

Ασθενής με λευκοκυττάρωση

Οξείες λευχαιμίες Ταξινόμηση Επιδημιολογία

Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Καθηγητής

Διευθυντής Μονάδος Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών
Διευθυντής Ινστιτούτου Κυτταρικών Θεραπειών και Κέντρου Δοτών ΚΕΔΜΟΠ

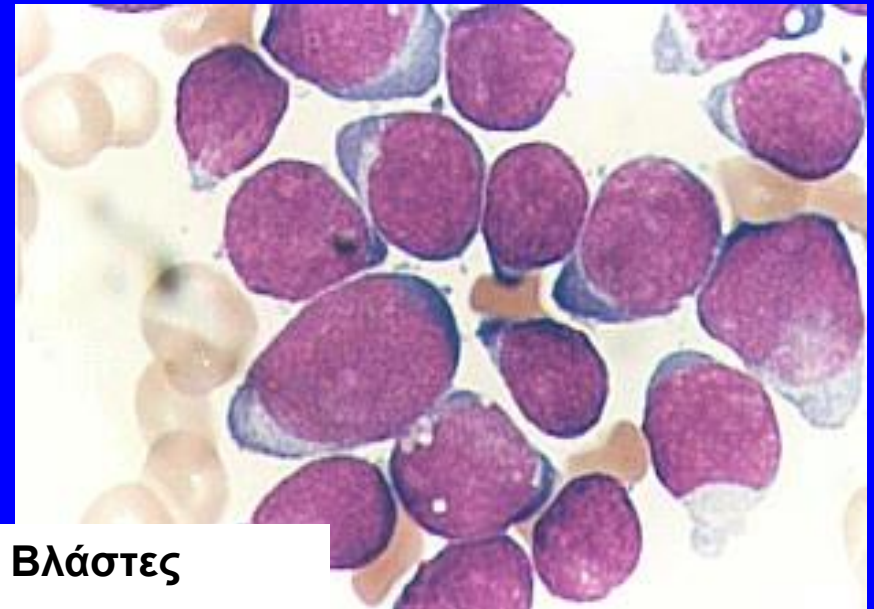
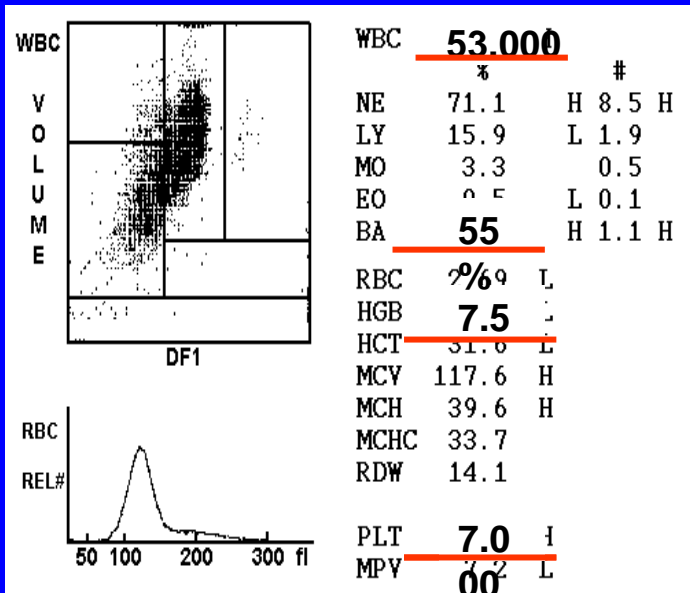
Ιστορικό.....

Ανδρας 51 ετών, καταβολή, αδυναμία και ουλορραγίες από 10ημέρου.

Γ.Α. --> αναιμία, λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία.

"Πλακάκι" --> Βλάστες

Μυελός --> 70% Βλάστες



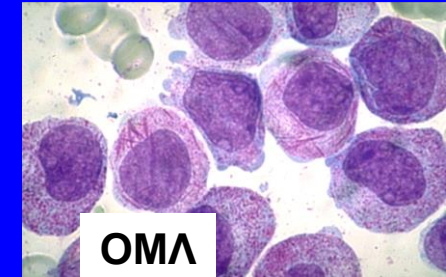
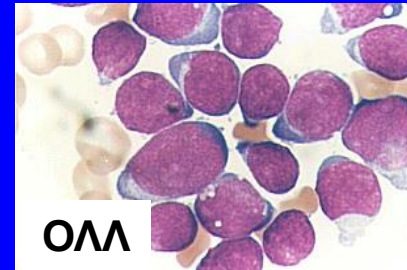
Βλάστες

Διάγνωση Οξείας λευχαιμίας--> Μυελογενής ή λεμφοβλαστική?

-μορφολογία

ΟΜΛ: Αιερ ραβδία, κοκκία στο κυτταρόπλασμα

ΟΛΛ: κυτταρόπλασμα χωρίς κοκκία

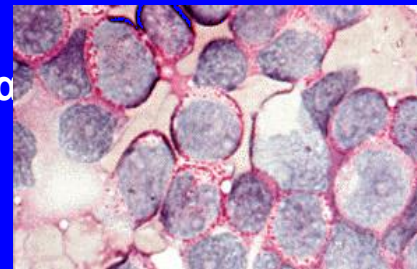


- ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΕΙΑ

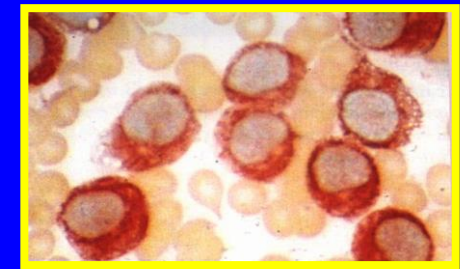
μυελοπεροξειδάση, εστεράση κτλ.

(χρωματίζουν τα κοκκία που δεν είναι ορατά με το "γυμνό" μάτι

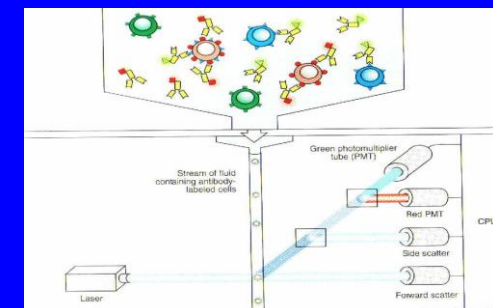
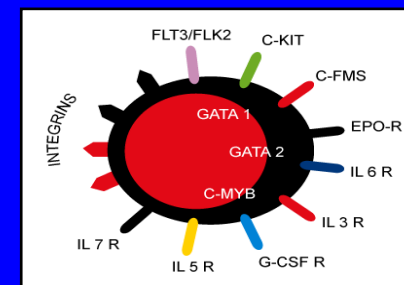
PAS ++



Tdt++



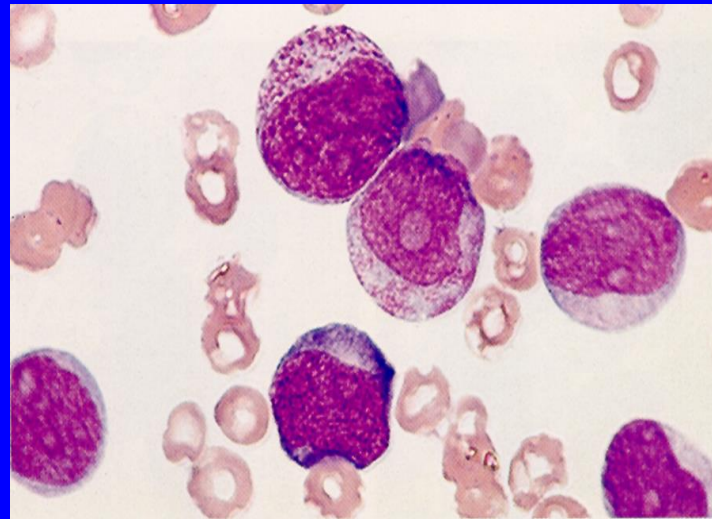
- Ανοσοφαινότυπος με
ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΕΙΑ ΡΟΗΣ (FACS)
Λεμφικά vs μυελογενή αντιγόνα



Ιστορικό..... οξεία μυελογενής λευχαιμία

Ανδρας 51 ετών, καταβολή, αδυναμία, ανορεξία, και ουλορραγίες από 10ημέρου.

