

# Λευχαιμίες

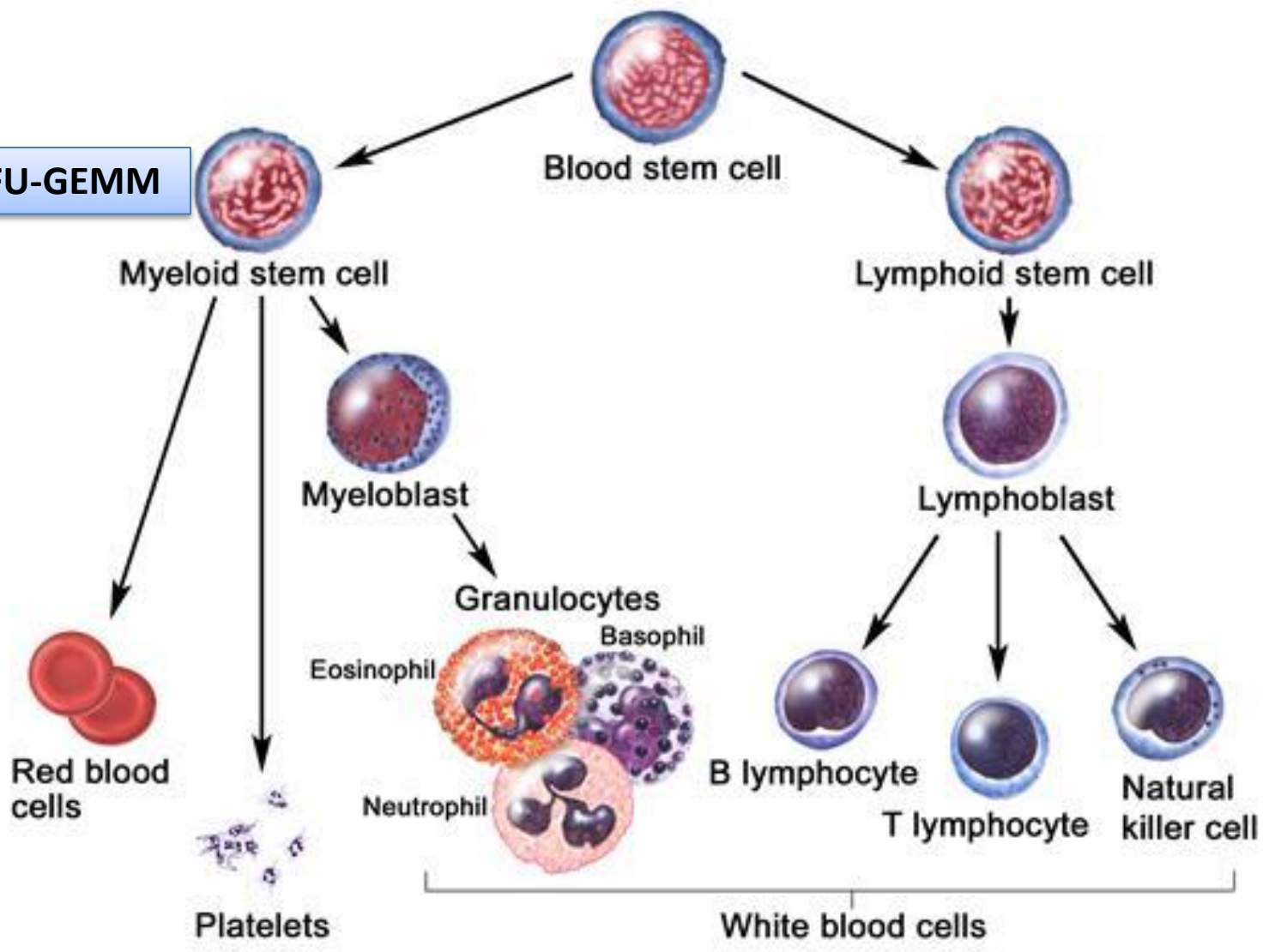
# Λευχαιμίες

Ετερογενής ομάδα νεοπλασματικών διαταραχών των λευκών αιμοσφαιρίων που οφείλονται στην παρουσία κακοήθων κλώνων προερχομένων από το αιμοποιητικό προγονικό κύτταρο, από κύτταρα που δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν ή να ωριμάσουν

