
ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

ΑΘ. ΖΩΜΑΣ

Δ' ΠΑΝ.ΠΑΘ.ΚΛΙΝΙΚΗ



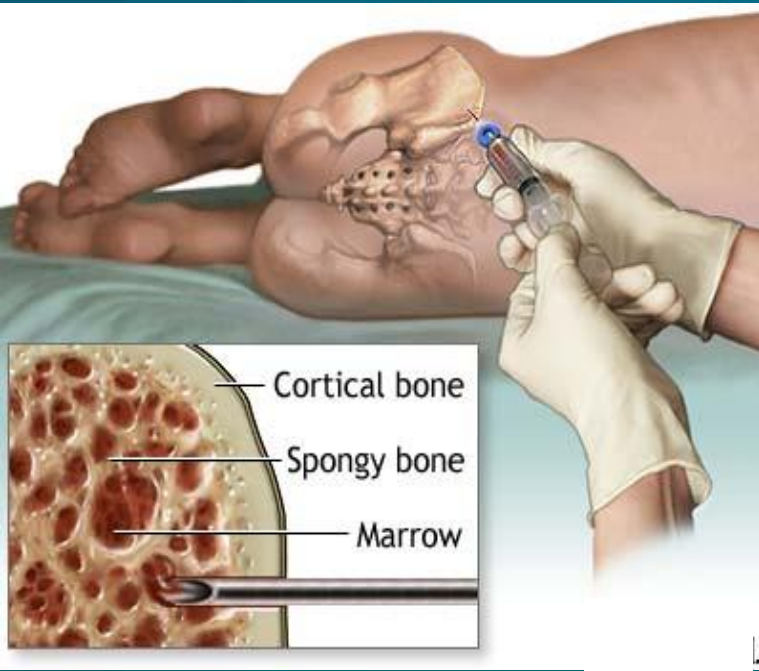
Τι είναι Λευχαιμία;

Πρόκειται για αιματολογική νεοπλασία που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολ/σμό κυττάρων της Μυελικής ή της Λεμφικής σειράς στον Μυελό των οστών, στο αίμα και τα διάφορα όργανα και την συνεπαγόμενη απώθηση/κατάλυση της φυσιολογικής αιμοποίησης.

Φορτίο λευχαιμ. κυττάρων στην διάγνωση ΟΛ: 10^{12-13}

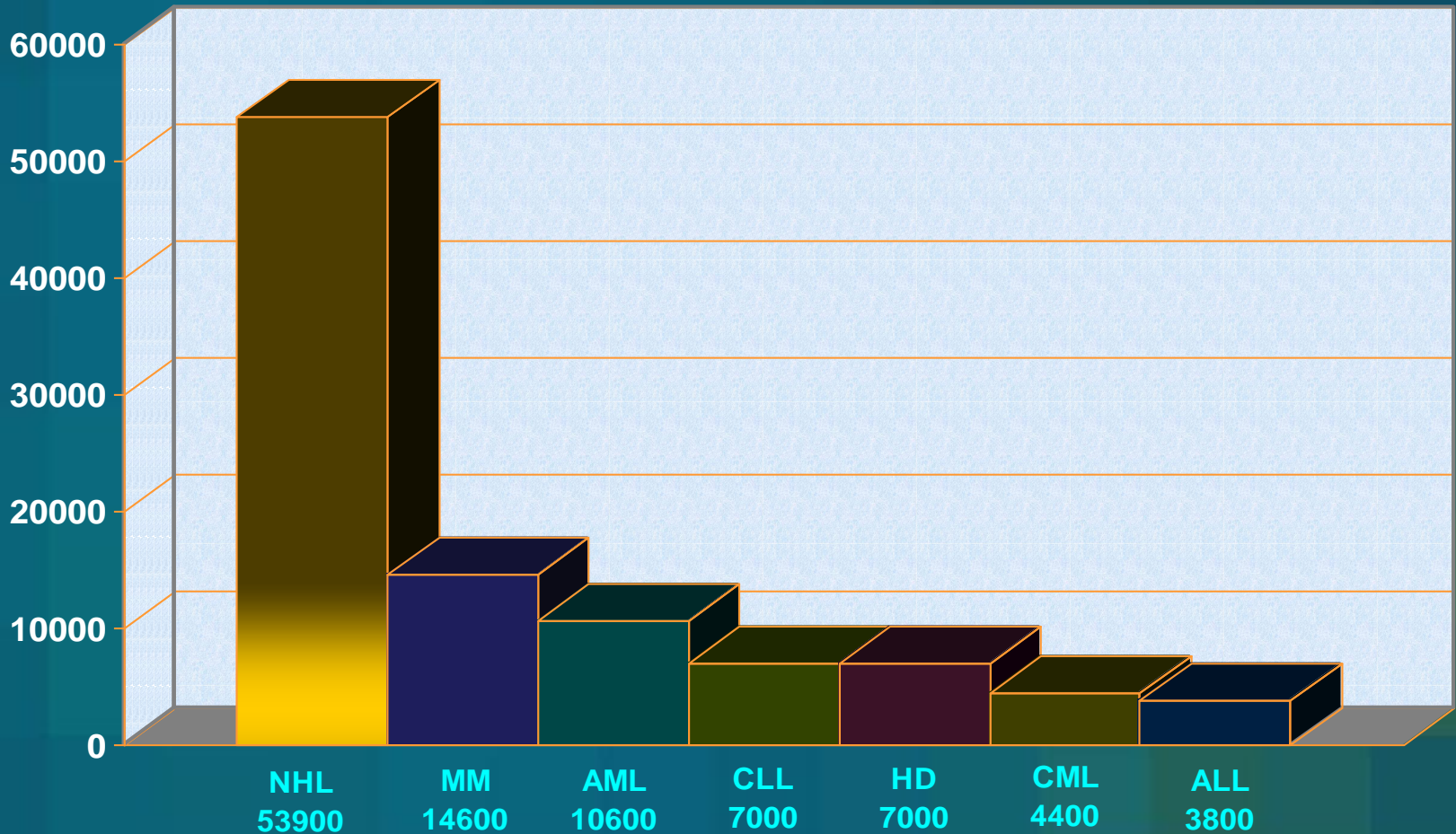
Λευχαιμία = Λευκός + αίμα

- Αλευχαιμική Μορφή (10-15%)
- Β' παθές Απλαστικό Σύνδρομο (συνήθως επι ΟΛΛ)

