

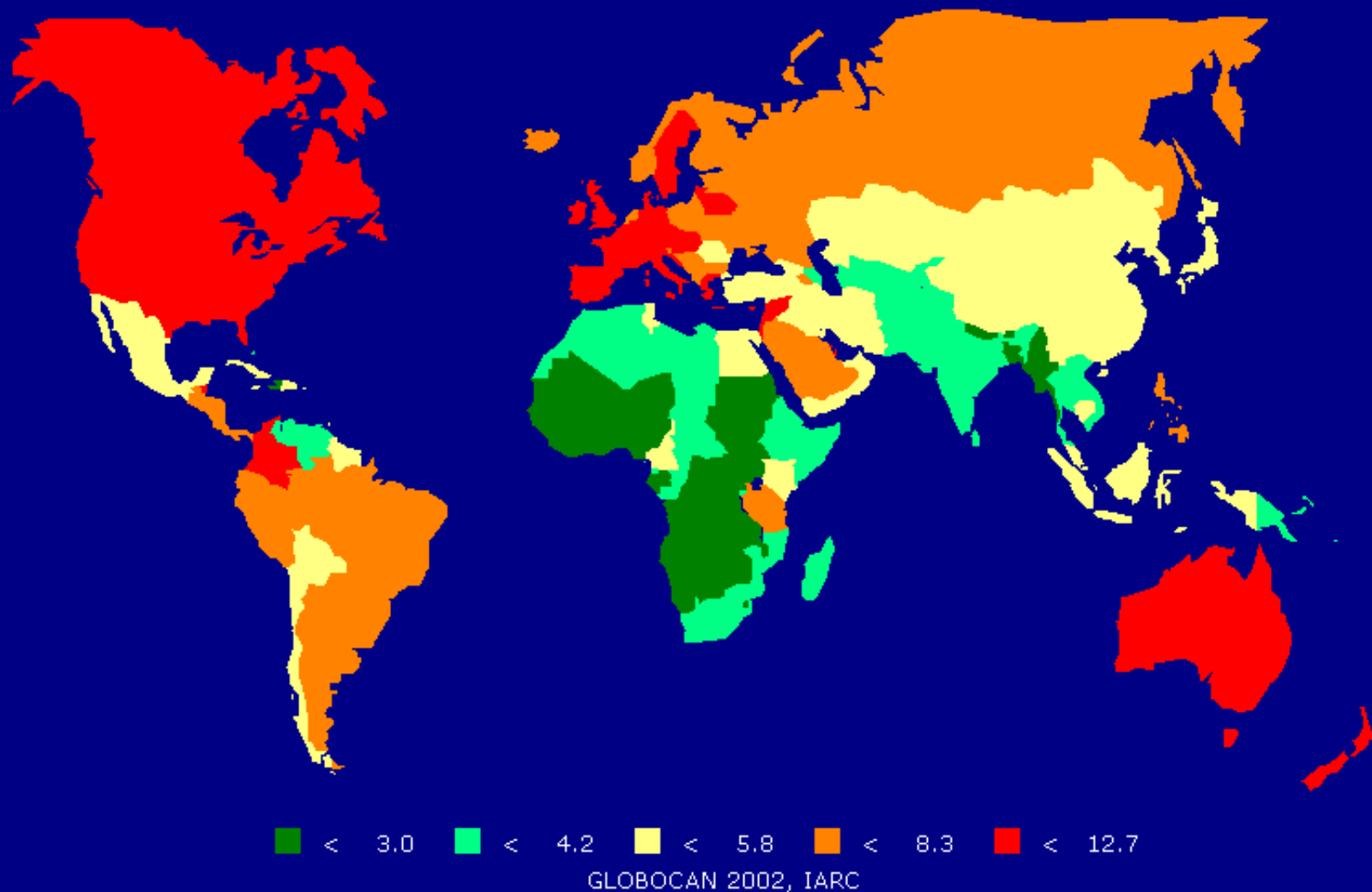
A microscopic view of red blood cells (erythrocytes) against a dark blue background. The cells are shown in various orientations and sizes, with some appearing as bright red discs and others as smaller, more rounded cells. The central text is overlaid on the image.

Οξεία Λευχαιμία

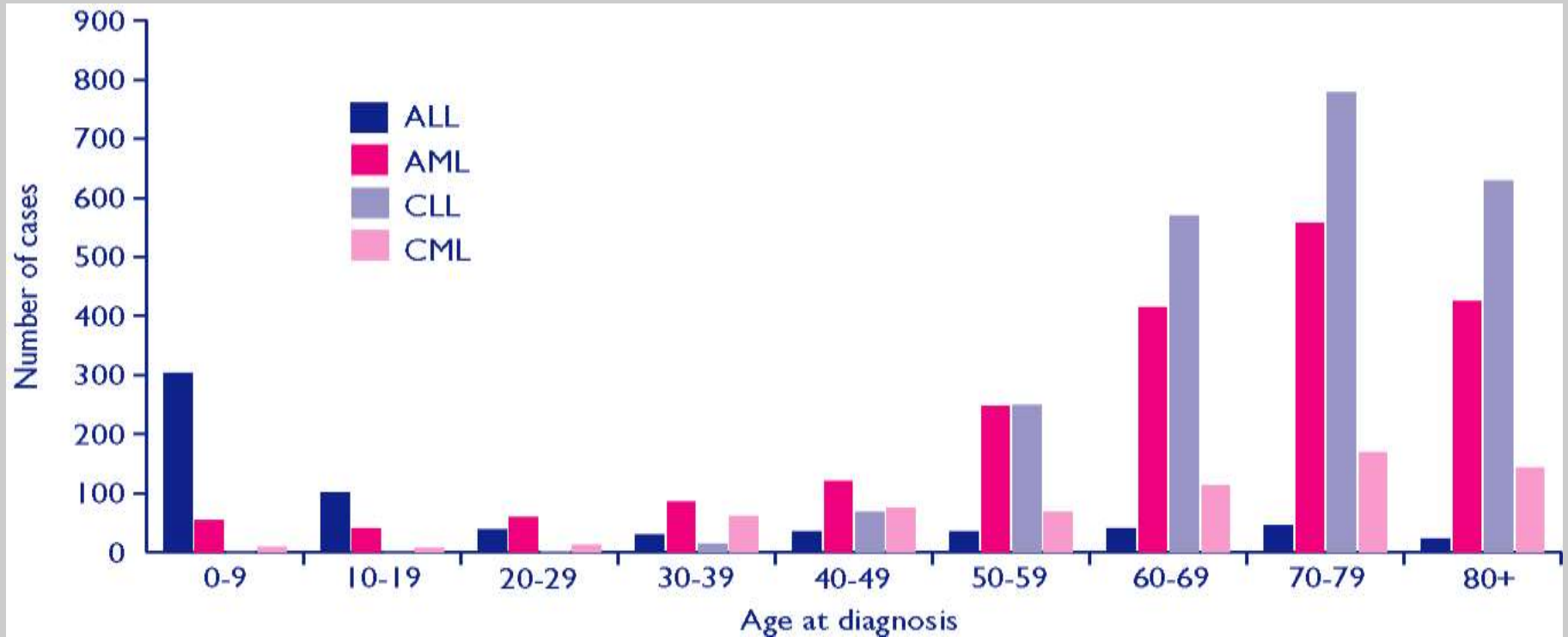
Παναγιώτης Τσιριγώτης

ΟΛΛ - Νόσος του αναπτυγμένου κόσμου

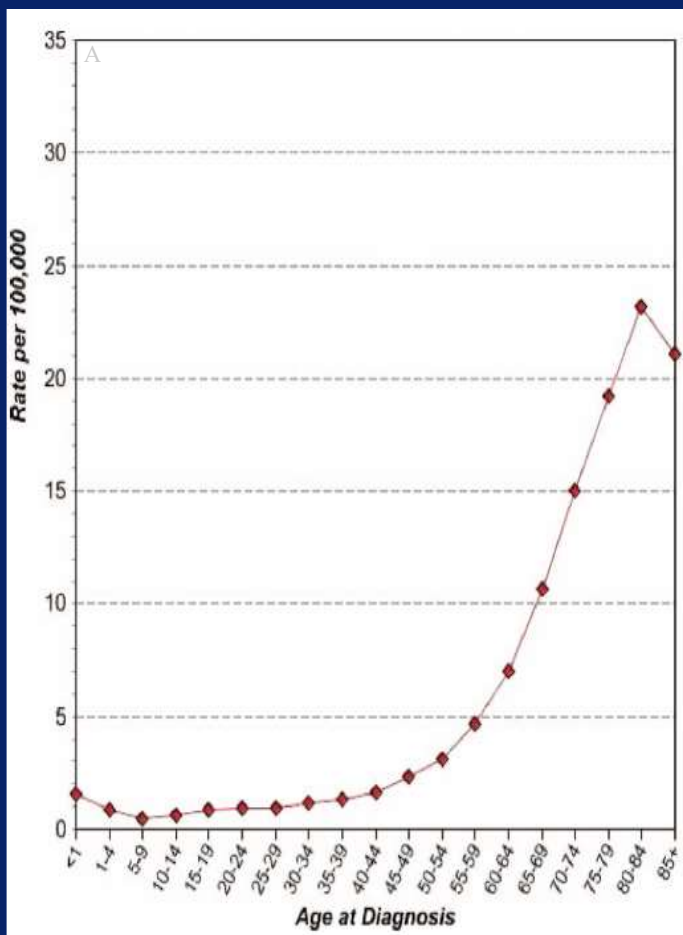
Leukaemia, Males
Age-Standardized incidence rate per 100,000



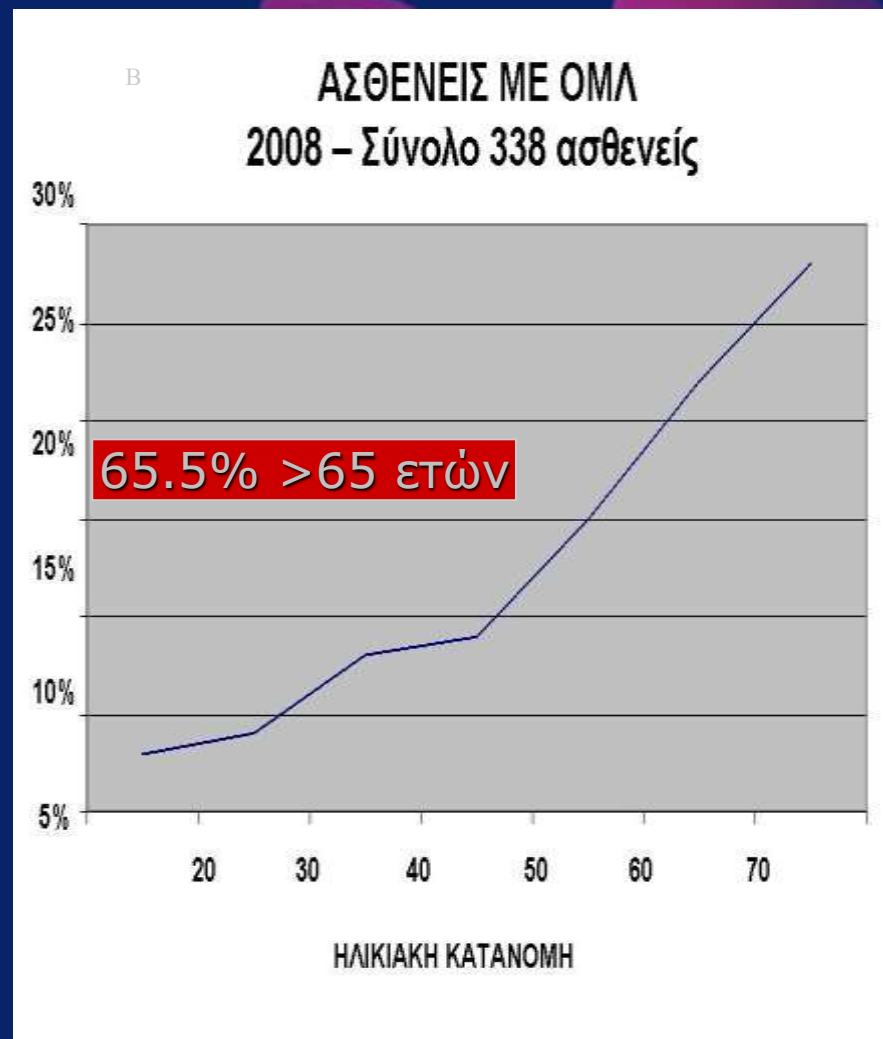
ΟΛΛ - Νόσος της παιδικής ηλικίας



Συχνότητα ΟΜΛ σε σχέση με την ηλικία



A. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Data



B. Στοιχεία της ΕΑΕ



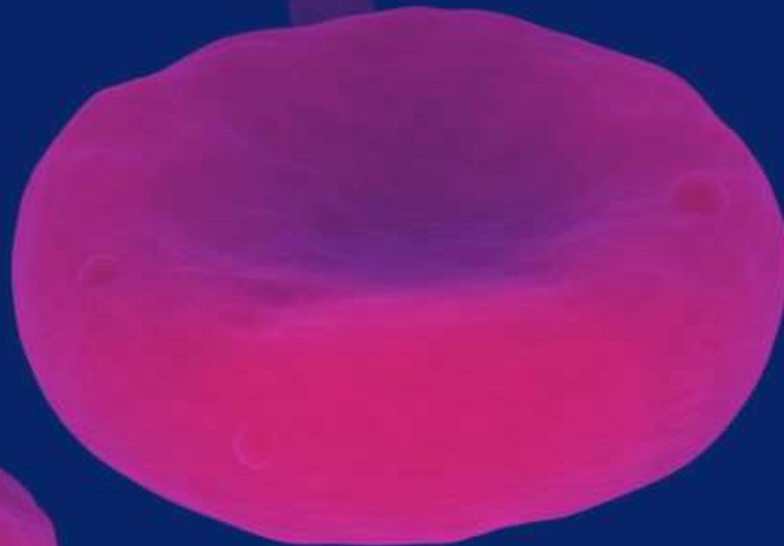
Αιτιολογία – Παιδική ΟΛΛ

- **Γενετικοί παράγοντες**
 - Σύνδρομο Down
 - Αταξία τηλεαγγειεκτασία
- **Έκθεση μητέρας ή του κυήματος σε εντομοκτόνα, ιονίζουσα ακτινοβολία**
- **Έκθεση του παιδιού ή της μητέρας σε ισχυρά μαγνητικά πεδία**
- **Κατανάλωση αλκοόλ ή καπνού από την μητέρα στην διάρκεια της κυήσεως**
- **Έκθεση της μητέρας σε αναστολείς της τοποισομεράσης (συσχέτιση με βρεφική λευχαιμία)**
 - Φαρμακευτική
 - Επαγγελματική
 - Διατροφική

Αιτιολογία – ΟΜΛ

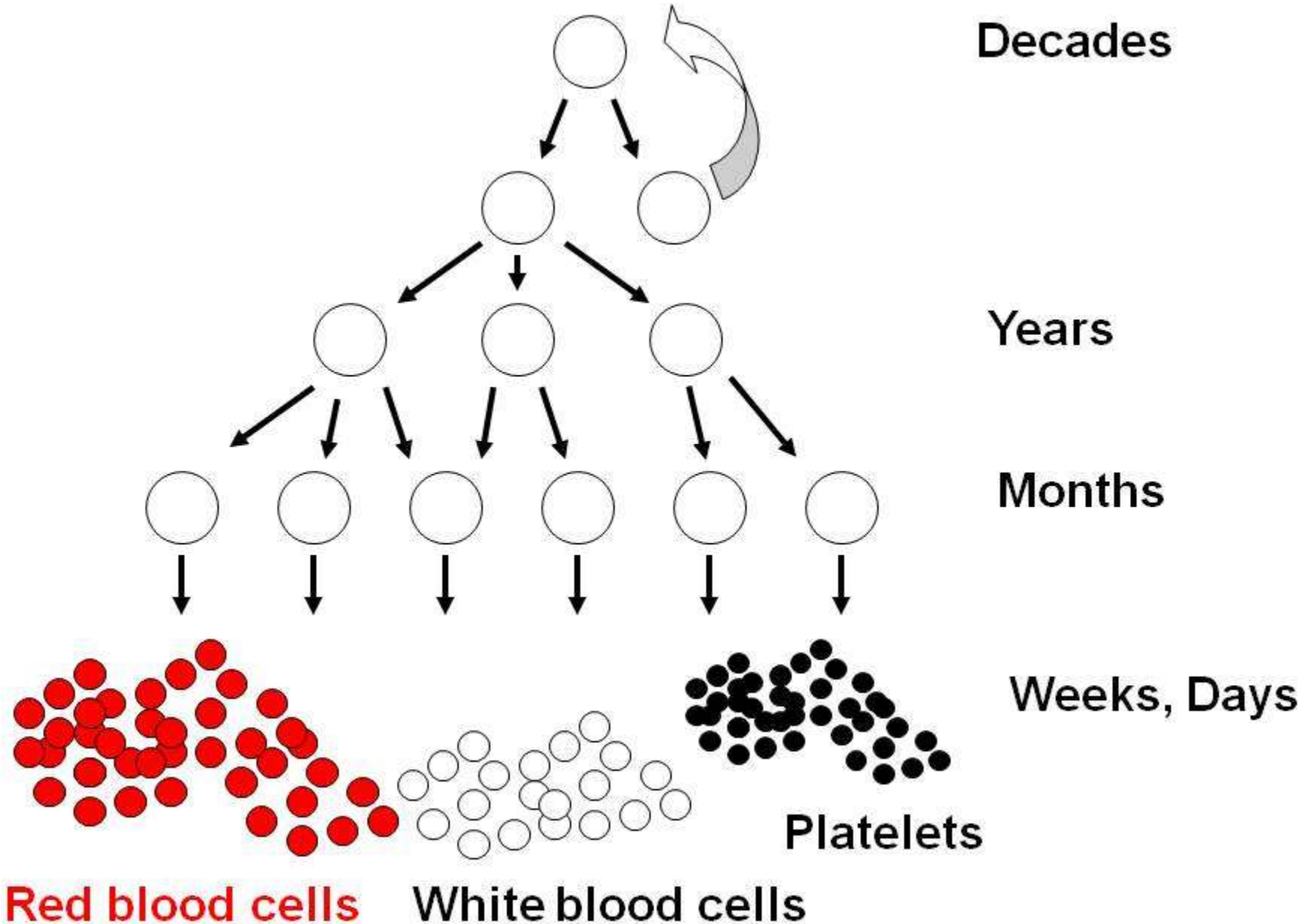
- Έκθεση σε ακτινοβολία
- Έκθεση σε βενζόλιο, οργανικούς διαλύτες, κλπ
- Ηλεκτρομαγνητικά πεδία
- Εκτροπή από προηγθέν
μυελοδυσπλαστικό/μυελουπερπλαστικό νεόπλασμα

Παθογένεια της οξείας λευχαιμίας



Το ιεραρχικό μοντέλο της αιμοποίησης

Lifespan



Η παθογένεση της λευχαιμίας

- Διαταραχή στην φυσιολογική ρύθμιση της αιμοποίησης με αποτέλεσμα:
 1. Μερική ή πλήρης αναστολή της διαφοροποίησης προς ώριμες μορφές
 2. Αυτόνομος πολλαπλασιασμός εκτός των φυσιολογικών ρυθμιστικών πλαισίων
- Η διαταραχή της αιμοποίησης οφείλεται σε:
 1. Γενετικές
 2. Επιγενετικές διαταραχές

Two – hit model of leukemogenesis

Απώλεια της λειτουργίας
μεταγραφικών
παραγόντων απαραίτητων
για την κυτταρική
διαφοροποίηση

eg. AML1-ETO
CBFβ-SMMHC
PML-RARα



1^ο ατύχημα

- Αναστολή διαφοροποίησης
- Άθροιση κυττάρων
- Δημιουργία κλώνου

+

Ενίσχυση της λειτουργίας
τυροσινικών κινασών

eg. FLT3, c-KIT mutations
N- and K-RAS mutations
BCR-ABL
TEL-PDGFR



2^ο ατύχημα

- Αύξηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Απώλεια του ελέγχου του πολλαπλασιασμού



