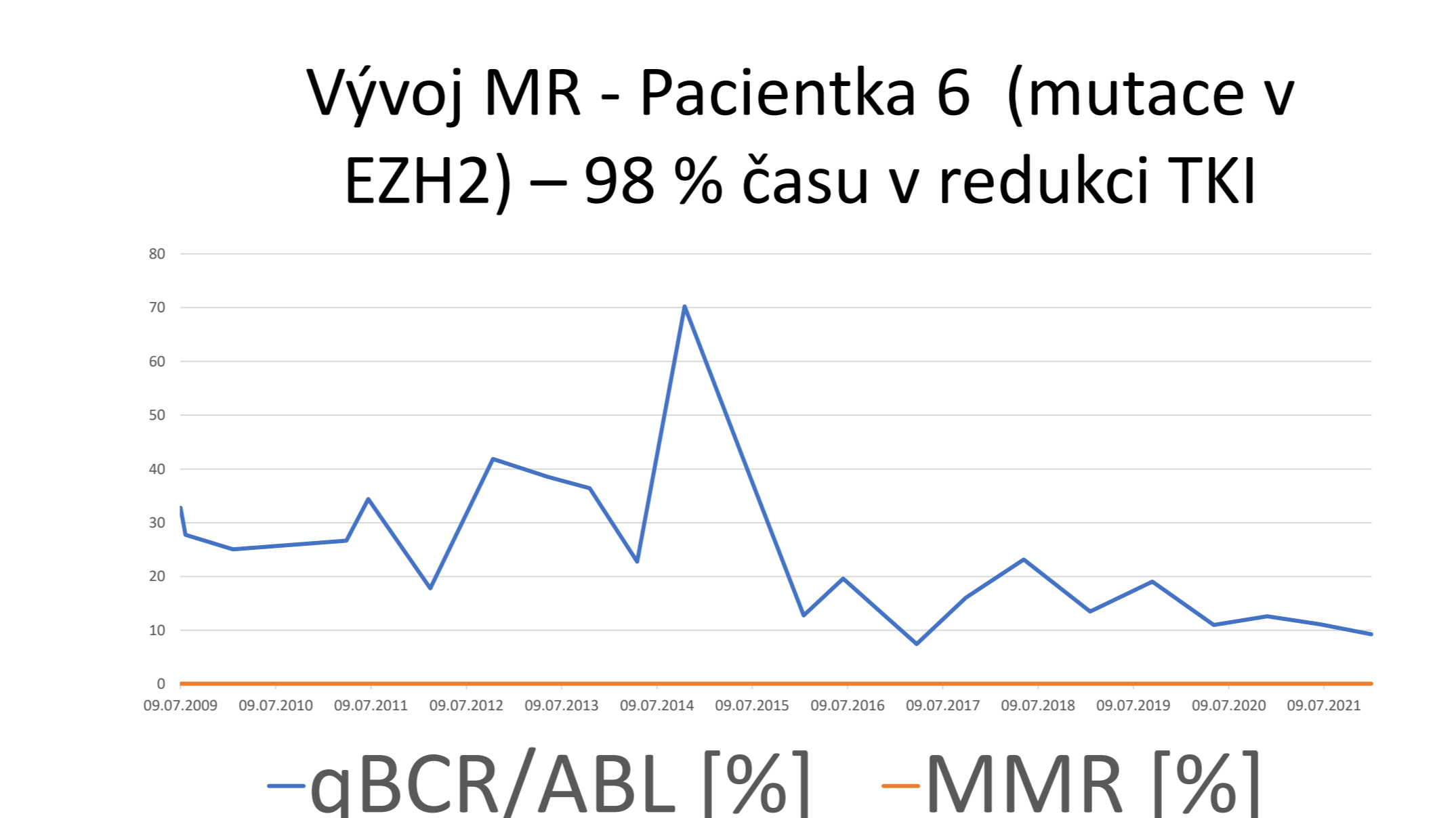
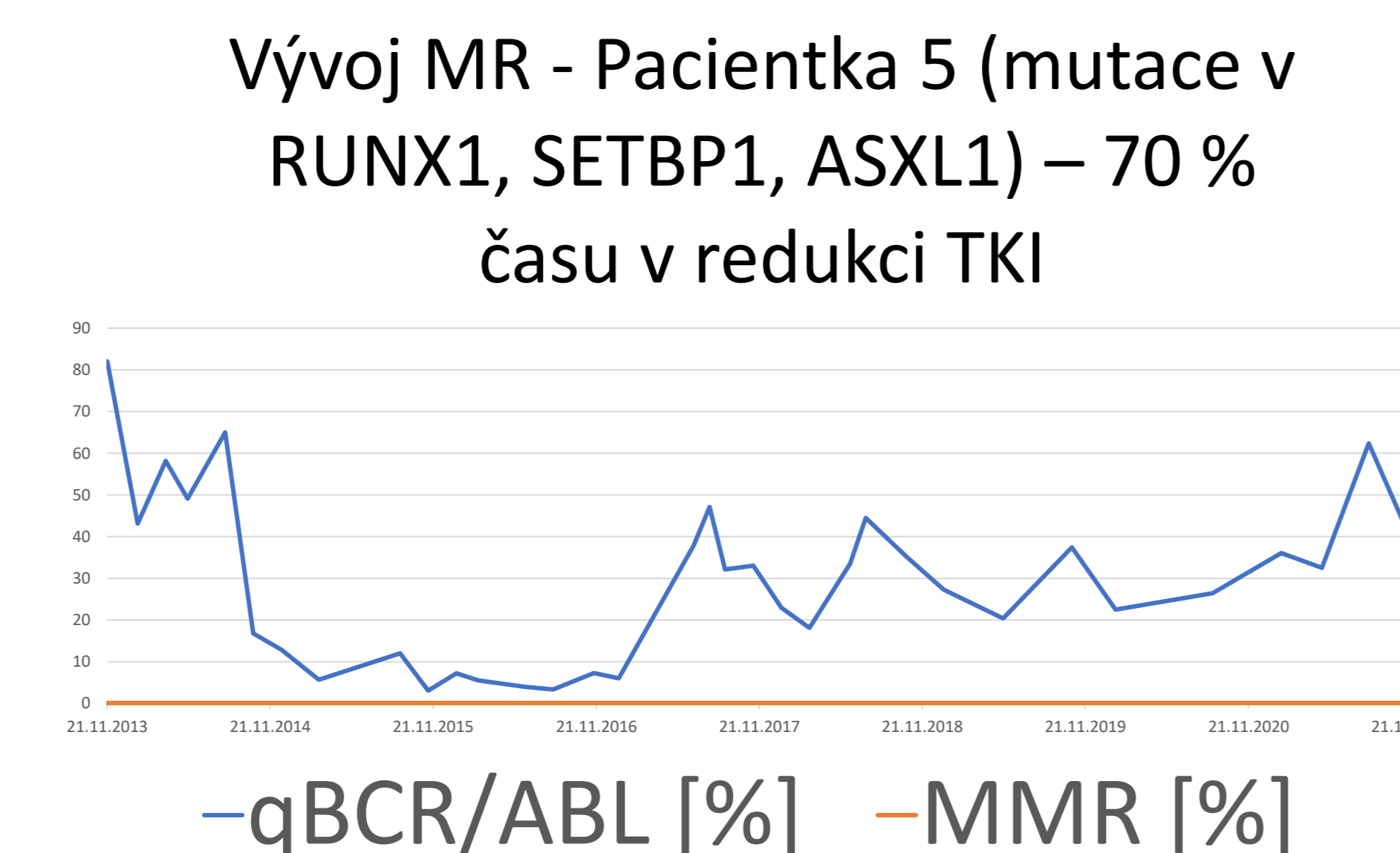
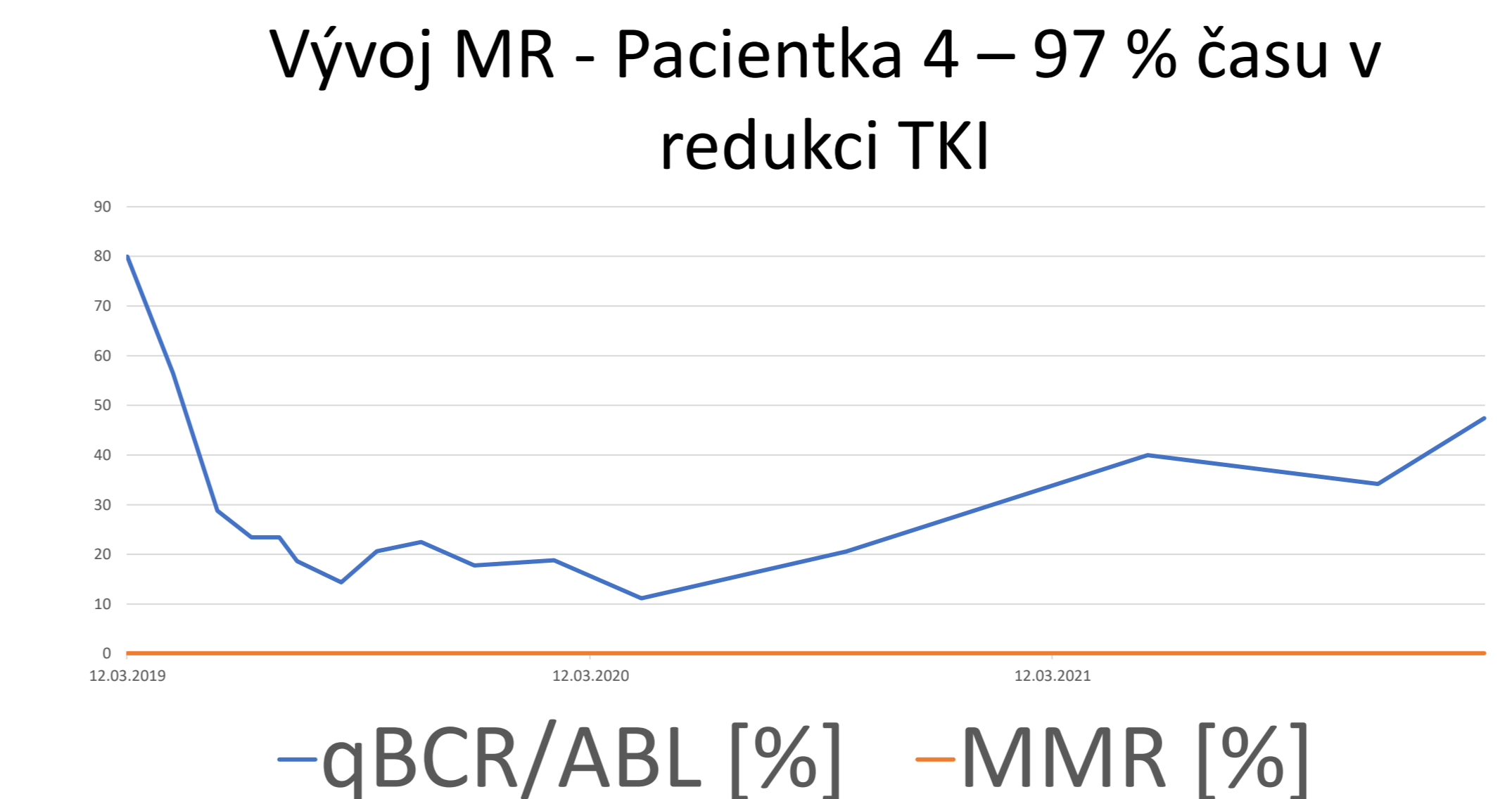
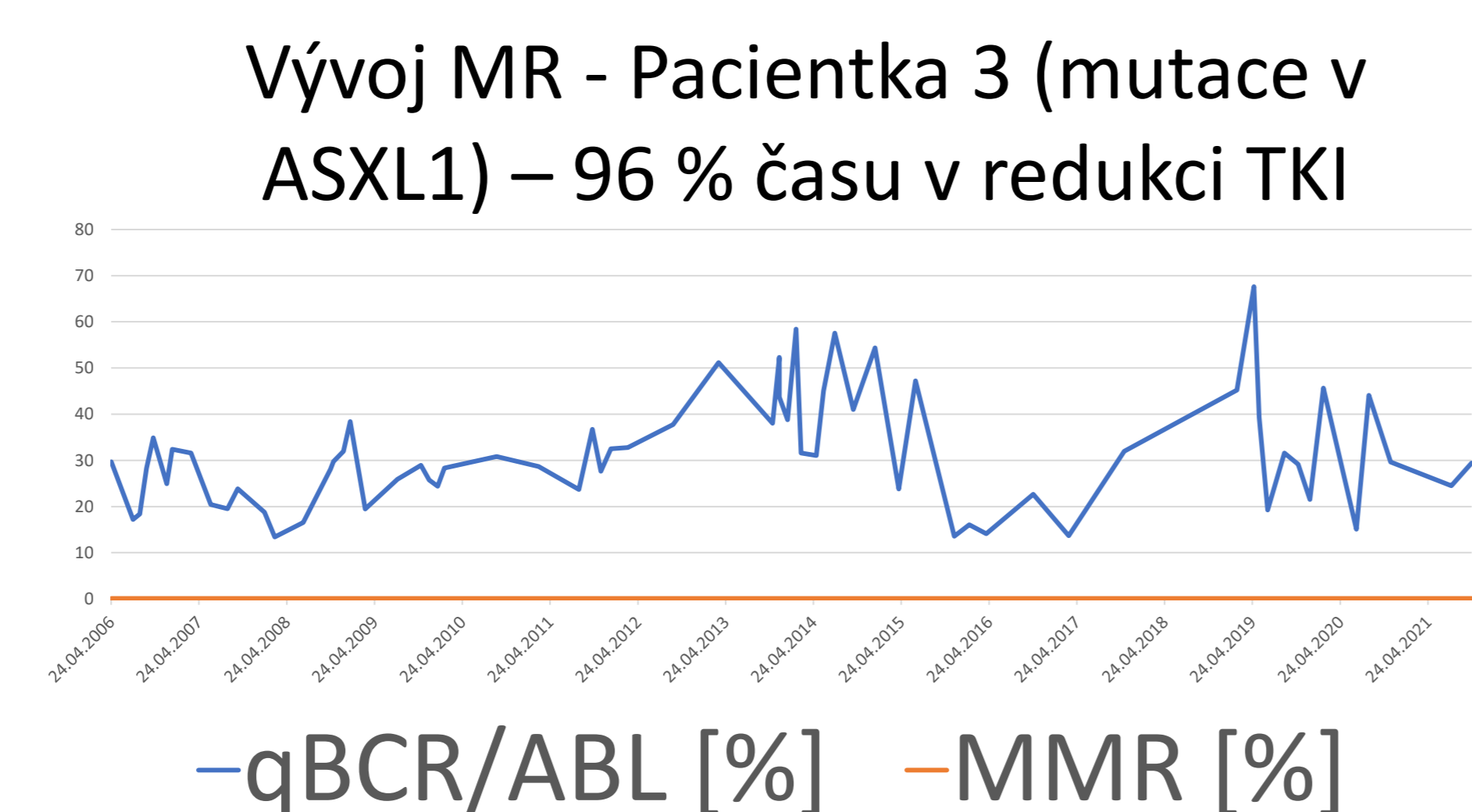
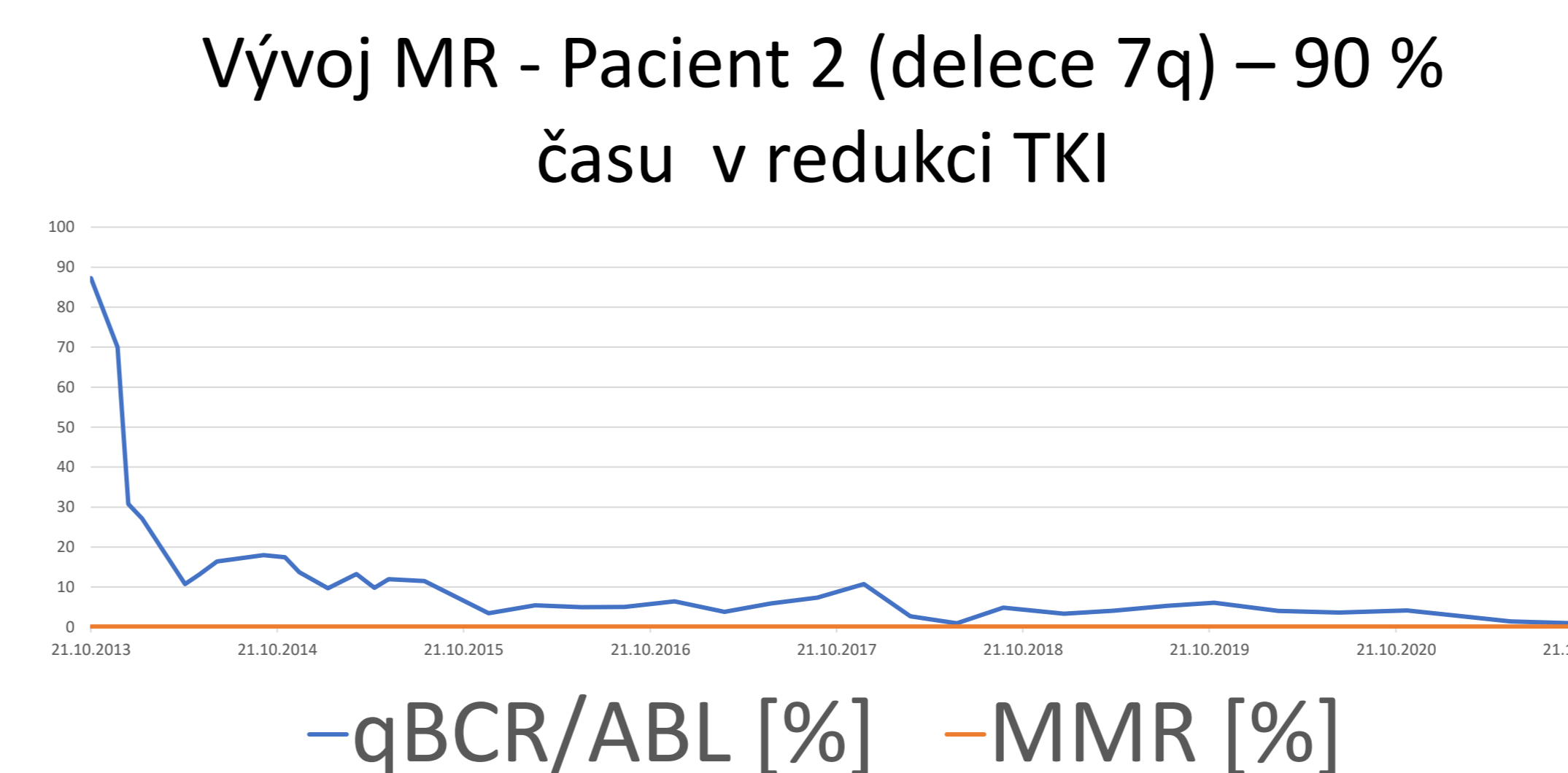
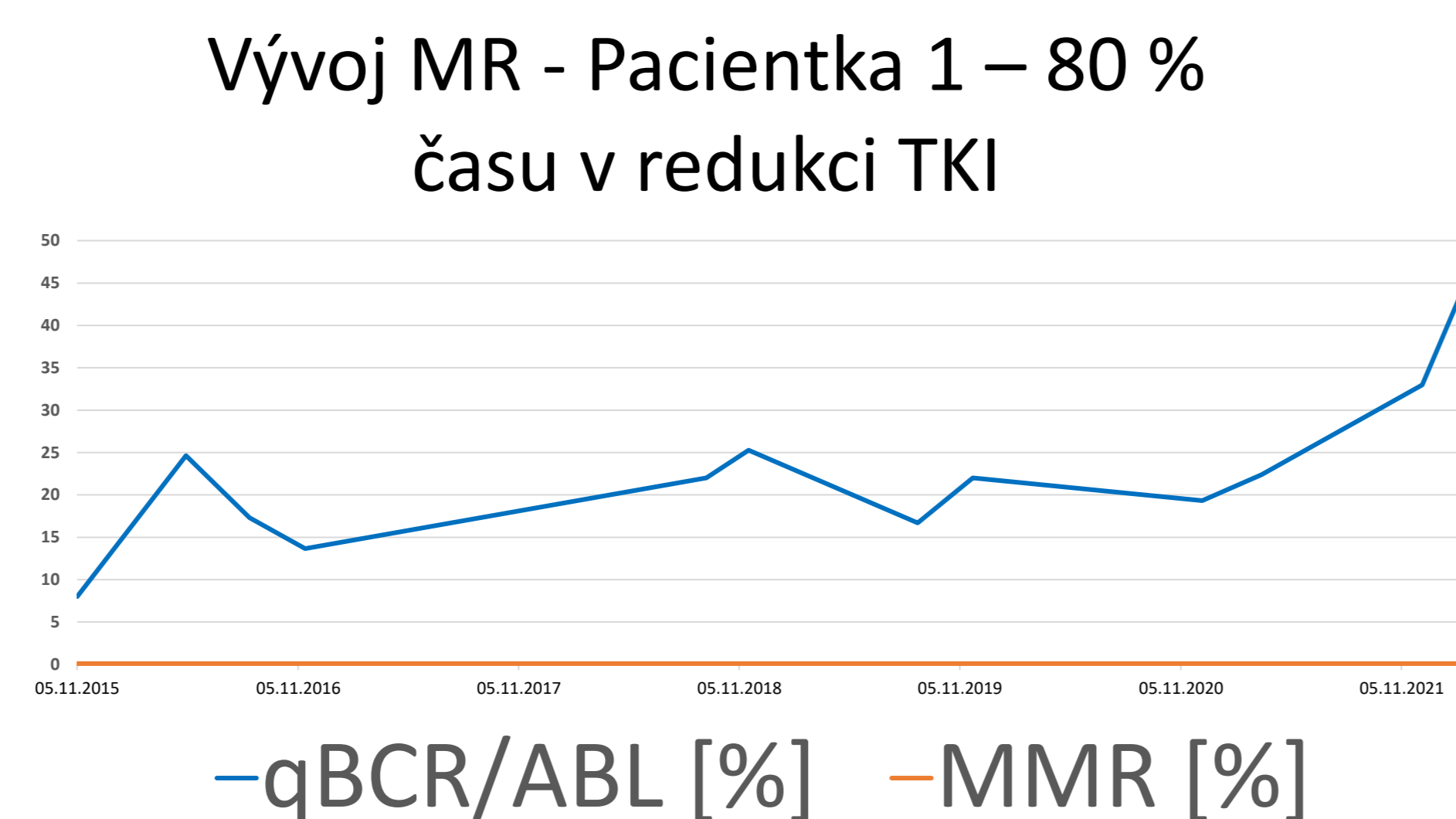
Inhibitory tyrosin kináz (TKI) u chronické myeloidní leukémie (CML) dramaticky zlepšily prognózu nemoci. Existuje malá skupina nemocných, u kterých dlouhodobě selhává terapie TKI a kteří nikdy nedosáhnou dostatečné odpovědi, a přesto u nich CML nevede k úmrtí.

Cíle

Charakterizovat nemocné, kteří na terapii TKI nikdy nedosáhli hluboké molekulární odpovědi, a přesto přežívají bez akcelerace CML.

Metodika

Byla provedena podrobná retrospektivní analýza vstupních charakteristik pacientů, průběhu jejich terapie a NGS analýza na úrovni gDNA s detekcí klonální hematopoézy (CHIP - clonal hematopoiesis of indeterminate potential).



Vysvětlivky: MR – molekulární odpověď; MMR – velká molekulární odpověď ($\leq 0,1\%$ qBCR/ABL)

Výsledky

Šest pacientů (5 žen a 1 muž) v chronické fázi CML s mediánem věku 64,5 let (17-80), s prognostickým skóre ELTS nízkým u 1, středním u 2 a vysokým u 3 pacientů, bylo sledováno v mediánu 13,3 let (2,1-32,4). Transkripční varianta b3a2 byla nalezena u pěti a b2a2 u jednoho. Přídavná cytogenetická změna (delece 7q) byla u 1 pacienta. Hematologická odpověď byla dosažena v mediánu po 50 dnech (14-63) léčby TKI. Hladina transkriptu BCR/ABL dosahovala v mediánu 12,28 % (0,92 % až 16,70 %). V mediánu byla dávka TKI redukována 93 % času léčby (70 % až 98 %), nejčastěji pro významnou hematologickou toxicitu. Měření hladiny TKI bylo provedeno 43-krát, z toho optimální bylo 13-krát. Sangerovým sekvenováním nebyly detekovány mutace ABL1 kinázové domény. NGS 20 genů významných v patogeneze myeloproliferací odhalilo mutace u 3 pacientů v genech ASXL1, EZH2, RUNX1 a SETBP1. U pacientek s mutací v ASXL1 byla vyloučena přítomnost CHIP.

Závěry: Příčiny selhání terapie TKI jsou různorodé. Nedostatečná plazmatická koncentrace TKI je důsledkem redukce dávky pro významnou hematologickou toxicitu. Dalšími příčinami jsou přídavné cytogenetické abnormality, mutace ABL1 kinázové domény a mutace genů asociovaných s CHIP a MDS. K objasnění biologie nemoci pacientů budou doplněny další molekulární metody.