**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (ΤΕΙ) ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ-ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ»**

****

**ΚΑΡΡΑ ΑΝΝΑ (06/012) & ΣΑΓΙΟΓΛΟΥ ΝΙΚΗ (06/029)**

**Επιβλέπων Εκπαιδευτικός: Δρ. Κριεμπάρδης Γ. Αναστάσιος**

**Καθηγητής Εφαρμογών Αιματολογίας-Αιμοδοσίας**

**Αθήνα, Απρίλιος 2011**

**TECHNOLOGICAL EDUCATION INSTITUTE OF ATHENS**

**SCHOOL OF HEALTH AND CARING PROFESSIONS**

**DEPARTMENT OF MEDICAL LABORATORIES**

**THESIS**

**«ACUTE LEUKEMIAS-PREVALENCE IN GREECE»**



**KARRA ANNA (06/012) & SAGIOGLOU NIKI (06/029)**

**Supervisor: Dr. Kriebardis G. Anastasios**

**Lecturer of Haematology and Transfusion medicine**

**Athens, April 2011**

**«Οξείες Λευχαιμίες-Επιπολασμός Στην Ελλάδα»**

Περιεχόμενα

[Πρόλογος 11](#_Toc285736146)

[Ευχαριστίες 12](#_Toc285736146)

[Συντμήσεις 14](#_Toc285736030)

Α-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α1: Εισαγωγή στις Λευχαιμίες

Α1.1. [Γενικά 15](#_Toc285736031)

Α1.2. [Ιστορικά Στοιχεία 15](#_Toc285736031)

Α1.3. [Ταξινόμηση 16](#_Toc285736032)

Α1.4. [Συχνότητα-Ηλικία-Φύλο 17](#_Toc285736033)

Α1.5. [Αιτιολογικοί Παράγοντες 17](#_Toc285736034)

Α1.5.1. [Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες 17](#_Toc285736035)

Α1.5.2. [Κληρονομικές και Γενετικές Μεταλλαγές 18](#_Toc285736036)

Α1.5.3. [Περιβαλλοντικοί Παράγοντες 18](#_Toc285736037)

Α1.5.4. [Άλλοι Προδιαθεσικοί Παράγοντες 18](#_Toc285736038)

Α1.6. [Κλινικά και Εργαστηριακά Ευρήματα 19](#_Toc285736039)

Α1.7. [Διάγνωση 19](#_Toc285736040)

Α1.8. [Θεραπεία 20](#_Toc285736041)

Α1.8.1. [Χημειοθεραπεία 20](#_Toc285736042)

Α1.8.2. [Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών 20](#_Toc285736043)

Α1.8.3. [Μεταμόσχευση Περιφερικών Αρχέγονων Κυττάρων 21](#_Toc285736044)

Α1.8.4. [Νέες Μέθοδοι 21](#_Toc285736045)

Α2: Χρόνιες Λευχαιμίες

Α2.1. [Γενικά 22](#_Toc285736047)

Α2.2. [Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία 22](#_Toc285736047)

Α2.2.1. [Κλινική Εικόνα 22](#_Toc285736048)

Α2.2.2. [Εργαστηριακά Ευρήματα 23](#_Toc285736049)

Α2.2.3. [Διάγνωση 23](#_Toc285736050)

Α2.2.4. [Πρόγνωση 23](#_Toc285736051)

Α2.2.5. [Θεραπεία 23](#_Toc285736052)

Α2.3. [Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία 24](#_Toc285736053)

Α2.3.1. [Κλινική Εικόνα 24](#_Toc285736054)

Α2.3.2. [Εργαστηριακά Ευρήματα 24](#_Toc285736055)

Α2.3.3. [Διάγνωση 24](#_Toc285736056)

Α2.3.4. [Πρόγνωση 24](#_Toc285736057)

Α2.3.5. [Θεραπεία 24](#_Toc285736058)

Α2.4. [Σπάνιες Μορφές Χρόνιας Λευχαιμίας 25](#_Toc285736059)

Α3: Οξείες Λευχαιμίες

Α3.1. [Γενικά 26](#_Toc285736061)

Α3.2. [Ταξινόμηση 26](#_Toc285736061)

Α3.3. [Αιτιολογία 27](#_Toc285736062)

Α3.4. [Κλινική Εικόνα 28](#_Toc285736063)

Α3.5. [Εργαστηριακά Ευρήματα 29](#_Toc285736064)

Α3.5.1. [Περιφερικό Αίμα 29](#_Toc285736065)

Α3.5.2. [Μυελόγραμμα 30](#_Toc285736066)

Α3.5.3. [Βιοχημικά Ευρήματα 30](#_Toc285736067)

Α3.6. [Διάγνωση 30](#_Toc285736068)

Α3.7. [Πρόγνωση 31](#_Toc285736069)

Α3.8. [Θεραπεία 32](#_Toc285736070)

Α3.9. [Σπάνιες Μορφές Οξείας Λευχαιμίας 33](#_Toc285736071)

Α4: Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία

Α4.1. [Γενικά 34](#_Toc285736073)

Α4.2. [Αιτιολογία 34](#_Toc285736073)

Α4.3. [Ταξινόμηση 35](#_Toc285736074)

Α4.3.1. [Μορφολογική Ταξινόμηση κατά FAB 35](#_Toc285736075)

Α4.3.2. [Ταξινόμηση κατά WHO 40](#_Toc285736076)

Α4.3.3. [Ανοσολογική Ταξινόμηση 40](#_Toc285736077)

Α4.4. [Κλινική Εικόνα 42](#_Toc285736078)

Α[4.5. Εργαστηριακά Ευρήματα 43](#_Toc285736079)

Α4.6. [Κυτταρογενετική 46](#_Toc285736080)

Α4.7. [Ανοσοφαινότυπος 46](#_Toc285736081)

Α4.8. [Διαφορική Διάγνωση 47](#_Toc285736082)

Α4.9. [Διάγνωση 47](#_Toc285736083)

Α4.10. [Πρόγνωση 48](#_Toc285736084)

Α4.11. [Θεραπεία 49](#_Toc285736085)

Α4.11.1. [Χημειοθεραπεία 49](#_Toc285736086)

Α4.11.2. [Ακτινοθεραπεία 50](#_Toc285736087)

Α4.11.3. [Ραδιοθεραπεία 51](#_Toc285736088)

Α4.11.4. [Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών 51](#_Toc285736089)

Α4.12. [Παρακολούθηση Υπολειμματικής Νόσου 54](#_Toc285736090)

Α5: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Α5.1. [Γενικά 55](#_Toc285736092)

Α5.2. [Ταξινόμηση 56](#_Toc285736092)

Α5.3. [Αιτιολογία 59](#_Toc285736093)

Α5.4. [Κλινική Εικόνα 61](#_Toc285736094)

Α5.5. [Εργαστηριακά Ευρήματα 63](#_Toc285736095)

Α5.5.1. [Γενική Αίματος 63](#_Toc285736096)

Α5.5.2. [Μυελός των Οστών 64](#_Toc285736097)

Α5.5.3. [Βιοχημικός Έλεγχος 65](#_Toc285736098)

Α5.6. [Διαφορική Διάγνωση 66](#_Toc285736099)

Α5.7. [Διάγνωση 66](#_Toc285736100)

Α5.8. [Πρόγνωση 67](#_Toc285736101)

Α5.9. [Θεραπεία 68](#_Toc285736102)

Α5.9.1. [Χημειοθεραπεία 70](#_Toc285736103)

Α5.9.2. [Βιολογική Θεραπεία 72](#_Toc285736104)

Α5.9.3. [Ακτινοθεραπεία 73](#_Toc285736105)

Α5.9.4. [Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών 73](#_Toc285736106)

Α6: Υπότυποι Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας

Α6.1. [Οξεία Αδιαφοροποίητη Μυελογενής Λευχαιμία (Acute Undifferentiated Myeloid Leukemia, AML-M0) 77](#_Toc285736107)

Α6.2. [Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία χωρίς Ωρίμανση (Acute Myeloid Leukemia without Maturation, AML-M1) 79](#_Toc285736108)

Α6.3. [Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με Ωρίμανση (Acute Myeloid Leukemia with Maturation, AML-M2) 80](#_Toc285736109)

Α6.4. [Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (Acute Promyelocytic Leukemia, AML-M3) 82](#_Toc285736110)

Α6.5. [Οξεία Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (Acute Myelomonocytic Leukemia, AML-M4) 86](#_Toc285736111)

Α6.6. [Οξεία Μονοκυτταρική ή Μονοβλαστική Λευχαιμία (Acute Monocytic Leukemia, AML-M5) 88](#_Toc285736112)

Α6.6.1. [M5a (Αδιαφοροποίητη) 89](#_Toc285736113)

Α6.6.2. [Μ5b (Διαφοροποιημένη) 90](#_Toc285736114)

Α6.7. [Οξεία Ερυθρολευχαιμία (Acute Erythroleukemia, AML-M6) 92](#_Toc285736115)

Α6.8. [Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία (Acute Megacaryoblastic Leukemia, AML-M7) 96](#_Toc285736116)

Α7: Ταξιμόμηση της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας κατά WHO

Α7.1. [Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με t(8;21) (q22;q22) 100](#_Toc285736118)

Α7.2. [Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία [ΟΜΛ με t(15;17) (q22;q12); (PML/RARa) και Ποικιλίες] 101](#_Toc285736119)

Α7.3. [Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με inv(16) (p13q22) ή t(16;16) (p13;q22) 102](#_Toc285736120)

Α7.4. [Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με Ανωμαλίες 11q23 103](#_Toc285736121)

Α8: Σπάνιες Μορφές Οξείας Λευχαιμίας

Α8.1. [Οξεία Βασεοφιλική Λευχαιμία 105](#_Toc285736122)

Α8.2. [Οξεία Ηωσινοφιλική Λευχαιμία 107](#_Toc285736123)

Α8.3. [Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία-HMV (Hand Mirror Variant) 108](#_Toc285736124)

Α8.4. [Οξεία Μαστοκυτταρική Λευχαιμία 108](#_Toc285736125)

Α8.5. [Οξείες Λευχαιμίες Απροσδιορίστου Σειράς 109](#_Toc285736126)

Α8.5.1. [Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία 109](#_Toc285736127)

Α8.5.2. [Οξεία Μικτή Λευχαιμία 109](#_Toc285736128)

Α8.5.3. [Οξεία Λευχαιμία από ΝΚ-Κύτταρα 109](#_Toc285736129)

Α8.6. [Οξεία μη Πρωτοπαθής Λευχαιμία 109](#_Toc285736130)

Α9: Έρευνες Άλλων Χωρών

Α9.1. [Περιστατικά Οξείας Μυελογενούς και Οξείας Λεμφογενούς Λευχαιμίας Ανάλογα με την Εθνικότητα 111](#_Toc285736133)

Α9.2. [Κατανομή Παγκόσμιων Περιστατικών Οξείας Μυελογενούς και Λεμφογενούς Λευχαιμίας κατά Ηλικιακές Ομάδες 112](#_Toc285736134)

Α9.3. [Κατανομή Περιστατικών που είχαν Μοιραία Κατάληξη Ανάλογα με τη Χώρα με το Μεγαλύτερο Επιπολασμό 114](#_Toc285736135)

Α9.4. [Περιστατικά Οξειών Λευχαιμιών σε Ευρωπαϊκές Χώρες 116](#_Toc285736136)

Α10: Θεραπεία μέσω Ζώων (Pet Therapy)  [118](#_Toc285736137)

Β-ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Β1. [Συλλογή Στοιχείων 120](#_Toc285736131)

Β2. [Επεξεργασία Αποτελεσμάτων 121](#_Toc285736132)

Γ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ1. [Περιστατικά 2000 123](#_Toc285736133)

Γ2. [Περιστατικά 2001 125](#_Toc285736134)

Γ3. [Περιστατικά 2002 127](#_Toc285736135)

Γ4. [Περιστατικά 2003 129](#_Toc285736136)

Γ5. [Περιστατικά 2004 131](#_Toc285736137)

Γ6. [Περιστατικά 2005 133](#_Toc285736138)

Γ7. [Περιστατικά 2006 135](#_Toc285736139)

Γ8. [Περιστατικά 2007 137](#_Toc285736140)

Γ9. [Περιστατικά 2008 139](#_Toc285736141)

Γ10. [Περιστατικά 2009 141](#_Toc285736142)

Γ11. [Συγκεντρωτικά γραφήματα της δεκαετίας 2000-2009 143](#_Toc285736143)

Γ12. [Σύνοψη Αποτελεσμάτων 149](#_Toc285736144)

Δ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δ1. [Σύγκριση Οξείας Μυελογενούς και Οξείας Λεμφογενούς Λευχαιμίας 152](#_Toc285736146)

Δ2. [Σύνολο Περιστατικών Οξείων Λευχαιμιών σε Ευρωπαϊκές Χώρες 152](#_Toc285736146)

Δ3. [Σύγκριση Περιστατικών Αγοριών-Κοριτσιών 155](#_Toc285736146)

Δ4. [Επιπολασμός Οξειών Λευχαιμιών ανά 100.000 Άτομα 156](#_Toc285736146)

Δ5. [Ηλικία Εμφάνισης Οξείων Λεμφογενών και Μυελογενών Λευχαιμιών 157](#_Toc285736146)

Δ6. [Θνητότητα Οξειών Λεμφογενών και Μυελογενών Λευχαιμιών 158](#_Toc285736146)

[Ε-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 160](#_Toc285736146)

Π[ερίληψη 161](#_Toc285736146)

[Summary 163](#_Toc285736146)

ΣΤ-ΒΙΛΒΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΣΤ1. [Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία 165](#_Toc285736146)

ΣΤ2. [Ελληνική Βιβλιογραφία 183](#_Toc285736147)

Πρόλογος

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας με θέμα «Οξείες λευχαιμίες-Επιπολασμός στην Ελλάδα», ήταν η μελέτη του επιπολασμού των οξειών λευχαιμιών στον νεανικό πληθυσμό της Ελλάδας, όπως και η σχέση του αριθμού των οξειών μυελογενών και λεμφογενών λευχαιμιών με τα αντίστοιχα παγκόσμια δεδομένα.

Η πτυχιακή εργασία αποτελείται από τέσσερα μέρη: στο πρώτο μέρος, που αποτελεί την εισαγωγή, γίνεται αναφορά στα διάφορα είδη και υποτύπους των οξειών λευχαιμιών καθώς και στα χαρακτηριστικά που αυτές παρουσιάζουν. Αναπτύσσονται αναλυτικά τα εργαστηριακά ευρήματα, η κλινική εικόνα, η πρόγνωση, η διάγνωση και οι διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι του κάθε υποτύπου ξεχωριστά.

Στο επόμενο μέρος, υλικά και μέθοδοι, αναφέρονται οι τρόποι συλλογής των απαραίτητων δεδομένων καθώς και ο τρόπος καταγραφής και στατιστικής επεξεργασίας τους.

Ακολουθεί το κεφάλαιο με τα αποτελέσματα στο οποίο γίνεται παράθεση των δεδομένων με μορφή πινάκων, διαγραμμάτων και γραφημάτων.

Στο τελευταίο μέρος της εργασίας, στη συζήτηση, γίνεται σύγκριση των ελληνικών δεδομένων με τα αντίστοιχα παγκόσμια για τα έτη από το 2000 έως το 2009.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά όλους όσους βοήθησαν για τη δημιουργία αυτής της πτυχιακής εργασίας και ειδικότερα τη διευθύντρια και το προσωπικό της ογκολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού» για την άριστη συνεργασία τους μαζί μας και τη βοήθεια που μας παρείχαν καθ’ όλη τη διάρκεια συλλογής των απαραίτητων στοιχείων για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας.

Ακόμη, είμαστε ευγνώμονες στον εισηγητή της πτυχιακής μας εργασίας κ. Αναστάσιο Γ. Κριεμπάρδη, για την άψογη συνεργασία, τη συνεχή στήριξη και καθοδήγηση που μας παρείχε από την έναρξη της εργασίας μας μέχρι και σήμερα.

Τέλος, ευχαριστούμε τις οικογένειές μας για την μεγάλη ηθική στήριξη που μας παρείχαν καθ’ όλη τη διάρκεια συγγραφής της πτυχιακής μας εργασίας, όπως και στις δυσκολίες και αντιξοότητες που αντιμετωπίσαμε.

Άννα Καρρά, Νίκη Σαγιόγλου

Αθήνα, Απρίλιος 2011

*«Omnis cellula e cellula»*

*«Κάθε κύτταρο προέρχεται από κάποιο άλλο παρόμοιο κύτταρο»*

Rudolf Virchow

Συντμήσεις

ΟΜΛ: Οξεία μυελογενής λευχαιμία

ΟΛΛ: Οξεία λεμφογενής λευχαιμία

ΧΜΛ: Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

ΧΛΛ: Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία

ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα

FAB: French American British Co-operative Group

WHO: World Health Organization-Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

MIC: Morphologic-Immunologic Cytogenetic

HIV: Human Immunodeficiency Virus-Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

HTLV: Human T-lymphotropic virus

HLA: Human leukocyte antigen. Αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας

P-HSC: Pluripotent-Hemopoietic Stem Cell. Αρχέγονο πολυδύναμο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο

ALT: Alanine aminotransferase-Αλανίνη αμινοτρανσφεράση

AST: Aspartate aminotransferase-Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

ALP: Alkaline phosphatase-Αλκαλική φωσφατάση

MLL: Myeloid-lymphoid leukemia gene

TdT: Terminal deoxynucleotidyl transferase

Α-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α1: Εισαγωγή στις Λευχαιμίες

Α1.1. Γενικά

Ως λευχαιμίες ορίζονται οι παθολογικές καταστάσεις αγνώστου αιτιολογίας, μοιραίας κατάληξης, που χαρακτηρίζονται από νεοπλασματική υπερπλασία της λευκής σειράς. Αυτή η υπερπλασία προκαλεί την καταστολή των άλλων σειρών του αίματος (κοκκιώδη, μονοκυτταρική, ερυθροκυτταρική και μεγακαρυοκυτταρική), λόγω της διήθησης του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα. Στο περιφερικό αίμα συνυπάρχουν ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές, όπως λευκοκυττάρωση[[1]](#footnote-1), θρομβοπενία[[2]](#footnote-2), ουδετεροπενία[[3]](#footnote-3), αναιμία, μείωση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ[[4]](#footnote-4)) κ.α.. Οι λευχαιμίες αποτελούν το 4-5% του συνόλου των κακοήθων όγκων. Διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες και μπορεί να είναι μυελογενείς ή λεμφογενείς.

Στις οξείες λευχαιμίες κυριαρχούν τα άωρα-άτυπα κύτταρα της μυελικής ή της λεμφικής σειράς και η πορεία της νόσου χωρίς θεραπεία οδηγεί σε μοιραία κατάληξη. Αντιθέτως, στις χρόνιες λευχαιμίες κυριαρχούν, στο αίμα και το μυελό, τα ώριμα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα) ή της λεμφικής σειράς (Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα). Η φυσική πορεία είναι βραδείας εξέλιξης και έχει ανάλογα κλινικά, εργαστηριακά και παθολογικά συμπτώματα (*Handin et al., 2003; Γαρδίκας, 1990*).

