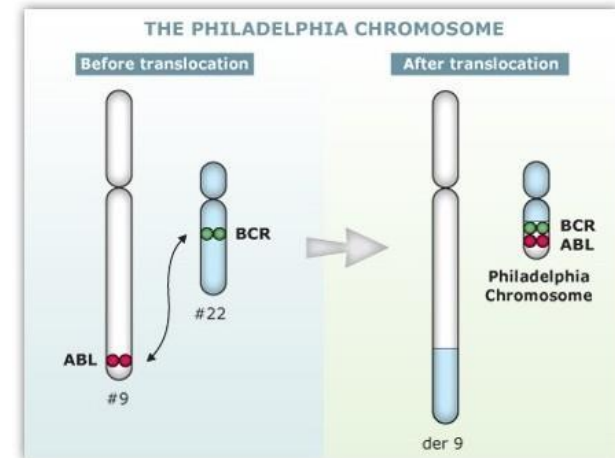
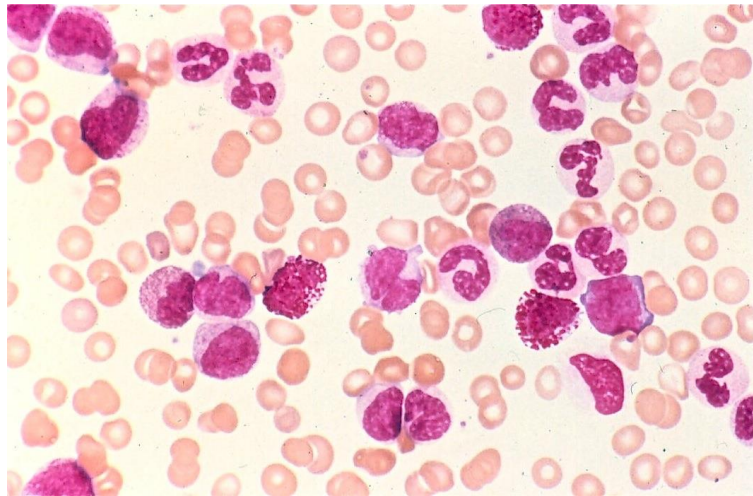


# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

*Απαρτιωμένη διδασκαλία 2014-2015*



*Βασιλική Λαμπροπούλου  
Αιματολόγος  
Επιμελήτρια Α' ΠΓΝΠ*



Rudolf Virchow (πηγή:  
<http://www.nlm.nih.gov>)



**Λευχαιμία =  
Λευκό αίμα**

**Το 1845, ο παθολογοανατόμος John Hughes Bennett**

περιέγραψε μια ***“Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood”***.

Ο ασθενής παρουσίαζε μια **μάζα** στην **αριστερή πλευρά** της κοιλιάς του επί 8 μήνες πριν το θάνατό του και η νεκροψία ανέδειξε μαζική διόγκωση ήπατος, σπληνός και λεμφαδένων ενώ η **εξέταση του αίματός του** αποκάλυψε την ύπαρξη:

***«πραγματικού πύου, που είναι σχηματισμένο σε όλο το αγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε τοπική πυώδη συλλογή από την οποία μπορεί να προερχόταν».***

Έξι εβδομάδες αργότερα ο **Rudolph Virchow** περιέγραψε τη νόσο μιας ασθενούς που κατέληξε με έναν **τεράστιο σπλήνα** 6 μήνες μετά την πρώτη της επίσκεψη στο γιατρό της. Στο αίμα της η αναλογία των ***«αχρωμάτιστων προς τα χρωματισμένα σωματίδια ήταν ανεστραμμένη».***

Ενώ ο Bennet νόμισε ότι ο ασθενής του είχε λοίμωξη, ο **Virchow υποπτεύθηκε** ότι η ασθενής του έπασχε από **«νεοπλασματική νόσο»** που γρήγορα ονόμασε **λευχαιμία**.



William Dameshek (πηγή:  
<http://www.nlm.nih.gov/hmd/ihm/>)

Ο **Ernst Neumann** ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε τον **κεντρικό ρόλο του μυελού των οστών στη λευχαιμία (1870)** και αναγνώρισε δύο τύπους διήθησης του μυελού των οστών από τη λευχαιμία

*1. την 'πυώδη υπερπλασία' που χαρακτηριζόταν από υπερκοκκιωμένα κύτταρα και*

*2. τη 'λεμφική υπερπλασία' όπου τα κύτταρα είχαν ομοιογενή πυρήνα και σχεδόν καθόλου πρωτόπλασμα (Neumann, 1878).*

Στα χρόνια που ακολούθησαν, έγινε περιγραφή και άλλων νοσημάτων με **υπερπλασία της μυελικής σειράς** (ερυθροκυττάρωση, μυελοϊνώση, θρομβοκυττάρωση) και η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης έγινε από τον **Dameshek (1951)** περιγράφει την ιδέα των **χρόνιων μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων (ΧΜΥΝ).**

# Χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

## Ορισμός -Ταξινόμηση

Τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την **υπερπαραγωγή κυττάρων του αίματος** από τα προγονικά πρόδρομα κύτταρα.

Ο Dr. William Dameshek 1951 , ταξινόμησε τις:

- **αληθή πολυκυτταραιμία (ΑΠ)**
- **ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)**
- **ιδιοπαθή μυελοϊνώση (ΙΜ)**
- **χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ)**

ως χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (ΧΜΥΣ )  
λόγω της κλινικο-παθολογοανατομικής ομοιότητας  
μεταξύ τους.

## Ταξινόμηση του Π.Ο.Υ (WHO)

- Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Ph +, BCR/ABL +)
- Αληθής πολυκυτταραιμία
- Χρόνια ιδιοπαθής μυελοϊνώση (με εξωμυελική αιμοποίηση)
- Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία
- Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
- Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Μαστοκυττάρωση
- Αταξινόμητα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

# Κοινά χαρακτηριστικά των χρόνιων μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων

- Διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου
- Επικράτηση του παθολογικού κλώνου
- Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες (Χρωμ. 1, 8, 9, 13, 20,22)
- Υπερκυτταρικός μυελός και δυσπλασία μεγακαρυοκυττάρων
- Ανάπτυξη αποικιών χωρίς την παρουσία των αυξητικών παραγόντων
- Υπερπαραγωγή μιας ή περισσότερων σειρών
- Θρομβώσεις και αιμορραγίες
- Μυελοϊνώση
- Εξωμυελική αιμοποίηση
- Εξαλλαγή σε οξεία λευχαιμία
- Η παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων

# Μοριακή παθogenεία

Έχουν βρεθεί **μεταλλάξεις** σε αιμοποιητικά κύτταρα αλλά όχι στα σωματικά κύτταρα που αφορούν συγκεκριμένα γονίδια των **τυροσινικών κινασών** :

- **JAK2** στην πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και την ιδιοπαθή μυελοϊνώση
- **BCR/ABL** στην ΧΜΛ
- **c-kit** στην συστηματική μαστοκυττάρωση
- **FIP1L1- PDGFR $\alpha$**  στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

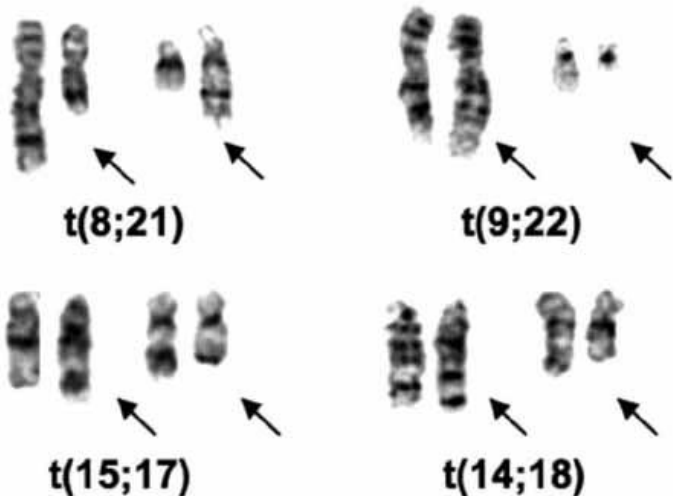




Το 1960, ο **Peter Nowell** με τον **David Hungerford** ανακάλυψαν ένα **αφύσικα μικρό χρωμόσωμα** που έμοιαζε με το χρωμόσωμα Υ, σε δύο άντρες ασθενείς με **ΧΜΛ** και στη συνέχεια περιέγραψαν τη συστηματική παρουσία του ανώμαλου αυτού χρωμοσώματος σε επτά άλλες τυπικές περιπτώσεις ΧΜΛ.

Στην Πρώτη Διεθνή Διάσκεψη για την ονοματολογία των χρωμοσωμάτων το 1960 στο Denver των ΗΠΑ, το **ανώμαλο χρωμόσωμα στη ΧΜΛ** ονομάστηκε **Φιλαδέλφεια**, από την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε (**Ph**).

