Ιστορική αναδρομή στη ΧΜΛ

Γεώργιος Γεωργίου[1], Φώτης Μπερής[1,2]

ΠΕΡΊΛΗΨΗ: Η Χρονία Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) κατά πάσα πιθανότητα περιεγράφει για πρώτη φορά το 1845. Η καθιέρωση όμως των μυελουπερπλαστικών συνδρόμων ως ξεχωριστή οντότητα, οφείλεται στον William Dameshek το 1951, ο οποίος και θεωρείται επισήμως ο 1ος που προσπάθησε να την ταξινομήσει στα αιματολογικά νεοπλάσματα εκτός των οξειών λευχαιμιών. Το 1960 για 1η φορά παρατηρήθηκε μία χρωμοσωματική ανωμαλία στον καρυότυπο, στην οποία δόθηκε το όνομα Philadelphia από την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε. Η αντιμετάθεση όμως t(9;22) περιγράφη για 1η φορά από την Janet Rowley στις ΗΠΑ το 1972. Δέκα χρόνια αργότερα χαρτογραφήθηκε το ανθρώπινο ομόλογο του v-abl και σε μικρό σχετικά διάστημα (1984) οι ερευνητές έδειξαν ότι το σημείο τομής στο χρωμόσωμα 22 βρίσκεται πάντοτε σε μία περιοχή σχετικώς περιορισμένη γνωστή ως bcr. Τέλος περί τις αρχές του 1990 αποδείχθηκε η ογκογόνος δραστηριότης του bcr - abl και η δυνατότητά του να προκαλεί το νόσημα σε ποντίκια. Η θεραπεία της ΧΜΛ ήταν στην αρχή παρηγορητική και το νόσημα εθεωρείτο ανίατο. Η βουσουλφάνη ήταν το 1ο κυτταροστατικό που πιο εύκολα σε σχέση με την ακτινοβολία μπορούσε να ελέγξει τη λευκοκυττάρωση που απέβαινε μοιραία, χωρίς θεραπευτική επέμβαση. Η υδροξυουρία εισήχθη στη θεραπευτική το 1960, ήτο και είναι το κατ'εξοχήν φάρμακο για τον έλεγχο της λευκοκυττάρωσης και δεν επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου στην οξεία της μορφή. Δεν μπορεί όμως να επηρεάσει τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Η εισαγωγή της αυτόλογης μεταμόσχευσης στην ιατρική, υπήρξε η πρώτη ελπίδα «διαιώνισης» της νόσου στη χρόνια φάση, γεγονός όμως το οποίο δεν μπόρεσε ποτέ κανείς εκ των ερευνητών να επιτύχει. Η 1η ελπίδα μακρού ελέγχου της νόσου ήταν η ιντερφερόνη, η οποία επέτυχε επιμήκυνση του ολικού χρόνου επιβίωσης των ασθενών κατά 1 - 2 χρόνια. Ο συνδυασμός της με αρασυτίνη εθεωρείτο η ιδανική θεραπεία πριν από την έλευση των αναστολέων της κινάσης της τυροσίνης.

Haema 2012; 3(1): 2-9 Copyright ΕΑΕ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ιστορία της αιματολογίας αποτελεί για τους νεωτέρους συναδέλφους μια κληρονομιά που τους άφησαν οι «πατέρες» της επιστήμης μας, αυτοί που χωρίς τα εκπληκτικά μέσα του εργαστηρίου και της πληροφορικής που διαθέτουμε σήμερα, μπόρεσαν με όπλο την κλινική παρατήρηση και εξέταση να ταξινομήσουν τα νοσήματα, να μελετήσουν τη φυσική τους εξέληξη και να διατυπώσουν τις πρώτες θεωρίες που ωδήγησαν στη μετέπειτα συστηματική μελέτη στο εργαστήριο. Η ΧΜΛ αποτελεί ένα κλασσικό παράδειγμα αυτής της επίπονης και μακράς μελέτης που κατέληξε τα τελεύταία 20 χρόνια στη ριζική αλλαγή στην αντιμετώπιση ενός νοσήματος που εθεωρείτο θανατηφόρο για τους πάσχοντες. Η συντακτική επιτροπή του παροντος τεύχους του «ΑΙΜΑ» θεώρησε απαραίτητη αυτή την ιστορική αναδρομή την οποία ελπίζουμε επιτυχώς να προσφέρουμε στους αναγνώστες του περιοδικού μας.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το 1845, ο παθολογοανατόμος John Hughes Bennett από το Εδιμβούργο (33 ετών τότε) περιέγραψε μια "Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood" στο Edinburgh Medical Journal. Ο ασθενής αυτός ονομαζόταν John Menteith, και ήταν ένας 28χρονος επισκευαστής σκεπών (slater) από το Εδιμβούργο, ο οποίος είχε αντιληφθεί μια

[1]Unilabs, Département d'Hématologie, Coppet Switzerland;
[2]Département de Médecine Interne, Faculté de Médecine, Université de Genève, Genève Suisse
Διεύθυνση αλληλογραφίας: Ερευνητικό Αιματολογικό Εργαστήριο Α΄ ΠΠ Κλινικής, ΕΚΠΑ, Μιχαλακοπούλου 176, 115 27 Αθήνα, e-mail: george_i_georgiou@hotmail.com
Professeur Photis Beris, Unilabs, Laboratoire central de Suisse romande, Chemin des Perrières 2, 1296 Coppet – CH photis.beris@unilabs.ch

μάζα στην αριστερή πλευρά της κοιλιάς του επί 8 μήνες πριν το θάνατό του. Στη νεκροψία που έγινε, βρέθηκε μαζική διόγκωση του ήπατος, του σπληνός και των λεμφαδένων. Η εξέταση του αίματός του αποκάλυψε την ύπαρξη: «πραγματικού πύου, που είναι σχηματισμένο σε όλο το αγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε τοπική πυώδη συλλογή από την οποία μπορεί να προερχόταν».

