

# ΘΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΕ “ΝΕΑ” ΑΤΟΜΑ

Δρ Αλέξης Φραγκουλίδης

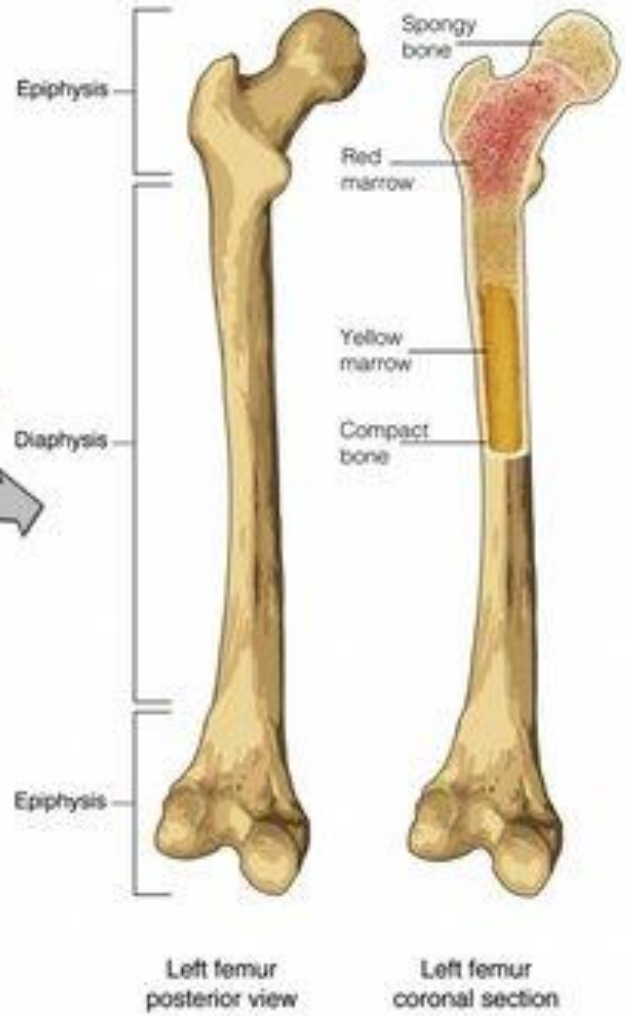
Αιματολόγος

ΓΝ Λεμεσού

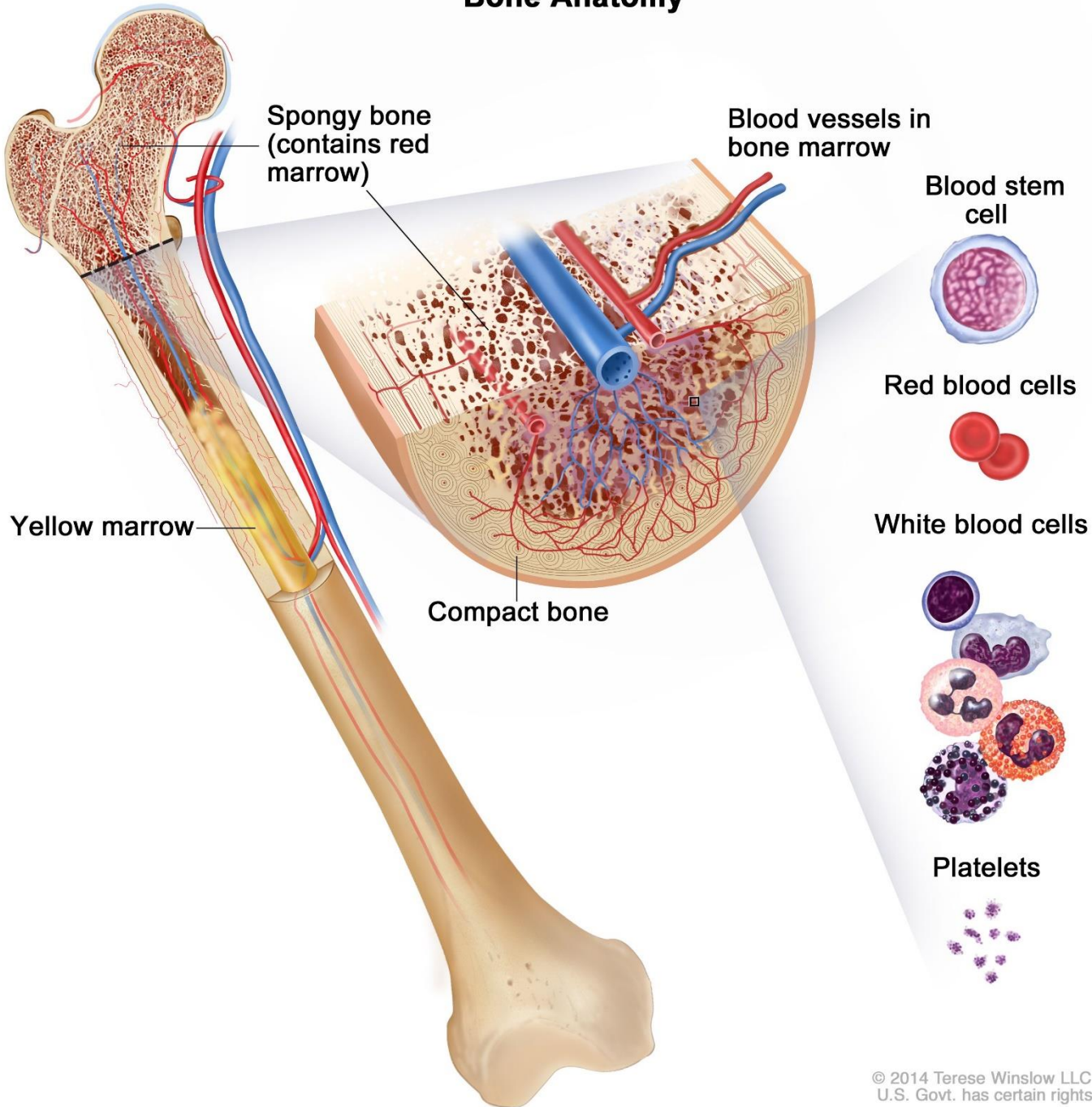
# Τι είναι Οξεία λευχαιμία

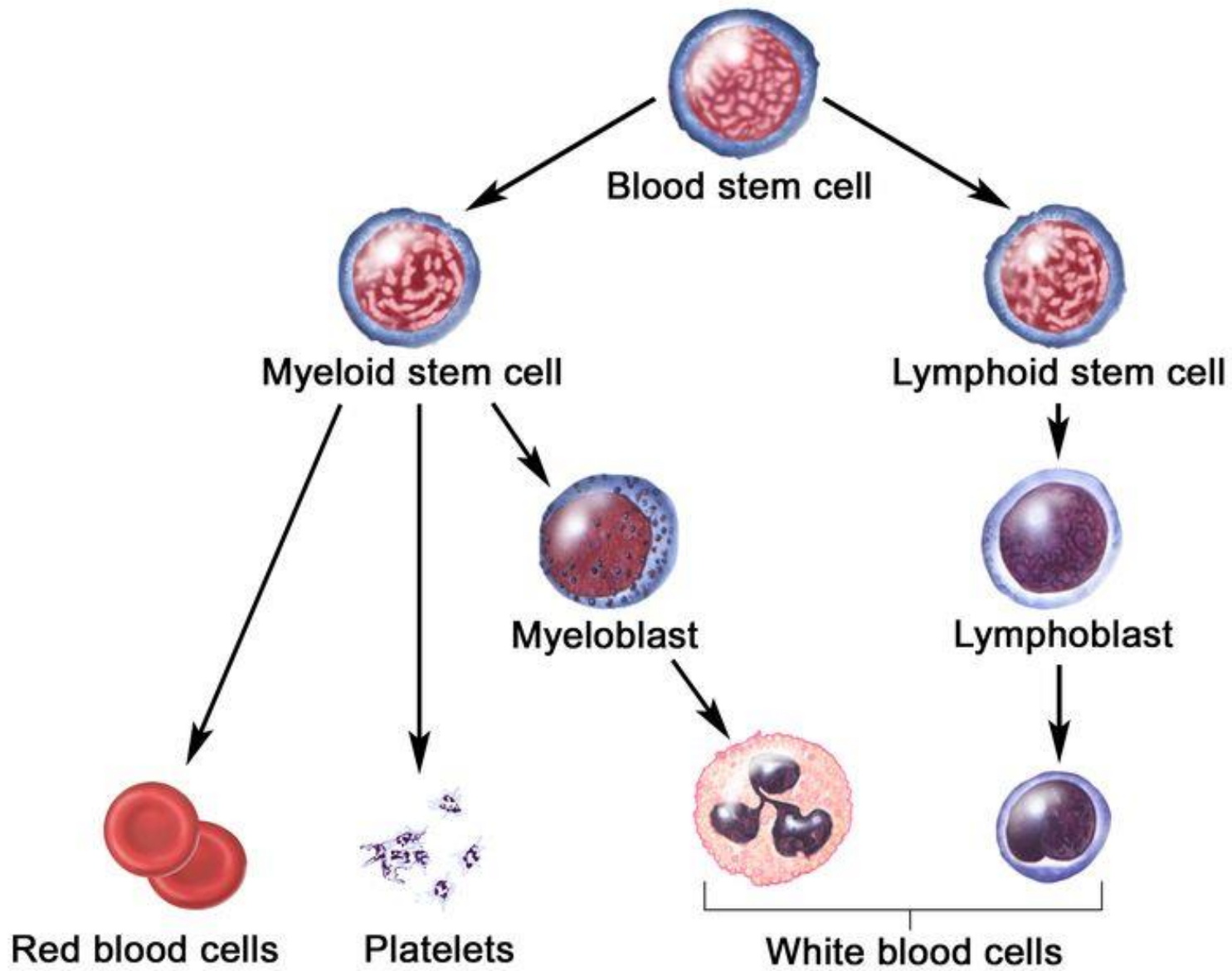
- **Κλωνικός** πολλαπλασιασμός (έχουν την ίδια «μάννα») των λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό των οστών και στο αίμα
- **Λευχαιμικό κύτταρο** – αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο
- **Μυελικής σειράς** – Οξεία μυελογενής λευχαιμία
- **Λεμφικής σειράς** – Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- **Μεταλλάξεις** και πολλαπλασιάζεται χωρίς έλεγχο

