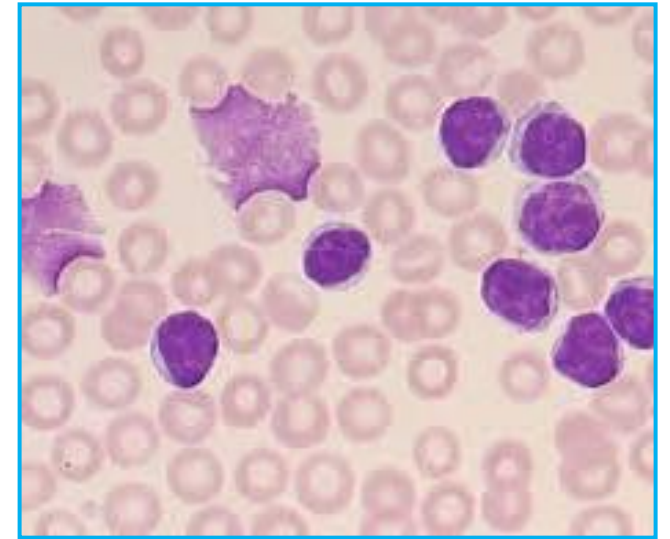
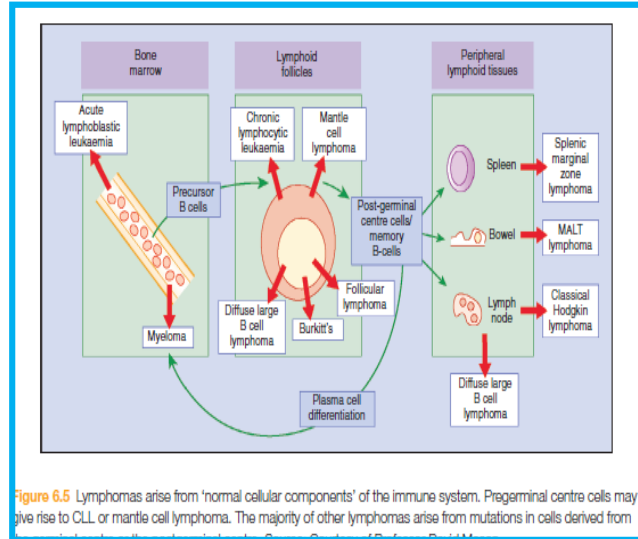
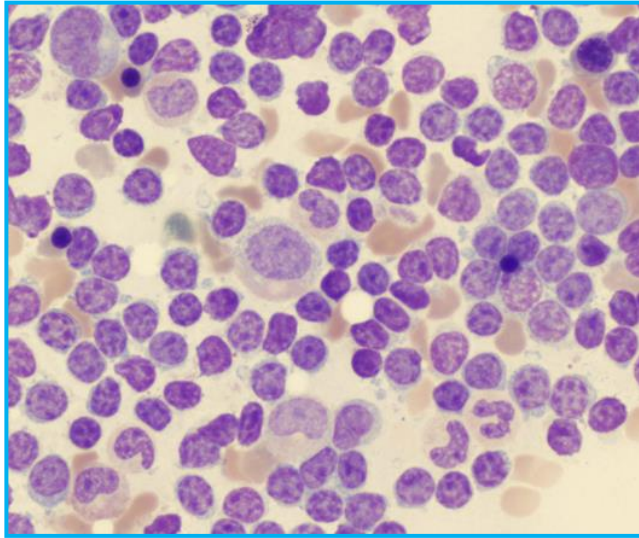


Χρόνια λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Νεότερες θεραπευτικές επιλογές, διαφορές από την κλασσική ΧΜΘ



Δρ. Νίκη Βυρίδη MD, Ph.D

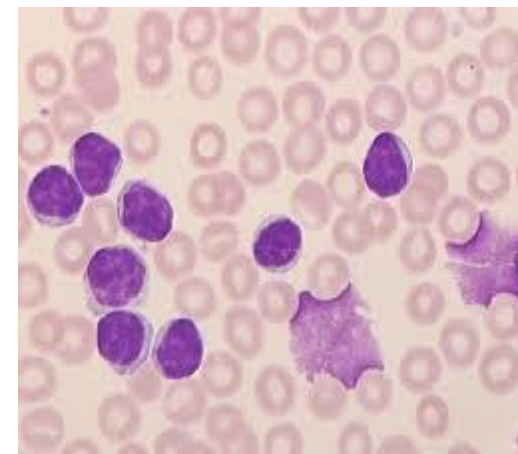
Αιματολόγος – Κλινική Βυρίδη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου

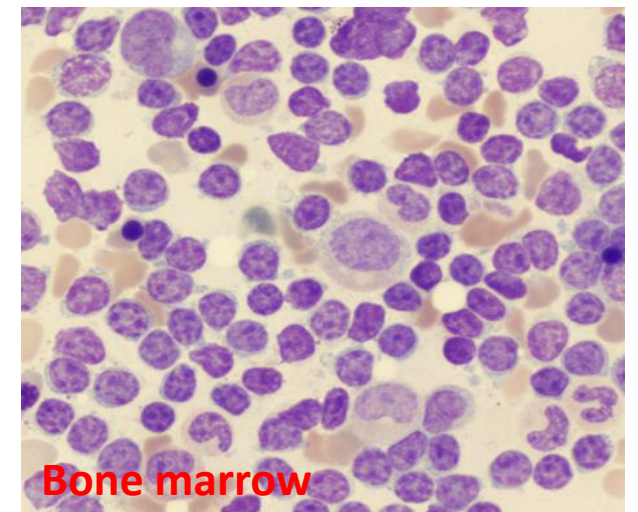
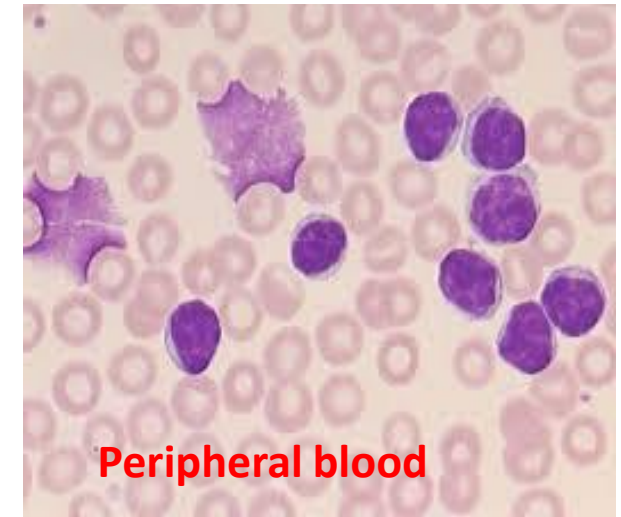
Λευκωσίας

Περιεχόμενα

- ▶ 1. Τι είναι Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
- ▶ 2. Παθοφυσιολογία
- ▶ 3. Κλινική εικόνα
- ▶ 4. Εργαστηριακή Διερεύνηση
- ▶ 4. Θεραπευτικές επιλογές διαχρονικά:
 - Χημειοθεραπεία,
 - Ανοσοχημειοθεραπεία και
 - Στοχευμένη θεραπεία με BTK και BCL-2 αναστολείς
- ▶ 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες των BTK και BCL-2 αναστολέων
- ▶ 7. Συμπεράσματα



- ▶ Χρόνια βραδέως αναπτυσσόμενη νεοπλασματική νόσος των Β λεμφοκυττάρων.
- ▶ Νεοπλασματικά κύτταρα έχουν παρατεταμένη διάρκεια ζωής λόγω **αναστολής της φυσιολογικής απόπτωσης** → συνάθροιση στο περιφερικό αίμα και το μυελό.
- ▶ **Αιτιολογία** άγνωστη, ηλεκτρομαγνητικά πεδία, χαμηλή ανοσία (HIV), ανοσοκαταστολή μετα μεταμόσχευση, οικογενειακή προδιάθεση (6 - 9 X αυξημένος κίνδυνος).
- ▶ Η **συχνότερη λευχαιμία** τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Αμερική.
 - το 2018 διαγνώστηκαν 95.000 νέοι ασθενείς στην Ευρώπη
 - Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 3.800 νέοι ασθενείς στη Μεγάλη Βρετανία
- ▶ Συνήθως σε ηλικίες μεταξύ **60 και 80 ετών**, και πολύ σπάνια σε ηλικίες κάτω των **40 ετών**.



