

# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του  
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016



## Πρόλογος

---

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια και έκδοση του παρόντος φυλλαδίου.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επιμέλεια:

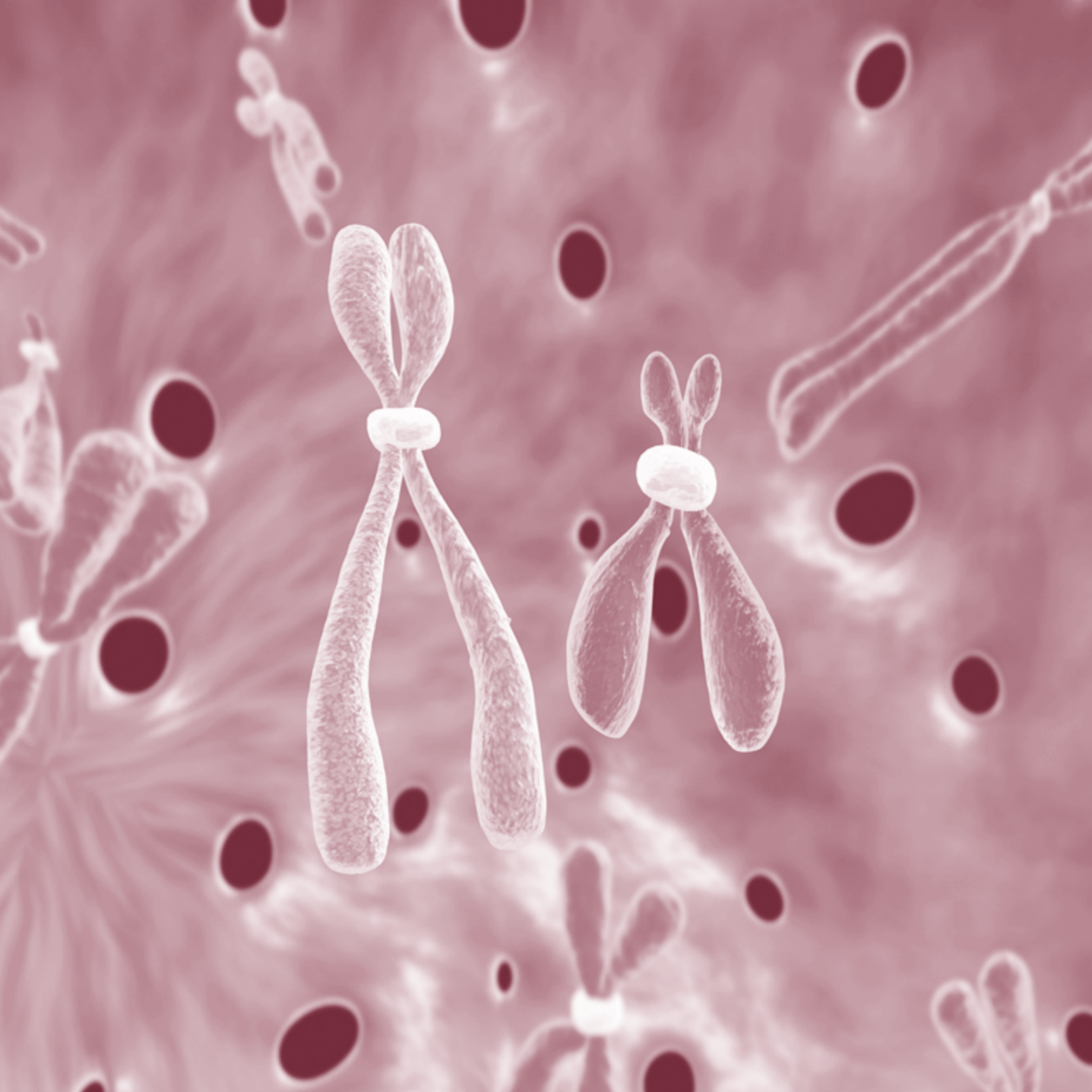
**Μαρία Ν. Παγώνη**

Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική και ΜΜΜΟ.  
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

**Μαρία Γ. Βάγια**

Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ





## Περιεχόμενα

<b>1.</b> Εισαγωγή .....	5
<b>2.</b> Αιμοποιητικός Ιστός .....	6
<b>3.</b> Τι είναι η λευχαιμία .....	8
<b>4.</b> Τι είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία .....	9
<b>5.</b> Πόσο συχνή είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία .....	10
<b>6.</b> Πότε “ανακαλύφθηκε” η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία .....	10
<b>7.</b> Τι είναι το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια .....	11
<b>8.</b> Γιατί δημιουργείται το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια .....	13
<b>9.</b> Εκδηλώσεις και συμπτώματα της ΧΜΛ .....	13
<b>10.</b> Πώς γίνεται η διάγνωση της ΧΜΛ .....	15
<b>11.</b> Τα στάδια της ΧΜΛ .....	17
<b>12.</b> Προγνωστικοί παράγοντες .....	18
<b>13.</b> Θεραπεία της ΧΜΛ .....	19
<b>14.</b> Τι πρέπει να γνωρίζω για τη θεραπεία μου με τους αναστολείς κινασών τυροσίνης .....	22

## Περιεχόμενα

<b>15.</b> Στόχοι της θεραπείας και αξιολόγηση της ανταπόκρισης .....	27
<b>16.</b> Τι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχω αν αποτύχει η θεραπεία με τους αναστολείς των κινασών της τυροσίνης .....	30
<b>17.</b> Μπορώ να τεκνοποιήσω αν έχω ΧΜΛ; .....	33
<b>18.</b> Η ΧΜΛ στην παιδική ηλικία .....	34
<b>19.</b> Διακοπή φαρμακευτικής αγωγής .....	35
<b>20.</b> Μαθαίνοντας να ζω με τη ΧΜΛ .....	36
<b>21.</b> Ερωτήσεις για το γιατρό σας .....	38

## 1. Εισαγωγή

Το φυλλάδιο αυτό γράφτηκε με σκοπό να βοηθήσει τους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια μυελογενή λευχαιμία αλλά και τους δικούς τους ανθρώπους να κατανοήσουν και να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικότερα το νόσημα αυτό. Η διαρκής εξέλιξη και η βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών προσφέρει στους ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία τη δυνατότητα για επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου και αισιοδοξία για το μέλλον.

Στο φυλλάδιο περιέχονται πληροφορίες για το τι είναι η χρόνια μυελογενής

λευχαιμία, ποια είναι τα συμπτώματα που πρέπει να οδηγήσουν τον ασθενή στο γιατρό, πώς διαγιγνώσκεται, πώς αντιμετωπίζεται και πώς παρακολουθείται. Παρόλα αυτά κάθε ασθενής είναι ιδιαίτερος και ξεχωριστός οπότε οι παρούσες πληροφορίες μπορεί να μην σας αντιπροσωπεύουν πλήρως.

Σε κάθε περίπτωση, όπως είναι αυτονόητο, το φυλλάδιο δεν έχει σκοπό να υποκαταστήσει τις πληροφορίες που παρέχονται στον ασθενή από το θεράποντα ιατρό του.

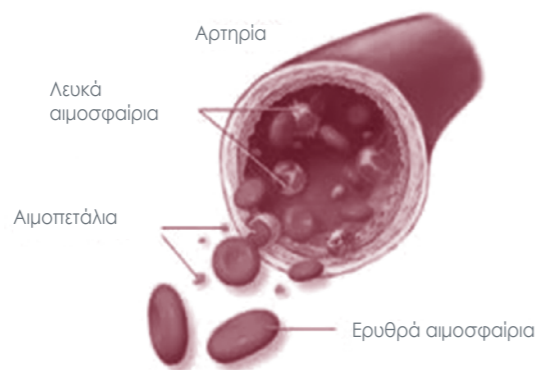


## 2. Αιμοποιητικός ιστός

Το αίμα είναι το κόκκινο υγρό που κυκλοφορεί στα αγγεία μας. Αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο ιστό ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων που συγκρατούνται μέσα σε ένα υγρό που ονομάζεται πλάσμα. Παράγεται στο **μυελό των οστών**, μια ειδική σπογγώδη περιοχή, που βρίσκεται μέσα στα οστά.