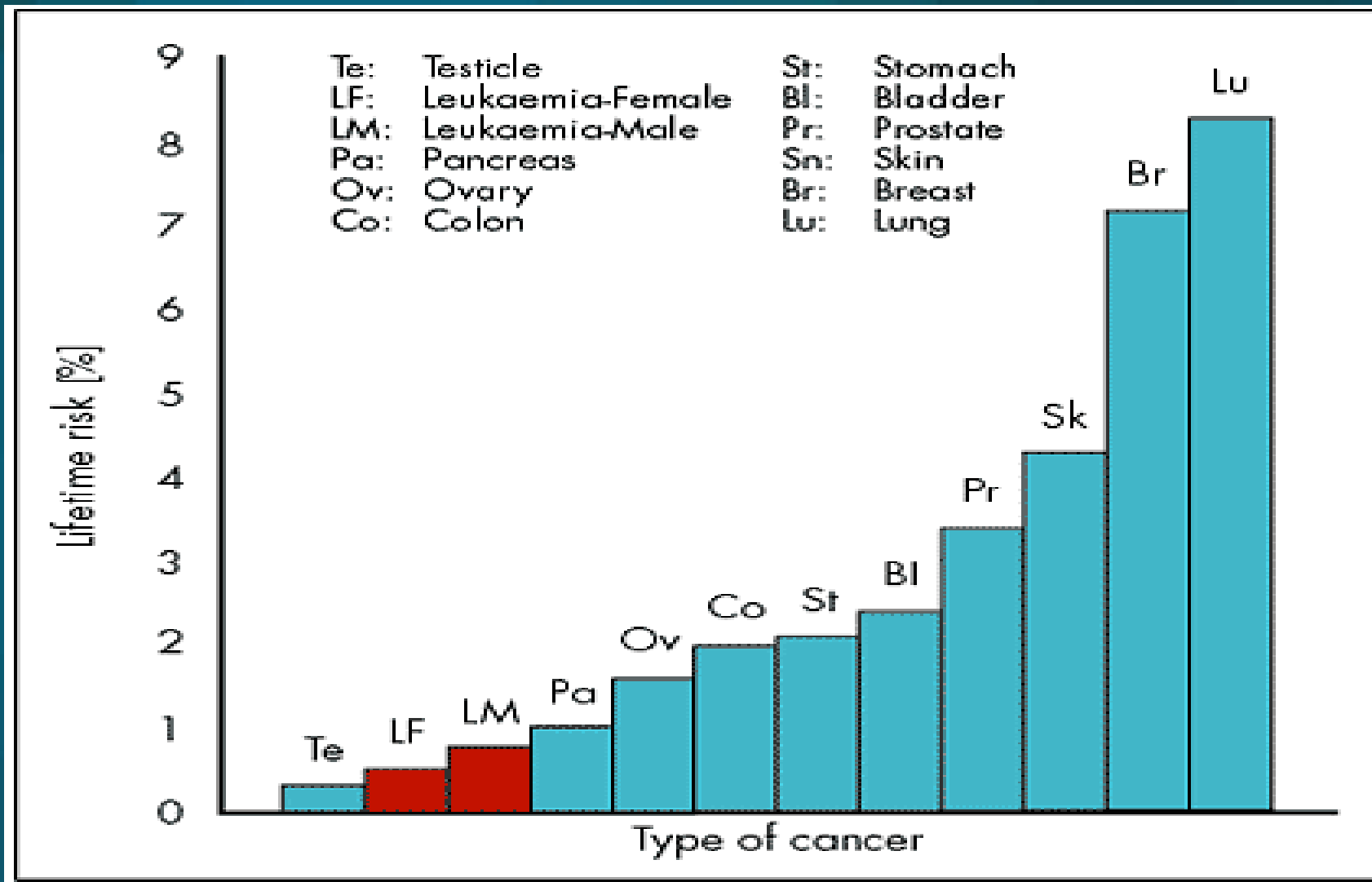


Επίπτώσεις Αιματολογικών Νεοπλασιών

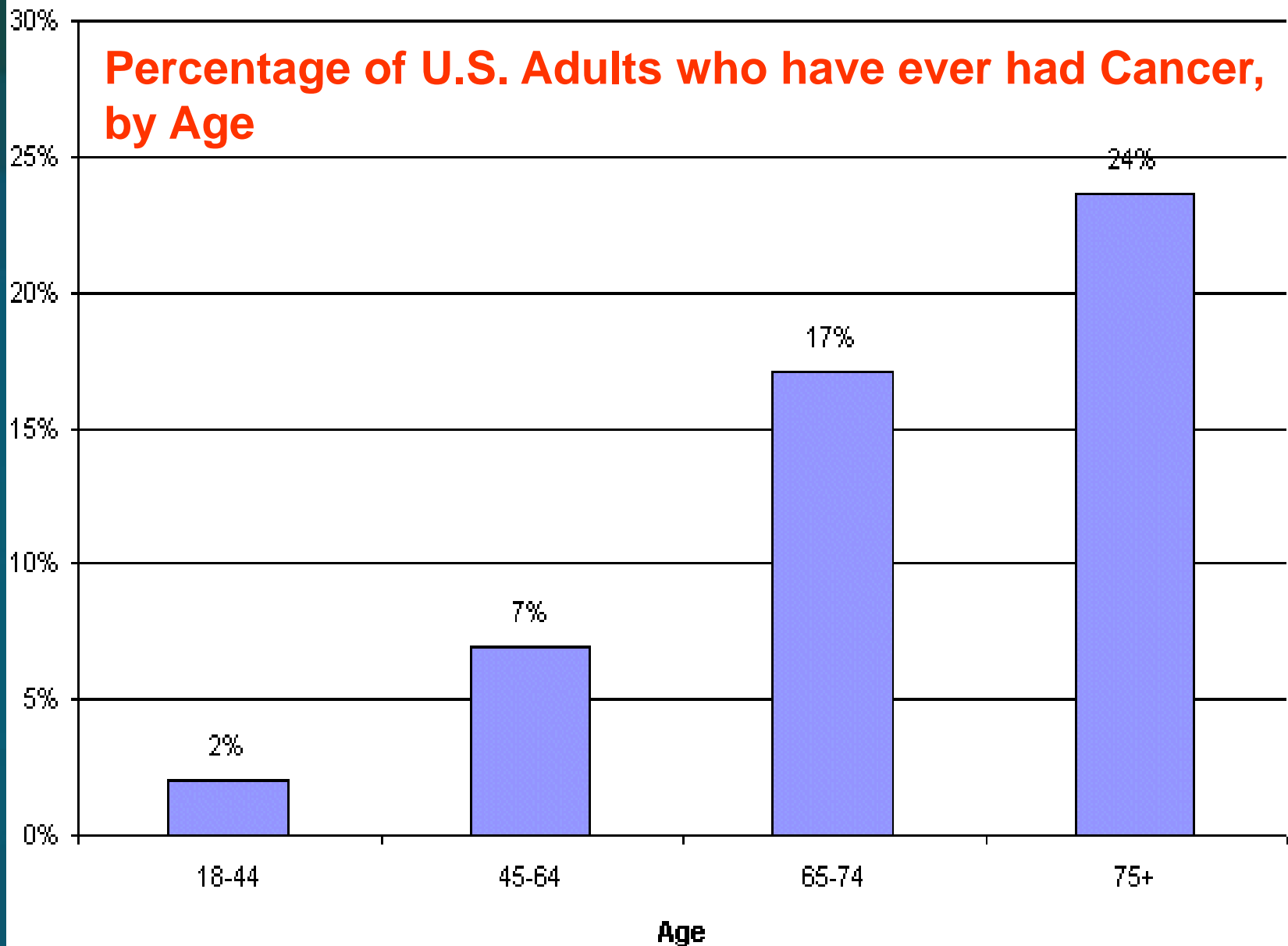
Estimated U.S. new Cases for 2002



Συχνότητα Λευχαιμίας σε σχέση με άλλα Νεοπλασματικά Νοσήματα



Percentage of U.S. Adults who have ever had Cancer, by Age



Κατάταξη Λευχαιμιών

Οξείες

- Άωρα κύτταρα (βλάστες)
- Εντονα συμπτώματα
- ταχεία εισβολή
- ταχεία εξέλιξη (χωρίς θεραπεία θάνατος σε ημέρες/εβδομάδες)

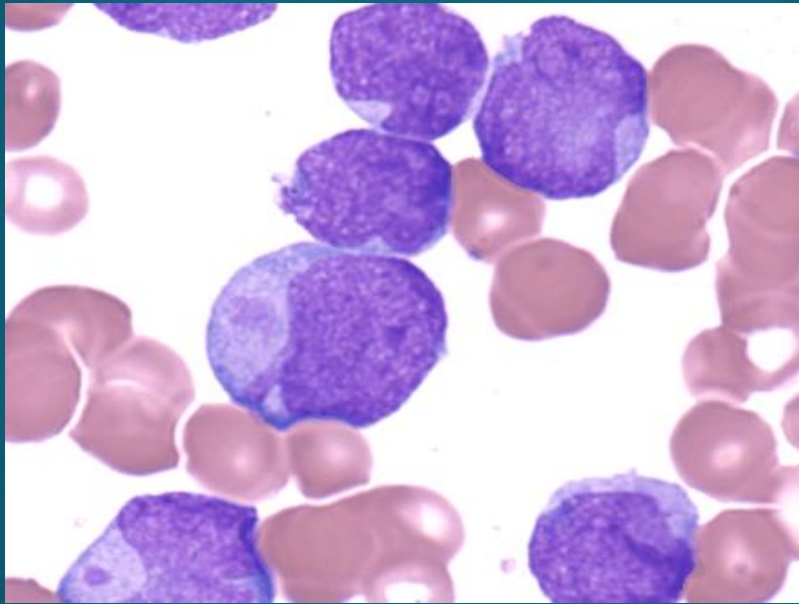
Χρόνιες

- Ωριμα κύτταρα (μυελικά ή λεμφικά)
- Λιγότερο θορυβώδη συμπτώματα
- βραδεία εισβολή
- βραδεία εξέλιξη (χωρίς θεραπεία θάνατος σε μήνες/έτη)

