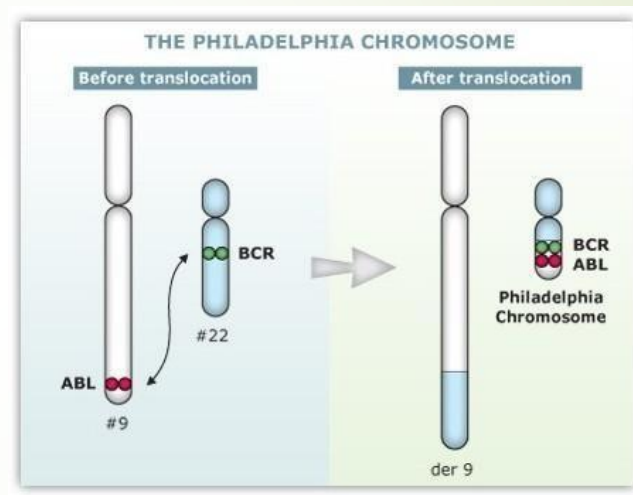
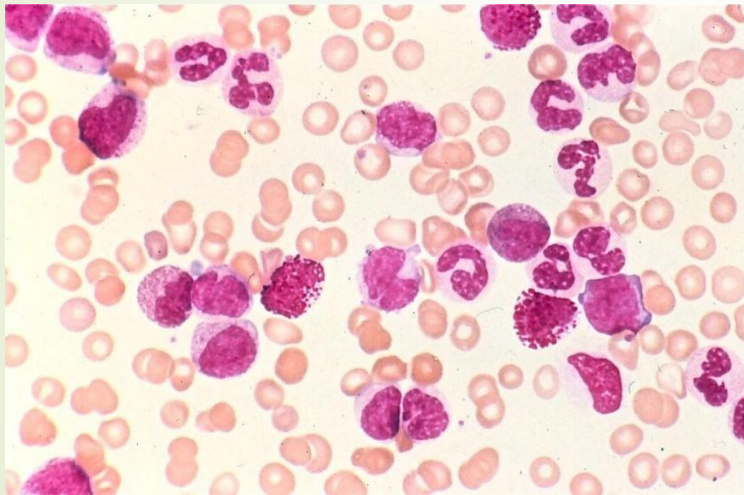


ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΙΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας 2021



Βασίλειος Λάζαρης

Αιματολόγος

Αιματολογικό Τμήμα Παθολ. Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών



Rudolf Virchow



Μικρή ιστορική αναδρομή

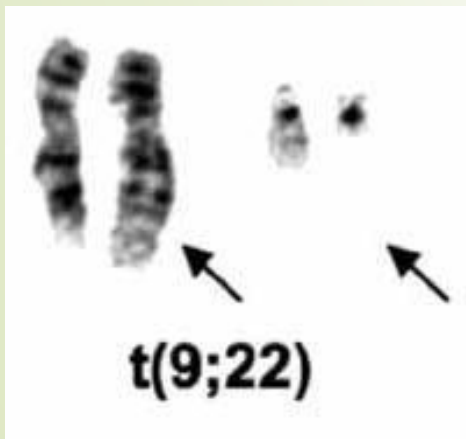
- ▶ Το 1845, ο παθολογοανατόμος John Hughes Bennett περιέγραψε μια *“Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood”*. Ο ασθενής παρουσίαζε μια **μάζα** στην αριστερή πλευρά της κοιλιάς του επί 8 μήνες πριν το θάνατό του και η νεκροψία ανέδειξε μαζική 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 *weisses blut* = **λευκό αίμα**



