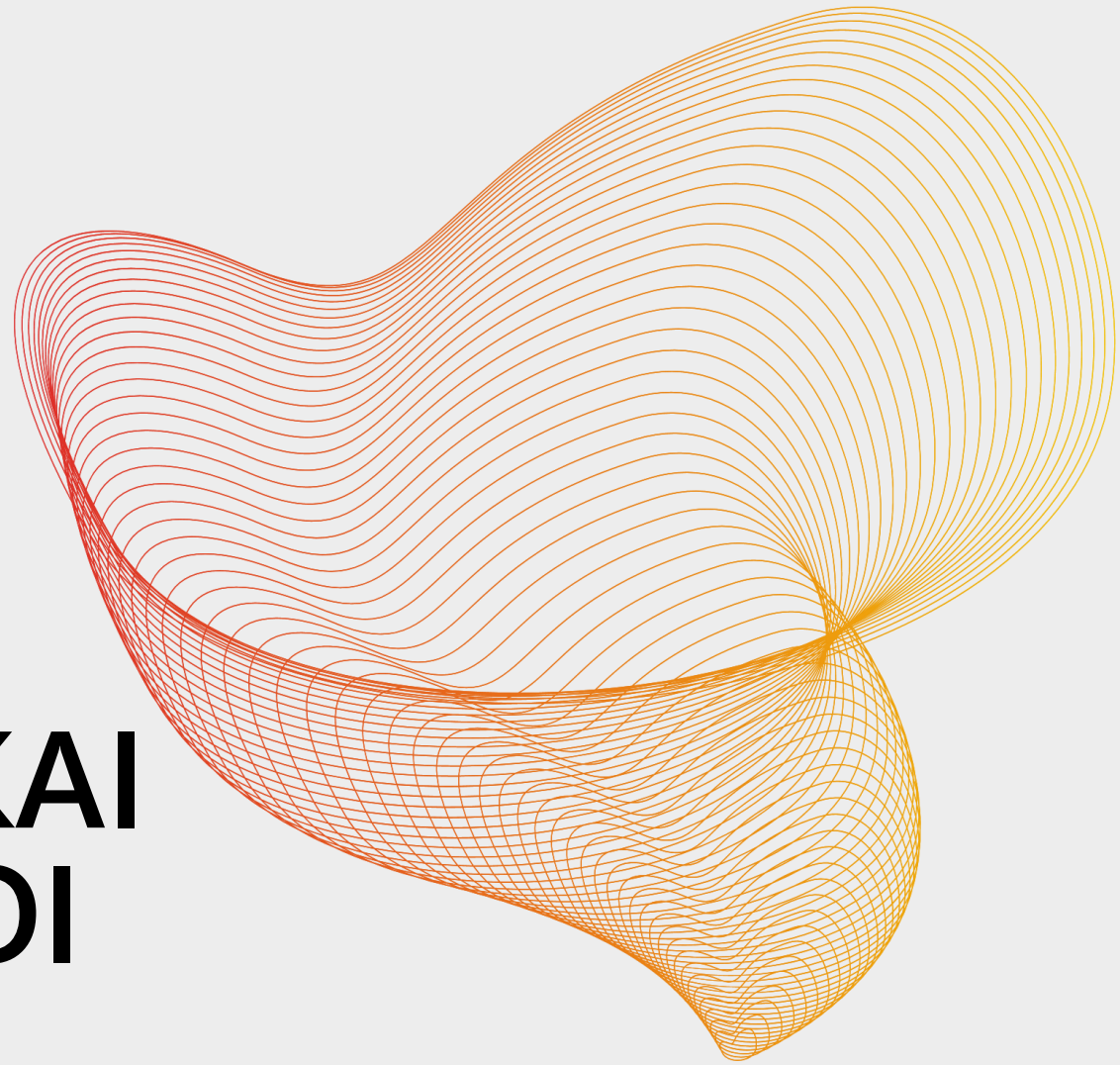




ΘΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΔΡ. ΜΑΡΙΑ ΒΕΡΓΟΥΛΙΔΟΥ-ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ- ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ
ΑΓΙΑΣ ΖΩΝΗΣ 33 ΛΕΜΕΣΟΣ





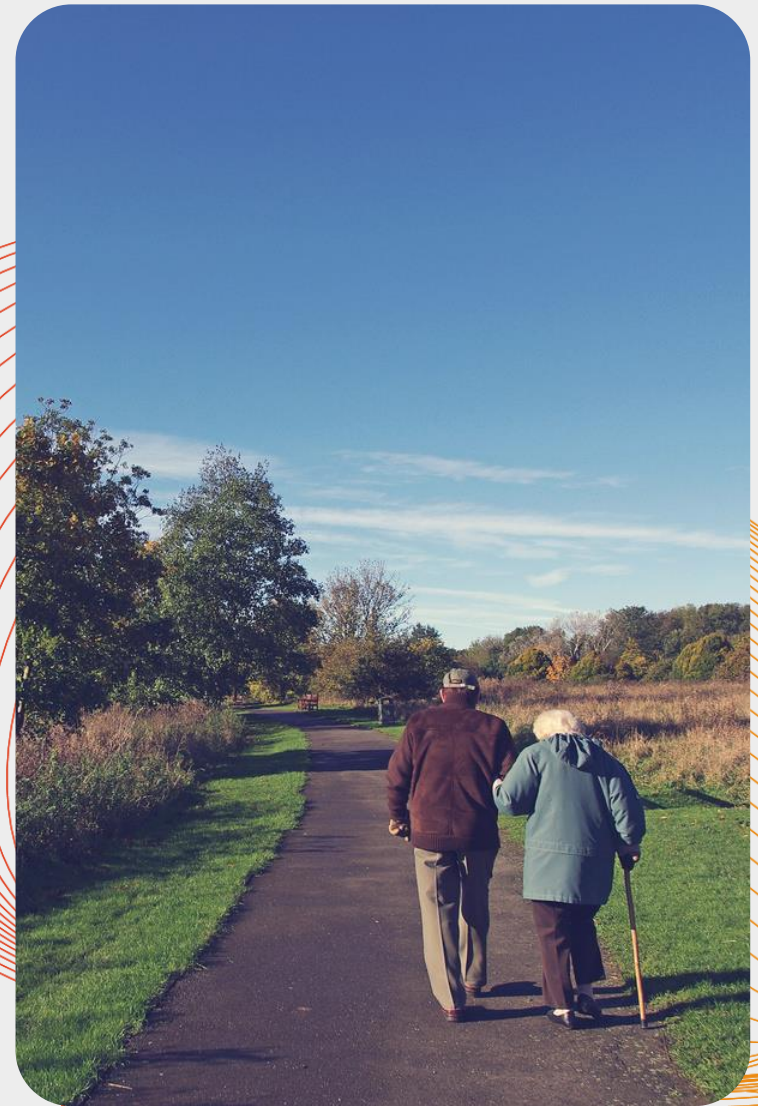
Οξεία Λευχαιμία

- Μυελογενής 80%
- Λεμφοβλαστική 20%



Ηλικιωμένοι

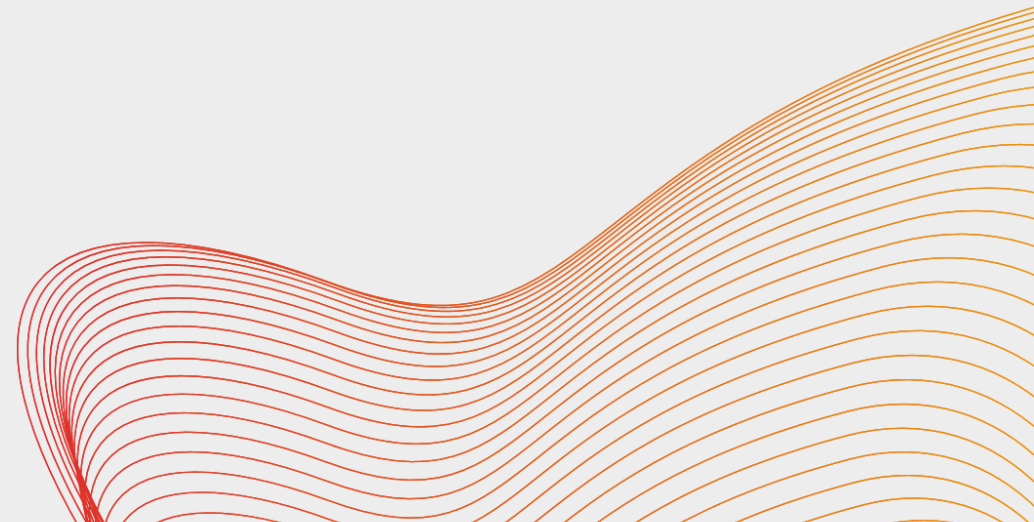
- Συννοσηρότητες
- Βιολογική ηλικία
- Παράγοντες που δεν επιτρέπουν την χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας
- Πολυφαρμακία





MDS σε AML

- Η παρουσία λευχαιμικών βλαστών σε ποσοστό >20% θέτει τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας
- Προ-λευχαιμικές αλλαγές του μυελού με βλάστες <20%





Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

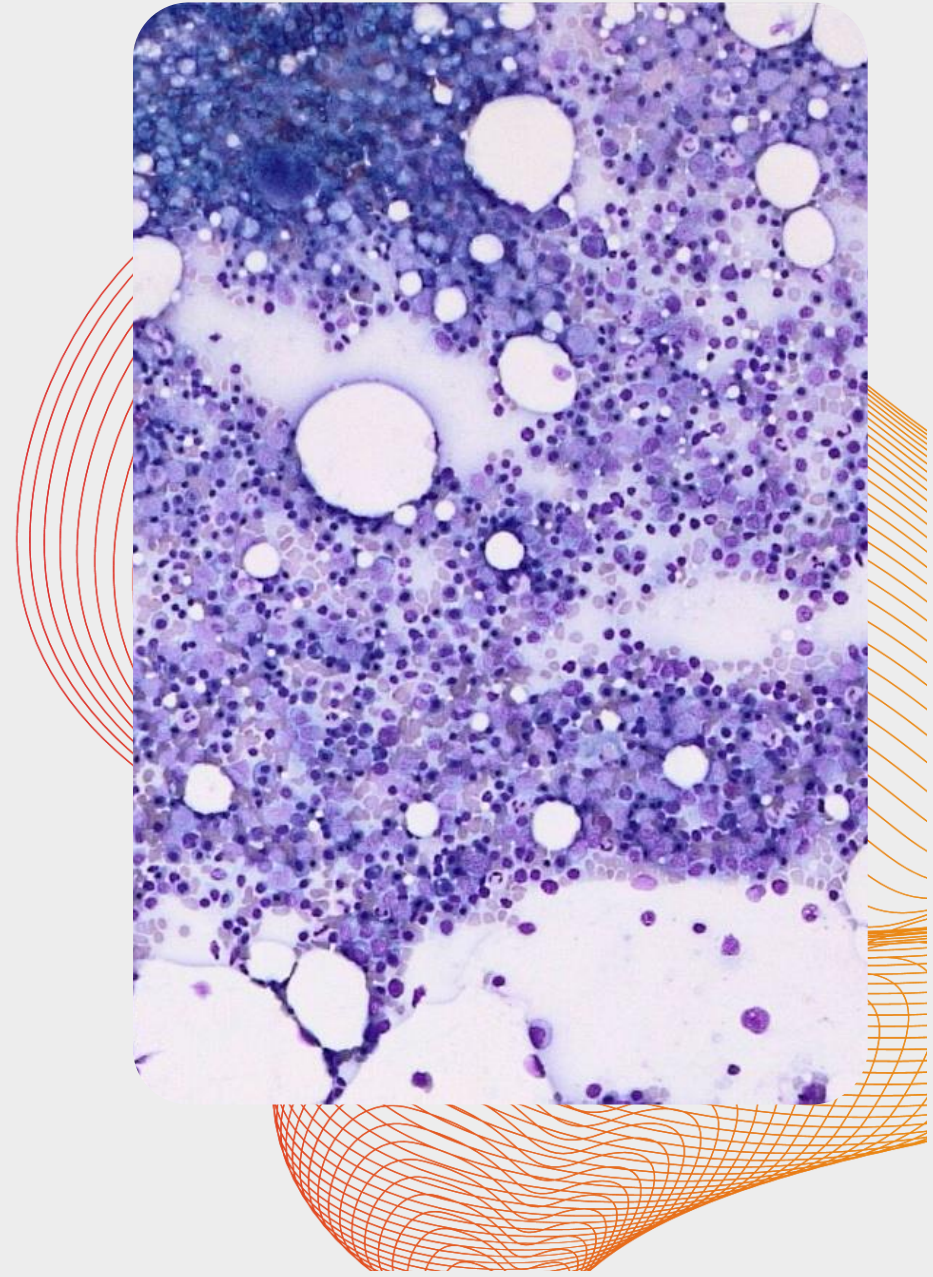
- Ηλικία
 - τυπική ηλικία τα 70 έτη
 - 9 στα 10 άτομα που έχουν διαγνωστεί με MDS είναι άνω των 50.
- Φύλο
 - Οι άνδρες είναι ελαφρώς πιο πιθανό να διαγνωστούν με MDS
- Χημειοθεραπεία
 - Προηγούμενη χημειοθεραπεία για νεοπλασματική νόσο.
 - Ονομάζεται δευτερογενές ή σχετιζόμενο με τη θεραπεία MDS.
- Κληρονομικές διαταραχές
 - Πολύ σπάνια, το MDS μπορεί να κληρονομηθεί ή να αναπτυχθεί από άλλη σπάνια διαταραχή του αίματος.
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - Έκθεση σε τοξικές χημικές ουσίες όπως το βενζόλιο





