

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΟΜΛ/ΟΛΛ

Σ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Αιματολόγος

*Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΕΚΠΑ, Αιματολογικό Τμήμα*

Ιανουάριος 2017

Λευχαιμία

Ετερογενής ομάδα αιματολογικών νεοπλασιών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό WBC στον μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα ή και στα δύο.

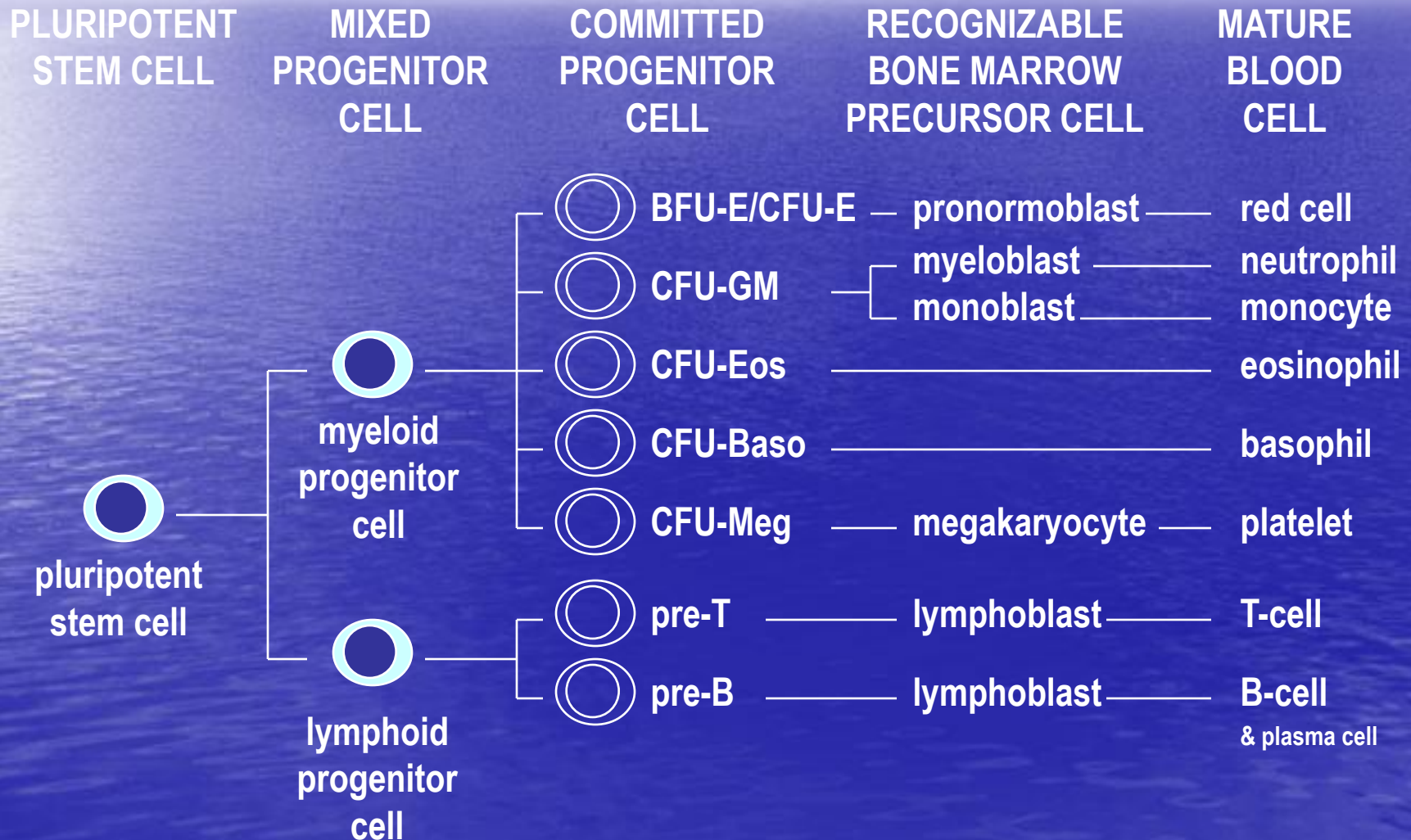
Ταξινόμηση

- Ανάλογα με τον **κυτταρικό τύπο** και με την **κλινική πορεία**
 - **Οξεία:**
 - Οξεία λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)
 - Οξεία μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)
 - **Χρόνια:**
 - Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ)
 - Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

Οξείες Λευχαιμίες

- Ετερογενείς κλωνικές παθήσεις του αιμοποιητικού ιστού που προκαλούνται από γενετικές βλάβες στα φυσιολογικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells).
- Οι βλάβες αυτές αναστέλλουν την φυσιολογική διαφοροποίηση και/ή προκαλούν αυξημένο πολλαπλασιασμό ανώμαλων άωρων «λευχαιμικών» κυττάρων που ονομάζονται βλάστες.
- Κατά την εξέλιξη της νόσου οι βλάστες συσσωρεύονται στο ΜΟ, στο αίμα και σε άλλους ιστούς καταστέλλοντας την φυσιολογική αιμοποίηση.

Hematopoiesis



Myeloid maturation

myeloblast

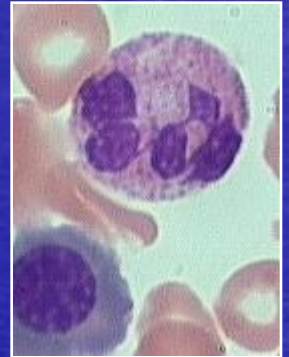
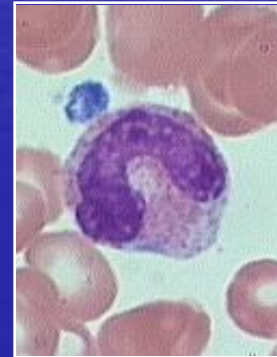
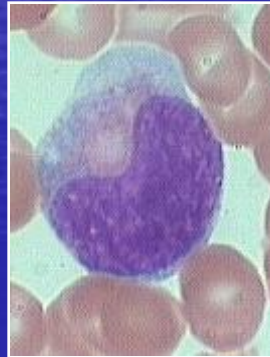
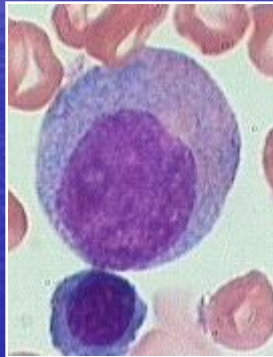
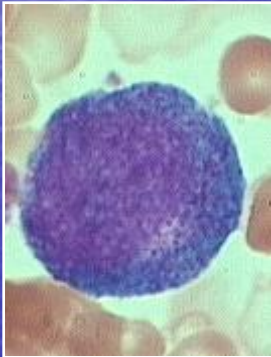
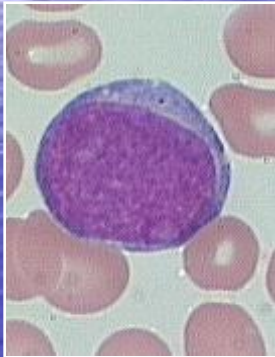
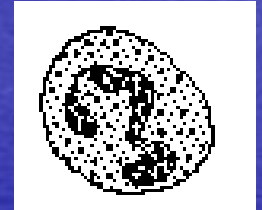
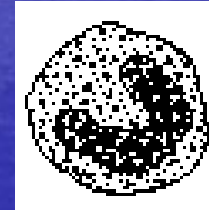
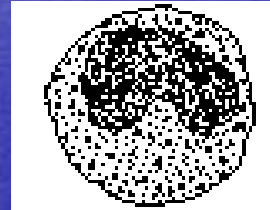
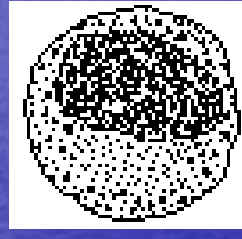
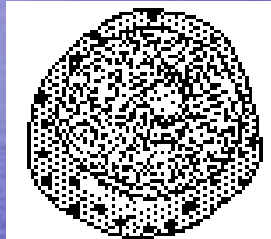
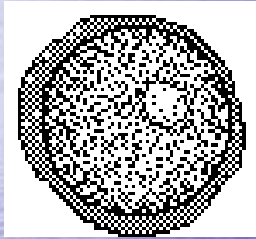
promyelocyte

myelocyte

metamyelocyte

band

neutrophil



MATURATION

Οξείες Λευχαιμίες - Essentials

- Σύντομη κλινική πορεία
- Αδυναμία, πυρετός, εκχυμώσεις, αιμορραγική διάθεση
- Κυτταροπενίες- ή πανκυτταροπενία
- Παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα στο 90% των περιπτώσεων
- > 20% βλάστες στο μυελό των οστών

ΟΛ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Η συχνότητα των ΟΛ κυμαίνεται μεταξύ 1 και 6,5 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/ έτος και εξαρτάται από τον υπότυπο και την ηλικία.
- Αφορά το 10% των νεοπλασματικών νόσων και αποτελεί την βασική νεοπλασία στις ηλικίες 0-35 έτη.

