

# ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Νόρα Βύνιου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας

Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

---

# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

	Οξεία	Χρόνια
Λεμφοκυτταρική	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)	Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)
Μυελογενής	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

# ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

---

Χαρακτηριστικά:

- ✘ Ταχεία αύξηση αώρων κυττάρων (βλαστών) στο αίμα
- ✘ Αδυναμία του μυελού να παράγει υγιή κύτταρα
- ✘ Ταχεία εξέλιξη χωρίς θεραπεία
- ✘ Ανάγκη άμεσης έναρξης θεραπείας



# ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

---

Χαρακτηρίζονται από:

- ✘ Υπερπαραγωγή σχετικά ώριμων, αλλά παθολογικών κυττάρων του αίματος
- ✘ Βραδεία εξέλιξη
- ✘ Δεν χρήζουν άμεσης έναρξης θεραπείας
- ✘ Συχνότερες σε ηλικιωμένους

# ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΜ)

- ✘ Ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας στα παιδιά
- ✘ Υπερπαραγωγή άωρων κυττάρων της λεμφικής σειράς (λεμφοβλάστες)
- ✘ Πρόγνωση
  - + 80% ίαση στα παιδιά
  - + 45-60% μακροχρόνια ύφεση στους ενήλικες

# ΟΛΛ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

---

- ✘ Επίπτωση: 1/50.000/έτος
- ✘ Αποτελεί το 70% των περιπτώσεων λευχαιμίας στα παιδιά
- ✘ Μέγιστη επίπτωση: 2-5 έτη, 50 έτη



# ΟΛΛ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

---

- ✘ Κατά FAB (μρφολογική)
  - + L1, L2, L3
- ✘ Κατά WHO
  - + Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (L1,L2)
    - ✘ B-ΟΛΛ
    - ✘ T-ΟΛΛ
  - + Λευχαιμία/λέμφωμα Burkitt
  - + Διφαινοτυπική ΟΛ

# ΟΛΛ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Βλάβη γενετικού υλικού (δημιουργία χειμαιρικών γονιδίων, απορρύθμιση πρωτοογκογονιδίων)
- ✘ Συσχετίζεται με:
  - + Έκθεση σε ακτινοβολία
  - + Έκθεση σε χημικά (βενζένιο κ.α.)
  - + Χημειοθεραπεία
  - + Σύνδρομο Down, αναιμία Fanconi, φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, αταξία-τηλαγγειεκτασία



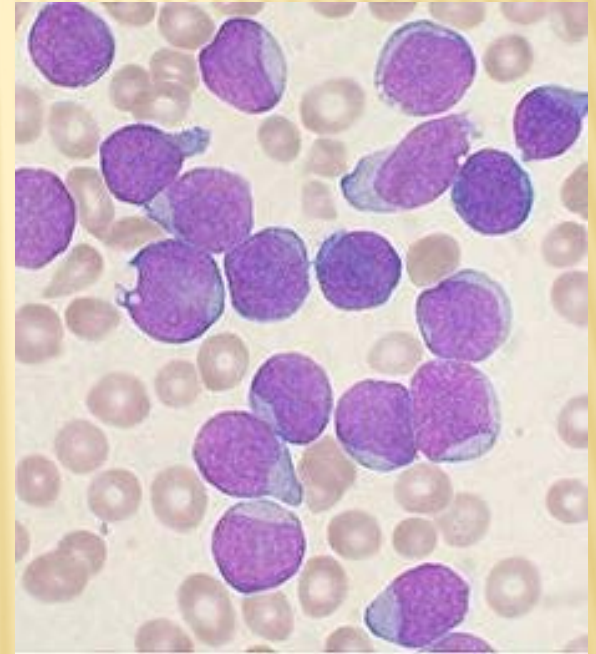
# ΟΛΛ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οφείλεται σε:

- ✘ Διήθηση του μυελού – μείωση των φυσιολογικών κυττάρων του αίματος
  - + Ερυθρά: συμπτώματα αναιμίας
  - + Λευκά: λοιμώξεις
  - + Αιμοπετάλια: αιμορραγία
- ✘ Διήθηση οργάνων
  - + Λεμφαδενοπάθεια
  - + Ηπατοσπληνομεγαλία
  - + Νευρολογικά συμπτώματα