Οξεία
Λευχαιμία

**Genetic and epigenetic alterations
Leukemic transformation**

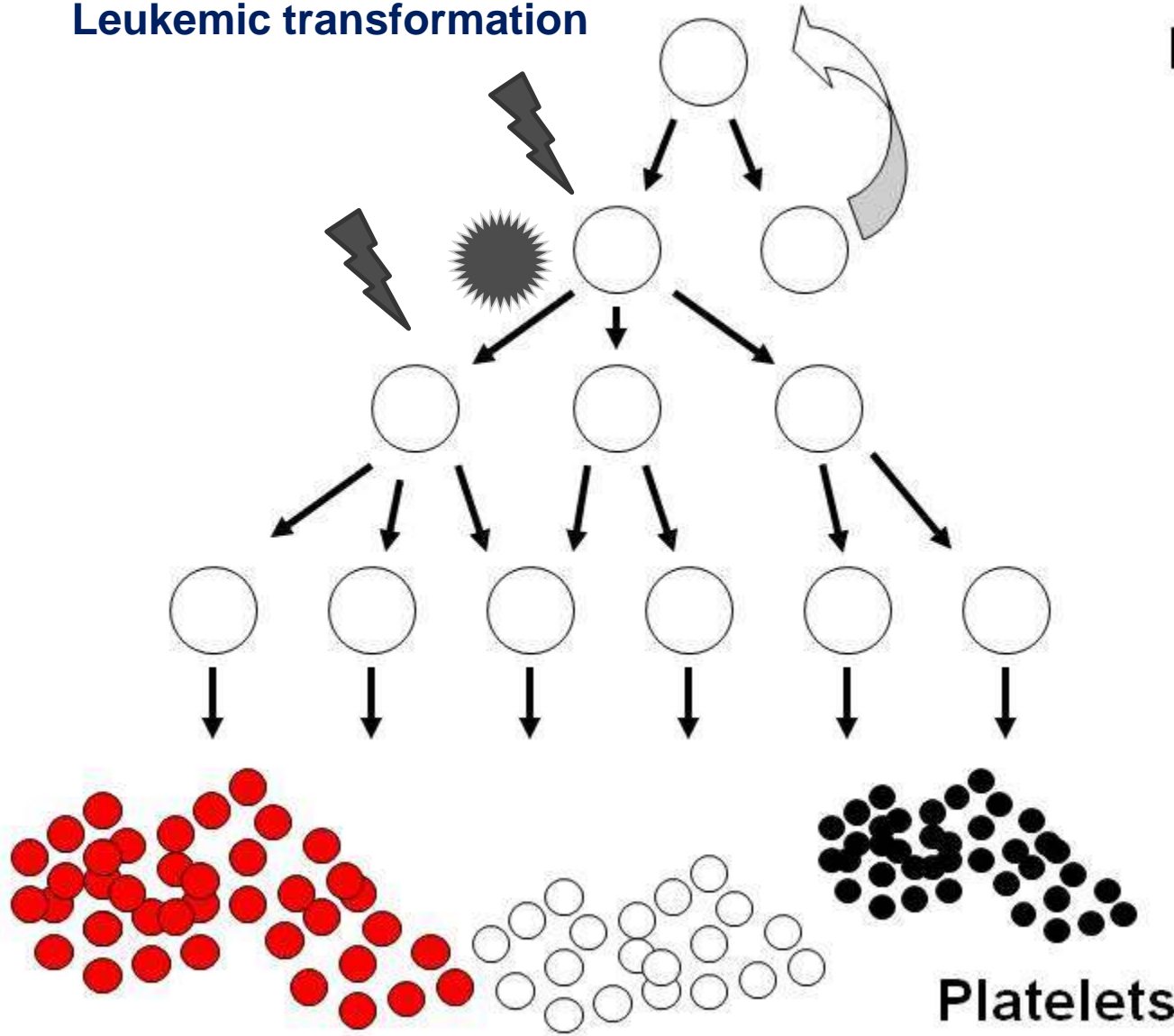
Lifespan

Decades

Years

Months

Weeks, Days

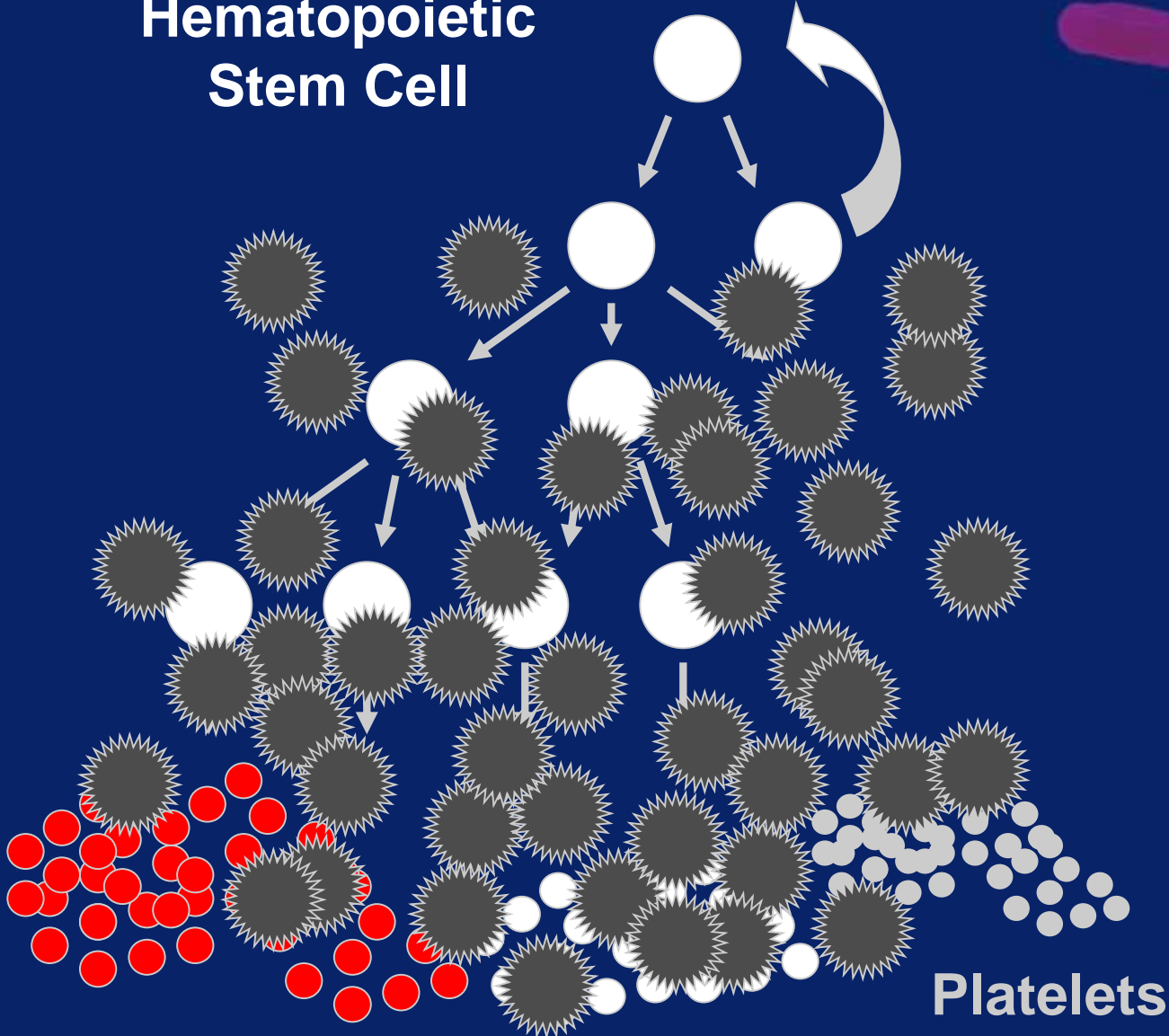


Red blood cells

White blood cells

Platelets

Hematopoietic Stem Cell



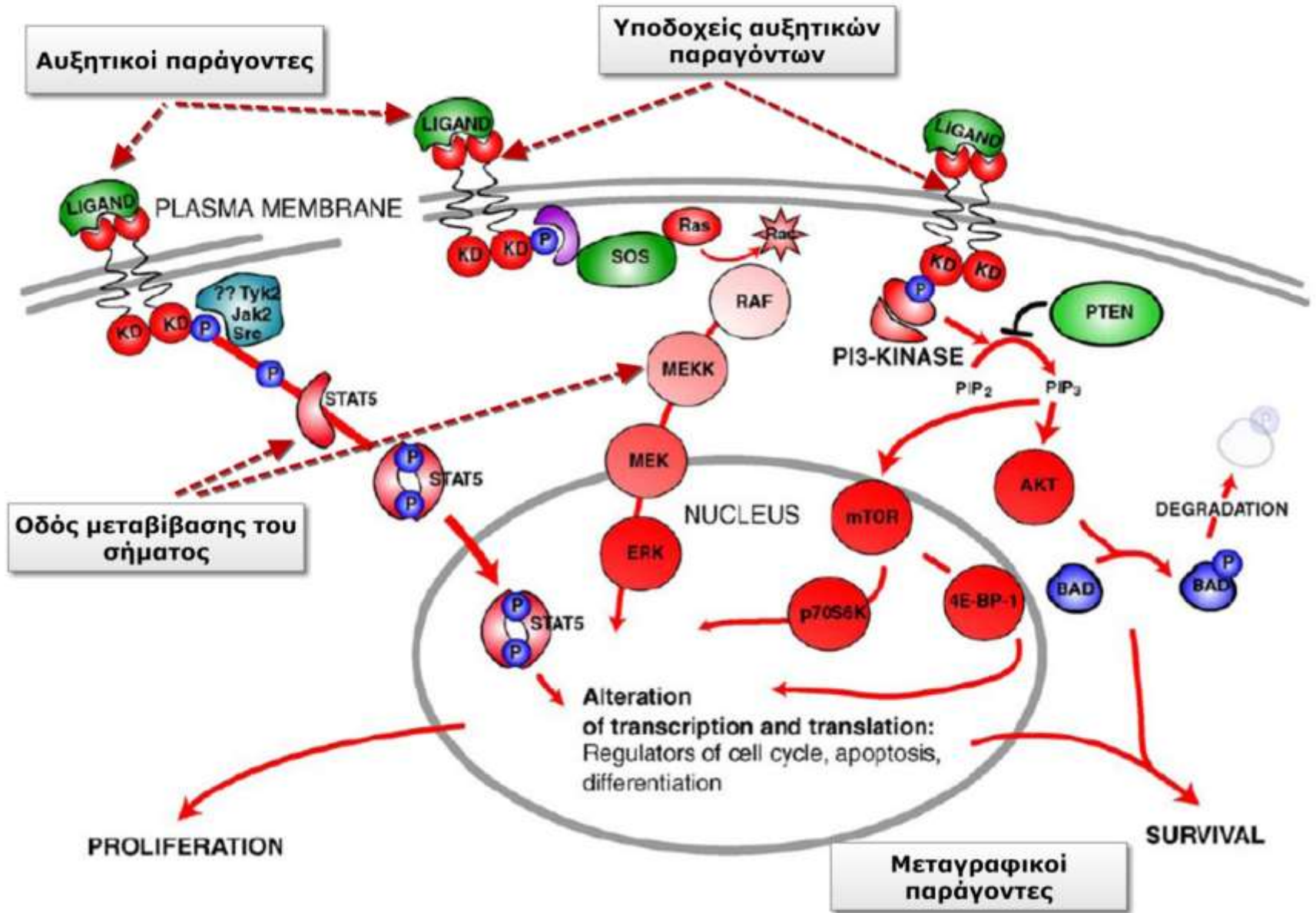
Red blood cells

White blood cells

Platelets



Ρύθμιση της αιμοποίησης

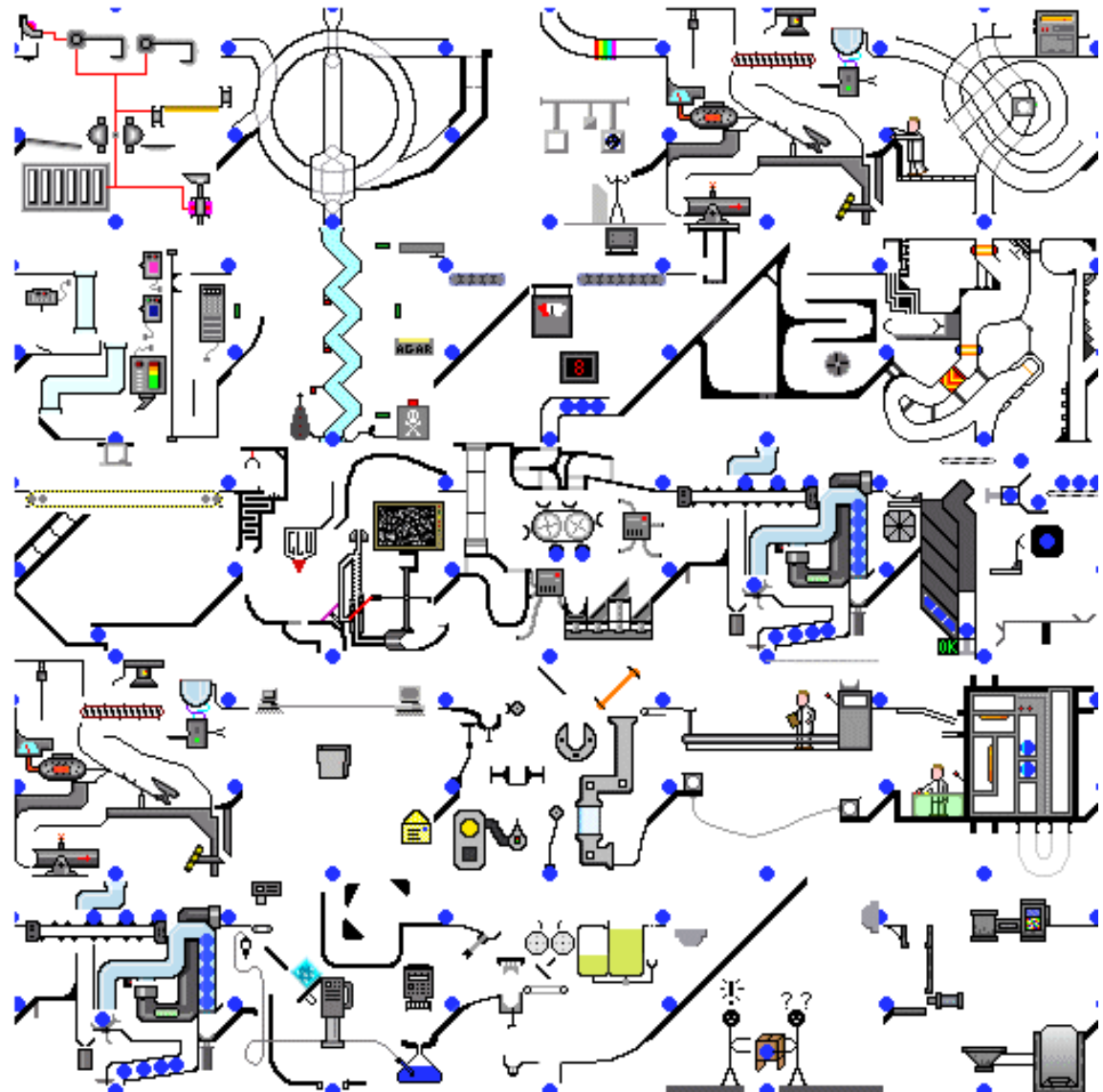


Η νεοπλασματική εξαλλαγή είναι πολυσταδιακή διαδικασία που προκαλείται από συσσώρευση βλαβών που αφορούν το πολύπλοκο δίκτυο της αγωγής του σήματος από το εξωτερικό του κυττάρου μέχρι την έκφραση των γονιδίων στόχων

Κυτταροπλασματική
μεμβράνη
Υποδοχείς αυξητικών
παραγόντων

Α
Γ
Ω
Γ
Η

Σ
Η
Μ
Α
Τ
Ο
Σ

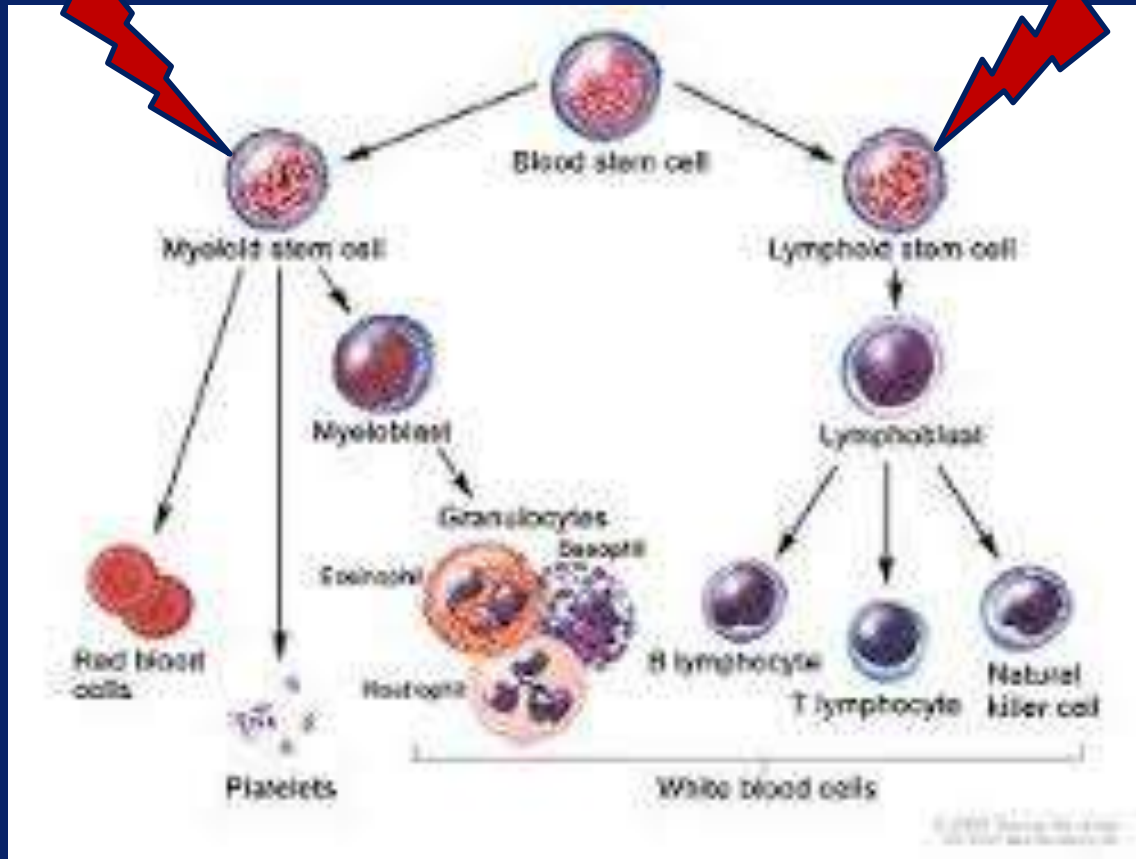


Πυρήνας
Επίδραση μεταγραφικών
παραγόντων σε γονίδια
στόχους

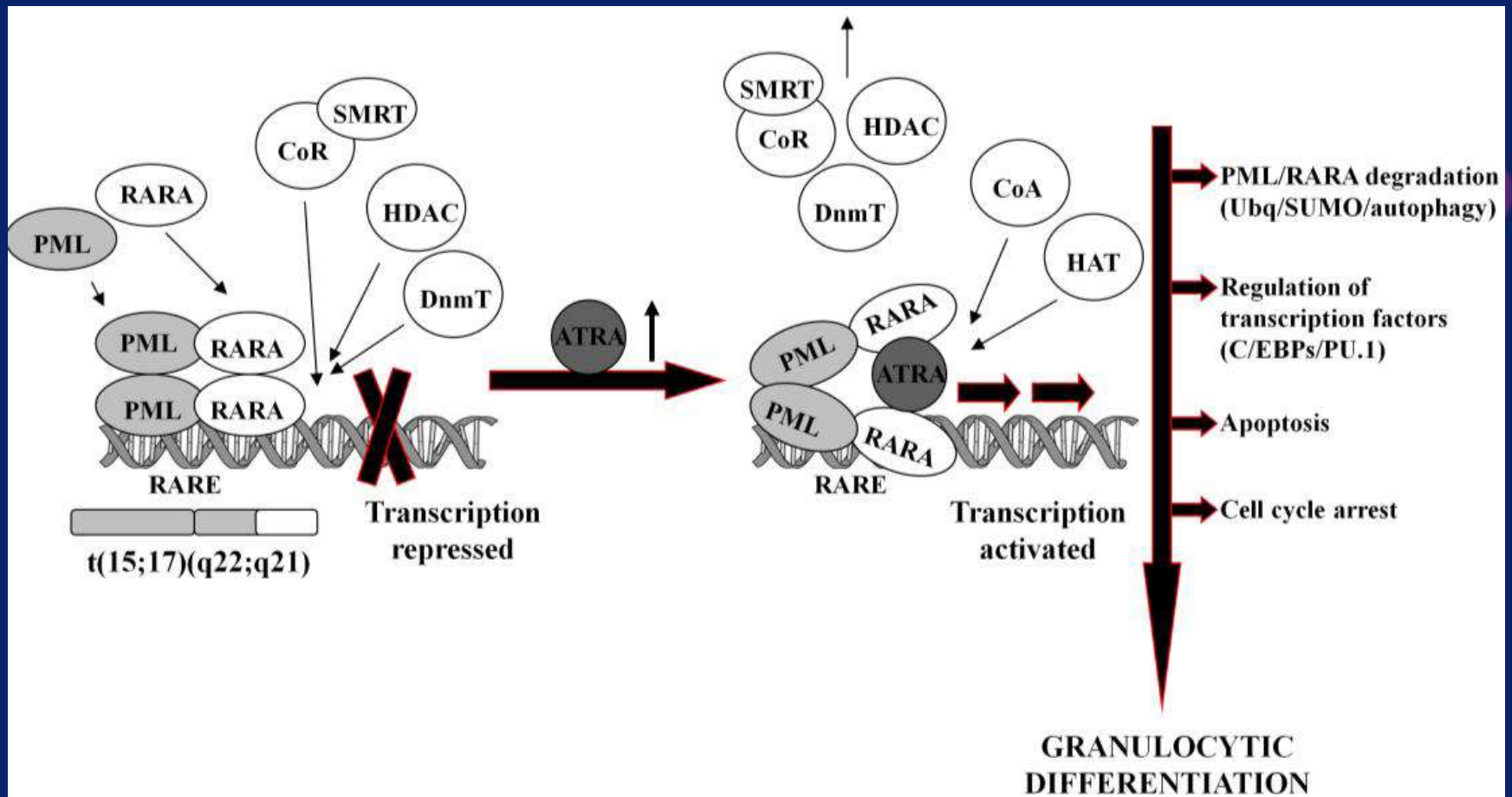
Το επίπεδο της βλάβης καθορίζει τον κλινικό φαινότυπο

Οξεία Μυελογενής
Λευχαιμία

Οξεία Λεμφοβλαστική
Λευχαιμία



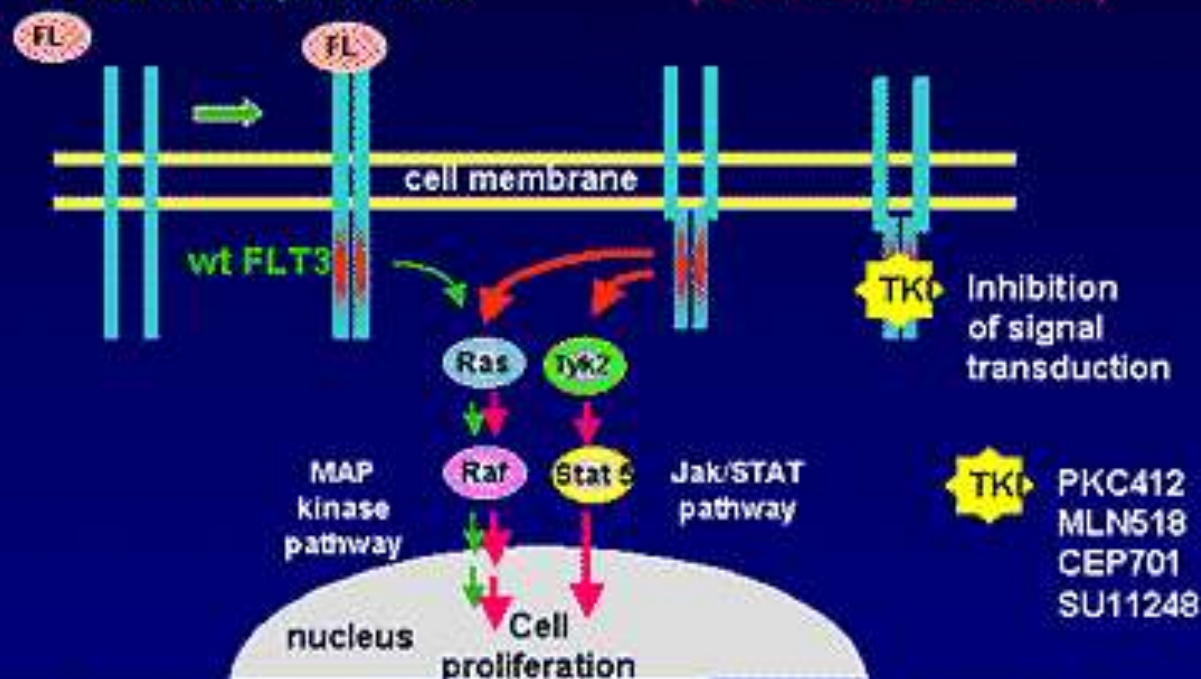
Το χιμαιρικό γονίδιο PML-RARA



FLT3 Signal Transduction

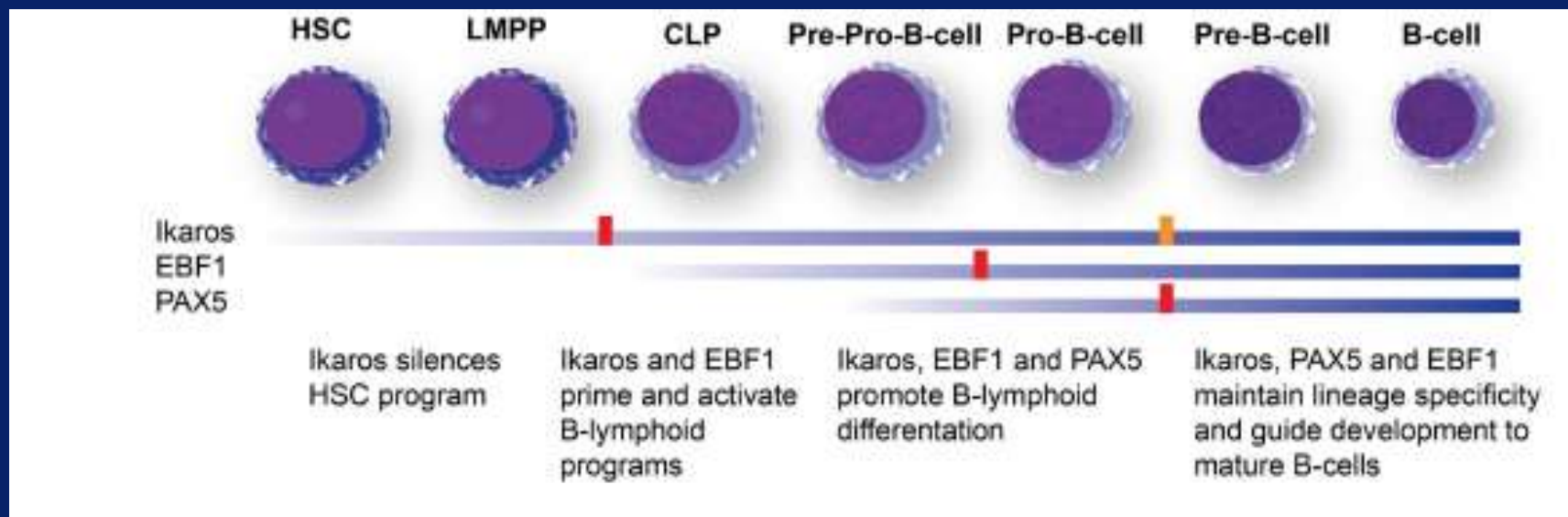
Signaling by wild-type FLT3 in normal hematopoietic cells