**Πλάσμα.** Είναι το υγρό συστατικό του αίματος που μεταφέρει στις διάφορες περιοχές του οργανισμού κύτταρα, βιταμίνες, θρεπτικές ουσίες, πρωτεΐνες, ορμόνες, μεταβολίτες και άλλα μόρια.

**Κύτταρα του αίματος.** Τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος προέρχονται από ένα κοινό αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο του μυελού των οστών (blood stem cell), το οποίο διαφοροποιείται περαιτέρω και δίνει γένεση στους διάφορους τύπους κυττάρων του αίματος, δηλαδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.

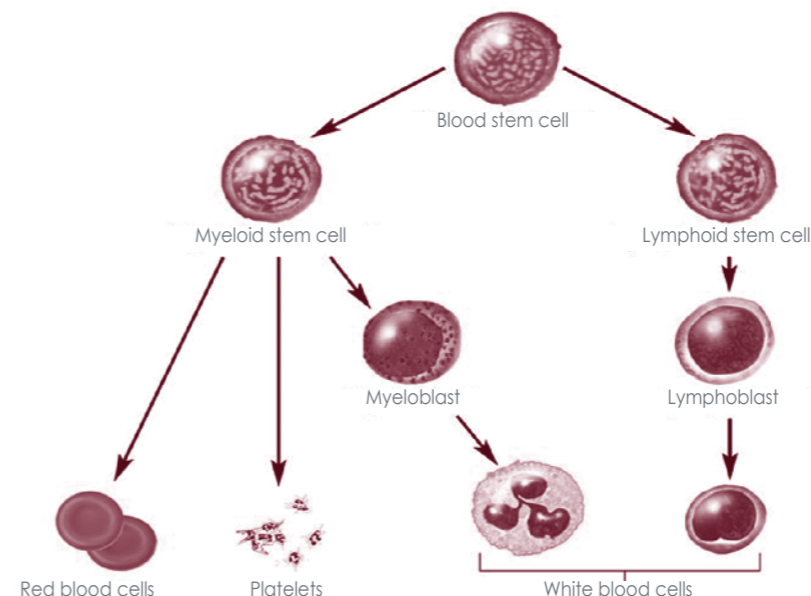


Εικόνα 1.  
Κύτταρα  
του αίματος.

**Ερυθρά αιμοσφαίρια:** Μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους περιφερικούς ιστούς και απομακρύνουν το διοξείδιο του άνθρακα. Δίνουν στο αίμα το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα του μέσω της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν.

**Λευκά αιμοσφαίρια:** Συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων και στην απομάκρυνση νεκρωμένων ή κατεστραμμένων ιστών.

**Αιμοπετάλια:** Συμμετέχουν στην πήξη του αίματος, δηλαδή στην αναχαίτιση της αιμορραγίας.



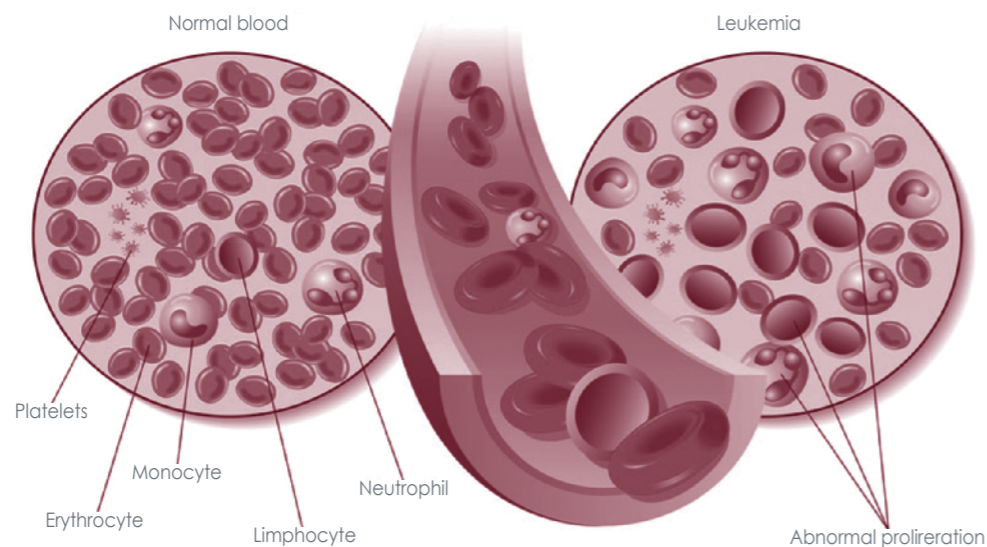
Εικόνα 2. Διαφοροποίηση του αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου.



### 3. Τι είναι η λευχαιμία

Λευχαιμία είναι η αιματολογική νεοπλασία που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό παθολογικών κυττάρων που παράγονται στο μυελό των οστών.

Η λευχαιμία διακρίνεται σε **μυελογενή** και **λεμφογενή**, ανάλογα με τον τύπο των παθολογικών κυττάρων. Κάθε ένας από αυτούς τους τύπους λευχαιμίας διακρίνεται σε **οξεία** και **χρόνια**.



Εικόνα 3. Φυσιολογικά και παθολογικά κύτταρα.

Υπάρχουν δηλαδή τέσσερις τύποι λευχαιμίας:

- Η οξεία μυελογενής λευχαιμία
- **Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία**
- Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- Η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία

Η διαφορά μεταξύ της οξείας και της χρόνιας λευχαιμίας έγκειται, όχι τόσο στον τρόπο έναρξης, όπως υποδηλώνει

ο όρος, όσο στην ωριμότητα και τα ειδικά χαρακτηριστικά των κυττάρων και στην ταχύτητα εξέλιξης της νόσου. Έτσι η οξεία λευχαιμία είναι μια ραγδαία εξελισσόμενη νόσος, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση άωρων κυττάρων στο μυελό των οστών και στο αίμα. Από την άλλη πλευρά η χρόνια λευχαιμία χαρακτηρίζεται από παραγωγή ωριμότερων μορφών κυττάρων και εξελίσσεται με πιο βραδύ ρυθμό.

### 4. Τι είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία, που στη συνέχεια θα αναφέρεται με τη σύντμηση ΧΜΛ, είναι ένας τύπος νεοπλασίας του αιμοποιητικού ιστού και ανήκει στην ομάδα των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων. Εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στους ενήλικες, ενώ είναι σπάνια στην παιδική ηλικία.

Η βλάβη αφορά το φυσιολογικό **προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο (stem cell)**, δηλαδή το κύτταρο του μυελού των οστών από το οποίο παράγονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Το κύτταρο

αυτό λόγω μιας μετάλλαξης, όπως αναφέρεται σε επόμενη παράγραφο, παύει να υπακούει στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού και αρχίζει να πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα. Η συσσώρευση των «κακοήθων» κυττάρων επηρεάζει την παραγωγή των φυσιολογικών. Έτσι έρχεται κάποια στιγμή που ο μυελός των οστών ασφυκτιά από τα παθολογικά κύτταρα, τα οποία «σπάζουν» το φραγμό του μυελού και εξέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος προκαλώντας μια πλειάδα συμπτωμάτων.





## 5. Πόσο συχνή είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Η παγκόσμια επίπτωση της ΧΜΛ είναι 1 με 2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ετησίως. Αποτελεί το 15% των περιστατικών λευχαιμίας στους ενήλικες και περίπου το 5% των περιστατικών λευχαιμίας στην παιδική ηλικία.

Η ΧΜΛ εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες είναι όμως πιο συχνή σε άτομα ηλικίας 45 με 55 έτη. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1.200 ασθενείς με ΧΜΛ.

