

ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Σ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Αιματολόγος

Δεκέμβριος 2017

ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

- Ετερογενής ομάδα νοσημάτων
- Ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός 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)

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

ΟΛΛ- αιτιολογικοί παράγοντες

- De novo (πλειονότητα των περιπτώσεων)
- Υποκείμενες αιματολογικές παθήσεις (ΧΜΛ)
- Χημικά, βενζόλιο
- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Κληρονομικές/ γενετικές διαταραχές

ΟΛΛ- Κλινικά ευρήματα

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

Μυελική ανεπάρκεια

- ουδετεροπενία: λοιμώξεις, σήψη
- αναιμία: αδυναμία, καταβολή, εύκολη κόπωση, ωχρότητα, δύσπνοια στην ελάχιστη προσπάθεια
- θρομβοπενία: αιμορραγική διάθεση (πετέχειες, εκχυμώσεις αιμορραγία ΓΕΣ, εγκεφαλική αιμορραγία)

Διήθηση ιστών/ οργάνων

- Οστικά άλγη
- Σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία (σπάνια)
- Προσβολή άλλων οργάνων (δέρμα, ΚΝΣ, ΓΣ, κ.λ.π)

Λευκόσταση

- Συσσώρευση βλαστών στην μικροκυκλοφορία
- πνεύμονες: υποξαιμία, πνευμονικά διηθήματα
- ΚΝΣ: έμφρακτα
- Εμφανίζεται μόνο όταν ο αριθμός των $WBC \gg 100 \times 10^9/L$

Γενικά συμπτώματα

- Πυρετός και εφιδρώσεις (συχνά)
- Απώλεια βάρους (λιγότερο συχνά)

Εργαστηριακά ευρήματα

- WBC συνήθως αυξημένα, αλλά μπορεί να είναι φυσιολογικά ή και ελαττωμένα
- Παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα
- Νορμοκυτταρική αναιμία
- Θρομβοπενία
- ΔΕΠ

1985
FAB



2001
WHO



2010
?

Διάγνωση & ταξινόμηση Ο.Λ

- Μορφολογία
- Κυτταροχημικές χρώσεις

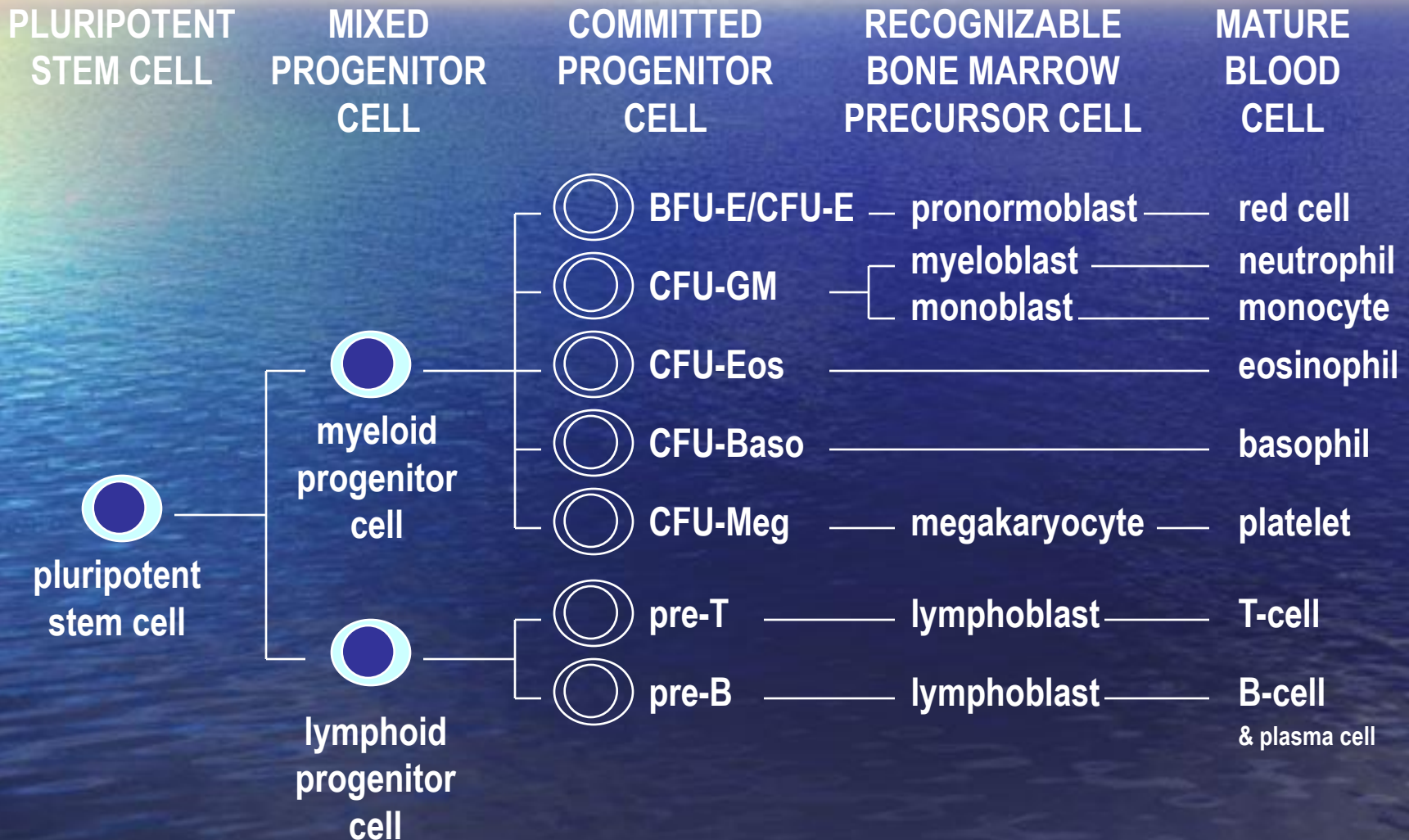
- Ανοσοφαινότυπος
- Καρυότυπος

Ανίχνευση
μοριακών
διαταραχών

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

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

Hematopoiesis



ΚΥΤΤΑΡΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ- ΓΑΒ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