- Γ.Α.** --> αναιμία, λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία.
"Πλακάκι" --> Βλάστες
Μυελός --> 70% Βλάστες με κοκκία,
Κυτταροχημεία **Μυελουπεροξειδάση θετική**
FACS: **μυελικά αντιγόνα στους βλάστες CD34+, CD33+, MPO**



Συμπτωματολογία οξείων μυελοβλαστικών λευχαιμιών

- Μικρής διάρκειας
- Εμπύρετο που δεν αποδράμει
- Καταβολή (αναιμία)
- Αιμορραγίες (θρομβοπενία, DIC σε ΟΜΛ Μ3 προμυελοκυτταρική)
- Οσφυαλγία
- Πάχυνση ούλων σε ΟΜΛ Μ5 (μονοκυτταρική)
- Χλώρωμα (διήθηση δέρματος),
- Λευκόσταση (ΚΝΣ, Δύσπνοια)



Οξεία Λευχαιμία

Χρειάζεται άμεση θεραπεία?

Λευκόσταση?

σε WBC $\gg 100 \times 10^9/L$

κλινική διάγνωση

απόφραξη μικροκυκλοφορίας από βλάστες

πνεύμονες: υποξαιμία, πνευμονικές διηθήσεις

ΚΝΣ: εμφρακτο

Διαταραχές Πήξης (DIC)?

απελευθέρωση "προπηκτικών" παραγόντων από τους βλάστες (ιδιαίτερα από τα κοκκία, ειδικά στην προμυελοκυτταρική ΟΜΛ)

Οξεία Λευχαιμία

• Χρειάζεται άμεση θεραπεία (εντός ωρών)?

Λευκόσταση, DIC

• Ποια είναι η θεραπεία?

• Ποιά είναι η πρόγνωση?

Οξείες λευχαιμίες= ετερογενείς παθήσεις

Απαρχαιωμένη Ταξινόμηση οξείων μυελοβλαστικών λευχαιμιών

Ανάλογα με την μορφολογία και την κυτταροχημεία

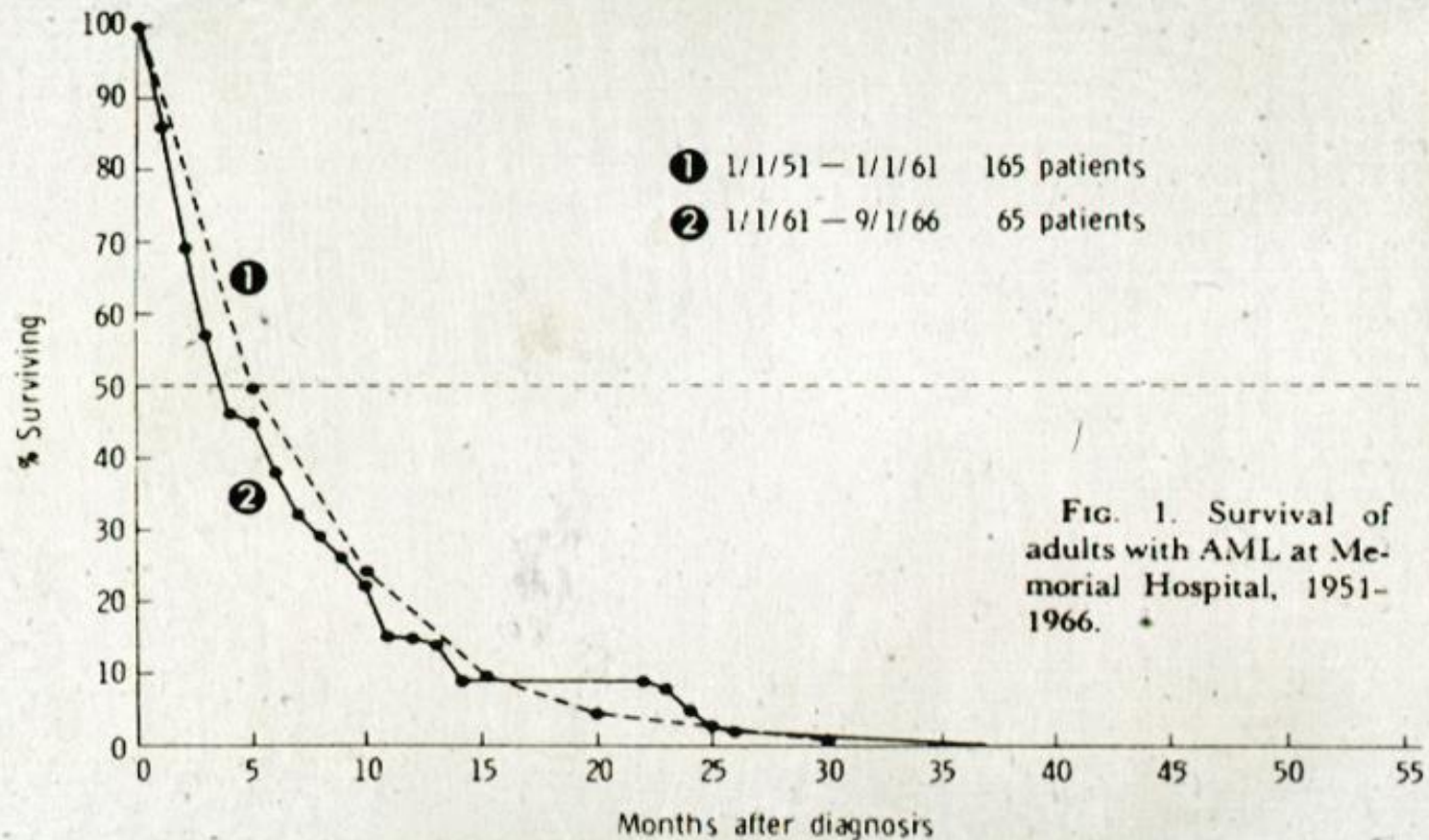
FAB classification of AML (1976)

- ΟΜΛ ελάχιστα διαφοροποιημένη M0
- ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση M1
- ΟΜΛ με ωρίμανση M2
- Οξεία προμυελοκυτταρική M3
- Οξεία μυελομονοκυτταρική M4
- Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική M5α & M5β
- Οξεία ερυθρολευχαιμία M6
- Οξεία μεγακαρυοβλαστική M7