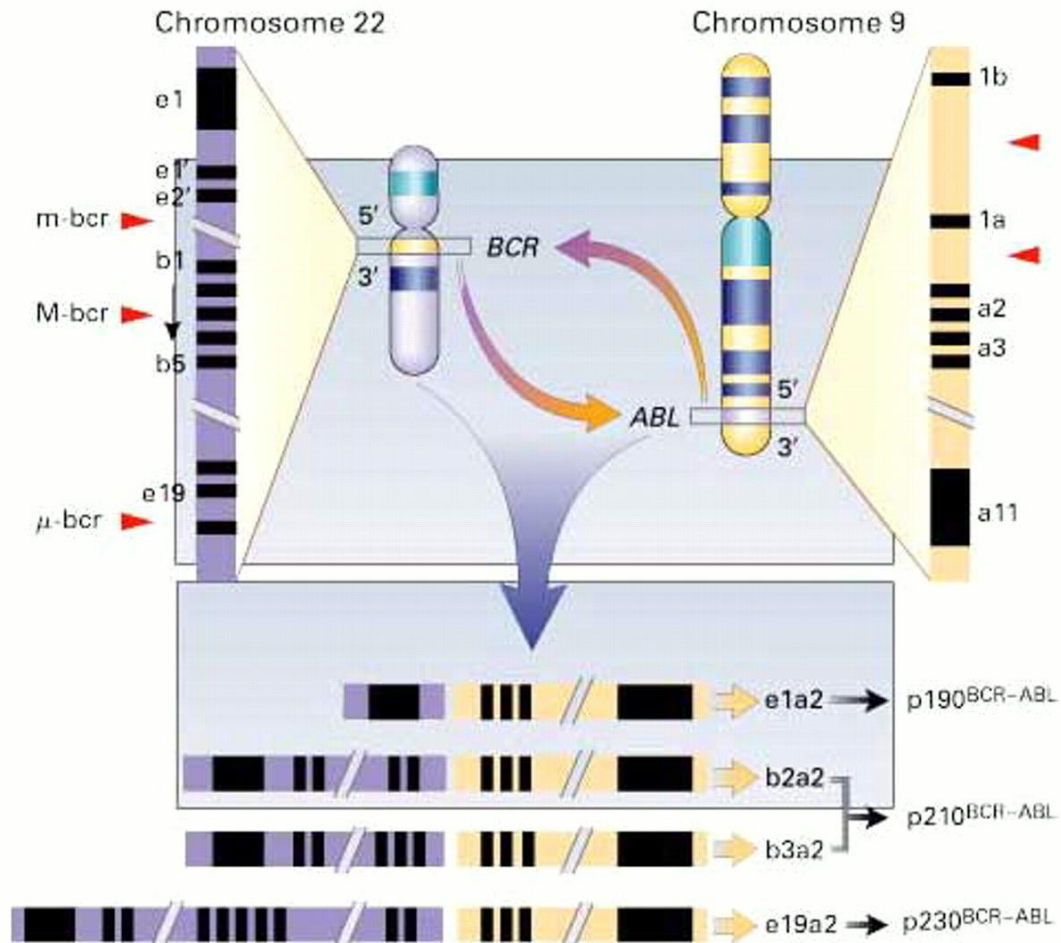
Το 1972, η **Janet Rowley** επιβεβαίωσε την παρατήρηση της ύπαρξης του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και αποκάλυψε τη σύστασή του, ως το αποτέλεσμα **αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22** **t(9;22)(q34;q11)**.



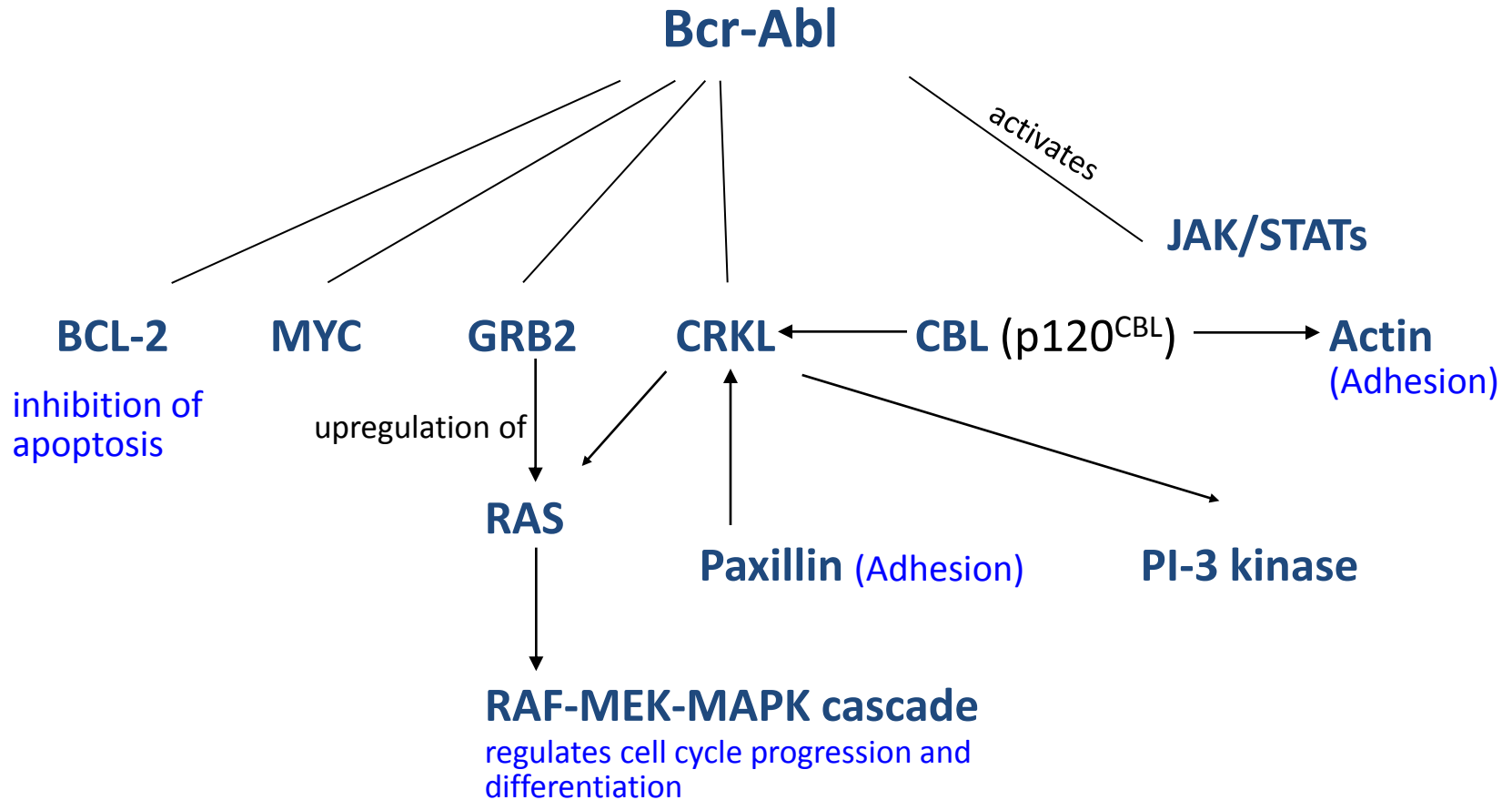


- **To 1982**, (Heisterkamp και συνεργάτες) χαρτογράφησαν το ανθρώπινο ομόλογο του **v-abl (ABL)** και κατέδειξαν τη συμμετοχή του στην αντιμετάθεση  $t(9;22)(q34;q11)$  και το **1984** έδειξαν το **σημείο τομής στο χρωμόσωμα 22** σε μια περιοχή που την ονόμασαν **'breakpoint cluster region (bcr)**.
- Το **1984** δείχθηκε ότι **η πρωτεΐνη ABL** στη ΧΜΛ έχει αυξημένη **δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης**.
- Το **1987** και **το 1988** δείχθηκε η **ογκογόνος δραστηριότητα** της P210 BCR-ABL σε μυελό των οστών ποντικών και σε κυτταρικές σειρές.
- Το **1989** και **το 1990** το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL αποδείχθηκε ότι προκαλεί **λέμφωμα και οξεία λευχαιμία σε ποντίκια**.
- Το **1990** επιμόλυνση αιμοποιητικών stem cells με το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL με τη βοήθεια ρετροϊών έδειξε ότι προκαλεί νόσο προσομοιάζουσα **στη ΧΜΛ σε ποντίκια**.
- Έτσι το χιμαιρικό γονίδιο **BCR-ABL καθιερώθηκε ως η μετάλλαξη που προκαλεί την εμφάνιση ΧΜΛ**.

# Η αντιμετάθεση t(9;22)(q34;q11) στην ΧΜΛ



# Bcr-Abl Signal Transduction Pathways

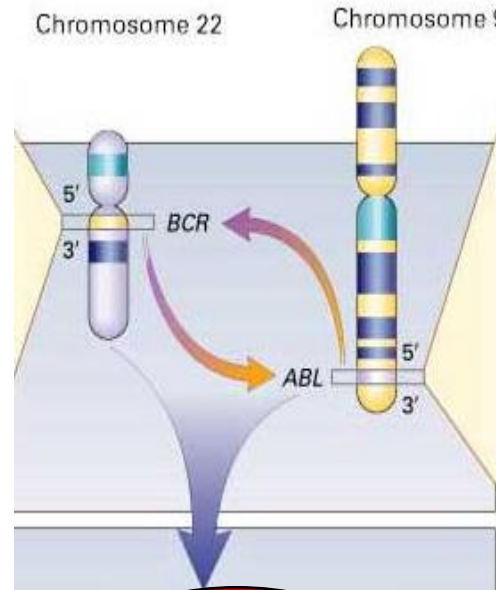
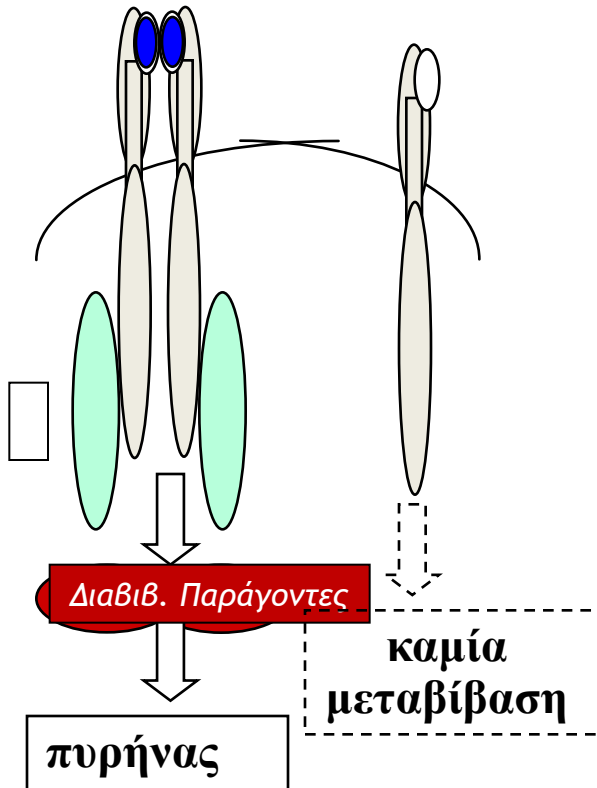