Α1.2. Ιστορικά Στοιχεία

Ο όρος λευχαιμία, που χρησιμοποιείται σήμερα παγκοσμίως, δόθηκε από τον Virchow και προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «λευκός» και «αίμα» και σημαίνει «λευκό του αίματος». Το 1857 περιγράφεται η οξεία λευχαιμία από τον Friedreich, ενώ το 1900 μετά την αναγνώριση της μυελοβλάστης από τον Naegeli έγινε η διάκριση μεταξύ οξείας μυελογενούς και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Αργότερα, το 1913 περιγράφεται η μονοκυτταρική λευχαιμία από τον Reschad και τον Schilling-Torgau. Μέχρι το τέλος του 1913 κατετάγησαν τέσσερις τύποι λευχαιμίας, η οξεία λεμφογενής, η οξεία μυελογενής, η χρόνια λεμφογενής και η χρόνια μυελογενής. Το 1920 η ακτινοβολία καθιερώθηκε ως θεραπευτική μέθοδος σημειώνοντας ένα μεγάλο επίτευγμα. Η πρώτη επιβεβαίωση ότι οι ασθενείς με λευχαιμία μπορούν να θεραπευτούν ήρθε το 1970, ενώ τη δεκαετία του 1980 και 1990 το ποσοστό θεραπείας έφτασε το 70% των περιπτώσεων (*Βόργιας, 1990; Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α1.3. Ταξινόμηση

Οι λευχαιμίες ταξινομούνται σε οξείες και χρόνιες, ανάλογα με την χρονική διάρκεια της νόσου, την κλινική πορεία και το βαθμό της ωριμότητας των νεοπλασματικών κυττάρων. Στις οξείες λευχαιμίες κυριαρχούν τα άωρα κύτταρα και η πορεία της νόσου χωρίς θεραπεία οδηγεί στο θάνατο. Στις χρόνιες λευχαιμίες τα κύτταρα που επικρατούν είναι ώριμα και η πορεία της νόσου έχει καλύτερη πρόγνωση.

Η μορφολογία των αιμοποιητικών κυττάρων που επικρατούν στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα, εξετάζεται μικροσκοπικά και αναλόγως οι λευχαιμίες χωρίζονται σε μυελογενείς και λεμφογενείς. Στις μυελογενείς ή μυελικές λευχαιμίες επικρατούν τα κύτταρα της μυελικής σειράς (κοκκιώδης, μονοκυτταρική, ερυθροκυτταρική και μεγακαρυοκυττα-ρική), ενώ στις λεμφογενείς ή λεμφικές λευχαιμίες κυριαρχούν τα κύτταρα της λεμφικής σειράς (Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα).

Ένας τρίτος τρόπος διαχωρισμού είναι η διάκριση σε λευχαιμική και αλευχαιμική μορφή ανάλογα με τον αριθμό των νεοπλασματικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Στη λευχαιμική μορφή ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι μεγαλύτερος από 15.000/μL, ενώ στην αλευχαιμική μορφή, ο αριθμός των λευκοκυττάρων κυμαίνεται στα φυσιολογικά επίπεδα ή λίγο χαμηλότερα. Η αλευχαιμική μορφή συναντάται συχνότερα στις οξείες λευχαιμίες.

Σήμερα, η διαίρεση των λευχαιμιών γίνεται με βάση το είδος του λευχαιμικού κλώνου που επικρατεί. Επικρατέστερες ταξινομήσεις είναι η ταξινόμηση κατά FAB[[5]](#footnote-5), WHO[[6]](#footnote-6) και MIC[[7]](#footnote-7) (*Kern, 2000; Ηλιόπουλος, 2000*).

Α1.4. Συχνότητα-Ηλικία-Φύλο

Οι λευχαιμίες αποτελούν τη βασική αιτία θανάτου από νεοπλασία. Είναι πιο συχνές στους άνδρες, με αναλογία ανδρών προς γυναικών 1,5:1. Η συχνότητα των λευχαιμιών είναι 3-5 περιπτώσεις/100.000 κατοίκους ετησίως, με τις χρόνιες λευχαιμίες να είναι συχνότερες από τις οξείες. Το 25-30% των περιπτώσεων αφορά τις χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες, το 20-30% τις χρόνιες λεμφογενείς, το 20-30% τις οξείες λεμφογενείς και περίπου το 15% αφορά τις οξείες μυελογενείς λευχαιμίες.

Οι οξείες λευχαιμίες εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών, αλλά και τους υπερήλικες άνω των 70 ετών, γι’ αυτό λέγεται ότι οι οξείες λευχαιμίες προσβάλουν τα δύο άκρα της ζωής. Αντιθέτως, οι χρόνιες λευχαιμίες εμφανίζονται περισσότερο σε ενήλικες 30-50 ετών, ενώ σπανίως συναντώνται στα παιδιά.

Οι χώρες με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης λευχαιμιών, σε αναλογία περίπου 8/100.000 κατοίκους, είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ο Καναδάς, το Ισραήλ, η Δανία και η Νέα Ζηλανδία. Ενώ, στην Ιαπωνία, Κίνα, Νότια Αμερική και Αφρική δεν υπάρχουν ανάλογα καταγεγραμμένα περιστατικά (*Γαρδίκας, 1989; Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α1.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Παράγοντες που πιθανολογείται ότι προκαλούν αυτές τις νεοπλασματικές παθολογικές καταστάσεις είναι:

Α1.5.1. Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

Τα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε ότι σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις λευχαιμίας ανευρίσκονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η πρώτη ανωμαλία που ανακαλύφθηκε αφορούσε τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, στην οποία το 90% των λευχαιμικών κυττάρων παρουσίαζαν το ονομαζόμενο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Ph1).

Σε ασθενείς με σύνδρομο Down[[8]](#footnote-8), η πιθανότητα ανάπτυξης κάποιου είδους λευχαιμίας είναι 20 φορές μεγαλύτερη από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυξημένη επίσης συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας υπάρχει και στα σύνδρομα Turner[[9]](#footnote-9) και Klinefelter[[10]](#footnote-10), στα οποία υπάρχουν διπλοειδείς ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων, καθώς και στην αναιμία Fanconi[[11]](#footnote-11) και το σύνδρομο Bloom[[12]](#footnote-12) (*Degos et al., 1999*).

Α1.5.2. Κληρονομικές και Γενετικές Μεταλλαγές

Αν ένας δίδυμος αδελφός έχει κάποια μορφή λευχαιμίας, υπάρχει 25% πιθανότητα να νοσήσει και ο άλλος αδελφός.

Τα κύτταρα περιέχουν γονίδια που ονομάζονται πρωτοογκογονίδια[[13]](#footnote-13), τα οποία βρίσκονται σε αδράνεια αλλά με διάφορα ερεθίσματα διεγείρονται και μεταβάλλονται σε ογκογονίδια[[14]](#footnote-14). Είναι πιθανό η αναδιάταξη που συμβαίνει κατά τη μετατόπιση τμημάτων στα χρωμοσώματα να ενισχύει την έκφραση των πρωτοογκογονιδίων. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι οι μεταλλαγές που συμβαίνουν σε αυτά τα χρωμοσώματα, είναι δυνατόν να τα διεγείρουν προκαλώντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους (*Lee et al., 1993*).

Α1.5.3. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Η ιονίζουσα ακτινοβολία[[15]](#footnote-15) και κάποιες χημικές ουσίες[[16]](#footnote-16) προδιαθέτουν την εμφάνιση λευχαιμιών. Για την πρόκληση λευχαιμίας στον άνθρωπο έχουν ενοχοποιηθεί όλα τα είδη ιονίζουσας ακτινοβολίας και αυτές οι παρατηρήσεις αφορούν εκρήξεις ατομικών βομβών όπως στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι όπου το ποσοστό ατόμων που παρουσίασαν λευχαιμία αυξήθηκε δραματικά (*Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α1.5.4. Άλλοι Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Οι ρετροϊοί (HIV-1[[17]](#footnote-17), HIV-2, HTLV[[18]](#footnote-18)) και περισσότερο οι τύποι C (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5) θεωρούνται υπεύθυνοι πρόκλησης σπάνιων μορφών λευχαιμίας στον άνθρωπο. Είναι γνωστό ότι οι ιοί HTLV-1 και HTLV-2 σχετίζονται με τη σπάνια Τ-κυτταρική λευχαιμία. Ακόμη, για πρόκληση λευχαιμιών έχουν ενοχοποιηθεί οι ακτινοθεραπείες. Περίπου το 1% των λευχαιμιών συνολικά αποδίδονται σε διαγνωστικές ακτινοβολήσεις (*Karp, 2007*).

Α1.6. Κλινικά και Εργαστηριακά Ευρήματα

Οι κλινικοεργαστηριακές εκδηλώσεις σχετίζονται με την ελλείπουσα κυτταρική σειρά, λόγω της μυελικής διήθησης και με την κλωνική νεοπλασματική κυτταρική αύξηση.

Από την προσβολή της ερυθράς σειράς προκύπτει αναιμία, με κλινικές εκδηλώσεις την αδυναμία, την εύκολη κόπωση, την ανορεξία και την ωχρότητα. Από την προσβολή της κοκκιώδους σειράς αναπτύσσονται συχνές λοιμώξεις και πυρετικά επεισόδια.

Η προσβολή της λεμφικής σειράς οδηγεί σε ανοσοανεπάρκεια, με ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων και σοβαρών πυρετικών επεισοδίων που συνήθως αφορούν το αναπνευστικό, το ουροποιητικό και το γεννητικό σύστημα.

Από την προσβολή της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, υπάρχει εμφάνιση θρομβοπενίας με κύριες κλινικές εκδηλώσεις πετέχειες, εκχυμώσεις και αιμορραγίες από τα ούλα ή άλλα εσωτερικά όργανα, όπως το πεπτικό και το ουροποιητικό. Η ένταση των αιμορραγιών είναι ανάλογη της θρομβοπενίας (*Lichtman et al., 2003; Karp, 2007*).

Κατά την εξέλιξη της νόσου, από την διήθηση του ήπατος, του σπλήνα και των λεμφαδένων αναπτύσσεται ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια. Από τη διήθηση του εγκεφάλου με κύτταρα εμφανίζονται νευρολογικές διαταραχές, ενώ από τη διήθηση άλλων οργάνων προκύπτουν ανάλογες διαταραχές. Οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως, απώλεια βάρους, αύξηση του μεταβολισμού, εφιδρώσεις και πυρετικές κρίσεις.

Ακόμη, παρατηρούνται τα εξής συμπτώματα:

* Αίσθημα παλμών[[19]](#footnote-19)
* Αυξημένη οστική ευαισθησία και πόνοι στις αρθρώσεις
* Κεφαλαλγία και δυσλειτουργία κρανιακών νεύρων
* Οίδημα θηλής

Α1.7. Διάγνωση

Η διάγνωση των διαφόρων μορφών λευχαιμίας τίθεται με βάση τα συμπτώματα από την κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, αλλά κυρίως με τον εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος περιλαμβάνει εργαστηριακές, αιματολογικές, βιοχημικές και μικροσκοπικές εξετάσεις. Η επιβεβαίωση της διάγνωση γίνεται με την εργαστηριακή εξέταση του μυελού των οστών, ώστε να διαπιστωθεί η υπερπλασία των κυττάρων (*Handin et al., 2003*).

Α1.8. Θεραπεία

Η θεραπεία που ακολουθείται εξαρτάται από το είδος της λευχαιμίας, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τη γενική κατάσταση του ασθενή. Περιλαμβάνει την υποστηρικτική και την αντιλευχαιμική θεραπεία. Ο στόχος της υποστηρικτικής θεραπείας είναι να βοηθήσει τον ασθενή ψυχολογικά ώστε να κατανοήσει τη σοβαρότητα της ασθένειάς του, να ενημερωθεί για πιθανές θεραπευτικές επιλογές, καθώς και για τους κινδύνους και παρενέργειες που πιθανόν εγκυμονούν. Η υποστηρικτική θεραπεία γίνεται με τη βοήθεια όσων βρίσκονται στο περιβάλλον του ασθενή καθώς και με τη συμβολή των ιατρών και νοσηλευτών, οι οποίοι προσπαθούν να παρέχουν ηθική και συναισθηματική τόνωση εντός και εκτός του νοσοκομείου. Αντιθέτως, η αντιλευχαιμική θεραπεία ασχολείται αποκλειστικά με τη καταπολέμηση της νόσου και την εξάλειψη των κύριων συμπτωμάτων (*Furie et al., 2003, Λαουτάρης και συν., 1995*). Οι συνηθέστερες αγωγές που χρησιμοποιούνται κατά την αντιλευχαιμική θεραπεία:

Α1.8.1. Χημειοθεραπεία

Οι χημειοθεραπείες αφορούν συνδυασμό φαρμάκων που έχουν στόχο την καταστροφή των κακοήθων αιμοποιητικών κυττάρων, με την ταυτόχρονη όμως καταστροφή και των υγιών. Ο συνδυασμός των φαρμάκων, η δόση, ο τρόπος λήψης και ο τύπος του κάθε φαρμάκου επιλέγονται ανάλογα με την κάθε περίπτωση. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται κυρίως ενδοφλέβια διαμέσου ειδικών φλεβοκαθετήρων (Hickman) και σπανιότερα από το στόμα. Σημαντικό μέρος της θεραπείας αποτελεί η προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που περιλαμβάνει τη χορήγηση ειδικών φαρμάκων με ενδοραχιαία έγχυση. Οι χημειοθεραπείες γίνονται στο νοσοκομείο ή στο περιβάλλον του ασθενή αναλόγως της σοβαρότητας της κατάστασής του.

Α1.8.2. Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών γίνεται μόνο σε περίπτωση που η ασθένεια βαίνει προς αναζωπύρωση. Πριν από κάθε μεταμόσχευση προηγείται ραδιοθεραπεία. Η ραδιοθεραπεία μπορεί να είναι ολική ή τοπική και γίνεται πριν τη μεταμόσχευση μυελού των οστών με σκοπό να καταστραφούν όλα τα κύτταρα, φυσιολογικά και κακοήθη, έτσι ώστε να προετοιμαστεί ο οργανισμός να δεχτεί το νέο μυελό των οστών.

Υπάρχουν δύο ειδών μεταμοσχεύσεις, η αλλογενής και η αυτόλογη. Η αλλογενής μεταμόσχευση επιτυγχάνεται με τη βοήθεια κάποιου συμβατού δότη, που συνήθως είναι μέλος της οικογένειας του ασθενή. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υπάρχει ιστοσυμβατότητα HLA[[20]](#footnote-20) του δότη με του δέκτη. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει συμβατότητα με κάποιο από τα μέλη της οικογένειας, πρέπει να αναζητείται συμβατός δότης μέσω της τράπεζας δοτών μυελού των οστών. Η μέθοδος αυτή δεν επιχειρείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Εφόσον η μεταμόσχευση είναι επιτυχής υπάρχουν 50% πιθανότητες για πλήρη ίαση (*Kawthalcar, 2007*).

Αντίθετα, η αυτόλογη μεταμόσχευση δε γίνεται με τη χρήση μυελού των οστών από δότη αλλά από τον ίδιο τον ασθενή, αφού πρώτα ο μυελός καθαριστεί από τους βλάστες μετά από ισχυρή χημειοθεραπεία. Αυτή η μέθοδος πλεονεκτεί σε σχέση με την αλλογενή λόγω της απουσίας ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Μειονέκτημά της είναι ο αυξημένος αριθμός περιπτώσεων υποτροπής της νόσου λόγω της παρουσίας υπολειμματικών λευχαιμικών κυττάρων. Η μεταμόσχευση γίνεται ενδοφλέβια, όπως στη μετάγγιση αίματος, σε ειδικά ιατρικά κέντρα και νοσοκομεία (*Brain et al., 1995; Lauglin et al., 2003*).

Α1.8.3. Μεταμόσχευση Περιφερικών Αρχέγονων Κυττάρων

Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια με μεγάλη επιτυχία. Μετά από χορήγηση ειδικών φαρμάκων, τα αρχέγονα κύτταρα που βρίσκονταν στο μυελό των οστών βγαίνουν στο περιφερικό αίμα, όπου συλλέγονται μετά από κυτταροαφαίρεση. Στη συνέχεια, μεταμοσχεύονται στον ασθενή αφού υποστούν ειδική τροποποίηση. Το πλεονέκτημα της μεθόδου σε σχέση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, είναι ότι σε αυτή την περίπτωση ο νέος μυελός λειτουργεί γρηγορότερα, με αποτέλεσμα γρηγορότερη ίαση. Αντίθετα, μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η εμφάνιση στο περιφερικό αίμα, λευκοκυττάρων δότη και λήπτη, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστικότητας των Τ-λεμφοκυττάρων, με συνέπεια την ανοσοκαταστολή. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «χιμαιρισμός» (*Laughlin et al., 2003*).

Α1.8.4. Νέες Μέθοδοι

Κάποιες νέες θεραπείες περιλαμβάνουν τη χρήση ομφαλοπλακουντιακού αίματος, ως αλλογενή πηγή μοσχεύματος προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Τέλος, γίνεται έρευνα για τα αποτελέσματα της θεραπείας σε μοριακό επίπεδο, που περιλαμβάνει παρέμβαση απ’ ευθείας στα ογκογονίδια με παθολογική έκφραση, με σκοπό την αναστολή της έκφρασής τους. Μετά το πέρας 5 ετών από το τέλος της θεραπείας και εφόσον η νόσος δεν έχει εμφανιστεί ξανά, θεωρείται ότι ο ασθενής έχει θεραπευτεί πλήρως (*Handin et al., 2003*).

Α2: Χρόνιες Λευχαιμίες

Α2.1. Γενικά

Χρόνιες λευχαιμίες καλούνται οι κακοήθεις αιματολογικές διαταραχές, στις οποίες η νεοπλασματική υπερπλασία του μυελού των οστών ενεργοποιείται από ένα πολυδύναμο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο (μυελοβλάστη[[21]](#footnote-21)). Αυτό το κύτταρο δύναται να διαφοροποιείται με αποτέλεσμα την εντόπιση, στο περιφερικό αίμα, κυττάρων με σχετική ωριμότητα. Αυτά τα κύτταρα είναι παθολογικά και συχνά μη λειτουργικά. Ανάλογα με την ωριμότητα και την προέλευση των κυττάρων που κυριαρχούν, οι χρόνιες λευχαιμίες διαφοροποιούνται σε μυελοκυτταρικές ή μυελογενείς και λεμφοκυτταρικές ή λεμφογενείς λευχαιμίες.

Στις χρόνιες μυελογενείς λευχαιμίες (ΧΜΛ) κυριαρχούν κύτταρα της μυελικής σειράς, ενώ στις χρόνιες λεμφογενείς λευχαιμίες (ΧΛΛ) κυριαρχούν λεμφοκύτταρα. Οι χρόνιες λευχαιμίες προσβάλουν κυρίως ενήλικες μέσης και μεγάλης ηλικίας, έχουν βραδεία εξέλιξη και καλύτερη πρόγνωση από τις οξείες λευχαιμίες (*Beck, 2009; Rodgers et al., 2010; Young et al., 2006*).

Α2.2. Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Είναι η συχνότερη μορφή χρόνιας λευχαιμίας. Η έναρξη της νόσου είναι βραδεία και πριν την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων προηγείται μακρύ χρονικό διάστημα κατά το οποίο η νόσος είναι αθόρυβη (*Degos et al., 1999; Handin et al., 2003*).

Α2.2.1. Κλινική Εικόνα

Οι συνήθεις εκδηλώσεις είναι κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια, ωχρότητα, ανορεξία και απώλεια βάρους. Στο 90% των περιπτώσεων οι ασθενείς αναφέρουν «βάρος» στην κοιλιά λόγω διόγκωσης του σπλήνα. Η πορεία της νόσου περιλαμβάνει τρεις φάσεις: τη χρόνια (ασυμπτωματική, καλοήθης), την επιταχυνόμενη (δυσοίωνη) και την βλαστική (προθανάτια) (*Lee et al., 1993*).

