

KML

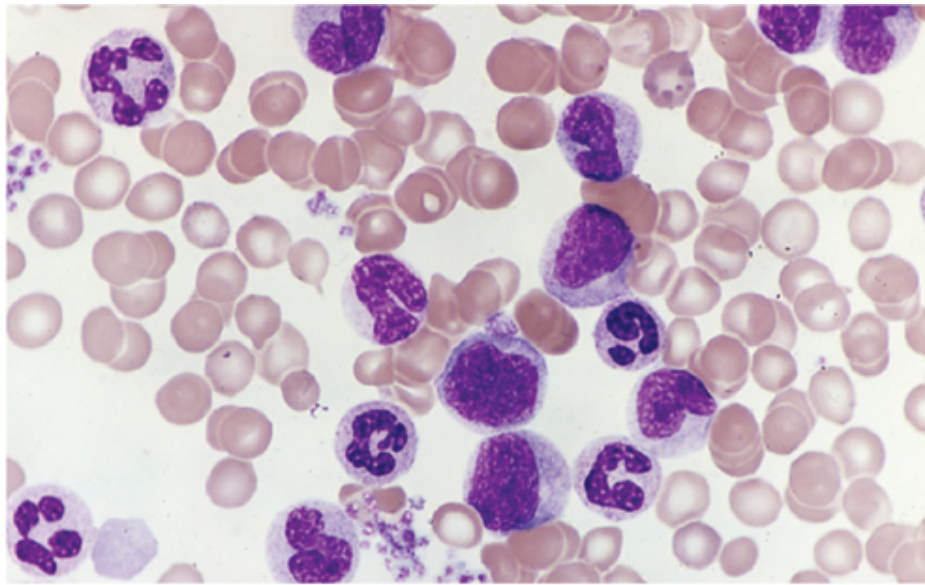
kronisk myeloisk leukemi

Statistik - incidensen

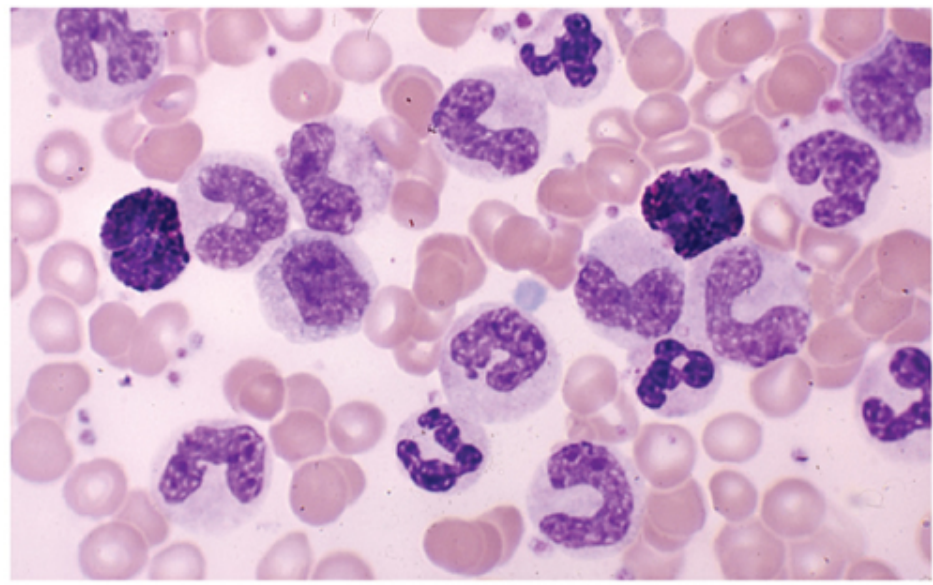
- I Sverige insjuknar varje år ca 95 vuxna personer (> 18 år) i KML, vilket motsvarar en incidens på $0,9 - 1,0/100\ 000$ invånare och år.
- Medianålder vid insjuknande är 60 år.
- Incidensen har varit väs oförändrad i Sverige och Västvärlden under de senaste 40-50 åren.

