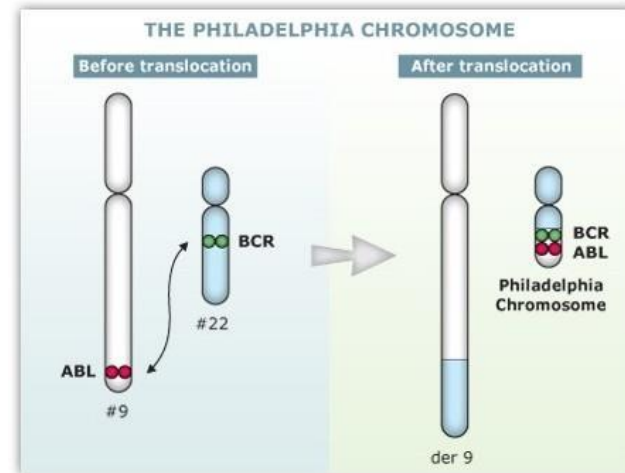
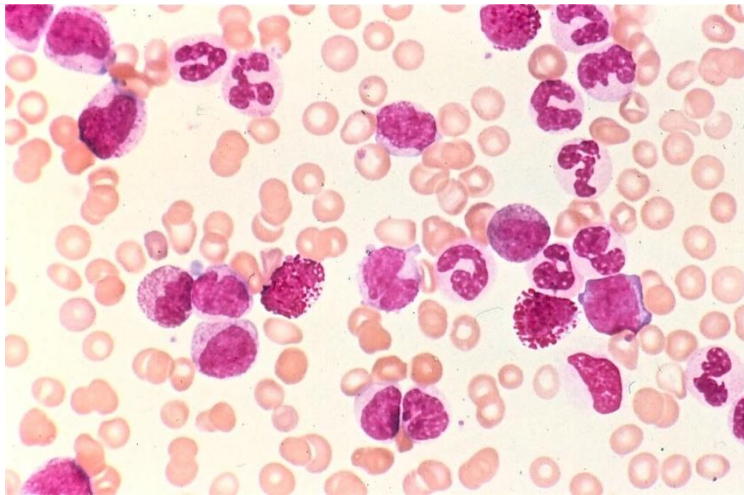


ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας 2021



Αλεξάνδρα Κουράκλη – Συμεωνίδου

Αιματολόγος – Διευθύντρια ΕΣΥ

Αιματολογικό Τμήμα Παθολ. Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών



Rudolf Virchow



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 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**

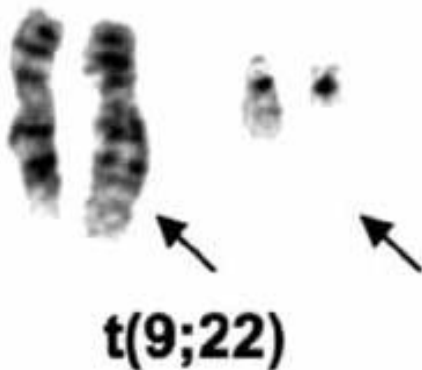




Το 1960, ο **Peter Nowell** με τον **David Hungerford** ανακάλυψαν στη Φιλαδέλφεια ένα «**αφύσικα μικρό χρωμόσωμα** που έμοιαζε με το χρωμόσωμα Υ, σε δύο άντρες ασθενείς με **ΧΜΛ**» και στη συνέχεια περιέγραψαν τη συστηματική παρουσία του ανώμαλου αυτού χρωμοσώματος σε επτά άλλες τυπικές περιπτώσεις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

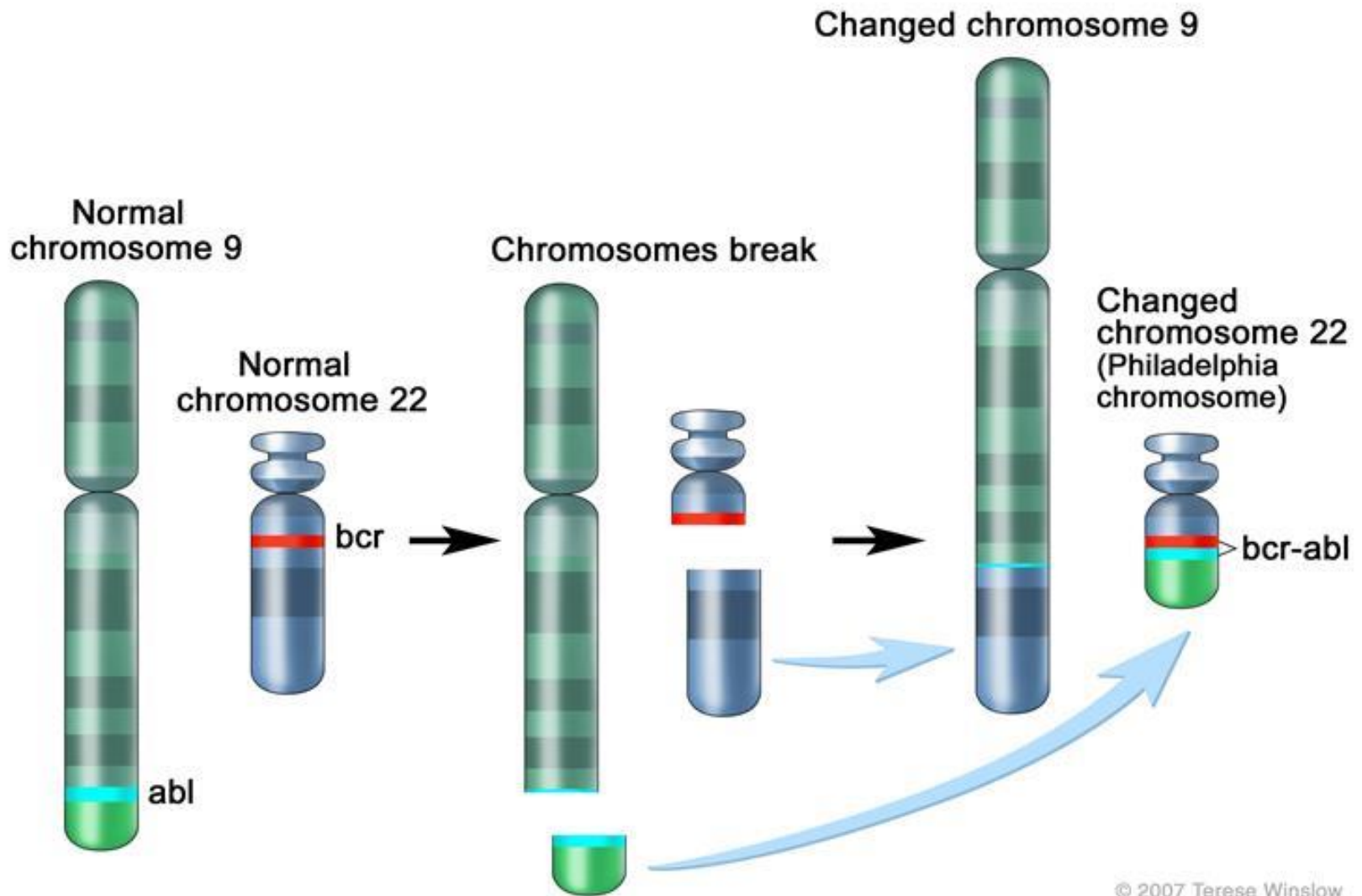
Το 1972, η **Janet Rowley** επιβεβαίωσε την ύπαρξη του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και αποκάλυψε τη σύστασή του, ως το αποτέλεσμα **αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22** **t(9;22)(q34;q11)**.