Α2.2.2. Εργαστηριακά Ευρήματα

Στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος παρατηρείται λευκοκυττάρωση (30.000-200.000/μl), λόγω της μεγάλης αύξησης του αριθμού των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων. Τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα εμφανίζουν μικρή αύξηση, ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να φτάσει το 1.000.000/μl, ενώ ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ελαττώνεται με κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας μη-αναγεννητικού τύπου (*Cheson, 2001; Handin et al., 2003*).

Κατά τη βιοχημική εξέταση του ορού του αίματος εμφανίζεται αύξηση του ουρικού οξέος και της τιμής της βιταμίνης Β12, ενώ, σε περίπτωση διήθησης του ήπατος από λευχαιμικά κύτταρα αυξάνεται η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT (γ-γλουταμυλτρανσφεράσης). Στο μυελόγραμμα φαίνεται η κοκκιοκυτταρική υπερπλασία (*Kimura et al., 2007*).

Α2.2.3. Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στα εργαστηριακά ευρήματα μετά από γενικές και βιοχημικές εξετάσεις, στην κλινική εικόνα του ασθενούς και από βιοψία μυελού των οστών. Η ανεύρεση χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως το χαρακτηριστικό χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Ph1) είναι ενδεικτικό της νόσου (*Lee et al., 1993*).

Α2.2.4. Πρόγνωση

Η ΧΜΛ στις περισσότερες περιπτώσεις καταλήγει στο θάνατο ο οποίος επέρχεται από αιμορραγία ή σηψαιμία. Η μέση διάρκεια ζωής είναι 4-5 χρόνια, ενώ σπάνια μπορεί να φτάσει και τα 10 χρόνια.

Α2.2.5. Θεραπεία

Σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρηση της γενικής κατάστασης του ασθενή για όσον το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων, χορήγηση ιντερφερόνης-α, σπληνεκτομή, λευκαφαίρεση και ιδανικότερα αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (*Lauseker et al., 2010*).

Α2.3. Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία

Η ΧΛΛ είναι αργά εξελισσόμενη νόσος που προσβάλει κυρίως ενήλικες, σε αντίθεση με τη ΧΜΛ τα κύτταρα που πάσχουν είναι άωρα (*Caligaris-Cappio et al., 2005*).

Α2.3.1. Κλινική Εικόνα

Τα γενικά συμπτώματα της ΧΛΛ είναι λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αναιμία με ωχρότητα και ενίοτε αποφολιδωτική δερματίτιδα. Σπάνια υπάρχουν εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα (*Jamieson et al., 2010*).

Α2.3.2. Εργαστηριακά Ευρήματα

Στην γενική αίματος εμφανίζεται λεμφοκυττάρωση, με παρουσία μονοκλωνικών Β-λεμφοκυττάρων άνω των 10.000/μl, αναιμία, θρομβοπενία ή και ουδετεροπενία, ενώ στο μυελόγραμμα η διήθηση του μυελού από τα λευχαιμικά κύτταρα κυμαίνεται μεταξύ 30-100%. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται και διαταραχές των ανοσοσφαιρινών του ορού (*Cheson, 2001*).

Α2.3.3. Διάγνωση

Το 40% των ασθενών που πάσχουν δεν έχουν εμφανή συμπτώματα και η διάγνωση της νόσου γίνεται τυχαία κατά τις συνήθεις εξετάσεις αίματος. Όπως και στη ΧΜΛ η διάγνωση αφορά την ανίχνευση της λευκοκυττάρωσης στο μυελό των οστών και το υπερηχογράφημα με σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία (*Lee et al., 1993*).

Α2.3.4. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ΧΛΛ σχετίζεται με το βαθμό της ηπατοσπληνομεγαλίας και της αναιμίας. Η νόσος δεν είναι πάντοτε θανατηφόρα ενώ οι περισσότεροι ασθενείς μπορεί να ζουν χωρίς σοβαρές εκδηλώσεις για χρόνο μεγαλύτερο από 20 χρόνια.

Α2.3.5. Θεραπεία

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και έχει σκοπό την αντιμετώπιση της μυελικής και ανοσολογικής ανεπάρκειας. Κύριο μέλημα είναι η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών, η σπληνεκτομή και ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με ακτινοθεραπεία. Σε περίπτωση προχωρημένης αναιμίας γίνεται μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (*Pavlu et al., 2010*).

Α2.4. Σπάνιες Μορφές Χρόνιας Λευχαιμίας

* Χρόνια κοκκιοκυτταρική
* Χρόνια μυελική Ph1- αρνητική
* Χρόνια ουδετεροφιλική
* Χρόνια ηωσινοφιλική
* Χρόνια βασεοφιλική
* Χρόνια μυελομονοκυτταρική
* Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα Β ή Τ-τύπου
* Χρόνια Τ-προλεμφοκυτταρική
* Χρόνια Β-προλεμφοκυτταρική
* Λεμφοκυτταρική λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα
* Σύνδρομο Sezary (*Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*)

Α3: Οξείες λευχαιμίες

Α3.1. Γενικά

Οξείες λευχαιμίες καλούνται οι κακοήθεις παθολογικές καταστάσεις που οφείλονται στην νεοπλασματική εξαλλαγή ενός αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου (P-HSC[[22]](#footnote-22)). Αυτό το κύτταρο πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυελού των οστών από άωρα κύτταρα που ονομάζονται βλάστες[[23]](#footnote-23). Οι βλάστες παρόλο που έχουν χάσει την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε ωριμότερες κυτταρικές μορφές μέσω της εξέλιξης, διατηρούν την ικανότητα του πολλαπλασιασμού (*Anderson et al., 2003*).

Αποτέλεσμα του υπέρμετρου πολλαπλασιασμού των βλαστών είναι η διήθηση του μυελού των οστών από άωρα κύτταρα και η εξαφάνιση των φυσιολογικών κυτταρικών σειρών. Στη συνέχεια ακολουθεί η διήθηση περιφερικών οργάνων όπως ο σπλήνας, το ήπαρ, οι λεμφαδένες, ο εγκέφαλος και οι μήνιγγες. Λόγω της διήθησης των περιφερικών αιμοποιητικών οργάνων οι βλάστες εμφανίζονται στο περιφερικό αίμα (*Beck, 1998; Anderson et al., 2003*).

Χωρίς θεραπεία έχουν μοιραία για τη ζωή κατάληξη σε διάστημα λίγων εβδομάδων έως μηνών. Στο 90% των περιπτώσεων ο θάνατος επέρχεται μέσα σε διάστημα 11 μηνών. Όμως με την κατάλληλη θεραπεία η επιβίωση φτάνει τα 4 χρόνια (στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία) ενώ, το 15% των ασθενών πιθανά να ιαθεί (*Kern, 2002; Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α3.2. Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των οξειών λευχαιμιών στηρίζεται στη μορφολογία, τον ανοσοφαινότυπο, την κυτταρογενετική και τη μοριακή γενετική των βλαστικών κυττάρων. Με βάση την προέλευση των λευχαιμικών κυττάρων που επικρατούν, οι οξείες λευχαιμίες διαχωρίζονται σε λεμφικής και μυελικής προέλευσης.

Στις οξείες λευχαιμίες λεμφικής προέλευσης υπάγεται η οξεία λεμφογενής ή λεμφοκυτταρική λευχαιμία και τα προσβεβλημένα κύτταρα που επικρατούν προέρχονται από τη λεμφική σειρά (Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα), ενώ στις οξείες μυελικές νεοπλασίες ανήκει η οξεία μυελογενής ή μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία και επικρατούν κύτταρα της μυελικής σειράς (κοκκιώδης, μονοκυτταρική, μεγακαρυοκυτταρική). Αυτές οι δύο μορφές της οξείας λευχαιμίας διακρίνονται σε υποκατηγορίες ανάλογα με την προέλευση, τη μορφολογία και το βαθμό ωριμότητας της κυρίαρχης βλάστης (*Beutler et al., 1998; Rodgers, 2010*).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση οξειών λευχαιμιών κατά FAB (Ανατύπωση από Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006).

|  |  |
| --- | --- |
| Οξεία μυελογενής λευχαιμία (Acute myeloid leukemia, AML) | |
| Υπότυποι | |
| M0 | Οξεία αδιαφοροποίητη μυελογενής λευχαιμία |
| M1 | Οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίς ωρίμανση |
| M2 | Οξεία μυελογενής λευχαιμία με ωρίμανση |
| M3 | Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία |
| M4 | Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία |
| M5 | Οξεία μονοκυτταρική ή μονοβλαστική λευχαιμία |
| M6 | Οξεία ερυθρολευχαιμία |
| M7 | Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία |
|  | |
| Οξεία λεμφογενής λευχαιμία (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) | |
| Υπότυποι | |
| L1 | Διαφοροποιημένη |
| L2 | Αδιαφοροποίητη |
| L3 | Τύπου Burkitt |

Α3.3. Αιτιολογία

Σε ορισμένους τύπους οξείας λευχαιμίας παρατηρούνται χρωμοσωμικές μεταλλαγές, όπως η τρισωμία 8 και η μονοσωμία 5, αλλά και αμοιβαίες μετατοπίσεις όπως η αλληλομετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 8 και 21 και η αλληλομετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22. Η αλληλομετάθεση t(9;22) αποτελεί δυσοίωνο διαγνωστικό στοιχείο στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία των ενηλίκων.

Άλλες αιτίες εμφάνισης οξειών λευχαιμιών είναι:

* Ιοντίζουσες ακτινοβολίες (ακτίνες γ, ακτίνες Χ, υπεριώδεις ηλιακές ακτίνες).
* Η χρήση ραδιενεργών ενώσεων (P32[[24]](#footnote-24), F18[[25]](#footnote-25), Κ40[[26]](#footnote-26), Ν14[[27]](#footnote-27), I131[[28]](#footnote-28), Fe54[[29]](#footnote-29)) στα βιοιατρικά εργαστήρια αλλά και στη βιομηχανία.

Άτομα με αγκυλωτή σπονδυλαρθρίτιδα τα οποία υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπείες εμφάνισαν 5-10 φορές μεγαλύτερη συχνότητα οξειών λευχαιμιών, σε σύγκριση με άτομα που δεν ακτινοβολήθηκαν. Έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των οξειών λευχαιμιών σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία του θύμου αδένα (*Βόργιας, 1995; Turgeon, 2005; Nagarajan, 2010*).

Α3.4. Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα οφείλεται στην κατάληψη του μυελού των οστών και των αιμοποιητικών οργάνων από άωρα βλαστικά κύτταρα και στη μεγάλη καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από την ένταση της αναιμίας και της θρομβοπενίας που είναι χαρακτηριστικά των οξειών λευχαιμιών. Η εμφάνιση πυρετού σε περίπτωση που δεν υπάρχει εμφανής λοίμωξη χαρακτηρίζει την έναρξη των οξειών λευχαιμιών (*Hoffbrand et al., 2005; Falini et al., 2010*).

Ως αποτέλεσμα της μυελικής ανεπάρκειας παρατηρούνται τα παρακάτω συμπτώματα:

1. Ερυθρά Σειρά

Βαριά αναιμία με εκδηλώσεις ωχρότητας, καταβολής δυνάμεων, εύκολης κόπωσης και ανορεξίας. Στο δέρμα εμφανίζονται εκχυμώσεις και πετέχειες[[30]](#footnote-30) διάσπαρτες στον κορμό και στα άκρα. Στους ηλικιωμένους παρατηρούνται στηθάγχη λόγω επιδείνωσης παρακείμενης στεφανιαίας πάθησης από την αναιμία.

1. Κοκκιώδης Σειρά

Εμφανίζονται επανειλημμένες λοιμώξεις κυρίως του δέρματος, του φάρυγγα και του αναπνευστικού. Από τους βλεννογόνους παρουσιάζονται ελκωτικές αλλοιώσεις, όπως έρπης και μυκητιάσεις, κυρίως στο στόμα, τον πρωκτό και τα γεννητικά όργανα. Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται στην ουδετεροπενία και στην επικράτηση των άωρων κυττάρων που είναι λειτουργικά αδρανή.

1. Μεγακαρυοκυτταρική Σειρά

Συχνά παρουσιάζονται αιμορραγίες του δέρματος, του αμφιβληστροειδή χιτώνα και των βλεννογόνων λόγω της θρομβοπενίας, αλλά και αιμορραγίες των ούλων, ρινορραγίες, πετέχειες ή υπερβολικές αιμορραγίες μετά από μικροτραυματισμούς ή μικρές χειρουργικές επεμβάσεις.

1. Από τη Διήθηση των Λεμφαδένων

Διαπιστώνεται λεμφαδενοπάθεια με διόγκωση των λεμφαδένων που κατά την ψηλάφηση είναι πολύ ευαίσθητοι. Η διόγκωση αφορά κυρίως λεμφαδένες του τραχήλου, της μασχαλιαίας χώρας και της βουβωνικής περιοχής, ενώ παρατηρείται και μέτρια διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα.

Επιπλέον στα παιδιά παρατηρούνται δυνατοί πόνοι στα επιμήκη οστά και ακτινολογικές αλλοιώσεις του σκελετού. Στους ενήλικες ο πόνος είναι πιο αμβλύς και διάχυτος και εντοπίζεται στις πλευρές και τους σπονδύλους. Η διήθηση της σκωληκοειδούς απόφυσης προκαλεί αρχικό κοιλιακό σύνδρομο που οδηγεί στην αφαίρεσή της. Η σπληνομεγαλία είναι συχνότερη στις οξείες λεμφογενείς λευχαιμίες. Ακόμη, παρατηρείται διόγκωση των όρχεων λόγω της διήθησής τους από λευχαιμικά κύτταρα. Τέλος, στις οξείες λεμφογενείς λευχαιμίες συχνή είναι η διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος με εμφάνιση λευχαιμικής μηνιγγίτιδας ή και παράλυση του προσωπικού νεύρου (*Λαουτάρης και συν., 1995; Degos et al., 1999; Furie et al., 2003*).

Α3.5. Εργαστηριακά Ευρήματα

Τα ευρήματα αφορούν την εξέταση του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών.

Α3.5.1. Περιφερικό Αίμα

Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική αναιμία που οφείλεται στην υποπλασία των κυττάρων της ερυθράς σειράς λόγω της διήθησης του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης συνήθως είναι μικρότερη από 11 g/dL, ενώ ο αριθμός των ΔΕΚ είναι μειωμένος.

Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρουσία άωρων βλαστικών κυττάρων στο λευκοκυτταρικό τύπο. Συχνά, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος αλλά πιθανά να είναι και κάτω του φυσιολογικού χωρίς να παρουσιάζονται παθολογικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα (αλευχαιμική μορφή). Το χαρακτηριστικό είναι ότι οι βλάστες κυριαρχούν στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό που φτάνει το 90% των κυττάρων.

Παρατηρούνται ακόμη, αιμορραγικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην υποπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 60.000/μL (*Handin et al., 2003; Greer et al., 2009*).

Α3.5.2. Μυελόγραμμα

Λόγω της μεγάλης παραγωγής άωρων κυττάρων, οι ενδιάμεσες μορφές καταστέλλονται. Κατά την παραγωγή των κυττάρων του αίματος στο μυελό των οστών παρουσιάζεται και ένας μικρός αριθμός ώριμων κυττάρων. Η παρουσία άωρων αλλά και πολύ ώριμων κυττάρων στο μυελό των οστών αποτελεί το λευχαιμικό χάσμα. Ο μυελός των οστών είναι μονότονος με ελαττωμένο αριθμό εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων (*Hillman et al., 2005*).

Α3.5.3. Βιοχημικά Ευρήματα

Παρατηρείται αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH[[31]](#footnote-31)) και του ουρικού οξέος, ενώ από τη διήθηση του ήπατος και του σπλήνα παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών (ALT[[32]](#footnote-32), AST[[33]](#footnote-33)) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP[[34]](#footnote-34)) (*Handin et al., 2003; Greer et al., 2009*).

Α3.6. Διάγνωση

Τα κλινικά συμπτώματα των οξείων λευχαιμιών δεν αποτελούν διαγνωστικά χαρακτηριστικά διότι εμφανίζονται σε πολλές διαταραχές. Αρχικά γίνεται γενική εξέταση αίματος ή αιμοδιάγραμμα και εφόσον παρατηρηθούν παθολογικά ευρήματα ακολουθεί το μυελόγραμμα.

Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στη εμφάνιση βαριάς αναιμίας, θρομβοπενίας και ουδετεροπενίας στην εξέταση του περιφερικού αίματος. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν παραμέτρους όλων των μορφών οξείας λευχαιμίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται όταν βρεθούν άωρα βλαστικά κύτταρα σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5% στο περιφερικό αίμα και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% των εμπύρηνων κυττάρων στην εξέταση του μυελού των οστών (μυελόγραμμα, οστεομυελική βιοψία).

Το τελικό βήμα της διάγνωση είναι η διάκριση μεταξύ οξείας μυελογενούς και λεμφογενούς λευχαιμίας, μέσω της εξέτασης των βλαστών. Η εξέταση των βλαστών περιλαμβάνει κυτταροχημικές χρώσεις, ανοσοφαινότυπο, κυτταρομετρία ροής και μεθόδους κυτταρογενετικής.

Διαφορική διάγνωση γίνεται μεταξύ λευχαιμιών και ιώσεων (κοκκίτης, ιλαρά, παρωτίτιδα), λόγω της παρόμοιας κλινικής εικόνας που εμφανίζουν, με παρουσία άτυπων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο αποτελεί η απουσία λευχαιμικού χάσματος και μικρού ποσοστού βλαστών, ενώ ο μυελός είναι φυσιολογικός.

Ακόμα, οι λευχαιμίες διαχωρίζονται από τη λοιμώδη μονοπυρήνωση, την ιδιοπαθή πορφύρα και την αδενική κυνάγχη, με εξέταση μυελογράμματος και περιφερικού αίματος (*Kern, 2007; Falini et al., 2010; Rodgers, 2010*).

Α3.7. Πρόγνωση

Η εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών μεθόδων βελτιώνουν το ποσοστό επιβίωσης.

Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία έχει καλύτερη πρόγνωση από την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Στα παιδιά η οξεία λεμφογενής λευχαιμία έχει καλύτερη πρόγνωση από την οξεία λεμφογενή λευχαιμία των ενηλίκων, με ποσοστό ίασης που φθάνει το 70%. Επίσης, προγνωστική σημασία έχουν οι χρωμοσωμικές αριθμητικές ανωμαλίες (τρισωμία 8, μονοσωμία 7 ή 5 κ.α.). Ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες της οξείας μυελογενούς και της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι η ηλικία, οι υπότυποι, ο απόλυτος αριθμός των λευκοκυττάρων κ.α. (*Mejstrikova et al., 2010*) (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες οξειών λευχαιμιών (Ανατύπωση από Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Παράγοντες | Οξεία μυελογενής λευχαιμία | Οξεία λεμφογενής λευχαιμία |
|  |  |  |
| Ηλικία | <45 ετών | 1-10 ετών |
| Υπότυποι | M2, M3, M4 | L1 |
| Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων | <25.000/μL | <11.000/μL |
| Χρόνος επίτευξης ύφεσης | <2 εβδομάδες | <2 εβδομάδες |
| Διάρκεια πρώτης πλήρους ύφεσης | >12 μήνες | >12 μήνες |
|  |  |  |

Α3.8. Θεραπεία

Βασικός στόχος στην αντιμετώπιση των οξειών λευχαιμιών είναι η πλήρης ύφεση[[35]](#footnote-35) και η καταπολέμηση των λευχαιμικών κυττάρων μέσω της χημειοθεραπείας με συνδυασμό κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Η θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της λευχαιμίας, την ηλικία, τον υπότυπο και την φυσική κατάσταση του κάθε ασθενή. Η θεραπεία της κύριας νόσου περιλαμβάνει χημειοθεραπεία και ακτινοβολίες στην περιοχή του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης (κυρίως στην ΟΛΛ). Η χημειοθεραπεία διαρκεί πολλές εβδομάδες και περιλαμβάνει τη φάση εφόδου, που αποσκοπεί στη μείωση του λευχαιμικού φορτίου με παράλληλη αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοποίησης (πλήρης ύφεση), τη φάση σταθεροποίησης και τη φάση συντήρησης. Συνεχίζεται και μετά την πλήρη ύφεση για την αποφυγή υποτροπής της νόσου.