Μικρή ιστορική αναδρομή



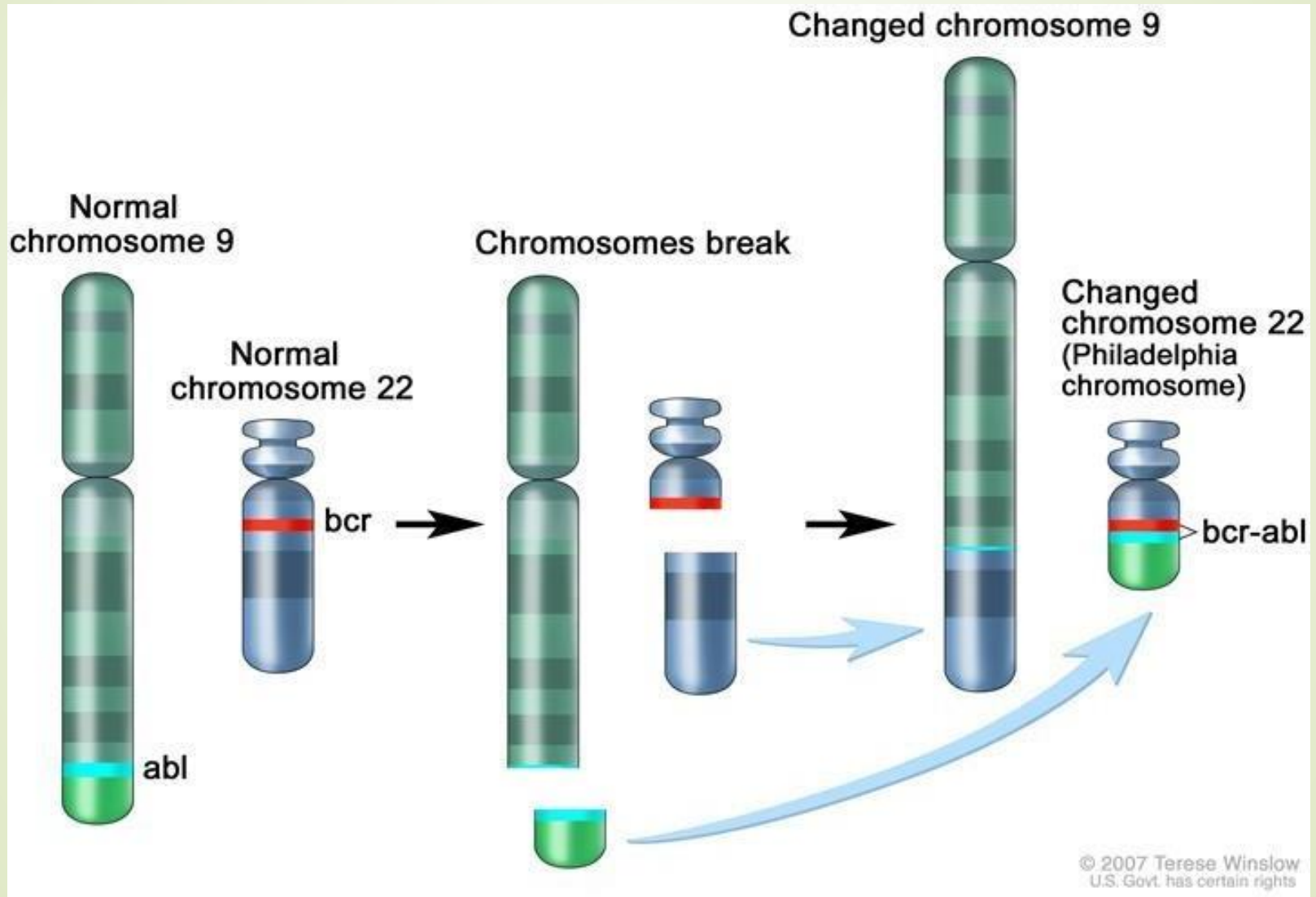
- Το 1960, ο **Peter Nowell** με τον **David Hungerford** ανακάλυψαν στη Φιλαδέλφεια ένα «**αφύσικα μικρό χρωμόσωμα** που έμοιαζε με το χρωμόσωμα Υ σε δύο άντρες ασθενείς με **ΧΜΛ**» και στη συνέχεια περιέγραψαν τη συστηματική παρουσία του ανώμαλου αυτού χρωμοσώματος σε επτά άλλες τυπικές περιπτώσεις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



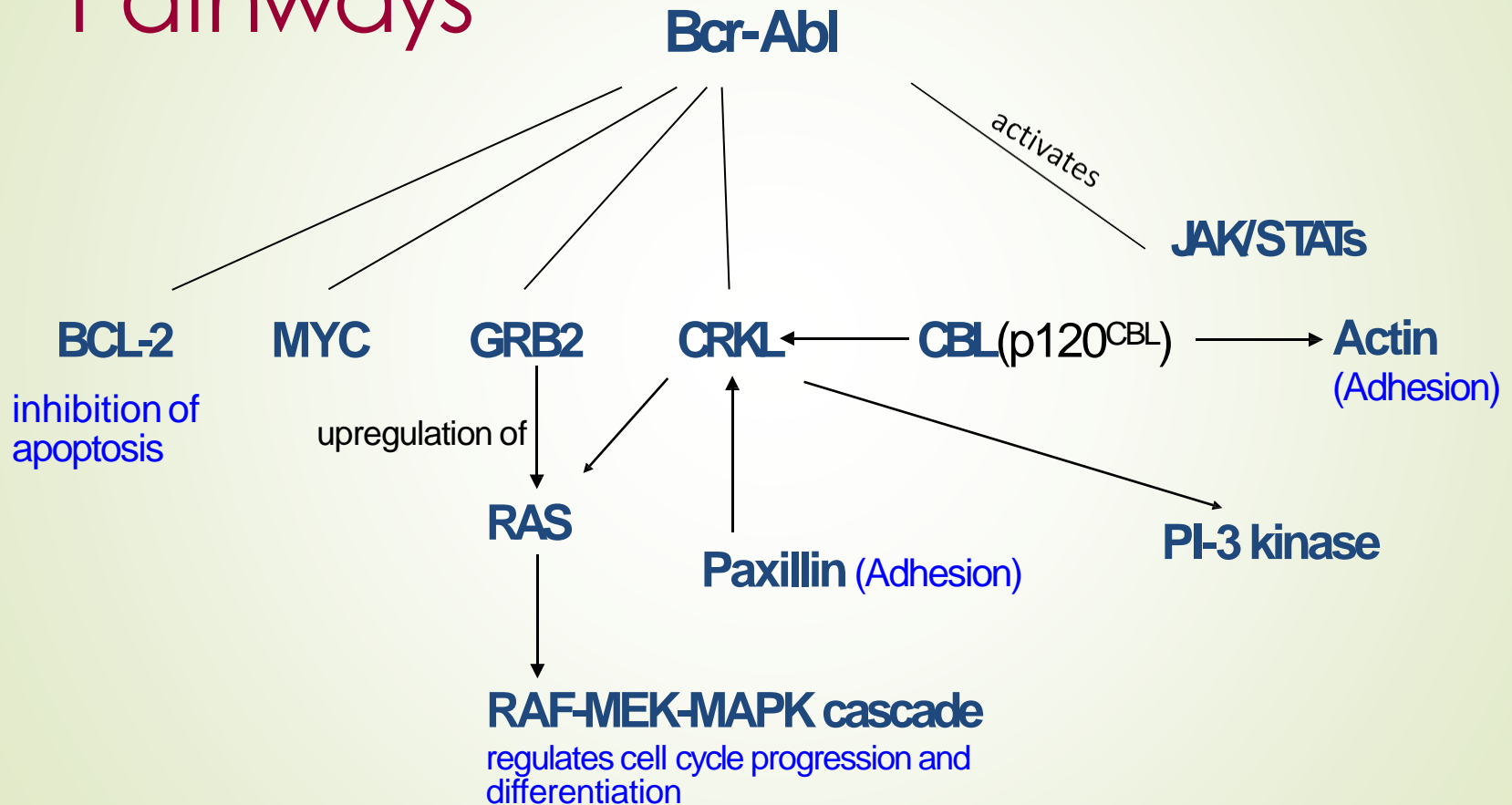
Ιστορικό κατανόησης της παθογένειας της νόσου

