

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ WHO

Μαρία Γ. Βάγια

Αιματολόγος, 401 ΓΣΝΑ

Μαρία Ν. Παγώνη

Αιματολόγος

Αιματολογική - Λεμφωμάτων Κλινική και ΜΜΜΟ

ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός»

Ιωάννινα, 13 Σεπτεμβρίου 2013



- ❑ Η ταξινόμηση αποτελεί τη **γλώσσα** της ιατρικής
Τα νοσήματα πρέπει να περιγράφονται και να ταξινομούνται πριν τη **διάγνωση**, τη **θεραπεία** και τη **μελέτη** τους
- ❑ Μια ταξινόμηση περιλαμβάνει **κατηγορίες νοσημάτων**, με βάση το σύνολο των κοινών χαρακτηριστικών τους, αλλά κάθε νόσημα της κατηγορίας θα πρέπει να φέρει χαρακτηριστικά που το **διαφοροποιούν** επακριβώς από τα άλλα νοσήματα και να ορίζεται με ακρίβεια
- ❑ Η ταξινόμηση, και οι ορισμοί αυτής, θα πρέπει να είναι **ευρέως** αποδεκτή και **εύχρηστη** τόσο στην κλινική πράξη όσο και στον τομέα της έρευνας



ΙΣΤΟΡΙΚΗ

ΑΝΑΔΡΟΜΗ



- ❑ **1976:** FAB (French-American-British, FAB) συνεργατική ομάδα
 - μορφολογικά χαρακτηριστικά
 - κυτταροχημικά χαρακτηριστικά
- ❑ 6 τύποι: M1, M2, M3, M4, M5, M6
- ❑ 3 τύποι: L1, L2, L3

- ❑ **1981** και **1985:** δύο αναθεωρήσεις
 - ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- ❑ M0 και M7
- ❑ Ποσοστό βλαστών 30%



❑ **1991, 1992, 1993**

International Lymphoma Study Group, ILSG

❑ **1994 REAL ταξινόμηση**

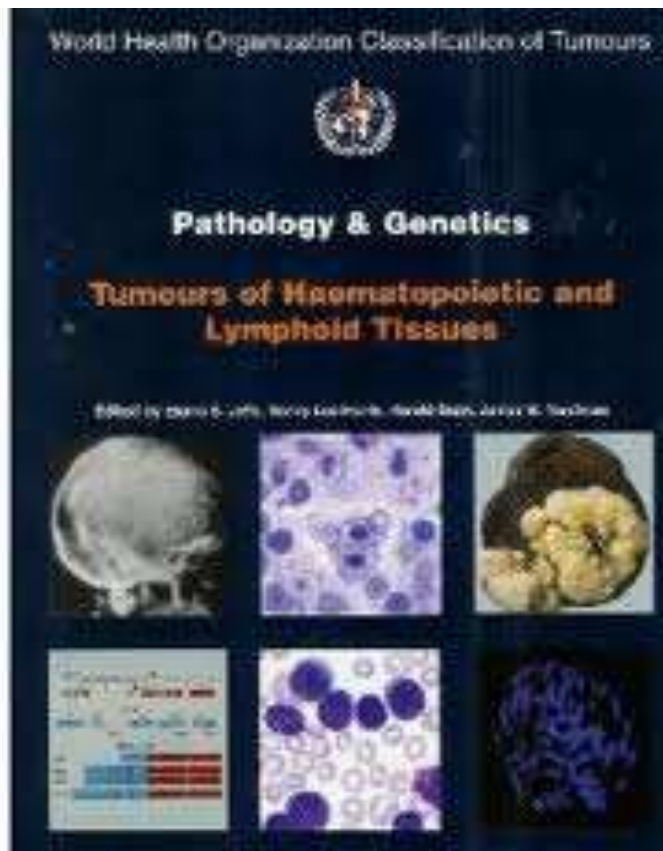
Revised European-American Classification

- Μορφολογικά χαρακτηριστικά
- Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά
- Κλινικά χαρακτηριστικά



World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997

By Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Jacques Diebold, Georges Flandrin, H. Konrad Muller-Hermelink, James Vardiman,
T. Andrew Lister, and Clara D. Bloomfield



*Clin Oncol 17:3835-3849. © 1999 by American
Society of Clinical Oncology.*

WHO 2001



ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ-I

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες

- ❑ ΟΜΛ με $t(8;21)(q22;q22)$, **AML1/ETO**
- ❑ ΟΜΛ με $inv(16)(p13.1q22)$ ή $t(16;16)(p13.1;q22)$, **CBFβ-MYH11**
- ❑ Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με $t(15;17)(q22;q12)$, **PML-RARα και παραλλαγές**
- ❑ ΟΜΛ με 11q23 διαταραχές, **MLL**

2. ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία

- ❑ **Με** προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
- ❑ **Χωρίς** προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

3. ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία

- ❑ Σχετιζόμενα με αλκυλιούντες παράγοντες
- ❑ Σχετιζόμενα με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II



ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ-II

4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη

- ☐ ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
- ☐ ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
- ☐ ΟΜΛ με ωρίμανση
- ☐ Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- ☐ Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική λευχαιμία
- ☐ Οξεία λευχαιμία της ερυθράς σειράς
- ☐ Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- ☐ Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
- ☐ Οξεία πανμυέλωση με μυελοϊνωση
- ☐ Μυελικό σάρκωμα