## 6. Πότε "ανακαλύφθηκε" η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

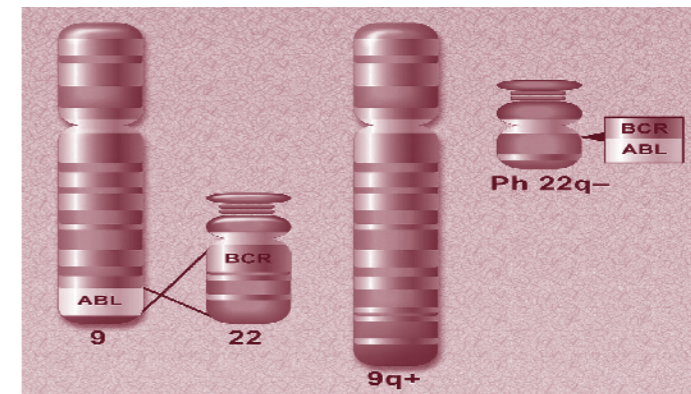
Η ΧΜΛ περιγράφηκε αρχικά το 1845 από δύο παθολόγους, τον Dr Rudolf Virchow και τον Dr John Hughes Bennett. Αν και υπάρχει μία διαφωνία σχετικά με το ποιος από τους δύο περιέγραψε για πρώτη φορά το νόσημα, ο Virchow αναφέρει ότι «ο Bennett παρατήρησε ένα περιστατικό λευχαιμίας μερικούς μήνες νωρίτερα από όταν διέγνωσα το δικό μου περιστατικό». Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι πρώτες παρατηρήσεις για τη ΧΜΛ πραγματοποιήθηκαν πριν καν ανακαλυφθούν οι μέθοδοι χρώσης του αίματος.

## 7. Τι είναι το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια

Κάθε κύτταρο μέσα στο ανθρώπινο σώμα έχει το ίδιο γενετικό υλικό, το DNA που κληρονομήσαμε από τους γονείς μας. Το DNA συμπυκνώνεται στα χρωμοσώματα, τα οποία είναι δομές μέσα στα κύτταρα που περιέχουν γονίδια. Τα γονίδια είναι υπεύθυνα για τη λειτουργία των κυττάρων. Πιο ειδικά τα γονίδια δίνουν οδηγίες για την παραγωγή πρωτεϊνών, οι οποίες βοηθούν τα κύτταρα να πραγματοποιήσουν τις λειτουργίες τους.

Τα φυσιολογικά κύτταρα περιέχουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, τα οποία αριθμούνται από το 1-23. Το 23<sup>ο</sup> ζεύγος είναι το φυλετικό, δηλαδή οι γυναίκες έχουν δύο «X» χρωμοσώματα ενώ οι άντρες φέρουν ένα «X» και ένα «Y» χρωμόσωμα.

Το 1960, οι Peter Nowel και David Hungerford στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ, ανακάλυψαν μια επαναλαμβανόμενη χρωμοσωμική ανωμαλία σε ασθενείς με ΧΜΛ. Όμως η δομή του χρωμοσώματος



Εικόνα 4. Το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια.



αυτού προσδιορίστηκε αρκετά αργότερα, το 1973, με την εξέλιξη της γενετικής, από τη Dr Janet Rowley, και ονομάστηκε **χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια**, «Philadelphia chromosome».

Σήμερα ξέρουμε ότι η ΧΜΛ χαρακτηρίζεται από την παρουσία του **χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια**.

Κάθε φορά που ένα κύτταρο διαιρείται το γενετικό του υλικό αντιγράφεται σε δύο νέα κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής μπορεί να συμβούν λάθη, τα οποία επηρεάζουν τα γονίδια και οδηγούν εν τέλει στη δημιουργία «παθολογικών» κυττάρων αντί των φυσιολογικών.

Στη ΧΜΛ δύο κομμάτια από δύο διαφορετικά χρωμοσώματα αλλάζουν θέση μεταξύ τους, με μια διαδικασία που ονομάζεται αντιμετάθεση. Πιο συγκεκριμένα ένα τμήμα του χρωμοσώματος 22 μετατίθεται στο χρωμόσωμα 9 και ένα τμήμα από το χρωμόσωμα 9 μετατίθεται στο χρωμόσωμα 22. Το τμήμα από το χρωμόσωμα 9 που προστίθεται στο χρωμόσωμα 22 περιέχει το **γονίδιο ABL**. Στην άκρη του χρωμοσώματος 22 που έχει απομείνει βρίσκεται το **γονίδιο BCR**. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένα βραχύτερο χρωμόσωμα 22, που ονομάζεται **χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια** και το οποίο φέρει το **γονίδιο BCR-ABL**. Το γονίδιο αυτό παράγει την BCR-ABL πρωτεΐνη, μια εξειδικευμένη πρωτεΐνη με ιδιότητες τυροσινικής κινάσης, η οποία οδηγεί στην παραγωγή μεγάλου αριθμού κυττάρων.

## 8. Γιατί δημιουργείται το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια

Υπό διερεύνηση εξακολουθούν να βρίσκονται οι υπεύθυνοι παράγοντες που προκαλούν τις γενετικές αλλαγές οι οποίες οδηγούν στη ΧΜΛ. Η έκθεση σε ακτινοβολία έχει ενοχοποιηθεί σε μερικές περιπτώσεις. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία στα πλαίσια θεραπεία κακοήθους νοσήματος, δεν αναπτύσσουν ΧΜΛ και η πλειοψηφία των ασθενών που

διαγιγνώσκονται με ΧΜΛ δεν έχουν εκτεθεί σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι **δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος** πρόκλησης ΧΜΛ από την ακτινοβολία που δέχεται κάποιος όταν υποβάλλεται σε **ακτινογραφίες** για ιατρικούς ή οδοντιατρικούς λόγους.

Επιπλέον είναι γνωστό ότι η ΧΜΛ **δεν** είναι **μεταδοτικό** νόσημα και **δεν κληρονομείται**.

## 9. Εκδηλώσεις και συμπτώματα της ΧΜΛ

Τα συμπτώματα της ΧΜΛ μπορεί να αργήσουν να εμφανιστούν, δεδομένου ότι πρόκειται για νόσημα που εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό.

Αρκετές φορές οι ασθενείς δεν έχουν κανένα σύμπτωμα και η διάγνωση γίνεται τυχαία κατά τη διενέργεια εξετάσεων για άλλο λόγο ή στα πλαίσια προγραμματισμένου/προληπτικού ελέγχου (check-up), όπου διαπιστώνεται συνήθως

αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ή και άλλες αιματολογικές διαταραχές.

Τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται στην κακή λειτουργία του μυελού, στον αυξημένο αριθμό των παθολογικών κυττάρων ή να είναι μη ειδικά, γενικά συμπτώματα, που παρατηρούνται και σε άλλες καταστάσεις.





### Γενικά συμπτώματα

- Καταβολή δυνάμεων
- Αδυναμία
- Νυκτερινοί ιδρώτες
- Ανορεξία ή αυξημένη όρεξη
- Απώλεια βάρους

### Συμπτώματα από αυξημένο αριθμό παθολογικών κυττάρων (λευχαιμική διήθηση)

- Δύσπνοια κατά τις φυσιολογικές δραστηριότητες
- Αίσθημα βάρους στην κοιλιακή χώρα, από τη διόγκωση του σπληνός ή σπτανιότερα και του ήπατος

### Συμπτώματα από κακή λειτουργία του μυελού (μυελική ανεπάρκεια)

- Ωχρότητα δέρματος, λόγω της αναιμίας
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις, λόγω διαταραχής του αριθμού των αιμοπεταλίων
- Πυρετός, λόγω του χαμηλού αριθμού των φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων

## 10. Πώς γίνεται η διάγνωση της ΧΜΛ

Η διάγνωση της ΧΜΛ μπορεί να πραγματοποιηθεί με συνδυασμό πληροφοριών που προέρχονται από απλές εξετάσεις αίματος αλλά και πιο εξειδικευμένες εξετάσεις του αίματος και του μυελού των οστών. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση αποτελούν βασικά σημαντικά εργαλεία.

### ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

**Γενική Αίματος.** Στη ΧΜΛ ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερος του φυσιολογικού έως πολύ αυξημένος, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι φυσιολογικός ή μειωμένος, και ο αριθμός των αιμοπεταλίων φυσιολογικός, μεγαλύτερος ή μικρότερος του φυσιολογικού.

