

---

# ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

---

**ΑΘ. ΖΩΜΑΣ**

**Δ' ΠΑΝ.ΠΑΘ.ΚΛΙΝΙΚΗ**

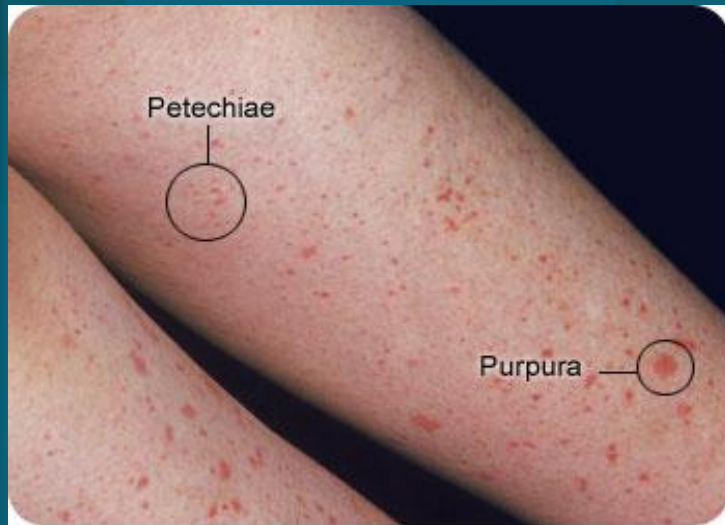


# Τι είναι Λευχαιμία;

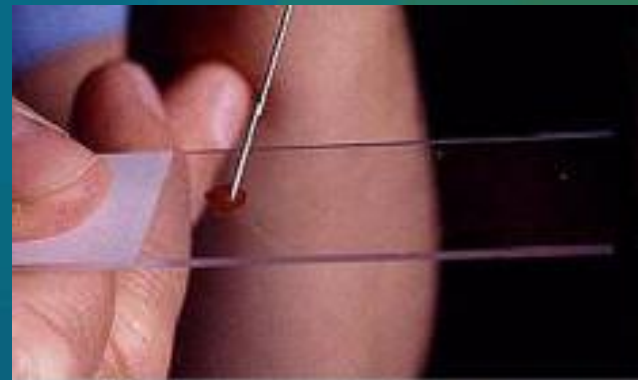
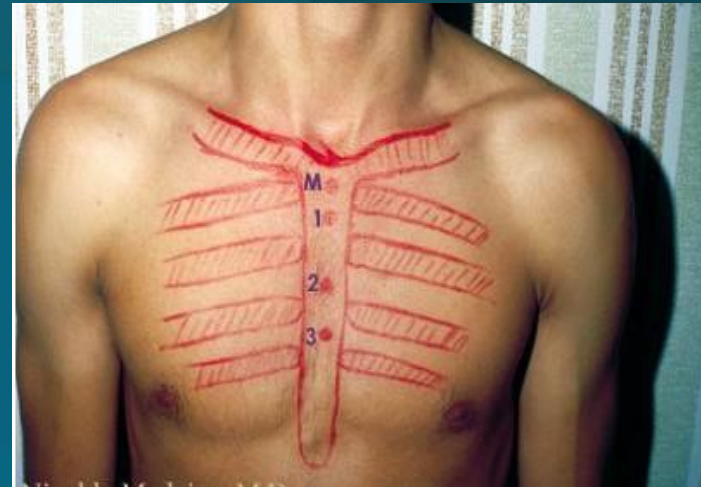
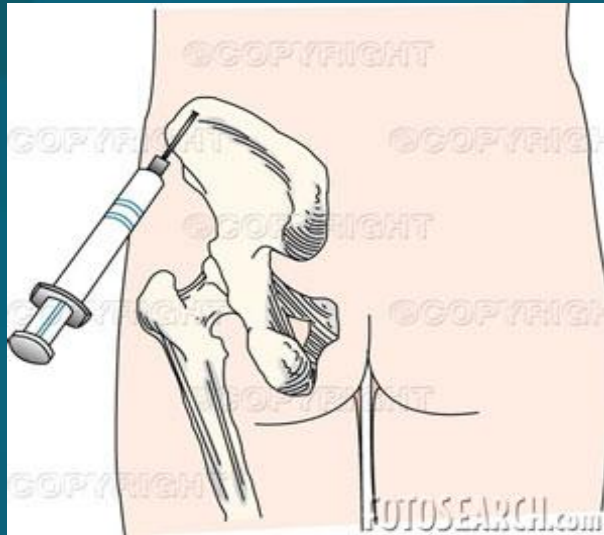
Πρόκειται για αιματολογική νεοπλασία που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολ/σμό κυττάρων της Μυελικής ή της Λεμφικής σειράς στον Μυελό των οστών, στο αίμα και τα διάφορα όργανα και την συνεπαγόμενη απώθηση / κατάλυση της φυσιολογικής Αιμοποίησης.

**Φορτίο λευχαιμ. κυττάρων στην διάγνωση ΟΛ:  $10^{12-13}$**

# Χαμηλά Αιμοπετάλια και Αιμορραγική Διάθεση

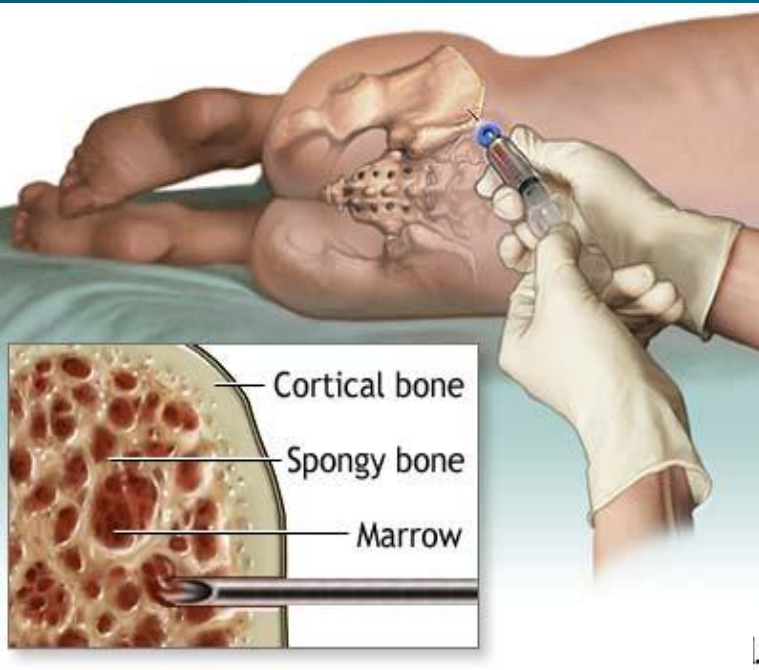


# Τεχνική Μυελογράμματος

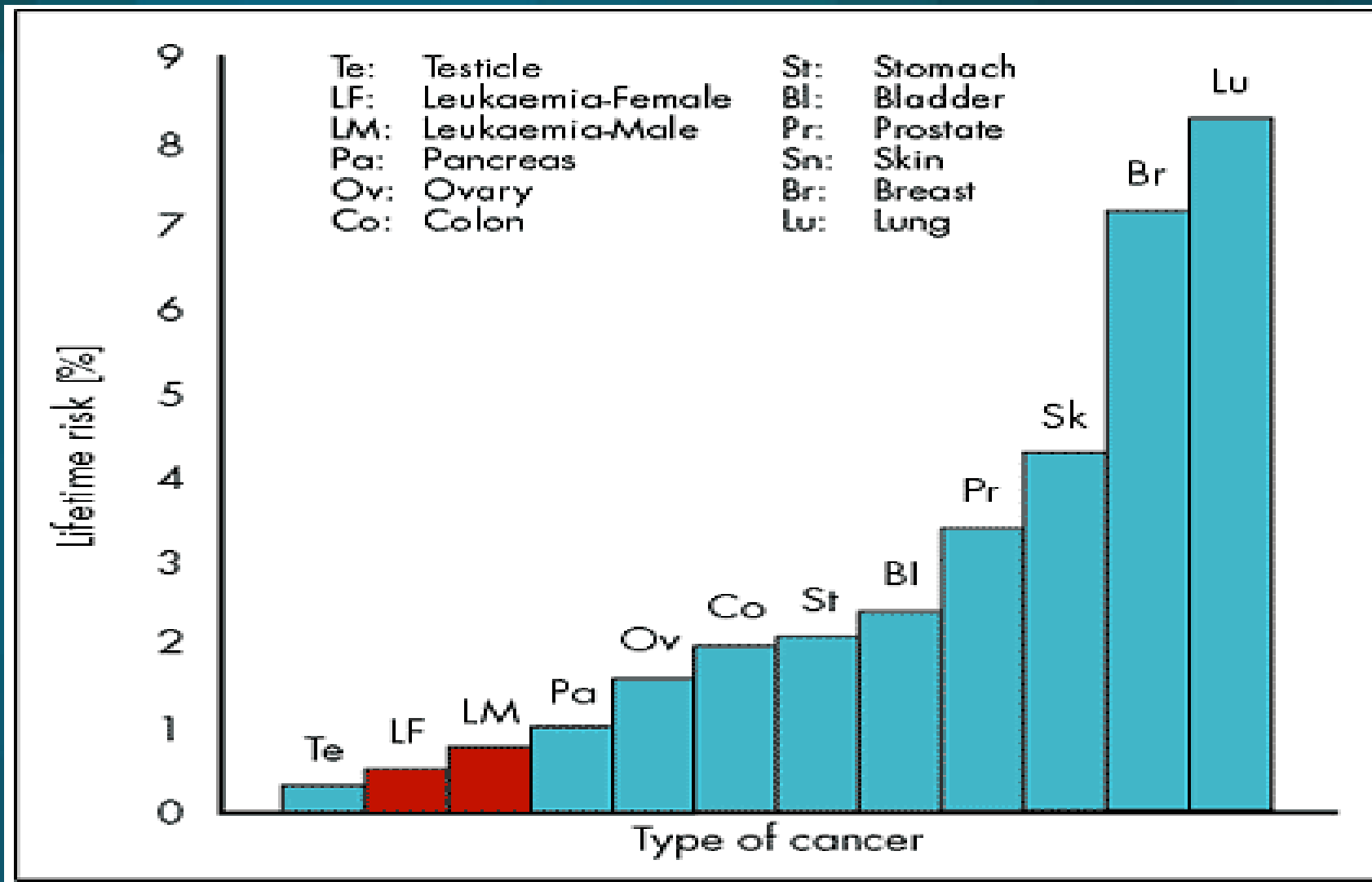


# Λευχαιμία = Λευκός + αίμα

- Αλευχαιμική Μορφή (10%)
- Β΄ παθές Απλαστικό Σύνδρομο (συνήθως επι ΟΛΛ)



# Συχνότητα Λευχαιμίας σε σχέση με άλλα Νεοπλασματικά Νοσήματα



# Κατάταξη Λευχαιμιών

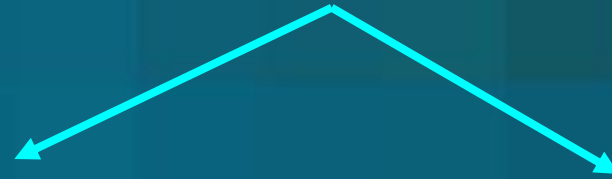
## Οξείες

- Άωρα κύτταρα (βλάστες)
- Εντονα συμπτώματα
- ταχεία εισβολή
- ταχεία εξέλιξη (χωρίς θεραπεία θάνατος σε ημέρες/εβδομάδες)