# Bcr-abl γονίδιο -BCR-ABL πρωτεΐνη

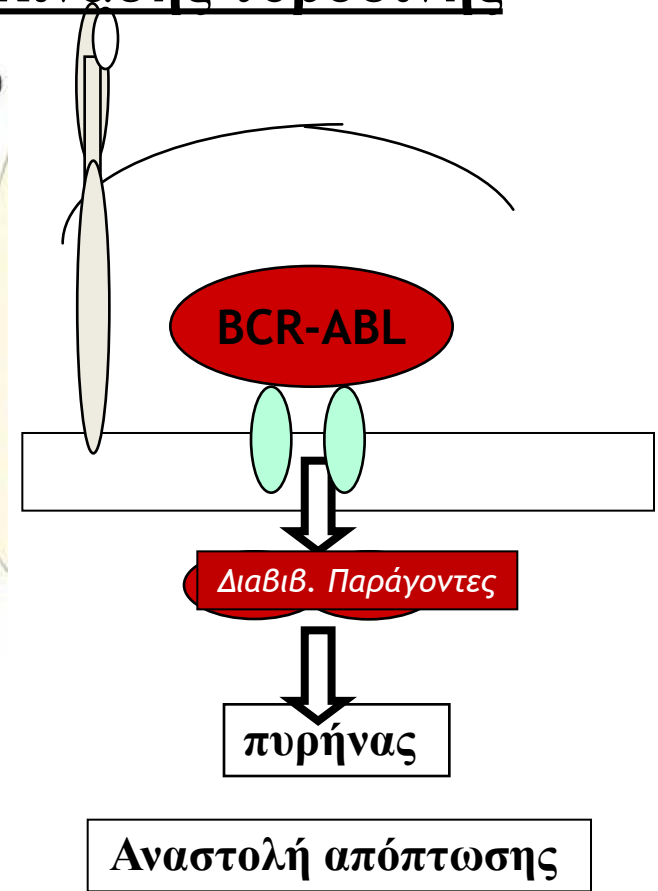
Αυξημένη και συνεχής δραστηριότητα κινάσης τυροσίνης

t 9;22

Φυσιολογική ενεργότητα κινάσης τυροσίνης

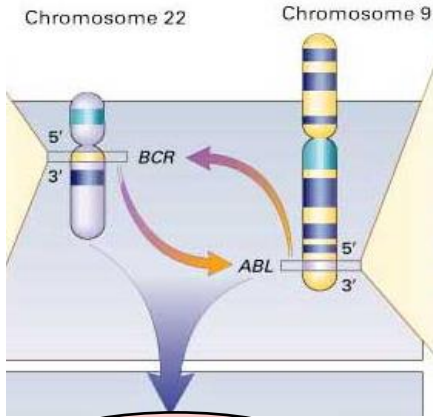


**BCR-ABL πρωτεΐνη**



# Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ

## Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (STI571-Imatinib-Glivec)

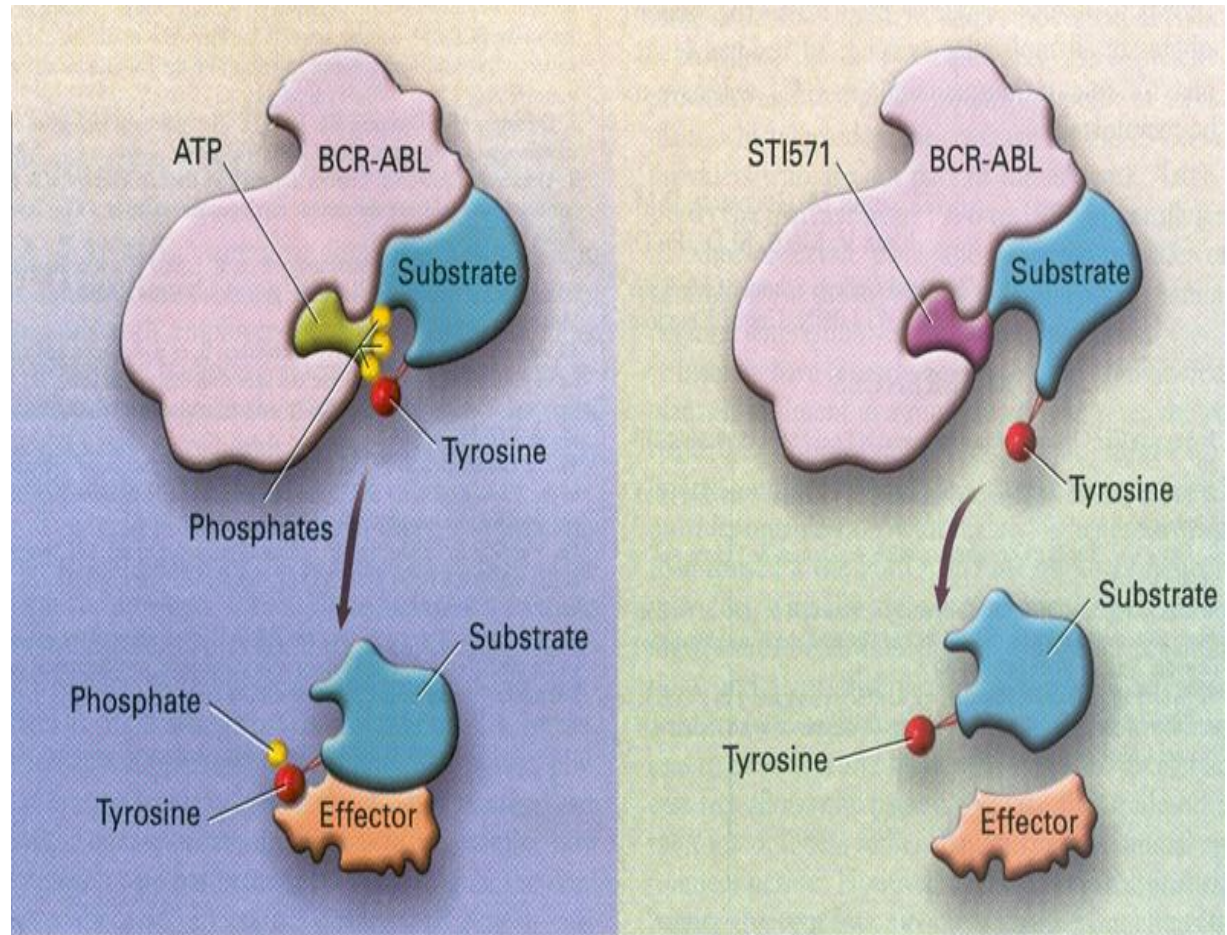


**BCR-ABL  
πρωτεΐνη**

**Διαβιβ. Παράγ.**

**πυρήνας**

**Αναστολή απόπτωσης**



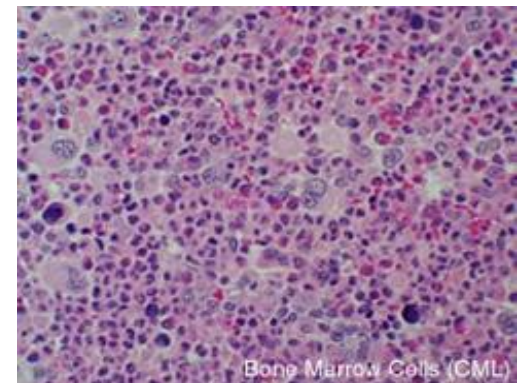
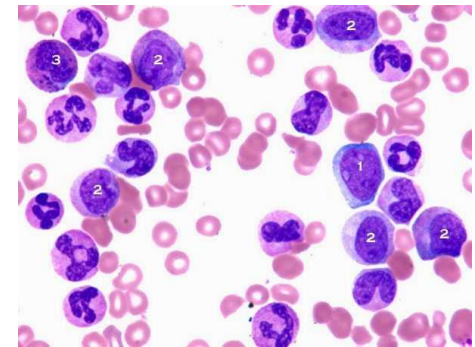


# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα
- 1-2 νέες περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3/1
- Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο
- Η αντιμετάθεση t(9;22) δημιουργεί το Ph χρωμόσωμα και το bcr/abl υβριδικό γονίδιο => τυροσινική κινάση
- Στην φυσική πορεία της νόσου διακρίνονται 3 φάσεις:
  - Χρόνια φάση (CML- CP)
  - Επιταχυνόμενη (CML- AP)
  - Βλαστική κρίση (CML -BP)

# ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

- Ασυμπτωματική / λίγα συμπτώματα υπερμεταβολισμού
- Λευκοκυττάρωση ( 15-300.000) στο περιφερικό αίμα
- Βλαστικά κύτταρα <2% των λευκών
- Ουδετεροφιλία με παρουσία άωρων μορφών της μυελικής σειράς
- ± Απόλυτη βασεοφιλία
- Θρομβοκυττάρωση στο 40-60%
- Ήπια ή καθόλου αναιμία
- Υπερκυτταρικός μυελός (βλαστικά κύτταρα <5%, υπερπλασία όλων των σειρών)
- Σπληνομεγαλία
- Χρωμόσωμα Ph(+): 95%
- Bcr/abl (+): 100% (εξ ορισμού)

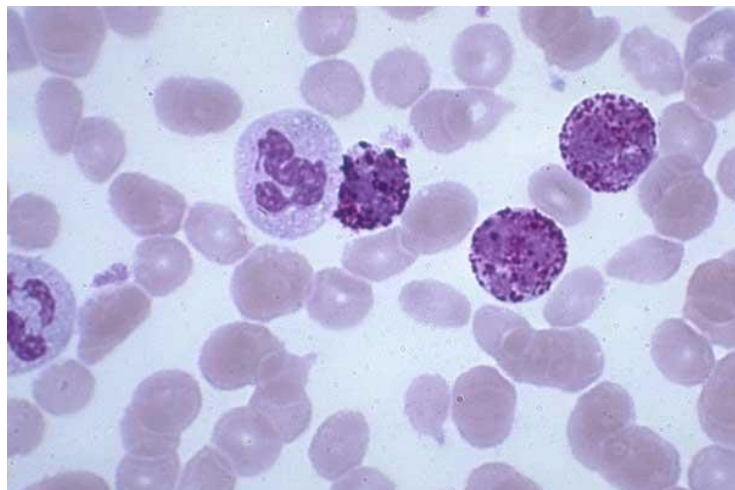




# ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

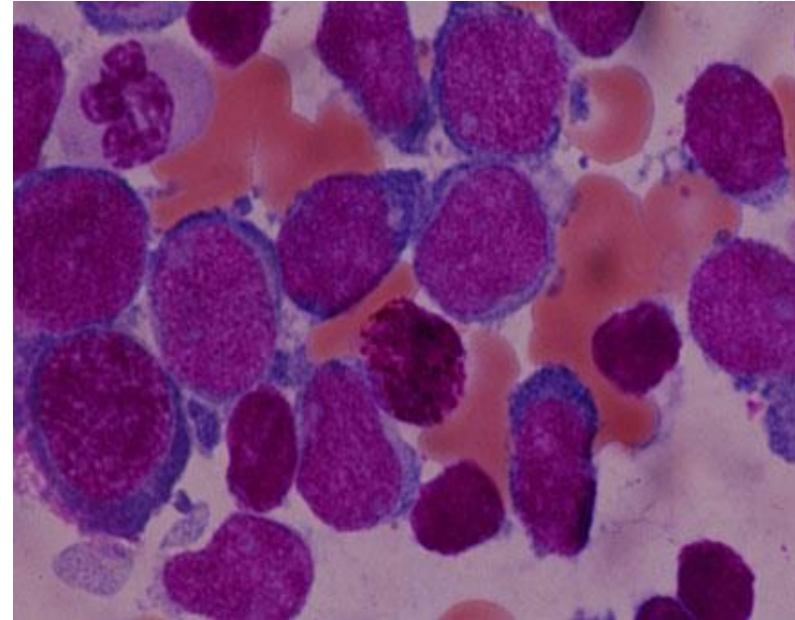
- Πυρετός
- Εφιδρώσεις
- Απώλεια βάρους
- Ανθεκτική σπληνομεγαλία
- Οστικά άλγη

