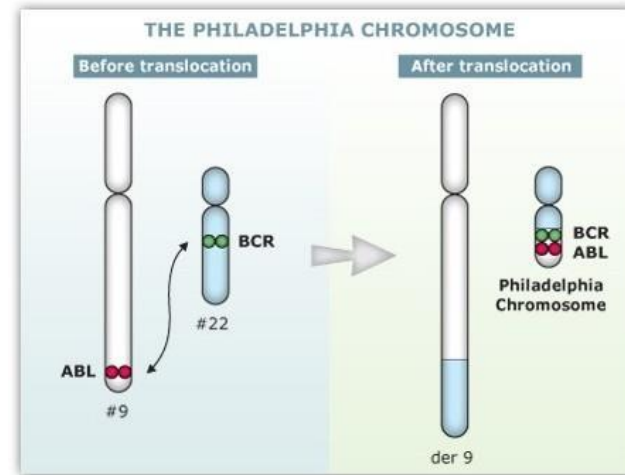
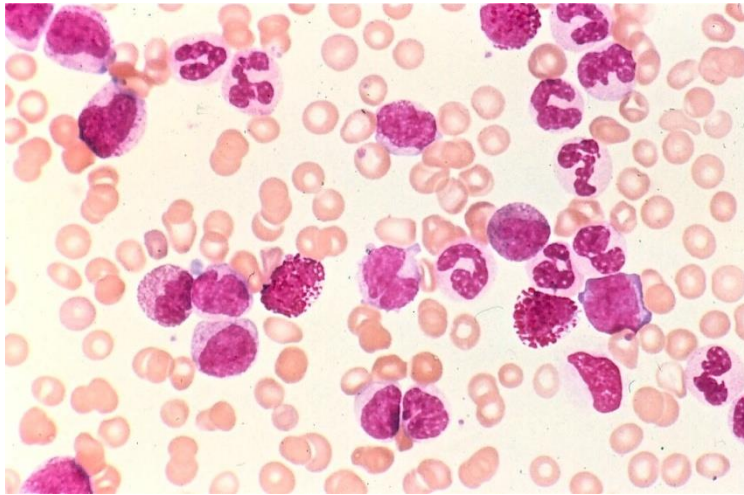


# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

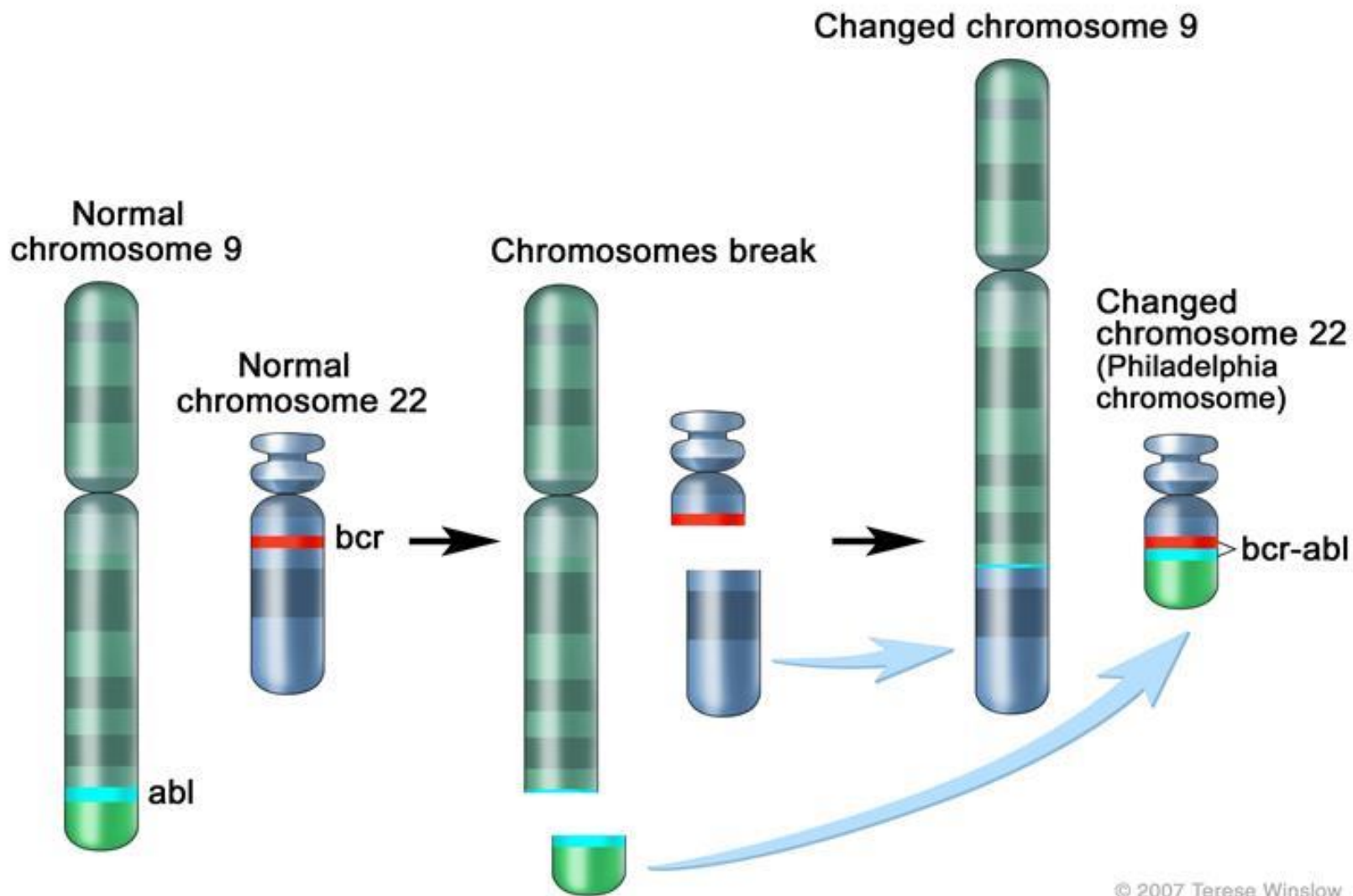
*Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας 2018*