- Red Marrow
- Yellow Marrow

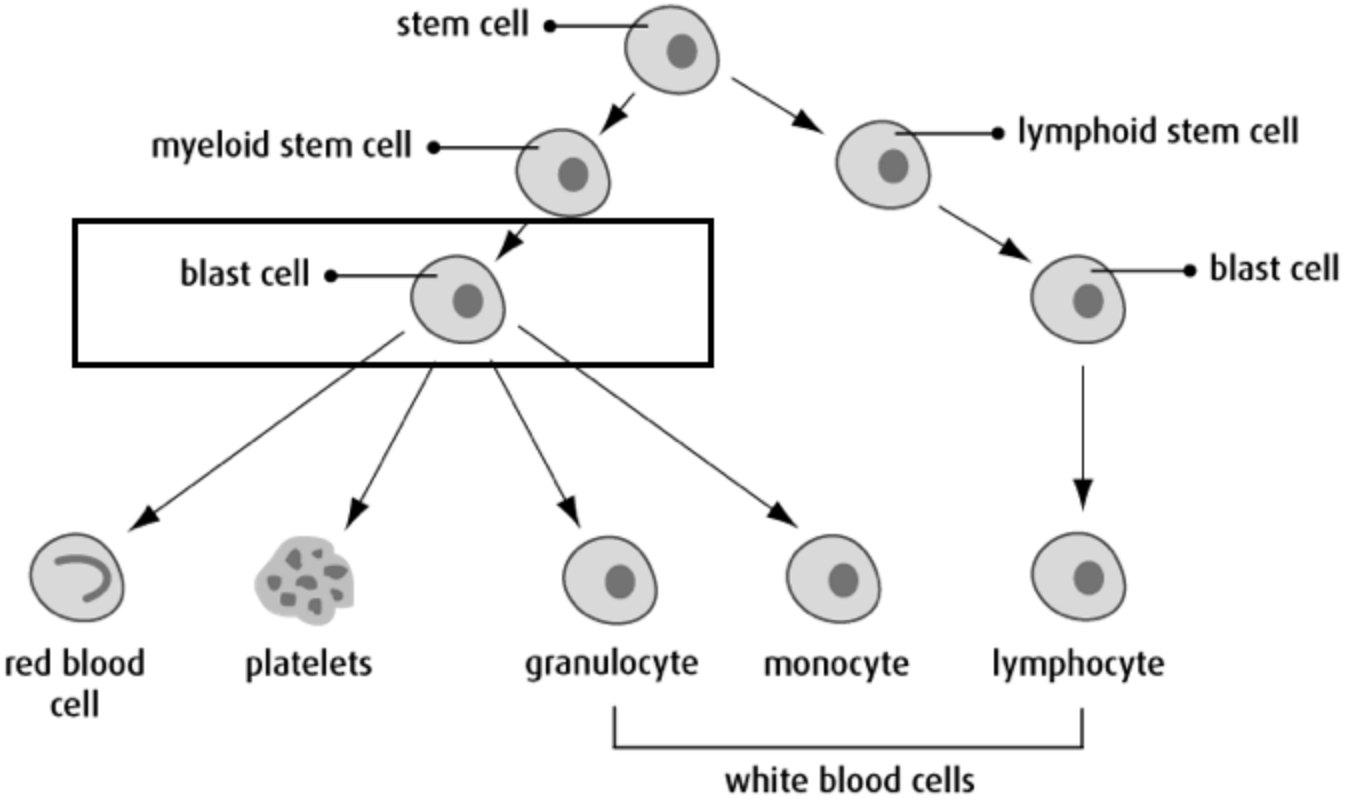


# Bone Anatomy

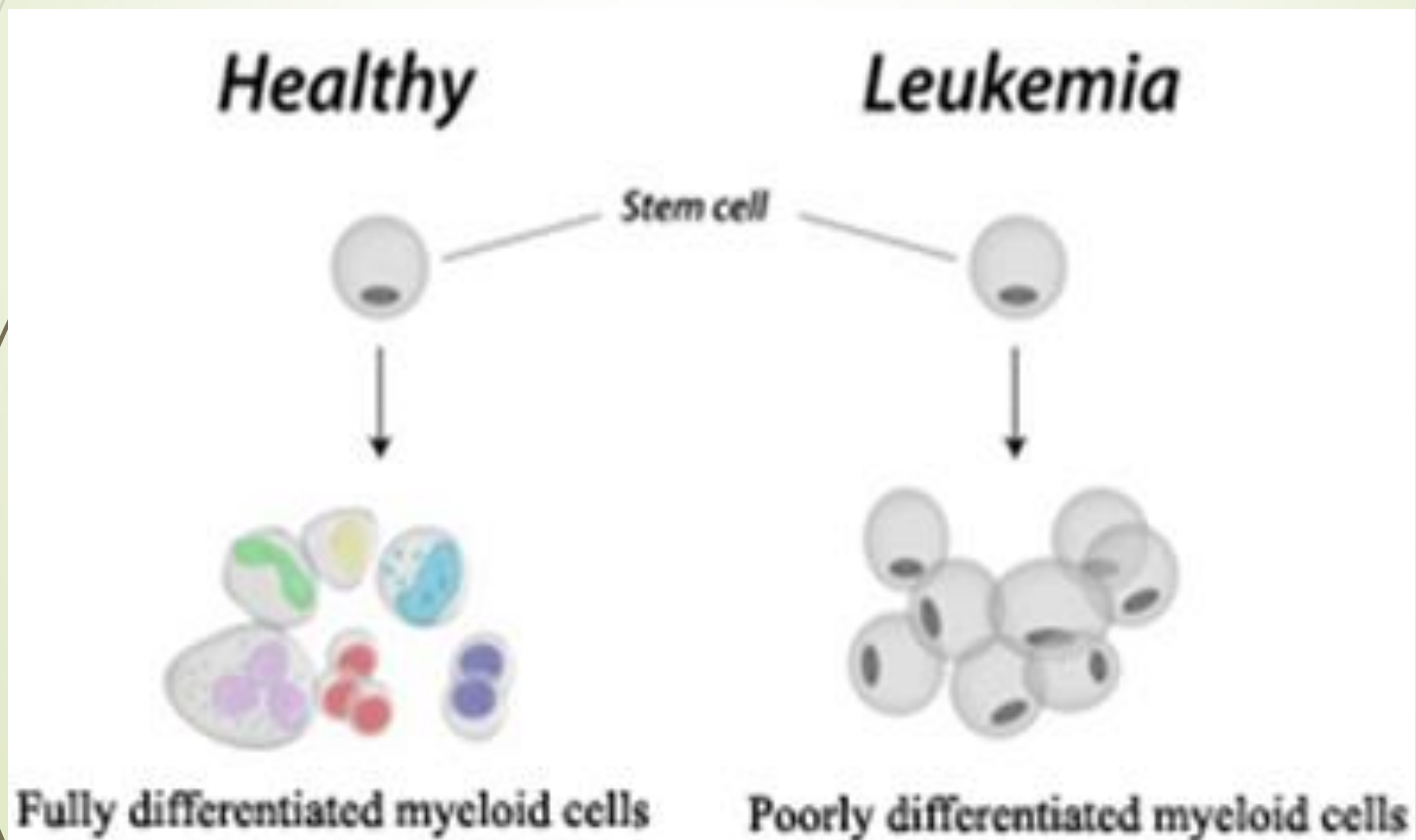




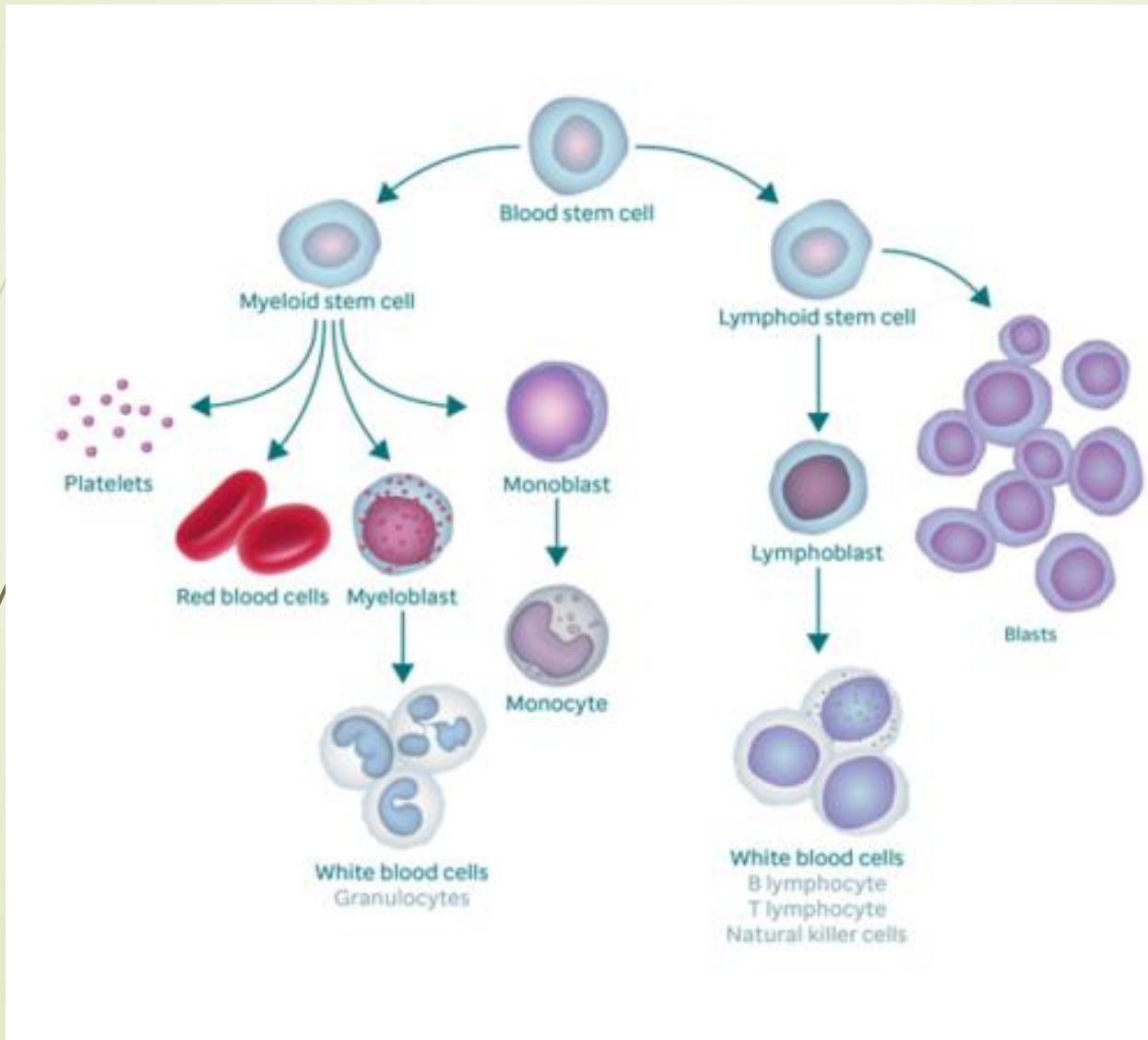
# Development of Blood Cells



## ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (80%)

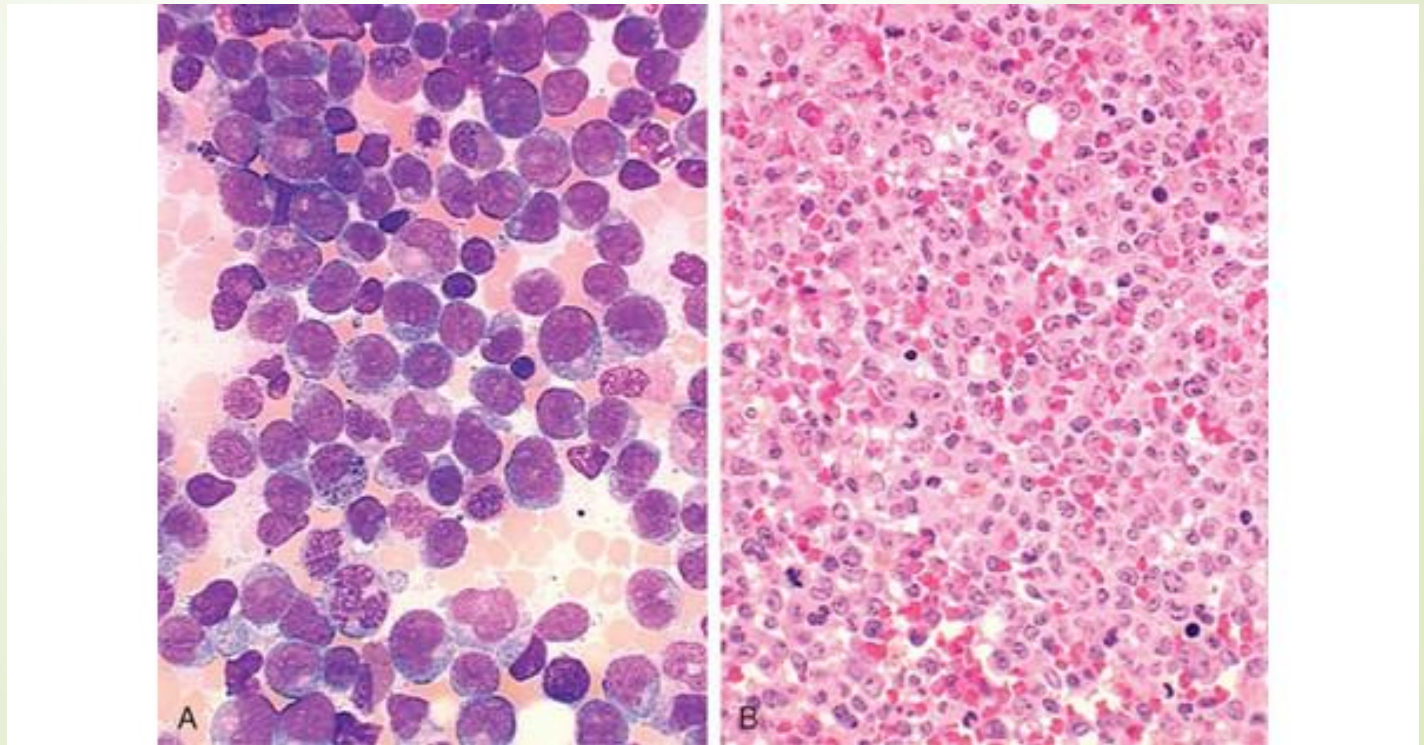


# ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (20%)



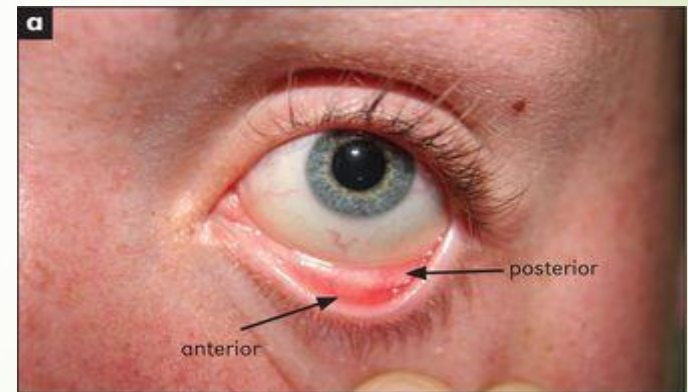
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Αντικατάσταση φυσιολογικού μυελού από την οξεία λευχαιμία



# Αναιμία

- Μείωση παραγωγής ερυθρών
- Κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια σε ελάχιστη κόπωση, ωχρότητα



# Θρομβοπενία (Χαμηλά αιμοπετάλια)

- Σταματούν την αιμορραγία
- Μώλωπες, αιμορραγία (μύτη, ούλα, έντερο κτλ)

