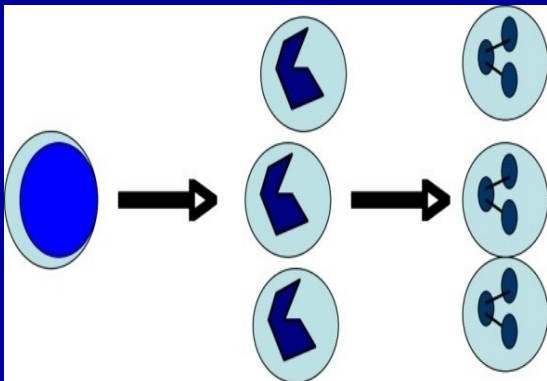


# Οξεία Λευχαιμία (Κατάταξη-Διάγνωση)

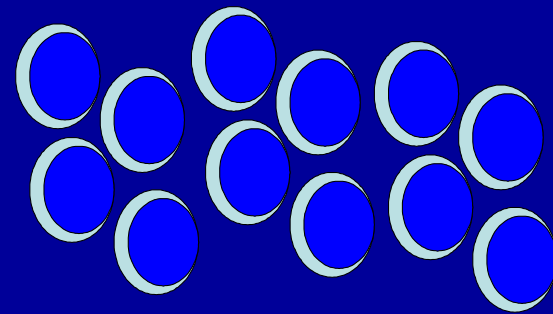
Θεοδώρα Αναστασίου-Γρενζελιά  
Αιματολογικό Εργαστήριο  
Νοσ. Παιδων Π. και Α. Κυριακού

# Ορισμός ΟΛ

- Η ΟΛ αποτελεί κλωνική διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Υπερπλασία άωρων κυττάρων (βλαστών)
- Αναστολή ωρίμανσης

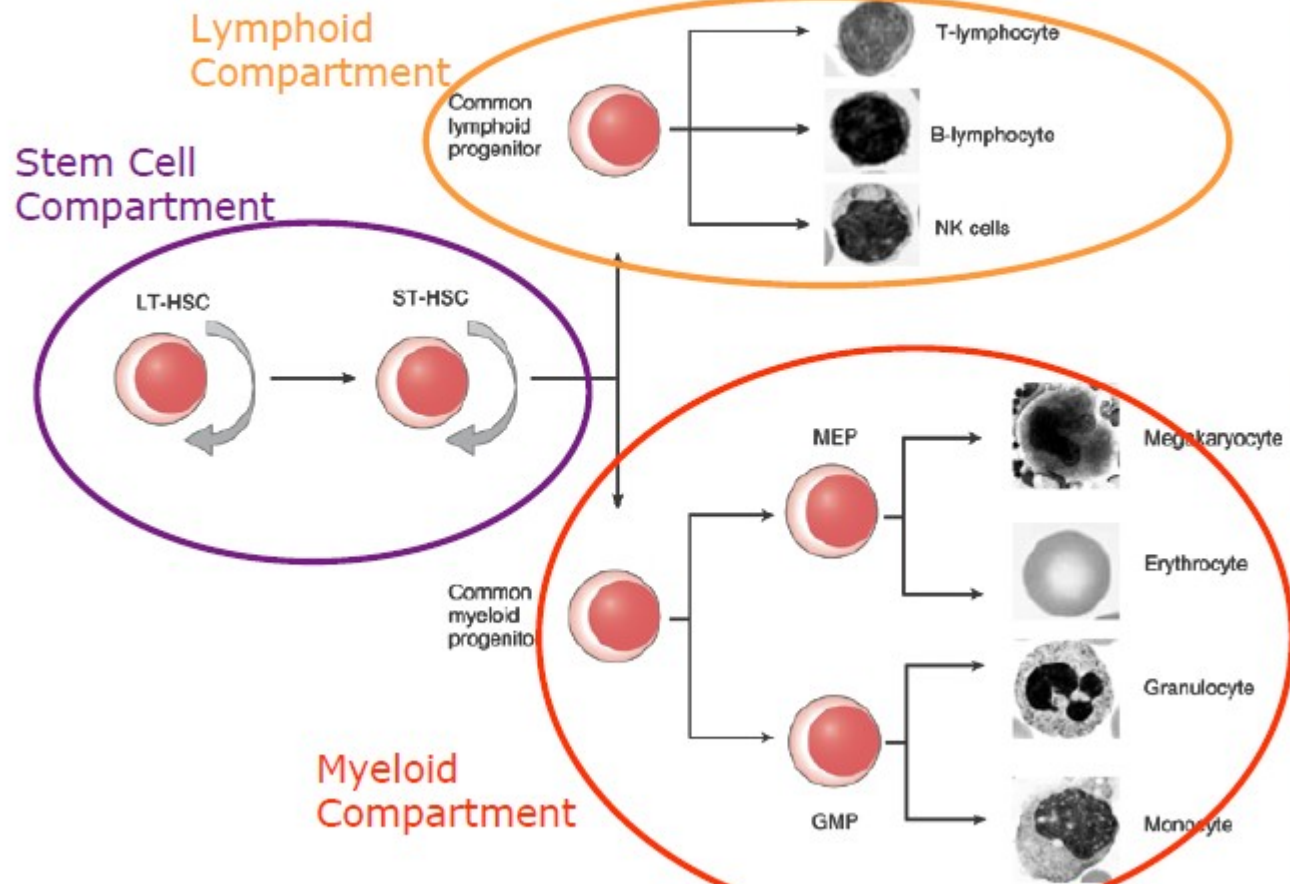


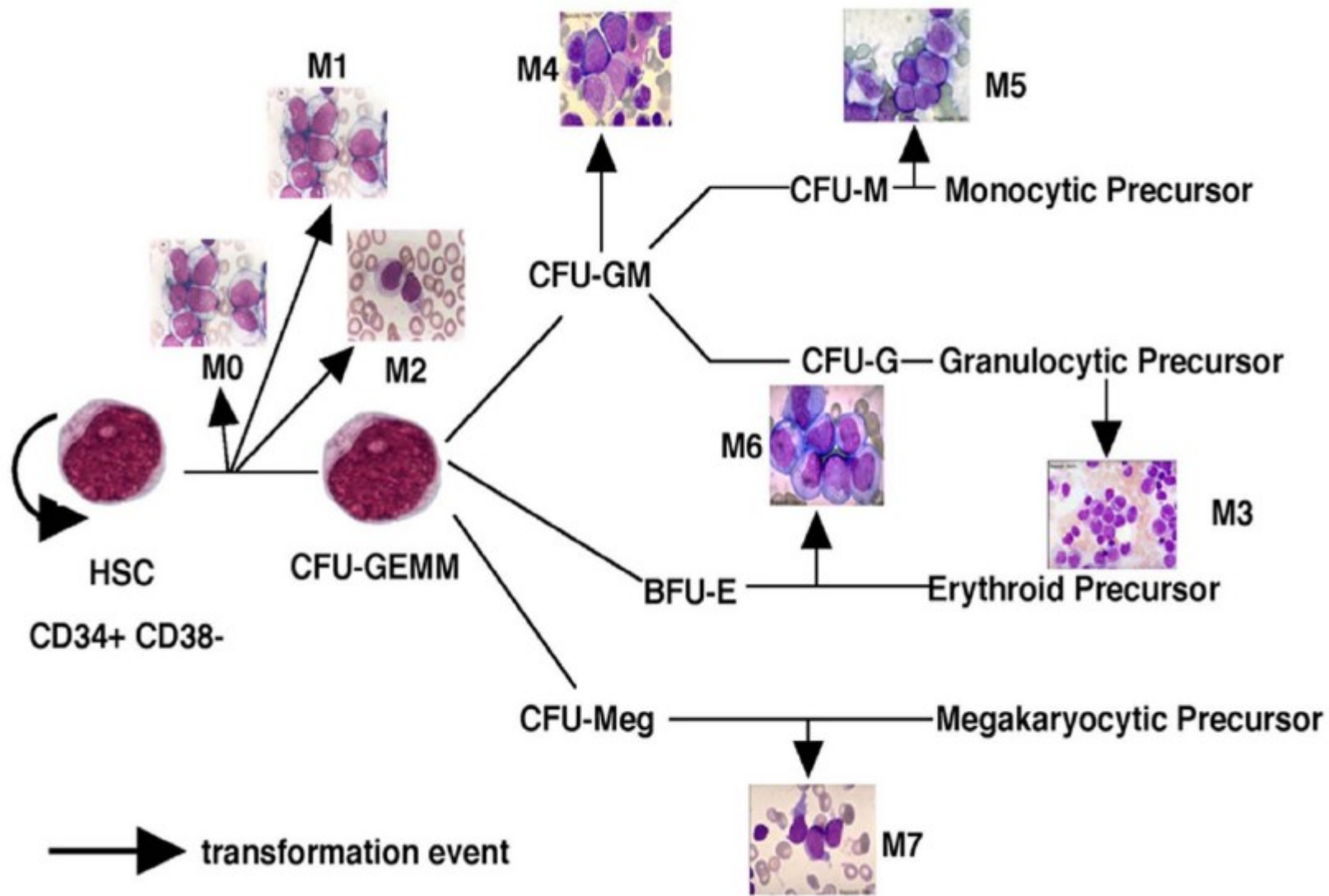
Φυσιολογική αιμοποίηση



Οξεία λευχαιμία

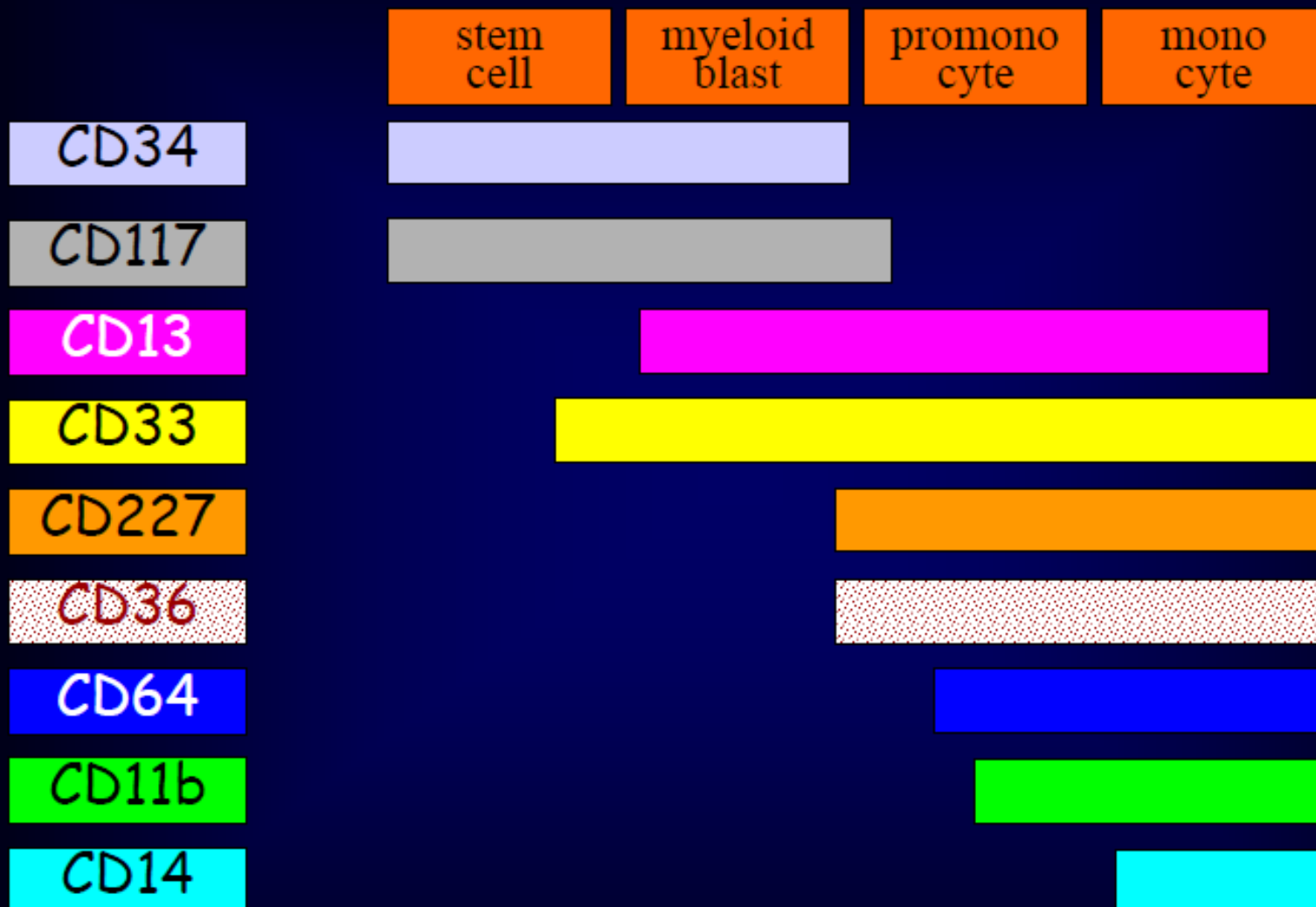
# Hematopoiesis Scheme







# Απλοποιημένο Σχήμα Διαφοροποίησης της Μονοκυτταρικής Σειράς

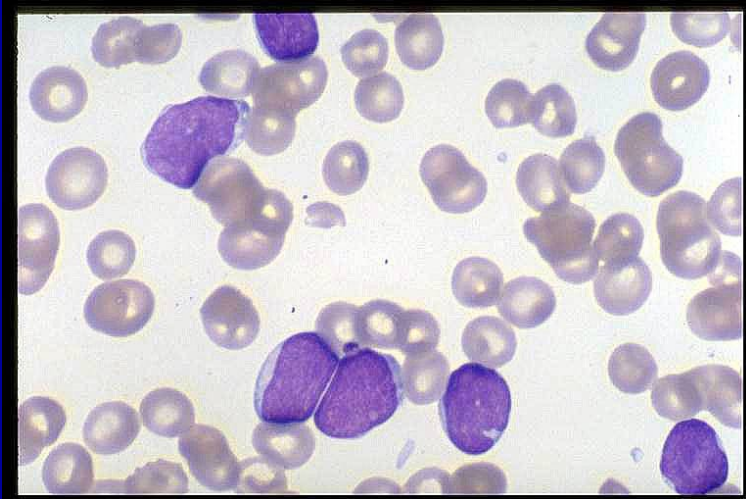


# Διάγνωση της ΟΛ

- **Αύξηση βλαστών**
  - >20% βλάστες στο μυελό ή το περιφερικό αίμα
- **Κυτταρική προέλευση**
  - Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ)
  - Οξεία Λεμφική Λευχαιμία (ΟΛΛ)
- **Κατάταξη**
  - FAB
  - WHO (2001, 2008)
  - Ανοσολογική (EGIL)
- **Διαγνωστικά μέσα**
  - Μορφολογία
  - Κυτταροχημεία
  - Ανοσοφαινότυπος/κυτταρομετρία
  - Γενετική

# Μορφολογία >20% βλάστες

ΟΜΛ



ΟΛΛ



- Μεγαλύτερες σε μέγεθος
- Ελαφρά περισσότερο πρωτόπλασμα
- Ραβδία Auer
- Μεγαλύτεροι πιο αραιοχρωματικοί πυρήνες με εμφανές πυρήνιο

- Μικρότερες σε μέγεθος
- Λιγότερο πρωτόπλασμα, χωρίς κοκκία
- Μικρότεροι λιγότερο αραιοχρωματικοί πυρήνες χωρίς πολύ εμφανές πυρήνιο



# Ιστοχημικές Χρώσεις στη Διάγνωση της ΟΛ (προτεινόμενες κατά FAB)

- Μυελοϋπεροξειδάση (MPO)
- Sudan Black (SBB)
- Χλωροξεική Εστεράση (CAE)
- α-ναφθυλ-οξεική Εστεράση (ANAE)
- Ναφθολ AS-D οξεική Εστεράση (NASDA)
- β-ναφθυλ-βουτυρική Εστεράση (NBE)
- Όξινη Φωσφατάση (AcP)
- Periodic-acid Schiff (PAS)

# Ειδικότητα Έκφρασης των Ιστοχημικών Χρώσεων στη Διάγνωση ΟΛ

Χρώση	Έκφραση
<b>MPO</b>	Μυελική σειρά. Η κοκκιώδης σειρά εμφανίζει ισχυρότερη έκφραση από τη μονοκυτταρική
<b>SBB</b>	Μυελική σειρά. Η κοκκιώδης σειρά εμφανίζει ισχυρότερη έκφραση από τη μονοκυτταρική
<b>CAE</b>	Μυελική σειρά. Λιγότερο ευαίσθητη από MPO και SBB
<b>ANAE</b>	Θετική στη μονοκυτταρική σειρά, ασθενής στη κοκκιώδη. Επίσης θετική σε μεγακαρυοκύτταρα και αιμοπετάλια
<b>NBE</b>	Θετική στη μονοκυτταρική, ασθενής στην κοκκιώδη
<b>NASDA</b>	Έντονη αντίδραση που αναστέλλεται από φθοριούχα σε μονοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα. Ασθενής, ανθεκτική στα φθοριούχα, στην κοκκιώδη
<b>PAS</b>	Έντονα πολυμορφοπύρρηνα, μεγακαρυοκύτταρα, αιμοπετάλια. Ασθενής στα μονοκύτταρα. Αδρά κοκκία ή συρρέοντα στην ΟΛΛ. Θετική στους ερυθροβλάστες της ερυθρολευχαιμίας.