FLT3 mutations in AML (FLT3-JTD and FLT3-D835)



- Intracellular signaling different in cells expressing wild-type FLT3 vs mutant FLT3
- Indirect inhibition of Tyk2 and Stat5 activation causes inhibition of cell proliferation

Μεταλλάξεις στο γονίδιο IKAROS συμμετέχουν στην παθογένεση της ΟΛΛ

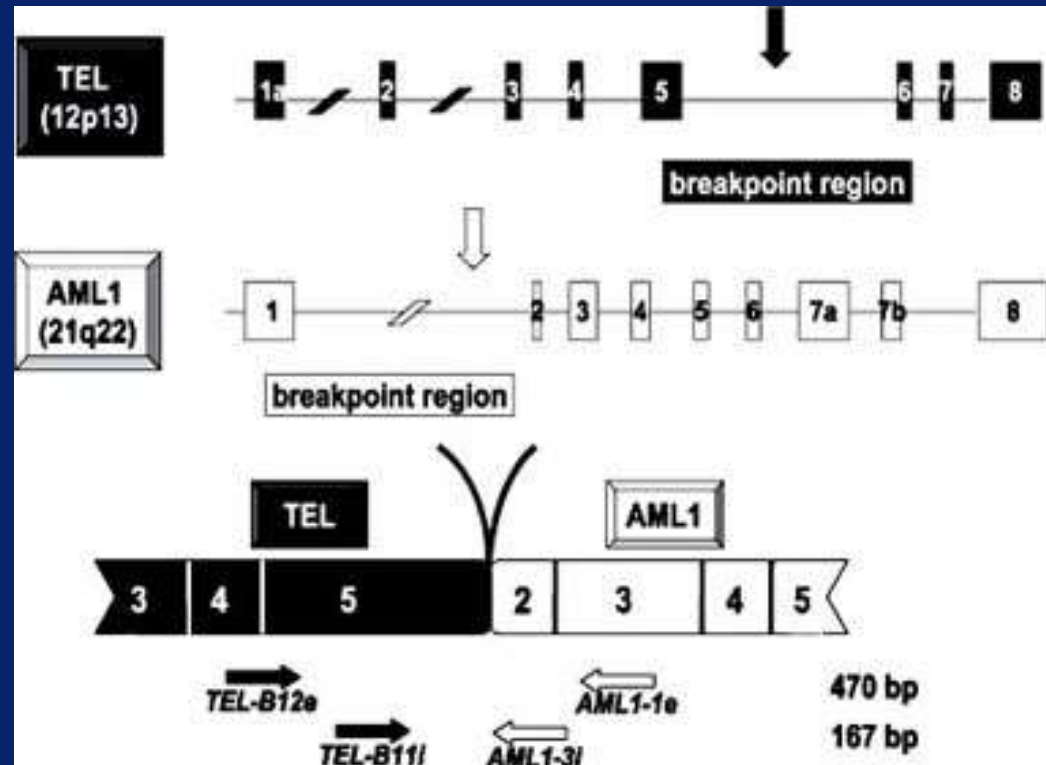


Η λευχαιμιογένεση είναι πολυσταδιακή διαδικασία Παιδική ΟΛΛ

- Το 1^ο “γενετικό” ατύχημα συμβαίνει ενδομητρίως
- Μια βλάβη δεν αποτελεί ικανή συνθήκη για την λευχαιμική εξαλλαγή
- Παράδειγμα: η αντιμετάθεση $t(12;21)(TEL-AML1)$

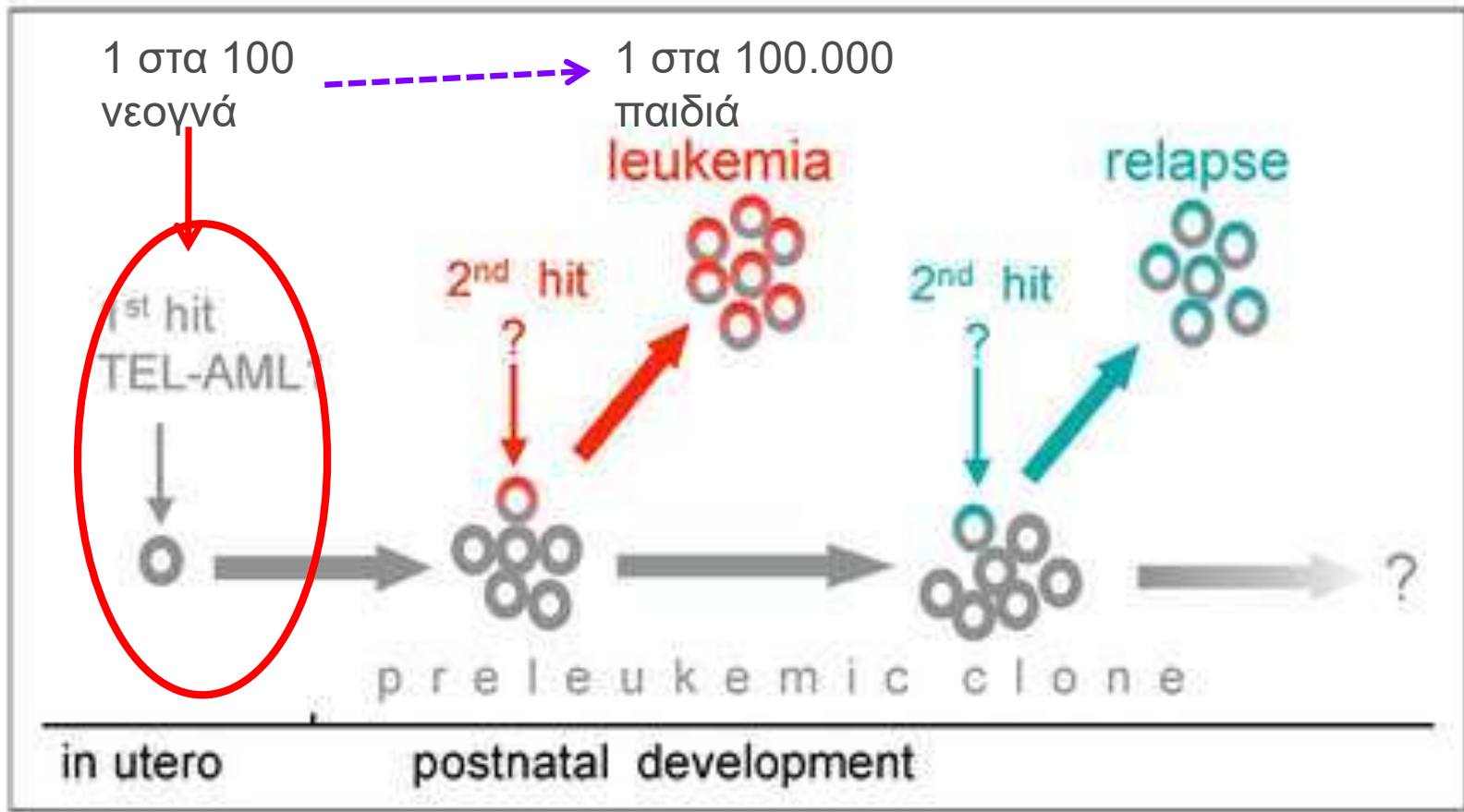
Αντιμετάθεση (12;21)

- Στο 25% των περιπτώσεων παιδικής λευχαιμίας ανευρίσκεται η $t(12;21)$
- Πολύ σπάνια στην ΟΛΛ των ενηλίκων
- Συσχέτιση με πολύ καλή πρόγνωση



Ανιχνεύεται στο ομφάλιο αίμα στο 1% περίπου των νεογνών

Model for the etiology of TEL-AML1 positive leukemia

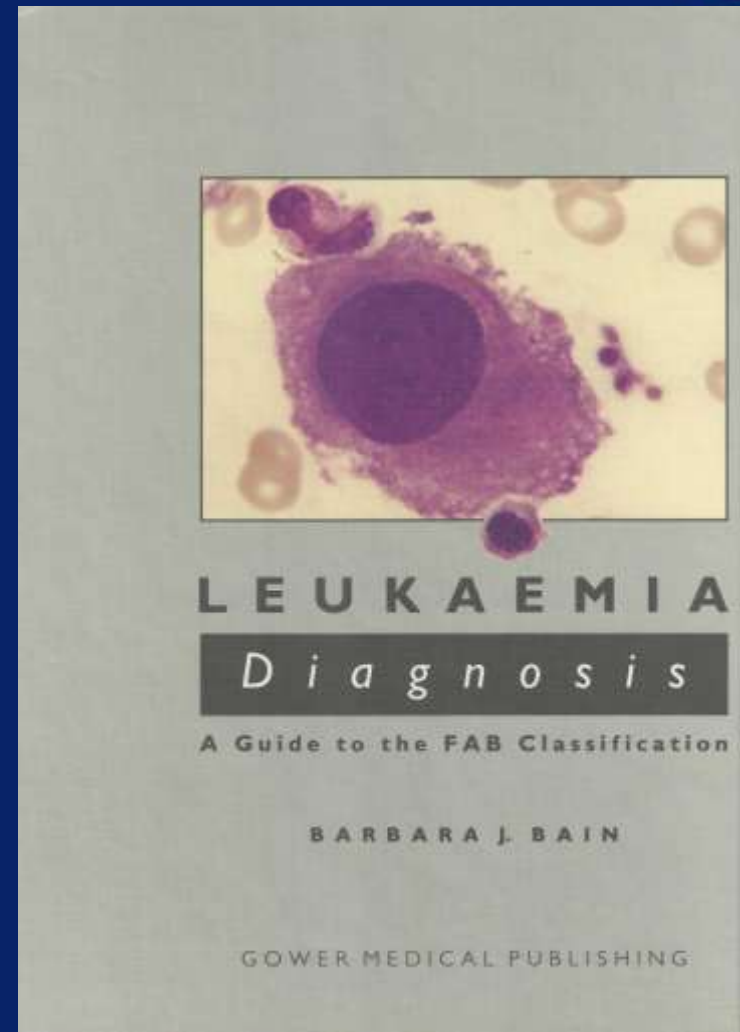


Ταξινόμηση της Οξείας Λευχαιμίας

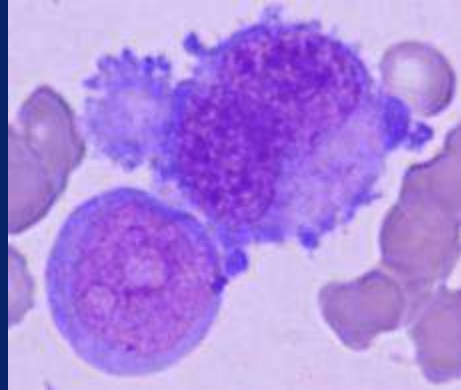
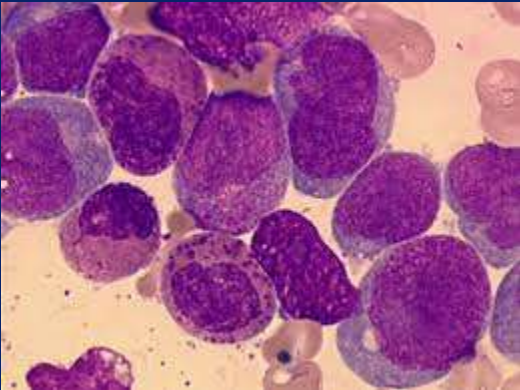
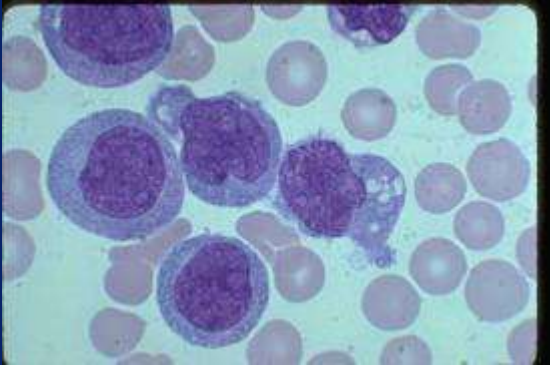
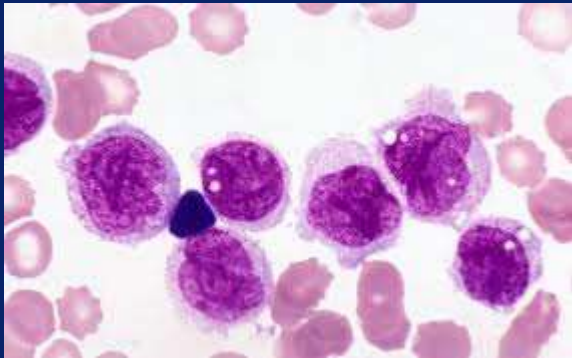
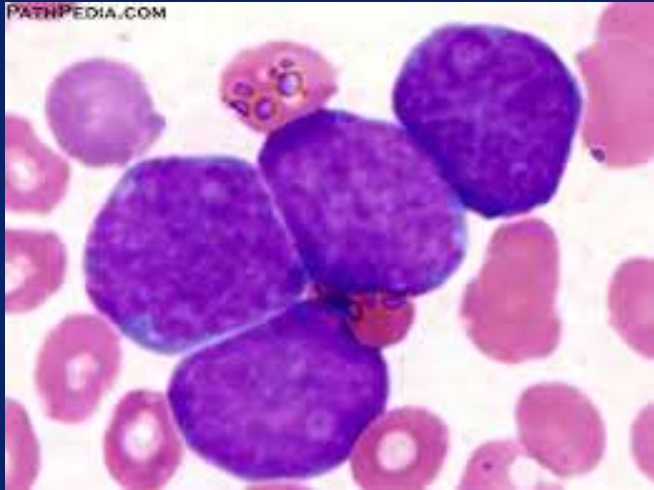
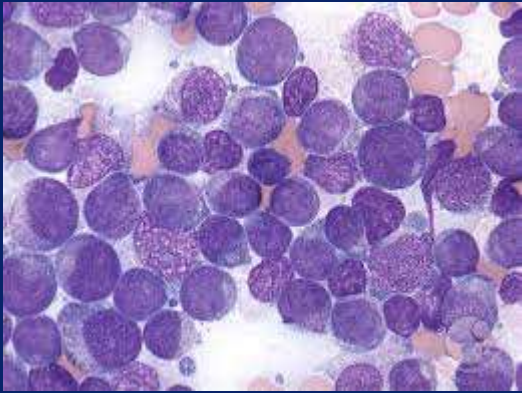
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
 - ✓ Οξεία Διφαινοτυπική Λευχαιμία
 - ✓ Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία

FAB - Ταξινόμηση

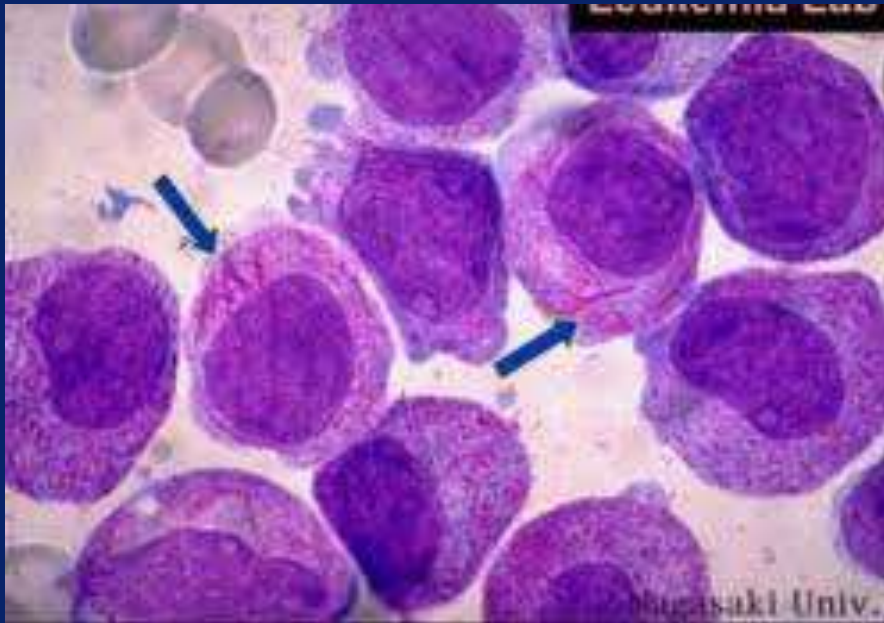
- Βλάστες > 30% εμπύρηνων κυττάρων μυελού
- Μορφολογική εκτίμηση μυελικού επιχρίσματος και περιφερικού αίματος
- Κυτταροχημεία



Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία



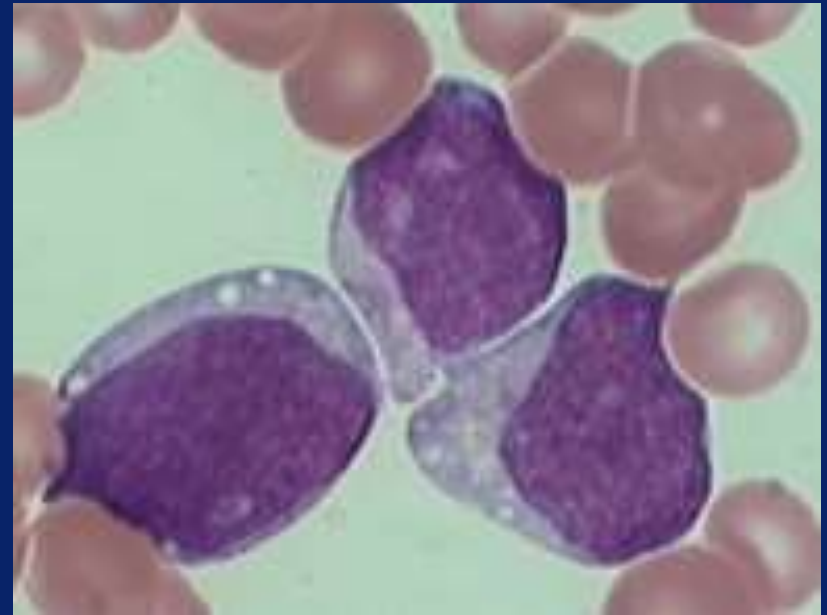
Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία



Ταξινόμηση κατά FAB

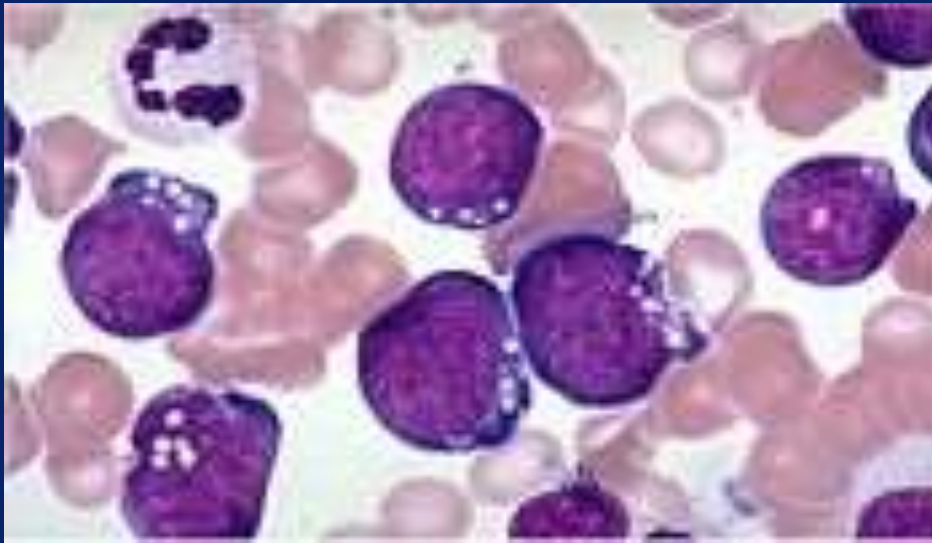


L1

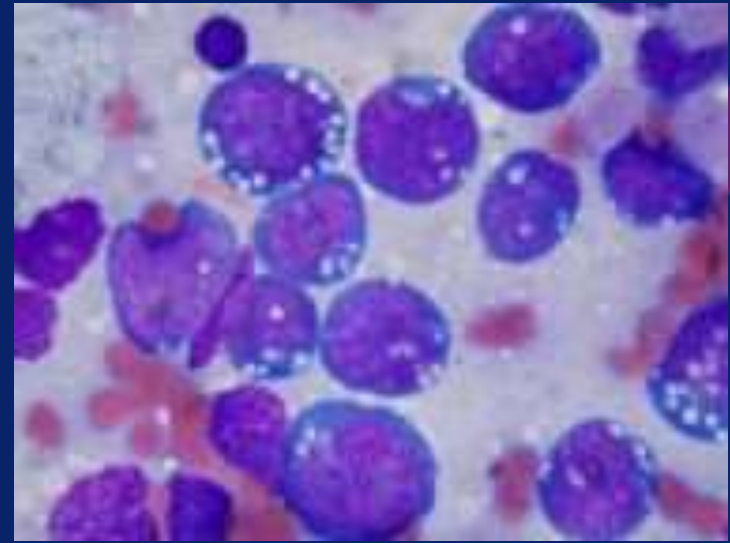


L2

Ταξινόμηση κατά FAB



L3

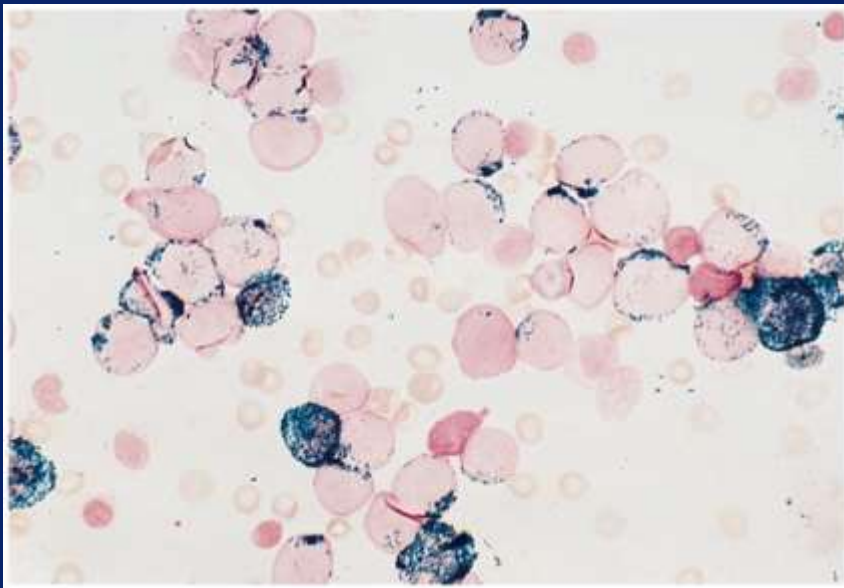


L3

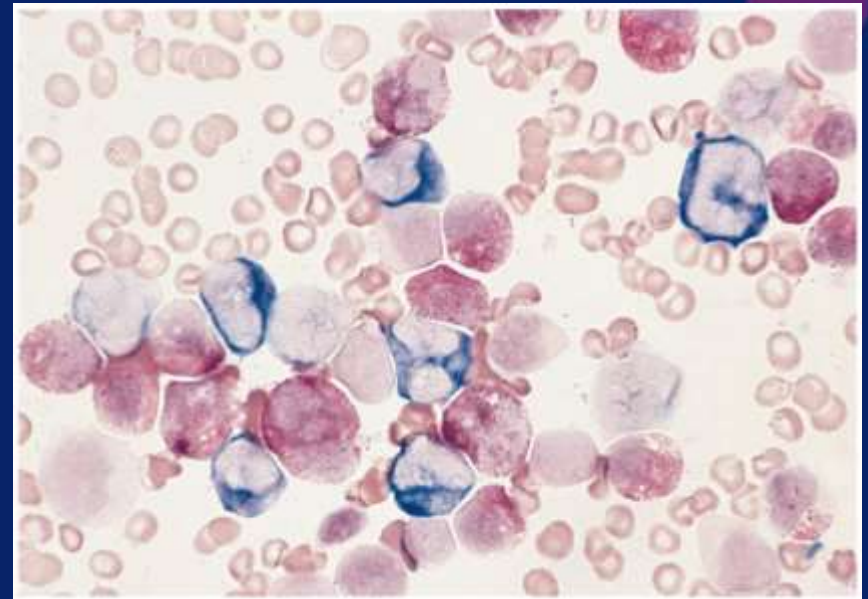
Η μορφολογία L3 παρατηρείται σε περιπτώσεις λεμφώματος Burkitt και οι περιπτώσεις αυτές δεν ανήκουν στην οντότητα της ΟΛΛ σύμφωνα με την WHO

Κυτταροχημεία

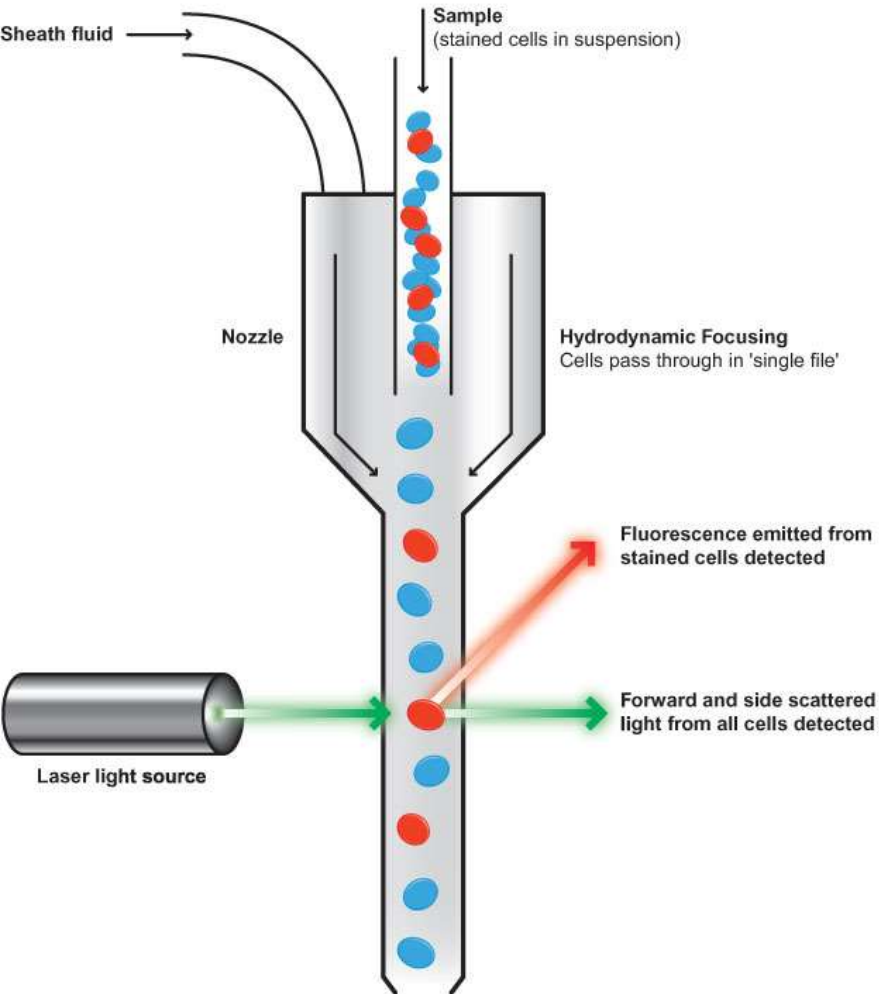
MPO
AML-M₂



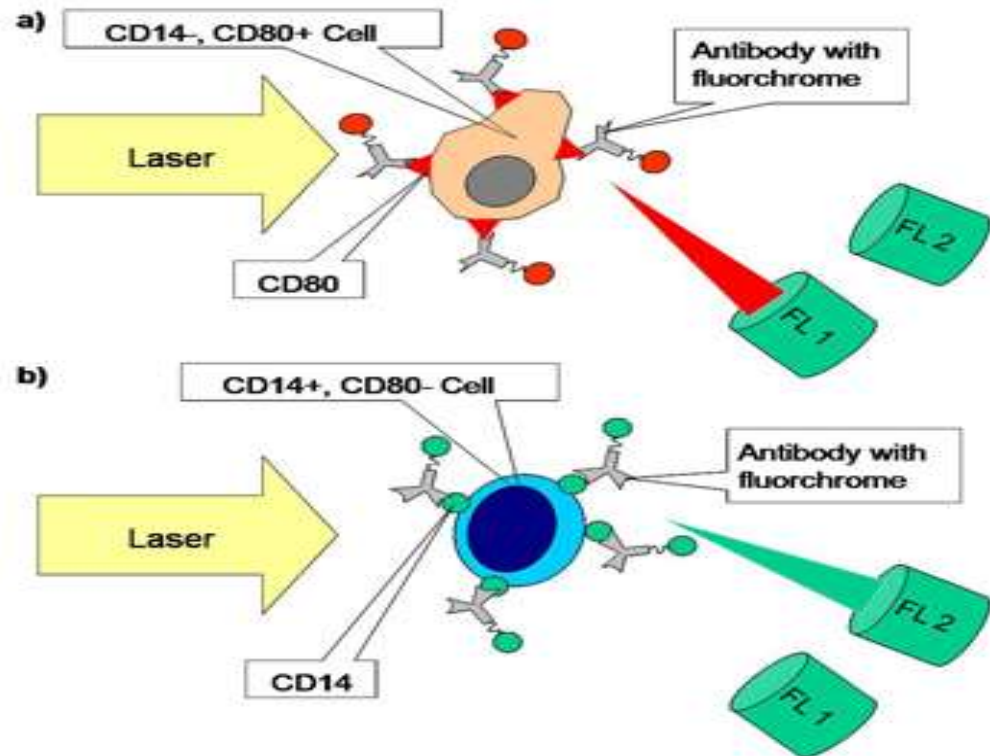
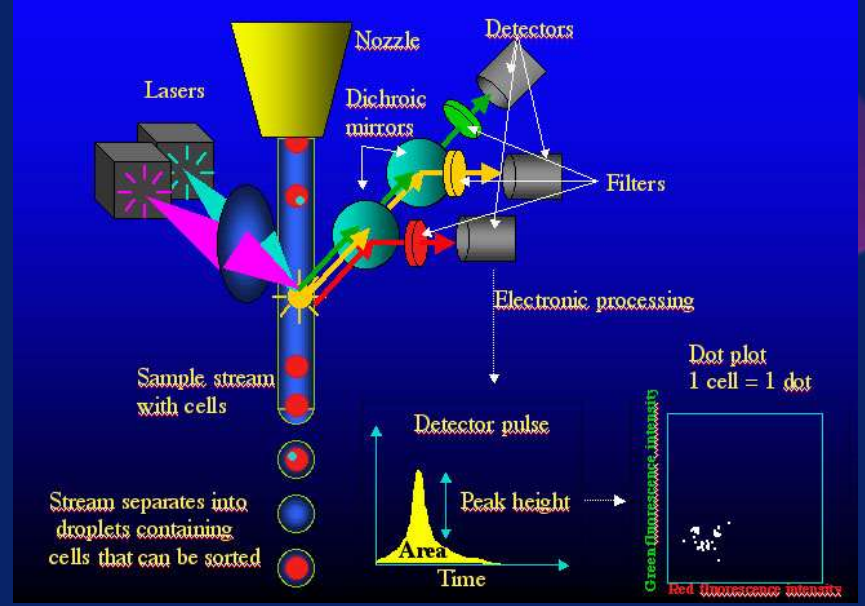
CAE and NSE double stain
AML-M₄



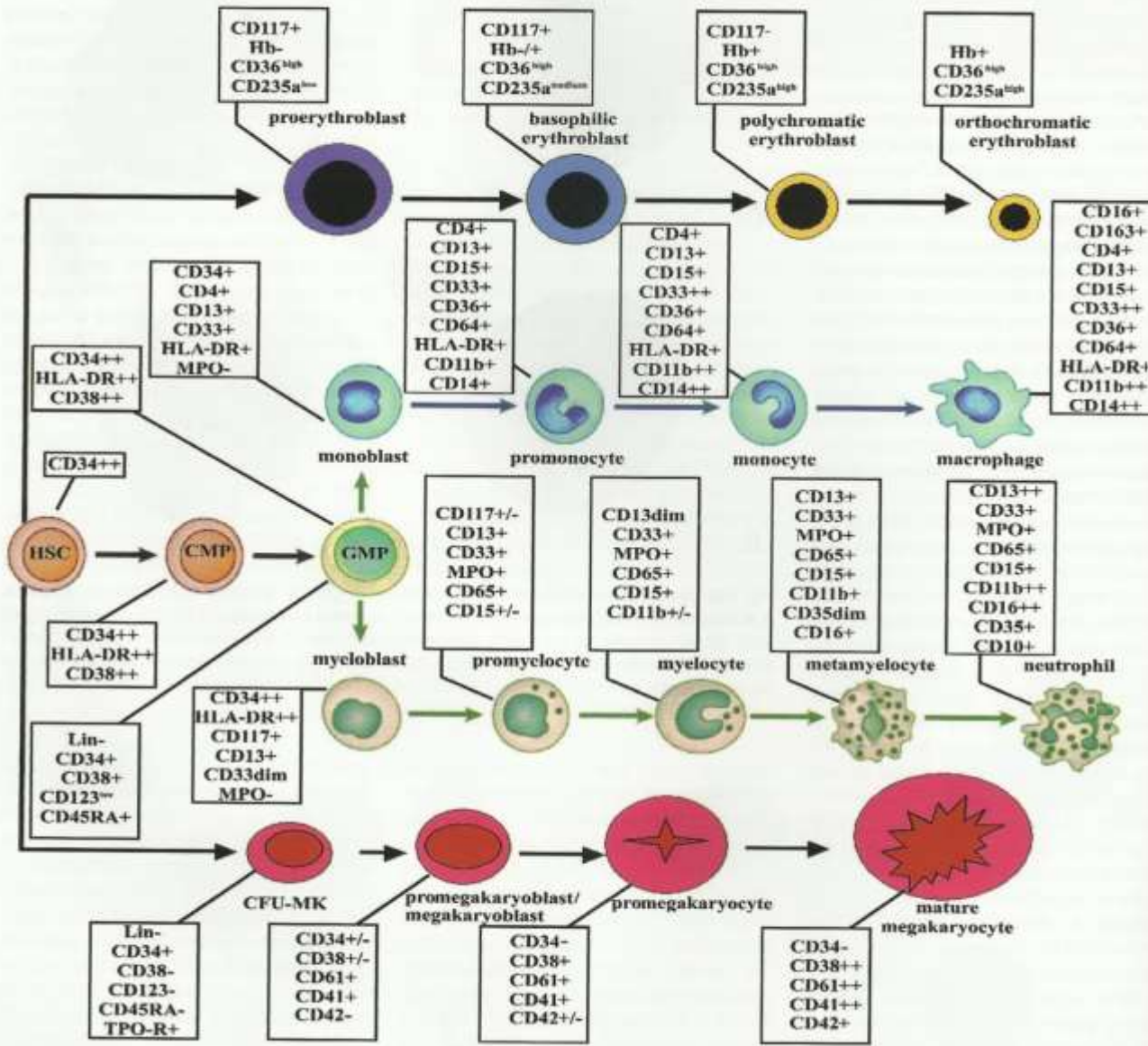
Flow Cytometry



Flow cytometry



Ανοσοφαινότυπος



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ FAB

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ FAB						
	Μορφολογία βλαστών	Διαφοροποίηση προς κοκκιώδη σειρά	Διαφοροποίηση προς μονοκυτταρική ή σειρά	MPO	CAE	NSE	Ανοσοφαινότυπος
ΟΜΑ με ελάχιστη μυελική διαφοροποίηση (M₀)	βλάστες χωρίς κοκκία και ραβδία Auer	οχι	οχι	αρνητική	αρνητική	αρνητική	CD13+, CD117+, CD33+
ΟΜΑ χωρίς ωρίμανση (M₁)	μερικά βλαστικά κύτταρα με κοκκία ή/και ραβδία Auer	Βλάστες > 90% επί των μη-ερυθρών	οχι	θετική (≥3% των βλαστών)	αρνητική	αρνητική	
ΟΜΑ με ωρίμανση (M₂)	αρκετά βλαστικά κύτταρα με κοκκία ή/και ραβδία Auer	ναι (>10% επί των μη-ερυθρών)	οχι (<20% επί των μη-ερυθρών)	θετική	θετική	αρνητική	
Οξεία προμυελοκυτταρική (M₃)	Προμυελοκύτταρα και κύτταρα faggot	ναι	οχι	έντονα θετική	θετική	αρνητική ή ασθενώς θετική	
Οξεία μυελομονοκυτταρική (M₄)	μυελοβλάστες, μονοβλάστες, προμυελοκύτταρα	ναι (>20% επί των μη-ερυθρών)	ναι (>20% επί των μη-ερυθρών)	θετική	θετική	θετική	
Οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική (M_{5α}/M_{5β})	μονοβλάστες, προμυελοκύτταρα	οχι	ναι (>80% επί των μη-ερυθρών)	αρνητική ή ασθενώς θετική	αρνητική	θετική	
Οξεία ερυθρολευχαιμία (M₆)	ερυθρά > 50% βλάστες > 30% επί των μη-ερυθρών	ναι	σε ορισμένες περιπτώσεις	ναι	σε ορισμένες περιπτώσεις	σε ορισμένες περιπτώσεις	PAS + (επί των αώρων ερυθροβλαστών)
Οξεία μεγακαρυοβλαστική (M₇)	Μεγακαρυοβλάστες	-----	-----	οχι	οχι	ναι σε ορισμένες περιπτώσεις (εστιακή θετικότητα)	CD41+, CD61+ (cytoplasmic)

Ανοσοφαινοτυπικές κατηγορίες B-ΟΛΛ

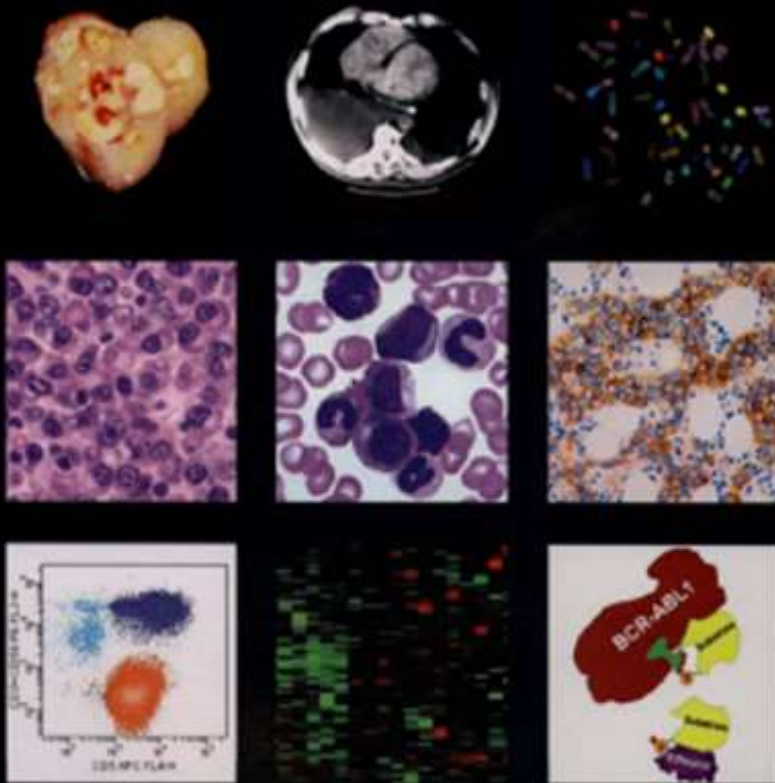
Κατηγορία	pro-B-ALL	common-ALL	pre-B-ALL	mature-B
CD19/CD79a	+	+	+	+
cCD22/sCD22	+	+	+	+
CD10	-	+	+	+
μ-chain	-	-	+	+
sIg	-	-	-	+
Tdt	+	+	+	-
Σχόλια	CD34+/CD20-	CD34+/CD20-	CD34+/CD20+	CD34-/CD20+

Ανοσοφαινοτυπικές κατηγορίες T-ΟΛΛ

Κατηγορία	pro-T-ALL	pre-T-ALL	cortical-T	medullary-T
cCD3	+	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD2	-	+	+	+
CD1a	-	-	+	-
sCD3	-	-	-	+
Tdt	+	+	+	+
Σχόλια	CD34 ⁺ /CD4 ⁻ /CD8 ⁻	CD34 ⁺ /CD4 ⁻ /CD8 ⁻	CD34 ⁻ /CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD34 ⁻ /CD4 ⁺ /CD8 ⁺

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

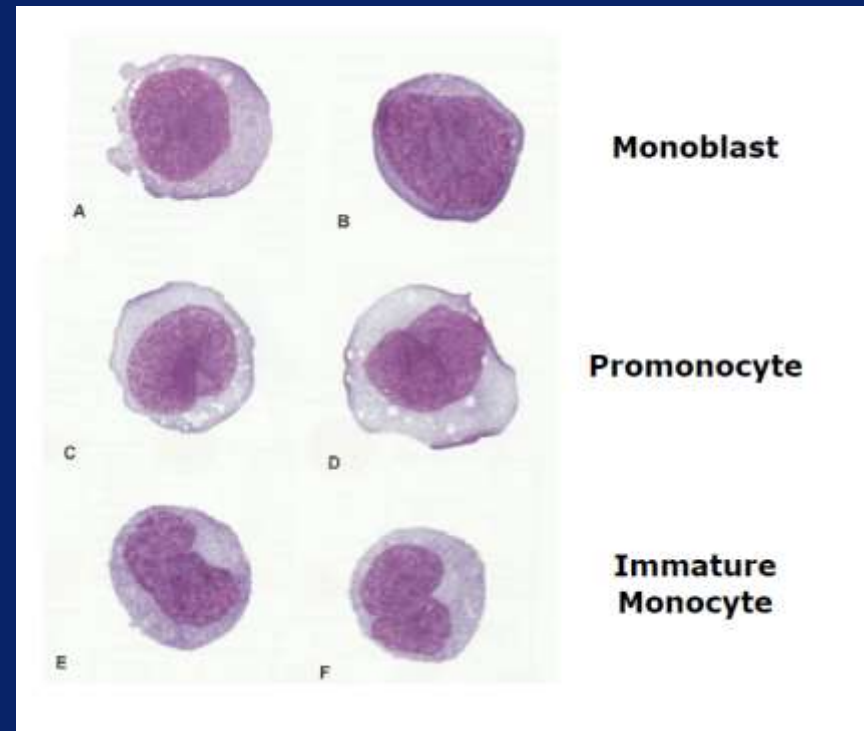
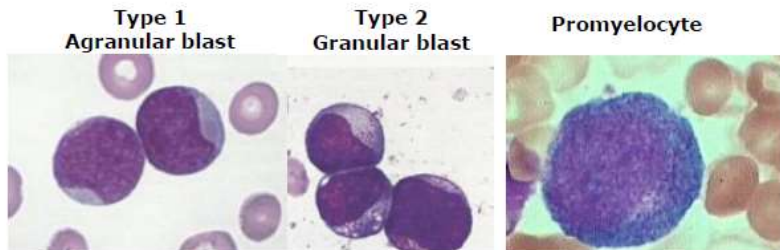
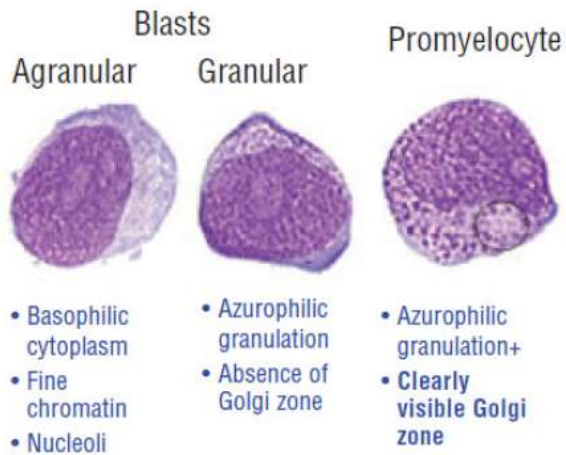
Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thielen, James W. Vardiman