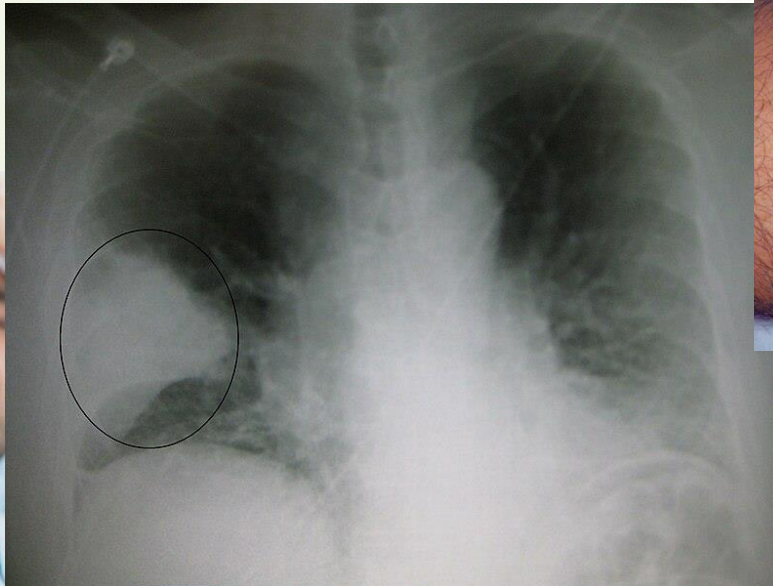


**Petechial Rash**

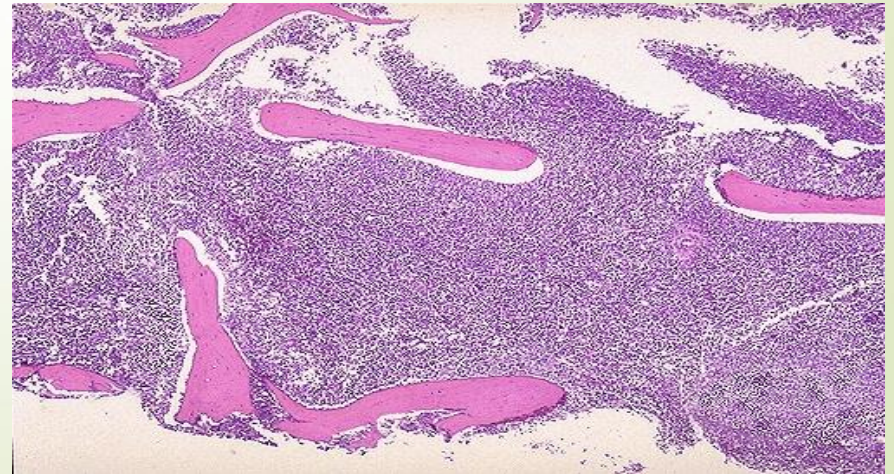
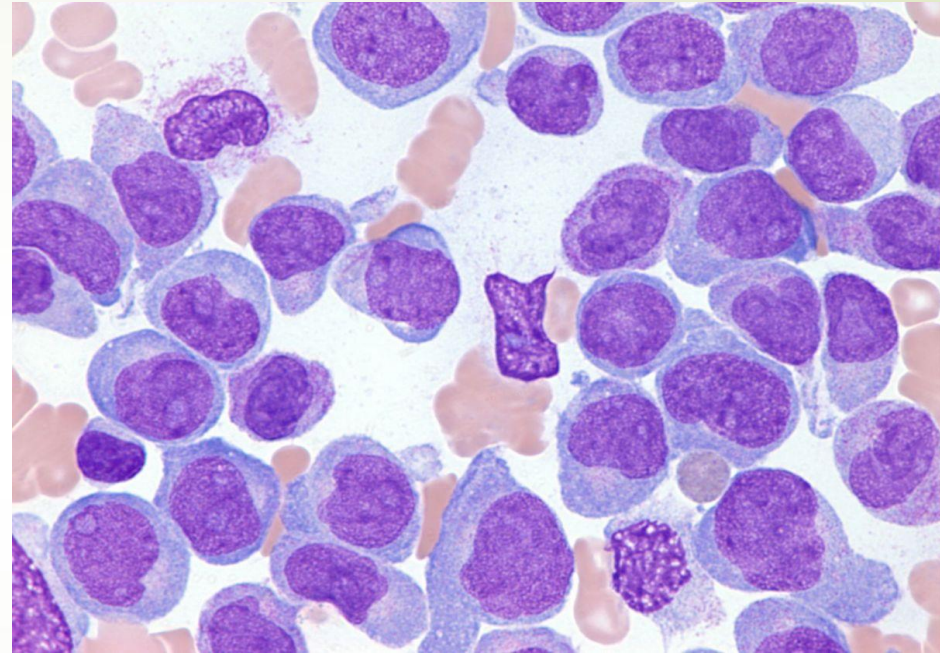
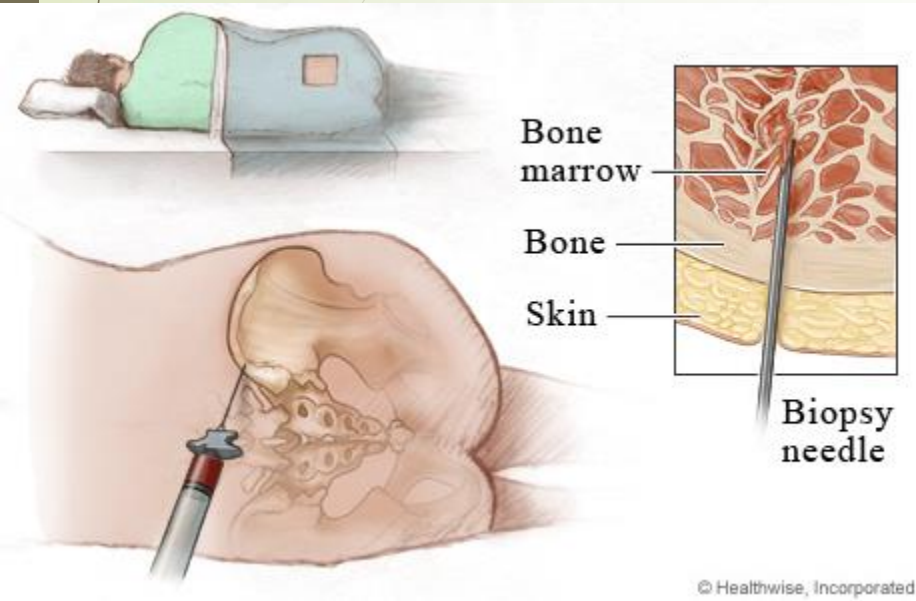


# Χαμηλά ουδετερόφιλα (φυσιολογικά λευκά)

- Λοιμώξεις – Πυρετός, πνευμονία, κυτταρίτιδα κτλ
- Σπάνιες λοιμώξεις – Μυκητιάσεις, Pneumocystis (ΟΛΛ)

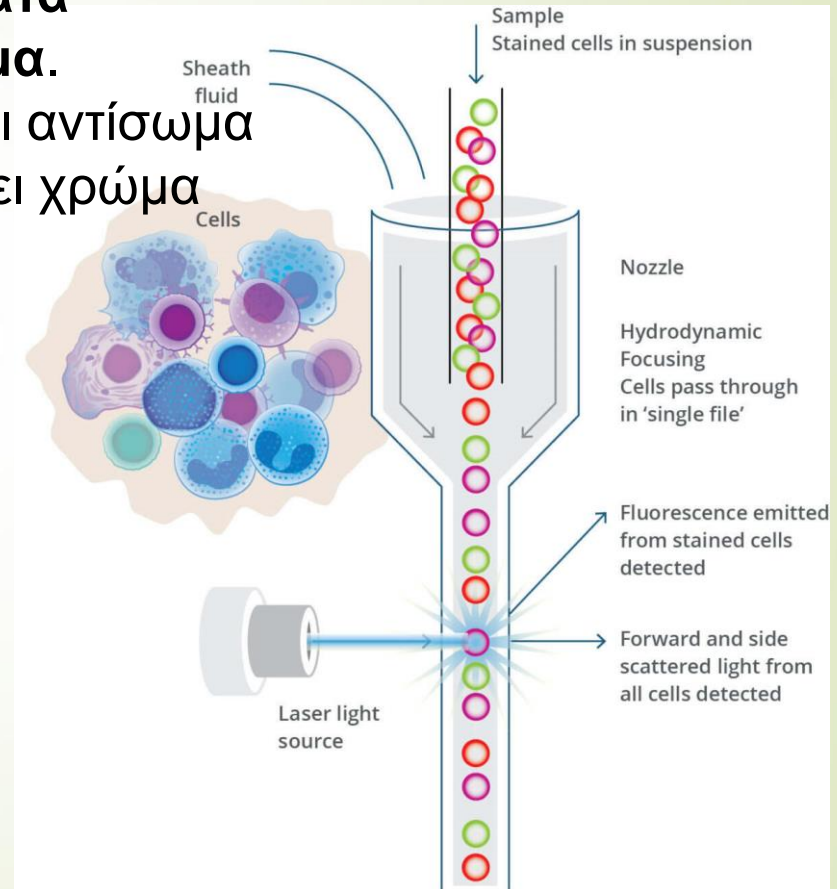
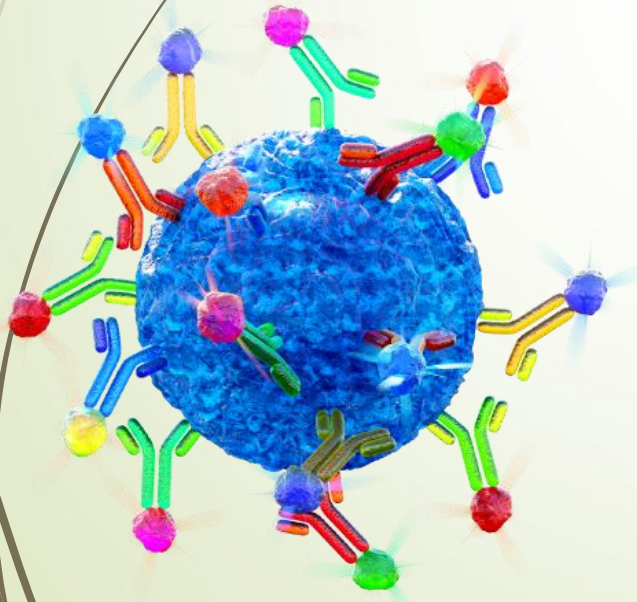