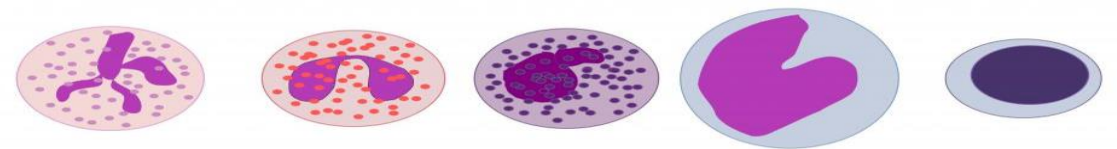
Blood films by Vyrides Clinical lab

Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία

- ▶ **70%** των ασθενών είναι **ασυμπτωματικοί** ή διαγιγνώσκονται γιατί ανευρίσκεται αυξημένος **αριθμός λευκών** και αυξημένος **απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων** σε κάποια **εξέταση ρουτίνας**.
- ▶ Η διάγνωση γίνεται εύκολα από εξέταση του περιφερικού αίματος **με κυτταρετρία ροής**.
- ▶ Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών **παραμένει ασυμπτωματικός για πολλά χρόνια** και πιθανό να μην χρειαστεί ποτέ **θεραπεία**.
- ▶ Όταν χρειαστεί θεραπεία, αυτή πλέον είναι **πολύ αποτελεσματική** και μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε **πλήρη ύφεση** κάτι που ήταν **αδιανόητο** πριν από μερικά χρόνια.

	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ		ΧΛΛ	
Αρ. Λευκών	4.000-10.000/μl		>10.000/μl	
Διαφορικός τυπος:	%	#	%	#
Ουδετερόφιλα	40 - 70	2000-7000	25-35	
Λεμφοκύτταρα	25 - 35	1000-4000	40 - 70	>5000
Μονοκύτταρα	2 - 10			
Ηωσινόφιλα	2 - 6			
Βασεόφιλα	<1			

White blood cells



neutrophil eosinophil basophil monocyte lymphocyte

ΧΛΛ – Σημεία- Συμπτώματα – Επιπλοκές

5

▶ Ασυμπτωματική

▶ Γενικά μη ειδικά συμπτώματα

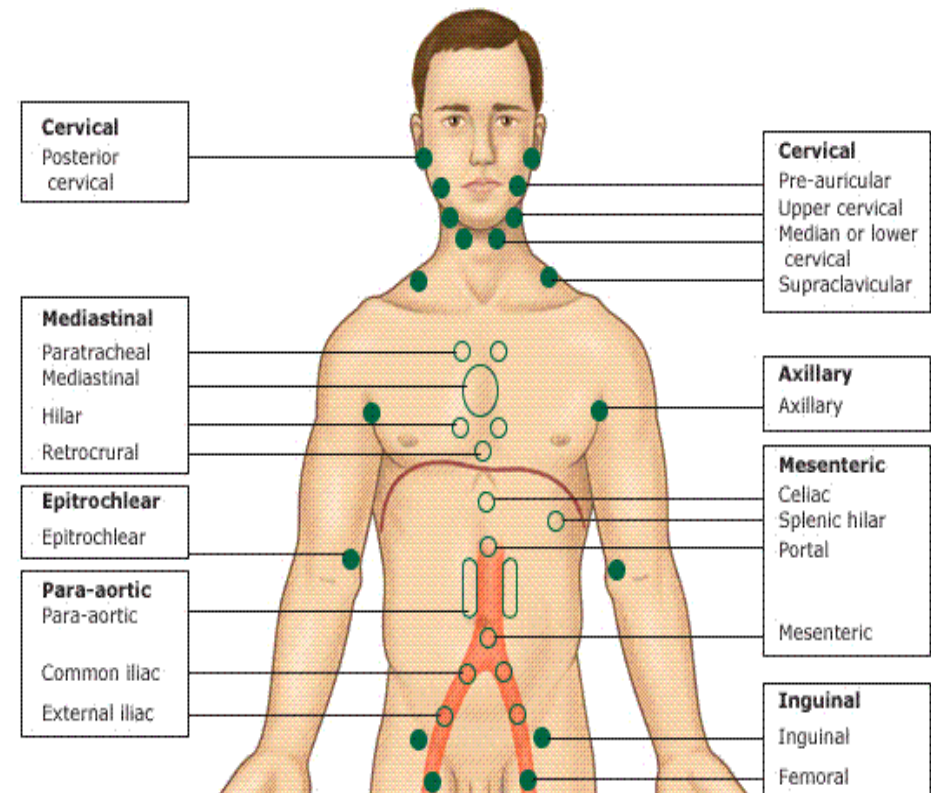
- Αδυναμία, καταβολή ,
- εύκολη κόπωση,
- εφιδρώσεις απώλεια βάρους