Οξείες ή χρόνιες

Μυελογενείς ή λεμφογενείς/λεμφοβλαστικές

CFU-GEMM



## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

- Αποτελούν το 3% περίπου των κακοηθειών (σπάνιες)
- 8-10 περιπτώσεις /100,000 κατοίκους/ έτος (40% ΟΜΛ, 15-20% ΟΛΛ)
- Χωρίς μεγάλες διαφορές ανα γεωγραφική περιοχή
- Μικρότερη συχνότητα στη μαύρη φυλή
- Υπεροχή του ανδρικού φύλου (3:2)
- Η ΟΛΛ είναι νόσος της παιδικής ηλικίας (80% <15 ετών)
- Η ΟΜΛ είναι νόσος των ενηλίκων (διάμεση ηλικία 70 έτη. Η συχνότητα <40 ετών είναι 3.8/100,000 και ανεβαίνει 18/100,00 στις ηλικίες >65 έτη)

# Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

Πρόγνωση: παράγοντες που την καθορίζουν

- Ηλικία
- Αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες /ειδικοί ανοσολογικοί τύποι

# Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

## Πρόγνωση

- ΟΛΛ : 50-70% των παιδιών και 25-45% των ενηλίκων που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση παραμένουν σε ύφεση μετά την 5ετία. Αρχική πλήρη ύφεση επιτυγχάνει το 90% των παιδιών και το 60-80% των ενηλίκων
- ΟΜΛ: 15-30% μεταξύ αυτών που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (65-70%) παραμένουν σε ύφεση μετά την 5ετία
- Η πενταετής επιβίωση αν όλες οι λευχαιμίες μαζί ληφθούν υπόψιν είναι 20% (31% στις ανεπτυγμένες και 15% στις αναπτυσσόμενες χώρες)

## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

Η παθογένεια των νοσημάτων είναι άγνωστη. Υπάρχουν παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί σαν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωσή τους

- Μεγάλη δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας

- Χημικές ουσίες

- α. παράγωγα βενζολίου (επαγγελματική έκθεση, κάπνισμα)

- β. Κυτταροστατικά φάρμακα για συμπαγή νεοπλάσματα (10-15% πιθανότητα t-AML)

- Γενετικοί παράγοντες (μονοωογενείς δίδυμοι, συγγενή σύνδρομα)

- Ογκογόνοι ιοί (HTLV-I, HTLV-II)

## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

Η δευτερογενής λευχαιμία από κυτταροστατικά φάρμακα είναι ΟΜΛ και έχει 2 τύπους:

1. Μετά από αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη, μελφαλάνη) και εμφανίζεται 5-10 χρόνια μετά (-5/-7)
2. Μετά από αναστολείς τοποϊσομεράσης II (ετοποσίδη, δοξορουμπικίνη) και εμφανίζεται 1-5 έτη μετά (11q, t15:17, t8:21)



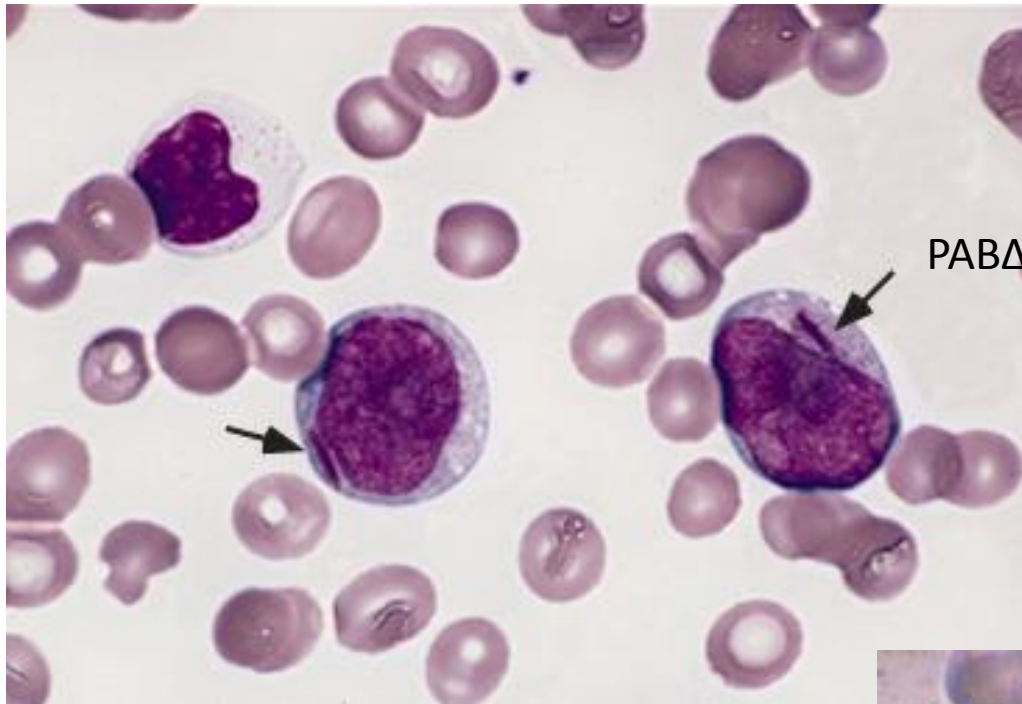
# Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