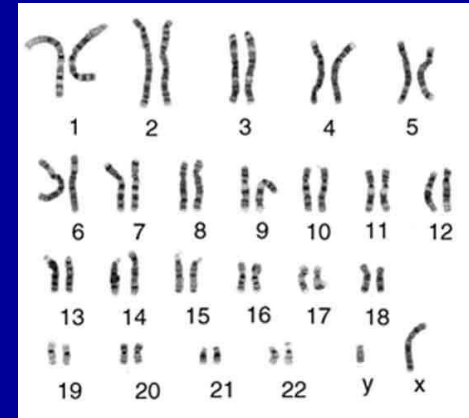
# Διαγνωστικοί Δείκτες αιμοποιητικής σειράς προέλευσης της ΟΛ

- Μυελογενής
- MPO ή
- Μονοκυτταρική διαφοροποίηση ( $\geq 2$  από NSE, CD11c, CD14, CD64, Lys)
- T-ΟΛΛ: CD3, κυτταροπλασματικό ή επιφανείας
- B-ΟΛΛ:
- Ισχυρή έκφραση CD19 και  $\geq 1$  από τα cCD79a, cCD22, CD10, ή
- Ασθενής έκφραση CD19 και ισχυρή έκφραση  $\geq 2$  από τα CD79a, cCD22, CD10

# ΓΕΝΕΤΙΚΗ

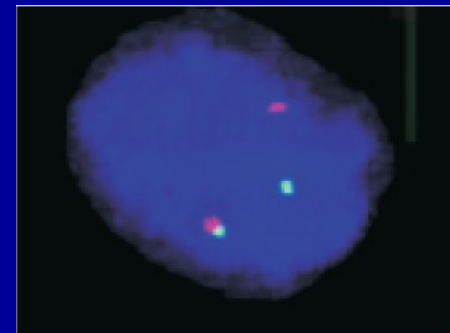
- **Καρυότυπος**

- Απαιτεί πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα
- Αναλύει μεταφάσεις
- Επιτρέπει την ανίχνευση αριθμητικών και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών



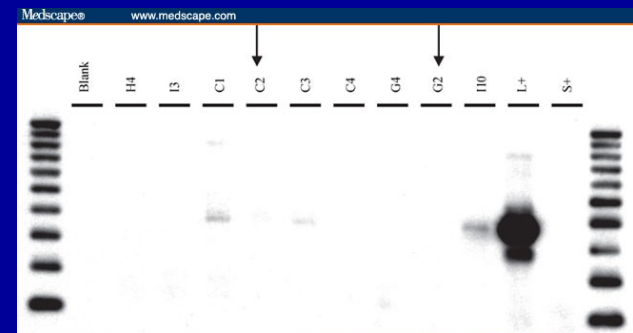
- **FISH—Φθορίζων in situ υβριδισμός**

- Ανίχνευση της αναζητούμενης ανωμαλίας (αριθμητικής ή δομικής) με τη χρήση ειδικών ανιχνευτών
- Ταχύτερος από καρυότυπο
- Πρέπει να είναι γνωστός ο στόχος



- **Μοριακές μέθοδοι**

- Ταχεία
- Πρέπει να είναι γνωστός ο στόχος



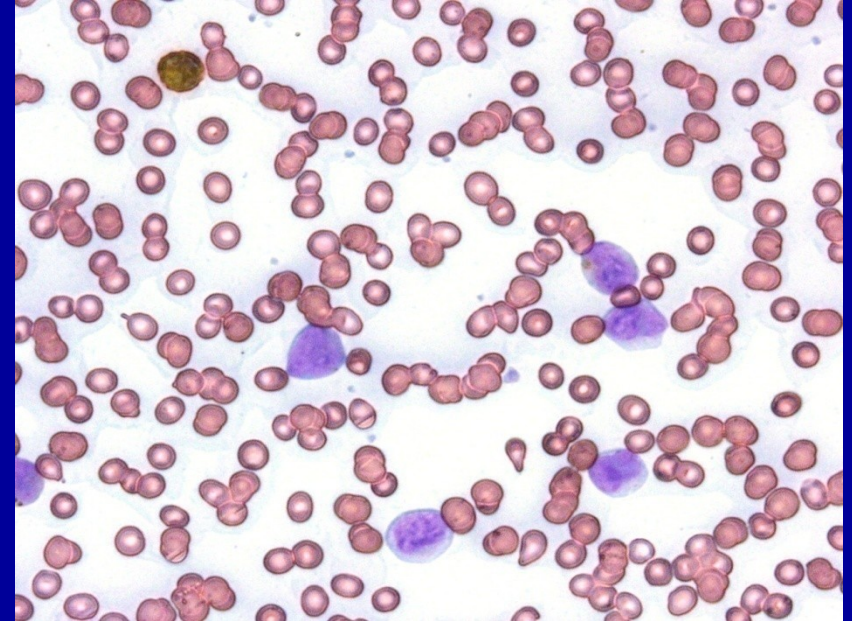
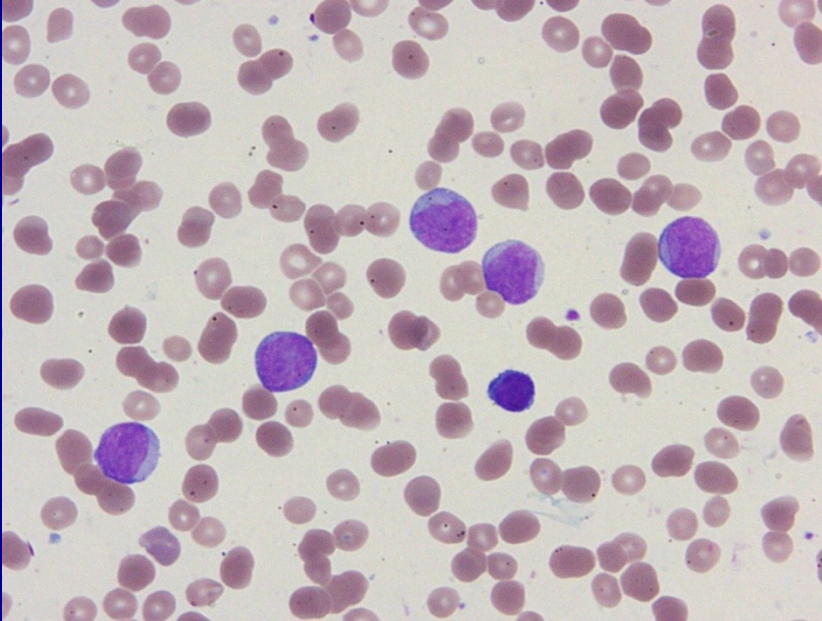
# Κατάταξη της ΟΜΛ κατά FAB

- Εισαγωγή το 1976 (αναθεώρηση το 1985)
- Στηρίζεται κυρίως σε μορφολογία και κυτταροχημεία
- Ορίζεται με την παρουσία βλαστών  $\geq 30\%$  των εμπυρήνων κυττάρων στο μυελό και/ή το αίμα
- Χαμηλής προγνωστικής αξίας

# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-Μ0

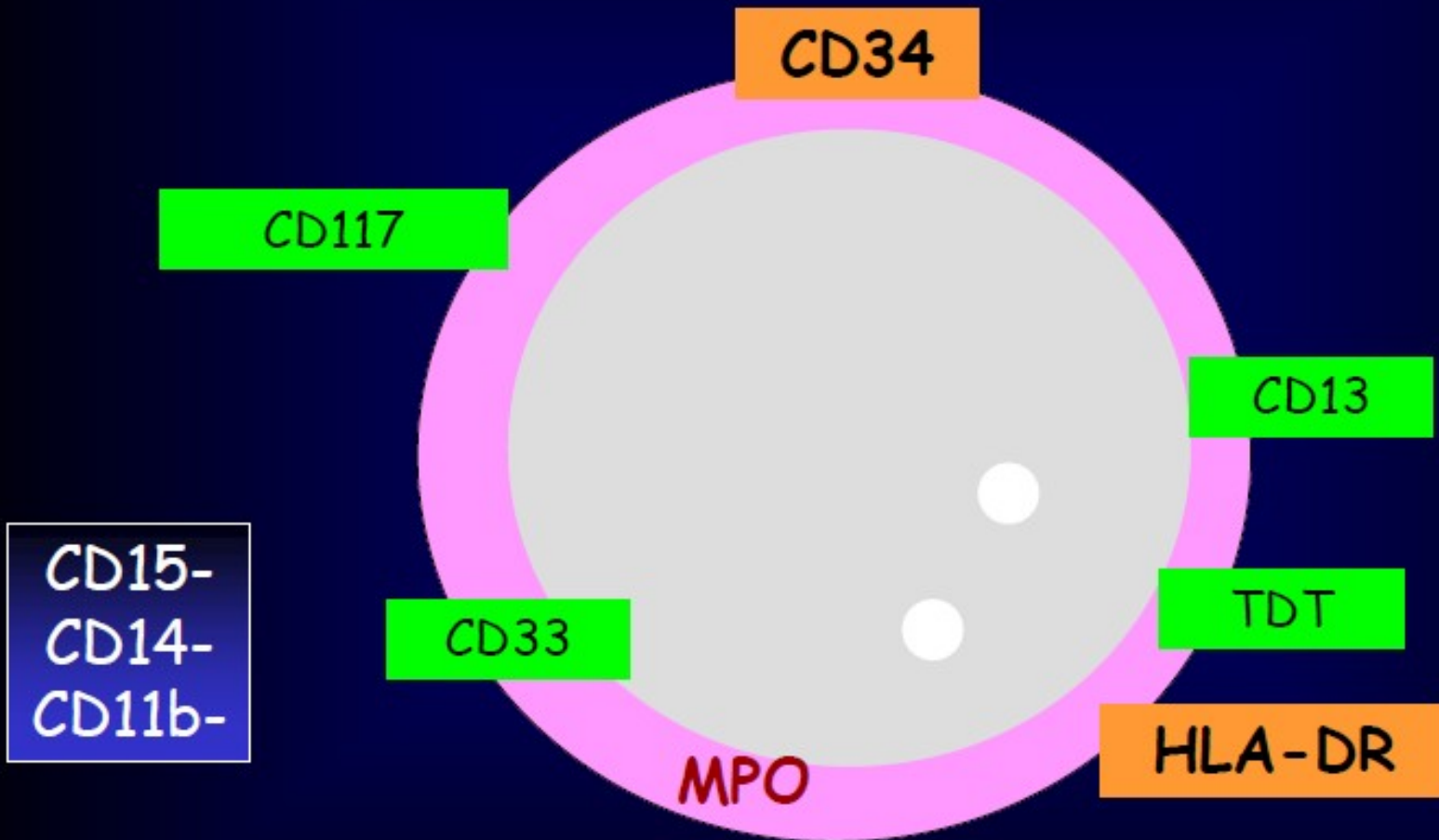
- < 3% των βλαστών θετικές για MPO και Sudan Black στο φωτομικροσκόπιο
- Η μυελική προέλευση των βλαστών επιβεβαιώνεται με ανοσολογικούς δείκτες ή υπομικροσκοπική κυτταροχημεία

# ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση (M0)



**Ανοσοφαινότυπος: CD38, CD34, HLA-DR, CD33 (CD 13, TdT)  
CD7 στο 40%**

# MO AML

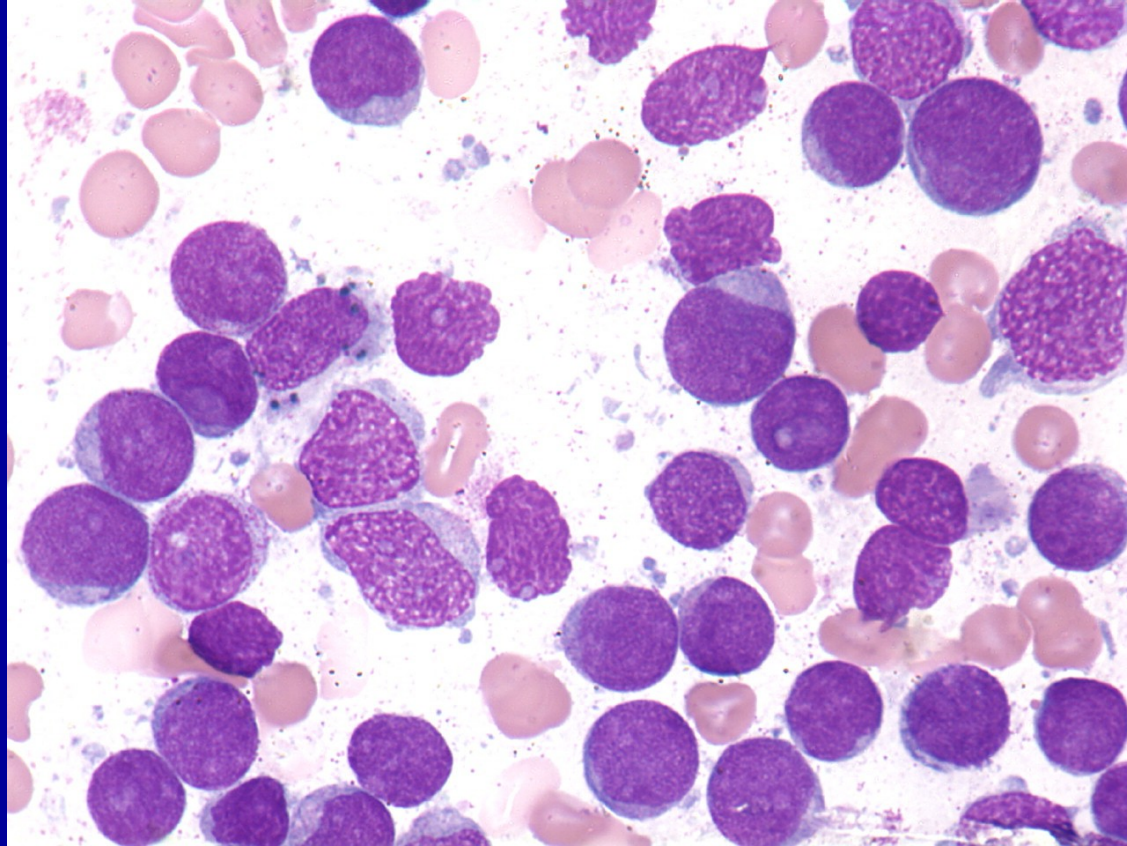




# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-Μ1

- Βλάστες  $\geq 90\%$  των κυττάρων του μυελού, εξαιρουμένης της ερυθράς σειράς
- $\geq 3\%$  των βλαστών θετικές για MPO και SBB
- Τα ωριμάζοντα στοιχεία της μονοκυτταρικής σειράς, από προμονοκύτταρα έως μονοκύτταρα,  $\leq 10\%$
- Στο μυελό, τα ωριμάζοντα στοιχεία της κοκκιώδους σειράς (προμυελοκύτταρα έως ουδετερόφιλα)  $\leq 10\%$

## ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση (M1)

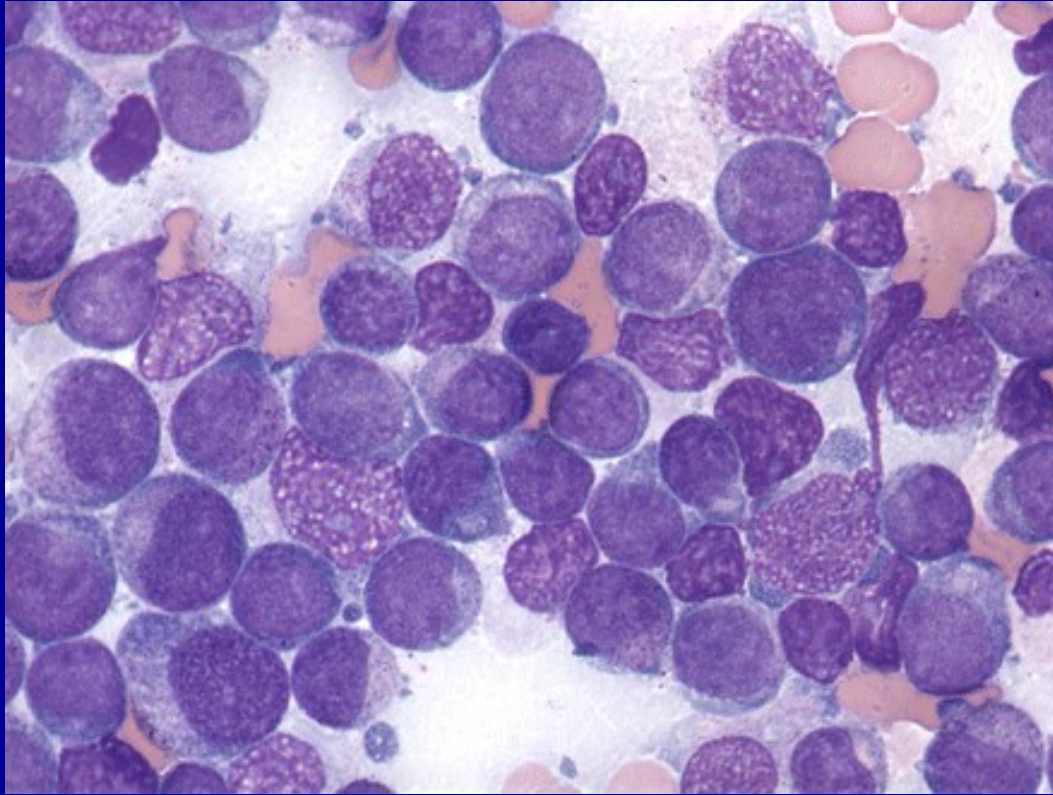


**Ανοσοφαινότυπος: CD 13, CD 33, CD117, CDw65, HLA-DR, MPO  
(CD 11c, CD 14, CD 15)**

# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-M2

- Βλάστες 30-89% των κυττάρων του μυελού
- Στο μυελό, τα ωριμάζοντα στοιχεία της κοκκιώδους σειράς (προμυελοκύτταρα έως ουδετερόφιλα) > 10%
- Τα ωριμάζοντα στοιχεία της μονοκυτταρικής σειράς, από προμονοκύτταρα έως μονοκύτταρα, < 20% , ενώ δεν πληρούνται τα κριτήρια της M4

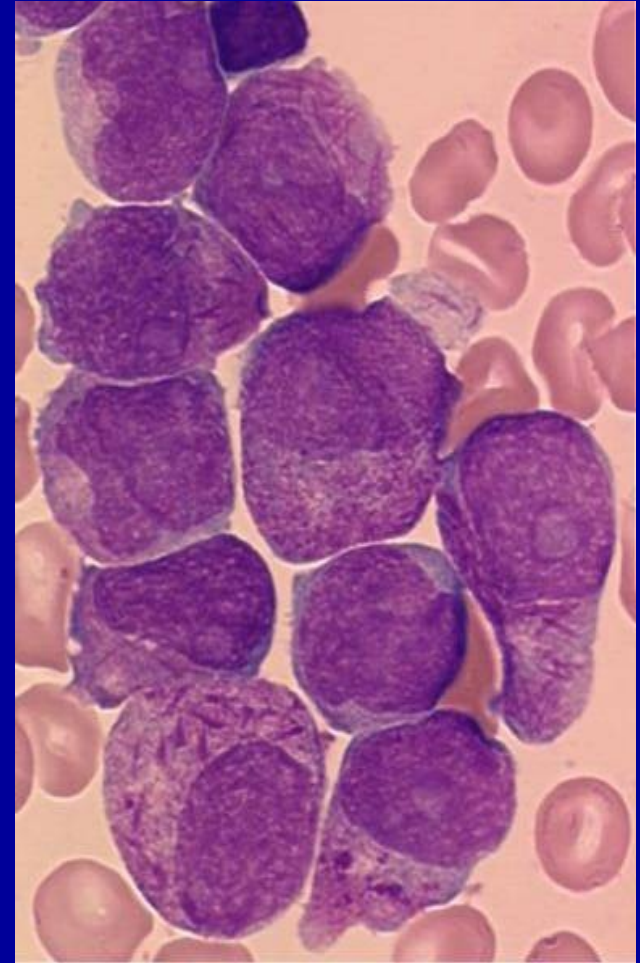
## ΟΜΛ με ωρίμανση (M2)



**Ανοσοφαινότυπος: CD13, CD15, CD33, CDw65, MPO, CD11b  
(HLA-DR, CD34, CD117)**

# Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (M3)

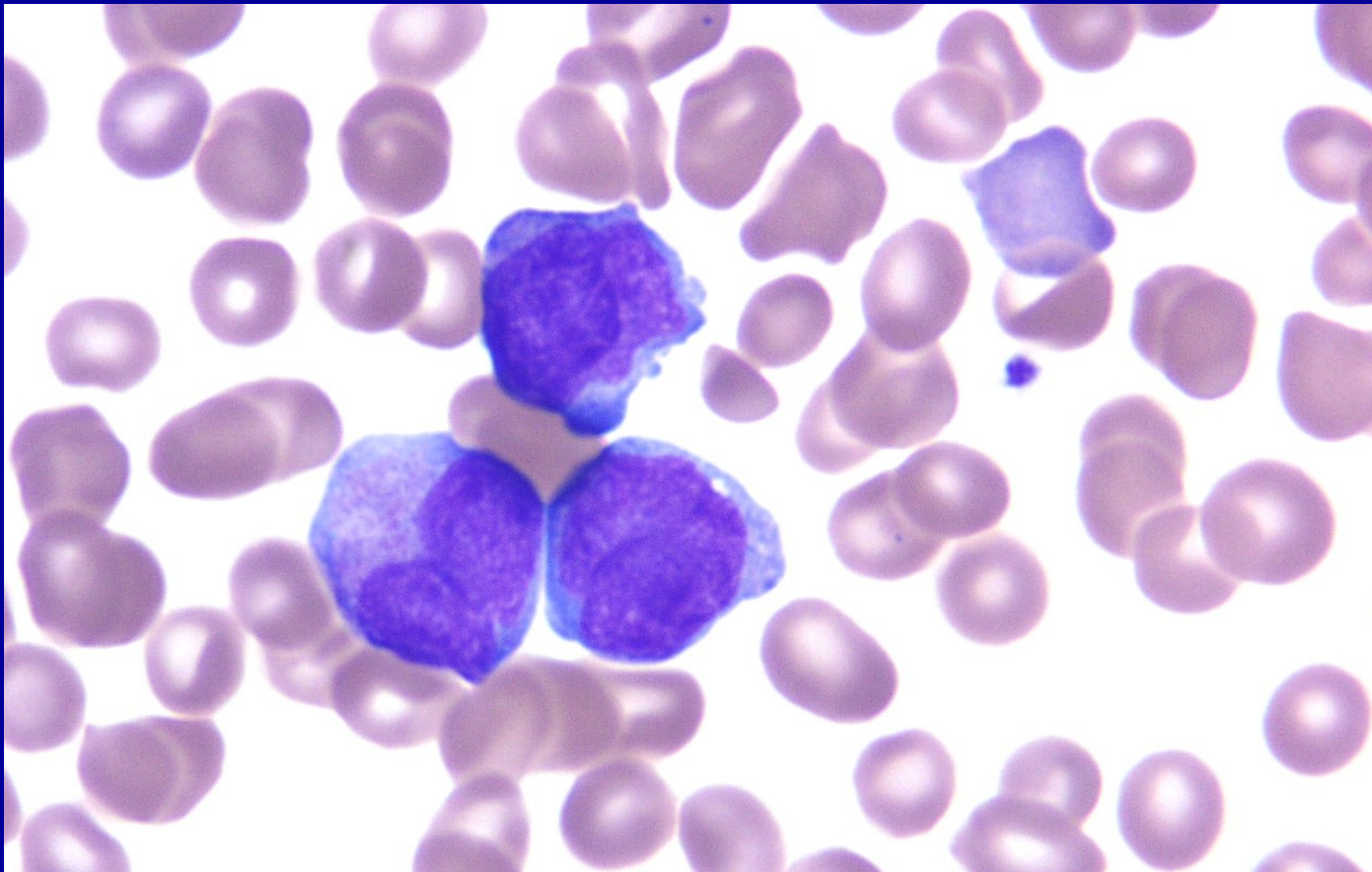
- Αναστολή ωρίμανσης στο στάδιο του προμυελοκυττάρου
- >30% προμυελοκύτταρα και βλάστες
- Κλινικά: Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Ανοσοφαινότυπος: MPO, CD33, CD13, CD117: (+), HLA-DR, CD34, CD18, CD11a, CD11b(-)
- Γενετική: t(15;17)(PML-RARa)
- Θεραπεία: ATRA





