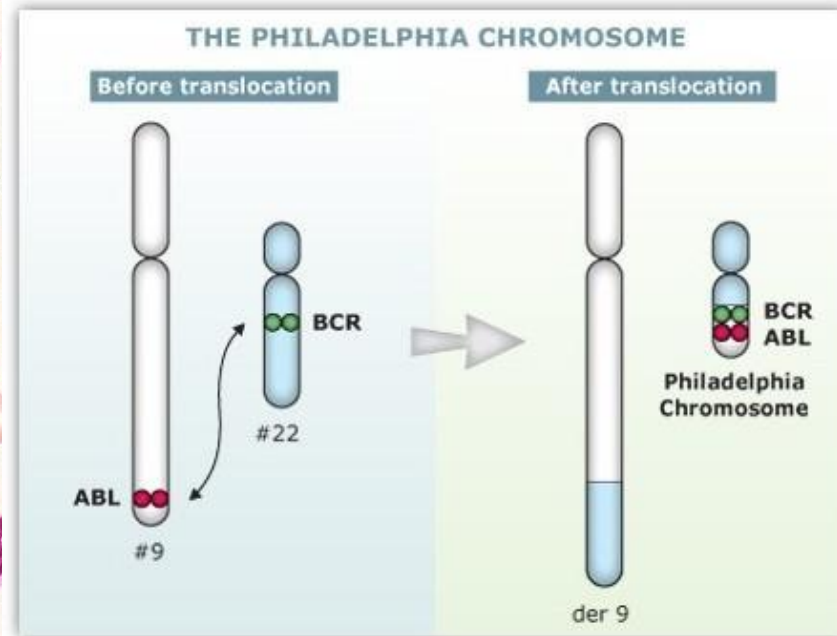
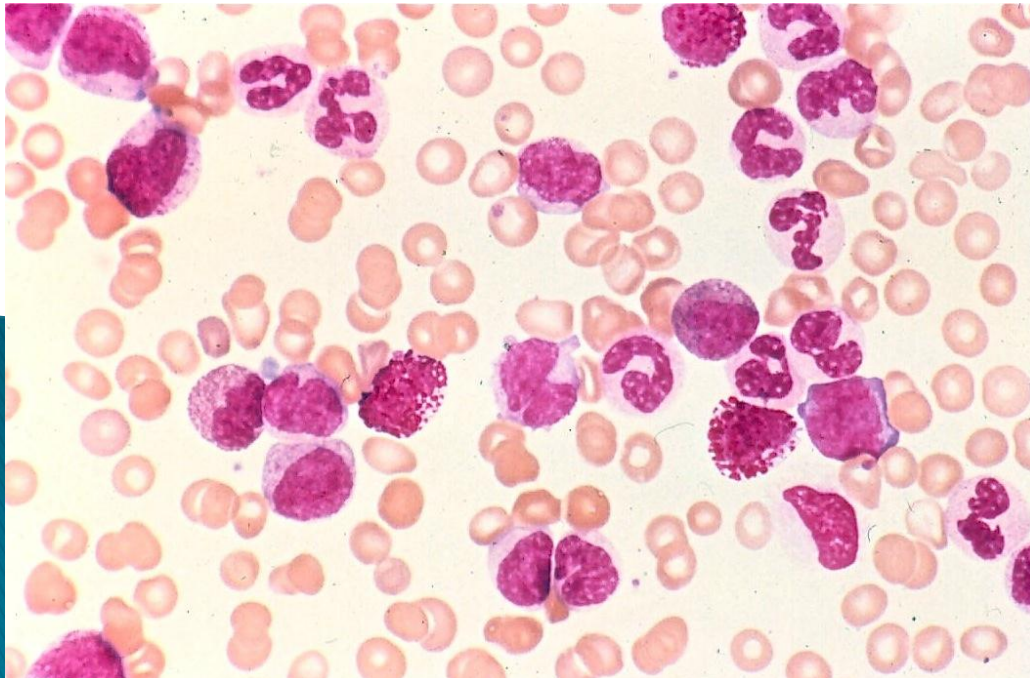


Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία 2013

Έγινε ιάσιμη νόσος?



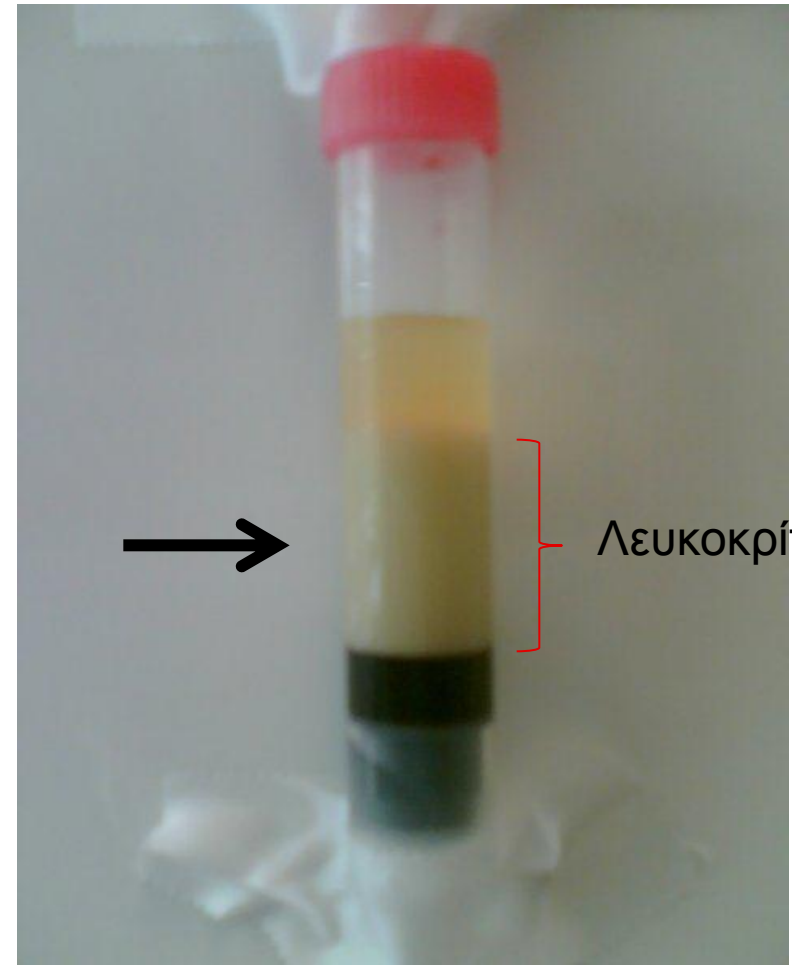
Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Weißes Blut.

Außer sehr wenig rothen Blutkörperchen bestand der ungleich größte Theil aus denselben farblosen oder weißen Körpern, die auch im normalen Blut vorkommen, nämlich kleinen, nicht ganz regelmäßigen Proteidmoleculen, gestirnten, kernigen, fetthaltigen, kernlosen Körperchen und granulirten Zellen mit einem rundlichen, haselformigen oder Nesselblattartigen oder mit mehreren nussförmigen, distincten Kernen. Die größeren dieser Zellen hatten ein leicht gelbliches Aussehen. Das Verhältniß zwischen den farbigen und farblosen Blutkörperchen stellte sich hier ungefähr umgekehrt, wie im normalen Blut, indem die farblosen die Regel, die farbigen eine Art von Ausnahme zu bilden schienen. Wenn ich daher von weißem Blute spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Masse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist, ohne daß eine Vermischung fremdartiger animalischer oder morphologischer Elemente zu bemerken wäre.