Statistik - prevalensen

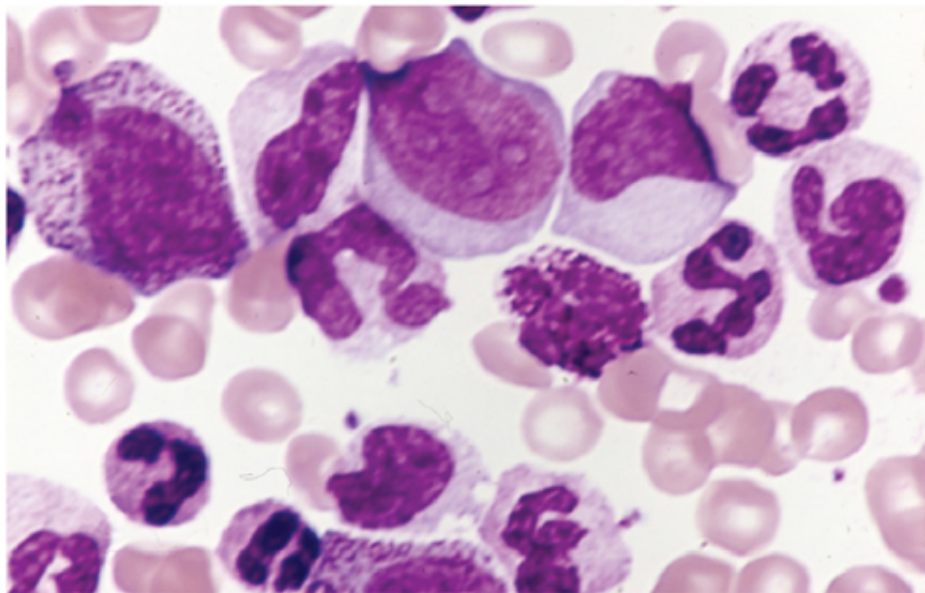
- Prevalensen av KML är i Sverige ca 14/100 000 vilket motsvarar ca 1400 individer (RCC registerdata 2017) och har ökat kraftigt senaste 20-årsperioden.
- Mer effektiva behandlingar ger förbättrad överlevnad.
- Överlevnad är numera mycket nära en åldersmatchad normalpopulation.
- För 20 år tillbaka var medianöverlevnad ca 5-7 år för KML patienter. Prevalensen år -85 var 3,9/ 100 000.
- Vad är sjukdomen och hur har man lyckats förbättra prognosen så pass väl?