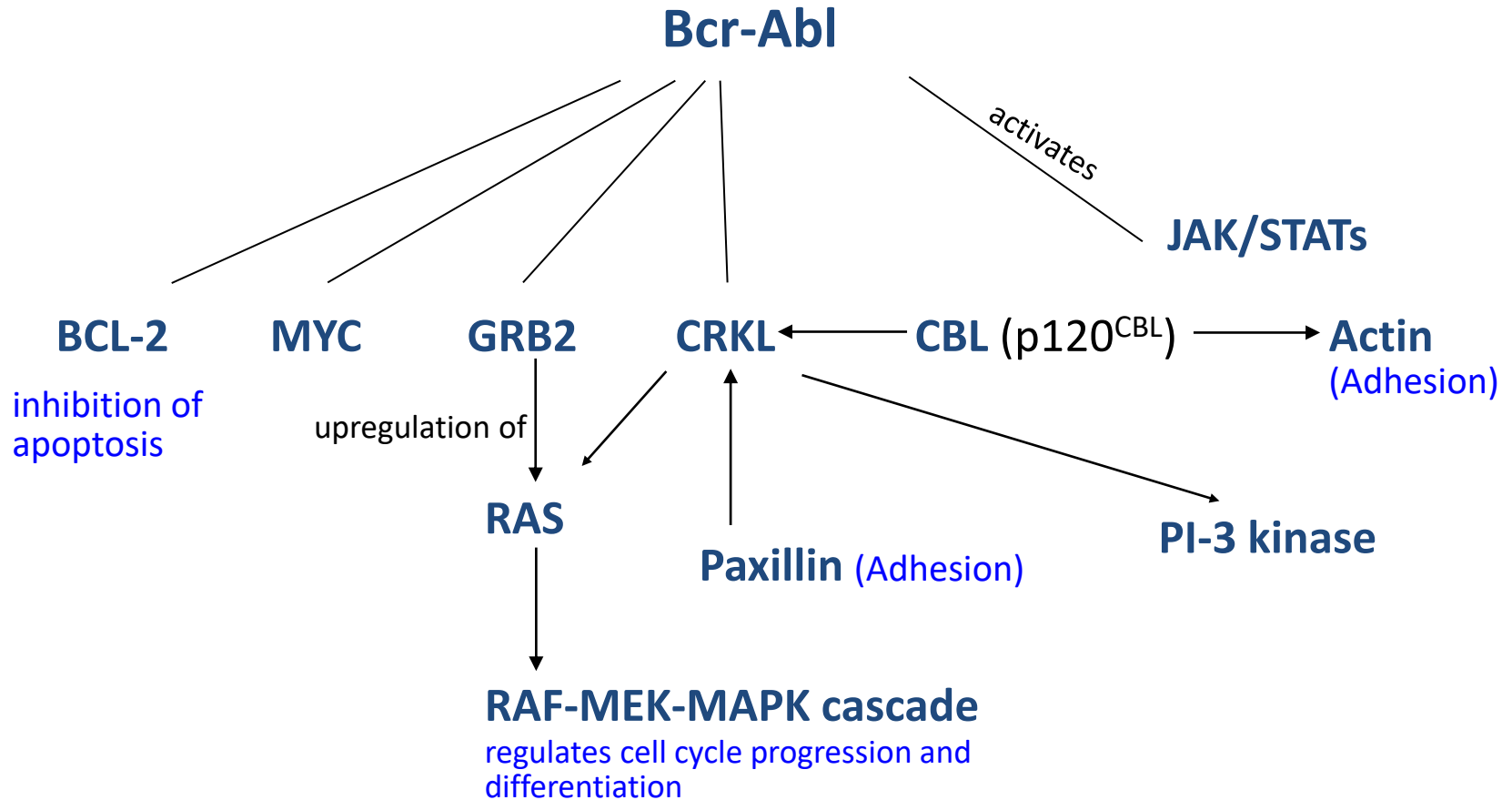
Ιστορικό κατανόησης της παθογένειας της νόσου

- 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 $p^{210\text{-BCR-ABL}}$ 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

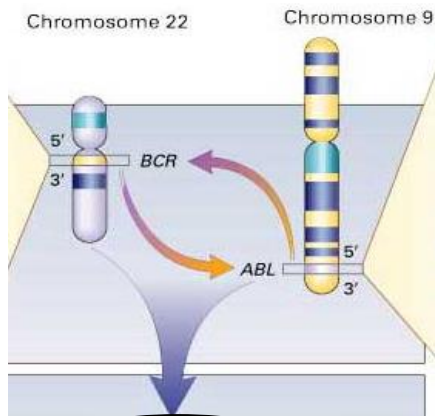


Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ

Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (STI571-Imatinib-Glivec)

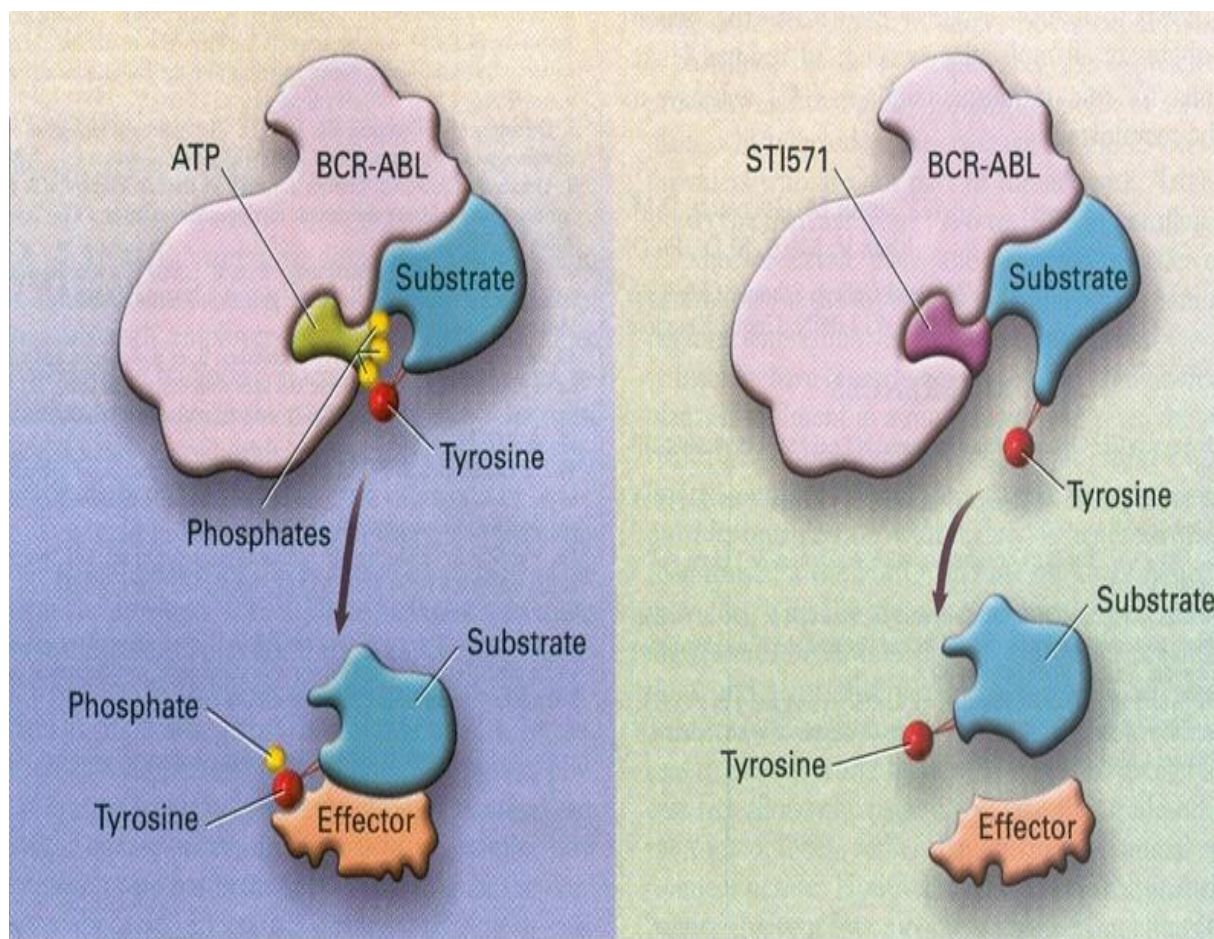


**BCR-ABL
πρωτεΐνη**

Διαβιβ. Παράγ.