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

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ FAB

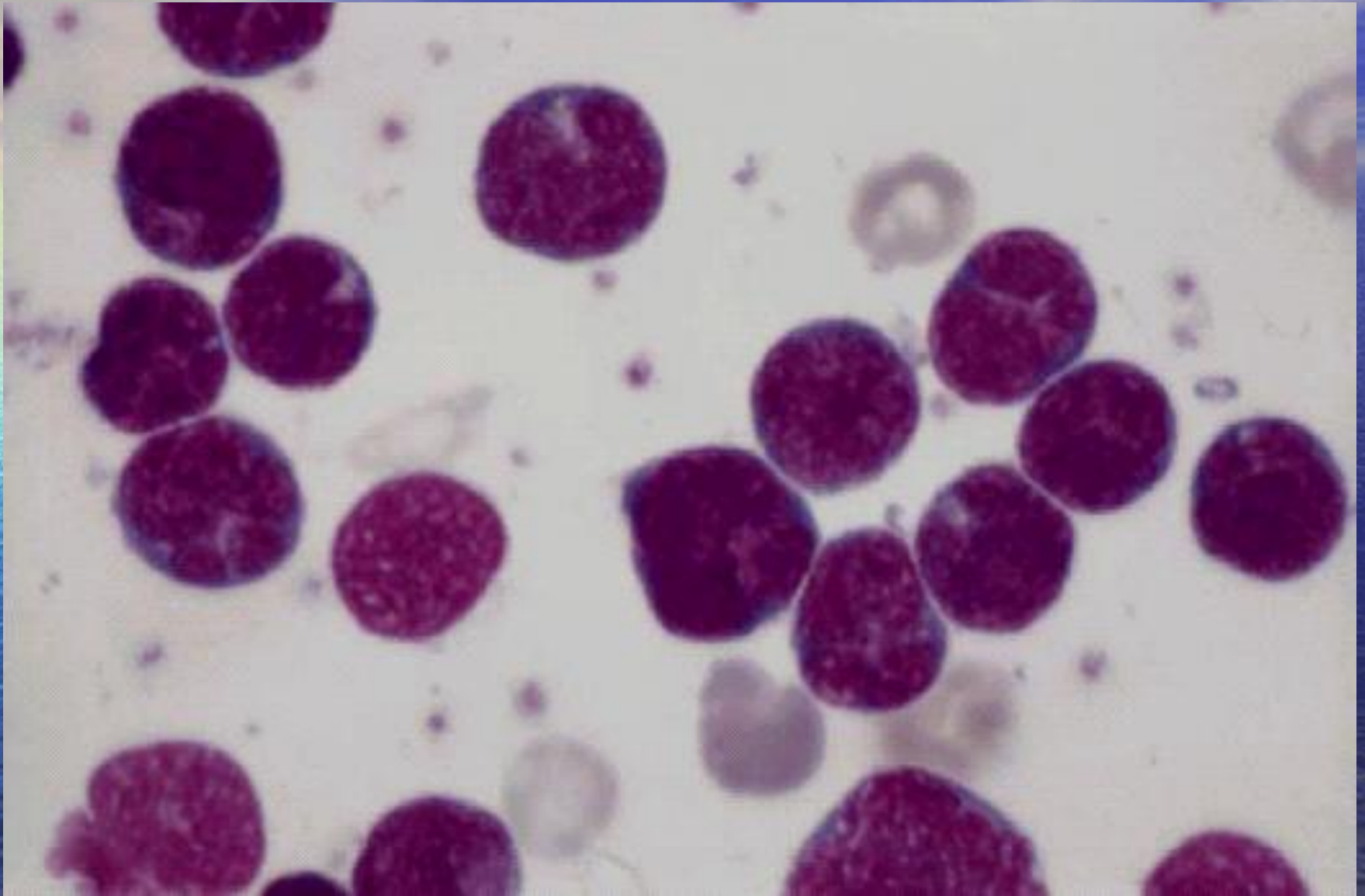
ΟΛΛ

- L1
- L2
- L3

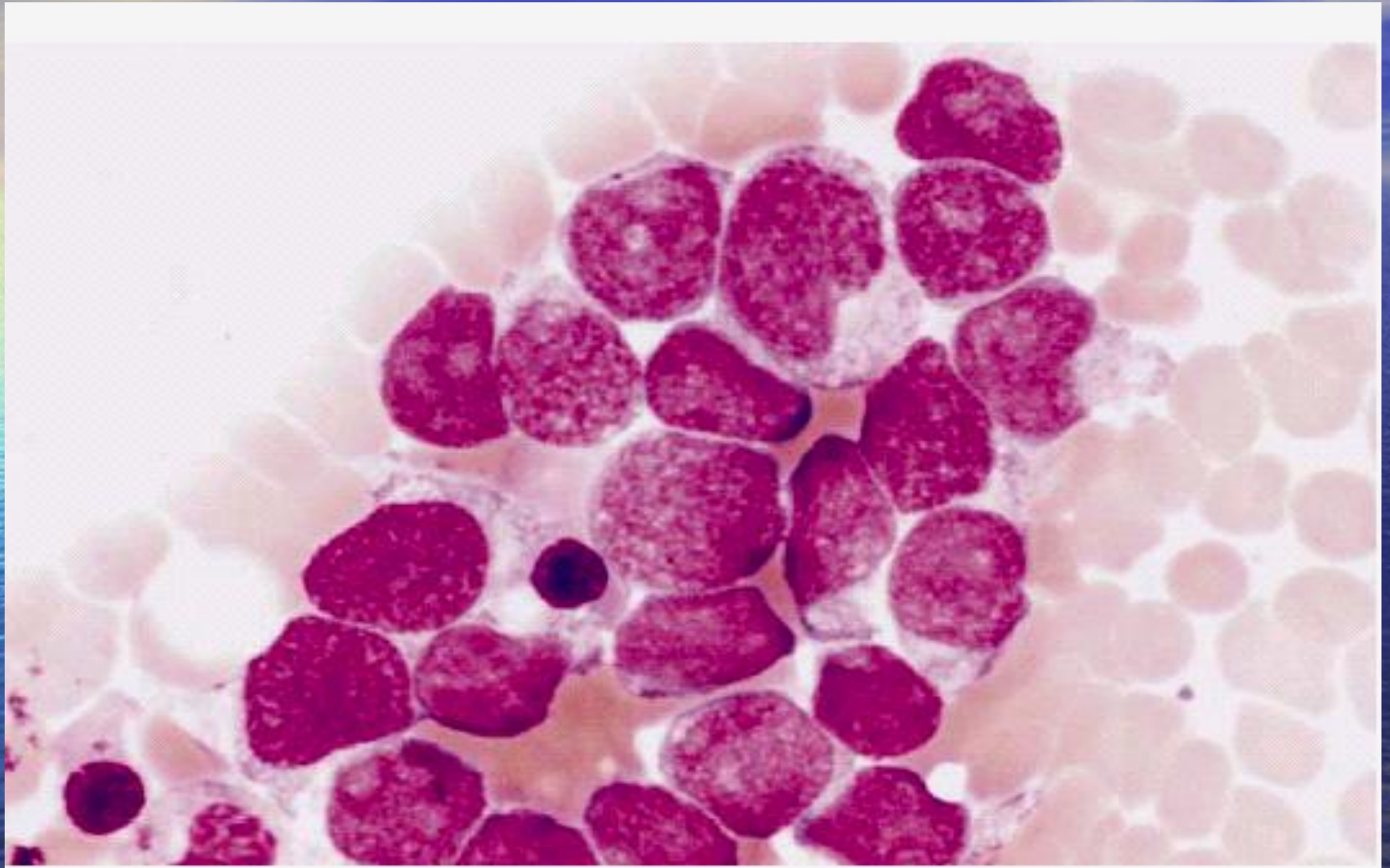
ΟΛΑ FAB ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