**M3**

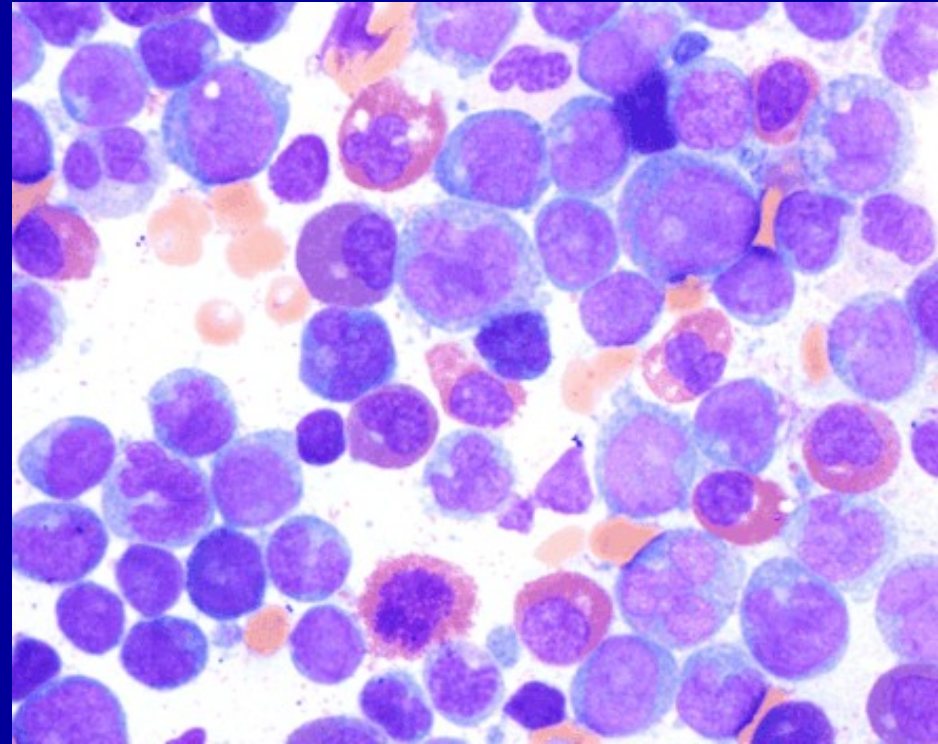
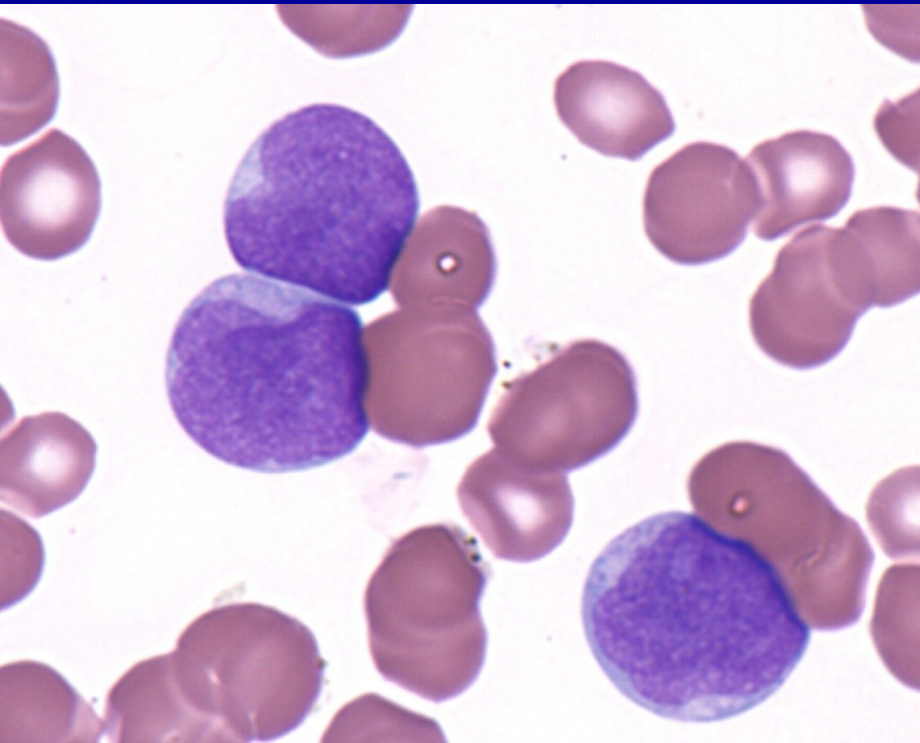
**Μικροκοκκιώδης Παραλλαγή (M3 variant)**



# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-Μ4

- Στο μυελό, τα ωριμάζοντα στοιχεία της κοκκιώδους σειράς (προμυελοκύτταρα έως ουδετερόφιλα)  $\geq 20\%$
- Σημαντικό μονοκυτταρικό στοιχείο που φαίνεται σα:
  1. Μονοκυτταρικό στοιχείο (μονοβλάστες έως μονοκύτταρα) στο μυελό  $\geq 20\%$  , και στο αίμα  $\geq 5 \times 10^9/L$ , ή
  2. Μυελός όπως στην Μ2 αλλά το μονοκυτταρικό στοιχείο στο αίμα  $\geq 5 \times 10^9/L$

# Οξεία Μυελοκυτταρική Λευχαιμία (M4)



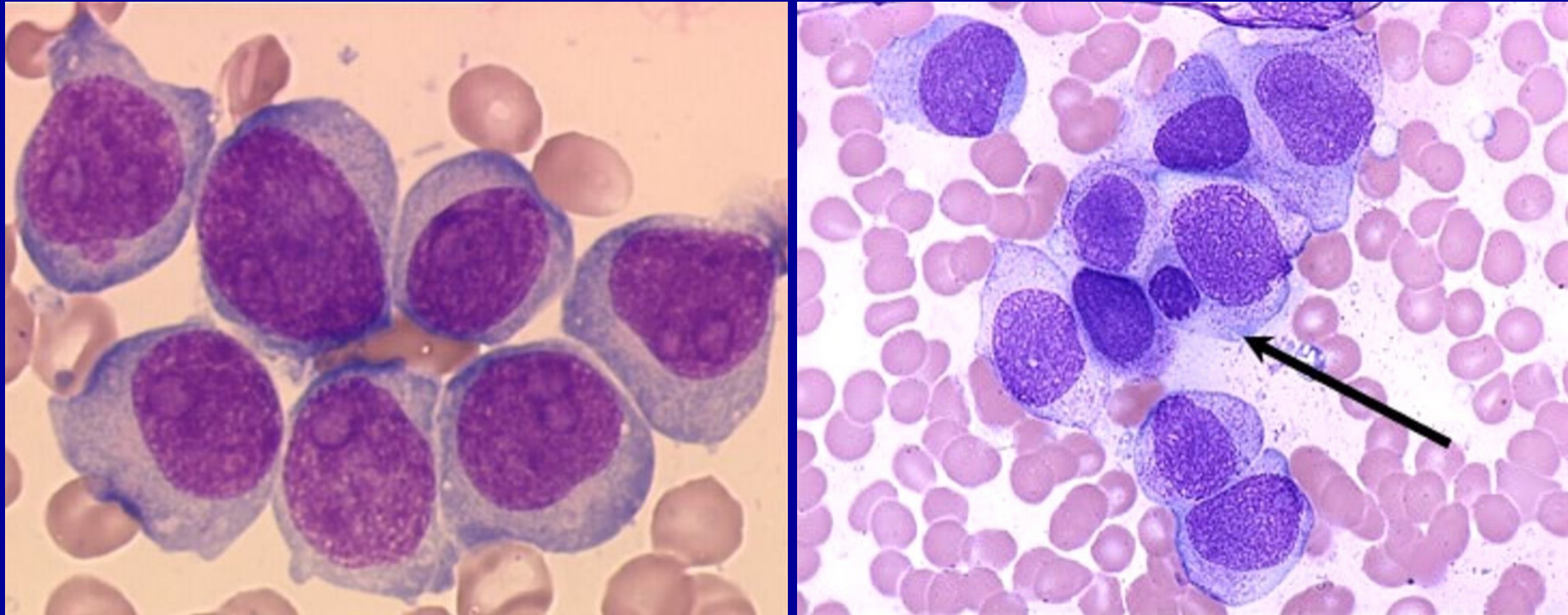
**Ανοσοφαινότυπος: CD 11c, CD13, CD14, CD 33, CD 34,  
CD 36, CDw65, HLA-DR, MPO**



# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-Μ5

- Μονοκυτταρικό στοιχείο  $\geq 80\%$  των κυττάρων του μυελού
- Οξεία Μονοβλαστική Λευχαιμία (M5a)  
Μονοβλάστες  $\geq 80\%$  του μονοκυτταρικού στοιχείου του μυελού
- Οξεία Μονοκυτταρική Λευχαιμία (M5b)  
Μονοβλάστες  $< 80\%$  του μονοκυτταρικού στοιχείου του μυελού

# Οξεία Μονοβλαστική (M5a)/ Οξεία Μονοκυτταρική Λευχαιμία (M5b)



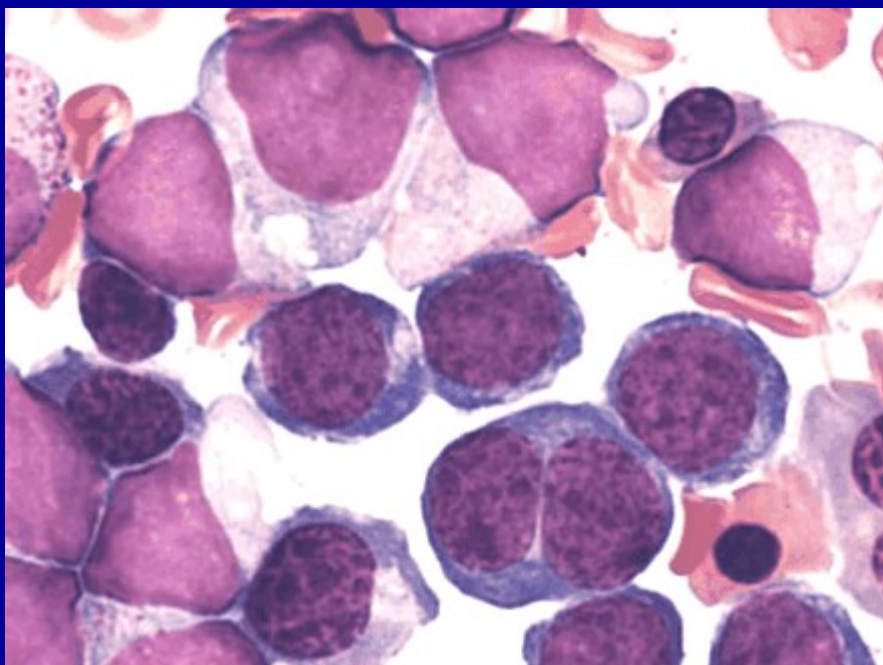
**Ανοσοφαινότυπος: CD33 > CD13, CD15, CD 11c, CD 36,  
CDw65,CD14, HLA-DR,(CD4),CD64,CD68  
και λυσοζύμη**

# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-Μ6

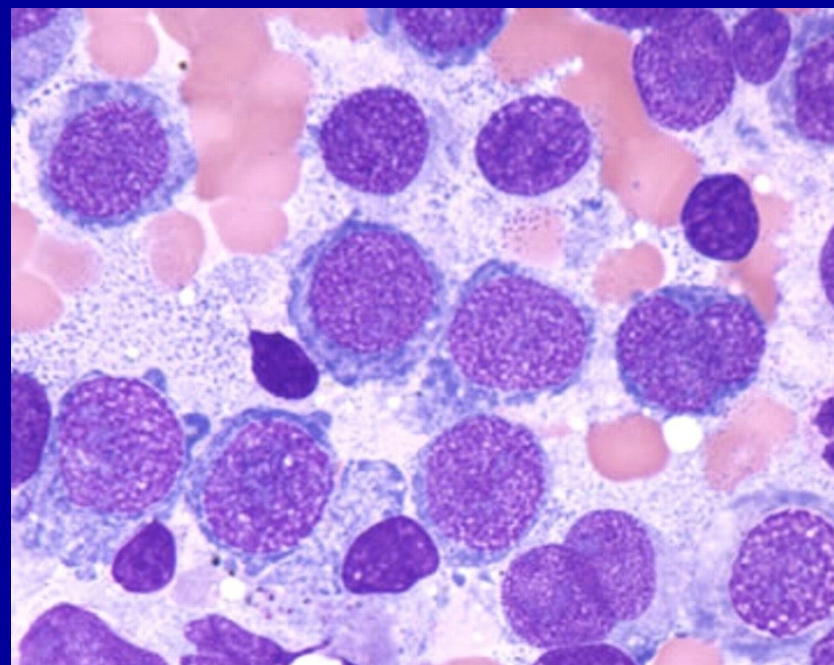
- Οι ερυθροβλάστες  $\geq 50\%$  των εμπυρήνων κυττάρων του μυελού
- Βλάστες  $\geq 30\%$  των κυττάρων του μυελού μη ερυθροκυτταρικής προέλευσης

# Οξεία Ερυθρολευχαιμία (M6)

Ερυθρολευχαιμία  
(Ερυθρά/Μυελική)



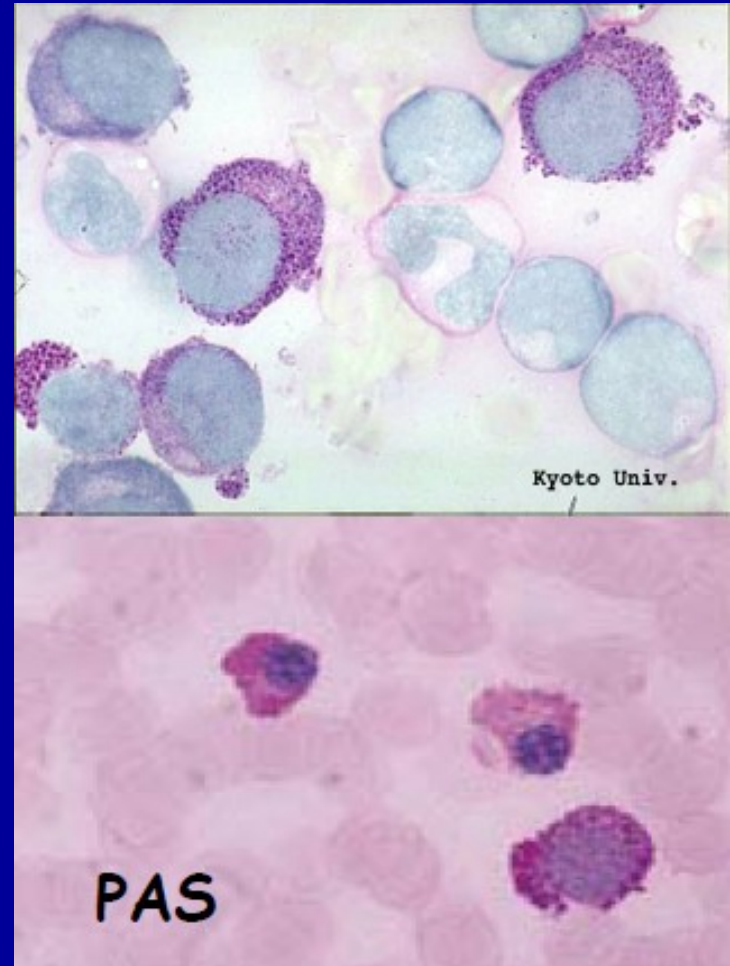
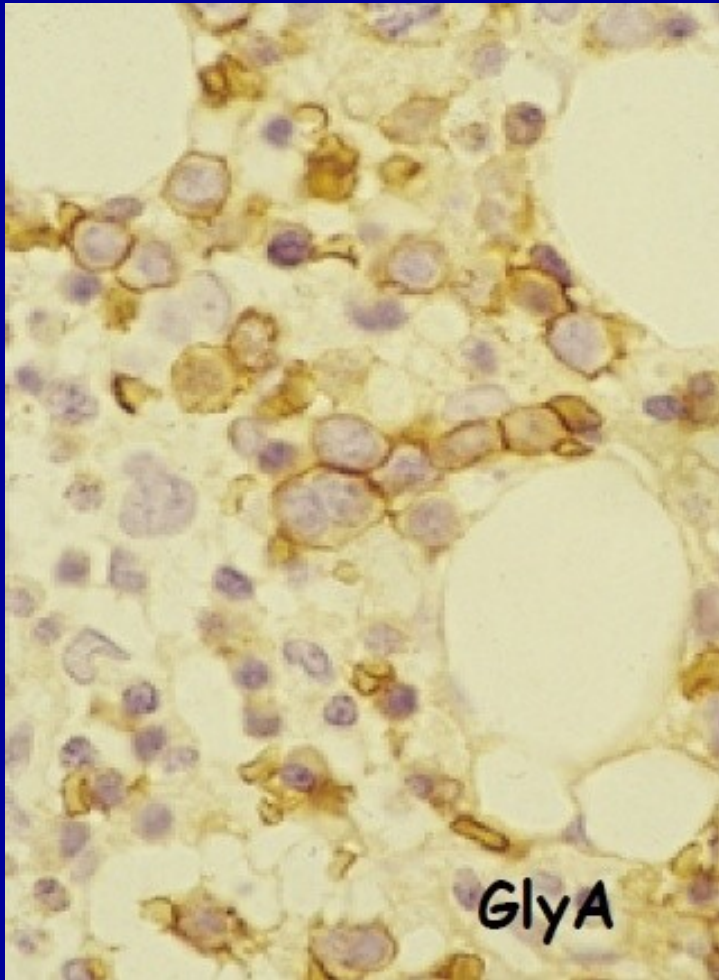
Αμιγής Ερυθροκυτταρική  
Λευχαιμία