## Ταξινόμηση

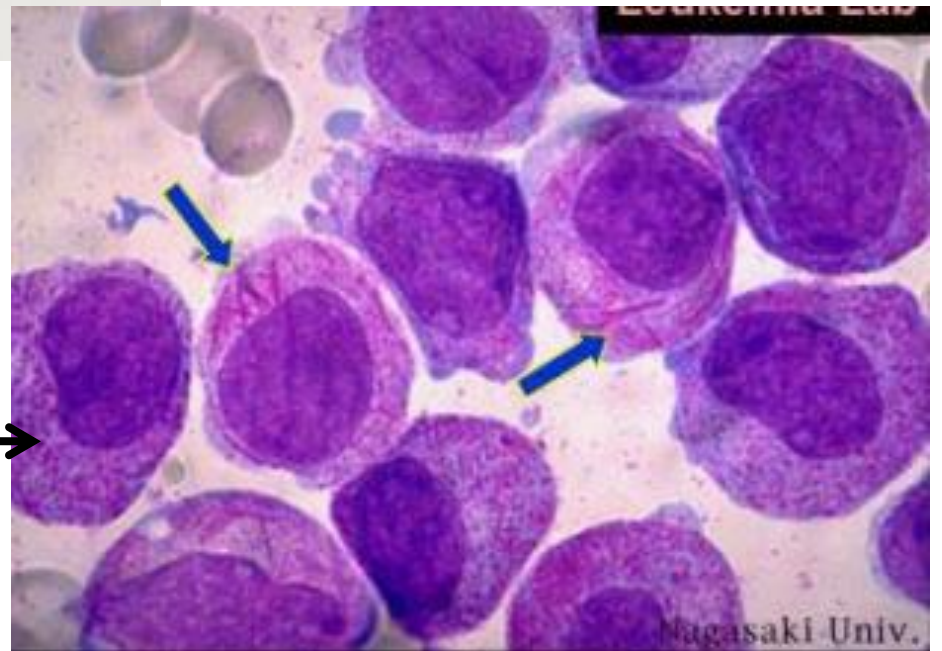
Η ταξινόμηση των λευχαιμιών γίνεται ανάλογα 1) με μορφολογικούς δείκτες, 2) κυτταροχημικές αντιδράσεις και με την πρόοδο της τεχνολογίας 3) με μονοκλωνικά αντισώματα που αναγνωρίζουν το φαινότυπο διαφοροποιήσεως των λευχαιμικών κυττάρων του αίματος και του μυελού των οστών (ανοσοφαινότυπος) και 4) με κυτταρογενετική μελέτη (καρυότυπος) που ανιχνεύει συγκεκριμένες καρυοτυπικές ανωμαλίες που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αλλά και την πρόγνωση της νόσου

# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΜΛ (FAB)

Υποκατηγορία	Μορφολογία	Συχνότητα
<b>M0</b>	ΟΜΛ χωρίς διαφοροποίηση	3%
<b>M1</b>	ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση. Παρουσία λίγων αζουρόφιλων κοκκίων	15-20%
<b>M2</b>	ΟΜΛ με ωρίμανση. Παρουσία ραβδίων Auer	25-30%
<b>M3</b>	ΟΠρομυελοκυτταρική Λ. Προμυελοκύτταρα με έντονη κοκκίωση	5-10%
<b>M3v</b>	ΟΠρομυελοκυτταρική Λ. με μικρά ανώμαλα προμυελοκύτταρα με νεφροειδή πυρήνα και μειωμένη κοκκίωση	
<b>M4</b>	ΟΜυελομονοκυτταρική Λ. Προμονοκύτταρα + Μονοκύτταρα >20%	25-30%
<b>M4Eo</b>	ΟΜυελομονοκυτταρική Λ. με αυξημένα ηωσινόφιλα	
<b>M5</b>	ΟΜονοκυτταρική Λ	2-10%
<b>M5a</b>	ΟΜονοκυτταρική Λ. Αωρες μονοβλάστες >80%	
<b>M5b</b>	ΟΜονοκυτταρική Λ. Ωριμάζουσα με παρουσία μονοκυττάρων-προμονοκυττάρων >20%	
<b>M6</b>	Ερυθρο λευχαιμία Ερυθρά σειρά >50% του μυελού. Βλάστες >30%	3-5%
<b>M7</b>	Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λ. Αδιαφοροποίητες βλάστες, ανώμαλα μεγακαρυοκύτταρα, παθολογικά ΑΜΠ	3-12%



