



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
DEPARTMENT OF PUBLIC
AND ONE HEALTH
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ UNIVERSITY OF THESSALY

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας»

«Diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ : Μαρία Ζησοπούλου

ΑΜ : 00171

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ : Μαρία Σάτρα Επίκουρη Καθηγήτρια,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

ΜΑΙΟΣ/2024

Ευχαριστίες

Φτάνοντας στο τέλος αυτού του όμορφου και ιδιαίτερου ταξιδιού, το τέλος του πανεπιστημίου, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω πρωτίστως την οικογένειά μου. Τους ανθρώπους μου. Αυτούς που με στήριξαν από την πρώτη στιγμή αλλά και αυτούς που δεν κατάφεραν να μείνουν λίγο ακόμα κοντά μου. Χωρίς αυτούς τίποτα δεν θα ήταν εφικτό.

Όμως ένα ταξίδι είναι όμορφο όταν έχεις καλή παρέα, κι εγώ δεν μπορούσα να επιλέξω καλύτερη. Ευχαριστώ λοιπόν και τους συνοδοιπόρους μου σ' αυτό το ταξίδι, που βρεθήκαμε μαζί σε αυτή την διαδρομή και πορευτήκαμε μέχρι τέλους. Εύχομαι ο δρόμος που διαλέξαμε να μας οδηγήσει εκεί ακριβώς που επιθυμούμε να φτάσουμε.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στην επιβλέπουσά μου, κυρία Σάτρα, που αποτελεί πηγή έμπνευσης και θαυμασμού. Η συμβολή της ήταν πολύτιμη και καθοριστική για την επίτευξη αυτής της εργασίας.

“Κάλλιον το προλαμβάνειν ή το θεραπεύειν”

-Ιπποκράτης

Περίληψη

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία προέρχεται από βλάβη των φυσιολογικών προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων. Κατατάσσεται στην ομάδα των μυελοπολλαπλασιαστικών νεοπλασμάτων και παθολογικό παράγοντα αποτελεί η αμοιβαία μετατόπιση που συμβαίνει μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22. Ως αποτέλεσμα, δημιουργείται σύμπτυξη των γονιδίων BCR και ABL1 και τελικά προκύπτει ένα παραλλαγμένο χρωμόσωμα που ονομάζεται Φιλαδέλφεια. Από το χρωμόσωμα αυτό κωδικοποιείται η πρωτεΐνη σύντηξης BCR-ABL1, η οποία δραστηριοποιείται ως τυροσινική κινάση πυροδοτώντας τον μυελοπολλαπλασιασμό και τον αιμοποιητικό μετασχηματισμό. Η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται είτε με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος είτε με μελέτη του μυελού των οστών. Οι ειδικοί βασίζονται στην χρήση βιοδεικτών για να καταλήξουν στα κατάλληλα αποτελέσματα. Επιπλέον, η ΧΜΛ διαθέτει τρεις φάσεις και πρέπει να διερευνηθεί εάν ο ασθενής βρίσκεται στη χρόνια φάση, την επιταχυνόμενη ή την βλαστική κρίση. Σε επόμενο στάδιο, ο θεράπων ιατρός συγκεντρώνει πληροφορίες και στατιστικά στοιχεία προκειμένου να καταλήξει σε μία πρόγνωση. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα προγνωστικά συστήματα που καθιστούν ευκολότερο το έργο τους όπως το Sokal score, Hasford, ELTS, και το EUTOS. Ανάλογα με τη φάση της νόσου, την γενικότερη κατάσταση υγείας του ασθενούς και τα προγνωστικά δεδομένα επιλέγεται και η κατάλληλη θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο της επιστήμης και την αποσαφήνιση των μηχανισμών παθογένεσης της ασθένειας, ενισχύεται η εξατομικευμένη θεραπευτική έκβαση. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων έχει περάσει σε δευτερεύουσα θέση, με αντικαταστάτη την επαναστατική θεραπεία των αναστολέων τυροσινικής κινάσης. Αν και η επιστημονική κοινότητα καταφεύγει σε αυτή την προσέγγιση, διεγείρεται ανησυχία για τις παρενέργειες που εμφανίζουν οι ασθενείς. Παρόλα αυτά, οι μελέτες της τρέχουσας δεκαετίας είναι πολλά υποσχόμενες και ελπιδοφόρες, καθώς φέρνουν στο προσκήνιο την γονιδιακή οριστική αντιμετώπιση της νόσου με ελάχιστη παρέμβαση στους πάσχοντες και στην ποιότητα ζωής τους.

Λέξεις Κλειδιά

ΧΜΛ, Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, Διάγνωση, Πρόγνωση, Θεραπεία

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia is caused from the damage of normal progenitor hematopoietic cells, which are responsible for the production of platelets, red blood cells and white blood cells. It is classified in the group of myeloproliferative neoplasms and the pathological factor is the reciprocal shift that happens between chromosome 9 and 22. As a result, a convolution of the BCR and ABL1 genes occurs and eventually a variant chromosome called Philadelphia is formed. This chromosome encodes the BCR-ABL1 fusion protein, which acts as a tyrosine kinase, triggering myeloproliferation and hematopoietic transformation. The disease is diagnosed either by laboratory blood tests or by bone marrow examination. Experts rely on the use of biomarkers to lead them at the appropriate results. In addition, CML has three phases and it should be investigated whether the patient is in the chronic phase, accelerated or blast crisis. In the next stage, the treating physicians gathers information and statistics in order to arrive at a prognosis. Various prognostic systems have been developed to make their task easier such as Sokal score, Hasford, ELTS and EUTOS. Depending on the phase of the disease, the general health status of the patient and the prognostic data, the appropriate treatment is selected. In recent years, with the progress of science and the elucidation of the mechanisms of disease pathogenesis, individualized therapeutic outcome has been enhanced. Stem cell transplantation has taken a back seat, with the revolutionary therapy of tyrosine kinase inhibitors replacing it. Although the scientific community is resorting to this approach, concerns are being raised about the side effects experienced by patients. Nevertheless, the studies of the current decade are promising and hopeful, as they bring to the fore the gene-based permanent treatment of the disease with minimal impact to the sufferers and their quality of life.

Key Words:

CML, Philadelphia Chromosome, Diagnosis, Prognosis, Treatment

Συντομογραφίες/Συντμήσεις

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

ELTS: EUTOS Long Term Survival score

EUTOS: European Treatment and Outcome Study

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Fluorescence in situ Hybridization

HCL: Hematopoietic Cell Transplantation

HLA: Human Leukocyte Antigen

HSCs: Hematopoietic Stem Cells

INF-α: Ιντερφερόνη-α

PCR: Polymerase Chain Reaction

TKIs: Tyrosine Kinase Inhibitors

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΧΜΛ: Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Χρωμόσωμα Ph: Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες.....	2
Περίληψη/Λέξεις κλειδιά.....	3
Abstract/Key words.....	4
Συντομογραφίες/Συντμήσεις.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Αιμοποιητικός ιστός και ορισμός της Λευχαιμίας.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Τι είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία.....	12
2.1. Γενικά στοιχεία.....	12
2.2. Συμπτώματα της νόσου.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Ο ρόλος του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια.....	14
3.1. Παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία του.....	15
3.2. Επίδραση στον άνθρωπο.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : Διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας.....	17
4.1. Διαγνωστικοί βιοδείκτες.....	17
4.2. Διαγνωστικές εξετάσεις αίματος.....	17
4.3. Διαγνωστικές εξετάσεις μυελού των οστών.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : Στάδια της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας.....	19
5.1. Χρόνια φάση.....	19
5.2. Επιταχυνόμενη φάση.....	20
5.3. Βλαστική κρίση.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : Πρόγνωση της νόσου.....	20
6.1. Η χρήση των βιοδεικτών ως προγνωστικά μέσα.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο : Θεραπεία της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας.....	22
7.1. Τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	23
7.1.1. Αναστολείς των κινάσεων τυροσίνης.....	23
7.1.2. Μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.....	24

7.1.3. Ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία.....	25
7.2. Παρενέργειες στους ασθενείς.....	25
7.3. Μελλοντικοί θεραπευτικοί στόχοι.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: Γενετική συμβουλευτική.....	28
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	31

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα πλαίσια της δημόσιας και ενιαίας υγείας αναπτύσσεται στους ανθρώπους η ανάγκη για κατάλληλη ενημέρωση, ορθή εκπαίδευση και πρόληψη διάφορων ασθενειών σύμφωνα με τις σύγχρονες απαιτήσεις της κοινωνίας που ζούμε. Η ραγδαία εξέλιξη των επιστημών υγείας και η επαγγελματική κατάρτιση των εργαζομένων σηματοδοτούν την έναρξη μιας περιόδου καινοτομίας και εξερεύνησης πτυχών, που υπό άλλες συνθήκες θα βρίσκονταν στα όρια του αγνώστου. Αν και με τον όρο δημόσια υγεία δημιουργείται άμεση συσχέτιση με μεταδοτικά και λοιμώδη νοσήματα, τα τελευταία χρόνια δίνεται έμφαση σε μη μεταδοτικές ασθένειες και χρόνια προβλήματα υγείας που απασχολούν μεγάλο όγκο πληθυσμού. Οι επιστήμονες λοιπόν έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους σε κληρονομικές παθήσεις, αυτοάνοσα νοσήματα και δράσεις ευαισθητοποίησης του κοινού σε ζητήματα που αφορούν την ευημερία και ευεξία του. Οι μη μεταδοτικές παθήσεις χρήζουν εξίσου σοβαρής αντιμετώπισης, ωστόσο κύριο μέλημα των επαγγελματιών υγείας είναι η διάδοσή τους και η επαγρύπνηση των πολιτών αναφορικά με την παθολογία, την αιτιολογία αλλά και την προληπτική διαδικασία. Η νέα τάση της προληπτικής ιατρικής διεισδύει ολοένα και περισσότερο στην συνείδηση και νοοτροπία των σημερινών ανθρώπων. Σκοπός αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι η ενημέρωση των ατόμων για μία σπάνια κακοήγη νόσο του αιμοποιητικού, την Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία. Το είδος αυτής της λευχαιμίας ακμάζει με γοργούς ρυθμούς επηρεάζοντας όλες τις κοινωνικές ομάδες και συχνότερα τους ενήλικες. Αποτελεί μια από τις δημοφιλέστερες ασθένειες της σημερινής εποχής, καθώς μπορεί να επηρεάσει και τα μικρά παιδιά. Κύριο μέλημα οφείλει να είναι η πλήρης κατανόηση της παθογένειας, η έγκαιρη διάγνωση, η πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου καθώς και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που ακολουθούνται ή βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο.