πυρήνας

Αναστολή απόπτωσης

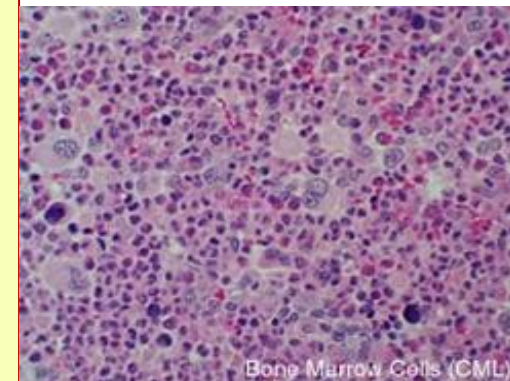
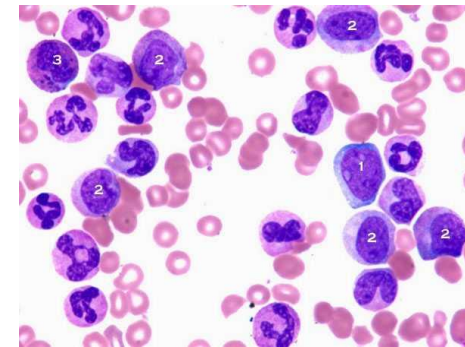


ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

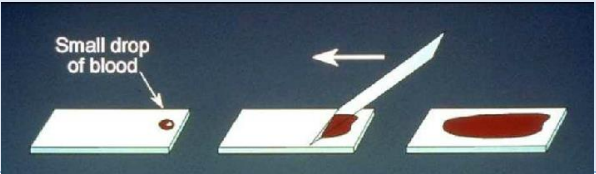
- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα -15% όλων των λευχαιμιών
- 1-2 νέες περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3-1,5/1
- Η **επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)**
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό 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)**



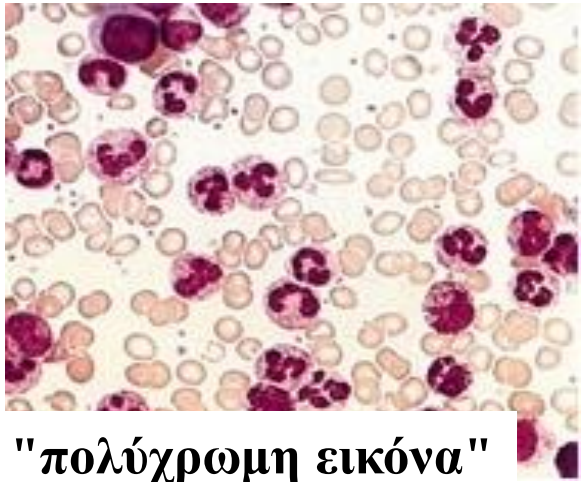
Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης



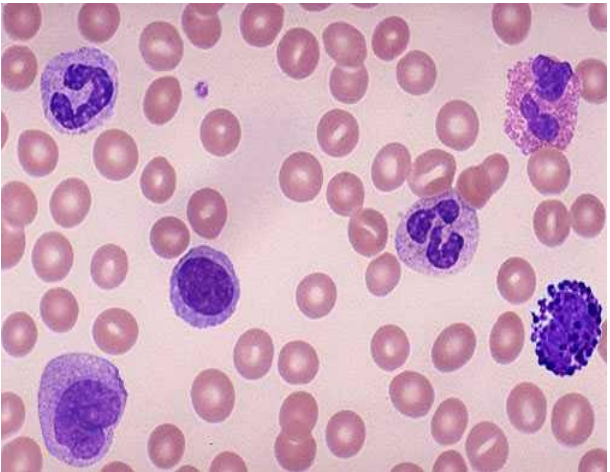
οξεία λευχαιμία



χρόνια μυελογενής λευχαιμία



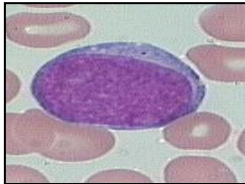
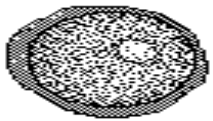
φυσιολογικό ή λοίμωξη



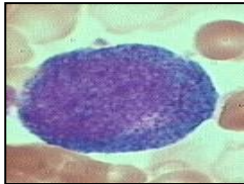
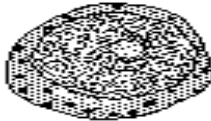
"Μονότονη εικόνα"

"πολύχρωμη εικόνα"

