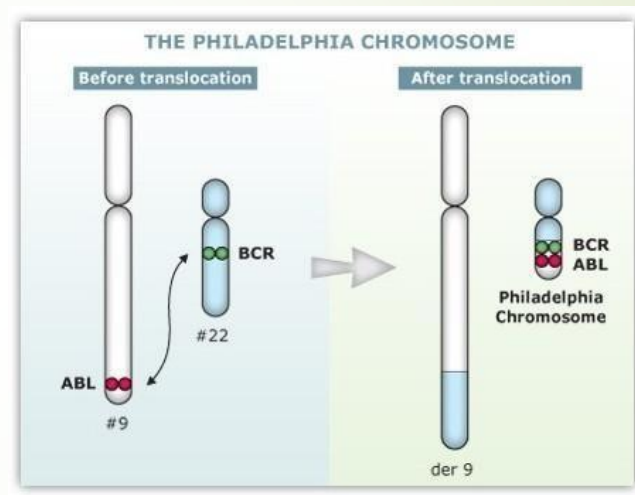
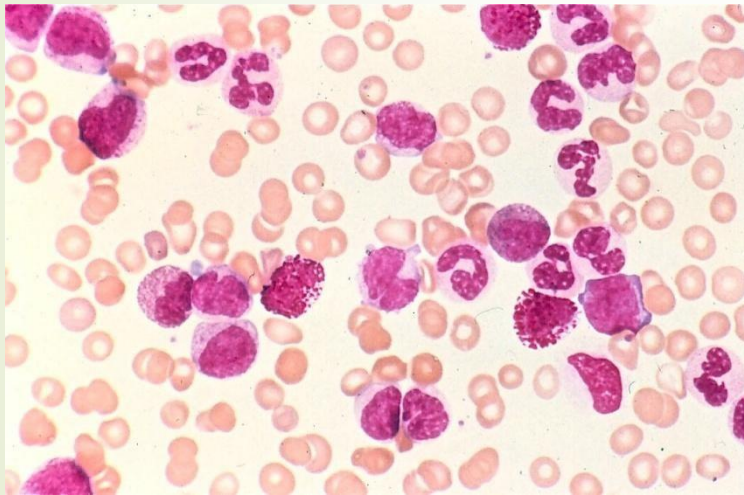


ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΙΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας 2021



Βασίλειος Λάζαρης

Αιματολόγος

Αλεξάνδρα Κουράκλη –Συμεωνίδου

Αιματολόγος –Διευθύντρια ΕΣΥ

Αιματολογικό Τμήμα Παθολ. Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών



Rudolf Virchow



To 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».**

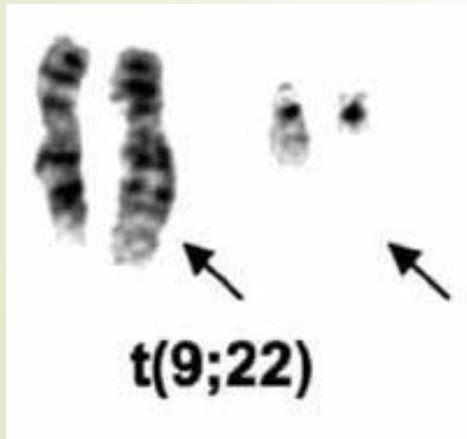
Ενώ ο Bennet νόμιζε ότι ο ασθενής του είχε λοίμωξη, ο **Virchow υποπτεύθηκε** ότι η ασθενής του έπασχε από **«νεοπλασματική νόσο»** που γρήγορα ονόμασε *weisses Blut* = **λευκό αίμα**



Το 1960, ο **Peter Nowell** με τον **David Hungerford** ανακάλυψαν στη Φιλαδέλφεια 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 (Ph)**, από την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε.