# ΟΛΛ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Κλινική
- ✘ Μορφολογική
- ✘ Ανοσοφαινοτυπική
- ✘ Κυτταρογενετική
- ✘ Μοριακή



# ΟΛΛ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

---

- ✘ Χημειοθεραπεία (+ προφύλαξη ΚΝΣ)
  - + ασπαραγινάση
- ✘ Κορτικοειδή
- ✘ Ακτινοβόληση
- ✘ Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού
  
- ✘ Σε 3 φάσεις:
  - + Έφοδος
  - + Σταθεροποίηση
  - + Συντήρηση



# ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΜΛ)

- ✘ Η πιο συχνή οξεία λευχαιμία των ενηλίκων
- ✘ Υπερπαραγωγή άωρων κυττάρων της μυελικής σειράς (μυελοβλάστες ή προμυελοκύτταρα)
- ✘ Η πρόγνωση ποικίλει για τους διάφορους υποτύπους

# ΟΜΛ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

---

- ✘ Επίπτωση: 1/80.000/έτος
- ✘ 1,2% των θανάτων από κακοήθειες
- ✘ Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία (μέση ηλικία διάγνωσης: 63 έτη)
- ✘ Σπάνια στα παιδιά

# ΟΜΛ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- ✘ Κατά FAB (μρφολογική)
  - + M0: ΟΜΛ χωρίς διαφοροποίηση
  - + M1: ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
  - + M2: ΟΜΛ με ωρίμανση
  - + M3: οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
  - + M4: οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
  - + M5: οξεία μονοβλαστική λευχαιμία
  - + M6: οξεία ερυθρολευχαιμία
  - + M7: οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- ✘ Κατά WHO (2016)
  - + ΟΜΛ με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες
  - + ΟΜΛ με στοιχεία μυελοδυσπλασίας
  - + ΟΜΛ σχετιζόμενη με θεραπεία
  - + ΟΜΛ μη άλλως ταξινομούμενη
  - + Μυελοειδές σάρκωμα
  - + Μευλιουΐπερπλασία σχετιζόμενη με το σύνδρομο Down



# ΟΜΛ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Παράγοντες κινδύνου:
  - + «Προλευχαιμία» (ΜΔΣ, ΜΥΝ)
  - + Έκθεση σε χημικά (αλκυλιούντες παράγοντες, ανθρακυκλίνες)
  - + Ακτινοβολία
  - + Οικογενείς/κληρονομικοί παράγοντες (π.χ. σύνδρομο Down)