Ich würde mich glücklich schätzen, der Wissenschaft dadurch zu einer neuen und, wie es mir scheint, nicht unbedeutenden Thatfache verholfen zu haben. —

Dr. Virchow.

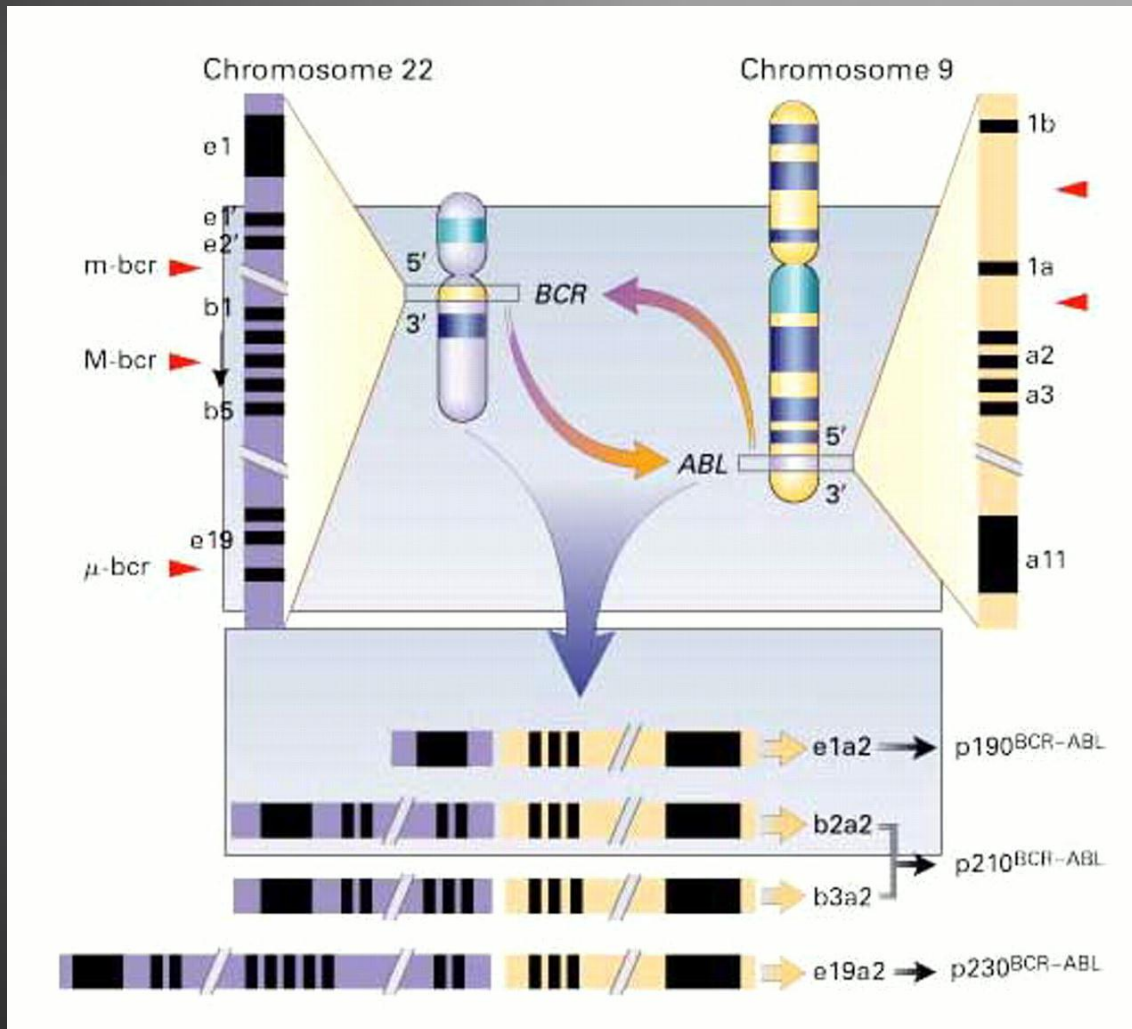


Λευχαιμία = Λευκό αίμα

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 πολυδύναμο αρχέγονο 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)

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



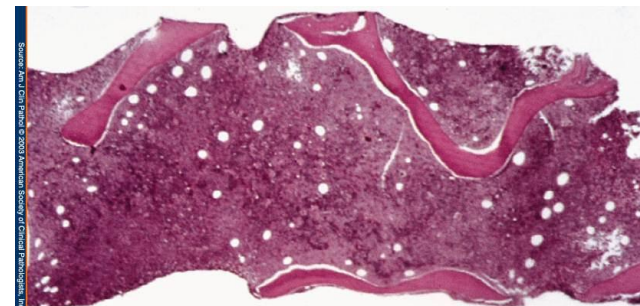
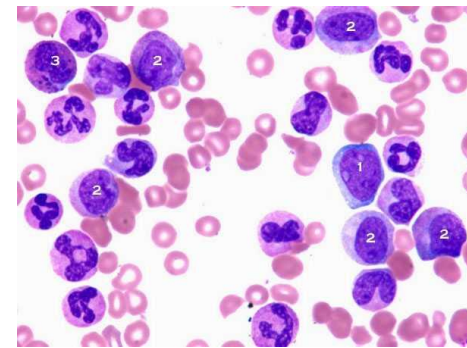
Faderl S et al. N Engl J Med 1999;341:164-172



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

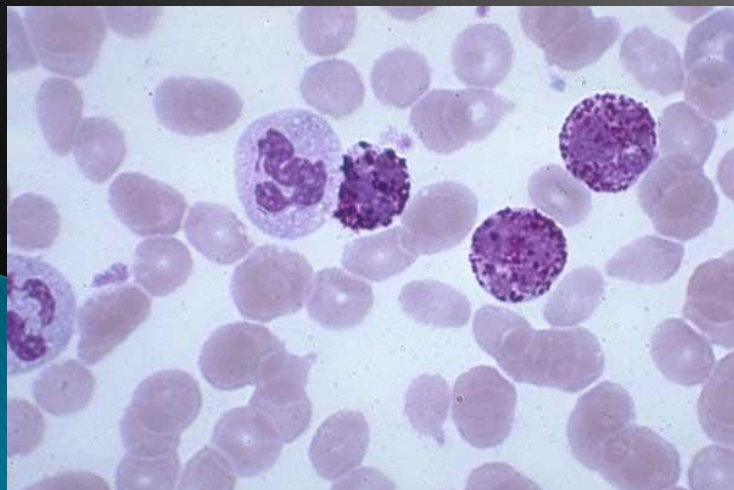
ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

- ▶ Ασυμπτωματική / λίγα συμπτώματα υπερμεταβολισμού
- ▶ Λευκοκυττάρωση (15-300.000) στο περιφ. αίμα
 - Ουδετεροφιλία σε διάφορες φάσεις ωρίμανσης
 - ± Απόλυτη βασεοφιλία
 - Βλαστικά κύτταρα <2% των λευκών
 - 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)