**Επίχρισμα περιφερικού αίματος.** Πραγματοποιείται μετά από ειδική επεξεργασία (χρώση) του αίματος στο εργαστήριο και αξιολογείται με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου από τον ιατρό. Είναι χρήσιμο στην εκτίμηση του αριθμού και της μορφολογίας των κυττάρων, στη διάκριση μεταξύ διαφόρων τύπων κυττάρων

και στην αναγνώριση των πρόδρομων - παθολογικών μορφών που δεν ανευρίσκονται στο αίμα υγιών ατόμων.

### ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

**Μυελόγραμμα.** Με την εφαρμογή τοπικής αναισθησίας και με τη χρήση ειδικής βελόνας γίνεται αναρρόφηση μυελού των οστών από το στέρνο ή την οπίσθια άνω λαγόνια ακρολοφία. Η εξέταση του επιχρίσματος στο μικροσκόπιο δίνει πληροφορίες για την εικόνα του μυελού.

**Οστεομυελική βιοψία.** Με την εφαρμογή τοπικής αναισθησίας και με τη χρήση ειδικής βελόνας γίνεται λήψη μικρού οστικού κυλίνδρου από την οπίσθια άνω λαγόνια ακρολοφία. Η ιστολογική εξέταση δίνει περισσότερες πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση του μυελού.

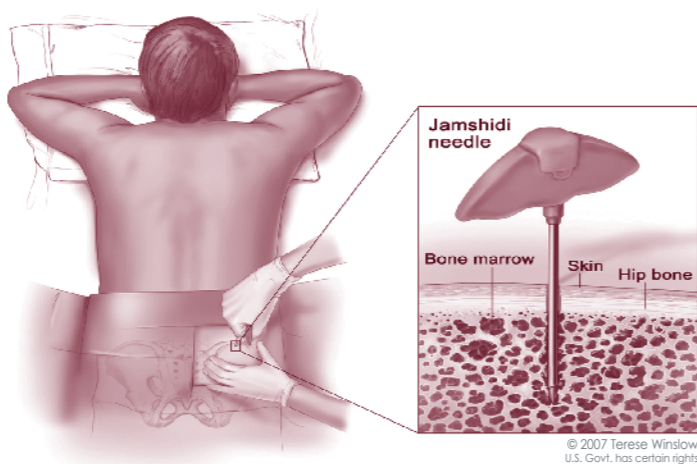
**Καρυότυπος του μυελού των οστών,** δηλαδή έλεγχος των χρωμοσωμάτων και ανίχνευση του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια. Απαιτείται λήψη δείγματος μυελού



των οστών, ακολουθεί καλλιέργεια των κυττάρων, οπότε τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται και μπορούν να εξεταστούν από κυτταρογενετιστή.

**FISH/φθορίζων in situ υβριδισμός.** Πρόκειται για μια εξειδικευμένη εξέταση που γίνεται σε δείγμα μυελού των οστών ή αίματος, για την ανίχνευση του γονιδίου *BCR-ABL* με φθορίζουσες χρωστικές που χρωματίζουν τα χρωμοσώματα των κυττάρων στην καλλιέργεια. Μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία του γονιδίου σε περιπτώσεις, που ο καρυότυπος του μυελού των οστών είναι αρνητικός για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια.

**Polymerase Chain Reaction/PCR (Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης).** Είναι μια ακόμη πιο εξειδικευμένη και ευαίσθητη μοριακή τεχνική που γίνεται σε δείγμα αίματος και επιτρέπει τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό του γονιδίου *BCR-ABL*.



Εικόνα 5. Διενέργεια μυελογράμματος και οστεομυελικής βιοψίας.

## 11. Τα στάδια της ΧΜΛ

Ο παραπάνω έλεγχος, εκτός από τη διάγνωση, είναι χρήσιμος και για την εκτίμηση του σταδίου της νόσου και κατά συνέπεια για το σωστό θεραπευτικό σχεδιασμό.

Η ΧΜΛ διακρίνεται σε τρία στάδια ή φάσεις.

### Χρόνια φάση

Περίπου το 90% των ασθενών, όταν διαγιγνώσκονται, βρίσκονται στη χρόνια φάση. Το στάδιο αυτό μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και αρκετά χρόνια και κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης τα συμπτώματα είναι ήπια. Το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων δεν ξεπερνά το 10%. Μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στις καθημερινές του δραστηριότητες. Εάν δεν αντιμετωπιστεί η νόσος σε αυτό το στάδιο τότε εξελίσσεται στην επιταχυνόμενη φάση ή ακόμη και τη βλαστική εκτροπή.

### Επιταχυνόμενη φάση

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων συνήθως είναι πολύ υψηλός, ενώ ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων

κυμαίνεται από 10-19%, τόσο στο μυελό των οστών όσο και στο αίμα και επίσης αυξάνονται τα βασεόφιλα κύτταρα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι υψηλός ή χαμηλός και συνήθως υπάρχει αναιμία. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι έντονα και ο ασθενής παραπονείται συχνά για ανορεξία και αίσθημα βάρους στην κοιλιακή χώρα από τη διόγκωση του σπληνός, πυρετό, κόπωση, απώλεια βάρους.

### Βλαστική κρίση

Σε αυτή τη φάση παρατηρούνται πιο έντονες αιματολογικές διαταραχές, ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων είναι ίσος ή και μεγαλύτερος από 20%, ενώ επηρεάζεται αναλόγως και η γενική κατάσταση του ασθενούς, ο οποίος μπορεί να αισθάνεται σοβαρή αδυναμία, δυσκολία στην αναπνοή, άλγος στην κοιλιακή χώρα και στα οστά.

Σήμερα με τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης, με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και τη σωστή παρακολούθηση η επιταχυνόμενη φάση και η βλαστική εκτροπή συμβαίνουν σπάνια.



## 12. Προγνωστικοί παράγοντες

Η πορεία του νοσήματος, η ανταπόκριση στη θεραπεία και ο χρόνος εξέλιξης του στα επόμενα στάδια μπορεί να προβλεφθούν αδρά βάσει συνδυασμού προγνωστικών παραγόντων. Υπάρχουν τέσσερα προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης, το *Socal score*, το *Hasford score* (*Euro score*), το *EUTOS score* και το *ELTS score* (*EUTOS long term survival score*), ο υπολογισμός των οποίων βασίζεται σε δείκτες, όπως η ηλικία, ο αριθμός και ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και το μέγεθος του σπληνός.

Το **Socal score** βασίστηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση της επιβίωσης 813 ασθενών με ΧΜΛ, μεταξύ των ετών 1962-1981, οι οποίοι έλαβαν κατά κύριο λόγο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις ομάδες, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου.

Το **Hasford score (Euro score)** προέκυψε από την πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης 981 ασθενών με ΧΜΛ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη-α μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, μεταξύ των ετών 1983-1994. Οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις ομάδες, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου.

Το **EUTOS score (European Treatment and Outcome Study)** ήταν αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης ανταπόκρισης 2.060 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με imatinib mesylate μεταξύ των ετών 2002-2006. Οι ασθενείς διακρίνονται σε δύο ομάδες, χαμηλού και υψηλού κινδύνου.

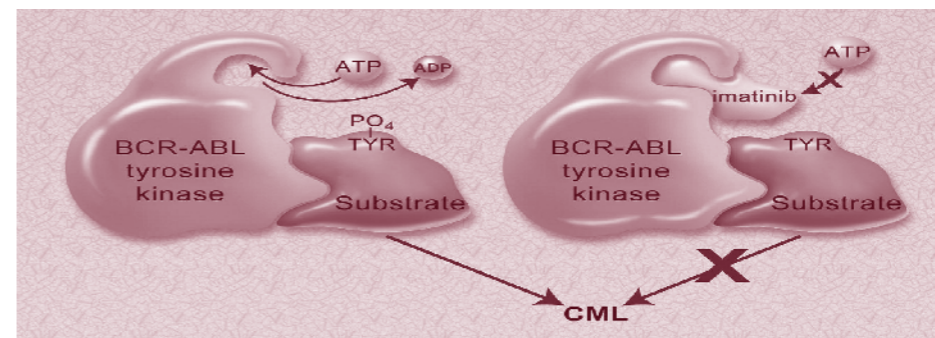
Το **ELTS score (EUTOS long term survival score)** αναπτύχθηκε από την μελέτη 2.205 ασθενών με ΧΜΛ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με imatinib mesylate. Οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις ομάδες, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου.