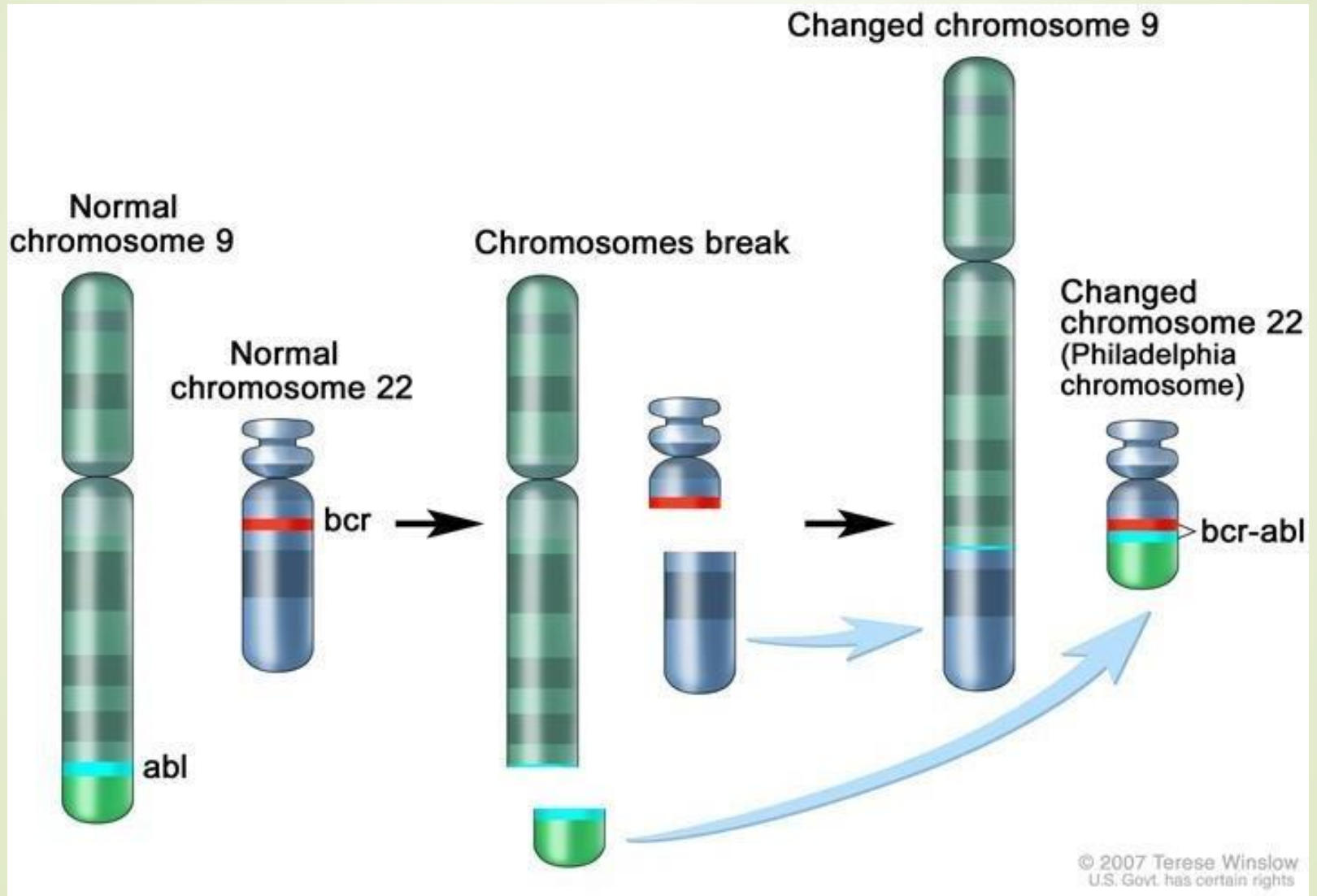
Το 1972, η **Janet Rowley** επιβεβαίωσε την ύπαρξη του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και αποκάλυψε τη σύστασή του, ως το αποτέλεσμα **αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22** **t(9;22)(q34;q11)**.



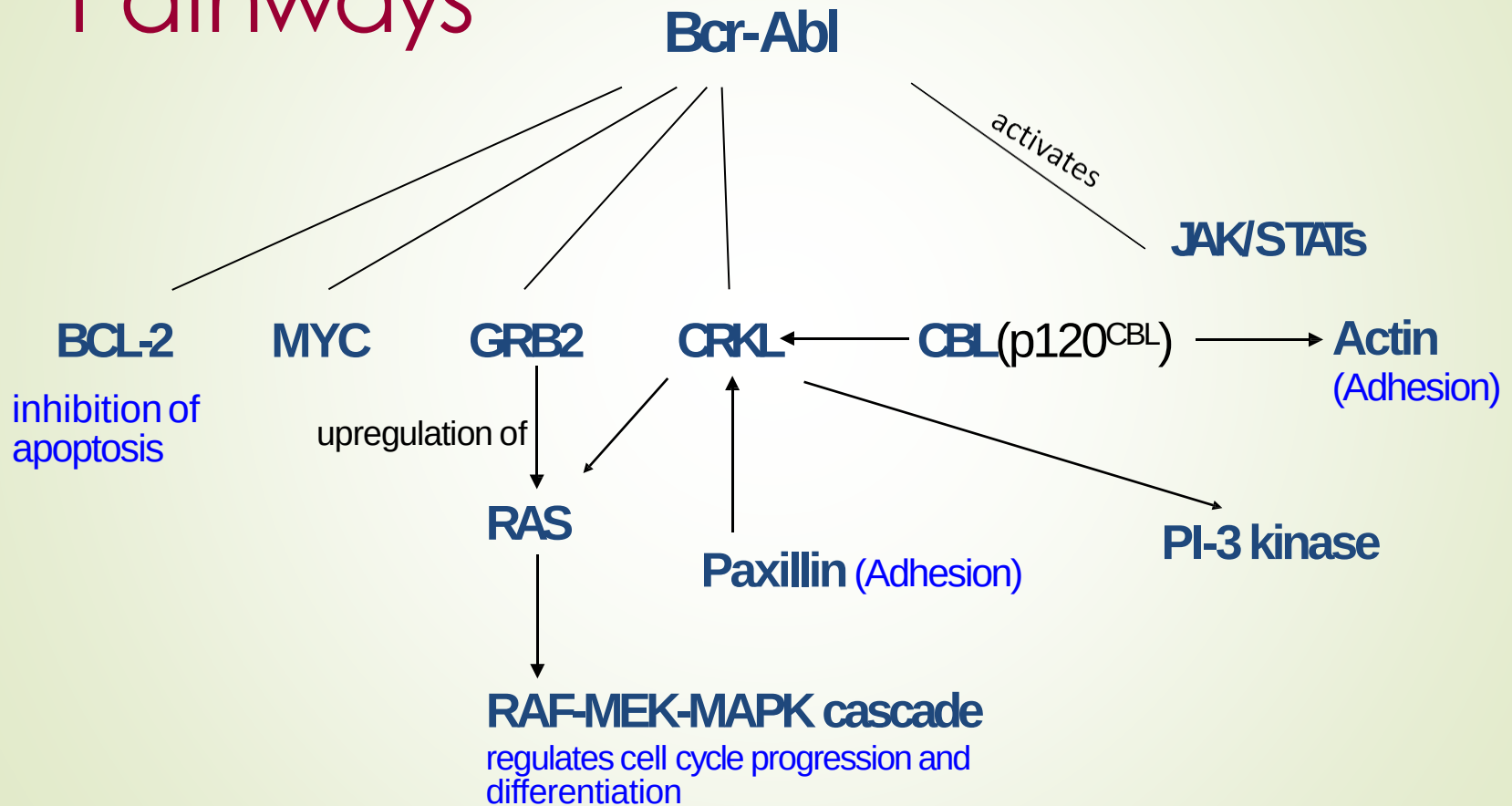
Ιστορικό κατανόησης της παθογένειας της νόσου