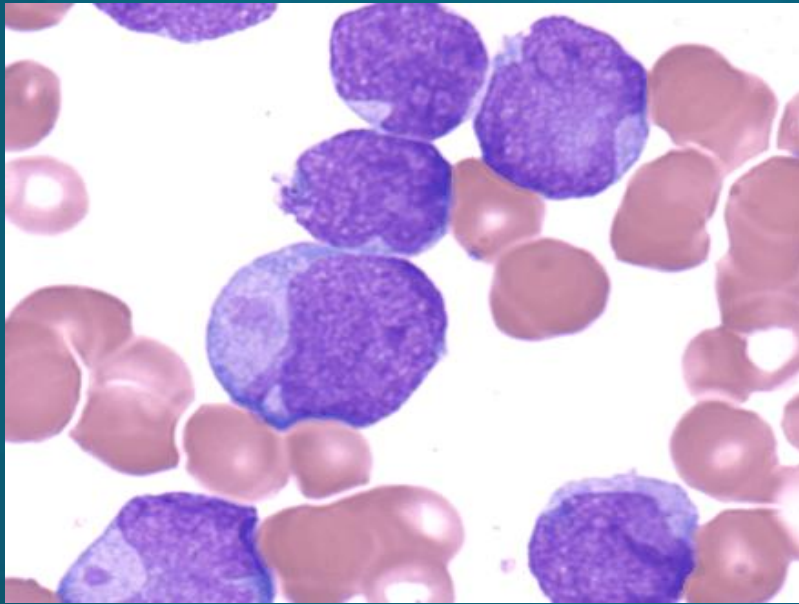
## Χρόνιες

- Ωριμα κύτταρα (μυελικά ή λεμφικά)
- Λιγότερο θορυβώδη συμπτώματα
- βραδεία εισβολή
- βραδεία εξέλιξη (χωρίς θεραπεία θάνατος σε μήνες/έτη)

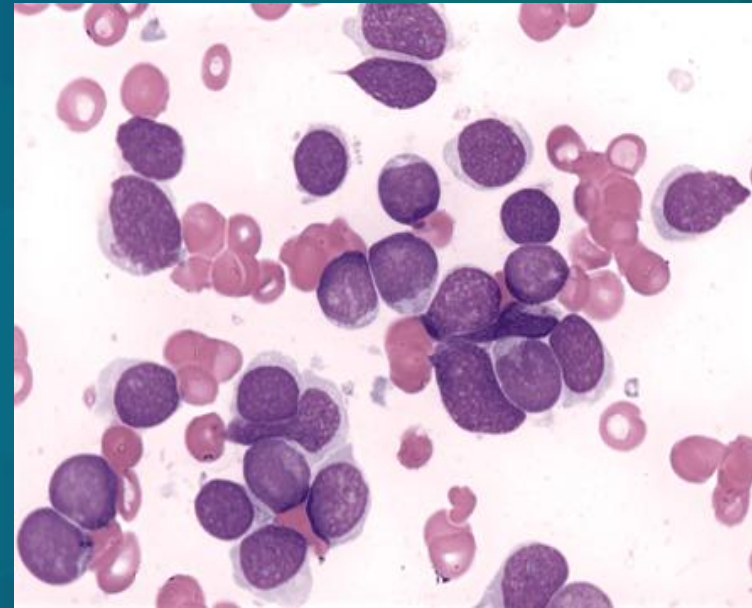
# Κατάταξις Οξέων Λευχαιμιών



**Οξεία Μυελογενής**

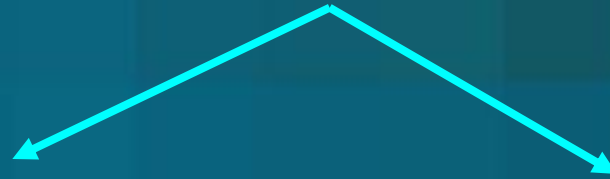


**Οξεία Λεμφοβλαστική**

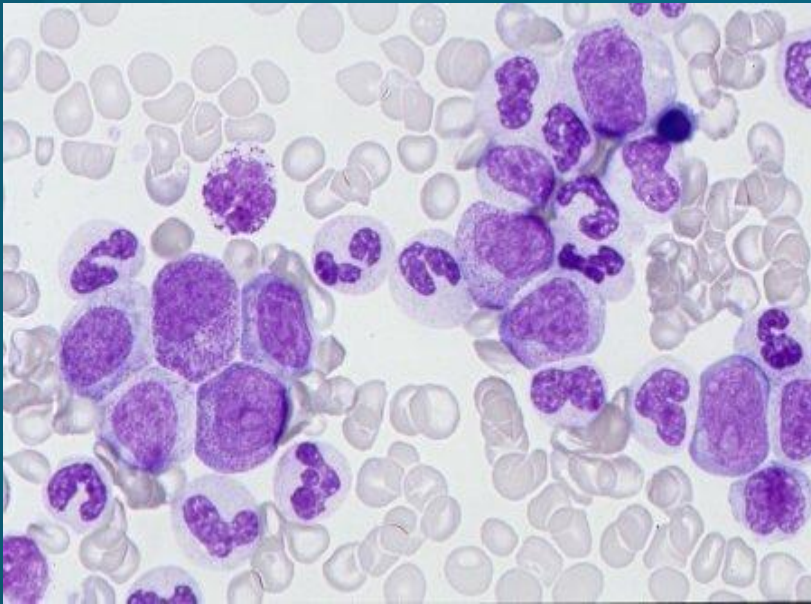




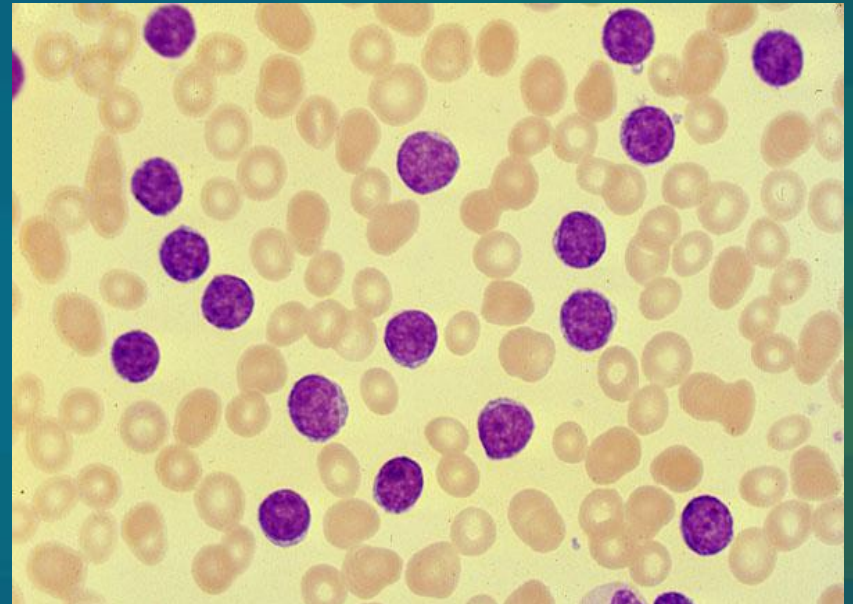
# Κατάταξις Χρονίων Λευχαιμιών



**Χρόνια Μυελογενής**



**Χρόνια Λεμφική**



# Συχνότητα Αιματολογικών Νεοπλασιών στις Η.Π.Α

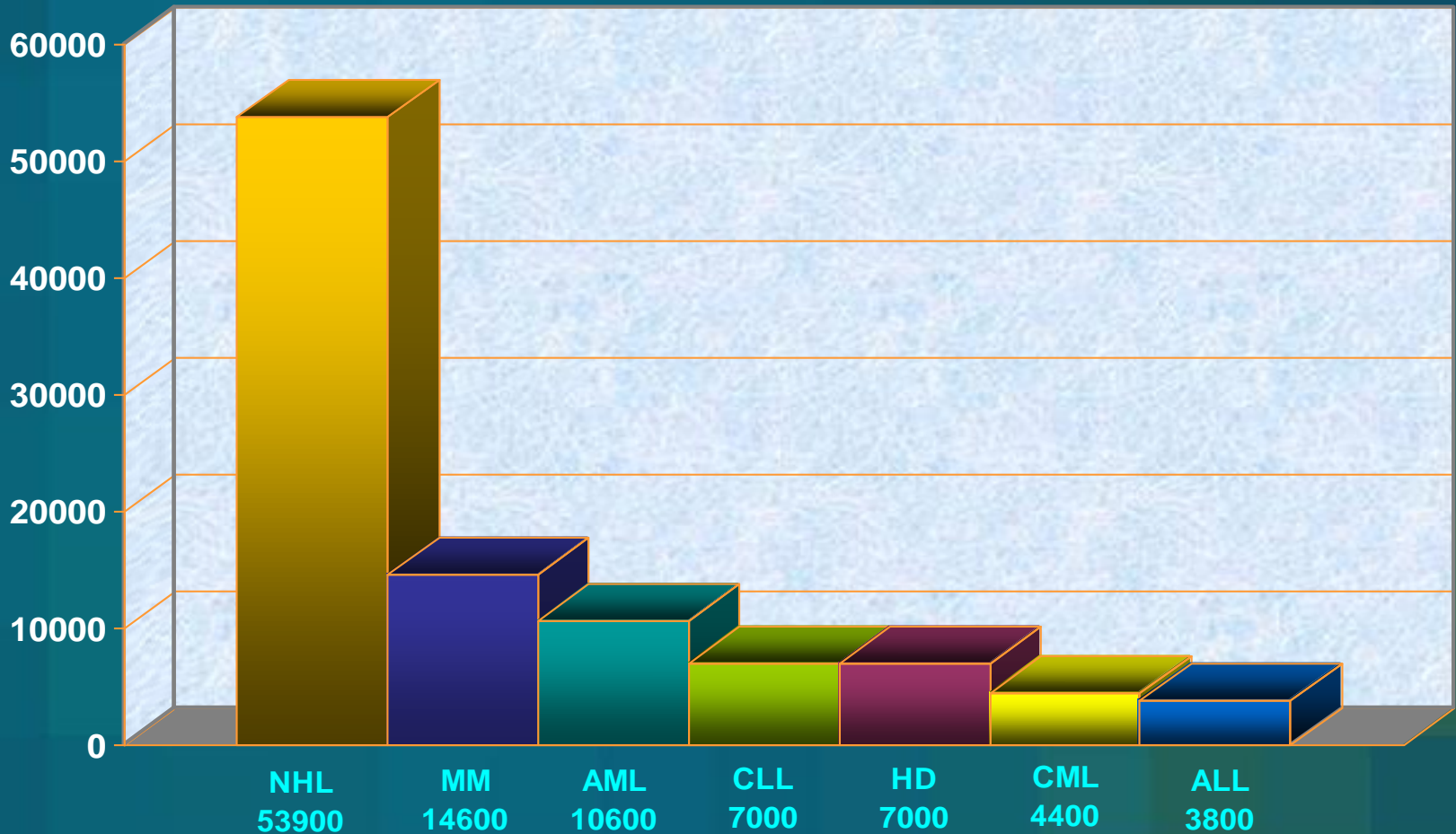
<u>Τύπος Λευχαιμίας</u>	<u>Συχνότητας/ 100,000*</u>
<u>Σύνολο</u>	<u>11.9</u>
ΧΜΛ	1.6
ΧΛΛ	3.4
ΟΜΛ	3.9
ΟΛΛ	1.4

