

Χρόνιες Λευχαιμίες

*Παπαγεωργίου Σωτήριος
Αιματολόγος
Β΄ΠΠΚ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»*



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS

Απρίλιος 2022



ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

- Ετερογενής ομάδα νοσημάτων
- Ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός ή/και αναστολή της απόπτωσης κλώνου παθολογικών αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών
- Ταξινομούνται ανάλογα:
 - την προέλευση του κυτταρικού κλώνου
 - την κλινική πορεία



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Οξεία

Χρόνια

**Μυελικής
προέλευσης**

Οξεία Μυελογενής
Λευχαιμία (ΟΜΛ)

Χρόνια Μυελογενής
Λευχαιμία (ΧΜΛ)

**Λεμφικής
προέλευσης**

Οξεία Λεμφογενής
Λευχαιμία (ΟΛΛ)

Χρόνια Λεμφογενής
Λευχαιμία (ΧΛΛ)



Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση Λεμφοκυττάρωσης

- Ορισμός λεμφοκυττάρωσης: $> 4000 /\text{mm}^3$
- Αξιολογούμε: **μορφολογία λεμφοκυττάρων, διάρκεια λεμφοκυττάρωσης, συνοδά κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα**

Διαφορική διάγνωση:

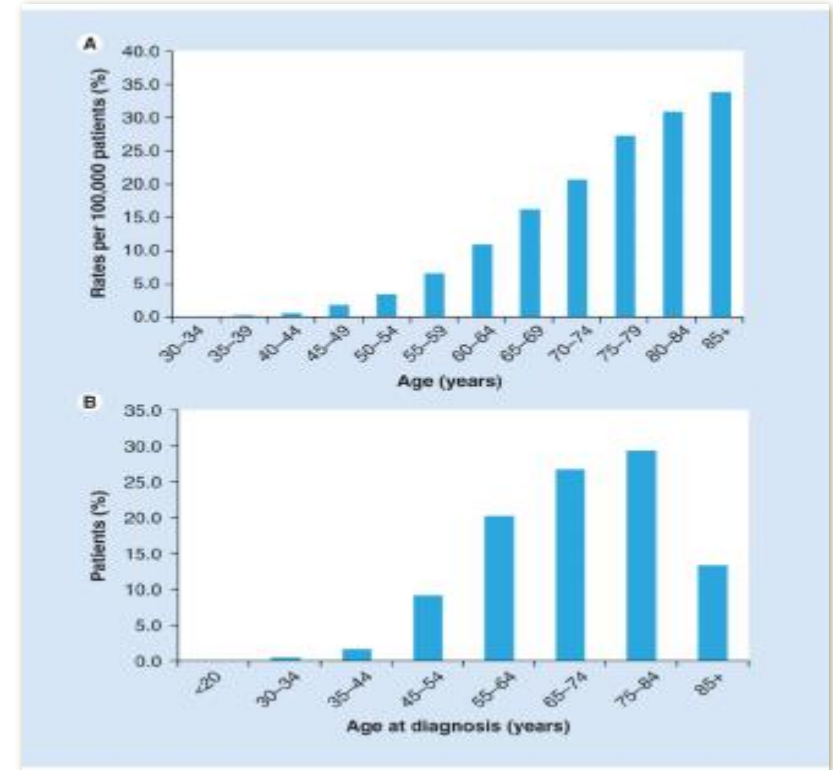
- Ειδικές Λοιμώξεις: τοξοπλάσμωση, λοιμώδης μονοπυρήνωση, φυματίωση, βρουκέλλωση κλπ
- Υπερεργικές καταστάσεις (βρογχικό άσθμα, ατοπίες)
- Πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση
- Χρόνια Λεμφογενής λευχαιμία
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
- Μη Hodgkin Λέμφωμα με έκφραση στο αίμα (οζώδες, από κύτταρα του μανδύα, οριακής ζώνης κλπ)



ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ)

- Υποδειγματικό αιματολογικό νεόπλασμα των ηλικιωμένων
 - Δm ηλικία κατά τη διάγνωση: **72 έτη**
- **Ανίατο** νόσημα

Ηλικιακή κατανομή στη διάγνωση

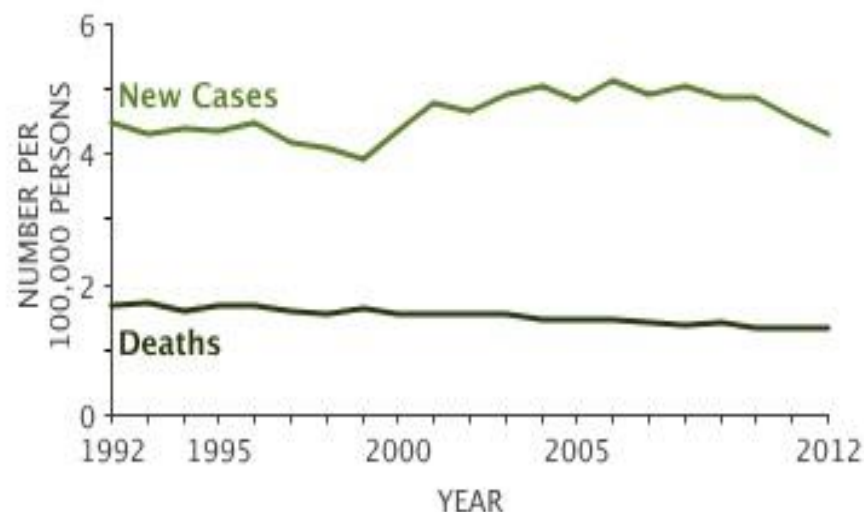




NATIONAL CANCER INSTITUTE

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

Estimated New Cases in 2015	14,620
% of All New Cancer Cases	0.9%
Estimated Deaths in 2015	4,650
% of All Cancer Deaths	0.8%



Percent Surviving 5 Years
81.7%
2005-2011

Number of New Cases and Deaths per 100,000: The number of new cases of chronic lymphocytic leukemia was 4.5 per 100,000 men and women per year. The number of deaths was 1.4 per 100,000 men and women per year. These rates are age-adjusted and based on 2008-2012 cases and deaths.

Lifetime Risk of Developing Cancer: Approximately 0.6 percent of men and women will be diagnosed with chronic lymphocytic leukemia at some point during their lifetime, based on 2010-2012 data.