5. Οξεία Λευχαιμία Ασαφούς Σειράς



ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΑΠΟ ΠΡΟΒΑΘΜΙΔΕΣ ΤΩΝ Β- ΚΥΤΤΑΡΩΝ

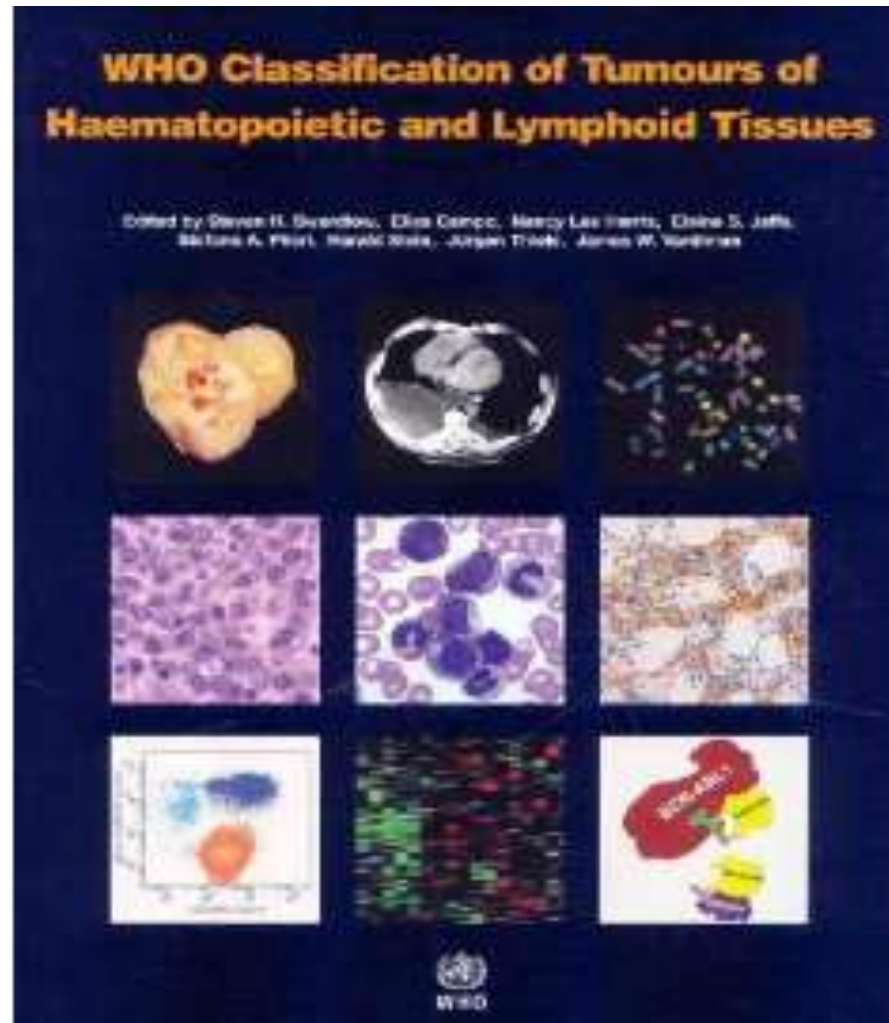
- ❑ Β-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα