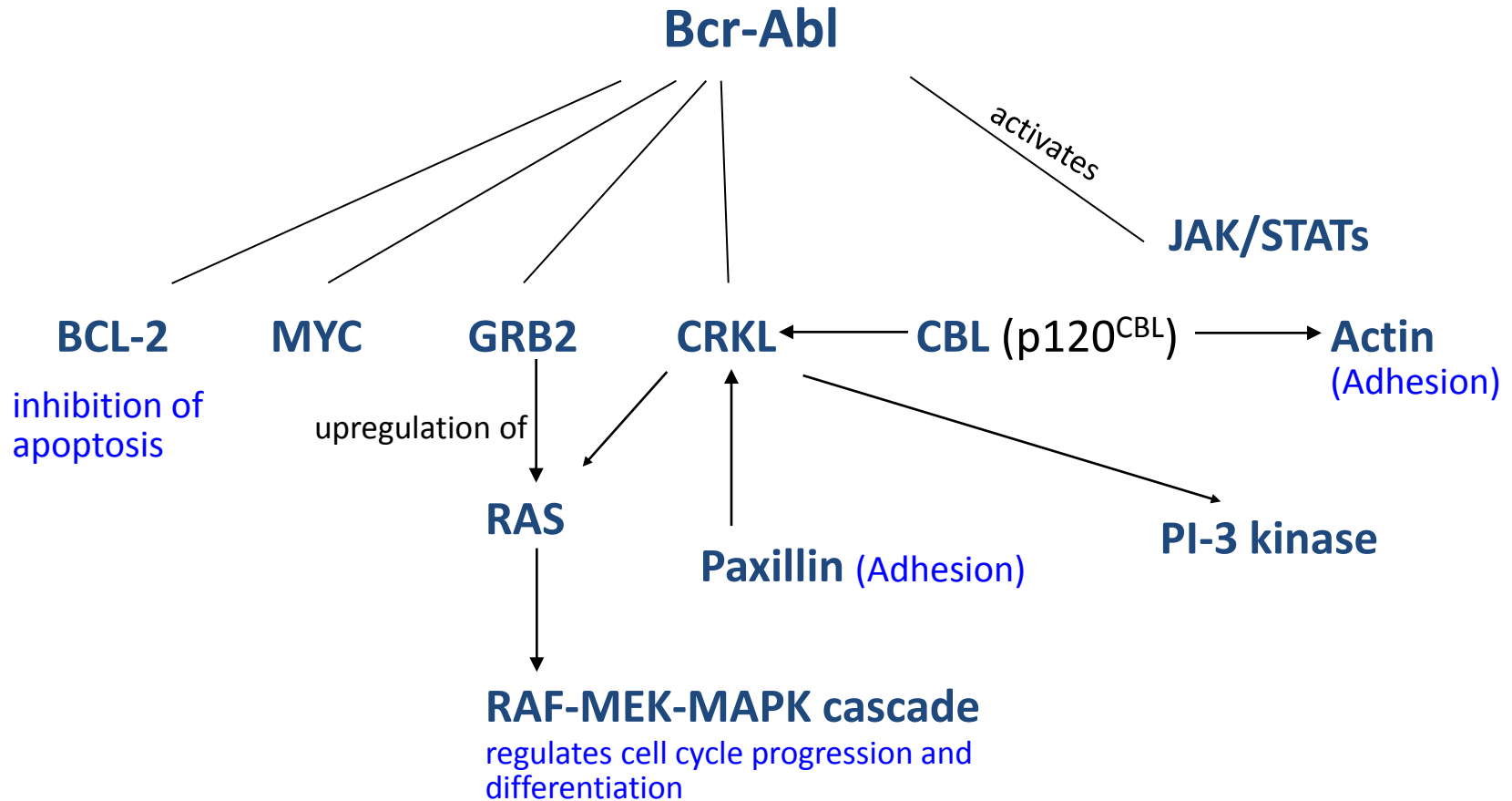
*Αλεξάνδρα Κουράκλη - Συμεωνίδου*

*Αιματολογικό Τμήμα Παθολ. Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών*