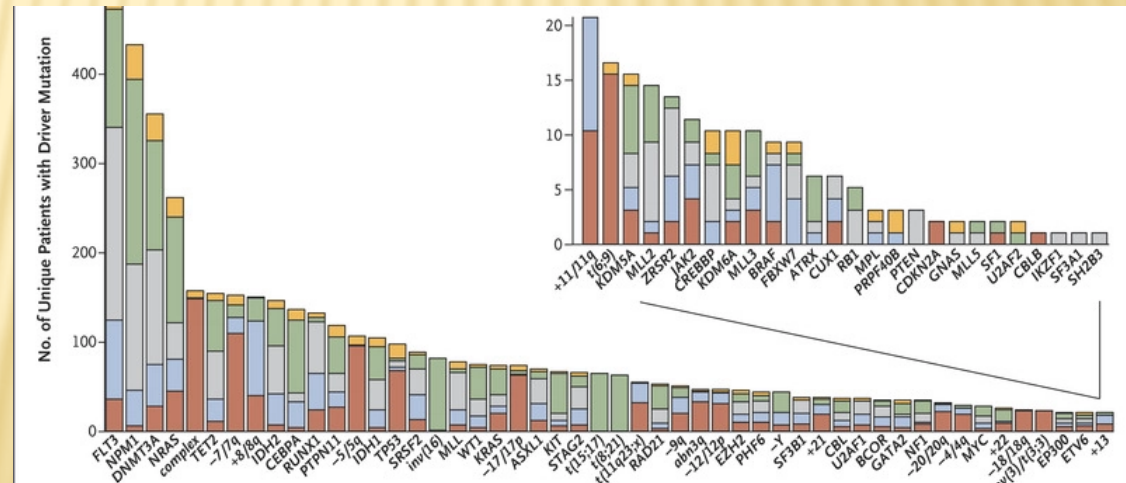
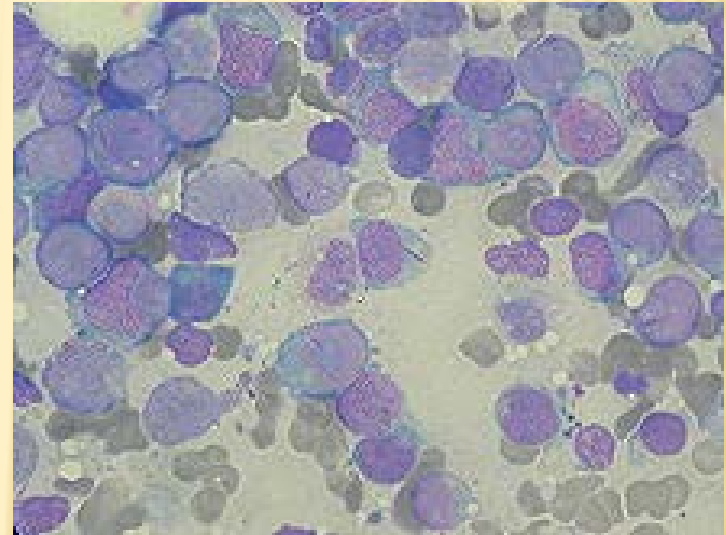
# ΟΜΛ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οφείλεται σε:

- ✘ Διήθηση του μυελού – μείωση των φυσιολογικών κυττάρων του αίματος
  - + Ερυθρά: συμπτώματα αναιμίας
  - + Λευκά: λοιμώξεις
  - + Αιμοπετάλια: αιμορραγία
- ✘ Διήθηση οργάνων
  - + Δέρμα (10%)
  - + Υπερτροφία ούλων, διηθήσεις ορογόνων (μονοκυτταρική λευχαιμία)
  - + Χλώρωμα
  - + Σπληνομεγαλία (;

# ΟΜΛ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✗ Κλινική
- ✗ Μορφολογική
- ✗ Ανοσοφαινοτυπική
- ✗ Κυτταρογενετική
- ✗ Μοριακή
  - + FLT3
  - + NPM1
  - + IDH
  - + RARA
  - + TP53





# ΟΜΛ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

---

- ✘ Χημειοθεραπεία
- ✘ Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού
  
- ✘ Σε 2 φάσεις:
  - + Έφοδος
  - + Σταθεροποίηση
- ✘ Νεότεροι παράγοντες
  - + Υπομεθυλιωτικοί παράγοντες
  - + FLT3 αναστολείς
  - + Bcl2 αναστολείς

# ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ)

- ✘ Ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας
- ✘ Προσβάλλει το Β λεμφοκύτταρο, που καθίσταται δυσλειτουργικό και πολλαπλασιάζεται υπέρμετρα
- ✘ Νόσος των ενηλίκων (σπάνια σε εφήβους)
- ✘ Θεωρείται ταυτόσημη με το λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικράακύτταρα
- ✘ Πρόγνωση: ποικίλει, αλλά γενικά είναι καλή

# ΧΛΛ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

---

- ✘ Επίπτωση: 1/10,000/έτος
- ✘ >75% των περιπτώσεων είναι >50 ετών στη διάγνωση
- ✘ Υποκλινική νόσος ως και σε 8% σε άτομα >80 ετών
- ✘ Πιο συχνή στους άνδρες