- Το **1982** χαρτογραφήθηκε το ανθρώπινο ομόλογο του **v-abl (ABL)** και καταδείχθηκε η συμμετοχή του στην αντιμετάθεση $t(9;22)(q34;q11)$
- Το **1984** ταυτοποιήθηκε το σημείο θραύσης στο χρωμόσωμα 22 σε μια περιοχή που ονομάστηκε **'breakpoint cluster region (bcr)**
- Το **1985** αποδείχθηκε ότι **η παθολογική πρωτεΐνη ABL** στη ΧΜΛ έχει αυξημένη **δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης**
- Το **1987-1988** αποδείχθηκε η **ογκογόνος ιδιότητα** της $p^{210-BCR-ABL}$ σε μυελό των οστών ποντικών και σε κυτταρικές σειρές.
- Το **1989-1990** 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

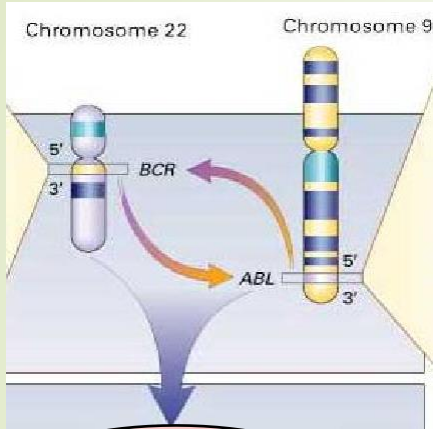


Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ

Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (STI571-Imatinib-Glivec)