ΟΛΛ – Επιδημιολογικά δεδομένα

- 3830 νέες περιπτώσεις ετησίως στις ΗΠΑ
- 20% των ΟΛ στους ενήλικες
 - 60% των ΟΛ ασθενών είναι < 20 ετών: η συχνότερη κακοήθεια στα παιδιά
 - 30% των παιδικών καρκίνων
 - Πιο συχνά σε αγόρια: 62%
- Μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των Ισπανόφωνων στις ΗΠΑ
 - Υψηλότερη συχνότητα στους λευκούς έναντι των μαύρων

ΟΜΛ- Επιδημιολογικά δεδομένα

- Νόσος προχωρημένης ηλικίας
 - ✓ Διάμεση ηλικία εμφάνισης: 72 έτη
- Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνει δραματικά με την ηλικία
 - ✓ 1.8/100000 για άτομα < 65 έτη
 - ✓ 17.6/100.000 για άτομα > 65 έτη

ΟΛ- αιτιολογικοί παράγοντες

- De novo (πλειονότητα των περιπτώσεων)
- Υποκείμενες αιματολογικές παθήσεις (ΜΔΣ, ΜΥΣ, ΧΜΛ)
- Χημικά, βενζόλιο, προηγηθείσα ΧΜΘ (αλκυλιούντες παράγοντες, αναστολείς τοποϊσομεράσης-II)
- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Κληρονομικές/ γενετικές διαταραχές

ΟΛ- Κλινικά ευρήματα

- Η συμπτωματολογία οφείλεται σε:
 - Ανεπάρκεια μυελού (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία)
 - Διήθηση ιστών από λευχαιμικά κύτταρα
 - Λευκόσταση
 - Γενικά συμπτώματα
 - Άλλα (ΔΕΠ)
- Η διάρκεια των συμπτωμάτων συνήθως είναι μικρή

Οξείες Λευχαιμίες - Διάγνωση

–Εργαστηριακή εκτίμηση

- Η εργαστηριακή διάγνωση βασίζεται σε 2 ευρήματα.
 - Ανεύρεση σημαντικής αύξησης άωρων κυττάρων στο ΜΟ βλάστες, προμυελοκύτταρα, προμονοκύτταρα (<20% βλάστες θέτουν τη διάγνωση)
 - Αναγνώριση της κυτταρικής προέλευσης των βλαστών

Οξεία Λευχαιμία- Διάγνωση

– Γενική αίματος & μελέτη περιφερικού αίματος:

- Αναιμία (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική)
- Θρομβοπενία
- Ποικίλλος αριθμός WBC

– Ανάλογα με τον αριθμό των WBC στο περιφερικό αίμα η λευχαιμία διακρίνεται:

- ❖ Λευχαιμική – αυξημένος WBCs λόγω παρουσίας βλαστών (60%)
- ❖ Υπολευχαιμική – παρουσία βλαστών χωρίς αύξηση WBCs
- ❖ Αλευχαιμική – μειωμένος αριθμός WBCs χωρίς παρουσία βλαστών
- ❖ Στο 90% των περιπτώσεων παρατηρούνται βλάστες στο περιφερικό αίμα.

Οξεία Λευχαιμία- Διάγνωση

- **Μυελόγραμμα και βιοψία οστούν:**
Υπερκυτταρικός μυελός,
 - Βλάστες ($> 20\%$),
 - Παρουσία ραβδίων **Auer** - **ΟΜΛ**
- **Κυτταροχημικές χρώσεις :**
Ειδικές χρώσεις για τη δ.δ μεταξύ ΟΜΛ και ΟΜ:
 - Θετικότητα για Sudan black & Myeloperoxidase (MPO) στην ΟΜΛ

1985
FAB



2001
WHO



2008
WHO



2016
WHO



Διάγνωση & ταξινόμηση Ο.Λ

- Μορφολογία
- Κυτταροχημικές χρώσεις

- Ανοσοφαινότυπος
- Καρυότυπος

Ανίχνευση
μοριακών
διαταραχών

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

- Μελέτη μορφολογίας των νεοπλασματικών κυττάρων
- Κυτταροχημικές χρώσεις
- Ανοσοφαινότυπος
- Κυτταρογενετική
- Ανίχνευση μοριακών διαταραχών

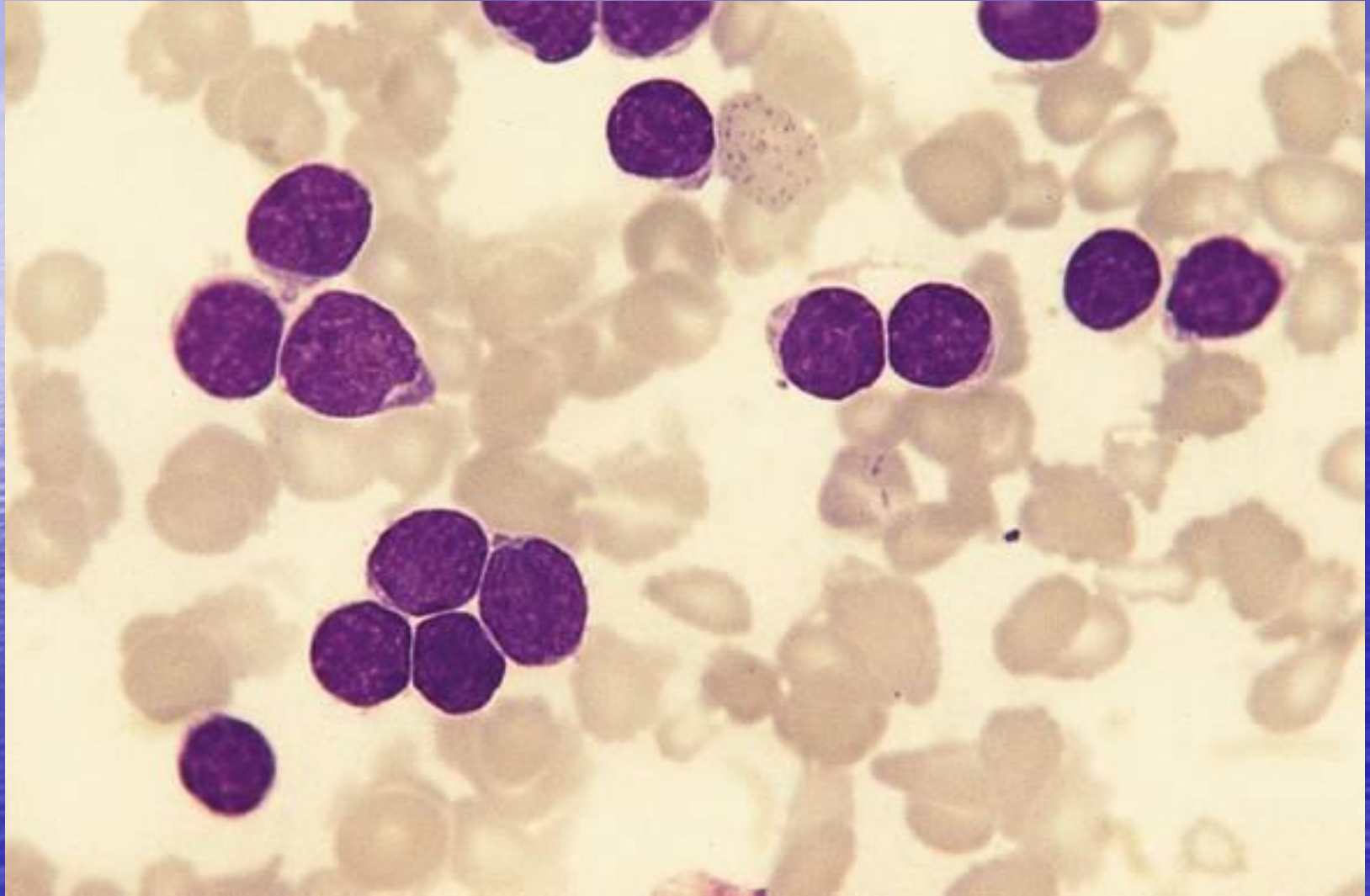
ΚΥΤΤΑΡΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ- ΓΑΒ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- Ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση
- Βασίζεται:
 - Μορφολογία
 - Αναλογία βλαστών και ωριμαζόντων κυττάρων κοκκιώδους σειράς στο Μ.Ο
 - Αναλογία μονοκυττάρων στο αίμα και στο Μ.Ο
 - Κυτταροχημικές χρώσεις
- Θεραπευτικά πρωτόκολλα
- Συγκρίσιμα αποτελέσματα