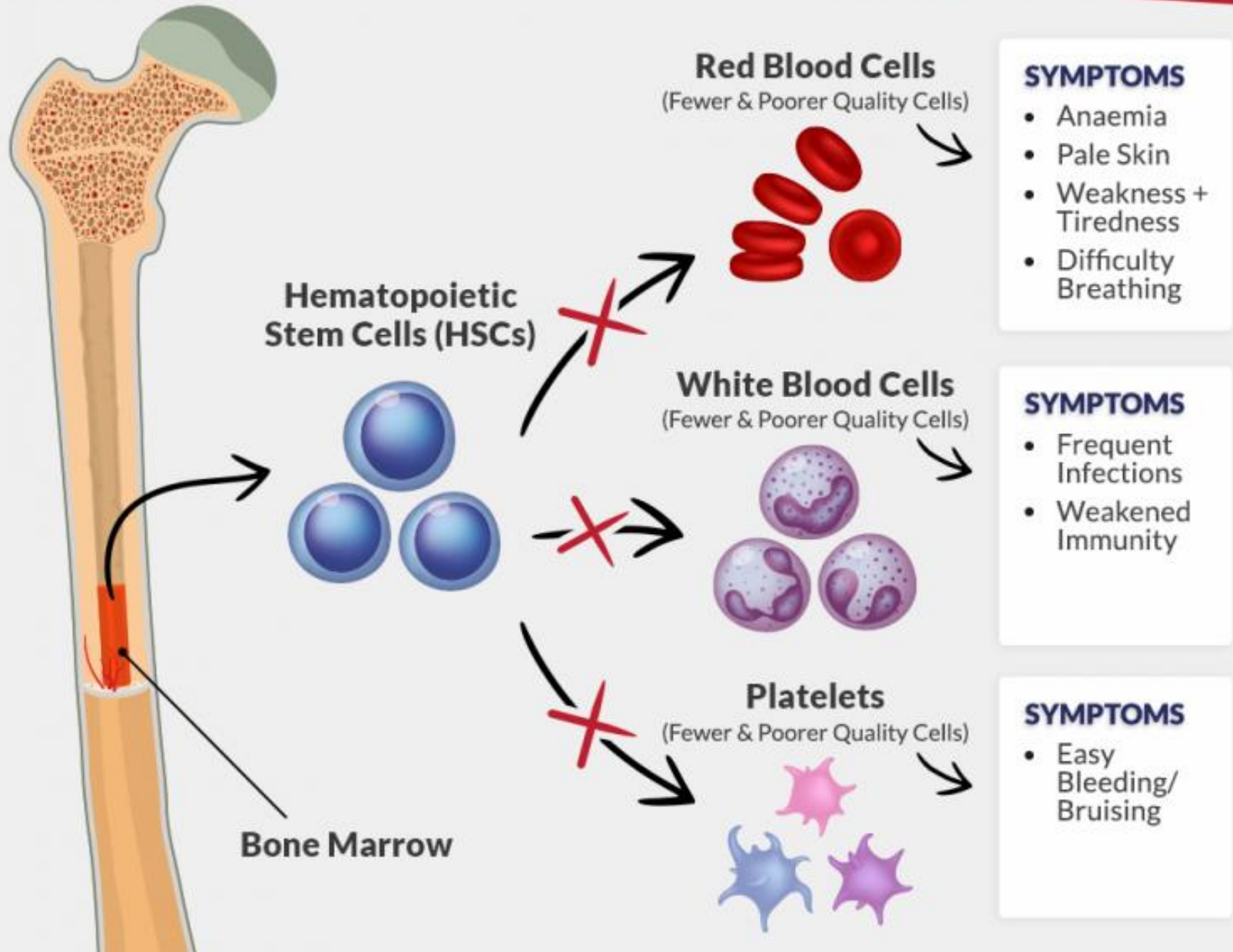
Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

- Ο μυελός των οστών παράγει μη υγιή κύτταρα σε ποιότητα και σε ποσότητα («δυσπλαστικό»).
- Δεν λειτουργούν όσο θα έπρεπε, πεθαίνουν είτε πριν φτάσουν στην κυκλοφορία του αίματος είτε λίγο αργότερα.
- Αποτέλεσμα να μειωθεί ο αριθμός των αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία του αίματος.



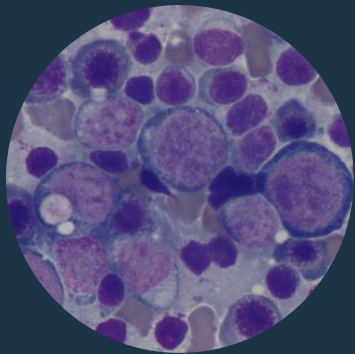


Myelodysplastic Syndromes (MDS)

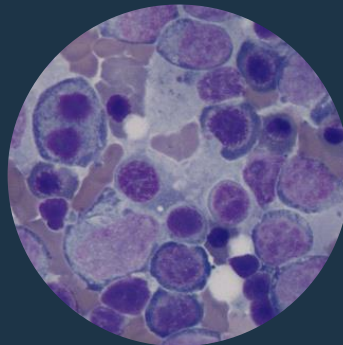




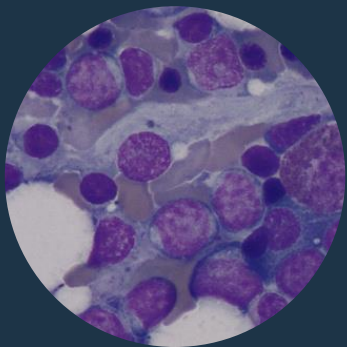
Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα



Δυσπλασίες ερυθράς σειράς

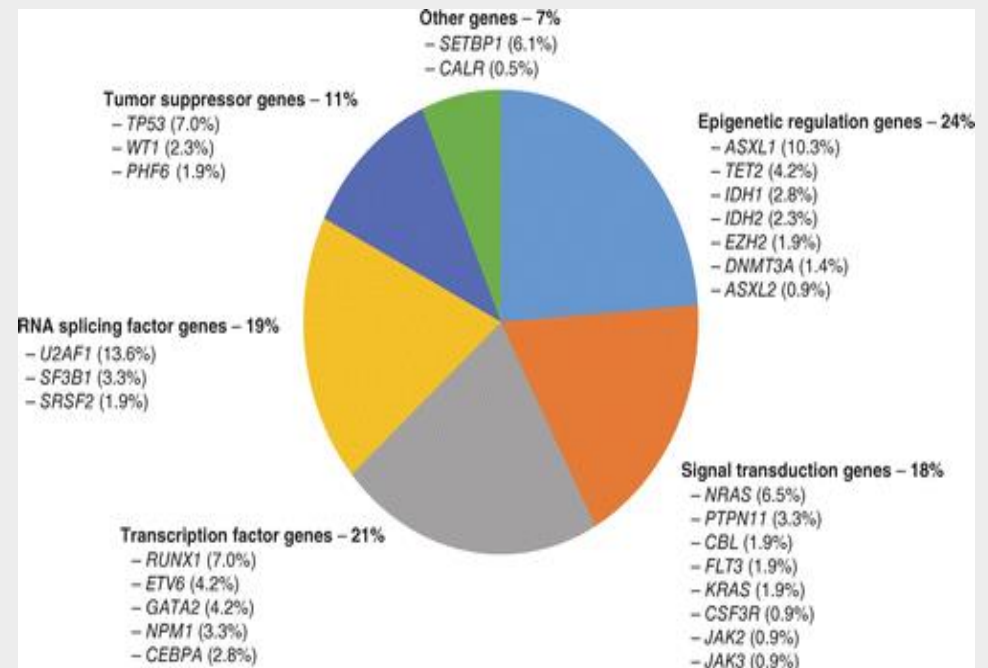


Δυσπλασίες ερυθράς σειράς



Δυσπλασίες λευκής σειράς

Σε ένα 70% των περιπτώσεων έχουν ξεκάθαρη μοριακή μετάλλαξη που βοηθάει στην κατανόηση της διάγνωσης και μετέπειτα της πρόγνωσης





Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολογίας (IPSS-R)

- Η βαθμολογία IPSS-R βοηθά στη λήψη αποφάσεων θεραπείας
- Υπολογίζεται από:
 - τα αποτελέσματα της γενικής αίματος
 - τον αριθμό των ανώμαλων ανώριμων κυττάρων (βλαστών) στο μυελό των οστών
 - Τα χρωμοσώματα και τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες

calculate risk score

cytogenetic risk group

very good	0	del(11q), -Y
good	1	normal, del(20), del(5q) alone or with other anomaly, del(12p)
intermediate	2	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, any single or double abnormality not listed, two or more independent clones
poor	3	der(3q), -7, double with del(7q), complex with 3 abnormalities
very poor	4	complex with > 3 abnormalities

bone marrow blast %

≤ 2%	0
> 2% - < 5%	1
5% - 10%	2
> 10%	3

hemoglobin (g/dL)

≥ 10	0
8 - < 10	1
< 8	1.5

platelet count (x 10⁹/L)

≥ 100	0
50 - < 100	0.5
< 50	1

absolute neutrophil count (x 10⁹/L)

≥ 0.8	0
< 0.8	0.5

assign IPSS-R risk group

total score	% of patients	median survival, years	time to 25% with AML, years	IPSS-R risk group
≤ 1.5	19%	8.8	not reached	very low
> 1.5 - 3	38%	5.3	10.8	low
> 3 - 4.5	20%	3	3.2	intermediate
> 4.5 - 6	13%	1.6	1.4	high
> 6	10%	0.8	0.7	very high



Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολογίας (IPSS-R)

- Ομάδες κινδύνου IPSS-R:
 - πολύ χαμηλά
 - χαμηλός
 - ενδιάμεσος
 - υψηλός
 - πολύ ψηλά.
- Αναμενόμενος κίνδυνος εμφάνισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας
- Αναμενόμενη επιβίωση



~40% of patients are diagnosed with higher-risk MDS
[Intermediate, High and Very High]

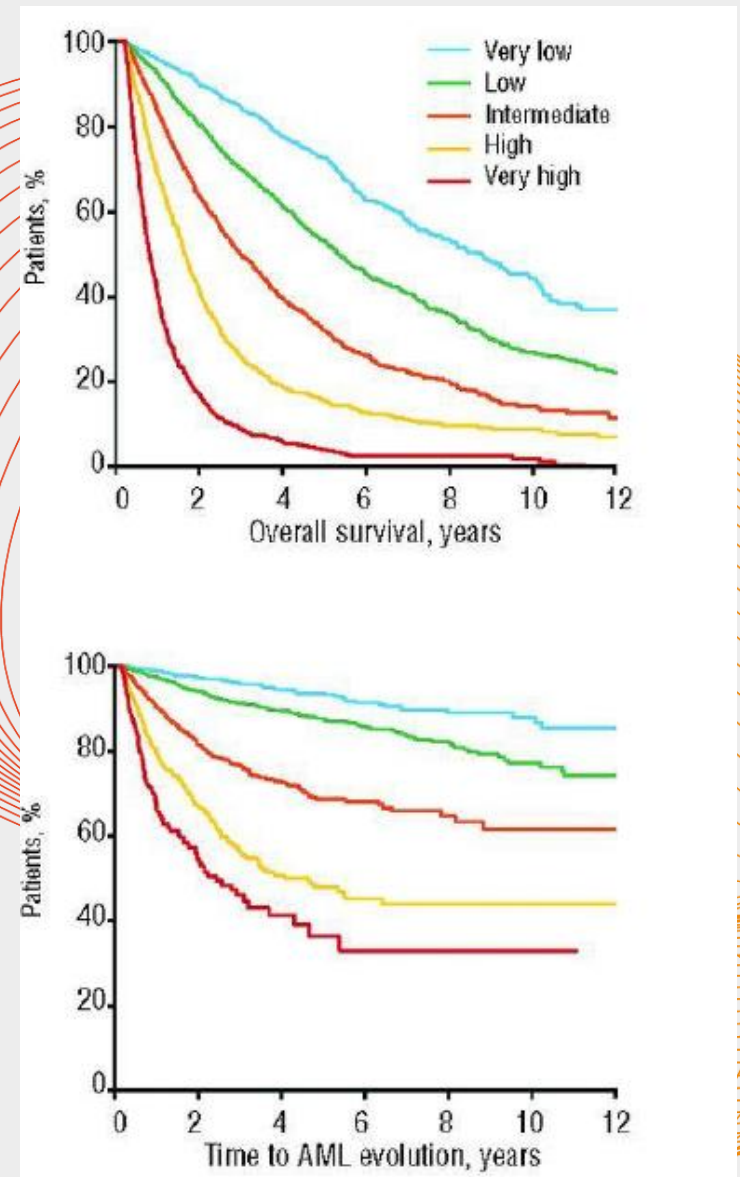
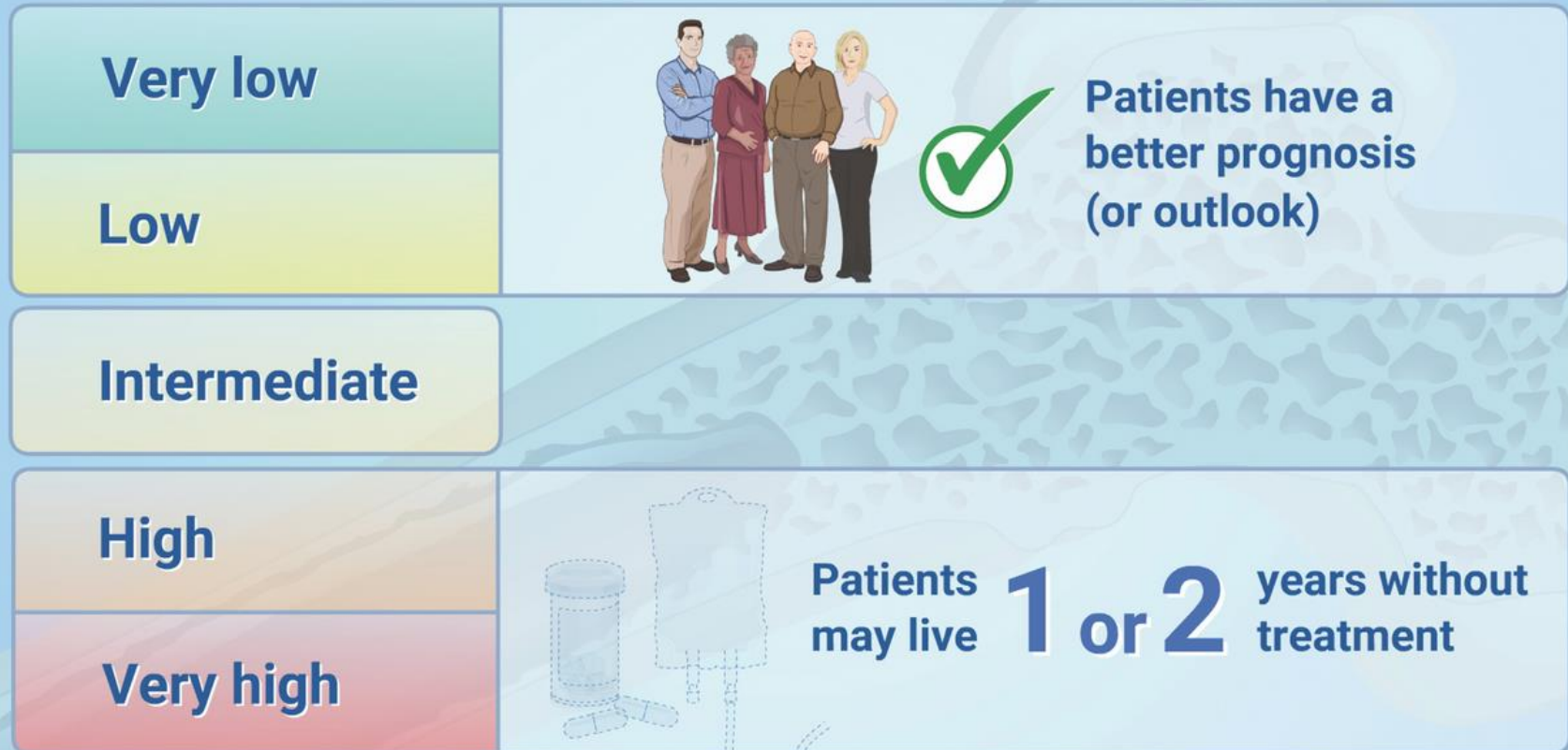