Έξι εβδομάδες αργότερα ο Rudolph Virchow (εικόνα 1), στο Βερολίνο (24 ετών τότε) περιέγραψε τη νόσο μιας ασθενούς ονόματι Marie Straide. Η ασθενής ήταν μια 50χρονη μαγείρισσα που πέθανε με έναν τεράστιο σπλήνα 6 μήνες μετά την πρώτη της επίσκεψη στο γιατρό της. Στο αίμα της η αναλογία των «αχρωμάτιστων προς τα χρωματισμένα σωματίδια ήταν ανεστραμμένη».

Αν και κανένας δε μπορεί να γνωρίζει με ακρίβεια, αυτές οι δύο κλινικές περιπτώσεις είναι πολύ πιθανό να είναι οι πρώτες περιγραφές της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας. Ενώ ο Bennet νόμισε ότι ο ασθενής του είχε λοίμωξη, ο Virchow υποπτεύθηκε ότι πρόκειται για «νεοπλασματική νόσο» που γρήγορα ονόμασε λευχαιμία.

Ο Ernst Neumann ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε τον κεντρικό ρόλο του μυελού των οστών στη λευχαιμία (Neumann, 1870). Ο Neumann, ήταν μόνιμος κάτοικος στο Königsberg (πρωτεύουσα της Ανατολικής Πρωσσίας) και αναγνώρισε δύο τύπους διήθησης του μυελού των οστών από τη λευχαιμία 1. την 'πυώδη υπερπλασία' που χαρακτηριζόταν από υπερκοκκιωμένα κύτταρα και 2. τη 'λεμφική υπερπλασία' όπου τα κύτταρα είχαν ομοιογενή πυρήνα και σχεδόν καθόλου πρωτόπλασμα (Neumann, 1878).[1]

Στα χρόνια που ακολούθησαν, έγινε η περιγραφή και άλλων νοσημάτων με υπερπλασία της μυελικής σειράς (ερυθροκυττάρωση, μυελοΐνωση, θρομβοκυττάρωση) και η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης έγινε από τον Dameshek.

Ο William Dameshek (1900-1969, εικόνα 2) γεννήθηκε στις 22 Μαΐου 1900 στη Ρωσία και μετακόμισε στις Ηνωμένες Πολιτείες με τους γονείς του το 1903. Το 1946, μαζί με τον Henry M Stratton, ίδρυσε το BLOOD-το σημερινό περιοδικό of the American Society of Hematology και έγινε ο πρώτος editor-in-chief.[2] Ο Dameshek έπαιξε σημαντικό ρόλο στη δημιουργία τόσο της Διεθνούς Αιματολογικής Εταιρείας το 1946 όσο και της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας (ASH) το 1958. Αν και ο Dameshek είχε ευρέα κλινικά και εργαστηριακά ενδιαφέροντα, έγινε ιδιαίτερα γνωστός περιγράφοντας την ιδέα των MYN (μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων) το 1951. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι και άλλοι πριν τον Dameshek είχαν αναγνωρίσει την υπερπλασία και των τριών σειρών στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Την πρώτη δεκαετία του εικοστού αιώνα οι Turk[3] Weber[4] και Watson[5] είχαν παρατηρήσει υπερπλασία της ερυθράς και

Εικόνα 1. Rudolf Virchow (πηγή: http://www.nlm.nih.gov/hmd/ihm/

Εικόνα 2. William Dameshek (πηγή: http://www.nlm.nih.gov/hmd/ihm/

λευκής σειράς στην πολυκυτταραιμία, ενώ χαρακτηριστική είναι και η περιγραφή των Vaughan και Harrison: «φαίνεται ότι η πολυκυτταραιμία, η μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία και η μυελοσκλήρυνση με λευκο-ερυθροβλαστική αναιμία, σχηματίζουν μια ομάδα στενά σχετιζόμενων οντοτήτων». [6] Δύο χρόνια μετά την περιγραφή και κατάταξη των ΜΥΝ από το Dameshek, (1953) βρέθηκε ότι το γενετικό υλικό των κυττάρων, το DNA, σχημάτιζε διπλή έλικα[7] ενώ το 1956 οι Tjio και Levon δημοσίευσαν μια εργασία όπου έδειχναν ότι ο άνθρωπος έχει 46 και όχι 48 χρωμοσώματα όπως μέχρι τότε πιστευόταν. [8]

Χρωμοσωμικές μελέτες στους καρκίνους είχαν αρχίσει λίγα χρόνια νωρίτερα και είχαν δείξει ποικίλες ιδιότυπες χρωμοσωμικές βλάβες.[9] Πολλοί επιστήμονες ερευνούσαν ανώμαλες πρωτεΐνες και εξωτερικά αίτια του καρκίνου, όπως χημικά (βενζένιο) και ιονίζουσα ακτινοβολία. Αυτά ήταν γνωστό ότι προκαλούσαν χρωμοσωμικές θράυσεις και αναδιατάξεις αλλά θεωρήθηκαν τότε ότι ήταν τυχαίες και δεν προκαλούσαν από μόνες τους εξαλλαγή. Με τον καιρό, η χρήση υποτονικών διαλυμάτων και διαλύματος οξεικού οξέος και αλκοόλης ως μονιμοποιητικού μέσου, βελτίωσαν το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στα κύτταρα και η καταμέτρησή τους ήταν πιο αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη.