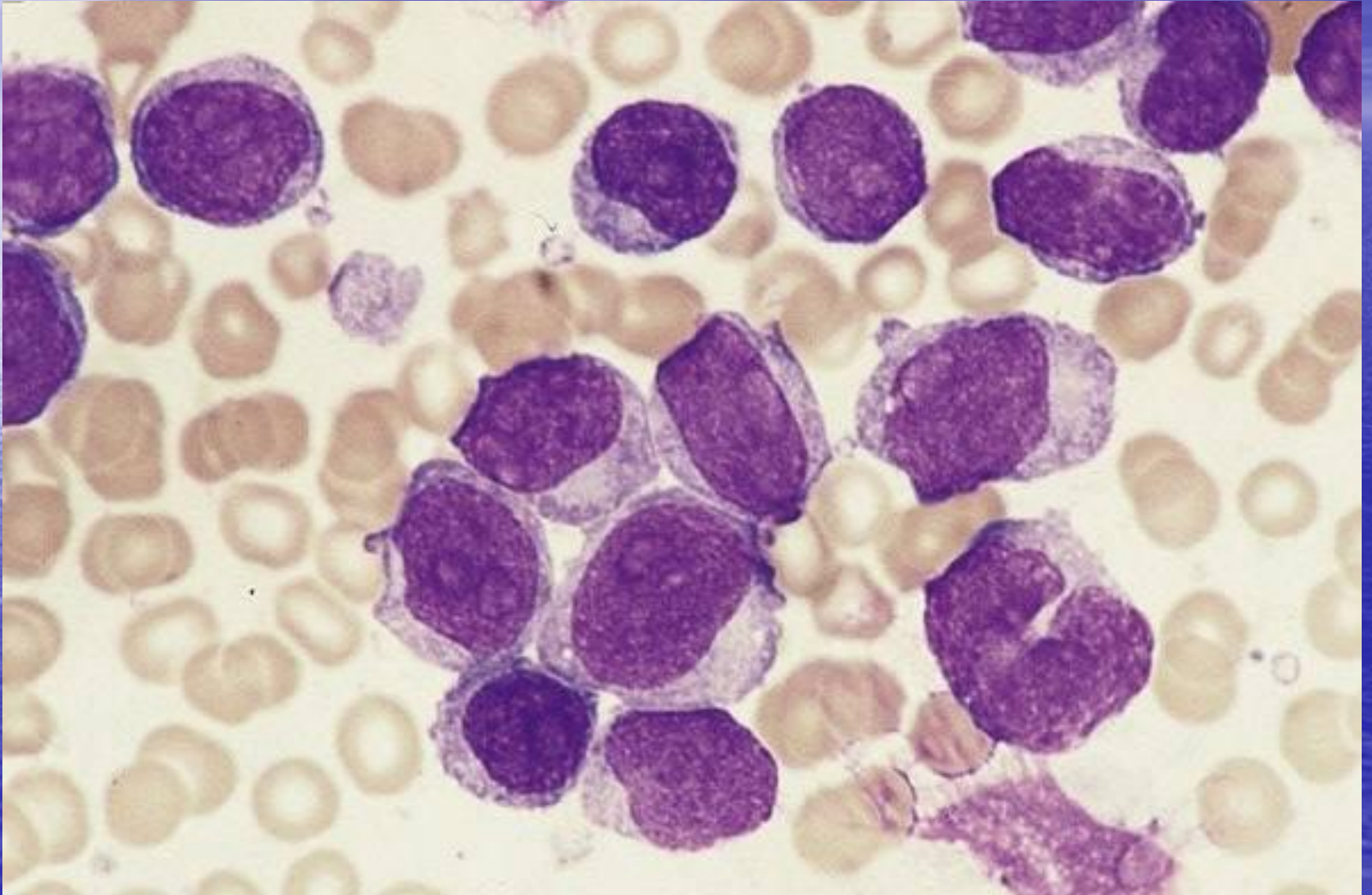
ΟΛΑ FAB ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Βλάστες	L1	L2	L3
Μέγεθος	μικροί	ποικίλου μεγέθους	μεγάλοι
Πρωτόπλασμα	ελάχιστο	Λίγο	άφθονο, έντονα βασεόφιλο
Πυρήνιο	δυσδιάκριτο	Ευδιάκριτο	2-3 μεγάλα
Κενοτόπια	όχι	όχι	πολλά
PAS	+	+	-
MPO	-	-	-

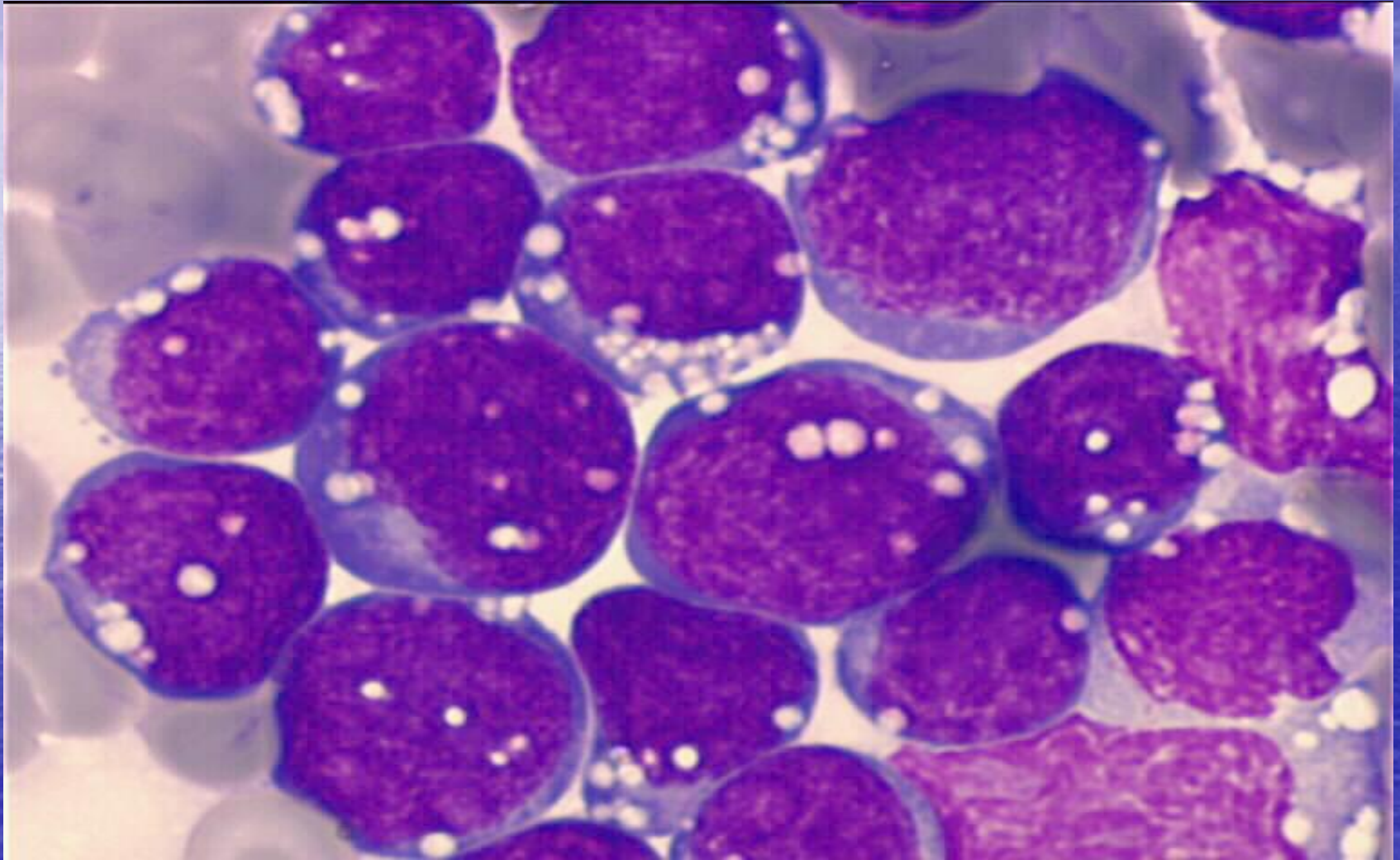
ΟΛΛ – L1/περιφερικό αίμα



ΟΛΛ – L2/περιφερικό αίμα



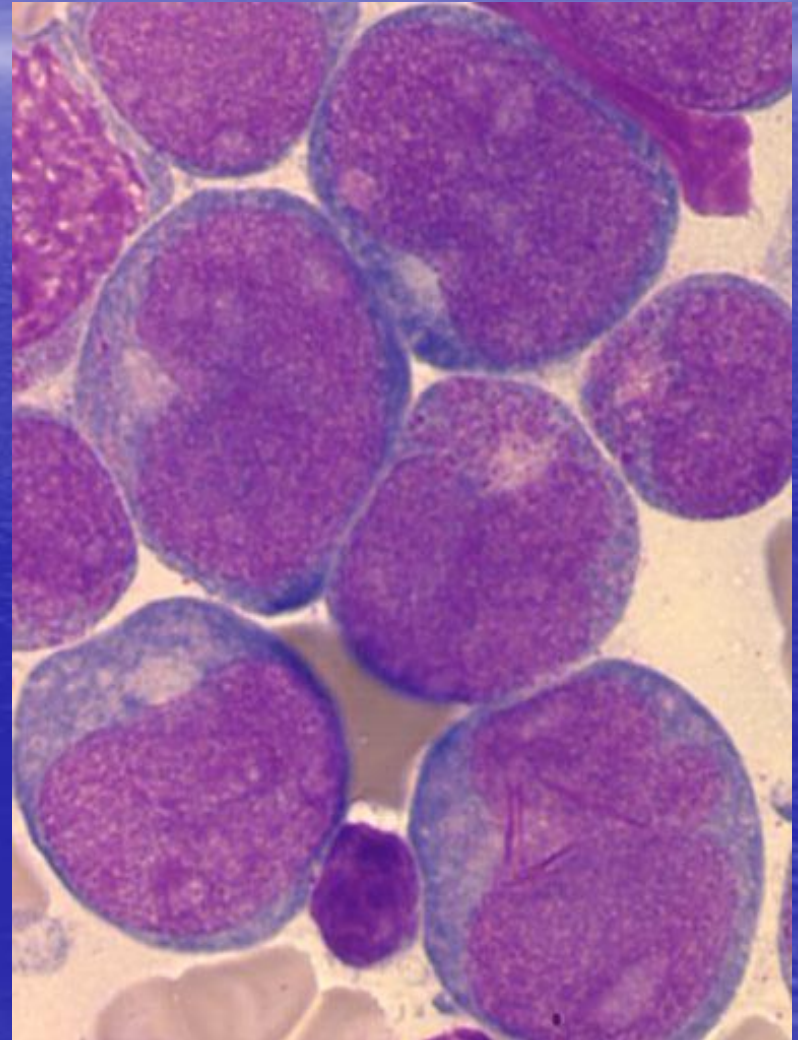
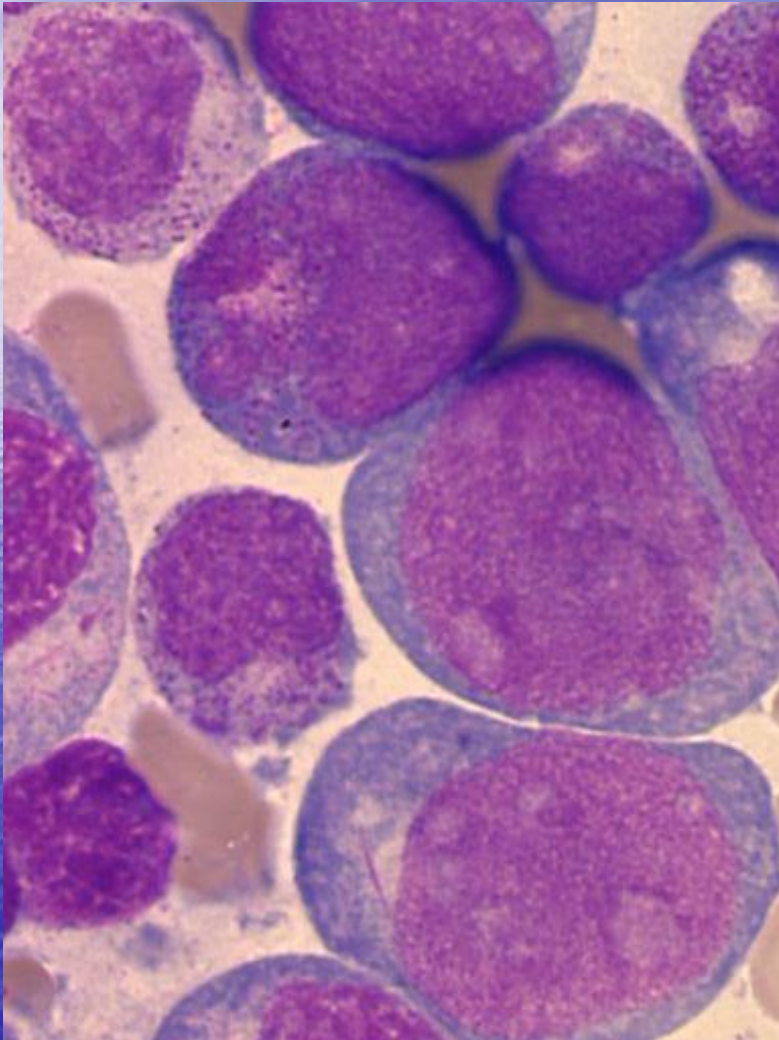
ΟΛΛ - L3/μυελός των οστών