Η θεραπεία περιλαμβάνει ακόμη την καταπολέμηση της αναιμίας με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων, την αντιμετώπιση των αιμορραγικών εκδηλώσεων με μετάγγιση αιμοπεταλίων και την καταπολέμηση των λοιμώξεων με χορήγηση αντιβιοτικών.

Η διάρκεια της ύφεσης και η επιβίωση αξιολογούν το αποτέλεσμα της θεραπείας. Η παρατεταμένη επιβίωση χωρίς επανεμφάνιση της νόσου δεν αποκλείει την ενδεχόμενη υποτροπή.

Σε περίπτωση υποτροπής μετά την πρώτη πλήρη ύφεση γίνεται μεταμόσχευση μυελού των οστών από συμβατό δότη, ενώ σε παιδιά γίνεται και μεταμόσχευση ομφαλικού αίματος.

Η ίδια η θεραπεία οδηγεί σε νοσηρότητα και θνητότητα λόγω λοιμώξεων και αιμορραγιών που συμβαίνουν λόγω ανοσοκαταστολής. Άλλες παρενέργειες της θεραπείας είναι η ναυτία, ο έμετος, η υπογονιμότητα των νέων ασθενών, η αλωπεκία, η υπερκαλιαιμία και η υπερουριναιμία λόγω της καταστροφής των λευχαιμικών κυττάρων. Ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε υψηλές δόσεις προκαλούν δυσλειτουργία της παρεγκε-φαλίδας και μυοκαρδιοπάθειες. Μια επιπλέον ανησυχία αφορά τα παιδιά με οξεία λεμφογενή λευχαιμία που από λάθος θεραπευτική αγωγή μπορεί να αναπτύξουν οξεία μυελογενή λευχαιμία ή άλλες κακοήθεις διαταραχές (*Nagarajan, 2010; Ogawa et al., 2010; Poloni et al., 2010*).

Α3.9. Σπάνιες Μορφές Οξείας Λευχαιμίας

* Οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία
* Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
* Οξεία κοκκιώδης λεμφογενής λευχαιμία (κύτταρα Τ και ΝΚ)
* Οξεία λευχαιμία από σιτευτικά κύτταρα (μαστοκυτταρική)
* ΟΛΛ-HMV (Hand Mirror Variant)
* Οξεία μη πρωτοπαθής λευχαιμία (δευτερογενής), ως φυσική εξέλιξη αρχικής αιματολογικής νόσου ή μετά από χημειοθεραπεία
* Οξεία λευχαιμία απροσδιορίστου σειράς, που περιλαμβάνει την αδιαφοροποίητη ή βλαστική λευχαιμία, τη διπλοκυτταρική (μικτή) λευχαιμία και τη λευχαιμία από ΝΚ-κύτταρα (*Παπακωνσταντίνου, 2006*)

Α4: Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία

Α4.1. Γενικά

Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία (acute lymphocytic leukemia, ALL) είναι μια αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από αύξηση των λεμφοβλαστών στο μυελό των οστών και παρουσία άωρων βλαστικών κυττάρων τόσο στο μυελό των οστών, όσο και στο περιφερικό αίμα. Τα κύτταρα είναι πρόδρομα Β-κύτταρα (80-85%) ή πρόδρομα Τ-κύτταρα (15-20%), ενώ σπάνια η καταγωγή τους είναι ασαφής. Η μεταλλαγή στο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο της λεμφικής σειράς σηματοδοτεί την έναρξη της νόσου η οποία εξελίσσεται ως κλωνική από την εκτροπή ενός προγονικού λεμφοειδούς κυττάρου και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του, με αποτέλεσμα την κατάληψη του φυσιολογικού μυελού των οστών και την αναστολή της λειτουργίας του (*Beutler et al., 1995; Greer et al., 2009*).

Η οξείας λεμφογενής λευχαιμία είναι κατεξοχήν παιδική κακοήθεια που σπανίζει μετά το 15ο έτος της ηλικίας και η μέγιστη συχνότητά της παρουσιάζεται μεταξύ του 1ου και του 5ου έτους. Μετά από αυτή την ηλικία η συχνότητά της μειώνεται σταδιακά και αυξάνεται πάλι στις μεγάλες ηλικίες, σε αντίθεση με την οξεία μυελογενή λευχαιμία η οποία είναι νόσος της μέσης και μεγάλης ηλικίας. Αποτελεί την πιο συχνή νεοπλασία της παιδικής ηλικίας και την δεύτερη αιτία θανάτου σε παιδία κάτω των 15 ετών μετά τα ατυχήματα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι είναι ελάχιστα πιο συχνή στα αγόρια (*Handin et al., 2003; Greer et al., 2009*).

Αποτελεί το 15-20% των οξείων λευχαιμιών, ενώ στους ενήλικες αφορά το 20% των περιπτώσεων οξείας λευχαιμίας. Τη δεκαετία του 1950 η θνητότητα των παιδιών που έπασχαν ήταν πολύ μεγάλη, όμως τη δεκαετία του 1990 το ποσοστό επιβίωσης έφτασε το 70% (*Prabhu et al.,2010*).

Α4.2. Αιτιολογία

Στους περισσότερους ασθενείς παρουσιάζονται κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Περίπου το 90% των παιδιατρικών ασθενών έχουν ανιχνεύσιμες ανωμαλίες, ενώ μικρότερη είναι η αναλογία στους ενήλικες. Στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία ο πρωταρχικός σκοπός της κυτταρογενετικής ανάλυσης στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία είναι η ανίχνευση ασθενών προγνωστικών δεικτών, όπως οι μετατοπίσεις t(4;11) και t(1;19), η μετατόπιση τύπου Burkitt και οι υποδιπλοειδίες. Ενώ η ύφεση κατά τη θεραπεία μεταβάλλεται, η παρουσία των ανωμαλιών επηρεάζουν τη θεραπεία. Η κυτταρογενετική ανάλυση βοηθάει στην αναγνώριση του υποσυνόλου των ασθενών με υποδιπλοειδία. Οι ασθενείς αυτοί με λιγότερο εντατικά πρωτόκολλα θεραπείας μειώνουν την προκαλούμενη τοξικότητα (*Handin et al., 2003; Hillman et al., 2005; Nagarajan, 2010*).

Μέχρι σήμερα η παθογένεια της νόσου και το αίτιο που την προκαλεί παραμένουν άγνωστα. Μερικοί παράγοντες που σχετίζονται με την νόσο είναι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιονίζουσα ακτινοβολία, οι χημικές, τοξικές και φαρμακευτικές ουσίες (βενζίνη, ζιζανιοκτόνα, φυτοφάρμακα, χημειοθεραπευτικά φάρμακα) και οι ιοί (Epstein Barr) (*Karp, 2007*).

Έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down) παρουσιάζουν αύξηση στα περιστατικά ΟΛΛ. Άλλες γενετικές ανωμαλίες που προδιαθέτουν για ΟΛΛ είναι το σύνδρομο Bloom, η αναιμία Fanconi και η αταξία-τηλεαγγειεκτασία. Ακόμη, έχει βρεθεί συσχέτιση της ιονίζουσας ακτινοβολίας ως προδιαθεσικός παράγοντας, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις δεν έχει βρεθεί κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας. Τελευταία έχει απασχολήσει πολύ η διαπίστωση ότι κάποιοι από τους ασθενείς ζούσαν σε περιοχές κοντά σε γραμμές υψηλής τάσης ηλεκτρισμού, παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί ο ρόλος ρεύματος υψηλής τάση στην λευχαιμιογένεση (*Handin et al., 2003; Karp, 2007*).

Η πρόγνωση, τα χαρακτηριστικά και η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι καλύτερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Στα παιδιά συνήθως παρατηρείται ίαση με κυτταροστατικά φάρμακα ενώ στους ενήλικες δεν υπάρχει ίαση. Αυτό συμβαίνει καθώς οι πιο πολλές περιπτώσεις ΟΛΛ στους ενήλικες ξεκινούν από το πολυδύναμο[[36]](#footnote-36) αρχέγονο κύτταρο ενώ στα παιδιά από το προγονικό[[37]](#footnote-37) λεμφικό κύτταρο. Το 80% των περιπτώσεων της ΟΛΛ αποτελείται από κακοήθη Β-λεμφοκύτταρα ενώ από κακοήθη Τ-λεμφοκύτταρα μόλις το 20%. Χωρίς θεραπεία η ασθένεια έχει μοιραία για τη ζωή κατάληξη. Συνήθως ο θάνατος προκαλείται από μόλυνση ή από αιμορραγία. Η ανάπτυξη αποτελεσματικής θεραπείας για παιδιά με ΟΛΛ είναι μια από τις αδιαφιλονίκητες επιτυχίες της σύγχρονης κλινικής αιματολογίας-ογκολογίας. Πενήντα χρόνια πριν η ΟΛΛ ήταν κυρίως θανατηφόρα για τους ασθενείς ενώ σήμερα τα 3/4 των παιδιών και το 1/3 των ενηλίκων γιατρεύονται (*Lee et al., 2003; Rowe, 2010*).

Α4.3. Ταξινόμηση

Α4.3.1. Μορφολογική Ταξινόμηση κατά FAB

Η ταξινόμηση κατά FAB το 1974, διαχωρίζει την οξεία λεμφογενή λευχαιμία σε τρεις υποτύπους, τον L1, τον L2 και τον L3, βάση των μορφολογικών και κυτταροχημικών χαρακτηριστικών των βλαστικών κυττάρων που κυριαρχούν στο μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα (*Λαουτάρης και συν., 1995; Handin et al., 2003*).

Ο υπότυπος L1 σε σχέση με τον L2 δεν αντιστοιχεί σε κάποια κυτταρογενετική ανωμαλία και έχει μικρή προγνωστική σημασία. Αποτελεί τις περισσότερες παιδικές περιπτώσεις έναντι του τύπου L2 που είναι πιο συχνός στους ενήλικες και λόγω της εμφάνισης σε μικρή ηλικία έχει καλύτερη πρόγνωση. Ο υπότυπος L3 είναι σπάνιος, αποτελεί το 1-3% των λεμφογενών λευχαιμιών, χαρακτηρίζεται από ώριμα B-λεμφοκύτταρα και παρουσιάζει εικόνα επιθετικού λεμφώματος τύπου Burkitt.

Η μεταλλαγή του αρχέγονου λεμφοειδούς κυττάρου προκαλεί τον πολλαπλασιασμό κακοήθων λεμφοβλαστών, με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του φυσιολογικού αιμοποιητικού ιστού στο μυελό των οστών από παθολογικά κύτταρα. Η έναρξη της νόσου είναι απότομη. Τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, ωχρότητα, απώλεια βάρους, ανορεξία, πετέχειες ή εκχυμώσεις και πόνους στα οστά. Περιστασιακά εμφανίζονται συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως πονοκέφαλοι και κεφαλαλγίες. Ακόμη λόγω της διήθησης ιστών και οργάνων εμφανίζεται σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια (*Gregers et al., 2010; Mitchell et al., 2010*).

Οι ασθενείς με τύπο L1 έχουν καλύτερη πρόγνωση σε αντίθεση με τους L3 ασθενείς που έχουν χειρότερη. Η διάκριση L1 και L2 τύπου είναι υποκειμενική αν και τελειοποιήθηκε το 1981 από τον Bennet και τους συνεργάτες του. Ο L2 τύπος έχει συχνότητα 15%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι κατά την υποτροπή ΟΛΛ L1 τύπου εμφανίζονται συχνά κύτταρα L2.

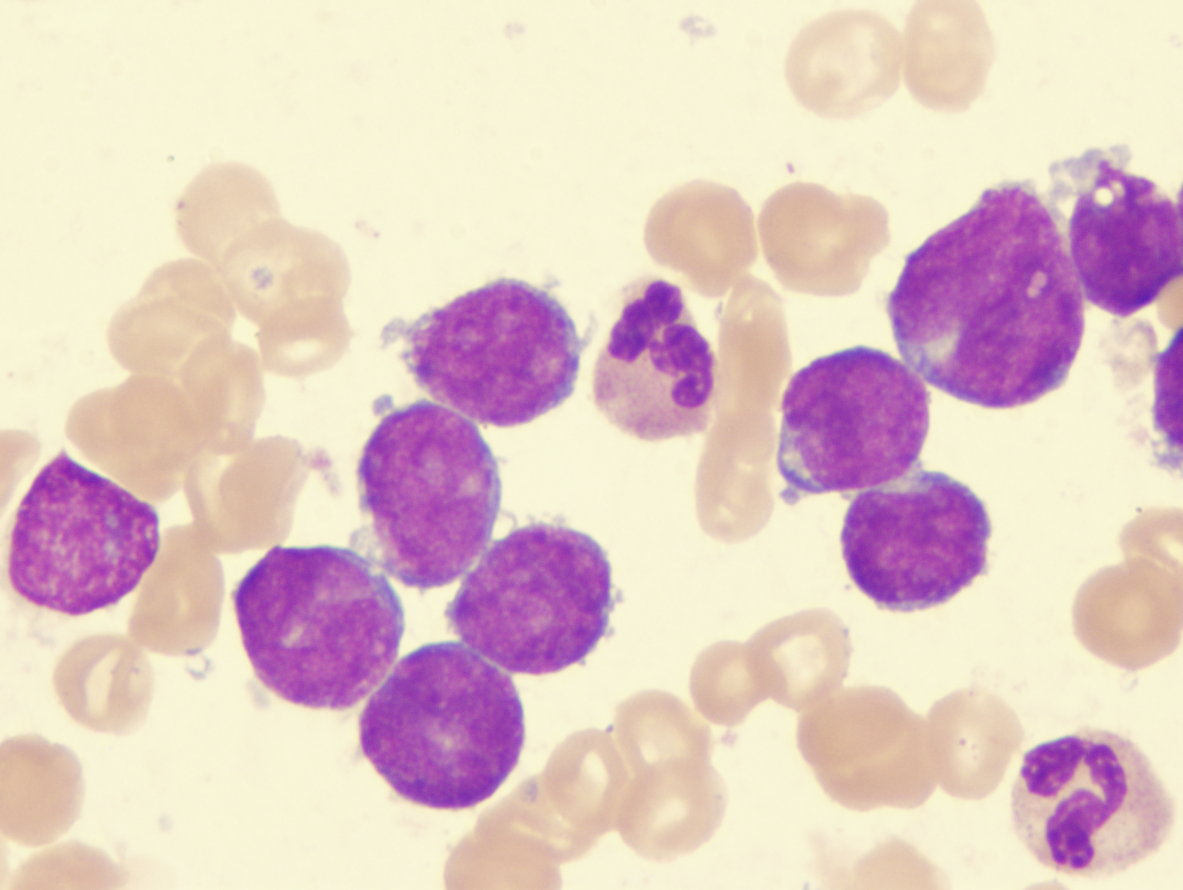
Α4.3.1.1. Πρόδρομη Λεμφογενής Λευχαιμία-L1 (Διαφοροποιημένη)

Στα παιδιά αυτός ο υπότυπος αποτελεί το 80% των περιπτώσεων. Κυριότερη ηλικία εμφάνισης είναι αυτή των 2-5 ετών, ενώ στους ενήλικες (30-40 ετών) παρουσιάζεται σε ποσοστό 50%.

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος, μειωμένος ή φυσιολογικός ενώ, η αναιμία που εμφανίζεται είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι πολύ χαμηλός. Ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός με παρουσία βλαστών σε ποσοστό μεγαλύτερο του 25% (εικόνα 1). Κυριαρχούν μικροί βλάστες, διπλάσιου μεγέθους από αυτό των φυσιολογικών μικρών λεμφοβλαστών. Δεν υπάρχουν πυρηνίσκοι, ενώ το κυτταρόπλασμα είναι μέτρια βασεόφιλο (*Anderson et al., 2003*).

Στις χρώσεις Sudan black B, υπεροξειδάσης, ειδικής και μη ειδικής εστεράσης οι βλάστες είναι αρνητικοί, ενώ, είναι θετικοί στη χρώση PAS και την όξινη φωσφατάση.

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζουν τα αντιγόνα CD19 και CD20, ενώ το CD10 μπορεί να είναι θετικό ή αρνητικό. Το αντιγόνο HLA-DR είναι θετικό.



Εικόνα 1: Υπότυπος L1 οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Επίχρισμα περιφερικού αίματος με χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Soldin et al., 2009).

Οι λεμφοβλάστες τύπου L1 έχουν μέγεθος μεταξύ 10-14μ. Το σχήμα του πυρήνα είναι φυσιολογικό ή μικρό με σχισμή ή εσοχή και η πυρηνική μεμβράνη είναι κανονική. Ο μωβ πυρήνας έχει ένα ομογενές και καθόλου συμπυκνωμένο μοτίβο χρωματίνης. Οι πυρηνίσκοι είναι δυσδιάκριτοι έως καθόλου ορατοί. Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν λιγοστά μέτρια βασεόφιλα κοκκία. Η σχέση πυρήνα-κυτταροπλάσματος είναι αυξημένη με παρουσία πολύ λίγου πρωτοπλάσματος γύρω από τον πυρήνα (*Anderson et al., 2003; Cimino et al., 2010; te Winkel et al., 2010*).

Α4.3.1.2. Πρόδρομη Λεμφογενής Λευχαιμία-L2 (Αδιαφοροποίητη)

Ο υπότυπος αυτός είναι πιο συχνός στους ενήλικες (50%) και παρουσιάζει τα ίδια κλινικά συμπτώματα με τον L1 υπότυπο. Στα παιδιά εμφανίζεται σε ποσοστό 20%. Οι λεμφοβλάστες έχουν μέγεθος 14-22μ. Ο πυρήνας δεν είναι φυσιολογικού μεγέθους, παρουσιάζει ακανόνιστο σχήμα και σχισμές και η μεμβράνη του είναι ακανόνιστη (εικόνα 2). Οι πυρηνίσκοι είναι εμφανείς. Η αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος είναι κατά μέσω όρο 4:1. Ο πυρήνας είναι πορφυροειδής έως κόκκινος, με μεταβλητή ετερογένεια χρωματίνης. Το κυτταρόπλασμα είναι περιστασιακά έντονα βασεόφιλο και σπάνια εμφανίζει κυστίδια (*Anderson et al., 2003; Bateman et al., 2010*).

Εικόνα 2: Παρουσία b-κυττάρων στον υπότυπο L2 της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Χρώση May-Gunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Soldin et al., 2009).

Στις χρώσεις Sudan black B, υπεροξειδάσης, ειδικής και μη ειδικής εστεράσης οι βλάστες είναι αρνητικοί, ενώ, είναι θετικοί στη χρώση PAS και την όξινη φωσφατάση.

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζουν τα CD19 και CD20 αντιγόνα, ενώ το CD10 μπορεί να είναι θετικό ή αρνητικό. Το αντιγόνο HLA-DR είναι θετικό, όπως και το clg.

Α4.3.1.3. Λευχαιμία Τύπου Burkitt-L3

Αποτελεί το 3-4% των πρόδρομων λεμφογενών λευχαιμιών στους ενήλικες και τα παιδιά. Τα κύτταρα είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στο λέμφωμα Burkitt γι’ αυτό και ονομάζεται και λευχαιμία τύπου Burkitt. Στο 50% των περιπτώσεων εμφανίζονται κλινικές εκδηλώσεις στα οστά του κρανίου και την κάτω γνάθο.