# Βιοψία μυελού οστών



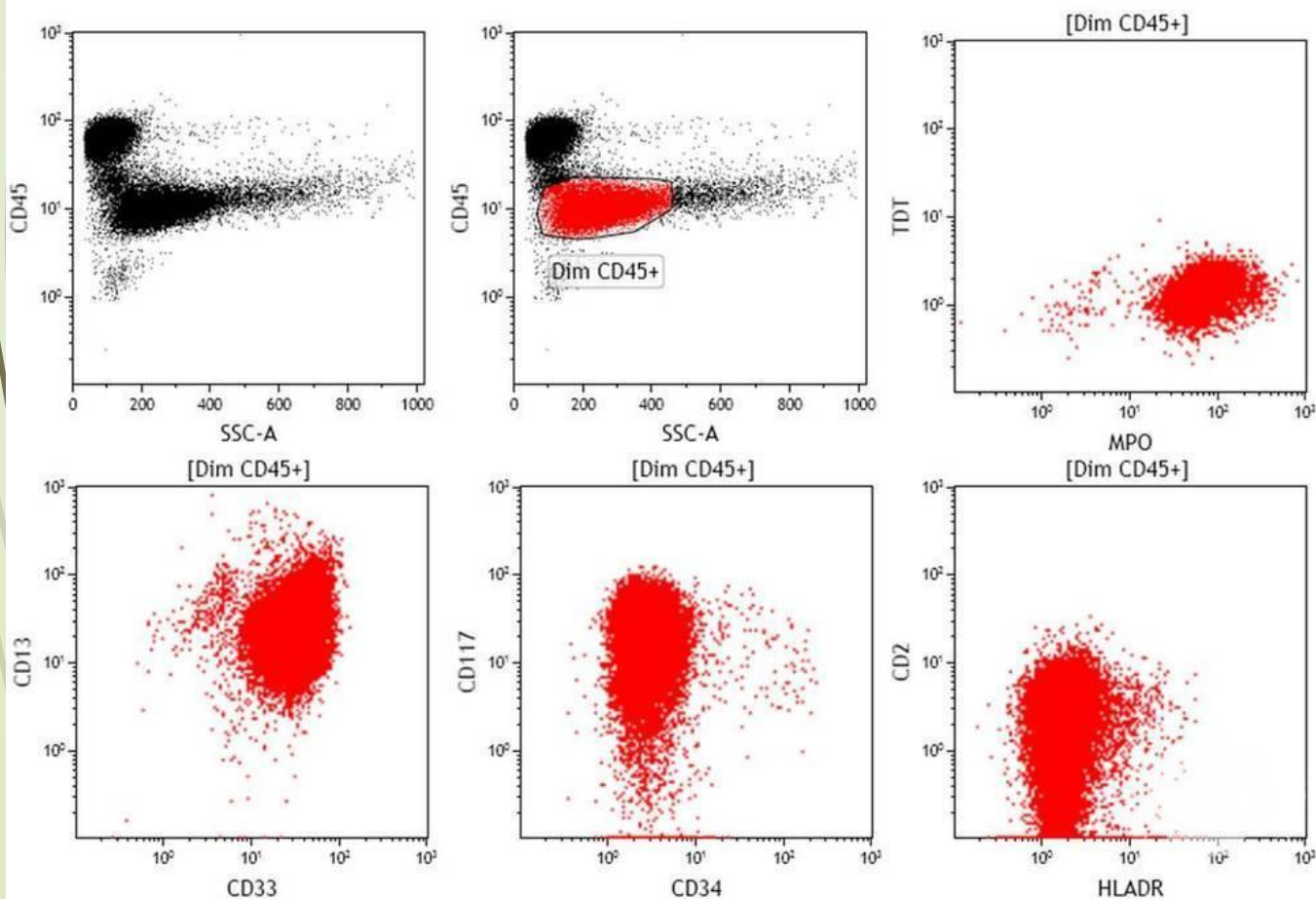
# Κυτταρομετρία ροής

Το δείγμα μυελού οστών επεξεργάζεται και επωάζεται με **μονοκλωνικά αντισώματα** που είναι σεσημασμένα με **φλουορόχρωμα**. Όταν περάσουν από το **laser**, εάν υπάρχει αντίσωμα στην επιφάνεια των κυττάρων, θα εκπέμψει χρώμα