Figure 2. Risk Scores and MDS Prognosis^{4,7}



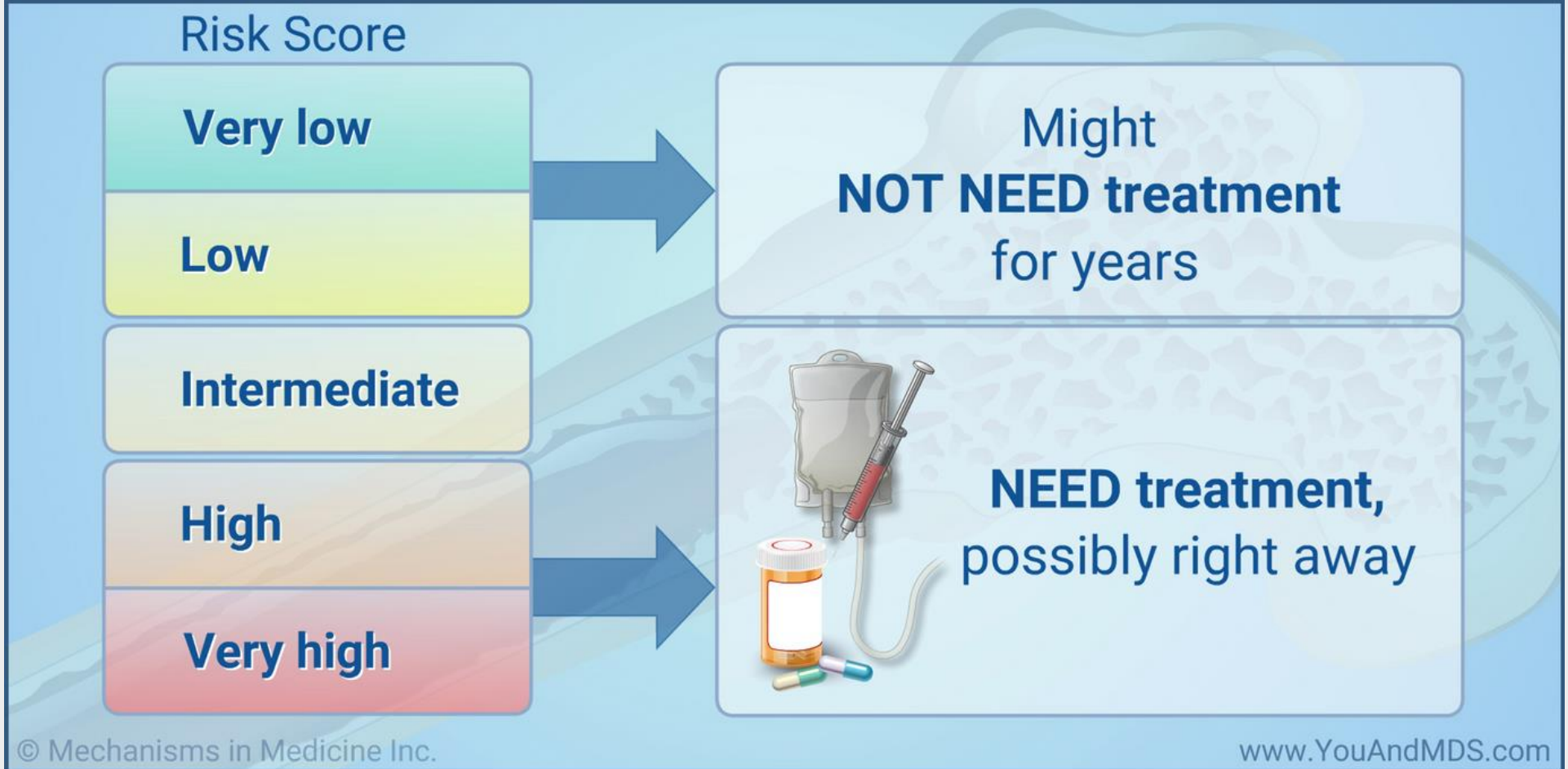
© Mechanisms in Medicine Inc.

www.YouAndMDS.com

Source: MDS Foundation.



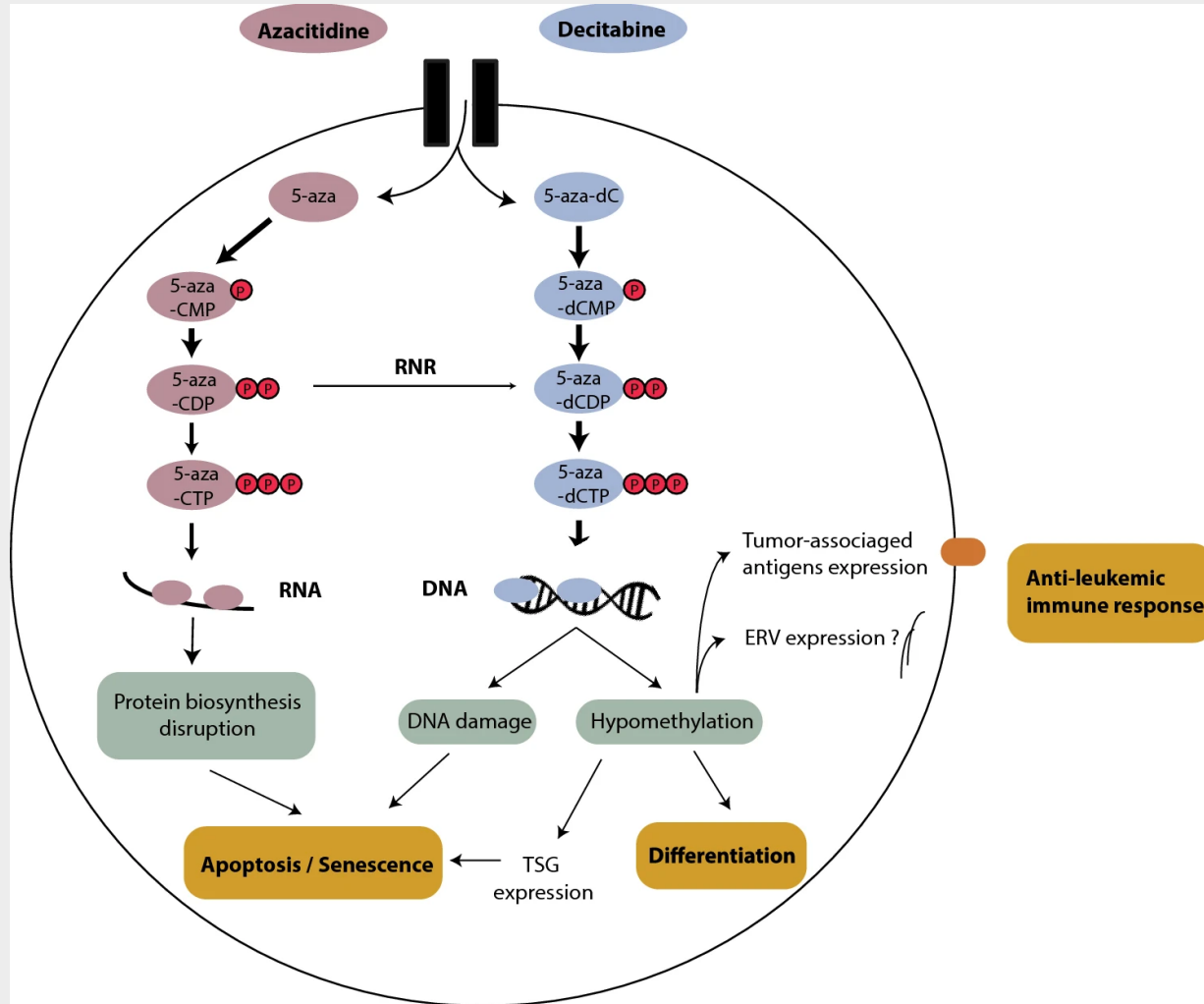
Figure 3. Classification Scoring System and Treatment for MDS⁴



Source: MDS Foundation.



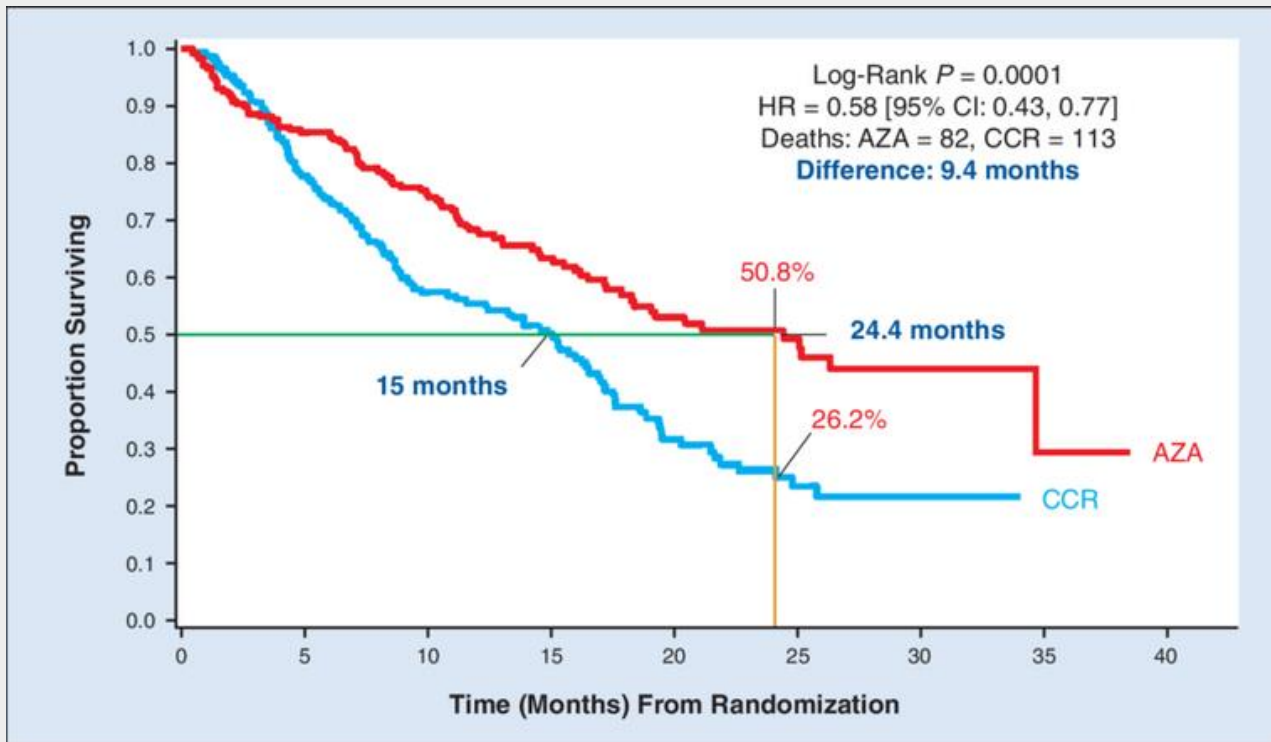
Εισαγωγή των υπομεθυλιωτικών παραγόντων στην θεραπεία του MDS





Εισαγωγή των υπομεθυλιωτικών παραγόντων στην θεραπεία του MDS

- Εύκολη χορήγηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου
- Μικρότερη διάρκεια λευκοπενίας ή θρομβοπενίας
- Δυνατότητα παρατεταμένης θεραπείας