- 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

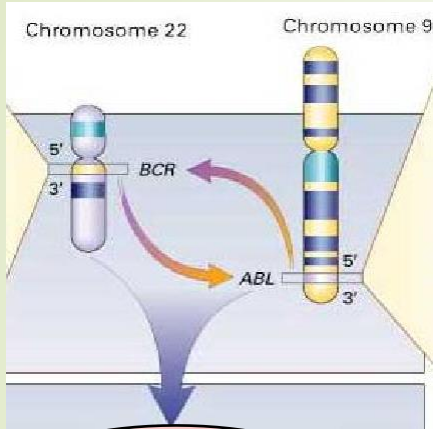


Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ

Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (STI571-Imatinib-Glivec)

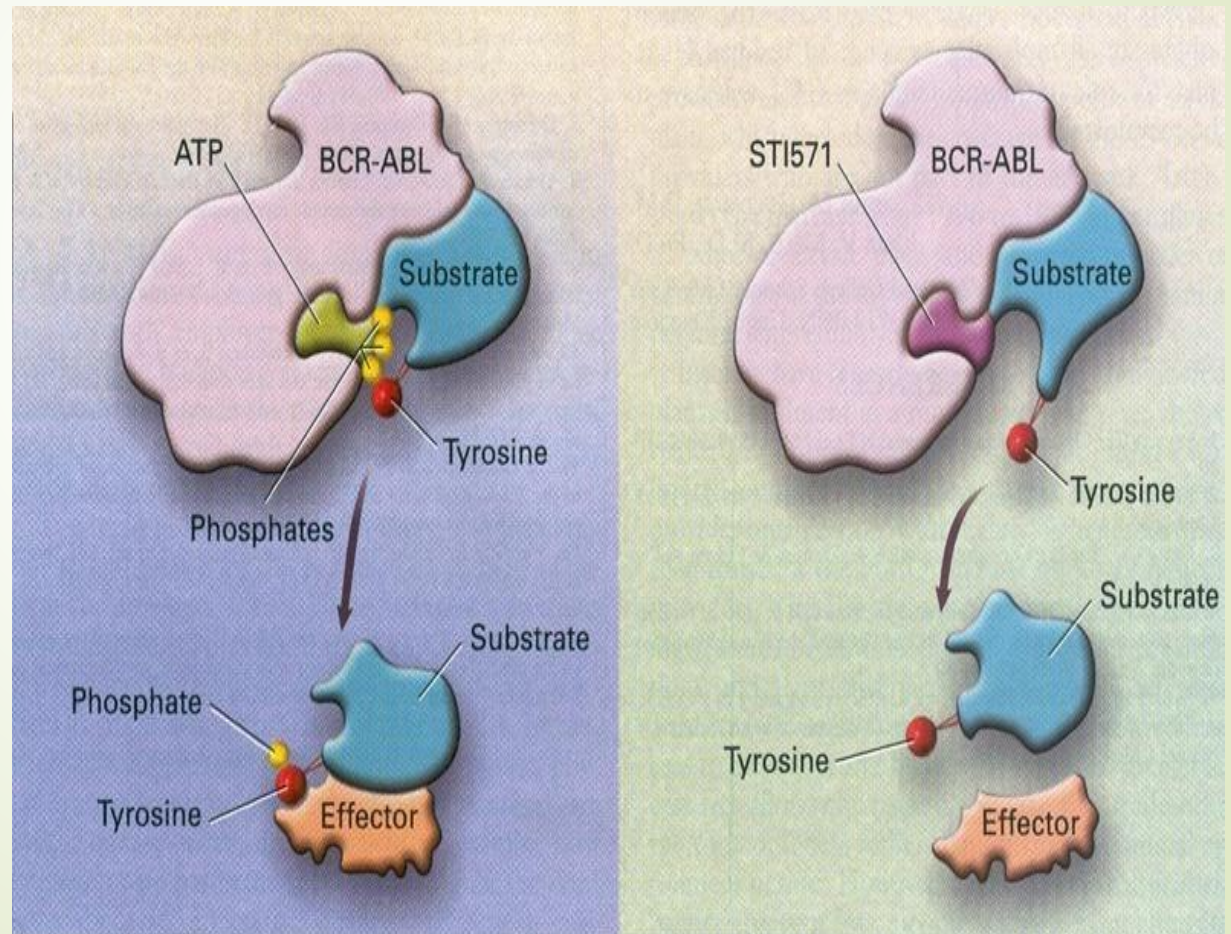


**BCR-ABL
πρωτεΐνη**

Διαβιβ. Παράγ.

πυρήνας

Αναστολή απόπτωσης



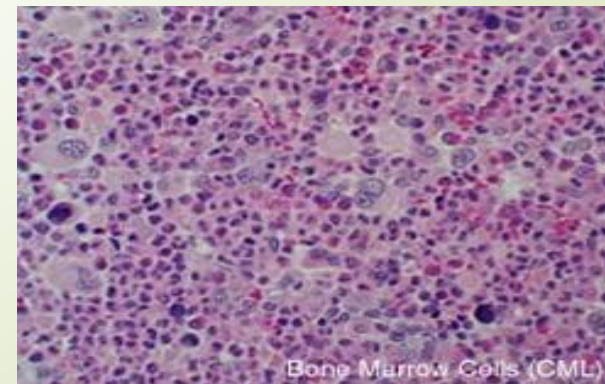
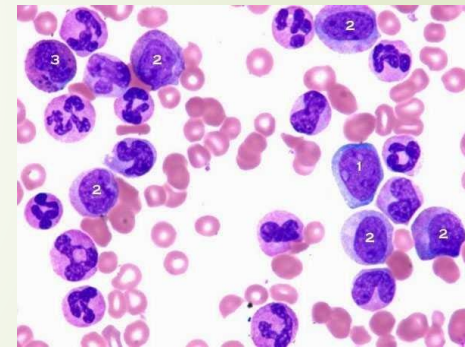
ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- 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 αντιστάθιση t(9;22) δημιουργεί το **Phχρωμόσωμα** και το bcr/abl υβριδικό γονίδιο => τυροσινική κινάση

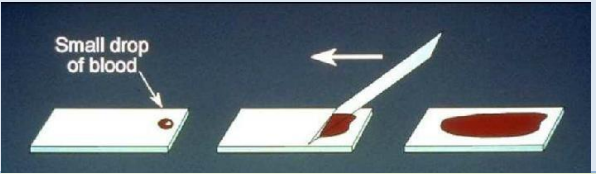
- Στην φυσική πορεία της νόσου διακρίνονται 3 φάσεις:
 - Χρόνια φάση (CML-CP)
 - Επιταχυνόμενη (CML-AP)
 - Βλαστική κρίση (CML-BP)

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 καθόλου αναιμία
- **Σπληνομεγαλία**
- **Χρωμόσωμα Ph(+): 95% Bcr/abl (+): 100% (εξ ορισμού)**



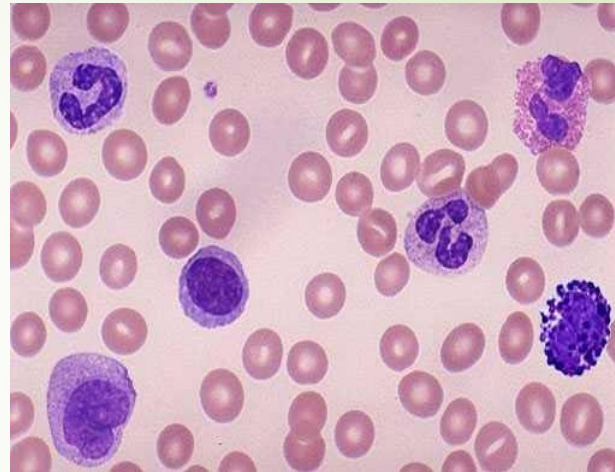
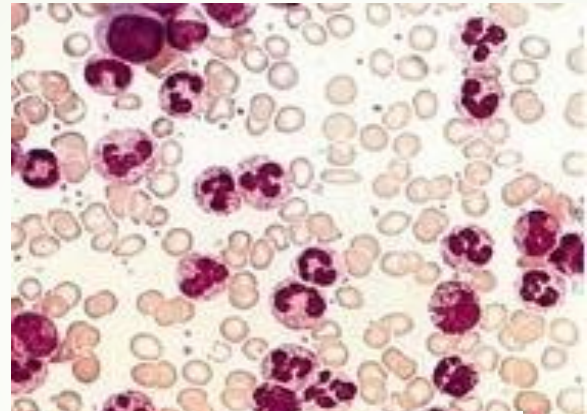
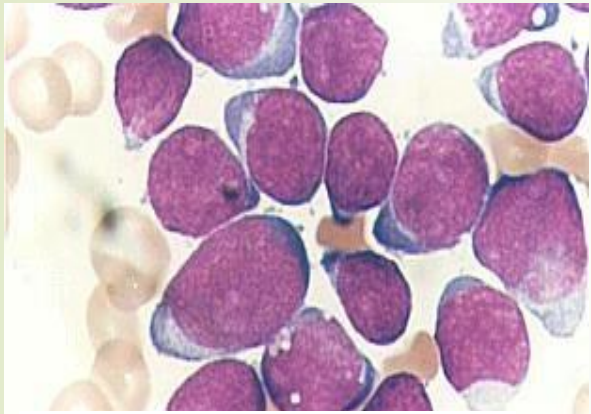
Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης



οξεία λευχαιμία

χρόνια μυελογενής λευχαιμία

φυσιολογικό ή λοίμωξη



"Μονότονη εικόνα"

"πολύχρωμη εικόνα"

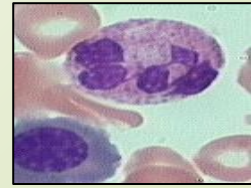
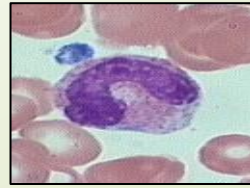
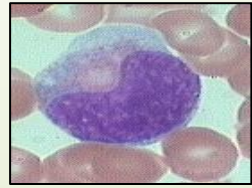
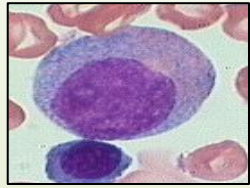
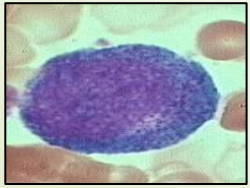
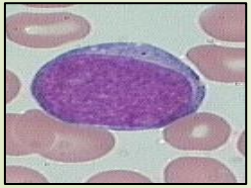
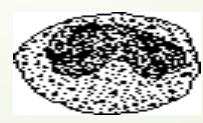
μυελοβλάστη