Το 1960, ο Peter Nowell, ένας Αμερικανός βιολόγος, ανακάλυψε τη φυτοαιματογλουτινίνη (PHA) η οποία διεγείρει τα Τ λεμφοκύτταρα και τα προκαλεί να πολλαπλασιαστούν, με αποτέλεσμα να μην ήταν πλέον αναγκαία η προσφυγή σε βιοψία δέρματος για συλλογή ινοβλαστών προκειμένου να τεθούν σε καλλιέργειες για τη δημιουργία μεταφάσεων.[10] Ο ίδιος, εργαζόταν στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια των ΗΠΑ, όταν απροσδόκητα απεικόνισε μεταφασικά χρωμοσώματα σε λευχαιμικά κύτταρα, πάνω σε πλακίδια τα οποία είχαν πρώτα (από λάθος) πλυθεί σε νερό της βρύσης πριν βαφτούν με χρώση Giemsa.[11] Ο Nowell αμέσως μετά συνεργάστηκε με τον David Hungerford (1927-1993), ο οποίος την εποχή εκείνη δούλευε ως μεταπτυχιακός φοιτητής σε μελέτες πάνω στα ανθρώπινα χρωμοσώματα, στο Fox Chase Institute for Cancer Research στις ΗΠΑ. Μαζί ανακάλυψαν ένα αφύσικα μικρό χρωμόσωμα που έμοιαζε με το χρωμόσωμα Υ, σε δύο άντρες ασθενείς με ΧΜΛ και έκαναν την πρώτη ανακοίνωση της παρατήρησής τους το 1960. Οι δυό τους στη συνέχεια περιέγραψαν τη συστηματική παρουσία του ανώμαλου αυτού χρωμοσώματος σε επτά άλλες τυπικές περιπτώσεις ΧΜΛ, συμπεριλαμβανομένων δύο γυναικών. Λόγω της συνύπαρξης και κυττάρων με φυσιολογικό καρυότυπο οι Nowell και Hungerford συμπέραναν ότι το μικρό χρωμόσωμα στη ΧΜΛ δεν είναι ιδιοσυστασιακό και ότι μπορεί να συνδέεται αιτιολογικά με την ασθένεια.[12]

Στην Πρώτη Διεθνή Διάσκεψη για την ονοματολογία των χρωμοσωμάτων το 1960 στο Denver των ΗΠΑ, το ανώμαλο χρωμόσωμα στη ΧΜΛ ονομάστηκε Φιλαδέλφεια, από την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε (Ph[1]). Ο εκθέτης '1' χρησιμοποιήθηκε εν αναμονή και άλλων παρόμοιων ανακαλύψεων από την ομάδα των ερευνητών στην πόλη αυτή. Το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Ph) είναι η πρώτη χρωμοσωμική ανωμαλία ειδική για συγκεκριμένο νόσημα που περιγράφηκε και επιβεβαίωσε τη θεωρία του Theodore Boveri, ενός Γερμανού βιολόγου, ο οποίος το 1914 υποστήριξε ότι ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα επίκτητων κυτταρικών αλλαγών.[13]

Το 1961 η Mary Frances Lyon (Αγγλίδα γενετιστής) και το 1962 ο Ernest Beutler (Αμερικάνος αιματολόγος) έδειξαν τη λειτουργική αδρανοποίηση των ετεροχρωματικών χρωμοσωμάτων Χ, όπως επίσης και το ότι η αδρανοποίηση αυτή αφορούσε και το πατρικό και το μητρικό χρωμόσωμα Χ κατά έναν τυχαίο τρόπο.[14,15]

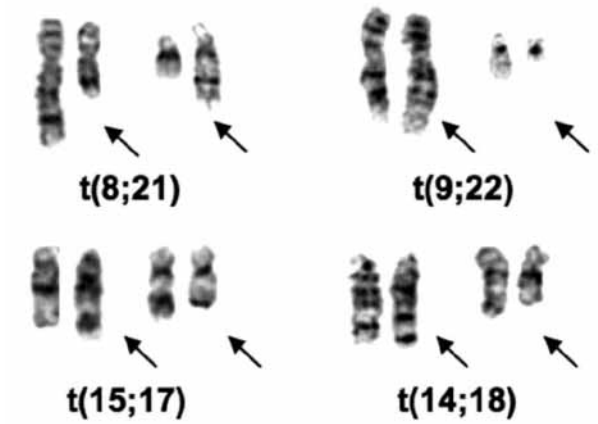
Με βάση αυτή τη λογική, το 1965, πολυμορφισμοί του γονιδίου του εδραζώμενου στο χρωμόσωμα Χ, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD), χρησιμοποιήθηκαν για να αποδειχτεί η κλωνική προέλευση του λειομειώματος.[16] Στη συνέχεια οι Fialkow και συνεργάτες εφήρμοσαν παρόμοια τεχνική για να επιβεβαιώσουν την κλωνική φύση της ΧΜΛ (1967), της πολυκυτταραιμίας (1976), της μυελοϊνωσης (1978) και της πρωτοπαθούς θρομβοκυττάρωσης (1981).[17-20]