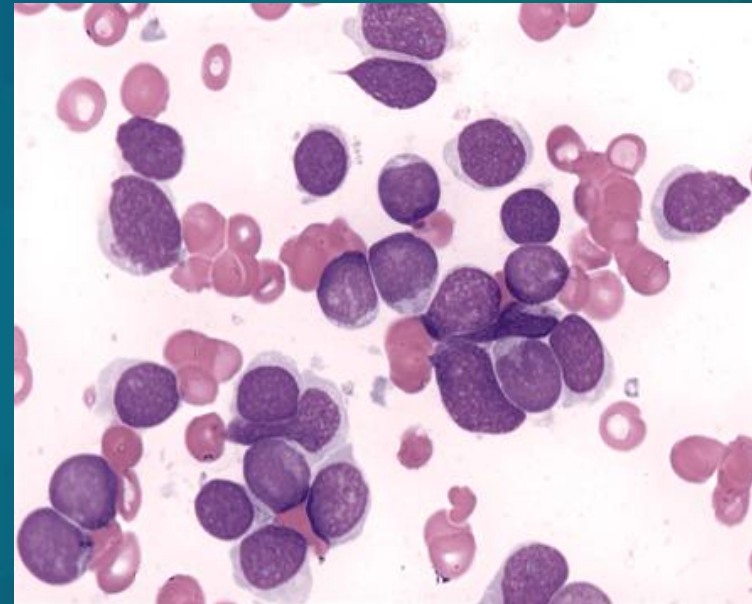
Κατάταξις Οξέων Λευχαιμιών



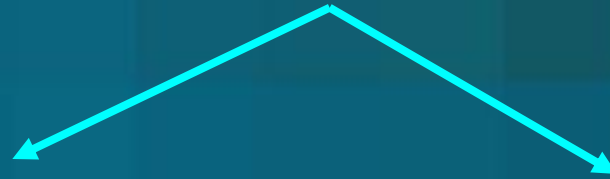
Οξεία Μυελογενής



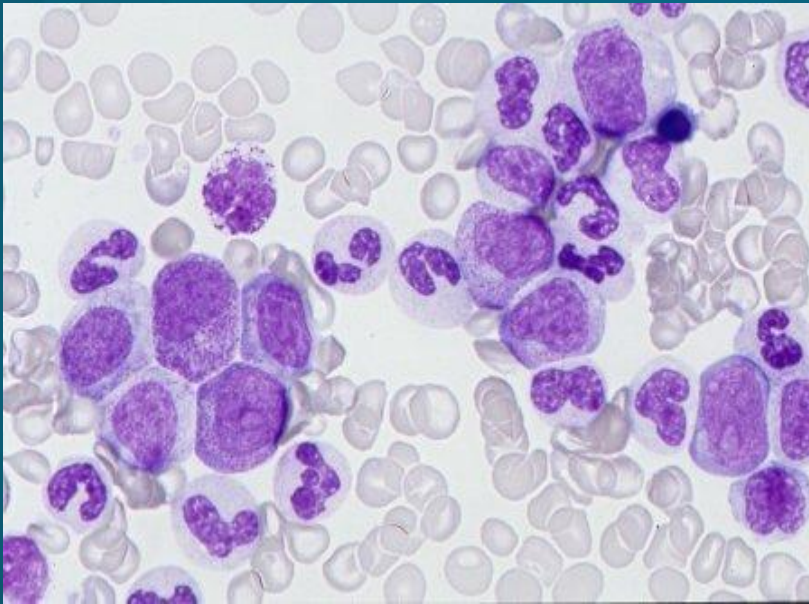
Οξεία Λεμφοβλαστική



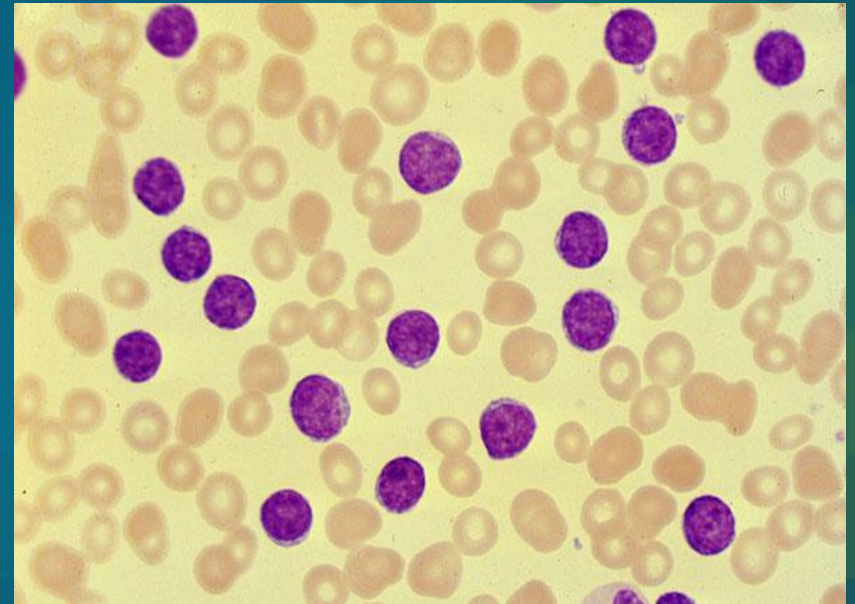
Κατάταξις Χρονίων Λευχαιμιών

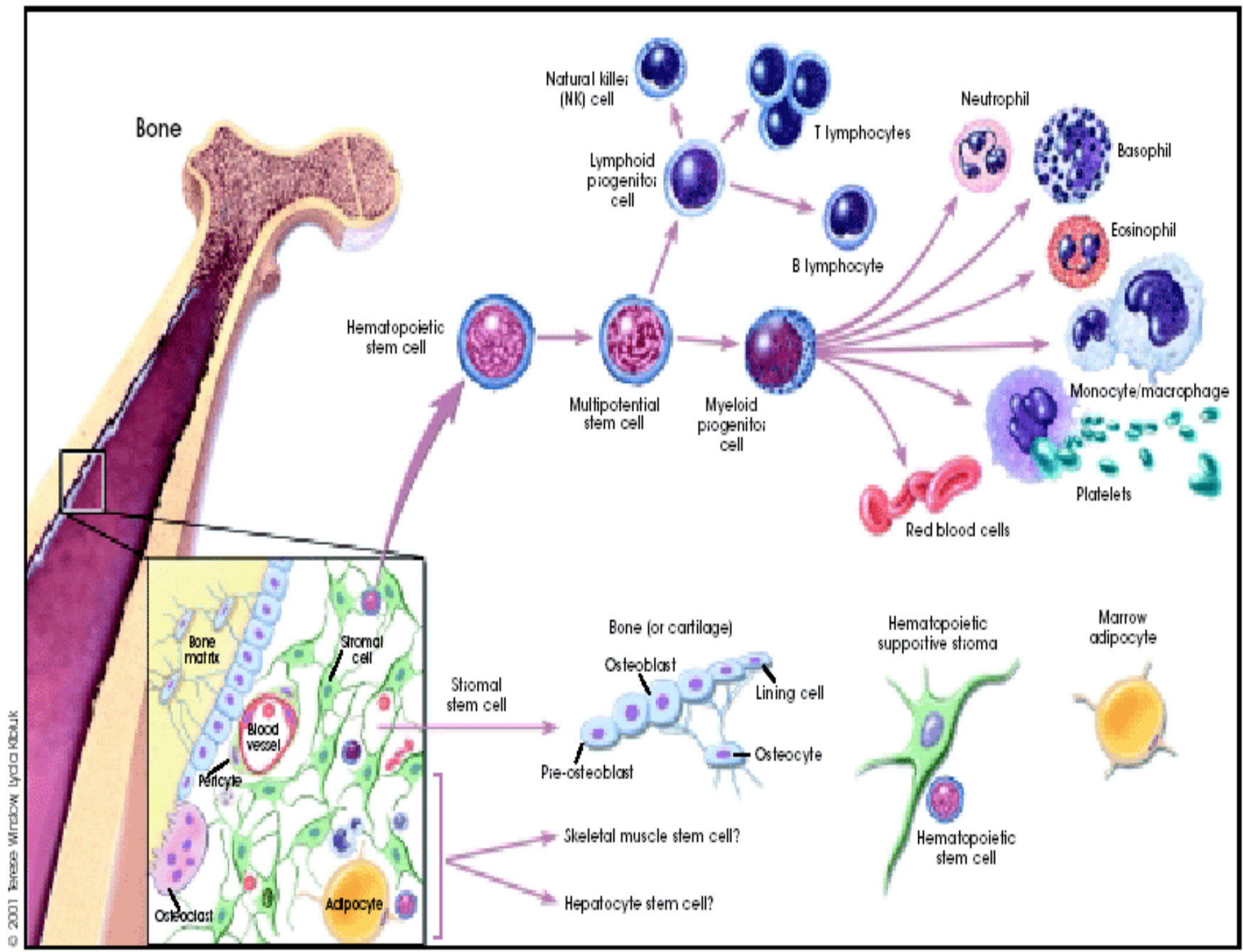


Χρόνια Μυελογενής



Χρόνια Λεμφική





© 2001 Terese Winslow, Lydia Kibuk

Figure 4.3. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

Χαρακτηριστικά & Ιδιότητες Αιμοποιητικών κυττάρων



Λευχαιογένεση

Συμβατική Θεωρία Καρκινογένεσης:

Γονίδια



Περιβάλλον



Δίαιτα



Καρκίνος

(ή όχι)

Αίτια & Προδιαθεσικοί Παράγοντες Λευχαιμιών

ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΑ	Αλκυλιούντες Παράγοντες, Αναστολείς Τοποισομεράσης II,
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ	Συνδρ. Down, Συνδρ. Bloom, συνδρ. Fanconi, Νευροινωμάτωση 1, Συνδρ. Kostmann
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	Μυελοδυσπλασία, Μυελουπερπλαστικά, Παροξ.Νυκτ. Αιμοσφαιρινουρία, Απλαστική Αναιμία
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ	Ακτινοβολία, Βενζένιο

Κλινική Εικόνα Οξείας Λευχαιμίας

- Μη-ειδικά συμπτώματα αναιμίας (καταβολή, κόπωση, αδιαθεσία, υπνηλία, δύσπνοια, κεφαλαλγία)
- Αιμορραγική διάθεση (δέρμα, βλεννογόνοι, επίσταξη, ούρα)
- Χαμηλή πυρετ.κίνηση, οστικά άλγη



- Μηνιγγίτις
- Διήθηση Ούλων
- Εξάνθημα απο διήθηση
- Λοίμωξη (βακτηριακή-Ερπητική)
- Σπληνομεγαλία ή μικρή Λεμφαδενοπάθεια
- Λευκόσταση
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χλώρωμα



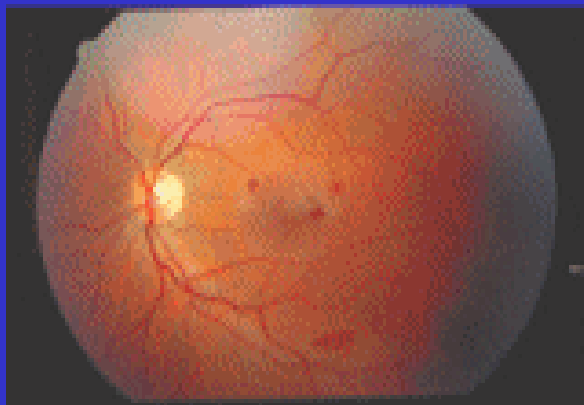
Αιμορραγικές εκδηλώσεις στην Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία



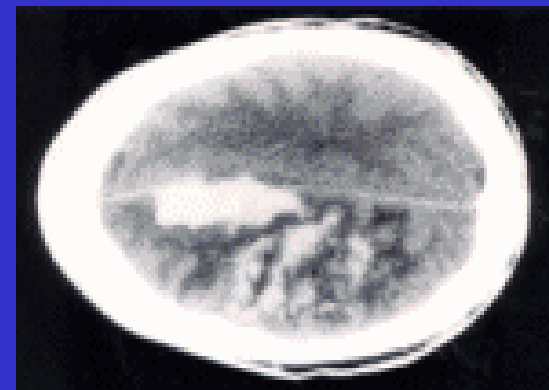
Oral mucosal bleeding



Subcutaneous bleeding



Retinal hemorrhages



Intracerebral hemorrhage

Σπανιότερες Εικόνες Οξείας Λευχαιμίας



Υπερτροφία Ούλων



Σπληνική Διόγκωση

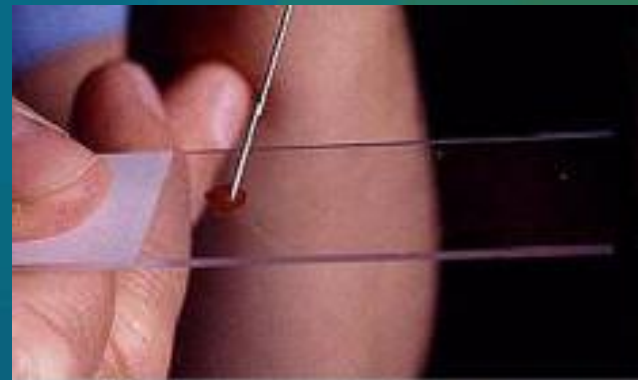
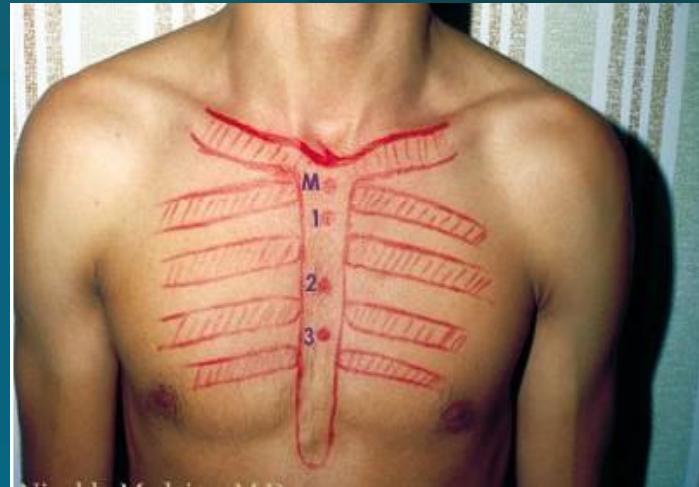
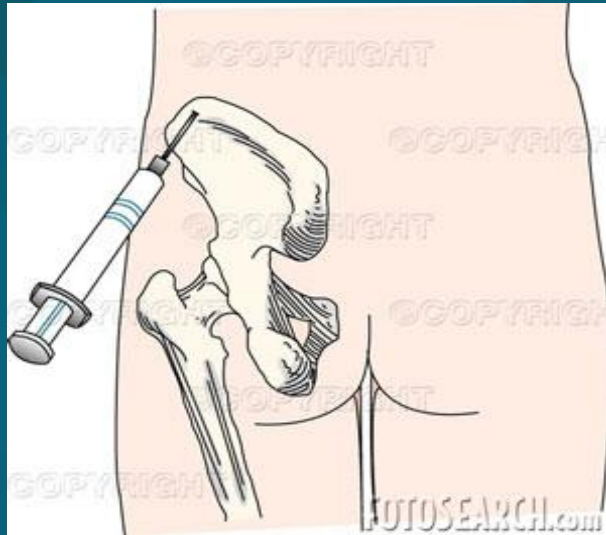
Διάγνωση & Τυποποίηση ΟΛ

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

- Επίχρισμα ΠΑ και Μυελόγραμμα
- Κυτταροχημεία (μπορεί να παραληφθεί επι Κυτταρομετρίας Ρ)
- Ανοσοφαινότυπος Βλαστών με Κυτταρομετρία Ροής (minimum 2 χρωμάτων – ιδανικά 4 χρώμ.)
- Καρυότυπος (minimum 20 μεταφάσεις)
- Μοριακός έλεγχος με RT-PCR ή FISH για συγκεκριμένες μεταλλάξεις και μοριακές αλλοιώσεις