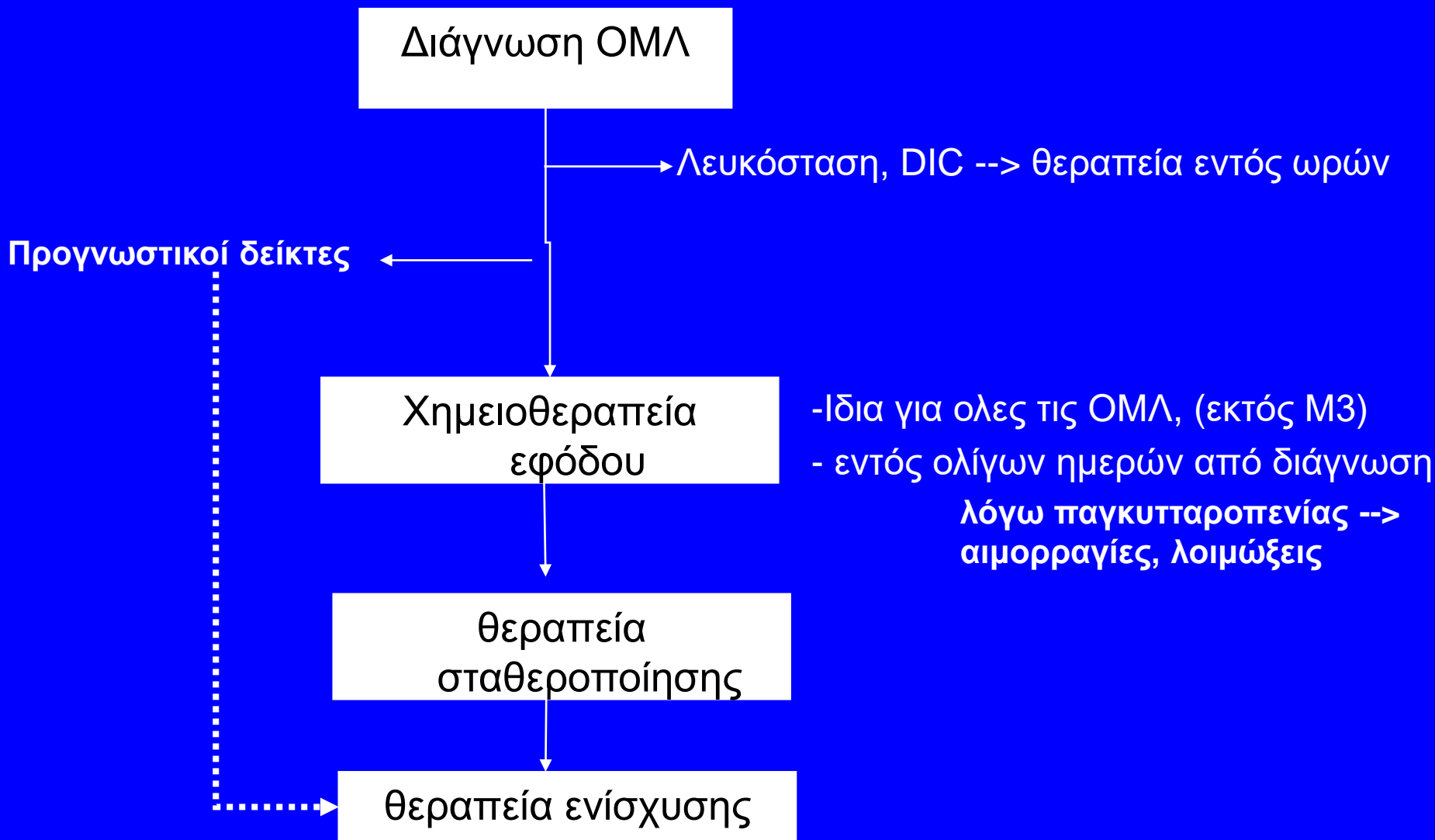
Προβλήματα της FAB ταξινόμησης

- Μορφολογικά κριτήρια --> Υπάρχει πολλές φορές ασυμφωνία μεταξύ ερευνητών
- Δεν μπορεί απόλυτα να ξεχωρίσει κάποιες λευχαιμίες π.χ. M1 με M7 (εδώ χρειάζεται η βοήθεια της FACS/ ανοσοιστοχημείας)
- εκτός από την προμυελοκυτταρική (M3) δεν έχει καμιά προγνωστική αξία

ΟΜΛ στο παρελθόν



Θεραπεία της ΟΜΛ



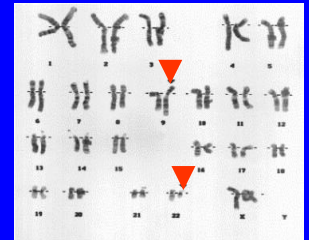
Προγνωστικοί Δείκτες στην ΟΜΛ (κατά την διάγνωση)

FAB	OXI (εκτός από M3)
LDH	OXI
WBC	OXI
Ανοσοφαινότυπος	OXI
Γεντικές διαταραχές στους βλάστες	ΝΑΙ διαγνωστική προγνωστική και θεραπευτική σημασία

Μέθοδοι ελέγχου γενετικής διαταραχής

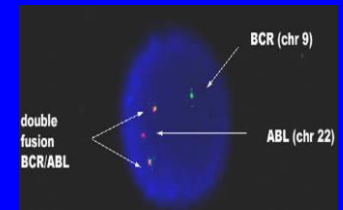
Κλασσική κυτταρογενετική:

- : χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις
(-->προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)
- + : ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών



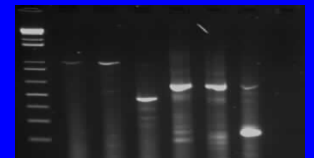
FISH (φθορίζων υβριδισμός)

- + : γρήγορη, ευαισθησία 1%, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
- : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας



PCR (μοριακός έλεγχος)

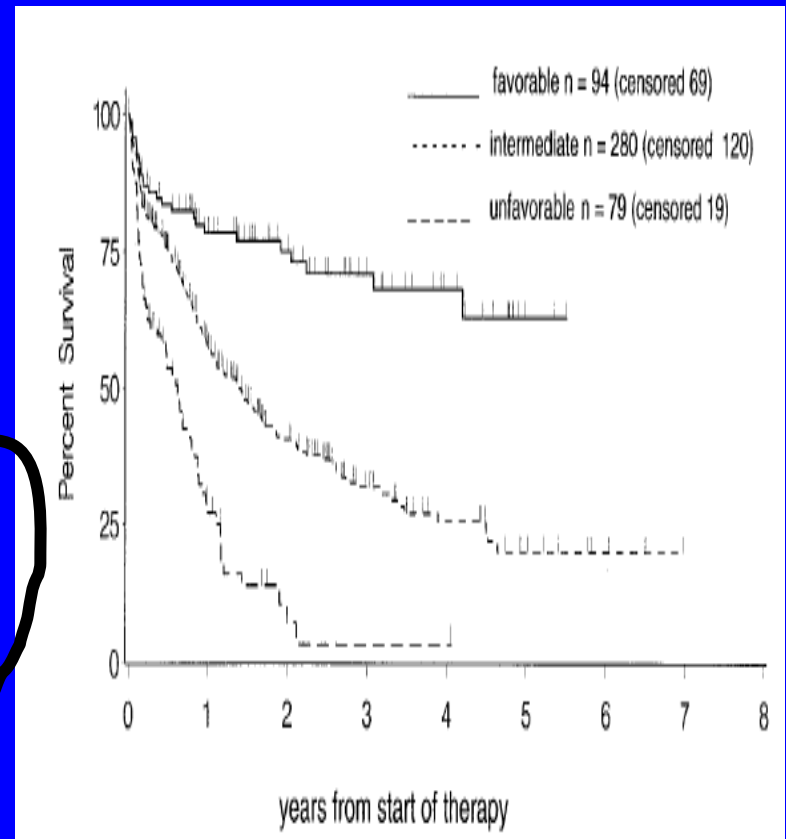
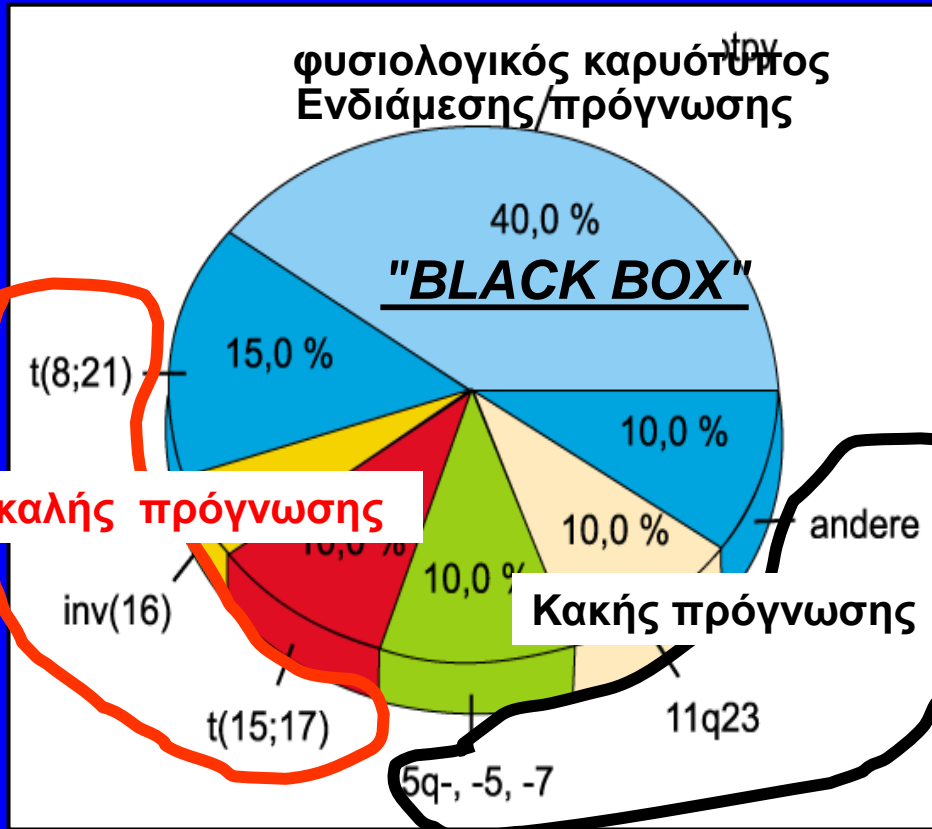
- + : γρήγορη, ευαισθησία, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου
 - : ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας γονιδιακή διαταραχής
- Σημαντική για την μέτρηση ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD)