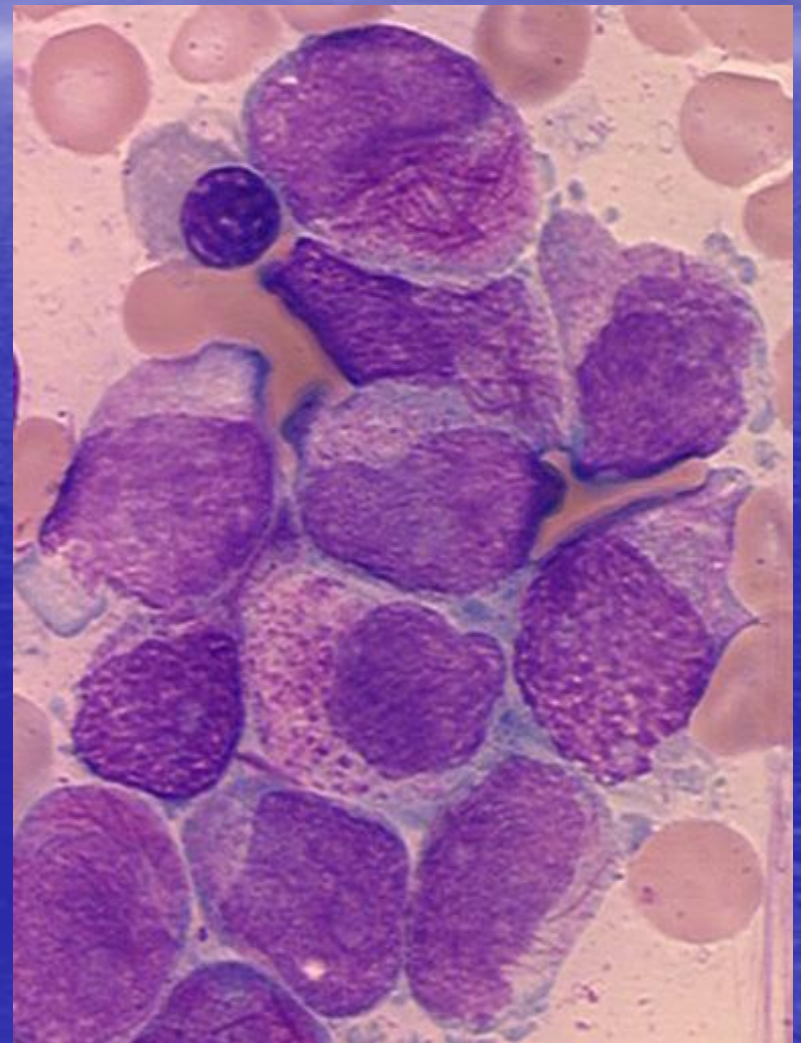
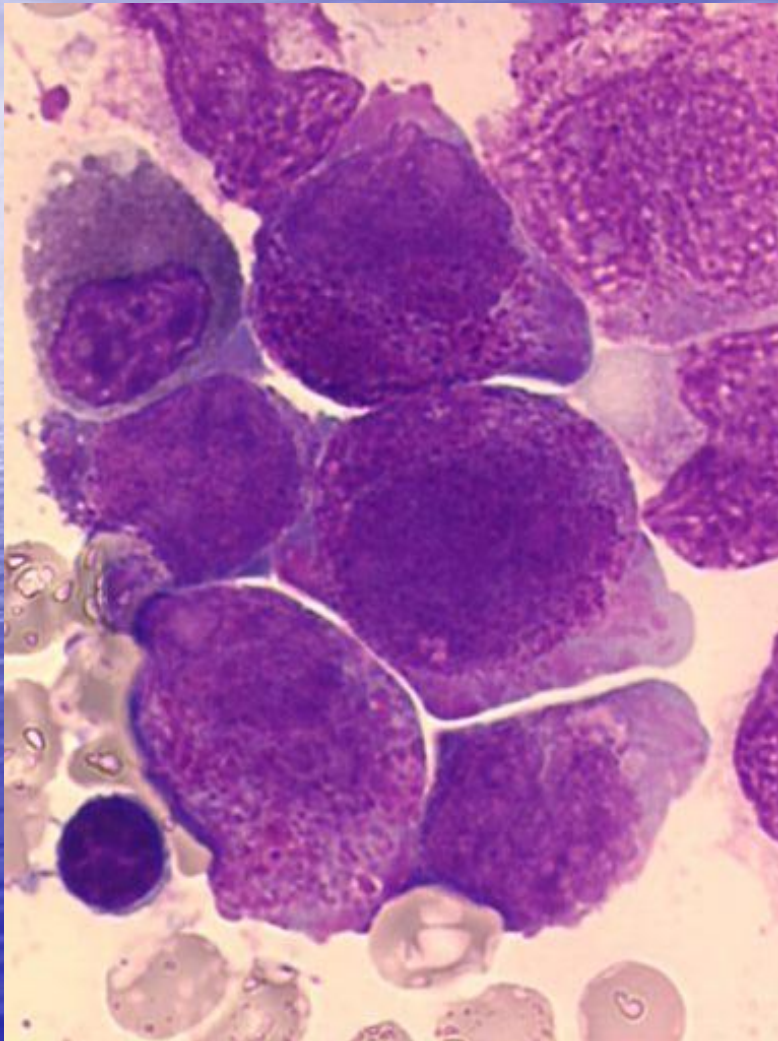
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΜΛ (FAB)

- M0 → Αδιαφοροποίητη οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (5%)
- M1 → Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία με ελάχιστη ωρίμανση (20%)
- M2 → Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία με ωρίμανση (30%)
 - t(8;21)
- M3 → Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (5%)
 - t(15;17)
- M4 → Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (20%)
- M4 ηωσ. → Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία με ηωσινοφιλία (5%)
 - inv(16)
- M5 → Οξεία μονοβλαστική λευχαιμία (10%)
 - t(9;11)
- M6 → Ερυθρολευχαιμία (3%)
- M7 → Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (3%)

AML (M2) – bone marrow smear



AML M3 – bone marrow smear



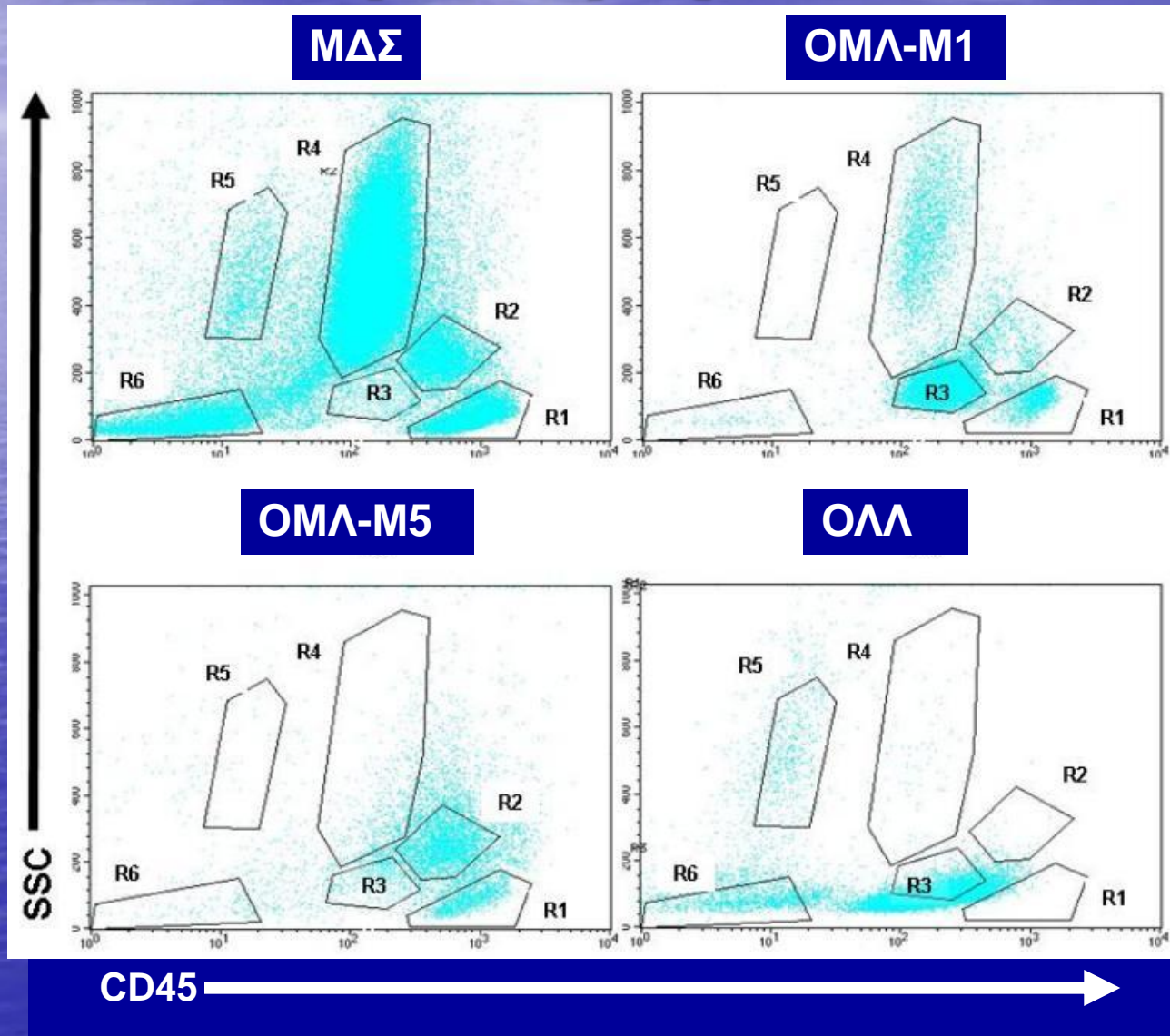
ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΤΗΝ Ο.Λ- ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση (CD7 στην ΟΜΛ)
- Υπολειπόμενη νόσος
- Υποτροπή
- Διάγνωση Διφαινοτυπικής Λευχαιμίας