Εικόνα 3: Επίχρισμα περιφερικού αίματος από λευχαιμία τύπου Burkitt. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Στο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα υπάρχουν εμφανή κενοτόπια. Μεγέθυνση 1200x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Οι λεμφοβλάστες τύπου L3 έχουν μέγεθος κυττάρου 14-18μ. Ο πυρήνας είναι οβάλ ή κυκλικός χρώματος μωβ με λεπτά κοκκία και ομοιογενές μοτίβο χρωματίνης ενώ η πυρηνική μεμβράνη είναι φυσιολογική (εικόνα 3). Η αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος κυμαίνεται από 5:1-4:1. Υπάρχει ένας ή δύο πυρηνίσκοι που συνήθως είναι εμφανείς, ενώ το κυτταρόπλασμα είναι έντονα βασεόφιλο με εμφανή χυμοτόπια και κενοτόπια (*Anderson et al., 2003*).

Ο ιός Epstein-Barr έχει σημαντικό ρόλο στη διάδοση της νόσου. Άλλοι παράγοντες είναι η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τα αρχικά σημάδια λοίμωξης από τον ιό. Γενετικές ανωμαλίες όπως το γονίδιο MYC στο χρωμόσωμα 8 πιθανά να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Η μετατόπιση t(8;14) είναι η πιο κοινή χρωμοσωμική ανωμαλία, ενώ μπορεί να υπάρχει και t(8;22). Τα όργανα που εμπλέκονται αντικαθίστανται από ιστούς που αιμορραγούν και έχουν νεκρώσεις. Τα παρακείμενα όργανα έχουν συμπιεστεί και είναι διηθημένα.

Έχει τρεις κλινικές παραλλαγές: την ενδημική που είναι η πιο κοινή κακοήθεια της παιδικής ηλικίας στην Αφρική, την σποραδική που παρουσιάζει στα παιδιά και σε νεαρούς σε όλο τον κόσμο και την συνδεόμενη με ανοσοανεπάρκεια που συνδέεται με λοιμώξεις από ιούς ανοσοανεπάρκειας. Τα κλινικά συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι κοινά με τους υποτύπους L1 και L2 (*Anderson et al., 2003; Stow et al., 2010; van Galen et al., 2010*).

Κυτταροχημικά οι χρώσεις Sudan black B, PAS, υπεροξειδάσης, ειδικής και μη ειδικής εστεράσης είναι αρνητικές, ενώ είναι θετικοί στη χρώση PAS και την όξινη φωσφατάση. Ανοσοφαινοτυπικά ανιχνεύονται τα αντιγόνα CD19, CD20, TdT, HLA-DR και slg.

Πίνακας 3: Ταξινόμηση οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας κατά WHO (Ανατύπωση από Kern, 2002).

|  |
| --- |
| Ταξινόμηση κατά WHO |
| 1. Οξεία λεμφογενής λευχαιμία από πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα   Κυτταρογενετικοί υπότυποι με συσχέτιση ογκογονιδίων   * t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL * t(v;11q23), MLL[[38]](#footnote-38) αναδιάταξη * t(1;19)(q23;q13), E2A/PBX1 * t(12;21)(q12;q22), ETV/CBFa |
| 1. Οξεία λεμφογενής λευχαιμία από πρόδρομα Τ-κύτταρα |
| 1. Λευχαιμία τύπου Burkitt |

Α4.3.2. Ταξινόμηση κατά WHO

Μια νέα ταξινόμηση, η τύπου WHO κατατάσσει τους υποτύπους της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας βάση του φαινοτύπου και των κυτταρογενετικών ανωμαλιών που παρουσιάζουν, σε οξείες λευχαιμίες από πρόδρομα B-λεμφοκύτταρα και πρόδρομα T-λεμφοκύτταρα (πίνακας 3).

Η ονομασία L1 και L2 του τύπου FAB δεν χρησιμοποιούνται, ενώ ο υπότυπος L3 θεωρείται ως λευχαιμική φάση του λεμφώματος Burkitt.

Α4.3.3. Ανοσολογική Ταξινόμηση

Η ανοσολογική ταξινόμηση σήμερα θεωρείται επικρατέστερη και διακρίνεται σε έξι υποτύπους τη Β-ΟΛΛ, τους I, II, III, IV, V και VI και τρείς υποτύπους Τ-ΟΛΛ, τους I, II και III (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Ανοσολογικά χαρακτηριστικά υποτύπων της Τ-λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (Ανατύπωση από Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Υπότυποι | Ανοσολογικά αντιγόνα | | | | | | | |
|  | TdT | CD2 | cCD3 | sCD3 | CD4 | CD5 | CD7 | CD8 |
| Ι | + | + | + | - | - | + | + | - |
| ΙΙ | + | + | + | +/- | + | + | + | + |
| ΙΙΙ | +/- | + | + | + | +/- | + | + | +/- |

Α4.3.3.1. Ανοσολογική Ταξινόμηση Της Οξείας Β-Λεμφογενής Λευχαιμίας

1. Τύπος Ι (Αδιαφοροποίητη Οξεία Β-Λεμφογενής Λευχαιμία)

Στους ενήλικες εμφανίζεται σε συχνότητα 10%, ενώ στα παιδιά εμφανίζεται σε συχνότητα 5-10%. Το κύτταρο που πάσχει προέρχεται από νεοπλασματική εκτροπή ενός προ-Β-λεμφοκυττάρου. Στον πυρήνα βρίσκονται TdT θετικά κύτταρα. Στην κυτταρική μεμβράνη εκφράζονται τα αντιγόνα CD34 και HLA-DR, ενώ απουσιάζουν οι δείκτες των Β-λεμφοκυττάρων.

1. Τύπος ΙΙ

Το κύτταρο που πάσχει είναι ένα διαφοροποιημένο νεοπλασματικό πρώιμο προ-Β-λεμφοκύτταρο. Ανοσοφαινοτυπικά, στον πυρήνα του κυττάρου εμφανίζεται TdT θετικότητα, στην κυτταρική μεμβράνη παρουσιάζονται τα αντιγόνα CD10, CD19, CD22, CD34, cCD79a και HLA-DR. Οι δείκτες Β-λεμφοκυττάρων απουσιάζουν.

1. Τύπος ΙΙΙ

Στους ενήλικες αφορά το 40%, ενώ στα παιδιά εμφανίζεται σε συχνότητα 55-65%.

Το πάσχον κύτταρο προέρχεται από νεοπλασματική εκτροπή ενός προ-Β-κυττάρου. Ανοσοφαινοτυπικά, στον πυρήνα παρουσιάζεται το ένζυμο TdT, στην κυτταρική μεμβράνη εκφράζονται τα αντιγόνα CD19, CD22 και CD79a, ενώ τα αντιγόνα HLA-DR και CD34 μπορεί να εκφράζονται ή όχι. Επιπλέον, τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν το αντιγόνο CD10a στην επιφάνειά τους.

1. Τύπος IV

Το πάσχον κύτταρο προέρχεται από νεοπλασματική εκτροπή ενός προ-Β-κυττάρου. Ανοσοφαινοτυπικά, στον πυρήνα παρουσιάζεται το ένζυμο TdT, στην κυτταρική μεμβράνη εκφράζονται τα αντιγόνα CD19, CD22 και CD79a, ενώ τα αντιγόνα HLA-DR και CD34 μπορεί να εκφράζονται ή όχι. Επιπλέον, τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν το αντιγόνο CD10 στην επιφάνειά τους. Για το διαχωρισμό του τύπου III με τον τύπο IV παρατηρείται η παρουσία του αντιγόνου CD20 στην μεμβράνη τον νεοπλασματικών κυττάρων τύπου IV, ενώ απουσιάζει στον τύπο III.

1. Τύπος V

Στους ενήλικες αφορά το 20%, ενώ στα παιδιά εμφανίζεται σε συχνότητα 15-20%. Παρουσιάζονται τα ίδια χαρακτηριστικά με τον τύπο IV, ενώ απουσιάζει το αντιγόνο CD34. Επιπλέον εκφράζεται το αντιγόνο cμ[[39]](#footnote-39).

1. Τύπος VI (Γνήσια Β-Λεμφογενής Λευχαιμία (True B-ALL))

Στους ενήλικες παρουσιάζεται σε ποσοστό 1-2%, ενώ στα παιδιά εμφανίζεται σε συχνότητα 1-2%. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν χαρακτηριστικά άωρων Β-κυττάρων τύπου Burkitt. Ανοσοφαινοτυπικά στην κυτταρική μεμβράνη εκφράζονται τα αντιγόνα CD19, CD22 και CD79a, ενώ τα αντιγόνα HLA-DR και CD34 μπορεί να εκφράζονται ή όχι. Επιπλέον στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί να εκφράζεται ή όχι το αντιγόνο CD10a και το αντιγόνο sIg[[40]](#footnote-40).

Α4.4. Κλινική Εικόνα

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα σχετίζονται με την μυελική ανεπάρκεια λόγω της κυτταρικής υπερπλασίας, τη διήθηση-προσβολή άλλων οργάνων και την δράση διάφορων κυτταροκινών, τις οποίες εκκρίνουν τα νεοπλασματικά κύτταρα στο περιβάλλον. Συνήθως η έναρξη της νόσου είναι οξεία με συμπτώματα λοίμωξης, συχνά του ανώτερου αναπνευστικού που επιμένουν παρά την θεραπεία. Η όλη εξέλιξη της νόσου διαρκεί λίγες εβδομάδες με κλινικές εκδηλώσεις, που αποδίδονται στην παγκυτοπενία, τη μυελική ανεπάρκεια και στη διήθηση των ιστών (*Hoffbrand et al., 2001*).

Τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν έντονη κακοδιαθεσία, ανορεξία, γενική αδυναμία, ωχρότητα, πυρετό (λόγω παρεμπιπτουσών λοιμώξεων), νυκτερινούς ιδρώτες, κακουχία, αδυναμία (λόγω της αναιμίας), εύκολη κόπωση, δύσπνοια, ταχυκαρδία, ίλιγγος, ζάλη, απώλεια σωματικού βάρους και αιμορραγίες στομάχου, ρινός και δέρματος. Η κεφαλαλγία, η ναυτία και οι έμετοι που παρουσιάζονται, συνοδεύονται πολλές φορές με ψυχικές διαταραχές ή και οπτικές εκδηλώσεις όπως μειωμένη όραση και διπλωπία. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται οίδημα των οφθαλμικών θηλών λόγω αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης. Οι εγκεφαλικές συζυγίες προσβάλλονται συχνά στους τύπους II, VII και III. Λόγω της ουδετεροπενίας ο οργανισμός είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις που προκαλούν πυρετικές εκδηλώσεις, όπως ωτίτιδα, ελκωτική στοματίτιδα και έρπεις. Η θρομβοπενία οδηγεί σε αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα, τους βλεννογόνους, και από όργανα ή συστήματα όπως το πεπτικό με εντερορραγίες και γαστρορραγίες. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα περιλαμβάνουν πετέχειες και οι εκχυμώσεις, ενώ οι αιμορραγίες των βλεννογόνων σημειώνονται από το στόμα ως ουλορραγίες, από τη μύτη ως ρινορραγίες και από το βυθό του οφθαλμού με κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Αποτέλεσμα των αιμορραγιών είναι η εμφάνιση αναιμίας που συνήθως είναι βαριά (*Bick, 1993; Ravel, 1995; Foa, 1997; Rodak et al., 2007; Rodgers et al., 2010*).

Σταθερό σύμπτωμα είναι οι πόνοι στα οστά και τις αρθρώσεις, κυρίως του στέρνου και των άκρων. Τα οστικά άλγη οφείλονται σε οστεολυτικές και οστεοσκληρυντικές αλλοιώσεις των οστών εξαιτίας της λευχαιμικής διήθησης αυτών από λεμφοβλάστες. Οι αλλοιώσεις είναι οστεολυτικού ή οστεοσκληρυντικού τύπου, ενώ μπορεί να λαμβάνουν τον τύπο της υποπεριοστικής παραγωγής οστού ή να εμφανίζονται ως οστεονεκρώσεις. Η προσβολή των οστών και των αρθρώσεων παρατηρείται κυρίως σε παιδιά άνω των 4 ετών. Χαρακτηριστικός είναι ο έντονος πόνος που προκαλείται με την πίεση των επιφύσεων και κυρίως του στέρνου καθώς και οι ενοχλήσεις στο βάδισμα. Συχνά παρατηρείται μονοαρθρίτιδα ή πολυαρθρίτιδα, που οδηγεί στη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η διαφορική διάγνωση γίνεται μόνο μέσω του ακτινολογικού ελέγχου, όπου διαπιστώνονται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στα οστά και επιβεβαιώνεται η διάγνωση της νόσου.

Μπορεί να παρατηρηθούν σημεία μηνιγγικού ερεθισμού όπως δυσκαμψία του αυχένα και σημείο Kerning[[41]](#footnote-41). Συχνά η λευχαιμική μηνιγγίτιδα παραμένει ασυμπτωματική και τυχαία ανακαλύπτεται μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός βοηθάει στη μείωση της διείσδυσης της χημειοθεραπείας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, προσφέροντας ένα «φαρμακευτικό καταφύγιο» στα λευχαιμικά κύτταρα (*Handin et al., 2003*).

Στο 25% των ασθενών υπάρχει μεγάλου βαθμού διόγκωση των αδένων, όμως σε πολύ υψηλότερο ποσοστό εμφανίζονται διογκωμένοι μεμονωμένοι μικροί αδένες. Αποτέλεσμα της διήθησης των αδένων και άλλων οργάνων είναι η ελαφρά διόγκωση του σπλήνα, του ήπατος και των λεμφαδένων, όπου μετατρέπονται σε ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και λεμφαδενο-πάθεια σε ποσοστό 60-70% των περιπτώσεων. Οι λεμφαδένες είναι σκληροί και ανώδυνοι. Στους άνδρες παρατηρείται σε ποσοστό 20% διόγκωση των όρχεων λόγω της λευχαιμικής διήθησης αυτών, ενώ στην Τ-ΟΛΛ διόγκωση του θύμου αδένα. Στο 10% των περιπτώσεων η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διόγκωση των αδένων του μεσοθωρακίου. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (συμμετοχή των μηνίγγων) παρατηρείται κατά την φάση διάγνωσης της νόσου στο 5% των ασθενών, η συχνότητά της όμως αυξάνεται με την παράταση της ζωής του ασθενούς. Πολλοί ασθενείς που παρουσιάζουν προσβολή των μηνίγγων έχουν και άλλα δυσμενή στοιχεία όπως ηλικία μικρότερη των 2 ετών, αρχικώς υψηλό αριθμό βλαστών, οργανομεγαλία, Τ-τύπου λευχαιμία και θρομβοπενία. Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος συνεπάγεται εκδηλώσεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, όπως έντονη κεφαλαλγία, εμετούς, λήθαργο ή παραλύσεις των κρανιακών νεύρων. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι συχνότερη στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία σε σύγκριση με την οξεία μυελογενή λευχαιμία (*Bick, 1993; Ravel, 1995; Foa, 1997; Young et al., 2006; Rodak et al., 2007; Rodgers et al., 2010; Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α4.5. Εργαστηριακά Ευρήματα

Η εξέταση επιχρισμάτων περιφερικού αίματος δείχνει αναιμία και θρομβοπενία. Στα αρχικά στάδια της νόσου ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενδέχεται να είναι φυσιολογικός με εμφάνιση ποικιλοκυττάρωσης, ανισοκυττάρωσης και πολυχρωματοφιλία. Με την εξέλιξη της νόσου παρατηρείται ερυθροπενία με τιμές συνήθως κάτω των 50x109/L καθώς και ελάττωση της τιμής του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Αποτέλεσμα αυτών είναι η εμφάνιση ορθόχρωμης, ορθοκυτταρικής αναιμίας. Στα επιχρίσματα αίματος υπάρχουν βλάστες που μερικές φορές απουσιάζουν ή να είναι σε ποσοστό μικρότερη του 5% οπότε γίνεται δύσκολη η ανεύρεσή τους (εικόνα 4) (*Kapff, 1981; Hoffbrand et al., 2000; Σεϊτανίδης, 1994*).

Εικόνα 4: Επίχρισμα περιφερικού αίματος από ασθενή με οξεία λεμφογενή λευχαιμία με λεμφοβλάστες. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος περίπου στο 75% των περιπτώσεων ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Επειδή ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ποικίλει από τιμές κάτω του φυσιολογικού, στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκε ο όρος αλευχαιμική λευχαιμία. Στο 50% των περιπτώσεων ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερος από 10x109/L. Η αλευχαιμική ή λευκοπενική μορφή είναι συχνότερη σε νεαρά άτομα, ενώ η αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερη στους ενήλικες (*Kern, 2002; Thelm, 2004; Kawthalcar et al., 2007*).

Τα κύτταρα που επικρατούν στο περιφερικό αίμα είναι οι λεμφοβλάστες, με αναλογία αυτών σε σχέση με το σύνολο των λευκών αιμοσφαιρίων η οποία κυμαίνεται από 0-100%. Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα μεγαλύτερο από 1% θέτει την υπόνοια της νόσου. Τα φυσιολογικά κύτταρα ελαττώνονται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ουδετεροπενίας (σταθερό εύρημα) και εμφάνιση μικρού αριθμού πολυμορφοπύρηνων με τοξική κοκκίωση και σπανιότερα με πολλαπλά κενοτόπια, χωρίς την παρουσία στο επίχρισμα των ενδιάμεσων κοκκιοκυτταρικών προβαθμίδων (λευχαιμικό χάσμα). Στο πρωτόπλασμα των λεμφοβλαστών δεν παρατηρούνται ποτέ κοκκία ή ραβδία Auer, τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικά της μυελοβλάστης. Συχνά στον τύπο L2 συναντώνται κύτταρα Rieder τα οποία είναι βλάστες με εγκοπές και έντονη αναδίπλωση του πυρήνα.



Εικόνα 5: Πολυάριθμοι βλάστες σε επίχρισμα μυελού των οστών οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Οι λεμφοβλάστες είναι αρνητικές (δεν χρωματίζονται) στην χρώση υπεροξειδάσης, Sudan Black και ειδική εστεράση, ενώ είναι θετικές (χρωματίζονται) στην χρώση PAS και όξινης φωσφατάσης. Το αρνητικό της αντίδρασης της υπεροξειδάσης υποδηλώνει την έλλειψη κοκκίων και λυσοσωμάτων, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των πρώιμων λεμφοκυττάρων. Η θετική αντίδραση PAS αποδίδεται στην παρουσία ουσίας συγγενικής φύσεως με το γλυκογόνο (*Mufti et al., 1996; Turgeon, 2005*).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ελαττωμένος με αποτέλεσμα αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα (πετέχιες, εκχυμώσεις) και από τα διάφορα όργανα. Χαμηλός παρουσιάζεται και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων το οποίο είναι χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα κάθε αναιμίας από μυελική ανεπάρκεια. Επίσης λευχαιμικά κύτταρα ανευρίσκονται και στα επιχρίσματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού έπειτα από φυγοκέντρηση.

Στο μυελό των οστών συχνά εμφανίζεται μονομορφικός πληθυσμός βλαστών, με αισθητή μείωση των κανονικών πρόδρομων κυττάρων (εικόνα 5).