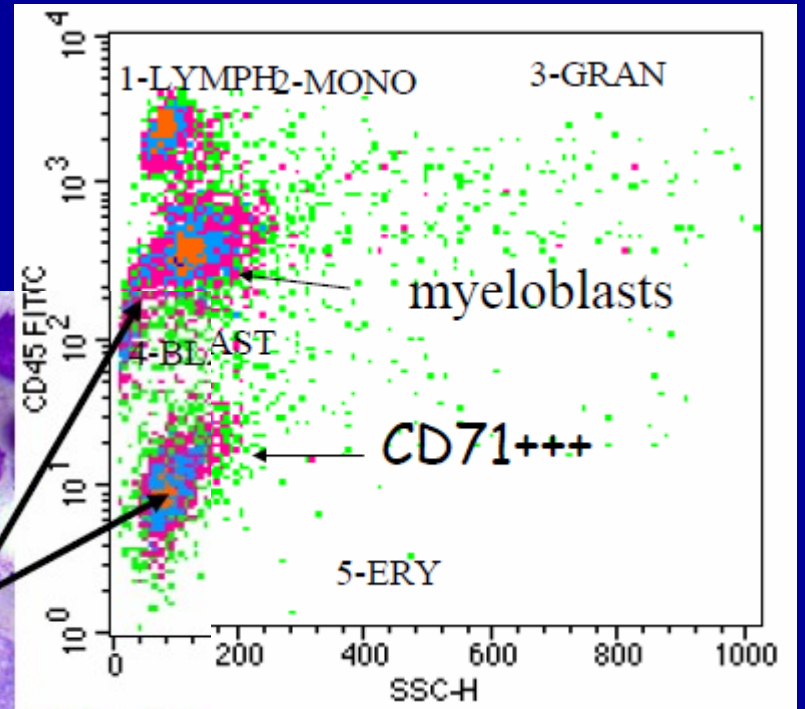
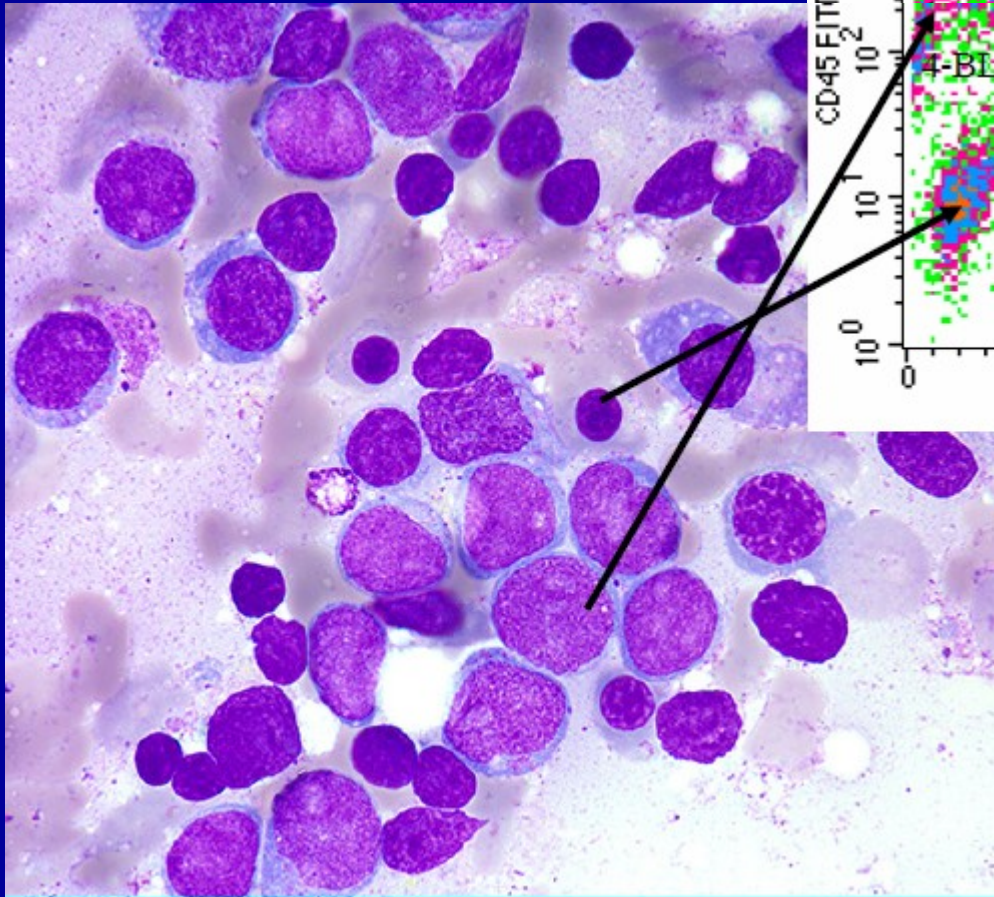
Ανοσοφαινότυπος: CD 36, H antigen(CD 235 a), glycophorin A, MPO-,HLA-DR-,CD34-



# Οξεία Ερυθρολευχαιμία (M6)



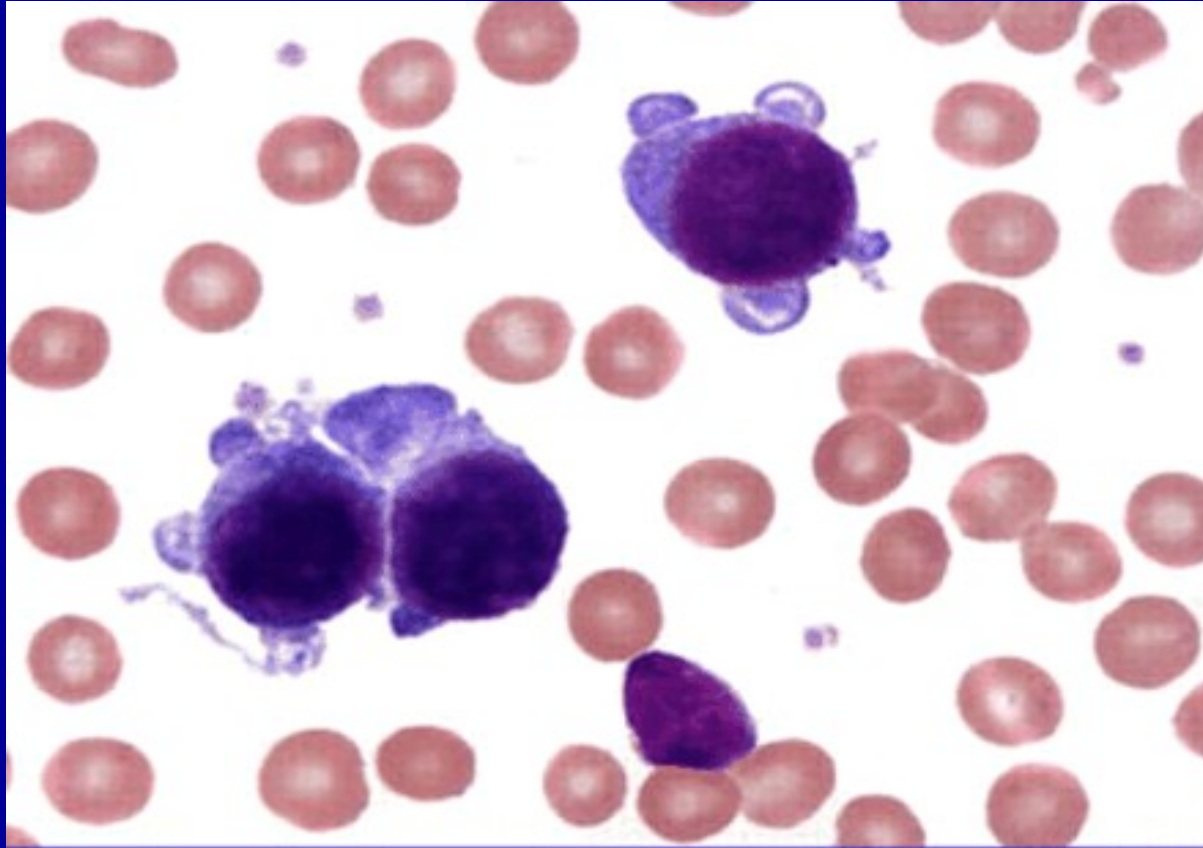
# M6



# Διαγνωστικά κριτήρια κατά FAB της ΟΜΛ-M7

- Βλάστες  $\geq 30\%$  των εμπυρήνων κυττάρων του μυελού
- Οι βλάστες αποδεικνύεται να είναι μεγακαρυοβλάστες με ανοσολογικούς δείκτες ή υποmikροσκοπική εξέταση

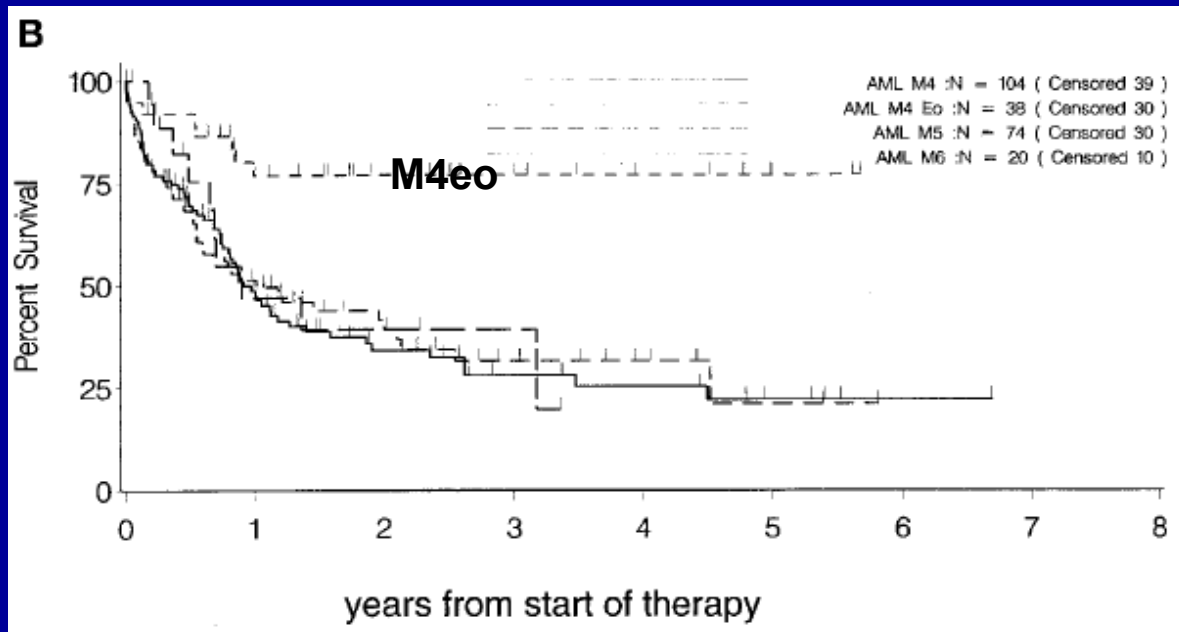
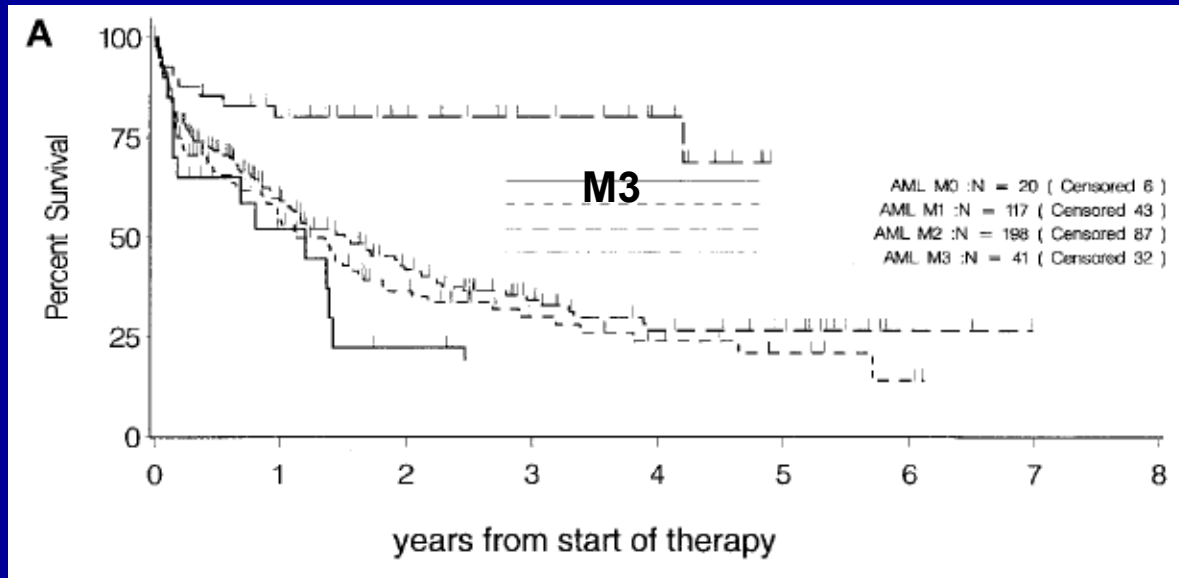
# Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία (M7)



Ανοσοφαινότυπος: CD 33, CD 34, CD 36, CD 41, CD 42,  
CD 61, HLA-DR-, TdT-, CD45-, CD7+/-



# FAB και Πρόγνωση

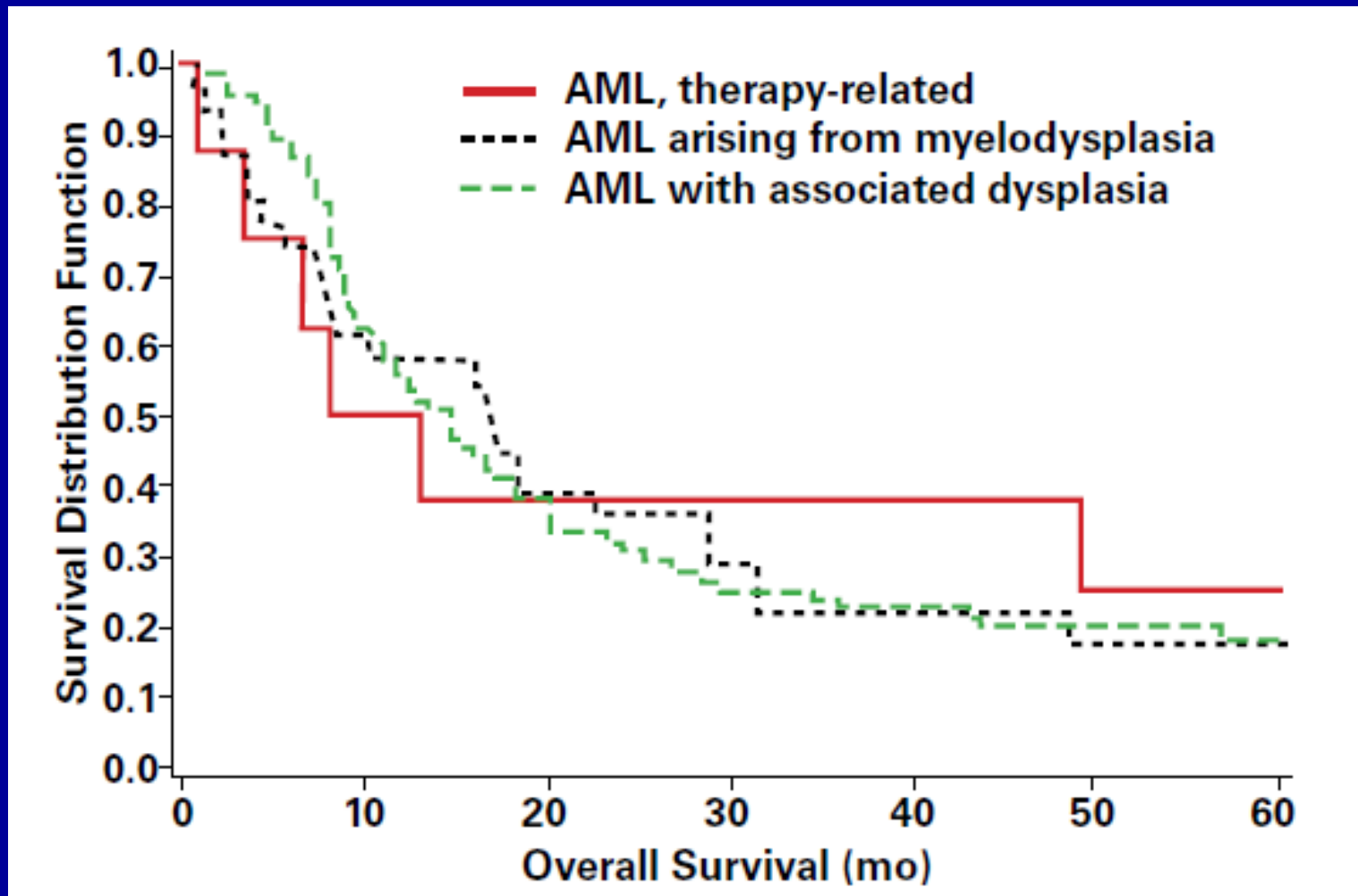


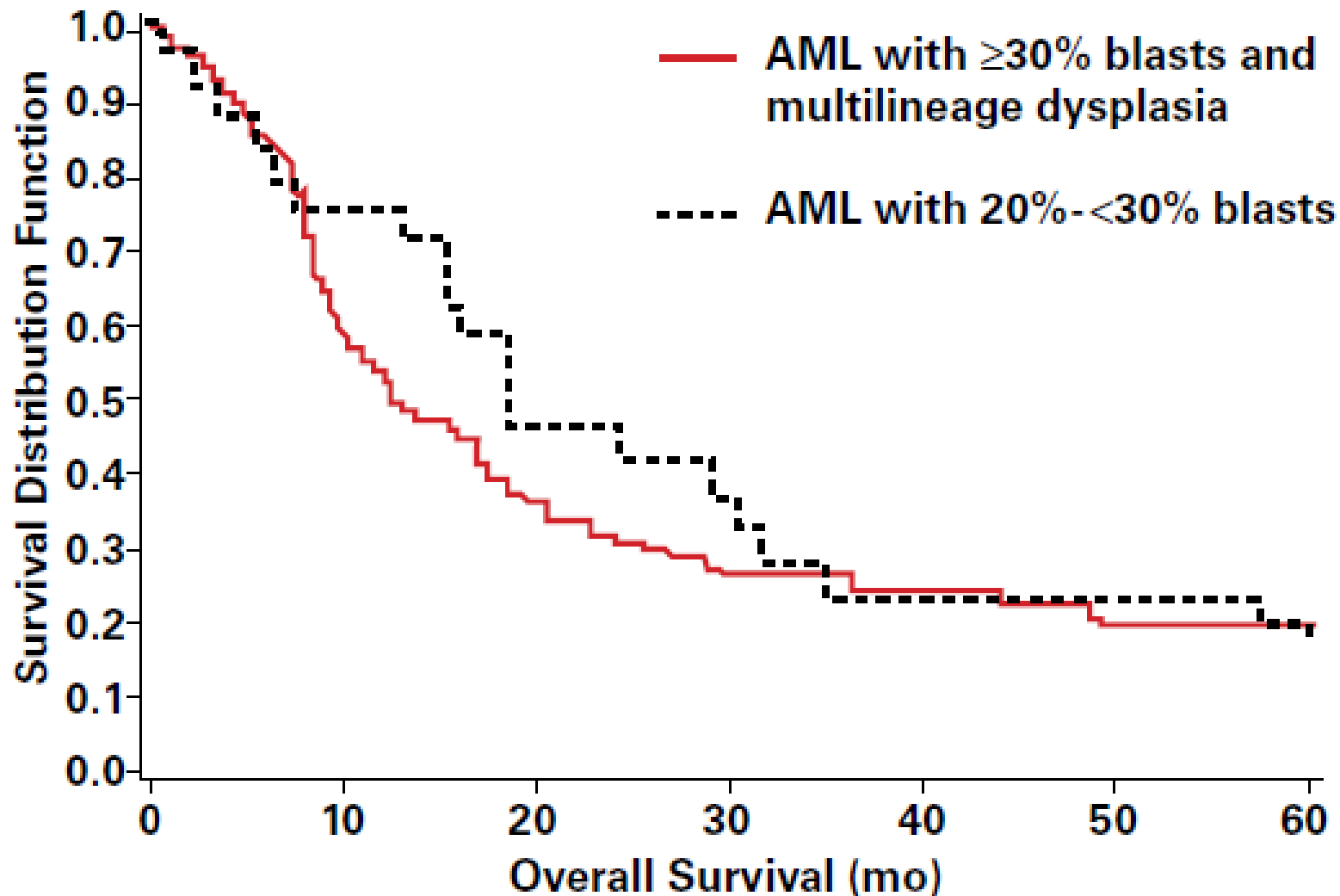
Περιορισμένη  
αξία στην  
πρόβλεψη  
προγνωστικά  
σημαντικών  
ομάδων