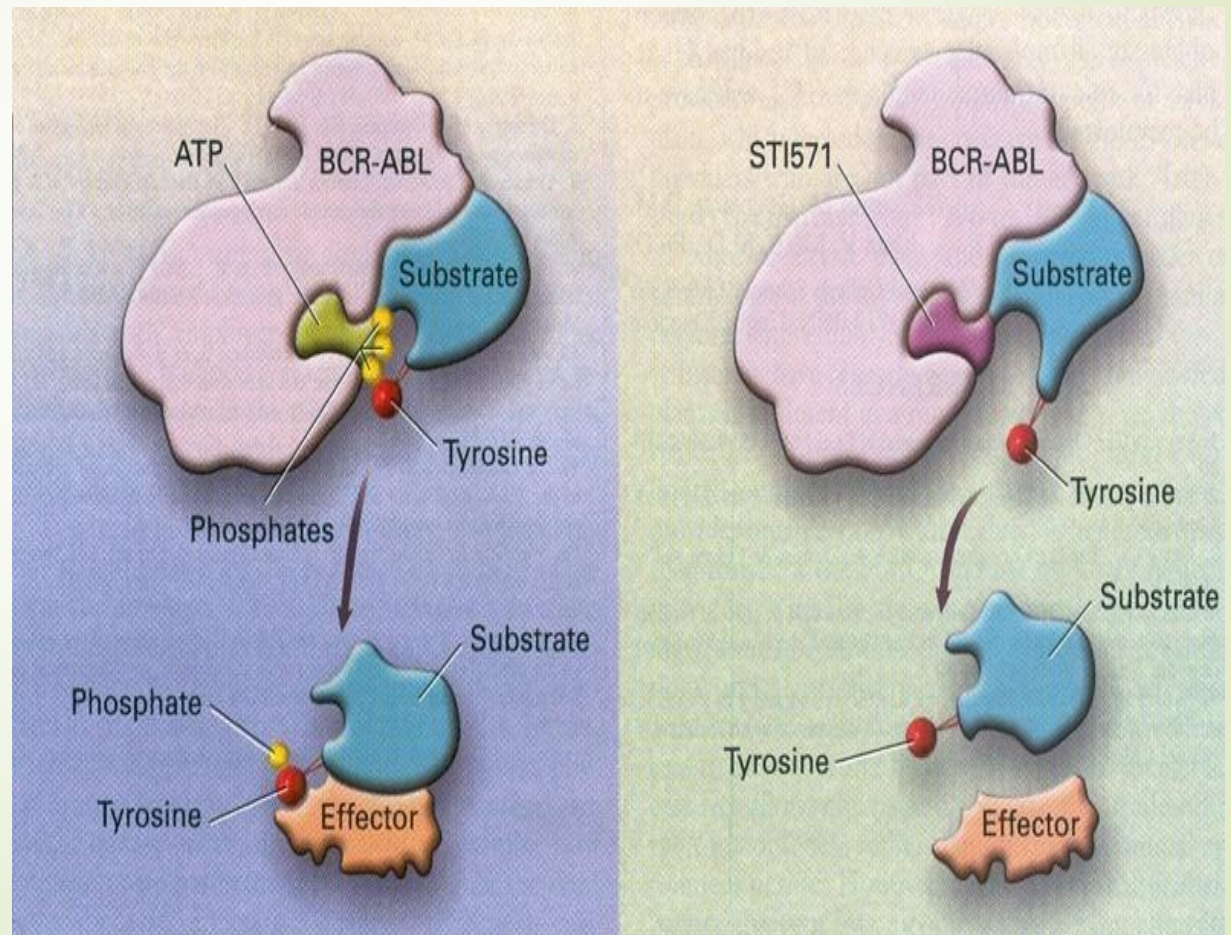


**BCR-ABL
πρωτεΐνη**

Διαβιβ. Παράγ.

πυρήνας

Αναστολή απόπτωσης

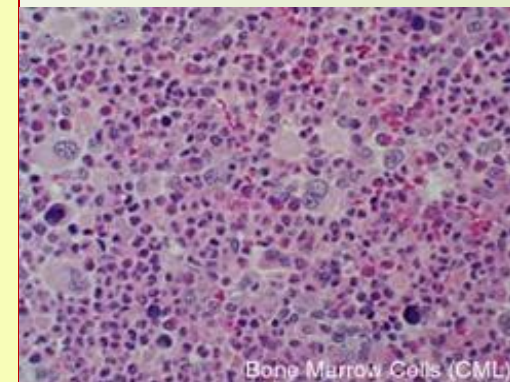
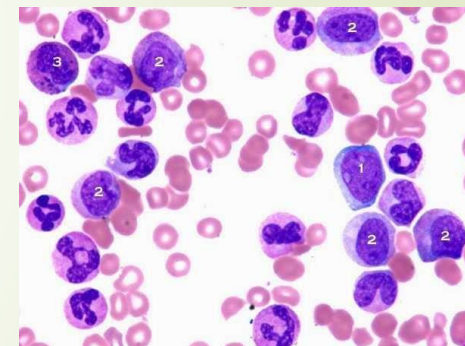


ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

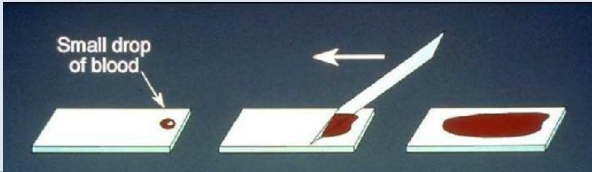
- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα -15% όλων των λευχαιμιών
- 1-2 νέες περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3-1,5/1
- Η **επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)**
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό 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
- Ουδετεροφιλία με παρουσία άωρων μορφών της μυελικής σειράς
- ± Απόλυτη βασεοφιλία
- **Θρομβοκυττάρωση** στο 40-60%
- Βλαστικά κύτταρα $<2\%$ των λευκών
- **Υπερκυτταρικός μυελός** (βλαστικά κύτταρα $<5\%$, υπερπλασία όλων των σειρών)
- Ήπια ή καθόλου αναιμία
- Σπληνομεγαλία
- Χρωμόσωμα Ph(+): 95%
- Bcr/abl (+): 100% (εξ ορισμού)



Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης



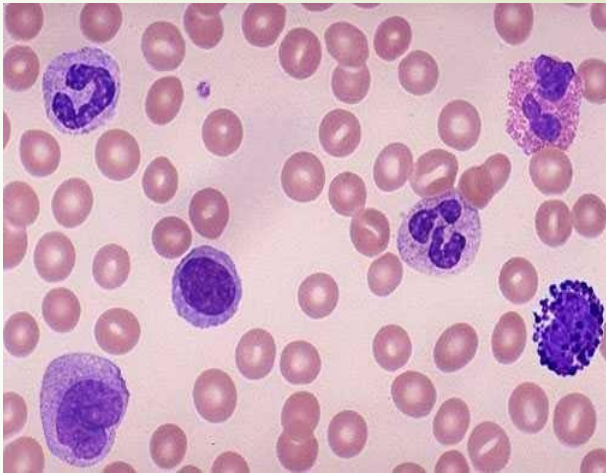
οξεία λευχαιμία



χρόνια μυελογενής λευχαιμία



φυσιολογικό ή λοίμωξη



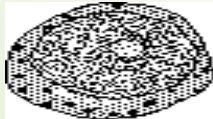
"Μονότονη εικόνα"

"πολύχρωμη εικόνα"

μυελοβλάστη



προμυελοκύτταρο



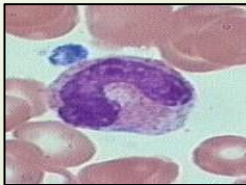
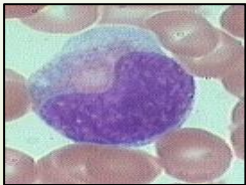
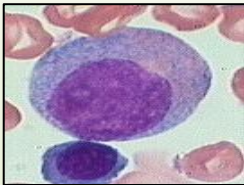
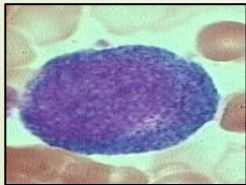
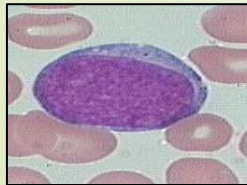
μυελοκύτταρο μεταμυελοκύτταρο