## 13. Θεραπεία της ΧΜΛ

Μέχρι πριν μερικά χρόνια η ΧΜΛ αποτελούσε ένα θανατηφόρο νόσημα. Τα τελευταία χρόνια οι διαθέσιμες θεραπείες έχουν αλλάξει ριζικά την έκβαση των ασθενών. Με τα φάρμακα που έχουμε σήμερα στη φαρέτρα μας το νόσημα όχι απλώς αντιμετωπίζεται, αλλά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών είναι όμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον για κάποιους ασθενείς υπάρχει η δυνατότητα διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά προς το παρόν, μόνο στα πλαίσια πρωτοκόλλων με στενή παρακολούθηση από τον θεράποντα ιατρό.

Τη μεγάλη επανάσταση στην αντιμετώπιση του νοσήματος έφερε το 2001 η εισαγωγή στην κλινική πράξη ενός νέου φαρμάκου, του **imatinib mesylate**, με την εμπορική ονομασία **Gleevec/Glivec**. Το Glivec ανήκει σε μια νέα κατηγορία φαρμάκων, τους αναστολείς κινάσης της τυροσίνης (*Tyrosine Kinase Inhibitors-TKIs*). Το φάρμακο **στοχεύει** τη μοριακή βλάβη του νοσήματος και έτσι αναστέλλει τη λειτουργία της παθολογικής πρωτεΐνης με αποτέλεσμα το θάνατο των κυττάρων που φέρουν το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια. Εκτός του ότι αποτελεί μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία, εξασφαλίζει και καλή ποιότητα ζωής στους ασθενείς.



Εικόνα 6. Η δράση του imatinib mesylate/Glivec.

Ωστόσο υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία, δηλαδή εμφανίζει αντίσταση, ή χάνει την ανταπόκριση που πέτυχε αρχικά. Επίσης, αν και οι παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου συνήθως είναι αντιμετωπίσιμες, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές, δηλαδή δυσανεξία στη θεραπεία, με αποτέλεσμα να απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

Παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της αντιμετώπισης της ΧΜΛ με το Glivec η επιστημονική κοινότητα δεν εφησυχάστηκε, επιζητώντας ακόμη καλύτερη έκβαση για τους ασθενείς. Έτσι στα χρόνια που ακολούθησαν ανακαλύφθηκαν οι αναστολείς 2<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> γενιάς, που στοχεύουν ακόμη πιο ισχυρά και εκλεκτικά τη μοριακή βλάβη.

Σήμερα τα φάρμακα που έχουν πάρει ένδειξη ως θεραπεία πρώτης γραμμής είναι το **imatinib mesylate/Glivec**, το **nilotinib/Tasigna** και το **dasatinib/Sprycel**. Αυτό σημαίνει ότι οποιοδήποτε από τα τρία φάρμακα μπορεί να επιλεγεί ως αρχική θεραπεία της ΧΜΛ. Η επιλογή γίνεται από το θεράποντα ιατρό αφού λάβει υπόψη τη συνολική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή, τις πιθανές παρενέργειες κάθε φαρμάκου και φυσικά την προτίμηση του ασθενούς.

Σε περιπτώσεις αποτυχίας ή δυσανεξίας στη θεραπεία με έναν αναστολέα εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν τα άλλα διαθέσιμα φάρμακα.

Εκτός από τα παραπάνω φάρμακα έγκριση έχουν λάβει και δύο ακόμη αναστολείς κινάσης τυροσίνης, ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Πρόκειται για το **Bosutinib** με εμπορική ονομασία **Bosulif**, το οποίο ενδείκνυται για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή έχουν χάσει την ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης επιλογής ή παρουσιάζουν

σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες και για το **Ponatinib** με την εμπορική ονομασία **Iclusig**, το οποίο αποτελεί επιλογή για τους ασθενείς που δεν ωφελούνται πλέον από θεραπεία με τα άλλα φάρμακα ή παρουσιάζουν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη, την T315I, η οποία προσδίδει ανθεκτικότητα στη δράση όλων των άλλων TKIs.

Ασθενείς, που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς κινάσης τυροσίνης μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων εφόσον πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις ή να λάβουν άλλες συνδυασμένες θεραπείες.

Είναι λοιπόν προφανές ότι η απόφαση

για την αρχική αντιμετώπιση, το συνολικό σχεδιασμό θεραπείας και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης είναι μία σύνθετη διαδικασία, που θα πρέπει να λαμβάνεται από εξειδικευμένους γιατρούς και να βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια, που είναι:

- Η φάση του νοσήματος
- Η ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία
- Η καλή ανοχή της φαρμακευτικής αγωγής
- Η ηλικία του ασθενούς και η γενική κατάσταση της υγείας του
- Η ύπαρξη συμβατού δότη για μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Η επιθυμία του ασθενούς





## 14. Τι πρέπει να γνωρίζω για τη θεραπεία μου με τους αναστολείς των κινασών τυροσίνης

Είναι ειδικοί αναστολείς, που στοχεύουν στην αναστολή παραγωγής της παθολογικής πρωτεΐνης αλλά ενώ διαθέτουν την ικανότητα ελέγχου της νόσου στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών **δε θεραπεύουν ριζικά το νόσημα**. Τα σκευάσματα αυτά λαμβάνονται από το στόμα. Ο ασθενής δε χρειάζεται να νοσηλευτεί στο νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίσει κανονικά τις φυσιολογικές του δραστηριότητες. Μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, μυαλγίες, σκελετικά άλγη, εξάνθημα, κνησμό, διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, κατακράτηση ύδατος και οιδήματα. Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιασθούν με οποιοδήποτε φάρμακο ενώ κάποιες άλλες με το συγκεκριμένο.

### Πληροφορίες για τα φάρμακα

#### *Gleevec/Glivec (imatinib mesylate)*

Είναι ο πρώτος αναστολέας που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της ΧΜΛ το 2001 γι' αυτό και ονομάζεται πρώτης γενιάς αναστολέας. Λαμβάνεται από το στόμα με το γεύμα και ένα ποτήρι νερό ενώ η συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι 400 mg, 600 mg ή 800 mg ημερησίως, ανάλογα με τη φάση του νοσήματος και την ανταπόκριση. Οι δόσεις των 400 mg και 600 mg θα πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα ενώ η δόση των 800 mg σε δύο δόσεις. Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν φάρμακα, το περιεχόμενο τους μπορεί να διαλυθεί σε ένα

ποτήρι νερό ή χυμού μήλου. Μερικές από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι:

- Μυελοκαταστολή (χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλός αριθμός λευκών ή/και αιμοπεταλίων)
- Κατακράτηση ύδατος και οιδήματα
- Οιδήματα βλεφάρων και περικογχικό οίδημα
- Δερματικό εξάνθημα
- Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες
- Διάρροια
- Ναυτία και έμετος
- Ανορεξία ή αύξηση σωματικού βάρους

#### *Sprycel (dasatinib)*

Είναι δεύτερης γενιάς αναστολέας, ο οποίος έλαβε για πρώτη φορά έγκριση για τη θεραπεία της ΧΜΛ το 2006. Είναι πιο αποτελεσματικό φάρμακο από το imatinib. Λαμβάνεται από το στόμα με ή χωρίς φαγητό σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα που κατά περίπτωση μπορεί να αυξηθεί σε 140 mg μία φορά την

ημέρα. Μερικές από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι:

- Μυελοκαταστολή (χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλός αριθμός λευκών ή/και αιμοπεταλίων)
- Κεφαλαλγία (πονοκέφαλος)
- Υπεζωκοτική συλλογή (υγρό στον πνεύμονα)
- Διάρροια, έμετος, ναυτία
- Διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος

#### *Tasigna (nilotinib)*

Είναι δεύτερης γενιάς αναστολέας ο οποίος έλαβε για πρώτη φορά έγκριση για τη θεραπεία της ΧΜΛ το 2007. Έχει πιο ισχυρή δράση από το imatinib και πιο εκλεκτική όσον αφορά την αναστολή της παραγωγής της BCR-ABL πρωτεΐνης. Λαμβάνεται από το στόμα, η συνήθης δόση είναι 300 mg δύο φορές την ημέρα και δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό αλλά με ένα ποτήρι νερό. Συγκεκριμένα δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή 2 ώρες πριν από τη λήψη του φαρμάκου και για 1 ώρα μετά. Για ασθενείς που δεν