Μέχρι το 1970 τα χρωμοσώματα βαφόταν μόνο με Giemsa και ήταν δύσκολη η αναγνώρισή τους. Το 1970 και 1971 εισήχθησαν δύο τεχνικές χρώσεις των χρωμοσωμάτων, μια παραλλαγή της Giemsa (G-banding) και η quinacrine mustard (Q-banding).[21]

Η εισαγωγή των νέων τεχνικών χρώσης επέτρεψε στον Caspersson και συνεργάτες να αναγνωρίσουν μορφολογικά το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, το 1970, σαν ένα χρωμόσωμα 22 με έλλειψη χρωμοσωμικού υλικού.[22] Το 1972, η Janet Rowley (Αμερικανίδα γενετίστρια), γυρίζοντας από το Ηνωμένο Βασίλειο όπου είχε εκπαιδευτεί στην τεχνική Q-banding, βρήκε την αντιμετάθεση t(8;21)(q22;q22) σε δύο ασθενείς με λευχαιμία και ουσιαστικά ήταν η πρώτη αντιμετάθεση που περιγράφτηκε σε λευχαιμία (εικόνα 3). Στη συνέχεια επιβεβαίωσε την παρατήρηση της ύπαρξης του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και επιπλέον χρησιμοποιώντας την τεχνική Q-banding αποκάλυψε τη σύστασή του, ως το αποτέλεσμα αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 t(9;22)(q34;q11).[24]

Λίγο πριν την ανακάλυψη της αντιμετάθεσης t(9;22)(q34;q11), το 1969 είχε ανκαλύφθεί ο ιός Abelson (Abelson murine leukemia virus), που περιέχει την P160 gag/v-abl ογκοπρωτεΐνη.[25]

Το 1982, μια ομάδα Αμερικανών επιστημόνων (Heisterkamp και συνεργάτες) χαρτογράφησαν το ανθρώπινο ομόλογο του v-abl (ABL) και στη συνέχεια σε συνεργασία με τους de Klein και συνεργάτες στο Πανεπιστήμιο Erasmus στο Ρότερνταμ της Ολλανδίας κατέδειξαν τη συμμετοχή αυτού του γονιδίου στην αντιμετάθεση t(9;22)(q34;q11).[26,27]



Εικόνα 3. Τμήματα καρυοτύπων που δείχνουν τίς κοινές μεταθέσεις που βρήκε η Rowley. Οι μεταθέσεις εμφανίζονται με την σειρα με την οποίαν ανευρέθησαν. (πηγή: Rowley JD, Chromosomal translocations: revisited yet again. Blood, 2008; 112:2183-9).

Το 1984 η ίδια συνεργατική ομάδα έδειξε το σημείο τομής στο χρωμόσωμα 22 σε μια περιοχή 5.8 kb που την ονόμασαν 'breakpoint cluster region (bcr)', που αργότερα έδειξαν ότι είναι μέρος του γονιδίου BCR.[28]

Το 1984 επίσης, περιγράφηκε ένα άλλο μετάγραφο του φυσιολογικού γονιδίου ABL στους ασθενείς με ΧΜΛ που στη συνέχεια αναγνωρίστηκε ως το χιμαιρικό μετάγραφο BCR–ABL που μεταφραζόταν στη χιμαιρική πρωτεΐνη P210.[29]

Το 1984 δείχθηκε ότι η πρωτεΐνη ABL στη ΧΜΛ έχει αυξημένη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Το 1987 και το 1988 δείχθηκε η ογκογόνος δραστηριότητα της P210 BCR–ABL σε μυελό των οστών ποντικών και σε κυτταρικές σειρές (Ba/F3). Το 1989 και το 1990 το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL αποδείχθηκε ότι προκαλεί λέμφωμα και οξεία λευχαιμία σε ποντίκια. Το 1990 επιμόλυνση αιμοποιητικών stem cells με το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL με τη βοήθεια ρετροϊών έδειξε ότι προκαλεί νόσο προσομοιάζουσα στη ΧΜΛ σε ποντίκια. Έτσι το χιμαιρικό γονίδιο καθιερώθηκε ως η μετάλλαξη που προκαλεί την εμφάνιση ΧΜΛ.[30]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία στη λευχαιμία εξελίχθηκε αργά. Τον 18ο αιώνα ο, Thomas Fowler παρασκεύασε ένα διάλυμα τριοξειδίου του αρσενικού (As2O3) με διττανθρακικό κάλιο που έφερε το όνομά του. Το 1865 ο Heinrich Lissauer περιέγραψε τη χρήση του διαλύματος Fowler's solution σε ασθενή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και ανέφερε κλινική ύφεση (τα οξείδια του αρσενικού έχουν ξαναέρθει στο προσκήνιο ως πολύ αποτελεσματική θεραπεία ως πρώτη γραμμή θεραπείας ή σαν θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία).[31]