Next Generation Sequencing

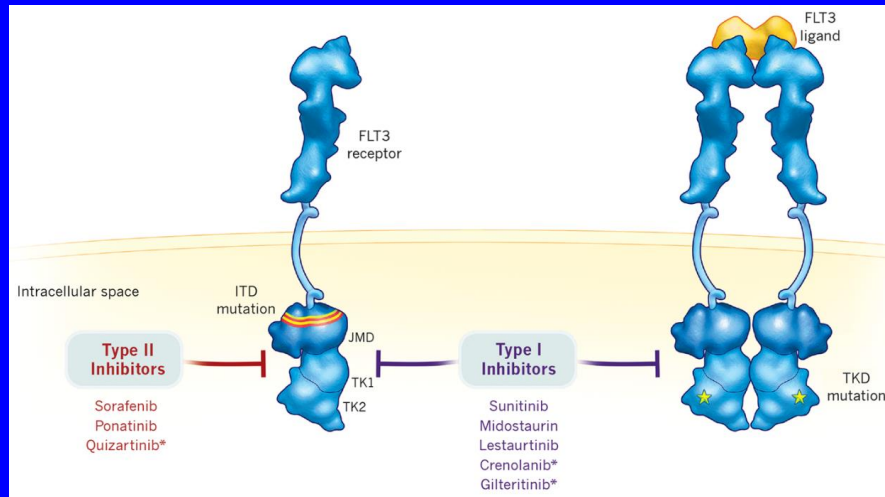
ελέγχει την ύπαρξη πολλών γονιδίων ταυτόχρονα

Κυτταρογενετική και ολική επιβίωση στην ΟΜΛ

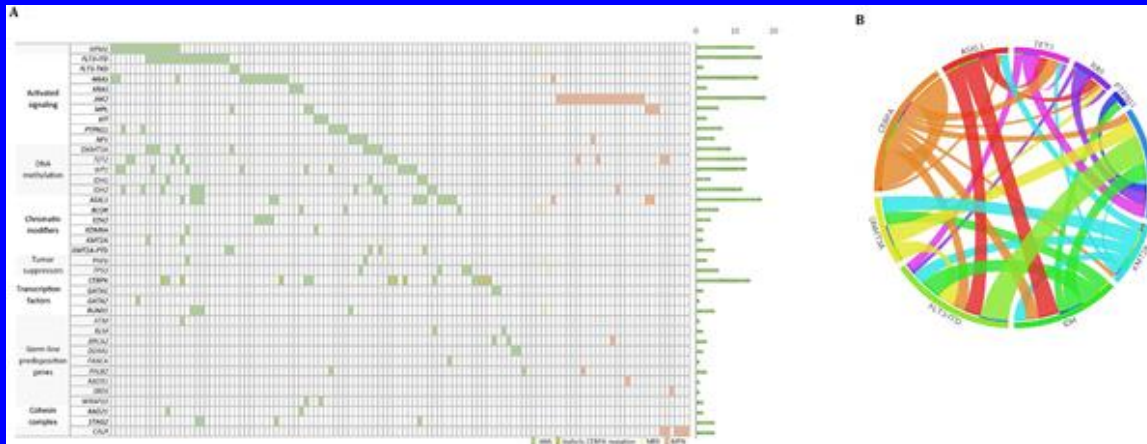


Ανάλυση συγκεκριμένων μεταλλάξεων με PCR ή NGS με προγνωστική και θεραπευτική σημασία

FLT3 (PCR)



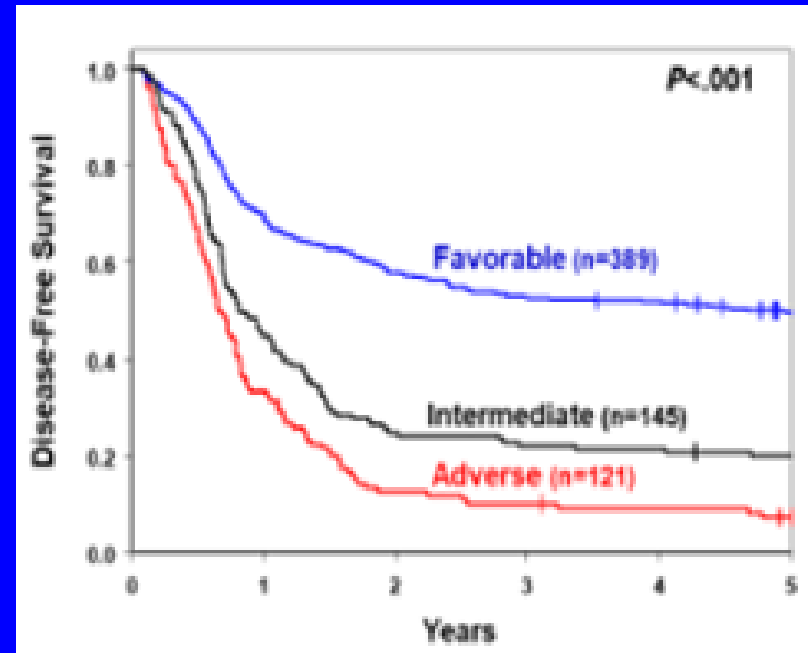
Multiple genes (NGS)