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS

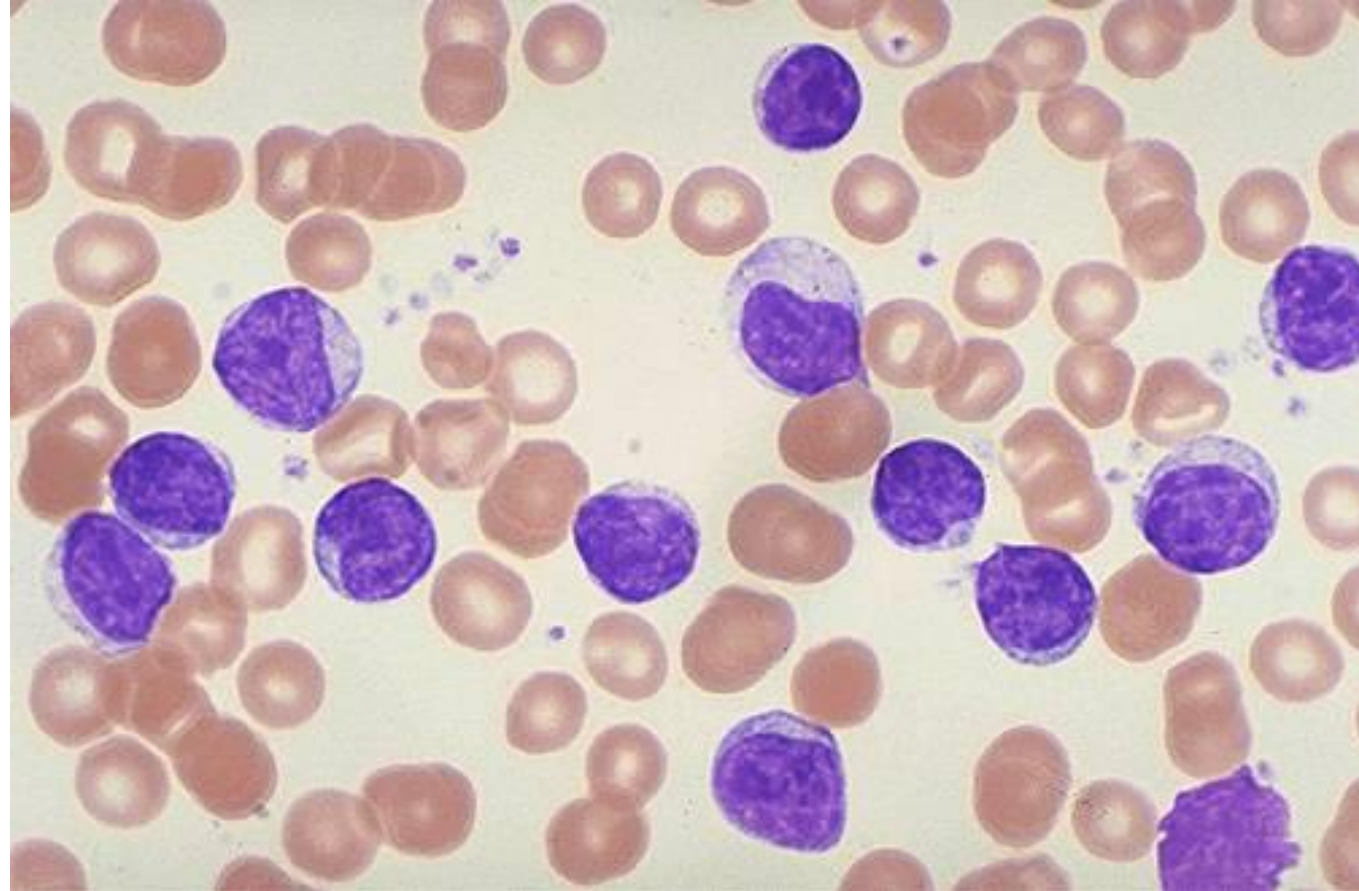


ΧΛΛ: Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια

- **Απόλυτη λεμφοκυττάρωση > 5000/μl**
- Λεμφοκύτταρα με ώριμη ομοιόμορφη μορφολογία
- Παρουσία (συνήθως) λεμφοκυτταρικών πυρηνικών σκιών
- Απουσία συνήθως σημείων λοίμωξης ή φλεγμονής
- Υπό-γάμμα-σφαιριναιμία και χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού
- Β-κυτταρική προέλευση των λεμφοκυττάρων
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος κυτταρικής επιφανείας: CD5+, CD19+, CD20+, συνέκφραση CD5/CD20 ή CD5/CD19.
- Υπάρχουν και κάποιοι άλλοι ασυνήθιστοι φαινότυποι σπανιότερα



ΧΛΛ: μελέτη περιφερικού αίματος



Προέλευση του κυττάρου στη ΧΛΛ

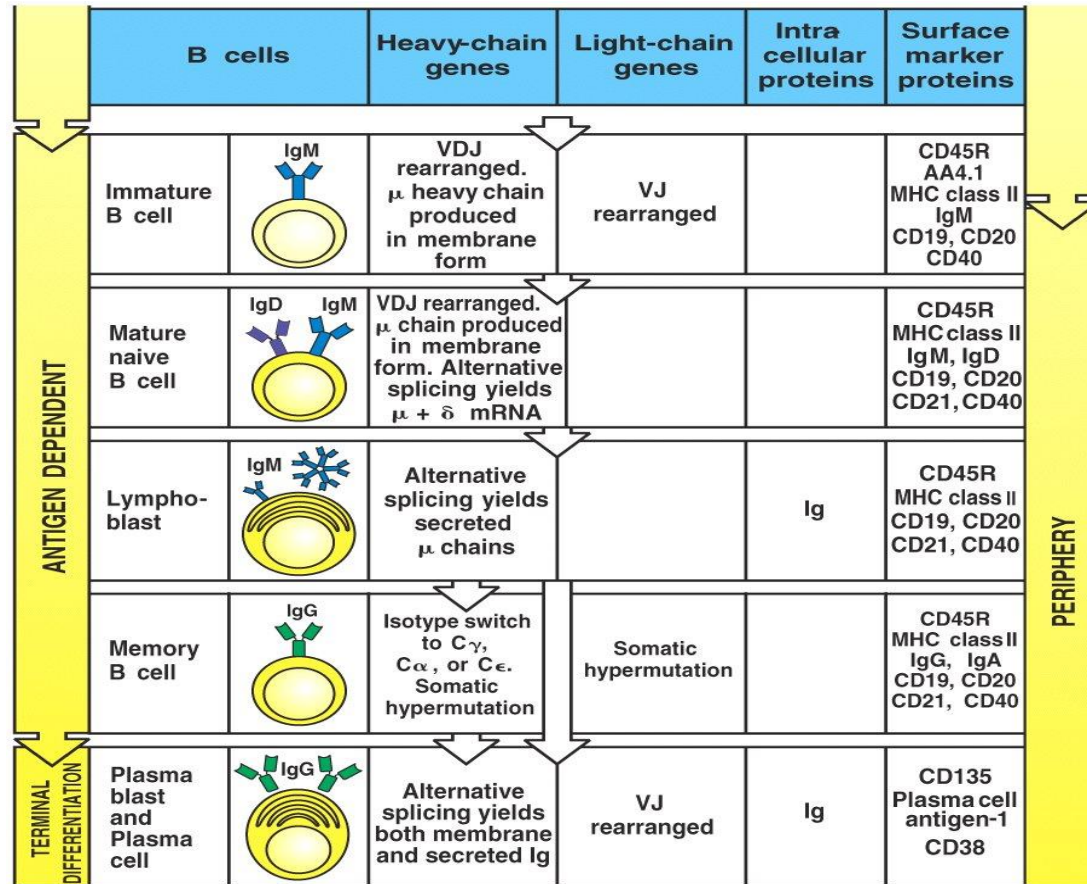


Figure 7-46 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Naive B-λεμφοκύτταρο CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, IgM+, IgD+ που υπάρχει στην κυκλοφορία στο πρωτογενές λεμφοζίδιο, στην οριακή ζώνη του λεμφοζιδίου
- Μνημονικό B-λεμφοκύτταρο CD5+, IgM+, με μεταλλαγμένη την V περιοχή των ανοσοσφαιρινών



Παθογένεια της ΧΛΛ

- Διαταραχή (αναστολή) του μηχανισμού απόπτωσης των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων
- Όχι αυξημένος πολλαπλασιασμός των κυττάρων
- Υπερέκφραση του αντιαποπτωτικού ογκογονιδίου Bcl-2
- Η έκφραση του Bcl-2 επηρεάζεται από κυτταροκίνες (IL-4, Interferon- γ) του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- Αγγειογένεση (VEGF, VEGF-Receptor)
- Μεταλλοπρωτεϊνάσες 2 και 9: \uparrow σε προχωρημένα στάδια
- Ελάττωση μήκους τελομερών στα ΧΛΛ λεμφοκύτταρα: σχετίζεται με πρόοδο και εξέλιξη της νόσου



Διαφορική διάγνωση λεμφοκυτταρώσεων WHO classification scoring system

Δείκτης	ΧΛΛ	Score	Άλλες Β-Λευχαιμίες	score
s-Ig	Ασθ	1	Έντονο	0
CD5	+	1	Αρνητικό	0
CD23	+	1	Αρνητικό	0
CD79b/CD22	Ασθενής	1	Έντονο	0
FMC7	Αρνητικό	1	Θετικό	0
Σύνολο	ΧΛΛ=	4-5	Άλλη Β-Λ=	0-2



Χρωμοσωμικές ανωμαλίες στη ΧΛΛ

Είδος ανωμαλίας	Συχνότητα	Επιβίωση (μήνες)
del-17p	7%	32
del-11q	17%	79
Τρισωμία 12 / 12q+	14%	114
del-13q	36%	113
Διάφορες: 3q+, 6q-, 8q+	7%	?
Φυσιολογικός καρυότυπος	19%	111



Διάγνωση & Σταδιοποίηση

- CLL/SLL
 - Defined as $> 5 \times 10^9/L$ +/- lymphadenopathy
 - Rai Staging System

Stage	Description	Risk Status
0	Lymphocytosis, peripheral lymphocyte count $>15,000/mcL$ and $>40\%$ lymphocytes in bone marrow	Low
I	Stage 0 disease with enlarge lymph node(s)	Intermediate
II	Stage 0-I with splenomegaly and/or hepatomegaly	Intermediate
III	Stage 0-II with Hgb <11 g/dL or Hct $<33\%$	High
IV	Stage 0-III with platelet count $<100,000/mcL$	High



Σταδιοποίηση ΧΛΛ- σύστημα Binet

Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
A	Λεμφοκυττάρωση (αίμα + μυελό), < 3 θέσεις ψηλαφητών λεμφαδένων
B	Λεμφοκυττάρωση και ≥ 3 περιοχές ψηλαφητών λεμφαδένων (+/- ήπαρ / σπλήν)
C	Ως άνω + αναιμία ή θρομβοπενία