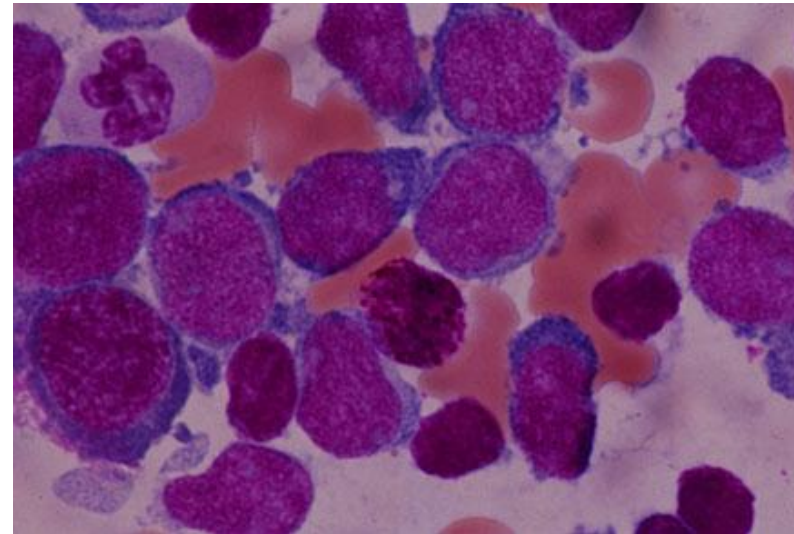
ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

- ▶ Πυρετός
- ▶ Εφιδρώσεις
- ▶ Απώλεια βάρους
- ▶ Ανθεκτική σπληνομεγαλία
- ▶ Οστικά άλγη
- ▶ Αυξαν. περιφερική βασεοφιλία 5- 20%
- ▶ Βλάστες >10%(περιφ. αίμα)
- ▶ Βλάστες 10-20%(μυελός)
- ▶ Μεταλλάξεις του bcr/abl και επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες
- ▶ Δυσκολία ελέγχου λευκοκυττάρωσης
- ▶ Ίνωση μυελού
- ▶ Θρομβοπενία ανεξάρτητη της θεραπείας



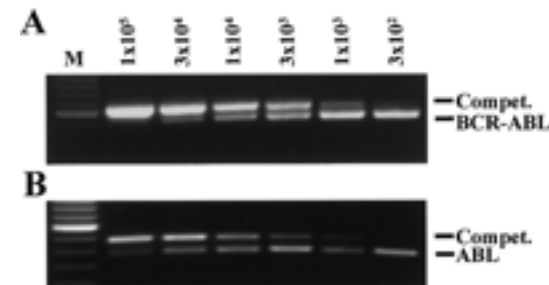
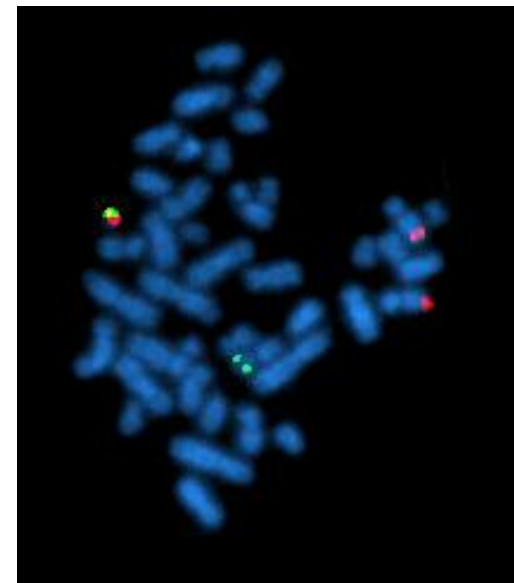
ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- ➔ Λεμφαδενοπάθεια
- ➔ Γενικά συμπτώματα
- ➔ Εξωμυελική επέκταση της νόσου
(χλωρώματα, κοκκιοκυτταρικά σαρκώματα)
- ➔ Βλάστες > 20% στο περιφ. αίμα και τον μυελό
- ➔ Αθροίσεις βλαστών στον μυελό
- ➔ Υψηλό λευχαιμικό δυναμικό
- ➔ Πτωχή ανταπόκριση στην ΧΜΘ
- ➔ Ταχύτατη εξέλιξη, χείριστη πρόγνωση

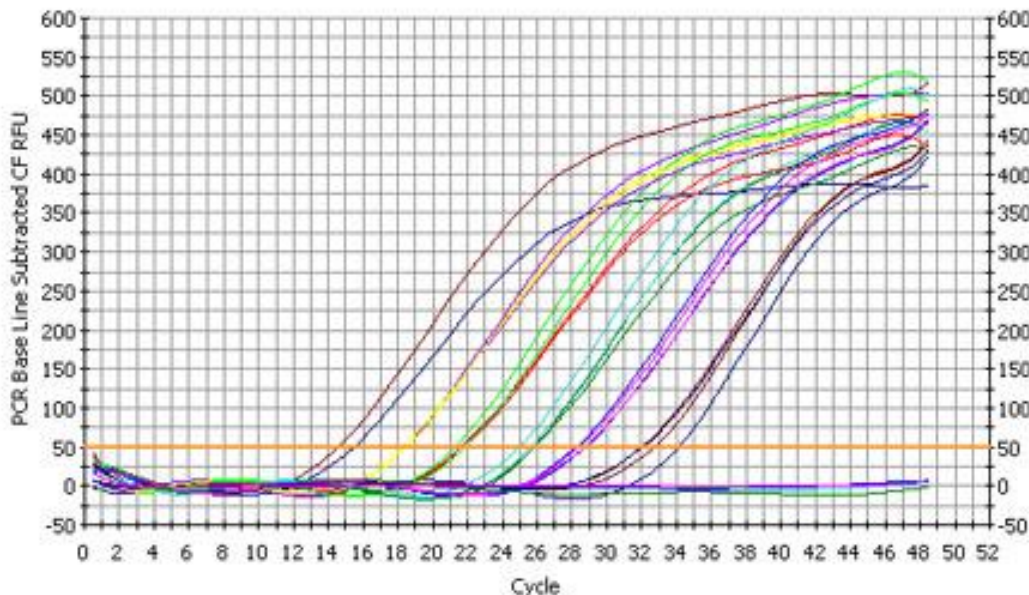
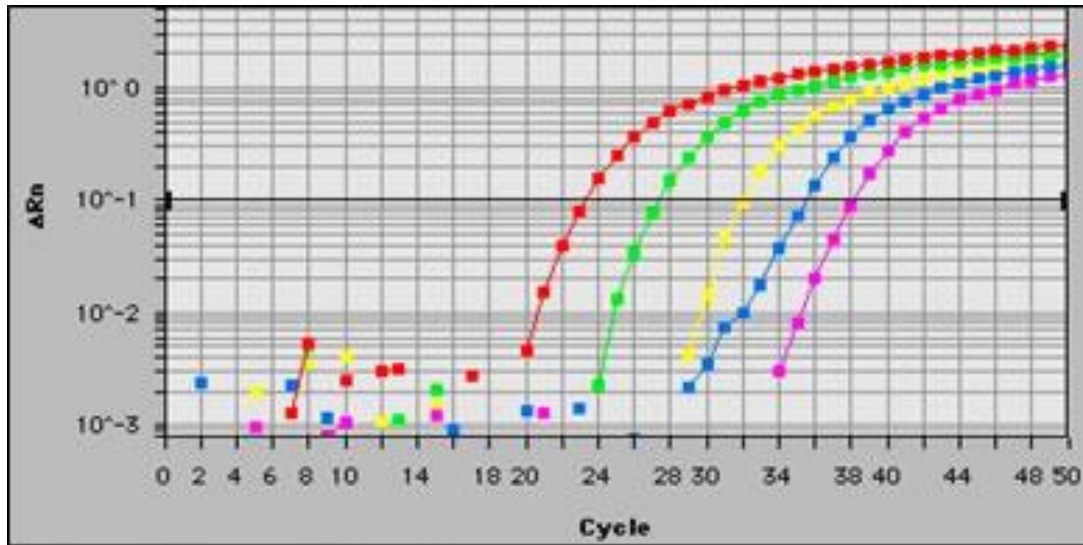


Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

- ▶ Αξιολόγηση του profil του ασθενούς (ιστορικό, συννοσηρότητες, κατάσταση ικανότητας, σωματομετρικά)
- ▶ **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
- ▶ Έλεγχος ενεργότητας αιμοπεταλίων, θρομβοφιλικός έλεγχος
- ▶ Εκτίμηση **μεγέθους σπληνός** (με υπερήχους)

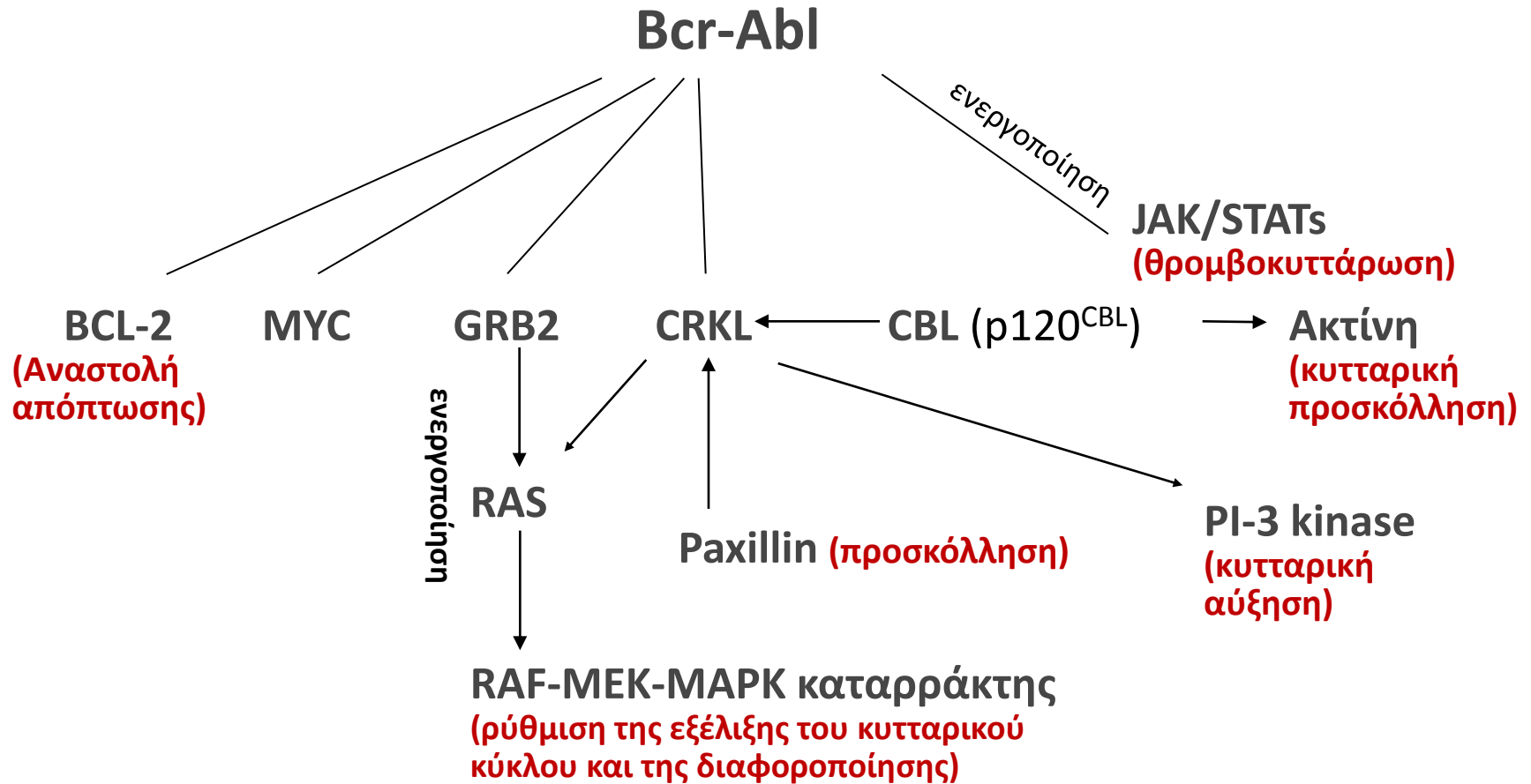


Προσδιορισμός μοριακού φορτίου της νόσου



- ▶ Προσδιορισμός του ακριβούς αριθμού bcr/abl μεταγράφων ανά g ξηρού ιστού και σύγκριση με ένα σταθερά εκφραζόμενο γονίδιο
- ▶ Παρακολούθηση της ελάττωσης του αρχικού φορτίου με την θεραπεία
- ▶ Έγκαιρη διάγνωση της εμφάνισης αντοχής στην θεραπεία