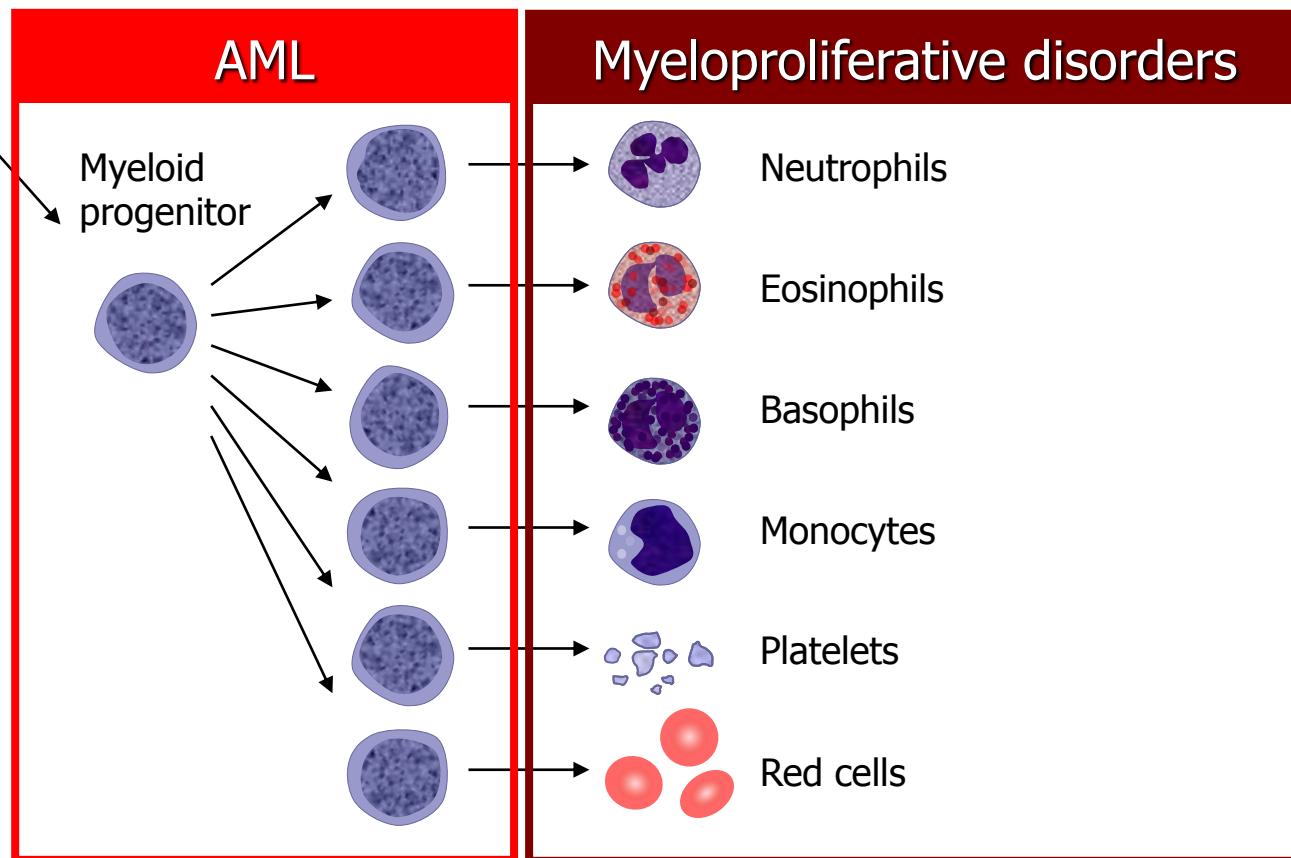
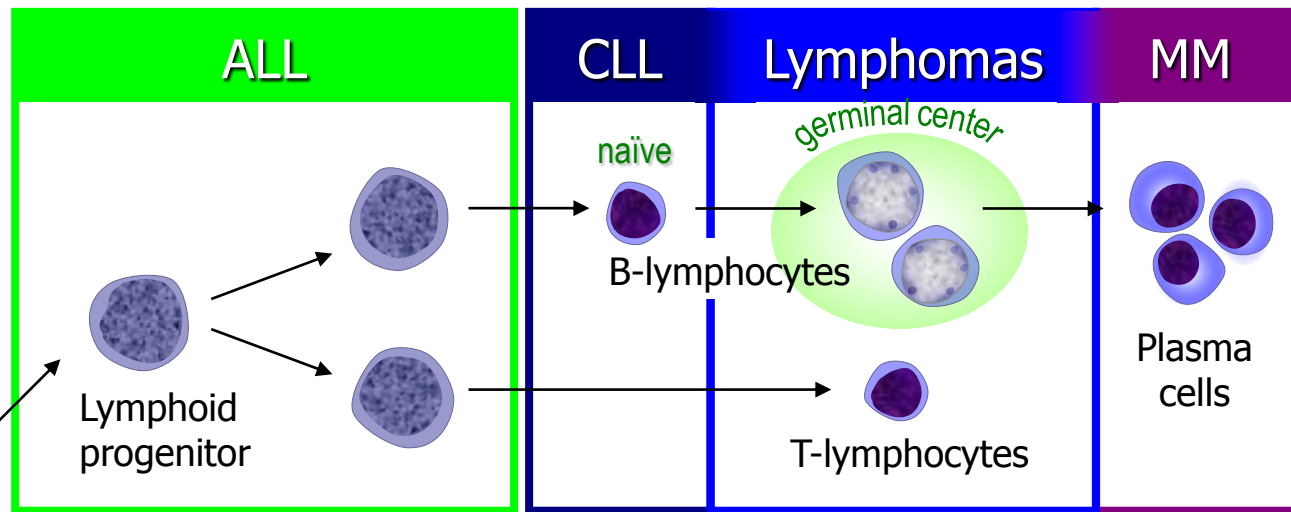
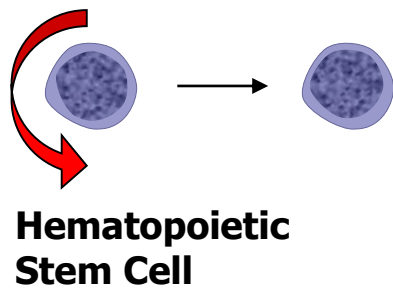
ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΑΠΟ ΠΡΟΒΑΘΜΙΔΕΣ ΤΩΝ Τ- ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- ❑ Τ-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα
- ❑ Βλαστικό ΝΚ Κυτταρικής Αρχής Λέμφωμα



- **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition 2008**





ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

- ❑ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ
- ❑ ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΕΙΑ
- ❑ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
- ❑ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

- ❑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
- ❑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
- ❑ ΠΡΟΓΝΩΣΗ