# Κατανομή ασθενών με ΟΜΛ κατά FAB

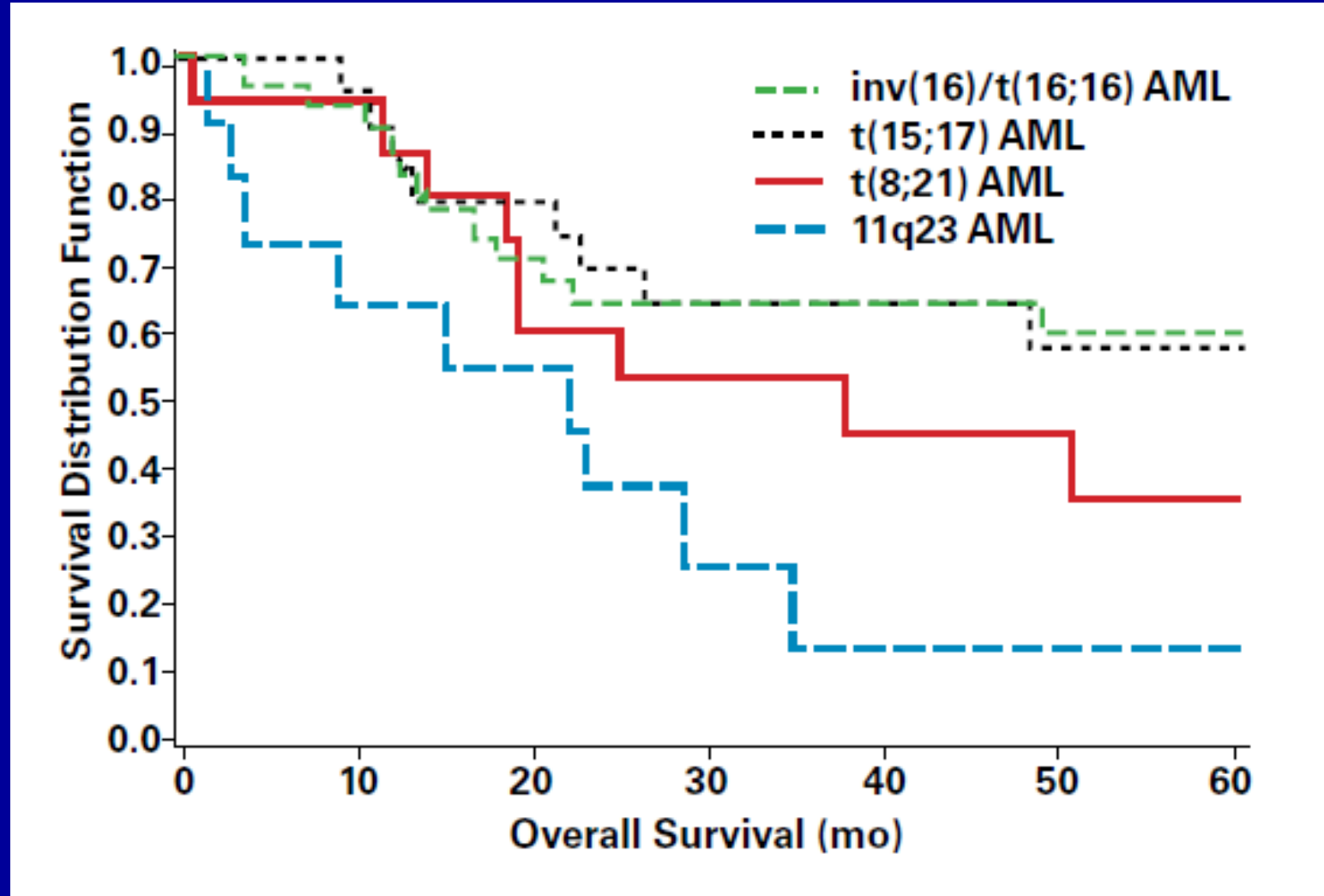
Τύπος	Περιγραφή	Αριθμός Ασθενών (%)
M0	Ελάχιστα διαφοροποιημένη	18
M1	Χωρίς ωρίμανση	49
M2	Με ωρίμανση	73
M3	Προμυελοκυτταρική	22 (7)
M4	Μυελομονοκυτταρική	35
M4Eo	Μυελομονοκυτταρική με ηωσινοφιλία	33 (11)
M5	Μονοβλαστική και μονοκυτταρική	12
M6	Ερυθρολευχαιμία	7
M7	Μεγακαρυοβλαστική	6
RAEB-T	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή σε ΟΜΛ	24
Μη ταξινομούμενες		21
Σύνολο		300

# Επιβίωση Ασθενών με ΟΜΛ και Δυσπλασία

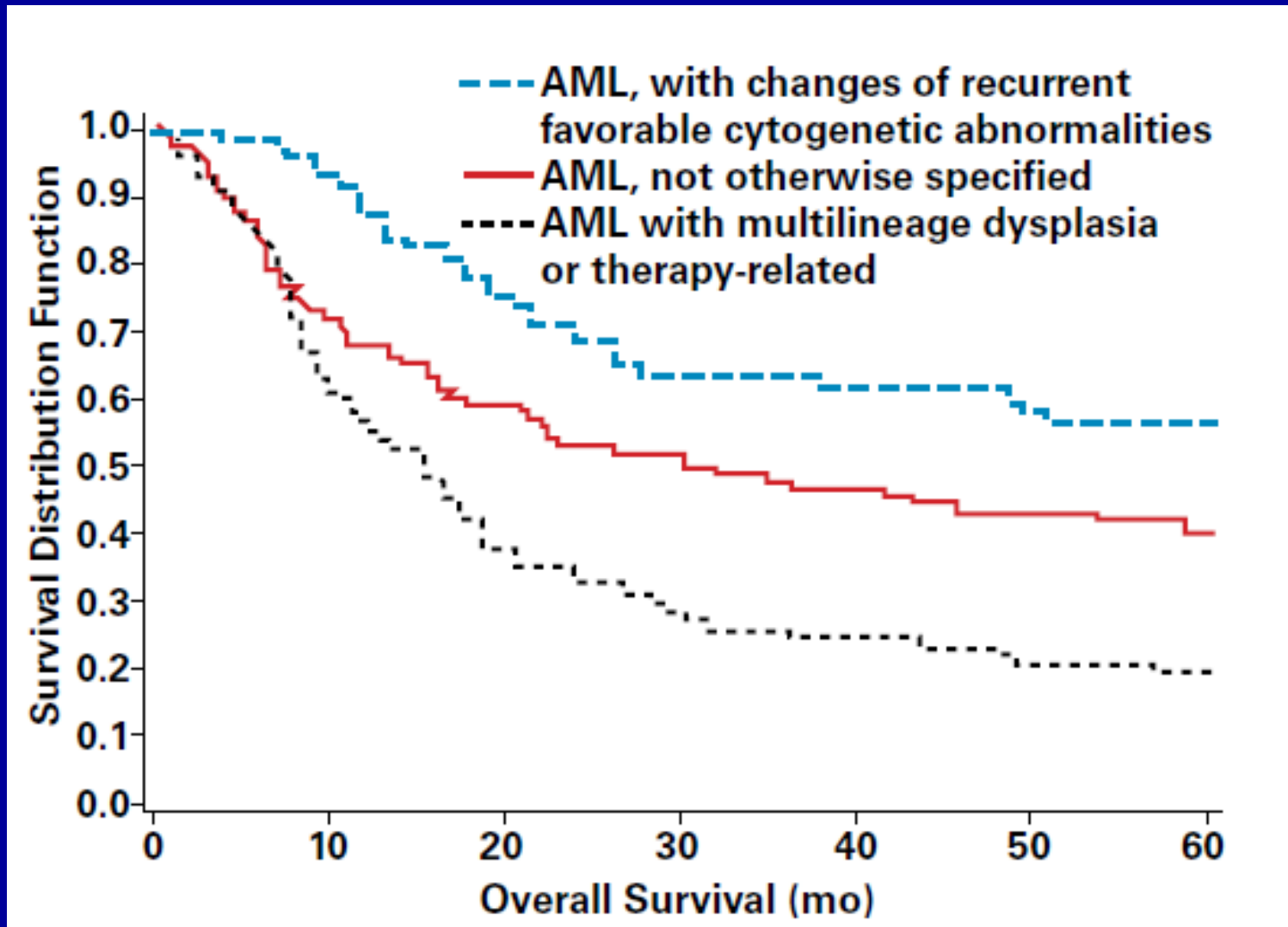




# Επιβίωση Ασθενών με ΟΜΛ και Χαρακτηριστικές Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες



# Επιβίωση Ασθενών με ΟΜΛ



# Επιβίωση Ασθενών με ΟΜΛ

Ομάδα Ασθενών	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία (έτη)	5ετής επιβίωση (%)	P
Αλλογενής μεταμόσχευση				
ΟΜΛ, ευνοϊκής πρόγνωσης	37	27	46,6	
ΟΜΛ, μη άλλως καθοριζόμενη	52	34	37,7	.0233
ΟΜΛ/ΜΔΣ	55	42	24,4	
Χωρίς μεταμόσχευση				
ΟΜΛ, ευνοϊκής πρόγνωσης	13	47	46,2	
ΟΜΛ, μη άλλως καθοριζόμενη	28	51,5	20,8	.0060
ΟΜΛ/ΜΔΣ	38	56	0	

# Κατάταξη ΟΜΛ κατά WHO

## – Μορφολογία

- Βλάστες 30% → 20%
- Δυσπλασία

## – Κυτταροχημεία

- Λιγότερη έμφαση σε σχέση με τη FAB

## – Κυτταρομετρία ροής

## – Γενετικά χαρακτηριστικά

## – Προηγούμενη θεραπεία

- Αλκυλιούντες παράγοντες
- Αναστολείς τοποϊσομεράσης



## I Ομάδα WHO:

### ΟΜΛ με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες

- t(8;21)(q22;q22)

- inv/del(16);

- t(15;17)

-Ανωμαλίες της περιοχής 11q23

-Νέες διακριτές  
οντότητες:

-t(6;9)(p23;q34)

-με inv(3)(q21;q26.2) ή t(3;3)(q21;q26.2)

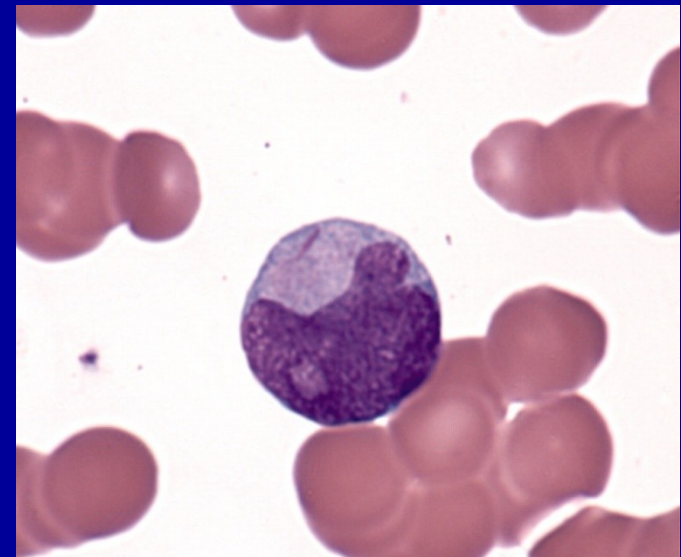
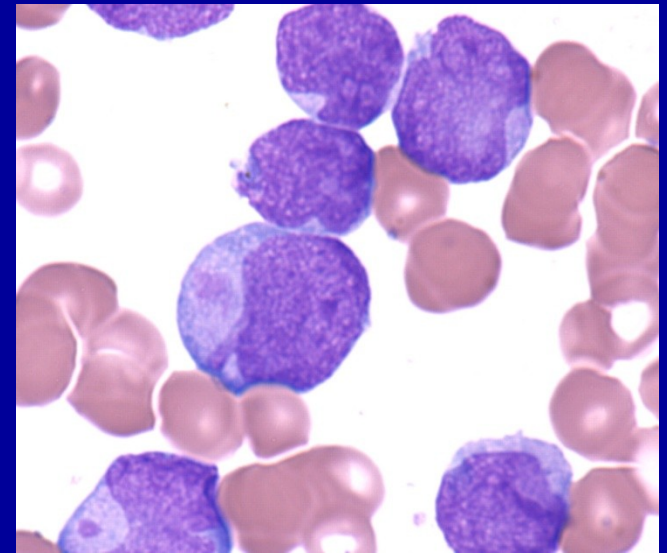
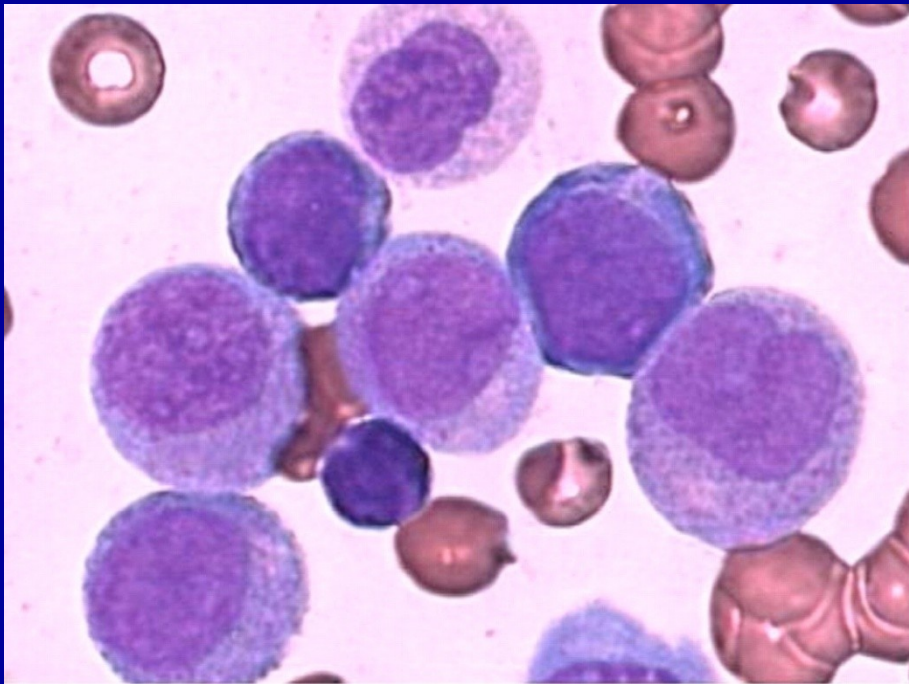
-με μεταλλάξεις NPM1

-με μεταλλάξεις CEBPA

## ΟΜΛ με t(8;21)(q22;q22)

- Συνήθως M2; Σπανιότερα M1 ή M4
- 5-12% των περιπτώσεων της ΟΜΛ
- Η συχνότερη σε παιδιά με ΟΜΛ, σπάνια σε ηλικιωμένους
- Κυτταρολογία: άφθονα λεπτά ραβδία Auer, ηωσινοφιλία μυελού, ευμεγέθη πορτοκαλόχρωα κοκκία
- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ανεξάρτητα του αριθμού των βλαστών (ολιγοβλαστική λευχαιμία)

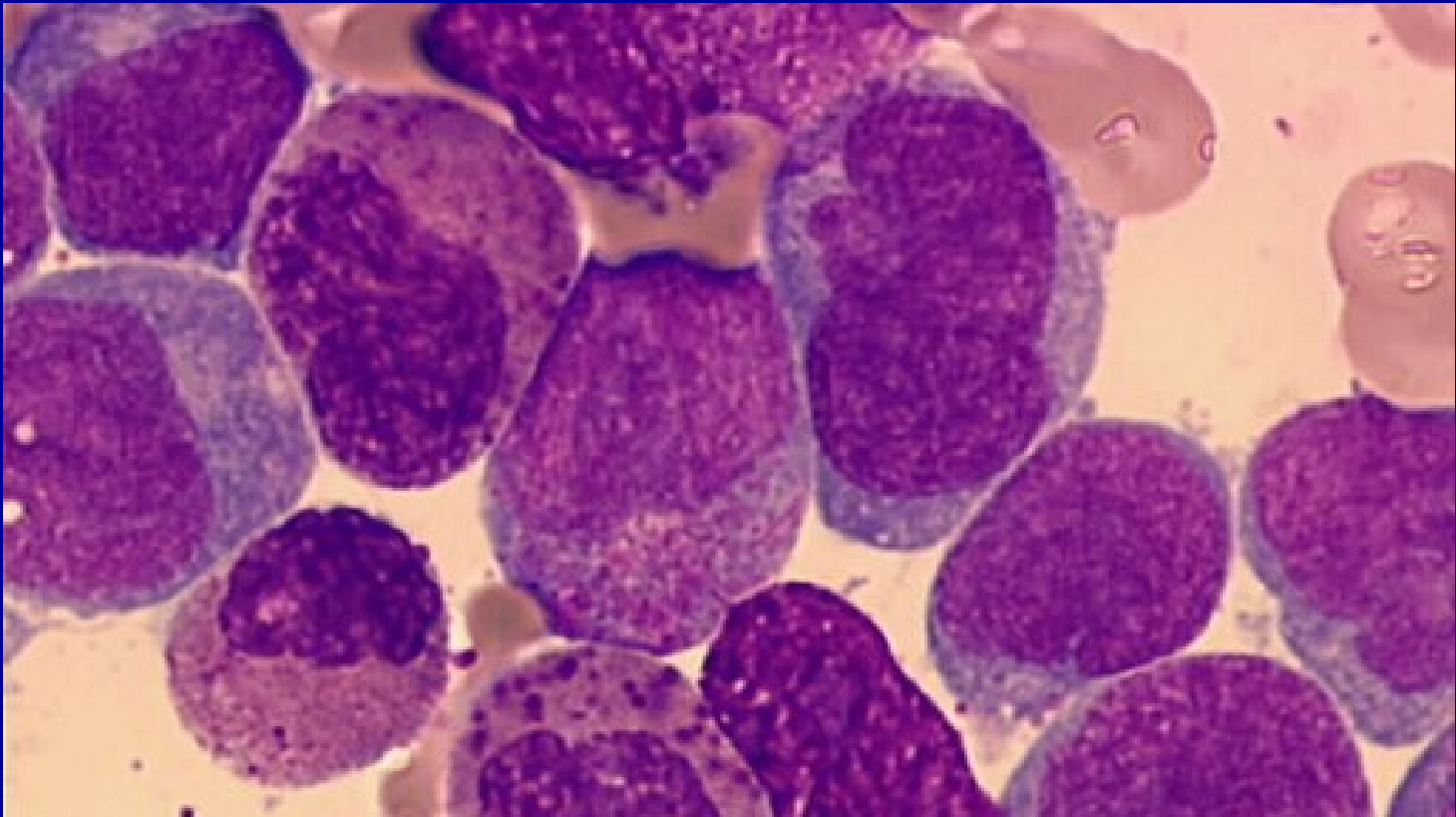
ΟΜΛ με t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1



# ΟΜΛ με $inv/del(16)(p13q22)/del(16)(q22)/t(16;16)(p13;q22)$ ; CBFβ-MYH11

- Συνήθως M4 με ειδικό παθολογικό ηωσινοφιλικό στοιχείο (M4Eo)
- Στο μυελό ποικίλα ποσοστά ηωσινοφίλων σε όλα τα στάδια ωρίμανσης, χωρίς όμως σημαντική αναστολή της ωρίμανσης
- Η πιο χαρακτηριστική ανωμαλία είναι τα άωρα ηωσινόφιλα κοκκία
- Ασθενείς με M4 και  $inv(16)$  ή  $t(16;16)$  επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά ύφεσης σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με M4
- Ασθενείς με  $del(16q)$  δεν εμφανίζουν ευνοϊκότερη πρόγνωση
- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ανεξάρτητα του αριθμού των βλαστών (ολιγοβλαστική λευχαιμία)