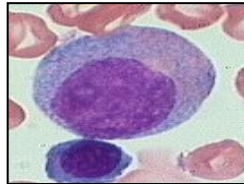
μυελοβλάστη



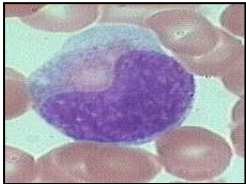
προμυελοκύτταρο



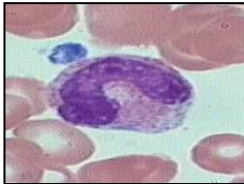
μυελοκύτταρο



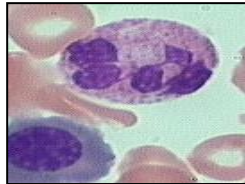
μεταμυελοκύτταρο



ραβδοπύρηνιο



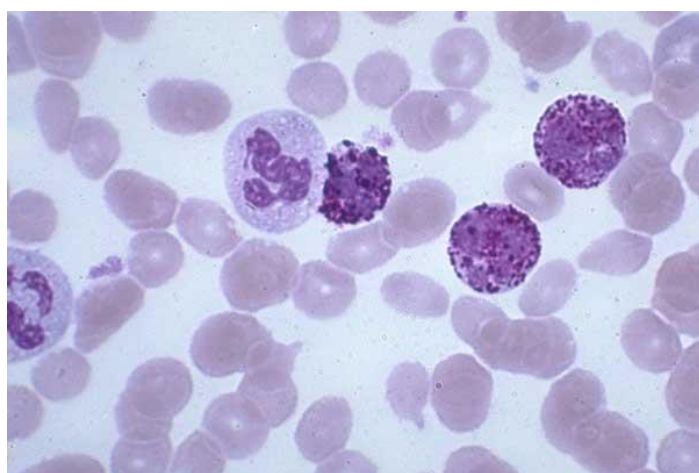
πολυμορφοπύρηνιο



ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

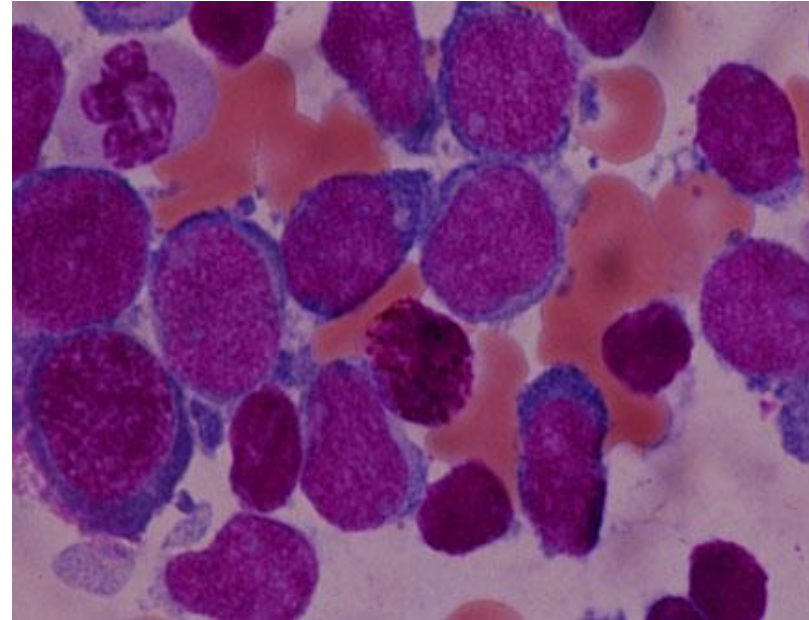
- Πυρετός
- Εφιδρώσεις
- Απώλεια βάρους
- Ανθεκτική σπληνομεγαλία
- Οστικά άλγη

- **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**



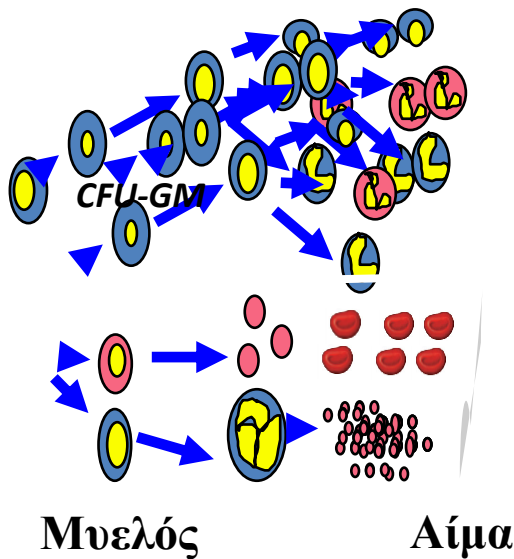
ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- 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

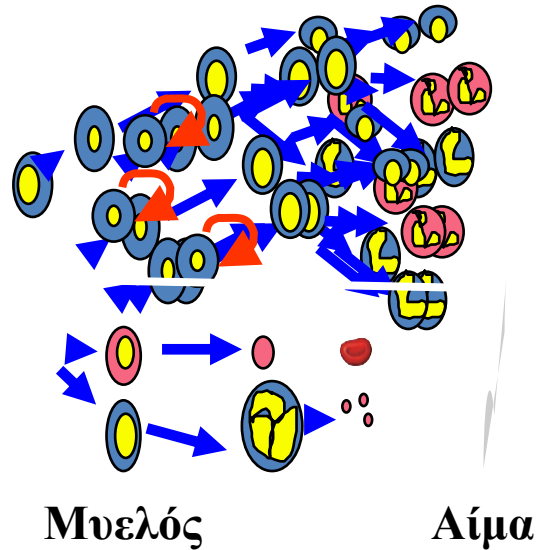


Φάσεις της νόσου

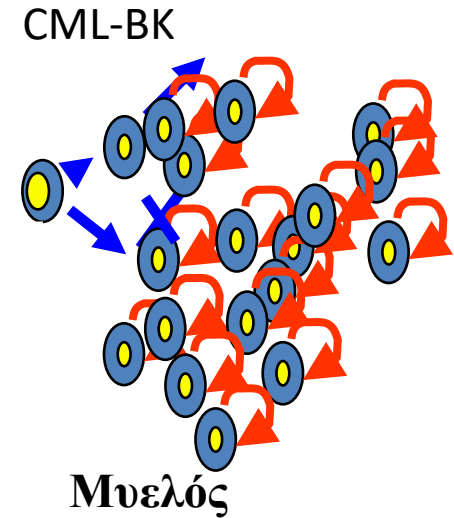
Χρόνια Φάση



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%

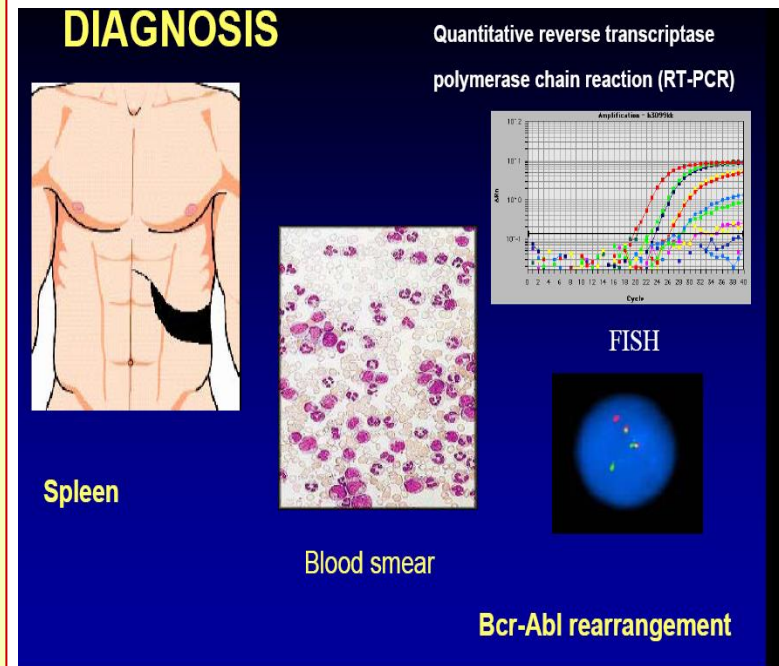
Σπληνομεγαλία

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:

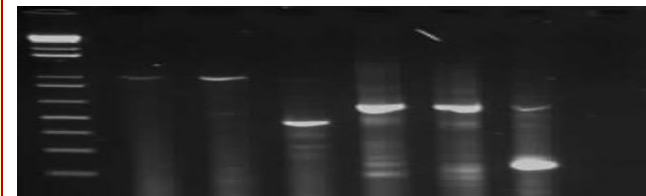
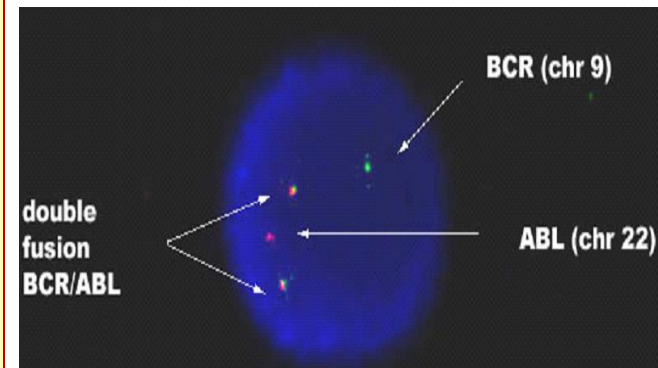
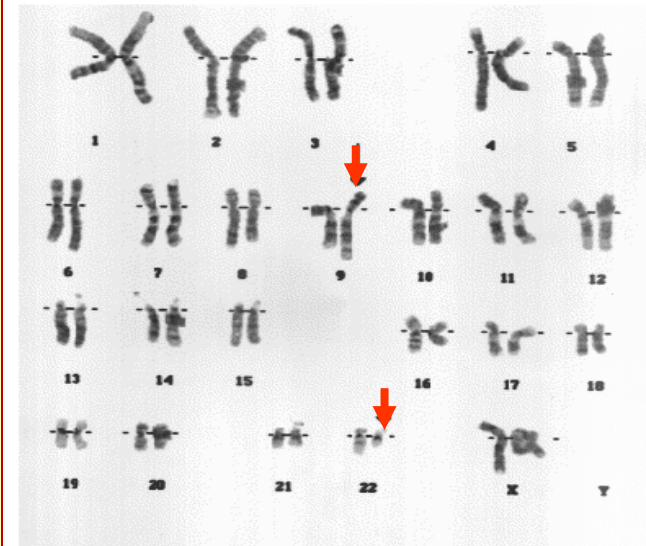
- : χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις
- (-->προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)
- +: ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών

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

<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 & ASCT	99%	75%	<30%	<10%
1990 – Αλλο-SCT θνησιμ:	20-55%	50-72%		
1998 - Μοριακές θεραπείες	96%	82%	54%	????

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)

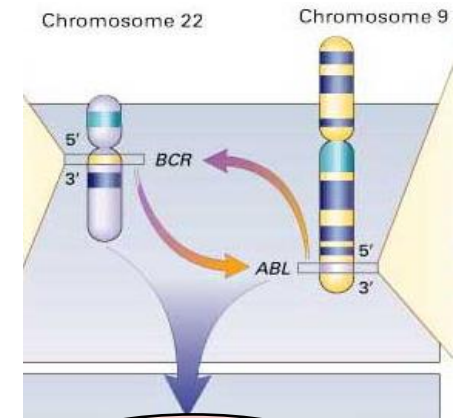
μοριακή ύφεση = + εξάλειψη του Ph⁺ Χρ. κλώνου
(έλεγχος με μοριακές μεθόδους)

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 χρωματοσώματος Φιλαδέλφεια [t(9;22)].**



BCR-ABL
πρωτεΐνη

Διαβιβ. Παράγ.

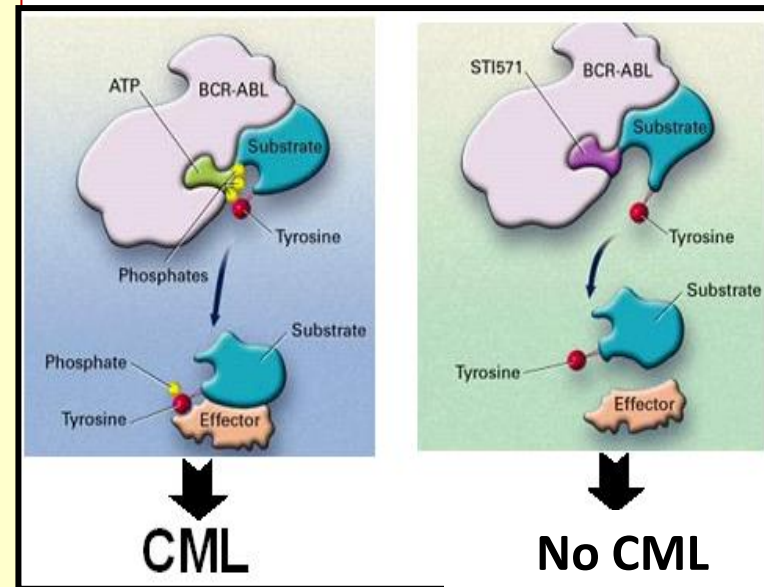
πυρήνας

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.



Διαφάνειες περαιτέρω μελέτης
Back up slides

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 **υδροξυουρία**, 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) απετέλεσε 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**.