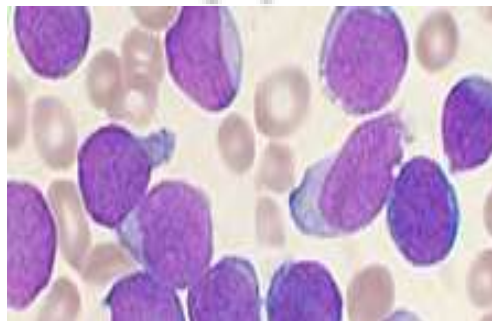
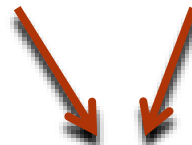
- ❑ Οι γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν στη λευχαιμία είναι ετερογενείς, σύνθετες και πολλαπλές και συχνά εμπλέκονται σε πολλά επίπεδα μέχρι την εμφάνιση της λευχαιμίας

Μεταλλάξεις τάξεως I

**FLT3-ITD
FLT3-TKD
KIT
RAS
PTPN11
JAK2**

Μεταλλάξεις τάξεως II

**PML-RARA
RUNX1-
RUNX1T1
CBFB-MYH11
MLL fusions
CEBPA
NPM1?**



**Πολλαπλασιασμός
και επιβίωση
νεοπλασματικού
κλώνου**

**Διαταραχή της
διαφοροποίησης**

WHO 2008

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ-I

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες

- ❑ ΟΜΛ με $t(8;21)(q22;q22)$, **RUNX1-RUNX1T1**
- ❑ ΟΜΛ με $inv(16)(p13.1q22)$ ή $t(16;16)(p13.1;q22)$, **CBFB-MYH11**
- ❑ Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με $t(15;17)(q22;q12)$,
PML-RARα

- ❑ ΟΜΛ με $t(9;11)(p22;q23)$, **MLLT3-MLL**
- ❑ ΟΜΛ με $t(6;9)(p23;q34)$, **DEK-NUP214**
- ❑ ΟΜΛ με $inv(3)(q21q26.2)$ ή $t(3;3)(q21;q26.2)$, **RPN1-EVI1**
- ❑ ΟΜΛ (μεγακαρυοβλαστική) $t(1;22)(p13;q13)$, **RBM15-MKL1**

- ❑ Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με **NPM1** μετάλλαξη
- ❑ Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με **CEBPA** μετάλλαξη



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ-II

2. ΟΜΛ με Αλλοιώσεις Σχετιζόμενες με Μυελοδυσπλασία

3. Μυελικά Νεοπλάσματα Σχετιζόμενα με Θεραπεία

4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη

- ☐ ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
- ☐ ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
- ☐ ΟΜΛ με ωρίμανση
- ☐ Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- ☐ Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική λευχαιμία
- ☐ Οξεία λευχαιμία της ερυθράς σειράς
- ☐ Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- ☐ Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
- ☐ Οξεία πανμυέλωση με μυελοϊνωση



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ-III

5. Μυελικό Σάρκωμα

6. Μυελοϋπερπλασία Σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down

- ❑ Παροδική παθολογική μυελοποίηση
- ❑ Μυελική λευχαιμία σχετιζόμενη με σύνδρομο Down

7. Νεόπλασμα από Βλαστικά Πλασματοκυτταροειδή Δενδριτικά Κύτταρα



ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΑΣΑΦΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ

1. Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία, AUL

2. Οξεία Λευχαιμία Μεικτού Φαινοτύπου, MPAL

- ❑ MPAL με $t(9;22)(q34;q11.2)$, BCR-ABL1
- ❑ MPAL με $t(v;11q23)$, MLL αναδιατάξεις
- ❑ MPAL, B/Μυελικής σειράς, μη περαιτέρω ταυτοποιούμενη
- ❑ MPAL, T/Μυελικής σειράς, μη περαιτέρω ταυτοποιούμενη
- ❑ MPAL μη περαιτέρω ταυτοποιούμενη, σπάνιοι τύποι

3. Άλλες ασαφούς σειράς λευχαιμίες

Προσωρινή Οντότητα

- ❑ NK λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα



ΠΡΟΒΑΘΜΙΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΛΕΜΦΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ

- 1. B Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα, μη περαιτέρω ταξινομούμενη**
- 2. B Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα, με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες**

- ❑ B ΟΛΛ/Λ με t(9;22), BCR-ABL1
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με t(v;11q23), MLL αναδιατάξεις
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με t(12;21), TEL-AML1
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με υπερδιπλοειδία
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με υποδιπλοειδία
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με t(5;14), IL3-IGH
- ❑ B ΟΛΛ/Λ με t(1;19), E2A-PBX1

- 3. T Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα**



....ΟΙ σημαντικές τροποποιήσεις στη WHO 2008...



ΜΥΕΛΙΚΗ ΣΕΙΡΑ



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες

- ❑ ΟΜΛ με $t(8;21)(q22;q22)$, **RUNX1-RUNX1T1**
- ❑ ΟΜΛ με $inv(16)(p13.1q22)$ ή $t(16;16)(p13.1;q22)$, **CBFB-MYH11**
- ❑ Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με $t(15;17)(q22;q12)$, **PML-RAR α**
- ❑ ΟΜΛ με $t(9;11)(p22;q23)$, MLLT3-MLL
- ❑ ΟΜΛ με $t(6;9)(p23;q34)$, DEK-NUP214
- ❑ ΟΜΛ με $inv(3)(q21q26.2)$ ή $t(3;3)(q21;q26.2)$, RPN1-EVI1
- ❑ ΟΜΛ (μεγακαρυοβλαστική) $t(1;22)(p13;q13)$, RBM15-MKL1
- ❑ Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με **NPM1** μετάλλαξη
- ❑ Προσωρινή οντότητα: ΟΜΛ με **CEBPA** μετάλλαξη