- παρουσία  $\geq 20\%$  βασεόφιλων στο αίμα
- Βλάστες 10-19% (στο αίμα ή στο μυελό)
- εμμένουσα λευκοκυττάρωση ή αύξηση λευκοκυττάρων  $> 10 \times 10^9/L$
- αυξανόμενη σπληνομεγαλία παρά τη θεραπεία,
- εμμένουσα θρομβοκυττάρωση  $> 1000 \times 10^9/L$  που δεν ελέγχεται από τη θεραπεία,
- Εμμένουσα θρομβοπενία  $< 100 \times 10^9/L$  ανεξάρτητη από τη θεραπεία,
- κυτταρογενετική εξέλιξη, μεταλλάξεις του *bcr/abl* και επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες



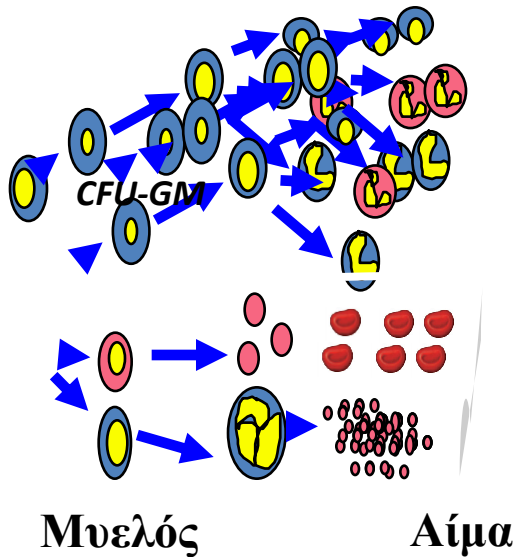
# ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- Γενικά συμπτώματα (πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, οστικά άλγη)
- Λεμφαδενοπάθεια
- Εξωμυελική επέκταση της νόσου (χλωρώματα)
- Βλάστες  $\geq 20\%$  στο αίμα ή στον μυελό
- Αθροίσεις βλαστών στον μυελό

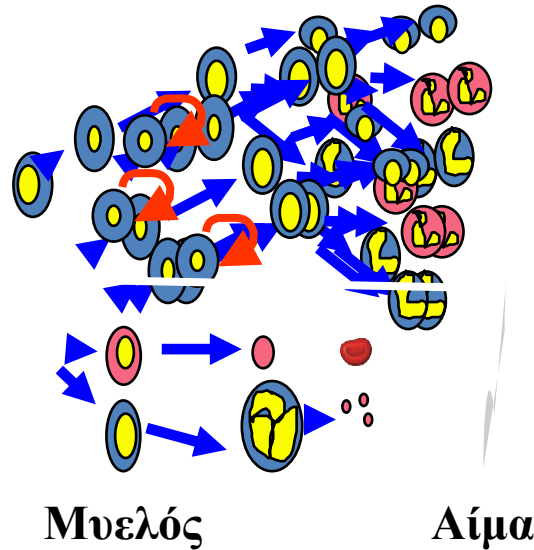


# Φάσεις της νόσου

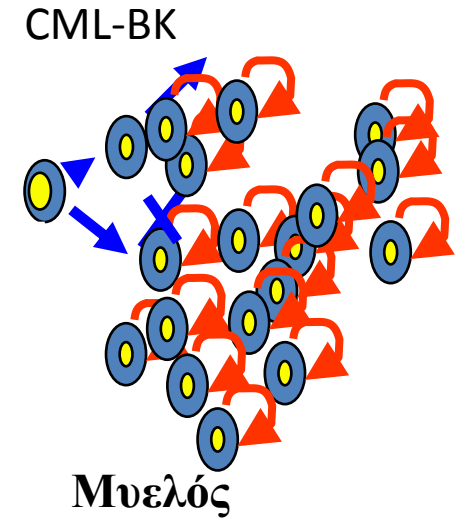
## Χρόνια Φάση



## Επιταχυνόμενη Φάση



## Βλαστική κρίση



4 - 6 χρόνια

μέχρι 12 μήνες

t(9;22)

+ μετάλλαξεις

+ μετάλλαξεις

βλάστες < 5%

Βλάστες 10-20%

βλάστες > 20%

Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση ↑

μυελικοί 70%

Βασεοφιλία

Βασεοφιλία > 20%

λεμφικοί 20%

Θρομβοκυττάρωση

Θρομβοπενία

μικτοί 10%

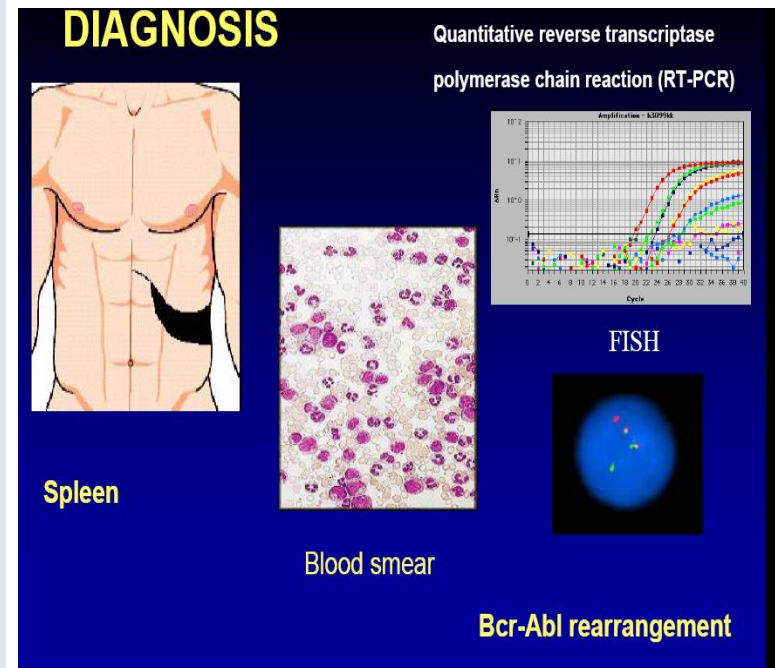
Σπληνομεγαλία

Σπληνομεγαλία ↑

κακουγία ↑

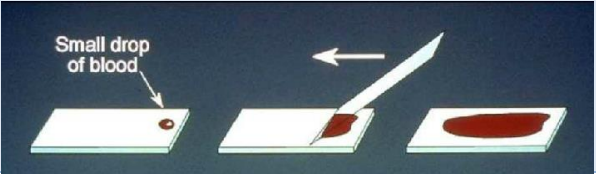
# Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

- ιστορικό, φυσική εξέταση
- **Μορφολογία περιφερικού αίματος**
- LAP score (ιστορική αξία)
- Αναρρόφηση μυελού και οστεομυελική βιοψία
- **Κυταρογενετική ανάλυση (κλασσική και FISH)**
- **Μοριακή ανάλυση ολικού RNA κυττάρων (PCR για bcr-abl)**
- Έλεγχος ηπατικής βιοχημείας και νεφρικής λειτουργίας
- Εκτίμηση **μεγέθους σπληνός** (με υπερήχους)





# Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης

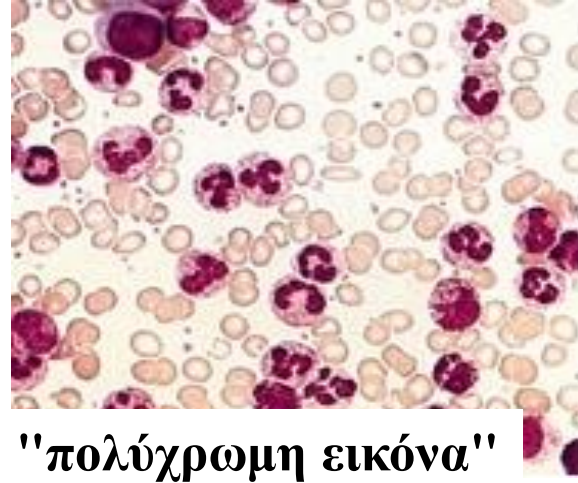


**οξεία λευχαιμία**



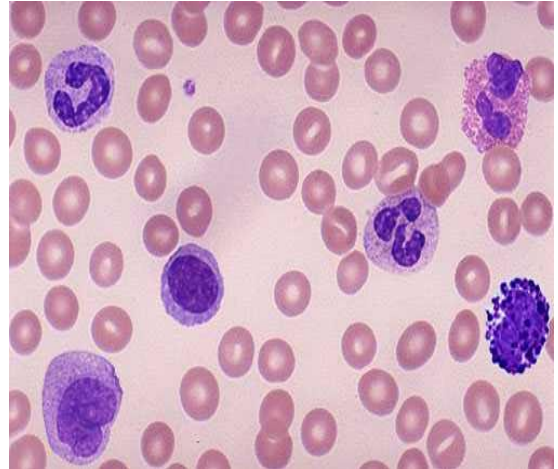
**"Μονότονη εικόνα"**

**χρόνια μυελογενής λευχαιμία**

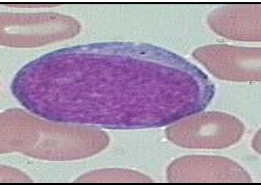
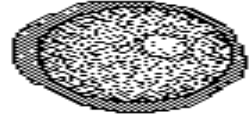