Το μυελόγραμμα εμφανίζεται με ιδιαίτερα χαρακτηριστική εικόνα. Ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός και παρουσιάζει διήθηση από λεμφοβλάστες σε αναλογία 70-95%. Το μυελόγραμμα κατά κανόνα είναι κυτταροβριθές και περιέχει 60-100% λεμφοβλάστες οι οποίες συνήθως περιέχουν στρογγυλό πυρήνα με διάχυτη χρωματίνη και λίγο βασεόφιλο πρωτόπλασμα. Στα κύτταρα της ερυθράς σειράς παρατηρείται απώθηση, η οποία τείνει σχεδόν να εξαφανιστεί από την λευχαιμική διήθηση ενώ λείπουν τα μεγακαρυοκύτταρα. Σημειώνεται ότι με την οστεομυελική βιοψία και την ιστολογική εξέταση εκτιμάται καλύτερα ο βαθμός διήθησης του μυελού των οστών (*Orazi et al., 2006*).

Όσον αφορά τις βιοχημικές εξετάσεις, παρατηρείται ως επί το πλείστον αύξηση του ουρικού οξέος και της LDH του ορού, λόγω του αυξημένου καταβολισμού των νουκλεοπυρηνικών οξέων συνέπεια της κυτταρικής υπερπλασίας και της παράλληλης καταστροφής των κυττάρων.

Α4.6. Κυτταρογενετική

Η γενετική ανάλυση έχει αποκτήσει μέγιστη σημασία για την πρόβλεψη του αποτελέσματος και την επιλογή της θεραπευτικής αγωγής. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 75% και μπορεί να αφορούν τον αριθμό (πίνακας 5) ή μεταβολές στη δομή των χρωμοσωμάτων, συνήθως αμοιβαίες μετατοπίσεις (*Siddiqui et al., 2010; Nagarajan, 2010*).

Πίνακας 5: Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία (Ανατύπωση από Kern, 2002).

|  |  |
| --- | --- |
| Υπερδιπλοειδία | 51 με 65 χρωμοσώματα: Είναι η πιο κοινή αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία και έχει ευνοϊκή πρόγνωση. |
| Τετραπλοειδία | 82 με 94 χρωμοσώματα: Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. |
| Υποδιπλοειδία | Λιγότερα από 46 χρωμοσώματα: Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. |
| Ψευδοδιπλοειδία | 46 χρωμοσώματα με δομικές μετατοπίσεις: Οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. |

Μετατοπίσεις στα γονίδια των υποδοχέων των λεμφοκυτταρικών αντιγόνων, χρησιμοποιούνται ως ενδείξεις κακοήθειας οφειλόμενης σε δυσλειτουργία της λεμφοκυτταρικής σειράς.

Α4.7. Ανοσοφαινότυπος

Ο ανοσοφαινότυπος συνήθως ελέγχεται με κυτταρομετρία ροής σε περιφερικό αίμα ή μυελό των οστών.

Στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία από πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα εκφράζονται τα αντιγόνα CD19 και CD20. Στις περισσότερες περιπτώσεις εκφράζονται το CD10 (το κοινό αντιγόνο οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας-cALLA), το CD34 (το ανθρώπινο προγονικό κυτταρικό αντιγόνο) και το TdT, ενώ είναι απούσα η ανοσοσφαιρίνη επιφανείας.

Στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία από πρόδρομα Τ-λεμφοκύτταρα εκφράζονται Τ-κυτταρικά αντιγόνα όπως το CD2, το CD5, το CD7 και σπάνια το CD10a. Τα αντιγόνα CD4 και CD8 (Τ-βοηθητικό και Τ-κατασταλτικό αντιγόνο αντίστοιχα) εκφράζονται και τα δύο ή απουσιάζουν. Το CD33 αντιγόνο παρουσιάζεται στο κυτταρόπλασμα αλλά όχι στην επιφάνεια των κυττάρων. Το TdT είναι συνήθως θετικό.

Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία από ώριμα Β-λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζεται από την παρουσία της ανοσοσφαιρίνης επιφανείας. Ακόμη, εκφράζονται τα αντιγόνα Β-λεμφο-κυττάρων CD19 και CD20, ενώ σπάνια εκφράζεται το CD10.

Τα μυελοειδή αντιγόνα εμφανίζονται στο 30-50% των περιπτώσεων, πιο συχνά στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες και μόνο ένα σε κάθε περίπτωση. Η παρουσία μυελοειδών αντιγόνων δεν έχει καμία προγνωστική σημασία στα παιδιά αλλά αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για τους ενήλικες (*Kern, 2002; Siddiqui et al., 2010*).

Α4.8. Διαφορική Διάγνωση

Στην διαφορική διάγνωση λαμβάνονται οι παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από παρόμοια κλινική και εργαστηριακή εικόνα, όπως είναι ορισμένα λοιμώδη νοσήματα (λοιμώδης μονοπυρήνωση, κοκκίτης, τοξοπλάσμωση κ.α.) που χαρακτηρίζονται από πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και λεμφοκυττάρωση. Επίσης, η αλευχαιμική ΟΛΛ πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την απλαστική αναιμία (*Ebinger et al., 2010*).

Α4.9. Διάγνωση

Η εξέταση του μυελού των οστών και των επιχρισμάτων αίματος επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Οι πρώτες αναρροφήσεις μυελού χρησιμοποιούνται για τη μορφολογία, την κυτταροχημεία, τον ανοσοφαινότυπο και τη μοριακή ανάλυση. Τα βλαστικά κύτταρα στην ΟΛΛ χρωματίζονται με χρώση Wright ή Wright-Giemsa και ταξινομούνται ως τύπος L1, L2 ή L3 κατά FAB. Οι καθοριστικές κυτταροχημικές αντιδράσεις είναι η PAS και η όξινη φωσφατάση. Η παρουσία του ενζύμου TdT[[42]](#footnote-42) πρέπει να αξιολογηθεί για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου (*Beck, 2009*).

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, στα κλινικά ευρήματα και κυρίως στον εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος είναι πολύτιμος και η διενέργειά του κρίνεται καθοριστική για την διάγνωση της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Στην εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος, οι βλάστες παρουσιάζουν όλα τα χαρακτηριστικά των λεμφοβλαστών. Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα μεγαλύτερο του 1% θέτει υπόνοια για την ύπαρξη της νόσου, ενώ στα μυελικά επιχρίσματα ο ελάχιστος αριθμός λεμφοβλαστών που απαιτείται για να τεθεί η διάγνωση της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι 25%, η οποία επιβεβαιώνεται όταν το ποσοστό αυτών υπερβεί το 30% (*van Galen et al., 2010; Stam et al., 2010*).

Α4.10. Πρόγνωση

Η κύρια ομάδα που προσβάλλεται από οξεία λεμφογενή λευχαιμία είναι τα παιδιά τα οποία έχουν πολύ καλή πρόγνωση. Στους τύπους III, IV και V, μετά από επιτυχή θεραπεία, η διάρκεια πρώτης πλήρους ύφεσης υπερβαίνει τους 12 μήνες, ενώ το ποσοστό πλήρους ύφεσης φθάνει το 95%. Η νόσος θεωρείται ότι έχει ιαθεί πλήρως εφόσον περάσουν 5,5 έτη από την επίτευξη της πλήρους ύφεση, ενώ όταν διαρκεί 3-4 έτη η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρότερο του 1%. Οι ενήλικες έχουν χειρότερη πρόγνωση, επειδή εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό πλήρους ύφεσης και συχνές υποτροπές καθώς με την αύξηση της ηλικίας αυξάνει και η συχνότητα παρουσίας του Ph1 που θεωρείται δυσμενής προγνωστικός παράγοντας (*Heesch et al., 2010; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Στους ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες περιλαμβάνονται:

* Το νεαρό της ηλικίας (1-10 ετών)
* Το γυναικείο φύλο
* Ο υπότυπος L1 κατά FAB
* Ο μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (<11.000/μL)
* Ο ανοσοφαινότυπος cALL (CD10)
* Ο χρόνος επίτευξης πλήρους ύφεσης <14 ημέρες
* Η διάρκεια πλήρους ύφεσης >12 μήνες

Από όλους τους θετικά προγνωστικούς παράγοντες, μεγαλύτερη σημασία έχει η ηλικία

Αντιθέτως, οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν:

* Τη μεγάλη ηλικία (μεγαλύτερη των 18 ετών) και τα βρέφη
* Το ανδρικό φύλο
* Οι υπότυποι L2 και L3 κατά FAB
* Ο μεγάλος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (>50.000/μL)
* Ο χρόνος επίτευξης πλήρους ύφεσης: περισσότερες από 28 ημέρες
* Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος
* Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως οι αμοιβαίες μετατοπίσεις t(9;22) (χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας, Ph1), t(8;14) (τύπου Burkitt), t(4;11) και συσχέτιση με υποδιπλοειδισμό[[43]](#footnote-43)

Η πρόγνωση της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι καλύτερη από αυτή της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας.

Χωρίς άμεση θεραπεία επέρχεται ο θάνατος συνέπεια της παγκυτταροπενίας, με αποτέλεσμα σοβαρές λοιμώξεις τις οποίες ακολουθεί σηψαιμία και αιμορραγίες (κυρίως του εγκεφάλου) ή λόγω της λευχαιμικής διήθησης των ζωτικών οργάνων όπως του κεντρικού νευρικού συστήματος (*Handin et al., 2003; Rowe, 2010*).

Α4.11. Θεραπεία

Η θεραπεία της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας περιλαμβάνει πολλαπλά φαρμακευτικά συστήματα και ενδοραχιαία χημειοθεραπεία για όλους τους ασθενείς και μερικές φορές κρανιακές ακτινοβολήσεις. Όλα τα παιδιά παρουσιάζουν προσβολή των μηνίγγων κατά τη διάγνωση, αν και μόνο το 10-15% έχει μετρήσιμα ποσοστά στην εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας είναι μακροχρόνια και περιλαμβάνει χημειοθεραπευτικά σχήματα φαρμάκων, ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση καθώς και μεταμόσχευση μυελού και περιφερικών αρχέγονων κυττάρων. Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από τα μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά των λεμφοβλαστών και έχει ως στόχο την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου, ώστε να γίνει έγκαιρα η μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων ή κάποιο άλλο είδος θεραπείας (*Brain, 1995; Degos et al., 1999; Freireich et al., 1993; Pui, 2003; Nagarajan, 2010*).

Α4.11.1. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία έχει σκοπό να καταστρέψει όλα τα κύτταρα του αίματος, υγιή και μη. Κατά τη χορήγηση της ο ασθενής παρουσιάζει δυσκοιλιότητα, αναγούλες, ναυτία, εμέτους, κόπωση και αϋπνία. Εργαστηριακά οι τιμές των τρανσαμινασών φτάνουν σε ψηλά επίπεδα.

Η χημειοθεραπεία περιλαμβάνει τρείς φάσεις: την φάση εφόδου, την φάση σταθεροποίησης και ενίσχυσης (εδραίωσης) και την φάση συντήρησης.

Στην φάση εφόδου, κύριο μέλημα είναι η επίτευξη πλήρους ύφεσης και χορηγούνται φάρμακα με μικρή μυελοτοξικότητα, όπως το Vincristine, το Prednisone σε συνδυασμό με την L-asparginase και το Daunorubicin. Με αυτό το θεραπευτικό σχήμα ή με άλλο παραπλήσιο συνδυασμό όσον αφορά το είδος, την δοσολογία και την διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων επιτυγχάνεται ποσοστό πλήρους ύφεσης μέχρι το 95% των περιπτώσεων στα παιδιά και μέχρι το 65-70% στους ενήλικες. Ωστόσο υπάρχει μια υπολειπόμενη νόσος (*Freireich et al., 1993; Nagarajan, 2010*).

Ο συνδυασμός των φαρμάκων, οι δόσεις, ο τρόπος και ο χρόνος χορήγησης, αναφέρονται ως πρωτόκολλα θεραπείας. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται κυρίως ενδοφλέβια δια μέσου ειδικών κεντρικών φλεβικών καθετήρων (Hickman), ή σπανιότερα από το στόμα. Η χημειοθεραπεία καταστρέφει τα αιμοποιητικά κύτταρα, υγιή και κακοήθη. Σημαντικό μέρος της θεραπείας της λευχαιμίας αποτελεί η προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία περιλαμβάνει την χορήγηση ειδικών φαρμάκων (ενδοραχιαία έγχυση). Οι χημειοθεραπείες γίνονται εντός νοσοκομείου ή στο περιβάλλον του ασθενή ανάλογα με τη χημειοθεραπεία.

Κατά την φάση εδραίωσης περιλαμβάνονται συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε υψηλές δόσεις που προσεγγίζουν το μέγιστο της αντοχής και χορηγούνται για 3-6 μήνες για την αποφυγή της μυελοκαταστολής και της εμφάνισης μυελικής ανεπάρκειας. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά αυτήν την φάση είναι τα Daunorubicin, Alanine-Arabinocine, Cyclophosphamide, L-asparaginase Etoposide, Methotrexate, 6-mercaptopurine κ.α.

Στην τελευταία φάση, της συντήρησης, στόχος είναι η διατήρηση της ύφεσης με την λήψη κυτταροστατικών φαρμάκων, διαφορετικών μηχανισμών δράσης, σε μικρές δόσεις από το στόμα για διάστημα 2-3 ετών. Χορηγείται 6-mercaptopurine και Methotrexate.

Σε ασθενείς με πολύ αυξημένο αριθμό παθολογικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα χορηγείται Hydroxyurea.

Αφού τελειώσει η χημειοθεραπεία ακολουθεί η απλασία του μυελού. Η απλασία είναι η περίοδος που ο οργανισμός έχει μειωμένο αριθμό αιμοποιητικών κυττάρων και διαρκεί περίπου 2 εβδομάδες κατά τις οποίες απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για αντιμετώπιση μολύνσεων και αιμορραγιών. Σε αυτή τη περίοδο γίνονται μεταγγίσεις αίματος στον ασθενή για αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης, χορήγηση φαρμάκων με αυξητικούς παράγοντες, καθώς επίσης και μετάγγιση αιμοπεταλίων. Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οξείας λεμφογενούς λευχαιμία αποτυπώνονται στον πίνακα 6 (*Brain, 1995; Degos et al., 1999, Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Α4.11.2. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει την προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ με ακτινοβολία του κρανίου ή της σπονδυλικής στήλης σε συνδυασμό με ενδοραχιαία έγχυση Methotrexate για την εξουδετέρωση των λευχαιμικών κυττάρων που βρίσκονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Χρησιμοποιείται για επώδυνες οστικές περιοχές με υψηλή επιβάρυνση της νόσου, είτε ως μέρος των προετοιμασιών για τη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ακτινοβόληση σώματος). Η θεραπεία αρχίζει την πρώτη εβδομάδα κατά την φάση εφόδου και έχει ως στόχο την προφύλαξη του ΚΝΣ από πιθανή λευχαιμική διήθηση, καθώς ο κίνδυνος προσβολής του είναι πολύ μεγάλος.

Η ακτινοβόληση παρέχει ευνοϊκό αποτέλεσμα με λιγότερες επιπλοκές σε σχέση με άλλα είδη θεραπείας.

Α4.11.3. Ραδιοθεραπεία

Η ραδιοθεραπεία, που συνήθως είναι ολική, γίνεται πριν τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, με σκοπό να καταστρέψει όλα τα κύτταρα φυσιολογικά και κακοήθη για προετοιμασία τον οργανισμού να δεχθεί το μυελό των οστών.

Με τη ραδιοθεραπεία υπάρχει περίπτωση ο ασθενής να παρουσιάσει πόνους στο λαιμό και δυσκολία στην κατάποση τροφών, με αποτέλεσμα η τροφή να χορηγείται ενδοφλεβίως με ορό. Ακόμη πρέπει να αποφεύγεται η απευθείας έκθεση στον ήλιο για το διάστημα που διαρκεί η ραδιοθεραπεία και για ένα χρόνο μετά τη λήξη της, διότι σε διαφορετική περίπτωση αν η έκθεση διαρκέσει περισσότερο από μια ώρα υπάρχει μεγάλος κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος και διχρωμιών στο δέρμα. Τέλος, μέσα σε περίοδο 2 χρονών από τη ραδιοθεραπεία μπορεί να παρουσιαστεί καταρράκτης των ματιών (*Degos et al., 1999; Nagarajan, 2010*).

Α4.11.4. Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών εφαρμόζεται κυρίως στους ενήλικες όπου το ποσοστό επίτευξης πλήρους ύφεσης δεν είναι μεγάλο. Στα παιδιά συνίσταται η μεταμόσχευση μυελού μετά την χημειοθεραπεία ή σε περιπτώσεις με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, ενώ στους ενήλικες κατά την δεύτερη ύφεση οπότε υφίσταται και κίνδυνος υποτροπής.

Τα δύο είδη μεταμόσχευσης είναι η αλλογενής και η αυτόλογη. Στην αλλογενή και στη μεταμόσχευση περιφερικών αρχέγονων κυττάρων η πιο σοβαρή παρενέργεια είναι η νόσος του δότη κατά του ξενιστή (Graft Versus Host Disease-GVHD). Ο οργανισμός αναγνωρίζει ξένες ουσίες ή ξένα κύτταρα μέσα του επειδή δεν τα αναγνωρίζει σαν δικά του προσπαθεί να τα αποβάλει. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι εγκαύματα στα άκρα των χεριών και των ποδιών, ανορεξία, αϋπνία, πόνοι στα οστά, κόπωση, ερεθισμός στο δέρμα και στα μάτια. Επίσης, μπορεί να επηρεάσει και διάφορα όργανα, όπως πόνους στο έντερο που ακολουθούνται με διάρροιες ή και δυσκοιλιότητες, υψηλές τιμές τρανσαμινασών, ταχυπαλμίες και μυϊκοί σπασμοί σε όλο το σώμα. Σε μερικές περιπτώσεις παρουσιάζεται παραλήρημα και προσωρινή απώλεια μνήμης.

Για να μπορέσει ο οργανισμός να αποδεκτεί το καινούργιο μόσχευμα, χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, πολλές φορές σε μορφή χαπιών. Μετά τη μεταμόσχευση ο μυελός των οστών χρειάζεται 3-4 εβδομάδες για να αρχίσει να λειτουργεί και να παράγει υγιή κύτταρα του αίματος. Σε περίπτωση επιπλοκών ο μυελός των οστών ξεκινάει να λειτουργεί και ξαφνικά σταματάει. Οπότε ίσως να χρειαστεί να ξαναγίνει μεταμόσχευση μυελού των οστών, γεγονός που είναι πολύ επικίνδυνο για τη ζωή του ασθενή εφόσον διπλασιάζεται ο αριθμός των πιθανών επιπλοκών.