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ Ο.Λ

- Αναγνώριση του λευχαιμικού κλώνου και προσδιορισμός της κυτταρικής σειράς
- Ανάλυση κυτταρικής ωριμότητας και προσδιορισμός του σταδίου διαφοροποίησης
- Χαρακτηρισμός του νεοπλασματικού ανοσοφαινοτύπου

Οξεία Λευχαιμία: CD45 gating (βλαστικό παράθυρο)

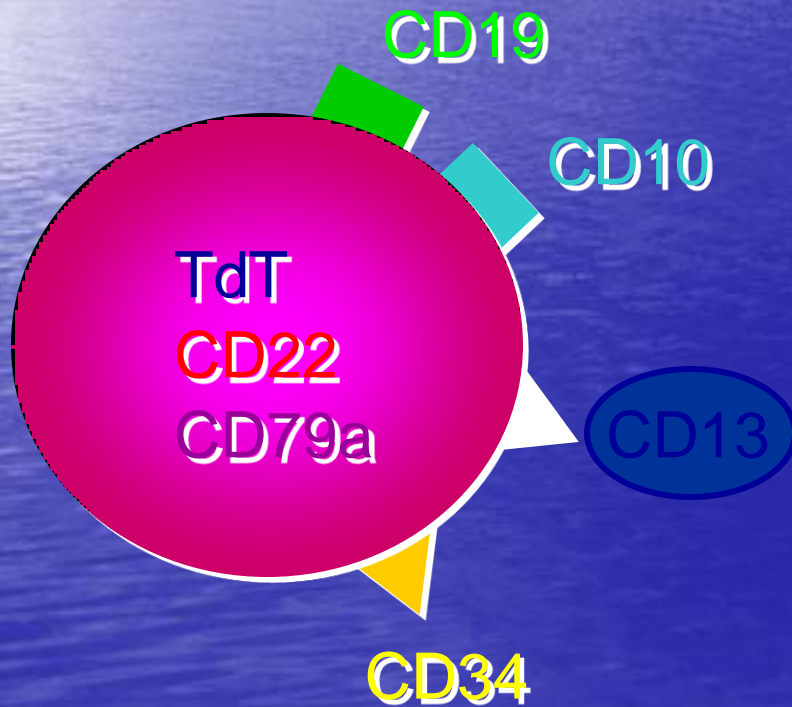


ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

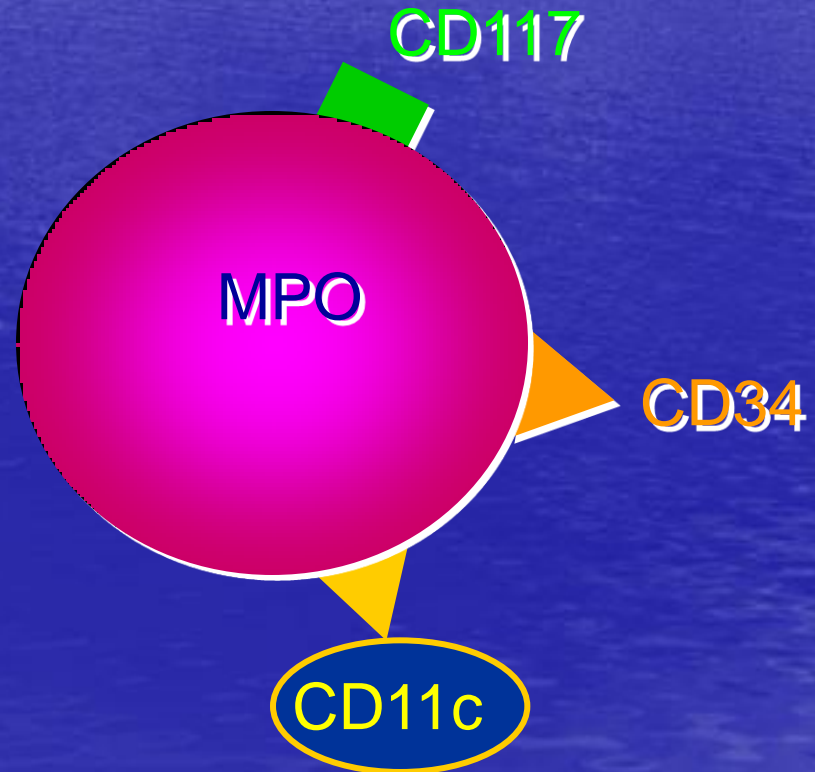
- ***Aberrant antigen expression***
έκφραση αντιγόνων που χαρακτηρίζουν
άλλη κυτταρική σειρά
- ***Asynchronous antigen expression***
έκφραση αντιγόνων που φυσιολογικά
απαντώνται σε άλλα στάδια ωρίμανσης της
ίδιας κυτταρικής σειράς
- ***Intensity of antigen expression***
υπέρ ή υποέκφραση αντιγόνων

Detection of neoplastic phenotypes

aberrant



asynchronous



ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ Ο.Λ.

Panel 1^{ης} γραμμής

Δείκτες που θα διαχωρίσουν την ΟΜΛ από την ΟΛΛ και τους δύο κύριους υποτύπους της ΟΛΛ (Β-ΟΛΛ και Τ-ΟΛΛ)

4 Β λεμφικούς δείκτες
CD19, cyt CD22, CD79a, CD10

3 Τ λεμφικούς δείκτες
CD2, CD7, cyt CD3

4 μυελικούς δείκτες
CD13, CD33, CD117, anti-MPO

3 δείκτες που εκφράζονται στα προγονικά κύτταρα
CD34, TdT, HLA-DR

Panel 2^{ης} γραμμής

Δείκτες που θα διαχωρίσουν περαιτέρω τους διάφορους υποτύπους στην ΟΛΛ και στην ΟΜΛ

Β-ΟΛΛ:
cyt IgM, CD20, CD24, κ, λ

Τ-ΟΛΛ:
CD1a, membr CD3, CD4, CD5, CD8, anti-TCR α/β, anti-TCRγ/δ

ΟΜΛ:
anti-lysozyme, CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, anti-glycophorinA

Κατάταξη ΟΛΛ

B-ΟΛΛ (75%) CD19+, CD79a +, CD22+	Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι TdT+, HLA-DR+ εκτός από την ώριμη B-ΟΛΛ που είναι TdT-
T- ΟΛΛ (25%) CD3+ cyt/ membr	Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι TdT+, HLA-DR-, CD34- αλλά αυτοί οι δείκτες δεν λαμβάνονται υπόψη για τη διάγνωση
ΟΛΛ με έκφραση μυελικών αντιγόνων (15- 54%) CD13, CD15, CD33	B ή T με έκφραση 1 ή 2 παν-μυελικών αντιγόνων χωρίς όμως να πληρεί τα κριτήρια για ΔΟΛ

Ανοσολογική κατάταξη Β-ΟΛΛ

CD19+, cytCD22+, CD79a+

TdT CD20 CD10 cytIgM sIgM s κ/λ

BI	Pro-B	+	-	-	-	-	-
BII	Common-B	+	+/-	+	-	-	-
BII I	Pre-B	+	+/-	+	+	-	-
BIV	Mature-B	-	+	+/-	+	+	+

Ανοσολογική κατάταξη T-ΟΛΛ

Tdt+, cytCD3+

		CD7	CD2	CD5	CD1a	s CD3
TI	Pro-T	+	-	-	-	-
TII	Pre-T	+	+	+	-	-
TII I	Cortical-T	+	+	+	+	-/+
TIV	Mature-T	+	+	+	-	+

Ανοσοφαινότυπος στην ΟΜΛ

- Χαρακτηρίζεται από την έκφραση 2 ή > από τους παρακάτω μυελομονοκυτταρικούς δείκτες:

anti-MPO, CD117 (c-kit), CD13 και CD33

- Πιο ειδικοί: anti-MPO και μετά CD117
- Μόνο 3 υπότυποι της FAB μπορούν να χαρακτηριστούν ανοσοφαινοτυπικά
M0, M6 και M7