**"πολύχρωμη εικόνα"**

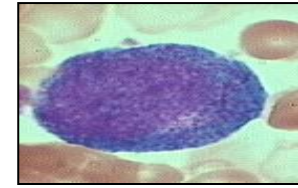
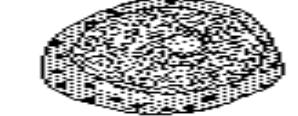
**φυσιολογικό ή λοίμωξη**



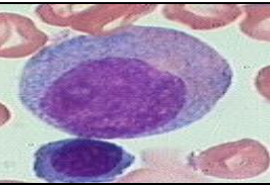
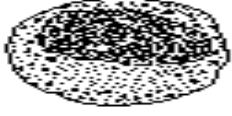
**μυελοβλάστη**



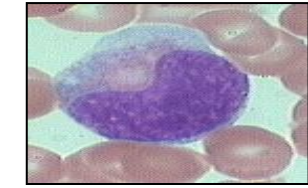
**προμυελοκύτταρο**



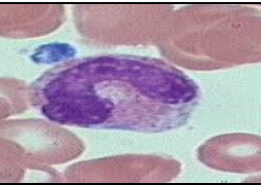
**μυελοκύτταρο**



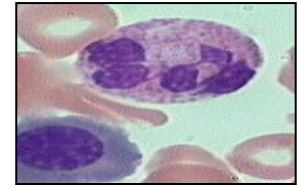
**μεταμυελοκύτταρο**



**ραβδοπύρηνο**



**ουδετερόφιλο**



# Διάγνωση ΧΜΛ: κυτταρογενετική-μοριακή

## Κλασική κυτταρογενετική:

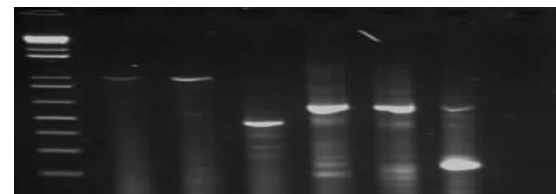
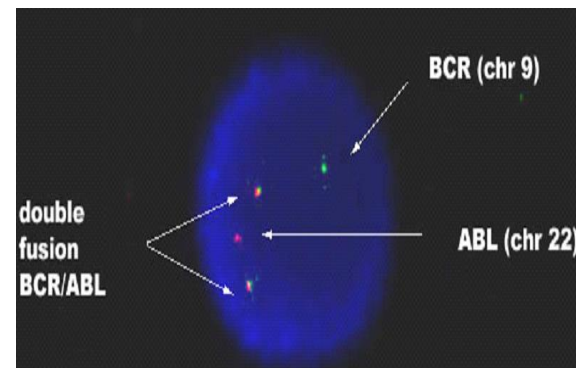
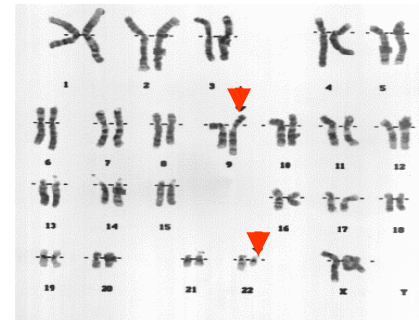
- : χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις
- (--> προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)
- +: ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών

## FISH (φθορίζων υβριδισμός)

- +: γρήγορη, ευαισθησία 1%, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
- : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

## PCR (μοριακός έλεγχος)

- +: γρήγορη, ευαισθησία 1 0/00, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
- : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας



# Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία της ΧΜΛ

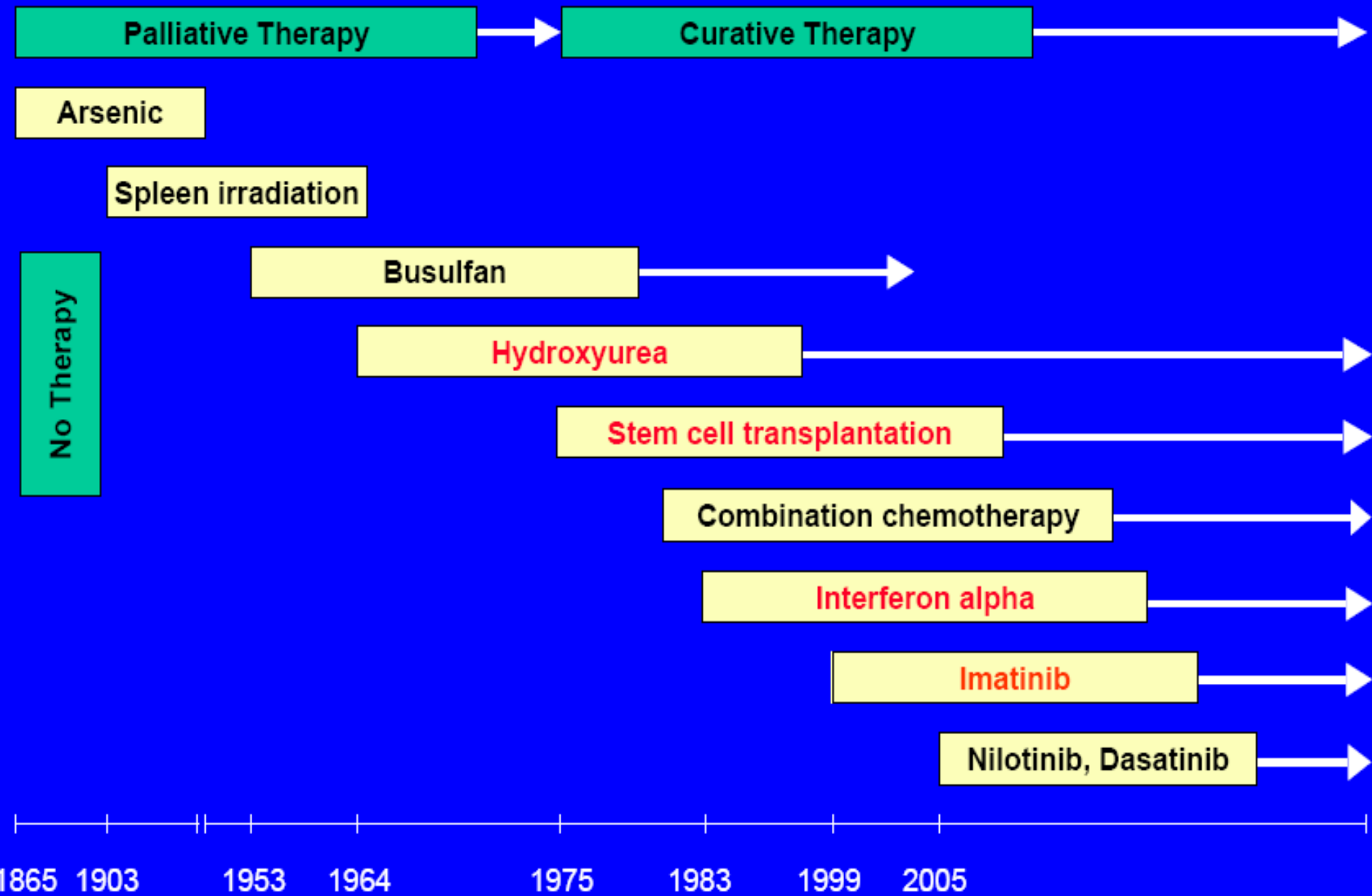
- Πριν την εισαγωγή ειδικών θεραπειών, η εξέλιξη του νοσήματος οδηγούσε στο **θάνατο σε διάμεσο χρόνο 3 ετών από τη διάγνωση**.
- Στις αρχές του 20ου αιώνα το **αρσενικό και η ακτινοβολία του σπληνός** χρησιμοποιήθηκαν για την ανακούφιση από τα συμπτώματα.
- Με τη χρήση της **βου σουλφάνης** πραγματοποιήθηκε επιμήκυνση του προσδόκιμου **επιβίωσης σε 4-5 έτη**.
- Όμως, το φάρμακο ενοχοποιήθηκε για ταχύτερη πρόοδο νόσου και έδωσε τη θέση του στην **υδροξουρία**, η οποία επίσης δεν κατάφερε να αναστείλει την εξέλιξη της νόσου, ούτε βελτίωσε την επιβίωση.
- Η εισαγωγή της **αυτόλογης μεταμόσχευσης** υπήρξε η πρώτη ελπίδα «διαιώνισης» της νόσου στη χρόνια φάση, γεγονός όμως το οποίο δεν μπόρεσε ποτέ κανείς εκ των ερευνητών να επιτύχει.
- Στις **αρχές** της δεκαετίας του **1980** η χορήγηση ανασυνδυασμένης **ιντερφερόνης-α (IFN-α)**, είχε ως αποτέλεσμα την **επίτευξη μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (MCgR)** σε ένα ποσοστό περίπου **15-25%** των ασθενών και **βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 1-2 έτη επιπλέον**.



# Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία της ΧΜΛ

- Μετά το 1980, η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) αποτέλεσε τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με διαθέσιμο ιστοσυμβατό δότη, παρά την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ως η **μοναδική θεραπευτική προσέγγιση** που δυνητικά οδηγεί σε **πλήρη ίαση του νοσήματος**.
- Η εμφάνιση του πρώτου αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI), του **imatinib mesylate**, στις αρχές του 21ου αιώνα, άλλαξε εντυπωσιακά την πορεία και την έκβαση των ασθενών με ΧΜΛ. Το νέο φάρμακο είχε ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικό, επιτυγχάνοντας **συνολική επιβίωση 86% στα 8 έτη**.
- Σήμερα είναι διαθέσιμοι και **άλλοι αναστολείς 2ης και 3ης γενιάς**. Οι αναστολείς 2ης γενιάς αρχικά πήραν έγκριση ως θεραπεία 2ης γραμμής, μετά από δυσανεξία ή αποτυχία στο imatinib. Το **2010 έλαβαν έγκριση από τον FDA και τον EMEA ως 1ης γραμμής θεραπεία στη ΧΜΛ**.