**ΟΜΛ με  $inv/del(16)(p13q22)/del(16)(q22)/t(16;16)$   
 $(p13;q22)$**

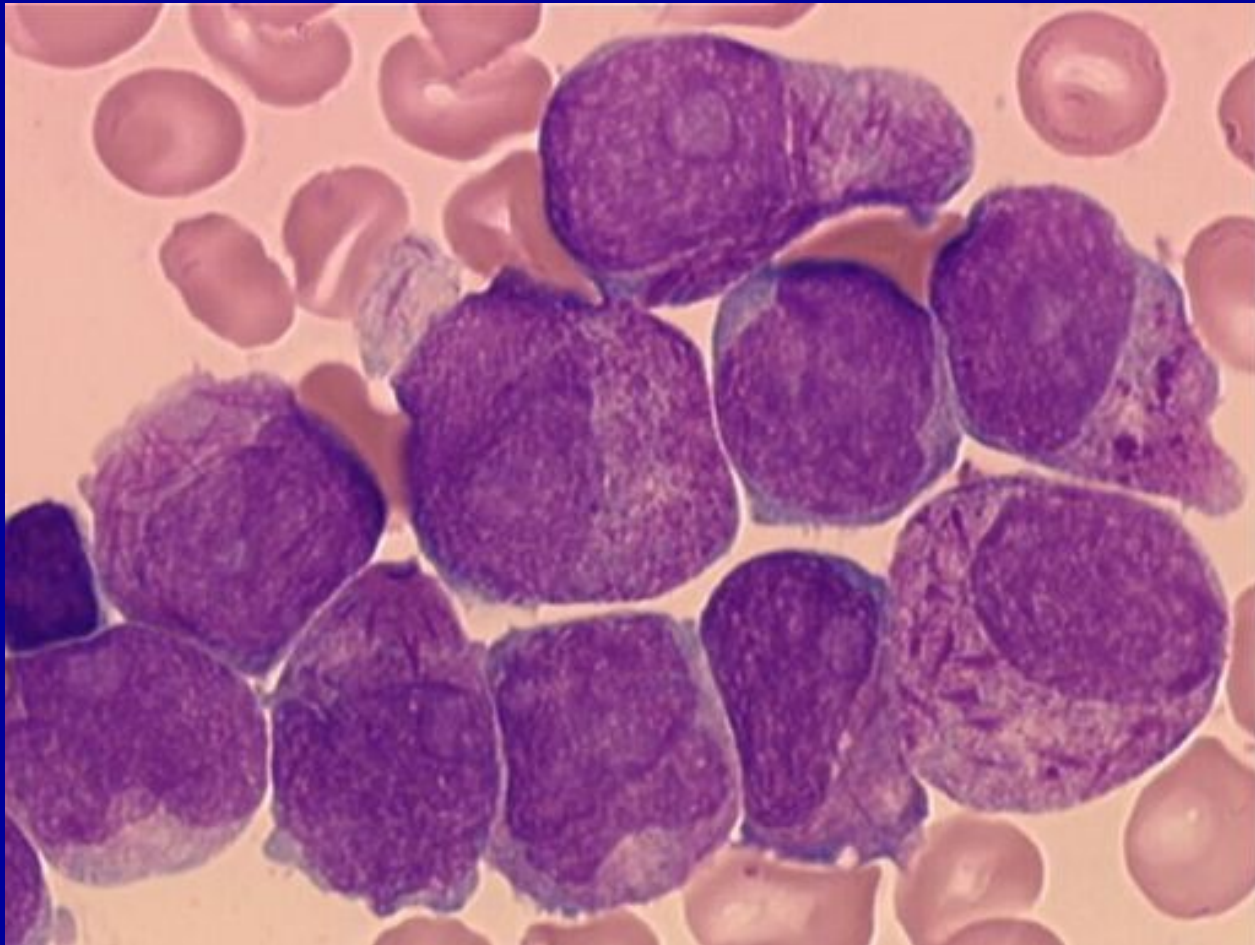


# ΟΜΛ με t(15;17)(q22;q21)

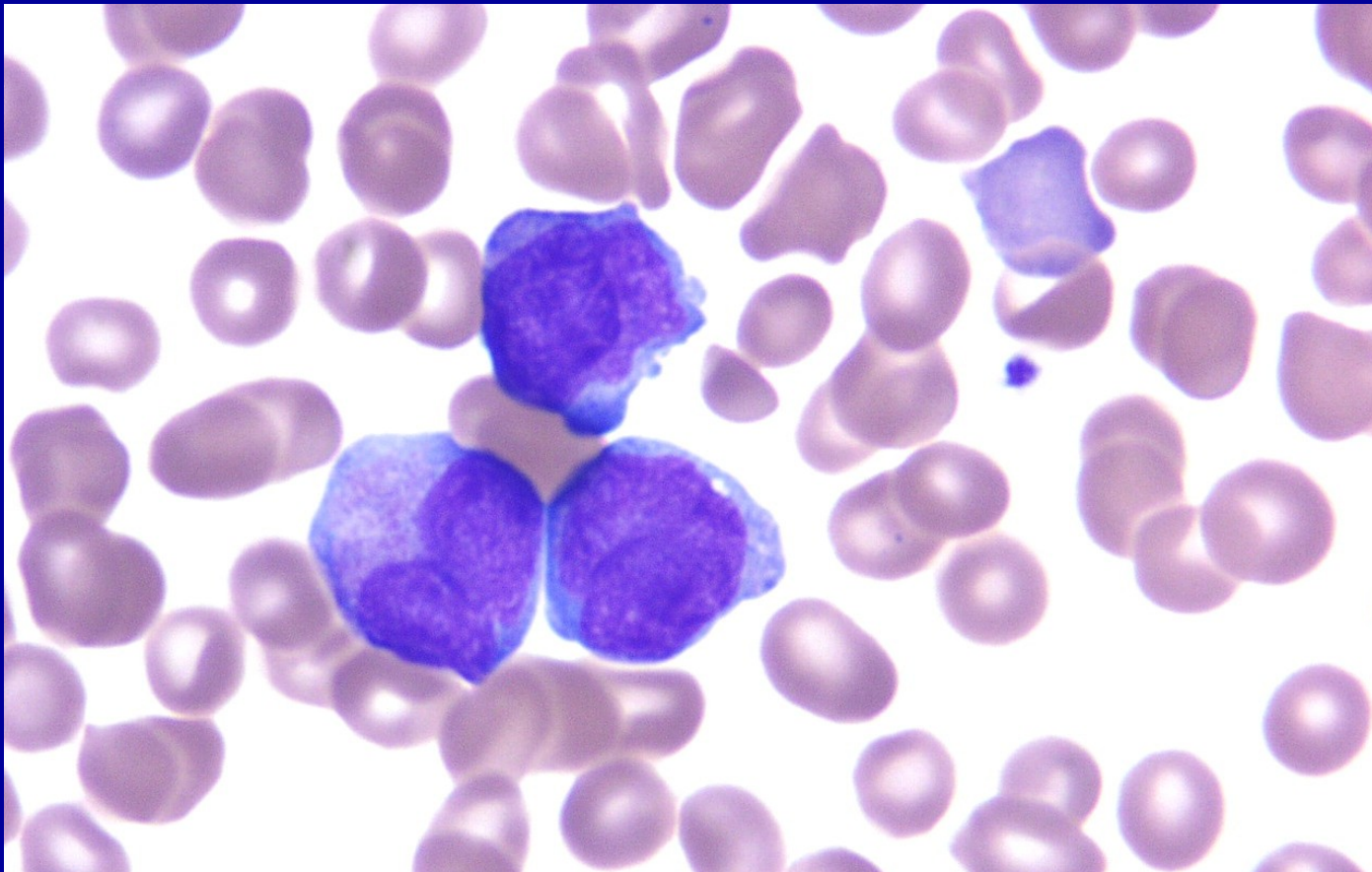
- ΟΜΛ Μ3 ή Υπερκοκκιώδης Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία
- Στο μυελό διήθηση από βλαστικά κύτταρα με έντονη κοκκίωση, ανώμαλους πυρήνες, συχνά νεφροειδείς ή δίλοβους, πρωτόπλασμα που καταλαμβάνεται πλήρως από πυκνά διατασσόμενα ή συρρέοντα ροδαλά, ερυθρά ή ιώδη κοκκία.
- Χαρακτηριστικά κύτταρα με δεμάτια ραβδίων Auer (Faggot cells)
- Μερικές περιπτώσεις με t(15;17) εμφανίζουν λεπτά κοκκία και χαρακτηρίζονται σαν «ποικιλία Μ3»
- Χαρακτηριστικοί δίλοβοι πυρήνες και αμυδρή ή απούσα κοκκίωση
- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ανεξάρτητα του αριθμού των βλαστών (ολιγοβλαστική λευχαιμία)



# ΟΜΛ με $t(15;17)(q22;q21)$



**ΟΜΛ με  $t(15;17)(q22;q21)$   
Μικροκοκκιώδης Παραλλαγή (M3 variant)**



# ΟΜΛ με ανωμαλίες του 11q23

- 11q23: ανθρώπινο ομόλογο του γονιδίου *trithorax* της Δροσόφυλα
- Κωδικοποιεί το γονίδιο MLL, το οποίο αποτελεί ρυθμιστικό γονίδιο της ανάπτυξης
- Ισχυρή συσχέτιση ΟΜΛ M5/M4, ενίοτε M2 ή M1, και ελλείψεων ή αντιμεταθέσεων του MLL
- Δύο κλινικές ομάδες εμφανίζουν υψηλή συχνότητα MLL ανωμαλιών
  - 50% των βρεφών με ΟΜΛ
  - Δευτεροπαθής λευχαιμία μετά θεραπεία με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II του DNA

# ΟΜΛ με ανωμαλίες του 11q23

-t(1;11)(p32;q23) και t(1;11)(q21;q23)

-t(4;11)(q21;q23)

-t(6;11)(q27;q23)

-t(9;11)(p22;q23)

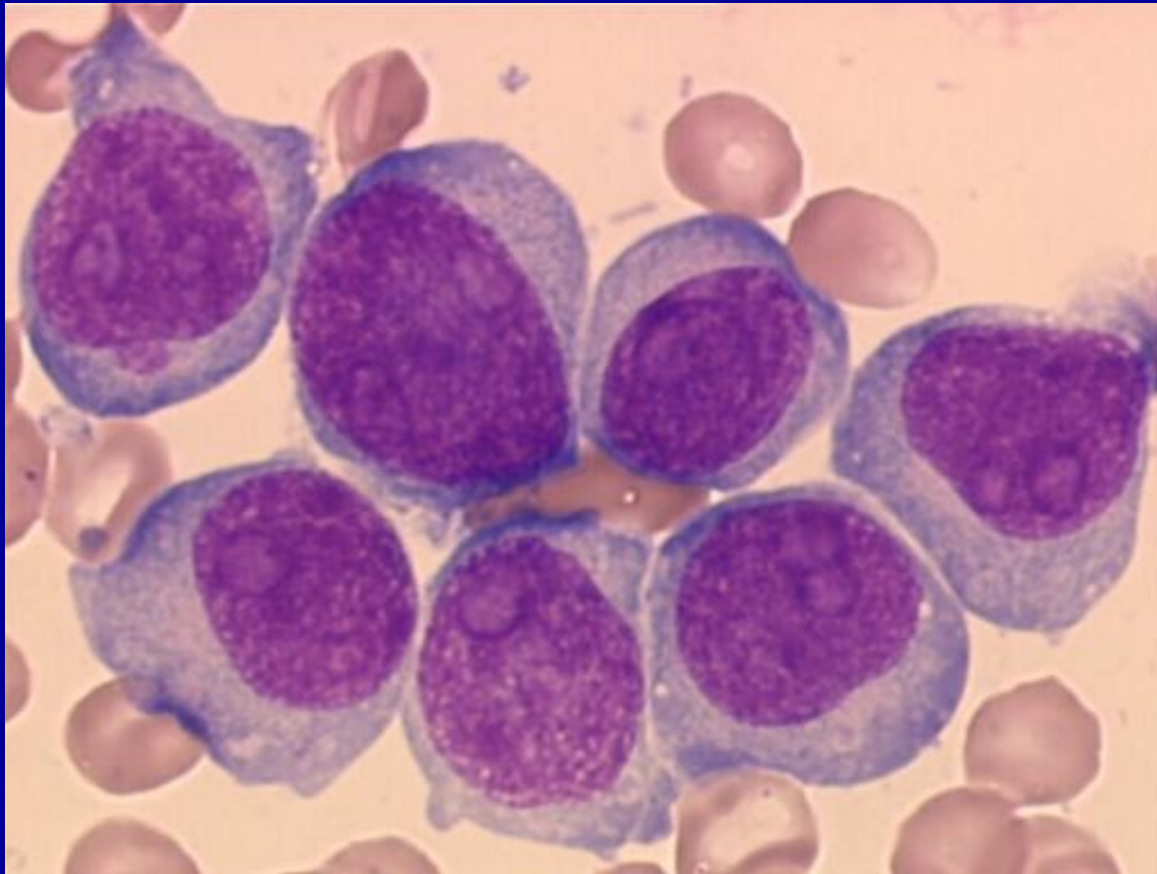
-t(10;11)(p12;q23)

-t(11;16)(q23;p13)

-t(11;17)(q23;q25)

- t(11;19)(q23;p13.3) και t(11;19)(q23;p13.1)

# ΟΜΛ με ανωμαλίες του 11q23



## ΟΜΛ με μεταλλάξεις της Νουκλεοφосμίνης (NPM1)

- 30% των περιπτώσεων ΟΜΛ, 50-60% επί φυσιολογικού καρυοτύπου
- Συχνότερη στους ενήλικες από τα παιδιά (30% vs 7%)
- Συνήθως υψηλός αριθμός λευκών
- Πυρηνική πρωτεΐνη σταθεροποιητική του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p14<sup>ARF</sup> και ρυθμιστική της βιογένεσης των ριβοσωμάτων και του διπλασιασμού του κεντροσώματος
- 50 μεταλλάξεις, όλες στο εξώνιο 12 του γονιδίου
- Ανίχνευση με ανοσοϊστοχημεία ή μοριακές τεχνικές
- ΟΜΛ με μεταλλάξεις της NPM1 έμφανίζουν ευνοϊκή πρόγνωση



## ΟΜΛ με μεταλλάξεις του CEBPA

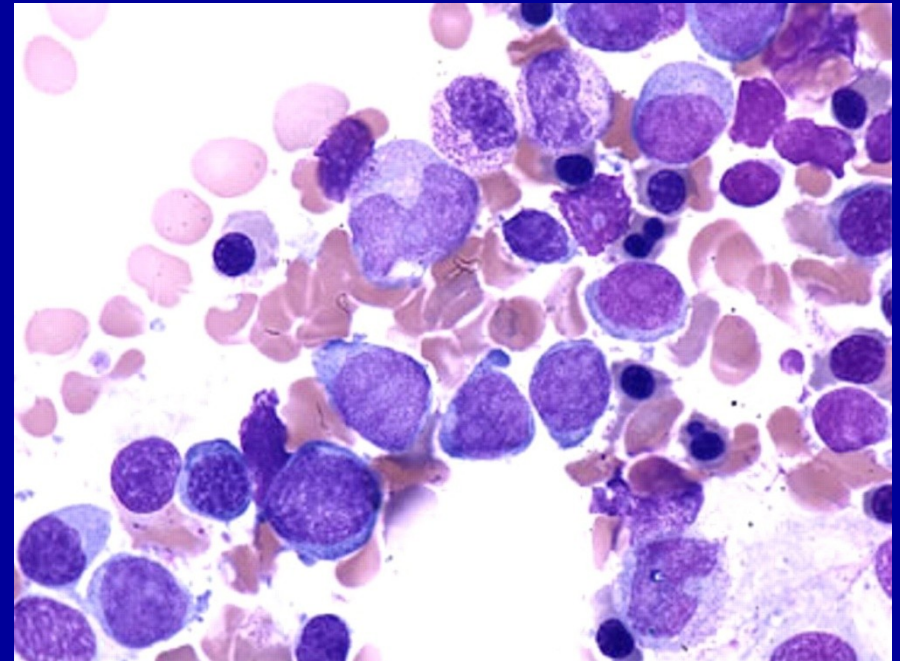
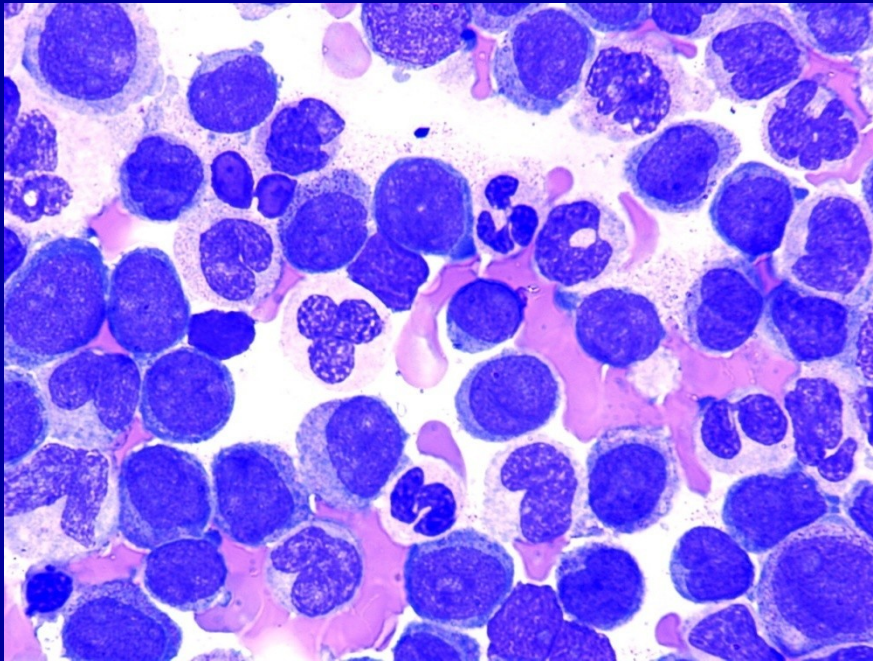
- 10% των περιπτώσεων ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο
- Το γονίδιο CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha) κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα που ελέγχει την αυτοανανέωση και δέσμευση των αρχέγονων κυττάρων
- Η mut-CEBPA ΟΜΛ συνήθως είναι ΟΜΛ με ή χωρίς ωρίμανση αλλά μερικές με μονοβλαστική ή μονοκυτταρική διαφοροποίηση
- Δύο είδη μεταλλάξεων, που συνυπάρχουν συνήθως
- Αμοιβαίος αποκλεισμός με μετάλλαξη της NPM1
- Ευνοϊκή πρόγνωση

## II Ομάδα WHO: ΟΜΛ με Μυελοδυσπλαστικές Αλλοιώσεις

- Πολυγραμμική Μυελοδυσπλασία, ή
- Ιστορικό μυελοδυσπλασίας, ή μυελοδυσπλαστικό/  
μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα, ή
- Σχετιζόμενες με ΜΔΣ κυτταρογενετικές ανωμαλίες, και
- Απουσία χαρακτηριστικών γενετικών ανωμαλιών της ΟΜΛ

Απουσία ιστορικού χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας  
για μη σχετιζόμενο νόσημα

## II Ομάδα WHO: ΟΜΛ με Μυελοδυσπλαστικές Αλλοιώσεις



## II Ομάδα WHO: Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες

Πολύπλοκος καρυότυπος (≥3 ανωμαλίες)

Μη ισορροπημένες ανωμαλίες

-7/del(7q)

-5/del(5q)

i(17q)/t(17p)

-13/del(13q)

del(11q)

del(12p)/t(12p)

del(9q)

idic(X)(q13)

Ισορροπημένες ανωμαλίες

t(11;16)(q23;q13.3)

t(3;21)(q26.2;q22.1)

t(1;3)(p36.3;q21.1)

t(2;11)(p21;q23)

t(5;12)(q33;p12)

t(5;7)(q33;q11.2)

t(5;17)(q33;p13)

t(5;10)(q33;q21)

## II Ομάδα WHO: ΟΜΛ με Μυελοδυσπλαστικές Αλλοιώσεις

- Συνήθως σε ηλικιωμένους
- Συχνά εκδηλώνεται με βαρεία πανκυτταροπενία
- Η ετερογένεια στις υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες εκδηλώνεται με ανοσοφαινοτυπική ποικιλία

### III Ομάδα WHO: Δευτεροπαθής ΟΜΛ

- Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν αλκυλιούντες παράγοντες και αναστολείς της τοποϊσομεράσης
- Συνήθως φέρει γενετικές ανωμαλίες όμοιες με την ομάδα I και την ομάδα II
- Με εξαίρεση όμως τις περιπτώσεις με  $inv(16)/t(16;16)$  και  $t(15;17)$  έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με την de novo ΟΜΛ με τις ίδιες ανωμαλίες