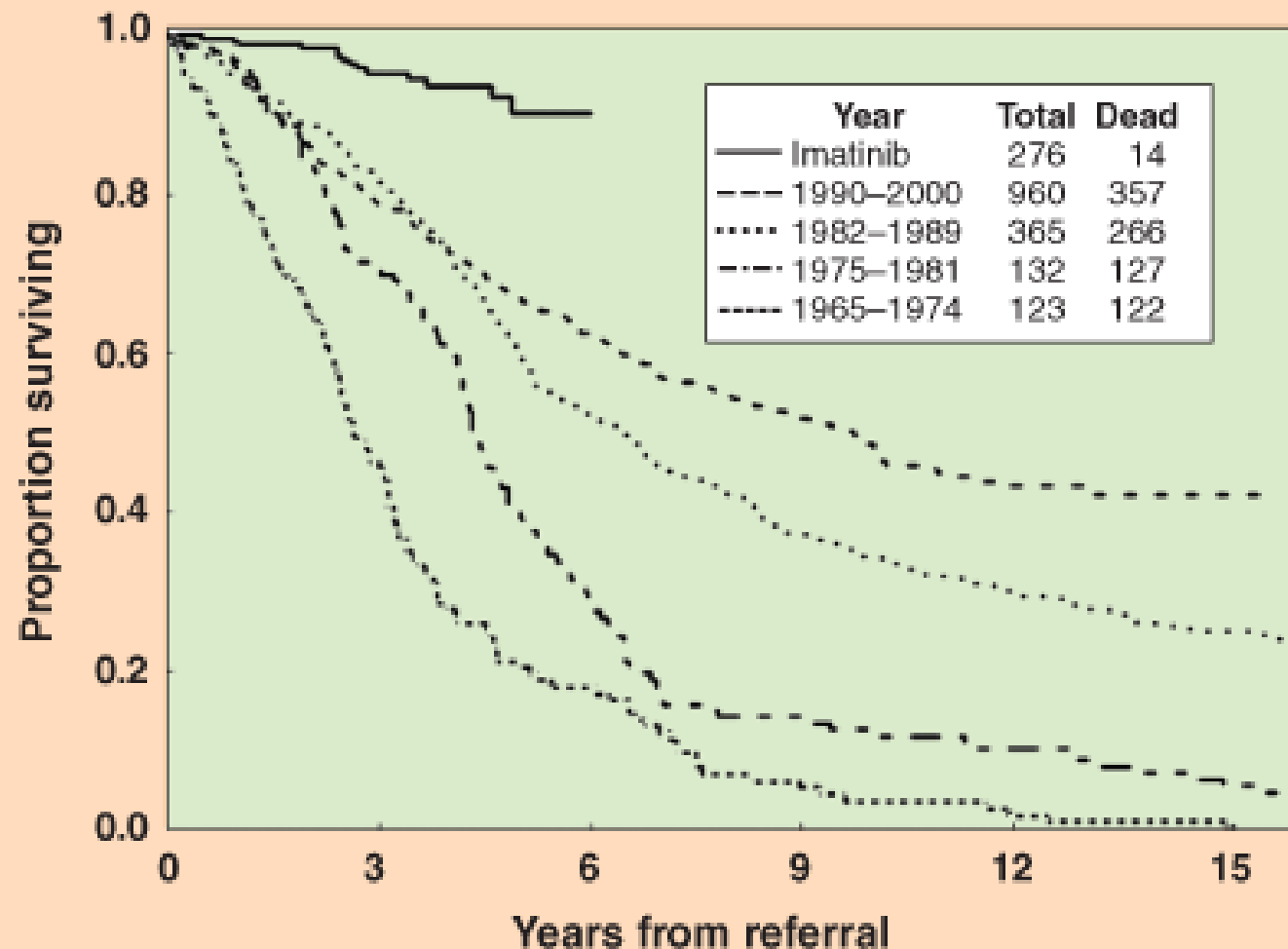
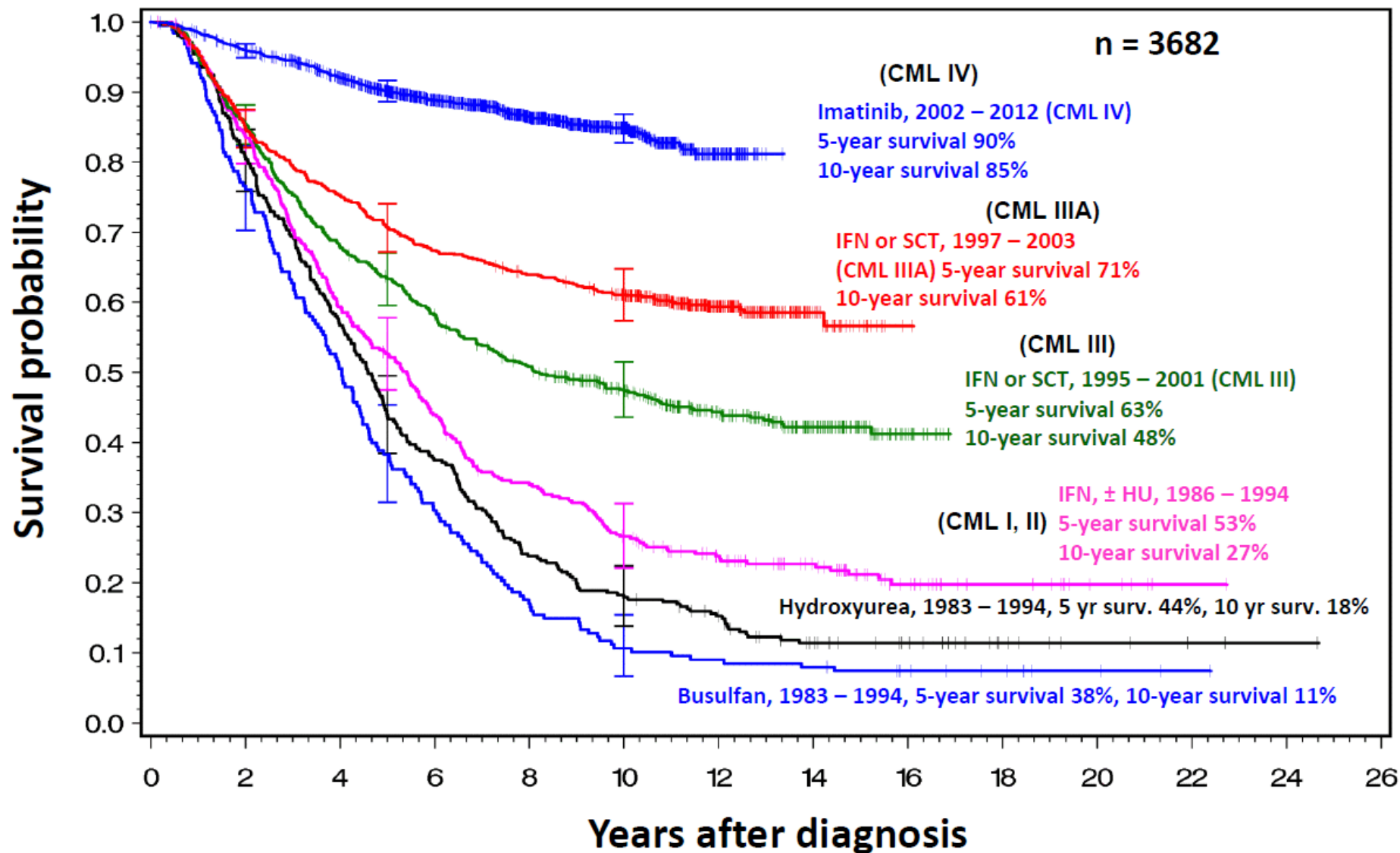
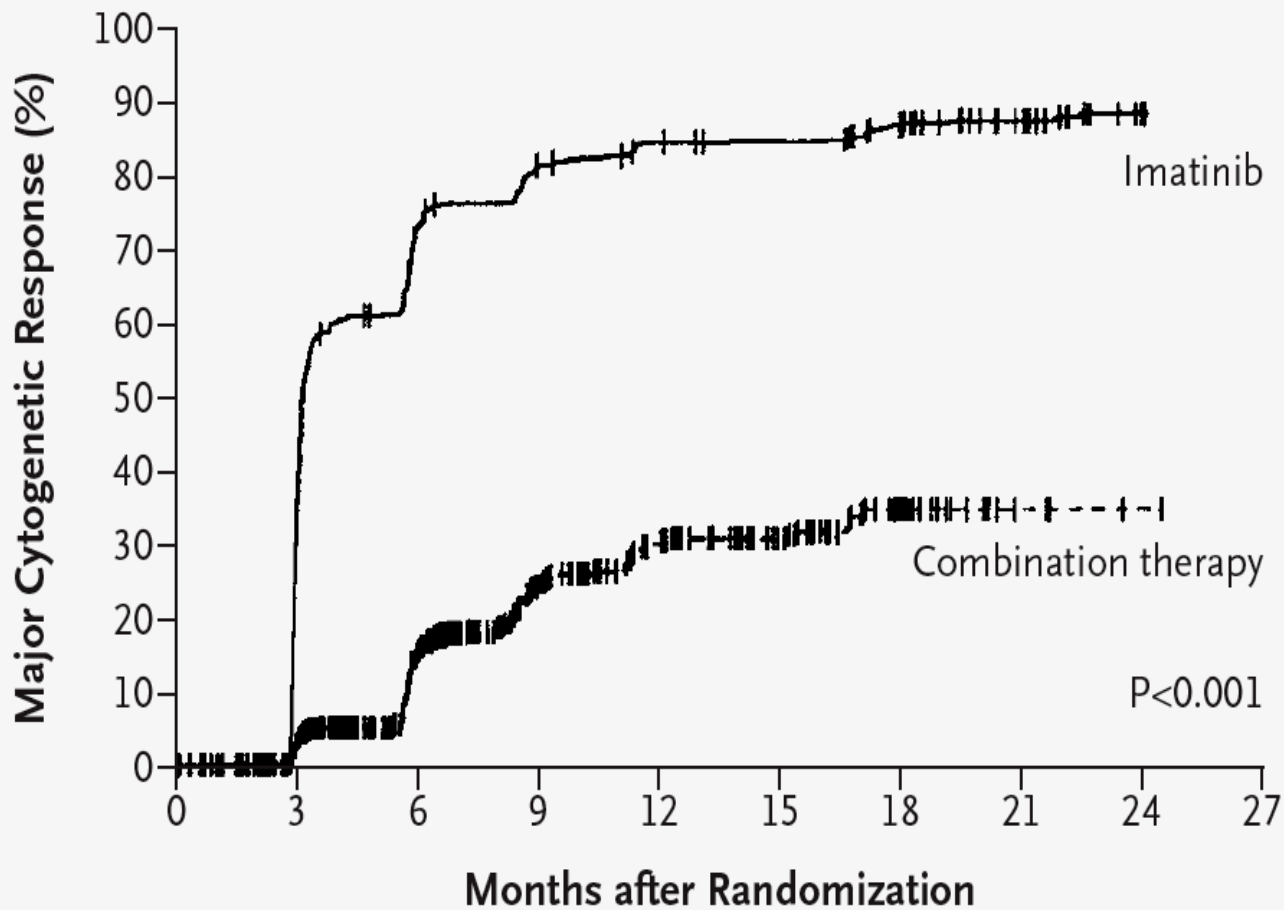