Παράγωγα του αρσενικού βρισκόταν σε χρήση ήδη πάνω από 2.000 χρόνια, λόγω των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων σε διάφορες ασθένειες.[32]

Τα παράγωγα του αρσενικού έγιναν στη συνέχεια η θεραπεία εκλογής στις μυελογενείς λευχαιμίες, αν και οι υφέσεις ήταν απρόβλεπτες και συνήθως παροδικές. Το 1892, ο Osler στο βιβλίο του έγραφε: «Υπάρχουν διάφορες θεραπείες που έχουν επίδραση στη νόσο (λευχαιμία). Από αυτές το αρσενικό, όταν δίνεται σε μεγάλες δόσεις, είναι το καλύτερο. Προσωπικά έχω επανειλλημένα δει βελτιώσεις μετά από τη χρήση του.». Οι ακτίνες Röntgen ανακαλύφθηκαν το 1895 και η χρήση τους υποσκέλισε το αρσενικό στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας τα πρώτα χρόνια του 20ου αιώνα.[33]

Ωστόσο, η χρήση του αρσενικού στην Αιματολογία γνώρισε νέα δημοτικότητα τη δεκαετία του 1930, όταν αναφέρθηκε η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία.[34]

Στη δεκαετία του 30 χρησιμοποιήθηκαν ακόμα ο αντιλευκοκυτταρικός ορός, το βενζένιο και ο ραδιενεργός φώσφορος.[35-37]

Το ουρεθάνιο (Ethylcarbamate-urethane) βρισκόταν σε χρήση πριν το 1950 για αρκετά χρόνια σαν αναισθητικό για πειραματόζωα. Είχε επίσης δειχθεί ότι καταστέλλει τις μιτώσεις των κυττάρων του κερατοειδούς τους και μειώνει τον αριθμό των λευκών τους.[38]

Αυτές του οι δράσεις όπως και η καταστολή της ανάπτυξης μικροοργανισμών καθώς και η μεταλλαξιογόνος του δράση στη μύγα των φρούτων (fruit-fly), οδήγησαν στην υπόθεση ότι μπορεί να έχει ανάλογη θεραπευτική δράση με την ιονίζουσα ακτινοβολία και οδήγησε το 1946 στη διερεύνηση της επίδρασης του ουρεθανίου σε όγκους ζώων.[39]

Κλινικές μελέτες [WATKINS, C., et al. (1948), Blood, 3, 892., CRESKOFF, A.J., et al. (1948), Ibid., 3, 896, HIRSCHBECK, J.S. (1948), Y.A.M.A., 136, 90] έδειξαν ότι η επίδραση του ουρεθανίου στη λευχαιμία είναι ανάλογη της ιονίζουσας ακτινοβολίας αλλά με μικρότερης διάρκειας υφέσεις.[40]

Τη δεκαετία του 50 χρησιμοποιήθηκαν και άλλες θεραπείες στη ΧΜΛ με άλλοτε άλλη αποτελεσματικότητα, όπως η thio-Triethylenethiophosphoramide (thio-TEPA).[41]

Τη δεκαετία του 1950 επίσης, εισήχθη στη θεραπευτική της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας η βουσουλφάνη (Myleran). Το «Myleran» (1: 4-dimethanesulphonyloxybutane) παρασκευάστηκε από τους Haddow και Timmis το 1953 με την ελπίδα ότι η βιολογική του δράση μπορεί να έμοιαζε εκείνη της μουστάρδας (nitrogen mustard) λόγω της αλκυλιωτικής ικανότητας που είχε. [42]

Η χρήση του Myleran ήταν πιο εύκολη σε σχέση με την ακτινοβολία, δεν είχε σοβαρές παρενέργειες (όταν

χορηγούνταν σε μικρές δόσεις), αλλά δεν έδειξε πλεονέκτημα όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών και επιπλέον παρατηρήθηκαν και πολλές οξείες υποτροπές σε ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο συνεχώς (ανάπτυξη αντοχής). Σήμερα η βουσουλφάνη δε χρησιμοποιείται παρά μόνο σε μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών γιατί βρέθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματική στο να «σκοτώνει» τα φυσιολογικά stem cells από τα λευχαιμικά stem cells στη ΧΜΛ. [43]

Τη δεκαετία του 1960 εισήχθη στη θεραπευτική η υδροξυουρία η οποία χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλο φάσμα κακόηθων νεοπλασμάτων (λιποσάρκωμα, νευροβλάστωμα, μελάνωμα κλπ) αλλά εκεί που έδειξε τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ήταν στη ΧΜΛ: μείωση της ηπατοσπληνομεγαλίας, ευκολότερος έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων, άνοδος της αιμοσφαιρίνης κ.λπ. [44]

Η υδροξυουρία αναστέλλει τη ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση και in vivo φαίνεται ότι μεταβολίζεται σε οξείδια του αζώτου. Παρέμεινε και παραμένει σε χρήση σε ασθενείς με μυελικές κακοήθειες κυρίως ως παρηγορητική θεραπεία για τον έλεγχο του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Άλλες θεραπείες που κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν στη ΧΜΛ είναι η λευκαφαίρεση, η σπληνεκτομή, η εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία, ακόμα και η ανοσοθεραπεία με Bacillus Calmette-Guérin σε συνδυασμό με αλλογενείς μυελοβλάστες και ήπια χημειοθεραπεία (βουσουλφάνη per os).[45-50]

Ωστόσο καμία από αυτές τις θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν επηρέασε τη φυσική εξέλιξη της νόσου, που ήταν η βλαστική εκτροπή και ο σύντομος θάνατος μετά από αυτή.