## IV Ομάδα WHO:

### Μορφολογική και Ανοσοφαινοτυπική Κατάταξη

- ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση (M0)
- ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση (M1)
- ΟΜΛ με ωρίμανση (M2)
- Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (M3)
- Οξεία Μυελοκυτταρική Λευχαιμία (M4)
- Οξεία Μονοβλαστική (M5a)/ Οξεία Μονοκυτταρική Λευχαιμία (M5b)
- Οξεία Ερυθρολευχαιμία (M6)
- Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία (M7)
- Οξεία Βασεοφιλική Λευχαιμία
- Οξεία Πανμύελωση με Μυελοϊνωση
- Μυελοειδές Σάρκωμα

# Νέες Οντότητες κατά WHO

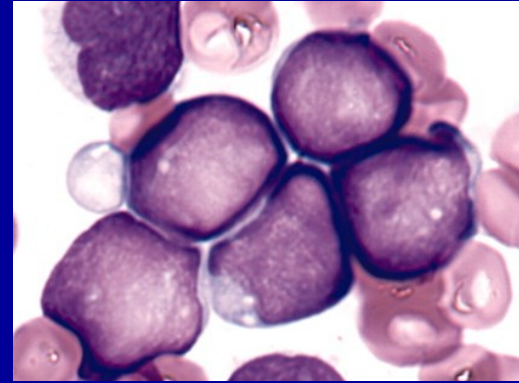
- Μυελοειδές Σάρκωμα: Βλάστες Μυελογενούς προέλευσης, με ή χωρίς ωρίμανση, που σχηματίζουν όγκους με κατάργηση της δομής του ιστού
- Μυελικές υπερπλασίες σχετιζόμενες με σύνδρομο Down:
  - Παροδική ανώμαλη μυελοποίηση
  - ΟΜΛ σχετιζόμενη με σ. Down (συνήθως μεγακαρυοβλαστική)
- Βλαστικό πλασματοκυτταροειδές δενδριτικό νεόπλασμα

# Κατανομή ασθενών με ΟΜΛ κατά WHO

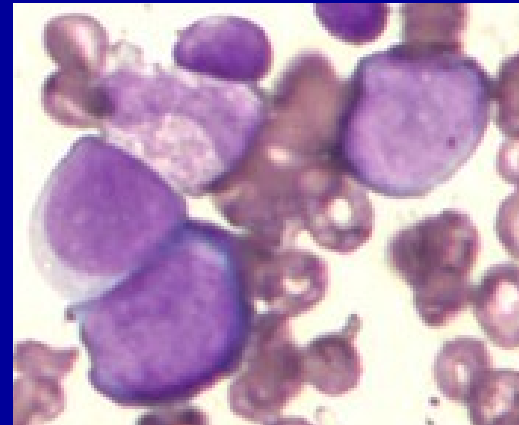
Τύπος- Περιγραφή	Αριθμός Ασθενών (%)
ΟΜΛ με χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες	78 (34)
t(8;21)	16 (7)
inv(16)/t(16;16)	31 (13)
t(15;17)	20 (9)
11q23	11 (5)
ΟΜΛ με πολυγραμμική δυσπλασία	74 (32)
ΟΜΛ με προηγούμενο ΜΔΣ	26
ΟΜΛ χωρίς προηγούμενο ΜΔΣ	48
ΟΜΛ και ΜΔΣ σχετιζόμενα με θεραπεία	7 (3)
ΟΜΛ μη άλλως καθοριζόμενη (τύπος κατά FAB)	67 (30)
Μη καθοριζόμενες	2
Σύνολο	228

# Ταξινόμηση ΟΛΛ κατά FAB

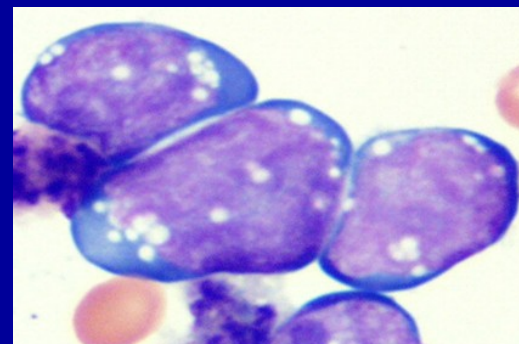
L1



L2



L3



# Ανοσοφαινοτυπική Ταξινόμηση ΟΛΛ

	% ΟΛΛ	FAB	T-Δείκτες	B-Δείκτες	Ig επιφανείας
Πρώιμη B	> 80	L1,L2	-	+	-
B	< 5	L3	-	+	+
Πρώιμη T	15	L1,L2	+	-	-

# Ανοσοφαινοτυπική Ταξινόμηση ΟΛΛ (EGIL)

## B-ΟΛΛ (CD19+ και/ή cCD79a+ και/ή cCD22+)

BI	Πρωϊμη προ-B (pro-B)	cCD79a+,CD19+,CD10-,cμ-
BII	Κοινή (common)	cCD79a+,CD19+,CD10+,cμ-
BIII	προ-B (pre-B)	cCD79a+,CD19+,CD10+/-,cμ+,σκ/λ(-)
BIV	Ώριμη B-βλάστη	cCD79a+,CD19+,CD10+,Tdt-,σκ/λ κλωνική

## T-ΟΛΛ (Κυτταροπλασματικό/επιφανιακό CD3+)

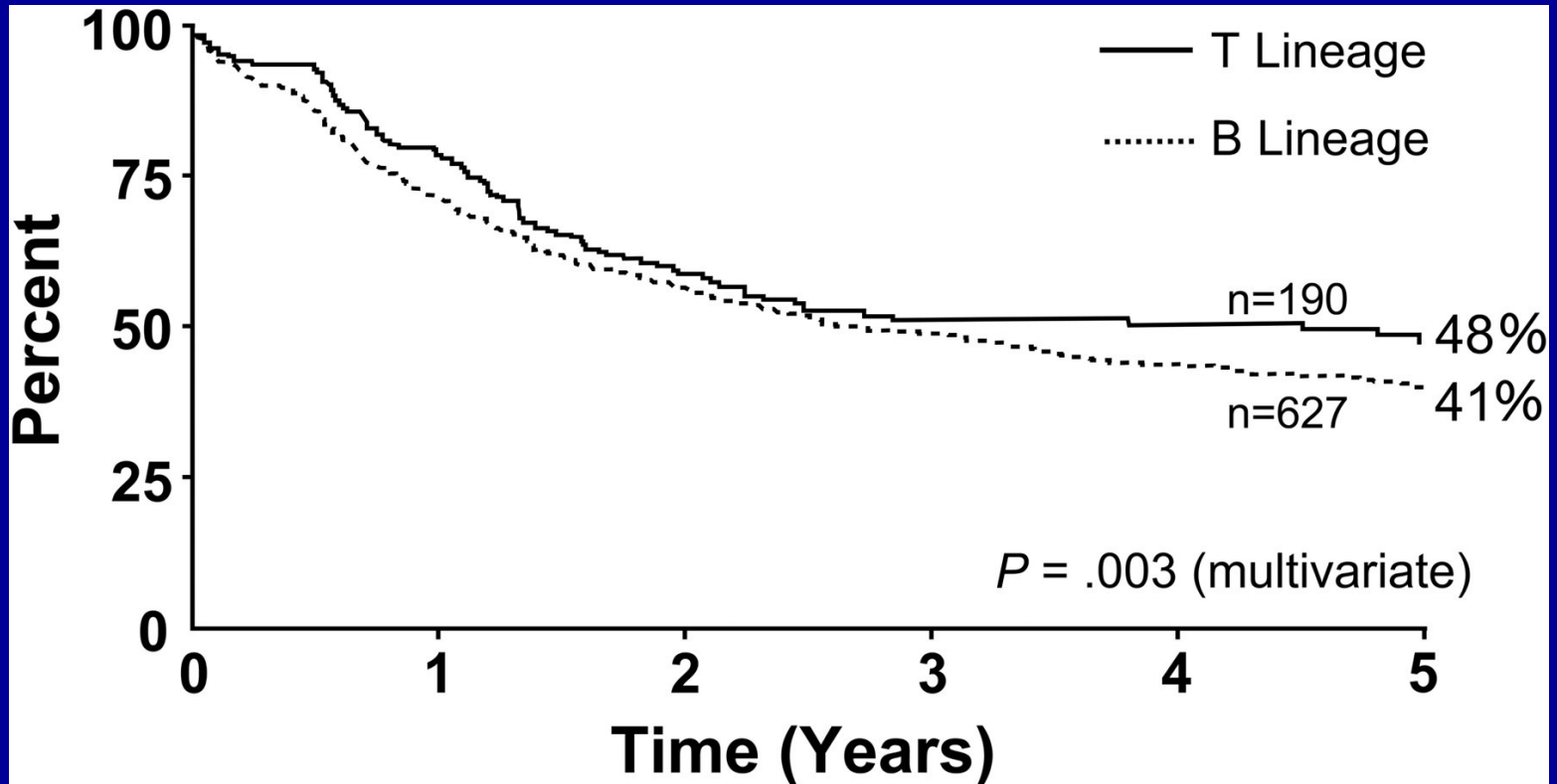
TIa	Προθυμική (pro-T)	cCD3+,CD7++,CD5-,CD2-,sCD3-
TIb	Προθυμική (pro-T)	cCD3+,CD7++,CD5+,CD2-,CD1a-,sCD3-
TII	Υποφλοιός (pre-T)	cCD3+,CD7++,CD5+,CD2+,CD1a-,sCD3-
TIII	Φλοιός θύμου (cortical T)	cCD3+,CD7++,CD5+,CD2+,CD1a+,sCD3-/+
TIV	Μυελός θύμου (mature T)	cCD3+,CD7++,CD5-,CD2-,CD1a-,sCD3-/+



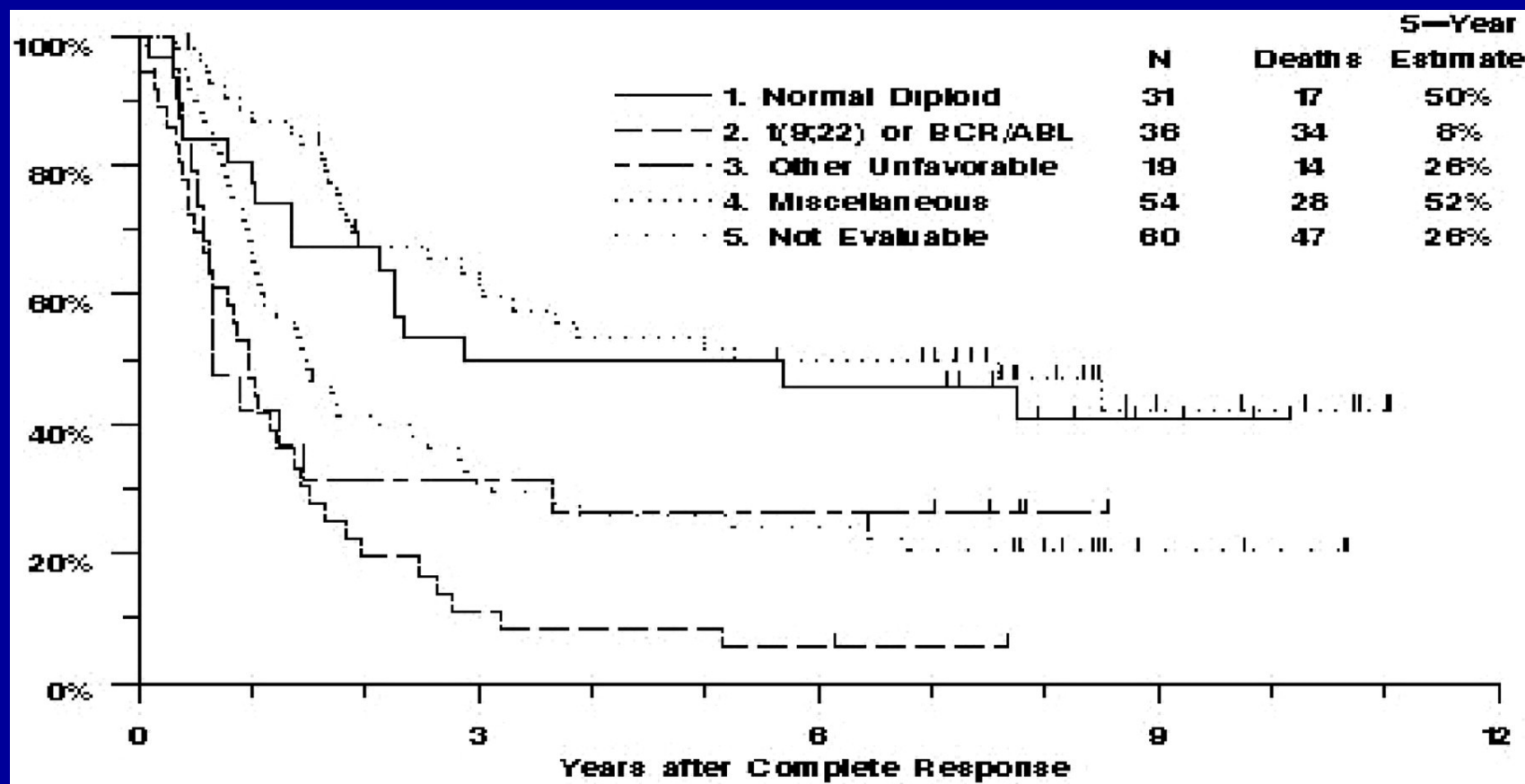
# Παράγοντες Κινδύνου που αποδείχτηκαν σημαντικοί για Ολική επιβίωση και Επιβίωση Ελεύθερη Νόσου σε ασθενείς με Rh- ΟΛΛ

	<i>P</i>
Ηλικία: >35 ετών vs <35 ετών	< .001
Λευκά: 30x10 <sup>9</sup> /L (B-ΟΛΛ) ή 100x10 <sup>9</sup> /L (T-ΟΛΛ)	< .001
B-ΟΛΛ vs T-ΟΛΛ	.001

# Επιβίωση ασθενών με Β- και Τ-ΟΛΛ



# Οι Καρυστυπικές Ανωμαλίες έχουν Μεγάλη Επίπτωση στην Έκβαση της ΟΛΛ (Ολική Επιβίωση)



# Κατάταξη ΟΛΛ κατά WHO (2008)

- Νεοπλάσματα Β και Τ πρώιμων λεμφοκυττάρων
  - Πρώιμη Β-ΟΛΛ/Λέμφωμα
    - Β-ΟΛΛ/Λέμφωμα, χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά
    - Β-ΟΛΛ/Λέμφωμα, με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες
  - Πρώιμη Τ-ΟΛΛ/Λέμφωμα
- Νεοπλάσματα από ώριμα Β λεμφοκύτταρα
  - Λευχαιμία/Λέμφωμα Burkitt

# B-ΟΛΛ/Λέμφωμα, χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά

- B-ΟΛΛ: Διήθηση μυελού (>25%), συνήθως και αίματος
- Εξωμυελική διήθηση: ΚΝΣ, λεμφαδένες, ήπαρ, σπλήνας, όρχεις
- B-λεμφοβλαστικό Λ: Δέρμα, μαλακά μόρια, οστά, λεμφαδένες
- B-λεμφοβλαστικό Λ: 10% των λεμφωμάτων. Σπάνια διήθηση μεσοθωρακίου
- Ανοσοφαινότυπος: Pan-B δείκτες (CD19+, c CD79a+, cCD22+)
  - Συχνά: CD10+, TdT+, CD20+, CD34+
  - Δυνατή έκφραση μυελικών δεικτών: CD13+, CD33+
  - Το CD45 δυνατόν να είναι αρνητικό

## B-ΟΛΛ/Λέμφωμα, χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά-II

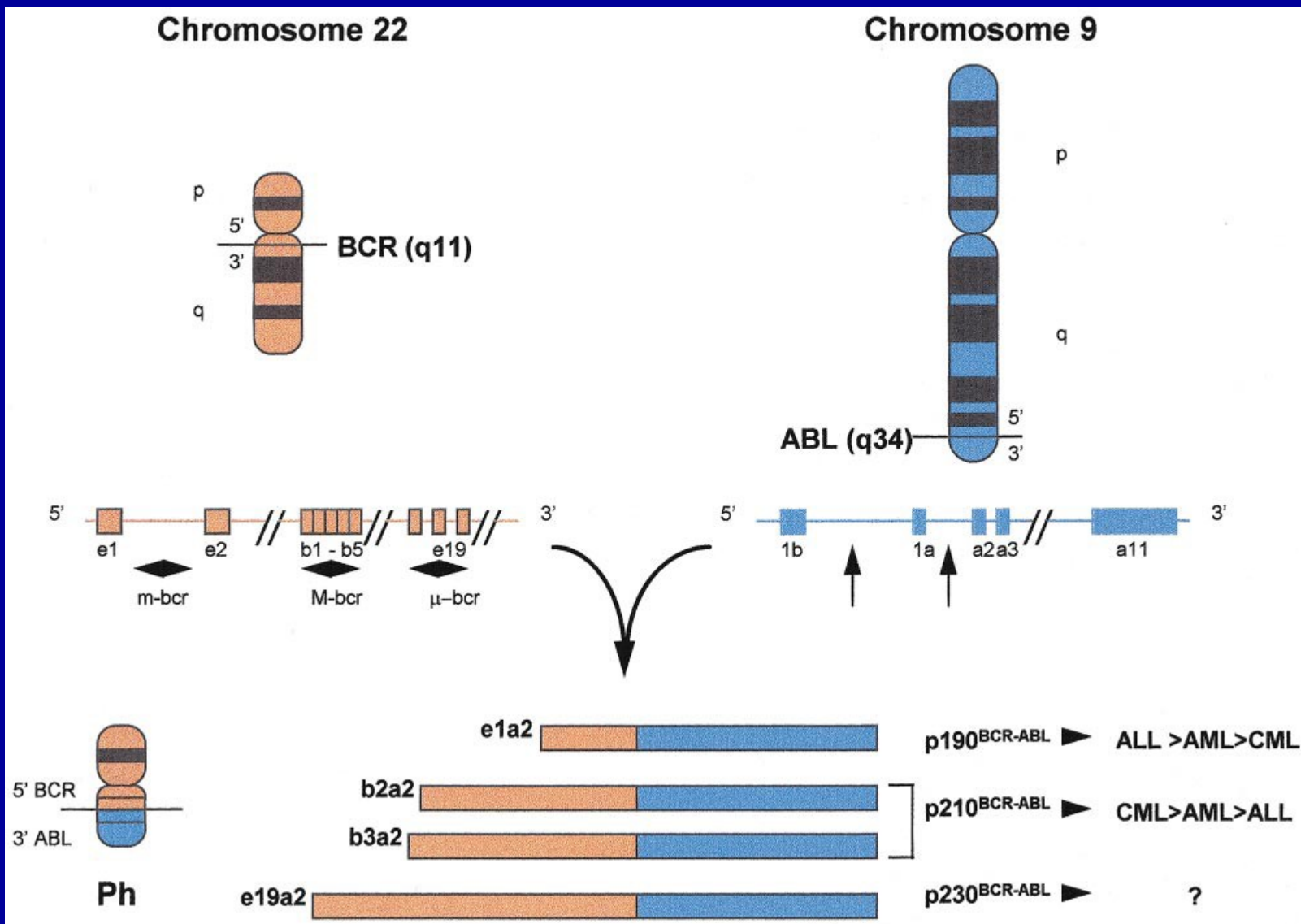
- Κλωνική αναδιάταξη του γόνου IgH (σχεδόν πάντα)
- Μέχρι και το 70% των περιπτώσεων και αναδιάταξη του TCR
- Η αναζήτηση κλωνικότητας της IgH (PCR) με περιορισμένη δυνατότητα ταξινόμησης μιας λευχαιμίας σα Β ή Τ
- del(6q), del(9p), del(12p): χωρίς προγνωστική σημασία
- Πολύ σπάνιες αντιμεταθέσεις π.χ. t(17;19);(E2A-HLF ALL)

## B-ΟΛΛ/Λέμφωμα με t(9;22) (Ph<sup>±</sup>-ΟΛΛ)

- 25% στους ενήλικες, 2-4% στα παιδιά
- Χωρίς ειδικά μορφολογικά χαρακτηριστικά
- Τυπικός ανοσοφαινότυπος: CD10+, CD19+, TdT+. Σπάνια T, συχνά CD25+, CD33+ και CD13+
- Ανασυνδυασμός BCR στο 22q11.2 και του γονιδίου της τυροσινικής κινάσης ABL1 στο 9q34
- Παραγωγή υβριδικής ογκοπρωτεΐνης BCR/ABL1 (p190)
- Κακή πρόγνωση σε ενήλικες και παιδιά



# Αντιμετάθεση t(9;22)-Χρωμόσωμα Ph



## B-ΟΛΛ με t(v;11q23) ; MLL ανασυνδυασμοί-I

- Αντιμέταθεση MLL (11q23) με ένα από μεγάλο αριθμό διαφορετικών γονιδίων
- Όχι ελλείψεις του 11q23, χωρίς ανασυνδυασμό του MLL
- Η συχνότερη μορφή B-ΟΛΛ σε βρέφη < 1 έτους
- Συχνά έντονη λευκοκυττάρωση (> 100 000/μl)
- Υψηλή συχνότητα διήθησης του ΚΝΣ στη διάγνωση

## B-ΟΛΛ με t(v;11q23) ; MLL ανασυνδυασμοί-II

- Τυπικά pro-B: CD19+, CD10-, CD24-, CD15+, NG2+
- Το MLL ανασυνδυάζεται: AF4(4q21),ENL(19p13),AF9(9p22)
- MLL-ENL συχνά σε T-ΟΛΛ, MLL-AF9 πιο τυπικό σε ΟΜΛ
- Συχνά συνυπάρχουν μεταλλάξεις του FLT3
- Κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε βρέφη <6 μηνών

## B-ΟΛΛ με t(12;21);TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)-I

- Συχνότερη σε παιδιά (25% των παιδιών με B-ΟΛΛ)
- Όχι σε βρέφη, σπανιότερα σε μεγάλα παιδιά και σπάνια σε ενήλικες
- CD19+,CD10+, συχνά CD34+, CD9-, CD20-, CD66c+,CD13+
- Η αντιμετάθεση ETV6-RUNX1 οδηγεί στη δημιουργία υβριδικής πρωτεΐνης με ανασταλτική δράση στο μεταγραφικό παράγοντα RUNX1

## B-ΟΛΛ με t(12;21);TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)-II

- Πολύ καλή πρόγνωση (ίαση >90%)
- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες:
  - Ηλικία > 10 έτη
  - Υψηλός αριθμός λευκών στη διάγνωση

## B-ΟΛΛ με Υπερδιπλοειδία-I

- Βλάστες με >50, συνήθως <66, χρωμοσώματα
- Τυπικά χωρίς αντιμεταθέσεις ή δομικές ανωμαλίες
- Συχνή στα παιδιά (25% των περιπτώσεων παιδικής B-ΟΛΛ)
- Όχι σε βρέφη, σπάνια σε ενήλικες
- CD19+, CD10+, οι περισσότερες CD34+, συχνά CD45-.