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ Ο.Λ

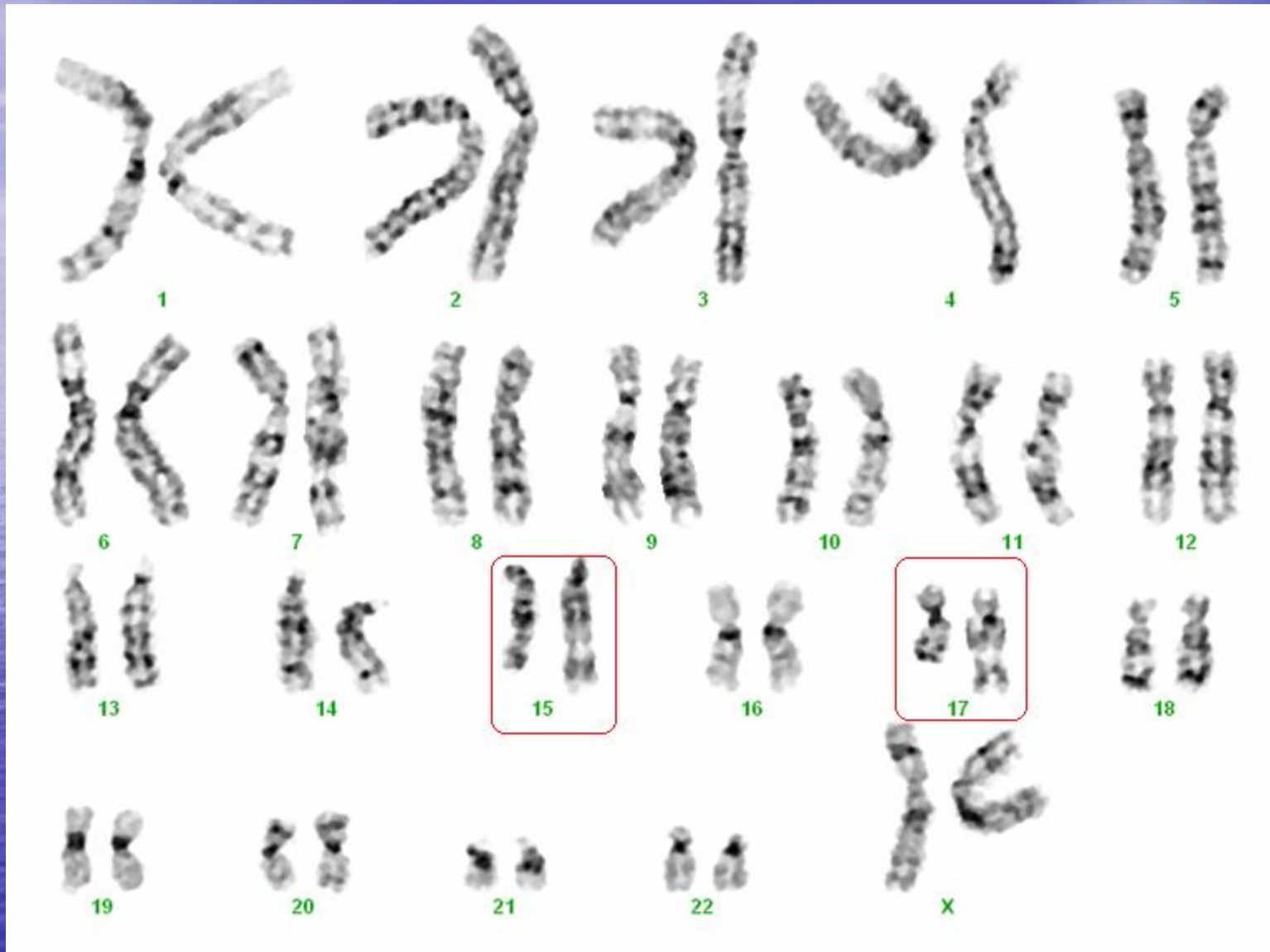
- Απαραίτητη στη διάγνωση της νόσου
- Ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης στην ΟΜΛ
- Απαραίτητη για τον καθορισμό θεραπείας
- Μελέτη ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD)
- Τεχνικές: → G-banding
→ FISH

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

- **Αριθμητικές ανωμαλίες**
 - μονοσωμίες
 - τρισωμίες
 - διπλασιασμοί
 - ανευπλοϊδίες (υπερδιπλοϊδία/
υπόδιπλοϊδία)
- **Δομικές ανωμαλίες**
 - αντιμεταθέσεις
 - αναστροφές
 - ελλείψεις/ προσθήκες

OMA-M3

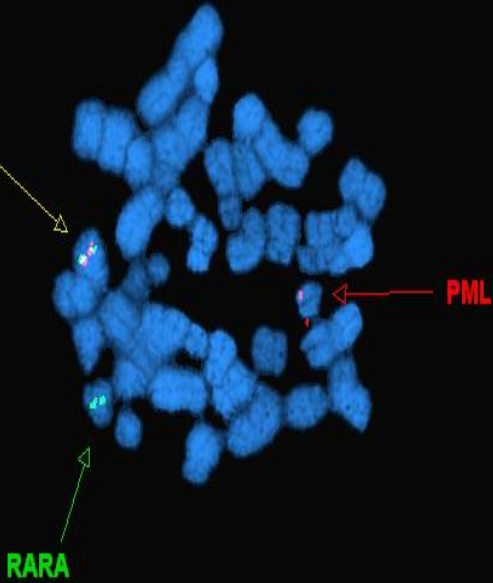
46,XX,t(15;17)(q22;q12-21)



t(15;17)(q22;q12-21)

OMΛ-M3: t(15;17) (q22;q12-21) → PML/RARA fusion gene

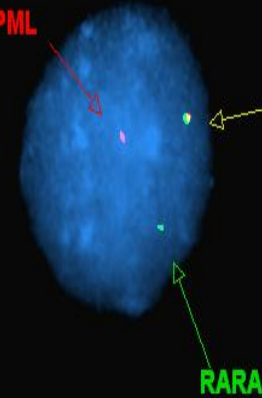
PML/RARA



PML/RARA DNA Probe

PML

PML/RARA



RARA

PML/RARA DNA Probe

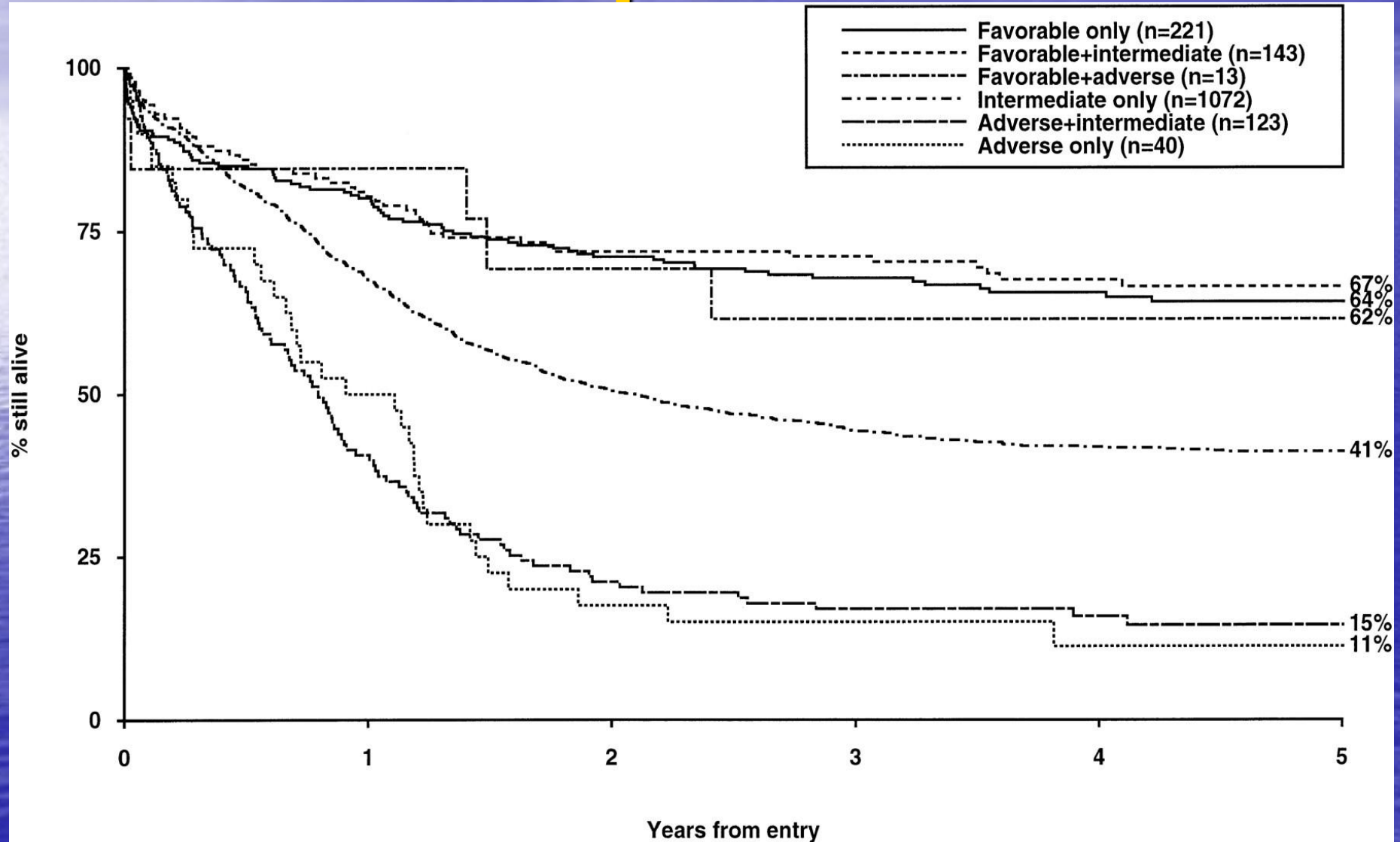
ΚΑΡΥΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΗΝ ΟΛΛ