ραβδοπύρηνο



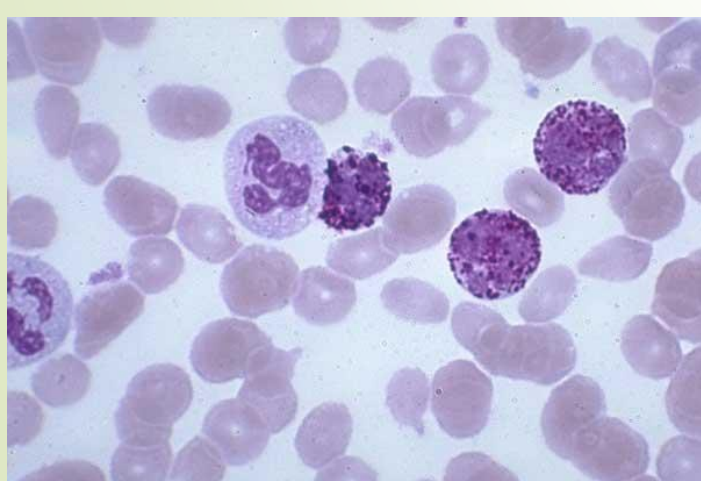
πολυμορφοπύρηνο



ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

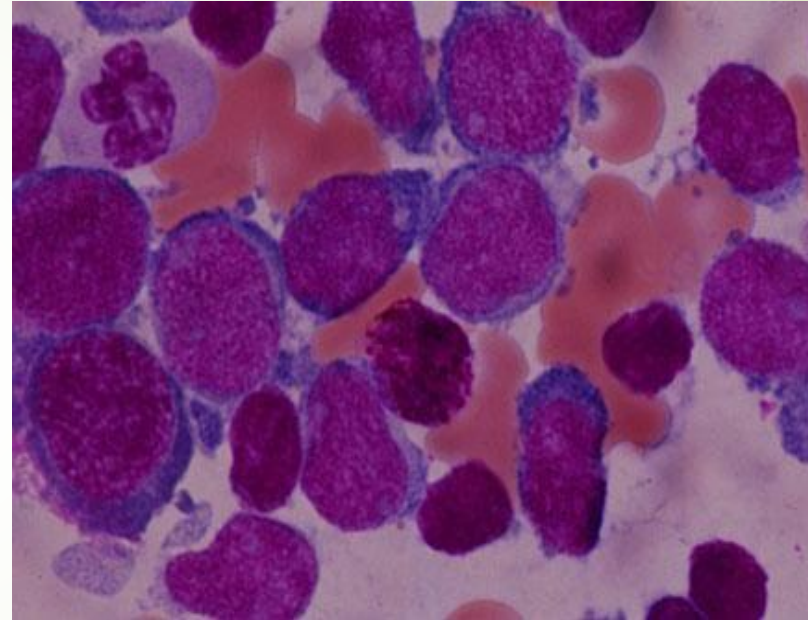
- Πυρετός
- Εφιδρώσεις
- Απώλεια βάρους
- Ανθεκτική σπληνομεγαλία
- Οστικά άλγη

- **Βλάστες 10-19%** (στο αίμα ή στο μυελό)
- παρουσία $\geq 20\%$ βασεόφιλων στο αίμα
- 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**



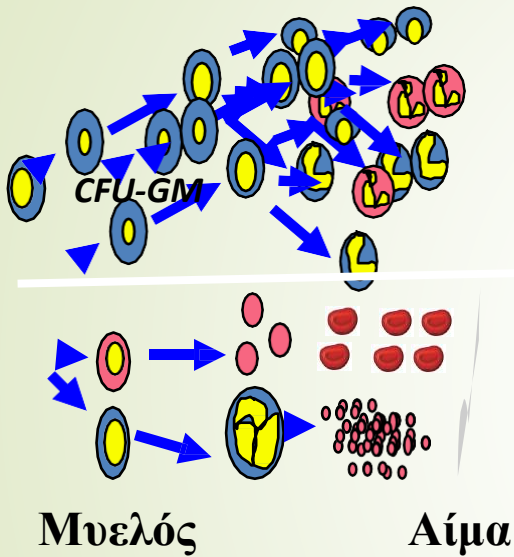
ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- 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