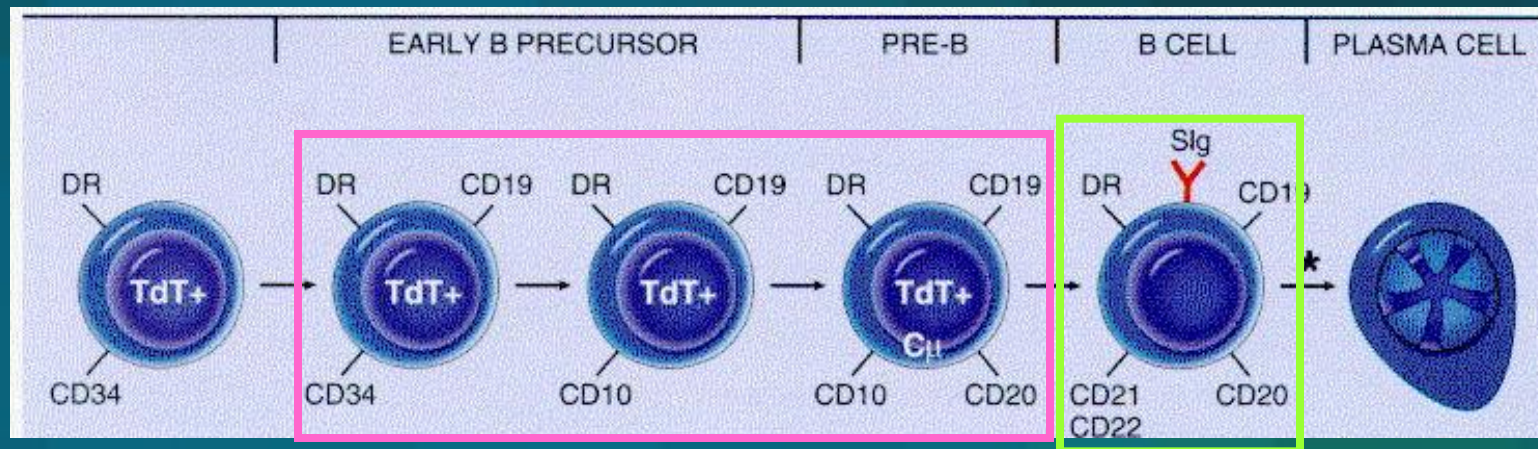


Τεχνική Μυελογράμματος



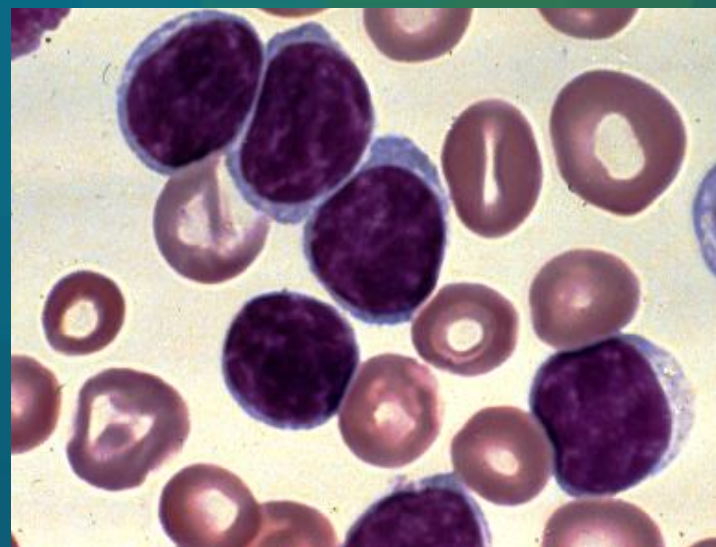
Οντογένεση-Ωρίμανση Β Λεμφοκυττάρων

Μορφολογία / Ανοσοφαινότυπος / Μοριακές Μελέτες

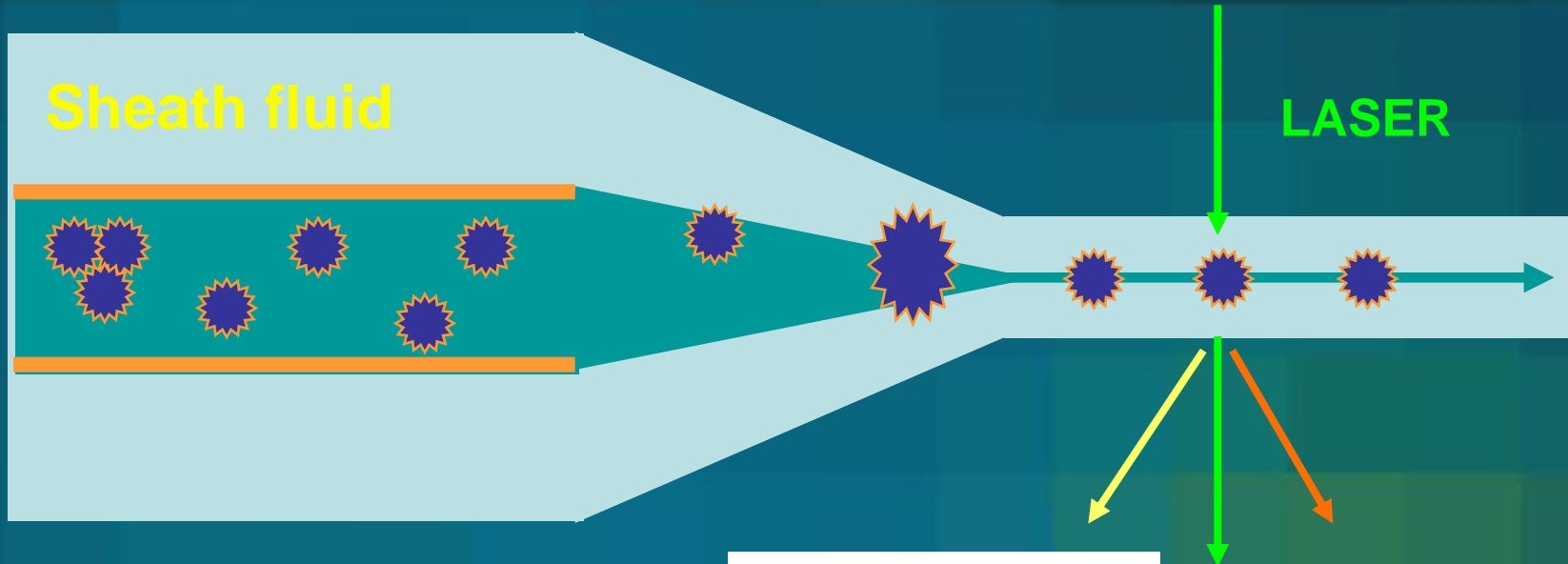


“Βλάστες”

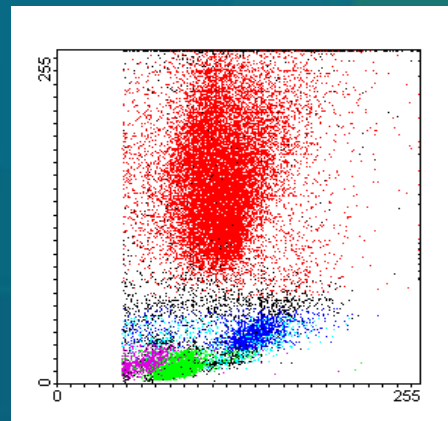
“Ωριμα” Β-Λεμφοκύτταρα



Η Κυτταρομετρία Ροής στην ανοσολογική ταυτοποίηση των παθολογικών κυττάρων



Side scatter



Forward scatter

Ανοσολογική ταξινόμηση ΟΛ κατά EGIL (European Group for the Immunological Classif. of Leukemias)

Scoring points	Lineages		
	<i>B lymphoid</i>	<i>T lymphoid</i>	<i>Myeloid</i>
2	CD79a (mb-1) CD22 cyt IgM	CD3 anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ	anti-MPO*
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117(c-kit) CD13 CD33 CD65s
0.5	TdT CD24	TdT CD7	CD14 CD15 CD64

*Biphenotypic acute leukemia is defined when the score from two separate lineages is greater than 2; *MPO (myeloperoxidase) demonstrated by cytochemical or immunologic methods.*

- M0
- Οξεία Μεγακαρυοβλαστική
- Οξεία Ερυθρολευχαιμία
- ? Μονοκυτταρικές Λευχαιμίες

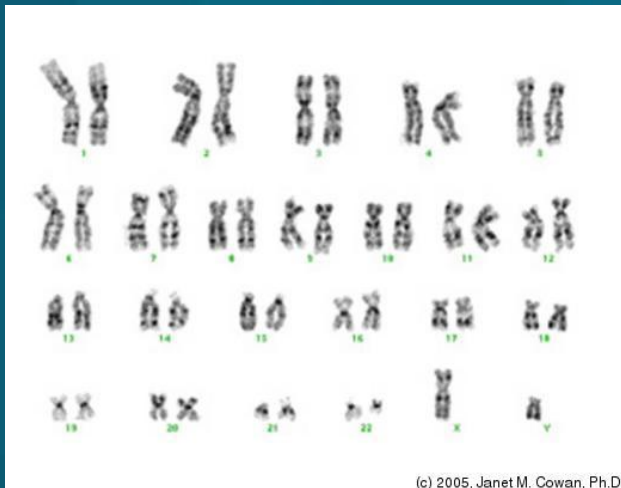
Συνθήκες Αντιμετώπισης και Θεραπείας Οξέων Λευχαιμιών

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

- Συνιστάται η αντιμετώπιση απο πολυπρόσωπο team
- Το κέντρο θα πρέπει να νοσηλεύει τουλάχιστον 5 περιστατικά κατ'έτος
- Για νέους <50 ετών προτιμώνται μεγάλες μονάδες που διαθέτουν ενσωματωμένα τμήματα Μεταμόσχευσης
- Η θεραπεία της ΟΛ σε μεγάλες μονάδες δεν προσφέρει αναγκαστικά καλύτερα αποτελέσματα, είναι όμως πιο cost-effective αλλά και διαταράσσει περισσότερο κοινωνικά

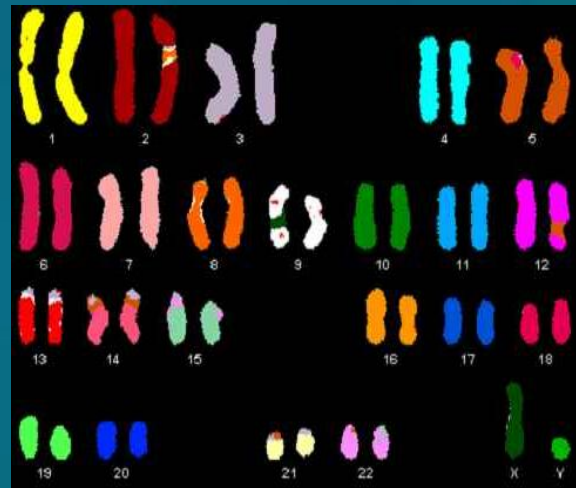


Χρωμοσωμική Ανάλυση (Καρυότυπος) Λευχαιμικών κυττάρων -Τεχνικές

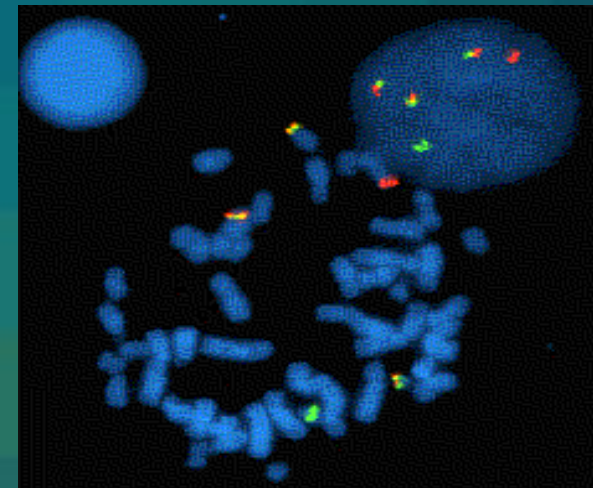


(c) 2005, Janet M. Cowan, Ph.D.