Ταξινόμηση ΟΜΛ (<60 χρονών) ανάλογα με κυτταρογενετική και μοριακό έλεγχο

ELN Risk Classification 2017

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low(c)} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, ^e monosomal karyotype ^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^g Mutated <i>TP53</i> ^h



Προγνωστικοί δείκτες στην ΟΜΛ (κατά την διάγνωση)

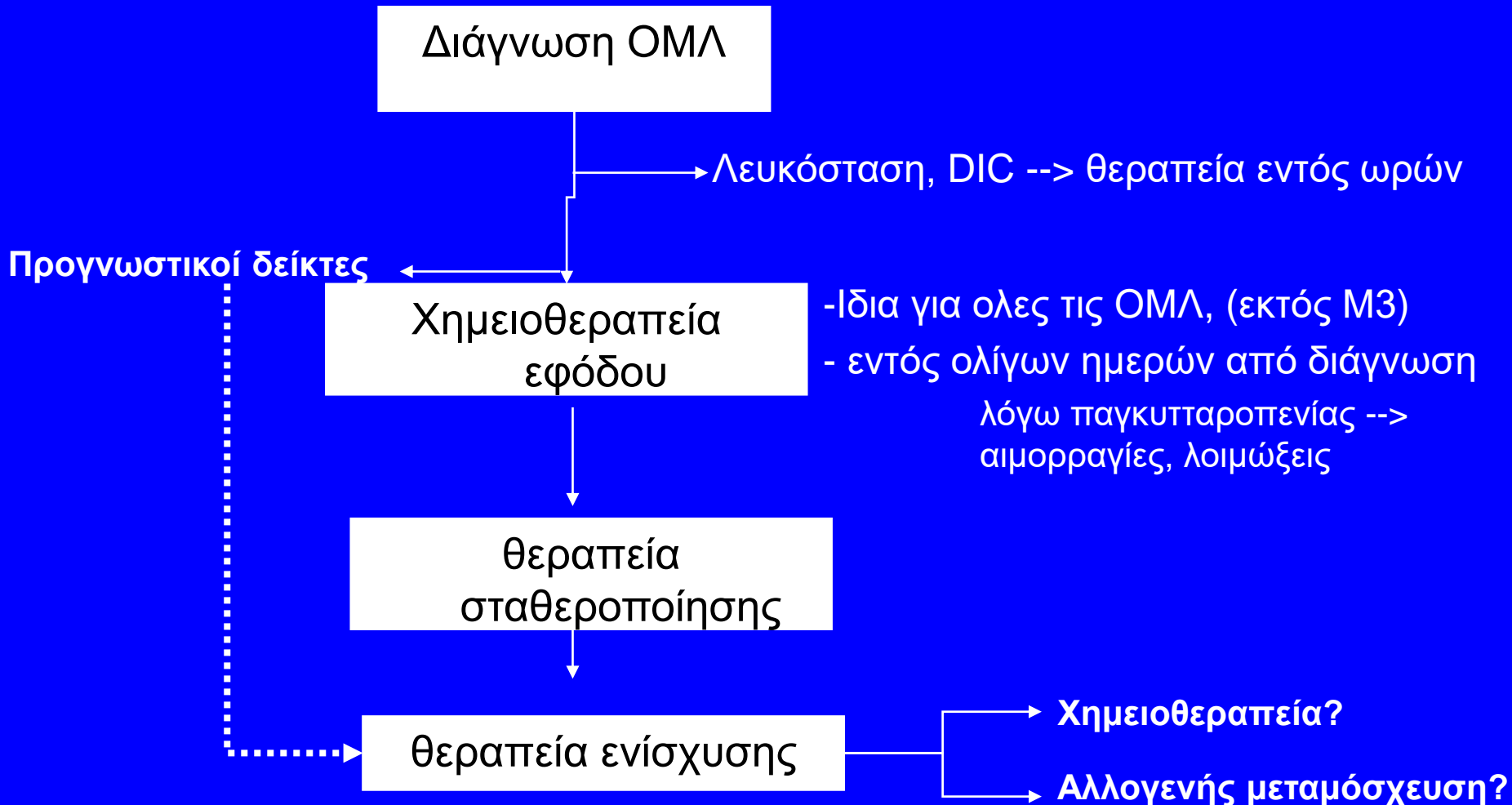
Καλοί

- <60 χρ
- De novo AML
- καλές κυτταρογενετικές / μοριακές "ανωμαλίες"

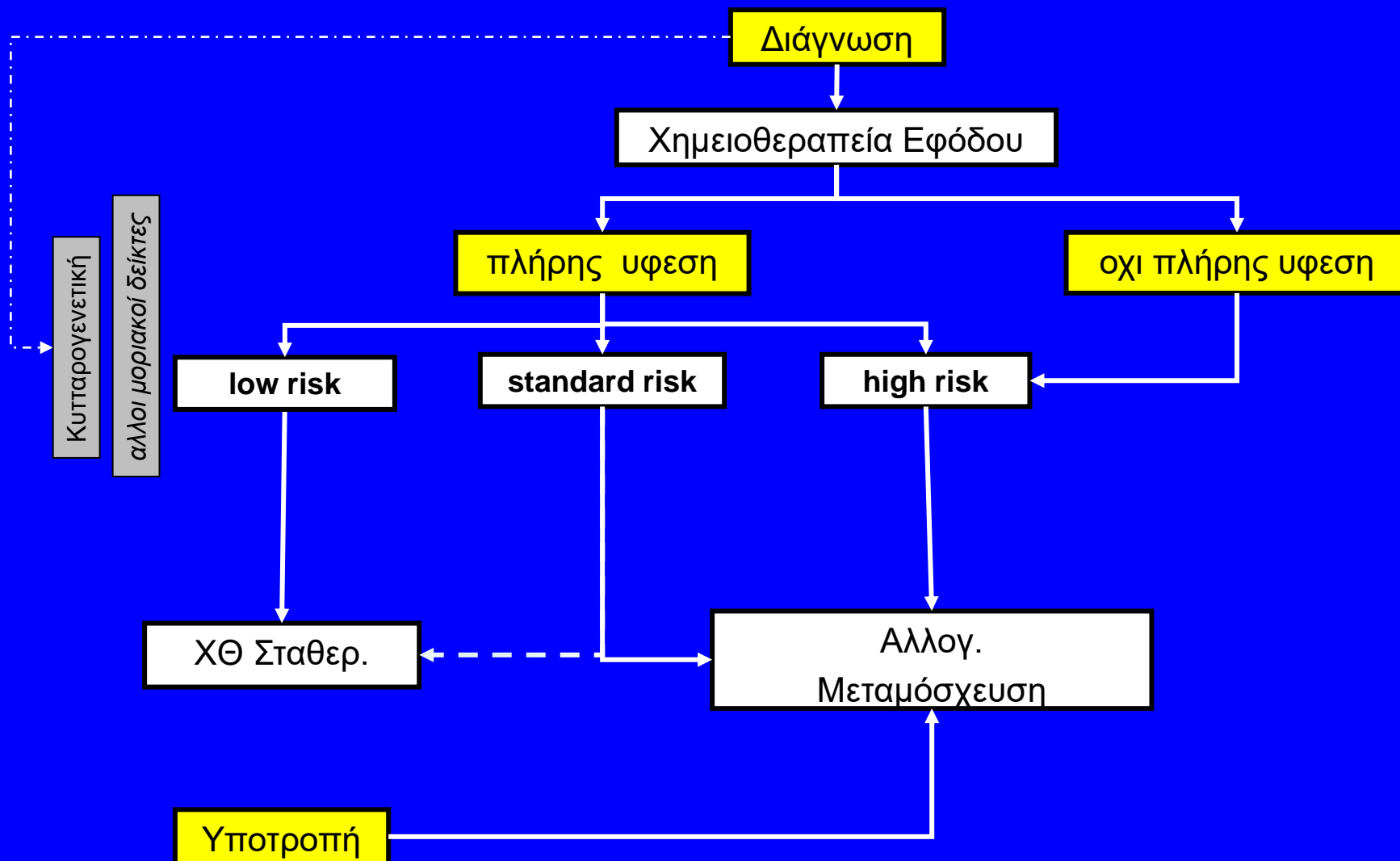
Κακοί

- >60 χρ
- δευτερογενής ΟΜΛ
- κακές κυτταρογενετικές / μοριακές "ανωμαλίες"