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	-	-	-

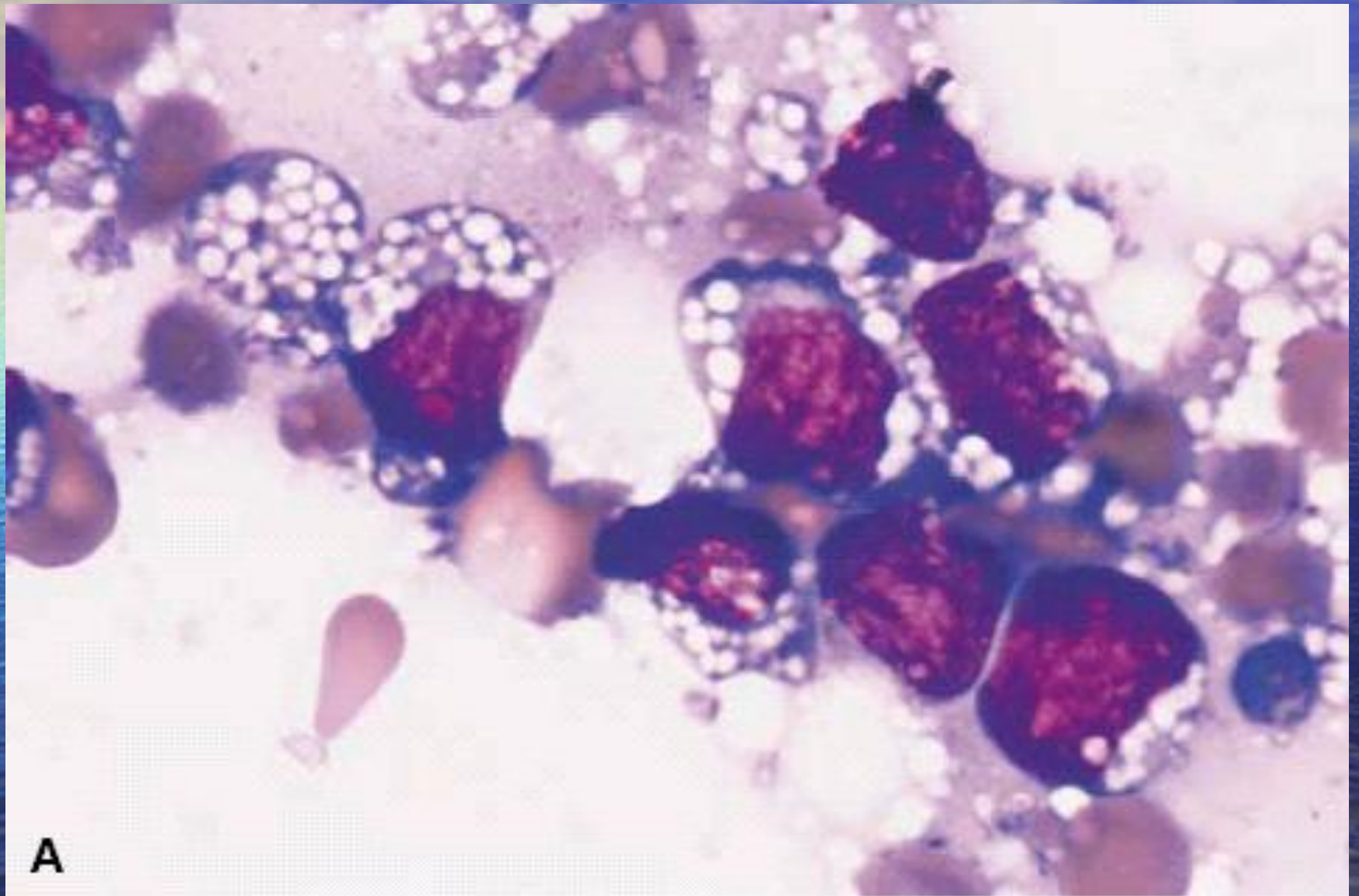
FAB L1



FAB L2



FAB L3



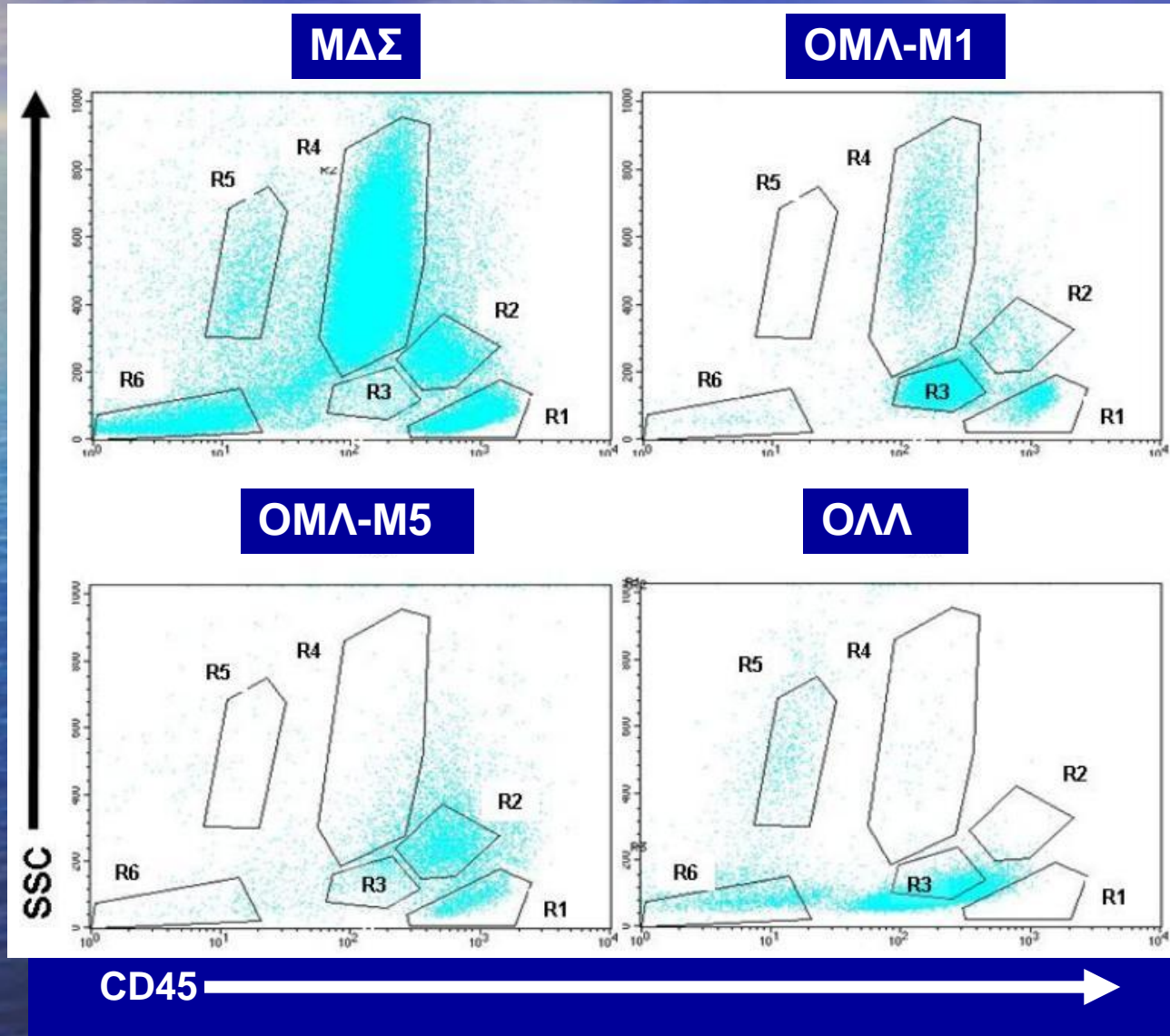
ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΤΗΝ ΟΛΛ- ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- Υπολειπόμενη νόσος
- Υποτροπή