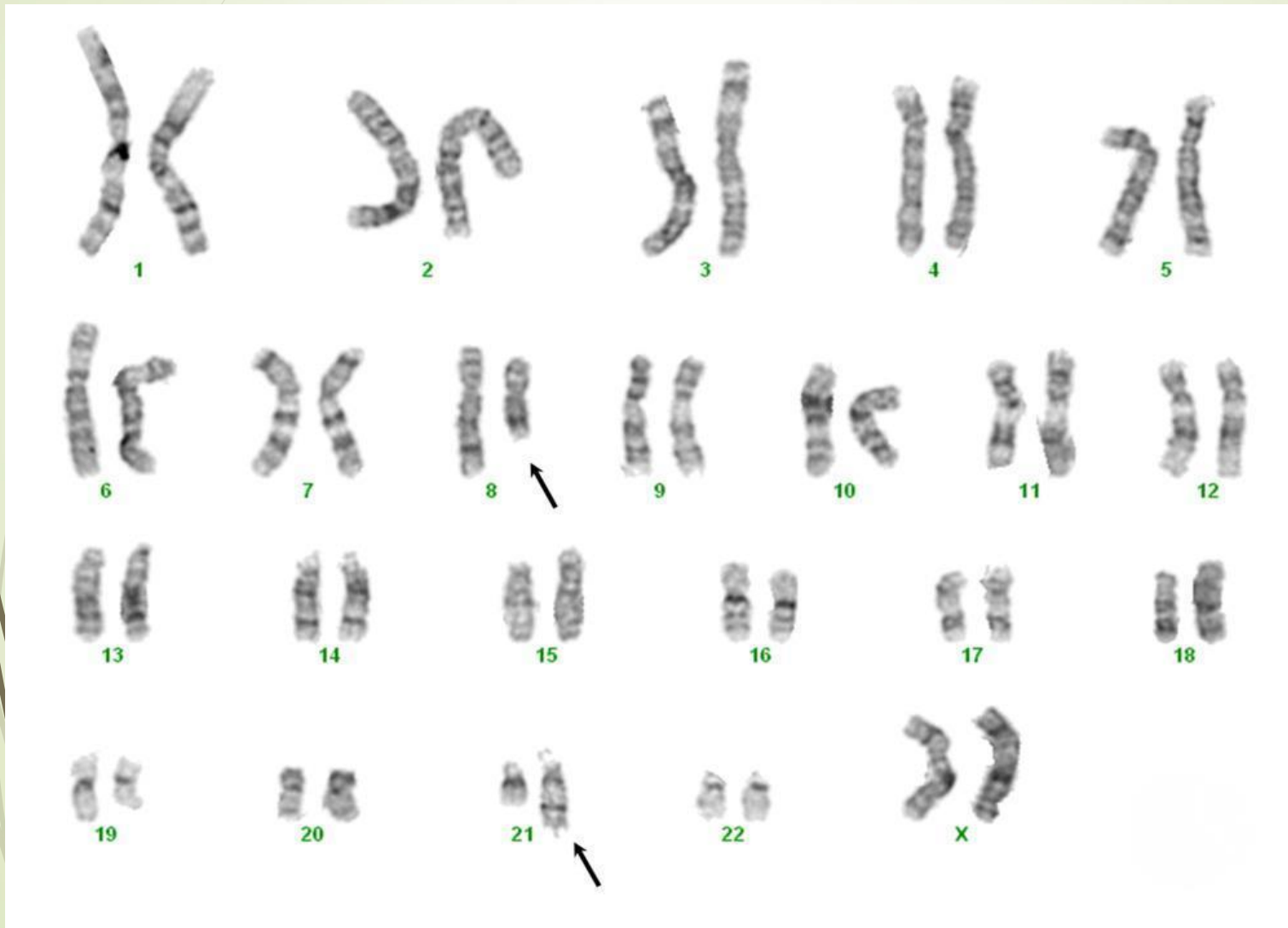


# Παράδειγμα ΟΜΛ

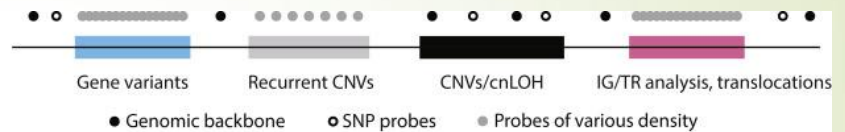
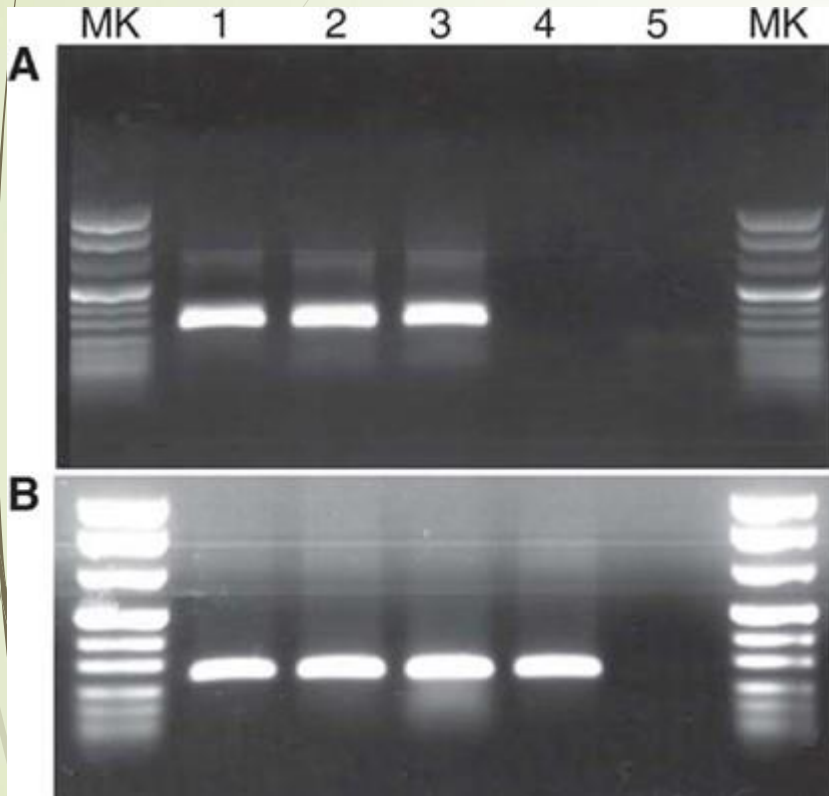
## Acute promyelocytic leukemia



# Κυτταρογενετική ανάλυση



# Μοριακός έλεγχος



## List of genes

<i>ARID1A</i> <sup>1,3</sup>	<i>ASXL1</i> <sup>5</sup>	<i>ATM</i> <sup>1,2</sup>	<i>BIRC3</i> <sup>1,2</sup>	<i>BRAF</i> <sup>1,3,5</sup>
<i>BTG1</i> <sup>6</sup>	<i>CARD11</i> <sup>1,4</sup>	<i>CCND1</i> <sup>2</sup>	<i>CD79A</i> <sup>1,4</sup>	<i>CD79B</i> <sup>1,2,4</sup>
<i>CDKN2A</i> <sup>1,5</sup>	<i>CDKN2B</i> <sup>3,5</sup>	<i>CHD2</i> <sup>1</sup>	<i>CREBBP</i> <sup>1,3,5</sup>	<i>CRLF2</i> <sup>5</sup>
<i>CSF2RA</i> <sup>6</sup>	<i>EBF1</i> <sup>6</sup>	<i>EGR2</i> <sup>1</sup>	<i>EP300</i> <sup>1,3,4</sup>	<i>EPOR</i> <sup>6</sup>
<i>ETV6</i> <sup>5</sup>	<i>EZH2</i> <sup>3,5</sup>	<i>FBXW7</i> <sup>1</sup>	<i>FIGNL1</i> <sup>6</sup>	<i>FLT3</i> <sup>3</sup>
<i>FOXO1</i> <sup>3</sup>	<i>H1-4</i> <sup>1</sup>	<i>IKZF1</i> <sup>5</sup>	<i>IKZF2</i> <sup>6</sup>	<i>IKZF3</i> <sup>1,6</sup>
<i>IL2RB</i> <sup>6</sup>	<i>IL3RA</i> <sup>6</sup>	<i>IL7R</i> <sup>6</sup>	<i>JAK1</i> <sup>1,5</sup>	<i>JAK2</i> <sup>1,5</sup>
<i>JAK3</i> <sup>5</sup>	<i>KMT2A</i> <sup>1,5</sup>	<i>KMT2D</i> <sup>1,4</sup>	<i>KRAS</i> <sup>1,5</sup>	<i>MEF2B</i> <sup>3,4</sup>
<i>MGA</i> <sup>1</sup>	<i>MYC</i> <sup>3,5</sup>	<i>MYD88</i> <sup>1,4</sup>	<i>NF1</i> <sup>1,5</sup>	<i>NFKB1</i> <sup>1</sup>
<i>NOTCH1</i> <sup>1,4</sup>	<i>NOTCH2</i> <sup>1,4</sup>	<i>NRAS</i> <sup>1,5</sup>	<i>NSD2</i> <sup>1</sup>	<i>P2RY8</i> <sup>6</sup>
<i>PAG1</i> <sup>5</sup>	<i>PAX5</i> <sup>1,5</sup>	<i>PIM1</i> <sup>1,4</sup>	<i>PTEN</i> <sup>3,5</sup>	<i>PTPN11</i> <sup>1,5</sup>
<i>POT1</i> <sup>1</sup>	<i>RB</i> <sup>1,5</sup>	<i>RPS15</i> <sup>1</sup>	<i>RUNX1</i> <sup>5</sup>	<i>SAMHD1</i> <sup>1</sup>
<i>SETD2</i> <sup>1,5</sup>	<i>SF3B1</i> <sup>1,2</sup>	<i>SH2B3</i> <sup>6</sup>	<i>SHOX</i> <sup>6</sup>	<i>TNFRSF14</i> <sup>3,4</sup>
<i>TP53</i> <sup>1,5</sup>	<i>TYK2</i> <sup>6</sup>	<i>UBR5</i> <sup>2</sup>	<i>XPO1</i> <sup>1</sup>	<i>ZMYM3</i> <sup>1</sup>

## Rearrangements<sup>1-5</sup>

<i>IGH</i> locus	79 genes
<i>IGK</i> locus	45 genes
<i>IGL</i> locus	42 genes
<i>TRA</i> locus	96 genes
<i>TRB</i> locus	64 genes
<i>TRG</i> locus	13 genes
<i>TRD</i> locus	11 genes

## Translocations<sup>2-4</sup>

<i>CCND1/IGH</i>	t(11;14)
<i>BCL2/IGH</i>	t(14;18)
<i>BCL6/IGH</i>	t(3;14)