Θεραπεία της ΟΜΛ

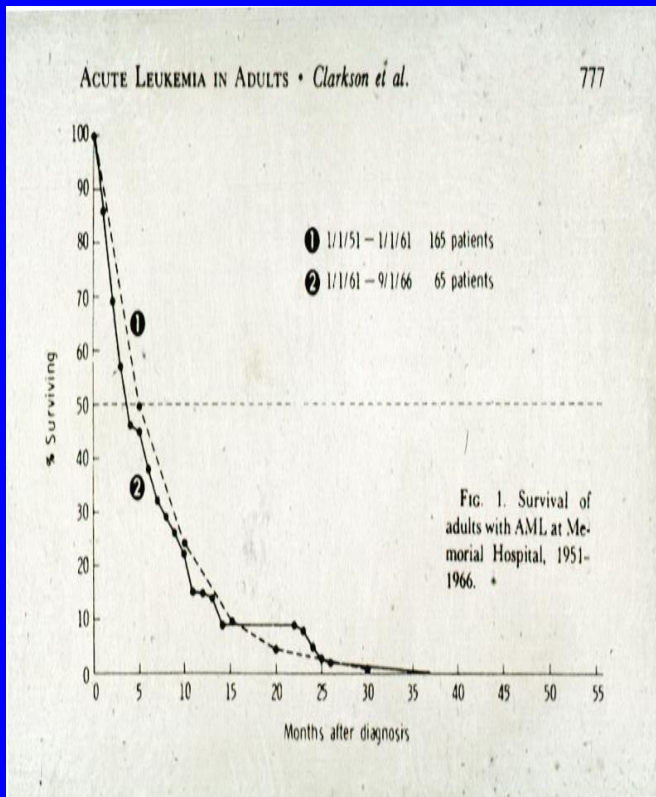


Θεραπεία ΟΜΛ ανάλογα με τους προγνωστικούς δείκτες

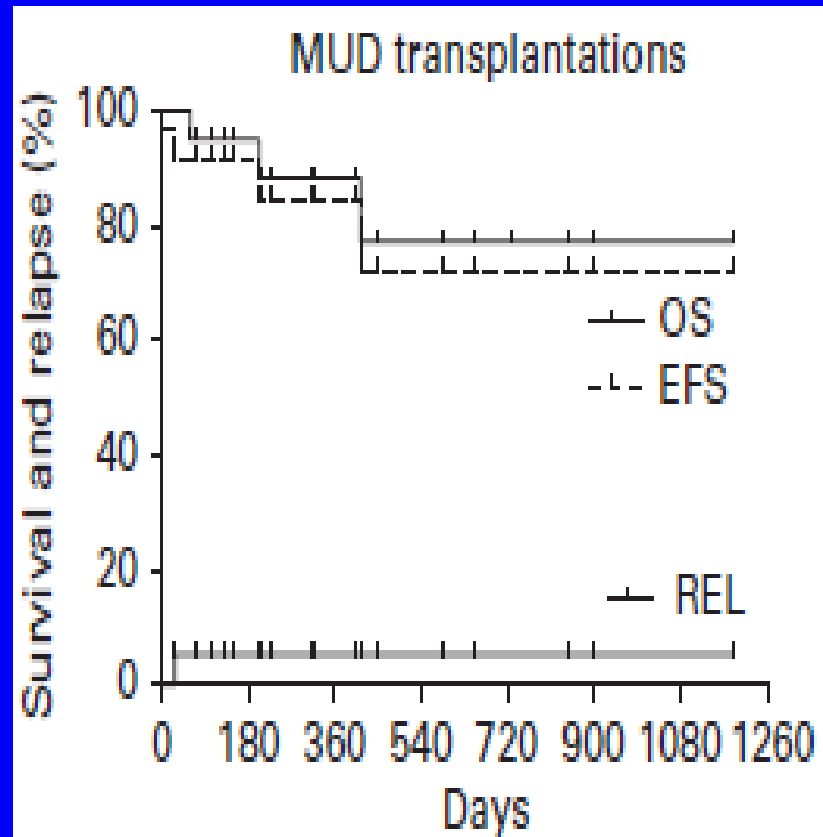


ΟΜΛ: δυνητικά ιάσιμη κακήθεια

στο παρελθόν



σήμερα



ΟΜΛ.....ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ.

- κάθε παγκυτταροπενία (με ή χωρίς λευκοκυττάρωση) πρέπει να ελέγχεται με εξέταση μυελού για τον αποκλεισμό μιας οξείας λευχαιμίας
- η ΟΜΛ θεωρείται πλέον δυνητικά ιάσιμη νόσος και η θεραπεία έχει στόχο την ίαση
- σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης είναι η κυτταρογενετική ανωμαλία και οι μοριακές μεταλλάξεις
- ασθενείς με κακούς προγνωστικούς δείκτες πρέπει να υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Ιστορικό.....

Ανδρας 51 ετών, καταβολή, αδυναμία, ανορεξία, και ουλορραγίες από 10ημέρου.

Γ.Α. --> αναιμία, λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία.

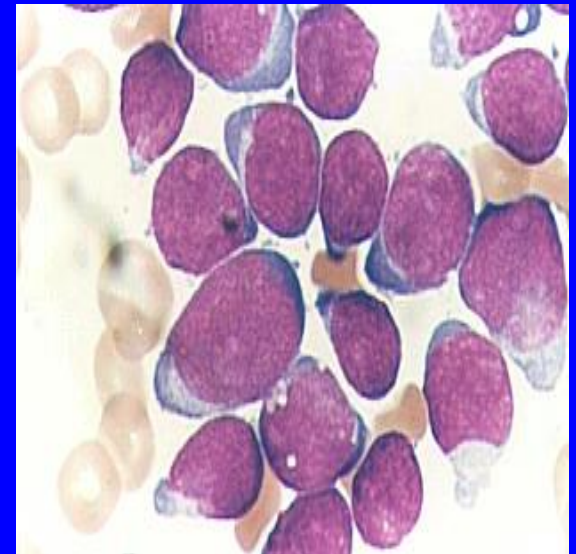
"Πλακάκι" --> Βλάστες

Μυελός --> 70% Βλάστες **χωρίς κοκκία,**
Κυτταροχημεία **Μυελουπεροξειδάση αρνητική**

FACS: CD19+, Tdt+

Κυτταρογενετική t 9;22

Μοριακός έλεγχος (PCR) bcr-abl



οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

• Χρειάζεται άμεση θεραπεία (εντός ωρών)?