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ ΟΛΛ

- 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)



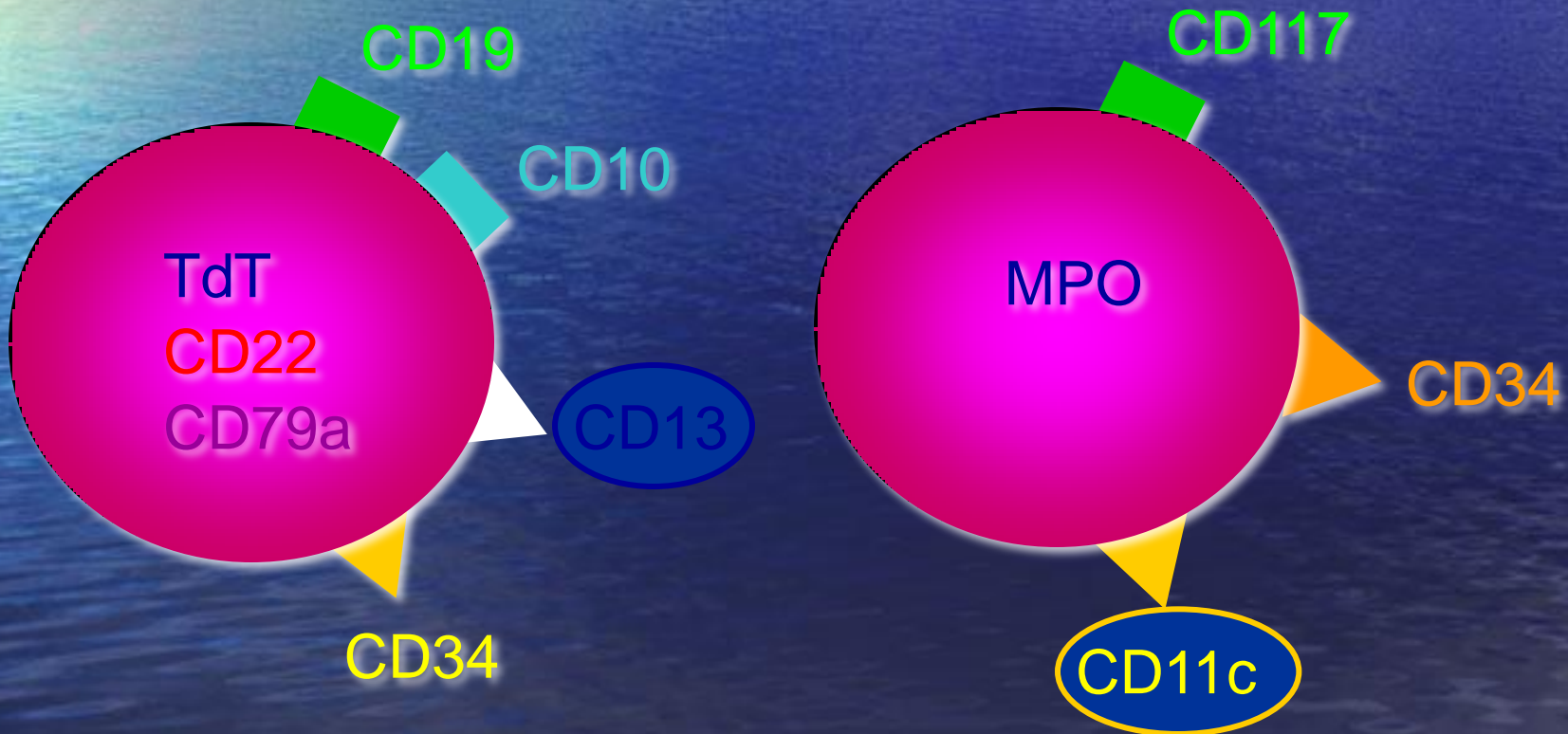
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

- ***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

Ανοσολογική 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 B-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	+	+	+	-	+

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

- 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

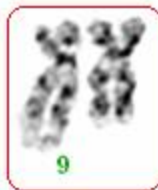
ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

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

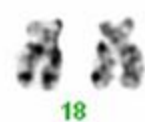
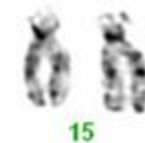
ΚΑΡΥΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΗΝ ΟΛΛ

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

46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)

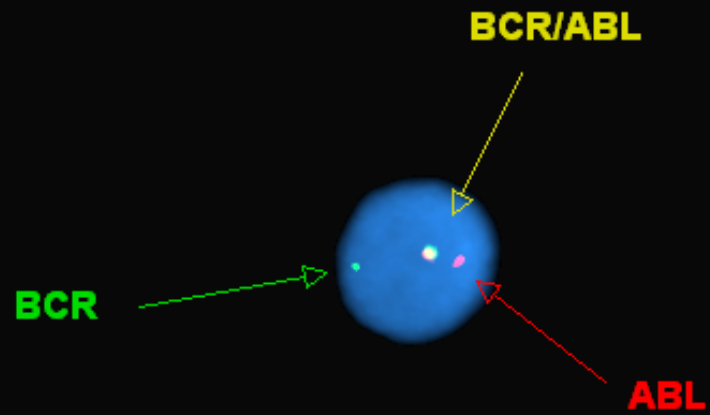


t(9;22)(q34;q11.2)



t(9;22)(q34;q11.2)