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

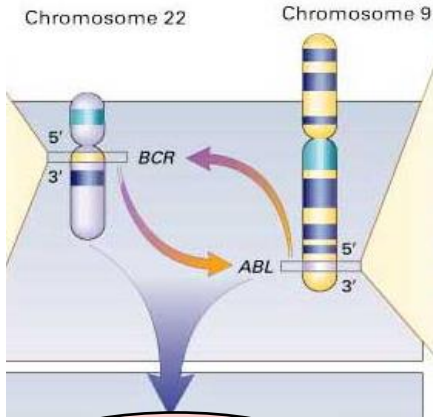


# Bcr-Abl Signal Transduction Pathways



# Μοριακή θεραπεία της ΧΜΛ

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

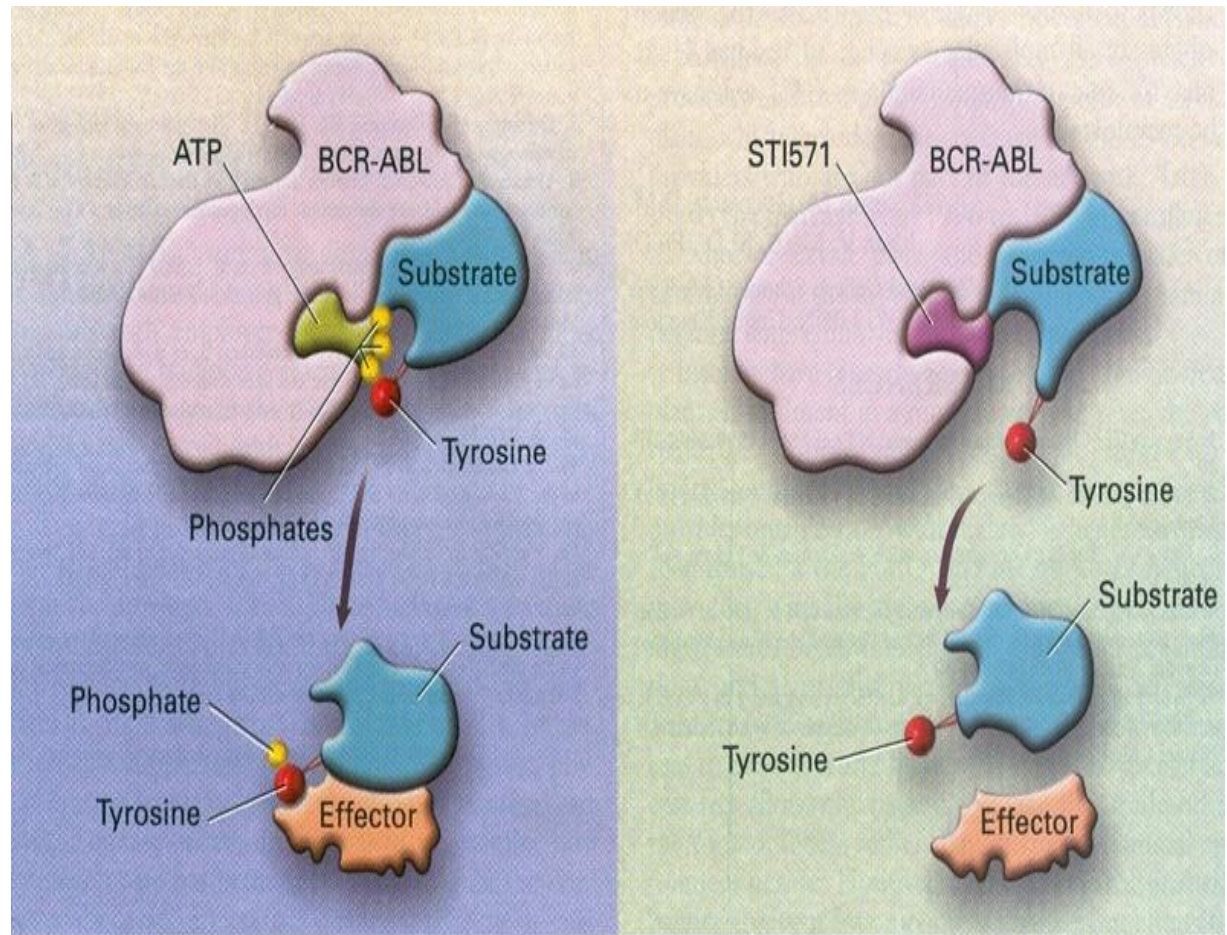


**BCR-ABL  
πρωτεΐνη**

**Διαβιβ. Παράγ.**

**πυρήνας**

**Αναστολή απόπτωσης**

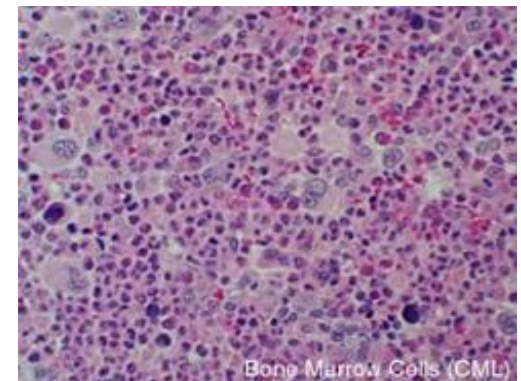
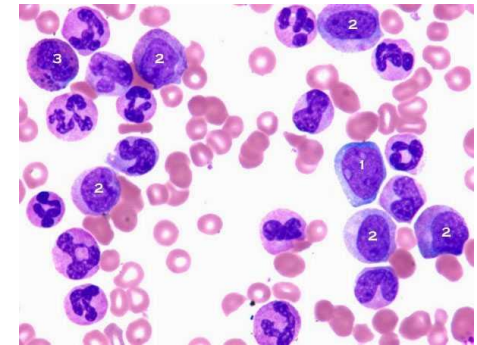


# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

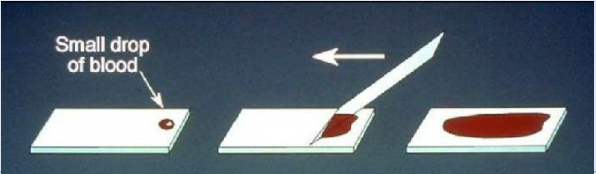
- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα
- 1-2 νέες περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3/1
- Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο
- Η αντιμετάθεση t(9;22) 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
- 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