Μεταγωγή μηνύματος δια της υβριδικής κινάσης Bcr-Abl

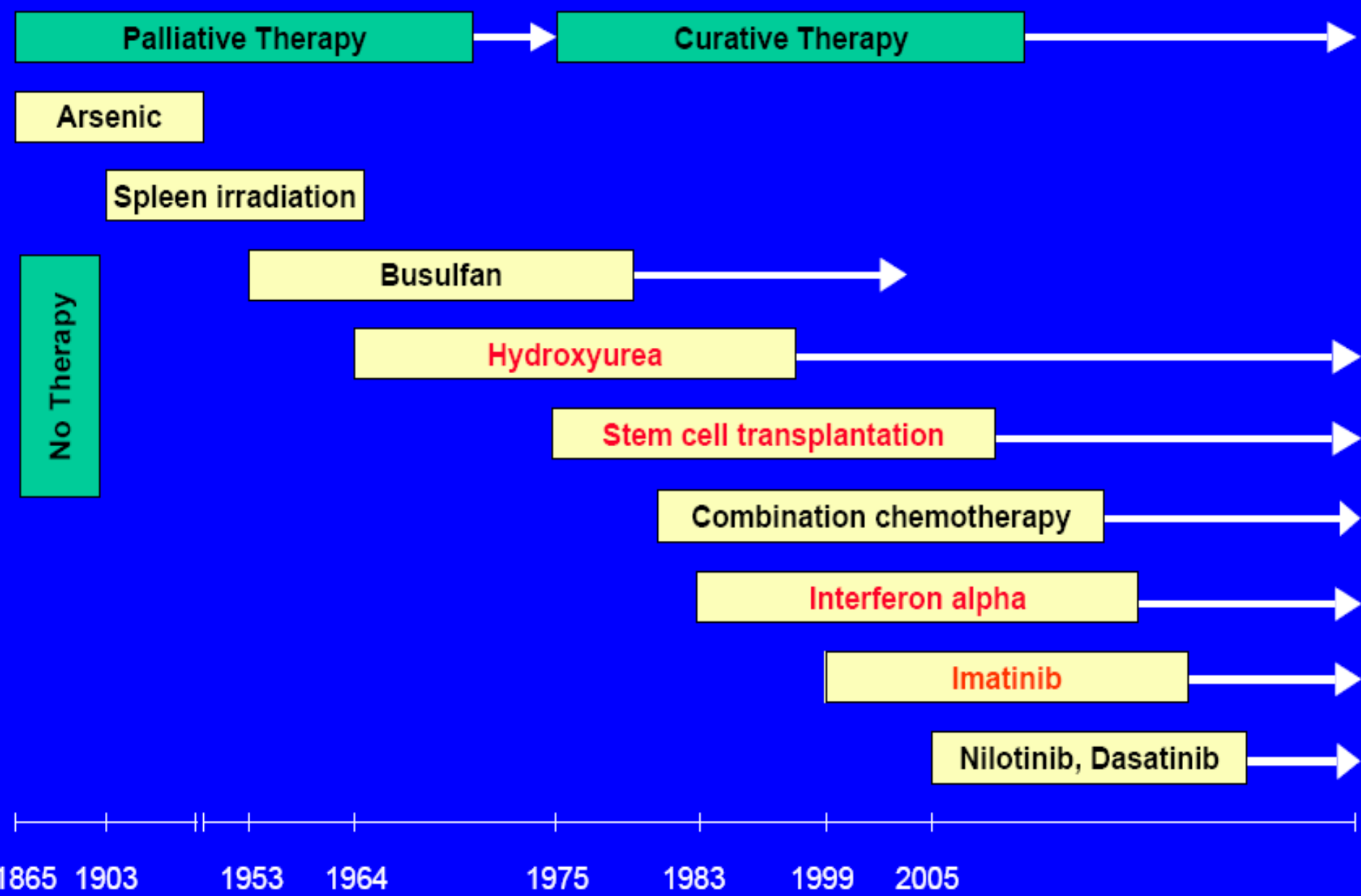


Κυτταρογενετική ανάλυση

- ▶ Χρωμόσωμα Ph και μόνο: ~ 90%
- ▶ Σύνθετες ανωμαλίες με συμμετοχή t(9;22): ~ 5%
- ▶ Απουσία χρωμοσώματος Ph και ανίχνευση κυτταρογενετικά σιωπηλών bcr-abl αντιμεταθέσεων: 5% (Del 9q+ = αρνητική προγνωστική σημασία)
- ▶ Χρωμόσωμα Ph μαζί με επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες (διπλασιασμός χρ. Ph, +8, iso17p, +19, -Y, +21, +17, -7 κλπ)