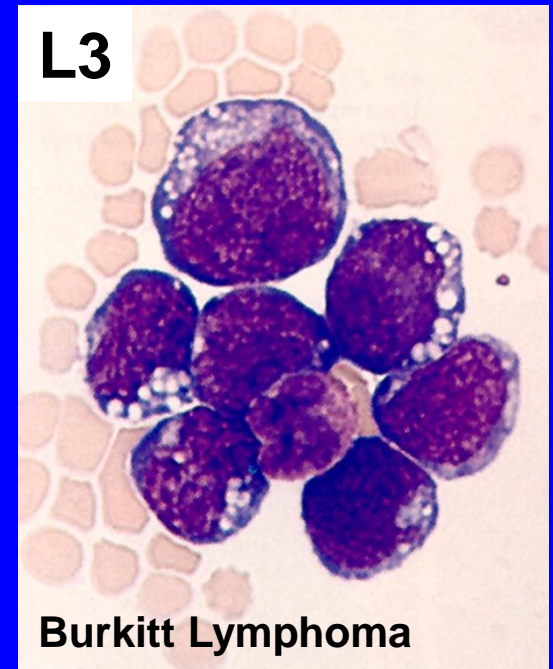
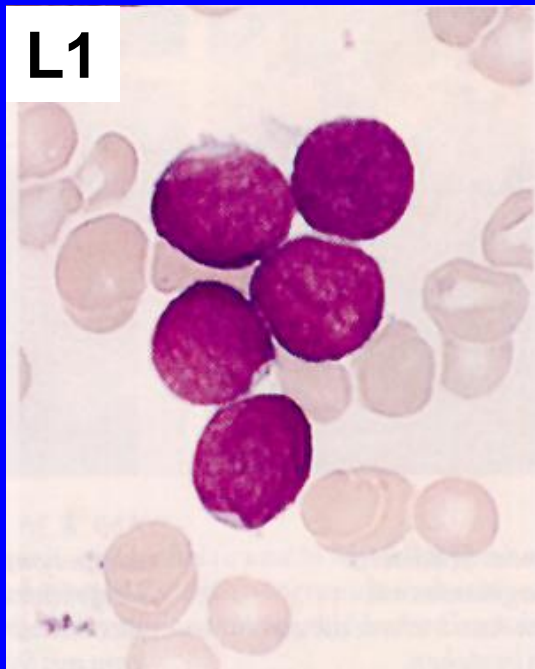
Λευκόσταση, DIC

• Ποια είναι η θεραπεία?

• Ποιά είναι η πρόγνωση?

Ταξινόμηση οξείων λεμφοβλαστικών λευχαιμιών

Ανάλογα με την μορφολογία (FAB classification)



ταξινόμηση χωρίς προγνωστική σημασία

Ανοσολογική Ταξινόμηση οξείων λεμφοβλαστικών λευχαιμιών

European Group for the Immunological Classification of ALL:, WHO

B ΟΛΛ

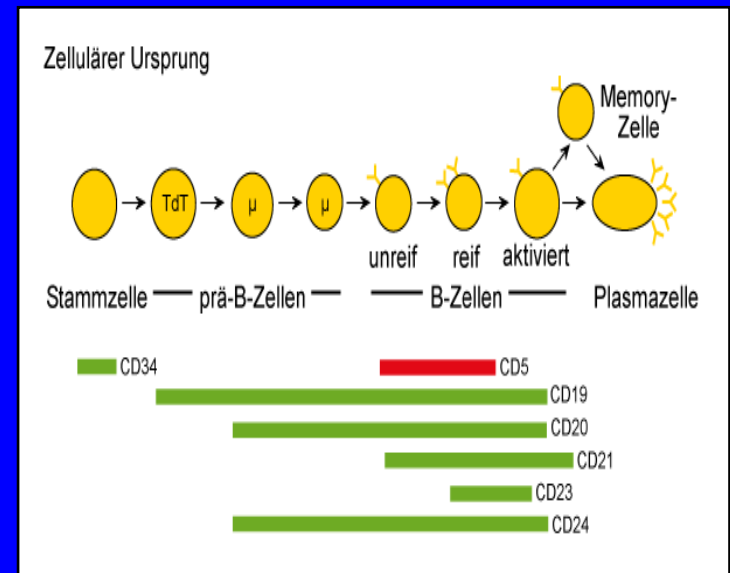
πρώιμη B
κοινή B
προ-B
ώριμη

κακή πρόγνωση

T -ΟΛΛ

πρώιμη T ΟΛΛ
θυμική T ΟΛΛ
ωριμη T -ΟΛΛ

κακή πρόγνωση
καλή πρόγνωση
κακή πρόγνωση



Ταξινόμηση οξείων λεμφοβλαστικών λευχαιμιών ανάλογα με κυτταρογενετική

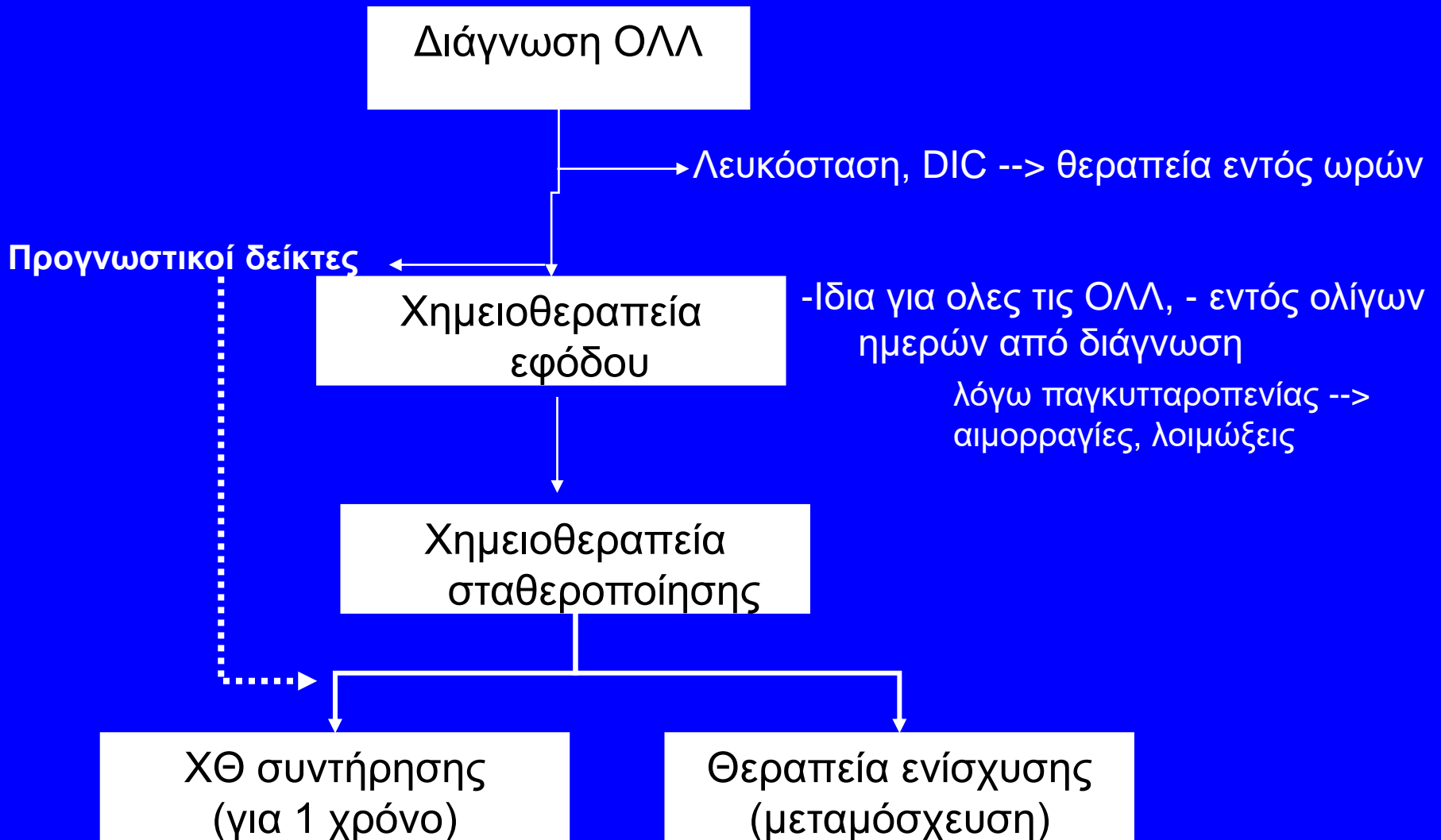
	Translocation	
B-ALL	t(9;22)(q34;q11)	πολύ κακή πρόγνωση
B-ALL	t(8;14)(q24;q32)	
	t(2;8) (q11;q24)	
	t(8;22)(q24;q11)	
T-ALL	t(8;14)(q24;q11)	
B-ALL	t(11;14)(q13;q32)	κακή πρόγνωση
c-ALL	t(14;18)(q21;q32)	
T-ALL	inv(14)(q11;q32)	
T-ALL	t(11;14)(q13;q32)	