WHO - 2008

- Προσπάθεια να αναγνωριστούν διακριτές κλινικές οντότητες με βάση:
 1. Μορφολογία
 2. Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά
 3. Γενετικές διαταραχές - Παθογένεια
 4. Κλινική εικόνα - Πρόγνωση

Βλάστες $\geq 20\%$ Μυελός/Περιφερικό αίμα



Η ταυτότητα του λευχαιμικού κυττάρου

Η διάκριση μεταξύ των οξείων λευχαιμιών

- **Μυελική σειρά:**
MPO (flow, immuno, or cytochemistry)
or
Monocytic differentiation (at least 2 of the following: NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
- **T κυτταρική σειρά:**
CD3 (surface or cytoplasmic)
- **B κυτταρική σειρά:**
Strong CD19 with at least 1 of the following: CD79a, cCD22, CD10
or
Weak CD19 with at least 2 of the following: CD79a, cCD22, CD10

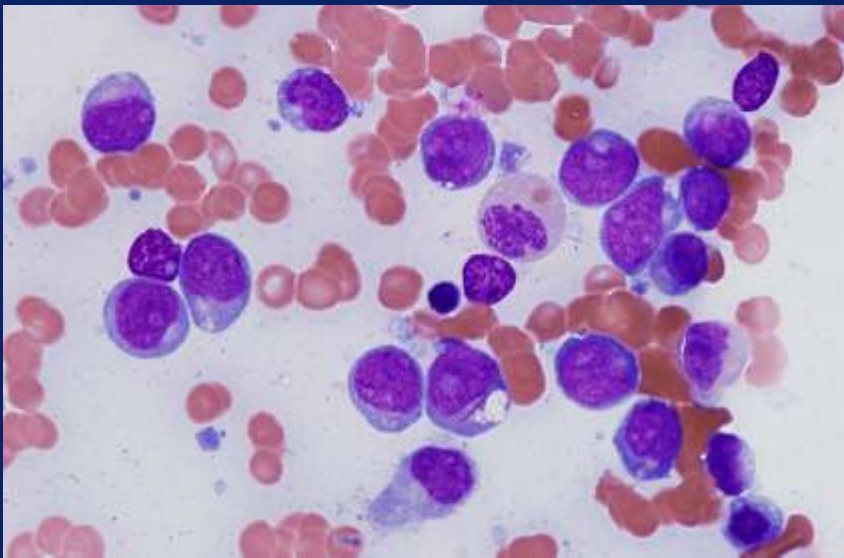
Ταξινόμηση WHO - 2008

1. ΟΜΛ με χαρακτηριστικές γενετικές διαταραχές
2. ΟΜΛ μετά από μυελοδυσπλασία
3. ΟΜΛ μετά από προηγούμενη ΧΜΘ/ακτινοβολία
4. ΟΜΛ (όχι περαιτέρω διευκρινίσημη)
5. Μυελοειδές σάρκωμα / χλώρωμα
6. Μυελουπερπλαστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με σύνδρομο Down
7. Αιματοδερμικό νεόπλασμα (ΟΛ από βλαστικά πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα)

AML with t(8;21)

Μορφολογία

FAB – M2 (OML με ωρίμανση)
20% των περιπτώσεων M2 έχουν την
αντιμετάθεση t(8;21)



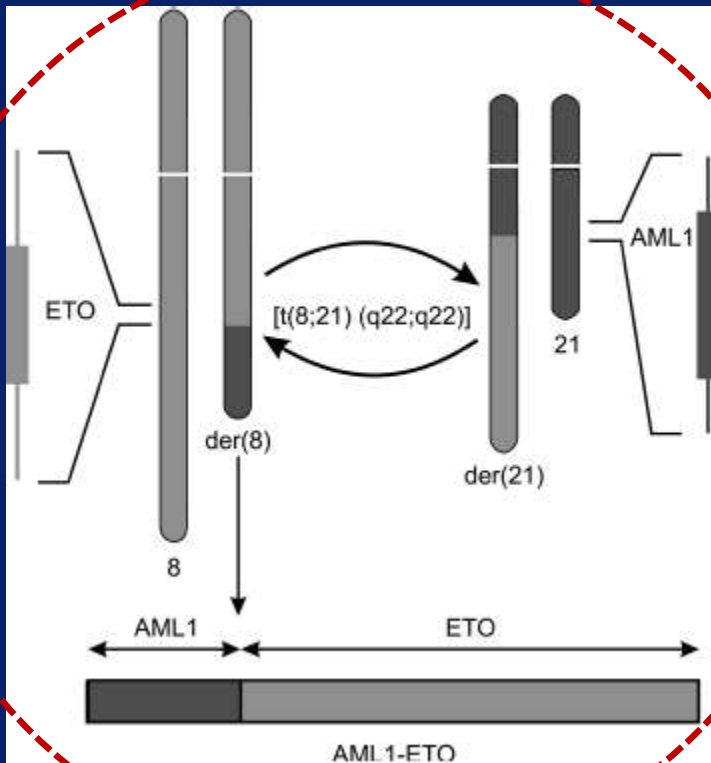
- Δυσπλασία μόνο στην κοκκιώδη σειρά (κοκκίωση – Pelger-Huet)
- Παρουσία μονήρων ραβδίων Auer
- Απουσία μονοκυτταρικού στοιχείου
- Παρουσία ηωσινοφίλων αλλά χωρίς τις μορφολογικές και κυτταροχημικές διαταραχές που περιγράφονται σε inv16
- Βασεόφιλα και μαστοκύτταρα αυξημένα στον μυελό

Ανοσοφαινότυπος

- Εντονη έκφραση: CD34++, DR++, CD13++, MPO++
- Σχετικά ασθενής έκφραση: CD33+
- Υποπληθυσμοί με στοιχεία διαφοροποίησης σε κοκκιώδη σειρά: CD15++, CD65++
- Βλάστες με ασύγχρονη ωρίμανση: CD34++/CD15++
- Έκφραση λεμφικών δεικτών: CD19+, cCD79a+, PAX5++
- Σε ορισμένες περιπτώσεις: TdT++, CD56++ (αρνητική πρόγνωση?)

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

AML1/ETO



Επιδημιολογικά – Κλινικά χαρακτηριστικά

- 5% - 10% των περιπτώσεων, συχνότερα σε νέους ασθενείς
- δυνατόν να εμφανισθεί με την μορφή μονήρους ή πολλαπλών όγκων ή/και με βλάστες < 20%
- Περιπτώσεις με βλάστες < 20% θεωρούνται ΟΜΛ και όχι ΜΔΣ

Γενετικά χαρακτηριστικά - πρόγνωση

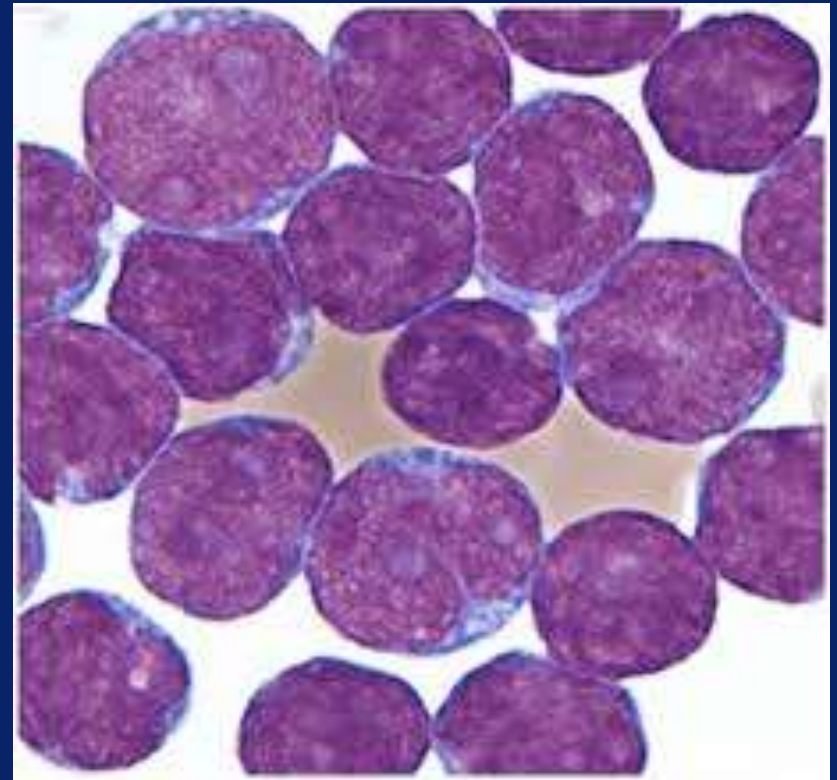
- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αναδεικνύεται η αντιμετάθεση με τον συμβατικό καρυότυπο
- 70% με επιπλέον κυτταρογενετικές διαταραχές
- 30% μεταλλάξεις σε KRAS, NRAS
- 30% μεταλλάξεις σε cKIT
- Ευνοική πρόγνωση
- Αρνητική πρόγνωση σε περιπτώσεις με:
 - ✓ Αυξημένο φορτίο νόσου
 - ✓ Μεταλλάξεις σε cKIT
 - ✓ CD56++ (?)

ΟΜΛ – σχετιζόμενη με θεραπεία

- Αλκυλιούντες παράγοντες
- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Αναστολείς τοποισομεράσης II
- Άλλα φάρμακα
- Αντιμεταβολίτες: fludara, thiopurines
- Αλκαλοειδή της vinca: vincristine, vinblastine
- 35% έλαβαν κυτταροτοξική θεραπεία για αιματολογικό νόσημα
- 35% θεραπεία για συμπαγή όγκο
- 15% θεραπεία για μη-νεοπλασματικό νόσημα
- 15% μετά αυτόλογη μεταμόσχευση

Μυελοειδές Σάρκωμα

- Ασθενής 40 ετών, με άλγος δεξιού λαγόνιου βόθρου και μάζα στην δεξιά ωοθήκη μετά υπερηχοτομογραφικό έλεγχο
- Χειρουργική αφαίρεση, βιοψία μάζας: παρουσία άωρων κυττάρων αιμοποιητικής προέλευσης
- Ανοσοιστοχημεία: MPO+, CD19+, CD79a+, CD34+
- Γενική αίματος, Μυελόγραμμα: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Διάγνωση?
- Πρόγνωση?
- Θεραπεία?



Αναθεωρημένη ταξινόμηση WHO - 2008

- Β-ΟΛΛ μη περαιτέρω προσδιορίσιμη
- Β-ΟΛΛ με χαρακτηριστικές γενετικές διαταραχές
- Τ-ΟΛΛ

B-ΟΛΛ με χαρακτηριστικές γενετικές διαταραχές

- t(9;22)(q34;q11.2)
- Χιμαιρικό γονίδιο bcr-abl
- p190, p210, p230
- 25% των ενηλίκων
- 2% – 4% των παιδικών περιπτώσεων
- 50% ενηλίκων άνω των 60 ετών
- Ανοσοφαινότυπος: B-common-ΟΛΛ
- Πτωχή πρόγνωση
- Elderly??

ΟΛΛ με αναδιατάξεις του MLL

- MLL γονίδιο στο 11q23
- Πλήθος αντιμεταθέσεων, συχνότερη η t(4;11)
- Συσχέτιση σε έκθεση με αναστολείς τοποισομεράσης
- Ενήλικες και παιδιά: 4% περίπου των περιπτώσεων
- Βρεφική λευχαιμία (παιδιά < 1 έτος): 75% των περιπτώσεων
- Ανοσοφαινότυπος: pro-B ΟΛΛ
- Αρνητική πρόγνωση

Αναδιάταξη (12;21), TEL-AML1

- Αρχικό γεγονός στην λευχαιμογένεση
- Χιμαιρικό γονίδιο TEL-AML1
- Ανοσοφαινότυπος: common-B-ΟΛΛ
- 25% περιπτώσεων παιδικής λευχαιμίας
- Σχεδόν ποτέ σε βρεφική λευχαιμία
- 1% περιπτώσεων ΟΛΛ ενηλίκων
- Πολύ καλή πρόγνωση

B-ΟΛΛ με υπερδιπλοειδία

- 50 – 66 χρωμοσώματα
- Απουσία άλλων χαρακτηριστικών διαταραχών
- Απουσία άλλων δομικών διαταραχών εκτός αριθμητικών διαταραχών (αύξηση αριθμού των χρωμοσωμάτων)
- common-B-ΟΛΛ
- Πολύ καλή πρόγνωση σε παιδιά
- Αυξημένη ευαισθησία σε Μεθοτρεξάτη
- Πρόγνωση σε ενήλικες: σταθερού κινδύνου

B-ΟΛΛ με υποδιπλοειδία

- < 44 χρωμοσώματα
- 5% των περιπτώσεων
- Αρνητική πρόγνωση
- Ανοσοφαινότυπος: συνήθως common-B-ΟΛΛ

T-ΟΛΛ

- Συχνά παρουσιάζεται με εικόνα διευρυσμένου μεσοθωρακίου
- 15% περιπτώσεων παιδικής ΟΛΛ
- Αυξάνει η συχνότητα σε εφήβους και κυρίως άρρενες
- 25% περιπτώσεων ΟΛΛ ενηλίκων

Διάκριση των όρων λευχαιμία -λέμφωμα

- Λευχαιμία προκύπτει από λευκός και αίμα
- Ο όρος υποδηλώνει την παρουσία αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα
- Λέμφωμα χαρακτηρίζει περιπτώσεις με προσβολή-διόγκωση λεμφικών οργάνων
- Περιπτώσεις με διήθηση μυελού $< 20\%$ χαρακτηρίζονται αυθαίρετα με τον όρο λεμφοβλαστικό λέμφωμα (ΛΛ)
- Περιπτώσεις με διήθηση μυελού $\geq 20\%$ χαρακτηρίζονται αυθαίρετα με τον όρο λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)
- Το ΛΛ είναι το ιστικό ισοδύναμο της ΟΛΛ
- Η μόνη διαφορά η εντόπιση
- 80% των ΛΛ είναι T-κυτταρικής σειράς

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Σπάνια η διάγνωση τίθεται με αφορμή τυχαίο έλεγχο σε αντίθεση με τις χρόνιες λευχαιμίες
- Συμπτωματολογία που οφείλεται σε:
 - Μυελική ανεπάρκεια λόγω διήθησης του μυελού από την νόσο
 - Διήθηση εξωμυελικών οργάνων

Κλινικές εκδηλώσεις I

- Μυελική ανεπάρκεια:
 - Συμπτωματολογία που οφείλεται σε αναιμία, όπως: εύκολη κόπωση, δύσπνοια στην προσπάθεια, καταβολή δυνάμεων
 - Θρομβοπενία: αιμορραγικές εκδηλώσεις, όπως: πετέχειες, εκχυμώσεις, ρινορραγία, κλπ
 - Ουδετεροπενία: δυνατόν η 1^η εκδήλωση να είναι λοίμωξη (συνηθέστερα αναπνευστικού)

Κλινικές εκδηλώσεις II

- Λοιμώξεις: όταν η λοίμωξη εμφανίζεται στην φάση της διάγνωσης είναι σχεδόν πάντοτε μικροβιακής αιτιολογίας
- Ευκαιριακές λοιμώξεις (*pneumocysti jirovecii*) αναπτύσσονται στην πορεία της νόσου τόσο σαν αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής εκ της νόσου, αλλά και λόγω της ανοσοκαταστολής από την χορηγούμενη θεραπεία (Συχνότερα σε ΟΛΛ)
- Πυρετός δυνατόν να οφείλεται στην νόσο. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται αποκλεισμός λοίμωξης

Κλινικές εκδηλώσεις III

- Διήθηση εξωμυελικών οργάνων
 - Σπληνομεγαλία
 - Ηπατομεγαλία
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Διήθηση δέρματος (συχνότερα στην ΟΜΛ)
 - Υπερτροφία ούλων (συχνότερα στην ΟΜΛ)

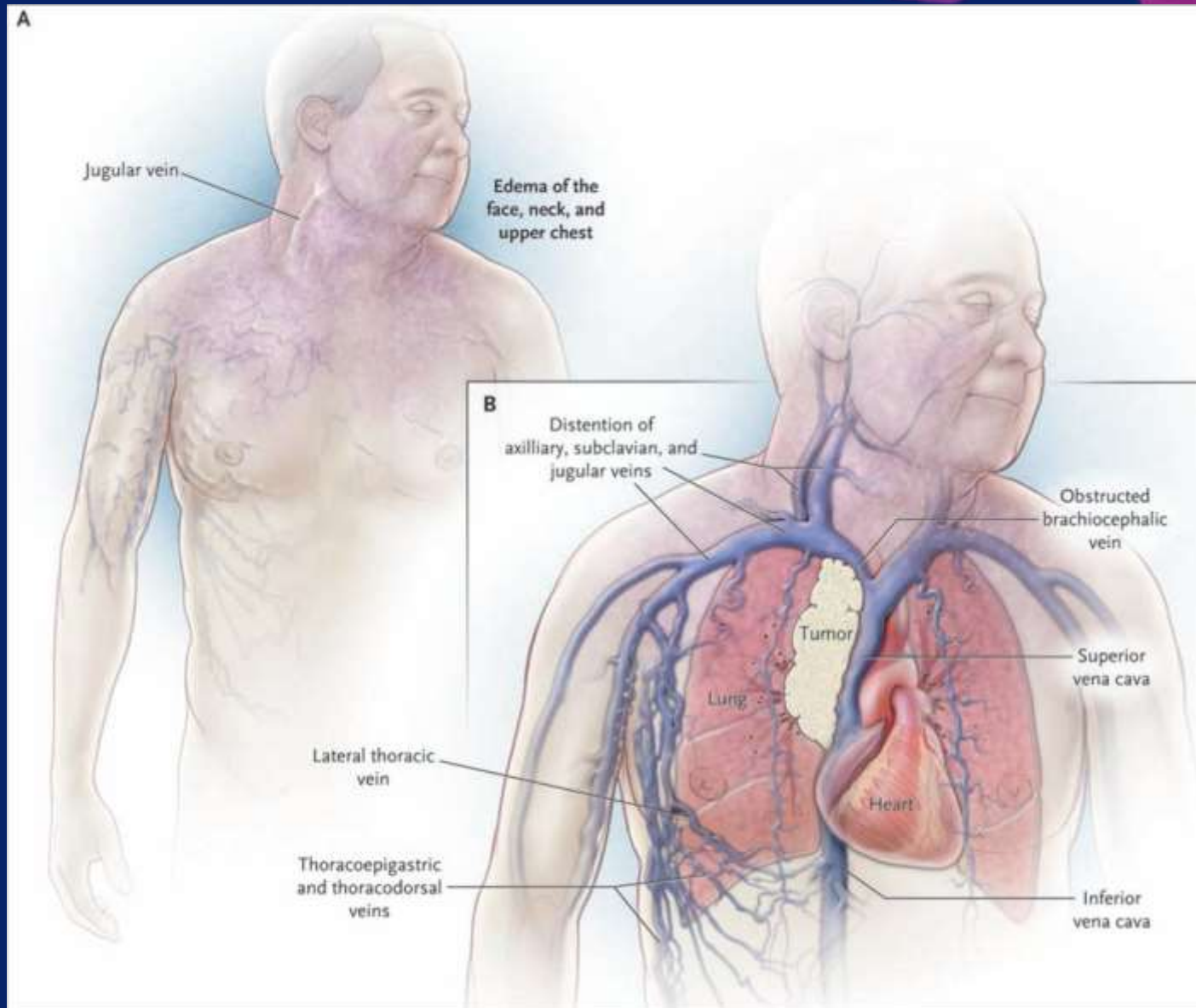
Ιδιαίτερες κλινικές εκδηλώσεις

- Διεύρυνση μεσοθωρακίου, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (Τ-ΟΛΛ)
- Οστικό άλγος, εντοπισμένο ή διάχυτο (ΟΛΛ)
- Προσβολή ΚΝΣ (ΟΛΛ)
- Σύνδρομο παροδικής πανκυτταροπενίας (ΟΛΛ)
- Σύνδρομο λευκόστασης





Σύνδρομο άνω κοίλης



Συμπτώματα – Ευρήματα κλινικά - εργαστηριακά



- Διεύρυνση μεσοθωρακίου
- Οίδημα προσώπου
- Επίφλεβο στον θώρακα
- Δύσπνοια, βήχας
- Οίδημα άνω άκρων
- Βράγχος φωνής
- Συμπτωματολογία οφειλόμενη σε αυξημένη ενδοκράνιο πίεση

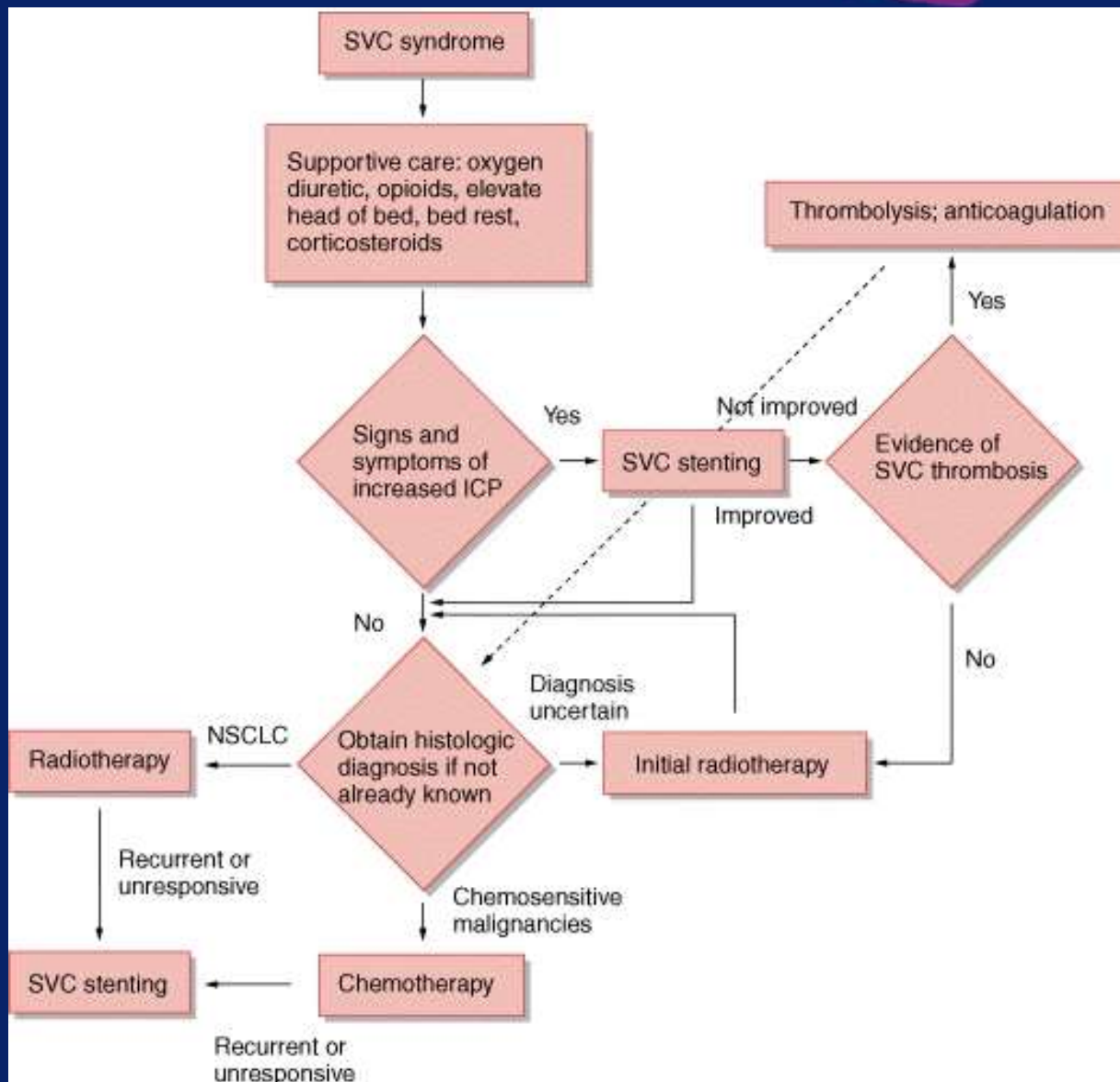
Σύνδρομο άνω κοίλης Οίδημα προσώπου

ΠΡΙΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΜΕΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