# Historic Development of CML Therapy

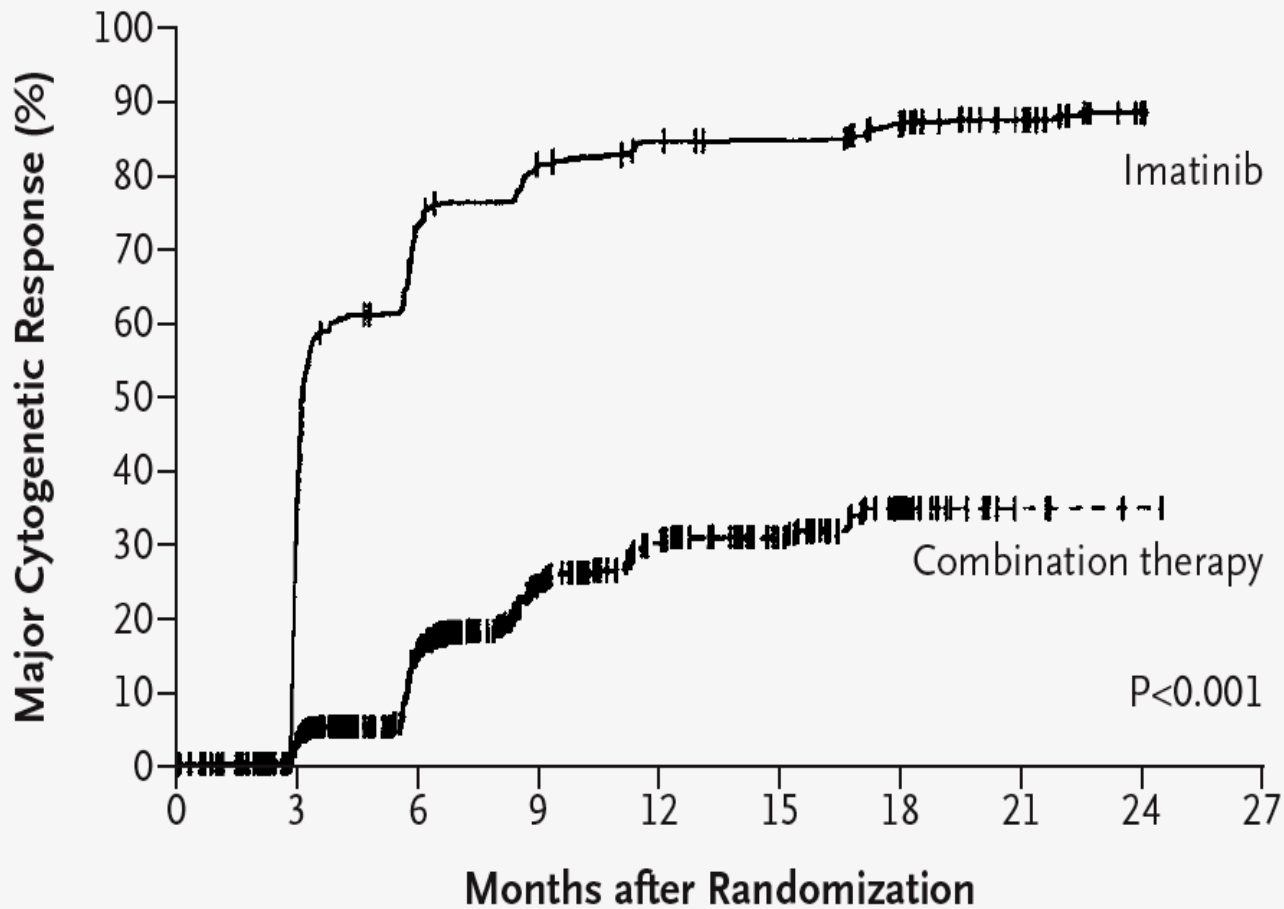


# Θεραπεία της ΧΜΛ

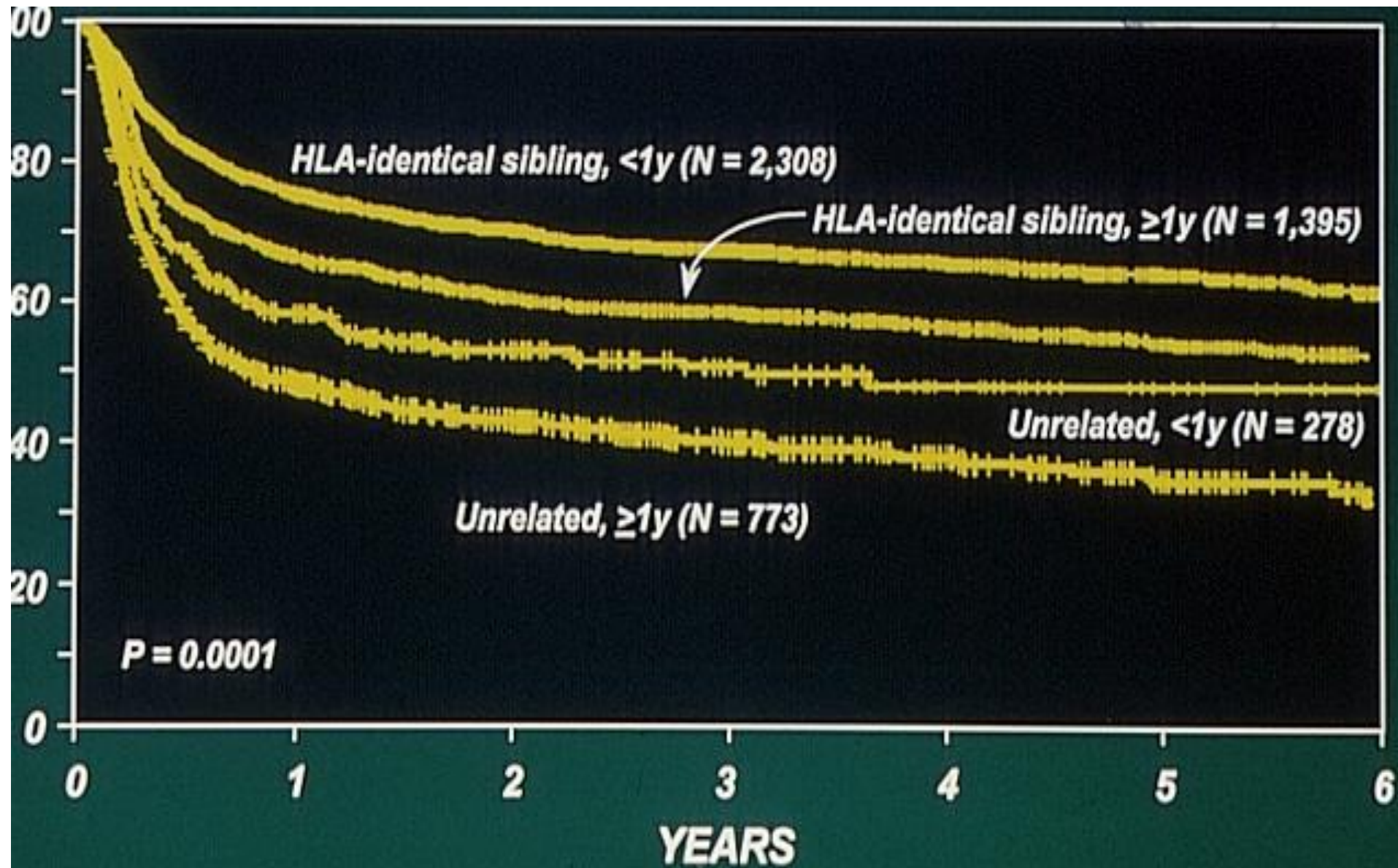
## ΥΦΕΣΗ

<u>Θεραπεία</u>	<u>Αιματ.</u>	<u>Κυτταρογ.</u>	<u>Μοριακή</u>	<u>Ίαση</u>
1930 - ακτινοβολία σπληνός	+/-			
1953 - βουσουλφάνη, υδροξυουρία	70%	οχι	οχι	οχι
1983 - Ιντερφερόνη	70%	10%	<5%	<5%
1985 - Μεγαθεραπεία & αυτόλογη μεταμ	99%	75%	<30%	<10%
1990 - Αλλογενής μεταμόσχευση	θνησιμ:20-55%		50-72%	
1998 - Μοριακές θεραπείες	96%	82%	54%	????

# Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ



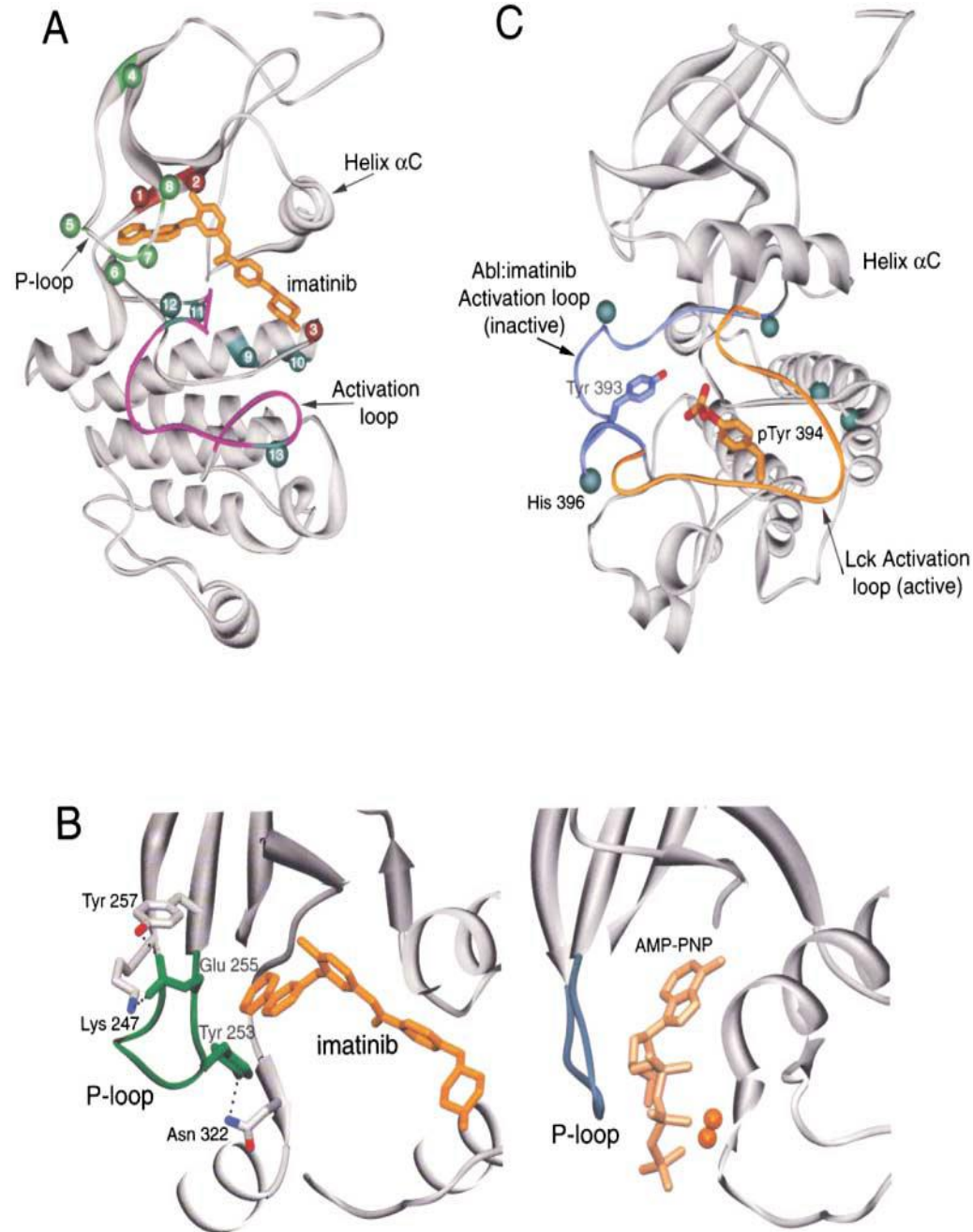
# Αλλογενής μεταμόσχευση στην ΧΜΛ





Οι **μεταλλάξεις** που επηρεάζουν τη μορφολογία της **bcr-abl** κινάσης επιδρούν στην σύνδεση του imatinib με δύο τρόπους.

1. Το **imatinib** συνδέεται **ΜΟΝΟ** με την **ανενεργή** μορφή της bcr-abl κινάσης.
  - Οι **μεταλλάξεις A loop** μειώνουν την σύνδεση του imatinib αποσταθεροποιώντας την ανενεργή μορφή.
2. Imatinib δεσμεύεται στον **υδροφοβικό** θύλακο που φυσιολογικά αποτελεί τη **θέση δέσμευσης του ATP**.
  - **P loop μεταλλάξεις** μειώνουν τη δέσμευση του imatinib αποσταθεροποιώντας τη θέση δέσμευσης του ATP.
  - Οι μεταλλάξεις **στο ενεργό κέντρο** μειώνουν την ικανότητα δέσμευσης του imatinib στην bcr-abl κινάση.



# ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

**1<sup>ης</sup> γενιάς** αναστολείς τυροσινικών κινασών  
**imatinib**

**2<sup>ης</sup> γενιάς** αναστολείς τυροσινικών  
κινασών

**dasatinib, nilotinib, bosutinib**

**3<sup>ης</sup> γενιάς** αναστολείς τυροσινικών κινασών  
**ponatinib**



# Ανταπόκριση στη θεραπεία της ΧΜΛ

**αιματολογική ύφεση** = φυσιολ. αριθμός λευκών

**κυτταρογενετική ύφεση** = + εξάλειψη του Phil Χρ. κλώνου  
(έλεγχος με κυτταρογενετική)

**μοριακή ύφεση** = + εξάλειψη του Phil Χρ. κλώνου  
(έλεγχος με μοριακές μεθόδους)

**ίαση** = μοριακή ύφεση > 5 χρόνια

# Προγνωστικοί δείκτες ΧΜΛ

Υπάρχουν δύο κατηγορίες προγνωστικών παραγόντων στη ΧΜΛ

- οι παράγοντες που αναγνωρίζονται **στη διάγνωση**

- εκτιμώνται κατά τη **διάρκεια της θεραπείας** και σχετίζονται με την **ανταπόκριση**

**Η φάση του νοσήματος κατά τη διάγνωση της ΧΜΛ είναι αναμφισβήτητα ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση, τη διάρκειά της και τη συνολική επιβίωση.**

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προγνωστικά συστήματα είναι το **Sokal** και το **Hasford score**.

(προ TKIs εποχή, η προγνωστική τους αξία έχει τεκμηριωθεί και στην εποχή των TKIs).

## Προγνωστικοί δείκτες ΧΜΛ-ανταπόκριση στη θεραπεία

Η ανταπόκριση στη θεραπεία σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές από την έναρξη της αγωγής, αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα

- με την ισχυρότερη προγνωστική αξία για την έκβαση των ασθενών να έχει η επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης (CCgR)

- ανεξάρτητα από την επίτευξη ή όχι MMolR

- Ο χρόνος επίτευξης της μοριακής ανταπόκρισης και το βάθος της έχουν επίσης αξιολογηθεί

- Η μέτρηση των μεταγράφων **bcr-abl** στους 3 μήνες αποτελεί τον καλύτερο τρόπο ταυτοποίησης των ασθενών με δυσμενή πρόγνωση και άρα επιτρέπει την πρώιμη κλινική παρέμβαση

# Προγνωστικά συστήματα- διάγνωση

## 1984, Sokal score – Αγωγή με βουσουλφάνη

Παράμετροι:

- **Ηλικία** (έτη),
- **Μέγεθος Σπληνός** (σε cm, η μέγιστη απόσταση από το πλευρικό τόξο),
- **Αριθμός Αιμοπεταλίων**,
- **Ποσοστό Βλαστών στο αίμα**

Υπολογισμός  $\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times \{(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563\} + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$

Προγνωστικές Ομάδες

**Χαμηλού κινδύνου:** < 0.8,

4ετης επιβίωση **63%**

**Ενδιάμεσου κινδύνου:** 0.8 – 1.2,

4ετής επιβίωση **43%**

**Υψηλού κινδύνου:** >1.2,

4ετής επιβίωση **33%**

## Hasford score – Αγωγή με ιντερφερόνη

Παράμετροι

- **Ηλικία** (έτη),
- **Μέγεθος Σπληνός** (σε cm, η μέγιστη απόσταση από το πλευρικό τόξο),
- **Αριθμός Αιμοπεταλίων**,
- **Ποσοστό Βλαστών στο αίμα**,
- **Ποσοστό Βασεόφιλων στο αίμα**,
- **Ποσοστό Ηωσινόφιλων στο αίμα**

Υπολογισμός  $0.0666 \text{ when age } \geq 50 \text{ years} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count } > 1500 \times 10^9 / \text{l} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils } > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$

Προγνωστικές Ομάδες

**Χαμηλού κινδύνου:** ≤ 780 (**OS 76%**),

**Ενδιάμεσου κινδύνου:** 781 – 1480 (**OS 55%**)

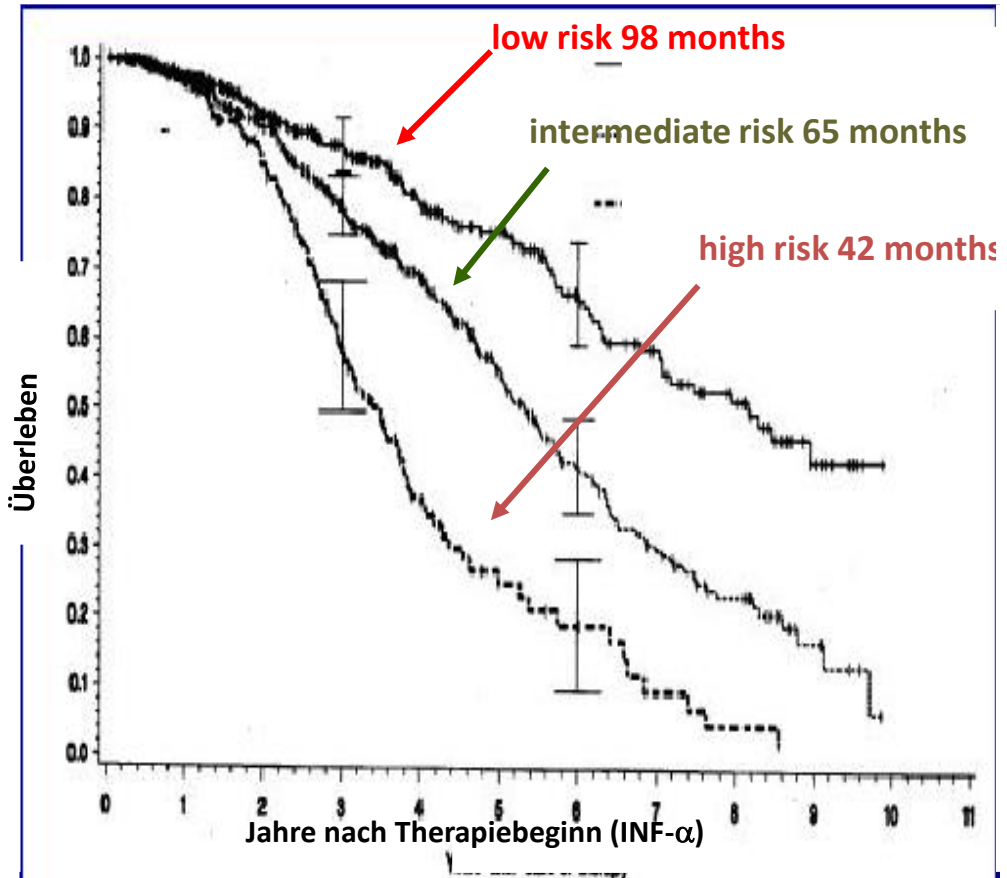
**Υψηλού κινδύνου:** >1480 (**OS 25%**)