- ❑ ΟΜΛ με $t(8;21)$, $inv(16)$ ή $t(16;16)$ και $t(15;17)$
 - ❑ η διάγνωσή τους **δεν** εξαρτάται από το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων
 - ❑ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις βλαστικά κύτταρα τουλάχιστον **20%**
- ❑ Δίνεται έμφαση στις υπόλοιπες, **πλην** της PML-RARα, αντιμεταθέσεις του RARα γονιδίου λόγω των διαφορετικών μορφολογικών χαρακτηριστικών και τη διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία με ATRA
- ❑ Η προηγούμενη κατηγορία (WHO 2001) με αναδιατάξεις του 11q23 (MLL) επειδή ήταν ιδιαίτερα ετερογενής, όσον αφορά τα γονίδια που συμμετέχουν στην αναδιάταξη αλλά και την πρόγνωση, αντικαταστάθηκε από την **ΟΜΛ με $t(9;11)$, MLLT3-MLL**. Όλες οι υπόλοιπες αναδιατάξεις θα πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά



❑ Τρεις **νέες** κατηγορίες:

- ΟΜΛ με **t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214**
- ΟΜΛ με **inv(3)(q21q26.2) ή t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1**
- ΟΜΛ (μεγακαρυοβλαστική) **t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1**

❑ Δύο νέες προσωρινές οντότητες

- ΟΜΛ με **NPM1** μετάλλαξη
- ΟΜΛ με **CEBPA** μετάλλαξη

❑ Παρόλο που δεν υπάρχει ως ξεχωριστή οντότητα, συστήνεται **ισχυρά** ο έλεγχος του **FLT3** σε όλες τις περιπτώσεις ΟΜΛ με **φυσιολογικό καρυότυπο**



Table 4. Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular genetic data in AML with clinical data

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <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</i>-ITD (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i>-ITD (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i>-ITD (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i>-ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL T3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged −5 or del(5q); −7; abnl(17p); complex karyotype‡



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. **ΟΜΛ με Αλλοιώσεις Σχετιζόμενες με Μυελοδυσπλασία**
3. Μυελικά Νεοπλάσματα Σχετιζόμενα με Θεραπεία
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. Μυελικό Σάρκωμα
6. Μυελοϋπερπλασία Σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down
7. Νεόπλασμα από Βλαστικά Πλασματοκυτταροειδή Δενδριτικά Κύτταρα

WHO 2008

ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. **ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία**
 - ❑ **Με** προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
 - ❑ **Χωρίς** προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
3. **ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία**
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. **Οξεία Λευχαιμία Ασαφούς Σειράς**

WHO 2001



ΟΜΛ με αλλοιώσεις σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία

- ❑ ΟΛ με τουλάχιστον 20% βλαστικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα ή στο μυελό **ΚΑΙ**:
 - με μορφολογικά χαρακτηριστικά δυσπλασίας (στο 50% των κυττάρων σε δύο σειρές) **ή**
 - ιστορικό ΜΔΣ **ή**
 - ιστορικό ΜΔΣ/ΜΥΝ **ή**
 - κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με ΜΔΣ
- ❑ **Απουσία** χαρακτηριστικών κυτταρογενετικών ανωμαλιών της ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες
- ❑ **Απουσία** ιστορικού χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας για άλλο νόσημα



Κυτταρογενετικές ανωμαλίες επαρκείς για τη διάγνωση της ΟΜΛ σχετιζόμενης με μυελοδυσπλασία, εφόσον το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων είναι τουλάχιστον 20%

Complex karyotype*

Unbalanced abnormalities

–7 or del(7q)
–5 or
i(17q) or t(17p)
–13 or del(13q)
del(11q)
del(12p) or t(12p)
del(9q)
idic(X)(q13)

Balanced abnormalities

t(11;16)(q23;p13.3)†
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)
t(3;5)(q25;q34)

*Three or more unrelated abnormalities, none of which are included in the "AML with recurrent genetic abnormalities" subgroup; such cases should be categorized in the appropriate cytogenetic group.

†These abnormalities most commonly occur in therapy-related disease, and therapy-related AML should be excluded before these are used as evidence for diagnosis of AML with myelodysplasia-related changes.

Blood. 2009;114:937-951



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. ΟΜΛ με Αλλοιώσεις Σχετιζόμενες με Μυελοδυσπλασία
3. **Μυελικά Νεοπλάσματα Σχετιζόμενα με Θεραπεία**
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. Μυελικό Σάρκωμα
6. Μυελοϋπερπλασία Σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down
7. Νεόπλασμα από Βλαστικά Πλασματοκυτταροειδή
Δενδριτικά Κύτταρα

WHO 2008

ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία
3. **ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία**
 - ❑ Σχετιζόμενα με αλκυλιούντες παράγοντες
 - ❑ Σχετιζόμενα με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. Οξεία Λευχαιμία Ασαφούς Σειράς