Αυτόλογη μεταμόσχευση

Κατά τα τέλη του 1970 αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να σταθεροποιήσουν οξείες λευχαιμίες οι οποίες είχαν εισέλθει σε ύφεση με τη χορήγηση αφανιστικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης με διάσωση από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν απογοητευτικά και στην καλύτερη των περιπτώσεων η ύφεση η οποία επιτυγχάνοταν ήταν μικρής διάρκειας. Ο ρόλος όμως της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία υπήρξε αντικείμενο μακρόχρονης μελέτης κατά τη δεκαετία του 1980 με κύριο κέντρο το νοσοκομείο Hammersmith στο Λονδίνο και κύριο ερευνητή τον John Goldman. Σε μία σειρά 21 ασθενών όπου τα κύτταρα είχαν συλλεγεί είτε στη διάγνωση είτε αργότερα στη χρόνια φάση[51,52], 10 από αυτούς επέζησαν κατά μέσο όρο 84 μήνες μετά την αυτομεταμόσχευση (εύρος 12 με 118 μήνες). Από τους 11 που πέθαναν, 7 κατέληξαν λόγω μετατροπής της νόσου σε οξεία μορφή. Από τους επιζήσαντες πλείστοι απέκτησαν φυσιολογική αιμοποίηση με μερική παροδική εξάλειψη του Ph[1] χρωματοσώματος. Αυτά τα αποτελέσματα έδωσαν ελπίδες κατά τα τέλη του 1980 αρχές 1990, ότι καλλιέργειες μακράς διαρκείας κυττάρων ασθενών με ΧΜΛ θα ευνοούσαν την επικράτηση Φιλαδέλφεια αρνητικών προγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Εκτός από τις καλλιέργειες in vitro των προγονικών κυττάρων, έγιναν προσπάθειες κάθαρσης μυελού των οστών από τα λευχαιμικά κύτταρα με τη χρησιμοποίηση antisense ολιγονουκλεοτιδίων[53].

ΠΡΩΤΕΣ ΕΛΠΙΔΕΣ ΜΑΚΡΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ.

Η στρατηγική της αυτόλογης μεταμόσχευσης διεκόπη αφενός μεν, με την εφαρμογή της αλλογενούς μεταμόσχευσης, είτε από συγγενή είτε από HLA εθελοντή συμβατό δότη, και αυτό χάρις στην πρόοδο για την αποφυγή και πρόληψη επιπλοκών στην αλλογενή μεταμόσχευση, αφετέρου δε με τον ερχομό της Ιντερφερόνης η οποία χάρις στις νέες μεθόδους παραγωγής της βασιζόμενες στην ανασχεδιαζόμενη τεχνολογία DNA (recombinant DNA technology), επέτρεψε τη χρήση αυτής σε μεγάλες δόσεις σε πλείστα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα μεταξύ των οποίων και στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία[54,55]. Ηδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 παρατηρήθηκε ότι 70% των ασθενών τύχαιναν απόλυτης αιματολογικής ύφεσης με περίπου στα 15 με 20% από αυτούς να εμφανίζουν μία μείζονα κυτταρογεννετική απάντηση. Τέλος, στα μέσα της δεκαετίας του 1990, όταν η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης για τα μετάγραφα BCR-ABL κατέστη δυνατή, αποδείχτηκε ότι 1 με 2 % των ασθενών που ελάμβαναν Ιντερφερόνη-α καθίσταντο απολύτως αρνητικοί σε μοριακό επίπεδο για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας[56-58]. Το σπουδαιότερο όμως ήταν ότι, για πρώτη φορά ασθενείς που ελάμβαναν Ιντερφερόνη αλφα είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης 1 με 2 χρόνια μεγαλύτερο σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν υδροξυουρία. Οι Ιταλοί αιματολόγοι για πρώτη φορά απέδειξαν σε προοπτική τυχιοποιημένη μελέτη ότι η Ιντερφερόνη αλφα οδηγεί σε μεγαλύτερες κυτταρογεννετικές απαντήσεις, επιβραδύνει την εξέλιξη σε πιό προχωρημένα στάδια της νόσου και το κυριώτερο αυξάνει την ολική επιβίωση[57]. Βελτίωση των αποτελεσμάτων της Ιντερφερόνης άλφα υπήρξε ο συνδυασμός με χαμηλές δόσεις ARA-C, συνδυασμός ο οποίος αποτελούσε το «gold standard » για ασθενείς με χρόνια μυελογεννή και χωρίς συμβατό δότη ή σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Βρισκόμαστε ήδη στα τέλη του 20 ου αιώνα και η θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας θα αλλάξει ριζικά με την πλήρη κατανόηση του μοριακού μηχανισμού της νόσου και με την επιτυχή εφαρμογή της πρώτης στοχευμένης θεραπείας ογκολογικού νοσήματος με τους αναστολείς των κινασών της τυροσίνης. Γι'αυτήν όμως τη θεραπευ-

τική εξέλιξη έχουν αφιερωθεί άλλα κεφάλαια του παρόντος τεύχους του «ΑΙΜΑ».