▶ Επιπλοκές:

- Υπογαμμασφαιριναιμία σοβαρές λοιμώξεις.
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία «θερμού τύπου»
- Σύνδρομο Richter's : Μετατροπή σε **Διάχυτο Β- Λέμφωμα** από μεγάλα κύτταρα υψηλής κακοήθειας

▶ Λεμφαδενοπάθεια

▶ Ηπατο-σπληνομεγαλία



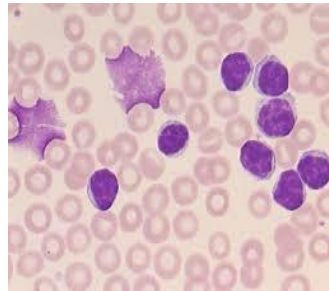
Περιφερικό αίμα

▶ Λευκοκυττάρωση και απόλυτη λεμφοκυττάρωση > 5000 X10⁹/L

▶ Μικρά «φαινομενικά φυσιολογικά λεμφοκύτταρα» και **“πυρηνικές σκιές”**

▶ **Μονοκλωνικά λεμφοκύτταρα**

- Εκφράζουν μόνο μια ελαφρά αλυσίδα κάππα ή λάμδα
“light chain restriction”



▶ **Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος:**

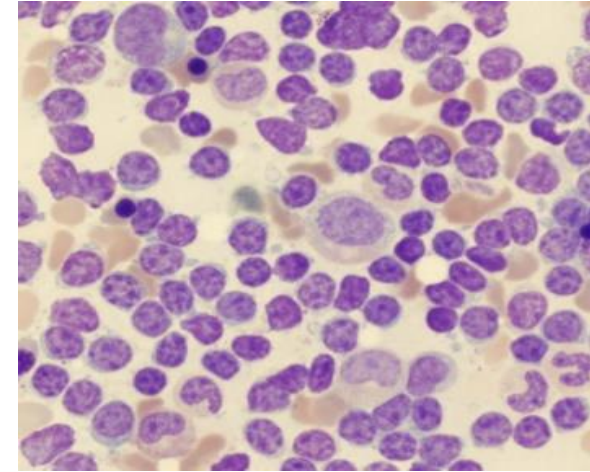
- CD5+, CD19+, CD20+, CD23+
- CD79b-, FMC7-

▶ **Κακή πρόγνωση σε περιπτώσεις:**

- CD38+
- ZAP70+

Μυελός

▶ Διήθησε του μυελού μέχρι και 95%



▶ Η αντικατάσταση του μυελού με παθολογικά κύτταρα οδηγεί σε :

- **Αναιμία**
- **Θρομβοπενία**
- **Ουδετεροπενία**

RAI Classification

- ▶ Στάδιο 0 → ΑΛ= # λεμφοκυττάρωση >5000
- ▶ Στάδιο I → ΑΛ + Λεμφαδενοπάθεια ΛΠ
- ▶ Στάδιο II → ΑΛ+ ΛΠ + **ΗΜ/ΣΜ**
- ▶ Στάδιο III → ΑΛ + ΛΠ + ΗΜ/ΣΜ + **Αναιμία**
- ▶ Στάδιο IV → ΑΛ +ΛΠ+ ΗΜ/ΣΜ + Αναιμία+ **ΘΠ**

Binet Classification

Στάδιο	Οργανομεγαλία λεμφαδ. ομάδες	Hb (g/dL)	Platelets (10 ⁹ /L)
A (50-60%)	0-2 ομάδες	≥ 10	≥ 100
B (30%)	3- 5 ομάδες		
C (< 20%)	Not considered	<10	< 100