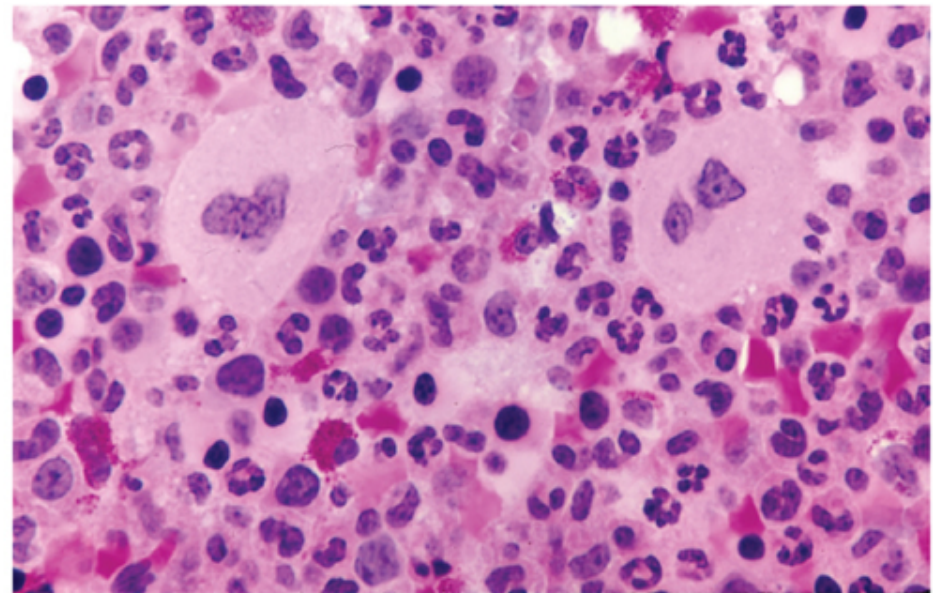
A



B



C



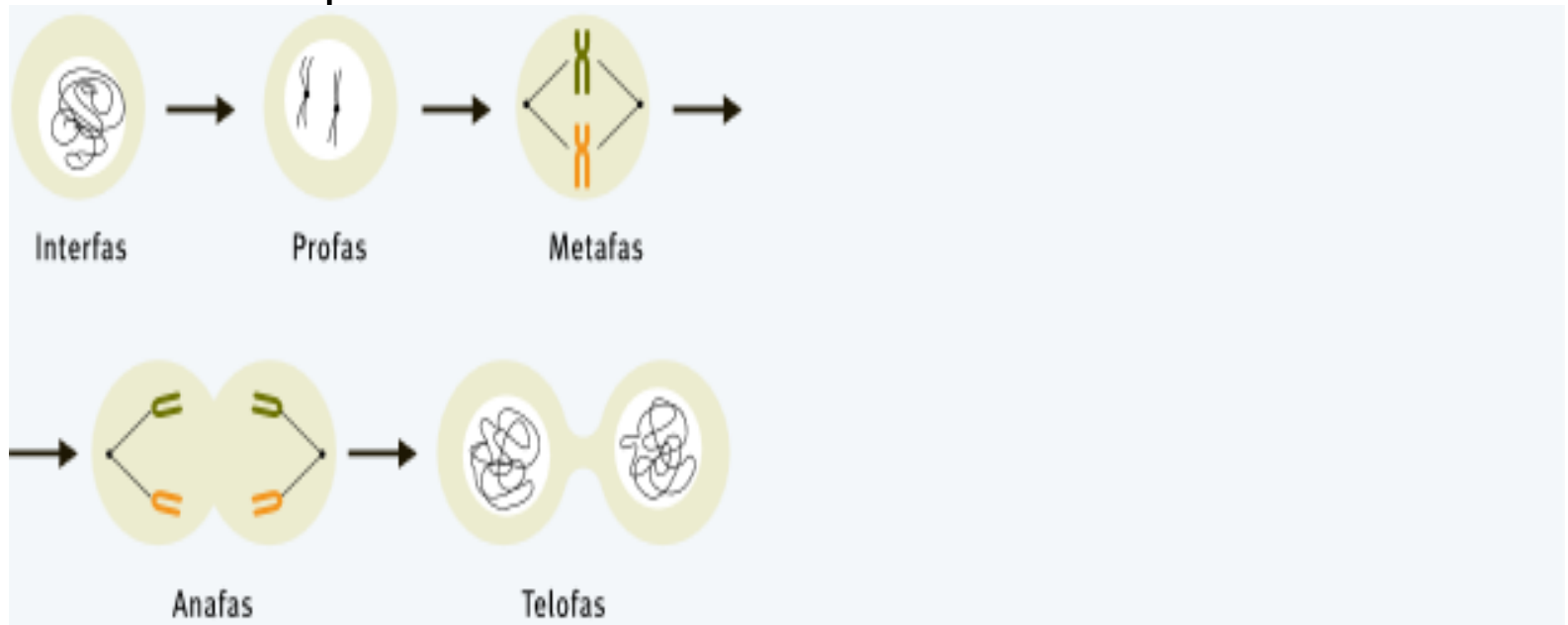
D

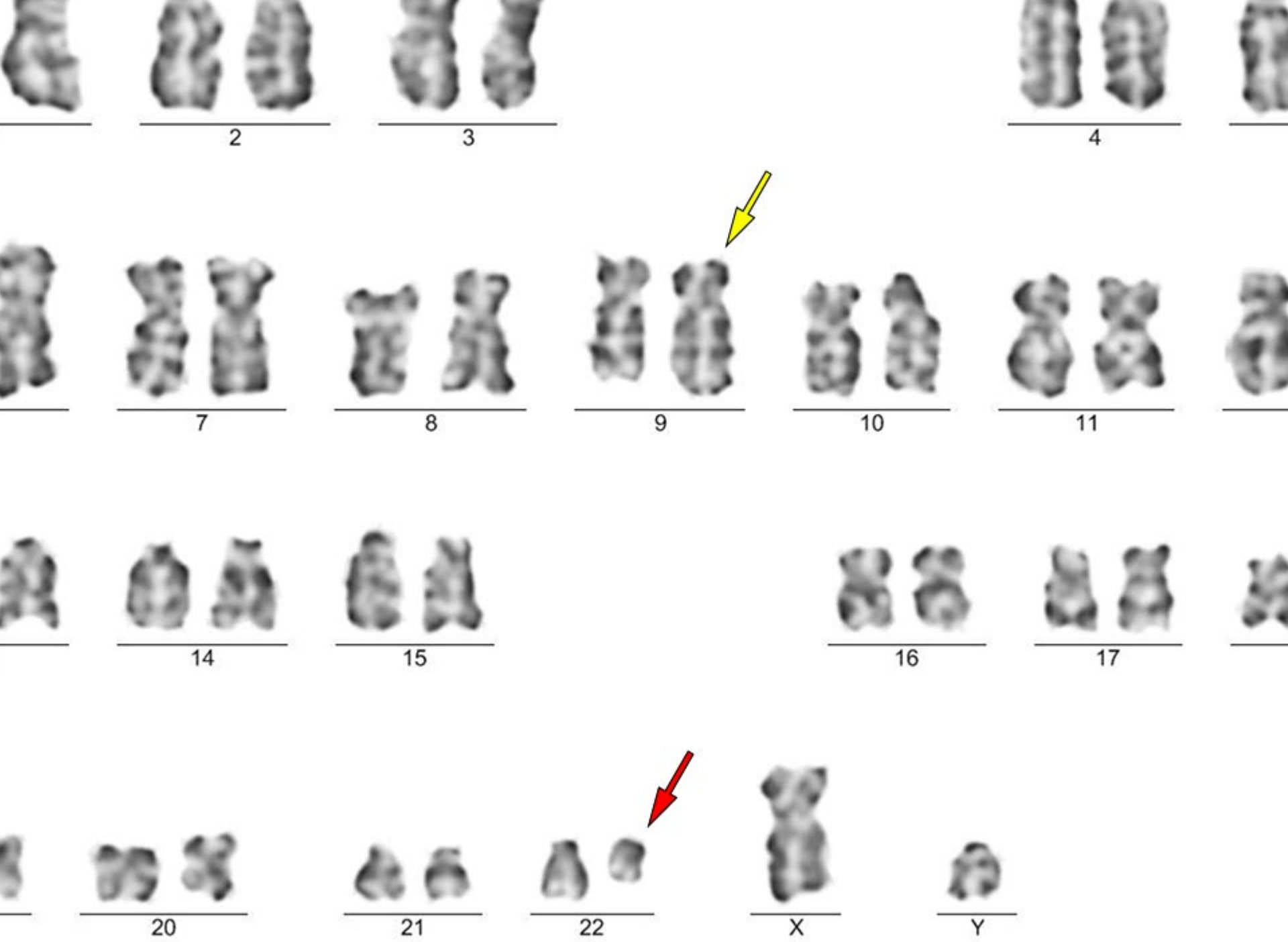
Definition

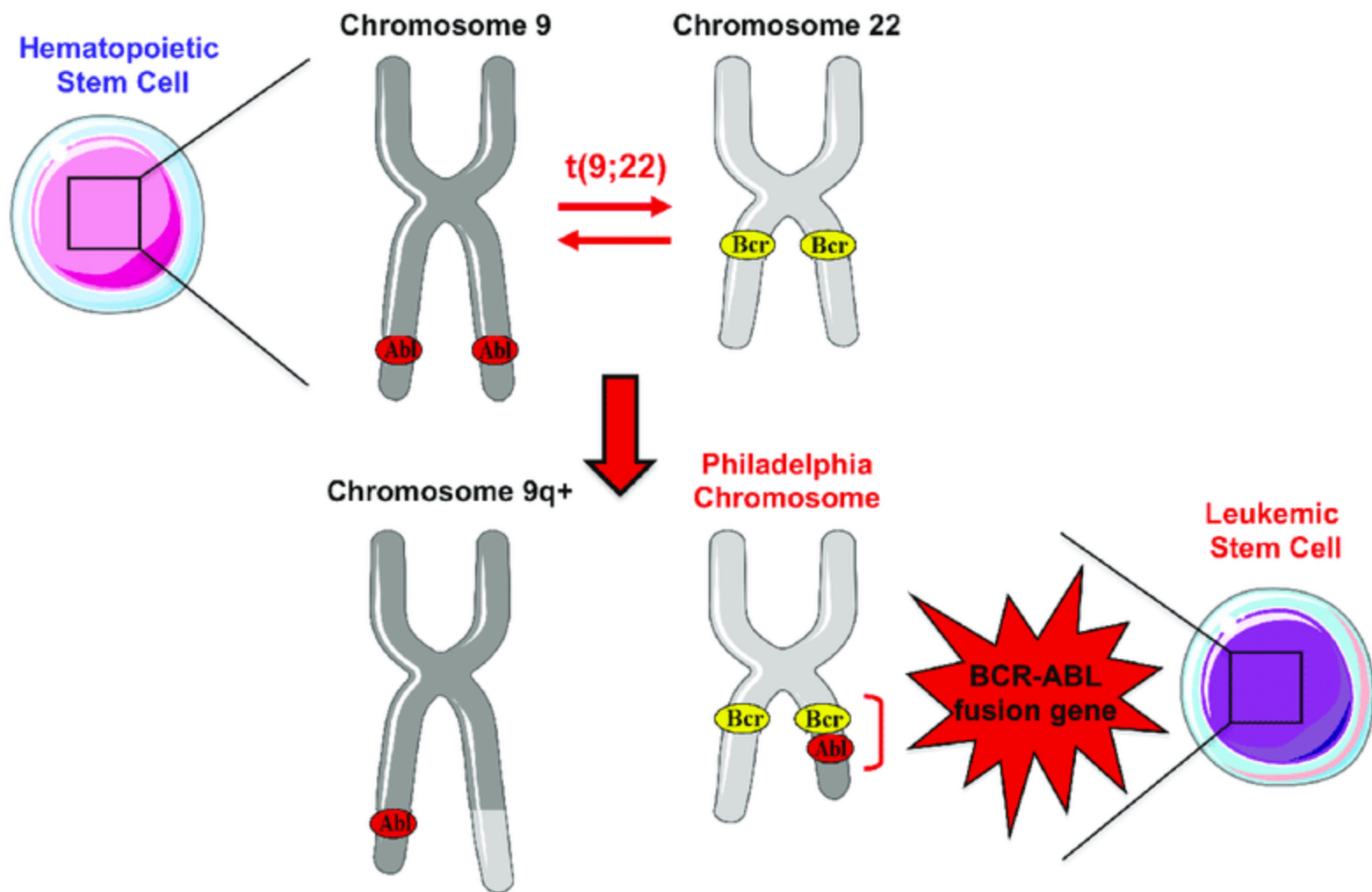
- KML är en förvärvad klonal sjukdom som drabbar stamcell i benmärgen
- Mutationen t(9;22) är synlig i mikroskopet och bildar en fusionsgen: *BCR/ABL1*
- Den för KML specifika onkogenen BCR/ABL1 bildar en onkoprotein - *tyrosinkinas* bcr/abl1 som driver sjukdomsutvecklingen.
- Genesen till mutationen är okänd. Fel i kopieringen vid delning av celler har uppstått.

Celldelning i bild

- Kromosomer går inte att urskilja när cellen befinner sig i vila (interfas). När cellen delar sig (mitos), **kopieras** alla kromosomerna och de dras ihop, vilket medför att de kan analyseras i mikroskop i metafasstadiet.
- De 2 kopiorna dras isär vid celldelning så att varje cell får en likadan kopia av kromosomen.