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ιστορική αναδρομή της ΧΜΛ αποτελεί παράδειγμα της μεγάλης σημασίας που έχει η κλινική παρατήρηση και εξέταση, η οποία επέτρεψε εδώ και 150 χρόνια να ξεχωρίσει ως ιδιαίτερο νόσημα αυτή η μορφή της λευχαιμίας. Ακολούθως η συστηματική μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών που διεγιγνώσκοντο αποκλειστικά και μόνο με κλινικά κριτήρια, οδήγησε την ανεύρεση του πρώτου ογκολογικού δείκτη, του χρωματοσώματος Φιλαδέλφεια [t(9;22)]. Αυτή η ανακάλυψη αποτέλεσε την αφετηρία για την κατανόηση της κλονικής παθολογικής αιμοποίησης σε αντιδιαστολή με την πολυκλονική φυσιολογική αιμοποίηση. Τούτο επέτρεψε τη δοκιμή διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων και την ανεύρεση της θεραπευτικης δράσης της Ιντερφερόνης Α, η περαιτέρω δε εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας και η εφαρμογή της στο μοντέλο της ΧΜΛ, επέτρεψαν την εξεύρεση της πρώτης στοχευμένης θεραπείας η οποία όπως θα αναφερθεί λεπτομερειακά στα επόμενα κεφάλαια άλλαξαν ριζικά τη φυσική εξέλιξη της νόσου και έθεσε τις προυποθέσεις για την εξεύρεση, ελπίζουμε σε βραχύ χρονικό διάστημα, νέων φαρμάκων που αποβλέπουν όχι πλέον στη μακρά ύφεση, αλλά την ίαση του κακκοήθους αυτού αιματολογικού νοσήματος.

Historical Background in CML

by Georgios Georgiou[1], Photis Beris[1,2]

[1]Unilabs, Département d'Hématologie, Coppet Switzerland; [2]Département de Médecine Interne, Faculté de Médecine, Université de Genève, Genève Suisse

ABSTRACT: Chronic myelogenous leukemia was most probably described for the fist time in 1845. The establishment however of myeloproliferative disorders as a separate entity, belongs to William Dameshek in 1951 who is considered officially the haematologist that classified CML in haematologic malignancies outside acute leukemias. In 1960 a chromosomal abnormality was observed for the first time and the name Philadelphia chromosome was coined due to the city where it was described. Janet Rowley, from the USA, in 1972 described for the first time the translocation t(9;22). Ten years later the human homolog of v-abl was isolated and in relatively short period (1984) researchers showed that the break point in chromosome 22 was always occurred in relatively small region named bcr. Finally at the beginning of 1990 the oncogenic effect of bcr - abl was demonstrated by the induction of the disease in mouse. At the beginning, treatment of CML was palliative and the disease was considered incurable. Busulfan was the first cytostatic which relatively easier than radiation, controls extreme leucocytosis which without any therapeutic intervention was always fatal. Hydroxyurea was introduced in therapeutics in 1960 and was and still is, the best drug to control leucocytosis without acceleration of the disease towards its acute phase. However hydroxyurea can not modify the physical evolution of the disease. The introduction of autologous bone marrow transplantation in medicine was the first hope to perpetuate the disease in its chronic phase, fact that it was never achieved by any investigator. The first real hope to prolong the chronic phase of the disease was interferon – α, which achieved a significant increase of overall survival of patients for 1 – 2 years as compared to hydroxyurea. Association of interferon – α with AraC was considered the goal standard of treatment of CML before the era of tyrosine kinase inhibitors.

Βιβλιογραφία

1. Neumann E. Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes fur die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkorperchen. Archives Heilkunde.1869; 10:68–102.
2. Stratton HM. William Dameshek, a personal remembrance. Blood. 1970; 35:4–5.
3. Turk W. Beitrage zur kenntnis des symptomenbildes polyzythamie mit milztumor und zyanose. Wiener Medizinische Wochenschrift. 1904; 17:153–160, 189–193.
4. Weber FP, Watson JH. Chronic polycythemia with enlarged spleen, probably a disease of the bone marrow. Trans Clin Soc. 1904; 37:115.
5. Parkes-Weber F. Polycythemia, erythrocytosis and erythraemia. QJM. 1908; 2:85–134.
6. Vaughan JM, Harrison CV. Leuco-erythrobalstic anaemia and myelosclerosis. J Pathol Bacteriol. 1939; 48:339–352.
7. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953; 171:737–738