ΑΛ: #Απόλυτη Λεμφοκυττάρωση **ΗΜ:** Ηπατομεγαλία, **ΣΜ:** Σπληνομεγαλία
ΛΠ: Λεμφαδενοπάθεια **ΘΠ:** Θρομβοπενία

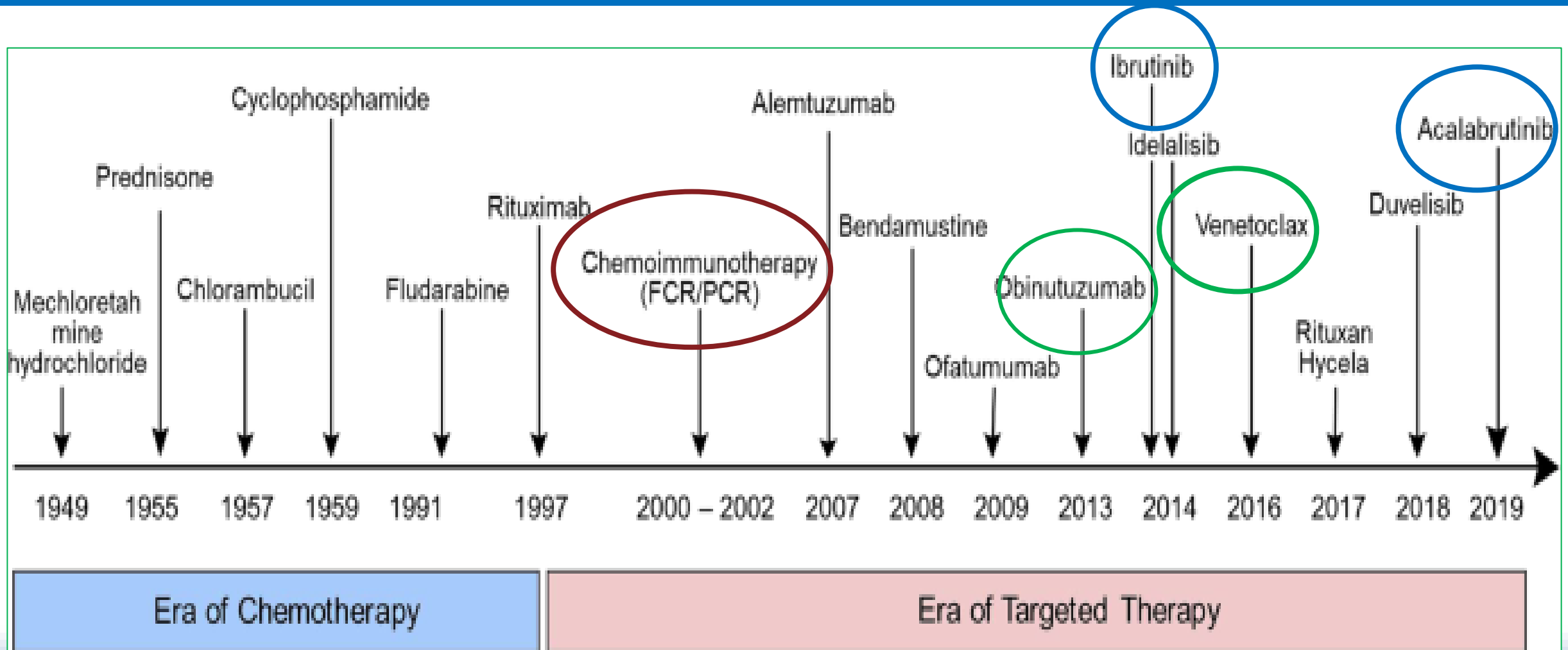


- **“Wait and see” σε ασυμπτωματικούς ασθενείς**
 - Μερικοί ασθενείς δεν χρήζουν ποτέ θεραπείας

- **Θεραπεία δίνεται σε περίπτωση :**
 - Συμπτωματικής οργανομεγαλίας
 - Κυτταροπενίες με επιπλοκές
 - Εάν τα λεμφοκύτταρα διπλασιάζονται σε περίοδο λιγότερη των < 6 μηνών