προμυελοκύτταρο

μυελοκύτταρο μεταμυελοκύτταρο

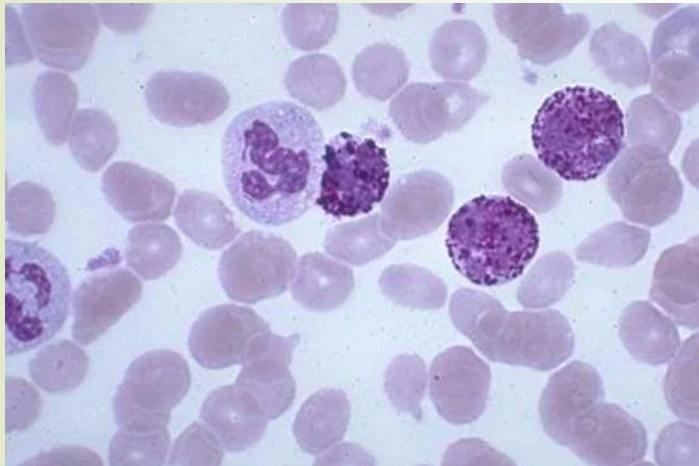
ραβδοπύρρηνο

πολυμορφοπύρρηνο



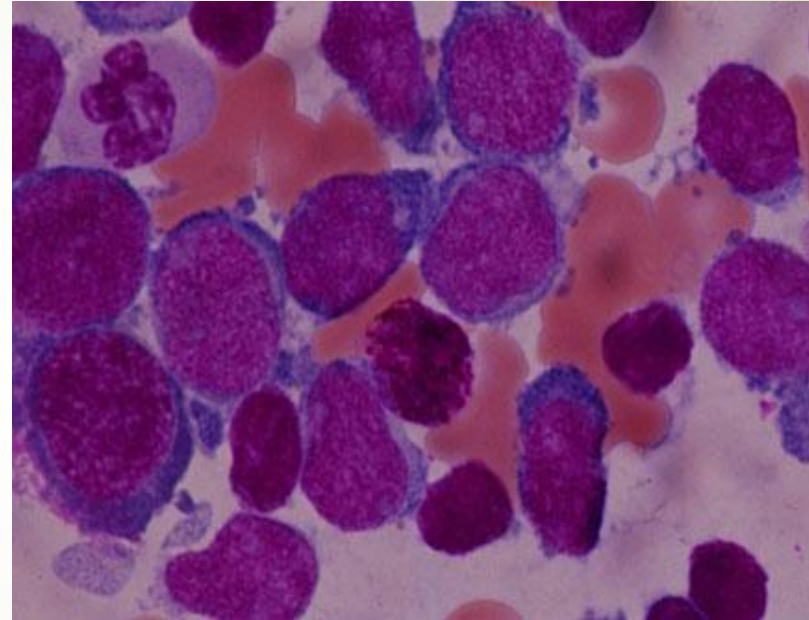
ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

- **Βλάστες 10-19%** (στο αίμα ή στο μυελό)
- παρουσία **≥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**
- **Κλινική εικόνα**
 - Πυρετός
 - Εφιδρώσεις
 - Απώλεια βάρους
 - Ανθεκτική σπληνομεγαλία
 - Οστικά άλγη



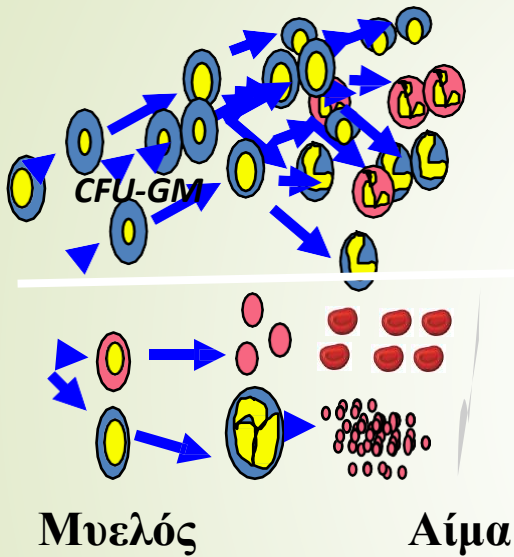
ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- 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



t(9;22)