- Υπερδιπλοειδία → καλή πρόγνωση
- $t(9;22)$ → φτωχή πρόγνωση
- $t(4;11)$ → φτωχή πρόγνωση
- Υποδιπλοειδία → φτωχή πρόγνωση
- $t(8;14)$ → φτωχή πρόγνωση

ΟΜΛ- ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ

Low risk	<ul style="list-style-type: none">- t(15;17)(q22;q12-21)- t(8;21)(q22;q22)- inv(16)(p13;q22)/ t(16;16)(p13;q22)
Intermediate risk	<ul style="list-style-type: none">- Normal karyotype (50% of patients)- All chromosomal abnormalities which are not included in low risk or high risk groups
High risk	<ul style="list-style-type: none">- Complex karyotype (> 3 chr. abn.)- inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)- t(6;9)(p23;q34)- t(6;11)(q27;q23)- t(11;19)(q23;p13.1)- Del(5q)- Monosomy 5, monosomy 7

ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ανάλογα με ΤΟΝ ΚΑΡΥΌΤΥΠΟ



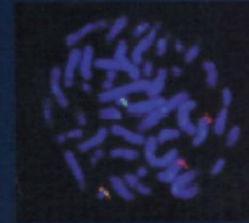
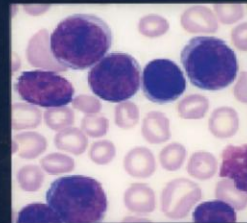
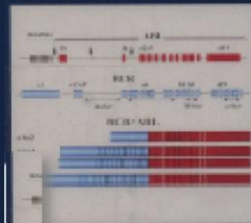
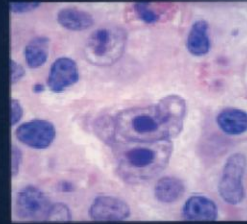
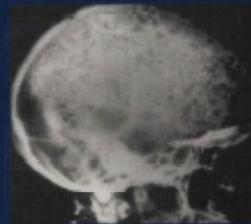
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

**Tumours of Haematopoietic and
Lymphoid Tissues**

Edited by Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, James W. Vardiman



IARC Press, Lyon 2001

Ταξινόμηση ΟΛΛ (WHO)

- **ALL from precursor B-cells (75% of pts)**
t(9;22), t(1;19), t(12;21), t(var; 11q23)
hyperdiploid, hypodiploid.
 - L1 and L2 blasts according FAB
- **ALL from precursor T-cells (20% of pts)**
t(1;14), t(11;14)
 - L1 and L2 blasts according FAB
- **Mature B-ALL (Burkitt- type) (5% of pts)**
t(8;14), t(8; 22), t(2; 8)
 - L3 blasts according FAB

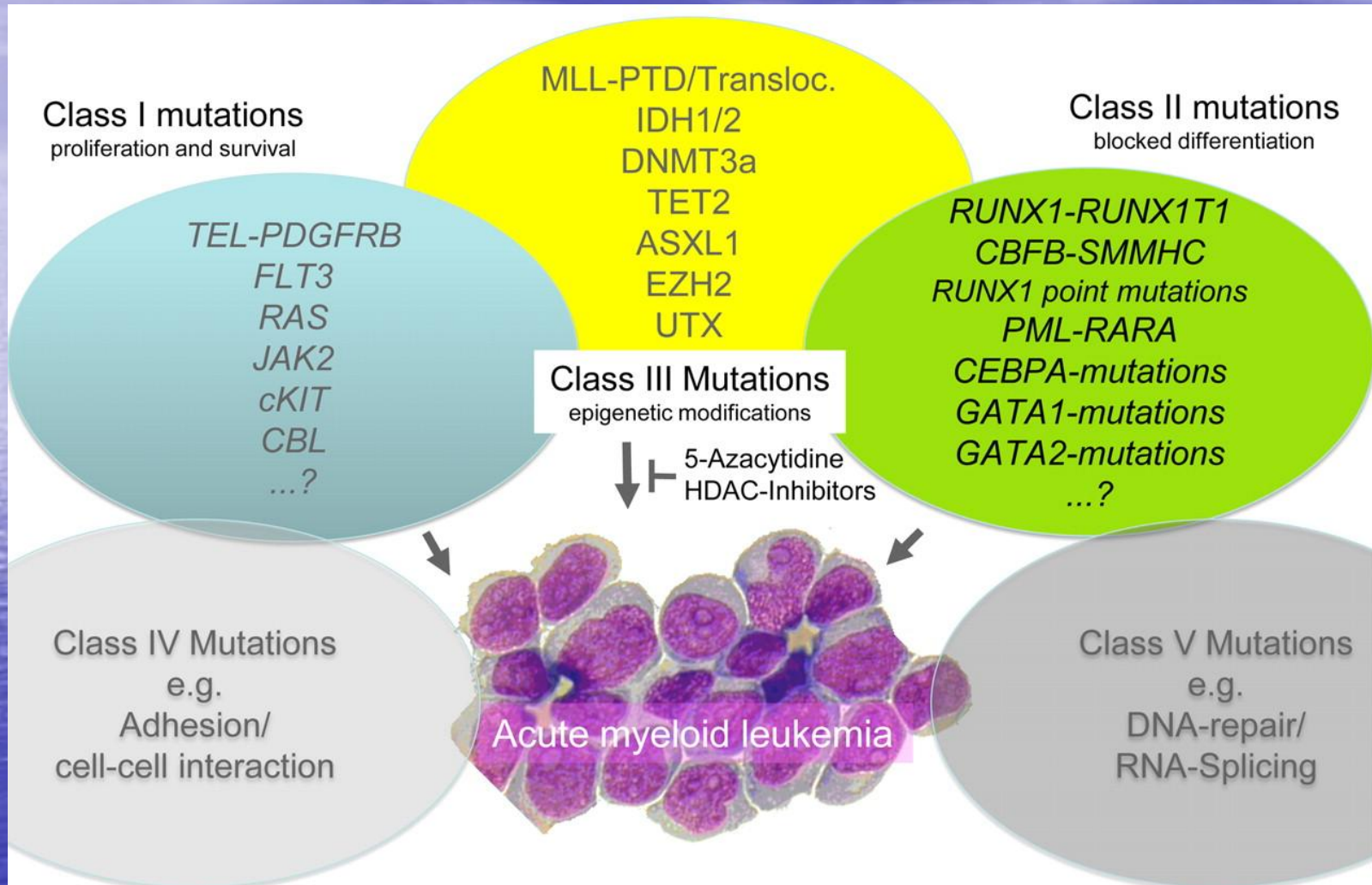
Ταξινόμηση ΟΜΛ (WHO)

- **AML with certain genetic abnormalities**
 - t(8;21), t(16;16), inv(16), chromosome 11 changes
 - t(15;17) as usually seen with AML M3
- **AML with multilineage dysplasia** (more than one abnormal myeloid cell type is involved)
- **AML related to previous chemotherapy or radiation**
- **AML not otherwise specified**
 - undifferentiated AML (M0)
 - AML with minimal maturation (M1)
 - AML with maturation (M2)
 - acute myelomonocytic leukemia (M4)
 - acute monocytic leukemia (M5)
 - acute erythroid leukemia (M6)
 - acute megakaryoblastic leukemia (M7)
 - acute basophilic leukemia
 - acute panmyelosis with fibrosis
 - myeloid sarcoma (also known as granulocytic sarcoma or chloroma)
- **Undifferentiated or biphenotypic acute leukemias** (leukemias that have both lymphocytic and myeloid features. Sometimes called ALL with myeloid markers, AML with lymphoid markers, or mixed lineage leukemias.)

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Αρκετά συχνές στην οξεία λευχαιμία
 - Δημιουργία χιμαιρικών γονιδίων
 - Ενεργοποίηση ογκογονιδίων
 - Καταστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων
- Μεταβολή στις οδούς μεταβίβασης σήματος (μεταγραφικοί παράγοντες)
- Αύξηση πολλαπλασιασμού, αναστολή διαφοροποίησης, αναστολή απόπτωσης
- Ορισμένες έχουν προγνωστική σημασία κυρίως στην ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο (ΟΜΛ-ΦΚ)

Μοριακή παθογένεια της ΟΜΛ



Thiede C Blood 2012;119:5615-5617

Μοριακές διαταραχές με προγνωστική σημασία στην ΟΜΛ-ΦΚ

- FLT3-ITD
- NPM1
- CEBPA
- MLL-PTD
- Υπερέκφραση του BAALC
- Υπερέκφραση του ERG, του MN1 και του EVI1

FLT3 & ΟΜΛ-ΦΚ

- FLT3-ITD (25- 35%), FLT3-TKD (5-15%)
- Δεν αποτελούν σταθερό εύρημα
- Δεν αποτελούν πρωταρχικό γεγονός και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες MRD,
αλλά
- η FLT3-ITD ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για DFS και OS
- Η συμβατική ΧΜΘ δεν αρκεί για τους ασθενείς αυτούς.