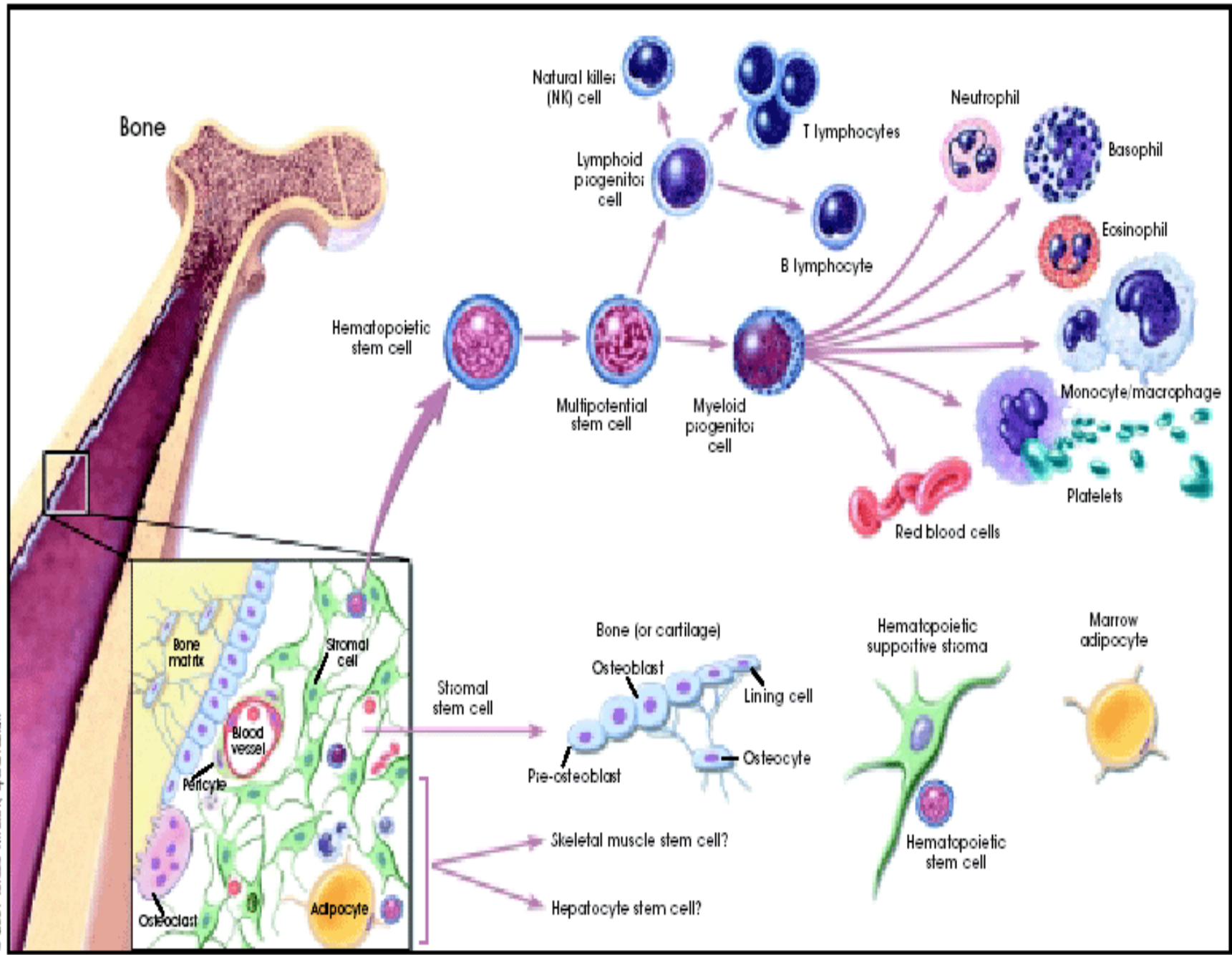
\*2000.

National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2000.

# Επίπτώσεις Αιματολογικών Νεοπλασιών

Estimated U.S. new Cases for 2002





© 2001 Terese Winslow, Lydia Kibuk

Figure 4.3. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

# Χαρακτηριστικά & Ιδιότητες Αιμοποιητικών κυττάρων



# Λευχαιογένεση

## Συμβατική Θεωρία Καρκινογένεσης

Γονίδια

Περιβάλλον

Δίαιτα



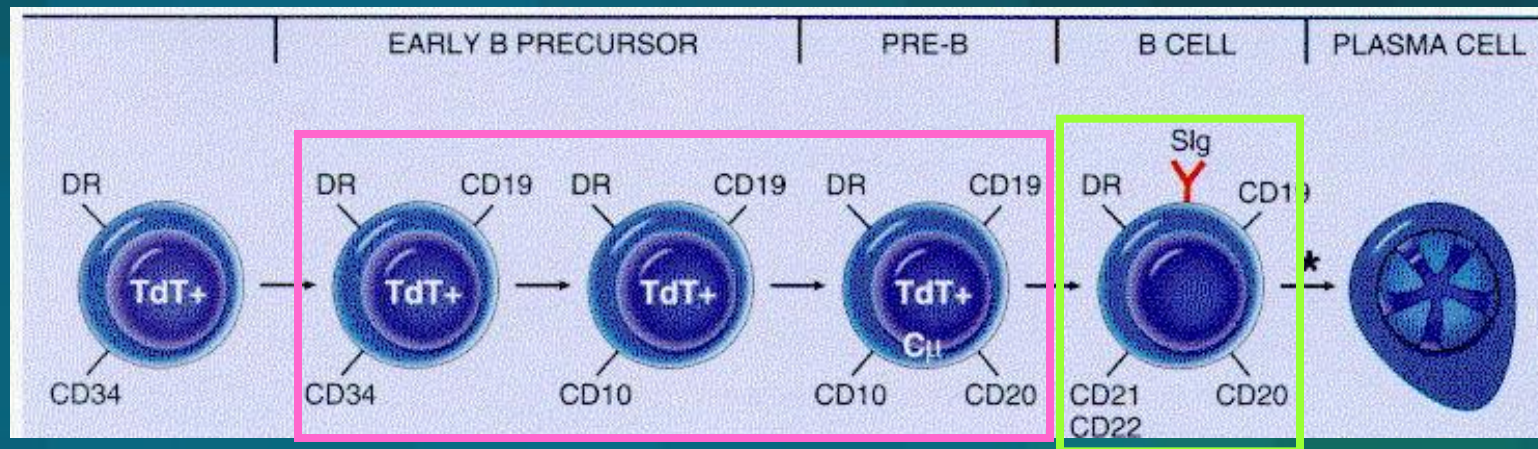
Καρκίνος  
(ή όχι)

# Αίτια & Προδιαθεσικοί Παράγοντες Λευχαιμιών

<b>ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΑ</b>	Αλκυλιούντες Παράγοντες, Αναστολείς Τοποισομεράσης II,
<b>ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ</b>	Συνδρ. Down, Συνδρ. Bloom, συνδρ. Fanconi, Νευροινωμάτωση 1, Συνδρ. Kostmann
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b>	
<b>ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b>	Μυελοδυσπλασία, Μυελουπερπλαστικά, Παροξ.Νυκτ. Αιμοσφαιρινουρία, Απλαστική Αναιμία
<b>ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ</b>	Ακτινοβολία, Βενζένιο

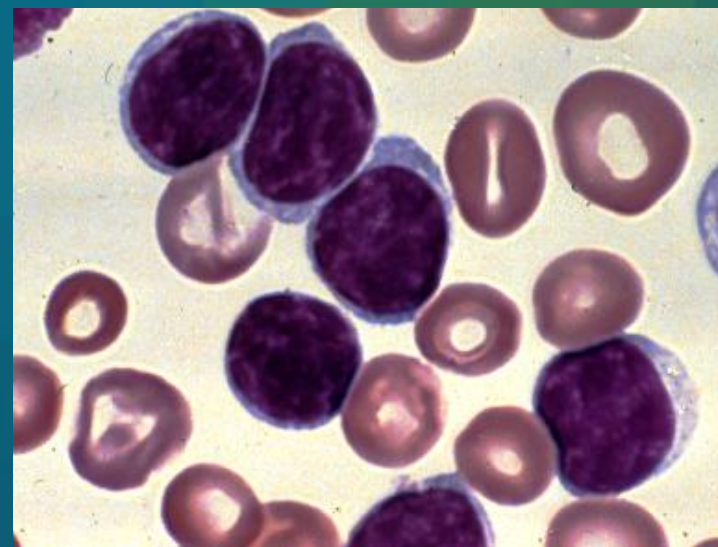
# Οντογένεση-Ωρίμανση Β Λεμφοκυττάρων

## Μορφολογία / Ανοσοφαινότυπος / Μοριακές Μελέτες



“Βλάστες”

“Ωριμα” Β-Λεμφοκύτταρα





# Συνθήκες Αντιμετώπισης και Θεραπείας Οξέων Λευχαιμιών

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

- Συνιστάται η αντιμετώπιση απο πολυπρόσωπο team
- Το κέντρο θα πρέπει να νοσηλεύει τουλάχιστον 5 περιστατικά κατ'έτος
- Για νέους <50 ετών προτιμώνται μεγάλες μονάδες που διαθέτουν ενσωματωμένα τμήματα Μεταμόσχευσης
- Η θεραπεία της ΟΛ σε μεγάλες μονάδες δεν προσφέρει αναγκαστικά καλύτερα αποτελέσματα, είναι όμως πιο cost-effective αλλά και διαταράσσει περισσότερο κοινωνικά



# Κλινική Εικόνα Οξείας Λευχαιμίας

- Μη-ειδικά συμπτώματα αναιμίας (καταβολή, κόπωση, αδιαθεσία, υπνηλία, δύσπνοια, κεφαλαλγία)
- Αιμορραγική διάθεση (δέρμα, βλεννογόνοι, επίσταξη, ούρα)
- Χαμηλή πυρετ.κίνηση, οστικά άλγη



- Μηνιγγίτις
- Διήθηση Ούλων
- Εξάνθημα απο διήθηση
- Λοίμωξη (βακτηριακή-Ερπητική)
- Σπληνομεγαλία ή μικρή Λεμφαδενοπάθεια
- Λευκόσταση
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χλώρωμα



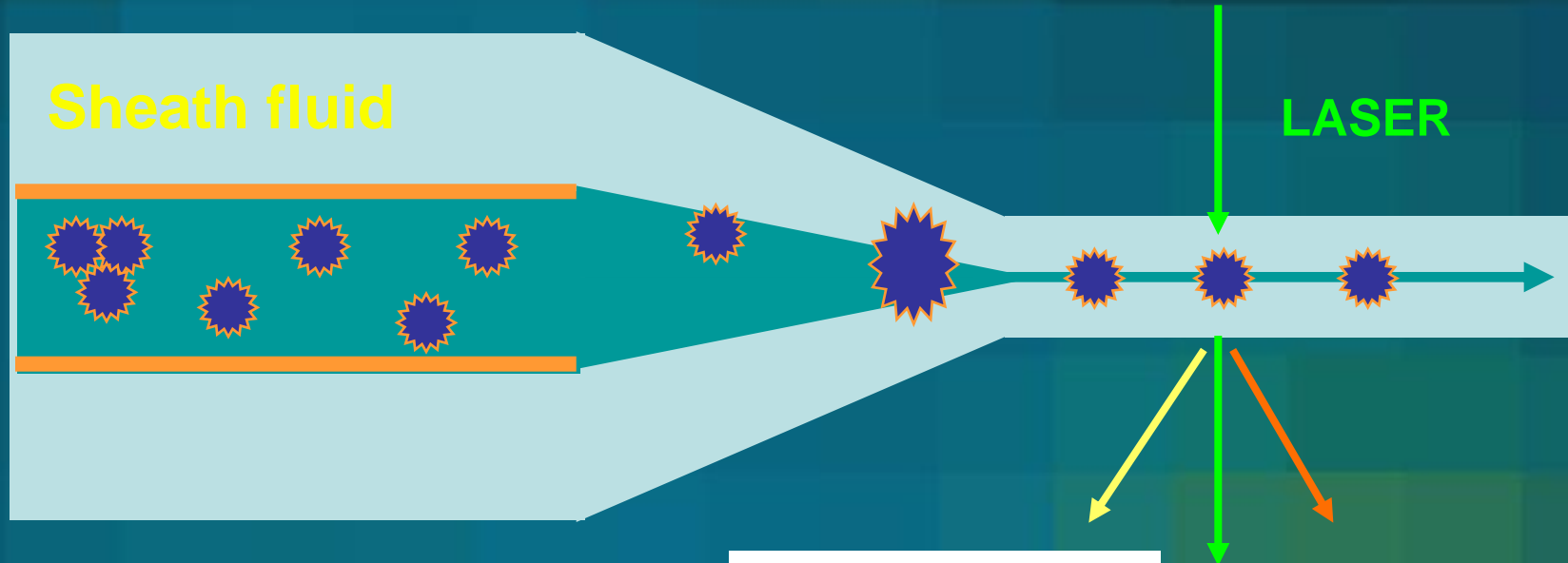
# Διάγνωση & Τυποποίηση ΟΛ

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

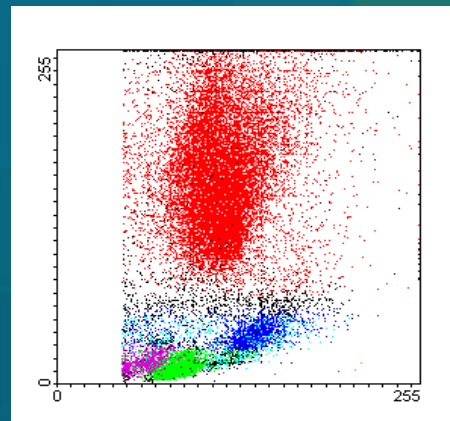
- Επίχρισμα ΠΑ και Μυελόγραμμα
- Κυτταροχημεία (μπορεί να παραληφθεί επι Κυτταρομετρίας Ρ)
- Ανοσοφαινότυπος Βλαστών με Κυτταρομετρία Ροής (minimum 2 χρωμάτων – ιδανικά 4 χρώμ.)
- Καρυότυπος (minimum 20 μεταφάσεις)
- Μοριακός έλεγχος με RT-PCR ή FISH για συγκεκριμένες μεταλλάξεις και μοριακές αλλοιώσεις