ΧΛΛ: Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφοκυττάρωσης
- Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφαδενοπάθειας
- «B» συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, εφιδρώσεις) = **πάρα πολύ σπάνια, σχεδόν ποτέ**
- Εμφάνιση με κάποια λοίμωξη – Συχνές λοιμώξεις
- Αίσθημα βάρους στην σπλήνα, σπληνομεγαλία
- Αναιμία ποικίλης βαρύτητας και αιτιολογίας
- Θρομβοπενία (+/- αιμορραγικές εκδηλώσεις)



Πρόγνωση

Molecular Study and Flow Cytometry Analysis

Progn. Marker	Molecular Significance	Low Risk	High Risk
IgVH mutation	Somatic hypermutation	Mutated (>2%)	Unmutated ($\leq 2\%$)
Zap-70	Cell activation tyrosine kinase	Negative (<20%)	Positive ($\geq 20\%$)
CD38	Cell activation signaling	Negative (<30%)	Positive ($\geq 30\%$)

FISH Analysis

Favorable	Normal	Unfavorable
del13q – sole abnormality	Normal	del11q (ATM gene)
	trisomy 12	del17p (p53 gene)

Karyotype

Unfavorable

Complex karyotype = ≥ 3 or 5 unrelated chromosome abnormalities



Ενδείξεις Θεραπείας & Αξιολόγηση ασθενών

Ενδείξεις Θεραπείας:

- Παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο
- Εξελισσόμενη ογκώδης νόσος
- Αναιμία
- Θρομβοπενία

Αξιολόγηση ασθενούς

- Στάδιο νόσου (Rai, Binet)
- Ηλικία
- Φυσική κατάσταση ασθενούς
 - Κατάσταση ικανότητας (Performance status)
 - Συννοσηρότητες Cumulative Index Rating Scale (CIRS)



Εξελίξεις στη θεραπεία της ΧΛΛ

Before 1985

Single-agent alkylators

1985-1990

Single-agent purine analogs

1990-2000

Combinations of purine analogs with alkylators

2000-2013

Chemoimmunotherapy

After 2014

Small molecule inhibitors of critical survival pathways

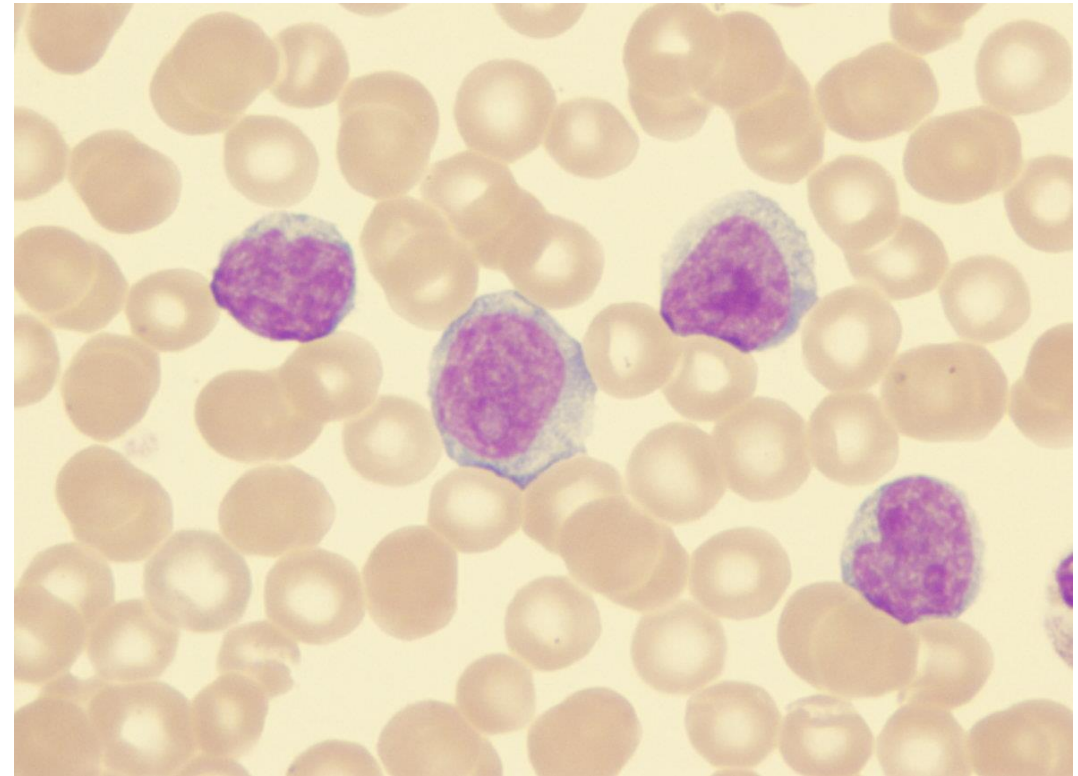
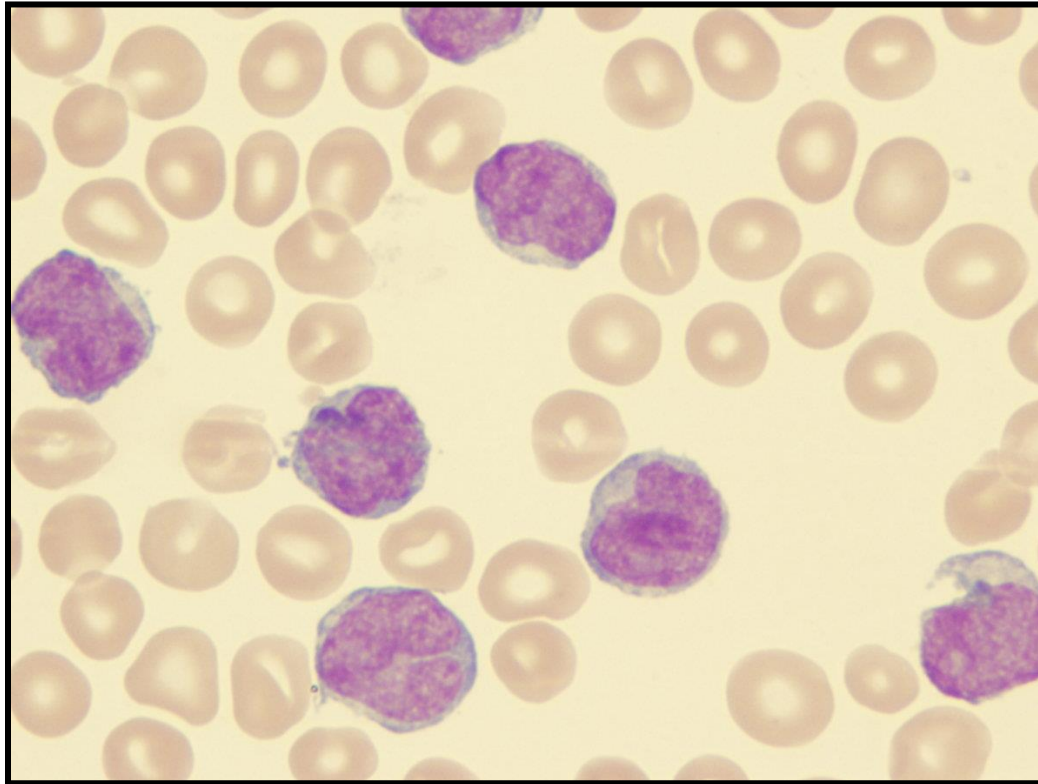


Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία

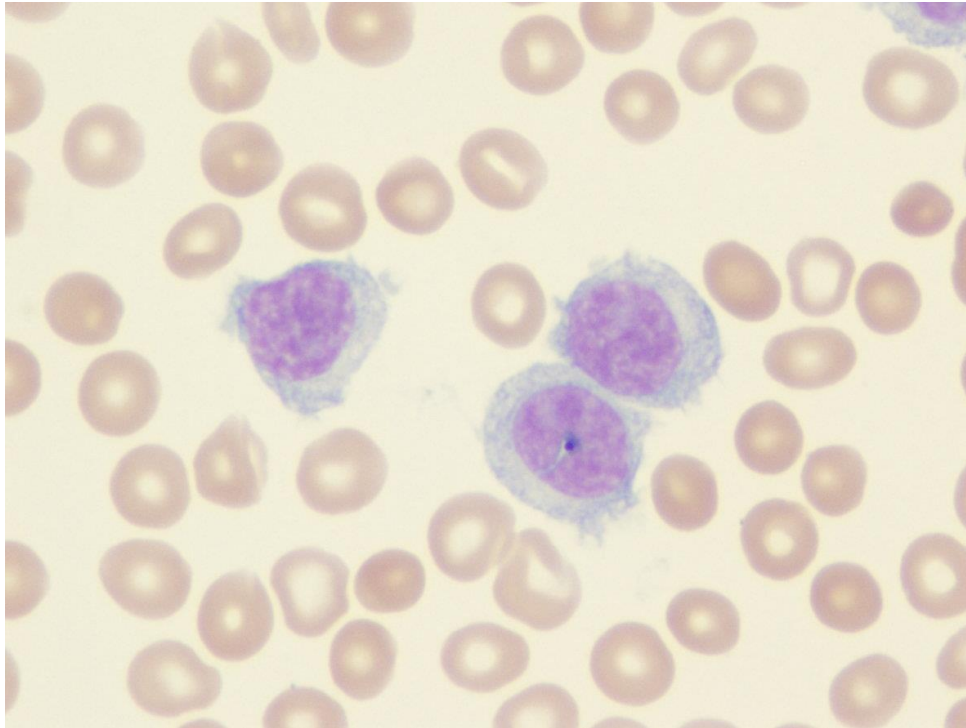
- Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα με λεμφοκυττάρωση από μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα με εμφανές πυρήνιο
- Διηθεί: Μυελό (⇒ αίμα), σπλήνα (ερυθρό και λευκό πολφό), ήπαρ, λεμφαδένες
- Σημαντική (συνήθως) λεμφοκυττάρωση
- Ανοσοφαινότυπος (+δείκτες): surface IgM/IgD, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b, FMC7.
- Αρνητικά το CD23 και το CD5
- Καρυοτυπικά χαρακτηριστικά t(11;14) στο 20%, del 17 (p53) στο 53%, ⇒ πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία όταν υπάρχουν, 11q23 ή 13q14



Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία



Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (Hairy cell Leukemia- HCL)



Χαρακτηριστικό λεμφοκύτταρο με προσεκβολές

Β-λεμφοκύτταρο διαφορετικού σταδίου
ωρίμανσης από εκείνο της ΧΛΛ

Ανοσοφαινότυπος

CD103++

CD22+

CD11c+, CD25+

FMC7+

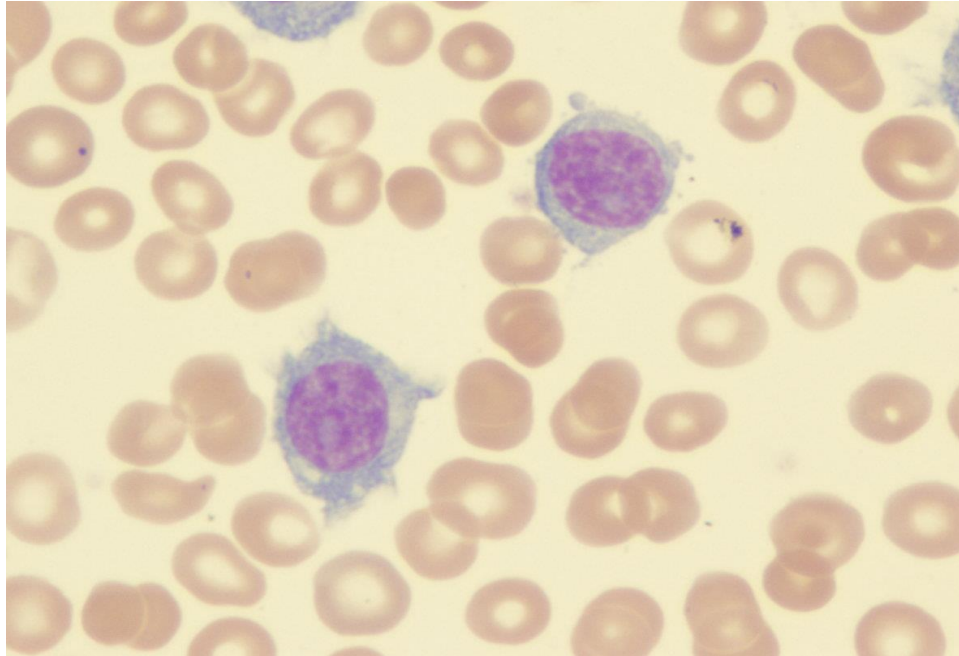
CD19+, CD20+,

CD79a+, CD79b-

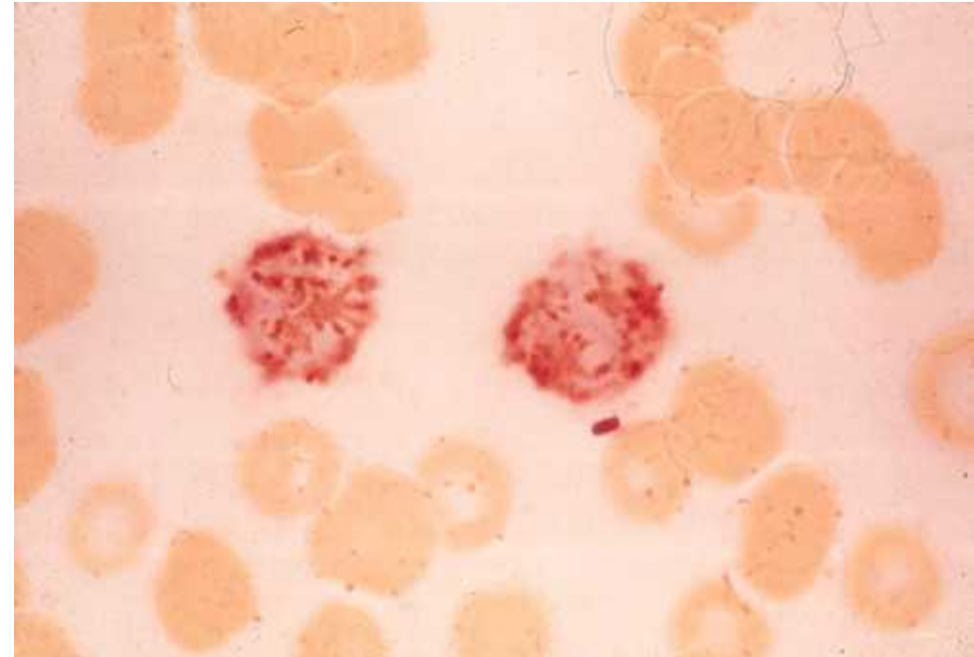
s-IgG, IgM, IgD, IgA



Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων



Τα τριχωτά κύτταρα διηθούν: μυελό, σπλήνα (ερυθρό πολφός), ήπαρ (κολποειδή), λεμφαδένες, δέρμα



Χρώση με Οξινή φωσφατάση, ανθεκτική στο Τρυγικό (tartrate-resistant)



Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- Συχνότητα: 2% (των λεμφικών λευχαιμιών)
- Μέση ηλικία: 55 έτη, άνδρες/γυναίκες: 5/1
- Συνήθεις εκδηλώσεις:
 - **Μεγάλη σπληνομεγαλία**
 - **Απουσία λεμφαδενοπάθειας**
 - **Πανκυτταροπενία** με χαρακτηριστικά τριχωτά λεμφοκύτταρα, ενίοτε λίγα, μονοκυτταροπενία, **σοβαρή ουδετεροπενία**, +/- θρομβοπενία
 - **Συχνές Λοιμώξεις**
 - Δυσχερής / αδύνατη αναρρόφηση μυελού (**dry tap**)
 - **Χαρακτηριστική εικόνα στην βιοψία** (fried eggs appearance)



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

ΧΜΛ

Υπερπλαστικό κλωνικό νόσημα του αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου

Χαρακτηριστική κλινική πορεία

Philadelphia chromosome

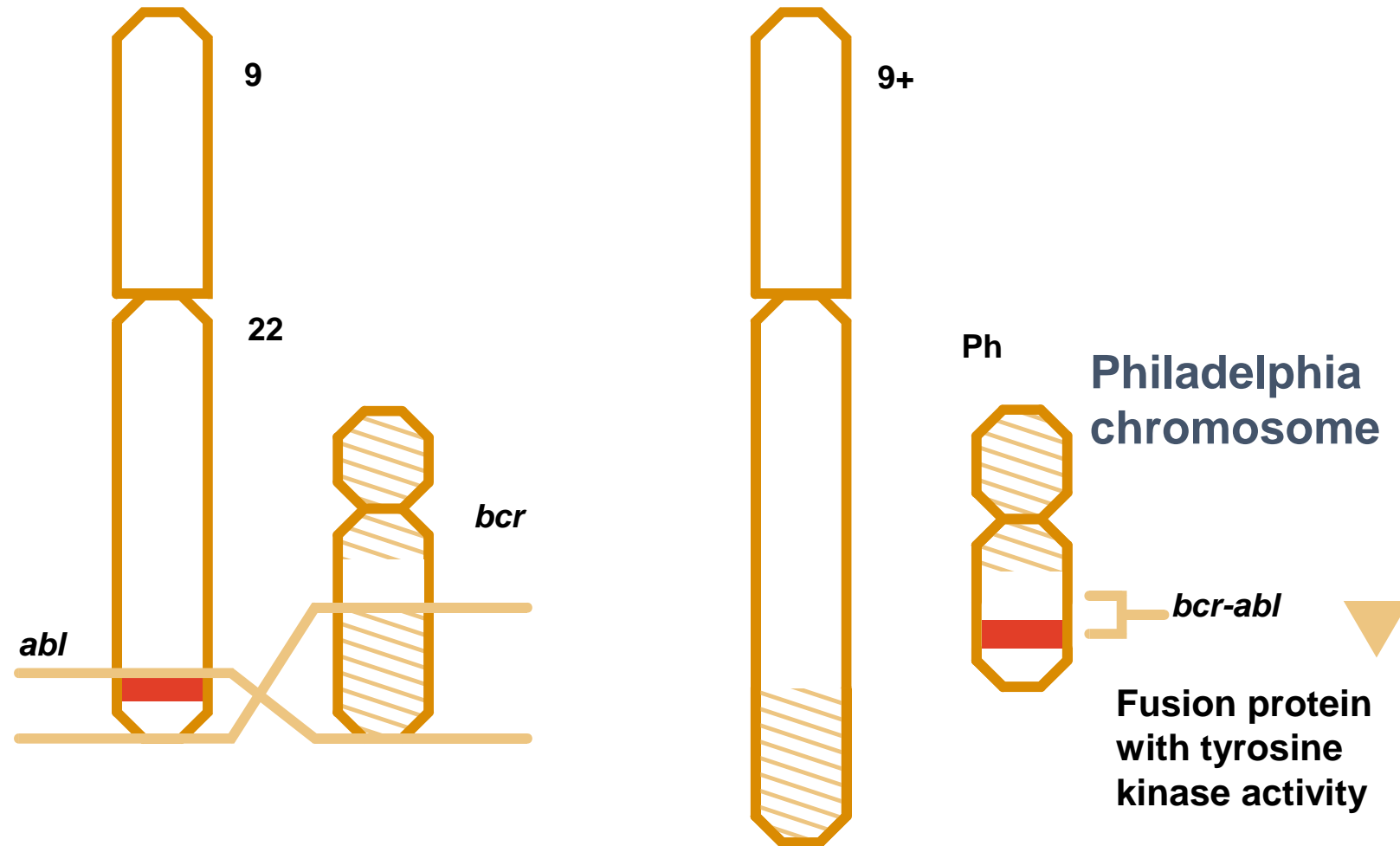
Μοναδική χρωμοσωμική διαταραχή

Bcr-Abl tyrosine kinase

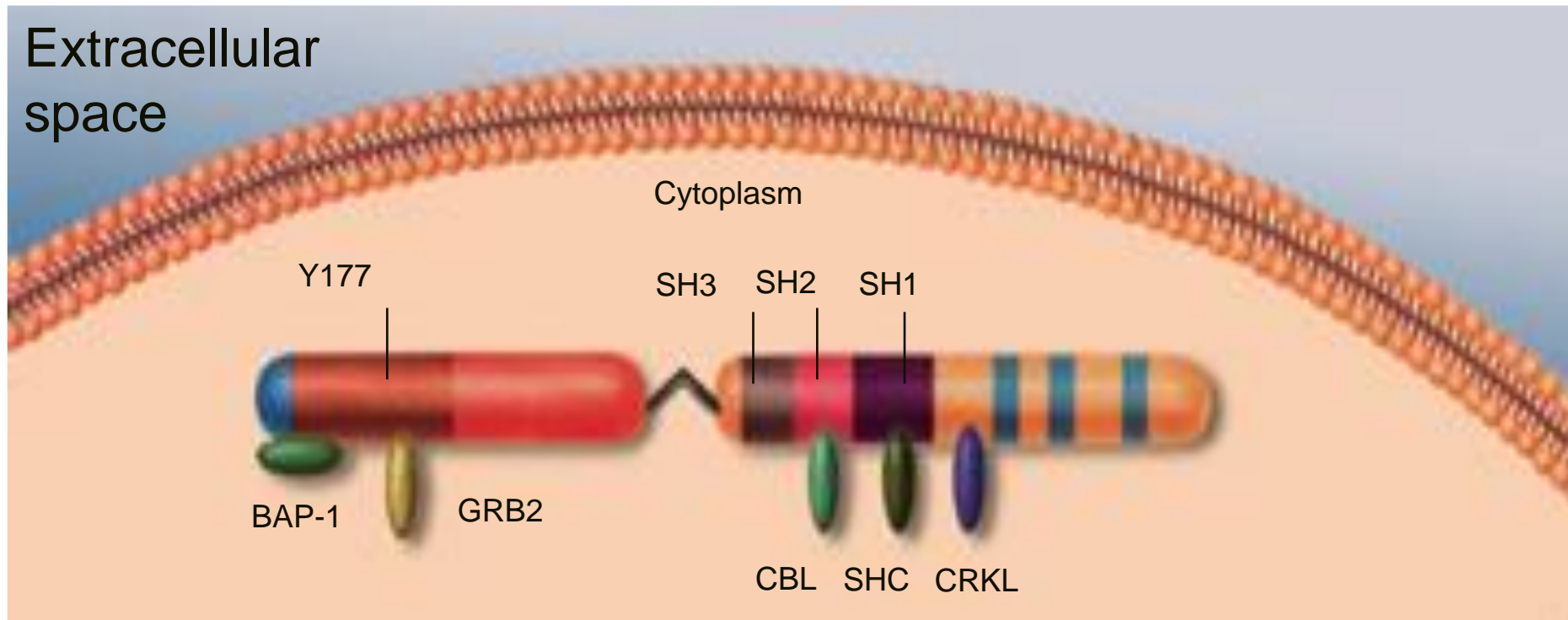
Η παρουσία μίας μόνο μοριακής διαταραχής οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου



The Philadelphia Chromosome: t(9;22) Translocation



p210^{Bcr-Abl} Fusion Protein Tyrosine Kinase



ΧΜΛ: επιδημιολογικά δεδομένα

- Διάμεση ηλικία: 45 με 55 έτη
- Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία
 - 12%–30% των ασθενών είναι >60 έτη
- Κατά τη διάγνωση:
 - 50% διαγιγνώσκονται σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο
 - 85% κατά τη διάγνωση έχουν χρόνια φάση



Κλινική εικόνα

- Ύπουλη έναρξη
- Ανορεξία και απώλεια ΣΒ
- Συμπτώματα αναιμίας
- Σπληνομεγαλία
- Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί

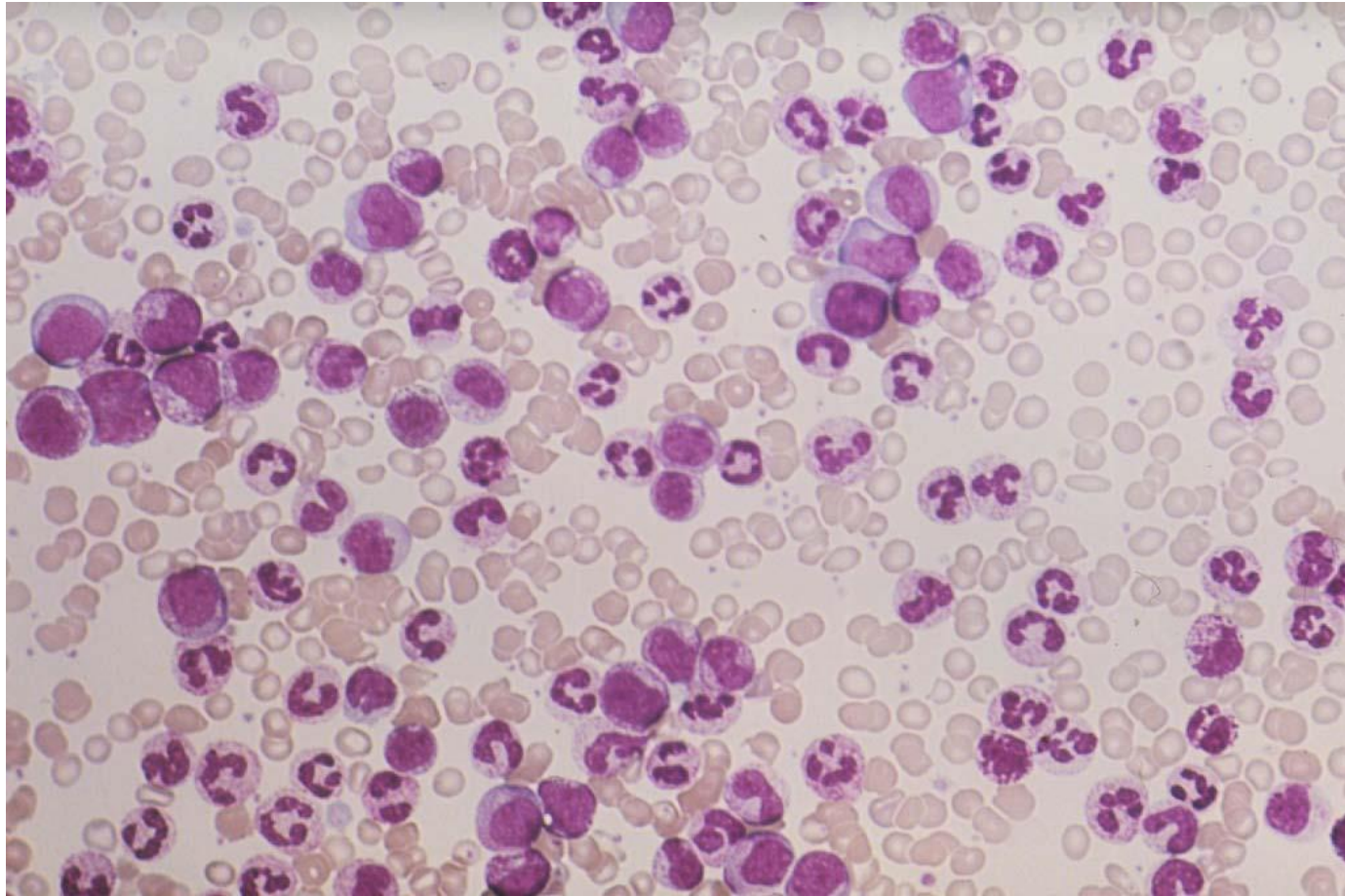


ΧΜΛ: γενική αίματος

- **Λευκοκυττάρωση** (WBC: 20,000- >100.000 cells/mL) με παρουσία αωρώτερων μορφών της μυελικής σειράς, μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα, βλάστες, και εμπύρηννα ερυθρά (εικόνα παρόμοια με M.O.)
- **Βασεοφιλία** 2-4%, >7% στο 10 – 15 % των ασθενών
- **Ηωσινοφιλία**
- Ήπια προς μέτρια αναιμία συνήθως ορθόχρωμη ορθοκυτταρική
- **Θρομβοκυτταρωση:** 500.000–600.000/mm³, έως 1–2 million/mm³.



Επίχρισμα περιφερικού αίματος



ΧΜΛ: Μυελός των οστών

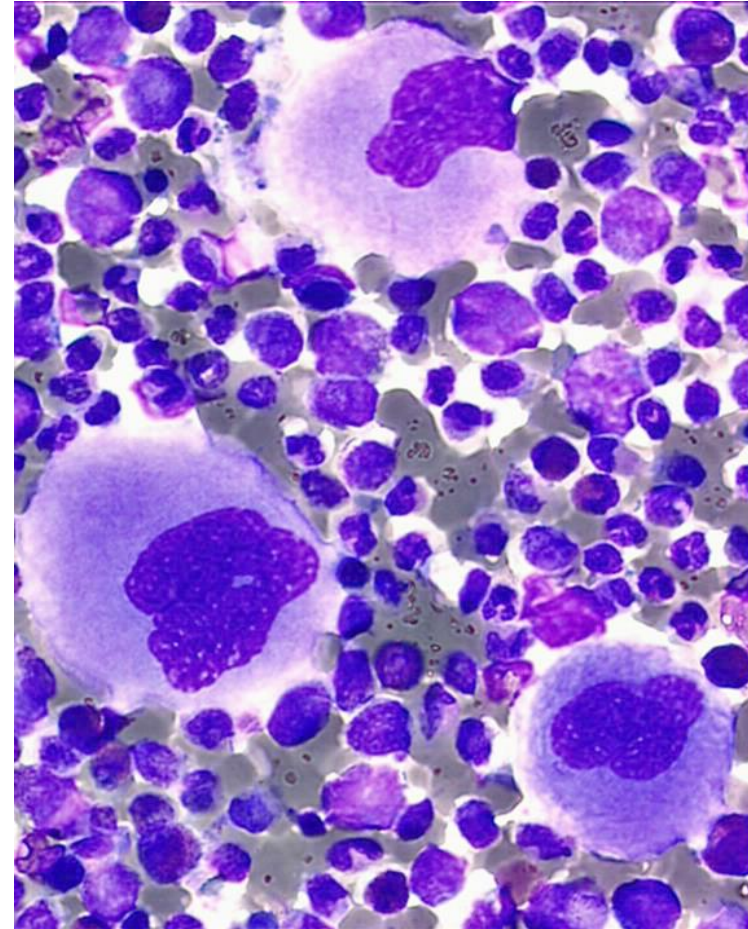
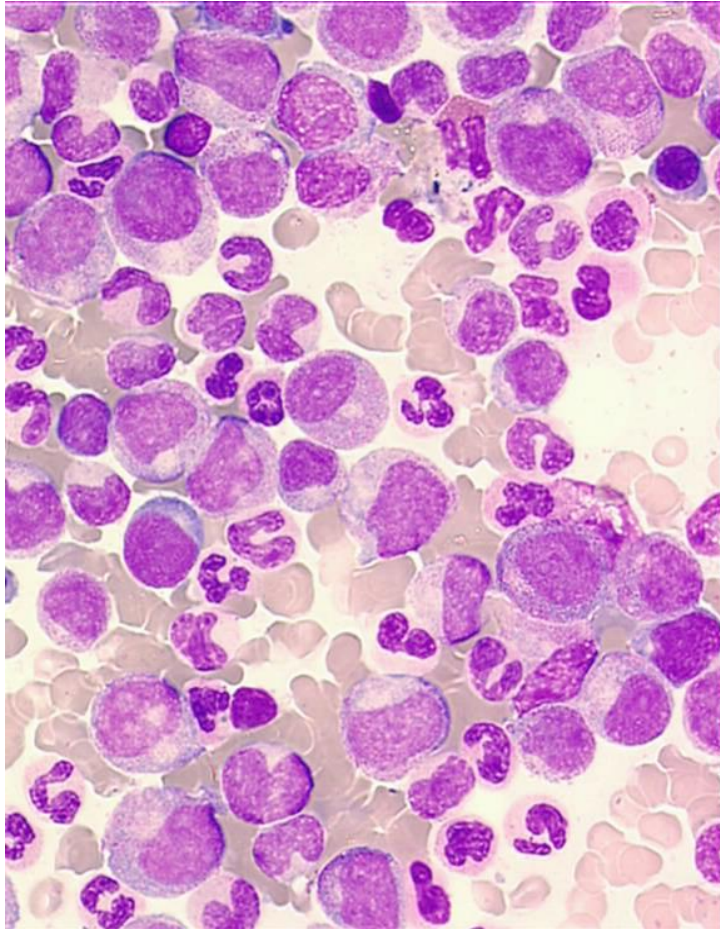
- **Μυελόγραμμα**

- Υπερκυτταρικός μυελός (μείωση του λίπους)
- Μυελική: ερυθρά σειρά: 10:1 to 30:1 (N : 2:1)
- Η πλειονότητα των κυττάρων είναι τα μυελοκύτταρα, βλάστες < 10%
- Μεγακαρυοκύτταρα αυξημένα και δυσπλαστικά
- Αύξηση ινών ρετικουλίνης στο 30-40%