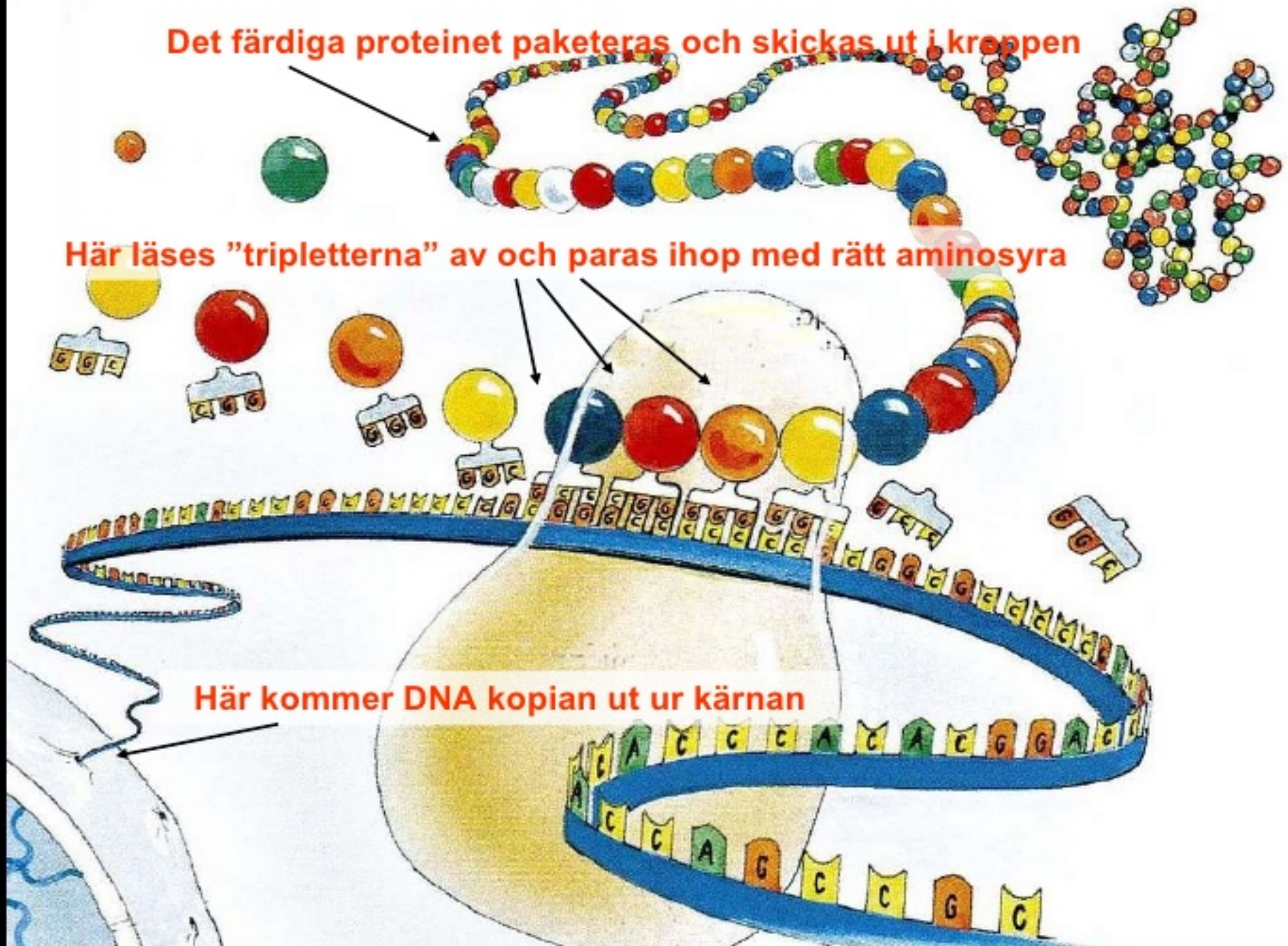




Det färdiga proteinet paketeras och skickas ut i kroppen

Här läses "tripletterna" av och paras ihop med rätt aminosyra

Här kommer DNA kopian ut ur kärnan



Onkoproteinet

- Är en tyrosinkinas som är ständigt aktiverat och påslaget.
- Bidrar till ökad delning av den muterade stamcell som får överlevnads fördel och tränger ut normala blodbildningen.

Upptäckstens betydelse

- **Diagnostik.** Genen BCR/ABL1 används vid diagnostiken och uppföljning av sjukdomen. Analysen görs på blod och har en hög sensitivitet (100 000 faldig)
- **Behandling.** Proteinet bcr/abl 1 kan blockeras och inaktiveras med läkemedel på ett mycket effektivt sätt. Det leder så småningom till döden av KML celler.

Hur mår man?