8. Tjio JH, Levan A The chromosome number of man. Hereditas. 1956; 42:1–6.
9. Yoshida T. The Yoshida sarcoma, an ascites tumor. Jpn J Cancer Res. 1949; 40:1–21.
10. Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. 1960; 20:462–466.
11. Nowell PC. Progress with chronic myelogenous leukemia: a personal perspective over four decades. Annu Rev Med. 2002; 53:1–13.
12. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Science. 1960; 132:1497.
13. Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Gustav Fischer, Jena 1914.
14. Beutler E, Yeh M, Fairbanks VF. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. Proc Natl Acad Sci USA. 1962; 48:9–16
15. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculusL.). Nature. 1961; 190:372–373.
16. Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. Science. 1965; 150:67–69.
17. Fialkow PJ, Gartler SM, Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. Proc Natl Acad Sci USA. 1967; 58:1468–1471.
18. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med. 1976; 295:913–916.
19. Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood. 1978; 51:189–194.
20. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood. 1981; 58:916–919.
21. Drets ME, Shaw MW. Specific banding patterns of human chromosomes.Proc Natl Acad Sci USA. 1971;68:2073-2077.
22. Caspersson T, Gahrton G, Lindsten J, Zech L. Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. Exp Cell Res. 1970; 63:238–240
23. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973; 243:290–293
25. Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. Cancer Res. 1970; 30:2213–2222.
26. Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR, et al. Chromosomal localization of human cellular homologues of two viral oncogenes. Nature. 1982; 299:747–749.
27. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature. 1982; 300:765–767.
28. Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. Nature. 1985; 315:758–761.
29. Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, Witte ON, Baltimore D. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. Science. 1986; 233:212–214.
30. Elefanty AG, Hariharan IK, Cory S. bcr–abl, the hallmark of chronic myeloid leukaemia in man, induces multiple haemopoietic neoplasms in mice. EMBO J. 1990; 9:1069–1078
31. Lissauer H. Zwei Falle von Leucaemie. Berl Klin Wochenschr. 1865; 2:403–404.
32. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman›s The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1649-1672.
33. Senn N. Case of splenomedullary leukaemia successfully treated by the use of the Rontgen ray. Med Rec. 1903; 64:281–282.
34. Forkner CE, Scott TFM. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. JAMA. 1931; 97:3–5.
35. Hueper WC, Russell M. Some immunological aspects of leukemia. Arch Intern Med. 1932; 49:113–122.
36. Kalapos I. Die Wirkung des Benzols bei der Leukamie. Klin Wochenschr. 1935; 14:864–867.
37. Lawrence JH. Nuclear physics and therapy: preliminary report on a new method for the treatment of leukemia and polycythemia vera. Radiology. 1940; 35:51–60.
38. Hawkins JA, Murphy JB. Exp Med. 1925; 7:42, 609.
39. Haddow A, Sexton WA. Nature. 1946; 157:500.
40. Cooper T, Watkins CH. Ethyl carbamate (urethane) in the treatment of chronic myelocytic leukemia; results of a three-year study. Med Clin North Am. 1950; 34:1205–1215.
41. Smith NJ, Rosellos S, Shay H. Effect of triethylene thiophosphoramide in treatment of leukemia and certain lymphomas in infants and children. J Pediat. 1955; 46:493. 505.
42. Galton DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. Lancet. 1953; 264:208–213.
43. Blackburn EK, King GM, Swan HT. Myleran in treatment of chronic myeloid leukaemia. Br J Med. 1956; 14:835-837.
44. Kennedy BJ, Yarbro JW. Metabolic and therapeutic effects of hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. Trans Assoc Am Physicians. 1965; 78:391–399.
45. Buckner D, Graw RG Jr, Eisel RJ, Henderson ES, Perry S. Leukapheresis by continuous flow centrifugation (CFC) in patients with chronic myelocytic leukemia (CML). Blood. 1969; 33:353–369.
46. Cutting HO. The effect of splenectomy in chronic granulocytic leukemia. Report of a case. Arch Intern Med. 1967; 120: 356–360.
47. Tura S, Baccarani M, Mandelli F, et al. Splenectomy in early chronic myeloid leukaemia: preliminary report on 37 cases. Haematologica. 1974; 59:428–439.
48. Baker M, Taub R, Carter W, et al, and the Toronto Leukemia Study Group. Immunotherapy for Chronic Myelogenous Leukemia: Survival is not Affected by Treatment in the Stable Phase1 Cancer Research. 1984; 44:383-385.

49. Cunningham I, Gee T, Dowling M, Chaganti R, Bailey R, Hopfan S et al. Results of treatment of Ph'+ chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L-5 protocol). Blood. 1979; 53:375–395.
50. Kantarjian HM, Vellekoop L, McCredie KB, et al. Intensive combination chemotherapy (ROAP 10) and splenectomy in the management of chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1985; 3:192–200.
51. Mughal T, Hoyle C, Goldman JM. Autografting for patients with chronic myeloid leukemia – The Hammersmith experience. Stem cells. 1993; 11(Suppl 3):20–22.
52. Hoyle C, Gray R, Goldman J on behalf of the Hammersmith BMT team. Autografting for patients with CML in chronic phase – an update. Brit J Haematol. 1994; 86:76–81.
53. de Fabritiis P, Amadori S, Calabretta B, Mandelli F: Elimination of clonogenic Philadelphia-positive cells using BCR-ABL antisense oligonucleotides. Bone Marrow Transplant. 1993; 12:261–265.
54. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman J. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. Blood. 1983; 62:689–692.
55. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukaemia. N Eng J Med. 1986; 314:1065–1069.
56. Talpaz M, Kantarjian HM, Kurzrock R et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetics responses in chronic myelogenous leukemia. Ann Intern Med. 1991; 114:532–538.
57. The Italian Cooperative study group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukaemia. N Engl J Med. 1994; 330:820–825.
58. Ozer H, George SL, Schiffer CA, et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukaemia: effect on remission duration and survival: Cancer and Leukemia Group B Study 8583. Blood. 1993; 82:2975–2984.