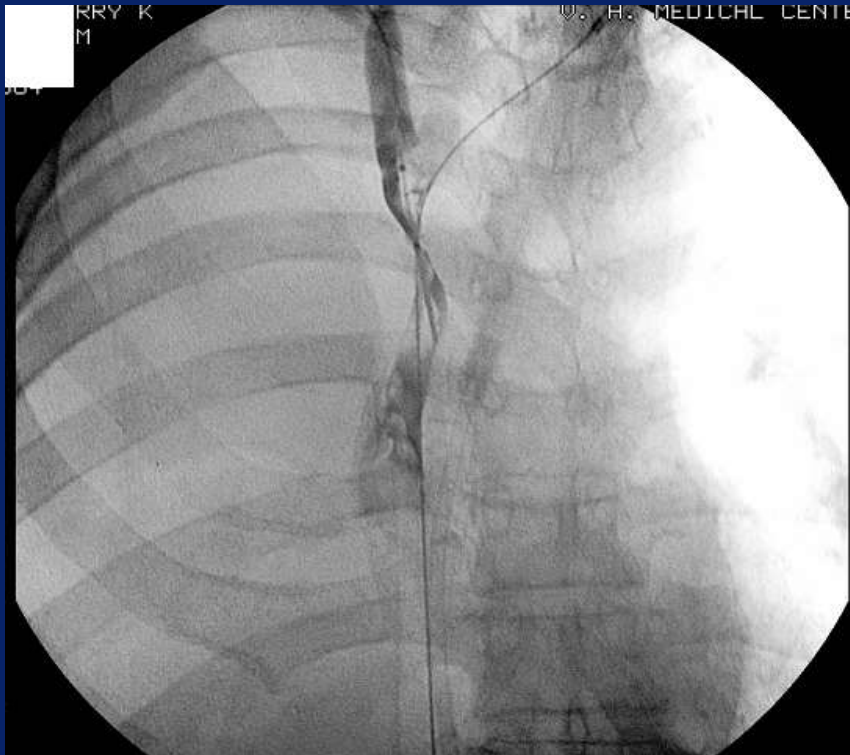


Διαγνωστικός αλγόριθμος



Τοποθέτηση stent

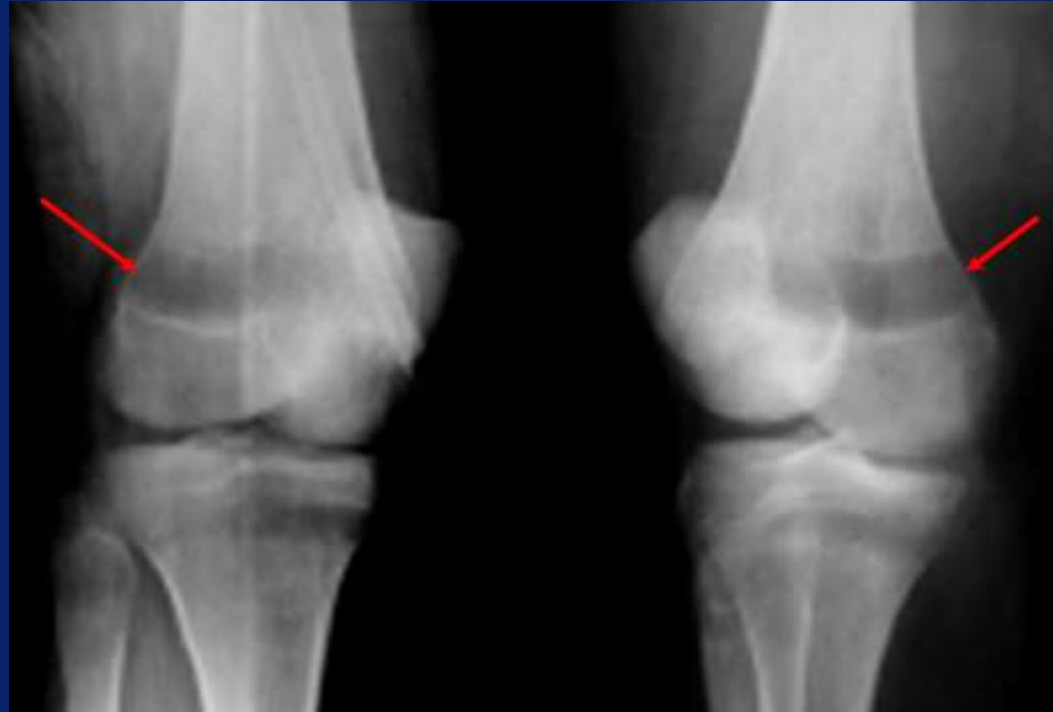
ΠΡΙΝ



ΜΕΤΑ



Οστικά άλγη

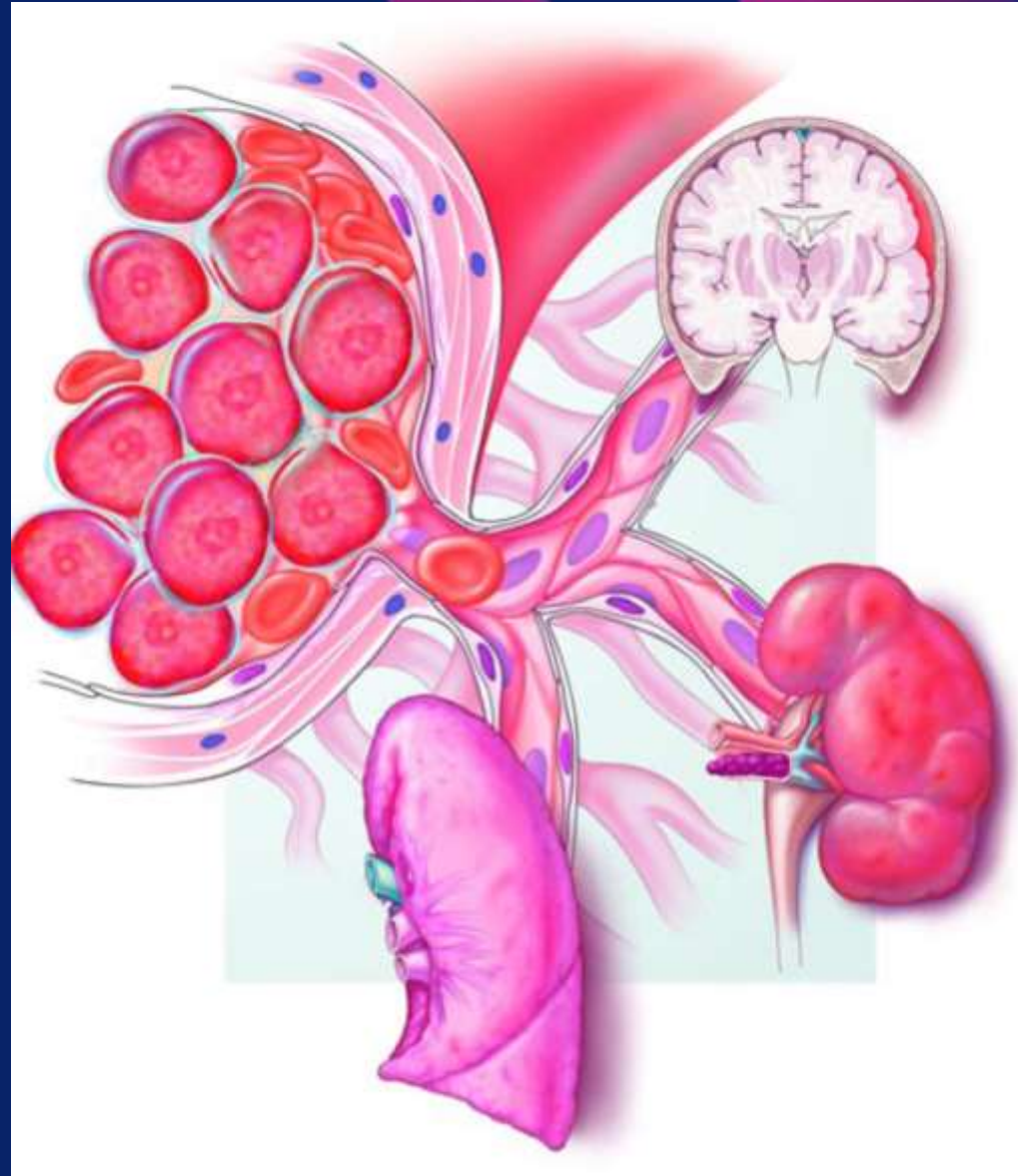


Σύνδρομο λευκόστασης

- Λευκόσταση συχνότερα στην ΟΜΛ σε σχέση με ΟΛΛ και με $WBC > 100,000$
- CLL, CML σπανιότερα ακόμα και με $WBC > 300,000$
- Νευρολογική συμπτωματολογία
 - Διαταραχή επιπέδου συνείδησης, κώμα εστιακή νευρολογική συνδρομή, επιληψία
- Εγκεφαλική αιμορραγία
- Αναπνευστικό
 - Δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, εικόνα ARDS
- Συμπτωματολογία δυνατόν να επιδεινωθεί με την έναρξη της ΧΜΘ

Αντιμετώπιση

- Άμεση έναρξη ΧΜΘ
- Καλή ενυδάτωση
- Αποφυγή μεταγγίσεων ερυθρών
- Χορήγηση αιμοπεταλίων
- Κορτικοειδή πιθανόν οφελούν??



Παροδική πανκυτταροπενία

- Εικόνα ιδιοπαθούς απλαστικής αναιμίας
- Ανταπόκριση στην χορήγηση κορτικοειδών
- Ακολουθείται από εμφάνιση ΟΛΛ
- Αναδρομική μελέτη ΟΜΒ αναδεικνύει την νόσο

Προσβολή ΚΝΣ

- CNS1: < 5 κύτταρα/μl, απουσία βλαστών στο κυτταροφυγοκέντρο
- CNS2: < 5 κύτταρα/μl, παρουσία βλαστών στο κυτταροφυγοκέντρο
- CNS3: > 5 κύτταρα/μl, παρουσία βλαστών στο κυτταροφυγοκέντρο

Προσβολή ΚΝΣ

- Συμπτωματική προσβολή στην διάγνωση σε ποσοστό < 5% σε ΟΛΛ αλλά λιγότερο από 1% σε ΟΜΛ
- Ασυμπτωματική προσβολή στην διάγνωση σε ποσοστό περίπου 10% σε ΟΛΛ αλλά λιγότερο από 1% σε ΟΜΛ
- Στην πορεία της νόσου (σε ανθεκτική νόσο) πολύ συχνή εμφάνιση σε ΟΛΛ
- Σε ΟΜΛ λιγότερο από 10% στην πορεία νόσου

Παράγοντες κινδύνου για προσβολή ΚΝΣ στην πορεία της νόσου

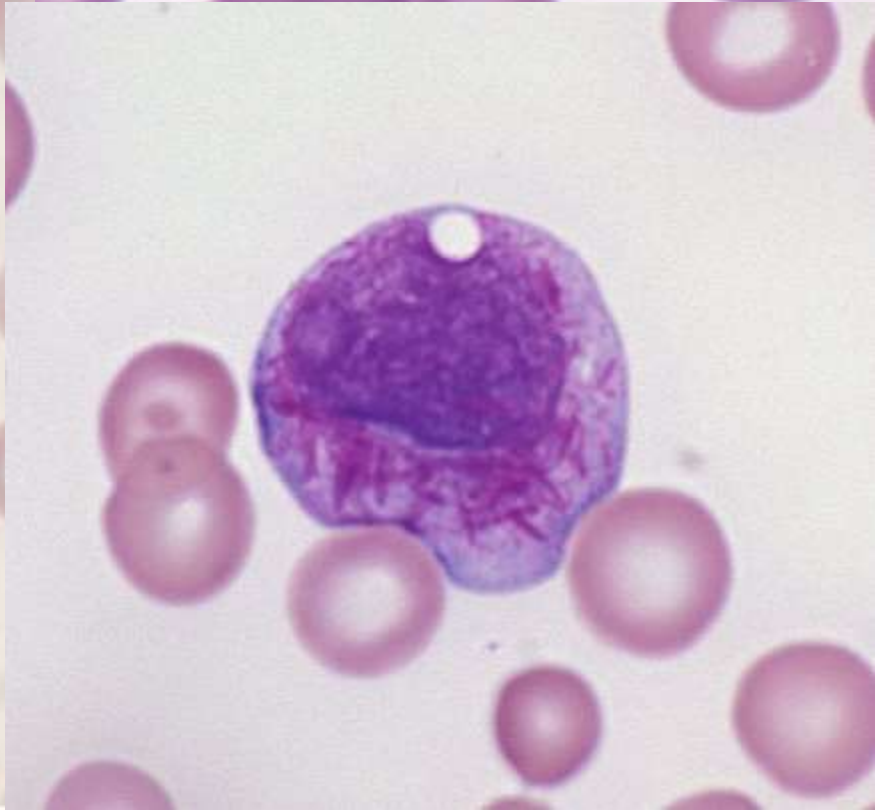
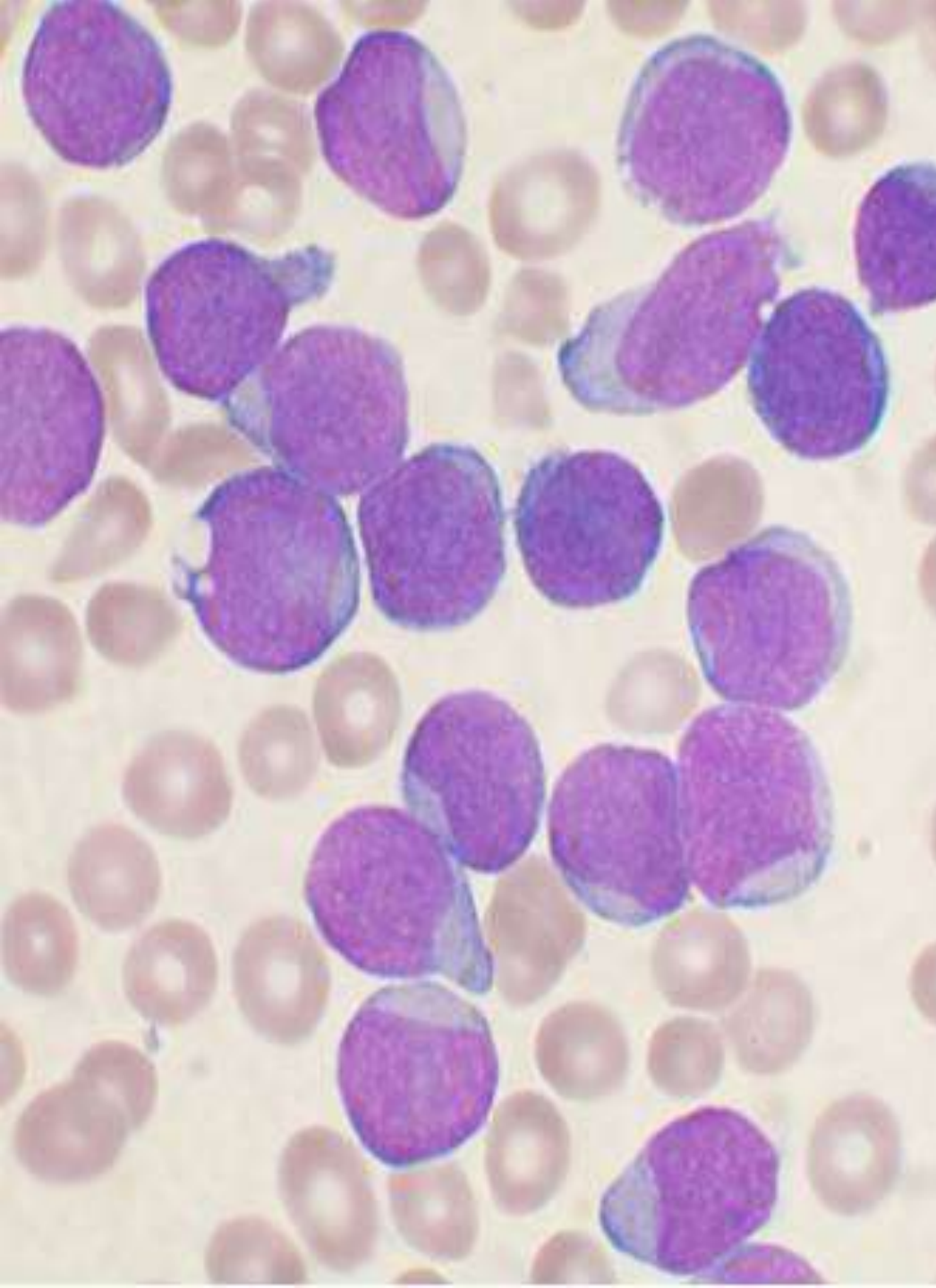
- Παρουσία εξωμυελικής νόσου, ιδιαίτερα μεσοθωρακίου
- Αύξημενος αριθμός βλαστών στο περιφερικό αίμα
- T-ΟΛΛ
- Ασυμπτωματική προσβολή στην διάγνωση
- Τραυματική ΟΝΠ
- Μονοκυτταρική διαφοροποίηση σε ΟΜΛ

Προφύλαξη ΚΝΣ

- Γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις ΟΛΛ
- Δεν αποτελεί ρουτίνα στην θεραπεία της ΟΜΛ
- Ενδορραχιαία χορήγηση MTX ή τριπλού συνδυασμού MTX-ARA-C/dexa
- Συστηματική χορήγηση φαρμάκων που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε υψηλές δόσεις (MTX, ARAC)
- Ακτινοβολία νευράξονος???

Διάγνωση

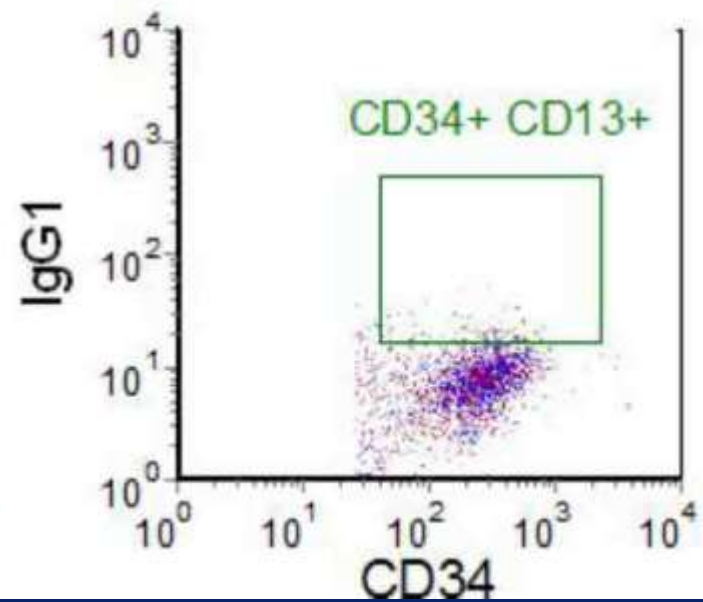
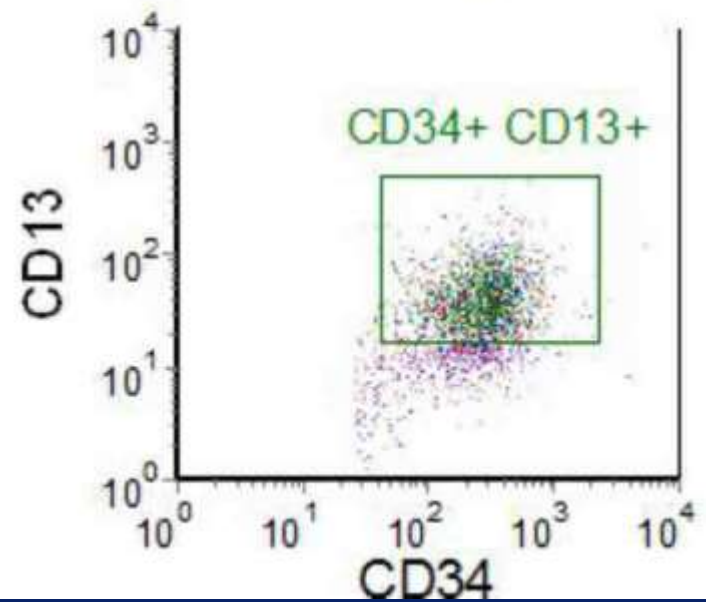
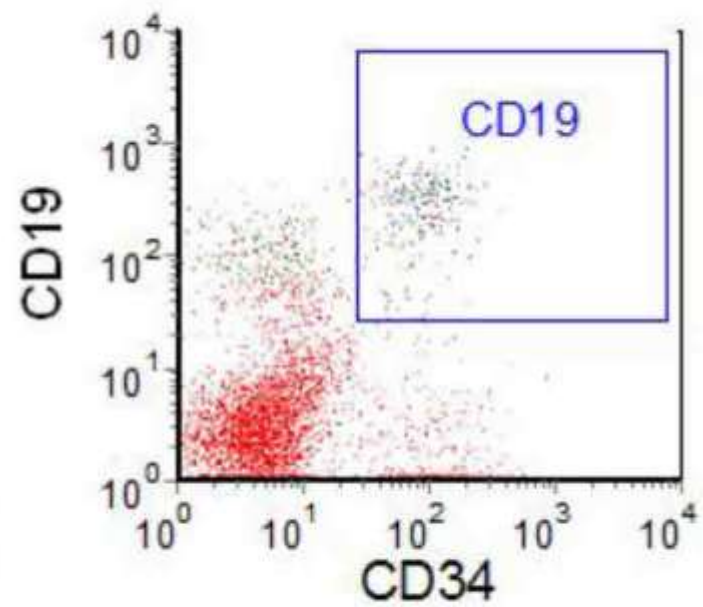
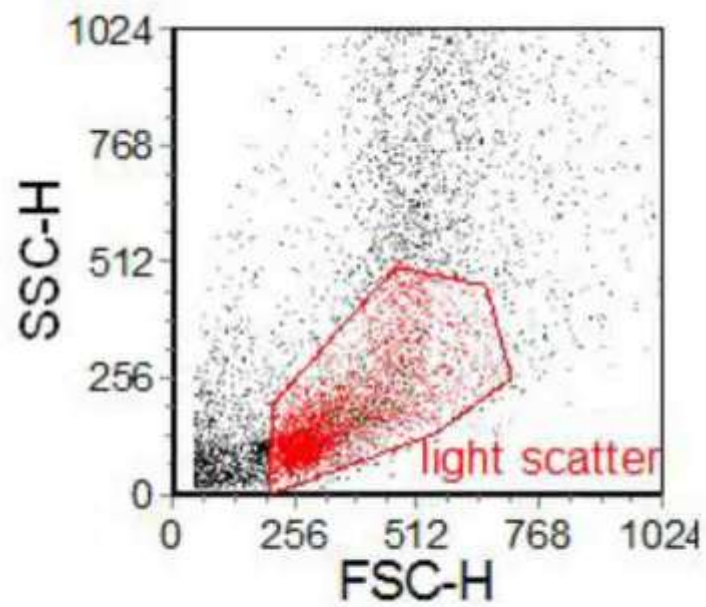
- Γενική αίματος
- Μικροσκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
- Μυελόγραμμα
- Ανοσοφαινότυπος
- Καρυότυπος
- Μοριακός έλεγχος