WHO 2001



Μυελικά νεοπλάσματα σχετιζόμενα με θεραπεία

□ ΟΜΛ ή

□ ΜΔΣ ή

□ ΜΔΣ/ΜΥΝ

- συνεπεία χημειοθεραπείας ή / και ακτινοθεραπείας για κακή ή καλή νόσημα

ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη

- ❑ ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
- ❑ ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
- ❑ ΟΜΛ με ωρίμανση
- ❑ Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- ❑ Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική λευχαιμία
- ❑ Οξεία λευχαιμία της ερυθράς σειράς
- ❑ Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
- ❑ Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
- ❑ Οξεία πανμυέλωση με μυελοϊνωση

WHO 2008



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. ΟΜΛ με Αλλοιώσεις Σχετιζόμενες με Μυελοδυσπλασία
3. Μυελικά Νεοπλάσματα Σχετιζόμενα με Θεραπεία
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. **Μυελικό Σάρκωμα**
6. Μυελοϋπερπλασία Σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down
7. Νεόπλασμα από Βλαστικά Πλασματοκυτταροειδή Δενδριτικά Κύτταρα

WHO 2008

ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες
2. ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία
3. ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
5. Οξεία Λευχαιμία Ασαφούς Σειράς

WHO 2001

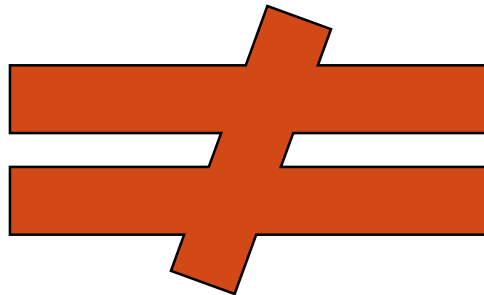


ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

6. Μυελοϋπερπλασία Σχετιζόμενη με Σύνδρομο Down

- ❑ Παροδική παθολογική μυελοποίηση
- ❑ Μυελική λευχαιμία σχετιζόμενη με σύνδρομο Down

WHO 2008



WHO 2001

Μυελοϋπερπλασία σχετιζόμενη με σύνδρομο Down

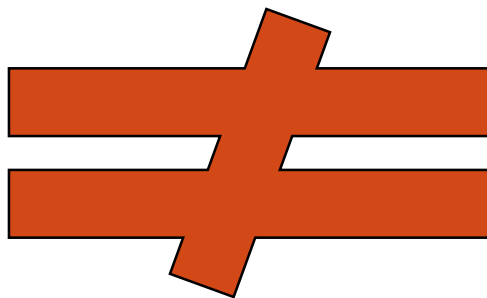
- ❑ Οι πάσχοντες από σύνδρομο Down έχουν 10-100 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας
- ❑ **Παροδική παθολογική μυελοποίηση**
10% των νεογνών
αυτόματη ύφεση μετά από μερικές εβδομάδες
έως 3 μήνες
στο 20-30% των περιπτώσεων εμφάνιση **ΟΜΛ**
μετά 1-3 έτη
- ❑ **Μυελική λευχαιμία σχετιζόμενη με σ. Down**
50% οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία



ΟΜΛ και ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

7. Νεόπλασμα από Βλαστικά Πλασματοκυτταροειδή Δενδριτικά Κύτταρα

WHO 2008



WHO 2001

Νεόπλασμα από βλαστικά πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα

- ❑ Σπάνια κακοήθης νόσος
- ❑ Δερματικά οζίδια, πλάκες ή εκχυμώσεις: 100%
- ❑ Λεμφαδενοπάθεια: 40-50%
- ❑ Προσβολή μυελού και περιφερικού αίματος: 60-90%
- ❑ Υψηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης αλλά χαμηλό ποσοστό ολικής επιβίωσης, λόγω αυξημένου ποσοστού υποτροπής

ΑΣΑΦΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ



ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΑΣΑΦΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ

1. Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία, AUL

2. Οξεία Λευχαιμία Μεικτού Φαινοτύπου, MPAL

MPAL με t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1

MPAL με t(v;11q23), MLL αναδιατάξεις

MPAL, B/Μυελικής σειράς, μη περαιτέρω τυποποιούμενη

MPAL, T/Μυελικής σειράς, μη περαιτέρω τυποποιούμενη

MPAL μη περαιτέρω τυποποιούμενη, σπάνιοι τύποι

3. Άλλες ασαφούς σειράς λευχαιμίες

Προσωρινή Οντότητα: NK λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα

WHO 2008

ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1. ΟΜΛ με Επαναλαμβανόμενες Κυτταρογενετικές Ανωμαλίες

2. ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία

3. ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία

4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη

5. Οξεία Λευχαιμία Ασαφούς Σειράς

WHO 2001



ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΑΣΑΦΟΥΣ ΣΕΙΡΑΣ

- ❑ Σπάνιες, <4% του συνόλου των οξείων λευχαιμιών
- ❑ Χωρίς **σαφή** στοιχεία διαφοροποίησης προς **μία** κυτταρική σειρά

1. Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία, AUL

- ❑ **απουσία** αντιγόνων ειδικών για μία κυτταρική σειρά

2. Οξεία Λευχαιμία Μεικτού Φαινοτύπου, MPAL

- ❑ ένας πληθυσμός βλαστικών κυττάρων με έκφραση αντιγόνων διαφόρων σειρών
- ❑ πληθυσμοί βλαστικών κυττάρων διαφορετικής σειράς ο καθένας
- ❑ συνδυασμός των παραπάνω