ΡΑΒΔΙΑ ΑΥΕΡ



ΑΖΟΥΡΟΦΙΛΑ  
ΚΟΚΚΙΑ



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΜΛ ΚΑΤΑ WHO

## ΟΜΛ ΜΕ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

P.X.

M3

11q, t (8;21)

## ΟΜΛ ΜΕ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΕΙΡΩΝ

- Μετα από μυελοδυσπλαστικό ή μυελοπερπλαστικό σύνδρομο
- Χωρίς προηγούμενο ΜΔΣ

## ΟΜΛ ΚΑΙ ΜΔΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Σχετιζόμενη με αλκυκιούντες παράγοντες ή ακτινοβολία
- Σχετιζόμενη με αναστολείς τοποϊσομεράσης II
- Άλλοι τύποι

## ΟΜΛ ΜΗ ΤΑΞΙΝΟΜΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ

M0-M7 εκτός από M3

## ΟΜΛ ΜΕ ΜΗ ΣΑΦΗ ΣΕΙΡΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

- Αδιαφοροποίητη Οξεία Λευχαιμία

## ΔΙΓΡΑΜΜΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- Οξεία διφαινοτυπική Λευχαιμία

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΜΛ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ

ΠΡΟΓΝΩΣΗ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
ΚΑΛΗ	T (15;17) Inv (16), t(16;16) T(8;21)
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ	Φυσιολογικός καρυότυπος Ανωμαλίες που δεν ανήκουν στις άλλες κατηγορίες
ΚΑΚΗ	-5/del(5q) -7/del(7q) Inv(3), t(3;3) Σύνθετες ανωμαλίες (>3)

Ο ανοσοφαινότυπος στην ΟΜΛ (CD13, CD33, My8, LeuM3, CD14, CD33 κλπ) συμβάλλει στην διάκριση από την ΟΛΛ (M1 από L2) αλλά δεν έχει σαφή κλινική σημασία

# ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΛΛ

ΥΠΟΤΥΠΟΙ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
<b>Pro B-cell ALL</b>	HLA-DR, TdT, CD19	10%
<b>Common B-cell ALL</b>	HLA-DR, TdT, CD19 + <b>CD10</b>	45%
<b>Pre B-cell ALL</b>	HLA-DR, TdT, CD19 + CD10 + <b>CYTOPLASMIC u-chains</b>	15%
<b>Mature B-cell ALL</b>	Kappa or Lambda, TdT, CD10	5%
<b>T-cell ALL</b>	TdT, CD2, CD3, CD5, CD7, CD8	25%

# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΛΛ (FAB)

Μορφολογικά χαρακτηριστικά	L1	L2	L3 (Burkitt)
Μέγεθος κυττάρου	Μικρά ομοιόμορφα	Μεγάλα ,ποικιλόμορφα	Μεγάλα, ομοιόμορφα
Χρωματίνη πυρήνα	Ομοιογενής	Ετερογενής	Λεπτοχρωματική, ομοιογενής
Σχήμα πυρήνα	Κανονικό	Ακανόνιστο, με εντομές	Κανονικό στρογγυλό ή ωοειδές
Πυρήνια	Μικρό ή μη ορατό	1-3, συχνά μεγάλα	1 μεγάλο ή πολλά μικρά
Ποσότητα πρωτοπλάσματος	Ελάχιστη	Ποικίλη, συνήθως μέτρια	Μέτρια, ή άφθονη
Βασεοφιλία πρωτοπλάσματος	Ελάχιστη	Ποικίλη, συνήθως μέτρια	Πολύ έντονη
Κενοτόπια πρωτοπλάσματος	Σπάνια	Σπάνια	Άφθονα

## ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΛΛ (FAB)

Έχουν περιγραφεί 4 κυτταρογενετικές ταξινομήσεις

1. Ανάλογα με την παρουσία ανωμάτων μεταφάσεων
2. Ανάλογα με τον απόλυτο αριθμό χρωματοσωμάτων
3. Ανάλογα με την παρουσία αντιμεταθέσεων
4. Ταξινόμηση Lund (10 ομάδες)

**Συσχέτιση με την πιθανότητα ύφεσης και επιβίωσης**



## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

Κλινική εικόνα : μη ειδική

Αποτέλεσμα της ανεπαρκούς αιμοποίησης και της διήθησης οργάνων

- Αναιμία : αδυναμία, καταβολή, εύκολη κόπωση (συνηθέστερη)
- Θρομβοπενία : αιμορραγικές εκδηλώσεις (30%)
- Λευκοπενία, ουδετεροπενία : λοιμώξεις (30%)

## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

Κλινική εικόνα :  
διήθηση οργάνων

■ Η ΟΛΛ συνήθως με διήθηση οργάνων.

Λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, διήθηση μηνίγγων (5% σαν αρχική εκδήλωση), όρχεων. Οστικά άλγη

■ Η ΟΜΛ σπάνια διηθεί όργανα. Συνήθως μαλακά μόρια: χλωρώματα ή μυελοβλαστώματα

■ Η ΟπρομυελοκυτταρικήΛ έχει συχνά συνοδό ΔΕΠ και αιμορραγική έντονη διάθεση

■ Η ΟΜυελομονοκυτταρικήΛ και Ομονοκυτταρική Λ έχουν συχνότερα εξωμυελικές διηθήσεις. Χαρακτηριστική η διήθηση και υπερτροφία των ούλων

■ Η Τ-ΟΛΛ στο 20% χαρακτηρίζεται από διόγκωση αδένων του μεσοθωρακίου

■ κακής πρόγνωσης η διήθηση του οφθαλμού



Υπερτροφία ούλων  
(M4,M5)



Χλώρωμα



Λευχαιμίδες

# Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

## Εργαστηριακά ευρήματα

- Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία
- Θρομβοπενία
- Λευκοκυττάρωση (25% >50,000, 50% 5,000-50,000 και 25% <5,000) Παθολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία : διήθηση από βλαστικά κύτταρα 20-100%. Ο ανοσοφαινότυπος και καρυότυπος ολοκληρώνουν την διάγνωση
- Αύξηση ουρικού οξέος
- Αύξηση LDH

# Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

## Διαφορική διάγνωση

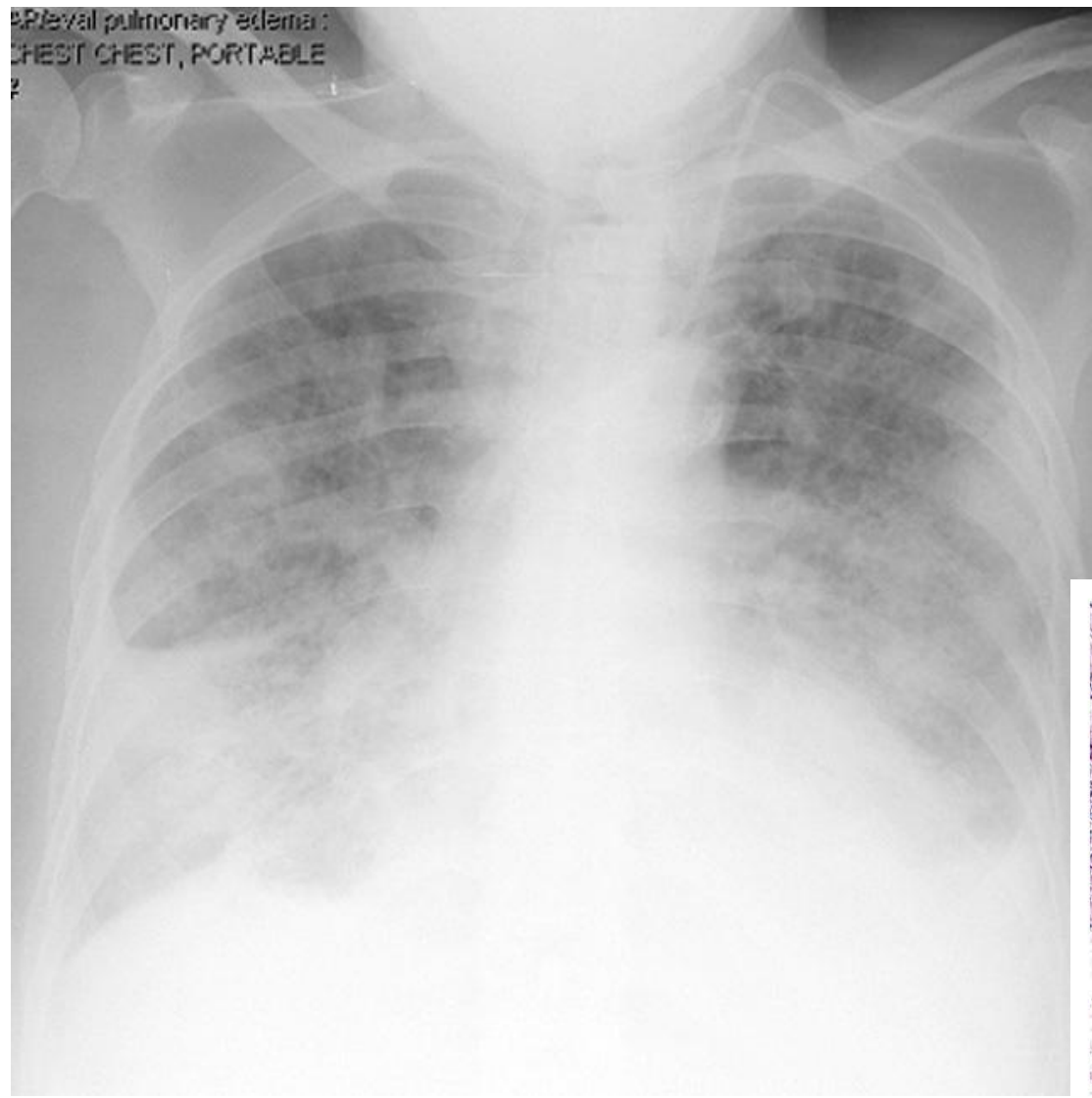
- Διαχωρισμός ΟΜΛ από ΟΛΛ
- Απλαστική αναιμία
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (διήθηση μυελού <20%)
- Διήθηση μυελού από νεοπλασματικά κύτταρα
- Λευχαιμοειδείς αντιδράσεις
- Άτυπα κύτταρα λοιμώδους μονοπυρήνωσης

## Οξείες Λευχαιμίες (ΟΜΛ, ΟΛΛ)

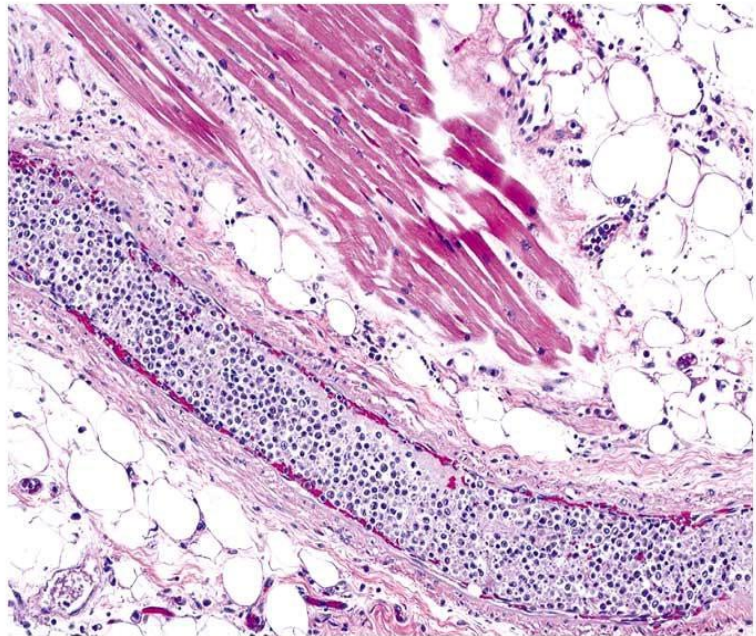
## Σύνδρομο Λευκόστασης

- Συνηθέστερο στις μυελοβλαστικές λευχαιμίες (ΟΜ3, ΟΜ4, ΟΜ5) και στη βλαστική κρίση της ΧΜΛ
- Κίνδυνος αν ο αιθμός των λευκών >100,000 (10-20%)
- Σπάνιο στην ΟΛΛ και ΧΛΛ (λευκά πρέπει >400,000)
- Συμπτώματα 40% ΚΝΣ, 30% πνεύμονες. Δύσπνοια, υποξαιμία, διηθήματα, πυρετός. Θάμβος οράσεως, κεφαλαγία, αστάθεια, σύγχυση, πτώση επιπέδου συνείδησης
- 40% ΔΕΠ
- 10% αυτόματο Tumor Lysis Syndrome (υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση)
- 20-40% θνητότητα την πρώτη εβδομάδα