Κεφάλαιο 1^ο: Αιμοποιητικός ιστός και ορισμός της λευχαιμίας

Το αίμα αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο και πολύπλοκο ιστό. Είναι το ερυθρό παχύρευστο υγρό που βρίσκεται στα αγγεία μας και συντελείται από το πλάσμα, μία ρευστή μεσοκυττάρια ουσία, και τα αιμοσφαίρια. Το πλάσμα μεταφέρει στον οργανισμό κύτταρα, θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες, ορμόνες, πρωτεΐνες, μεταβολίτες και άλλα απαραίτητα μόρια. Χαρακτηρίζεται ως άμορφο συστατικό λόγω του ωχροκίτρινου χρώματος του αλλά και της υψηλής του σύστασης σε νερό που καταλαμβάνει το 90% του όγκου του. Τα έμμορφα συστατικά του αίματος, δηλαδή τα αιμοσφαίρια, διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: 1) τα ερυθρά αιμοσφαίρια (ή ερυθροκύτταρα), 2) τα λευκά αιμοσφαίρια και 3) τα αιμοπετάλια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σε πλειονότητα στο αίμα και γι' αυτό του προσδίδουν το ερυθρό αυτό χρώμα. Είναι απύρρηνα, έχουν δισκοειδές αμφίκοιλο σχήμα και στο κυτταρόπλασμά τους υπάρχει η αιμοσφαιρίνη που είναι υπεύθυνη για την μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Τα λευκά αιμοσφαίρια συμμετέχουν στο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Κατέχουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα έναντι λοιμώξεων αλλά και στην απομάκρυνση νεκρών ή κατεστραμμένων κυττάρων με τη λειτουργία της φαγοκυττάρωσης. Διακρίνονται σε κοκκιώδη (ή πολυμορφοπύρρηνα) και σε άκοκκα λευκά αιμοσφαίρια. Τα κοκκιώδη φέρουν πυρήνα και χαρακτηριστικά κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους και εν συνεχεία διαφοροποιούνται σε βασεόφιλα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Αντίθετα, τα άκοκκα λευκά αιμοσφαίρια χωρίζονται σε λεμφοκύτταρα και σε μεγάλα μονοπύρρηνα. Η τρίτη κατηγορία έμμορφων συστατικών είναι τα αιμοπετάλια ή αλλιώς θρομβοκύτταρα. Έχουν το μικρότερο μέγεθος, είναι απύρρηνα και βασικός τους ρόλος είναι η αιμόσταση και η πήξη του αίματος.

Η διαδικασία παραγωγής των κυττάρων του αίματος ονομάζεται αιμοποίηση, ξεκινά από την εμβρυική ανάπτυξη και πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής με σκοπό τη σύνθεση και τον ανεφοδιασμό του κυκλοφορικού συστήματος. Τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα (hematopoietic stem cells ή HSCs) σηματοδοτούν την έναρξη της διαδικασίας της αιμοποίησης και δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα του αίματος. Τα αρχέγονα αυτά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οποιοδήποτε τύπο αιμοκυττάρου και έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης. Κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής ο αριθμός τους παραμένει σταθερός και υπάρχει ισορροπία μεταξύ των διαδικασιών της διαφοροποίησης

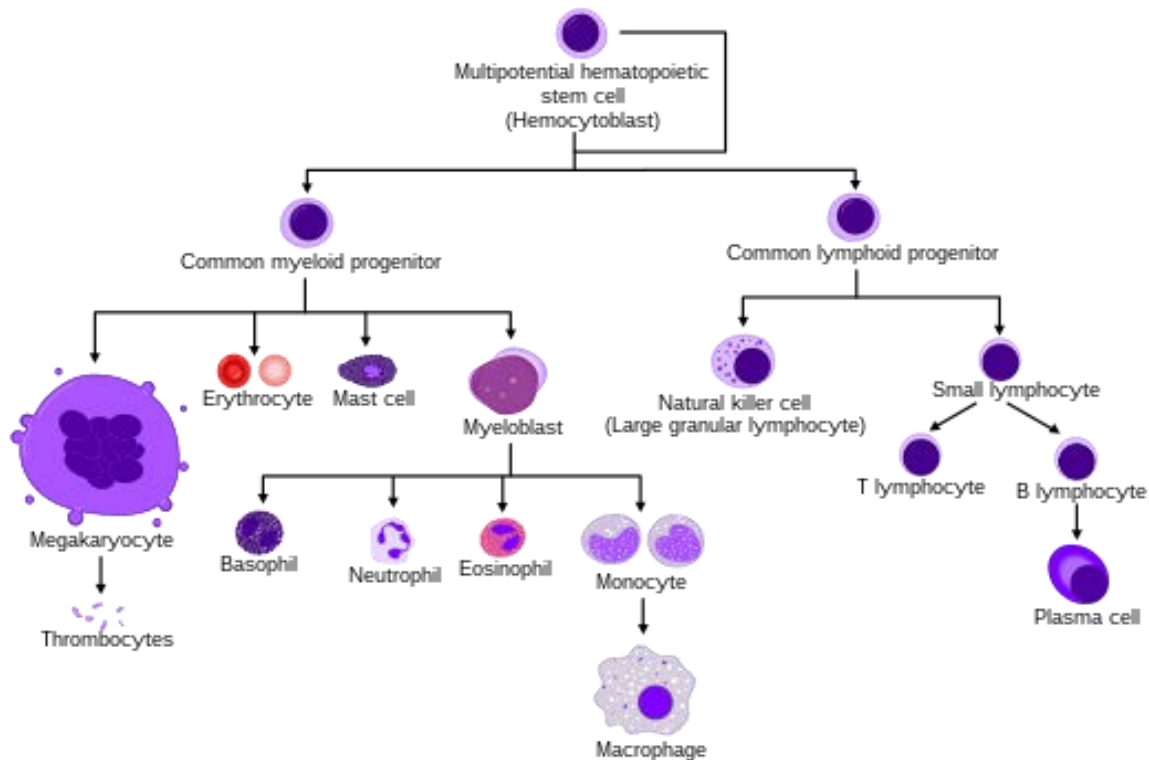
και της αυτοανανέωσης. Τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυικής ανάπτυξης η αιμοποίηση συμβαίνει στο λεκιθικό σάκο. Στη φάση αυτή τα αρχέγονα κύτταρα διαφοροποιούνται σε προγονικά ερυθροειδή κύτταρα. Μέχρι τον τρίτο μήνα της κύησης, τα HSCs μεταναστεύουν από τον εμβρυικό σάκο στο ήπαρ και στη συνέχεια στο σπλήνα. Αυτά τα δύο όργανα παίζουν κύριο λόγο στην αιμοποίηση έως και τον έβδομο μήνα της εγκυμοσύνης. Έπειτα το ρόλο αυτό αναλαμβάνει ο μυελός των οστών, μια σπογγώδης περιοχή εσωτερικά των οστών, όπου αποτελεί και το κέντρο της αιμοποίησης. Συνεπώς μετά την γέννηση η δραστηριότητα των δύο οργάνων παραμένει μηδενική.

Ο μυελός των οστών αποτελεί ένα είδος μαλακού και ζελατινώδους ιστού που εμπεριέχει εσωτερικά των κοιλοτήτων των οστών. Το χρώμα του είναι ανάλογο με την επικράτηση του ιστού στην εκάστοτε περιοχή και έτσι μπορεί να εμφανίζεται ως κόκκινο, εάν πρόκειται για αιμοποιητικό ιστό, ή κίτρινο, εάν υπάρχει λιπώδης ιστός. Ο ερυθρός μυελός των οστών, σε συνδυασμό με το ήπαρ και τον σπλήνα, συντελούν στην καταστροφή των παλαιών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Από την άλλη πλευρά, ο κιτρινωπός μυελός λειτουργεί ως αποθήκη λίπους και σε ορισμένες συνθήκες, όπως πυρετός ή απώλεια αίματος, είναι ικανός να μετατραπεί σε ερυθρό μυελό. Μετά τη γέννηση και έως την ηλικία των επτά ετών, ο ανθρώπινος μυελός είναι ερυθρός λόγω της έντονης ανάγκης για σχηματισμό νέου αίματος. Εν συνεχεία, ο λιπώδης ιστός καταλαμβάνει χώρο και σταδιακά αντικαθιστά τον ερυθρό μυελό, ο οποίος στους ενήλικες βρίσκεται αποκλειστικά στους σπονδύλους, το στέρνο, τα πλευρά, τα ισχία, το κρανίο και τα μακρά οστά των άκρων. Ο ερυθρός μυελός συντίθεται από ένα λεπτό, αγγειώδη και ινώδη ιστό όπου εμπεριέχονται τα βλαστοκύτταρα, τα οποία στην πορεία διαφοροποιούνται σε διάφορα κύτταρα του αίματος. (Brittanica, 2024)

Αναφορικά με την οργάνωση του αιμοποιητικού συστήματος, ακολουθεί μία συγκεκριμένη ιεραρχία και οργάνωση. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε προγονικά εκ των οποίων προκύπτουν τα ώριμα κύτταρα του αίματος. Τα τελικά αυτά κύτταρα στερούνται την ικανότητα της αυτοανανέωσης ή την εκτελούν μερικώς. Σκοπός της ιεραρχίας της αιμοποίησης είναι η προστασία του οργανισμού από καρκινογένεση, η οποία μπορεί να προκληθεί από τα διαφοροποιημένα κύτταρα που προκύπτουν από την κυτταρική διαίρεση. Τα σφάλματα και οι μεταλλάξεις αποτελούν

συχνό φαινόμενο αυτής της διαδικασίας. Έτσι τα διαφοροποιημένα κύτταρα δεν διαθέτουν την ικανότητα του πολλαπλασιασμού και συνεπώς δεν μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Το κλασσικό μοντέλο αιμοποίησης ξεκινά με την διαφοροποίηση ενός HSC σε δύο είδη προγονικών κυττάρων, τα λεμφοειδή προγονικά κύτταρα (lymphoid progenitor cells ή CLPs) που με τη σειρά τους δίνουν τα B, T και τα φυσικά φονικά κύτταρα (Natural Killer cells – NK cells) και τα μυελοειδή προγονικά κύτταρα (myeloid-erythroid progenitor cells ή CMEPs) τα οποία γεννούν τα προγονικά κύτταρα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, πλήθος λευκών αιμοσφαιρίων και μεγακαρυοκύτταρα.