## Reccurent deletions<sup>1,2</sup>

> 300 kb/1 Mb

Del17p	
Del11q	
Del13q	

## Trisomy<sup>1,2</sup>

Tri12	
-------	--

## Genome-wide CNVs<sup>1-6</sup>

> 6 MB across whole genome

## cnLOH<sup>1-6</sup>

According to SNP probe density

| Exon-proximal probes    | 3'UTR region included    | Introns included

## ELN 2022 Risk Stratification

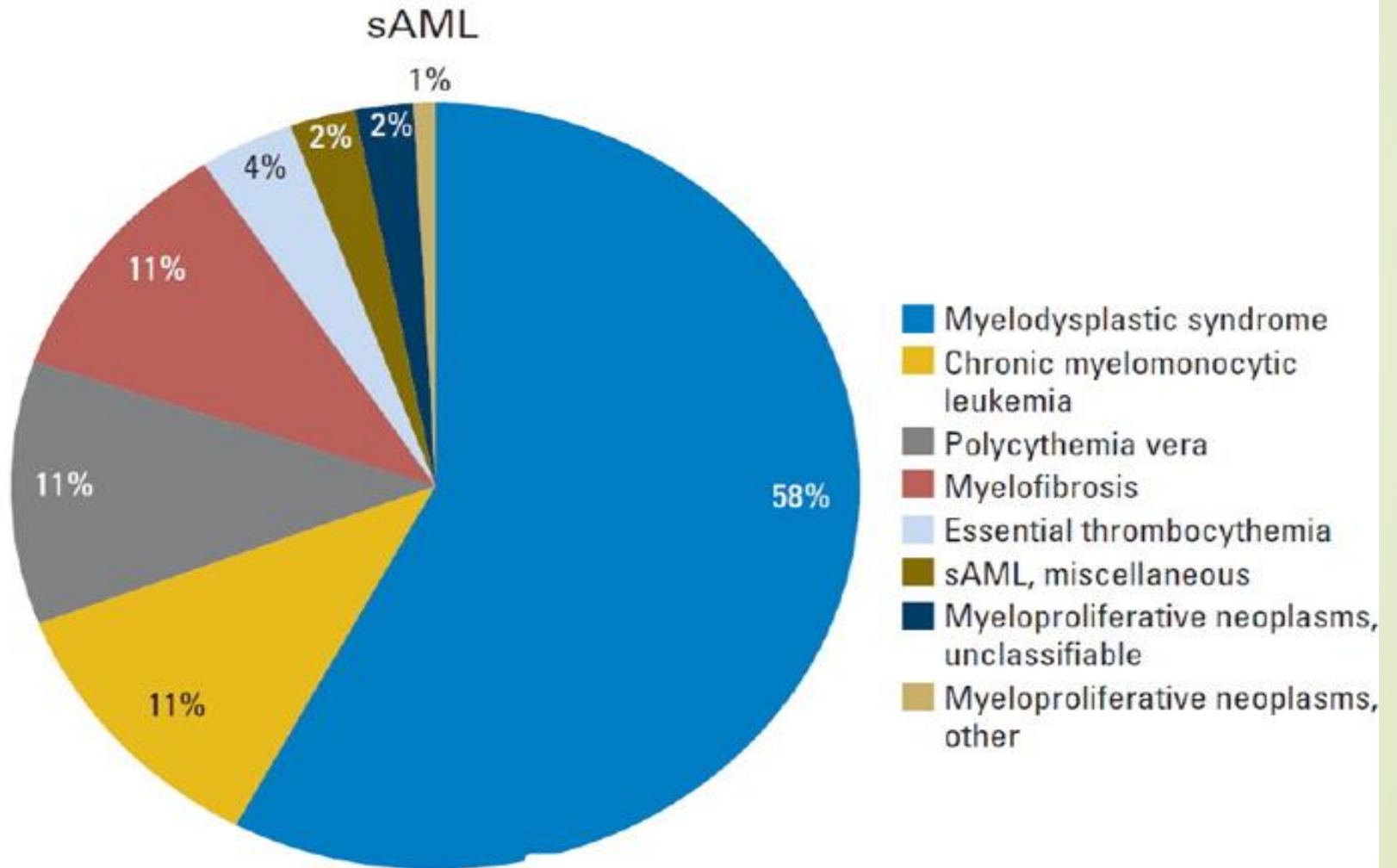
Risk Category	Genetic Abnormality
Favorable	t (8;21) (q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> t (9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t (6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t (v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t (9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> t (3q26.2;v); <i>MECOM (EVI1)</i> -rearranged -5 or del (5q); -7; -17/abn (17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2</i> Mutated <i>TP53</i>

Reprinted with permission from Ref. [6]. 2022, American Society of Hematology.

# Οξεία μυελογενής λευχαιμία

- **80%** των οξείων λευχαιμιών στους ενήλικες
- Μέση ηλικία **68 ετών**
- Άντρες/Γυναίκες – 5/3
- **70-80% de novo** (χωρίς αιτία)

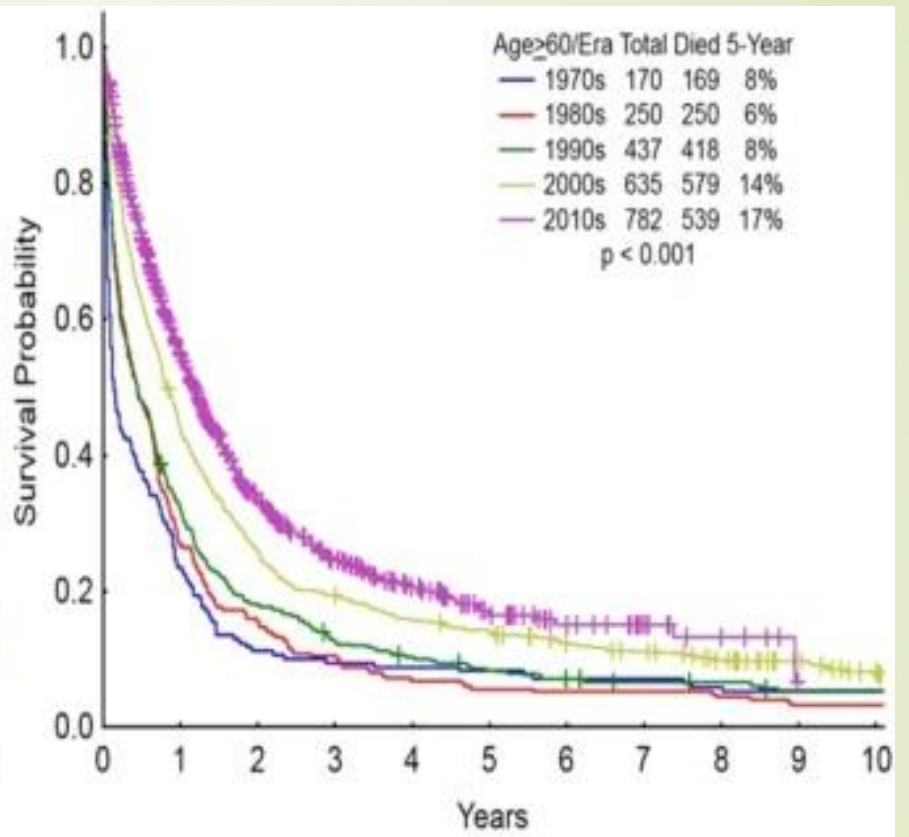
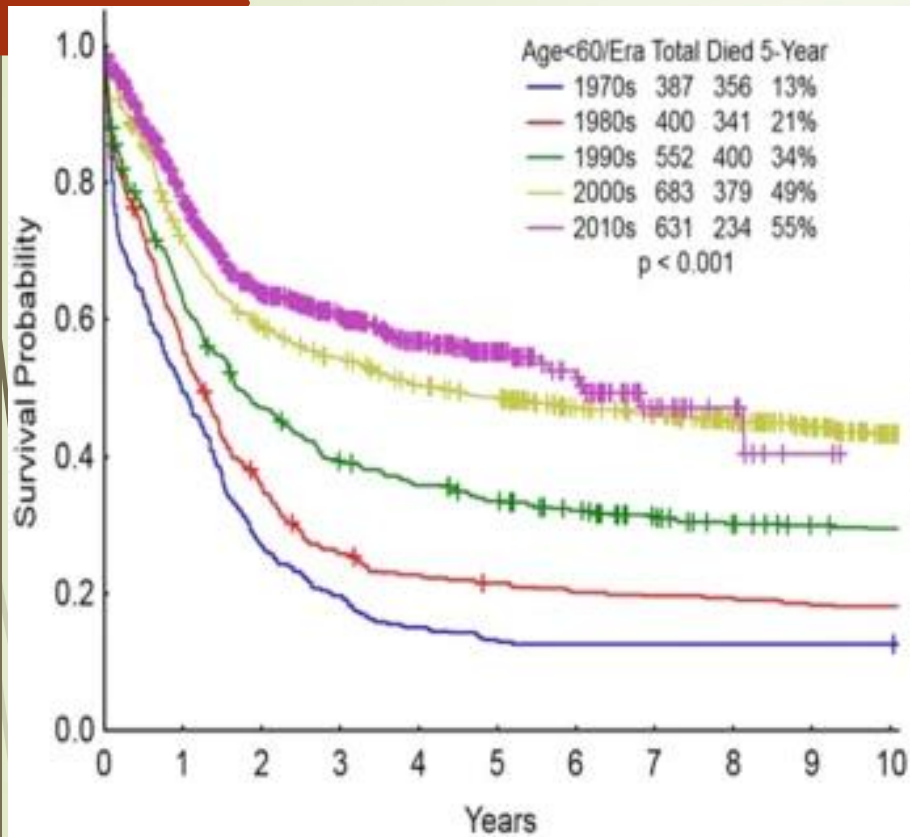
# B