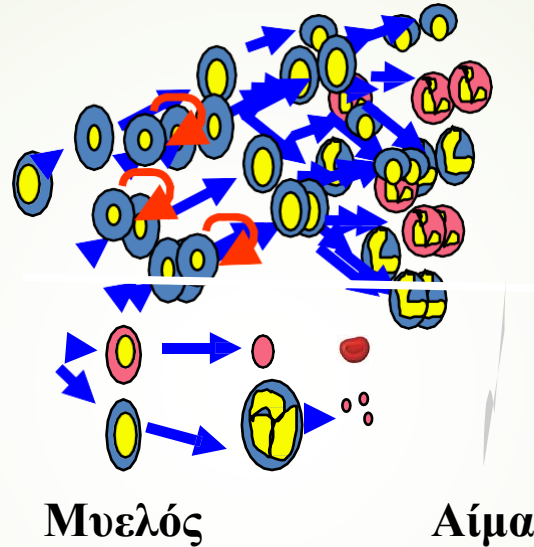


Φάσεις της νόσου

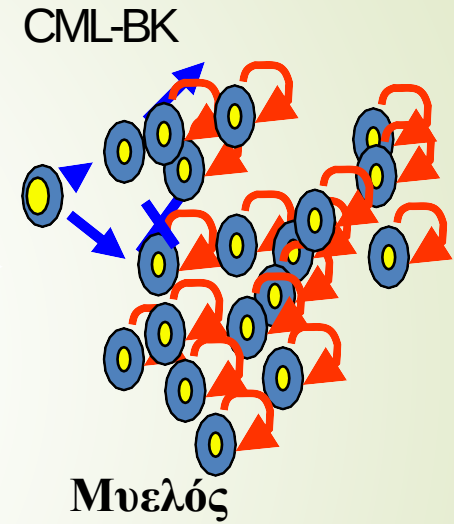
Χρόνια Φάση



Επιταχυνόμενη Φάση



Βλαστική κρίση



4 - 6 χρόνια

μέχρι 12 μήνες

t(9;22)

+ μεταλλάξεις

+ μεταλλάξεις

βλάστες < 5%

Βλάστες 10-20%

βλάστες > 20%

Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση ↑

μυελικοί 70%

Βασεοφιλία

Βασεοφιλία > 20%

λεμφικοί 20%

Θρομβοκυττάρωση

Θρομβοπενία

μικτοί 10%

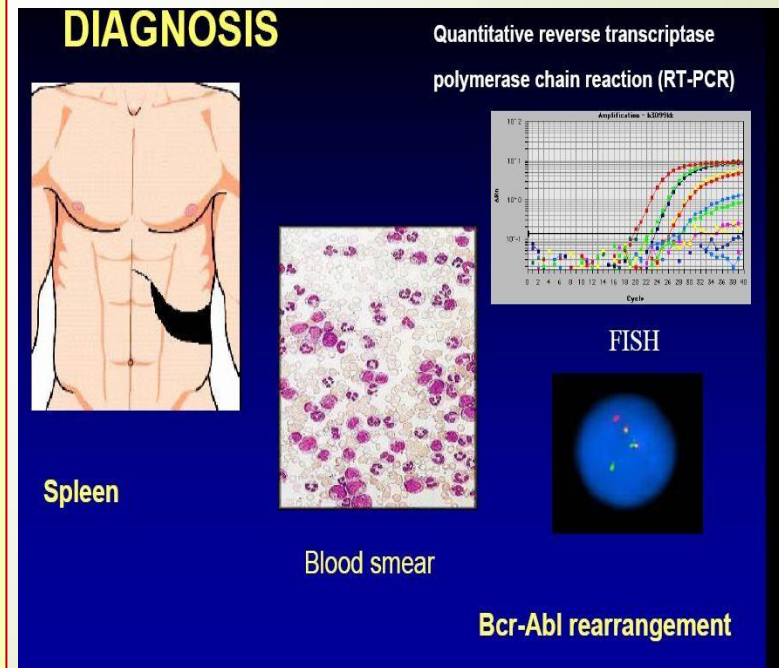
Σπληνομεγαλία

Σπληνομεγαλία ↑

κακουχία ↑

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

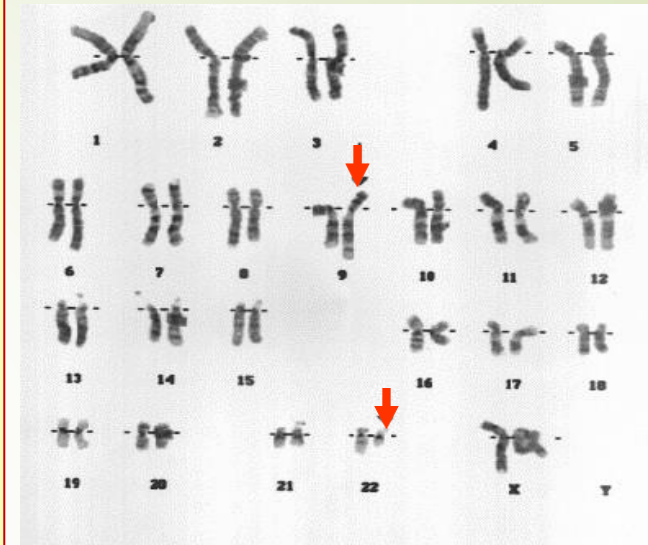
- Ιστορικό, φυσική εξέταση
- Εκτίμηση **μεγέθους σπληνός** (με υπερήχους)
- **Μορφολογία περιφερικού αίματος**
- **LAP score** (ιστορική αξία)
- Αναρρόφηση μυελού και οστεομυελική βιοψία
- **Κυταρογενετική ανάλυση** (κλασσική και FISH)
- **Μοριακή ανάλυση ολικού RNA κυττάρων** (PCR για bcr-abl)