Μετά την ανάλυση της πολύπλοκης οργάνωσης του αιμοποιητικού ιστού μπορούμε να αναφερθούμε στις διαταραχές που διαφέρουν γενετικά, μοριακά και μορφολογικά και αναφέρονται ως λευχαιμίες. Οι λευχαιμίες είναι μία ομάδα ετερογενών κακοηθών διαταραχών, δημιουργούνται από μεταλλάξεις σε προγονικά βλαστικά κύτταρα που οδηγούν σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανυπακοή σε αποπτωτικές εντολές, και τελικά αντικαθιστούν τα φυσιολογικά κύτταρα στον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα. Σε προχωρημένο στάδιο μεταναστεύουν σε άλλα όργανα του σώματος και διηθούν σε αυτά. Η ταξινόμηση των λευχαιμιών γίνεται σε δύο κατηγορίες: τις οξείες και τις χρόνιες. Οι οξείες μορφές έχουν γρήγορη ανάπτυξη και χαρακτηρίζονται από συσσώρευση ανώριμων κυττάρων ανίκανων να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους. Αντίθετα, οι χρόνιες μορφές λευχαιμίας αναπτύσσονται με αργότερο ρυθμό και τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα είναι ώριμα επιτελώντας μερικές μόνο λειτουργίες τους. Ανάλογα με τον τύπο κυττάρων που εμφανίζουν διαταραχές προκύπτουν και οι αντίστοιχες λευχαιμίες: η λεμφοβλαστική (ή λεμφοκυτταρική) και μυελοβλαστική (ή μυελογενής). Έτσι λοιπόν προκύπτουν τέσσερις τύποι: η οξεία μυελογενής, η χρόνια μυελογενής, η οξεία λεμφοβλαστική και η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία. Σε κάθε περίπτωση χρήζει διαφορετική προσέγγιση της νόσου και κατάλληλη αντιμετώπιση του τύπου λευχαιμίας από την οποία πάσχει ο εκάστοτε ασθενής. (ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΞΑΝΘΙΠΠΗ, 2017) (Leukaemia care)



Σχήμα 1. Η διαφοροποίηση των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων σχηματικά (A. Rad and Mikael Häggström, M.D., 2009)

Κεφάλαιο 2ο: Τι είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

2.1. Γενικά στοιχεία

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελεί έναν τύπο νεοπλασίας του αιμοποιητικού συστήματος και κατατάσσεται στην ομάδα των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων. Οι πρωταρχικές αναφορές της νόσου χρονολογούνται από το 1845, όπου τότε ονομαζόταν χρόνια κοκκιοκυτταρική λευχαιμία. Ο John Bennet και ο Rudolf Virchow ήταν οι πρώτοι παθολόγοι που δημοσίευσαν περιπτώσεις ασθενών με διογκωμένο ήπαρ, σπληνομεγαλία και λευκοκυττάρωση. Μάλιστα ο Virchow επινόησε τον όρο «λευχαιμία», δηλαδή «λευκό αίμα», θέλοντας να τονίσει το πλήθος συμπτωμάτων που προκύπτουν λόγω των μεταβολών της φυσιολογικής αιμοποίησης. Αργότερα, ο Ernst Neumann οδηγήθηκε στο συμπέρασμα πως η λευχαιμία, ως ασθένεια, έχει προέλευση από τον μυελό των οστών. Η νόσος

χαρακτηρίζεται από βλάβη του φυσιολογικού προγονικού αιμοποιητικού κυττάρου, απ' όπου παράγονται τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια, καθώς πρόκειται για κύτταρο του μυελού των οστών. (Minciacchi VR et al., 2021)

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία καταλαμβάνει ποσοστό 15% αναφορικά σε περιστατικά λευχαιμιών στους ενήλικες και περίπου 5% των περιπτώσεων σε παιδική ηλικία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, παρατηρούνται 1 με 2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ετησίως. Η νόσος δεν φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικές φυλετικές ή γεωγραφικές διαφορές, ωστόσο εμφανίζεται συχνότερα στην ηλικιακή ομάδα των 45 με 55 ετών. Ο επιπολασμός υπολογίζεται να διπλασιαστεί έως και το 2050 ενώ παράλληλα προβλέπεται πως η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία θα αποτελεί το πιο διαδεδομένο μυελοειδές νεόπλασμα. Στη χώρα μας έχουν καταγραφεί 1.200 περίπου ασθενείς και αναμένεται ανοδική πορεία.

Όσον αφορά την παθογένεια αυτού του τύπου λευχαιμίας, χαρακτηριστικό της αποτελεί η αμοιβαία μετατόπιση των μακρών βραχιόνων των χρωμοσωμάτων 9 και 22. Η μετατόπιση αυτή οδηγεί στην σύμπτυξη των γονιδίων BCR και ABL1 δημιουργώντας ένα παθογόνο ογκογονίδιο με πολλά μονοπάτια και επιδράσεις. Το γονίδιο BCR εκφράζει μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και είναι υπεύθυνη για πολλές λειτουργίες του κυττάρου. Από την άλλη πλευρά, το γονίδιο ABL1 αποτελεί ένα πρωτο-ογκογονίδιο. Ενεργοποιείται προκειμένου να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την κυτταρική προσκόλληση ενώ διαθέτει και επιδιορθωτικούς μηχανισμούς. (Osman, A. E. G., & Deininger, M. W., 2021)

2.2. Συμπτώματα της νόσου

Όπως στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνων, έτσι και στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, τα συμπτώματα ποικίλουν και είναι γενικευμένα. Οι πάσχοντες εμφανίζουν κόπωση, αδυναμία, πόνο στα οστά, πυρετό, απώλεια βάρους και διευρυμένο σπλήνα. Παρόλα αυτά, τα προβλήματα που προκαλούνται από την έλλειψη των αιμοσφαιρίων συνδράμουν στην αναγνώριση του τύπου λευχαιμίας του εκάστοτε ασθενούς. Η έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε αναιμία προκαλώντας αίσθημα αδυναμίας, δύσπνοιας και κόπωσης. Ακόμη, οι ασθενείς με λευχαιμία διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο έναντι λοιμώξεων καθώς υπάρχει έλλειψη

των φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων, υπεύθυνων για την άμυνα του οργανισμού. Ένα άλλο κύριο σημείο των πασχόντων αποτελεί η αυξημένη ποσότητα αιμοπεταλίων ή αλλιώς θρομβοκυττάρωση. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων δημιουργεί δυσλειτουργίες, με αποτέλεσμα οι άνθρωποι αυτοί να εμφανίζουν μώλωπες και συχνές αιμορραγίες. Στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, οι ειδικοί συνήθως υποπτεύονται τον συγκεκριμένο τύπο λευχαιμίας λόγω μη φυσιολογικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων. (American Society of Clinical Oncology, 2016) (National Cancer Institute, 2018)

Κεφάλαιο 3^ο: Ο ρόλος του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια

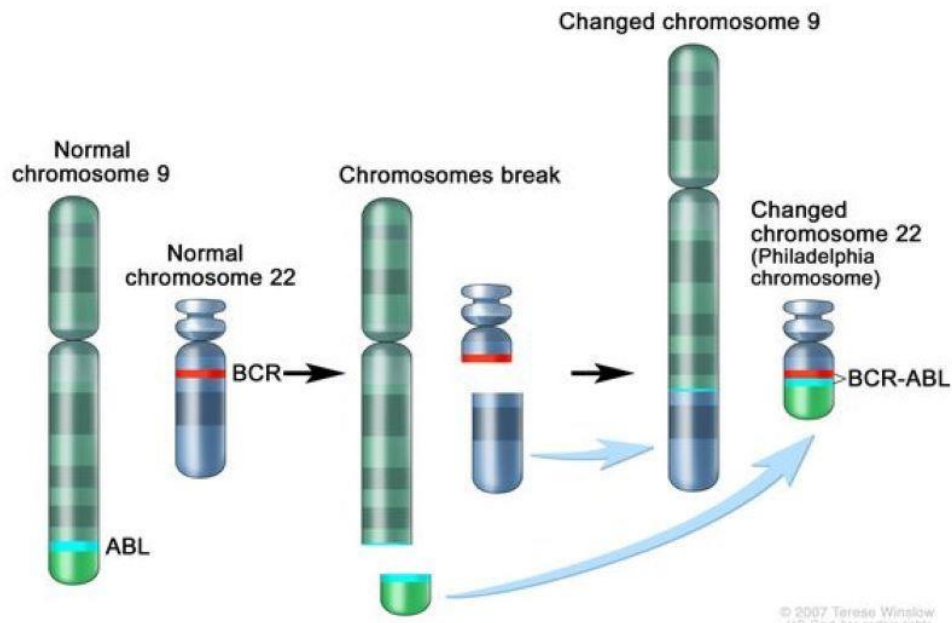
Σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο υπάρχει το DNA, το γενετικό υλικό που προέρχεται από τους δύο γονείς. Το DNA συμπυκνώνεται και συσπειρώνεται σε τέτοιο βαθμό δημιουργώντας χρωμοσώματα, τα οποία βρίσκονται μέσα σε όλα τα κύτταρα και περιέχουν γονίδια. Κάθε φυσιολογικό κύτταρο περιέχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, με το 23^ο να αποτελεί το φυλετικό ζεύγος, που καθορίζει με την παρουσία του χρωμοσώματος X το θηλυκό άτομο και με την παρουσία του Y το αρσενικό. Τα γονίδια που φέρουν τα χρωμοσώματα είναι υπεύθυνα για την λειτουργία του κυττάρου και σηματοδοτούν την παραγωγή πρωτεϊνών, οι οποίες συμβάλλουν στην ομαλή και ορθή ολοκλήρωση των απαραίτητων ενεργειών. Κατά την διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, το γενετικό υλικό αντιγράφεται έτσι ώστε να προκύψουν δύο νέα κύτταρα. Όμως, στο στάδιο της αντιγραφής μπορούν να συμβούν λάθη που επηρεάζουν τα γονίδια και συντελούν στη δημιουργία παθολογικών κυττάρων.