G-Banding



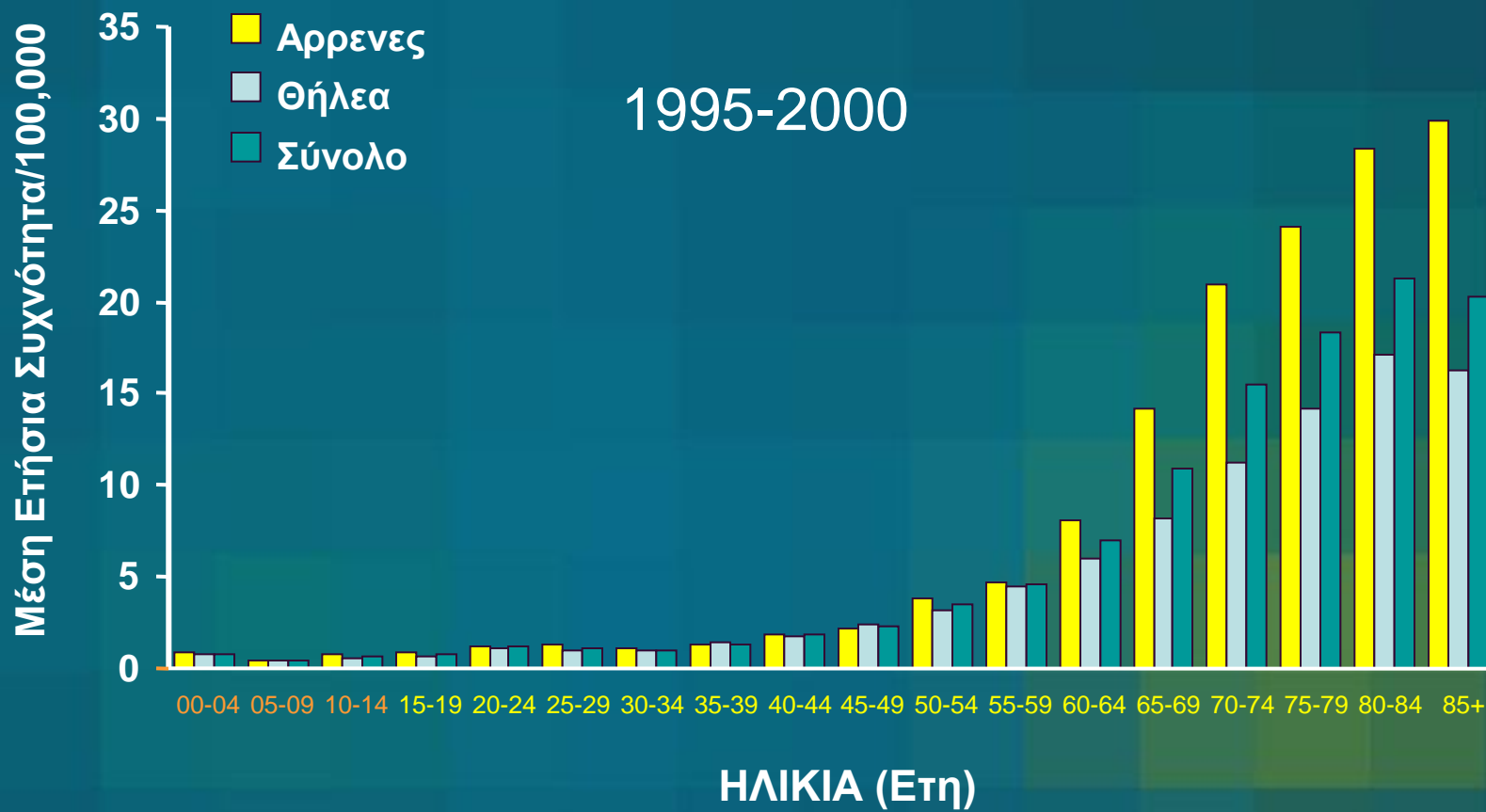
Chromosome
Painting



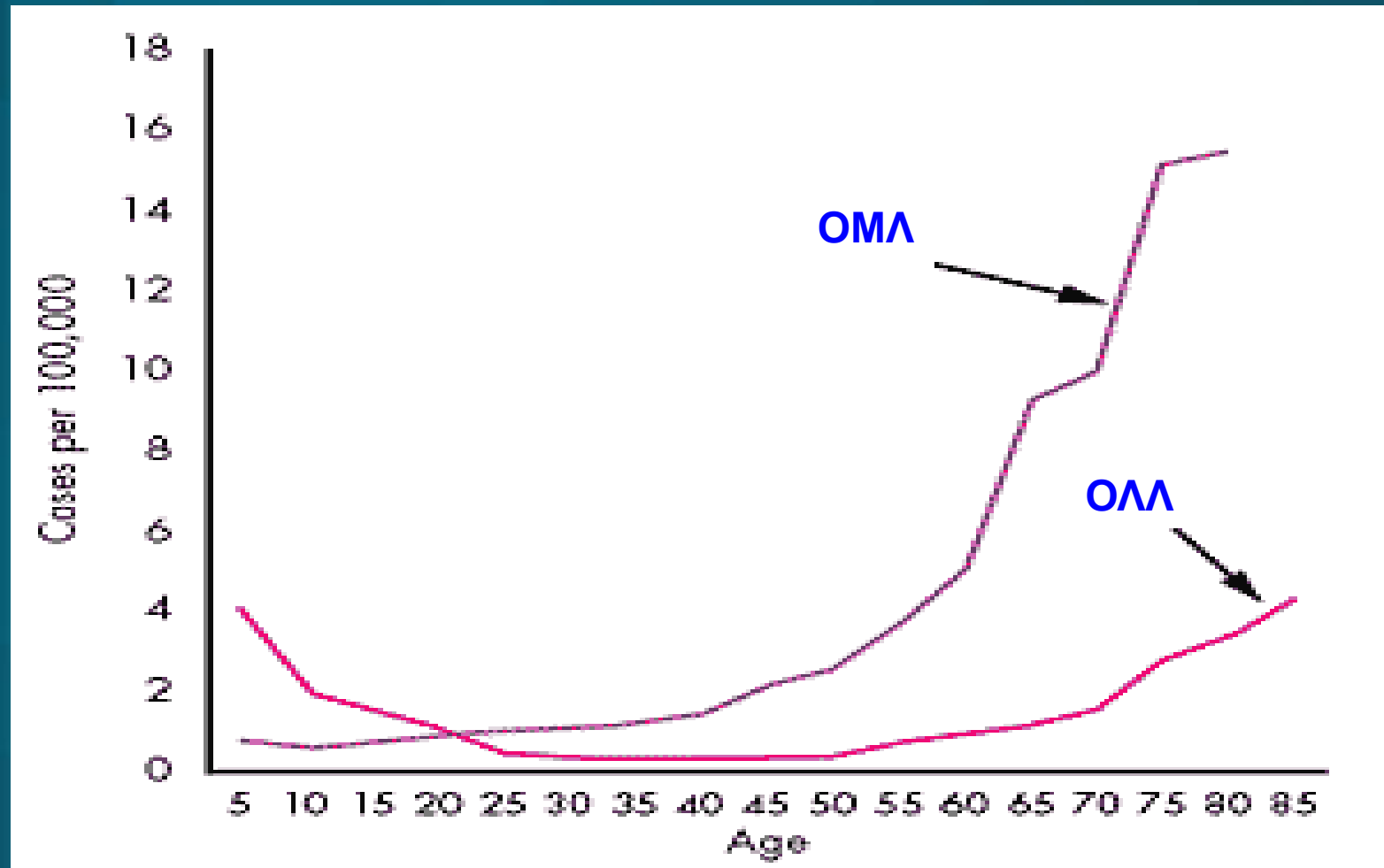
Interphase FISH

Metaphase FISH
Painting

Επίπτωση ΟΜΛ σε σχέση με την ηλικία



Επίπτωση των τύπων Οξείας Λευχαιμίας σε σχέση με την ηλικία



Υπότυποι ΟΜΛ κατά FAB

(Με βάση την Μορφολογία και Κυτταροχημεία)

TYPE	FAB	FEATURE
Acute Myeloid Leukemia with No Differentiation	AML-M0	MPO Neg
Acute Myeloid Leukemia with minimal Maturation	AML-M1	Blasts>90%
Acute Myeloid Leukemia with Maturation	AML-M2	Blasts≤89%, Auer Rods Chloromas
Acute Promyelocytic Leukemia	AML-M3	Atypical Promyelocytes
Acute MyeloMonocytic Leukemia	AML-M4,M4Eo	BM Monocytes ≥20% Blood Monocytes ≥5.000
Acute Monoblastic Leukemia	AML-M5	BM Monoblasts ≥80%
Acute Erythroleukemia	AML-M6	Erythroblasts ≥50% and Blasts ≥20%
Acute Megakaryoblastic leukemia	AML-M7	Megakaryoblasts ≥20%