Διάγνωση ΧΜΛ: κυτταρογενετική-μοριακή

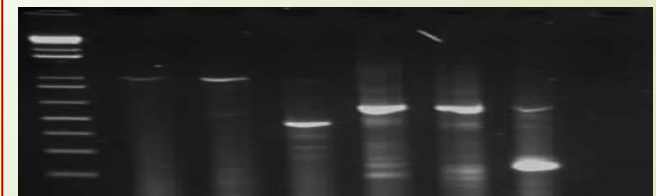
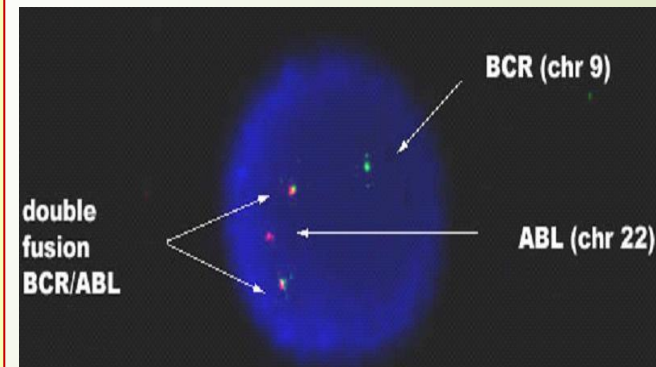
Κλασσική κυτταρογενετική:

- : 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, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
 - : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας



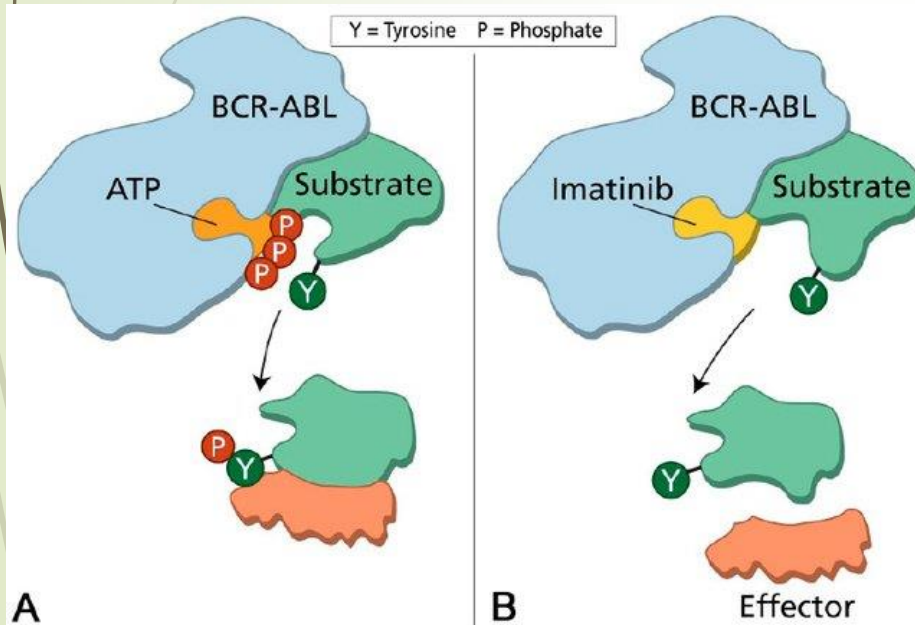
Θεραπεία της ΧΜΛ

ΥΦΕΣΗ

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

1^ης γενιάς αναστολέας της bcr-abl κινάσης

■ Imatinib (GLIVEC)