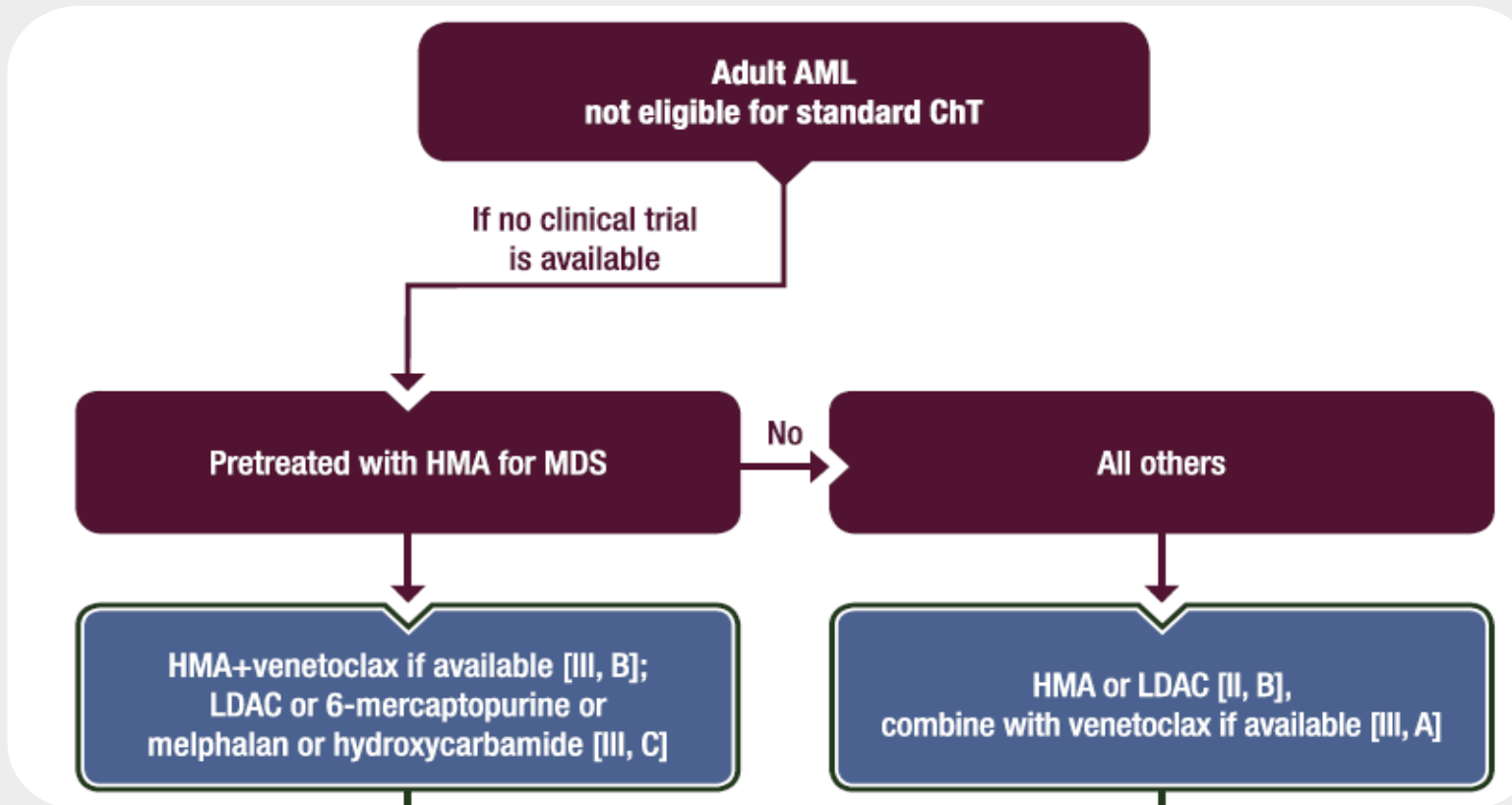


Overall survival in the AZA-001 trial by intention-to-treat analysis.





Κατευθυντήριες οδηγίες ESMO – ασθενείς μη-κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία

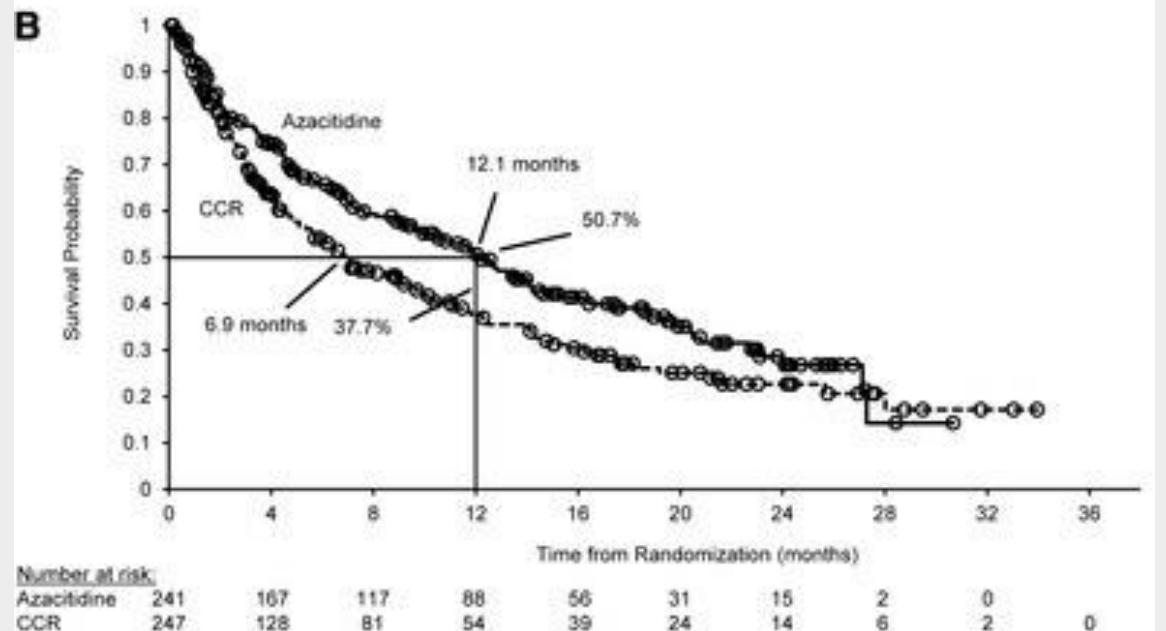
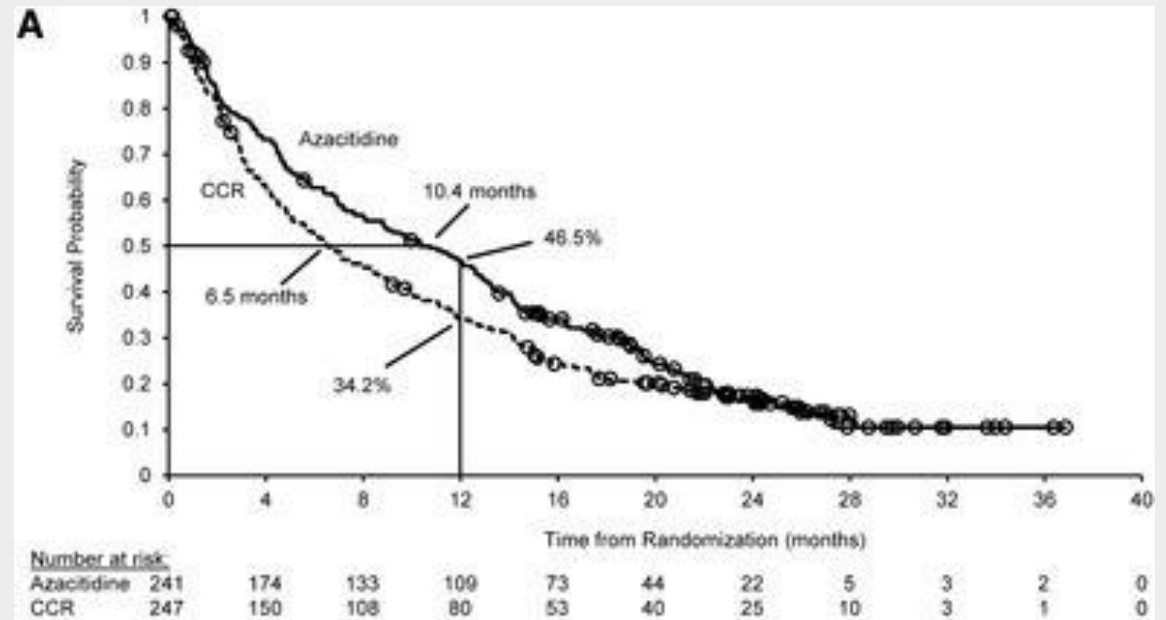


Πρώτης γραμμής θεραπεία είναι η χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων ανεξάρτητα από προηγούμενη έκθεση σε αυτούς



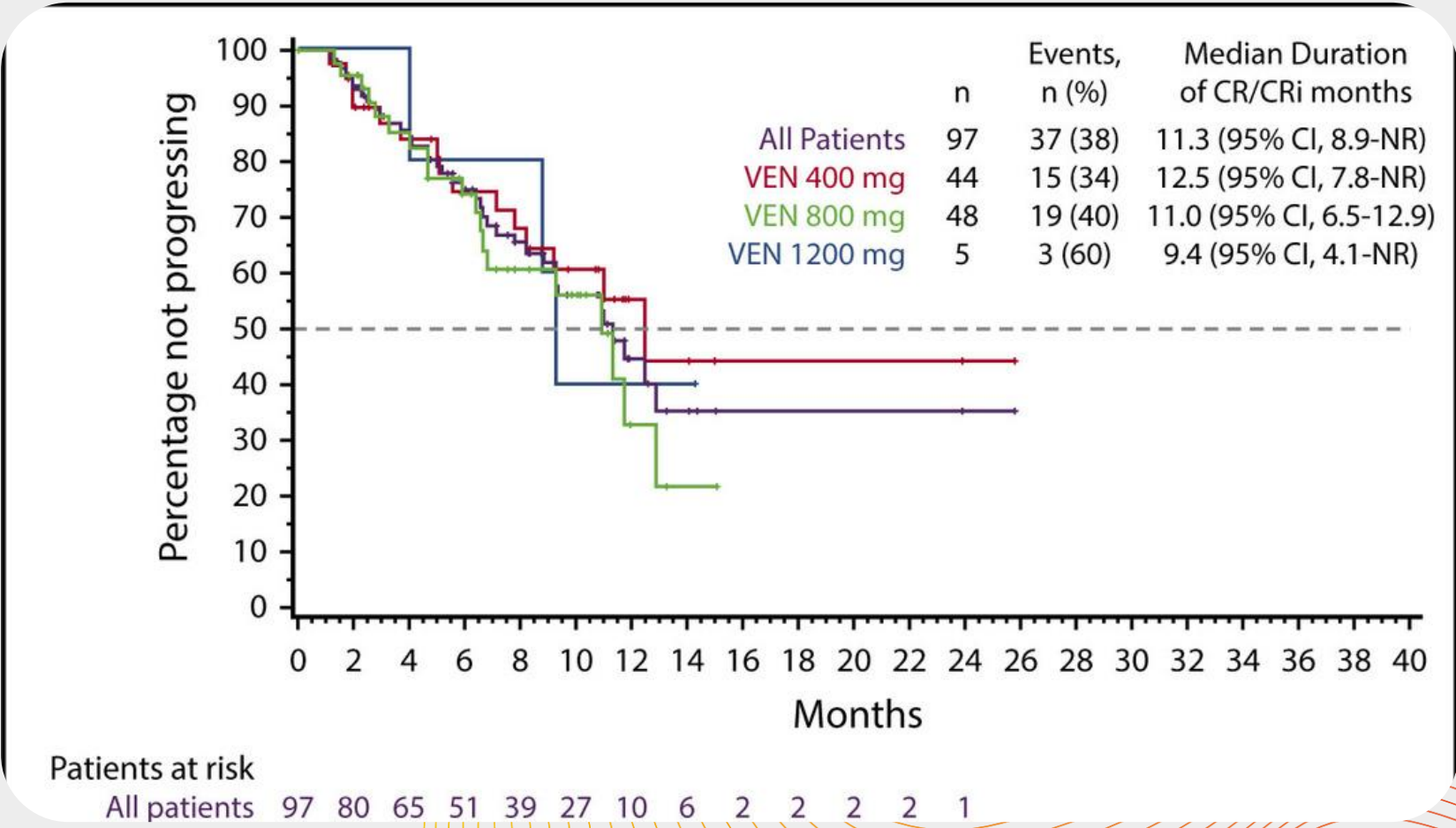
International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts

- Πληθυσμός με >30% βλάστες αντιπροσωπεύει μια σοβαρή εικόνα νόσου
- Βελτίωση συνολικής επιβίωσης από 6,5 σε 10,4 μήνες