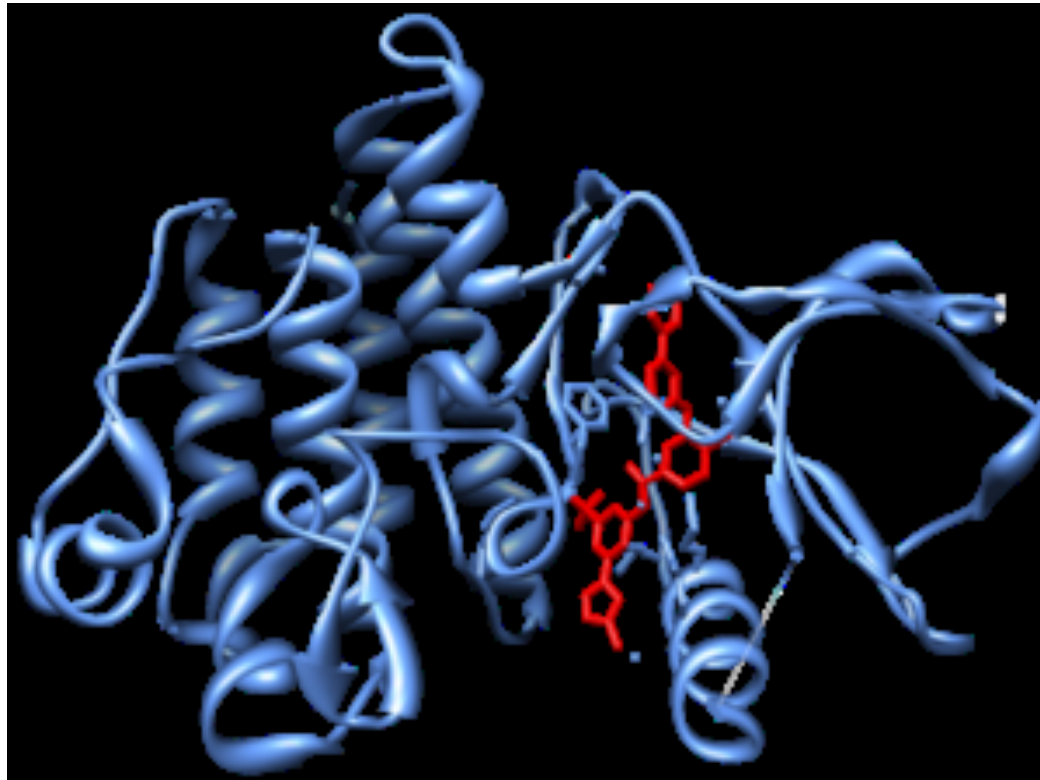
- Vita blodkroppar blir fler, tränger ut normala blodbildningen och orsaka anemi – blodbrist. Man blir tröttare och mer andfådd. I värsta fall kan blodcirkulationen försämrans – huvudvärk, sämre hörsel, tröghet
- Mjälten växer och man kan känna av det
- Nattliga svettningar och viktnedgång
- Ofta ökar antal trombocyter – blodplättar med viss risk för trombos – blodproppar
- Besvär med gikt
- 50% av KML patienter mår som vanligt och sjukdomen upptäcks vid provtagning av annan orsak

Förlopp

- Obehandlad transformerar sjukdomen från *kronisk fas* CP
- (ibland) via *accelererad fas* AP
- till *blastkris* BC – en mycket svårbehandlad form av **akut leukemi**
- Det beror på tillkomst av nya mutationer, då obehandlad KML är en proliferativ och genetiskt instabil sjukdom.
- 92% patienter har sjukdomen i CP vid diagnostillfället.
- I Sverige utvecklar 4,3% av patienterna AP/BC inom 2 år från diagnos. Flertalet av dessa patienter progredierade trots adekvat behandling.

Tyrosinkinasinhibitor (TKI)

- Genom introduktion av tyrosinkinasinhibitorn imatinib (Glivec) år 2000/2001 har andelen patienter vars sjukdom transformerad till avancerad fas, minskat kraftigt.



