



# Одредување на BCR-ABL мутации кај пациенти со хронична миелоидна леукемија резистентни на терапија со Иматиниб

## Хронична миелоидна леукемија

Хронична миелоидна леукемија (CML) претставува бавно прогресиращка болест на коскената срцевина и крвта каде голем број на крвни матични клетки (бласти) преминуваат во бели крвни клетки наречени гранулоцити, кои се абнормални односно леукемични.

CML се јавува кај сите старосни групи, но најчесто кај средовечни и постари лица. Оваа болест опфаќа околу 15-20% од сите случаи на леукемија.

Инциденцата е 1-2 на 100.000 луѓе, и тоа повеќе заболуваат мажи отколку жени.

Единствен добро опишани ризик фактор за CML е изложеност на јонизирачко зрачење.

Симптомите на хронична миелоидна леукемија често се нејасни, тие вклучуваат: слабост, замор, ноќно потење, губење на тежината, треска, болки во коските, зголемена слезина, болка или чувство на „надуеност“ во stomакот.

## Фази на болеста

❖ **Хронична фаза** - помалку од 10% од клетките во крвта и коскената срцевина се бластни клетки.

❖ **Акцелериращка фаза** – 10% до 19% од клетките во крвта и коскената срж се бластни клетки.

❖ **Бластна фаза** - 20% или повеќе од клетките во крвта и коскена срцевина се бластни клетки. Доколку се јават: замор, треска и зголемена слезина за време на бластната фаза настанува бластна криза.

## Молекуларна основа

На цитогенетско и молекуларно ниво, повеќето пациенти со хронична миелоидна леукемија имаат **BCR-ABL** фузирани гени во хематопоетските прогениторни клетки, кои се резултат на реципрочна транслокација помеѓу хромозомите 9 и 22.

Оваа транслокација води кон скратен хромозом 22, наречен **Филаделфија хромозом**. Транслација на фузираните гени дава химерен протеин со изменета големина и зголемена тирозин киназна активност поради неможноста за негова нормална регулација.

## Терапија

При CML, протеин киназата кодирана од страна на BCR-ABL онкогенот е постојано активна.

Таргет терапија во форма на селективни тирозин киназни инхибитори (ТКИ) значително ја подобрува состојбата на пациентот.

Додека терапијата со Иматиниб (ТКИ) е високо ефективна, мал број на пациенти или воопшто не одговараат на Иматиниб или нивниот одговор е субоптимален, а во тој случај одржување на болеста во хронична фаза не е можно.

Денес се достапни нови помоќни инхибитори на тирозин киназа, како Дасатиниб и Нилотиниб.

## BCR-ABL мутации

Најчеста причина за резистентност на Иматиниб се мутации во BCR-ABL генот кои го оневозможуваат врзувањето на Иматиниб.

Новите тирозин-киназни инхибитори се делотворни кај голем дел од пациентите со BCR-ABL мутации.

Најчести BCR-ABL мутации кај пациенти резистентни на Иматиниб се: M315I, M351T, E255K и G250E.

Утврдувањето на BCR-ABL мутацијата е од огромна важност за понатамошниот тек на лекување кај пациентите резистентни на Иматиниб.

## Анализи кои се спроведуваат во ИЦГИБ

Детекција на BCR-ABL мутации кои предизвикуваат резистентност на терапија со Иматиниб.

## Кој треба да се тестира ?

Лица со хронична миелоидна леукемија кои не даваат одговор на терапија со Иматиниб.

## Материјал потребен за анализа:

Примерок полна крв во стерилна епрувета со антикоагуланс EDTA.

## Анализи кои се спроведуваат во ИЦГИБ

## Цена (МКД)

Утврдување на присуство на мутации во BCR / ABL фузираниот транскрипт

15.000

## Литература:

- Stefan Faderl, et al.: *Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy*. Ann Intern Med, 131(3):207-219, 1999.
- Michael J. Mauro: *Defining and Managing Imatinib Resistance*. ASH Education Book, 1 219-225. 2006
- Alfonso Quintás-Cardama, et al.: *Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia*. Cancer Control;16(2):122-31, 2009.
- Dragana Milojkovic and Jane Apperley: *Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia*, Clin Cancer Res December 15, 7519, 2009.
- Michele Bacarani et al. *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia*. Blood, 2013.