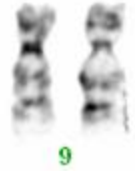
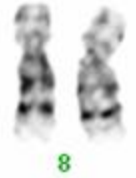
BCR/ABL DNA Probe



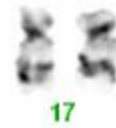
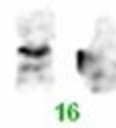
46,XY,t(4;11)(q21;q23)

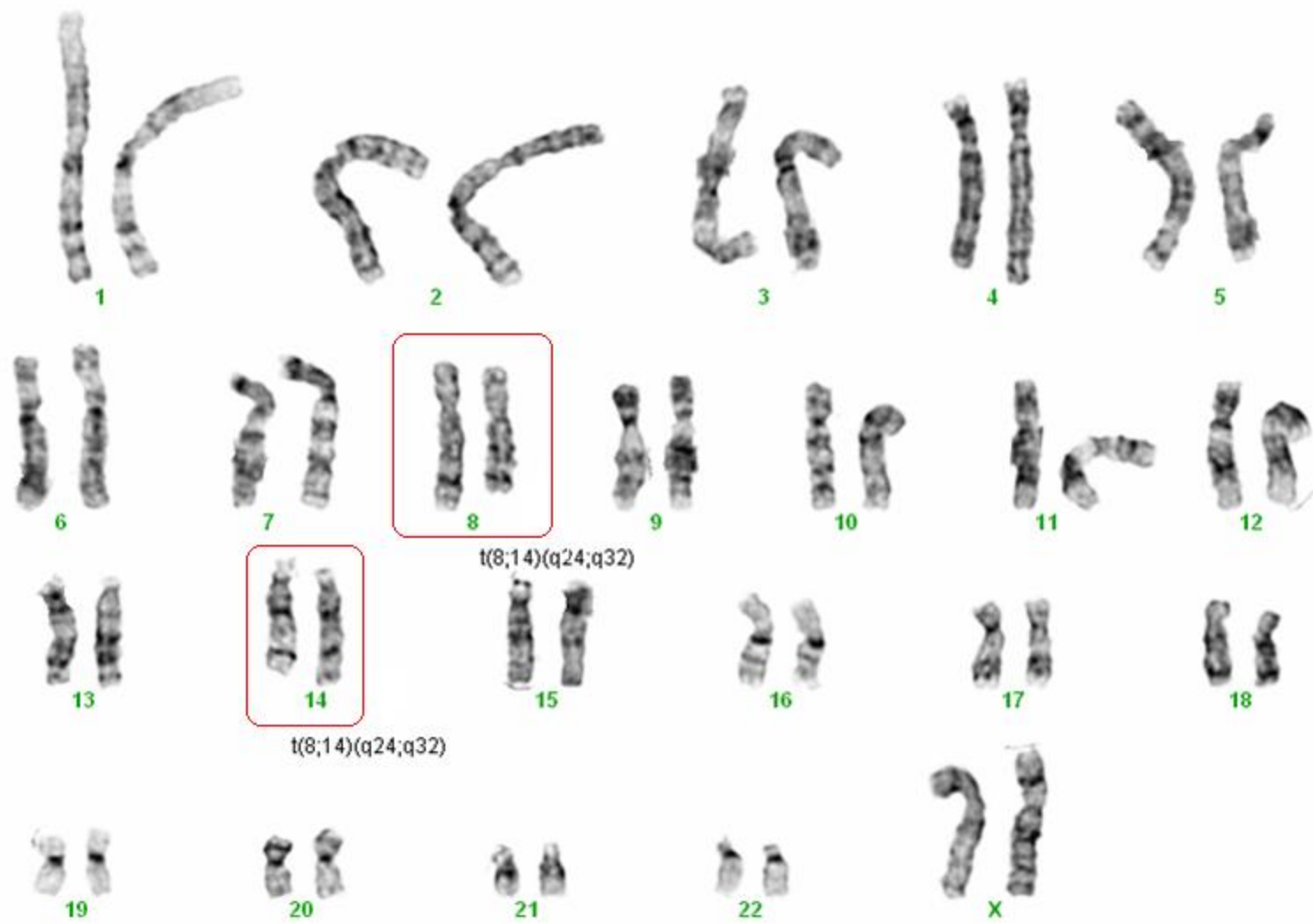


t(4;11)(q21;q23)



t(4;11)(q21;q23)





Karyotype: 46,XX,t(8;14)(q24;q32)

Προγνωστικοί παράγοντες ΟΛΛ

- Σταθερού κινδύνου
 - Ηλικία (< 35 έτη)
 - Χαμηλός αριθμός WBC στη διάγνωση
 - < 30,000 για B-ΟΛΛ
 - < 100,000 για T-ΟΛΛ
 - T-κυτταρική προέλευση
 - Επίτευξη CR στις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας
- Συνέκφραση μυελικών δεικτών: δεν έχει προγνωστική σημασία
- Κυτταρογενετικές και μοριακές βλάβες