**Σύνδρομο  
λευκόστασης**



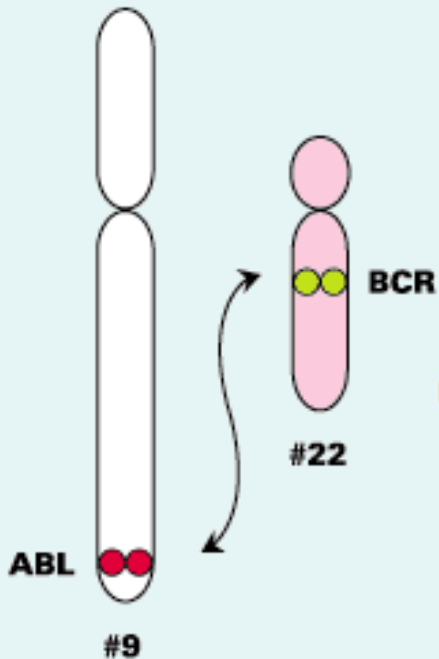
## Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

- Κακοήθης κλωνική διαταραχή του πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου
- Αύξηση στο αίμα των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς και ενίοτε και της ερυθράς και συχνότερα της μεγακροκυτταρικής σειράς
- Μέση ηλικία εμφάνισης τα 53 χρόνια
- Επίπτωση 1,4/100,000 κατοίκους
- Ανεύρεση στο 95% του χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας Ph+ (στοχευμένη θεραπεία)
- διακρίνεται καλοήθης χρονία φάση και ταχέως εξελισσόμενη βλαστική κρίση (70% εκτροπή σε ΟΜΛ και 30% σε ΟΛΛ)
- Θάνατος 3-5 χρόνια από τη βλαστική κρίση

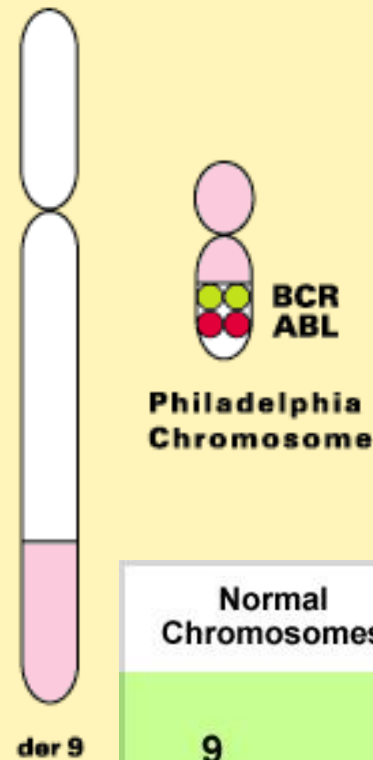


## The Philadelphia Chromosome

Before translocation



After translocation



The Philadelphia chromosome results when a piece of chromosome 9 places with a piece of chromosome #22. The translocation forms a new chromosome #9 (called der 9) and an extra-short chromosome #22, the Philadelphia chromosome that contains the abnormal, fused

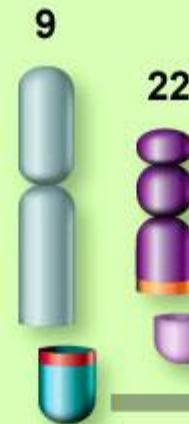
BCR: Break –point  
Cluster  
Region  
ABL : Ableson  
Leukemia  
Virus

BCR/ABL : νέος γόνος

Normal  
Chromosomes



Chromosomes  
Break



Changed  
Chromosomes



## Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

- 40% ασυμπτωματικοί ασθενείς
- Κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους
- Σπληνομεγαλία (50%)
- Λευκοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα με αριστερή στροφή. Συχνά και θρομβοκυττάρωση. Βλάστες <5%
- Ενίοτε αναιμία
- Αλκαλική φωσφατάση λευκών μηδενική ή πολύ χαμηλή
- Φιλαδέλφεια (+) ή PCR για BCR/ABL θετική

## Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμίας (ΧΛΛ)

- Νεόπλασμα Β-κυτταρικής προέλευσης με σχετικά βραδύ ρυθμό πολ/μού
- Η συχνότερη λευχαιμία των ενηλίκων
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης : 65 έτη (μόνο 2% < 40)
- Υπεροχή 2:1 των ανδρών
- Συνήθως διαγιγνώσκεται λόγω ανεύρεσης λεμφοκυττάρωσης σε τυχαία γενική αίματος

## Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ)

- Ασυμπτωματική λεμφαδενοπάθεια (65%)
- Σπληνομεγαλία ± ηπατομεγαλία (25%)
- Γενικά συμπτώματα (σπάνια, ένδειξη ανοσοβλαστικής μετατροπής της νόσου-σ. Richter)
- Δυνητικά συμπτώματα αναιμίας και αιμορραγικής διάθεσης
- Λοιμώξεις λόγω υπογαμμασφαιριναιμίας (8% στην αρχή, μέχρι 65% όσο εξελίσσεται)

### Αναιμία

Διήθηση μυελού  
Καταστολή ερυθροποίησης  
Αυτοάνοση αιμολυτική  
αναιμία (10-20%)

Θρομβοπενία (10-15%  
<100,000)

Διήθηση μυελού  
Αυτοάνοση

Αύξηση LDH , β2  
μικροσφαιρίνης

## Διαγνωστικά κριτήρια Β-Χρόνιας Λεμφογενούς Λευχαιμίας (ΧΛΛ)

- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα (>4000)
- Μορφολογία λεμφοκυττάρων: μικρά και ώριμα
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων (CD5+, CD23, ασθενής έκφραση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης)
- Διήθηση μυελού (>30% στο μυελόγραμμα ή συμβατός τύπος διήθησης στην οστεομυελική βιοψία)

- Στο επίχρισμα περιφερικού αίματος αναφέρεται η παρουσία πυρηνικών σκιών
- Η διήθηση του μυελού μπορεί να έχει 4 τύπους (οζώδη, διάμεσο, μεικτό και διάχυτο)
- Η κυτταρογενετική ανάλυση παρέχει στοιχεία για την πρόγνωση

## Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ)

### Παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης

- Παρουσία μη μεταλλαγμένων γονιδίων της μεταβλητής περιοχής της βαρειάς αλυσού των ανοσοσφαιρινών (VH0
- Έκφραση του ZAP-70
- Ελλείψεις στις περιοχές 11q, 17p
- Διάχυτος τύπος διήθησης του μυελού
- Διπλασιασμός των λεμφοκυττάρων του αίματος σε λιγότερο από ένα χρόνο
- Άτυπη μορφολογία λεμφοκυττάρων
- Αύξηση β2 μικροσφαιρίνης και LDH ορού

# Σταδιοποίηση ΧΛΛ : Κλινική εξέταση και γενική αίματος

Διεθνές Σύστημα Binet	Περιγραφή	Συχνότητα	Διάμεση επιβίωση
A	Λεμφοκυττάρωση και προσβολή 1ή2 ανατομικών περιοχών	65%	>14 έτη
B	Λεμφοκυττάρωση και προσβολή 3-5 ανατομικών περιοχών	20%	7 έτη
C	Λεμφοκυττάρωση και αναιμία (Hb<10) ή/και θρομβοπενία (<100,000)	15%	4-5 έτη

Στάδιο Rai	Περιγραφή	Συχνότητα	Διάμεση επιβίωση
0	Μόνο λεμφοκυττάρωση	30%	>14 έτη
I	Λεμφοκυττάρωση και λεμφαδενοπάθεια	30%	9 έτη
II	Λεμφοκυττάρωση και σπληνομεγαλία ή/και ηπατομεγαλία ανεξαρτήτως λεμφαδενοπάθειας	25%	7 έτη
III	Λεμφοκυττάρωση και αναιμία (Hb<11) ανεξαρτήτως οργανομεγαλίας-λεμφαδενοπάθειας	8%	5 έτη
IV	Λεμφοκυττάρωση και θρομβοπενία (<100,000) ανεξαρτήτως αναιμίας- οργανομεγαλίας-λεμφαδενοπάθειας	8%	3 έτη