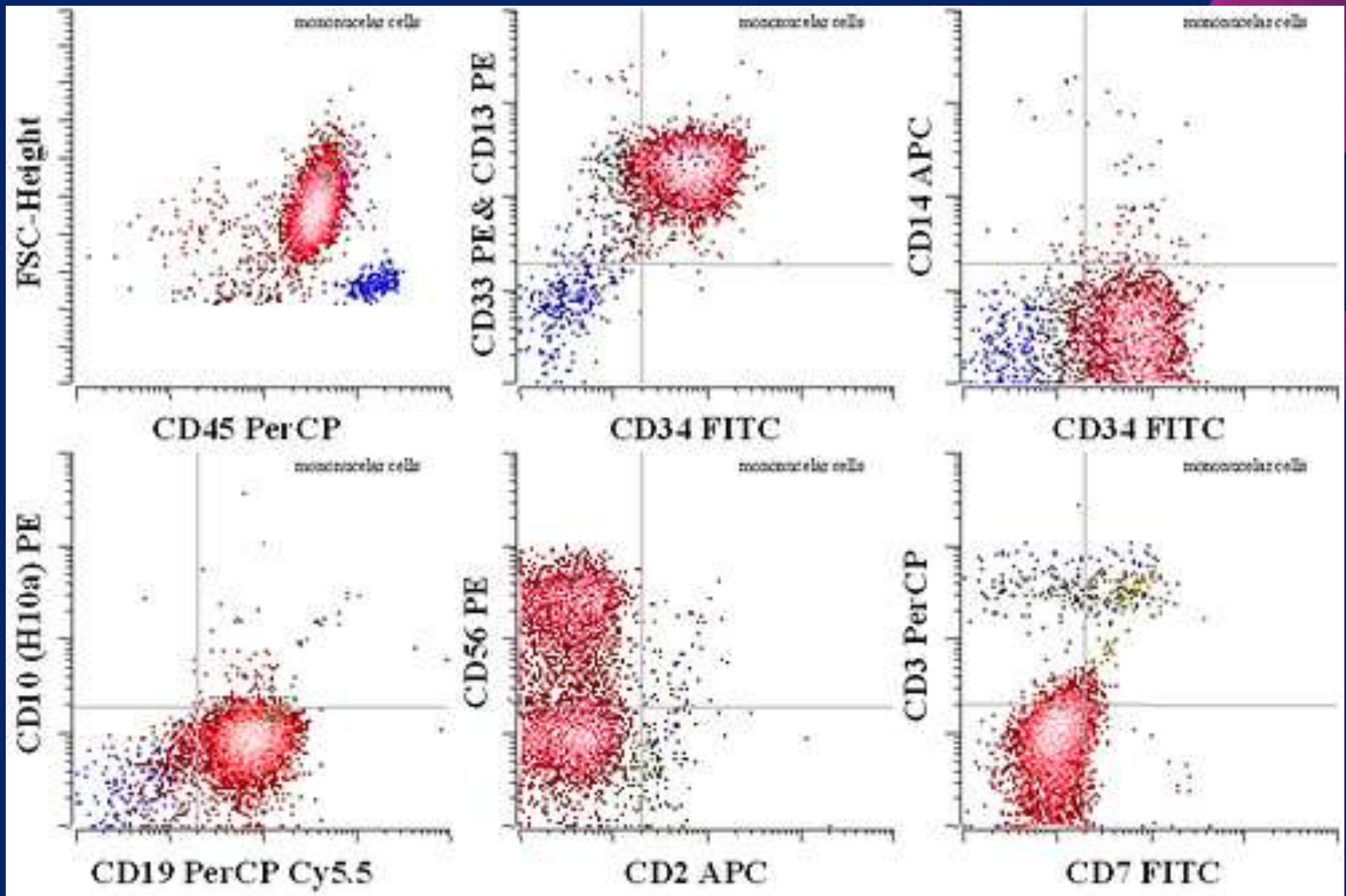


Ανοσοφαινότυπος

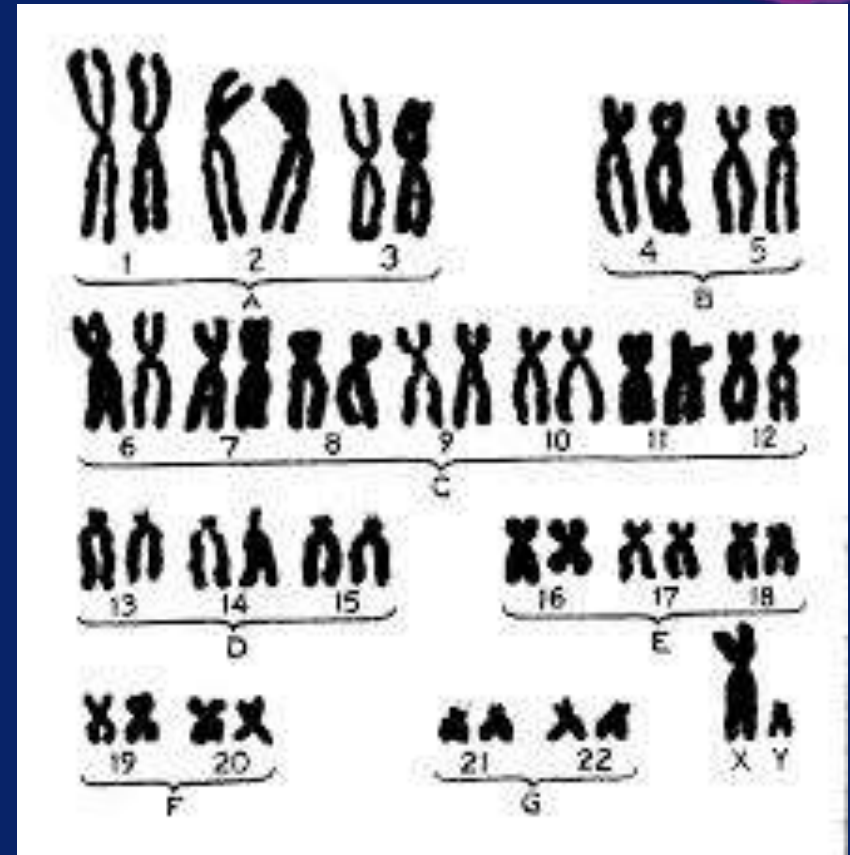
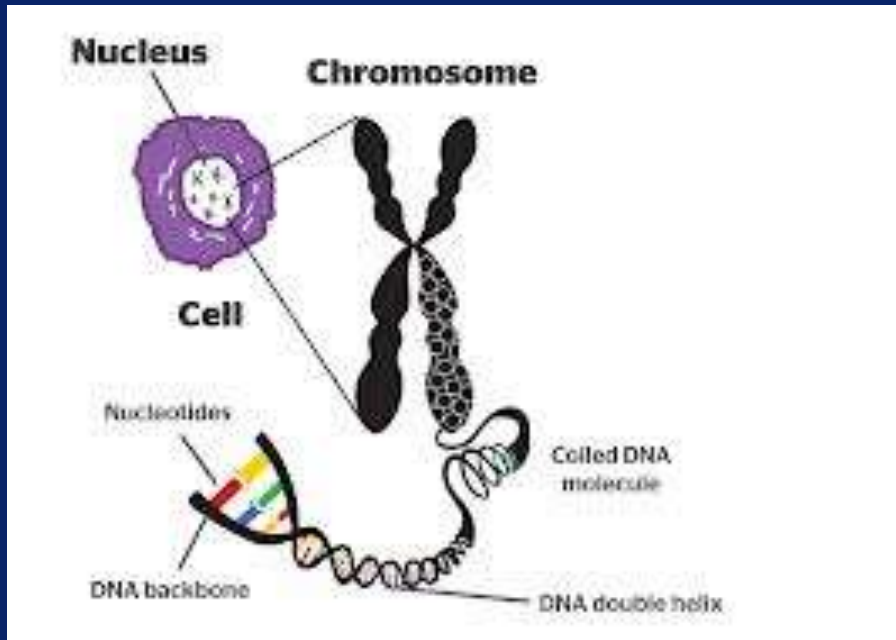


- Διαφορική διάγνωση από:
 1. οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
 2. Εκτίμηση βαθμού διαφοροποίησης

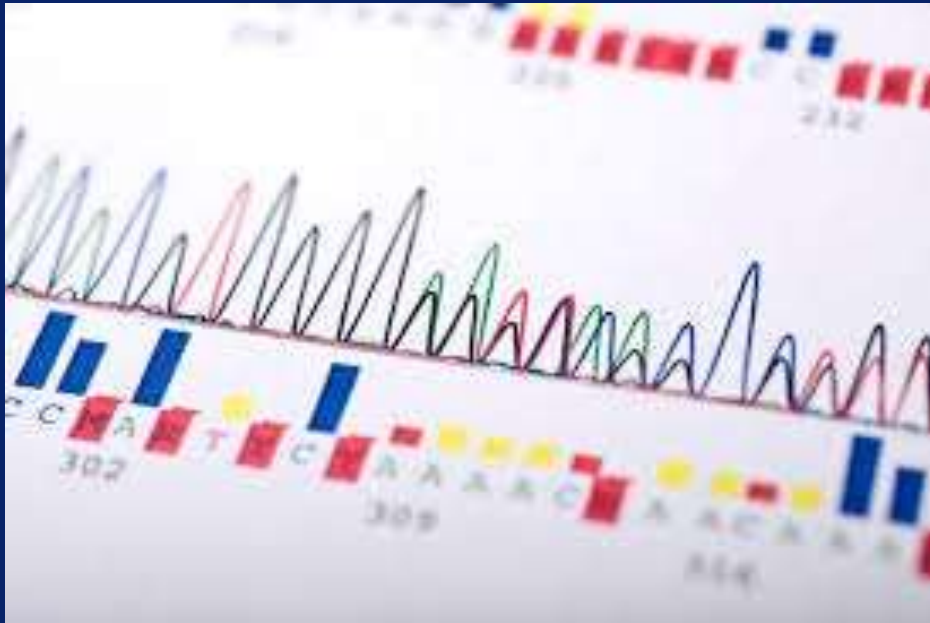




Κυτταρογενετική μελέτη – Καρυότυπος



Μοριακός έλεγχος



- t(8;21)
- t(15;17)
- inv(16)
- NPM1
- Flt3-ITD
- CEBPA
- t(9;22)
- t(4;11)

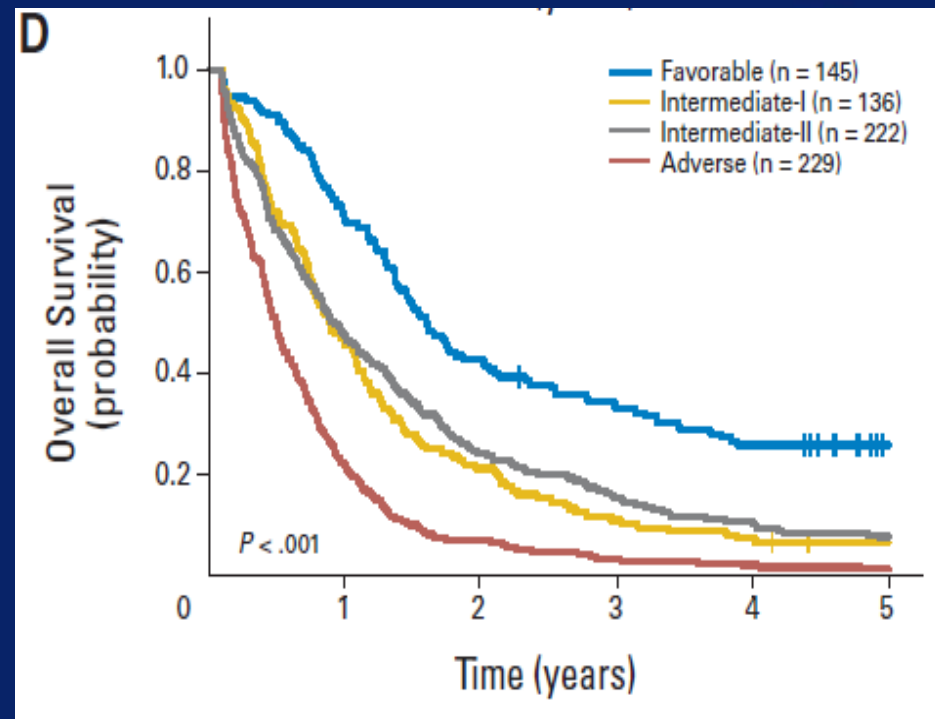
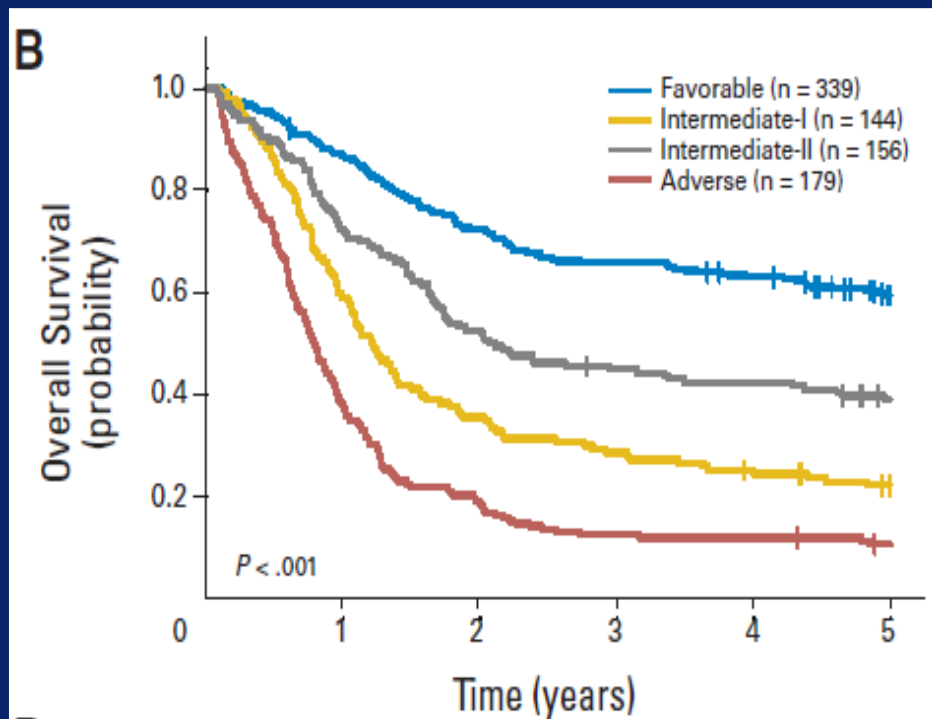
Πρόγνωση

Genetic Group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q) -7 abnl(17p) Complex karyotype*

Πρόγνωση - ΟΜΛ

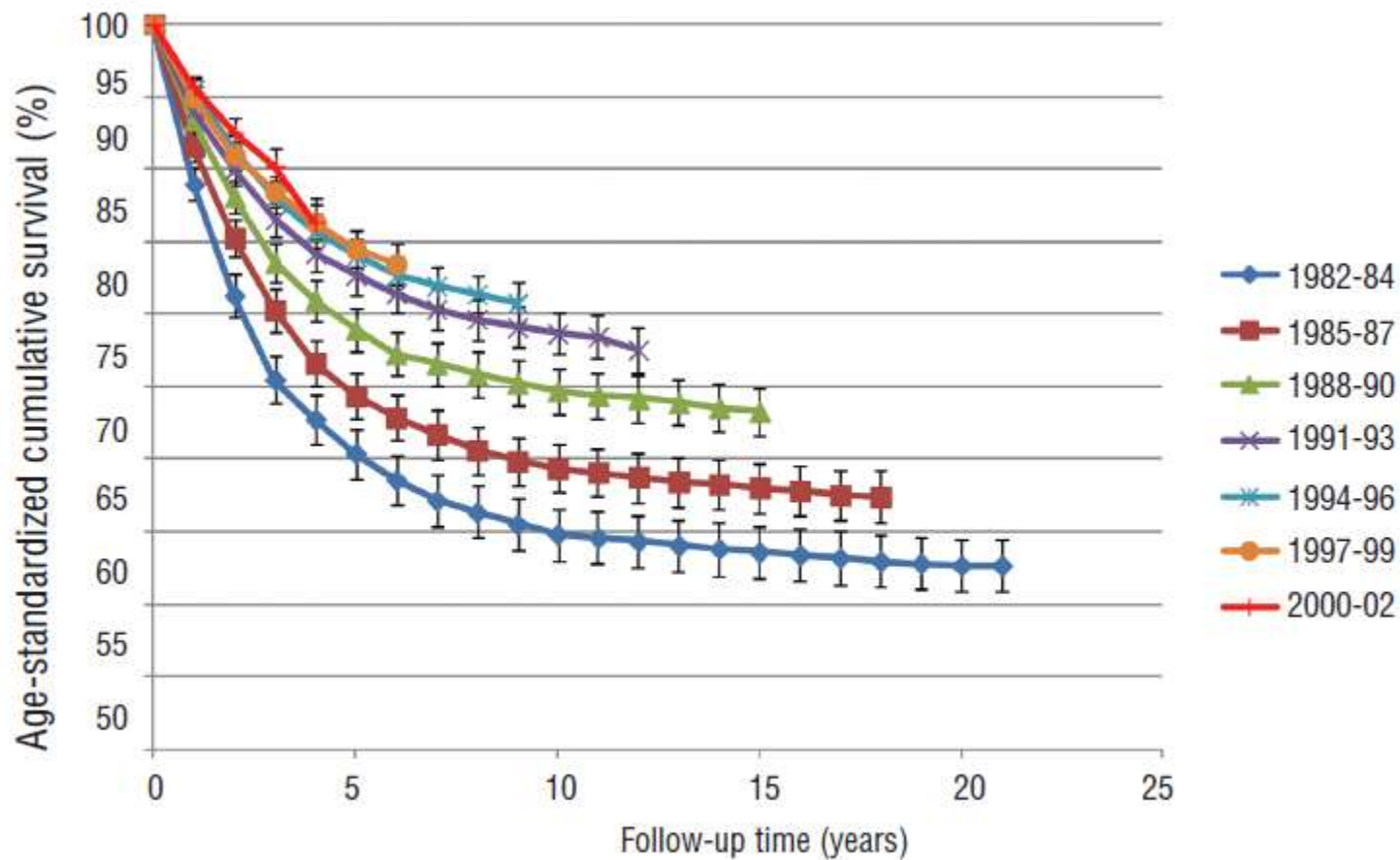
< 60 ετών

≥ 60 ετών

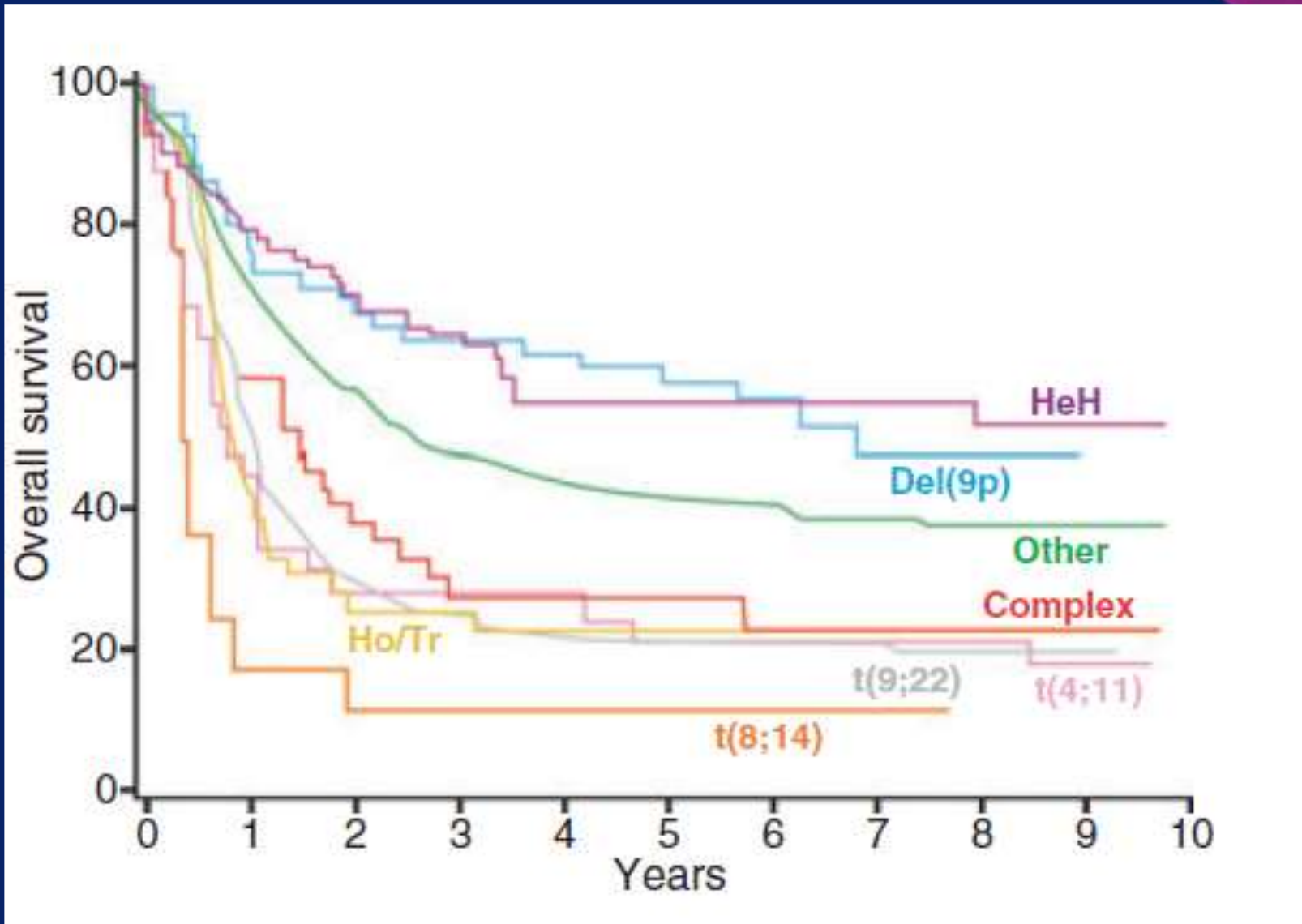


Παιδική ΟΛΛ (2- 14 έτη)