Οι επιστήμονες Peter Nowel και David Hungerford ανακάλυψαν, το 1960 στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ, μια επαναλαμβανόμενη χρωμοσωμική ανωμαλία που την έφεραν ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία. Με την εξέλιξη της γενετικής, η Dr Janet Rowley κατάφερε το 1973 να προσδιορίσει το είδος της ανωμαλίας και έτσι προέκυψε το λεγόμενο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Philadelphia chromosome). Έτσι, στις μέρες μας, είναι γνωστό πως το συγκεκριμένο χρωμόσωμα έχει άμεση συσχέτιση με τη ΧΜΛ.

3.1. Παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία του

Αν και βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση οι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν τις γενετικές αλλαγές και τελικά οδηγούν σε ΧΜΛ, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις που ενοχοποιούν την έκθεση σε ακτινοβολία. Μάλιστα, αρκετοί επιστήμονες υποστήριζαν πως το Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια σχηματίστηκε λόγω επίδρασης της ακτινοβολίας από τις ατομικές βόμβες στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι, σε ασθενείς με ΧΜΛ στην Ιαπωνία. Κάποιες in vitro μελέτες έχουν δείξει πως η έκθεση των μυελοειδών κυττάρων σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας διεγείρει την έκφραση του γονιδίου BCR-ABL1. Παρόλα αυτά, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία για θεραπευτικούς σκοπούς δεν φαίνεται να εμφανίσαν Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών που διαγιγνώσκονται με τη νόσο δεν έχουν εκτεθεί σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Στις μέρες μας, οι ειδικοί ισχυρίζονται πως το Χρωμόσωμα Ph είναι αποτέλεσμα μιας αυθόρμητης τυχαίας μετατόπισης. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν διατρέχει κίνδυνο εμφάνισης ΧΜΛ κάποιος που υποβάλλεται σε ακτινογραφίες για ιατρικούς λόγους. Ακόμη, είναι γνωστό πως η νόσος δεν είναι μεταδοτική και δεν μπορεί να κληρονομηθεί από ένα άτομο σε ένα άλλο.

Προκειμένου να δημιουργηθεί το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια πραγματοποιείται μια διαδικασία που ονομάζεται αντιμετάθεση. Δύο τμήματα από δύο διαφορετικά χρωμοσώματα αλλάζουν θέση μεταξύ τους κι έτσι αλλάζει η συνοχή των γονιδίων επάνω στο χρωμόσωμα. Στην περίπτωση του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια, ένα τμήμα του χρωμοσώματος 9 μετατίθεται στο χρωμόσωμα 22 και αντίστοιχα, ένα τμήμα από το χρωμόσωμα 22 μετατοπίζεται στο χρωμόσωμα 9. Το τμήμα του χρωμοσώματος 9 που μετατίθεται στο χρωμόσωμα 22 περιέχει το γονίδιο ABL. Από την άλλη, στην άκρη του χρωμοσώματος 22 βρίσκεται το γονίδιο BCR και με την σύμπτυξη του τμήματος του χρωμοσώματος 9 προκύπτει ένα βραχύτερο χρωμόσωμα 22 που φέρει το γονίδιο BCR-ABL1 και τελικά ονομάζεται χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια. Το τελικό γονίδιο BCR-ABL1 παράγει μία εξειδικευμένη πρωτεΐνη με ιδιότητες τυροσινικής κινάσης η οποία οδηγεί στον σχηματισμό μεγάλου αριθμού κυττάρων. (Rinaldi, I., & Winston, K., 2023) (National Cancer Institute, 2023)



Σχήμα 3.1. Απεικόνιση της αμοιβαίας μετατόπισης μεταξύ των γονιδίων των χρωμοσωμάτων 9 και 22 που οδηγεί στην δημιουργία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια. (National Cancer Institute, 2023)

3.2. Επίδραση στον άνθρωπο

Η πρωτεΐνη σύντηξης BCR-ABL, που κωδικοποιείται από το Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, έχει δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης με αποτέλεσμα να σηματοδοτεί τον μυελοπολλαπλασιασμό και τον αιμοποιητικό μετασχηματισμό. Οι κινάσες τυροσίνης είναι ένζυμα που φωσφορυλιώνουν υπολείμματα τυροσίνης σε πρωτεΐνες-στόχους. Αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές μεταγωγής σημάτων που οδηγούν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, διαφοροποίηση και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Συχνά εμπλέκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και εξέλιξης νεοπλασμάτων, ιδιαίτερα εάν συμβεί κάποια γενετική ή επιγενετική τροποποίηση. Η αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 αλλάζει την αλληλουχία της φυσιολογικής κινάσης. (Paul MK, Mukhopadhyay AK., 2004). Έτσι η παραλλαγμένη πρωτεΐνη που προκύπτει, ενεργοποιεί διάφορα μοριακά μονοπάτια και κινάσες που με τη σειρά τους απορυθμίζουν την ικανότητα προσκόλλησης, μετασχηματισμού, πολλαπλασιασμού και απόπτωσης των αιμοποιητικών κυττάρων. Σε

ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, η παραπάνω πρωτεΐνη συναντάται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των πασχόντων. Ακόμη, εμφανίζεται αυξημένη παραγωγή αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων τα οποία μετασχηματίζονται σε βλαστοκύτταρα λευχαιμίας και σταδιακά αντικαθιστούν τα φυσιολογικά βλαστοκύτταρα. (Porphali PA, Patnaik MM., 2016) (Rinaldi I, Winston K., 2023)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας

4.1. Διαγνωστικοί βιοδείκτες

Η εκτεταμένη χρήση των βιοδεικτών στις μέρες μας έχει συμβάλει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων και πρωτίστως, στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση. Ως βιοδείκτης μπορεί να θεωρηθεί οτιδήποτε μετράται ως δείκτης σε βιολογικές διεργασίες, παθολογικές καταστάσεις ή αποκρίσεις σε κάποια έκθεση. Χρειάζεται ακρίβεια και επαναληψιμότητα προκειμένου ένας βιοδείκτης να είναι αξιόπιστος, κι έτσι να προκύπτει πάντοτε το ίδιο αποτέλεσμα προς αποφυγήν σφάλματος. Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες έχουν ως σκοπό την ανίχνευση μιας ασθένειας ή μιας παθολογικής κατάστασης. Είναι ικανοί να προσδιορίσουν το στάδιο, τον υπότυπο και την ταξινόμηση της νόσου. Παράλληλα, ενισχύουν την εξατομικευμένη διάγνωση και θεραπεία προωθώντας ολοένα και περισσότερο την σύγχρονη τάση της ιατρικής ακριβείας. Η διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας επιτυγχάνεται είτε με απλές ή πιο εξειδικευμένες εξετάσεις αίματος, είτε με εξετάσεις του μυελού των οστών. Σε κάθε περίπτωση επιλέγονται τα κατάλληλα εργαλεία και βιοδείκτες ούτως ώστε οι ειδικοί να καταλήξουν στα ορθά συμπεράσματα. (Califf RM., 2018)

4.2. Διαγνωστικές εξετάσεις αίματος

Οι εξετάσεις αίματος αποτελούν τις απλούστερες και συνηθέστερες διαγνωστικές μεθόδους για τα περισσότερα νοσήματα. Στη ΧΜΛ, με γενική εξέταση αίματος, μετρούνται ο αριθμός των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και το πλήθος των αιμοπεταλίων. Τα λευκά αιμοσφαίρια εμφανίζουν τιμή μεγαλύτερη του φυσιολογικού έως και πολύ αυξημένη. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να είναι στο κανονικό φάσμα τιμών ή να εμφανίζονται

μειωμένα, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων είτε παραμένει ακλόνητος είτε αυξάνεται είτε παρουσιάζει ελάττωση. Στους περισσότερους πάσχοντες υπάρχουν πάρα πολλά λευκά αιμοσφαίρια, εκ των οποίων τα περισσότερα είναι ανώριμα και ονομάζονται μυελοβλάστες ή βλάστες. Αρκετά σημαντικό σημείο αποτελεί ο καθορισμός ώριμων ή ανώριμων κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν την ύπαρξη λευχαιμίας, ωστόσο θα πρέπει να εξακριβωθεί με την βοήθεια πιο ειδικών αιματολογικών εξετάσεων ή ακόμη και με εξέταση μυελού των οστών.