5 godkända TKI

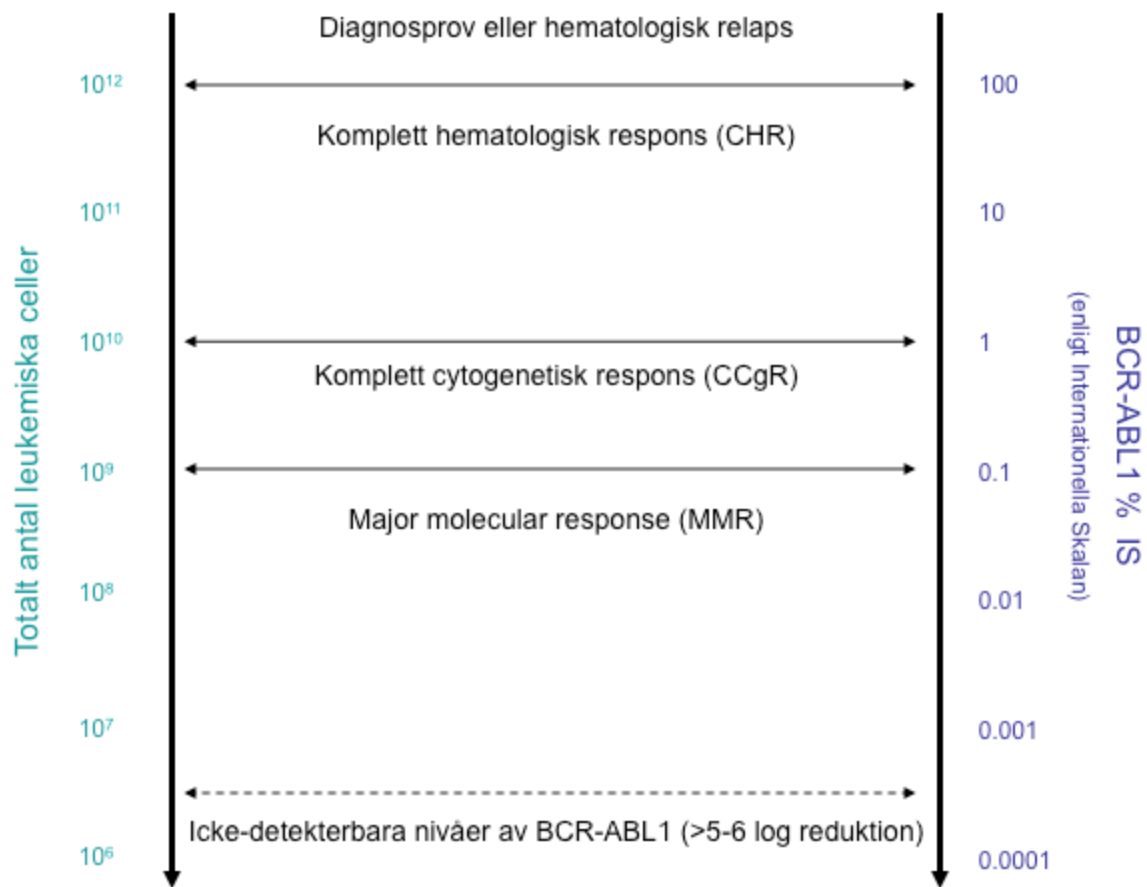
- Första generation: imatinib.
- Andra generation (2G-TKI): dasatinib, nilotinib, bosutinib
- Tredje generation: ponatinib
- Blockerar onkoproteinet bcr-abl1 = tyrosinkinas (proliferations startare)
- Behandlingseffekten följs upp med PCR metod, som detekterar BCR/ABL1 transkript i förhållande till kontrollgenen ABL1. Det räcker att ta provet från blod.

Trappsteg i behandlingen

- Behandlingsmål är uppnådd molekyllär respons (MR3), där sjukdomsbördan reduceras med 3 log och kvoten är $< 0,1\%$. Stabil MR3 är garanti mot sjukdomsprogress. (även patienter som uppnår cytogenetisk respons, där Ph kromosom inte länge kan påvisas, har utmärkt överlevnad)
- Optimalt uppnår man denna nivå inom 12 månader efter insatta behandling
- Vid djupare molekyllär respons MR4 och bättre kan man överväga sätta ut TKI eller sänka dosen

Figur 1:

Relationen mellan antal leukemiska celler,
BCR-ABL1 transkript och respons vid KML



Imatinib – första hands val

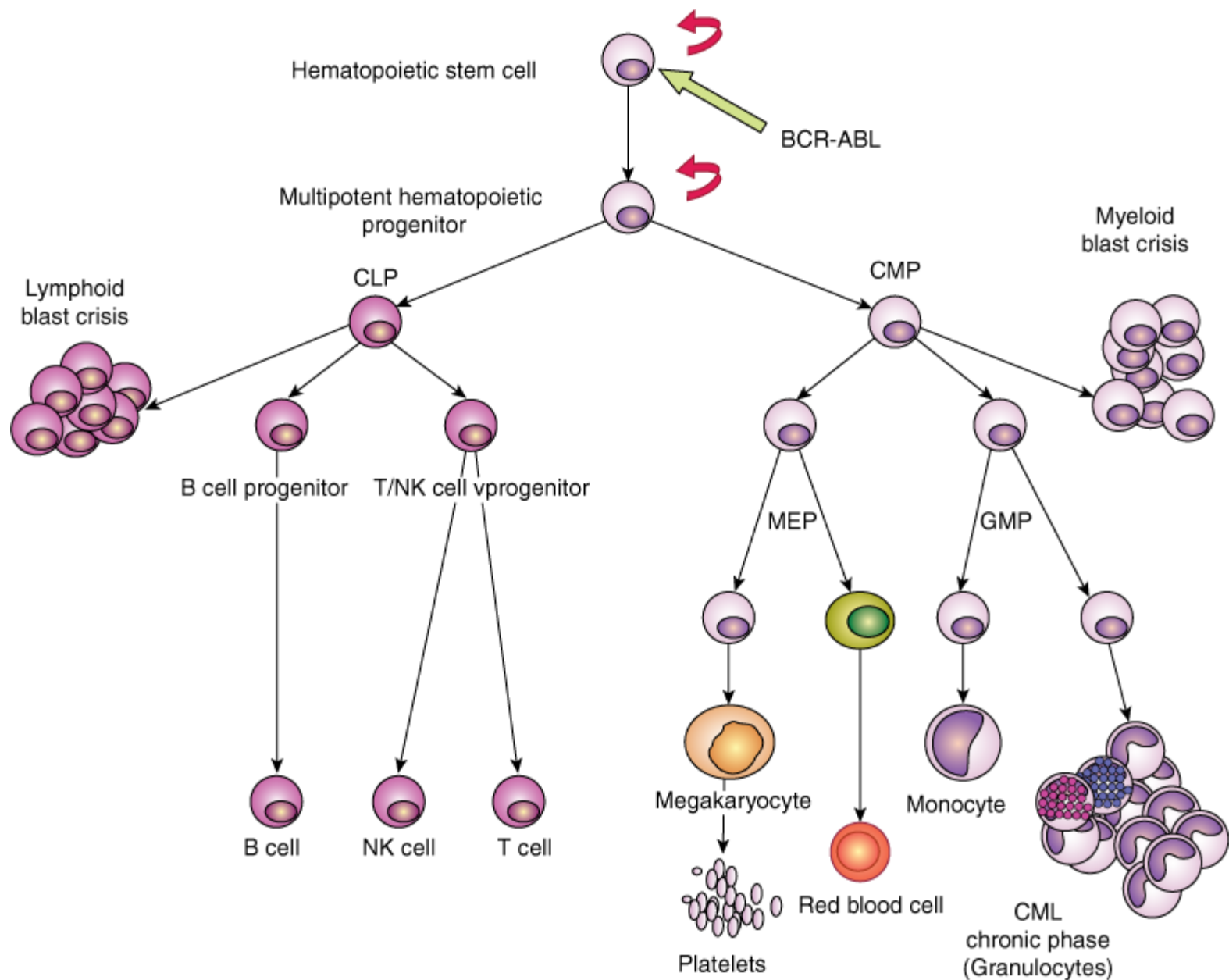
- Effektiv
 - Sällan svåra (grad 3-4) biverkningar
 - Har inga kända långtidsbiverkningar (erfarenhet >15 år)
 - Generika (patentet gått ut), rimlig kostnad
-
- Ungefär 60% av patienter fortsätter med imatinib vid 5-års utvärdering (internationella data). Anledning är dåligt svar (primär resistens), förlust av uppnått svar och / eller intolerans.