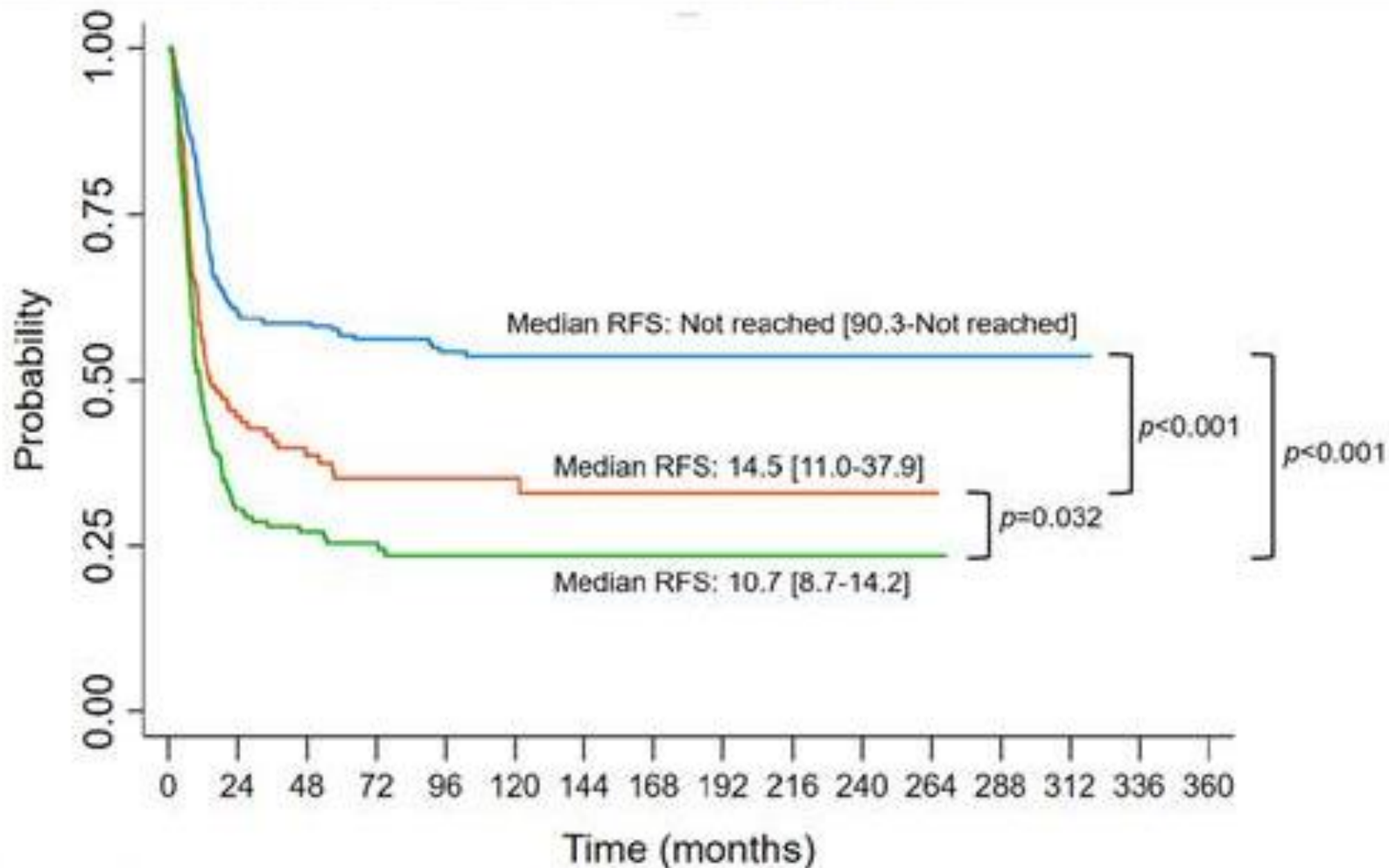
# Πρόγνωση

- ▶ Ίαση 40-50% στα άτομα < 60 ετών
- ▶ Ίαση 15% σε άτομα > 60 ετών (με εντατική χημειοθεραπεία)



Survival of de novo acute myeloid leukemia at MD Anderson (1970–2017) by Age and Treatment Era: Left panel: age<60 years; Right panel: age 60+ years.

Figure 1. Relapse-free Survival According to Refined ELN-2022 System



Favorable	307	157	135	104	84	73	49	37	24	21	13	5	3	2	0	0
Intermediate	131	50	34	26	21	17	11	9	6	5	4	1	0	0	0	0
Adverse	195	49	35	27	21	20	13	10	7	3	2	1	0	0	0	0



# “Νέα άτομα”

- ▶ Κατά κανόνα < 60 ετών (περισσότερες μελέτες με υψηλής έντασης χμθ)
- ▶ >75 ετών – πρωτόκολλα λιγότερο τοξικά.
- ▶ Υποκειμενικό
- ▶ – Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που αρνούνται να λάβουν υψηλής έντασης χμθ
- ▶ Poor performance status
- ▶ Συννοσηρότητες (Διαβήτης, Καρδιαγγειακή/πνευμονολογική ν. κτλ)



# Θεραπεία

- ΟΜΛ – **Favourable**
- **Μόνο χημειοθεραπεία**
- 2 κύκλοι εφόδου «7+3»
- Cytarabine iv x 7 μέρες (συνεχόμενη έγχυση)
- Idarubicin ή Daunorubicin iv x 3 μέρες
- 3-4 κύκλοι consolidation (εδραίωσης) με υψηλή δόση Cytarabine

## ➤ 70 ύφεση, > 50% ίαση

- Παρενέργειες χημειοθεραπείας
- Απλασία μυελού οστών – χρήζει εντατικές μεταγγίσεις με ερυθρά και αιμοπετάλια
- Πυρετός/λοιμώξεις – εντατική εφ αντιβίωση και αντιμυκητιασικά, εφ υγρά, οξυγόνο – κάποτε μονάδα εντατικής θεραπείας/διασωλήνωση
- Διάρροια/εξάνθημα/καρδιοτοξικότητα/νεφροτοξικότητα
- Μέχρι να ανακάμψει ο μυελός οστών 3-4 εβδομάδες

## ► Intermediate/Poor risk

- Επίτευξη ύφεσης με χημειοθεραπεία εφόδου +/- 1 κύκλο εδραίωσης
- Αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (υπάρχει συμβατός δότης, έχει επιτευχθεί ύφεση με χημειοθεραπεία, χωρίς σοβαρές συννοσηρότητες)

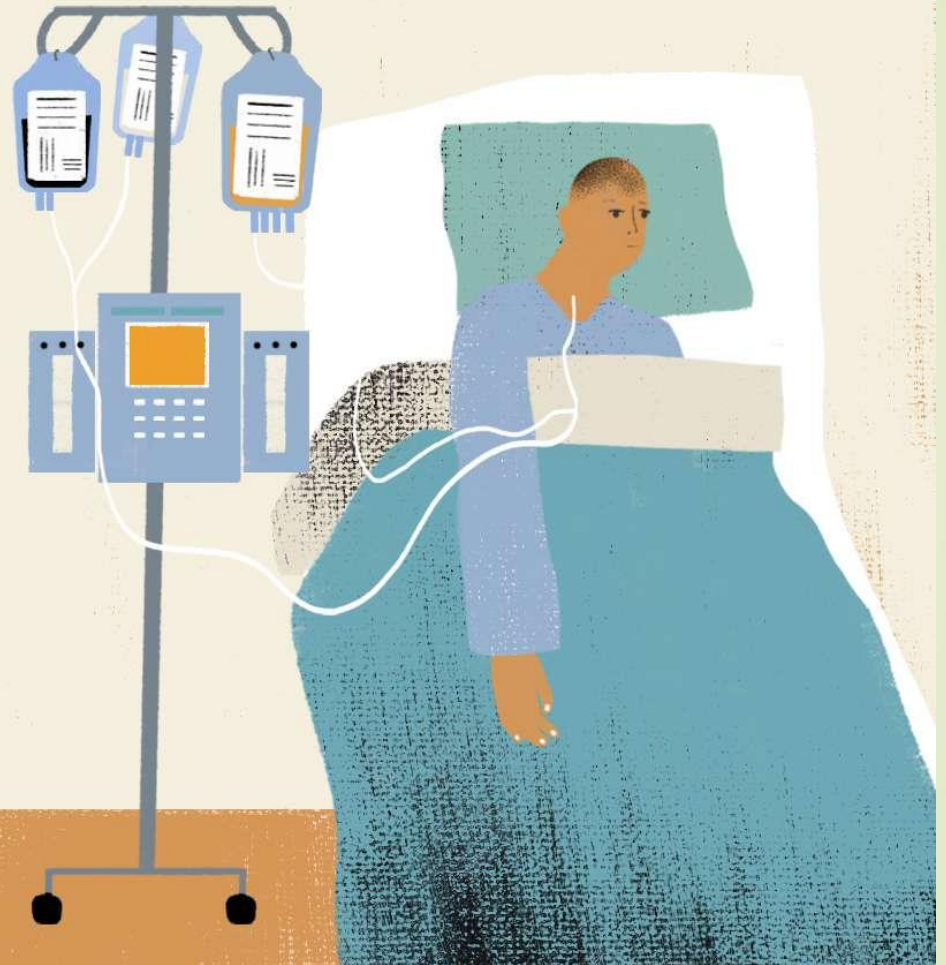
# How a Stem Cell Transplant Works

Stem cells are collected from a donor

You undergo chemotherapy, radiation, and induction

An intravenous line is placed in a minor surgical procedure

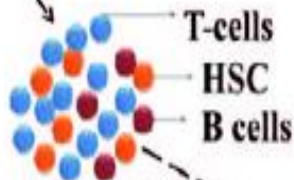
You may undergo chemotherapy after the transplant



1) Mobilization of stem cells :G-CSF



2) Collection of cells



3) Harvest HSC with CD34+ markers



5) Stem cell transplantation



4) To prevent GVHD  
In vivo lymphocyte depletion  
Chemotherapies or  
Cyclophosphamide,  
Anti CD2,  
Anti CD52 .

6) Post-transplantation immunosuppression to prevent donor HSC rejection:  
Cyclosporine A and mycophenolate mofetil.

# Ευχαριστώ