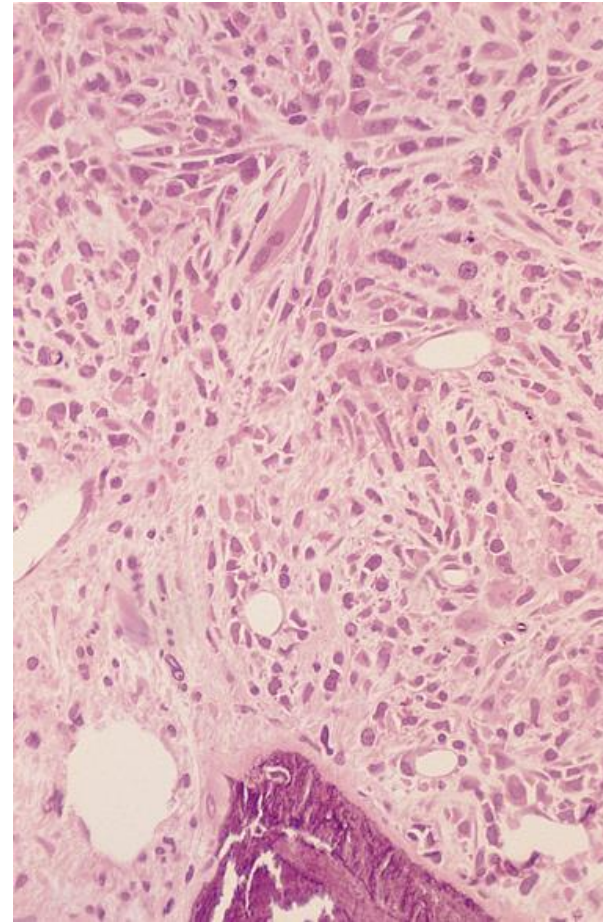
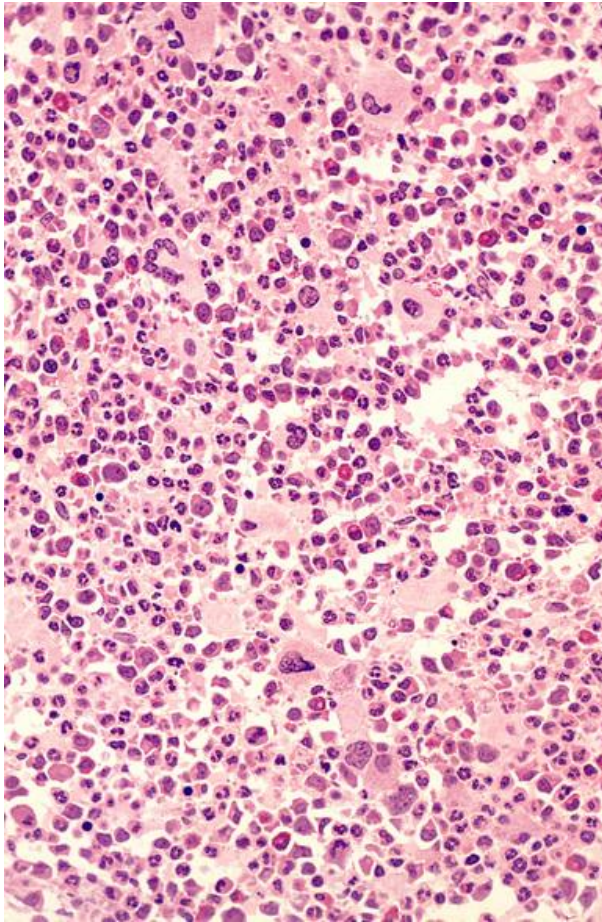
- **Βιοψία οστού:** υπερπλασία της μυελικής σειράς. Μέτρια ίνωση με χρώση ρετικουλίνης.



ΧΜΛ: μυελός των οστών



ΧΜΛ: οστική βιοψία



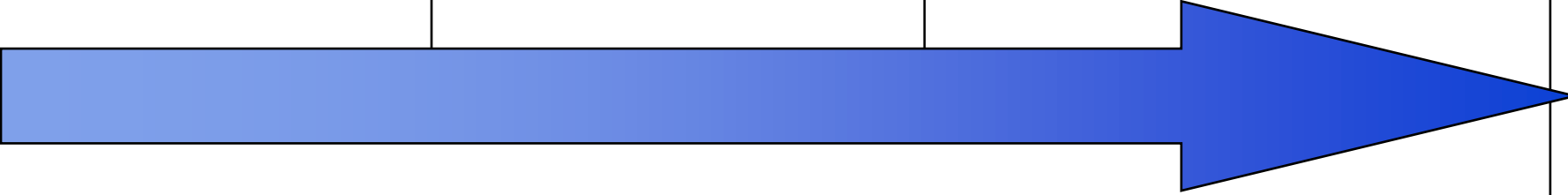
ΧΜΛ: βιοχημικός έλεγχος

- Αλκαλική φωσφατάση λευκών: πολύ ελαττωμένη ή μηδέν (LAP score).
- Εκσεσημασμένη αύξηση της B-12–binding protein (TC-I);
- Διαταραχή της αιμόστασης → θρομβοπάθεια: παράταση χρόνου ροής και μείωση της ικανότητας συσσωρευσης των ΑΜΠ.
- Υπερουριχαιμία και αύξηση του ουρικού οξέος στα ούρα
- Αύξηση LDH
- Υπερισταμιναιμία



Κλινική πορεία: φάσεις της ΧΜΛ

Chronic phase	Advanced phases	
	Accelerated phase	Blastic phase (blast crisis)
Median 4–6 years stabilization	Median duration up to 1 year	Median survival 3–6 months Terminal phase



ΧΜΛ: εξέλιξη

- Χρόνια φάση
- Επιταχυνόμενη φάση
- Βλαστική φάση
- Επιπλοκές
 - αναιμία, λοιμώξεις,
 - Αιμορραγίες ή θρομβώσεις (πριαπισμός),
 - Έμφρακτα σπληνός ή ρήξη,
 - πνευμονικές (πνευμονική εμβολή, λοιμώξεις),
 - οστά (οστικά άλγη, υπερασβεστιαμία),
 - Νευρολογικές (λευκόσταση, ΑΕΕ),
 - μεταβολικές (αρθρίτιδα)



ΧΜΛ: επιταχυνόμενη φάση

- Εμφανίζεται 3.5–5 έτη μετά την χρόνια φάση
- Χαρακτηριστικά:
 - Κλινικά
 - Αυξανόμενη σπληνομεγαλία ανθεκτική στη ΧΜΘ
 - Ανθεκτικότητα στη ΧΜΘ
 - Εργαστηριακά
 - Βλάστες >15% στο περιφερικό αίμα
 - Βλάστες & προμυελοκύτταρα > 30% στο περ. αίμα
 - Βασεόφιλα > 20% στο περ. αίμα
 - Θρομβοπενία
 - Κυτταρογενετική κλωνική εξέλιξη



ΧΜΛ: βλαστική φάση

- **Κριτήρια:**

- Εικόνα οξείας λευχαιμίας
- Βλάστες > 30% στον μυελό
- 2/3 ΟΜΛ και 1/3 ΟΛΛ
- Επιβίωση: 9 μήνες vs 3 μήνες (ΟΛΛ vs ΟΜΛ)



Τεχνικές αναζήτησης BCR-ABL

- Κλασσική κυτταρογενετική ανάλυση (G-banding)
- Fluorescence in situ hybridisation (FISH)
- Polymerase chain reaction (PCR)
- Reverse transcriptase – PCR (RT-PCR)
- Real-time quantitative PCR (RQ-PCR) for BCR-ABL mRNA
- Χρησιμότητα:
 - Διάγνωση και ΔΔ
 - Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας
 - Αναζήτηση MRD

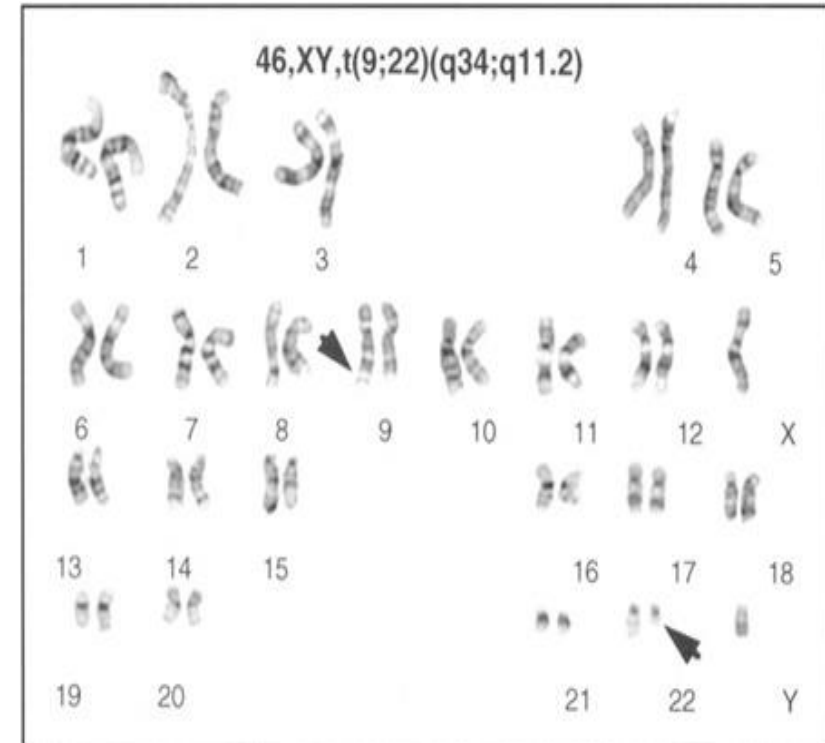


Διάγνωση ΧΜΛ

→ Demonstrating the presence of the t(9;22) or its gene product is absolutely essential in diagnosing a patient with CML ←