ΘΕΡΑΠΕΙΑ Οξέων Λευχαιμιών

Χημειοθεραπεία
Για επίτευξη Υφέσης

Υποστηρικτική αγωγή



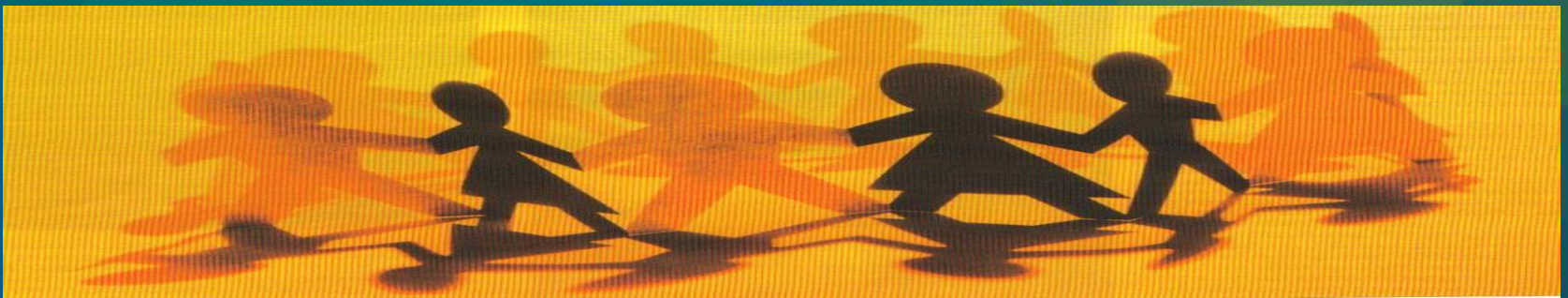
Before Illness

After Diagnosis



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΟΛ

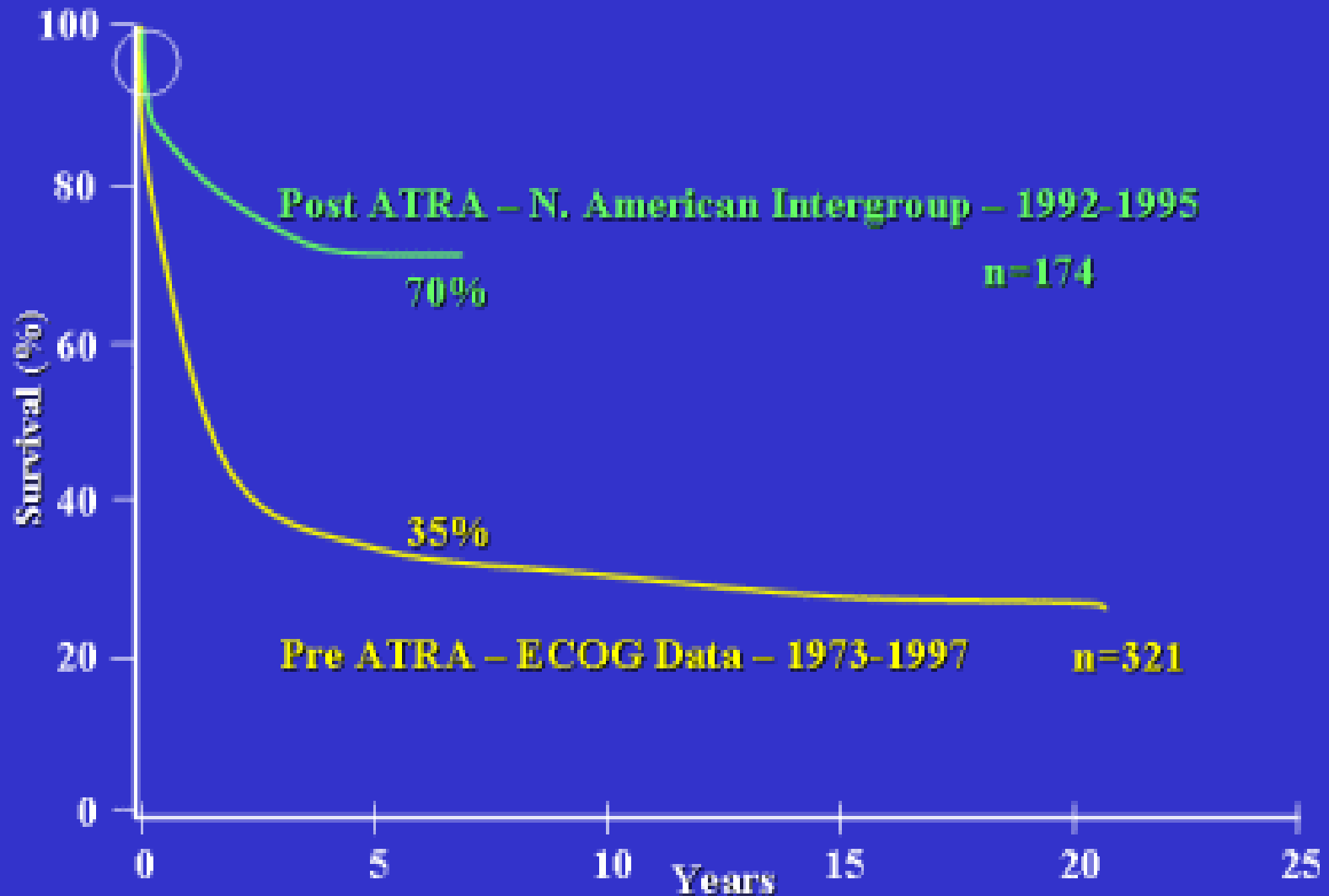
- Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος
[ακτινοβόληση, λευκαφαίρεση, CMV(-)]
- Πρόληψη/θεραπεία Συνδρόμου Λύσης Ογκου
- Αντιμετώπιση Υπερλευκοκυττάρωσης ($Wbc \geq 100.000$) /
Συνδρόμου Υπεργλοιότητας
- Πρόληψη /Θεραπεία λοιμώξεων
- Τακτικός Πηξιολογικός έλεγχος
- Ψυχολογική & Κοινωνική Υποστήριξη



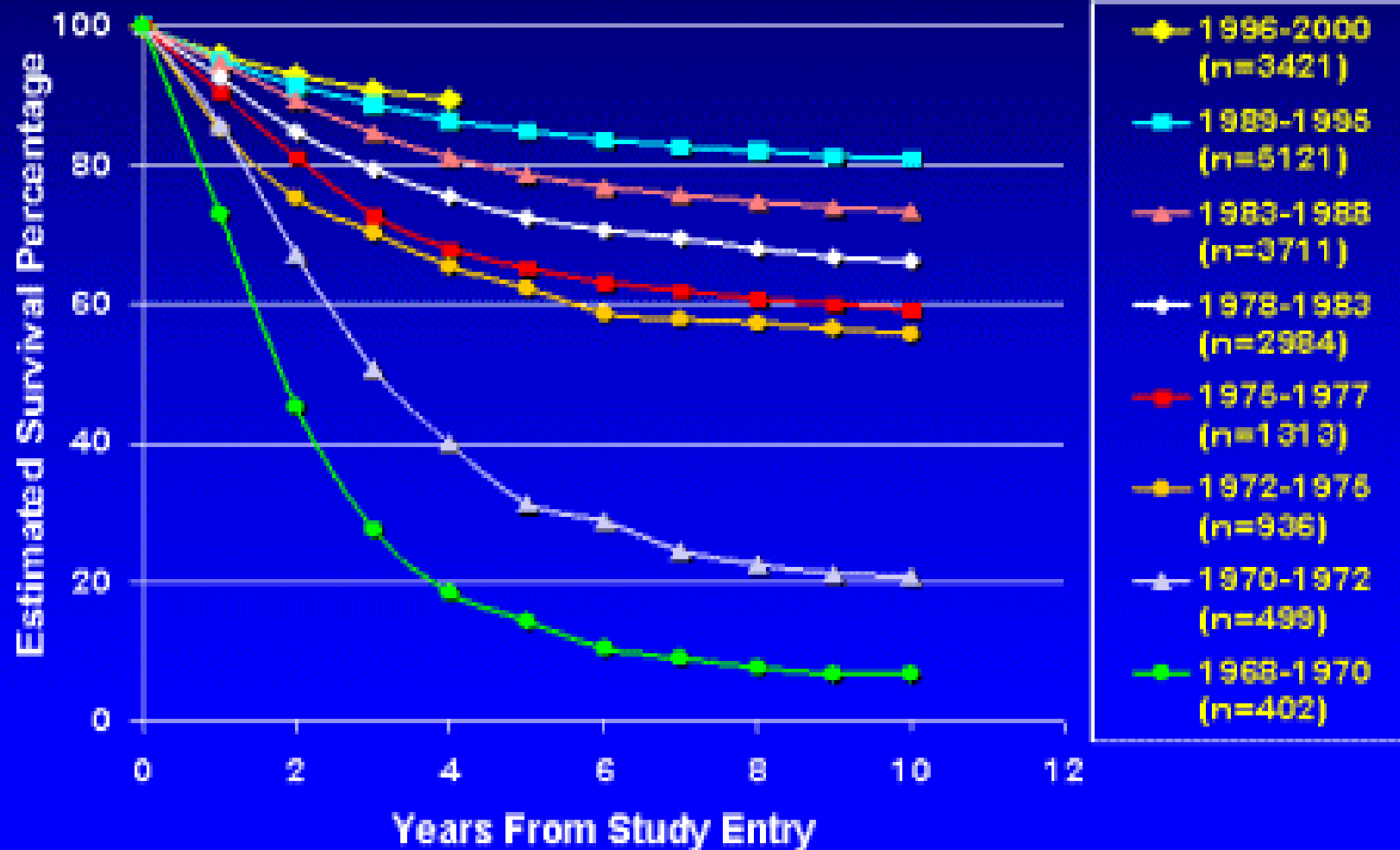
Θεραπεία μετά την Υφεση στην Οξεία Λευχαιμία



Επιβίωση Οξείας Προμυελοκυτταρικής Λευχαιμίας

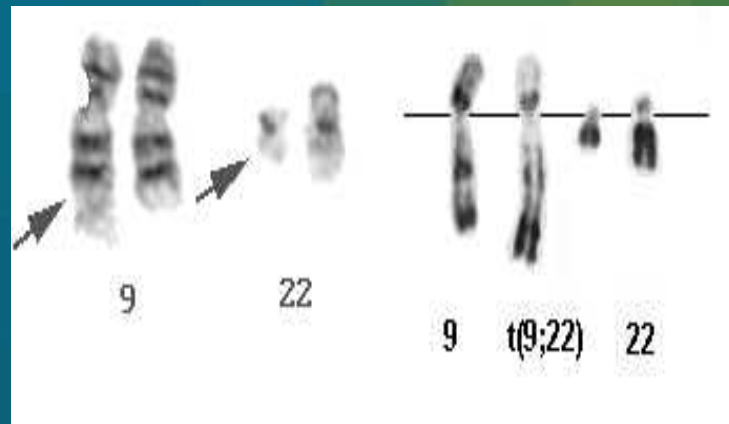
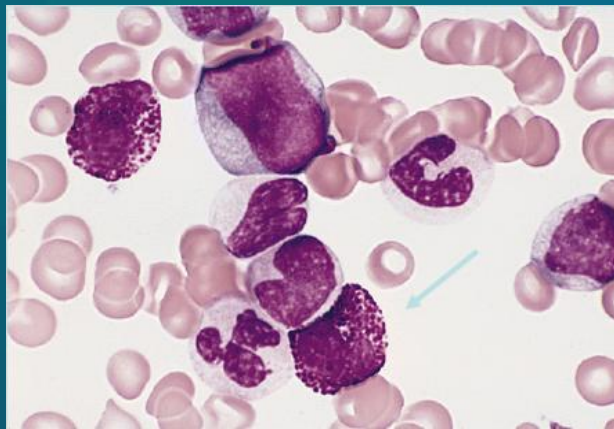


Επιβίωση παιδικής ΟΛΛ σε σχέση με χρόνο έναρξης θεραπείας



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

- Προσβάλει ενήλικες 25-60 ετών με κορυφή 40-50 έτη
- Εκπροσωπεί το 15-20% όλων των λευχαιμιών
- Υψηλά λευκοκύτταρα στο αίμα και μυελό
(πολυμορφοπύρρηνα, εωσινόφιλα, βασεόφιλα, Αιμοπετάλια)
- Υπαρξη χαρακτηριστικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας
(Φιλαδέλφεια χρωμόσωμα)
- Μόνον η Μεταμόσχευση επιτρέπει την ίαση



Κλινική Πορεία: Φάσεις της ΧΜΛ

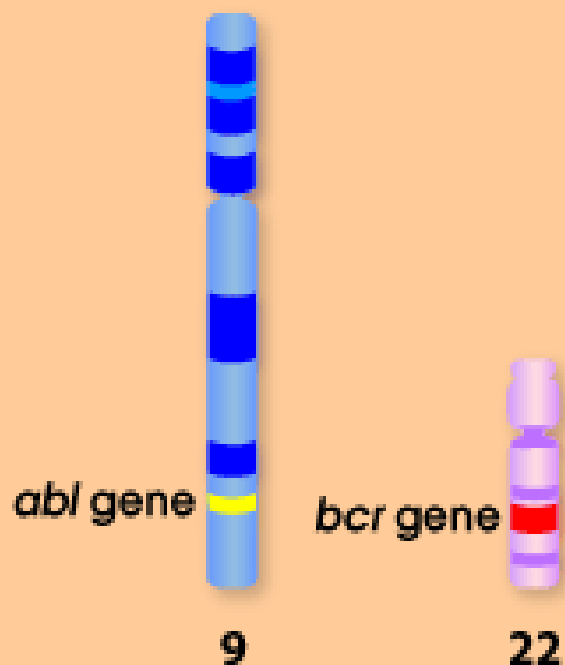
Χρόνια Φάση	Προχωρημένες Φάσεις ΧΜΛ	
	Επιταχυνόμενη	Βλαστική Φάση (κρίση)
Μέση Επιβίωση & Σταθεροποίηση 4–6 έτη	Μέση Επιβίωση έως 1 έτος	Μέση Επιβίωση 3-6 μήνες Τελική Φάση



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία και Φιλαδέλφεια Χρωμόσωμα

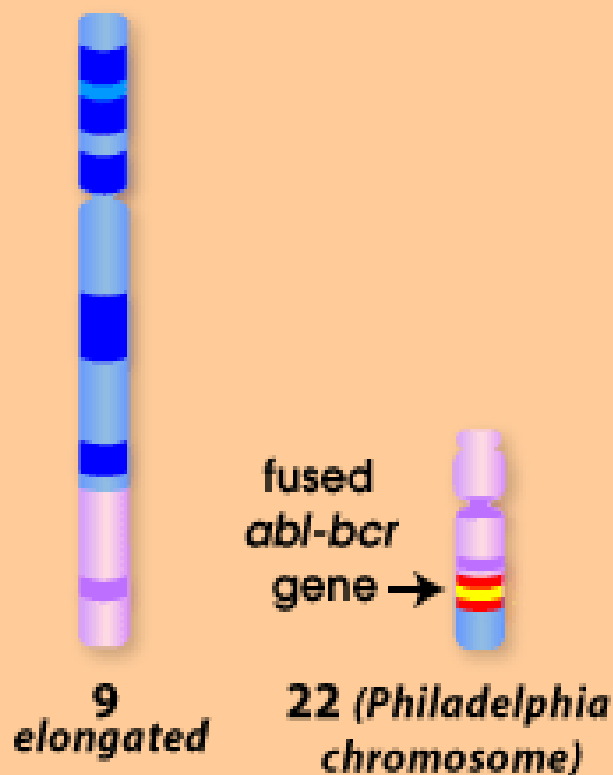
The Philadelphia Chromosome and Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

Normal Chromosomes



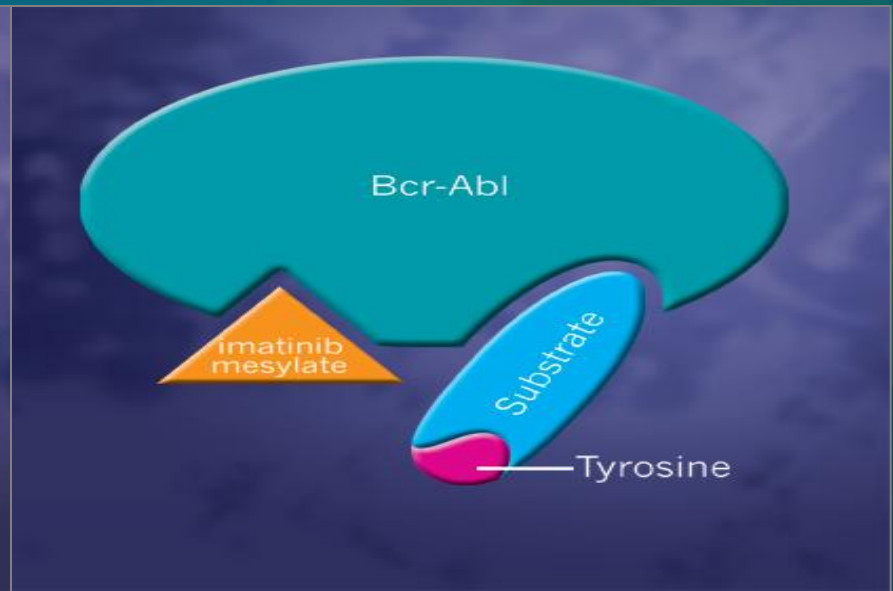
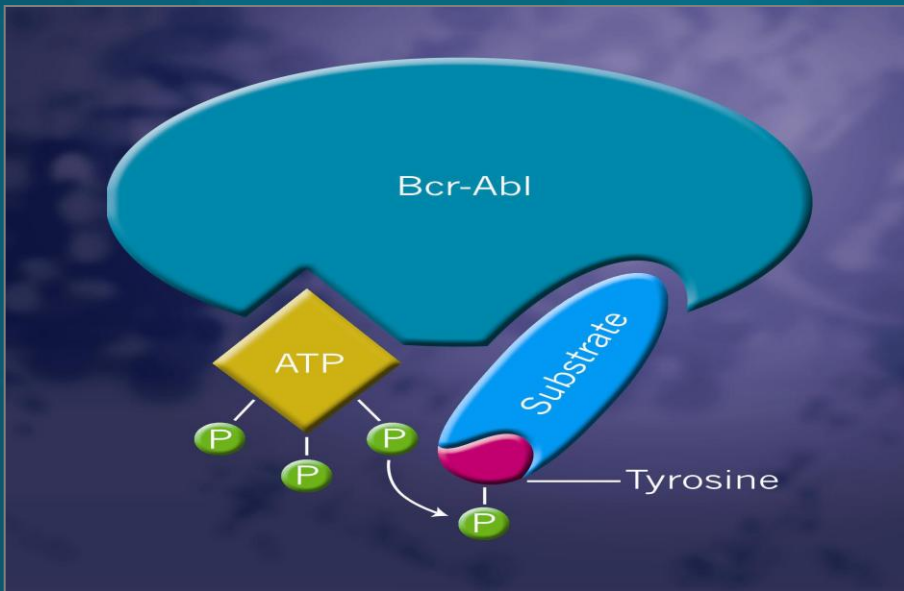
Trans...
←
→
...location

Translocated Chromosomes



The translocated *abl* gene inserts into the *bcr* gene. The two genes fuse. The altered *abl* gene functions improperly, resulting in CML.

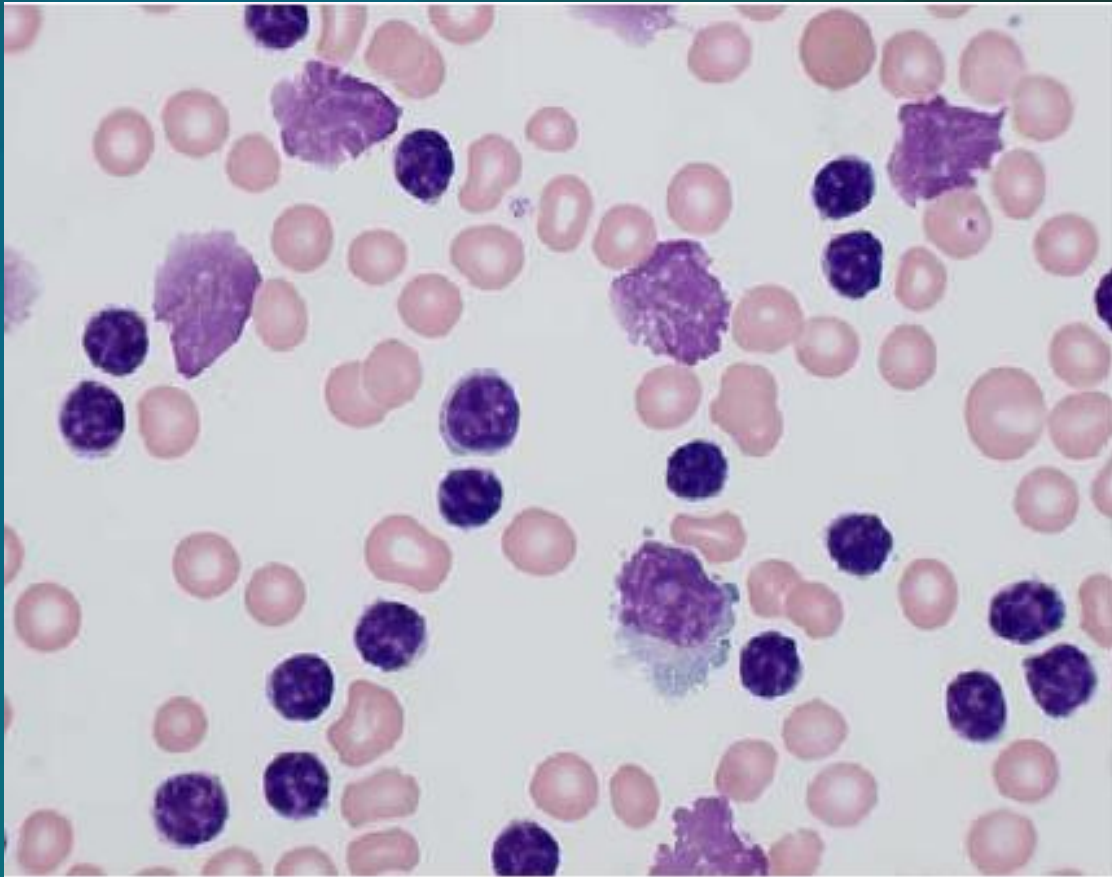
Ιματινίμπη (Gleevec): το 1^ο συνθετικό στοχευμένο φάρμακο στην ΧΜΛ