Πίνακας 6: Συνήθη χημειοθεραπευτικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας (Ανατύπωση από Lichtman, 2003).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Κατηγορία | Ονομασία | Μηχανισμός δράσης | Οδός χορήγησης | Φάση θεραπείας | Παρενέργειες |
| Αντιμεταβολίτες, ανταγωνιστές πουρινών | 6-mercaptopurine | Αναστολή της μίτωσης  (φάση S) | Από το στόμα | Εδραίωσης Συντήρησης | Μυελοκαταστολή Ηπατικές διαταραχές |
| Αντιμεταβολίτες | Methotrexate | Αναστολή της μίτωσης  (φάση S) | Από το στόμα Ενδοφλέβια Ενδοραχιαία στο ΚΝΣ | Εφόδου σε συνδυασμό με ακτινοβόληση κρανίου Εδραίωσης Συντήρησης | Μυελοκαταστολή Ηπατικές διαταραχές νεφρικές διαταραχές |
| Cytosine-Arabinoside | Ενδοφλέβια, Ενδοραχιαία | Εδραίωσης Συντήρησης (ανθεκτικές υποτροπές) | Μυελοτοξικότητα |
| Ανθρακυκλίνες[[44]](#footnote-44) | Daunoblastin ή Daunorubicin  Adriamycin ή Doxorubicin  Idarubicin | Δρουν ανεξάρτητα από την κυτταρική φάση | Ενδοφλέβια | Εφόδου Εδραίωσης | Μυελοτοξικότητα Καρδιοτοξικότητα, Ανοσοκαταστολή |
| Ανθρακινόνες | Mitoxantrone | Μη ειδική δράση | Ενδοφλέβια | Συντήρησης  (προχωρημένη ΟΛΛ) | Μυελοτοξικότητα Μυοκαρδιοπάθεια Ηπατικές διαταραχές |
| Επιποδοφυλλοτοξίνη | Etoposide  Teniposide | Φάση S | Ενδοφλέβια | Συντήρησης | Μυελοτοξικότητα Αλωπεκία |
| Ανάλογα ουρίας | Hydroxyurea | Φάση S | Από το στόμα | Συντήρησης (σε πολύ ↑ αριθμό κυττάρων στο περιφερικό αίμα) | Μυελοτοξικότητα Γαστρεντερικές διαταραχές |
| Παράγωγα ακριδίνης | Amsacrine | Μη ειδική δράση | Ενδοφλέβια | Συντήρησης | Μυελοτοξικότητα Γαστρεντερικές διαταραχές |
| Κορτικοστεροειδή | Prednisone | Λεμφολυτική δράση | Ενδοφλέβια | Εφόδου Εδραίωσης Συντήρησης | Κατακράτηση νερού και Na, Απώλεια Κ Οστεοπόρωση Επιδείνωση σακχαρώδους διαβήτη, υπέρταση |
| Αλκυλιούντες παράγοντες | Cyclophosphamide | Μη ειδική δράση | Καθημερινά μικρές δόσεις από το στόμα ή μεγάλες δόσεις ενδοφλεβίως με μεσοδιαστήματα | Εφόδου, Εδραίωσης | Μυελοκαταστολή, αλωπεκία και μυοκαρδιοπάθεια |
| Ένζυμα | L-asparaginase | Δρα ανεξάρτητα από την κυτταρική φάση. Εισέρχεται στο ΕΝΥ. | Ενδομυϊκά | Εφόδου, Εδραίωσης, Συντήρησης | Αναφυλαξία, Παγκρεατίτιδα, Ηπατίτιδα |
| Αλκαλοειδή | Vincristine | Αναστολή της μίτωσης  (φάση S) | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Συντήρησης | Νευροτοξικότητα |

Α4.12. Παρακολούθηση Υπολειμματικής Νόσου

Ο συνδυασμός δύο αιματολογικών εξετάσεων πιθανά να βελτίωνε σημαντικά την πρόβλεψη της έκβασης των θεραπευτικών σχημάτων της λευχαιμίας. Η χρήση του δείκτη ελάχιστης υπολειμματικής νόσου σε συνδυασμό με τη μέτρηση του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων είναι καλύτερη για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου καλείται MRD[[45]](#footnote-45) και γίνεται σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (*Μοσχόβη, 2010*).

Η παρακολούθηση της MRD γίνεται με κυτταρομετρία ροής των κυττάρων του μυελού των οστών, με μοριακό έλεγχο, κατά τον οποίο ελέγχονται τυχόν ανακατατάξεις των γονιδίων της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης IgH και με μοριακό κυτταρογενετικό έλεγχο, παρακολουθώντας τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες της λεμφοβλάστης.

Ο μοριακός κυτταρογενετικός έλεγχος γίνεται με καρυότυπο, με τη μέθοδο FISH ή σε πραγματικό χρόνο αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Real-Time PCR).

Η παρακολούθηση της υπολειπόμενης νόσου γίνεται είτε κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, είτε μετά το τέλος της.

Αν και η ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την πρόβλεψη των εκβάσεων των ασθενών με λευχαιμία, ωστόσο δεν καλύπτει επαρκώς μια υποομάδα ασθενών που παρά το γεγονός ότι έχουν καλά αποτελέσματα στην εξέταση αυτή εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Η προσθήκη της εξέτασης για τη μέτρηση του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της υποομάδας αυτής ασθενών και στην κατάλληλη τροποποίηση της θεραπείας τους προκειμένου να προληφθεί η υποτροπή της νόσου.

Α5: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Α5.1. Γενικά

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (acute myeloid leukemia, AML) καλείται η κλωνική κακοήθης ασθένεια του αιμοποιητικού ιστού, που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό παθολογικών βλαστικών κυττάρων. Αυτός ο πολλαπλασια-σμός έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση των φυσιολογικών κυτταρικών στοιχείων του μυελού των οστών από παθολογικά άωρα ή ελαφρώς διαφοροποιημένα μυελικά κύτταρα, τα οποία παρόλο που είναι εντόνως παθολογικά, κατατάσσονται σε μια ή περισσότερες μυελικές σειρές (κοκκιώδης, μονοκυτταρική, ερυθρά, μεγακαρυοκυτταρική). Τα κύτταρα έχουν χάσει την ικανότητα της περαιτέρω μυελικής διαφοροποίησης και ωρίμανσης με αποτέλεσμα προβληματική παραγωγή φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων (*Handin et al., 2003*).

Το αρχικό νεοπλασματικό κύτταρο είναι ένα δεσμευμένο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο με δυνατότητα διαφοροποίησης προς όλες τις μυελικές αλλά όχι τις λεμφικές σειρές, το CFU-Mix[[46]](#footnote-46) (CFU-GEMM[[47]](#footnote-47)). Το κύτταρο αυτό πολλαπλασιάζεται και παράγει βλαστικά κύτταρα ή προμυελοκύτταρα με θετικούς δείκτες μυελικής διαφοροποίησης και αρνητικούς δείκτες λεμφικής διαφοροποίησης. Η διαφοροποίηση που επιχειρεί το νεοπλασματικό κύτταρο προς την κοκκιώδη σειρά σταματάει απότομα και δεν ολοκληρώνεται με αποτέλεσμα να προκύπτουν τελικά άωρα μυελικά κύτταρα, μυελοβλάστες ή προμυελοκύτταρα (*Karp, 2007*).

Η αδυναμία ελέγχου του πολλαπλασιασμού από τους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των μυελικών κυττάρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες κάθε φορά που αυξάνεται ο αριθμός των προμυελοκυττάρων, των μυελοβλαστών, του CFU-G ή CFU-GM[[48]](#footnote-48) παρεμβαίνουν ρυθμιστικοί μηχανισμοί που αναστέλλουν προσωρινά τον πολλαπλασιασμό για να επανέλθουν οι ομάδες κυττάρων στο φυσιολογικό τους αριθμό. Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, τα πολλαπλασιαζόμενα λευχαιμικά κύτταρα δεν υπακούουν σε αυτούς τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα ο αριθμός τους στον οργανισμό να αυξάνεται συνεχώς με γεωμετρική πρόοδο.

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία είναι γνωστή ακόμα ως μυελοειδής λευχαιμία, μυελοβλαστική, μυελοκυτταρική λευχαιμία και μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία λόγω του ότι τα κύτταρα που επικρατούν δεν εκφράζουν ειδικούς λεμφοκυτταρικούς χαρακτήρες (*Handin et al., 2003; Williams, 2003*).

Ο όρος οξεία μυελογενής λευχαιμία δόθηκε την δεύτερη δεκαετία του εικοστού αιώνα μετά την περιγραφή της μυελοβλάστης από τον Naegeli. Πρόκειται για ετερογενή ομάδα, περισσότερο από την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, επίκτητων ταχέως εξελισσόμενων οξειών καταστάσεων που χωρίς ταχύτατη θεραπευτική αντιμετώπιση οδηγούν στον θάνατο λόγω αιμορραγιών ή λοιμώξεων. Η αναλογία οξείας λεμφογενούς προς οξείας μυελογενούς λευχαιμία είναι 5:1. Αποτελεί το 15% του συνόλου των λευχαιμιών. Είναι νόσος που σχετίζεται με την ώριμη ηλικία και αυξάνεται σταθερά μετά το 40ο έτος. Η συχνότητα στους άνδρες είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των γυναικών. Αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των οξειών λευχαιμιών στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά είναι σπάνια. Είναι 7η σε συχνότητα στις κακοήθειες των παιδιών ενώ η μελέτη της σε άτομα μικρής ηλικίας βοηθάει στην κατανόηση της νόσου σε όλες τις ηλικίες. Παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην Ασία, τη Μέση Ανατολή, την Ινδία και τη Νέα Ζηλανδία. Στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη η συχνότητα εμφάνισης στα παιδιά κάτω των 14 ετών είναι 5-6 περιπτώσεις/106 άτομα.

Ο επιπολασμός της θνητότητας σε παιδιά κάτω των 10 ετών είναι 0,5/100.000 περιστατικά και αυξάνει βαθμιαία έως το 20/100.000 στην ηλικία των 90 ετών (*Frederick et al., 2001; Francis et al., 2002*).

Α5.2. Ταξινόμηση

Για πολλά χρόνια οι αιματολόγοι είχαν αναγνωρίσει τέσσερις κύριους τύπους οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, με βάση τα κύτταρα που επικρατούν, την οξεία μυελογενή, την μονοκυτταρική, την μυελομονοκυτταρική και την ερυθρολευχαιμία. Παρά τους πολλούς υποτύπους, ο μόνος κυτταρολογικός νεοπλασματικός δείκτης που αποδεικνύει ότι οι βλάστες είναι μυελοβλάστες και όχι λεμφοβλάστες, είναι η παρουσία ραβδίων Auer. Τα παθολογικά αυτά αζουρόφιλα κοκκία έχουν την υφή κρυστάλλου και αντιπροσωπεύουν τη συνένωση των πρωτογενών λυσοσωμικών κοκκίων των πρόδρομων μυελογενών κυττάρων που περιέχουν δραστηριότητα υπεροξειδάσης, η οποία τεκμηριώνεται από ιστοχημικές μελέτες. Το ποσοστό των κυττάρων με ύπαρξη ραβδίων Auer διαπιστώνεται με τη χρώση Wright-Giemsa και φτάνει το 21% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών. Το ποσοστό αυτό βρίσκεται τρεις φορές υψηλότερο με τη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, στην τεχνική της οποίας χρησιμοποιείται βάση βενζιδίνης ή 3-διαμινοβενζιδίνη (εικόνα 6). Η μυελοϋπεροξειδάση (MPO[[49]](#footnote-49)) είναι ενζύμου που βρίσκεται στα πρωτογενή κοκκία των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων και ανιχνεύεται με την εφαρμογή αντίδρασης υπεροξειδάσης, χρώσης Sudan black B ή αντίδρασης διαμινοβενζιδίνης.



Εικόνα 6: Χρώση μυελοϋπεροξειδάσης σε επίχρισμα μυελού των οστών. Η κόκκινη κοκκίωση οφείλεται στη δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Για το μορφολογικό χαρακτηρισμό κάθε υποτύπου οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, τα παρασκευάσματα περιφερικού αίματος και μυελού των οστών χρωματίζονται με τη τεχνική Romanowsky. Με την εφαρμογή ανοσολογικών μεθόδων είναι πλέον δυνατόν να γίνει ανίχνευση της μυελοϋπεροξειδάσης με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (αντι-μυελοϋπεροξειδάση). Σε ειδικές περιπτώσεις, όπου η μυελοϋπεροξειδάση είναι απούσα ή παρούσα σε λιγότερο από το 3% των κυττάρων, μπορεί να γίνει ανίχνευσή της με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Ο προσδιορισμός της παρουσίας της μη ειδικής εστεράσης είναι εξίσου σημαντικός, ιδιαίτερα για την επιβεβαίωση του μονοκυτταρικού στοιχείου (*Karp, 2007; Greer et al., 2009*).

Για να μειωθεί ο αριθμός των μορφολογικών ποικιλιών που προέρχονται από ένα κοινό αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, η ομάδα FAB πρότεινε κατάταξη με εύκολα αναγνωρίσιμους υποτύπους. Η ταξινόμηση κατά FAB, διαιρείται σε 8 υποτύπους με βάση τα μορφολογικά και κυτταροχημικά χαρακτηριστικά του πάσχοντος μυελικού αρχέγονου κυττάρου σε επιχρίσματα μυελού και περιφερικού αίματος όπως αυτά φαίνονται στο κοινό μικροσκόπιο, επιλεγμένες κυτταροχημικές αντιδράσεις και τον ανοσοφαινότυπο (πίνακας 7), (*Hillman et al., 2005*).

Πίνακας 7: Ταξινόμηση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά FAB (Ανατύπωση από Hillman, 2005).

|  |  |
| --- | --- |
| Υπότυποι ΟΜΛ κατά FAB | |
| Μ0 | Οξεία αδιαφοροποίητη μυελογενής λευχαιμία |
| Μ1 | Οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίς ωρίμανση |
| Μ2 | Οξεία μυελογενής λευχαιμία με ωρίμανση |
| Μ3 | Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία |
| M3v | Οξεία υπο- ή μικροκοκκιώδης προμυελοκυτταρική λευχαιμία |
| Μ4 | Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία |
| Μ4Ε | Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία με ηωσινοφιλία |
| Μ5 | Οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία ή μονοβλαστική |
| Μ5a | Οξεία μονοκυτταρική αδιαφοροποίητη λευχαιμία (άωρη με μονοβλάστες) |
| M5b | Οξεία μονοκυτταρική διαφοροποιημένη λευχαιμία (με ωρίμανση- προμονοκύτταρα, μονοκύτταρα) |
| M6 | Οξεία ερυθρολευχαιμία |
| M7 | Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (μεγακαρυοκυτταρική) |

Μια νέα κατάταξη που ερευνάται είναι η τύπου WHO που πραγματοποιήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και περιλαμβάνει 4 ξεχωριστές κατηγορίες, που δημιουργή-θηκαν ενσωματώνοντας στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του τύπου FAB, ειδικούς κυτταρογενετικούς ή μοριακούς χαρακτήρες, κλινικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά και περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από τη θεραπευτική αντιμετώπιση (Πίνακας 8), (*Orazi et al., 2006; Kern, 2002*).

Πίνακας 8: Ταξινόμηση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά WHO (Ανατύπωση από Kern, 2002).

|  |
| --- |
| 1. ΟΜΛ με κυτταρογενετικές μεταθέσεις  * ΟΜΛ με t(8;21) (q22;q22), ΟΜΛ (CBFa)/ETO * ΟΜΛ-Μ3 με t(15;17) (q22;q11-12), PML/RARa και παραλλαγές * ΟΜΛ με άτυπα ηωσινόφιλα στο μυελό inv(16) (p13q22) και παραλλαγές, CBFβ/MYH11X * ΟΜΛ με 11q23 αναδιατάξεις |
| 1. ΟΜΛ με δυσπλασία κυτταρικών σειρών  * ΟΜΛ με προηγούμενο ΜΔΣ * ΟΜΛ χωρίς προηγούμενο ΜΔΣ |
| 1. ΟΜΛ και ΜΔΣ[[50]](#footnote-50) σχετιζόμενα με τη θεραπεία  * Με αλκυλιούντες παράγοντες (συνήθως ΟΜΛ-Μ1 ή Μ2) * Με Επιποδοφυλλοτοξίνη ή Ποδοφυλλοτοξίνες (Παράγοντας τοποϊσομεράσης τύπου ΙΙ) (συνήθως ΟΜΛ-Μ4 ή Μ5) |
| 1. ΟΜΛ χωρίς ταξινόμηση |

Α5.3. Αιτιολογία

Σε μερικές περιπτώσεις η νόσος συνδέεται με την προηγούμενη έκθεση του οργανισμού σε ακτινοβολίες ή και χημειοθεραπεία. Άλλοτε πριν από την εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας έχει προηγηθεί μυελοϋπερπλαστικό ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, όπως η ιδιοπαθής μυελοΐνωση, η πολυκυτταραιμία vera και η θρομβοκυτταραιμία, ενώ πολλές περιπτώσεις αφορούν νόσο de novo, χωρίς να συνδέονται με κάποιο πιθανό αίτιο. Λιγοστές περιπτώσεις έχει βρεθεί ότι προήλθαν από παρόμοιες αιματολογικές διαταραχές όπως η χρόνια μυελογενής λευχαιμία.

Μελέτες έχουν δείξει μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση της νόσου σε εργάτες εταιριών ηλεκτρισμού και σε άτομα που ζούσαν κοντά σε ηλεκτρικές εγκαταστάσεις με καλώδια υψηλής τάσης. Η έκθεση σε αναθυμιάσεις μετάλλων και η έκθεση σε μη ιονίζουσα ακτινοβολία από ηλεκτρομαγνητικά πεδία έχουν επίσης προταθεί ως λευχαιμιογόνα (*Giles et al., 2002*).

Σπουδαίος είναι ο ρόλος των ογκογονιδίων. Τα πρωτοογκογονίδια ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση ώστε να μην συμβαίνουν ανεξέλεγκτοι πολλαπλασιασμοί. Οι μεταθέσεις χρωμοσωμικού υλικού σε σιωπηρά πρωτοογκογονίδια προκαλεί τη μετατροπή τους σε ενεργά ογκογονίδια οπότε η ικανότητα ρύθμισης χάνεται. Ένα πρωτοογκογονίδιο μπορεί να μετατραπεί σε ογκογονίδιο όταν μετατοπιστεί σε μεταγραφικά ενεργή περιοχή, όπως στην t(8;14)(q24;q32) αντιμετάθεση, όπου το πρωτοογκογονίδιο C-MYC μετατοπίζεται κοντά σε μεταγραφικά ενεργή περιοχή ανοσοσφαιρίνης (*Βόργιας, 1995*).

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν ποιοτικές αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου (μεταλλαγές, διαγραφές και μετατοπίσεις), αλλά και ποσοτικές αλλαγές (πολλαπλασιασμός τμήματος ή προσθήκη). Οι περισσότερες μεταλλαγές σχετίζονται με την οικογένεια γονιδίων ras, και ιδιαίτερα με το γονίδιο N-ras και ανιχνεύονται στο 1/3 των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρουσιάζεται t(9q;22q), που αφορά το γονίδιο abl του χρωμοσώματος 9 και το γονίδιο bcr του χρωμοσώματος 22 και έχει αποδειχθεί η εμπλοκή της πρωτεΐνης P190 ή P210. Η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων γίνεται με τρεις κυρίως μηχανισμούς, τη σημειακή μεταλλαγή, την επέκταση και την αντιμετάθεση χρωμοσωμικού υλικού με γονιδιακή αναδιάταξη. Σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο N-ras έχουν βρεθεί στο 25% των περιπτώσεων οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και στο ογκογονίδιο c-fms σε σχετικά λίγες περιπτώσεις ΟΜΛ. Τα ογκογονίδια της οικογένειας c-ras (H-ras, K-ras και N-ras) κωδικοποιούν τη σύνθεση της πρωτεΐνης p210, που αναπτύσσει στο κύτταρο δραστηριότητα GTP-άσης και παρεμβαίνει στη μεταβίβαση του μηνύματος από τη μεμβράνη στον πυρήνα. Το ογκογονίδιο c-fms κωδικοποιεί τη σύνθεση του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα M-CSF[[51]](#footnote-51) στην κυτταρική μεμβράνη (M-CSF-R[[52]](#footnote-52)) (*Handin et al., 2003; Rodgers et al., 2010*).