# Η Κυτταρομετρία Ροής στην ανοσολογική ταυτοποίηση των παθολογικών κυττάρων



Side scatter



Forward scatter

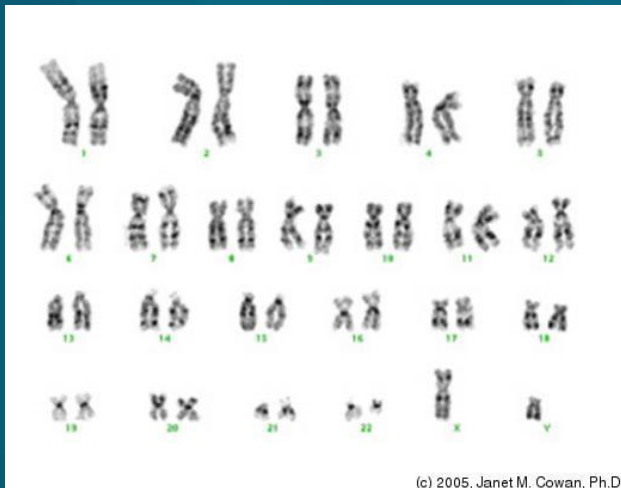
# Ανοσολογική ταξινόμηση ΟΛ κατά EGIL (European Group for the Immunological Classif. of Leukemias)

Scoring points	Lineages		
	<i>B lymphoid</i>	<i>T lymphoid</i>	<i>Myeloid</i>
2	CD79a (mb-1) CD22 cyt IgM	CD3 anti-TCR $\alpha/\beta$ anti-TCR $\gamma/\delta$	anti-MPO*
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117(c-kit) CD13 CD33 CD65s
0.5	TdT CD24	TdT CD7	CD14 CD15 CD64

*Biphenotypic acute leukemia is defined when the score from two separate lineages is greater than 2; \*MPO (myeloperoxidase) demonstrated by cytochemical or immunologic methods.*

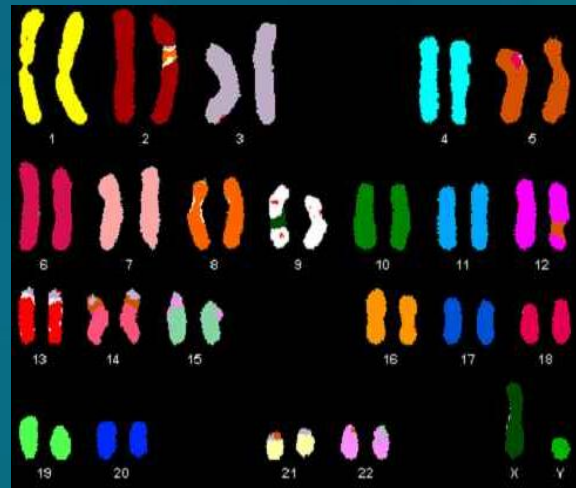
- M0
- Οξεία Μεγακαρυοβλαστική
- Οξεία Ερυθρολευχαιμία
- ? Μονοκυτταρικές Λευχαιμίες

# Χρωμοσωμική Ανάλυση (Καρυότυπος) Λευχαιμικών κυττάρων -Τεχνικές

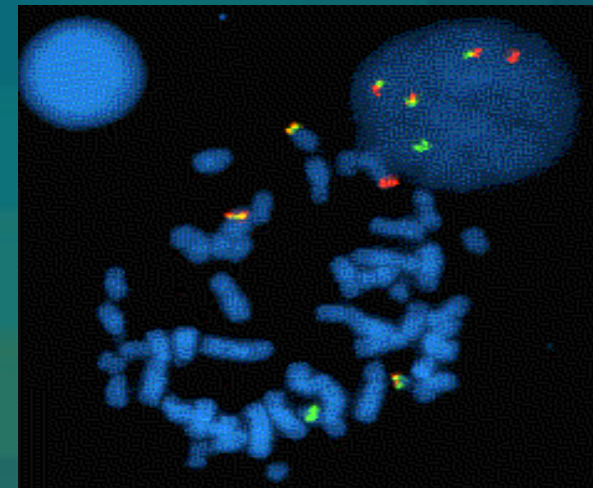


(c) 2005, Janet M. Cowan, Ph.D.

G-Banding

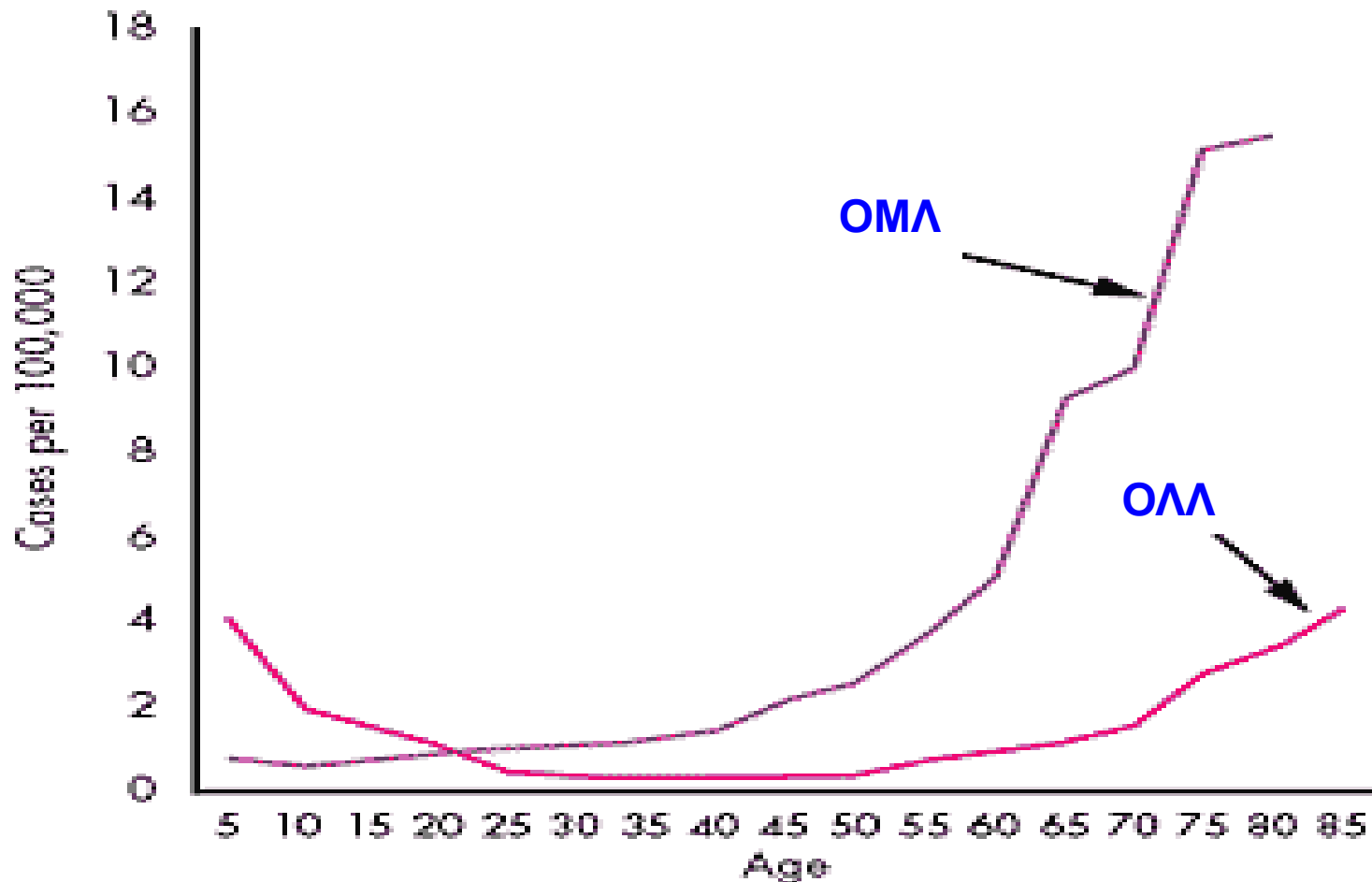


Chromosome  
Painting



Interphase FISH  
Metaphase FISH  
Painting

# Επίπτωση των τύπων Οξείας Λευχαιμίας σε σχέση με την ηλικία



# Επιδημιολογία ΟΛΛ

- Η ΟΛΛ αποτελεί κύρια παιδική ασθένεια και εμφανίζεται με κορυφή το 3<sup>ο</sup> -5<sup>ο</sup> έτος
- Η συχνότερη νεοπλασία στα παιδιά
- Σε μονογενείς διδύμους η εμφάνιση παιδικής ΟΛΛ σχετίζεται με 20-25% κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ τα επόμενα 2 έτη στο άλλο παιδί
- Υψηλότερη επίπτωση: Costa Rica  
Χαμηλότερη επίπτωση: Νιγηρία, Βομβάη Ινδίας  
< 15 έτη : 26-32 περιστατικά/10<sup>6</sup>/έτος **έναντι** 5 περιστατικών/10<sup>6</sup>/έτος ΟΜΛ





# Σπανιότερες Εικόνες Οξείας Λευχαιμίας



Υπερτροφία Ούλων



Σπληνική Διόγκωση

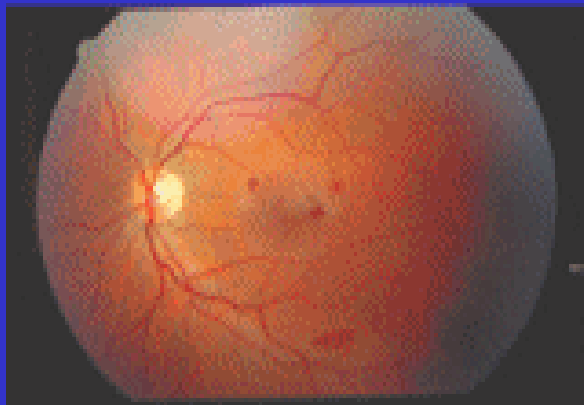
# Αιμορραγικές εκδηλώσεις στην Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία



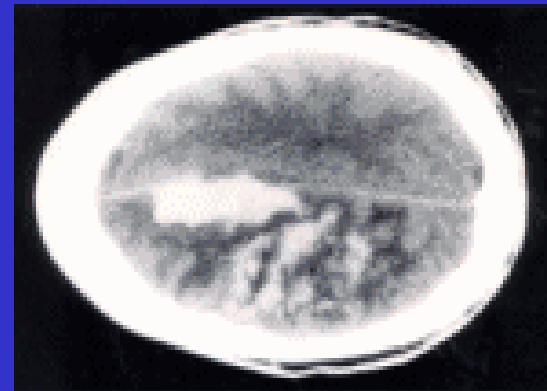
Oral mucosal bleeding



Subcutaneous bleeding



Retinal hemorrhages



Intracerebral hemorrhage

# Υπότυποι ΟΜΛ κατά FAB

(Με βάση την Μορφολογία και Κυτταροχημεία)

TYPE	FAB	FEATURE
Acute Myeloid Leukemia with No Differentiation	AML-M0	MPO Neg
Acute Myeloid Leukemia with minimal Maturation	AML-M1	Blasts >90%
Acute Myeloid Leukemia with Maturation	AML-M2	Blasts ≤89%, Auer Rods Chloromas
Acute Promyelocytic Leukemia	AML-M3	Atypical Promyelocytes
Acute MyeloMonocytic Leukemia	AML-M4, M4Eo	BM Monocytes ≥20% Blood Monocytes ≥5.000
Acute Monoblastic Leukemia	AML-M5	BM Monoblasts ≥80%
Acute Erythroleukemia	AML-M6	Erythroblasts ≥50% and Blasts ≥20%
Acute Megakaryoblastic leukemia	AML-M7	Megakaryoblasts ≥20%

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ Οξέων Λευχαιμιών

Χημειοθεραπεία  
Για επίτευξη Υφέσης

Υποστηρικτική αγωγή



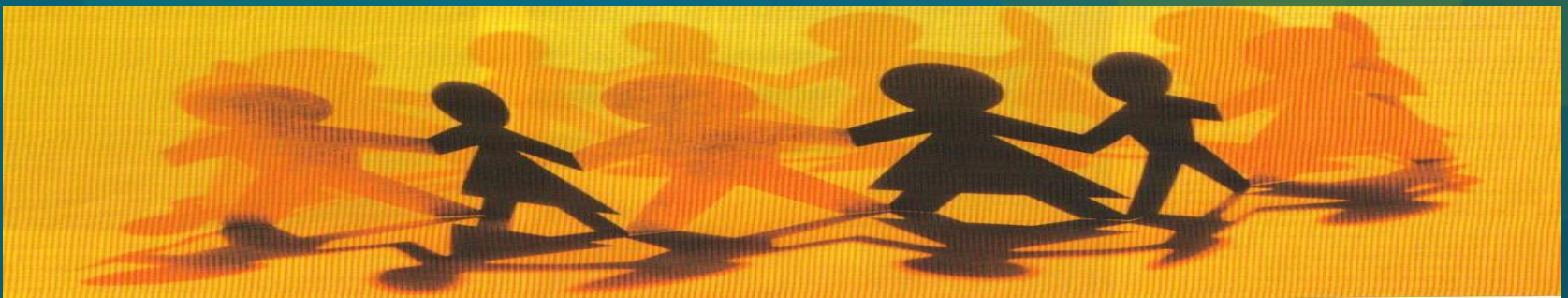
Before Illness

After Diagnosis



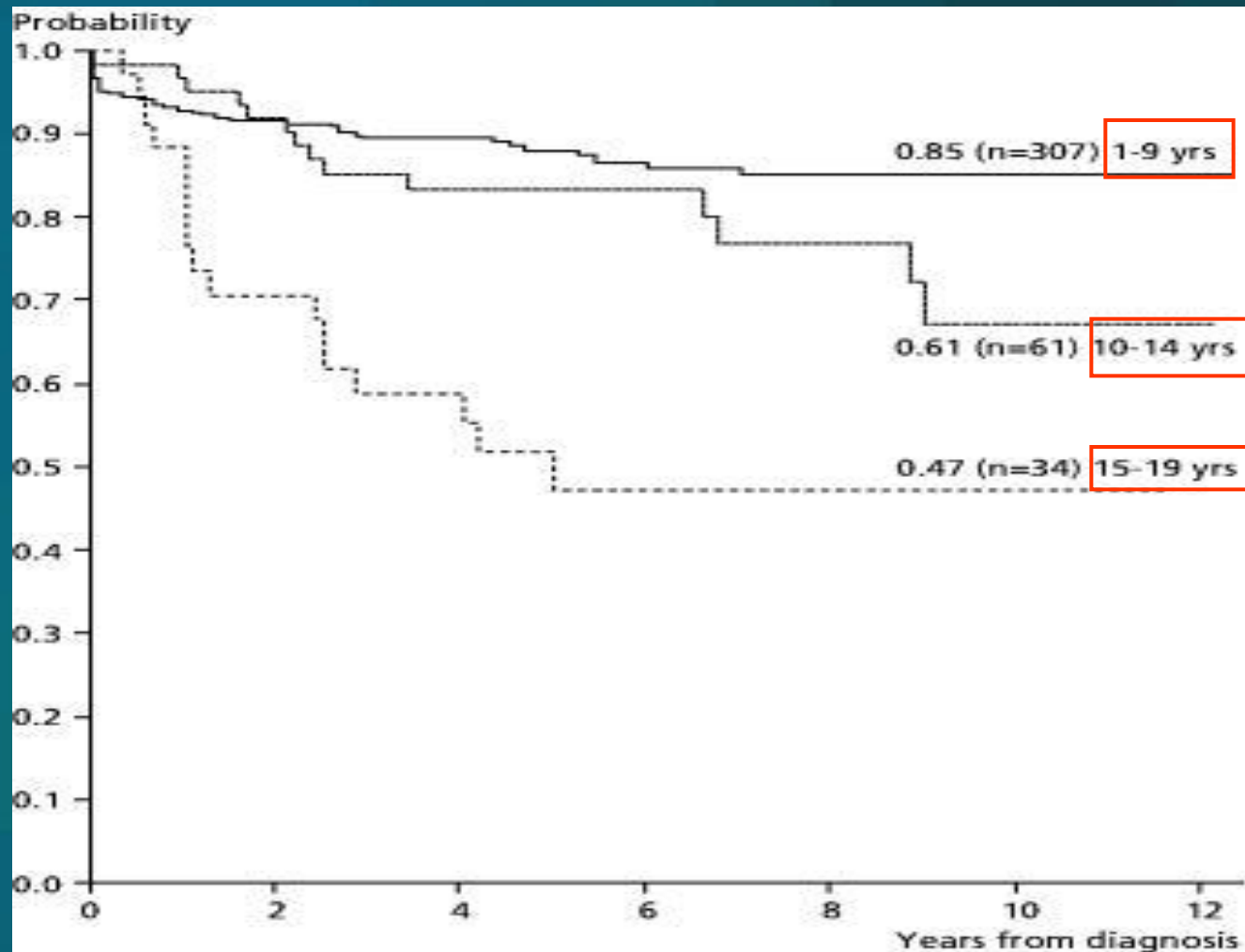
# ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΟΛ

- Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος  
[ακτινοβόληση, λευκαφαίρεση, CMV(-)]
- Πρόληψη/θεραπεία Συνδρόμου Λύσης Ογκου
- Αντιμετώπιση Υπερλευκοκυττάρωσης ( $Wbc \geq 100.000$ ) /  
Συνδρόμου Υπεργλοιότητας
- Πρόληψη /Θεραπεία λοιμώξεων
- Τακτικός Πηξιολογικός έλεγχος
- Ψυχολογική & Κοινωνική Υποστήριξη