NPM1 & OML

- Η πιο συχνά ανευρισκόμενη μοριακή διαταραχή σε de novo OML
 - **25-35%** στην OML
 - **45-64%** στην OML-ΦΚ
 - **35-40%** στην OML με del9(q)
 - **15%** στην OML με trisomy 8
- Προκαλεί ανώμαλη εντόπιση της NPM1 στο κυτταρόπλασμα
- Σταθερό φαινόμενο
- Βρίσκονται πάντα σε ετερόζυγη μορφή και αφορούν το σύνολο των βλαστών
- Αρχικό γεγονός στη λευχαιμογένεση
- Δείκτης MDR

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ NPM1

- Στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει και FLT3-ITD
- Ασθενείς με NPM1+/FLT3-ITD- εμφανίζουν εξαιρετικά καλή πρόγνωση
- Η πρόγνωση αυτών των ασθενών εφάμιλλη με ευνοϊκό καρυότυπο
- Δεν οφελούνται από την άλλο-ΜΑΚ

CEBPA και OML

- Κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει την αιμοποίηση
- Μεταλλάξεις του CEBPA ανευρίσκονται:
 - **10-18%** στην OML-ΦΚ
 - **40%** στην OML με del9(q) χωρίς σύνθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες
- Συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά CR και αυξημένη RFS και OS
- Η OS είναι παρόμοια με αυτή που πετυχαίνουν ασθενείς με NPM1+/FLT3-ITD-

MLL και ΟΜΛ-ΦΚ

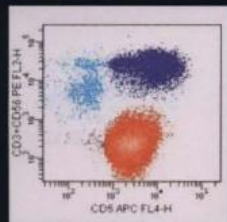
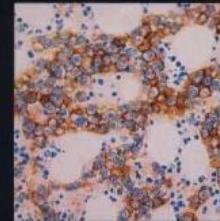
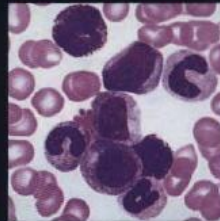
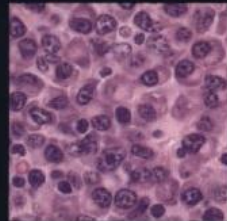
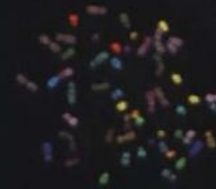
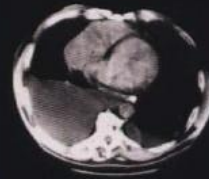
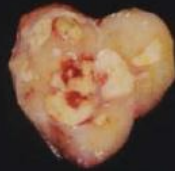
- Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνδέεται στο DNA
- Ρυθμίζει την έκφραση άλλων γονιδίων πιθανότατα μέσω επιγενετικών μηχανισμών
- Μερικός αναδιπλασιασμός του MLL (MLL-PTD) ανευρίσκεται:
 - **5-11%** στην ΟΜΛ-ΦΚ
 - **>90%** στην ΟΜΛ με trisomy 11.
- Συσχετίζεται με μικρότερη διάρκεια CR, μικρότερη RFS και EFS
- Η αυτόλογη-ΜΑΚ πιθανώς να βελτιώνει τη πρόγνωση

Υπερέκφραση γονιδίων στην ΟΜΛ-ΦΚ

- Προγνωστική σημασία
- BAALC, ERG, MN1, EVI1
- Συνήθως ανεξάρτητη από αντιμεταθέσεις, αναστροφές, ή ενισχύσεις των αντίστοιχων γονιδίων
- Η υπερέκφραση των παραπάνω γονιδίων έχει συσχετισθεί με μειωμένη DFS και OS
- Δεν είναι γνωστό αν διατηρούν την προγνωστική τους αξία αν συνεκτιμηθεί η παρουσία άλλων μεταλλάξεων με ισχυρή προγνωστική αξία

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



IARC Press, Lyon 2008

TABLE 2: WHO 2008 classification of acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Precursor lymphoid neoplasms

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22);

TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperploidy

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypoploidy (hypodiploid ALL)

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);

E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)

T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

WHO = World Health Organization

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 109-138, 2009.

TABLE 1: 2008 WHO classification of acute myelogenous leukemia (AML)

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13,1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

AML with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with mutated *NPM1*

Provisional entity: AML with mutated *CEBPA*

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, not otherwise specified

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Acute erythroid leukemias

 Pure erythroid leukemia

 Erythroleukemia, erythroid/myeloid

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

WHO = World Health Organization

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 109-138, 2009.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937-951, 2009

Πρόγνωση στην ΟΛΛ

Parameters	Good	Poor
WBC	<i>low</i>	<i>High(>50x10⁹ /l)</i>
Gender	<i>Girls</i>	<i>Boys</i>
Immunophenotype	<i>C-ALL</i>	<i>B-ALL</i>
Age	<i>Child</i>	<i>Adult or infant.</i>
Cytogenetic	<i>Normal,hyperdiploid,</i>	<i>Ph+, t(4;11), 11q23 rearrangements.</i>
Time to clear blast from blood	<i>< 1 week</i>	<i>>1 week</i>
Time to remission	<i><4 weeks</i>	<i>>4 weeks</i>
CNS disease at presentation	<i>Absent</i>	<i>Present</i>
Minimal residual disease.	<i>Negative at 1-3 months</i>	<i>Still positive at 3-6 months.</i>

Πρόγνωση στην ΟΛΛ

- **Good risk** includes
 - (1) no adverse cytogenetics,
 - (2) age younger than 30 years
 - (3) WBC count of less than 30,000/ μ L for B-ALL or 100,000/ μ L for T-ALL, and
 - (4) complete remission within 4 weeks.
- **Intermediate risk**
 - does not meet the criteria for either good risk or poor risk.
- **Poor risk** includes
 - (1) adverse cytogenetics [t(9;22), t(4;11)],
 - (2) age older than 60 years,
 - (3) precursor B-cell, or
 - (4) failure to achieve complete remission within 4 weeks.

Πρόγνωση στην ΟΜΛ

Prognostic Factors:

- Age at diagnosis
- Comorbidities (acute vs chronic)
- Chromosomal findings
- Symptomatic interval preceding diagnosis
- Presenting Leukocyte count
- Circulating myeloblast count
- Molecular abnormalities

Θεραπεία Οξείας Λευχαιμίας

Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται:

- τύπο (ΟΜΛ vs ΟΛΛ)
- ηλικία
- Θεραπευτικό στόχο (ίαση vs παρηγορητική)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΛ

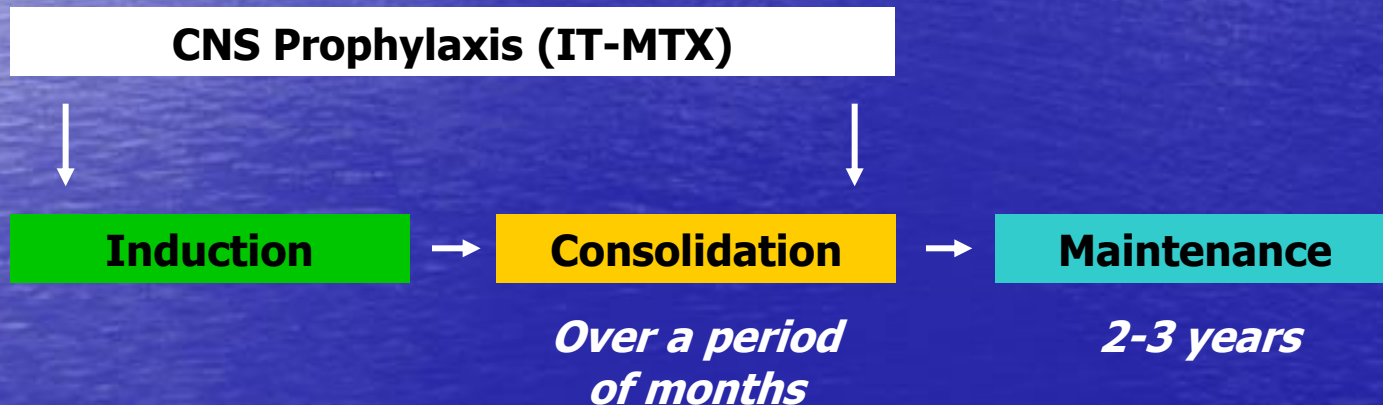
- Υποστηρικτική αγωγή
- Χημειοθεραπεία εφόδου
- Θεραπεία σταθεροποίησης
- Μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων

Υποστηρικτική αγωγή

- Μεταγγίσεις RBC και PLT
- Αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Αντιμετώπιση λευκόστασης
 - Λευκαφαίρεση
 - Ενυδάτωση
 - Μείωση λευχαιμικού φορτίου
 - Αντιμετώπιση υπερουχαιμίας, και ηλεκτρολυτικών διαταραχών

ΟΛΛ: Θεραπεία

- Έφοδος, Σταθεροποίηση, Συντήρηση
– Προφύλαξη ΚΝΣ με IT-MTX



Ενδείξεις ΜΑΚ στην ΟΛΛ

- Πρώτη CR
 - Allo-SCT σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
 - Η θέση της allo-SCT σε ασθενείς σταθερού κινδύνου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αλλά μέχρι σήμερα δεν προτείνεται
 - Auto SCT: δεν πλεονεκτεί σε σχέση με την ΧΜΘ
- Δεύτερη CR
 - Allo-SCT

ΟΜΛ: Θεραπεία εφόδου- κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά

- Αντιμεταβολίτες
 - Κυτοσίνη Αραβινοσίδη
 - Μηχανισμός δράσης: Αναστέλλουν τη σύνθεση ή την ενσωμάτωση των πουρινών και των πυριμιδινών στο DNA
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: έλκη στόματος, παρεγκεφαλιδική αιμορραγία
- DNA binding
 - Δοξορουμπικίνη, Ινταρουμπικίνη
 - Μηχανισμός δράσης: συνδέονται στο DNA και παρεμβαίνουν στη μίτωση των λευχαιμικών κυττάρων
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες: Καρδιοτοξικότητα, απώλεια μαλλιών

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΜΛ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΥΦΕΣΗ (ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΙΚΗ)

- Μικρή θεραπεία δεν ωφελεί.
- Επανάληψη θεραπείας εφόδου εάν δεν υπάρχουν προϋποθέσεις ενισχυμένης θεραπείας (ηλικία).
- Εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία HD Ara-C.
Ηλικία < 60 Ara-C 3 g/m² ανά 12ωρο για 3-4 ημ.
Ηλικία > 60 Ara-C 1 g/m² ανά 12ωρο για 3 ημ.
- Μεταμόσχευση



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