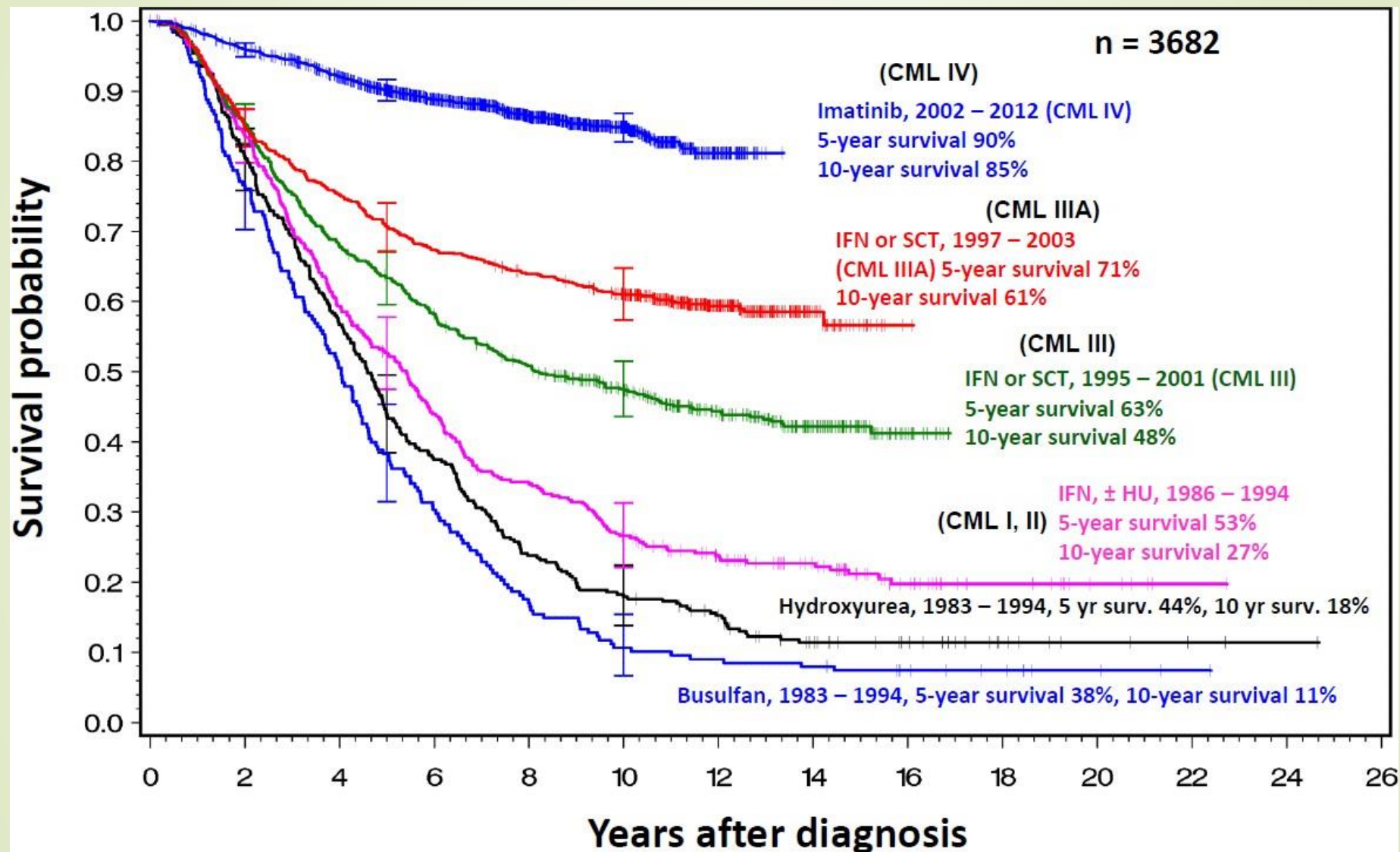
MAY 28, 2001

TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLIVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

www.time.com/time AOL Keyword: TIME



ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ (TKI-Tyrosine Kinase Inhibitor)

DASATINIB (SPRYCEL)

NILOTINIB (TASIGNA)

BOSUTINIB (BOSULIF)

TKI 2^{ης} γενιάς

PONATINIB (ICLUSIG)

TKI 3^{ης} γενιάς

Ανταπόκριση στη θεραπεία της ΧΜΛ

αιματολογική ύφεση = φυσιολ. αριθμός λευκών

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

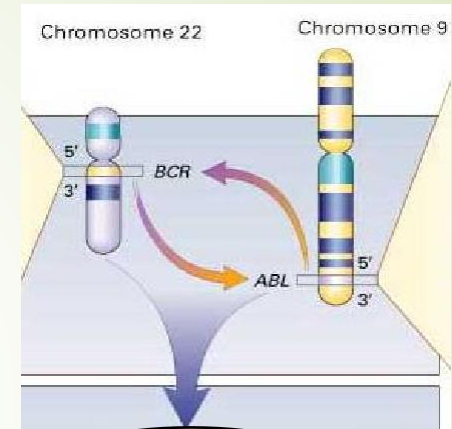
μοριακή ύφεση = + εξάλειψη του Ph⁺ Χρ. κλώνου
(έλεγχος με μοριακές μεθόδους)

ίαση = μοριακή ύφεση > 5 χρόνια

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ Ι.

■ 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 χρωματισώματος Φιλαδέλφεια [t(9;22)]**.



**BCR-ABL
πρωτεΐνη**

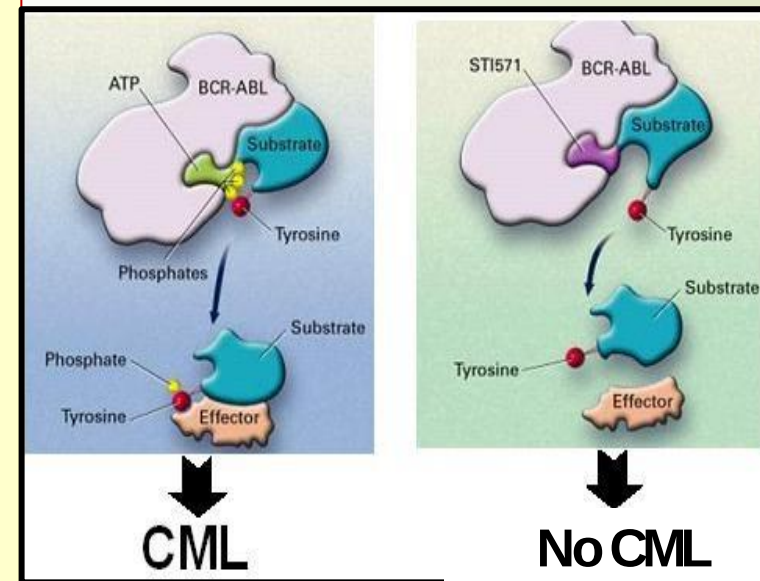
Διαβιβ. Παράγ.

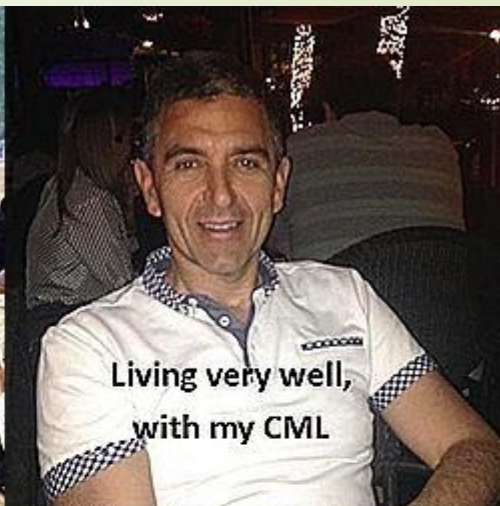
πυρήνας

Αναστολή απόπτωσης

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ II.

- 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.





.....σας ευχαριστώ πολύ!