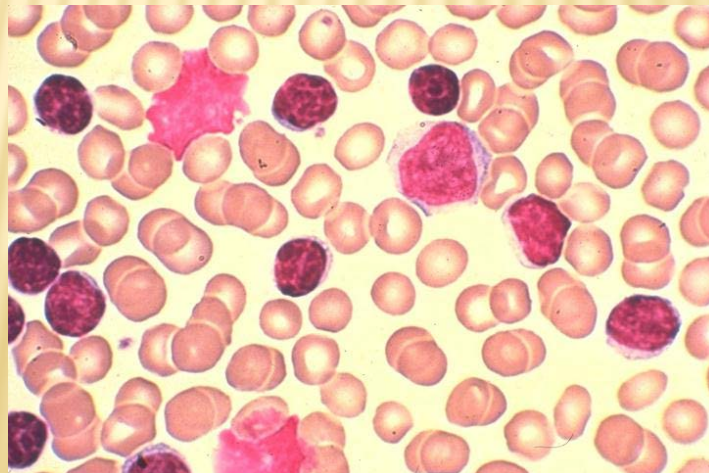
# ΧΛΛ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

---

- ✘ Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε ασυμπτωματικό στάδιο
- ✘ Λεμφαδενικές διογκώσεις
- ✘ Σπληνομεγαλία
- ✘ Αναιμία (συνήθως όψιμα)

# ΧΛΛ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Λεμφοκυττάρωση στο αίμα ( $>5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) – μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, πυρηνικές σκιές
- ✘ Ανοσοφαινότυπος αίματος – επιβεβαίωση κλωνικότητας
- ✘ Εξέταση μυελού (όχι απαραίτητη)
- ✘ Μοριακός έλεγχος – για προγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους (IgVH, TP53, ZAP70 κτλ)
- ✘ Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών



# ΧΛΛ - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

---

- ✘ Με βάση την παρουσία λεμφαδενοπάθειας, ηπατοσπληνομεγαλίας, αναιμίας και θρομβοπενίας
  - + Κατά Rai (5 στάδια)
  - + Κατά Binet (3 στάδια)



# ΧΛΜ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

---

- ✘ Ενδείξεις χορήγησης θεραπείας
  - + Προχωρημένο στάδιο
  - + Συστηματικά συμπτώματα
  - + Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία/αυτοάνοση θρομβοπενία
  - + Ταχέως εξελισσόμενη νόσος (χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων)
  - + Συμπτωματική εξωλεμφαδενική προσβολή
  - + Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

# ΧΛΛ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

---

## ✘ Θεραπευτικές επιλογές

- + Χημειοθεραπεία: φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, μπενταμουστίνη, πεντοστατίνη
- + Ανοσοθεραπεία: rituximab, ofatumumab, obinotuzumab (αντι-CD20), alemtuzumab (αντι-CD52)
- + Αναστολείς BTK (ibrutinib)
- + Αναστολείς BCL2 (venetoclax)
- + μεταμόσχευση

# ΧΛΜ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

---

- ✘ Σύνδρομο Richter
- ✘ Αυτοάνοσες εκδηλώσεις (π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία/θρομβοπενία, αμιγής απλασία ερυθράς σειράς)
- ✘ Λοιμώξεις



# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΜΛ)

- ✘ Κλωνικό νόσημα του αρχέγονου κυττάρου του μυελού που προκαλεί υπερπαραγωγή ωριμότερων μορφών κοκκιοκυττάρων
- ✘ Τύπος μυελοϋπερπλαστικού νοσήματος
- ✘ Χαρακτηρίζεται από ειδική χρωμοσωμική βλάβη (χρωμόσωμα Philadelphia)
- ✘ Έχει ειδική θεραπεία