3. Άλλες ασαφούς σειράς λευχαιμίες



Απαραίτητα χαρακτηριστικά για την ταξινόμηση ενός βλαστικού πληθυσμού σε κυτταρική/ές σειρά/ές προέλευσης

Myeloid lineage

Myeloperoxidase (flow cytometry, immunohistochemistry, or cytochemistry)

or

Monocytic differentiation (at least 2 of the following: nonspecific esterase, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)

T lineage

Cytoplasmic CD3 (flow cytometry with antibodies to CD3 epsilon chain; immunohistochemistry using polyclonal anti-CD3 antibody may detect CD3 zeta chain, which is not T cell-specific)

or

Surface CD3 (rare in mixed phenotype acute leukemia)

B lineage (multiple antigens required)

Strong CD19 with at least 1 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, CD10

or

Weak CD19 with at least 2 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, CD10



- ❑ Οι «**δικλωνικές**» και «**διφαινοτυπικές**» λευχαιμίες ταξινομούνται ενιαία πλέον ως «**μεικτού φαινοτύπου λευχαιμίες**»
 - ❑ Τα κριτήρια ταξινόμησης του πληθυσμού των λευχαιμικών κυττάρων στις αντίστοιχες σειρές προέλευσης (μυελική, Β και Τ λεμφική) έχουν διαφοροποιηθεί σημαντικά
 - ❑ Οι μεικτού φαινοτύπου λευχαιμίες θετικές για BCR-ABL και MLL αναδιατάξεις αποτελούν ξεχωριστές κατηγορίες
- ΠΡΟΣΟΧΗ:** ΧΜΛ σε βλαστική εκτροπή με στοιχεία MPAL δεν ανήκει σε αυτή την κατηγορία



ΛΕΜΦΙΚΗ ΣΕΙΡΑ



ΠΡΟΒΑΘΜΙΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΛΕΜΦΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ

**1. B Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα,
μη περαιτέρω ταξινομούμενη**

**2. B Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα,
με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές
ανωμαλίες**

- ☐ B ΟΛΛ/Λ με t(9;22), BCR-ABL
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με t(v;11q23), MLL αναδιατάξεις
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με t(12;21), TEL-AML1
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με υπερδιπλοειδία
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με υποδιπλοειδία
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με t(5;14), IL3-IGH
- ☐ B ΟΛΛ/Λ με t(1;19), E2A-PBX1

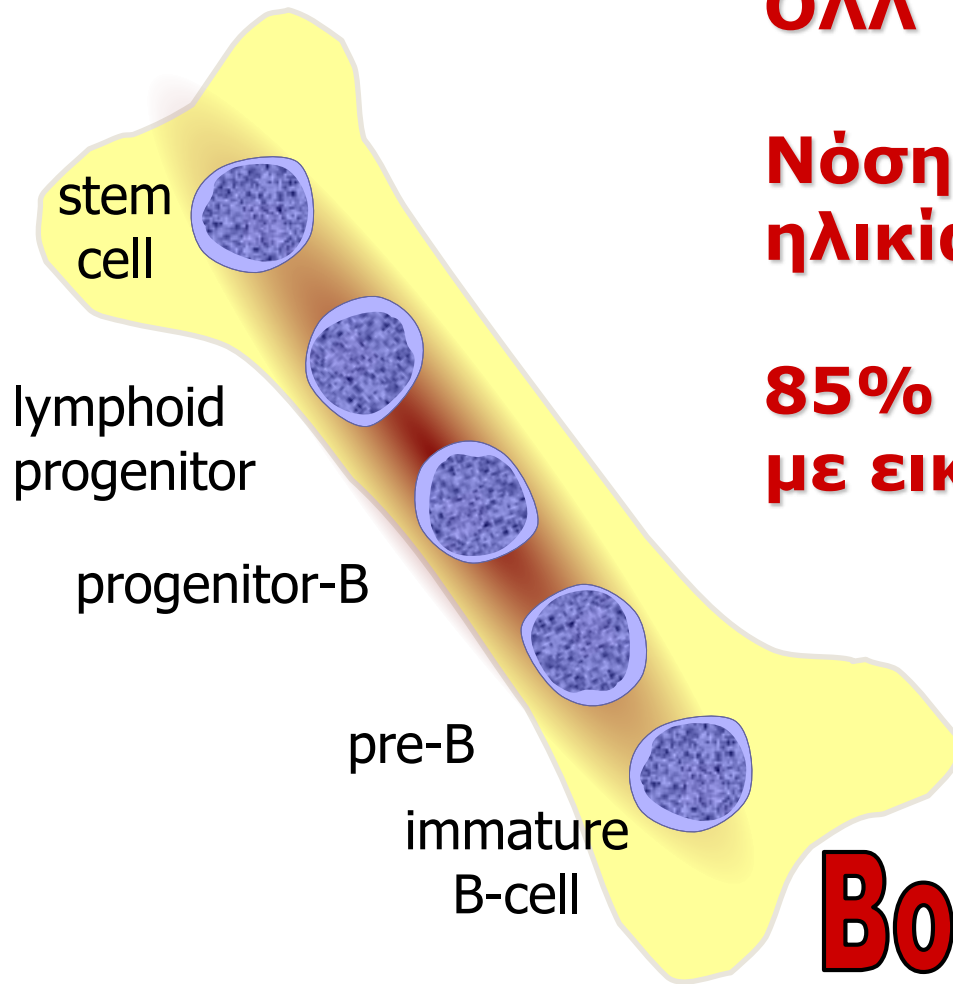
3. T Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα



ΟΛΛ

**Νόσημα της παιδικής
ηλικίας**

**85% των περιπτώσεων
με εικόνα B-ΟΛΛ/Λ**



ΠΡΟΒΑΘΜΙΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΛΕΜΦΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ

B-ΟΛΛ/Λ, με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες

B ΟΛΛ/Λ με t(9;22), BCR-ABL1

Στους ενήλικες 25% ΟΛΛ ενώ στα παιδιά 2-4% ΟΛΛ
Δυσμενής πρόγνωση

B ΟΛΛ/Λ με t(v;11q23), MLL αναδιατάξεις

Πολύ συχνή στη βρεφική ηλικία, <1 έτους
Αυξημένος αριθμός WBC (>100.000/μL) και ΚΝΣ εντόπιση

B ΟΛΛ/Λ με t(12;21), TEL-AML1

Συχνή στην παιδική ηλικία, 25% B-ΟΛΛ
Πολύ καλή πρόγνωση



B-ΟΛΛ/Λ, με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες

B ΟΛΛ/Λ με υπερδιπλοειδία

Λευχαιμικά κύτταρα με αριθμό χρωμοσωμάτων
>50 και <66, χωρίς αντιμεταθέσεις ή άλλες
δομικές ανωμαλίες
25% της B-ΟΛΛ, με πολύ καλή πρόγνωση

B ΟΛΛ/Λ με υποδιπλοειδία

Λευχαιμικά κύτταρα με αριθμό χρωμοσωμάτων <46
1-5% της ΟΛΛ, φτωχή πρόγνωση

B ΟΛΛ/Λ με t(5;14), IL3-IGH

Σπάνια, 1% της ΟΛΛ, συνοδεύεται από αντιδραστική
ηωσινοφιλία

B ΟΛΛ/Λ με t(1;19), E2A-PBX1

6% της B-ΟΛΛ, συχνότερη στα παιδιά



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- ❑ Η μορφολογία και η κυτταροχημεία εξακολουθούν να αποτελούν πολύτιμα, γρήγορα, εύχρηστα και μη δαπανηρά εργαλεία για τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας **αλλά** η ακριβέστερη ταξινόμηση/διάγνωση, ο καθορισμός προγνωστικών δεικτών και οι αποφάσεις για στοχευμένη ή βάσει προγνωστικών παραγόντων θεραπεία πρέπει να βασίζονται επιπλέον στο συνδυασμό κλινικών, ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών και μοριακών ευρημάτων

ΑΡΧΙΚΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Table 3. Test/procedures in the initial work-up of a patient with AML

Test/procedure	General practice	Clinical trial
Tests to establish the diagnosis		
Complete blood counts and differential count	Yes	Yes
Bone marrow aspirate	Yes	Yes
Bone marrow trephine biopsy	Optional ^f	Optional ^f
Immunophenotyping	Yes	Yes
Cytogenetics	Yes	Yes
<i>RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA</i> , or other gene fusion screening	Optional ^g	Optional ^g
Additional tests/procedures at diagnosis		
Demographics and medical history ^a	Yes	Yes
Performance status (ECOG/WHO score)	Yes	Yes
Analysis of comorbidities	Yes	Yes
Biochemistry, coagulation tests, urine analysis ^b	Yes	Yes
Serum pregnancy test ^c	Yes	Yes
Information on oocyte and sperm cryopreservation	Optional ^h	Optional ^h
Eligibility assessment for allogeneic HSCT	Yes ⁱ	Yes ⁱ
Hepatitis A, B, C; HIV-1 testing	Yes	Yes
Chest x-ray, 12-lead ECG; echocardiography (on indication)	Yes	Yes
Lumbar puncture ^d	No	No
Biobanking ^e	Optional ^j	Yes
Prognostic/predictive marker assessment		
<i>NPM1, CEBPA, FLT3</i> gene mutation	Optional ^k	Yes
<i>WT1, RUNX1, MLL, KIT, RAS, TP53, TET2, IDH1</i> gene mutation	No	Investigational
<i>ERG, MN1, EVI1, BAALC</i> gene expression	No	Investigational
Detection of minimal residual disease	No	Investigational



- ❑ Οι πληροφορίες από την κλινικοεργαστηριακή μελέτη των ασθενών, στη βάση των νέων εργαστηριακών τεχνικών και των νέων γνώσεων, αποτέλεσαν τις κατευθυντήριες γραμμές για την αναθεώρηση της προηγούμενης ταξινόμησης και τη δημιουργία της τρέχουσας
- ❑ Δεδομένου ότι διαρκώς προκύπτουν νέες πληροφορίες η **αναθεώρηση** και της τρέχουσας ταξινόμησης είναι απλά θέμα χρόνου



σας ευχαριστώ