μπορούν να καταπιούν φάρμακα, το περιεχόμενο του μπορεί να διαλυθεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Μερικές από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι:

- Μυελοκαταστολή (χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλός αριθμός λευκών ή/και αιμοπεταλίων)
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- Κεφαλαλγία (πονοκέφαλος)
- Ναυτία
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος
- Διαταραχή των παγκρεατικών ενζύμων και σπάνια παγκρεατίτιδα
- Διαταραχές σακχάρου αίματος
- Κόπωση

### ***Bosulif/(Bosutinib)***

Είναι δευτέρης γενεάς αναστολέας, ο οποίος έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ΧΜΛ το 2012. Μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση νόσου, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί ή έχουν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Λαμβάνεται από το στόμα με το φαγητό σε δόση 500 mg μία φορά την ημέρα. Μερικές από τις πιο κοινές ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι:

- Μυελοκαταστολή (χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλός αριθμός λευκών ή/και αιμοπεταλίων)
- Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
- Κεφαλαλγία (πονοκέφαλος)
- Μειωμένη όρεξη
- Περικαρδιακή συλλογή (υγρό στην καρδιά)
- Βήχας
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος
- Δερματικό εξάνθημα
- Πόνοι στις αρθρώσεις
- Διαταραχή των παγκρεατικών ενζύμων

### ***Iclusig/(Ponatinib)***

Έλαβε έγκριση το 2012 για τη θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια, επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση νόσου, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με τους άλλους αναστολείς ή έχουν μια

μετάλλαξη που ονομάζεται T315I. Στοχεύει πολλές μεταλλάξεις της BCR-ABL πρωτεΐνης που οδηγούν σε αντίσταση στη θεραπεία με άλλους αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Λαμβάνεται από το στόμα σε δόση 45 mg μια φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Παρουσιάζει αρκετές ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως:

- Μυελοκαταστολή (χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλός αριθμός λευκών ή/και αιμοπεταλίων)
- Λοιμώξεις
- Μειωμένη όρεξη
- Αϋπνία
- Πονοκέφαλος, ζάλη
- Θαμπή όραση, οίδημα βλεφάρου
- Καρδιακές διαταραχές
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης και άλλες αγγειακές διαταραχές
- Βήχα, δυσκολία στην αναπνοή
- Διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος
- Εξάνθημα
- Πόνοι στα οστά και τις αρθρώσεις και μυαλγίες
- Καταβολή δυνάμεων



Είναι σημαντικό να υπάρχει συμμόρφωση με τις οδηγίες για τη λήψη του φαρμάκου, πχ αν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή ή με κενό στομάχι και να αποφεύγεται η κατανάλωση γκρέιπφρουτ.

Δεν πρέπει να παραλείπονται δόσεις και αν αυτό συμβεί να ενημερώνεται ο γιατρός.

**Μην ξεχνάτε** να ενημερώνετε το γιατρό σας για άλλα φάρμακα/σκευάσματα που λαμβάνετε, ακόμη και αν αυτά δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή. Επίσης θα πρέπει να ενημερώνετε τους γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, που πρόκειται να σας χορηγήσουν φάρμακα για οποιοδήποτε λόγο, για την θεραπεία σας με TKI. Μερικά φάρμακα μπορεί να παρεμβαίνουν στη δράση των αναστολέων κινάσης τυροσίνης, αυξάνοντας ή μειώνοντας τη δράση τους, ή να προκαλούν αύξηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο οδηγιών του φαρμάκου και συζητήστε οποιαδήποτε απορία με το γιατρό σας.

Σε περίπτωση μη ελεγχόμενων επιπλοκών, αντίστασης στη θεραπεία, απώλειας της αρχικής ανταπόκρισης ή εξέλιξης του νοσήματος είναι δυνατόν να αυξηθεί η δόση του χορηγούμενου φαρμάκου, να χορηγηθεί άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας ή να επιλέξετε μαζί με το γιατρό σας κάποια άλλη θεραπευτική επιλογή από αυτές που περιγράφονται παρακάτω.

## 15. Στόχοι της θεραπείας και αξιολόγηση της ανταπόκρισης

Κάθε ασθενής ανταποκρίνεται διαφορετικά στη θεραπευτική αγωγή. Για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία υπάρχουν κάποιοι στόχοι:

- Ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και ομαλοποίηση της γενικής αίματος
- Απουσία ανίχνευσης του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια
- Μη ανίχνευση του γονιδίου *BCR-ABL*
- Πρόληψη της εξέλιξης της ΧΜΛ

Η επίτευξη των παραπάνω στόχων μπορεί να αξιολογηθεί βάσει καθιερωμένων διεθνών κριτηρίων, που χαρακτηρίζουν την ανταπόκριση ως αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή. Ο τελικός στόχος είναι η μοριακή ανταπόκριση.

Μετά την έναρξη της θεραπείας το πρώτο που πρέπει να επιτευχθεί είναι η **αιματολογική ανταπόκριση**. Ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ορίζεται η

ομαλοποίηση της γενικής αίματος και η επάνοδος του μεγέθους του σπληνός στο φυσιολογικό. Κατά τη διάρκεια της αιματολογικής ανταπόκρισης μπορεί ακόμα να ανιχνεύεται το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια στο αίμα.

Ο επόμενος στόχος είναι η επίτευξη **κυτταρογενετικής ανταπόκρισης**, δηλαδή η μείωση και τελικά η μη ανίχνευση του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια. Ο έλεγχος γίνεται με την εξέταση, που ονομάζεται καρυότυπος του μυελού των οστών ή FISH.

**Μοριακή ανταπόκριση.** Αποτελεί, το εφικτό πλέον, όνειρο τόσο του ασθενή, όσο και του γιατρού. Ακόμη και αν έχει επιτευχθεί πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση είναι δυνατόν να ανιχνεύεται το γονίδιο *BCR-ABL*. Ως μοριακή ανταπόκριση ορίζεται η μείωση ή η μη ανίχνευση του *BCR-ABL*. Μέγιστη μοριακή ανταπόκριση (MMR) σημαίνει μείωση κατά 1000 φορές των κυττάρων που φέρουν το γονίδιο σε σχέση με τα επίπεδα των κυττάρων στην έναρξη της



θεραπείας. Η μη ανίχνευση των μεταγράφων του *BCR-ABL*, ορίζεται ως *MR<sup>4</sup>* (παλαιότερος ορισμός: πλήρης μοριακή ανταπόκριση). Ο έλεγχος της μοριακής ανταπόκρισης πραγματοποιείται με μια εξέταση που ονομάζεται ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (*Q-PCR*) και η οποία μετρά ακόμη και ελάχιστα επίπεδα μεταγράφων του γονιδίου.

### Πότε πραγματοποιείται ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος

Ο ασθενής παρακολουθείται ανά εβδομάδα τον πρώτο μήνα, ανά μήνα το πρώτο τρίμηνο, ανά τρεις μήνες στη συνέχεια, ενώ μετά την επίτευξη *MR<sup>4</sup>*, η παρακολούθηση γίνεται ανά εξάμηνο.

Η συνεργασία του ασθενούς με το γιατρό του και η συνέπεια στην παρακολούθηση είναι εξαιρετικά σημαντική.

Τα αποτελέσματα του ελέγχου στις συγκεκριμένες χρονικές περιόδους βοηθούν στην εκτίμηση της ανταπόκρισης και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, οπότε αναλόγως είναι δυνατόν:

- να συνεχιστεί η ίδια αγωγή
- να μειωθεί η δόση του φαρμάκου ή να διακοπεί προσωρινά λόγω παρενεργειών
- να προταθεί άλλη φαρμακευτική αγωγή ή συνδυασμός φαρμάκων για το βέλτιστο έλεγχο της νόσου ή των παρενεργειών της θεραπείας

### Έλεγχος μεταλλάξεων

Πρόκειται για μια ειδική εξέταση που πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς μετά από σύσταση του θεράποντος ιατρού σε περιπτώσεις:

- μη επίτευξης ανταπόκρισης
- απώλειας της ανταπόκρισης παρά τη σωστή λήψη της ενδεδειγμένης αγωγής
- εξέλιξης της νόσου
- άλλα εργαστηριακά ευρήματα που δημιουργούν ανησυχία όσον αφορά

την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής

Τα αποτελέσματα του ελέγχου των μεταλλάξεων του γονιδίου *BCR-ABL* μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή του κατάλληλου αναστολέα.