- **Θεραπεία χρειάζονται οι ασθενείς Υψηλού ρίσκου:**
 - > 65 ετών
 - σταδίου Binet stage B or C
 - σταδίου RAI II- IV
 - Μετάλλαξη του TP53 γόνου
 - Απουσία μετάλλαξης της IGHV

Χρονολογικά Θεραπευτικές επιλογές ΧΛΛ



Χημειοθεραπεία – Ανοσοχημειοθεραπεία

▶ Χημειοθεραπεία:

- Μέχρι το 2000 ήταν η μόνη επιλογή
- Δεν βοηθούσε πολύ
- Είχε αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες

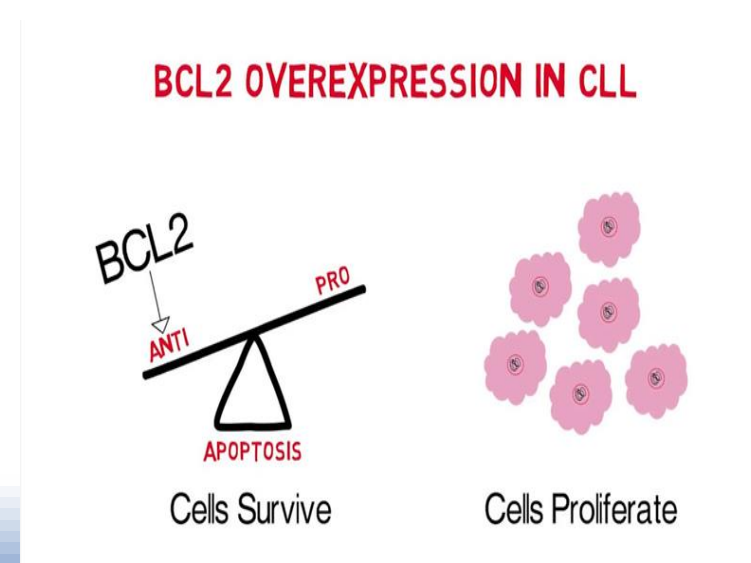
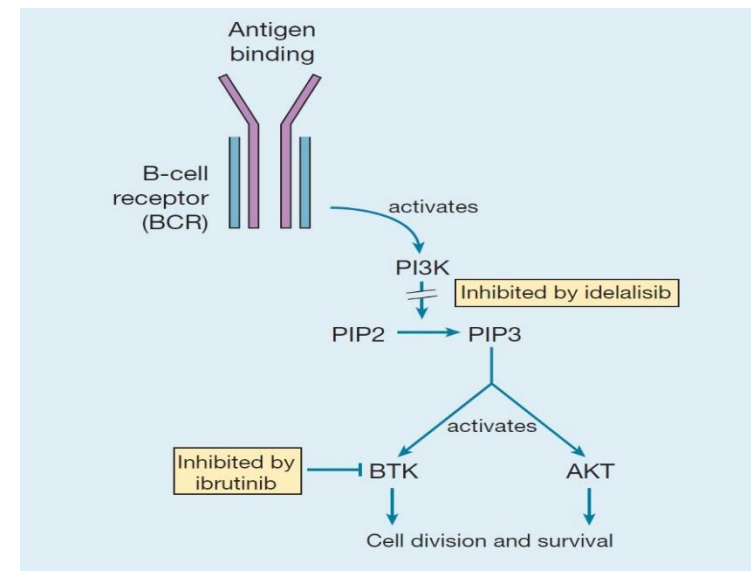
▶ Ανοσοχημειοθεραπεία ή μεικτή θεραπεία:

- Άλλαξε την φυσική ιστορία της νόσου
- Είναι **περιορισμένης διάρκειας**
- Οδηγεί σε μακρύτερες υφέσεις βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών .
- **FCR — Fludarabine, Cyclophosphamide & Rituximab (Anti-CD20).**
- Βοηθά περισσότερο του **νεαρότερους και πιο fit ασθενείς**, χωρίς συννοσηρότητες και
- περισσότερο αυτούς που παρουσιάζουν **μεταλλαγμένο το γονίδιο** για τη μεταβλητή περιοχή βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης (IGHV) και θεωρούνται **καλής πρόγνωσης**

• In a [2016 study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760129/) of 300 people with CLL and the gene mutation, more than half survived for 13 years disease-free on FCR. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760129/>