Προγνωστικοί δείκτες ΟΜΛ

δεν υπάρχει ομοφωνία, στοιχεία ανάλογα με GMALL Study Group

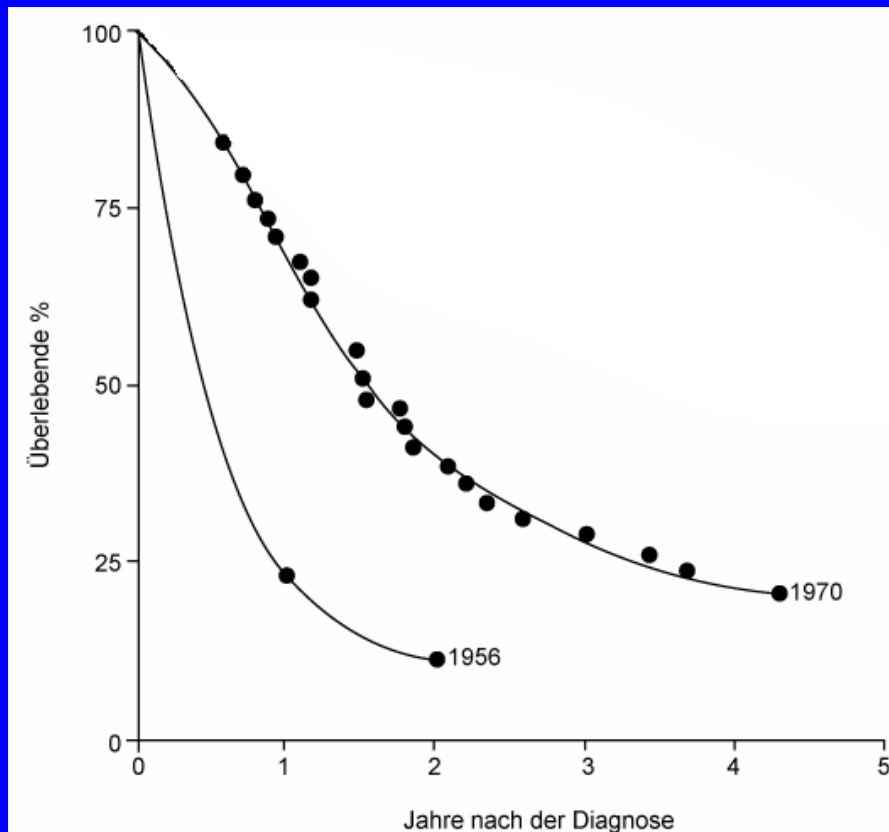
- αριθμός λευκών αρχικά
- ανοσολογικός τύπος
- κυτταρογενετική/ μοριακά

Θεραπεία της ΟΛΛ

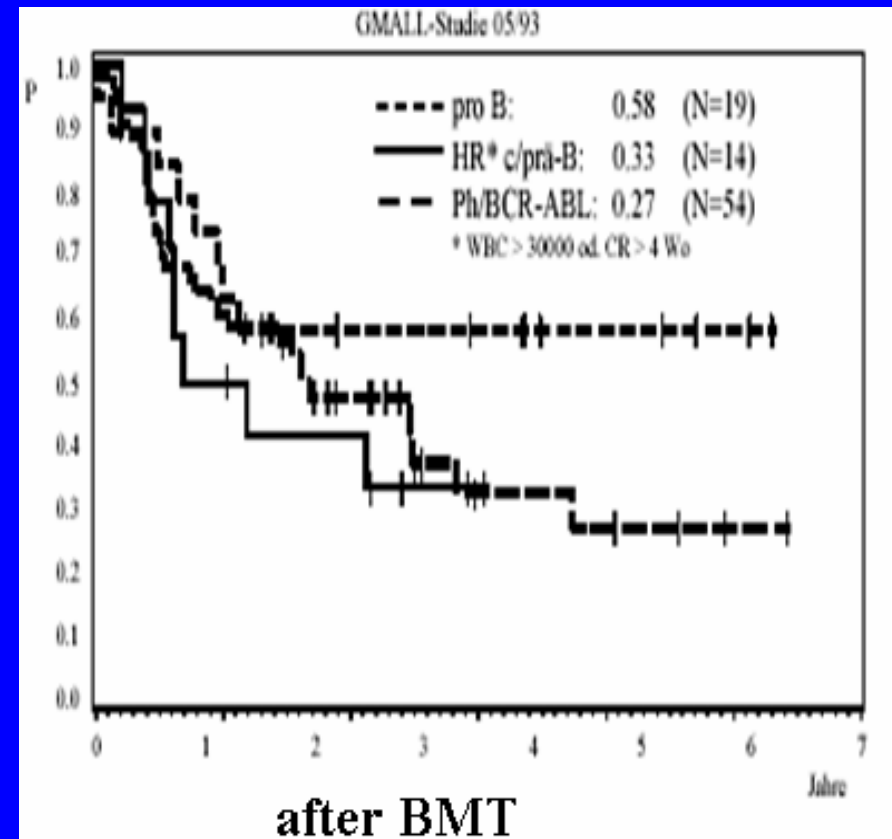


Θεραπεία της ΟΛΛ

..... στο παρελθόν



..... τώρα



Οξείες λευχαιμίες



Ιστορικό

Ανδρας 51 ετών, καταβολή, αδυναμία, ανορεξία, και ουλορραγίες από 10ημέρου.

Γ.Α.	-->	αναιμία, λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία.	
"Πλακάκι"	-->	Βλάστες	
Μυελός	-->	70% Βλάστες με κοκκία, Κυτταροχημεία FACS: Κυτταρογενετική Μοριακός έλεγχος (PCR) AML1-ETO	OMΛ, FAB M2 low risk

ΧΘ εφόδου	λοιμωξη απο Pseudomonas, αιμμοραγίες ψυχολογική υποστήριξη επανασταδιοποίηση (μυελός)	πλήρης ύφεση
-----------	---	---------------------

ΧΘ σταθεροποίησης	καμμία επιπλοκή	
-------------------	-----------------	--

ΧΘ ενίσχυσης	καμμία επιπλοκή επανασταδιοποίηση (μυελός)	πλήρης ύφεση
--------------	---	---------------------

παρακολουθήση αρχικά κάθε μήνα, μετά 3μηνο, έως και 5 χρόνια
έλεγχος απώτερων επιπλοκών ΧΘ

ιαση

AML Epidemiology

- Risk factors:
 - Exposure to ionizing radiation
 - Chronic exposure to benzene
 - Cigarettes & second-hand smoke
 - Prior chemotherapy and/or radiation
- Incidence increases with age
- 90% of adult acute leukemias

Incidence AML