Αυξανόμενη γονιδιακή και χρωμοσωμική αστάθεια

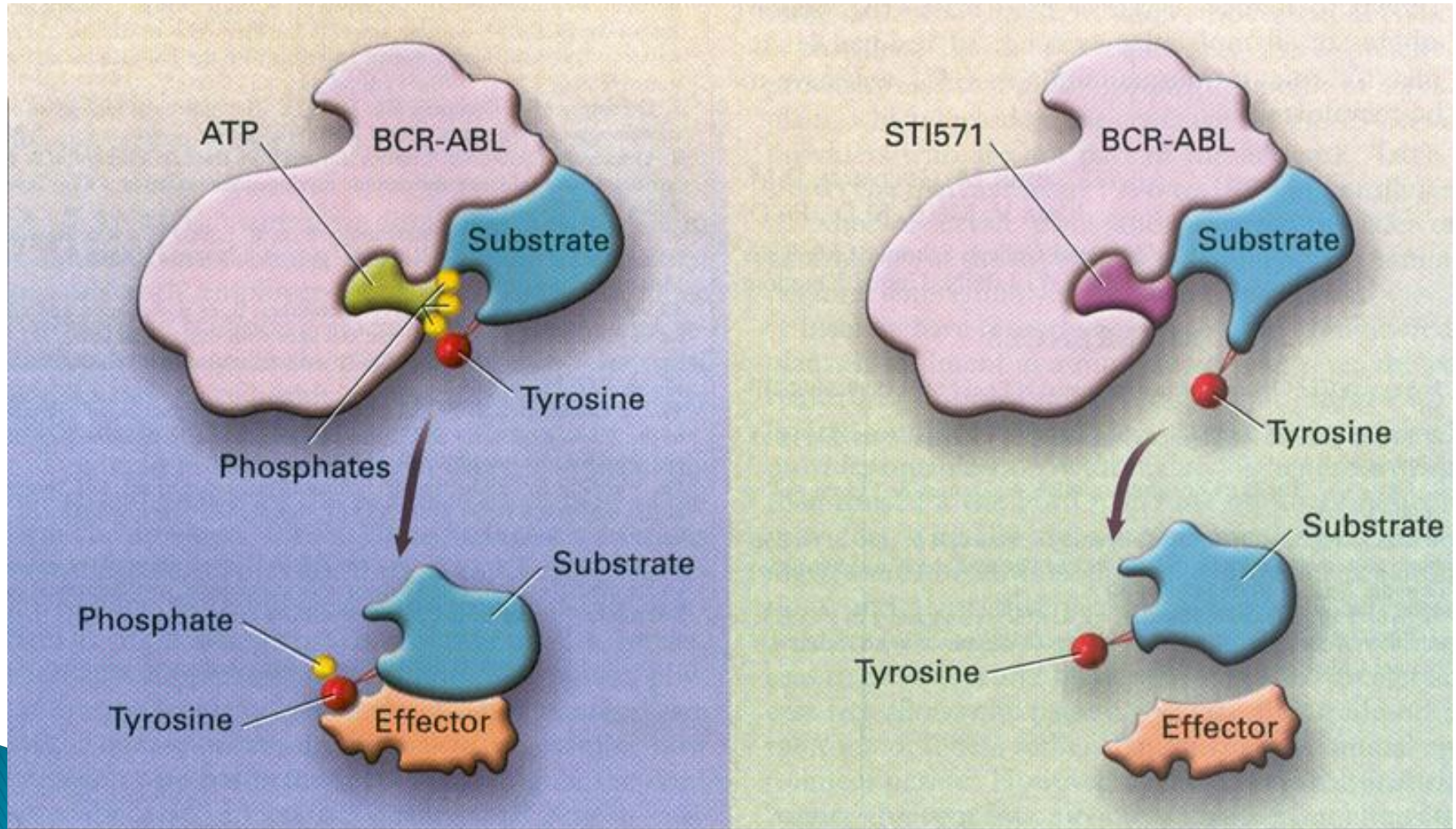
Historic Development of CML Therapy



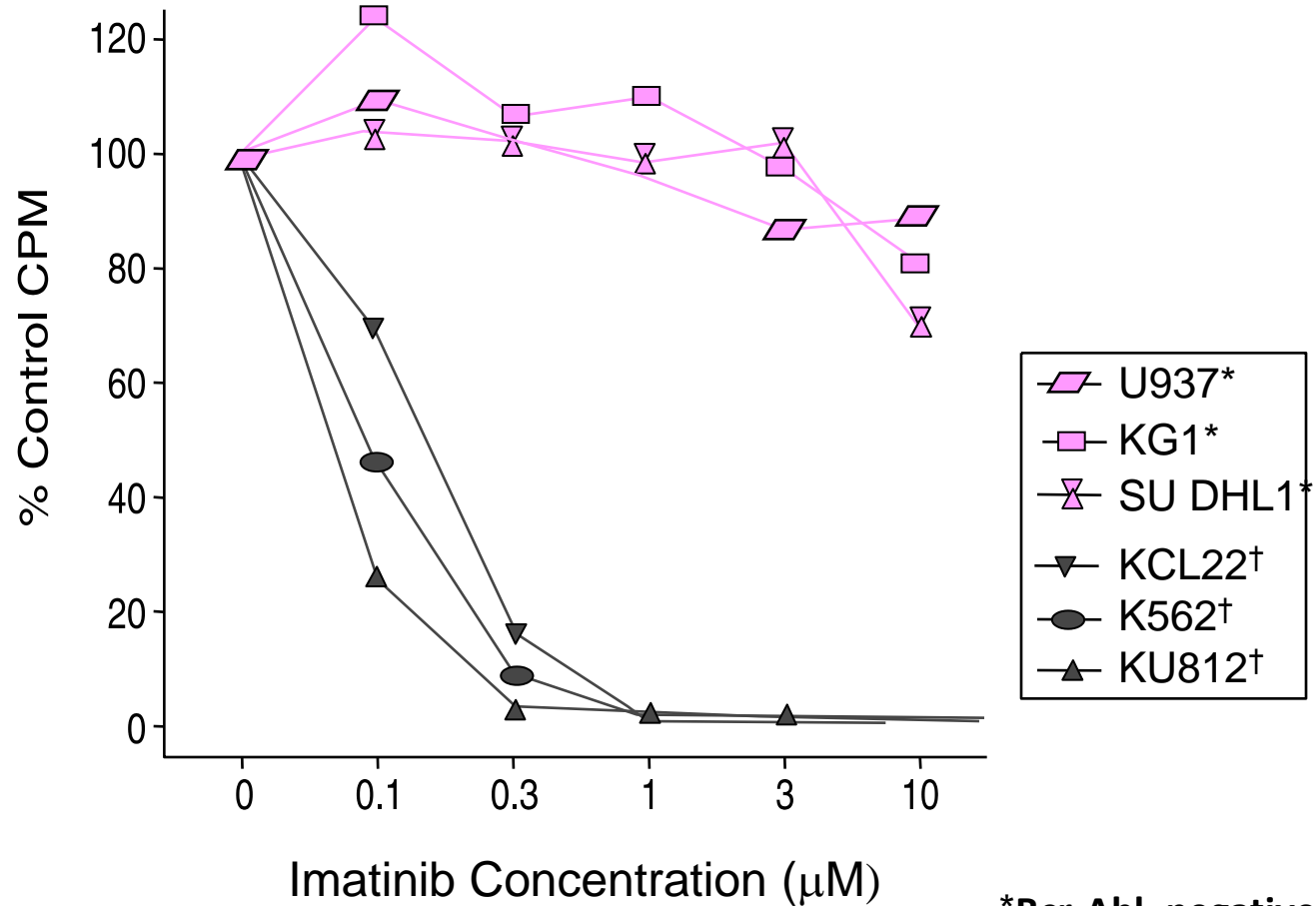
Διαχρονική εξέλιξη των στόχων της θεραπείας στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία

- ▶ Ανακούφιση των συμπτωμάτων (ακτινοθεραπεία σπληνός, αρσενικό)
- ▶ Ελάττωση αριθμού λευκών και οργανομεγαλίας (βουσουλφάνη, υδροξουρία)
- ▶ Περιορισμός του πληθυσμού των λευχαιμικών stem-cells (ιντερφερόνη-α, αρασιτίνη)
- ▶ Αναστολή δράσης bcr/abl (αναστολείς τυροσινικών κινασών)
- ▶ Αναστολή δράσης bcr/abl και περιορισμός του πληθυσμού των λευχαιμικών stem-cells (συνδυασμός TKIs και IFN-α)
- ▶ Ίαση της νόσου (συνδυασμός και εναλλαγή TKIs ??)

Μηχανισμός δράσης των αναστολέων τυροσινικής κινάσης



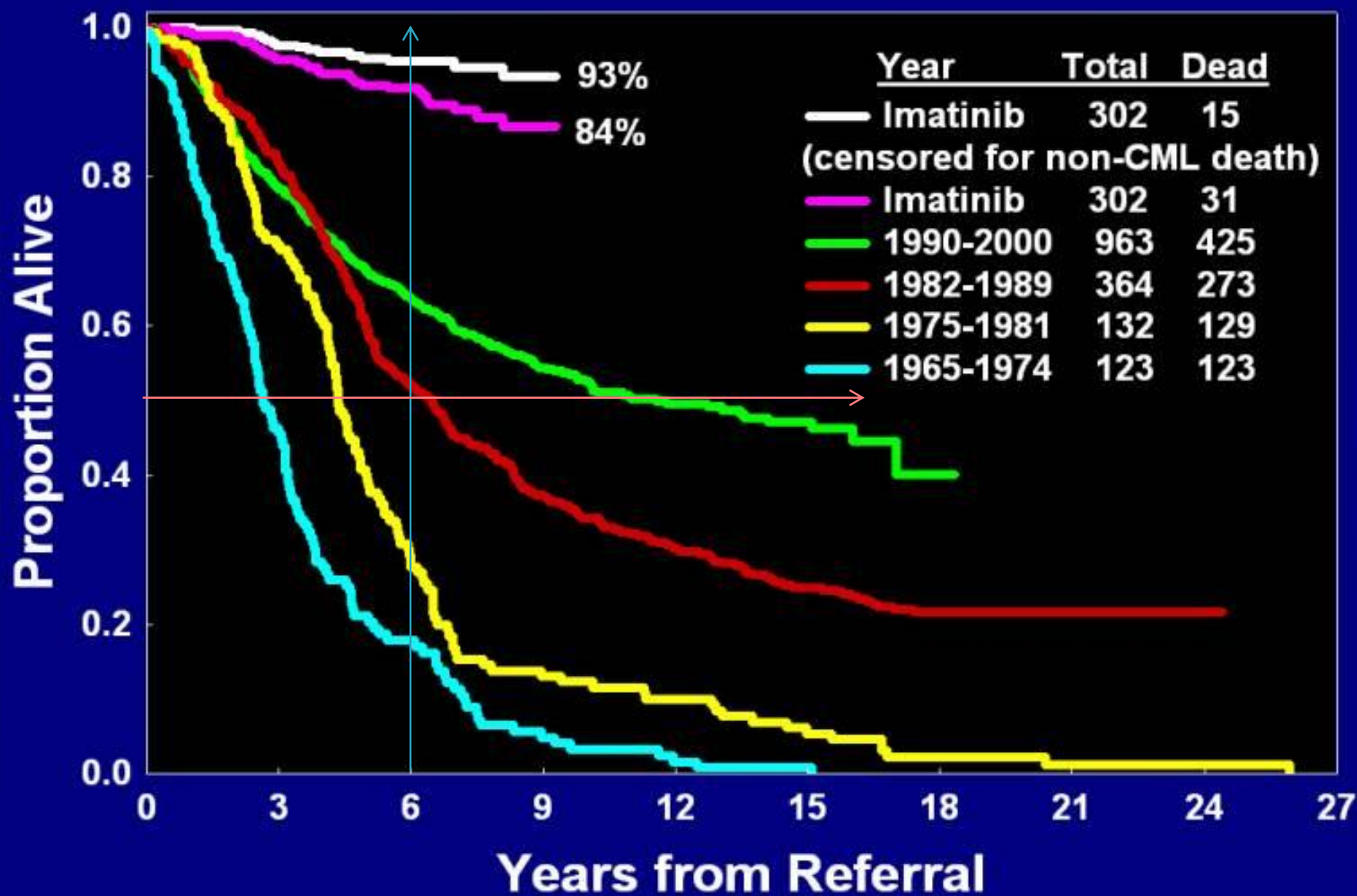
Επίδραση του Imatinib στην ανάπτυξη Bcr/Abl+ και Bcr/Abl- κυτταρικών σειρών



*Bcr-Abl-negative cell lines.

†Bcr-Abl-positive cell lines.