Ειδικότερη διαγνωστική μέθοδο αποτελεί το επίχρισμα περιφερικού αίματος, το οποίο προκύπτει ύστερα από συγκεκριμένη επεξεργασία του αίματος. Πραγματοποιείται χρώση στο εργαστήριο και με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου αξιολογείται από τον αντίστοιχο ιατρό. Με αυτή τη διαδικασία εκτιμάται ο αριθμός και η μορφολογία των κυττάρων, διακρίνονται διαφορές στον κυτταρικό τύπο, ενώ παράλληλα ανιχνεύονται παθολογικές μορφές που ενισχύουν τις υποψίες για παρουσία του συγκεκριμένου τύπου λευχαιμίας. Στην προκειμένη περίπτωση τα κύτταρα του αίματος έχουν τον ρόλο των βιοδεικτών, αφού σύμφωνα με τα ευρήματα, την μορφολογία και το πλήθος τους μπορούν να κατευθύνουν τους ειδικούς προς τη σωστή διάγνωση. (American Cancer Society, 2018) (National Comprehensive Cancer Network, 2018)

4.3. Διαγνωστικές εξετάσεις μυελού των οστών

Η λευχαιμία κατά βάση ξεκινά από τον μυελό των οστών. Συνεπώς, πραγματοποιείται έλεγχος για λευχαιμικά κύτταρα από δείγμα του μυελού των οστών και δύο τύπους εξετάσεων που συνήθως γίνονται ταυτόχρονα. Αρχικά γίνεται το μυελόγραμμα, μια διαδικασία που με την χρήση ειδικής βελόνας απορροφάται μυελός των οστών από το στέρνο ή το οπίσθιο λαγονιαίο οστό. Το επίχρισμα αυτό παρατηρείται στο μικροσκόπιο και με βάση την εικόνα που δίνει αξιολογείται η κατάσταση του μυελού. Παράλληλα, μπορεί να πραγματοποιηθεί οστεομυελική βιοψία. Σε αυτή τη διαδικασία χορηγείται στον ασθενή τοπική αναισθησία και με χρήση ειδικής βελόνας γίνεται λήψη οστικού κυλίνδρου από την οπίσθια άνω λαγονιαία ακρολοφία. Οι ιστολογικές ενδείξεις αποτελούν διαγνωστικούς βιοδείκτες και συμβάλουν στην κατάλληλη πληροφόρηση της λειτουργικότητας του μυελού.

Με τη λήψη δείγματος μυελού των οστών, μπορεί να γίνει καρυότυπος του ασθενούς για έλεγχο των χρωμοσωμάτων και εντοπισμό του Χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια. Ακολουθεί καλλιέργεια των κυττάρων του δείγματος, γίνεται διαχωρισμός και χρώση των χρωμοσωμάτων κι έπειτα εξετάζονται σε ζεύγη από τον κυτταρογενεστιστή. Το Χρωμόσωμα Ph αποτελεί έναν γενετικό βιοδείκτη, ιδιαίτερα χαρακτηριστικό στη διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας. Μια ακόμη εξειδικευμένη εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί είναι η FISH (φθορίζων in situ υβριδισμός). Σε αυτή τη διαδικασία γίνεται χρήση φθορίζουσών χρωστικών, σε δείγμα μυελού των οστών ή αίματος, με σκοπό την ανίχνευση του γονιδίου BCR-ABL1 στα χρωμοσώματα των κυττάρων της καλλιέργειας. Συνίσταται σε περιπτώσεις που ο καρυότυπος είναι αρνητικός για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, αλλά υπάρχει παρουσία του γονιδίου σύμπτυξης. Τέλος, η εξειδικευμένη και ευαίσθητη μοριακή τεχνική της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR) αποτελεί άλλον ένα διαγνωστικό τρόπο για ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό του γονιδίου BCR-ABL1 σε δείγμα αίματος. (American Cancer Society, 2018) (Jabbour E, Kantarjian H., 2018)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Στάδια της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας

Στόχος των παραπάνω μεθόδων, πέραν της διάγνωσης, είναι ο προσδιορισμός του σταδίου της νόσου. Η Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία διακρίνεται σε τρία στάδια: την χρόνια φάση, την επιταχυνόμενη φάση και την βλαστική κρίση. Κάθε στάδιο εμφανίζει κι ένα διαφορετικό παθολογικό χαρακτηριστικό, γι' αυτό και χρειάζεται σωστός θεραπευτικός σχεδιασμός για κάθε περίπτωση.

5.1. Χρόνια φάση

Σε ποσοστό περίπου 90% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με τη νόσο βρίσκονται ήδη στη χρόνια φάση. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτώματα και έχει διάρκεια από μερικούς μήνες έως και κάποια χρόνια. Πολλές φορές μάλιστα είναι ασυμπτωματική. Εμφανίζεται χαμηλή τιμή βλαστοκυττάρων, η οποία δεν ξεπερνά το 10% και υπερπλασία όλων των κυτταρικών σειρών του μυελού. Μπορεί να εμφανιστεί ήπια ή καθόλου αναιμία και σπληνομεγαλία. Εάν η νόσος δεν αντιμετωπιστεί στο στάδιο αυτό, τότε εξελίσσεται στην επιταχυνόμενη φάση ή και στην βλαστική κρίση.

5.2. Επιταχυνόμενη φάση

Κατά την επιταχυνόμενη φάση, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων εμφανίζεται πολύ υψηλός. Τα βλαστικά κύτταρα καταλαμβάνουν ποσοστό γύρω στο 10-19% στο μυελό των οστών αλλά και στο αίμα. Επιπλέον, αυξάνεται ο αριθμός των βασεόφιλων ενώ τα αιμοπετάλια έχουν είτε αυξητική τάση είτε εμφανίζουν χαμηλό αριθμό λόγω αναιμίας. Στο στάδιο αυτό υπάρχουν έντονα συμπτώματα όπως ανορεξία, διόγκωση του σπλήνα που δημιουργεί αίσθημα βάρους στην κοιλιακή χώρα του ασθενούς, πυρετός, κόπωση και απώλεια βάρους. Παρά την λαμβάνουσα θεραπεία παρατηρείται εμμένουσα λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, θρομβοπενία και ανθεκτική σπληνομεγαλία.

5.3. Βλαστική κρίση

Σε αυτή τη φάση οι αιματολογικές διαταραχές είναι πιο έντονες και τα βλαστικά κύτταρα αγγίζουν περίπου το 20%. Η γενική εικόνα του ασθενούς επηρεάζεται από τις παραπάνω ενδείξεις και συνήθως αισθάνεται έντονη αδυναμία, άλγος στα οστά και την κοιλιακή χώρα καθώς και δυσκολία στην αναπνοή. Τα γενικά συμπτώματα όπως εφίδρωση, πυρετός και απώλεια βάρους συνεχίζουν να εμφανίζονται και σε αυτό το στάδιο. Επιπλέον, οι ασθενείς αναπτύσσουν λεμφαδενοπάθειες ως απόρροια της διόγκωσης του σπλήνα και της συγκέντρωσης των βλαστών στο αίμα. (Rinaldi I, Winston K., 2023) (National Cancer Institute, 2023)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Πρόγνωση της νόσου

Η πρόγνωση της νόσου και κατ' επέκταση η επιβίωση του ασθενούς επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Το ιατρικό ιστορικό, ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, οι θεραπείες που έλαβε ο πάσχων, αλλά και η ανταπόκρισή του σε αυτές, βοηθούν τον θεράποντα ιατρό να συγκεντρώσει πληροφορίες και στατιστικά στοιχεία προκειμένου να καταλήξει σε μία πρόγνωση. Αξίζει να αναφερθεί πως ανάλογα με τη φάση της νόσου παρατηρείται και διαφορετικό ποσοστό επιβίωσης. Στη χρόνια φάση υπάρχει αισιόδοξη πρόγνωση καθώς, οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν στη φάση αυτή ή έχουν ξεκινήσει να λαμβάνουν θεραπεία.

Σε περίπτωση όμως που η λαμβάνουσα θεραπεία αποδειχθεί αναποτελεσματική ή ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται καλά σε αυτή, τότε η νόσος εξελίσσεται στην επιταχυνόμενη ή στην βλαστική φάση. Στην επιταχυνόμενη φάση το ποσοστό επιβίωσης σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, γι' αυτό πολλές φορές το ποσοστό επιβίωσης είναι παρόμοιο με αυτό στην χρόνια φάση. Αναφορικά με την βλαστική φάση, οι προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση του ασθενούς δίνουν ποσοστό λιγότερο του 10%. Σε αυτή την περίπτωση οι θεράποντες προσπαθούν να επαναφέρουν τον ασθενή στην χρόνια φάση, ενώ παράλληλα μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

Στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία χρησιμοποιούνται και κάποια προγνωστικά τεστ που βοηθούν τους ειδικούς, μέσα από διάφορες μετρήσεις, στην πρόβλεψη και στον υπολογισμό της πρόγνωσης της νόσου. Τα δημοφιλέστερα προγνωστικά συστήματα είναι το Sokal, Hasford, ELTS και το νεότερο EUTOS. Το Sokal score έλαβε χώρα μεταξύ των ετών 1962-1981 και εφαρμόστηκε σε 813 ασθενείς με ΧΜΛ, οι οποίοι χωρίστηκαν σε ομάδες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν κατά κύριο λόγο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Οι παράμετροι που μετρούνται είναι η ηλικία, τα αιμοπετάλια, ο αριθμός των βλαστών και το μέγεθος του σπλήνα. Στο Hasford score οι ασθενείς χωρίζονται στις ομάδες κινδύνου που προαναφέρθηκαν. Η ανάλυση αφορά την επιβίωση 981 ασθενών, μεταξύ 1983-1994, οι οποίοι ακολουθούσαν αγωγή με ιντερφερόνη. Και σε αυτό το τεστ λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, οι βλάστες και το μέγεθος του σπλήνα ενώ προσμετράται και το πλήθος των βασεόφιλων, ηωσινιφίλων και αιμοπεταλίων. Στη μελέτη 2.205 ασθενών με ΧΜΛ που λάμβαναν θεραπεία νέου φαρμάκου βασίζεται το ELTS score. Επίσης, σε αυτή την περίπτωση, οι ομάδες κινδύνου είναι χαμηλή, μεσαίου και υψηλή και οι παράμετροι που υπολογίζονται είναι η ηλικία, οι βλάστες, το μέγεθος του σπλήνα και τα αιμοπετάλια. Τέλος, την περίοδο 2002-2006 έλαβε χώρα το EUTOS score, μια πολυπαραγοντική ανάλυση 2.060 ασθενών, που λάμβαναν το ίδιο φάρμακο με αυτό του τεστ ELTS. Οι μόνοι παράμετροι που μετράνε οι ειδικοί σε αυτή την δοκιμασία είναι το μέγεθος του σπλήνα και το ποσοστό των βασεόφιλων στο αίμα. (Τζάχο Μικέλ, 2017) (Pfirrmann M. et al., 2015) (Pfirrmann M., et al., 2020)