Έλεγχος μεταλλάξεων δεν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί στην περίπτωση που απαιτείται αλλαγή θεραπείας λόγω παρενεργειών της προηγούμενης αγωγής.

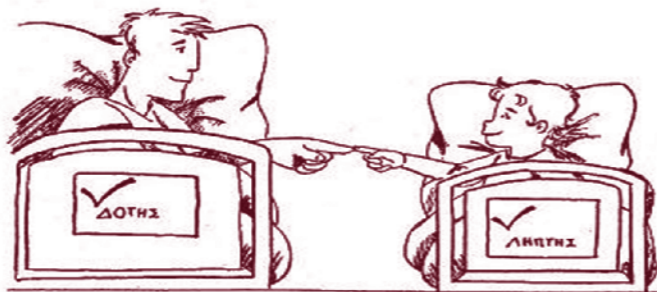


## 16. Τι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχω αν αποτύχει η θεραπεία με τους αναστολείς των κινασών της τυροσίνης

### ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι αναστολείς των κινασών της τυροσίνης είναι μεν ειδικά για τη ΧΜΛ φάρμακα, αλλά, τουλάχιστον με όσα γνωρίζουμε σήμερα, πρέπει να χορηγούνται για μακρό χρονικό διάστημα για να είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος του νοσήματος. Μετά τη **διακοπή** της αγωγής είναι δυνατόν το νόσημα να **επανεέλθει**. Τη μοναδική δυνατότητα οριστικής ίασης, σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, παρέχει η **αλλογενής μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων** (αλλο-ΜΑΚ).

Χορηγείται αρχικά υψηλή δόση χημειοθεραπείας (σχήμα προετοιμασίας) και ακολουθεί η έγχυση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων που έχουν ληφθεί από κάποιον άλλο υγιή άνθρωπο, τον ιστοσυμβατό



Εικόνα 7. Αλλογενής μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

δότη. Δότης μπορεί να είναι άτομο του άμεσα συγγενικού περιβάλλοντος, πχ αδερφός ή αδερφή, που είναι συμβατός με τον ασθενή ή κάποιος εθελοντής/μη συγγενής συμβατός δότης, που έχει βρεθεί συμβατός. Εναλλακτική πηγή μοσχεύματος αποτελεί και το ομφαλοπλακουντιακό αίμα, δηλαδή το αίμα που συλλέγεται από τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο κατά τη γέννηση ενός παιδιού. Η αλλο-ΜΑΚ μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, οπότε η απόφαση για την εφαρμογή της εξαρτάται από:

- Την ηλικία του ασθενούς
- Τη συνολική κατάσταση υγείας
- Την ύπαρξη κατάλληλου δότη
- Την ανταπόκριση του ασθενούς στην προηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή
- Το στάδιο του νοσήματος κατά τη μεταμόσχευση
- Την επιθυμία του ίδιου του ασθενούς

Περίπου 7 στους 10 ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων θεραπεύονται από τη ΧΜΛ αλλά λόγω

των προαναφερθεισών επιπλοκών και περιορισμών (εύρεση κατάλληλου δότη) θα πρέπει να συζητήσετε διεξοδικά με τον γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους από αυτή την επιλογή, εφόσον σας προταθεί.

### ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η ιντερφερόνη-α, αποτελεί μια μη ειδική θεραπεία, που εφαρμοζόταν πριν από την εισαγωγή των TKIs, με μέτρια αποτελέσματα δεδομένου ότι δεν οδηγούσε σε υψηλά ποσοστά κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και μακροχρόνιας ύφεσης. Σήμερα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανέχονται ή αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στους αναστολείς και δεν δύνανται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ιντερφερόνη είναι ακόμα και σήμερα ένα υποσχόμενο φάρμακο, διότι φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας αν χορηγηθεί σε συνδυασμό με τους αναστολείς.

Χορηγείται σε ενέσιμη μορφή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να



παρουσιάσει ο ασθενής είναι πυρετός, ρίγος, κόπωση, μυϊκά άλγη, ναυτία, τάση για εμετό κοκ

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χημειοθεραπευτικά-κυτταροστατικά φάρμακα, όπως η υδροξυκαρβαμίδη (hydroxycarbamide), μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος για τη μείωση του αριθμού των λευκών κατά τη διάγνωση της νόσου.

Προσφάτως, το 2012, ένα νέο χημειοθεραπευτικό φάρμακο το **Omacetaxine mepesuccinate** με εμπορική ονομασία **Synribo** έλαβε έγκριση από τον οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ που παρουσιάζουν δυσανεξία ή/και αντίσταση σε δύο ή περισσότερους αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Το φάρμακο δρα ως αναστολέας σύνθεσης πρωτεϊνών, δεν είναι απαραίτητη η σύνδεση του στη BCR-ABL πρωτεΐνη και δεν επηρεάζεται η δράση του από τις μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντίσταση στη δράση των TKIs. Χορηγείται σε ενέσιμη μορφή.

Συνδυασμένη χημειοθεραπεία χορηγείται σε περιπτώσεις που το νόσημα είναι σε βλαστική φάση.

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Υπό εξέλιξη βρίσκονται διάφορες πειραματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου, οι οποίες είναι διαθέσιμες στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Οι κλινικές δοκιμές είναι προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες, οι οποίες διεξάγονται με σκοπό τη δοκιμή νέων φαρμάκων ή συνδυασμών φαρμάκων ή της δοσολογίας ενός φαρμάκου. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μια κλινική μελέτη είναι κατάλληλη για εσάς.



## 17. Μπορώ να τεκνοποιήσω αν έχω ΧΜΛ;

Η συνύπαρξη εγκυμοσύνης και ΧΜΛ είναι ιδιαίτερα σπάνια (1:75.000) δεδομένου ότι το νόσημα εμφανίζεται συνήθως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Η ίδια η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει την πορεία του νοσήματος αλλά οι θεραπευτικοί χειρισμοί που εφαρμόζονται για τον έλεγχο της ΧΜΛ ή ακόμη και οι επιπλοκές του νοσήματος μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια του πλακούντα, γέννηση λιποβαρούς εμβρύου ή ακόμη και να θέσουν σε κίνδυνο την ζωή του εμβρύου.

Υπάρχουν περιπτώσεις που η έναρξη θεραπείας για τη ΧΜΛ μπορεί να καθυστερήσει με στενή παρακολούθηση της εγκύου. Ακόμη όμως και στις σπάνιες περιπτώσεις νεοδιαγνωσθείσας ΧΜΛ σε εγκυμονούσα ασθενή υπάρχουν θεραπευτικές επιλογές, όπως η λευκαφαίρεση ή η χορήγηση ιντερφερόνης, που

μπορούν να θέσουν το νόσημα υπό έλεγχο και ταυτόχρονα να επιτρέψουν τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού.

Από την άλλη πλευρά η απόκτηση οικογένειας από ασθενείς με ΧΜΛ υπό αγωγή με TKIs αποτελεί μια εφικτή επιλογή, αρκεί να πληρούνται κάποιες βασικές προϋποθέσεις.

Η ασφάλεια χορήγησης των αναστολέων κατά τη σύλληψη και τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει αποδειχτεί. Γι αυτό το λόγο συνιστάται όλοι οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με TKIs να λαμβάνουν μέτρα αντισύλληψης ενώ προκειμένου να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να γίνει διακοπή της θεραπείας. Προϋπόθεση αποτελεί η επίτευξη σταθερής μείζονος μοριακής ανταπόκρισης, η στενή συνεργασία με το θεράποντα ιατρό και συχνός μοριακός έλεγχος.