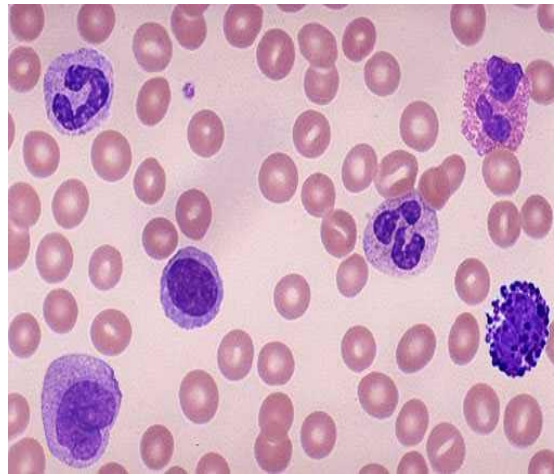
**οξεία λευχαιμία**



**χρόνια μυελογενής λευχαιμία**



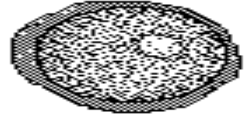
**φυσιολογικό ή λοίμωξη**



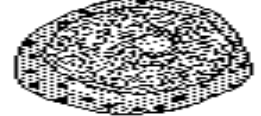
**"Μονότονη εικόνα"**

**"πολύχρωμη εικόνα"**

**μυελοβλάστη**



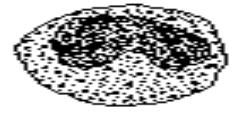
**προμυελοκύτταρο**



**μυελοκύτταρο**



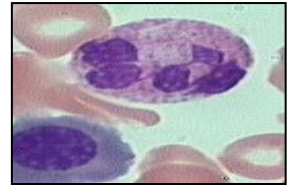
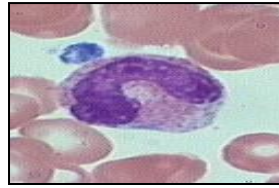
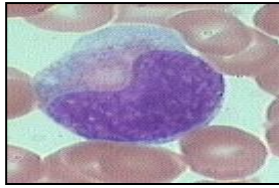
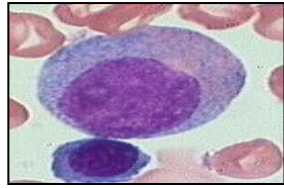
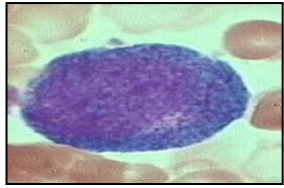
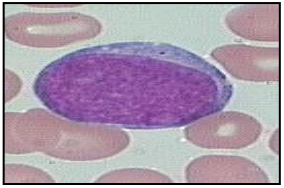
**μεταμυελοκύτταρο**



**ραβδοπύρηνο**



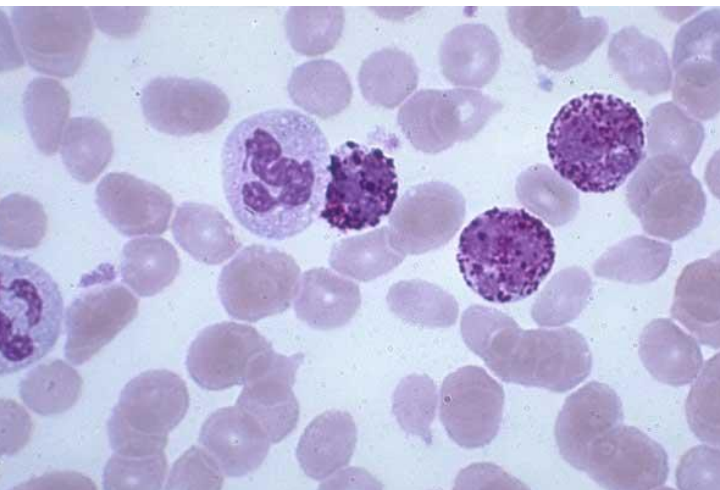
**ουδετερόφιλο**



# ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

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

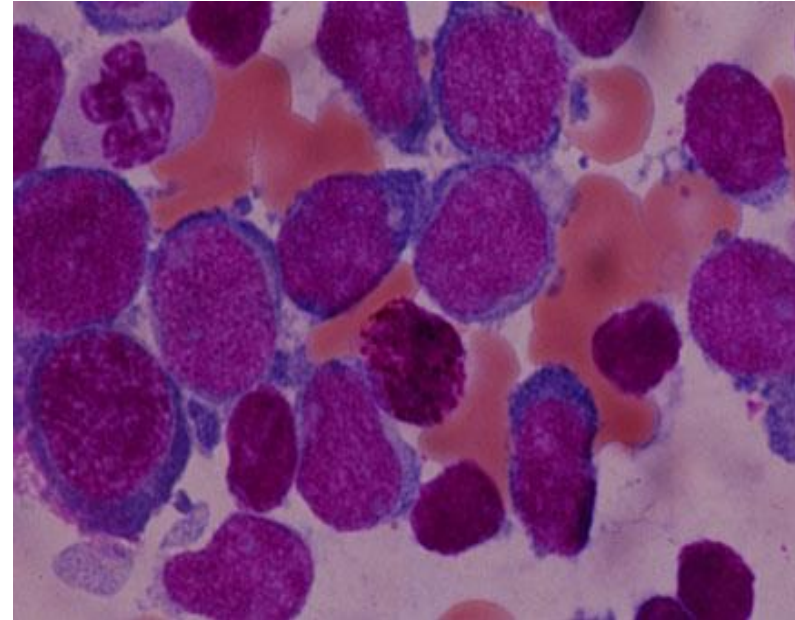
- Βλάστες 10-19% (στο αίμα ή στο μυελό)
- παρουσία  $\geq 20\%$  βασεόφιλων στο αίμα
- εμμένουσα λευκοκυττάρωση ή αύξηση λευκοκυττάρων  $> 10 \times 10^9 / L$
- αυξανόμενη σπληνομεγαλία παρά τη θεραπεία,
- εμμένουσα θρομβοκυττάρωση  $> 1000 \times 10^9 / L$  που δεν ελέγχεται από τη θεραπεία,
- Εμμένουσα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