Νέα στοχευμένη θεραπεία - Ανοσοθεραπεία

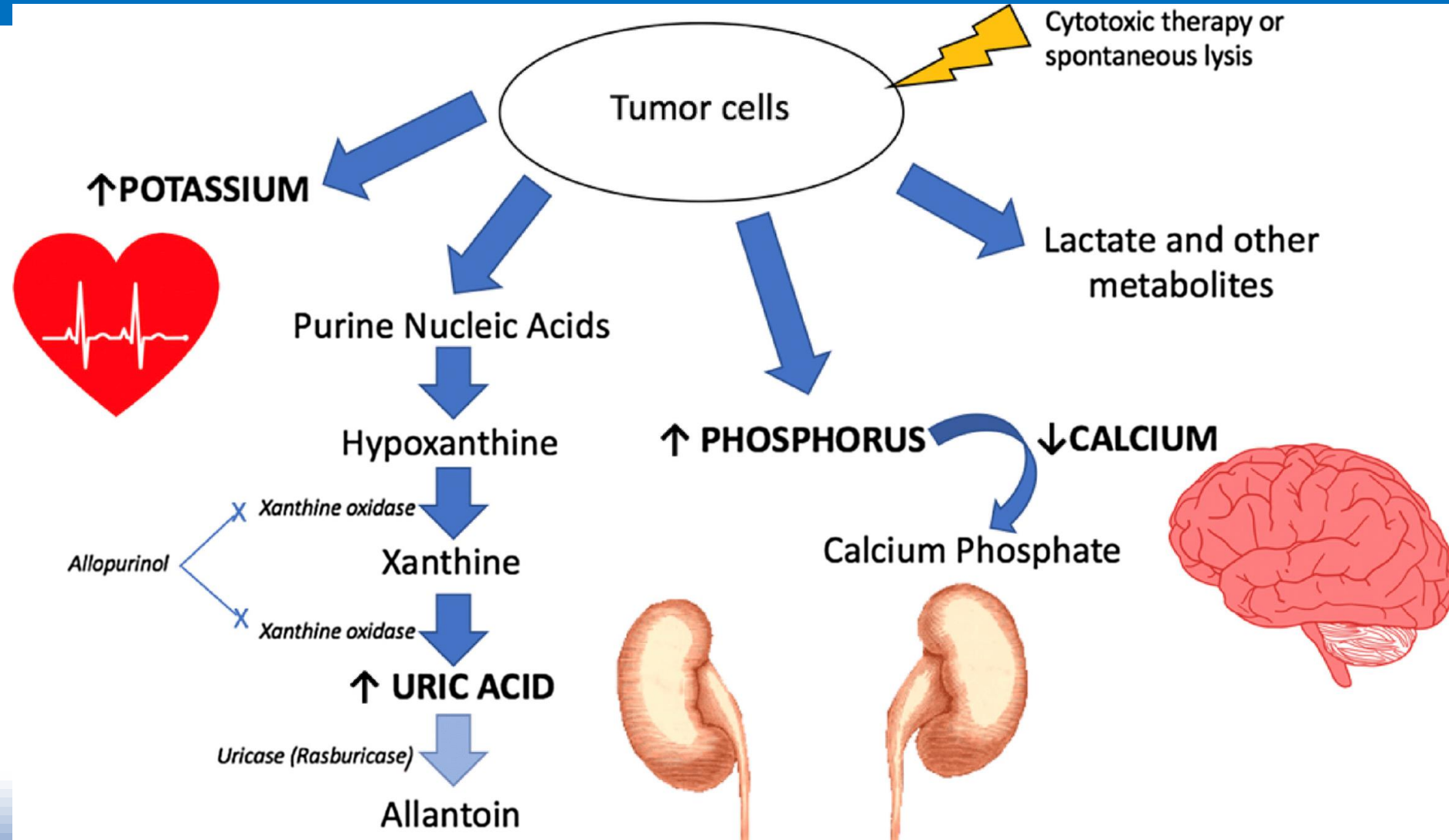
- ▶ Οι **BTK** και οι **BCL-2 αναστολείς** στοχεύουν ουσίες οι οποίες βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να πολλαπλασιάζονται και να παραμένουν ζωντανά αποφεύγοντας την φυσιολογική απόπτωση
- ▶ Είναι χάπια που δίνονται από το στόμα
- ▶ Είναι μακροχρόνιες θεραπείες
- ▶ Με αυτές τις θεραπείες οι ασθενείς παρεμένουν
 - πολύ περισσότερο σε ύφεση
 - βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους
 - επιμηκώνοντας την επιβίωση.
- ▶ Αν και δεν μπορούμε να πούμε ότι θεραπεύουν εξ' ολοκλήρου την νόσο, είμαστε πολύ κοντά σε αυτόν τον στόχο