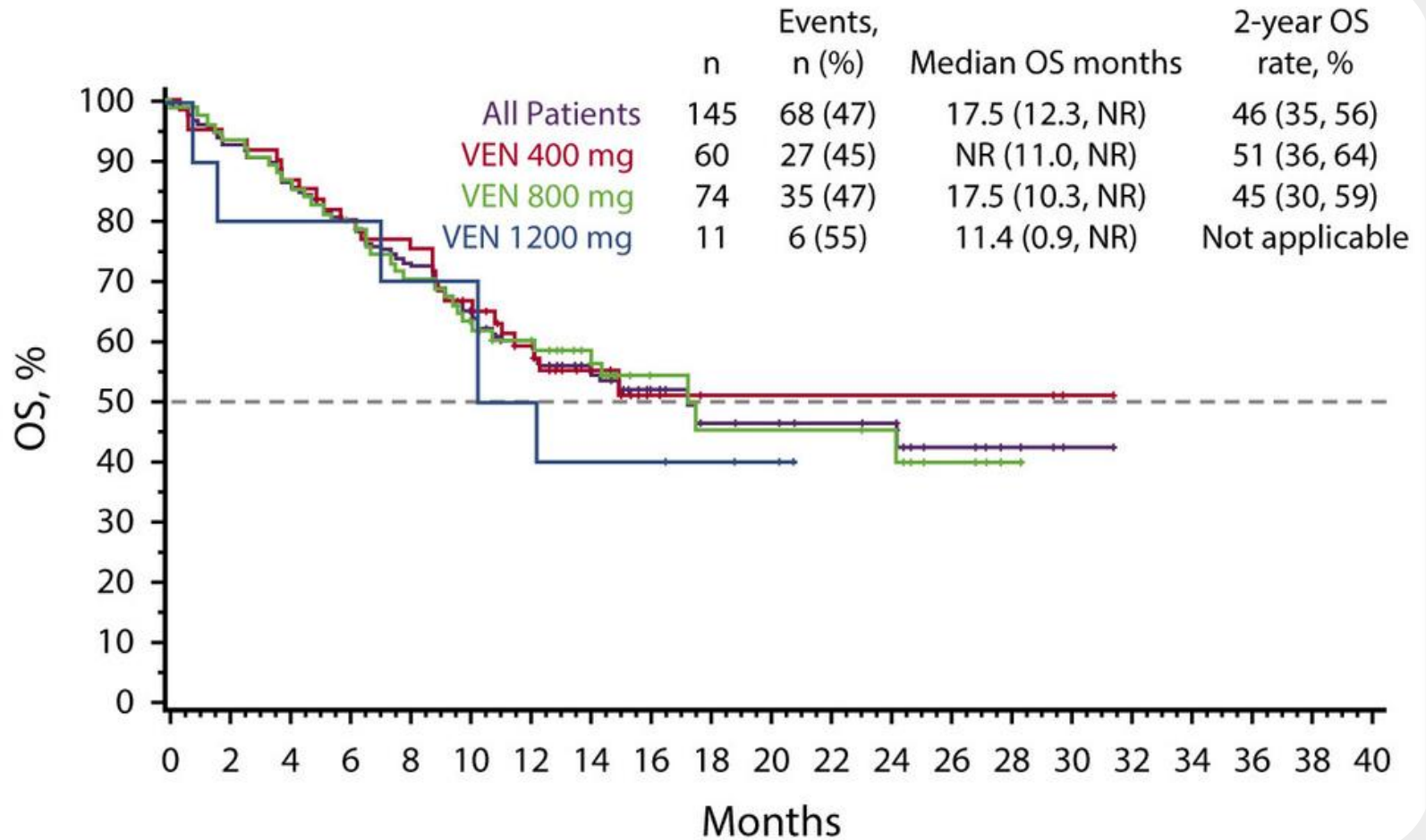
Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής



Μέση διάρκεια πλήρης ύφεσης νόσου 12,5 μήνες



Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής



Βελτίωση συνολικής επιβίωσης

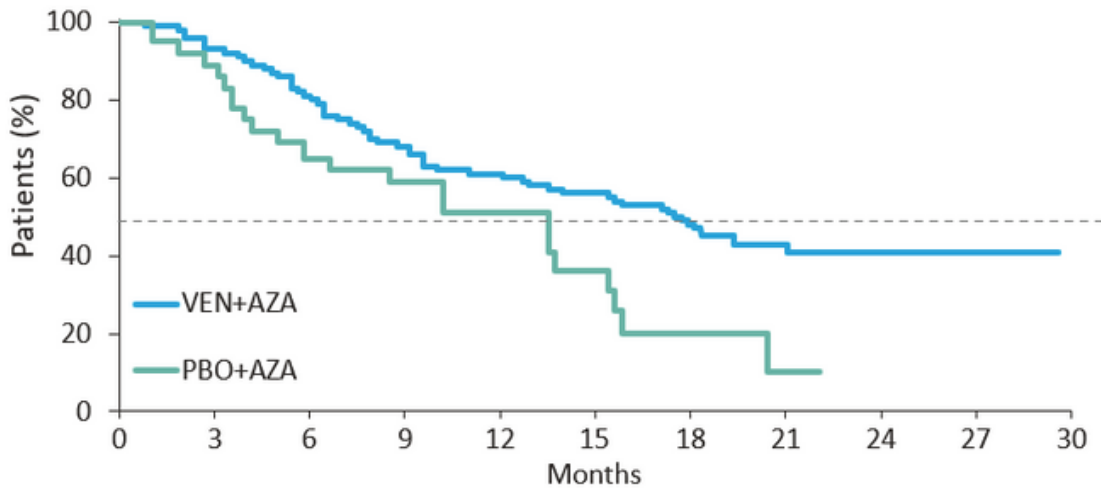
Συνολική μέση επιβίωση ακόμα συνεχίζει, 51% επιβίωση στα 2 χρόνια



Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής

Duration of Response

Duration of CR + CRi



	VEN + AZA	PBO + AZA
Median duration of CR, months (95% CI)	17.5 (15.3, NR)	13.3 (8.5, 17.6)
Median duration of CR + CRi, months (95% CI)	17.5 (13.6, NR)	13.4 (5.8, 15.5)

Duration of CR + CRh

VEN + AZA	190	161	133	101	85	72	44	23	4	2	0
PBO + AZA	41	31	20	17	11	7	3	1	0	0	0

AZA=Azacitidine. CI=Confidence Interval. CR=Complete Remission. CRh=CR with Partial Hematologic Recovery. CRi=CR with Incomplete Count Recovery. NR=Not Reached. PBO=Placebo. VEN=Venetoclax.

Data cutoff date: January 4, 2020.
DiNardo CD, et al. Oral LB2601. 25th EHA Congress. June 11-21, 2020.



Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής

Study Design

Efficacy

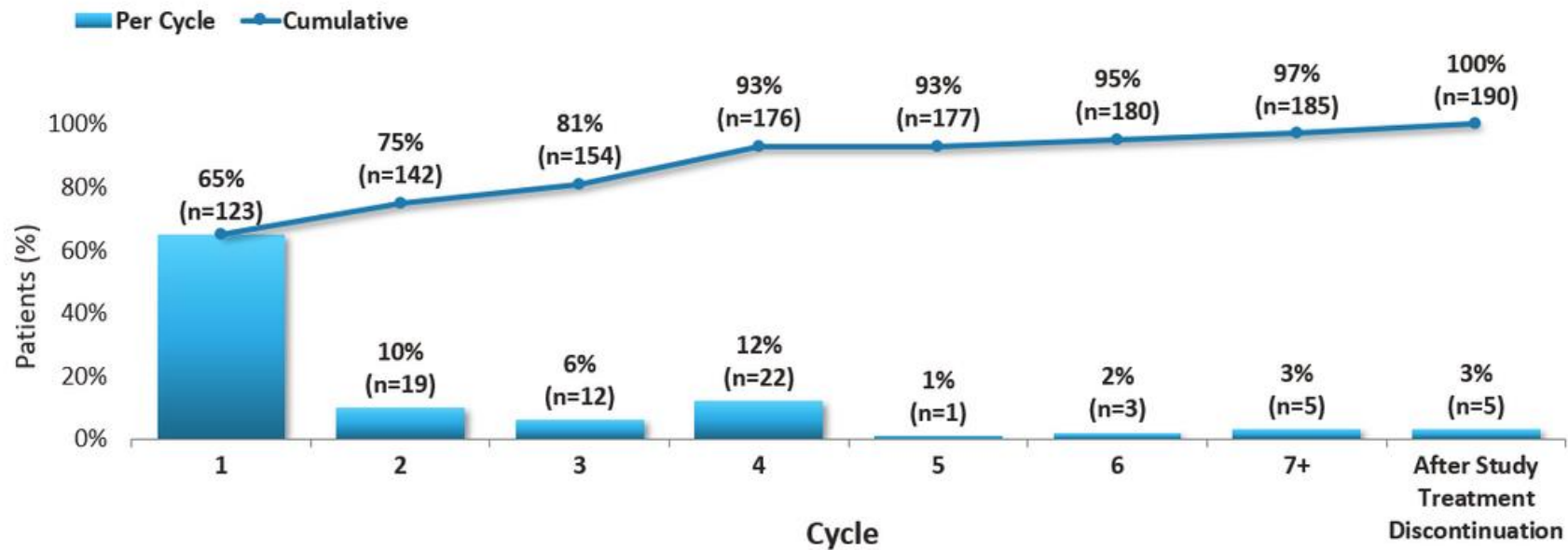
Subgroups

MRD

Safety

Time to First Response

Cumulative Time to First Response of CR/CRi with VEN + AZA



Patient Characteristics

OS by Time to Response

Time to Response by Subgroup

AZA=Azacitidine. CR=Complete Remission. CRi=CR with Incomplete Blood Count Recovery. VEN=Venetoclax.

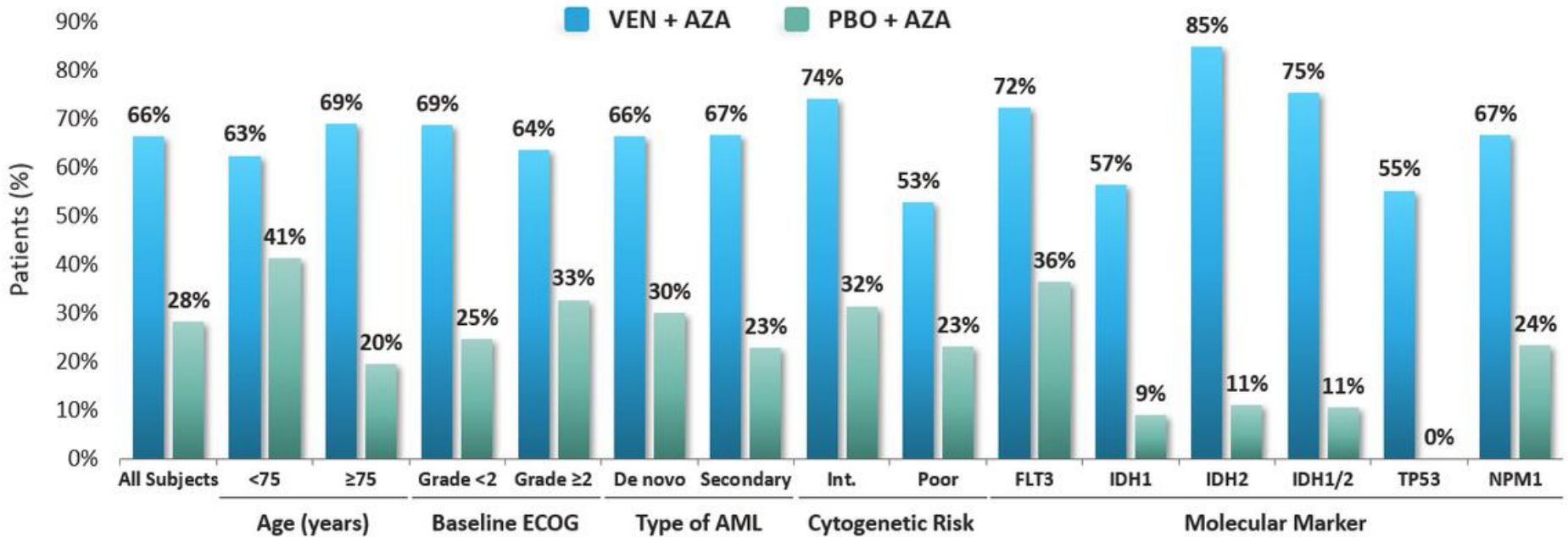
Posthoc Analysis
Jonas BA, et al. Am J Hematol. 2022;97(8):E299-E303.



Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής

Response by Subgroup

CR+CRi by Subgroup



Additional Subgroups 

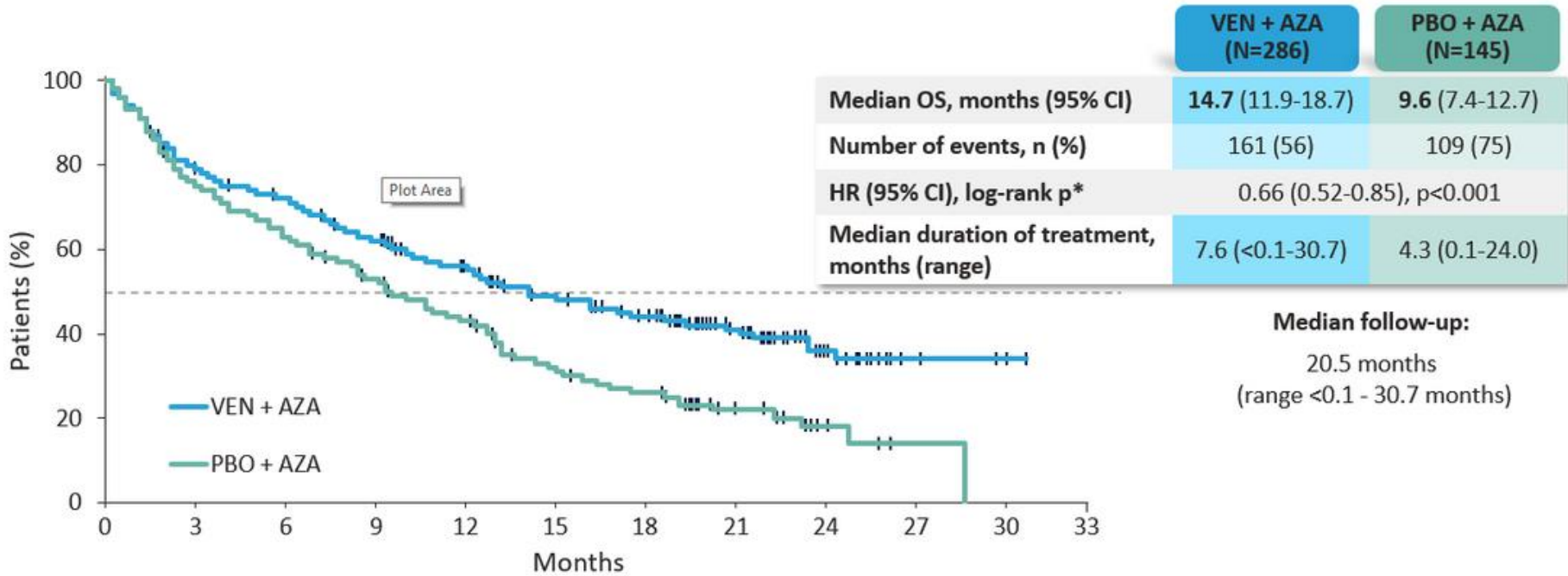
AML=Acute Myeloid Leukemia. AZA=Azacitidine. CR=Complete Remission. CRi=CR with Incomplete Blood Count Recovery. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. Int=Intermediate. PBO=Placebo. VEN=Venetoclax.