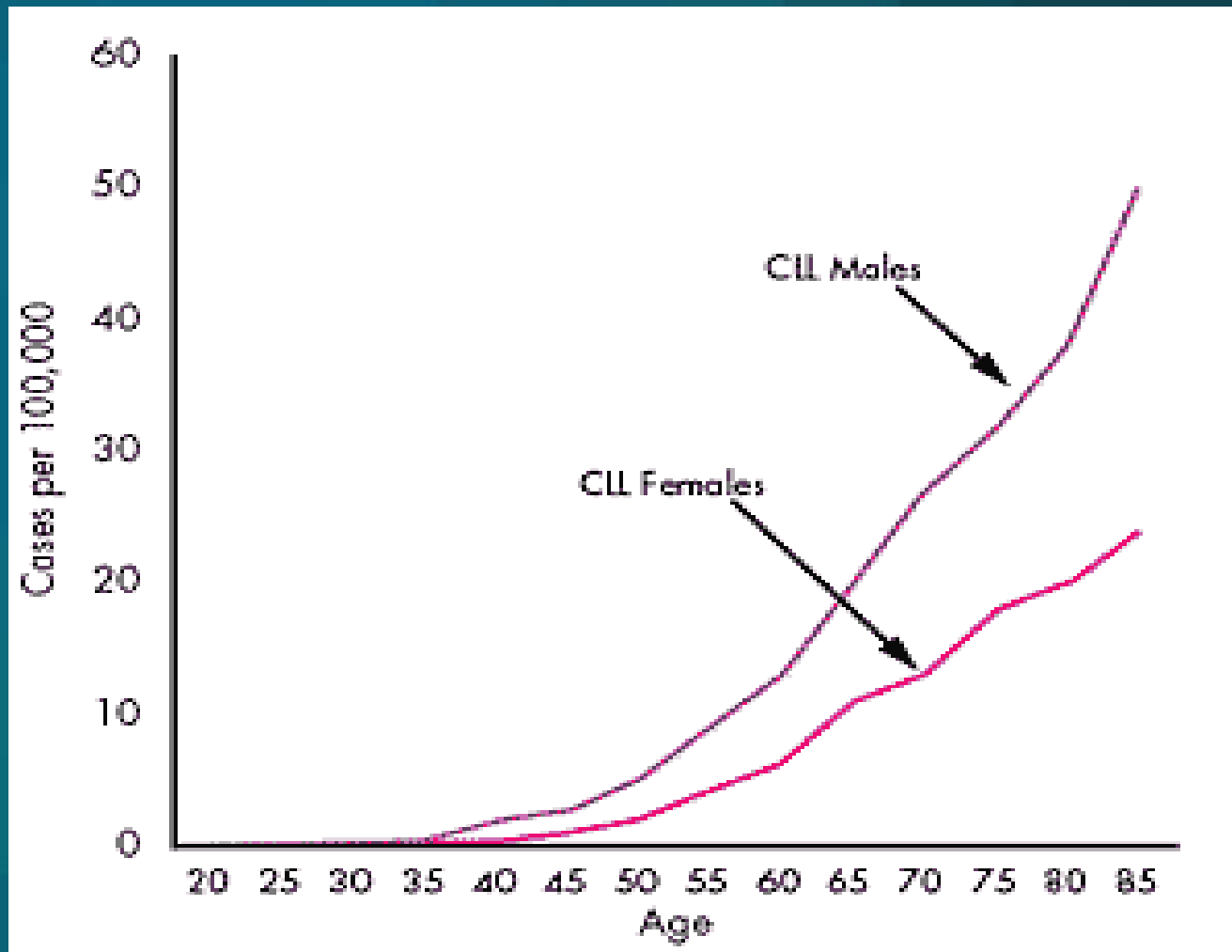
XMM

Μορφολογία ωρίμου κυττάρου Β-ΧΛΛ



Μικρό μέγεθος, ώριμος πυρήνας, ελάχιστο πρωτόπλασμα, clumped chromatin, χωρίς πυρηνίδιο, πυρηνικές σκιές, σπάνια Προ-λεμφοκύτταρα

Συχνότητα Β-ΧΛΛ κατά ηλικία και φύλο



From SEER database of US National Cancer Institute

Διαγνωστικά Κριτήρια Β-ΧΛΛ κατά National Cancer Institute (NCI)

- Περιφ λεμφοκυττάρωσις $\geq 5000/\text{mm}^3$
- Κλωνικά Β-Λεμφοκύτταρα
CD5+/CD19+/CD23+/CD20^{low}/CD79b^{low}/smlg^{low}
- Μυελική Διήθησις $\geq 30\%$

Συνοδά Κλινικά στοιχεία

Λεμφαδενοπάθεια	50-60% (συνήθως < 2cm)
Σπληνομεγαλία	25-50%
Ηπατομεγαλία	10-20%
Αναιμία	15%
Θρομβοπενία	20%

Σταδιοποίηση B-CLL κατά Rai

Rai staging system

Stage	Modified Rai category	Features	Median survival (yr)
0	<u>Low risk</u>	Lymphocytosis ^a	13+
I	<u>Intermediate risk</u>	Lymphocytosis + enlarged nodes	8
II		Lymphocytosis + enlarged spleen or liver	5
III	<u>High risk</u>	Lymphocytosis + anemia ^b	2
IV		Lymphocytosis + thrombocytopenia ^c	1

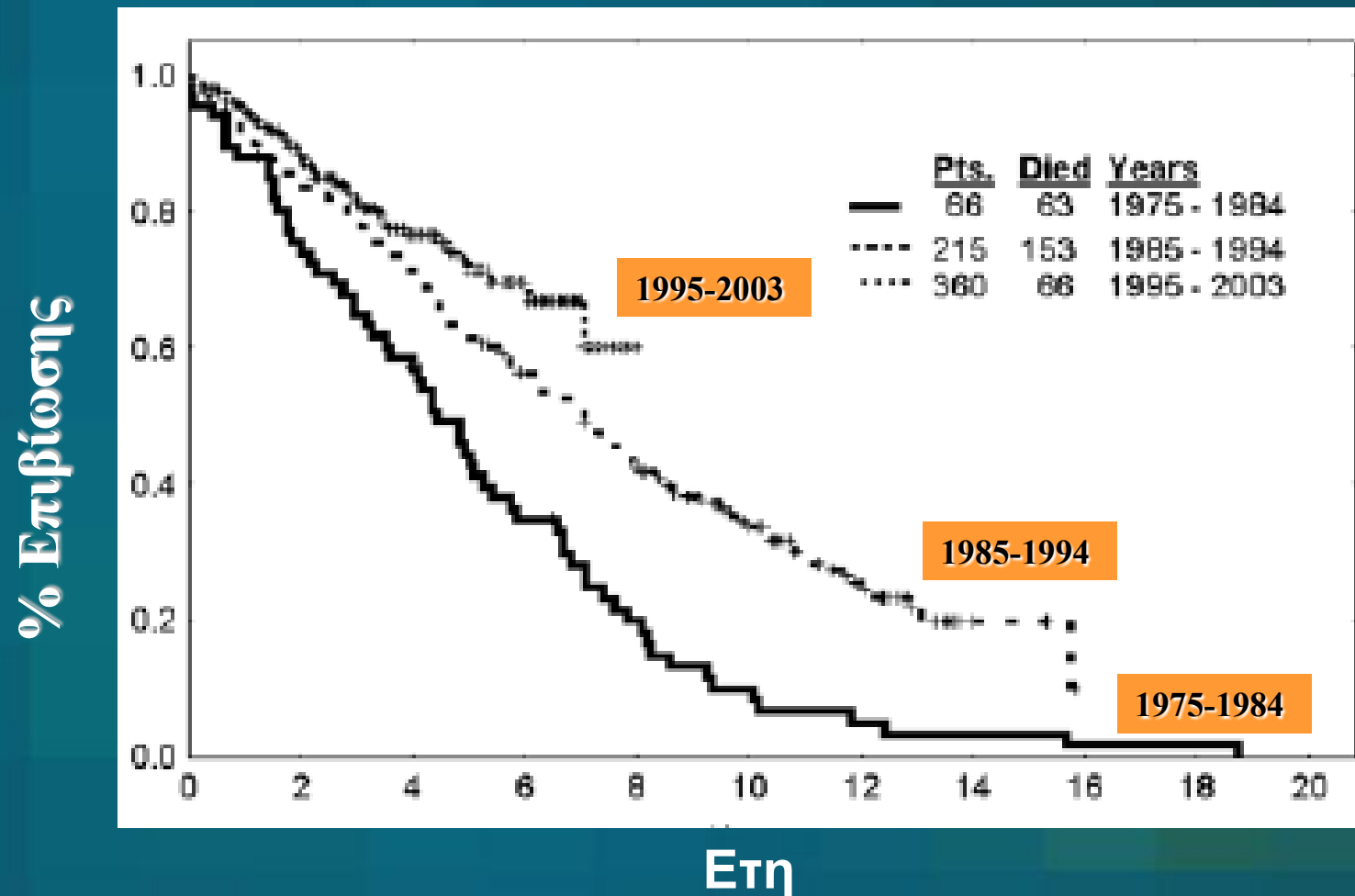
^a Absolute lymphocyte count in blood $\geq 5000/\text{mm}^3$ with flow cytometry findings of predominance of monoclonal B-cells with characteristic features of CLL (CD19+, CD20+, CD5+, CD23+).

^b Hemoglobin < 11 g/dL, with or without anemia or enlargement of lymph nodes, spleen, or liver.

^c Platelets $< 100,000/\text{mm}^3$, with or without anemia or enlargement of lymph nodes, spleen, or liver.

(Rai KR et al. *Blood*; 1975)

Ολική Επιβίωση στην Β-ΧΛΛ σε σχέση με χρόνο έναρξης θεραπείας



Σημαντικές νίκες στην θεραπεία των Λευχαιμιών