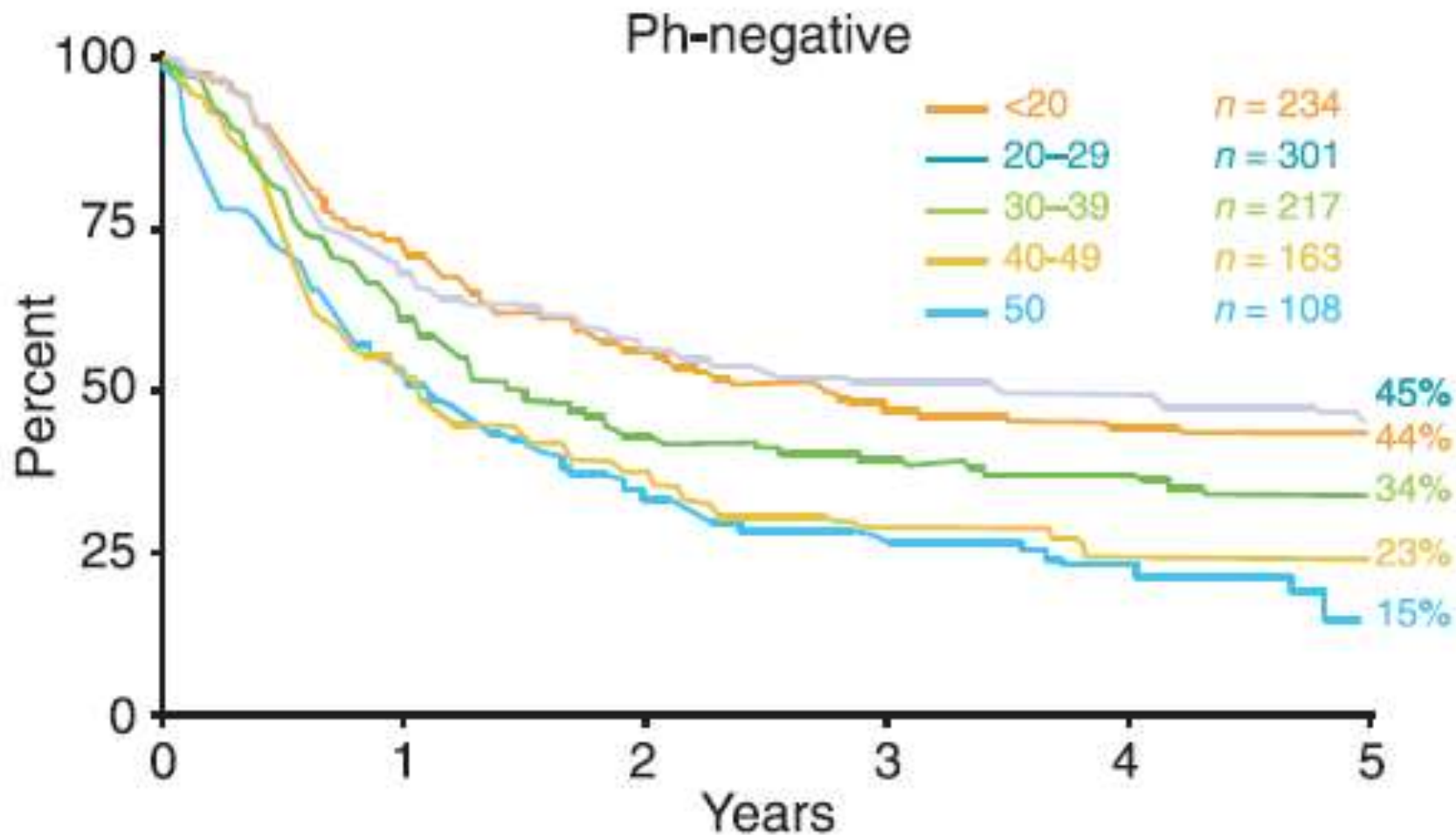
Βελτίωση της επιβίωσης με την πάροδο των χρόνων



ΟΛΛ ενηλίκων – Πρόγνωση με βάση τον Καρυότυπο



ΟΛΛ ενηλίκων – Πρόγνωση με βάση την ηλικία



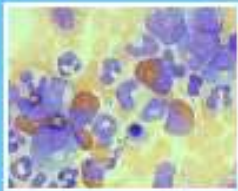
Θεραπεία

- Θεραπεία εφόδου
- Θεραπεία σταθεροποίησης
- Θεραπεία συντήρησης (Μόνο σε ΟΛΛ και οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία)
- Προφύλαξη – θεραπεία ΚΝΣ (Σε ΟΛΛ και σε ορισμένες περιπτώσεις ΟΜΛ)
- Αυτόλογη Μεταμόσχευση?
- Αλλογενής Μεταμόσχευση (σε ασθενείς υψηλού κινδύνου)
- Νέα φάρμακα (αναστολείς τυροσινικών κινασών σε ΟΛΛ)

Θεραπεία ΟΛ

Leukemia cells

$>10^{12}$



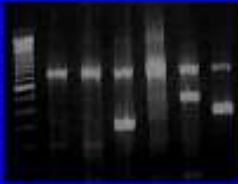
Εφοδος
Πλήρης ύφεση

10^{10}



Σταθεροποίηση
Συντήρηση

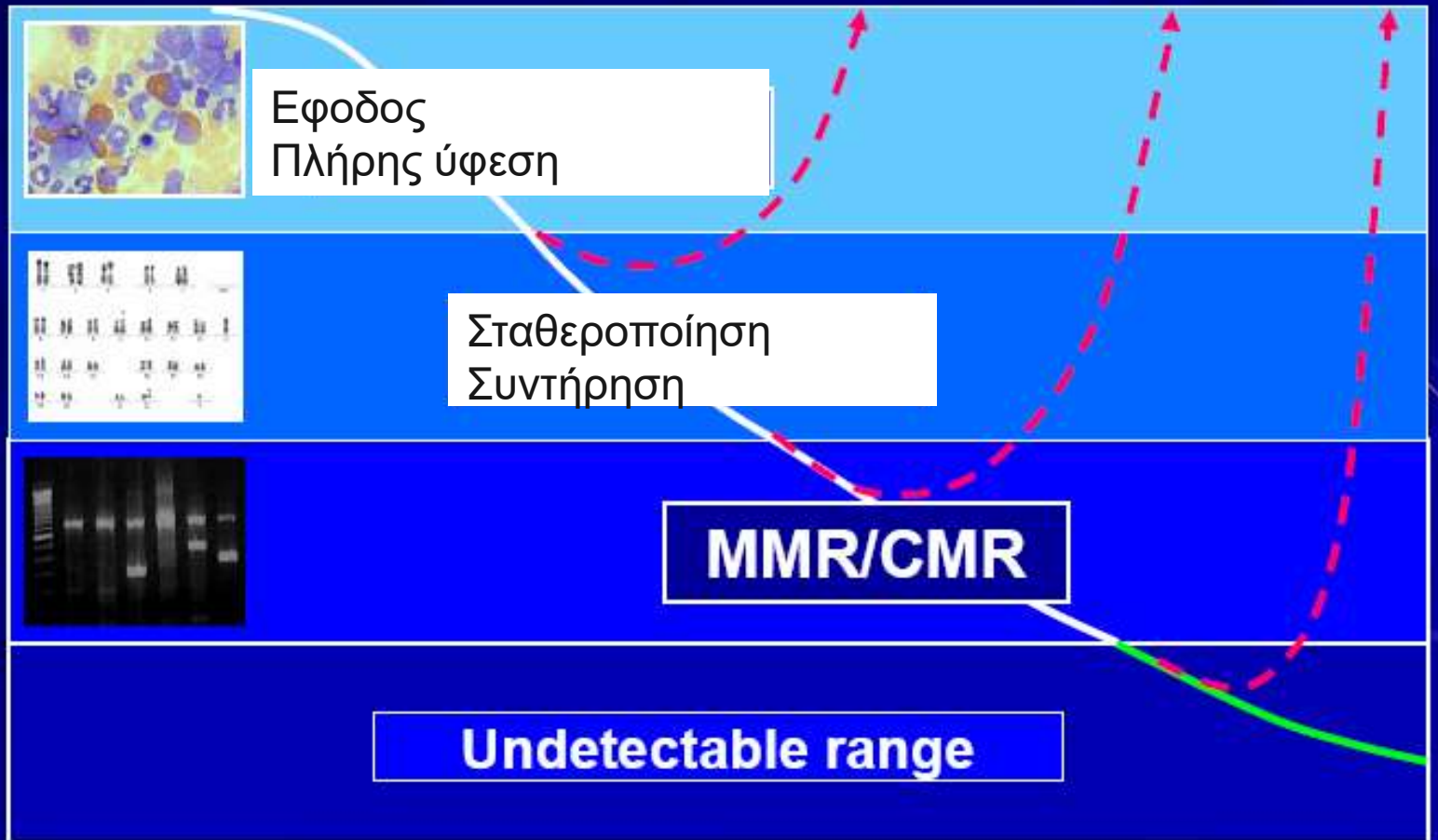
10^8



MMR/CMR

10^6

Undetectable range



Σύνδρομο λύσης



Διαταραχές βιοχημικές

- Υπερκαλιαιμία
- Υπερφωσφαταιμία, υποασβεστιαίμία
- Υπερουριχαιμία

Δυνατόν να προκληθεί

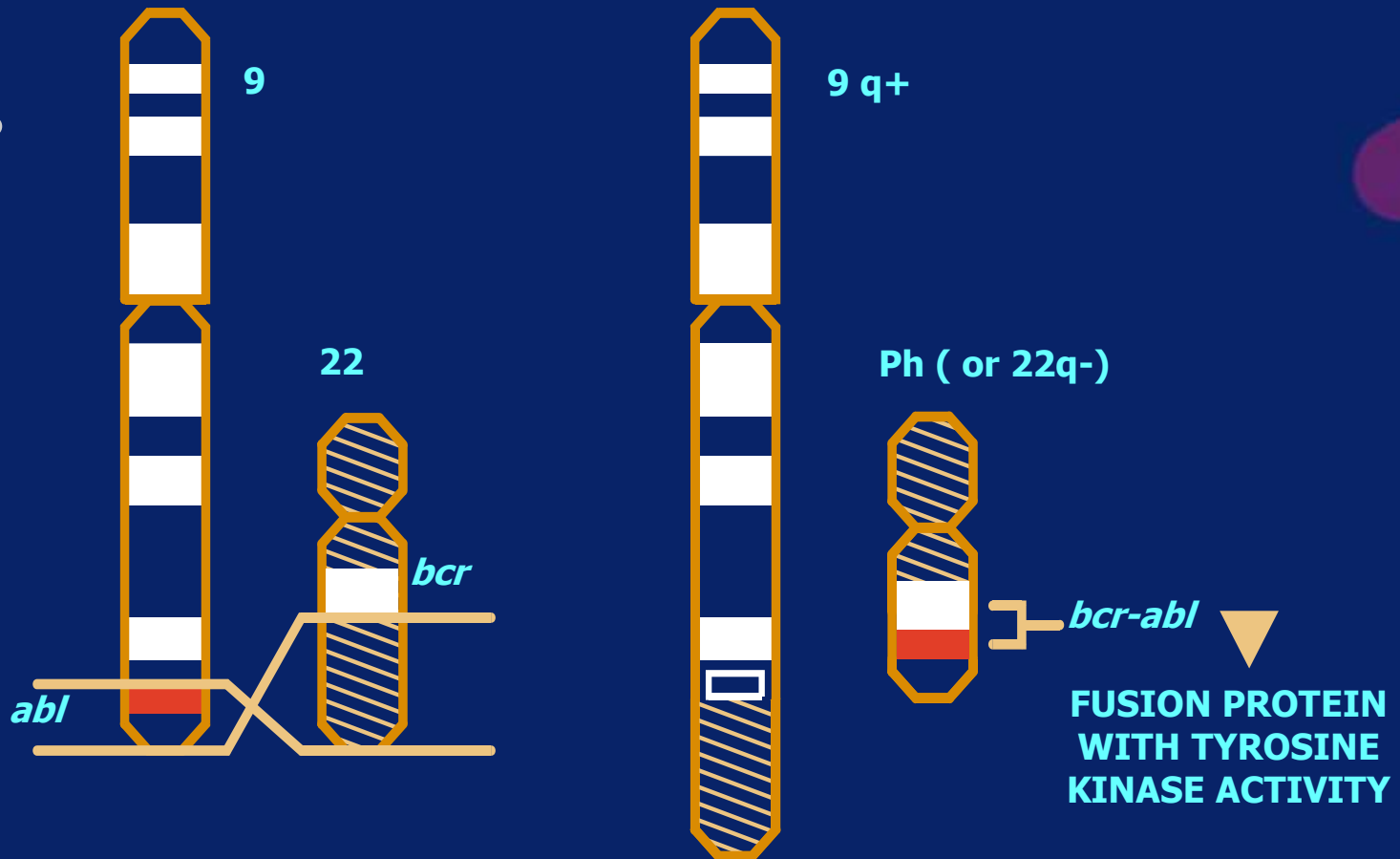
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Θανατηφόρος κοιλιακή αρρυθμία



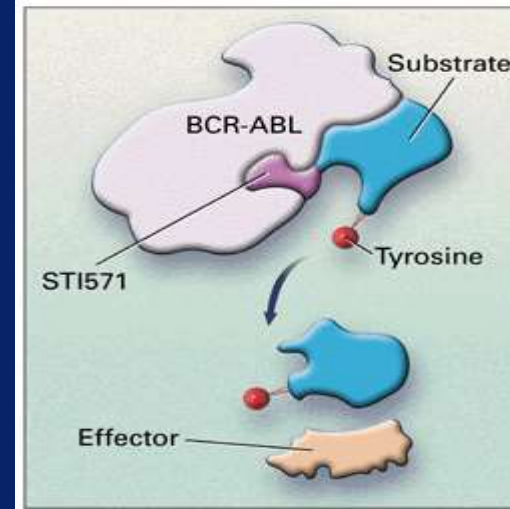
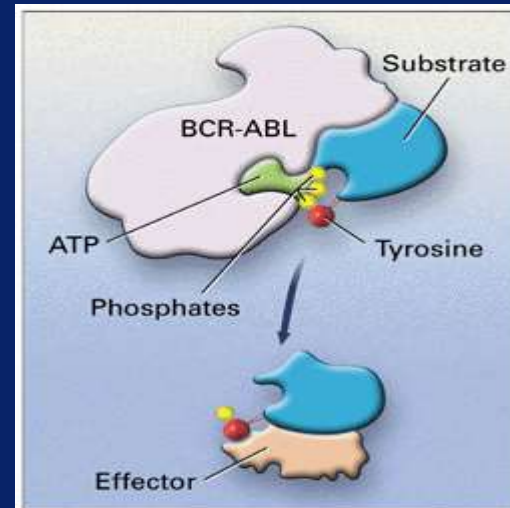
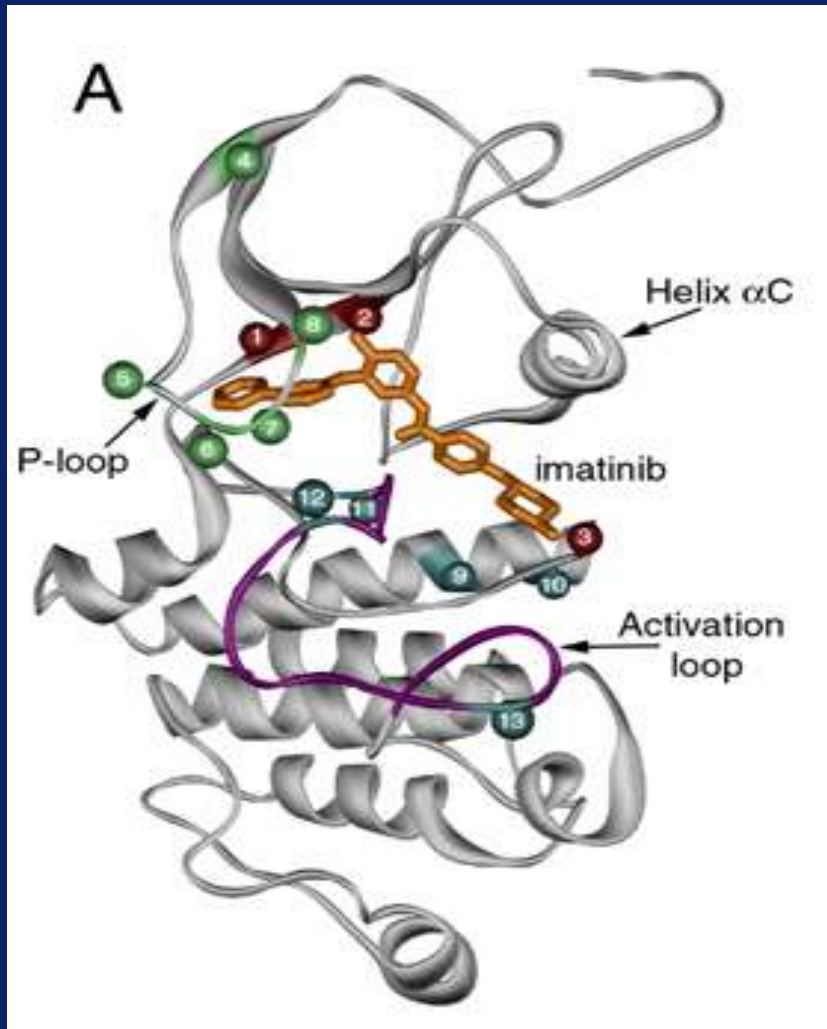
Θεραπεία: Σύνδρομο λύσης

- Επαρκής ενυδάτωση, διούρηση
- Αλλοπουρινόλη, Rasburicase
- Αλκαλοποίηση ούρων?? (pH>7,3 καθίζηση φωσφορικού)
- Αιμοκάθαρση

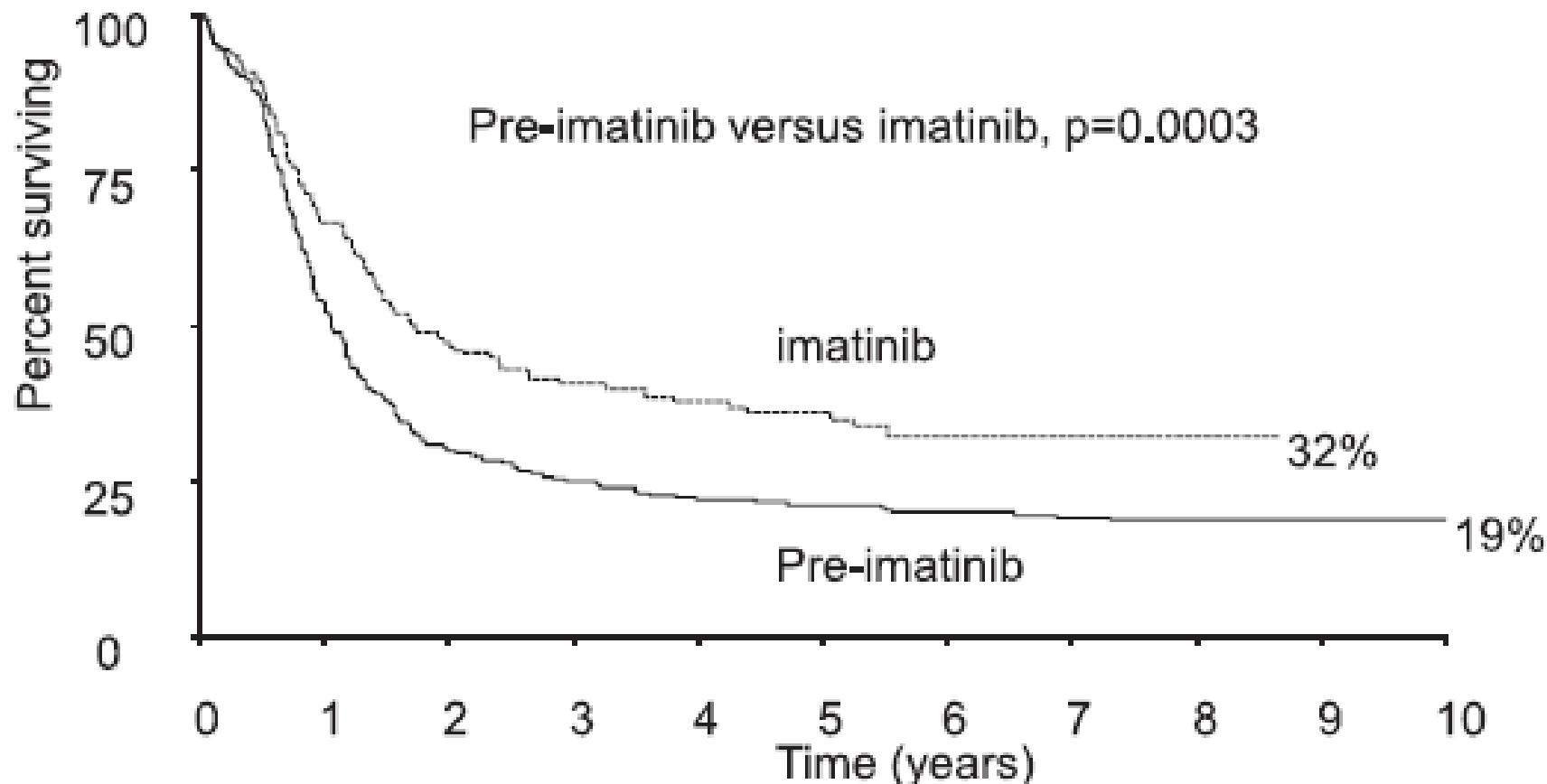
The Ph Chromosome: t(9;22) Translocation



Imatinib



UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia



Ευχαριστώ πολύ