# Προγνωστικοί δείκτες στην χρόνια φάση

## Hasford - Score

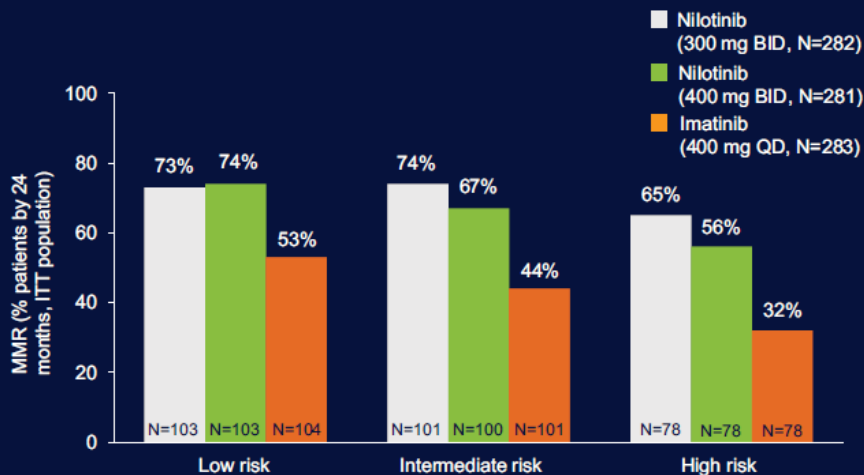
- Ηλικία (έτη),
- Μέγεθος Σπληνός
- Αριθμός Αιμοπεταλίων ,
- Ποσοστό Βλαστών,
- Ποσοστό Βασεόφιλων,
- Ποσοστό Ηωσινόφιλων

## Sokal score



# Η σημασία των προγνωστικών scores της ΧΜΛ για την επιτυχία της αρχικής θεραπείας και την ολική επιβίωση στην εποχή των TKIs

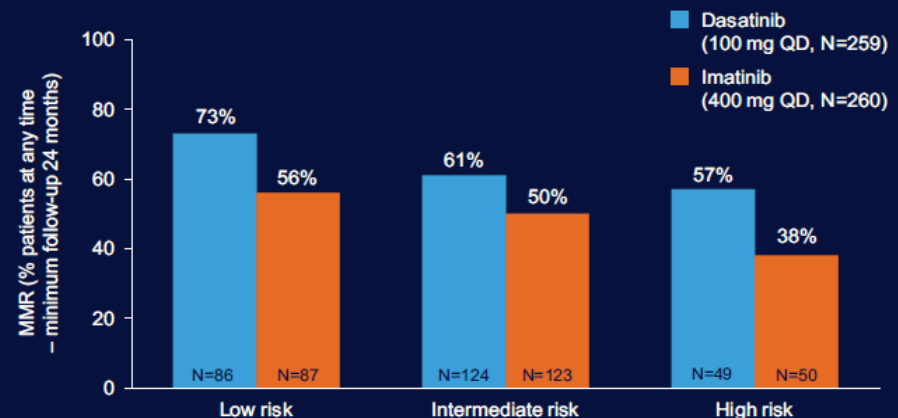
**ENESTnd: Proportion of Patients Achieving MMR by 24 Months Across Sokal Score Groups<sup>1</sup>**



MMR = major molecular response

<sup>1</sup>Kantarjian HM, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomized ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841–51.

**DASISION: Proportion of Patients Achieving MMR at Any Time Across Hasford Score Groups (Minimum 24 Months)<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Kantarjian HM, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119:1123–29.

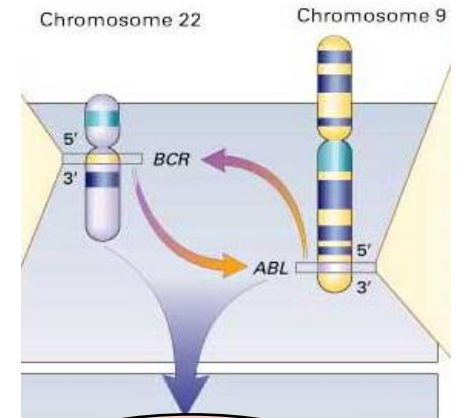
**Συμπέρασμα:** Τα αναγνωρισμένα προγνωστικά scores για την ΧΜΛ (Sokal, Hasford, EUTOS, EBMT) ακόμα και όσα δημιουργήθηκαν πριν από την εισαγωγή των TKIs έχουν προγνωστική αξία και θα πρέπει να αξιολογούνται στην διάγνωση της νόσου, σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ



# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

■ Η ιστορία της ΧΜΛ αποδεικνύει ότι η κλινική παρατήρηση και εξέταση την οριοθέτησε ως ξεχωριστή μορφή λευχαιμίας.

■ Η συστηματική μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών που αναγνωρίζονταν με κλινικά κριτήρια, οδήγησε στην ανεύρεση του πρώτου ογκολογικού δείκτη, του χρωματοσώματος Φιλαδέλφεια [t(9;22)].



**BCR-ABL  
πρωτεΐνη**

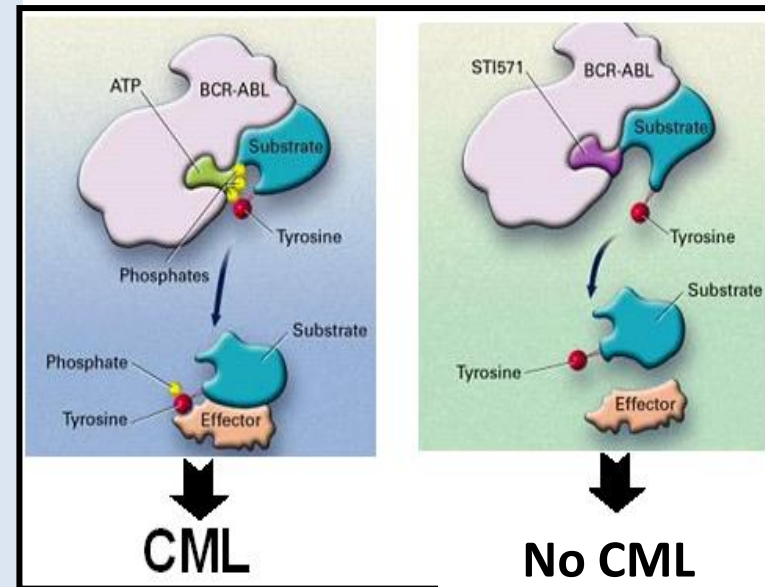
**Διαβιβ. Παράγ.**

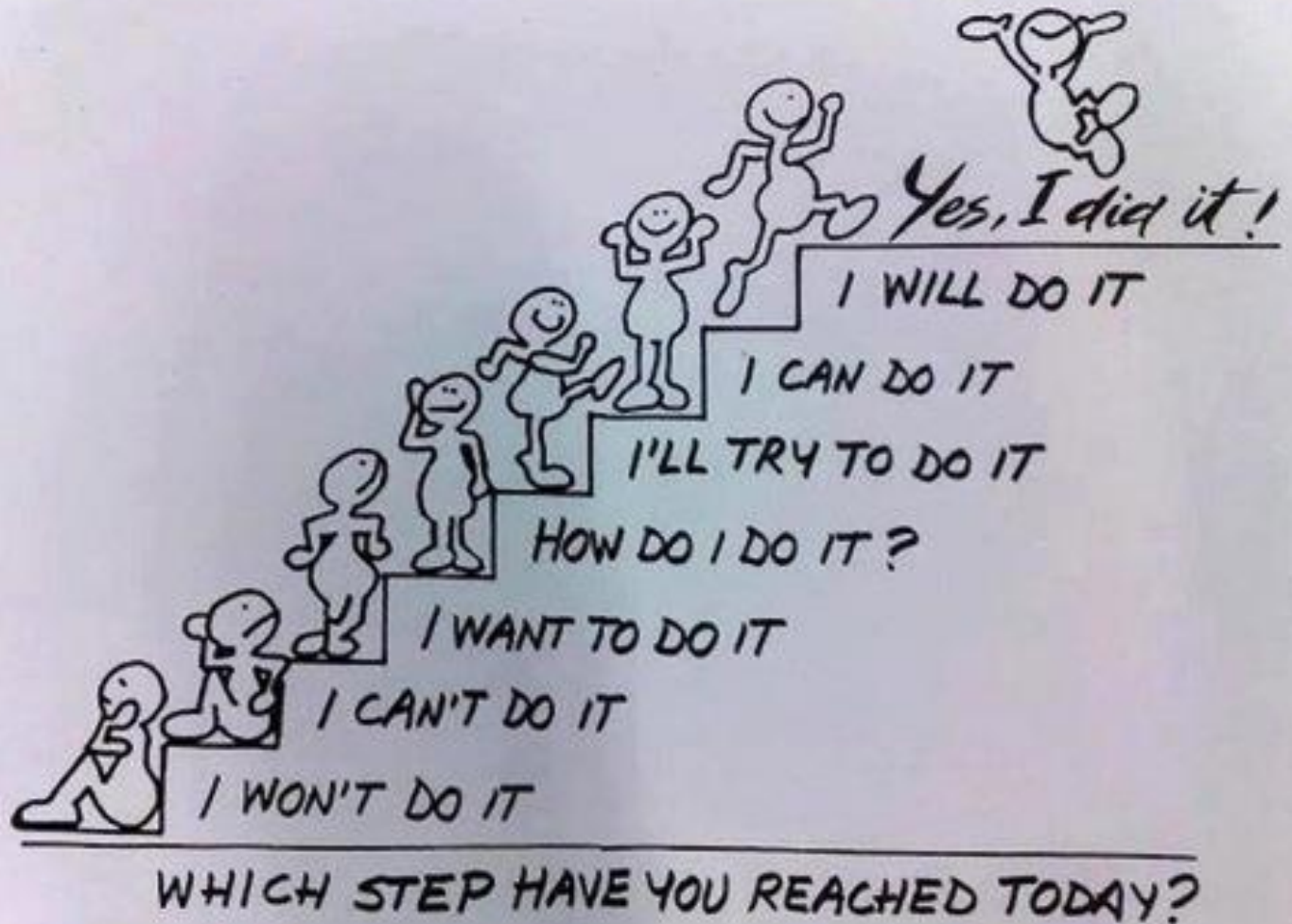
**πυρήνας**

**Αναστολή απόπτωσης**

# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- Η εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας επέτρεψε την εξεύρεση της πρώτης στοχευμένης θεραπείας που άλλαξε ριζικά τη φυσική εξέλιξη της νόσου
- και έθεσε τις προϋποθέσεις για την εύρεση νέων φαρμάκων που αποβλέπουν όχι πλέον στη μακρά ύφεση αλλά την ίαση του κακοήθους αυτού αιματολογικού νοσήματος.





..... καλή επιτυχία στις εξετάσεις σας!