6.1. Η χρήση των βιοδεικτών ως προγνωστικά μέσα

Τα προγνωστικά τεστ που χρησιμοποιούνται βασίζονται στην μέτρηση κάποιων δεικτών προκειμένου να υπολογιστεί το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών αλλά και η ανταπόκρισή τους στις αντίστοιχες θεραπείες. Πρώτο και κύριο, η ηλικία αποτελεί σημαντικό δείκτη πρόγνωσης, καθώς από 15 έως 64 ετών σχεδόν το 90% θα φτάσει 5ετή επιβίωση. Άνω των 65 ετών και με ποσοστό γύρω στο 40% προβλέπεται επίσης 5ετή ή και παραπάνω επιβίωση. Ακόμη, οι βλάστες μπορούν να θεωρηθούν προγνωστικοί βιοδείκτες καθώς ο αυξημένος αριθμός τους στο αίμα ή στο μυελό των οστών επηρεάζει το ποσοστό επιβίωσης και δεν αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα. Το ίδιο θα λέγαμε πως ισχύει για τον αριθμό των αιμοπεταλίων, των ηωσινόφιλων, των βασεόφιλων αλλά και για το μέγεθος του σπλήνα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, είτε πολύ υψηλός είτε πολύ χαμηλός, αποτελεί ανησυχητικό παράγοντα στην πρόγνωση της νόσου. Αντίστοιχα, αυξημένοι αριθμοί βασεόφιλων και ηωσινόφιλων στο αίμα σημαίνουν κακή πρόγνωση. Αποτελούν τύπους κοκκιοκυττάρων που απελευθερώνουν διάφορες χημικές ουσίες τόσο στις λοιμώξεις όσο και στις αλλεργικές αντιδράσεις, προκειμένου να τις καταπολεμήσουν. Τέλος, η μέτρηση του μεγέθους του σπλήνα αποτελεί προγνωστικό μέσο για την εξέλιξη αλλά και την κατάσταση της νόσου. Συνήθως ο σπλήνας εμφανίζεται διογκωμένος και μεγαλύτερος του φυσιολογικού του μεγέθους, γεγονός που προκαλεί ανησυχία στους ειδικούς. (Iezza M. et al., 2023) (Canadian Cancer Society, 2022)

Κεφάλαιο 7^ο: Θεραπεία της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας

Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της επιστήμης έχει συμβάλει στην αποσαφήνιση των μηχανισμών παθογένεσης και εξέλιξης της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας. Έτσι καθίσταται ευκολότερο το έργο των ειδικών αναφορικά με τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται. Κάθε διαγιγνώσκων ασθενής έχει διαφορετική εξέλιξη του νοσήματος και συνεπώς χρειάζεται εξατομικευμένη θεραπευτική έκβαση. Με την βοήθεια των προγνωστικών μέσων οι ασθενείς ομαδοποιούνται σε υψηλού κινδύνου ή θετικής πρόγνωσης, ενώ παράλληλα επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία που μπορεί να αφορά μεταμόσχευση, δοκιμή μιας νέας προσέγγισης ή εφαρμογή ήδη λειτουργικών φαρμάκων.

7.1. Τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις

7.1.1 Αναστολείς των κινάσεων τυροσίνης

Στις αρχές της δεκαετίας του 2000 οι επιστήμονες ανέπτυξαν ένα πολύ σημαντικό εργαλείο, το οποίο αποτελεί έως και σήμερα, το κλειδί της θεραπευτικής αντιμετώπισης στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία. Οι αναστολείς κινάσης τυροσίνης (Tyrosine Kinase Inhibitors – TKIs) έχουν φέρει την επανάσταση στην αντιμετώπιση του νοσήματος, με πρωτοεμφανιζόμενο το 2001, το φάρμακο imatinib (IM). Στη συνέχεια ακολούθησαν τα nilotinib (NIL), dasatinib (DAS) και bosutinib (BOS) τα οποία παρατείνουν την επιβίωση των ασθενών και αποτρέπουν τον βλαστικό μετασχηματισμό της νόσου. Το φάρμακο imatinib συνέβαλε στην μετατροπή μιας θανατηφόρου ασθένειας σε μια χρόνια διαχειρίσιμη πάθηση, καθώς στοχεύει στην μοριακή βλάβη του νοσήματος. Η λειτουργία της παθολογικής πρωτεΐνης αναστέλλεται κι έτσι τα κύτταρα που φέρουν το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια θανατώνονται. Σε διάστημα 3 με 6 μηνών μετά τη θεραπεία το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται από 60% έως και 80%. Η αγωγή λαμβάνεται από το στόμα και οι συνιστώμενες δόσεις μπορεί να είναι 400mg, 600mg ή 800mg ημερησίως, ανάλογα φυσικά και με τη φάση της νόσου στην οποία βρίσκεται ο ασθενής αλλά και με την ανταπόκρισή του στο φάρμακο. Παρά τα θετικά και ελπιδοφόρα αποτελέσματα του imatinib, οι επιστήμονες δεν έπαψαν να επιζητούν ακόμη καλύτερες πρακτικές για την θεραπεία του νοσήματος. Έτσι, σε επόμενη φάση, ανακαλύφθηκαν οι αναστολείς 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς με σκοπό την πιο εκλεκτική και ισχυρή αντιμετώπιση της μοριακής βλάβης. Το dasatinib είναι δεύτερης γενιάς αναστολέας ο οποίος εγκρίθηκε το 2006 ως θεραπευτικό μέσο για την ΧΜΛ. Είναι πιο ισχυρό και δραστικό από το imatinib και έναντι παραλλαγών BCR-ABL1. Η λήψη γίνεται δια του στόματος και προβλέπεται 100mg μία φορά τη μέρα ή 140mg κατά περίπτωση. Επόμενο χρονικά λαμβάνει έγκριση, το 2007, το nilotinib. Επίσης αναστολέας δεύτερης γενιάς και ισχυρότερος του πρωταρχικού imatinib, με στόχο την αναστολή παραγωγής της πρωτεΐνης BCR-ABL. Λαμβάνεται καθημερινά από το στόμα, δύο φορές τη μέρα, με συνηθέστερη δόση 300mg. Τέλος, το bosutinib είναι το νεότερο από τα παραπάνω με έτος έγκρισης το 2012. Είναι δυνατό να χορηγηθεί και στις τρεις φάσεις της νόσου, με εγκεκριμένη δόση 500mg μία φορά τη μέρα. Αξίζει να σημειωθεί πως το 2012 έλαβε έγκριση και ένας άλλος αναστολέας κινάσης τυροσίνης, όμως αυτή τη φορά πρόκειται για αναστολέα 3^{ης} γενιάς. Το ponatinib αποτελεί το

ισχυρότερο, από τα προαναφερόμενα φάρμακα, με συνιστούμενη επιτρεπόμενη δόση 45mg ημερησίως. Στοχεύει πολλές μεταλλάξεις της πρωτεΐνης BCR-ABL και ιδιαίτερα την μετάλλαξη T315I. Προτιμάται σε περίπτωση ανθεκτικότητας ή δυσανεξίας των ασθενών στους υπόλοιπους αναστολείς ενώ παράλληλα εμφανίζει αρκετές ανεπιθύμητες παρενέργειες. (Hochhaus, A., et al. 2020) (Osman, A. E. G., & Deininger, M. W., 2021) (Russo, D. et al., 2020)

7.1.2. Μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων

Η διαδικασία της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων πραγματοποιείται με ενδοφλέβια έγχυση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων σε καρκινοπαθείς, οι οποίοι λαμβάνουν τοξικές δόσεις φαρμάκων, επηρεάζοντας την λειτουργία του μυελού των οστών. Η λήψη των κυττάρων αυτών μπορεί να γίνει είτε από τον ίδιο τον λήπτη, και πρόκειται για αυτόλογη HCL (Hematopoietic Cell Transplantation), αλλά είτε από κάποιον άλλο δότη γι' αυτό και ονομάζεται αλλογενής HCL. Συνήθως τα κύτταρα συλλέγονται από τον μυελό των οστών ή το περιφερικό αίμα, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις όπου πηγή του μοσχεύματος μπορεί να είναι το ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Η συμβατότητα μεταξύ δότη και ασθενούς είναι καθοριστική για την επίτευξη ενός ικανοποιητικού αποτελέσματος. Προκειμένου να διαπιστώσουμε ότι υπάρχει συμβατότητα γίνεται τυποποίηση των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) μέσω μοριακών, ορολογικών ή κυτταρικών τεχνικών. Τα λευκοκυτταρικά αντιγόνα αφορούν τον τύπο του ιστού που εκφράζεται στους τόπους HLA-A, -B και -DR σε κάθε βραχίονα του χρωμοσώματος 6. Αποδεκτός δότης είναι αυτός που ταιριάζει, εάν όχι σε όλους, στους περισσότερους γονιδιακούς τόπους και ανάλογα φυσικά με την νόσο που αντιμετωπίζεται. Αξίζει να σημειωθεί πως στις μέρες μας δεν χρησιμοποιείται ως πρωταρχική θεραπεία η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, καθώς την θέση της έχει αντικαταστήσει η θεραπεία αναστολέων τυροσινικής κινάσης. Η μεταμόσχευση χρησιμοποιείται σε δεύτερη φάση σε ασθενείς που έχουν κυτταροτοξικότητα από τα παραπάνω φάρμακα, δυσανεξία ή εμφανίζουν ανθεκτικότητα στους αναστολείς. Ο συνδυασμός θεραπείας με τυροσινικούς αναστολείς και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μειώνει σημαντικά την πιθανότητα πρόωρου θανάτου ενώ συμβάλλει σε μια αξιόπιστη μακροχρόνια επιβίωση. (Premera, 2024) (Craddock C. F., 2018)