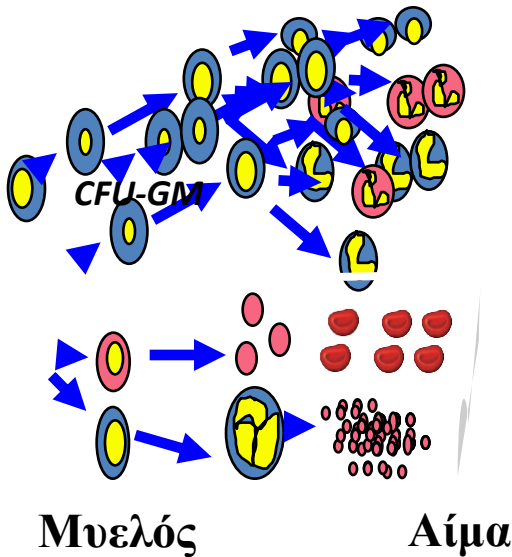
# ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

- 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

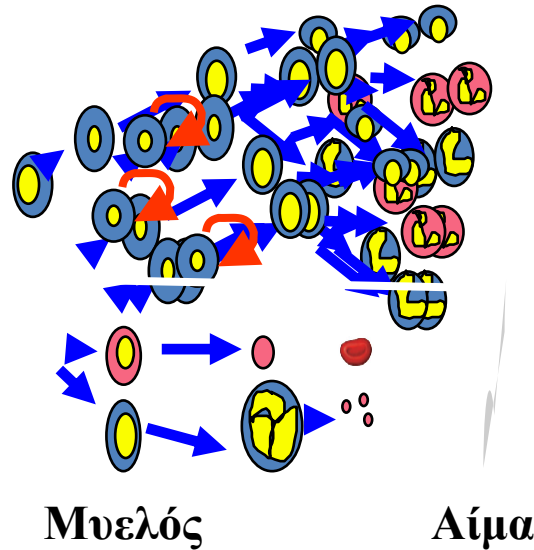


# Φάσεις της νόσου

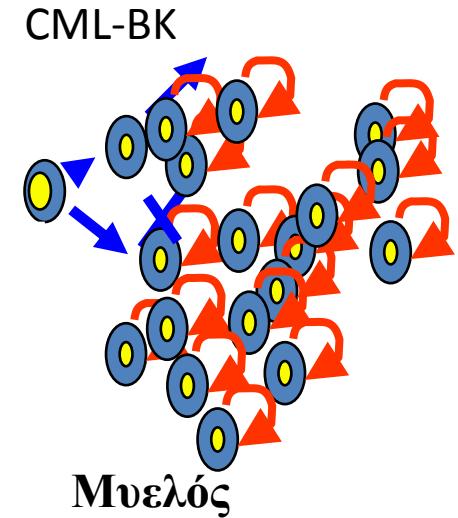
## Χρόνια Φάση



## Επιταχυνόμενη Φάση



## Βλαστική κρίση



4 - 6 χρόνια

μέχρι 12 μήνες

t(9;22)