## 18. Η ΧΜΛ στην παιδική ηλικία

Η ετήσια συχνότητα της ΧΜΛ υπολογίζεται σε 1 περιστατικό ανά 1.000.000 παιδιά στις δυτικές χώρες. Πρόκειται για σπάνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας και υπολογίζεται ότι λιγότερο από 10% των συνολικών περιστατικών ΧΜΛ αφορούν παιδιά, ενώ αποτελεί λιγότερο από το 3% επί του συνόλου των περιστατικών λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας. Μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες αλλά είναι ιδιαίτερα σπάνια στη βρεφική ηλικία και περισσότερο συχνή στην εφηβεία.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι δεν είναι κληρονομικό νόσημα. Επίσης δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΧΜΛ σε παιδιά που πάσχουν από διαταραχές με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως η αναιμία Fanconi και το σύνδρομο Down.

Λόγω της σπανιότητάς της στην παιδική ηλικία δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Παρόλα αυτά από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι η φυσική πορεία του νοσήματος και η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι ανάλογη με αυτή των ενηλίκων. Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση η μοναδική διαφοροποίηση αφορά τον αριθμό των λευκών. Φαίνεται ότι τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων από ότι οι ενήλικες κατά η διάγνωση. Επίσης υπάρχουν δεδομένα ότι η χρήση των αναστολέων κινάσης τυροσίνης μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη του παιδιού, ειδικά όταν λαμβάνει αγωγή πριν την εφηβεία. Συνιστάται λοιπόν προσεκτική παρακολούθηση του ύψους και της συνολικής ανάπτυξης του παιδιού τόσο κατά της διάρκειας της θεραπείας όσο και μετέπειτα. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας ή απώλειας της ανταπόκρισης με το Gleevec/Glivec υπάρχουν οι αντίστοιχες με τους ενήλικες θεραπευτικές επιλογές.

Είναι σημαντικό το παιδί με ΧΜΛ να παρακολουθείται από ιατρό εξειδικευμένο στην αντιμετώπιση της παιδιατρικής λευχαιμίας.

## 19. Διακοπή φαρμακευτικής αγωγής

Η εισαγωγή του Gleevec/Glivec και των άλλων αναστολέων κινάσης τυροσίνης στη θεραπεία της ΧΜΛ αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες επιτυχίες της ιατρικής με σημαντική επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου. Η ολική επιβίωση των ασθενών με ΧΜΛ παρουσίασε σημαντική αύξηση με την 5ετή ολική επιβίωση να αγγίζει το 95% για τους ασθενείς σε χρόνια φάση, σχεδόν αντίστοιχη με αυτή του γενικού πληθυσμού. Το επόμενο βήμα ήταν η διερεύνηση της δυνατότητας διακοπής της αγωγής σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι είναι ασφαλές για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει σταθερή βαθιά μοριακή ανταπόκριση να διακόψουν την αγωγή χωρίς να υποτροπιάσουν. Από τις μελέτες φαίνεται ότι η

διακοπή είναι επιτυχής στο 50% περίπου. Το σημαντικό είναι ότι όλοι οι ασθενείς που χάνουν τη μοριακή ανταπόκριση, μετά τη διακοπή της θεραπείας, επιτυγχάνουν εκ νέου και σε σύντομο χρονικό διάστημα μείζονα μοριακή ανταπόκριση με την επανέναρξη του αναστολέα.

Η διακοπή της θεραπείας είναι σημαντική αφού απαλλάσσει τον ασθενή από μια φαρμακευτική αγωγή και τις όποιες, έστω και ελάχιστες, παρενέργειες από αυτή. Ωστόσο η απόφαση για διακοπή θα πρέπει να ληφθεί σε συνεργασία με το θεράποντα ιατρό ώστε να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια και να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επιτυχίας. Προς το παρόν διακοπή θεραπείας γίνεται μόνο στο πλαίσιο κλινικών μελετών.



## 20. Μαθαίνοντας να ζω με τη ΧΜΛ

Είναι φυσιολογικό ο ασθενής να αισθάνεται άγχος και φόβο για το τι θα αντιμετωπίσει. Γι' αυτό θα πρέπει να αναζητήσει βοήθεια από την οικογένεια, το φιλικό περιβάλλον και το εξειδικευμένο υγειονομικό προσωπικό. Μπορεί να μοιραστεί μαζί τους τις σκέψεις και τους φόβους του και να λύσει τυχόν απορίες.

Είναι **σημαντικό** για τους ασθενείς με ΧΜΛ να γνωρίζουν ότι **πρέπει**:

- Να παρακολουθούνται σε κέντρα αναφοράς
- Να έχουν καλή και ειλικρινή σχέση με τον γιατρό τους
- Να μην παραλείπουν τα προγραμματισμένα ραντεβού τους
- Να λαμβάνουν την φαρμακευτική τους αγωγή, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού
- Να ενημερώνουν το γιατρό τους αν έχουν τροποποιήσει την αγωγή τους και ιδιαίτερα αν έχουν παραλείψει δόσεις των φαρμάκων
- Να ενημερώνουν τον γιατρό τους για τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής
- Να ακολουθούν τις ιατρικές οδηγίες για την πρόληψη των λοιμώξεων, όπως η αποφυγή συνωστισμού και το πλύσιμο των χεριών
- Να τρέφονται υγιεινά, ακόμη και αν χρειαστεί να λαμβάνουν 4 με 5 μικρότερα γεύματα την ημέρα αντί για 3 μεγαλύτερα
- Να διατηρούν ισορροπία μεταξύ της άσκησης και της ανάπαυσης
- Να διακόψουν το κάπνισμα
- Να διατηρούν φάκελο με τα αποτελέσματα των εξετάσεων τους

- Να ενημερώνουν τον οικογενειακό τους ιατρό για το συγκεκριμένο πρόβλημα και να ρυθμίσουν τυχόν άλλα προβλήματα υγείας που δεν σχετίζονται με τη ΧΜΛ
- Να ενημερώνουν για το νόσημα και την αγωγή που λαμβάνουν όποιον γιατρό επισκέπτονται, ώστε να

αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων που έχουν αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς κινάσης τυροσίνης και μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητά τους

- Να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθάνονται υπερβολική στεναχώρια ή κατάθλιψη



## 21. Ερωτήσεις για το γιατρό σας

Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας εξηγήσει τι ακριβώς είναι η ΧΜΛ.

Ρωτήστε τον πως σκοπεύει να θεραπεύσει το νόσημα.

Αυτό θα σας βοηθήσει να συμμετέχετε ενεργά στη λήψη των αποφάσεων.

Μερικές ερωτήσεις που μπορείτε να απευθύνετε στο γιατρό σας είναι οι παρακάτω:

- 1.** Τι δείχνουν οι εξετάσεις του αίματος και του μυελού των οστών
- 2.** Πόσο συχνά πρέπει να επαναλαμβάνονται
- 3.** Ποιο είναι το στάδιο του νοσήματος
- 4.** Ποια είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία και πως χορηγείται. Για πόσο χρονικό διάστημα θα χορηγείται
- 5.** Αν παραλειφθεί μια δόση φαρμάκου τι πρέπει να γίνει και γενικά πόσο σημαντικό είναι να υπάρχει συμμόρφωση με τη θεραπεία
- 6.** Ποιες είναι οι παρενέργειες της αγωγής και πως αντιμετωπίζονται
- 7.** Ποια είναι η θέση της αλλογενούς μεταμόσχευσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΜΛ
- 8.** Πώς θα επηρεάσει η θεραπεία μια πιθανή εγκυμοσύνη

**Περισσότερες πληροφορίες** μπορείτε να βρείτε στα παρακάτω link

[http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

<http://bloodref.com/myeloid/cml>

<http://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment-pdq>

[https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/cmlguide.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cmlguide.pdf)

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/cml/files/assets/common/downloads/files/cml.pdf>

<http://www.leukaemiacare.org.uk/chronic-myeloid-leukaemia>

[http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/recommendations/index\\_eng.html](http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/recommendations/index_eng.html)





ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας



Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554  
E-mail: [info@idelhema.gr](mailto:info@idelhema.gr)  
[www.idelhema.gr](http://www.idelhema.gr)