7.1.3. Ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία

Πριν την έγκριση των TKIs ως φαρμακευτική χορήγηση για την Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, χρησιμοποιούνταν ως μη ειδική θεραπεία η ιντερφερόνη-α (INF-α). Σήμερα, παρά την μέτρια αποτελεσματικότητα και τα μειωμένα ποσοστά κυτταρογενετικής ανταπόκρισης, χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα ή μη ανοχή στους αναστολείς και δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Η INF-α δίνεται σε ενέσιμη μορφή και διαδραματίζει ένα σταθερά σημαντικό ρόλο στα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Επί του παρόντος πρωταγωνιστεί σε αρκετές κλινικές μελέτες που γίνονται σε συνδυασμό με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, διότι φαίνεται πως ενισχύει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Ειδικότερα, η INF-α και το imatinib οδηγεί σε πολύ υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης. Ακόμη, ασθενείς με ανθεκτικότητα σε TKI, και ιδίως αυτοί που φέρουν την πολυανθεκτική μετάλλαξη T315I, λαμβάνουν θεραπεία ιντερφερόνης-α. Όσον αφορά τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, χορηγείται δια του στόματος η υδροξυκαρβαμίδα με σκοπό την ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Το 2012 έλαβε έγκριση από τον FDA ένα νέο φάρμακο το omacetaxine mepesuccinate, που προορίζεται για ασθενείς με ΧΜΛ και δυσανεξία ή αντίσταση σε δύο αλλά και περισσότερους TKIs. Χορηγείται σε ενέσιμη μορφή και δρα ως αναστολέας της σύνθεσης πρωτεϊνών, ενώ δεν επηρεάζεται από τις μεταλλάξεις που προκαλούν αντίσταση στους αναστολείς. Συνδυασμένη χημειοθεραπεία ακολουθείται μόνο σε περιπτώσεις όπου η νόσος έχει προχωρήσει σε βλαστική φάση. (Goldman J., 2014)

7.2. Παρενέργειες στους ασθενείς

Κάθε άτομο που πάσχει αποτελεί ένα ξεχωριστό περιστατικό και αυτή θα λέγαμε πως είναι η αρχή της εξατομικευμένης ιατρικής. Ανάλογα τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τη φάση της νόσου και την κλινική εικόνα που εμφανίζει θα ακολουθεί και η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. Όμως, πολλές φορές, η αγωγή που λαμβάνεται μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις ή άλλες ανεπιθύμητες παρενέργειες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του πάσχοντα. Αν και η χορήγηση αναστολέων τυροσινικής κινάσης είναι ευρέως γνωστή και ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδος, τείνει να προκαλεί τοξικότητα στον ανθρώπινο οργανισμό και να διαταράσσει την ομαλή λειτουργία του. Σε όλα τα φάρμακα που αναφέρθηκαν

παραπάνω παρατηρείται πως οι ασθενείς εμφανίζουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Ένα άλλο κοινό σημείο φαίνεται πως είναι η μυελοκαταστολή, η παρουσία δηλαδή χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και η μειωμένη τιμή του αιματοκρίτη. Ακόμη, επηρεάζεται η λειτουργία του ήπατος και οποιαδήποτε TKI μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, ειδικότερα το nilotinib και το bosutinib. Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στο σάκχαρο του αίματος, κυρίως με τη χρήση nilotinib, μυαλγίες, πόνοι στα οστά και τις αρθρώσεις. Επιπλέον η θεραπεία με αναστολείς προκαλεί, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, δερματικά εξανθήματα και κνησμό. Άλλα συχνά αναφερόμενα προβλήματα που προκύπτουν μετά την έναρξη της θεραπείας είναι η κόπωση, η κεφαλαλγία, η διαταραχή της αρτηριακής πίεσης και η απώλεια της όρεξης. Η χορήγηση dasatinib έχει βρεθεί πως δημιουργεί υπεζωκοτική συλλογή και το bosutinib περικαρδιακή συλλογή. Κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας με TKI εμφανίζονται διάφορες κυτταροπενίες. Εάν η αναπλήρωση των κυττάρων αυτών είναι αργή ή ανεπαρκής τότε οι ασθενείς χρειάζονται χορήγηση αυξητικών παραγόντων ή και προσωρινή υποστήριξη μέσω προϊόντων αίματος. Σε κάθε περίπτωση, ο θεράπων ιατρός οφείλει να παρακολουθεί στενά κάθε ασθενή που υποβάλλεται στην κατάλληλη γι' αυτόν θεραπεία, και να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων προερχόμενων από την ίδια τη θεραπεία. (Hochhaus A. et al., 2020)

7.3. Μελλοντικοί θεραπευτικοί στόχοι

Οι δύο τελευταίες δεκαετίες είναι καθοριστικές για το θεραπευτικό πλάνο αρκετών όγκων, μέσω της χρήσης φαρμάκων έναντι πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από ογκογονίδια. Στον ανθρώπινο καρκίνο τα ογκογονίδια διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο. Η αναστολή των πρωτεϊνών, με ειδικά φάρμακα, μπορεί να σταματήσει ή να αναστρέψει την δράση του όγκου. Όπως συμβαίνει και στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, ένα ογκογονίδιο είναι υπεύθυνο για τα παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Τα διαθέσιμα φάρμακα εμποδίζουν την λειτουργία της παθολογικής πρωτεΐνης ενώ το ογκογονίδιο συνεχίζει κανονικά την έκφρασή του. Γι' αυτό το λόγο η διακοπή της θεραπείας δεν είναι εφικτή για όλους τους πάσχοντες. Η ανάπτυξη ενός νέου θεραπευτικού εργαλείου φέρνει την επανάσταση σε όσα γνωρίζουμε έως τώρα, με ασύλληπτα όρια στην θεραπεία του καρκίνου. Πρόκειται για νουκλεάσες που επεξεργάζονται το γονιδίωμα και μπορούν πλέον να καταστρέψουν

ογκογονίδια. Ένα τέτοιο σύστημα είναι το CRISPR/Cas9, το οποίο φαίνεται να μπορεί να προσφέρει οριστική θεραπεία λόγω της ικανότητάς του να διασπά το δίκλωνο DNA. Η τεχνολογία CRISPR (ομαδοποιημένες τακτικά διακεκομμένες σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις) τέμνει το DNA με συγκεκριμένη αλληλουχία έτσι ώστε να απενεργοποιείται το ογκογονίδιο. Το Cas9 αποτελεί μία πρωτεΐνη που συμμετέχει στη διάσπαση του DNA. Με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της γενετικής, οι επιστήμονες έχουν αναπτύξει την τεχνολογία της επεξεργασίας γονιδιώματος με την οποία παθολογικά γονίδια μπορούν πλέον να υποστούν τροποποιήσεις. Το CRISPR/Cas9 αποτελεί ένα προκαρυωτικό ανοσοποιητικό σύστημα που προστατεύει τους προκαρυωτικούς οργανισμούς από τη μόλυνση φάγων και την είσοδο ξένου DNA. Δεδομένου της καθολικότητας, απλότητας και αποτελεσματικότητάς του προτιμάται για γονιδιακή επεξεργασία. Τα τελευταία πέντε χρόνια το CRISPR/Cas9 βρίσκεται σε ερευνητικό πλαίσιο με *in vitro* μελέτες γονιδίων που προκαλούν λευχαιμίες. Το 2015 έγινε για πρώτη φορά επιδιόρθωση επίκτητων μεταλλάξεων σε μια σειρά ανθρώπινων κυττάρων μυελογενούς λευχαιμίας. Το 2016 ξεκίνησαν οι πρώτες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους ύστερα από επιτυχή χρήση του CRISPR/Cas9 σε γενετικές ασθένειες με ζωικά μοντέλα. Το 2018 εγκρίθηκε η πρώτη κλινική δοκιμή για τη θεραπεία της θαλασσαιμίας χρησιμοποιώντας τροποποιημένα με CRISPR/Cas9 αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Στηριζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα, οι ειδικοί υποστηρίζουν πως η ΧΜΛ αποτελεί μία από τις καλύτερες υποψηφιότητες για την αξιολόγηση θεραπευτικών μεθόδων μέσω του συστήματος CRISPR/Cas9. Η κακοήθεια προέρχεται από ένα μόνο ογκογονίδιο το οποίο μπορεί να επεξεργαστεί με τη βοήθεια της παραπάνω τεχνικής. Η σύντηξη γονιδίων BCR/ABL1 αποτελεί το αίτιο παθογένεσης της συγκεκριμένης νόσου. Με τη βοήθεια της CRISPR/Cas9 μπορεί να γίνει διάσπαση του παθολογικού γονιδίου ή διακοπή της σύνθεσής του. Μελλοντικός στόχος της επιστημονικής κοινότητας είναι η γονιδιακή θεραπεία της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας, η οποία θα αποτελεί μία μόνιμη λύση και δεν θα προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες στους ασθενείς, σε σύγκριση με τις παρούσες θεραπευτικές μεθόδους. (Vuelta E., 2021)

Κεφάλαιο 8^ο: Γενετική συμβουλευτική

Ως γενετική συμβουλευτική ορίζεται η ενημέρωση και η κατανόηση των γενετικών ασθενειών τόσο των ατόμων που πάσχουν από αυτές όσο και του οικογενειακού τους περιγύρου. Οι γενετικοί σύμβουλοι αποτελούν στις μέρες μας αναπόσπαστο κομμάτι της υγειονομικής περίθαλψης. Παρέχουν τις σωστές πληροφορίες και υποστηρίζουν τις οικογένειες που επηρεάζονται από κάποια γενετική πάθηση ή ενέχουν κίνδυνο από αυτή. Αρχικά συλλέγουν το οικογενειακό ιστορικό, αναλύουν τα πρότυπα κληρονομικότητας, εντοπίζουν τυχόν γενετικές ασθένειες ή πιθανό κίνδυνο εμφάνισής τους και στη συνέχεια πληροφορούν τους ενδιαφερόμενους για τις γενετικές εξετάσεις και τις διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν. Κύριο μέλημα των γενετικών συμβούλων είναι να βοηθήσουν τις οικογένειες να αντιληφθούν πραγματικά την έννοια των γενετικών νοσημάτων και των επακόλουθών τους. Επιπλέον, παρέχουν συμβουλευτικές υπηρεσίες για την υποστήριξη των ασθενών ενώ πολλές φορές παραπέμπουν τα άτομα και τον κύκλο τους σε άλλους επαγγελματίες υγείας και σε κρατικές ή κοινοτικές υπηρεσίες. Η γενετική συμβουλευτική απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία και οι σύμβουλοι αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ ασθενών και άλλων υγειονομικών μεταφέροντας με ακρίβεια και σαφήνεια τις απαραίτητες πληροφορίες.