CML Survival at MDACC. 1965-Present (N=1884)

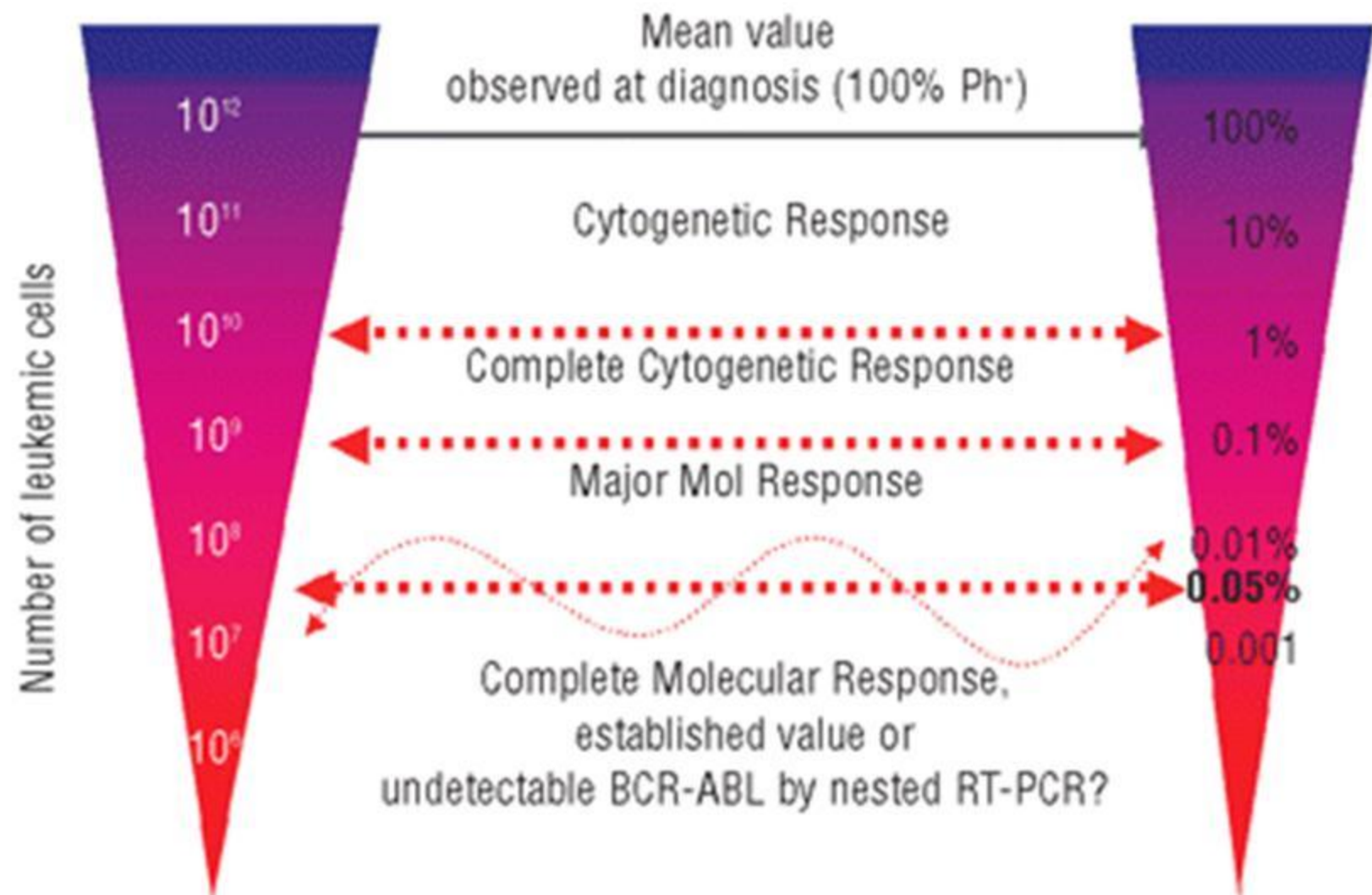


ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

1. Sokal score
2. Hasford score
3. EBMT score
4. Καρυοτυπικά ευρήματα
5. Ποσοτικός προσδιορισμός Bcr-Abl μεταγράφων

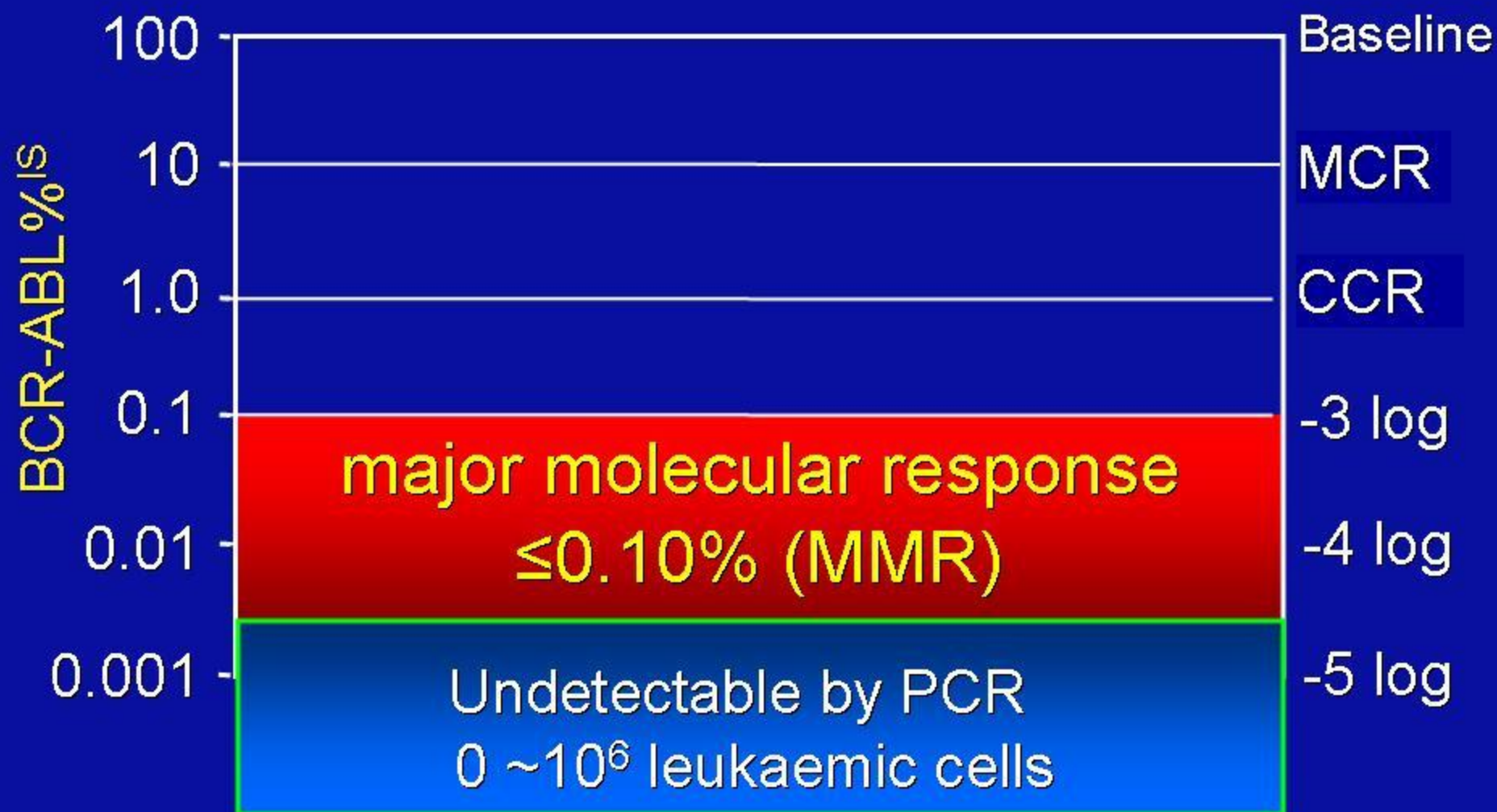
Gene expression profile στην εμφάνιση της νόσου