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

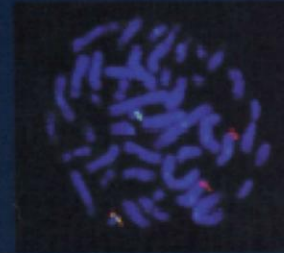
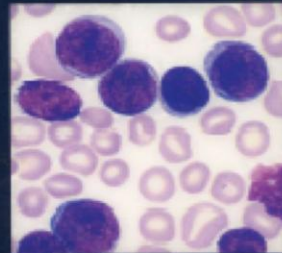
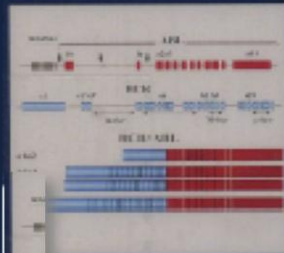
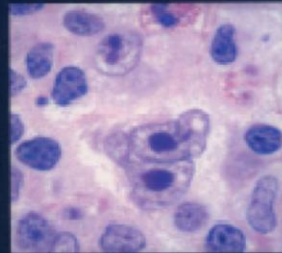
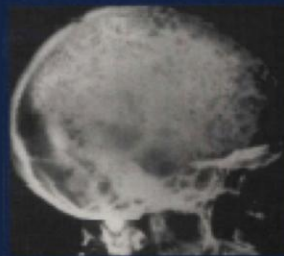
World Health Organization Classification of Tumours



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

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO- ΟΛΛ

- **ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα**
 $t(9;22)$, $t(1;19)$, $t(12;21)$, $t(\text{var}; 11q23)$
υπερδιπλοειδία, υποδιπλοειδία, σχεδόν
τετραδιπλοειδία.
- **ΟΛΛ από πρόδρομα Τ- κύτταρα**
 $t(1;14)$, $t(11;14)$
- **ΟΛΛ τύπου Burkitt**
 $t(8;14)$

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΑΛ

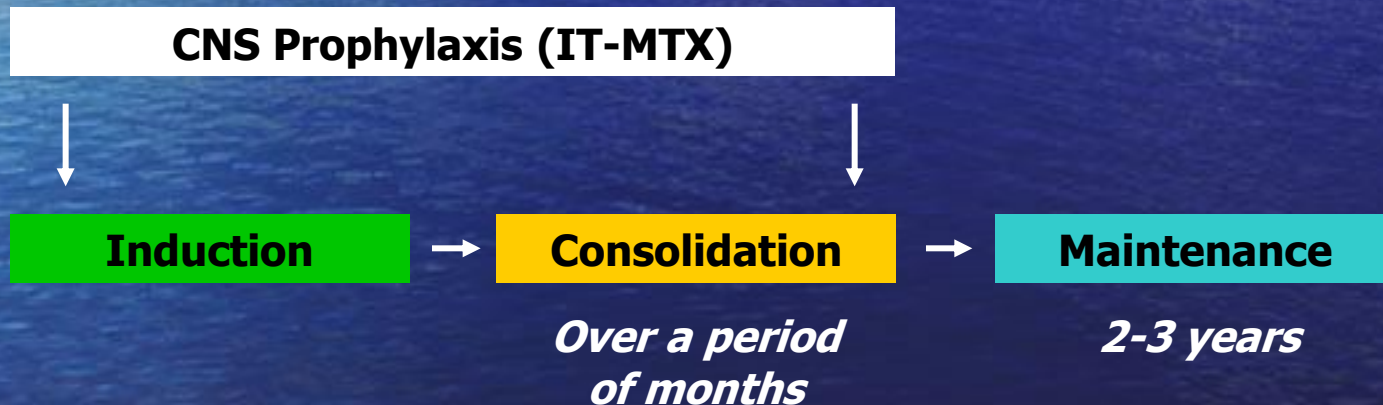
- Υποστηρικτική αγωγή
- Χημειοθεραπεία εφόδου
- Θεραπεία σταθεροποίησης
- Μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων

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



Πρωτόκολλο Hyper-CVAD

- Μέρος Α
 - Dexamethasone, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide
 - L- asparaginase
- Μέρος Β (μετά την ανάκαμψη των WBC)
 - High-dose MTX, high-dose cytarabine
 - No asparaginase
- Μέρος Α και μέρος Β επαναλαμβάνονται 4 φορές

Hyper-CVAD σε ενήλικες με ΟΜΛ

- 5-ετής CR και επιβίωση με hyper-CVAD vs VAD σε ασθενείς με ΟΜΛ

Outcome	Hyper-CVAD (N = 204)	VAD (N = 222)
5-Year CR, %	38	32
5-Year Survival, %	39	21

Θεραπεία σταθεροποίησης

- Εβδομαδιαίως μεθοτρεξάτη + καθημερινά 6-μερκαπτοπουρίνη
 - Μηνιαίες ώσεις με Vincristine/prednisone
- Διάρκεια: 2-3 έτη
- Ενδείκνυται σε όλες τις ΟΜΛ σταθερού κινδύνου
- Η παράλειψη της οδηγεί σε υποτροπή και φτωχή επιβίωση