Ποιες Επιπλοκές των νέων θεραπειών ?



Σύνδρομο λύσεως όγκου



Υπερκαλλιαμία, Υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία και Υποασβεστιαμία

14

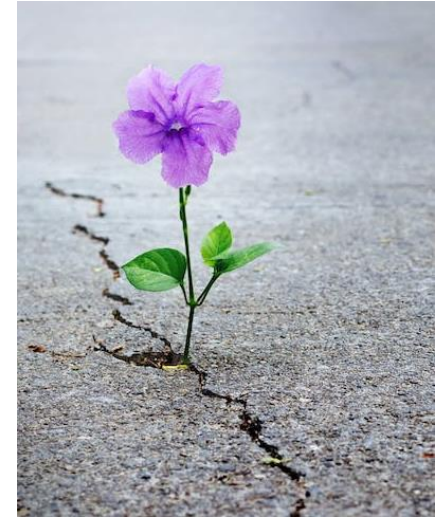
Θεραπεία:

- Κατάλληλη **ενυδάτωση** πριν από την έναρξη της κυτταροστατικής θεραπείας,
- Θεραπεία του **αυξημένου ουρικού**,
- Ελάττωση **πρόσληψης καλίου**.
- Λήψη συμπληρωματικά **ασβεστίου**
- **Αιμοδιάλυση σε ανθεκτικά περιστατικά.**

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ▶ Με βάση τις συγκριτικές μελέτες που έγιναν μεταξύ των BTK αναστολέων της 1^{ης} γενιάς (Ibrutinib 420mg OD) και αυτών της 2^{ης} γενιάς (Acalabrutinib 100mg BD και Zanubrutinib 160mg BD) έδειξαν ότι:
 - ▶ Καρδιακά προβλήματα και υπέρταση είναι συχνότερα στο **ibrutinib**
 - ▶ Κεφαλαλγία είναι συχνότερη στο **Acalabrutinib**
 - ▶ Ουδετεροπενία είναι συχνότερη στο **Zanubrutinib**

- ▶ Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι ένας **αργά αναπτυσσόμενος καρκίνος**
- ▶ Μερικοί ασθενείς **δεν θα χρειαστεί να ξεκινήσουν θεραπεία** για πολλά χρόνια.
- ▶ **Νέοι συνδυασμοί χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας** έχουν ήδη βοηθήσει τα άτομα με συμπτωματική νόσο να **ζουν περισσότερο σε ύφεση και με καλύτερη ποιότητα ζωής.**
- ▶ Μέχρι στιγμής, κανένα φάρμακο ή συνδυασμένη θεραπεία δεν έχει καταφέρει να θεραπεύσει τη ΧΛΛ και **να αποτρέψει την υποτροπή της.**
- ▶ Η **υπολειμματική νόσος** που παραμένει μετά τη θεραπεία αποτελεί την πρόκληση για τους ερευνητές και τις **νέες στοχευμένες θεραπείες**
- ▶ **Το τέλος του δρόμου** και η ελπίδα ότι ένα ή περισσότερα από τα **νέα στοχευμένα φάρμακα ή η εξέλιξή τους** μπορεί να προσφέρουν τη θεραπεία που ήλπιζαν να επιτύχουν οι ερευνητές και τα άτομα με ΧΛΛ είναι **τώρα πολύ κοντά..**
- ▶ Παραμένει για μας το **“slogan”** ότι η **λευχαιμία μπορεί να νικηθεί** κάτι που πρέπει πρώτα **εσείς οι ασθενείς να το πιστέψετε** και εμείς να βοηθήσουμε στην υλοποίησή του!



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