Relationship between leukemic cells, cytogenetic and molecular response



BCR-ABL International Scale (IS)

Absolute values



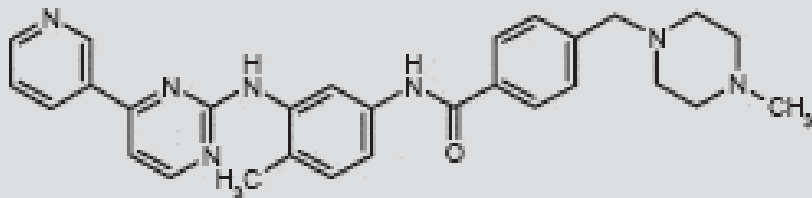
Ο κίνδυνος εξέλιξης σε ΕΦ/ΒΚ αυξάνει όσο καθυστερεί η επίτευξη CCgR

Table 1. Proportion of patients without CCgR and the risk of progression after different time points

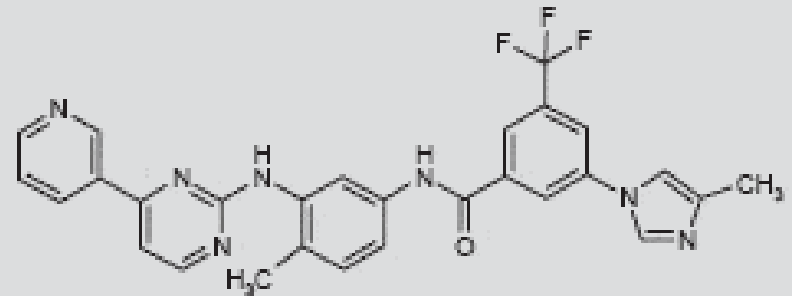
Months after imatinib start	No CCgR achieved*	Patients who will later achieve CCgR (%)†	Risk of progression after this time point‡
3	93% (1168/1261)	89% (1038/1168)	7% (78/1168)
6	69% (865/1261)	85% (735/865)	8% (66/865)
9	35% (446/1261)	71% (316/446)	11% (50/446)
12	26% (326/1261)	60% (196/326)	14% (47/326)
15	18% (224/1261)	42% (94/224)	19% (43/224)
18	15% (190/1261)	31% (60/190)	23% (43/190)

Με ποιά φάρμακο πρέπει να αρχίζει θεραπεία ένας νεοδιαγνωσκόμενος ασθενής?

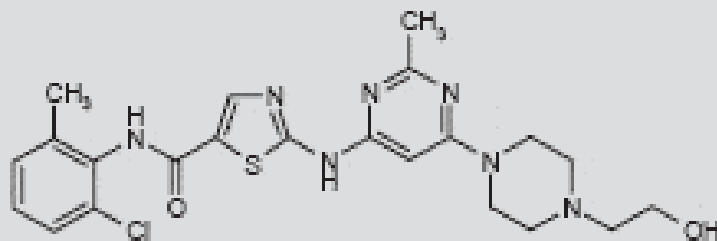
- Υπάρχουν τρία (τέσσερα) διαθέσιμα φάρμακα



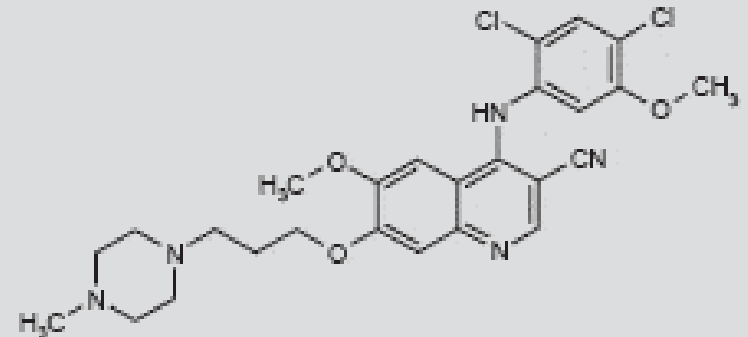
Imatinib



Nilotinib



Dasatinib



Bosutinib

Response definitions: Update 2009

Time	Optimal Response	Suboptimal Response	Failure	Warnings
Diagnosis	-	-	-	High risk CCA in Ph ⁺ cells
3 mos	CHR and at least a minor CyR	No CyR	No CHR	
6 mos	PCyR	< PCyR	No CR	
12 mos	CCyR	< CCyR (PCyR)	< PCyR	< MMoIR
18 mos	MMoIR	< MMoIR	< CCyR	
Any time	Stable or improving MMoIR (or CMR)	Loss of MMoIR Mutation (IM-sensit.)	CCA in Ph ⁺ cells Loss of CHR Loss of CCyR Mutation (IM-insensit.)	↑ In BCR-ABL transcript level CCA in Ph ⁻ cells

NCCN Guidelines for CML, Version 2, 2012

- ▶ Και οι τρεις διαθέσιμοι TKIs προτείνονται σαν ορθή επιλογή αρχικής θεραπείας νεοδιαγνωσκόμενης CML.
- ▶ Οι δόσεις είναι αυτές που προέκυψαν από τις μελέτες καθιέρωσης των φαρμάκων αυτών (IRIS, DASISION, ENEST-nd)
- ▶ Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γίνεται σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία μετά την έναρξη, και μάλιστα στους 3, 6, 12, 18 και 24 μήνες
- ▶ Στοιχειώδης στόχος κάθε θεραπείας είναι η επίτευξη πλήρους αιματολογικής ύφεσης 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας
- ▶ Αρχικός έλεγχος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης πρέπει να γίνεται πάντοτε στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 12 μήνες

Σε ποιες περιπτώσεις θα πρέπει να σκεφτόμαστε πραγματοποίηση Allo-SCT?

- ▶ **Όταν ο ασθενής έχει διαθέσιμο συμβατό δότη**
- ▶ **Όταν δεν υπάρχουν σοβαρές συν-νοσηρότητες και βλάβες οργάνων**
- ▶ **Όταν το EBMT προγνωστικό score είναι μέχρι 2**
- ▶ **Όταν ο ασθενής έχει εκτεθεί και στους τρεις TKIs και δεν έχει πετύχει την άριστη δυνατή ανταπόκριση στους προβλεπόμενους χρονικούς ορίζοντες**
- ▶ **Όταν εμφανίσει μεταλλάξεις που δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με TKIs**

Μηνύματα για να θυμόμαστε

- ▶ Η CML είναι ένα «**νοικυρεμένο**» και «**τακτοποιημένο**» νεοπλασματικό νόσημα του αίματος
- ▶ Όλες οι ενέργειες από την αρχική εμφάνιση ενός ασθενούς μέχρι την αντιμετώπιση και παρακολούθησή του είναι **προτυποποιημένες από κατευθυντήριες οδηγίες**
- ▶ Υπάρχουν διαθέσιμα **τέσσερα «καλά» φάρμακα** από τα οποία **τα δύο είναι λίγο καλύτερα**
- ▶ **Οι ασθενείς αλλά και τα διατιθέμενα φάρμακα έχουν «προσωπικότητα» και «ιδιαιτερότητες»** και ο Αιματολόγος πέρα και πλέον από τις κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να τις αναγνωρίζει και να τις σταθμίζει επ'ωφελεία του ασθενούς