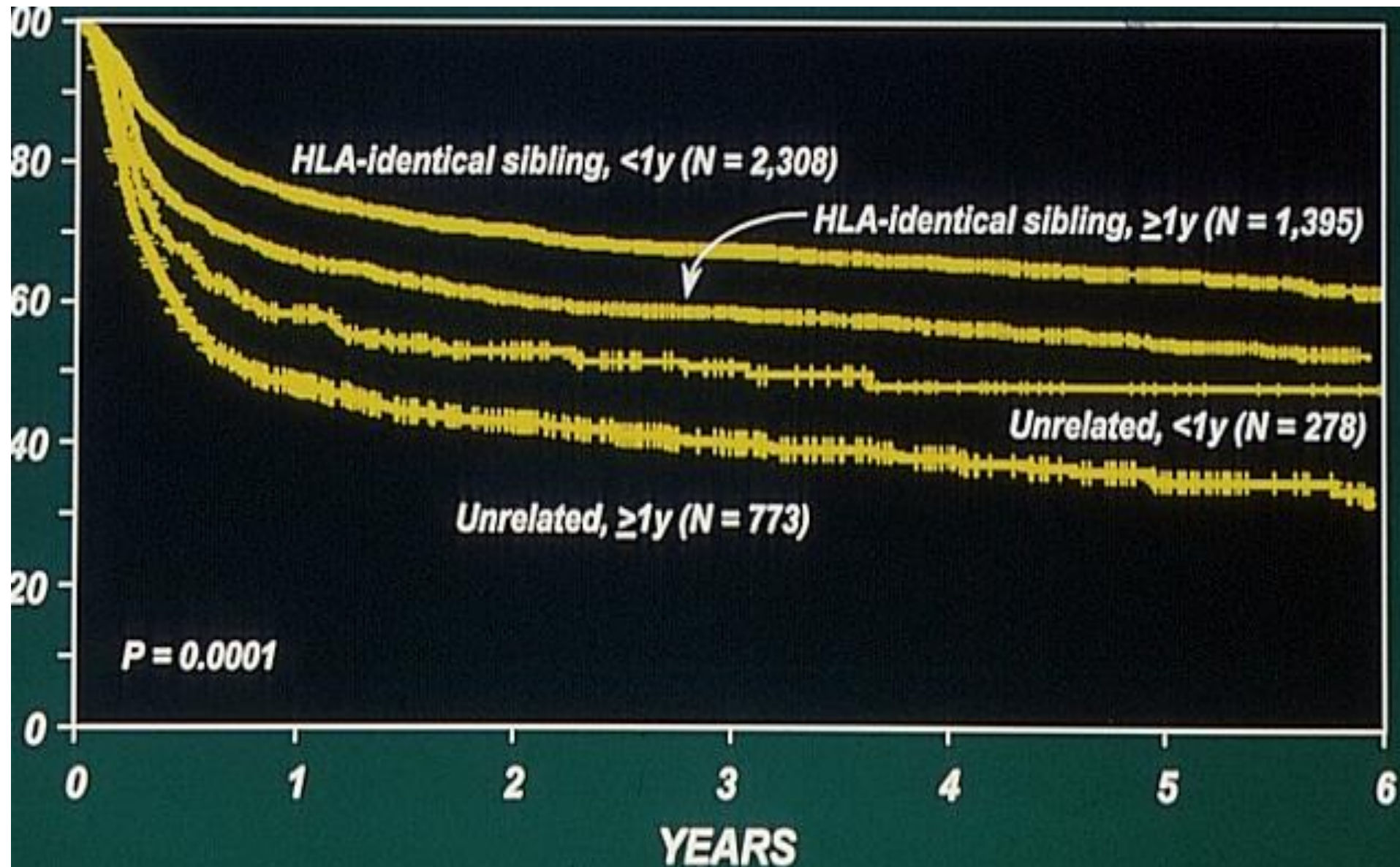
Figure 2: Survival of Chronic Myeloid Leukemia—Survival of patients treated at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center since 1965, by year of therapy and with the advent of imatinib.



Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ



Αλλογενής μεταμόσχευση στην ΧΜΛ



Chronic Myelogenous Leukemia Overall Survival

Unrelated Transplantation with PBSC for Adult Patients, by Disease Status at Transplant (2003–2012)

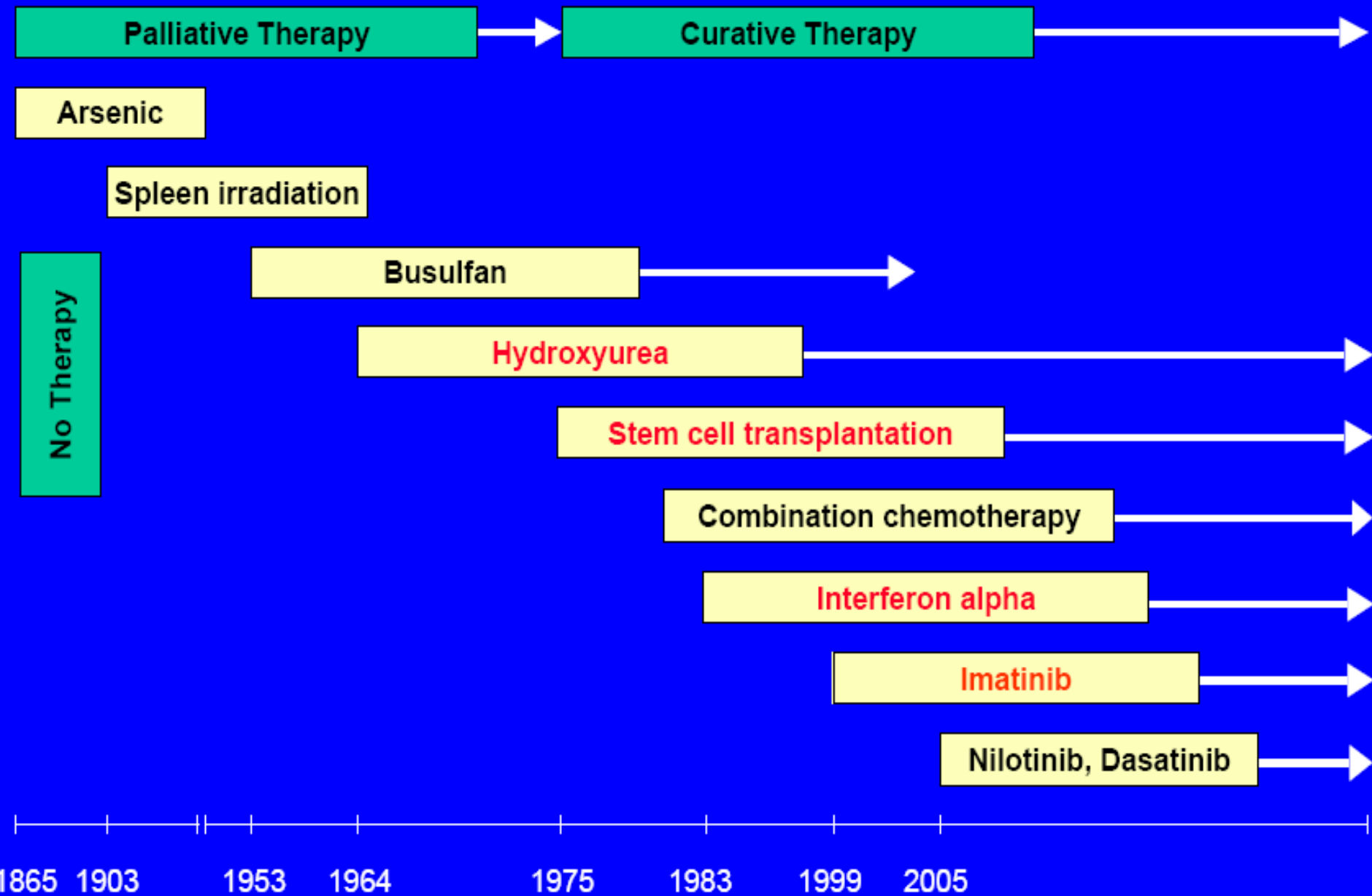
Transplants facilitated by NMDP/Be The Match