+ μετάλλαξεις

+ μετάλλαξεις

βλάστες < 5%

Βλάστες 10-20%

βλάστες > 20%

Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση ↑

μυελικοί 70%

Βασεοφιλία

Βασεοφιλία > 20%

λεμφικοί 20%

Θρομβοκυττάρωση

Θρομβοπενία

μικτοί 10%

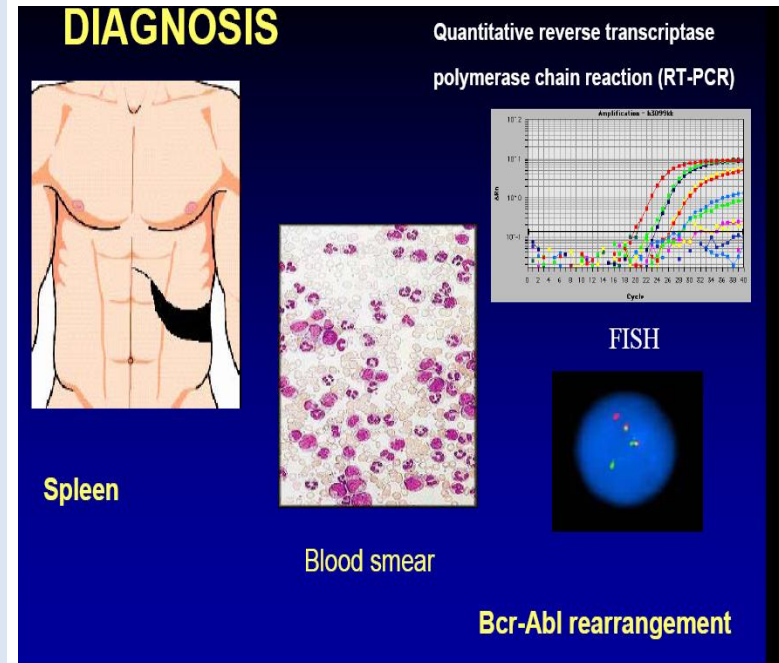
Σπληνομεγαλία

Σπληνομεγαλία ↑

κακουγία ↑

# Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

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



# Διάγνωση ΧΜΛ: κυτταρογενετική-μοριακή

## Κλασική κυτταρογενετική:

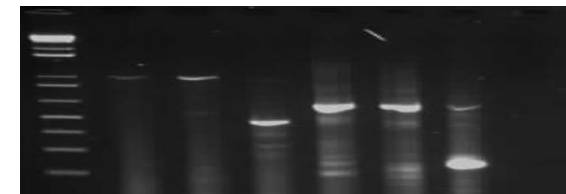
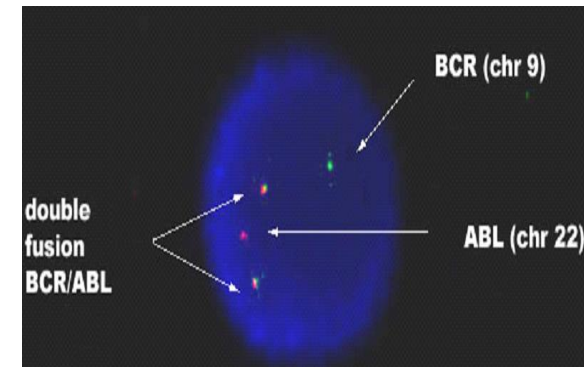
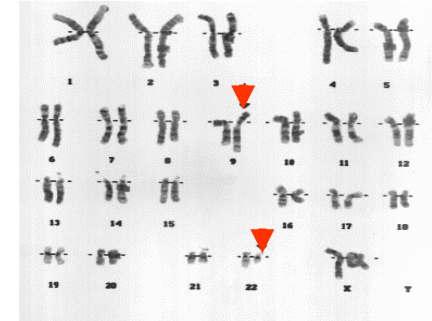
- : χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις
- (--> προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)