Secondary Endpoint
Data cutoff date: January 4, 2020.
DiNardo CD, et al. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29 [suppl].



Εισαγωγή της βενετοκλάξης στην θεραπεία πρώτης γραμμής

Overall Survival



VEN + AZA	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
PBO + AZA	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

*The distributions were estimated for each treatment arm using Kaplan-Meier methodology and compared using the log-rank test stratified by age (18-<75, ≥75 years) and cytogenetic risk (intermediate risk, poor risk). The HR between treatment arms were estimated using the Cox proportional hazards model with the same stratification factors used in the log-rank test. AZA=Azacitidine. CI=Confidence Interval. HR=Hazard Ratio. OS=Overall Survival. PBO=Placebo. VEN=Venetoclax.

Primary Endpoint
Data cutoff date: January 4, 2020.
1. DiNardo CD, et al. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29.
2. DiNardo CD, et al. Oral LB2601. 25th EHA Congress. June 11-21, 2020.



ΒΕΝΕΤΟΚΛΑΞΗ ΣΥΝ ΑΖΑΚΙΤΙΔΙΝΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΖΩΗΣ

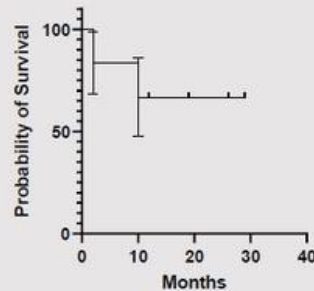
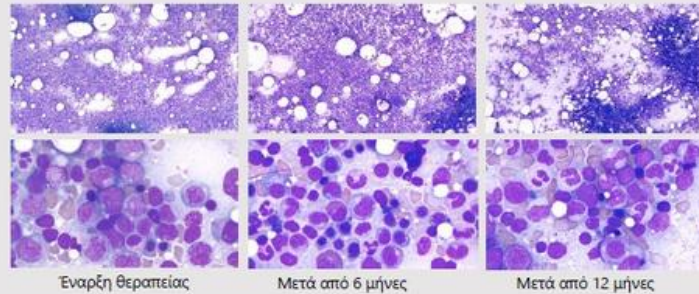
Μ. Βεργουλίδου, Ιδιωτικό ιατρείο, Λεμεσός, Κύπρος

Η θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ηλικιωμένους ασθενείς χαρακτηρίζεται από ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές και δυσμενή πρόγνωση. Η εισαγωγή υπομεθυλιωτικών παραγόντων όπως η αζακιτιδίνη, έχει βελτιώσει την επιβίωση και αποτελεί μια θεραπεία εύκολα εφαρμοζόμενη σε εξωτερικό ιατρείο. Τελευταία, η προσθήκη του από του στόματος αναστολέα της B-cell lymphoma (BCL) 2 πρωτεΐνης, βενετοκλάξη, έχει βελτιώσει περαιτέρω την επιβίωση.

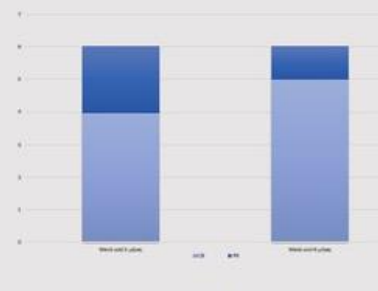
Αναφέρουμε τα δεδομένα ενός ιδιωτικού ιατρείου, σχετικά με τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ και περιγράφουμε την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Χρονοδιάγραμμα	2021-2022
Αριθμός ασθενών	8
Μέσος όρος ηλικίας	77 έτη (70-79)
Φύλο	6 Γυναίκες : 2 Άντρες
Διάγνωση ΟΜΛ	5/8 MDS 2/8 De novo 1/8 μετά από μυελοϊνωση
Προθεραπεία	2/8 (Αζακιτιδίνη)
Θάνατοι	2/8
Αποκλείστηκαν	2 (πρώιμος θάνατος, γκλασδεγκίμη)
Χρόνος θεραπείας	Αζακιτιδίνη: 6 κύκλοι Βενετοκλάξη: 9 μήνες

Μεταξύ 2021-22 αντιμετωπίσαμε συνολικά 8 ηλικιωμένους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΟΜΛ (5/8 μετά από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, 2/8 de novo, 1/8 μετά από μυελοϊνωση). Η μέση ηλικία ήταν 77 έτη (70-79, 6 γυναίκες, 2 άντρες).



Δύο ασθενείς ήταν προθεραπευμένοι με αζακιτιδίνη. Ένας προθεραπευμένος ασθενής έλαβε γκλασδεγκίμη και μια ασθενής απεβίωσε μόλις μετά από ένα κύκλο θεραπείας με αζακιτιδίνη χωρίς να λάβει βενετοκλάξη. Οι υπόλοιποι 6 ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με αζακιτιδίνη, καθώς η βενετοκλάξη χορηγήθηκε στον δεύτερο κύκλο θεραπείας. Η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία αξιολογήθηκε μέσω κυτταρολογικής εκτίμησης του μυελού και κυτταομετρίας ροής μετά



από τον κύκλο 3-4 αλλά και μετά τον κύκλο 6, μετέπειτα ανά 6μηνο ή σε αιματολογική επιδείνωση. Στα αποτελέσματα, τον θεραπευτικό συνδυασμό έλαβαν συνολικά 6 ασθενείς. Ο ελάχιστος αριθμός κύκλων θεραπείας με αζακιτιδίνη ήταν 6, ενώ η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας με βενετοκλάξη ήταν 9 μήνες. 4/6 διέκοψαν τη θεραπεία (1 θάνατος, 3 επιθυμία ασθενούς – παρενέργειες) ενώ 2 συνεχίζουν με ελάττωση δόσης.

Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, 4/6 είχαν CR μέσω κυτταρομετρίας στους 3 μήνες θεραπείας και οι υπόλοιποι PR, ενώ στους 6 μήνες 5/6 παρουσίαζαν CR και ένας PR. Ένας προθεραπευμένος ασθενής έχασε την ανταπόκριση μετά από 9 μήνες και απεβίωσε σύντομα από πνευμονία, ενώ οι υπόλοιποι πέντε ασθενείς που έδειξαν καλή ανταπόκριση είναι ακόμα εν ζωή. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε σύνδρομο λύσης όγκου, ενώ οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς (4/6) αποδεσμεύτηκαν από μεταγγίσεις κατά μέσο όρο στον 2^ο μήνα θεραπείας

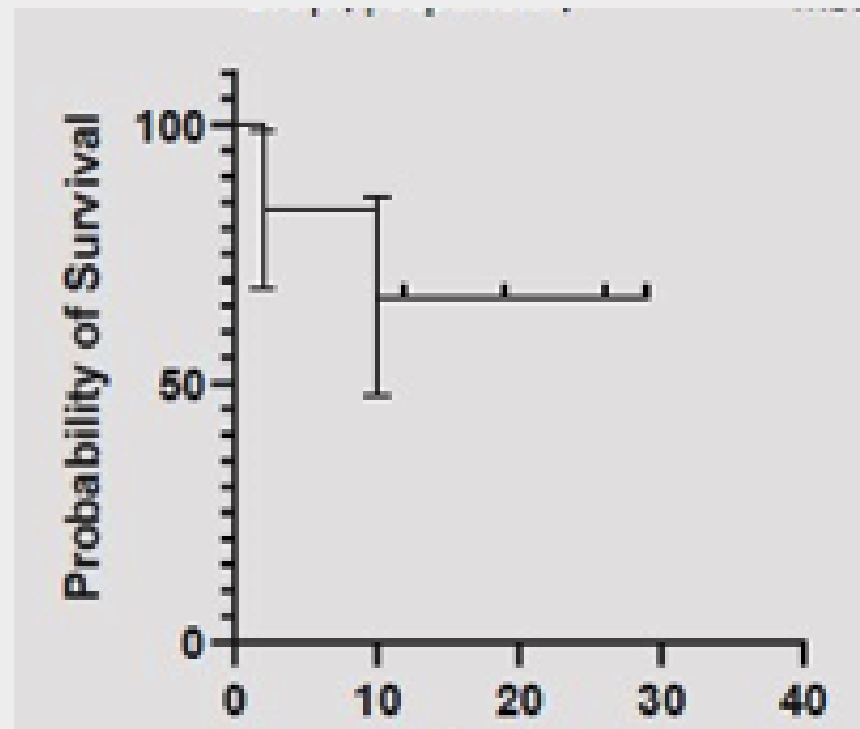
Σχετικά με τις παρενέργειες της βενετοκλάξης, συχνότερα αναφέρεται ναυτία, έμετος, διαρροϊκό σύνδρομο, καταβολή, ενώ ιδιαίτερα συχνά ήταν απαραίτητη η ελάττωση δόσης από 400 σε 200mg ημερησίως για την εξασφάλιση ανεκτικότητας και συνέχιση της θεραπείας.

Παρενέργειες	Ασθενείς	Βαρύτητα
Ναυτία/Έμετοι	5/6	1/6 Grade 3, 4/6 Grade 2
Διάρροια	2/6	1/6 Grade 3, 1/6 Grade 2
Αδυναμία/Κόπωση	5/6	Grade 1-2
Κνησμός	1/6	Grade 1

Συμπερασματικά, οι ασθενείς που πρώιμα πέτυχαν μείωση των βλαστών, δείχνοντας ανταπόκριση στο συνδυασμό αζακιτιδίνης-βενετοκλάξης, έχουν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής και μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης, ενώ η πρώιμη ανθεκτικότητα στη θεραπεία συνδέεται με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για τον προσδιορισμό της ιδανικής διάρκειας της θεραπείας με βενετοκλάξη καθώς και τη διαχείριση των συχνών γαστρεντερικών παρενεργειών. Η διαθεσιμότητα μιας από του στόματος θεραπείας είναι ιδιαίτερα ελκυστική για τη διαχείριση ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ.

ΒΕΝΕΤΟΚΛΑΞΗ ΣΥΝ ΑΖΑΚΙΤΙΔΙΝΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΖΩΗΣ

Χρονοδιάγραμμα	2021-2022
Αριθμός ασθενών	8
Μέσος όρος ηλικίας	77 έτη (70-79)
Φύλο	6 Γυναίκες : 2 Άντρες
Διάγνωση ΟΜΛ	5/8 MDS 2/8 De novo 1/8 μετά από μυελοϊνωση
Προθεραπεία	2/8 (Αζακιτιδίνη)
Θάνατοι	2/8
Αποκλείστηκαν	2 (πρώιμος θάνατος, γκλασδεγκίμπη)
Χρόνος θεραπείας	Αζακιτιδίνη: 6 κύκλοι Βενετοκλάξη: 9 μήνες

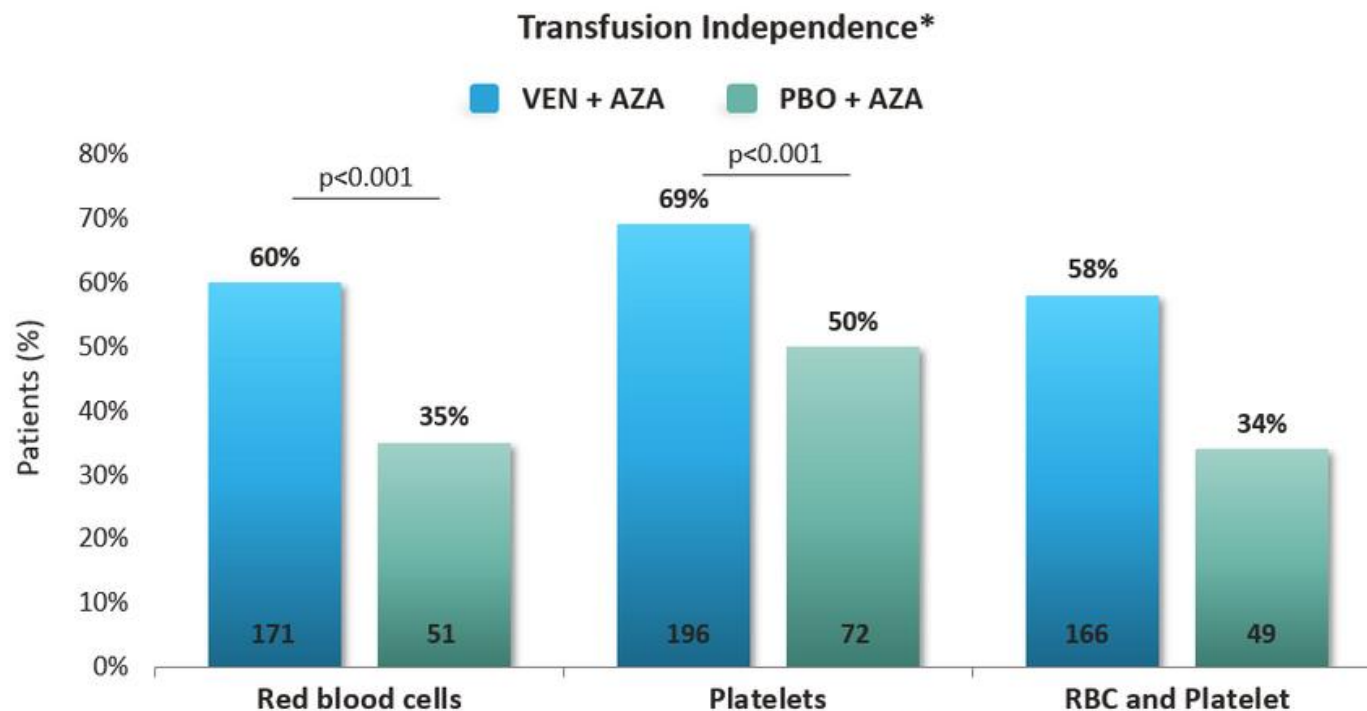


Παρενέργειες	Ασθενείς	Βαρύτητα
Ναυτία/Έμετοι	5/6	1/6 Grade 3, 4/6 Grade 2
Διάρροια	2/6	1/6 Grade 3, 1/6 Grade 2
Αδυναμία/Κόπωση	5/6	Grade 1-2
Κνησμός	1/6	Grade 1



Αποδέσμευση από μεταγγίσεις

Patients with ≥ 8 Weeks of Transfusion-Free Interval



*The post-baseline transfusion independence is defined as a period of ≥ 56 days with no RBC or platelet transfusion during the evaluation period; Post-baseline transfusion evaluation period is from the first dose to the last dose of study drug +30 days; AZA=Azacitidine. PBO=Placebo. RBC=Red Blood Cells. VEN=Venetoclax.