βλάστες <5%

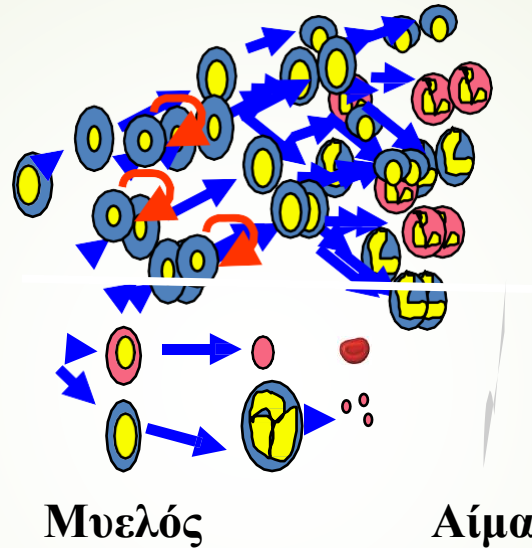
Λευκοκυττάρωση

Βασεοφιλία

Θρομβοκυττάρωση

Σπληνομεγαλία

Επιταχυνόμενη Φάση



4 - 6 χρόνια

+ μεταλλάξεις

Βλάστες 10-20%

Λευκοκυττάρωση ↑

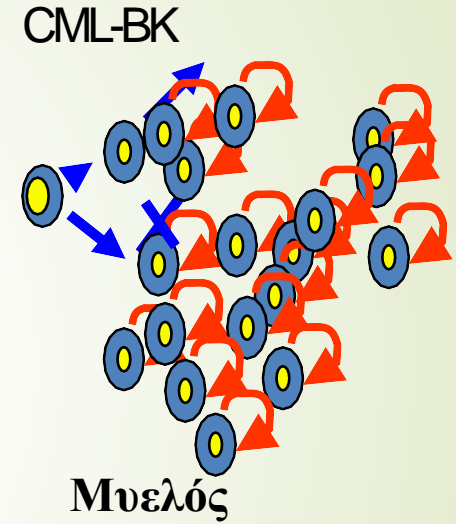
Βασεοφιλία >20%

Θρομβοπενία

Σπληνομεγαλία ↑

κακουχία ↑

Βλαστική κρίση



μέχρι 12 μήνες

+ μεταλλάξεις

βλάστες >20%

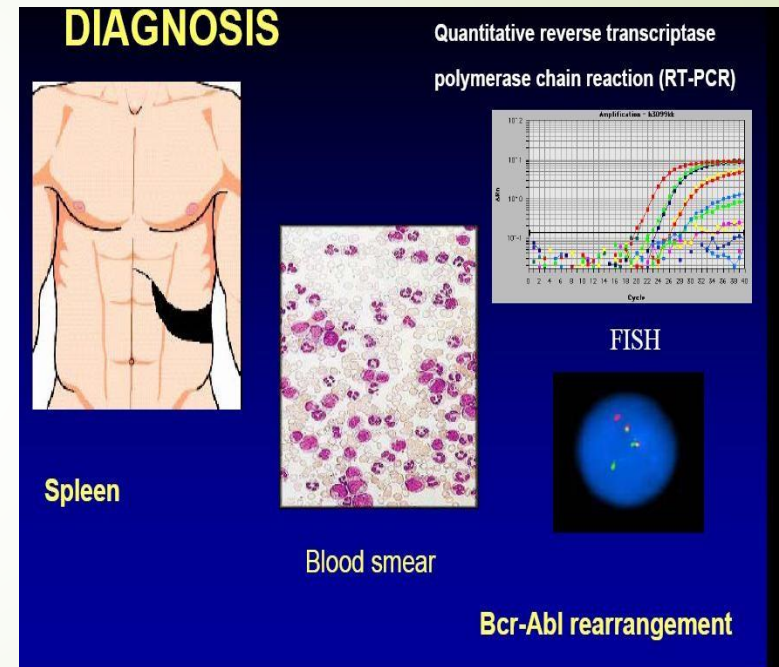
μυελικοί 70%

λεμφικοί 20%

μικτοί 10%

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

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



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)

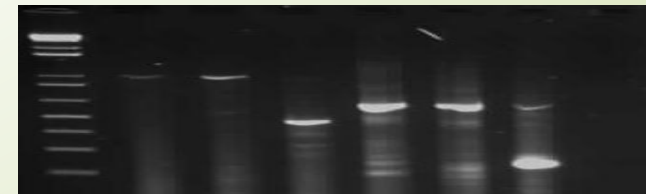
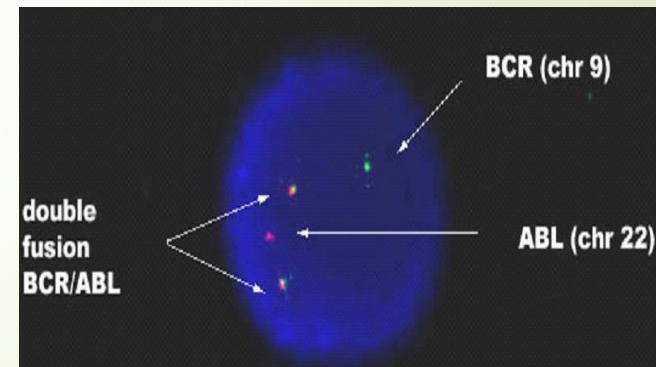
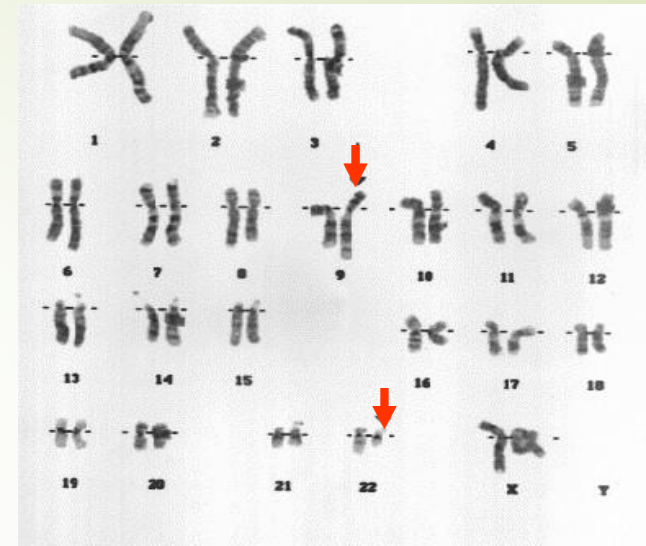
+: γρήγορη, ευαισθησία 1%, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου

-: ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

PCR(μοριακός έλεγχος)

+: γρήγορη, υψηλή ευαισθησία, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου

-: ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας



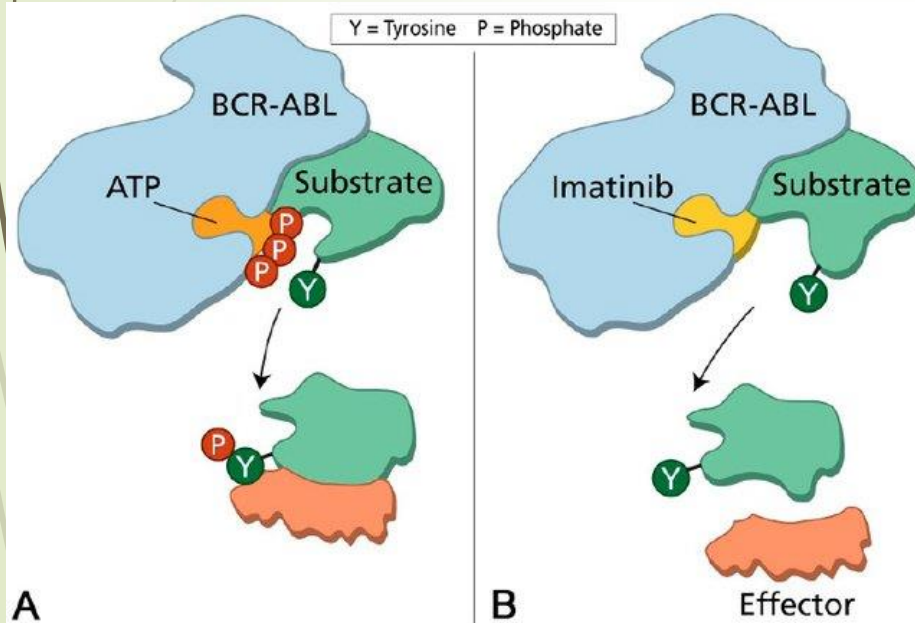
Θεραπεία της ΧΜΛ/ Ιστορικά στοιχεία

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

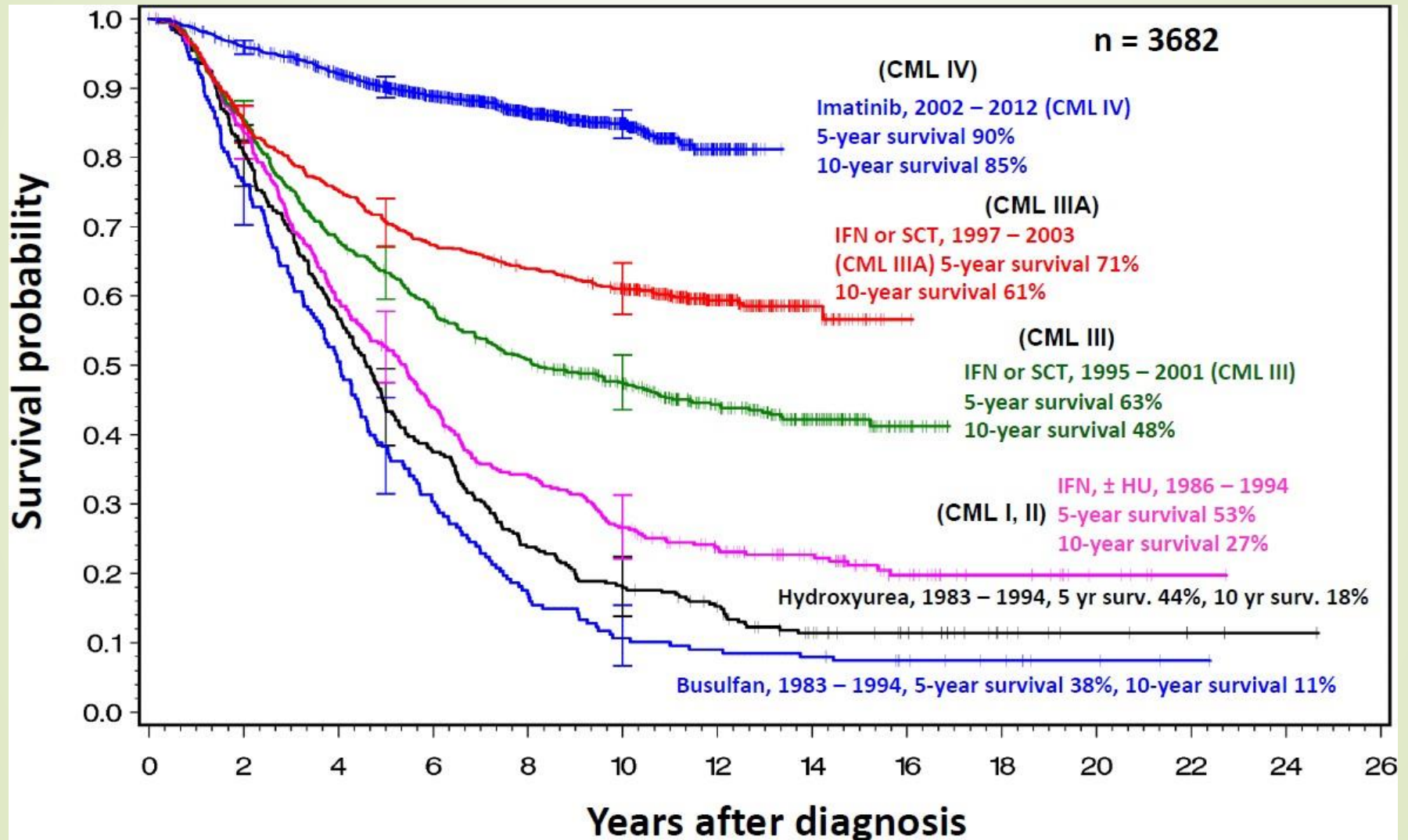
TIME

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 AOL Keyword: TIME

Βελτίωση επιβίωσης με τα νέα φάρμακα



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 P_{h1} Χρ. κλώνου
(έλεγχος με κυτταρογενετική)

μοριακή ύφεση = + εξάλειψη του P_{h+} Χρ. κλώνου
(έλεγχος με μοριακές μεθόδους)

ίαση = μοριακή ύφεση > 5 χρόνια

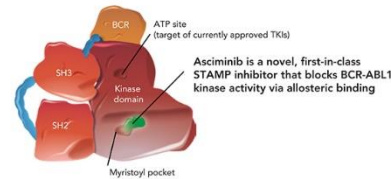
Αν αποτύχουν οι TKI τι γίνεται;