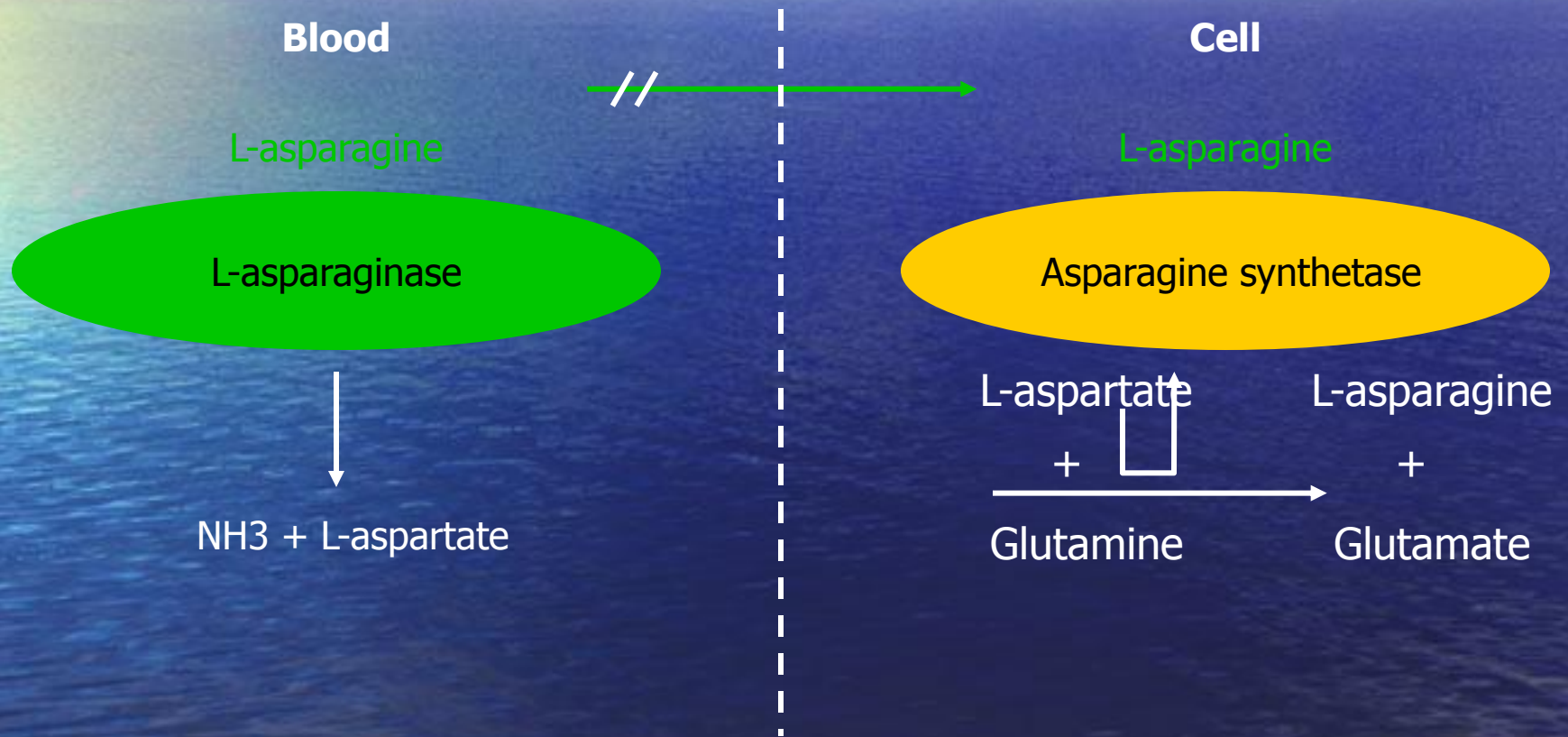
Προφύλαξη ΚΝΣ

- IT-MTX και συστηματικά υψηλές δόσεις MTX
- Ολοκρανιακή ακτινοβολία
 - Πιθανώς όχι απαραίτητη με την συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων ΧΜΘ (MTX, ARA-C) και τη χορήγηση πολλαπλών IT-MTX

L-asparaginase στην ΟΜΛ

- Χρησιμοποιείται μόνο στην ΟΜΛ
- Ένζυμο που καθαίρει το αμινοξύ L-asparagine από τον ορό
- Η δραστηριότητα της σχετίζεται με την κάθαρση του αμινοξέος L-asparagine στον ορό
- Μη μυελοκατασταλτικό φάρμακο
- Όχι απώτερες επιπλοκές
- Χαρακτηριστικές παρενέργειες

L-asparaginase: Μηχανισμός δράσης*



*Ευαισθησία των ΟΛΛ κυττάρων στην ασπαραγινάση λόγω χαμηλής περιεκτικότητας τους σε συνθετάση της ασπαραγίνης.

L-asparaginase: Τοξικότητα

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
 - Τρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία, υποαλβουμιναιμία
- Διαταραχές αιμόστασης
 - Αιμορραγίες: χαμηλή συγκέντρωση παραγόντων πήξης
 - Θρομβώσεις: χαμηλή αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνη S
- Παγκρεατίτιδα, ΣΔ
- Τοξικότητα ΚΝΣ (λήθαργος, υπνηλία)

Ενδείξεις ΜΑΚ στην ΟΛΛ

- First CR
 - Allo SCT or MUD in high-risk patients
 - Role in standard-risk patients unclear but not recommended
 - Auto SCT: no benefit over chemotherapy
- Second CR
 - Allo SCT

Ερωτήσεις