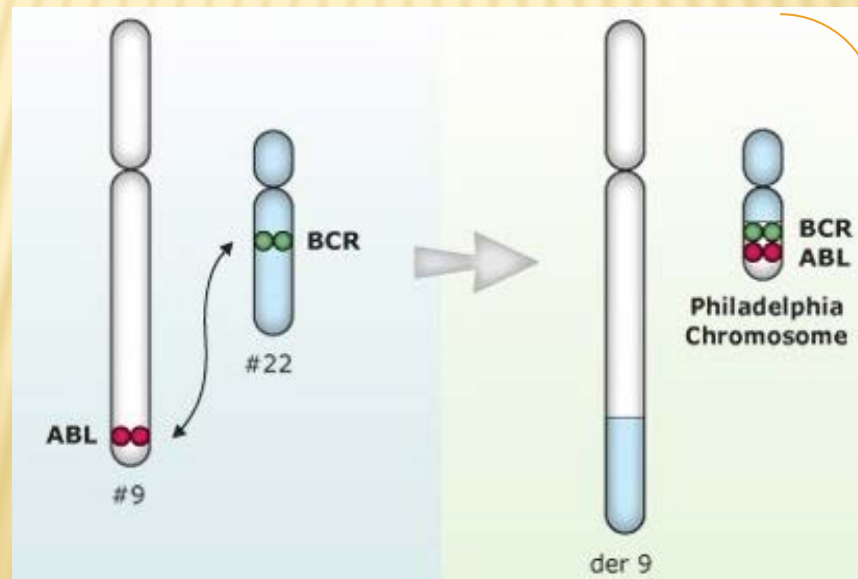
# ΧΜΛ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

---

- ✘ Επίπτωση: 1/100,000/έτος
- ✘ Εμφανίζεται συχνότερα σε μεσήλικες και ηλικιωμένους
- ✘ Ο μόνος γνωστός παράγοντας κινδύνου είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία

# ΧΜΛ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Η πρώτη κακοήθεια που έχει συσχετισθεί με μία γενετική ανωμαλία (αντιμετάθεση)
- ✘ Χειμερικό γονίδιο (BCR/ABL) που παράγει μία κινάση τυροσίνης που αναλαμβάνει τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου



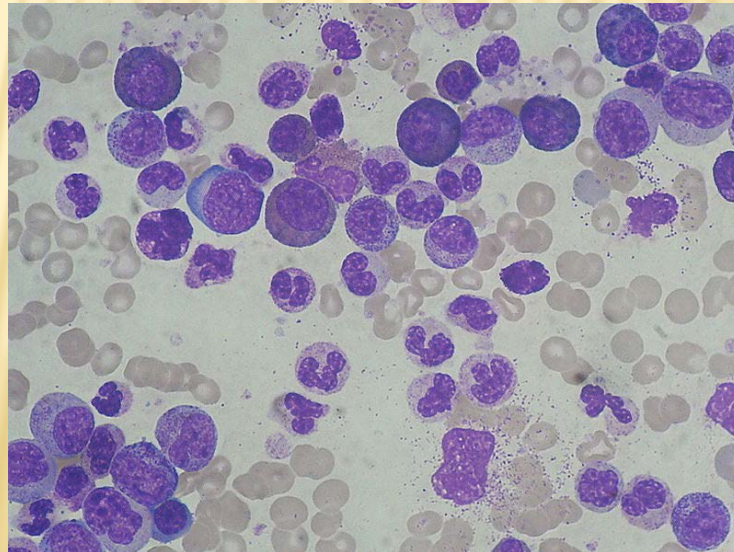


# ΧΜΛ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✘ Συχνά ασυμπτωματικοί στη διάγνωση
- ✘ Σπληνομεγαλία
- ✘ Κακουχία
- ✘ Χαμηλός πυρετός
- ✘ Αδυναμία, αιμορραγίες, λοιμώξεις (Αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία)

# ΧΜΛ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Λευκοκυττάρωση, αριστερή στροφή, βασηοφιλία/ηωσινοφιλία
- ✘ Εξέταση μυελού
- ✘ Καρυότυπος μυελού
- ✘ PCR για ανίχνευση του BCR/ABL



# ΧΜΛ – ΠΟΡΕΙΑ

---

- ✖ 3 φάσεις
  - + Χρόνια φάση
  - + Επιταχυνόμενη φάση
  - + Βλαστική κρίση



# ΧΜΛ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

---

- ✘ Αναστολείς κινάσης τυροσίνης (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib)
- ✘ Υδροξυουρία, ιντερφερόνη
- ✘ Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού
  
- ✘ Η εισαγωγή των αναστολέων κινάσης τυροσίνης στη θεραπεία άλλαξε την πορεία της νόσου.
  - + Παρακολούθηση αποτελέσματος: ποσοτική PCR για bcr/abl μετάγραφα
  - + Στόχος η επίτευξη βαθιάς μοριακής ύφεσης