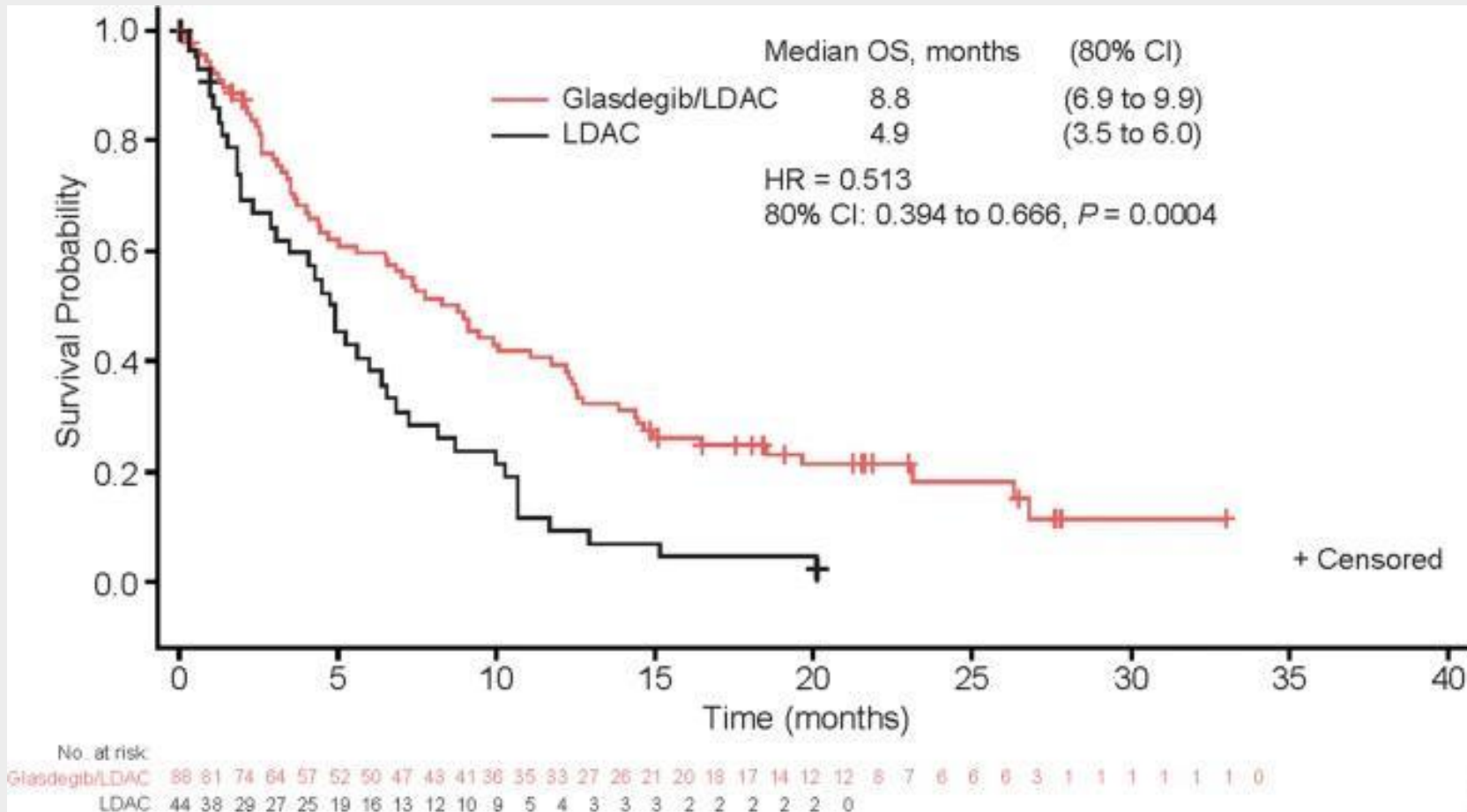
Conversion Rate of TI



Secondary Endpoint

Data cutoff date: January 4, 2020.

1. DiNardo CD, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29.
2. DiNardo CD, et al. Oral LB2601. 25th EHA Congress. June 11-21, 2020.



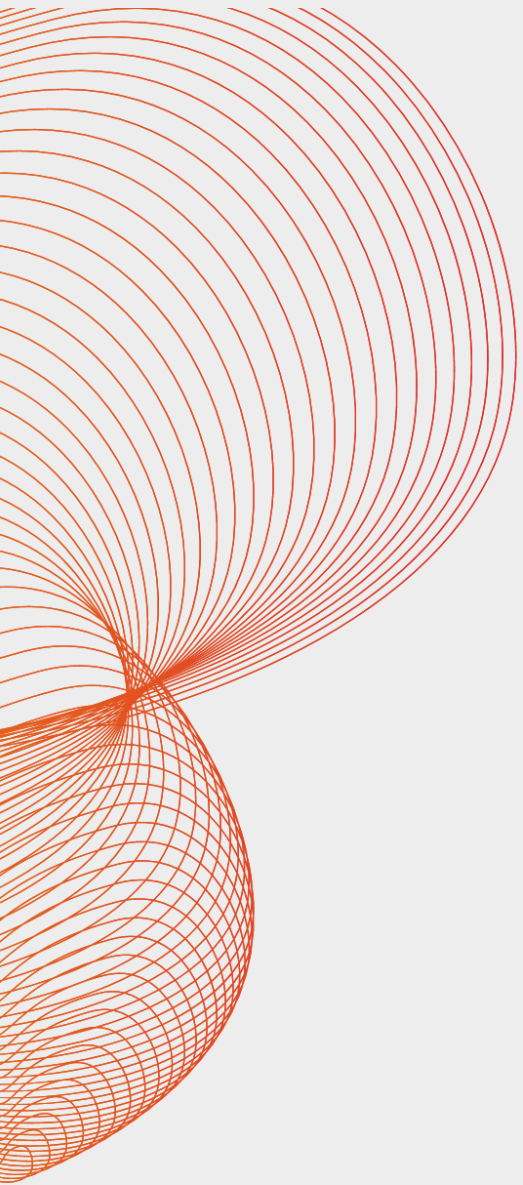
Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome





Take home message

- Στους ηλικιωμένους εξαιρετικά σπάνια και μόνο υπό προϋποθέσεις μπορεί να χορηγηθεί χημειοθεραπεία εφόδου και αλλογενής μεταμόσχευση
- Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν εξέλιξη της προ-λευχαιμικής κατάστασης υψηλού κινδύνου mds
- Υποστηρικτική θεραπεία ή χαμηλής δόσης χημειοθεραπεία προσέφεραν ανακούφιση συμπτωμάτων αλλά το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν κάτω του έτους
- Οι νεότερες θεραπευτικές επιλογές αφορούν το συνδυασμό των γνωστών υπομεθυλιωτικών παραγόντων (αζακιτιδίνη) με βενετοκλάξη
- Η βενετοκλάξη αποτελεί μια καινοτόμα από του στόματος διάθεσιμη θεραπεία που αναστέλει την αναπαραγωγή των καρκινικών κυττάρων με ειδικό τρόπο
- Η επιβίωση των ασθενών έχει για πρώτη φορά εδώ και αρκετά χρόνια βελτιωθεί σημαντικά μαζί με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής.