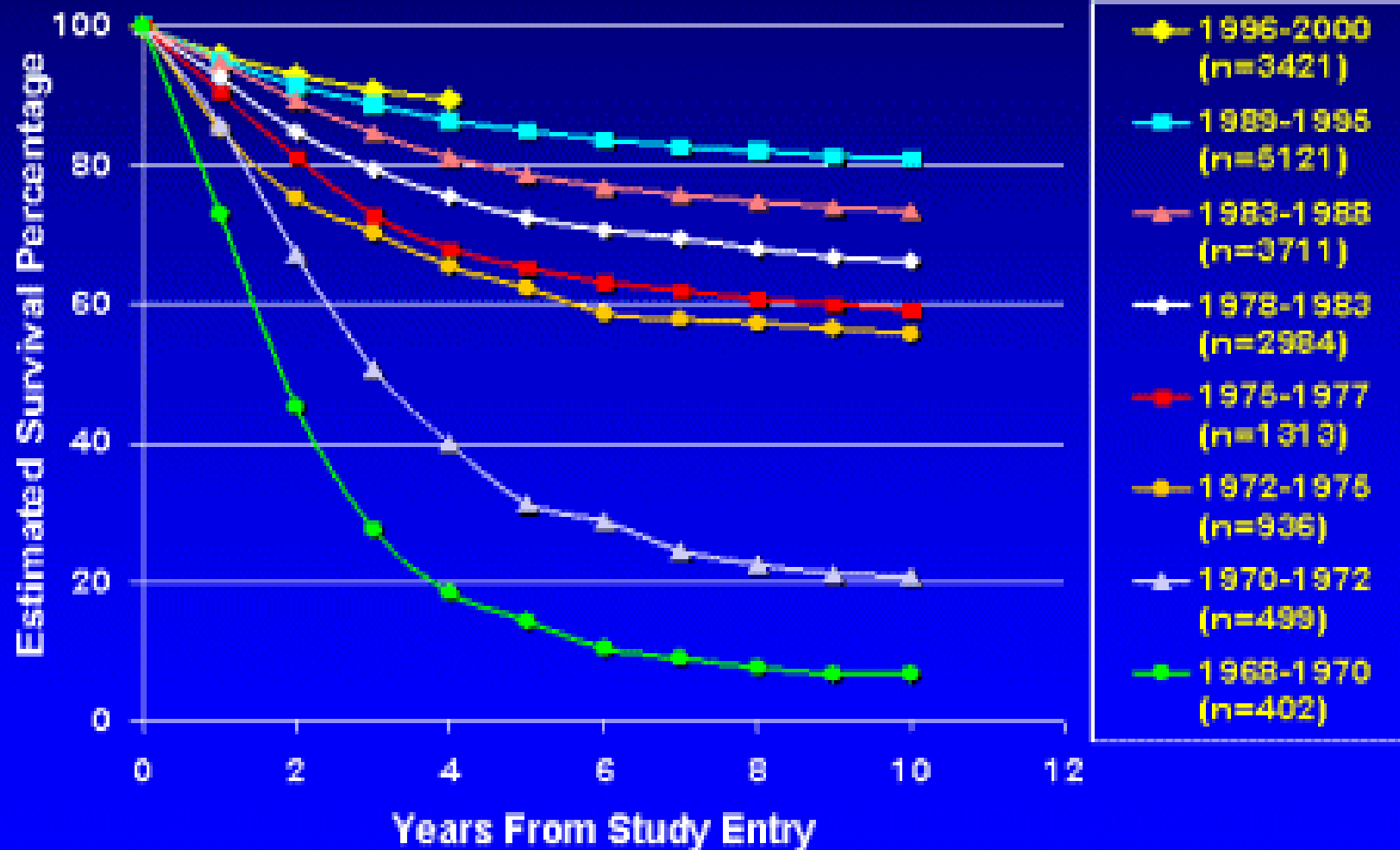


# Επιβίωση ασθενών με ΟΛΛ: Επίδραση ηλικίας



**Figure 2.** Overall survival for all Danish patients 1-19 years of age with acute lymphoblastic leukemia.

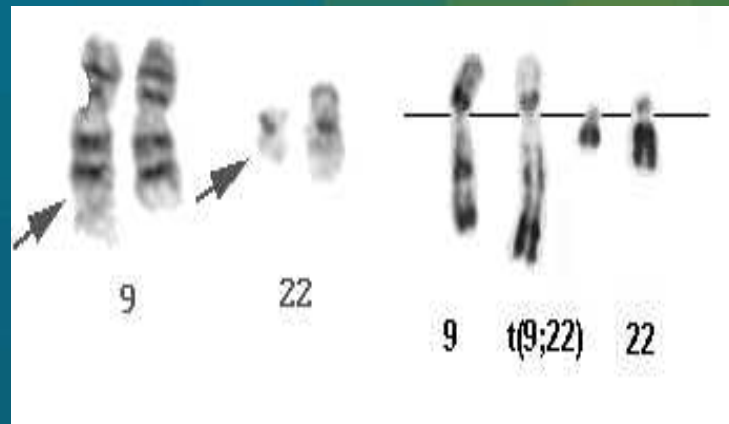
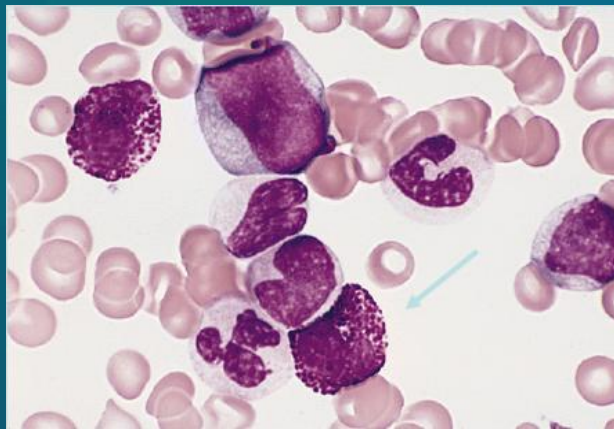
# Επιβίωση παιδικής ΟΛΛ σε σχέση με χρόνο έναρξης θεραπείας





# Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

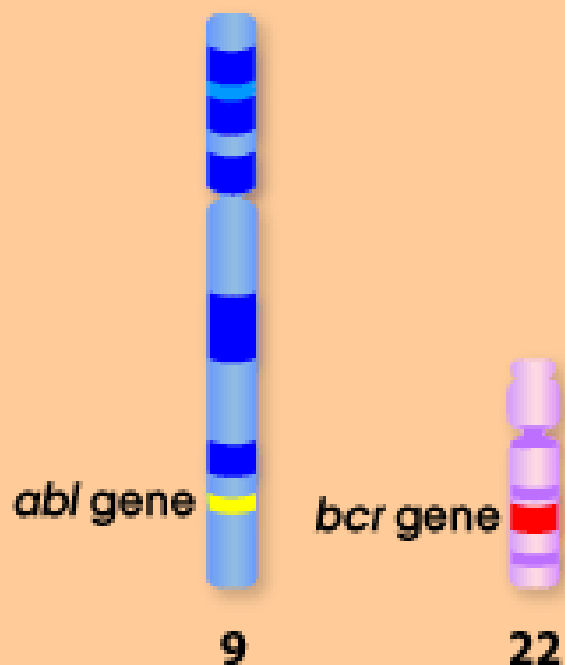
- Προσβάλλει ενήλικες 25-60 ετών με κορυφή 40-50 έτη
- Εκπροσωπεί το 15-20% όλων των λευχαιμιών
- Υψηλά λευκοκύτταρα στο αίμα και μυελό  
(πολυμορφοπύρρηνα, εωσινόφιλα, βασεόφιλα, Αιμοπετάλια)
- Υπαρξη χαρακτηριστικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας  
(Φιλαδέλφεια χρωμόσωμα)
- Μόνον η Μεταμόσχευση επιτρέπει την ίαση



# Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία και Φιλαδέλφεια Χρωμόσωμα

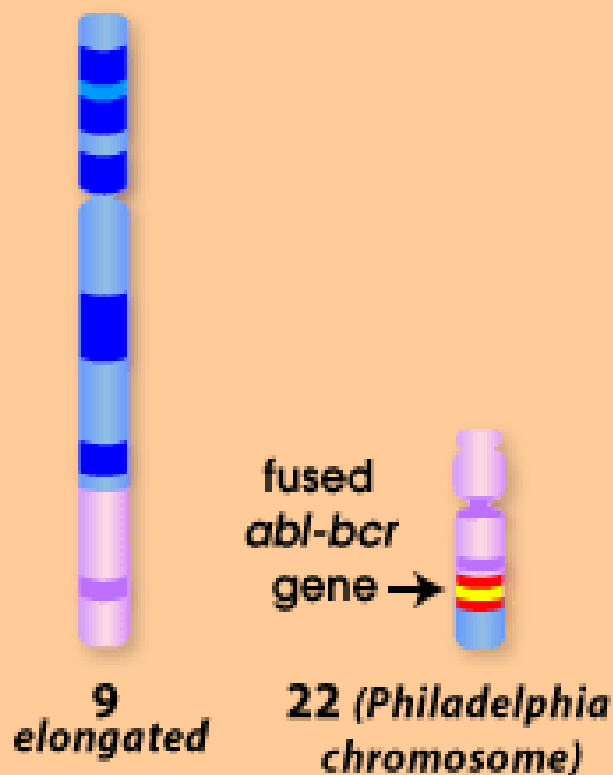
The Philadelphia Chromosome and Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

Normal Chromosomes



Trans...  
←  
→  
...location


Translocated Chromosomes



The translocated *abl* gene inserts into the *bcr* gene. The two genes fuse. The altered *abl* gene functions improperly, resulting in CML.

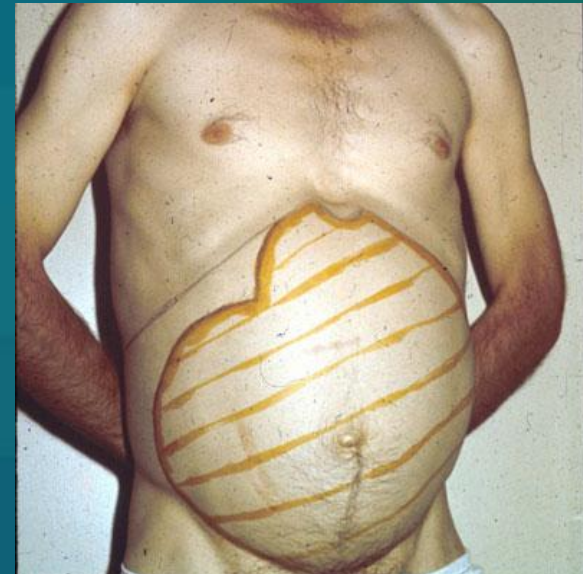
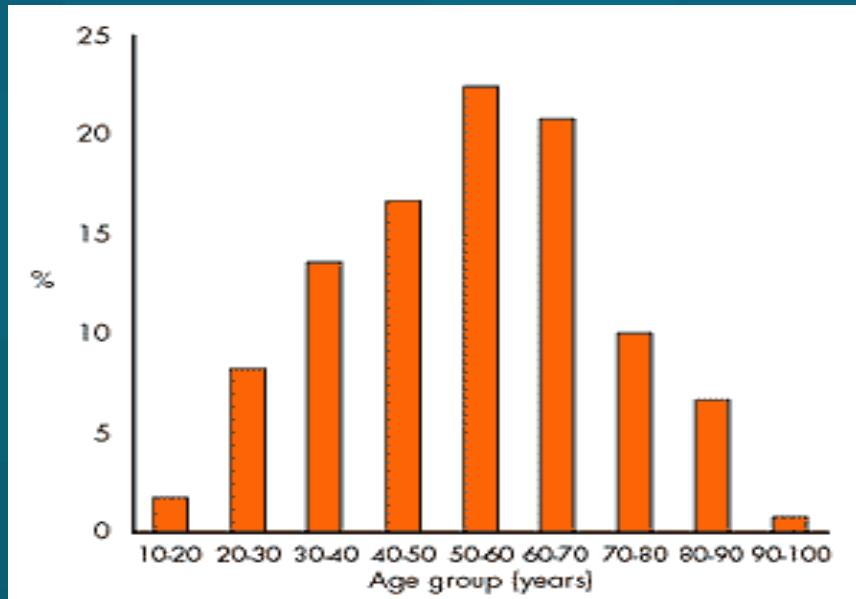
# Κλινική Πορεία: Φάσεις της ΧΜΛ

Χρόνια Φάση	Προχωρημένες Φάσεις ΧΜΛ	
	Επιταχυνόμενη	Βλαστική Φάση (κρίση)
Μέση Επιβίωση & Σταθεροποίηση 4–6 έτη	Μέση Επιβίωση έως 1 έτος	Μέση Επιβίωση 3-6 μήνες Τελική Φάση

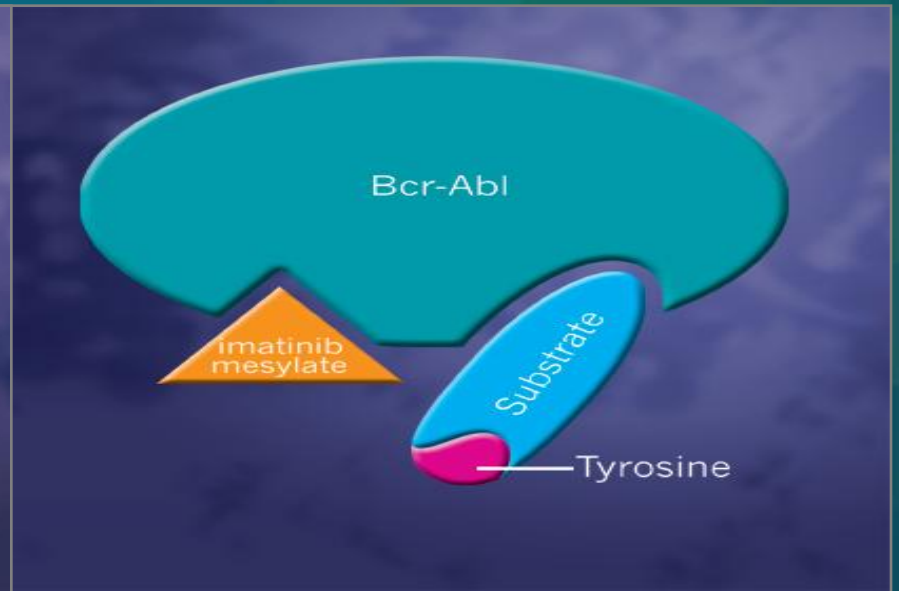
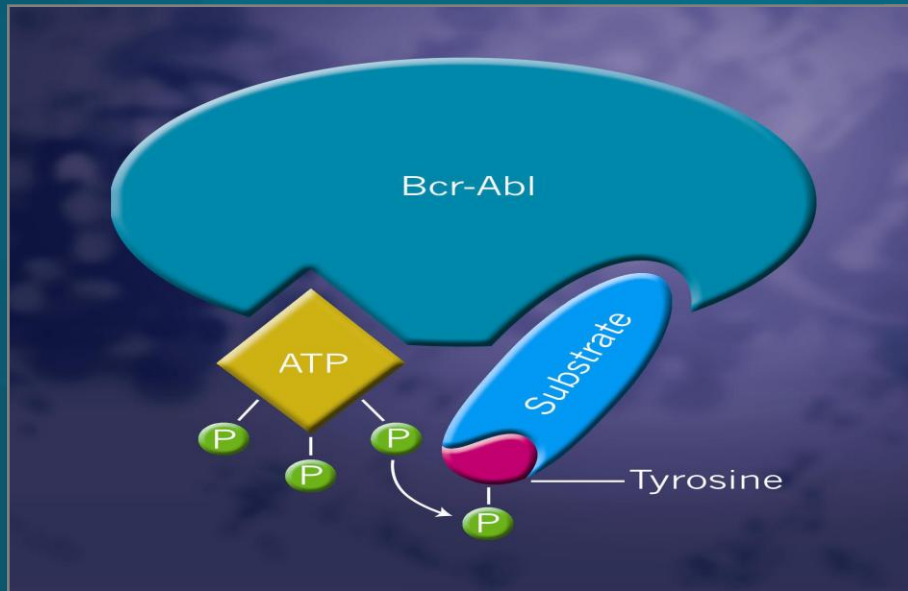


# Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

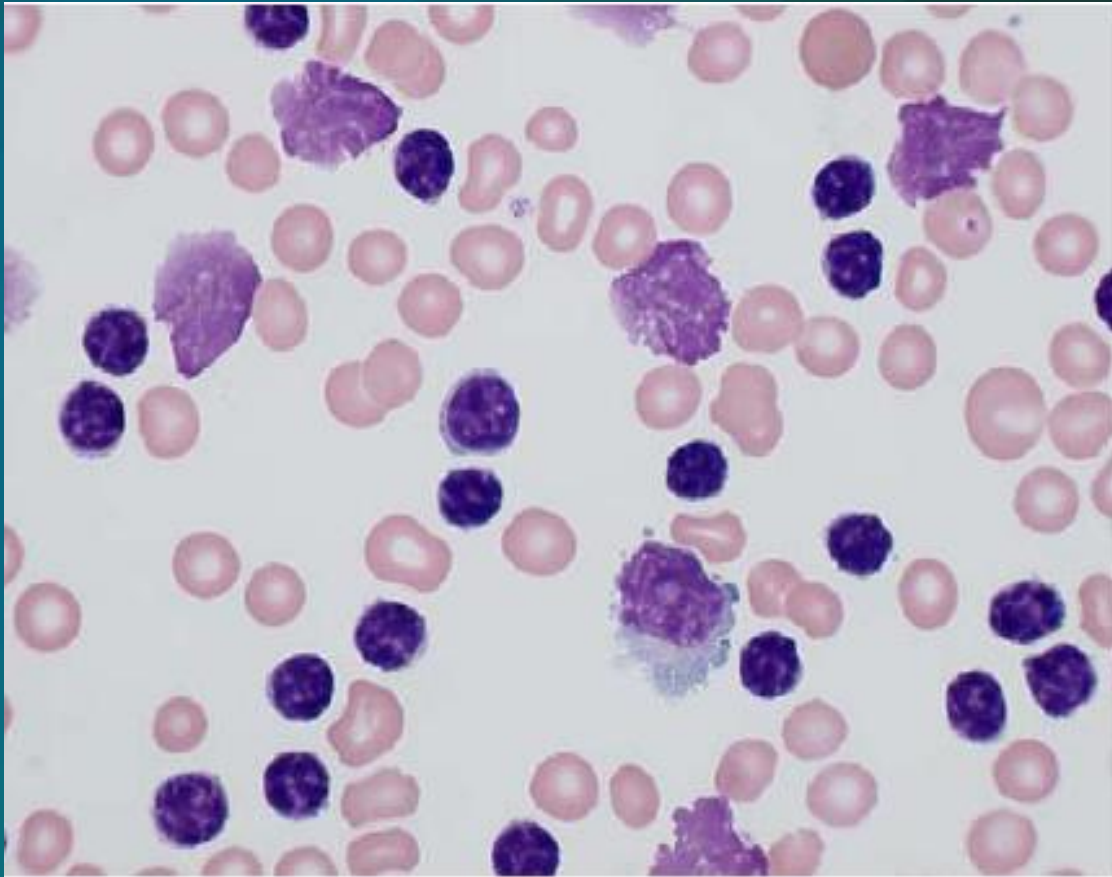
- 50% των ασθενών ασυμπτωματικοί
- 85% των ασθενών σε χρόνια φάση στην διάγνωση
- Δυναμικό εξέλιξης σε Οξεία Λευχαιμία



# Ιματινίμπη (Gleevec): το 1<sup>ο</sup> συνθετικό στοχευμένο φάρμακο στην ΧΜΛ



# Μορφολογία ωρίμου κυττάρου Β-ΧΛΛ



Μικρό μέγεθος, ώριμος πυρήνας, ελάχιστο πρωτόπλασμα, clumped chromatin, χωρίς πυρηνίδιο, πυρηνικές σκιές, σπάνια Προ-λεμφοκύτταρα



XMM

# Διαγνωστικά Κριτήρια Β-ΧΛΛ κατά National Cancer Institute (NCI)

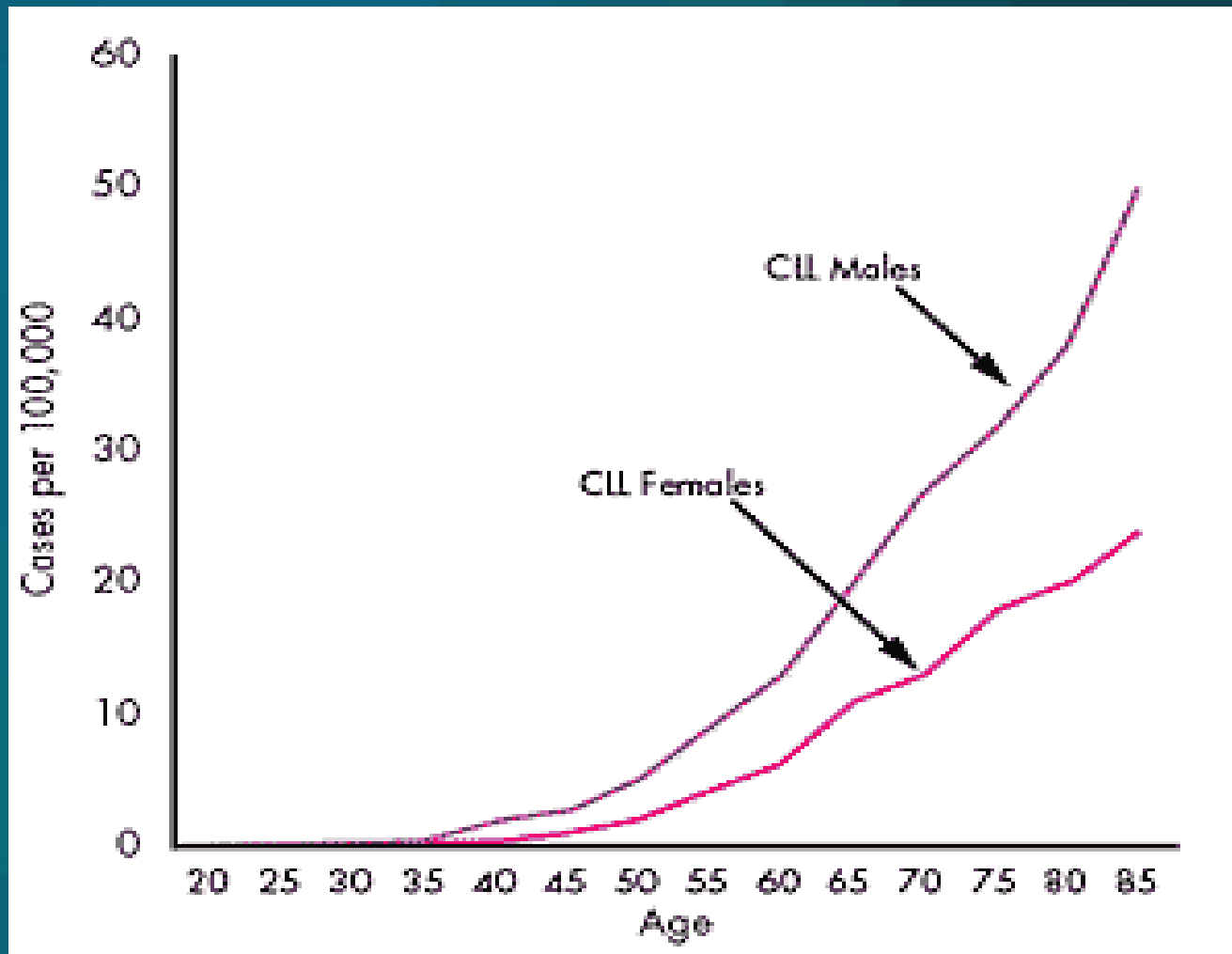
- Περιφ λεμφοκυττάρωσις  $\geq 5000/\text{mm}^3$
- Κλωνικά Β-Λεμφοκύτταρα  
CD5+/CD19+/CD23+/CD20<sup>low</sup>/CD79b<sup>low</sup>/smlg<sup>low</sup>
- Μυελική Διήθησις  $\geq 30\%$

## Συνοδά Κλινικά στοιχεία

Λεμφαδενοπάθεια	50-60% (συνήθως $< 2\text{cm}$ )
Σπληνομεγαλία	25-50%
Ηπατομεγαλία	10-20%
Αναιμία	15%
Θρομβοπενία	20%



# Συχνότητα Β-ΧΛΛ κατά ηλικία και φύλο



From SEER database of US National Cancer Institute

# Σταδιοποίηση B-CLL κατά Rai

## Rai staging system

Stage	Modified Rai category	Features	Median survival (yr)
0	<u>Low risk</u>	Lymphocytosis <sup>a</sup>	13+
I	<u>Intermediate risk</u>	Lymphocytosis + enlarged nodes	8
II		Lymphocytosis + enlarged spleen or liver	5
III	<u>High risk</u>	Lymphocytosis + anemia <sup>b</sup>	2
IV		Lymphocytosis + thrombocytopenia <sup>c</sup>	1

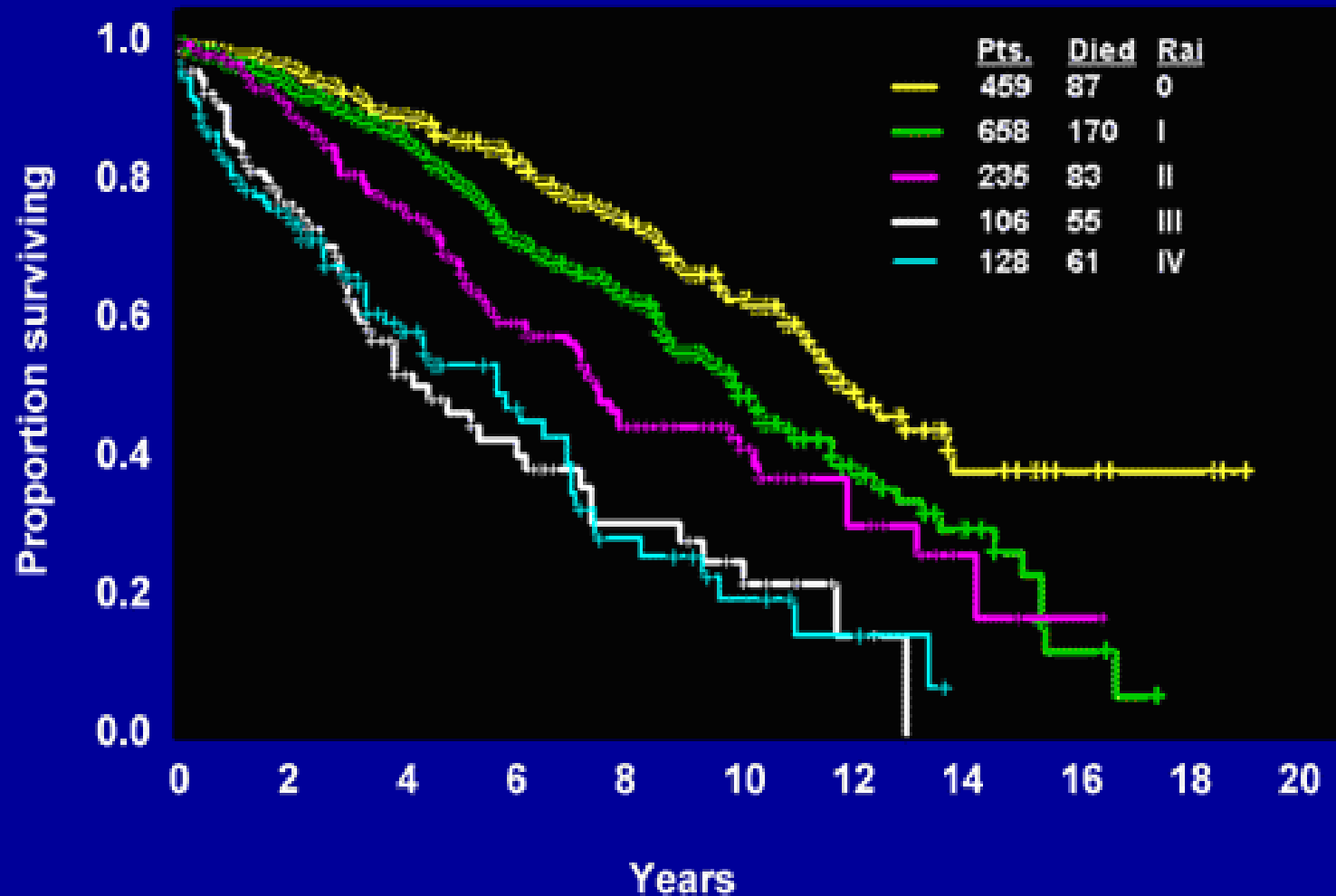
<sup>a</sup> Absolute lymphocyte count in blood  $\geq 5000/\text{mm}^3$  with flow cytometry findings of predominance of monoclonal B-cells with characteristic features of CLL (CD19+, CD20+, CD5+, CD23+).