## B-ΟΛΛ με Υπερδιπλοειδία-II

- Δεν περιλαμβάνεται T-ΟΛΛ με υπερδιπλοειδία
- Συχνότερες τρισωμίες χρωμοσωμάτων: 21,X,14,4
- Σπανιότερες τρισωμίες χρωμοσωμάτων: 1,2,3
- Διάγνωση: καρυότυπος, FISH, κυτταρομετρία (DNA content)



## B-ΟΛΛ με Υπερδιπλοειδία-III

- Συγκεκριμένες τρισωμίες με μεγαλύτερη προγνωστική σημασία
- Συνύπαρξη τρισωμιών των χρωμοσωμάτων 4, 10 και 17 δίνουν την πλέον ευνοϊκή πρόγνωση.
- Πολύ ευνοϊκή πρόγνωση (ίαση >90%)
- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες:
  - μεγαλύτερη ηλικία
  - υψηλός αριθμός λευκών στη διάγνωση

## B-ΟΛΛ με Υποδιπλοειδία

- Βλάστες με <46 χρωμοσώματα
- <45 ή <44 ίσως καθορίζει καλύτερα την κατηγορία αυτή
- 5% των περιπτώσεων ΟΛΛ
- Τυπικά: CD19+, CD10+
- Κακή πρόγνωση

## B-ΟΛΛ με t(5;14);(IL3-IgH)

- Σπάνια μορφή σε ενήλικες και παιδιά (<1%)
- Αντιδραστική ηωσινοφιλία, δυνατή η απουσία βλαστών
- Ανοσοφαινότυπος: CD19+,CD10+
- Αντιμετάθεση μεταξύ γονιδίων IL3 στο 5 και IgH στο 14
- Η συνήθης πρόγνωση της B-ΟΛΛ

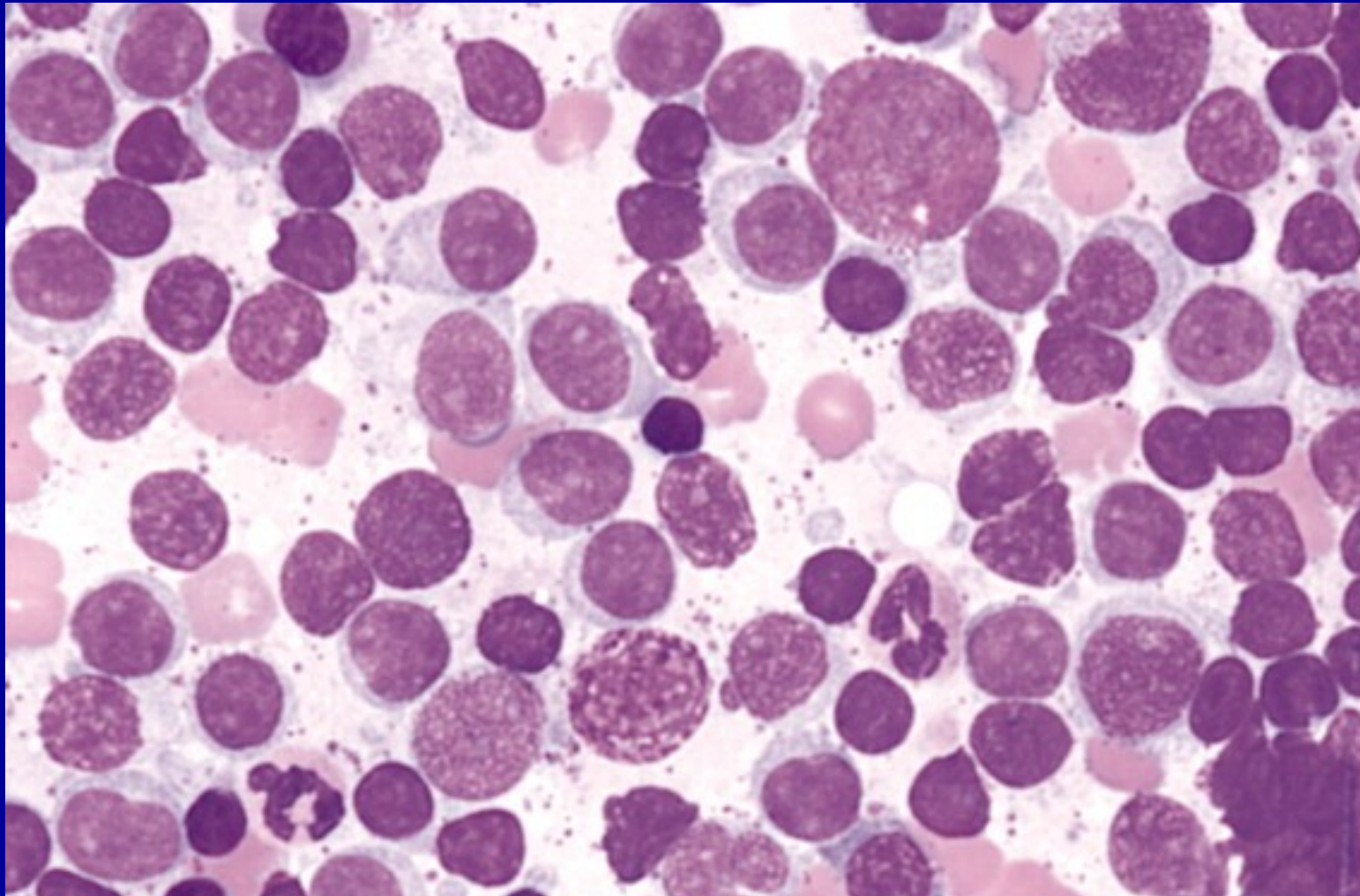
## B-ΟΛΛ με t(1;19)(E2A-PBX1)

- Σχετικά συχνή στα παιδιά (5% της B-ΟΛΛ)
- Σπανιότερη σε ενήλικες
- Συνήθως οι βλάστες είναι CD19+,CD10+,cμ+ (pre-B-ΟΛΛ)
- Ακόμα και σε cμ- περιπτώσεις η έντονη έκφραση του CD9 και έλλειψη CD34, πρέπει να θέτουν υποψία για τη διάγνωση της μορφής αυτής
- Πρόγνωση φτωχή παλαιότερα, έχει βελτιωθεί σημαντικά με τα νεώτερα θεραπευτικά πρωτόκολλα

# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα

- Βλαστικά κύτταρα T κυτταρικής προέλευσης
- T-ΟΛΛ: Μυελός των οστών + αίμα
- T-Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα (T-LBL) : προσβολή θύμου, λεμφαδένων, εξωλεμφαδενικών οργάνων
- 25% διήθηση μυελού: το σύνηθες αυθαίρετο όριο διάκρισης μεταξύ λευχαιμίας-λεμφώματος

# Τ-ΟΛΛ/Λέμφωμα



# Τ-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Επιδημιολογία

- 15% της ΟΛΛ των παιδιών
- Συχνότερη σε εφήβους
- Συχνότερη σε άρρενες
- 25% της ΟΛΛ των ενηλίκων
- T-LBL: 85-90% των λεμφοβλαστικών λεμφωμάτων



# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Γενετικά Χαρακτηριστικά-I

- Κλωνική αναδιάταξη του T-υποδοχέα (T-cell receptor-TCR)
- Ειδική για κάθε ασθενή (patient specific) PCR
- Σε 20% υπάρχει και ανασυνδυασμός της IgH
- Ανώμαλος καρυότυπος στο 50-70% των περιπτώσεων

# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Γενετικά Χαρακτηριστικά-II

- Οι χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες αφορούν αντιμεταθέσεις των γόνων του TCR:

- των α και δ TCR γόνων στο 11q11.2

- του β TCR γόνου στο 7q35

- του γ TCR γόνου 7q14-16

- με διάφορους άλλους γόνους:

- HOX11(TLX1) στο 10q24 (7-30%)

- HOX11L2(TLX3) στο 5q35 (20% παιδιά, 10-15% ενήλικες)

- MYC (8q24.1), TAL1 (1p32), RBTN1 (LMO1) (11p15)

# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Γενετικά Χαρακτηριστικά-III

- Στο 50% των περιπτώσεων μεταλλάξεις του γονιδίου NOTCH1, που κωδικοποιεί πρωτεΐνη κριτικής σημασίας για την ανάπτυξη των T- λεμφοκυττάρων
- del(9p): απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDKN2A (αναστολέας της εξαρτώμενης από την κυκλίνη κινάσης CDK4)
- del(9): 30% με καρυότυπο, συχνότερη με μοριακές τεχνικές
- Προκύπτει διαταραχή ελέγχου της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου
- Συχνά απαιτούνται μοριακές τεχνικές αφού συχνά ο καρυότυπος δεν αποκαλύπτει τις αντιμεταθέσεις ΟΛΛ

# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Κλινικά Χαρακτηριστικά

- **Τυπικά** υψηλός αριθμός λευκών
- **Συχνά** μεγάλη μάζα μεσοθωρακίου
- **Λεμφαδενοπάθεια-Ηπατοσπληνομεγαλία**
- **Συχνά** πλευριτική συλλογή
- **Συχνά** παρουσιάζεται με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια
- Σε σχέση με την B-ΟΛΛ σχετικά καλύτερη διατήρηση της φυσιολογικής αιμοποίησης

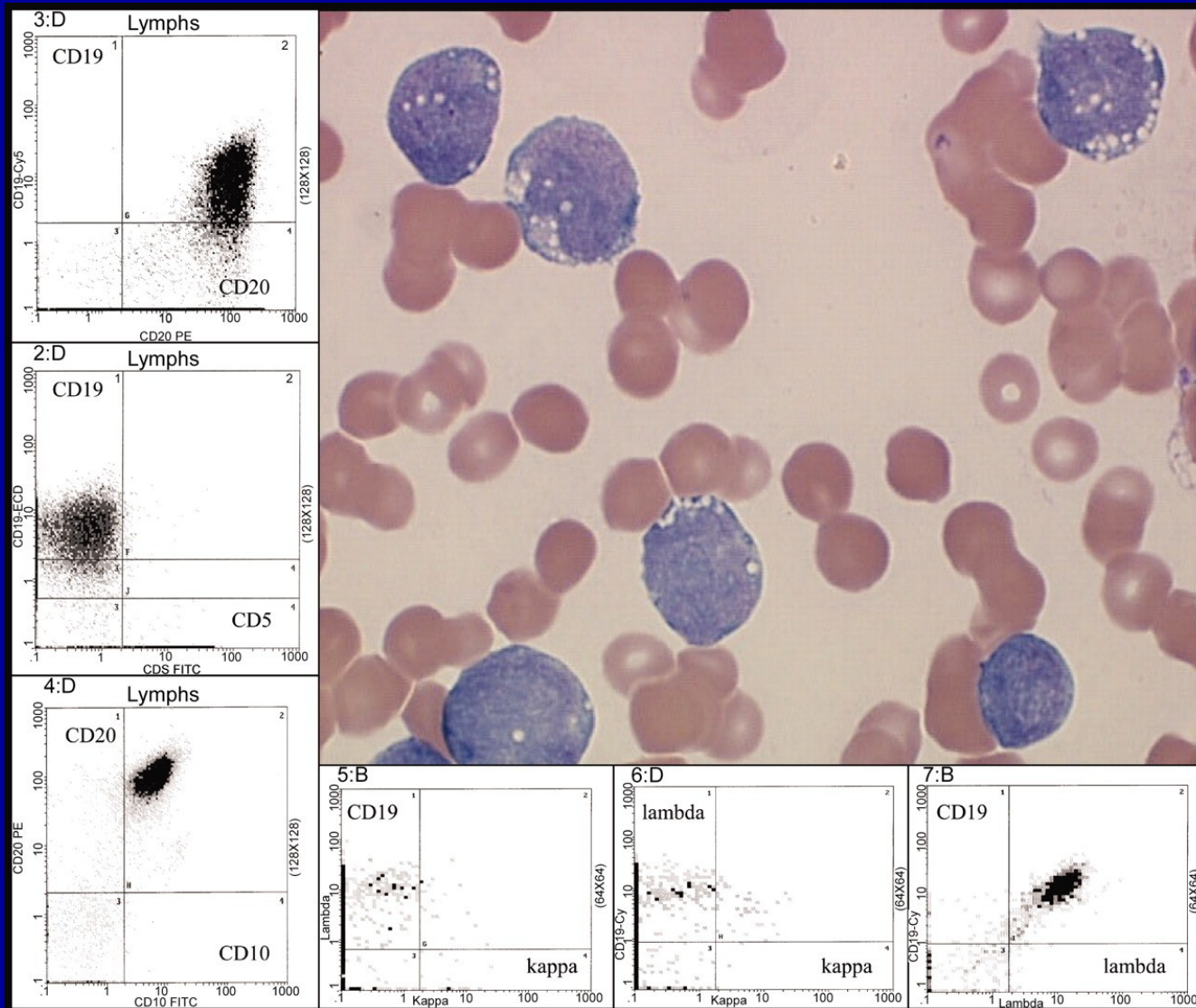
# T-ΟΛΛ/Λέμφωμα- Θεραπεία-Πρόγνωση

- Η T-ΟΛΛ στα παιδιά γενικά θεωρείται υψηλότερου κινδύνου σε σχέση με την Β-ΟΛΛ
- Η εντατικοποίηση της θεραπείας δίνει συγκρίσιμα αποτελέσματα με την Β-ΟΛΛ
- Ο υψηλός αριθμός λευκών δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου
- Στους ενήλικες αντιμετωπίζεται όπως και η Β-ΟΛΛ
- Η πρόγνωση του T-LBL εξαρτάται από ηλικία, στάδιο, LDH

# Λέμφωμα Burkitt

- Εξαιρετικά επιθετικό νεόπλασμα που παρουσιάζεται σε:
  - Λέμφωμα, με συχνά εξωλεμφαδενική εντόπιση
  - Οξεία Λευχαιμία (L3)
- Τρεις κλινικές μορφές:
  - Ενδημικό (Αφρική, σχετίζεται με EBV λοίμωξη)
  - Σποραδικό (συνήθως παιδιά και νεαροί ενήλικες)
  - Σχετιζόμενο με ανοσοκαταστολή (κυρίως HIV λοίμωξη)

# Λέμφωμα Burkitt- Λευχαιμική μορφή (L3)





# Λέμφωμα Burkitt- Πρόγνωση-Θεραπεία

- Τοπική νόσος (στάδια I και II): 30% των ασθενών
- Προχωρημένη νόσος (στάδια III και IV): 70% των ασθενών
- Προγνωστικοί παράγοντες: στάδιο, LDH, διήθηση μυελού οστών και ΚΝΣ, μάζα > 10cm
- Πολυχημειοθεραπεία σύντομης διάρκειας
- Ύαση: 90% σε τοπική, 60-80% σε προχωρημένη νόσο
- Καλύτερη έκβαση στα παιδιά
- Υποτροπή συνήθως στο 1<sup>ο</sup> έτος – σπάνια μετά το 2ο

# Ο Ρόλος της Μορφολογίας στην ΟΛ

- Περιορισμένος ρόλος στην ΟΛΛ
- Όταν λείπουν τα ραβδία Auer πρέπει να συνεκτιμάται με τον ανοσοφαινότυπο

Ειδικά μορφολογικά των βλαστών είναι ακόμα βοηθητικά

- ΟΜΛ με  $t(8;21)$
- ΟΜΛ με  $inv(16)$  ή  $t(16;16)$
- Οξεία Προμυελοκυτταρική με  $t(15;17)$
- Η καταμέτρηση των βλαστών ακόμα χρήσιμη
- Αναγνώριση πολυγραμμικής μυελοδυσπλασίας

# Ο Ρόλος της Μορφολογίας στην ΟΛ

## Αναγνώριση της Πολυγραμμικής Μυελοδυσπλασίας

- Δύο, μη βλαστικές αιμοποιητικές σειρές, εμφανίζουν δυσπλασία στο 50% τουλάχιστον των κυττάρων τους
- Υποκατάστατο κυτταρογενετικών ανωμαλιών σχετιζόμενων με ΜΔΣ ή προϋπάρχον ΜΔΣ
- Η σημασία της πολυγραμμικής δυσπλασίας επί απουσίας ιστορικού ΜΔΣ και με φυσιολογικό καρυότυπο είναι αμφιλεγόμενο

# Ο Ρόλος της Μορφολογίας στην ΟΛ

- Η διάγνωση στηρίζεται ακόμα, στις περισσότερες περιπτώσεις, στη μορφολογική καταμέτρηση των βλαστών
  - Κυτταροχημεία
  - Ανοσοφαινότυπος
- Σε περιπτώσεις χωρίς επαρκές μυελικό αναρρόφημα, όπως επί ύπαρξης μυελικής ίνωσης, μπορεί να βοηθήσει η εκτίμηση του αριθμού των CD34+ κυττάρων από τομές οστεομυελικής βιοψίας
- Η κυτταρομετρία ροής δεν πρέπει να υποκαθιστά την καταμέτρηση των βλαστών

# Ανοσοφαινότυπος στην ΟΛ

- Ουσιώδης στη διάγνωση της Β και Τ ΟΛΛ, της ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση και της ΟΛ με μικτό φαινότυπο
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος για κάποιους τύπους ΟΛ ή για έλεγχο Ελάχιστης Υπολειπόμενης Νόσου
  - t(8;21) ΟΜΛ: MPO<sup>+</sup>/CD13<sup>+</sup>/CD33<sup>weak</sup>,HLA-DR<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> /CD19<sup>+</sup>
  - 11q23 Β-ΟΛΛ: CD19<sup>+</sup>/CD10<sup>-</sup>/TdT<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> /CD15<sup>+</sup>
- Σημαντική συμβολή στη διάγνωση 'επιδημικής' ΟΛ μικτής κυτταρικής σειράς