- +: ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών

## FISH (φθορίζων υβριδισμός)

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

## PCR (μοριακός έλεγχος)

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



# Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία της ΧΜΛ Ι.

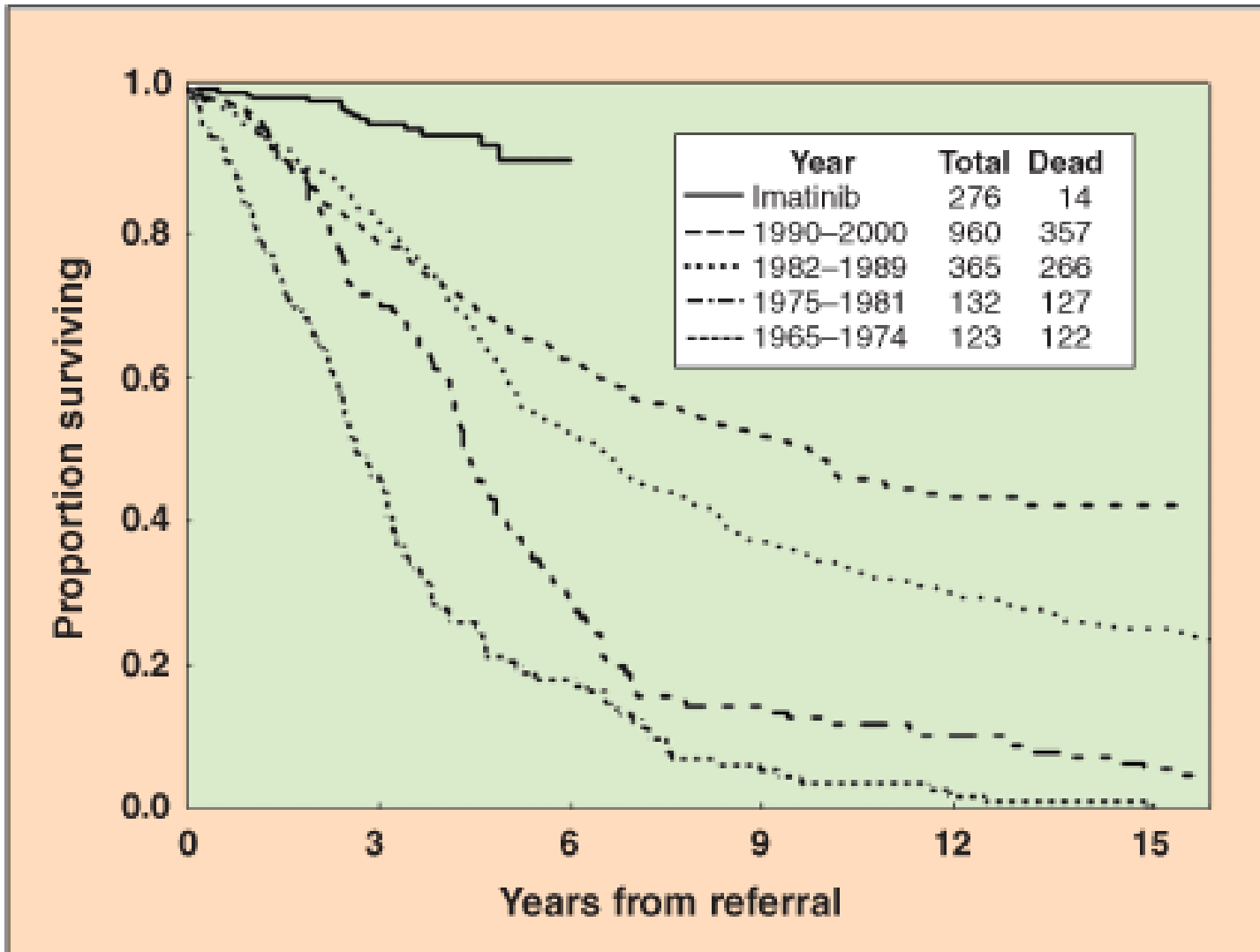
- Πριν την εισαγωγή ειδικών θεραπειών, η εξέλιξη του νοσήματος οδηγούσε στο **θάνατο σε διάμεσο χρόνο 3 ετών από τη διάγνωση.**
- Στις αρχές του 20ου αιώνα το **αρσενικό και η ακτινοβολία του σπληνός** χρησιμοποιήθηκαν για την ανακούφιση από τα συμπτώματα.
- Με τη χρήση της **βου σουλφάνης** πραγματοποιήθηκε 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.

## Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία της ΧΜΛ ΙΙ.

- Στις αρχές της δεκαετίας του **1980** η χορήγηση ανασυνδυασμένης **ιντερφερόνης-α (IFN-α)**, είχε ως αποτέλεσμα την **επίτευξη μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης** σε ένα ποσοστό περίπου **15-25%** των ασθενών και **βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 1-2 έτη επιπλέον.**
- 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.**

# Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία της ΧΜΛ ΙΙΙ.

- 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 ΕΜΕΑ 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.



# ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

**DASATINIB (SPRYCEL)**

**NILOTINIB (TASIGNA)**

**BOSUTINIB (BOSULIF)**

**TKI 2<sup>ης</sup> γενιάς**

**PONATINIB (ICLUSIG)**

**TKI 3<sup>ης</sup> γενιάς**

# 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-ανταπόκριση στη θεραπεία

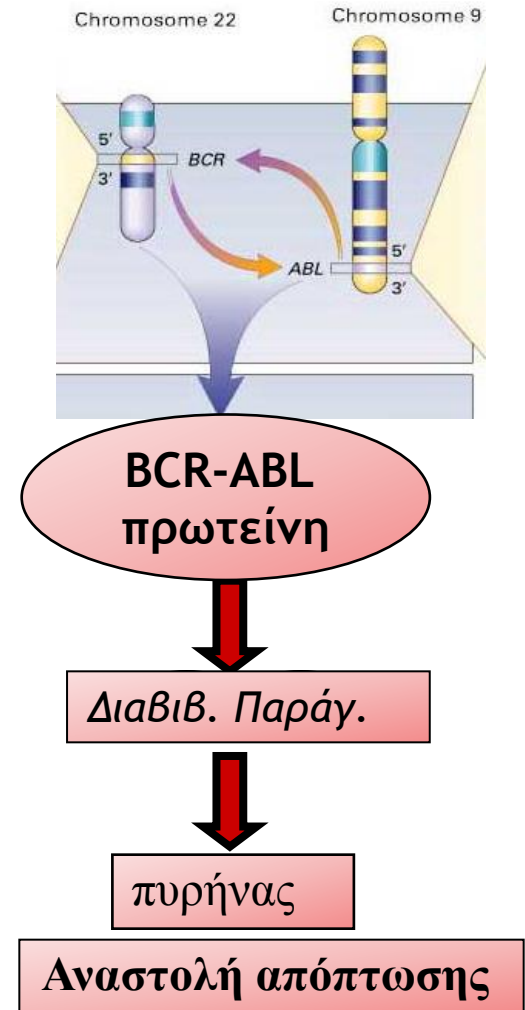
Η ανταπόκριση στη θεραπεία σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές από την έναρξη της αγωγής, αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα

- με την ισχυρότερη προγνωστική αξία για την έκβαση των ασθενών να έχει η επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης
- ανεξάρτητα από την επίτευξη ή όχι μοριακής ύφεσης
- 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

# 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)].



# 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.