Karyotyping in CML

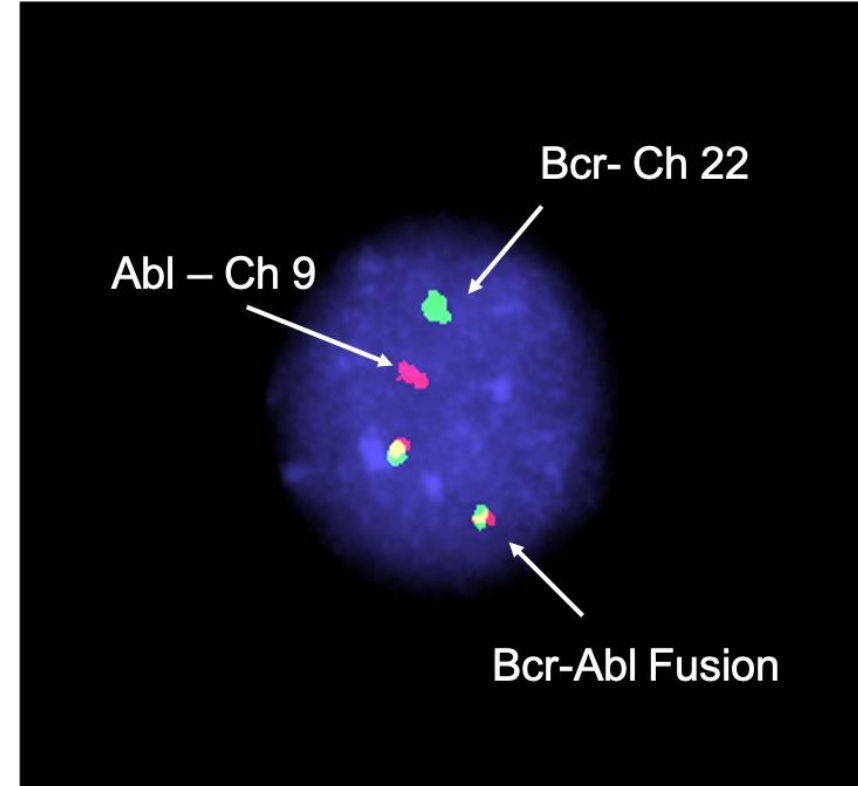
- 1) Allows for the diagnosis of CML
- 2) Requires a bone marrow aspirate for optimal metaphases
- 3) Allows for evaluation of clonal evolution as well as additional chromosomal abnormalities in the non-Ph⁺ clones
- 4) Occasional cryptic and complex karyotypes can result in the missed identification of the t(9;22)



Διάγνωση ΧΜΛ

Fluorescence in-situ hybridization (FISH) in CML:

- 1) Allows for the diagnosis of CML
- 2) Does not require a bone marrow aspirate for optimal results
- 3) Allows for the identification of potential duplications of the Ph chromosome
- 4) Allows for the identification of the loss of the der (9) chromosome
- 5) Allows for the identification of cryptic translocations involving Bcr-Abl



ΧΜΛ: πρόγνωση

- Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες:
 - Ηλικία
 - Συμπτωματική νόσος κατά τη διάγνωση
 - Κακή κατάσταση ικανότητας (PS)
 - Ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία
 - αναιμία
 - Θρομβοπενία /θρομβοκυτταρωση,
 - Βασεοφιλία ή ίνωση ΜΟ



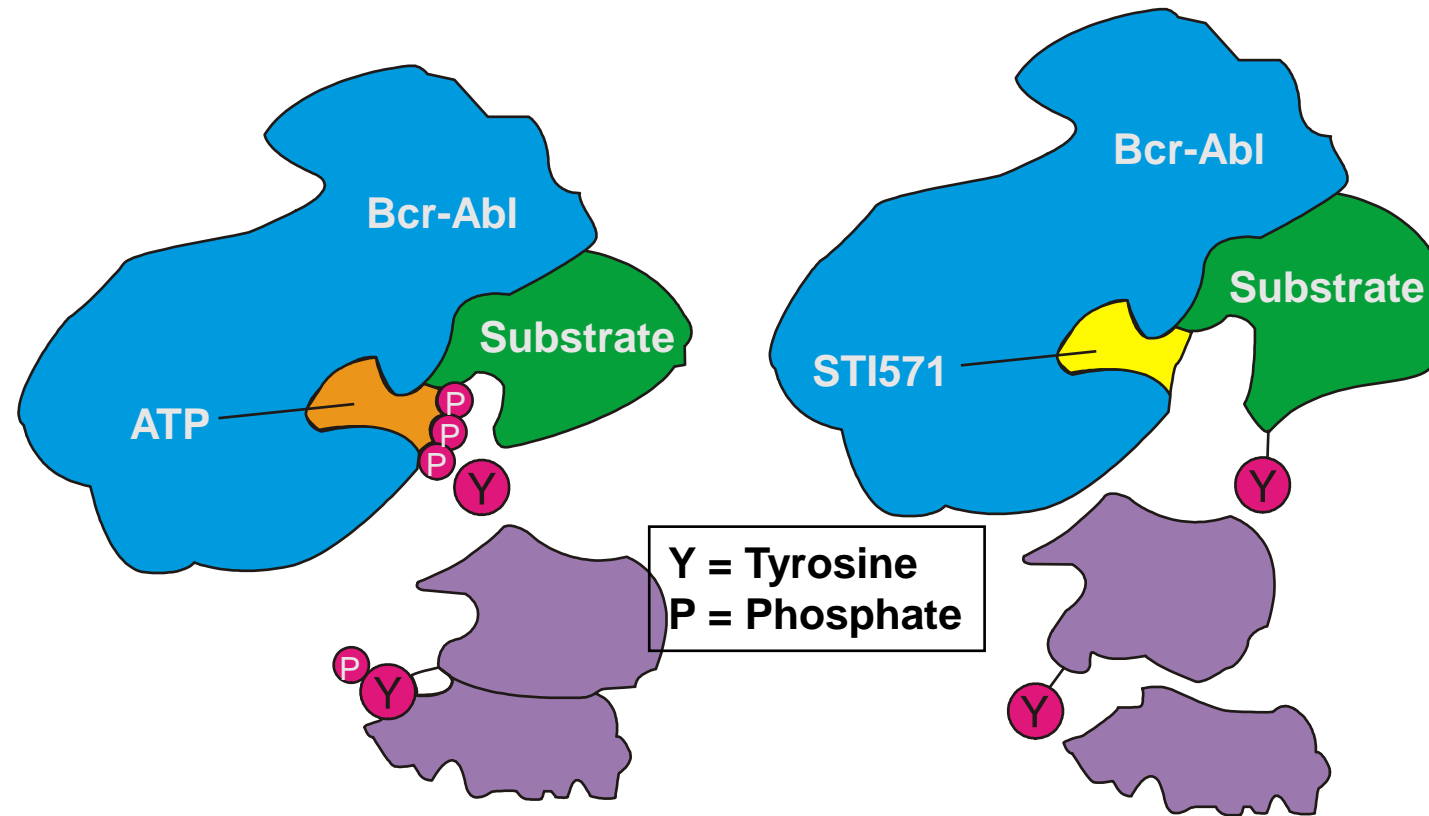
ΧΜΛ: πρόγνωση (Sokal Score)

$$\lambda(+)/\lambda_0(t) = \text{Exp } 0,0116 (\text{Age} - 43,4) + 0,0345 (\text{spleen} - 7,51) + 0,188 [(\text{Pt}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blasts} - 2,10)$$

Score	Median survival	Survival at 48 mons
• IS = < 0,8	60 months	62%
• IS = 0,8 - 1,2	44 months	43%
• IS = >1,2	32 months	33%



Mechanism of Action of STI571 (Glivec)



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS