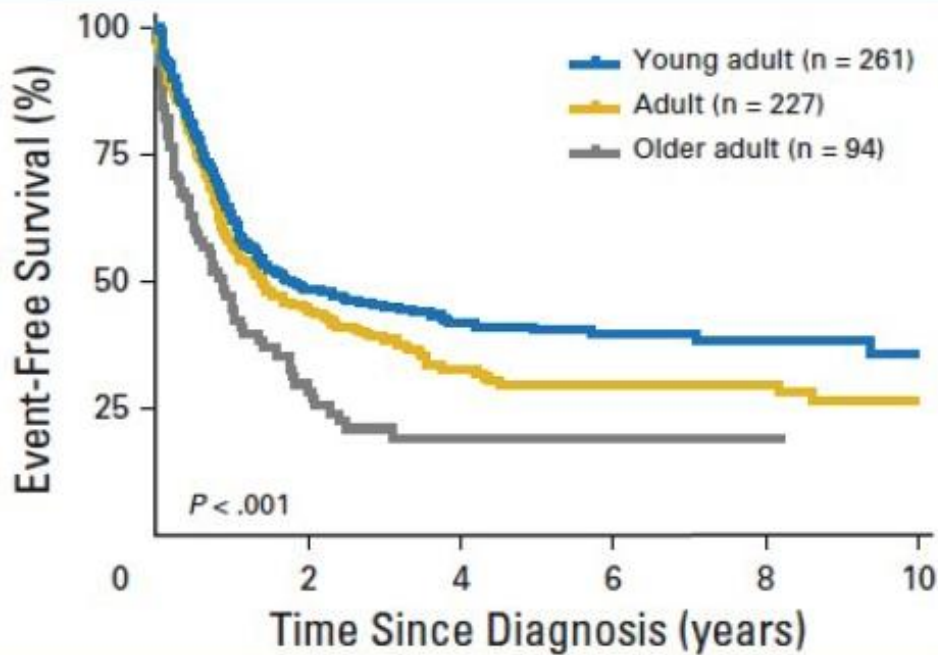


Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

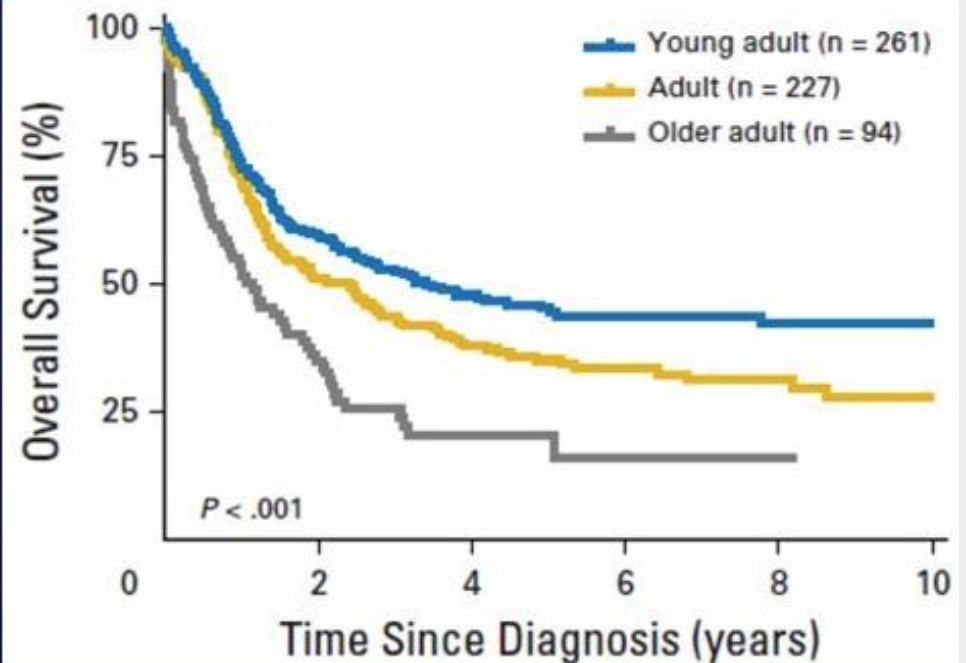


Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Event-Free Survival



Overall Survival

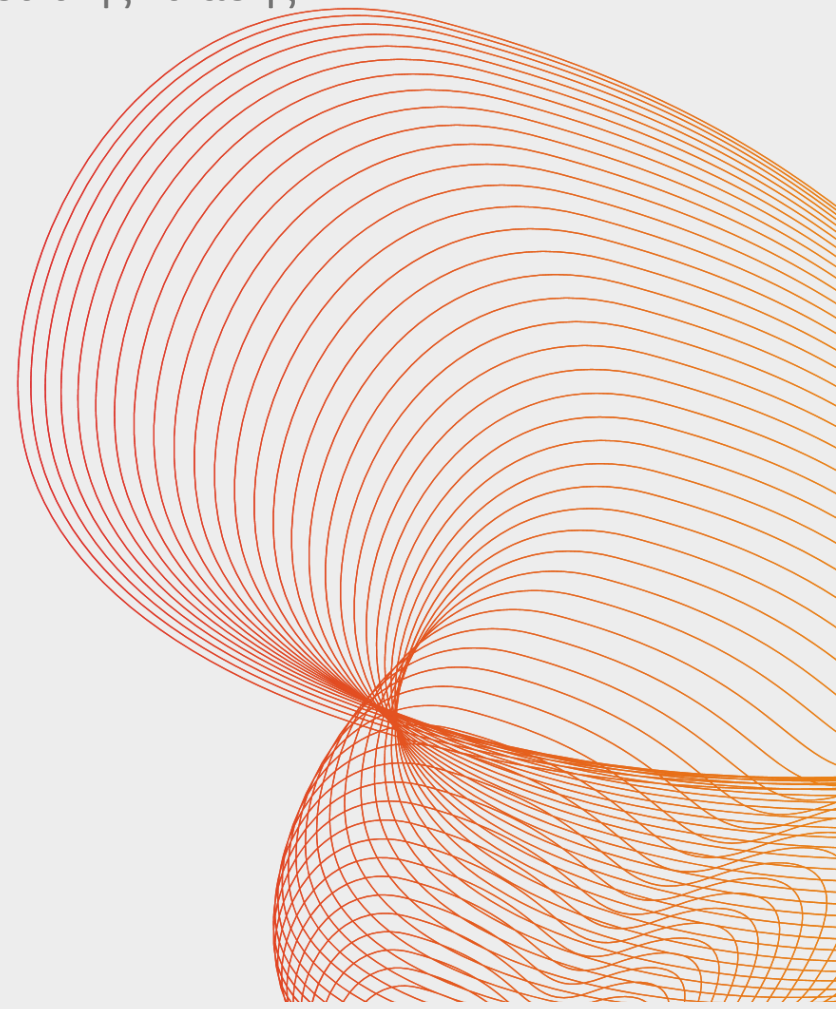
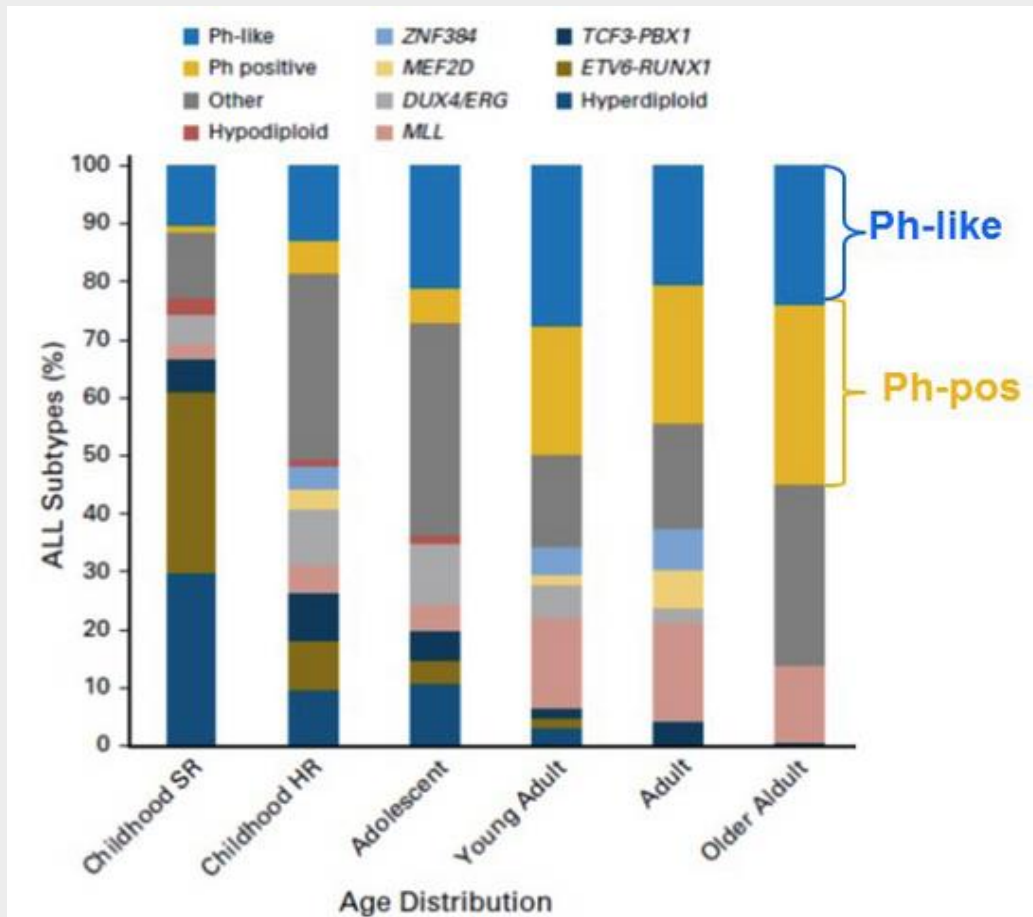


KG Roberts, et al. J Clin Oncol 35: 394-401, 2017.



Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

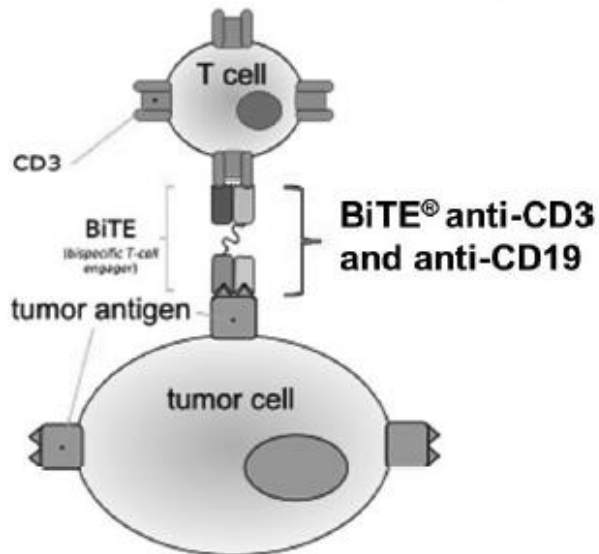
- Χημειοθεραπεία με τροποποιημένα πρωτόκολλα χαμηλότερης έντασης σε σχέση με τα πρωτόκολλα των νεότερων ασθενών
- Διαχωρισμός θεραπείας ανάλογα με την μοριακή εξέταση της μετάλλαξης Philadelphia
 - Χορήγηση από του στόματος αναστολείς της τυροσινικής κινάσης





Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

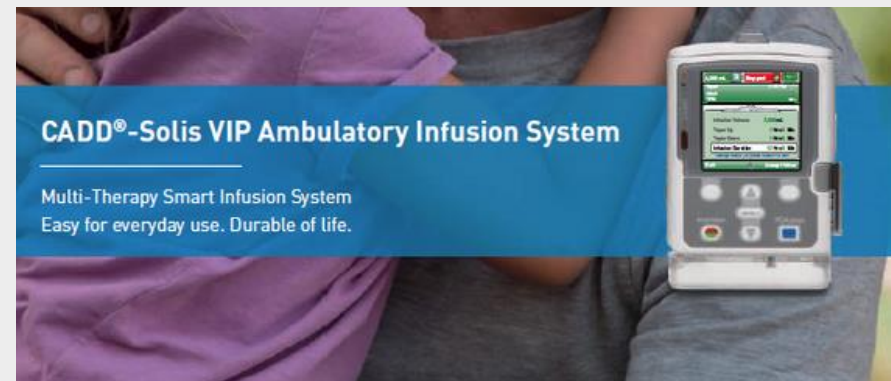
Mode of Action of Blinatumomab Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Antibody



Directs cytotoxic T-cells to CD19 expressing cancer cells
R Bargou, et al. Science 321 (5891): 974-7, 2008

35

- Επαναστατική θεραπευτική προσέγγιση ανοσοθεραπείας
- Πρώτο διειδικό αντισωμα
- Στην υποτροπή της λευχαιμίας
- Σύνδεση του CD-19 λευχαιμικού κυττάρου με T κυτταροτοξικό λεμφοκύτταρο
- Πλέον διαδεδομένη και εύκολα εφαρμόσιμη θεραπεία χωρίς ανάγκη νοσηλείας





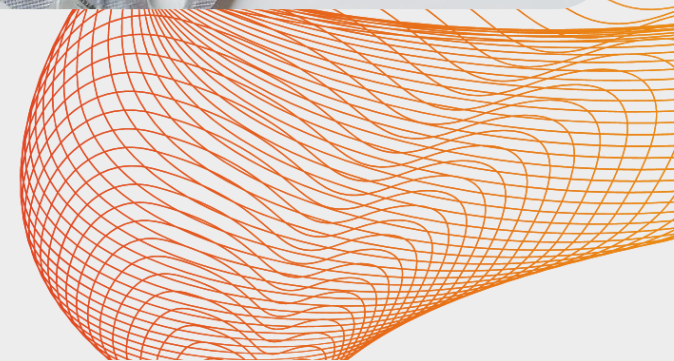
Take home message

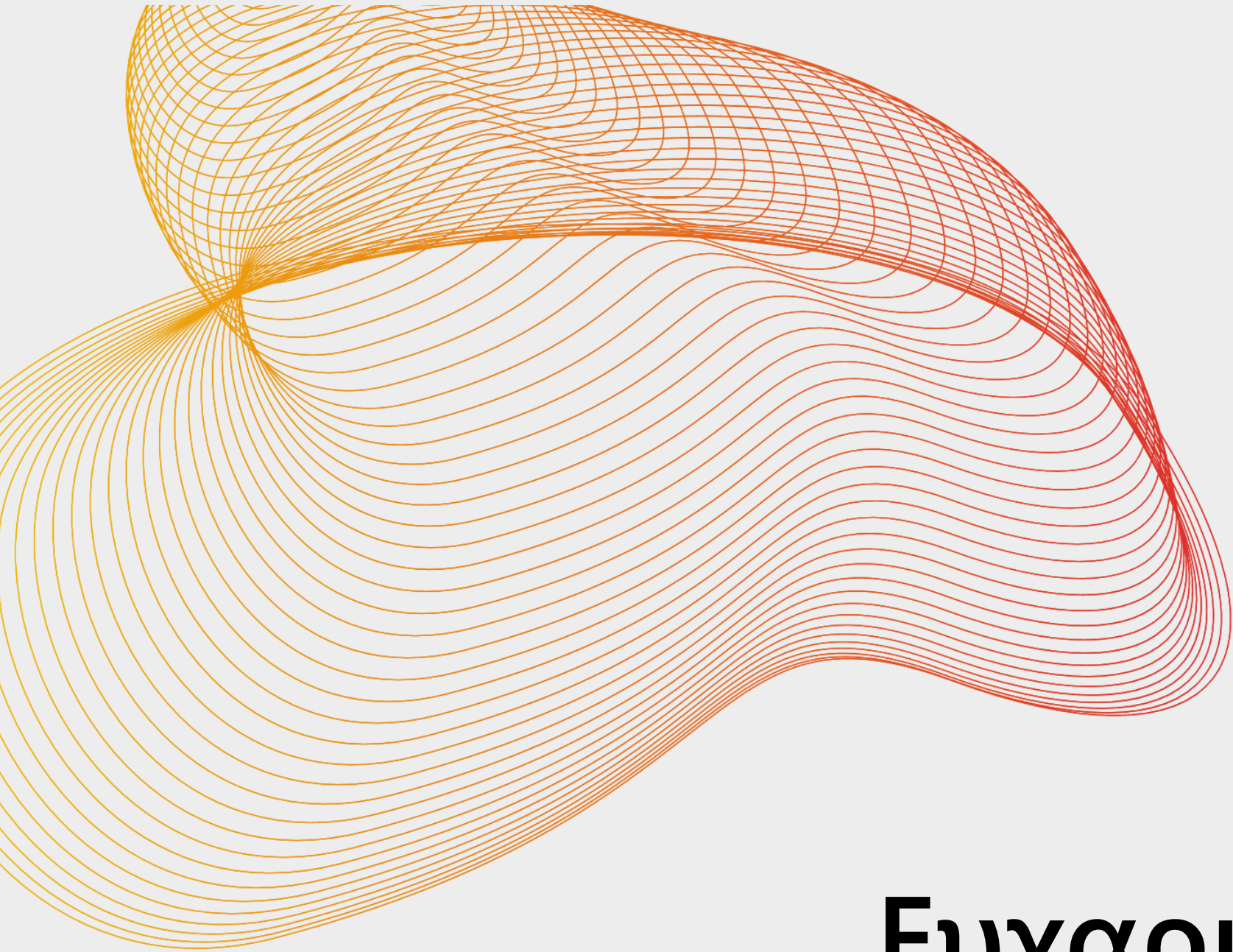
- Στους ηλικιωμένους με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ακολουθείται λιγότερο εντατικό πρωτόκολλο θεραπείας
- Η ύπαρξη μεταλλάξεων στόχων (Philadelphia) δίνει τη δυνατότητα από του στόματος θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης για περιορισμό της νόσου.
- Στην υποτροπή υπάρχει δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας με διειδικά αντισώματα (Blinatumumab) που δεν περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία.
- Επιλεγμένοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CART κύτταρα είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα



Υποστηρικτική αγωγή

- Αυξητικοί παράγοντες ελαττώνουν
 - την συχνότητα μεταγγίσεων
 - τη συχνότητα λοιμώξεων
 - τις αιμορραγικές επιπλοκές
- Ερυθροποιητίνη, αγωνιστές θρομβοποιητίνης, GM-CSF





Ευχαριστώ