- Asciminib πρώτος αναστολέας της Bcr-abl που δεν προσδένεται στο ενεργό κέντρο αλλά αναστέλλει το ένζυμο συνδεόμενος αλλοστερικά
- Δοκιμάστηκε σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε τουλάχιστον 2 αναστολείς και είχε καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας

A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs (ASCEMBL)

- Resistant/intolerant patients with CML-CP often experience poor outcomes and inadequate efficacy and/or safety with approved therapies
- Asciminib demonstrated superior efficacy vs bosutinib and favorable safety and tolerability in patients with resistance/intolerance to ≥ 2 prior TKIs and has potential to transform the CML treatment landscape via STAMP inhibition

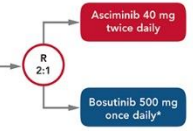
Asciminib MOA



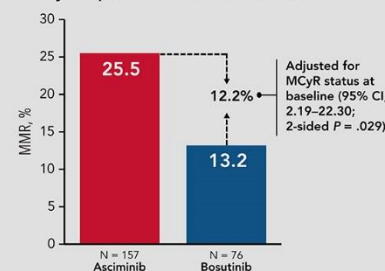
Study design

Key study criteria

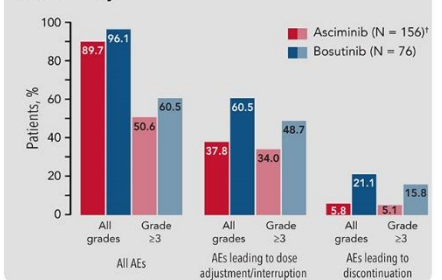
- Adults with CML-CP, previously treated with ≥ 2 TKIs
- Failure (lack of efficacy) or intolerance of the most recent TKI
- Patients with intolerance of the most recent TKI must have BCR-ABL1^{IS} $>0.1\%$ at screening
- No T315I or V299L mutations



Primary endpoint: MMR rate at week 24



AE summary



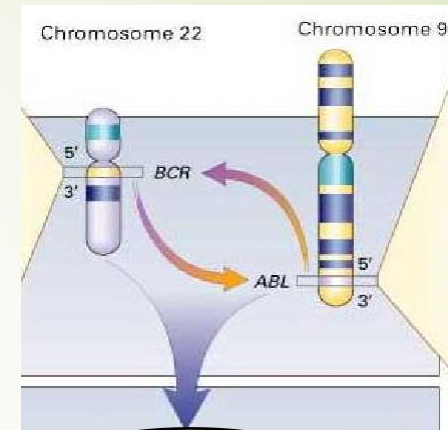
ZL, second line; ABL1, Abelson tyrosine kinase 1; AE, adverse event; ATP, adenosine triphosphate; BCR, breakpoint cluster region; CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; ELN, European LeukemiaNet; IS, International Scale; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; MOA, mechanism of action; R, randomization; SH, Src homology; STAMP, Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

*In ASCEMBL, all patients meeting lack of efficacy criteria (based on 2013 ELN recommendations for 2L therapy), regardless of treatment arm, must discontinue study treatment. Patients on bosutinib meeting lack of efficacy criteria were allowed to switch to asciminib. Data collected after the switch from bosutinib to asciminib will be analyzed separately. [†]1 of 157 patients developed cytopenia after randomization and was not treated per investigator's decision.

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



**BCR-ABL
πρωτεΐνη**

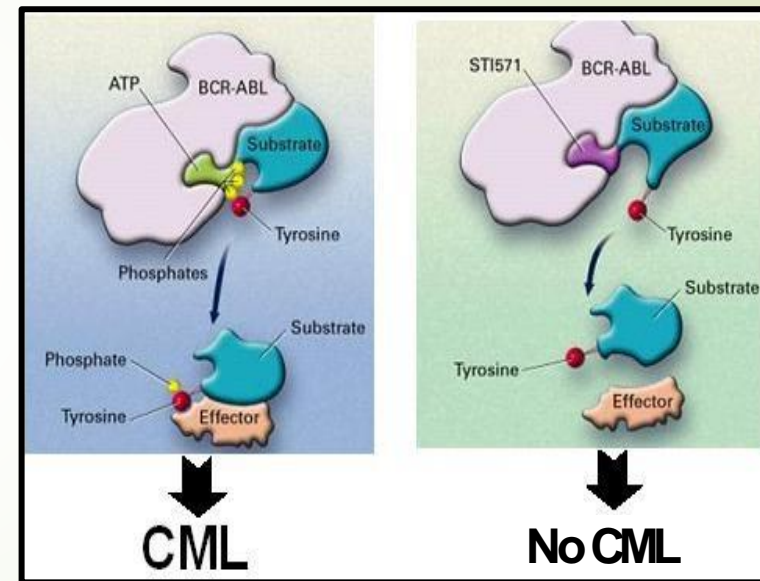
Διαβιβ. Παράγ.

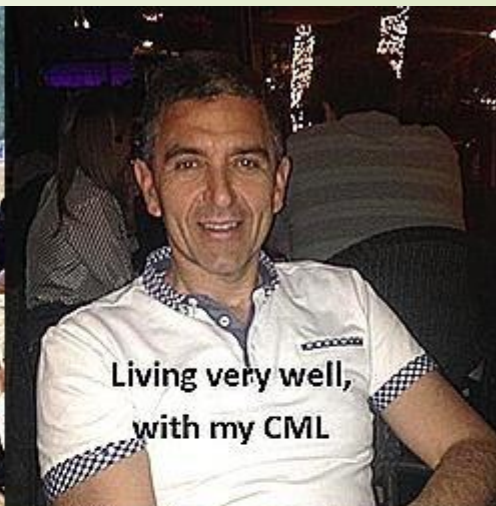
πυρήνας

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!