BE THE MATCH

SOURCE: [CIBMTR](#), the research program of NMDP/Be The Match

Historic Development of CML Therapy



The purpose of treatment

- Hematological remission
- Cytogenetic response
 - Complete cytogenetic remission
- Molecular response
 - Undetectable *BCR-ABL*



Treatment Milestones for CML

Definitions of Responses to Treatments

Hematologic Response

Complete Hematologic response

- 1) Normal PB counts (WBC < 10 and plt < 450)
- 2) Normal WBC differential
- 3) No Dz symptoms
- 4) Normalization of the size of the liver and spleen

Cytogenetic Responses: Ph⁺ Metaphases

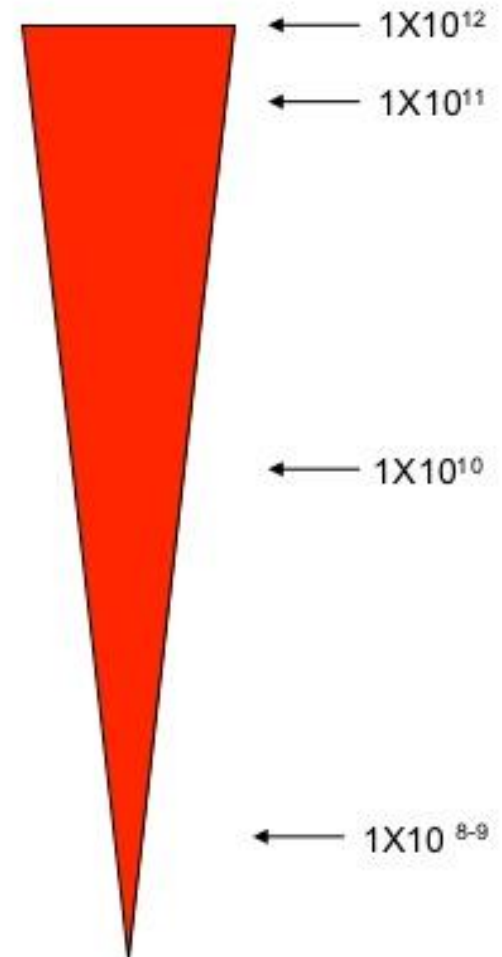
- 1) complete: 0%
- 2) partial: 1% - 35%
- 3) minor: 36% - 65%
- 4) minimal: 66% - 95%
- 5) none: 96% - 100%

Molecular Responses: ratio of Bcr-Abl/Abl

Major Molecular Response

3- $\log_{10}$ reduction from initial diagnosis sample
(i.e. 25 $\rightarrow$ 0.025)

Amount of Dz



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%**)

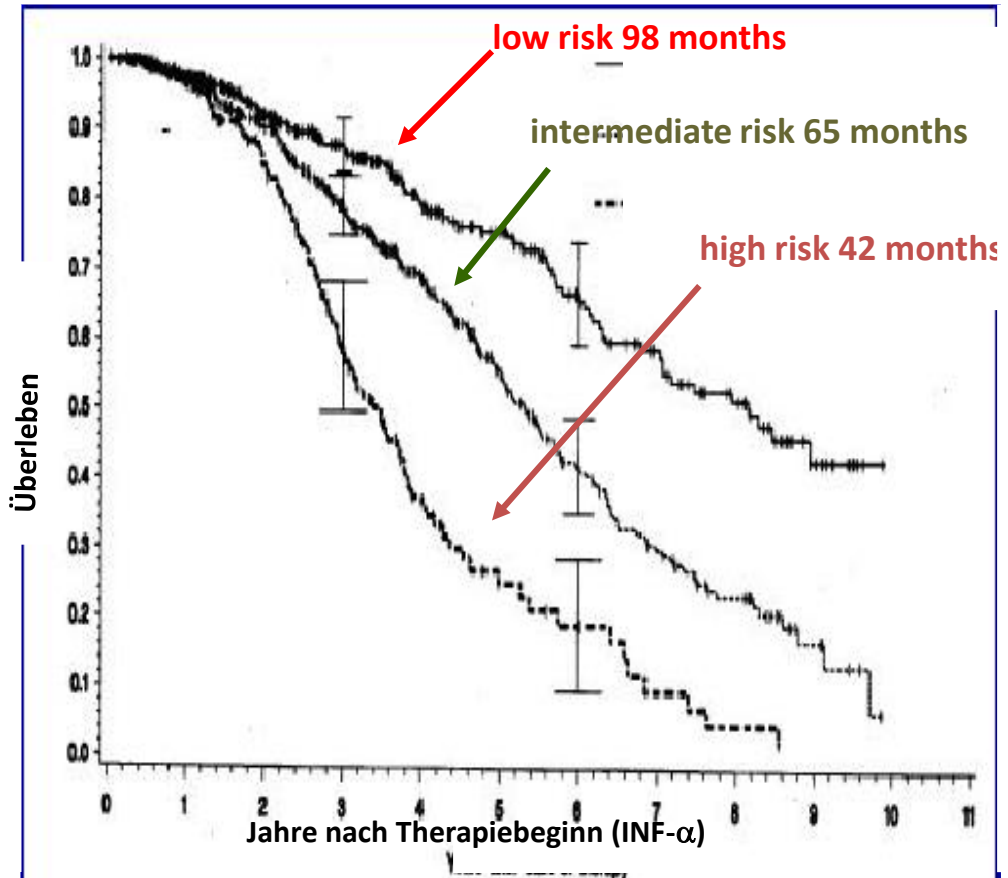
Υψηλού κινδύνου: > 1480 (**OS 25%**)

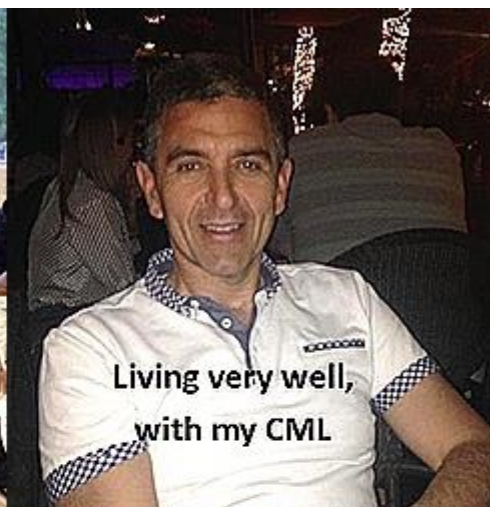
Προγνωστικοί δείκτες στην χρόνια φάση

Hasford - Score

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

Sokal score





.....σας ευχαριστώ πολύ!