Αν και η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία δεν αποτελεί κληρονομούμενο νόσημα, μέσω της γενετικής συμβουλευτικής μπορεί να εντοπιστεί από νεαρή ηλικία και να γίνει ορθή παρέμβαση, εφόσον χρειαστεί. Σε διάφορα στάδια της ζωής του ανθρώπου ο ρόλος της συμβουλευτικής είναι καθοριστικός. Πλέον ενισχύεται ο προγεννητικός έλεγχος σε ζευγάρια που πρόκειται να τεκνοποιήσουν ή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν υπάρχει κύηση ο γενετικός έλεγχος πραγματοποιείται απευθείας στο έμβρυο και το δείγμα λαμβάνεται από τις χοριακές λάχνες ή μέσω της αμνιοπαρακέντησης. Σε περίπτωση που υπάρχει σχεδιασμός εγκυμοσύνης ο γενετικός έλεγχος γίνεται στους υποψήφιους γονείς, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υπογονιμότητα, πολλαπλές αποβολές, προηγούμενη κύηση ή και υπάρχοντα παιδιά με κάποια γενετική πάθηση. Σε μη κληρονομικές γενετικές ασθένειες, και ενώ δεν έχει προηγηθεί προγεννητικός έλεγχος, οι γενετικοί σύμβουλοι μπορούν να βοηθήσουν στην φροντίδα των πασχόντων αλλά και στην διαχείριση της υγείας τους. Τα παιδιά και οι νέοι που εμφανίζουν συμπτώματα συνδεδεμένα με κάποια γενετική πάθηση βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση. Ακόμη, άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, νευρομυϊκών παθήσεων και διαταραχών

του αίματος οφείλουν να απευθυνθούν σε σύμβουλο προκειμένου να μελετηθεί ο τύπος κληρονομικότητας και να γίνει έγκαιρη διάγνωση.

Σε ασθενείς με ΧΜΛ, η γενετική συμβουλευτική συμβάλλει στον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα, του σταδίου της νόσου και στον σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Τέλος, παρέχεται ψυχολογική και συναισθηματική υποστήριξη ενώ παράλληλα αναλύονται όλες οι προοπτικές εξέλιξης της υγείας των ασθενών. Παρατηρώντας όλα αυτά που προσφέρει, η γενετική συμβουλευτική εξελίσσεται ολοένα και περισσότερο με την πάροδο του χρόνου, κερδίζοντας έδαφος στην πρόληψη και τα υγειονομικά συστήματα. Οι επαγγελματίες εκπαιδεύονται κατάλληλα και ακολουθούν τις σύγχρονες μεθόδους και τα επικαιροποιημένα μέσα με απώτερο σκοπό την υγεία και την ευημερία του πληθυσμού. (Patch, C., & Middleton, A. 2018) (Genetic Alliance, & District of Columbia Department of Health., 2010)

Συμπεράσματα

Φτάνοντας στο τέλος αυτής της εργασίας και λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη, η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία αποτελεί μία νόσο που χρήζει ιδιαίτερης σημασίας τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της. Τα σύγχρονα μέσα και η συνεχής εξέλιξη της μοριακής βιολογίας, της γενετικής και της γονιδιωματικής συνδράμουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του νοσήματος. Το κλίμα αισιοδοξίας που επικρατεί στην επιστημονική κοινότητα για τις μελλοντικές βλέψεις της θεραπευτικής προσέγγισης είναι ελπιδοφόρο, τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για τον κοινωνικό τους περίγυρο. Διανύουμε μία εποχή εξερεύνησης και ανάπτυξης μεθόδων λιγότερο επεμβατικών. Η προώθηση της εξατομικευμένης ιατρικής θέτει τον ασθενή στο επίκεντρο της έρευνας, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην μοναδικότητα του καθενός μας. Απώτερος σκοπός είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών σε συνδυασμό με την μείωση του κόστους ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Η μετάβαση της ΧΜΛ από μία απειλητική για τη ζωή πάθηση σε ένα χρόνιο ελεγχόμενο νόσημα παρακινεί τους επιστήμονες να συνεχίσουν την μελέτη, ούτως ώστε να μιλάμε πλέον για μία πλήρως ιάσιμη ασθένεια.

Εξίσου σημαντική είναι η ευαισθητοποίηση και ενημέρωση του κοινού μέσω δράσεων και κινητοποιήσεων των αρμόδιων φορέων. Το υγειονομικό σύστημα στις μέρες μας τείνει στην ενίσχυση του προληπτικού ελέγχου και στην εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας, προκειμένου με τη σειρά τους να εκτελέσουν το διδακτικό τους έργο στην κοινωνία. Οι πολίτες οφείλουν να υιοθετήσουν την νοοτροπία της προληπτικής ιατρικής, της ιατρικής ακριβείας και της ευημερίας. Στόχος δεν είναι μόνο η μακροζωία αλλά και η διατήρηση της μακροχρόνιας υγείας, γι' αυτό και είναι απαραίτητη η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων, όπως της γενετικής συμβουλευτικής, των παθολόγων, ογκολόγων, χειρουργών, εργαστηρίων και γενετιστών με στόχο το βέλτιστο αποτέλεσμα για με τον ασθενή. Ο γενετικός σύμβουλος είναι αυτός που δημιουργεί τη σύνδεση όλων των παραπάνω και είναι υπεύθυνος για την παραπομπή των ατόμων στην κατάλληλη ειδικότητα, ούτως ώστε να λάβουν την σωστή αντιμετώπιση και φροντίδα. Αποτελεί έναν νέο αναπτυσσόμενο κλάδο στο χώρο της υγείας με πολλές προοπτικές, κυρίως στην πρόληψη γενετικών νοσημάτων, και οι πολίτες χρειάζεται να παρακινηθούν και να συμβαδίζουν με τις σύγχρονες εξελίξεις που αποσκοπούν στην ευημερία και ευεξία τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A. Rad and Mikael Häggström, M.D., 21 July 2009, Simplified hematopoiesis
- American Society of Clinical Oncology, 11/2016, Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Symptoms and Signs.
- Britannica, T. Editors of Encyclopedia, 2024 March 22, bone marrow.
- Califf R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 243(3), 213–221.
- Canadian Cancer Society, 2022, Prognosis and survival for chronic myeloid leukemia
- Craddock C. F. (2018). We do still transplant CML, don't we?. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2018(1), 177–184.
- Genetic Alliance, & District of Columbia Department of Health, 2010, Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals. Genetic Alliance.
- Goldman J., *Immunology and Immunotherapy of Chronic Myeloid Leukemia*, 2014, Volume 9, pages 17–23
- Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F., Clark, R. E., Cortes, J. E., Deininger, M. W., Guilhot, F., Hjorth-Hansen, H., Hughes, T. P., Janssen, J. J. W. M., Kantarjian, H. M., Kim, D. W., Larson, R. A., Lipton, J. H., Mahon, F. X., Mayer, J., Nicolini, F., ... Hehlmann, R., 2020, European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4), 966–984.
- Iezza, M., Cortesi, S., Ottaviani, E., Mancini, M., Venturi, C., Monaldi, C., De Santis, S., Testoni, N., Soverini, S., Rosti, G., Cavo, M., & Castagnetti, F., 2023, Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. *Cells*, 12(13), 1703.
- Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2018). Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology*, 93(3), 442–459.

National Cancer Institute. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. March 30, 2018.

National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Chronic Myeloid Leukemia, Version 4.2018 -- January 24, 2018.

Osman, A. E. G., & Deininger, M. W., 2021, Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. Blood reviews, 49, 100825.

Patch, C., & Middleton, A., 2018, Genetic counselling in the era of genomic medicine. British medical bulletin, 126(1), 27–36.

Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer. Int J Med Sci. 2004;1(2):101-115. Epub, 2004 Jun 1, PMID: 15912202; PMCID: PMC1074718.

Pfirschmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann V S, Castagnetti F, Hasford J, Hehlmann R, Simonsson B., 2015, Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia.

Pfirschmann, M., Clark, R. E., Prejzner, W., Lauseker, M., Baccarani, M., Saussele, S., Guilhot, F., Heibl, S., Hehlmann, R., Faber, E., Turkina, A., Ossenkoppele, G., Höglund, M., Zaritskey, A., Griskevicius, L., Olsson-Strömberg, U., Everaus, H., Koskenvesa, P., Labar, B., Sacha, T., ... Hoffmann, V. S., 2020, The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia, 34(8), 2138–2149.

Pophali PA, Patnaik MM. The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. Cancer J., 2016 Jan-Feb;22, (1):40-50. PMID: 26841016; PMCID: PMC4742366.

Premara, Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia, 2024

Rinaldi I, Winston K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. J Blood Med. 2023 Apr 6;14:261-277. PMID: 37051025; PMCID: PMC10084831.

Russo, D., Garcia-Gutierrez, J. V., Soverini, S., & Baccarani, M., 2020, Chronic Myeloid Leukemia Prognosis and Therapy: Criticisms and Perspectives. Journal of clinical medicine, 9(6), 1709.

Vuelta, E., García-Tuñón, I., Hernández-Carabias, P., Méndez, L., & Sánchez-Martín, M., 2021, Future Approaches for Treating Chronic Myeloid Leukemia: CRISPR Therapy. Biology, 10(2), 118. 12

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΞΑΝΘΙΠΠΗ, 2017, Μελέτη της έκφρασης mRNAs που συμμετέχουν στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αποπτωτικών γονιδίων στην παιδική λευχαιμία, ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ

Τζάχο Μικέλ, 2017, ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