<sup>b</sup> Hemoglobin  $< 11$  g/dL, with or without anemia or enlargement of lymph nodes, spleen, or liver.

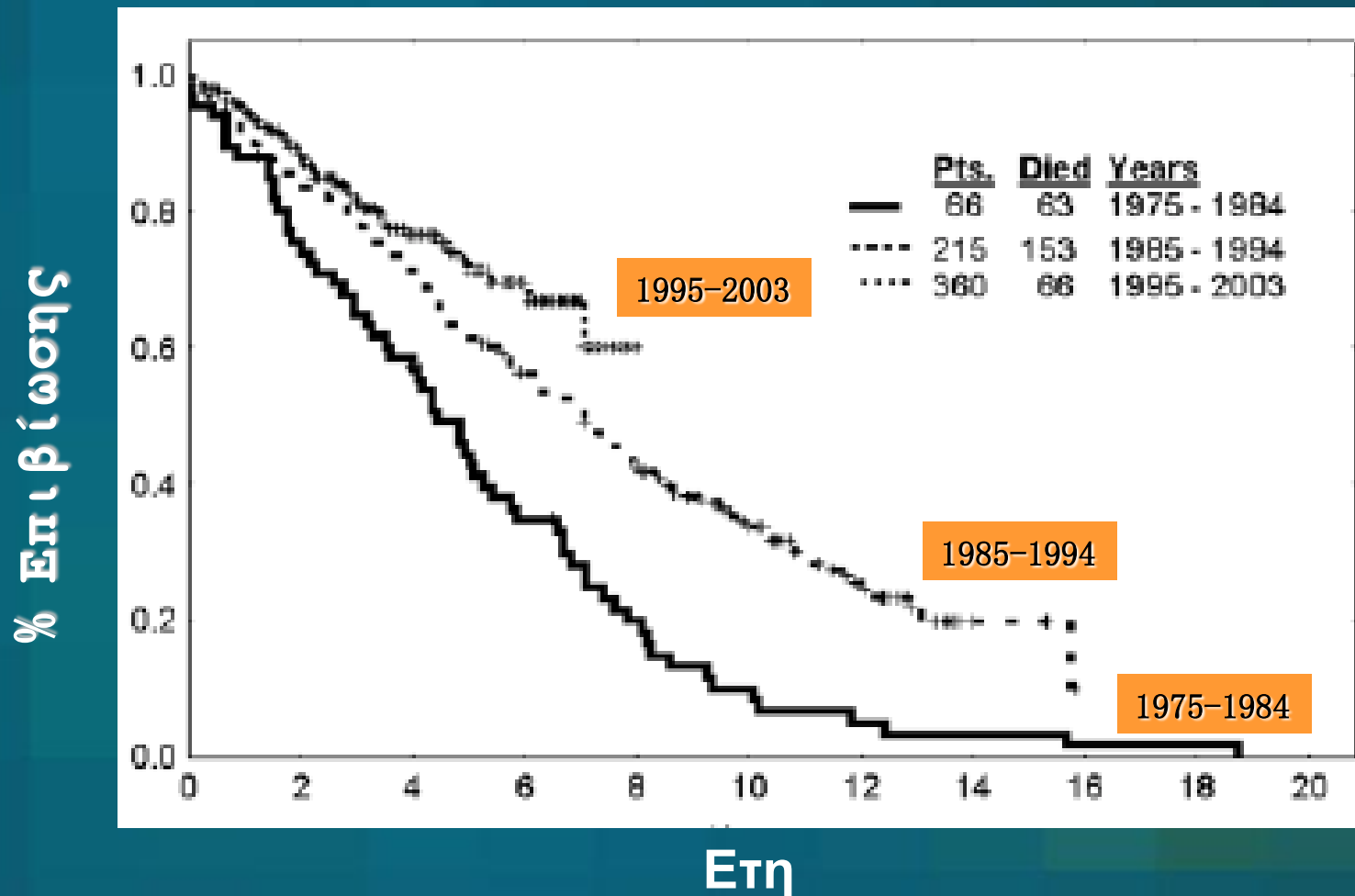
<sup>c</sup> Platelets  $< 100,000/\text{mm}^3$ , with or without anemia or enlargement of lymph nodes, spleen, or liver.

(Rai KR et al. *Blood*; 1975)

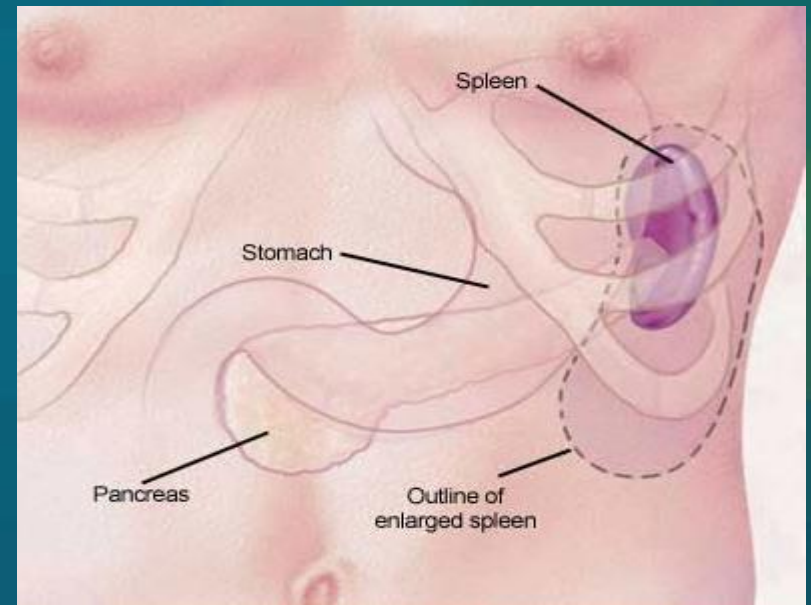
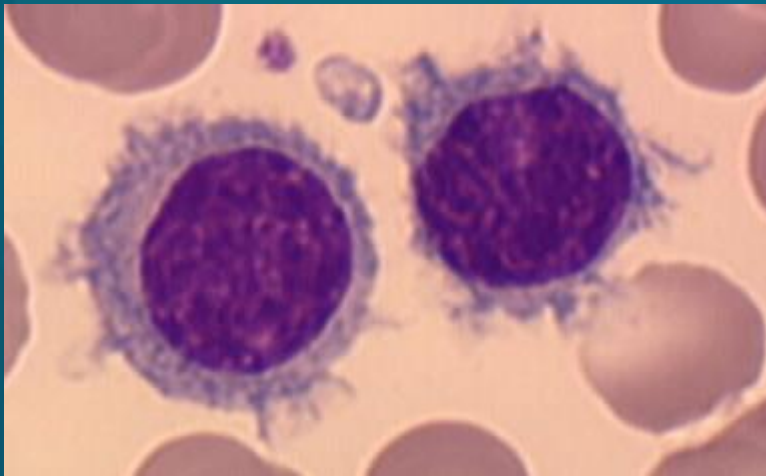
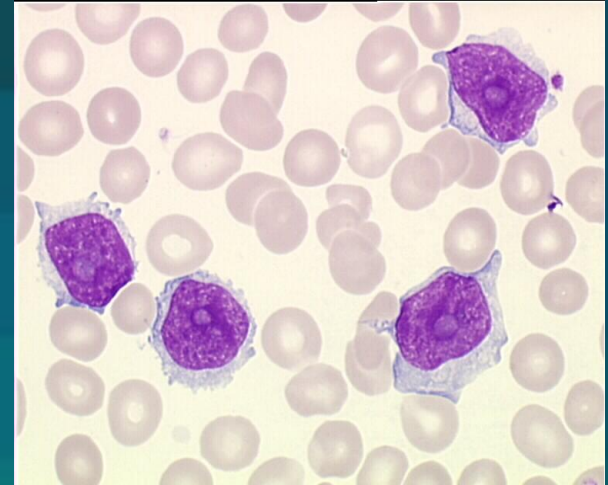
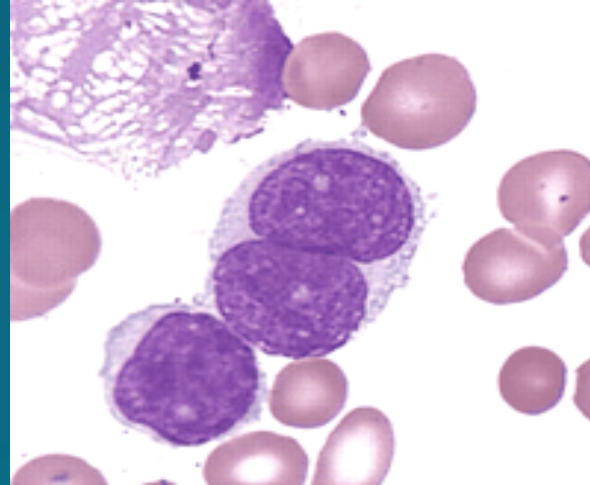
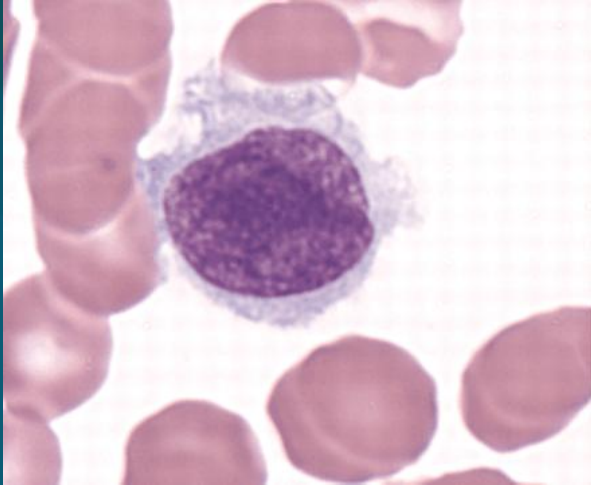
# Επιβιώσεις ασθενών με B-CLL κατά στάδιο Rai στο M.D. Anderson, USA



# Ολική Επιβίωση στην Β-ΧΛΛ σε σχέση με χρόνο έναρξης θεραπείας



# Παραλλαγές Β-ΧΛΛ – Άλλες χρόνιες Β-Λευχαιμίες



# Σημαντικές νίκες στην θεραπεία των Λευχαιμιών