Riskmarkörer för dåligt svar på TKI

- Avancerad sjukdomsstadium (AP, BC)
- Följande cytogenetiska avvikelser utöver Ph-kromosomen: extra Ph-kromosom, isokromosom 17q, trisomi 8, trisomi 19 (s k "major route")
- Dåligt 3 månaders svar på behandling med BCR-ABL kvoten $> 10\%$.
- Dessa riskmarkörer kan spegla en äldre, mera framskriden, **genetiskt instabil KML**.
- Behandlingsresultat kan också påverkas av dålig följsamhet

Resistens

- **Resistens mot TKI** manifesteras genom att inte uppnå cytogenetisk respons, förlora respons eller progrediera
- ABL1 mutationsstatus bör kontrolleras (Uppsala). Påvisande av mutation talar för försämrade bindning till läkemedlet. Det kan ge vägledning för val av 2G-TKI.
- **Mutation T315I** svarar endast på ponatinib. I PACE studien avbröt 59% av pat med KML i CP1 behandlingen! (biverkningar > otillräckligt svar)
- Ca 10% pat fortfarande behöver genomgå en allogen transplantation. Anledning är en avancerad sjukdom eller resistens mot läkemedel. De flesta patienter blir botade efter transplantation – där donators immunceller spelar stor roll!



Source: McKean S, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS: *Principles and Practice of Hospital Medicine*: www.accessmedicine.com

Själva KML stamcell

- är svårt att nå med varken tyrosinkinasinhibitorer eller cytostatika
- Möjligen kan en myeloablativ cytostatikados i samband med allogen transplantation kan få bort den definitivt
- Forskning pågår om andra, mindre komplicerade sätt
- Vi vet inte ens om man behöver ha det som mål, då...det finns **immunceller** — som kan hålla sjukdomen i schack

Kan man bota KML?

- Möjligt tack vare immunologiska mekanismer: immunförsvar (NK celler?) kan hantera leukemiceller på mycket låg / opåvisbar nivå (efter mer än 10 tusenfaldig reduktion av sjukdomsördan)
- Enl prof Jane Apperleys beräkning, så kan ca 10% av nydiagnosticerade patienter så småningom sluta med TKI och **föbli utan läkemedlet** (STOP studier)
- Överväga sluta med behandling när sjukdomen är i kronisk fas, behandlad >4 år, uppnått djupt svar minst MR4 > 1 år. Ny studie p g.
- Enligt EURO-SKI studie kunde 50% av inkluderade patienter sluta helt med behandling.

Frågor

- Vi som behandlar patienter med KML, är mycket nöjda, då man kan behandla ned sjukdomen till låg nivå – eller tom bota.
- Ni som behöver ta läkemedel brottas inte sällan med biverkningar – är vi tillräckligt lyhörda? Har vi provat sänka dosen eller byta läkemedlet? Är vi tillgängliga?
- Har ni kunnat glömma sjukdomen (men inte medicinen) och leva ett helt vanligt liv?

TACK!

Arta Dreimane

2019-09-21