Συγγενής ή επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες φαίνεται να είναι οι χρωμοσωμικές διαταραχές. Η ανεύρεση μεταθέσεων στον καρυότυπο αποτελεί δυσμενή προγνωστικό στοιχείο. Πολύ συχνή είναι η ανεύρεση χρωμοσωμικών μεταθέσεων με γονιδιακή αναδιάταξη. Στο 100% των περιπτώσεων της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (Μ3) υπάρχει η αντιμετάθεση t(15;17)(q22;q12). Πρόκειται για ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των χρωμοσωμάτων 15 και 17, κατά την οποία το γονίδιο RARa στο χρωμόσωμα 17q12 που κωδικοποιεί τη σύνθεση του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος, μετακινείται στο χρωμόσωμα 15q22 και τοποθετείται κάτω από το γονίδιο PML που κωδικοποιεί τη σύνθεση μιας πυρηνικής μεταλλοπρωτεΐνης. Με την αντιμετάθεση αυτή δημιουργείται ένα χιμαιρικό γονίδιο, το PML-RARa, πρωτεϊνικό προϊόν του οποίου ενοχοποιείται για την παθογένεια της νόσου (*Lichtman et al., 2003; Stölzel, 2010*).

Ενεργοποίηση του ογκογονιδίου c-abl με αντιμετάθεση t(9;22)(q34;q11), που κλασικά παρατηρείται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και ονομάζεται χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (Ph1), βρίσκεται σε περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές αφορούν τον υπότυπο Μ1 κατά FAB.

Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία με ωρίμανση (υπότυπος Μ2), παρατηρείται η αντιμετάθεση t(8;21)(q22;q22) στο 20% των ασθενών. Η αντιμετάθεση αυτή οδηγεί στη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου AML1/ETO, το προϊόν του οποίου είναι ακόμη άγνωστης βιολογικής δράσης. Συχνά στους αρρώστους με t(8;21)(q22;q22) αντιμετάθεση παρατηρείται και απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 9 (9q-) ή απώλεια ενός ολόκληρου φυλετικού χρωμοσώματος X ή Y (*Silva et al., 2010*).

Σε μικρό ποσοστό αρρώστων με οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ4), συναντάται η t(6;9)(p22;q34) αντιμετάθεση, όπου συσχετίζεται με αυξημένη αναλογία βασεόφιλων κυττάρων στους πάσχοντες. Στον ίδιο υπότυπο βρίσκεται συχνά αναστροφή του γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα 16 [inv(16)(p13;q22)], ή απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 16[del(16)(q22)] ή αντιμετάθεση γενετικού υλικού μέσα στο ίδιο χρωμόσωμα [t(16;16)(q13;q22)]. Οι τρεις αυτές χρωμοσωμικές ανωμαλίες συνδέονται με αυξημένο αριθμό και λειτουργικές ανωμαλίες των ηωσινόφιλων κυττάρων στους πάσχοντες (*Zhao et al., 2010*).

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, όμως υπάρχουν πολλές ενδείξεις για την επίδραση ενός λευχαιμιογόνου RNA ιού με ανάστροφη μεταγραφάση επάνω στο προγονικό ή πρόδρομο κύτταρο, το οποίο παρουσιάζει κληρονομική προδιάθεση για γενετικούς λόγους.

Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες που ευθύνονται για τη λευχαιμιογένεση είναι γενετικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Bloom και το σύνδρομο Wiskott-Aldrich[[53]](#footnote-53), η έκθεση σε επιβλαβής περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η βενζίνη και η υπεριώδης ακτινοβολία, αιματολογικές διαταραχές όπως η αναιμία Fanconi, η απλαστική αναιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η δράση ιών και φαρμάκων της κατηγορίας των αλκυλιούντων παραγόντων (κυτταροτοξικές και μεταλλαξιογόνες ουσίες) και τέλος η υπάρχουσα τηλεαγγειεκτασία[[54]](#footnote-54) (*Schmaier et al., 2003, Karp, 2007*).

Α5.4. Κλινική Εικόνα

Οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται όταν ο συνολικός αριθμός των λευχαιμικών κυττάρων στον οργανισμό υπερβεί τα 109 κύτταρα. Ενώ σε περίπτωση που ο αριθμός των συνολικών νεοπλασματικών κυττάρων φτάσει και υπερβεί τα 1014 κύτταρα η νόσος οδηγεί γρήγορα σε μοιραία κατάληξη για τη ζωή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά εξαρτώνται από τη διήθηση του μυελού των οστών, του αίματος, του ήπατος, του σπλήνα, των λεμφαδένων και των λοιπών περιφερικών οργάνων από λευχαιμικά κύτταρα. Τα γενικά συμπτώματα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας περιλαμβάνουν έντονη καταβολή δυνάμεων, κακοδιαθεσία, κόπωση, ανορεξία, ωχρότητα, πετέχειες, απώλεια σωματικού βάρους, καθώς και συμπτώματα από τη μυελική ανεπάρκεια όπως σοβαρή αναιμία, φλεγμονές, συχνές λοιμώξεις και αιμορραγίες, πυρετός (στο 15-20% των περιπτώσεων) με ή χωρίς εστία λοίμωξης και νυχτερινοί ιδρώτες (*Handin et al., 2003; Owen et al., 2008*).

Η διήθηση του ήπατος και του σπλήνα από λευχαιμικά κύτταρα οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια, ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία. Σε προχωρημένες καταστάσεις η μεγάλη διήθηση των λεμφαδένων οδηγεί σε ανοσολογική ανεπάρκεια, ενώ η λευκόσταση στους πνεύμονες, τις μήνιγγες και τον εγκέφαλο προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια και εγκεφαλική αιμορραγία αντίστοιχα. Από το δέρμα και τους βλεννογόνους παρουσιάζεται ανάπτυξη λευχαιμικών μαζών λόγω της συσσώρευσης των μυελοβλαστών στον υποδόριο ιστό του δέρματος, που ονομάζονται χλωρώματα ή μυελοβλαστώματα. Από το κεντρικό νευρικό σύστημα παρουσιάζονται κεφαλαλγίες, εμετοί, φωτοφοβία, οίδημα οφθαλμικής θηλής και προσβολή των εγκεφαλονωτιαίων νεύρων. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν στερνικό άλγος με την πίεση του στέρνου δια του δακτυλίου. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος υποδηλώνεται με διήθηση των μηνίγγων (μηνιγγική λευχαιμία) και σπανιότερα με διήθηση του εγκεφάλου. Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος τηρείται σε ποσοστό μικρότερο του 5% των περιπτώσεων οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και δεν συνιστάται η εφαρμογή μέτρων προφύλαξης του κεντρικού νευρικού συστήματος, λόγω πιθανής πρόκλησης βλάβης σε αυτό από τη χημειοπροφύλαξη (*Young, 2006*).

Οι εκχυμώσεις, οι πετέχιες και οι αιμορραγίες οφείλονται στη θρομβοπενία, ενώ ο πυρετός, οι εντοπισμένες φλεγμονές και οι βακτηριακές λοιμώξεις, που συμβαίνουν κυρίως από Gram(-) βακτηρίδια του εντερικού σωλήνα, οφείλονται στην ελάττωση του αριθμού των κοκκιωδών λευκοκυττάρων και στην ουδετεροπενία. Ο πυρετός είναι ενδεικτικό σημείο λοίμωξης, η οποία οφείλεται στην έλλειψη φυσιολογικών κοκκιοκυττάρων, αλλά και στην ανοσοκαταστολή, ιδιαίτερα αν δεν έχουν χορηγηθεί κορτικοστεροειδή. Οι βακτηριακές λοιμώξεις παίρνουν συχνά τη μορφή πνευμονικών πυκνώσεων και σπάνια οδηγούν σε σηψαιμία. Οι βακτηριακές φλεγμονές εμφανίζονται από τα πρώτα στάδια της νόσου και παρατηρούνται στο δέρμα, κυρίως στην περιπρωκτική και την περιγεννητική περιοχή, ή στο φάρυγγα. Από εκδορές και τραύματα πιθανά να προκληθούν φλύκταινες και πυογενείς λοιμώξεις του δέρματος (*Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Οι ασθενείς σε προχωρημένα στάδια, κυρίως μετά από χημειοθεραπεία και χορήγηση αντιβιοτικών, εμφανίζουν συχνά μυκητιασικές φλεγμονές, όπως από Candida albicans, κυρίως στην στοματική κοιλότητα, ιογενής λοιμώξεις οφειλόμενες στον ιό του έρπητα (HHV[[55]](#footnote-55)), αλλά και λοιμώξεις από πρωτόζωα. Όλες αυτές οι λοιμώξεις σε περίπτωση που δεν αντιμετωπισθούν θεραπευτικά εγκαίρως, υπάρχει κίνδυνος να γενικευτούν και να προκαλέσουν σηψαιμία, που συχνά αποβαίνει μοιραία για τη ζωή του ασθενούς (*Furie et al., 2003; Greer et al., 2009*).

Οι αιμορραγίες που παρουσιάζονται είναι δερματικές ή εμφανίζονται ως αιμορραγίες των ούλων, από το πεπτικό σύστημα ως γαστρορραγίες και εντερορραγίες, από το γεννητικό σύστημα ως μηνορραγίες και μητρορραγίες, από το ουροποιητικό ως αιματουρίες και από το αναπνευστικό ως αιμοπτύσεις. Λευχαιμική μηνιγγίτιδα εμφανίζεται περίπου στο 5-7% των ασθενών με υψηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων.

Μεταβολικές επιπλοκές της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας περιλαμβάνουν υπερουριναιμία, υπερκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία ή νεφρική ανεπάρκεια. Ασθενείς με υψηλά ποσοστά βλαστικών κυττάρων παρουσιάζουν υπογλυκαιμία ή υποξαιμία, σε περίπτωση που δεν γίνει άμεσα εξέταση αίματος, λόγω της κατανάλωσης της γλυκόζης και του οξυγόνου από τους βλάστες. Έχει αναφερθεί εμφάνιση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης με αποτέλεσμα εμφάνιση ξαφνικών αιμορραγιών. Συνήθως θάνατος επέρχεται λόγω εγκεφαλικής αιμορραγίας ή σηψαιμίας.

Περίπου στους μισούς ασθενείς, λόγω του υπερμεταβολισμού του λευχαιμικού ιστού παρατηρείται υπερουριχαιμία, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει παροξυσμούς ουρικής αρθρίτιδα ή νευροπάθεια. Οι δεσμευτικές πρωτεΐνες της βιταμίνης Β12 και του φυλλικού οξέος στον ορό παρουσιάζουν αύξηση, όπως επίσης και η λυσοζύμη του ορού, κυρίως στους υποτύπους Μ4 και Μ5 λόγω της έκκρισής της από τα μονοκύτταρα, αλλά και στους άλλους υποτύπους λόγω της υπέρμετρης καταστροφής των κοκκιοκυττάρων. Η αυξημένη απέκκρισή της στα ούρα είναι δυνατόν να προκαλέσει βλάβη στα νεφρικά σωληνάρια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλειες καλίου (Κ+) και υποκαλιαιμία, συχνό εύρημα στους υποτύπους Μ4 και Μ5 (*Burmeister et al., 2010; Βόργιας και συν., 1989; Σεϊτανίδης και συν., 1994*).

Α5.5. Εργαστηριακά Ευρήματα

Α5.5.1. Γενική Αίματος

Στη γενική αίματος παρατηρείται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία λόγω της απώθησης της ερυθράς σειράς στο μυελό από τα λευχαιμικά κύτταρα, ή μακροκυτταρική αναιμία λόγω της έντονης κατανάλωσης του φυλλικού οξέος από τον έντονα αυξημένο λευχαιμικό πληθυσμό. Είναι δυνατόν να βρίσκονται στο περιφερικό αίμα ώριμες ερυθροβλάστες, ενώ ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι ελαττωμένος.

Στο 50% των ασθενών ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος μέχρι 200x109/L (λευχαιμική μορφή) και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να φτάσει το 2x1012/L, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις ο αριθμός είναι φυσιολογικός ή ελαττωμένος (υπολευχαιμική ή αλευχαιμική μορφή). Τα πολυμορφοπύρηνα είναι ελαττωμένα έως και εξαφανισμένα (*Βόργιας, 1990; Μελέτης, 2003*)

Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται θρομβοπενία, λόγω απωθήσεως των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού από λευχαιμικά κύτταρα. Σπάνια, παρατηρείται θρομβοκυττάρωση με εμφάνιση γιγάντιων αιμοπεταλίων. Η τιμή των αιμοπεταλίων που μετράται σε αυτόματο αναλυτή μπορεί να βρεθεί αυξημένη λόγω του ότι το όργανο υπολογίζει ως αιμοπετάλια τα θραύσματα των λευχαιμικών βλαστών.

Στο περιφερικό αίμα υπάρχουν βλαστικά κύτταρα σε ποσοστό 40-90%, μπορεί όμως να απουσιάζουν ή να είναι δύσκολο να μετρηθούν. Τα βλαστικά αυτά κύτταρα τείνουν να είναι μεγαλύτερα από αυτά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, με πιο ακατάστατους πυρήνες. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η προσεκτική εξέταση των επιχρισμάτων περιφερικού αίματος και μυελού των οστών για τυχόν παρουσία βλαστικών κυττάρων. Το μοναδικό μορφολογικό χαρακτηριστικό που επιβεβαιώνει απολύτως την μυελογενή λευχαιμία είναι η παρουσία ραβδίων Auer (εικόνα 7) (*Burmeister et al., 2010*).

Εικόνα 7: Επίχρισμα περιφερικού αίματος, βλάστες με παρουσία ραβδίων Auer στο πρωτόπλασμα. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

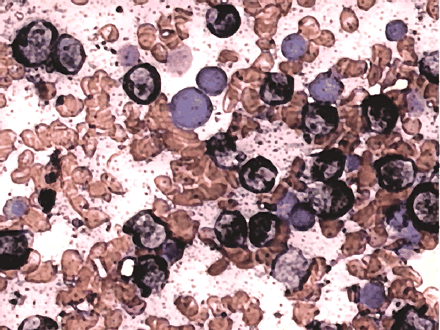
Α5.5.2. Μυελός των Οστών

Χαρακτηριστική είναι η ομοιογενής υπερκυτταρική εικόνα του μυελού με έντονη διήθηση από άωρα βλαστικά κύτταρα ή άλλα άωρα κύτταρα, τα οποία απωθούν τα κύτταρα της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς (εικόνα 8).

Εικόνα 8: Επίχρισμα μυελού των οστών, βλάστες με ραβδία Auer. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Οι κυτταροχημικές χρώσεις γίνονται σε επιχρίσματα περιφερικού αίματος, εφόσον υπάρχουν σε αυτό βλαστικά κύτταρα, ή ακόμα και σε επιχρίσματα μυελού των οστών. Σε περίπτωση που η αναρρόφηση του μυελού των οστών δεν είναι εύκολη και δεν αναρροφάται αρκετή ποσότητα μυελικού πολφού, γίνεται οστεομυελική βιοψία. Στα επιχρίσματα μυελού των οστών οι φυσιολογικές αιμοποιητικές κυτταρικές σειρές είναι ελαττωμένες μέχρι πλήρους εξαφάνισης και ενίοτε αναγνωρίζονται μερικά διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Ο αριθμός των μιτώσεων είναι αυξημένος. Αυξημένος βαθμός ίνωσης σημειώνεται ιστολογικά σε περιπτώσεις με συμμετοχή των μεγακαρυοκυττάρων στο λευχαιμικό πληθυσμό (*Greer et al., 2006; Μελέτης, 2003*).

Με τα κριτήρια κατά FAB, η χρώση μυελοϋπεροξειδάσης και Sudan black B (εικόνα 9) είναι θετική στο 3% των βλαστών της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας εκτός από τον υπότυπο M0. Η χρώση ειδικής εστεράσης είναι θετική στην οξεία μυελογενή λευχαιμία με κοκκιοκυτταρική διαφοροποίηση, ενώ η μη ειδική εστεράση είναι θετική στην οξεία μυελογενή λευχαιμία με μονοκυτταρική διαφοροποίηση.



Εικόνα 9: Επίχρισμα περιφερικού αίματος με βλάστες. Χρώση Sudan Black B. Μεγέθυνση 400x (Ανατύπωση από Sabeeh, 2003).

Α5.5.3. Βιοχημικός Έλεγχος

Διαπιστώνεται αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό του αίματος λόγω του αυξημένου καταβολισμού των νουκλεϊνικών οξέων από τα λευχαιμικά κύτταρα. Από τη διήθηση του ήπατος με λευχαιμικά κύτταρα παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γGT. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού δεν επηρεάζονται. Στην οξεία ερυθρολευχαιμία (AML-M6) η τιμή της LDH είναι αυξημένη, ενώ στην οξεία μυελομονοκυτταρική (AML-M4) και στην οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία (AML-M5) η τιμή της λυσοζύμης[[56]](#footnote-56) βρίσκεται αυξημένη στον ορό του αίματος και στα ούρα.

Η διήθηση του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα οδηγεί σε μυελοφθισική παγκυτταροπενία. Σπάνια, παρατηρείται σύνδρομο υπεργλοιότητας από τη μεγάλη αύξηση των κυκλοφορούντων λευχαιμικών κυττάρων (*Ngo, 2007; Σεϊτανίδης, 2001*).

Α5.6. Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση γίνεται από την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, που παλαιότερα ήταν γνωστά ως προλευχαιμία. Η διάκριση από την οξεία λεμφογενή λευχαιμία βασίζεται στα κλινικά, μορφολογικά, ιστοχημικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των λεμφοβλαστών που επικρατούν. Οι λεμφοβλάστες της ΟΛΛ δεν φέρουν ραβδία Auer στο πρωτόπλασμά τους και είναι αρνητικές στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, Sudan black B, και ειδική εστεράση (α-Napthol As-D chloroacetate). Σε περίπτωση που δεν μπορεί να γίνει διάκριση μόνο με βάση των μορφολογικών και ιστοχημικών χαρακτηριστικών, γίνεται χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (*Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Η διάκριση από τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα στηρίζεται στη ανικανότητα του οργανισμού να παράγει ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια, που χαρακτηρίζουν τα νοσήματα αυτά, με όλα τα επακόλουθά τους. Επίσης, στην απουσία του λευχαιμικού χάσματος που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και στην παρουσία βλαστών σε πολύ μικρότερο ποσοστό από ότι στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Συγκεκριμένα, στην οξεία μυελογενή λευχαιμία το ποσοστό των βλαστών στο μυελόγραμμα επί των εμπύρηνων κυττάρων είναι μεγαλύτερο από 30%, ενώ στα μυελο-δυσπλαστικά σύνδρομα το αντίστοιχο ποσοστό επί των εμπύρηνων κυττάρων (εκτός ερυθροβλαστών και λεμφοκυττάρων) είναι σε ποσοστό μικρότερο από 30% (*Theml et al., 2004; Λαουτάρης και συν., 1995; Μελέτης, 2003*).

Α5.7. Διάγνωση

Για την επιβεβαίωση της παρουσίας οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων στο μυελό να είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 30% των κυττάρων, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB. Τα τελευταία χρόνια είναι αποδεκτή παγκοσμίως η ταξινόμηση κατά WHO η οποία αναφέρει ότι για να χαρακτηριστεί η νόσος οξεία μυελογενής λευχαιμία αρκεί το ποσοστό βλαστών να είναι μεγαλύτερο από 20% των κυττάρων (*Falini et al., 2010*).

Η τυποποίηση της ΟΜΛ γίνεται με μορφολογικά κριτήρια σε χρωματισμένα με May-Grunwald-Giemsa επιχρίσματα αίματος και μυελού των οστών, την κυτταροχημεία και την ανοσοφαινοτυπική ανάλυση των βλαστικών κυττάρων με κυτταρομετρία ροής. Άλλες εξετάσεις περιλαμβάνουν ηλεκτρονική μικροσκόπηση, τεχνικές μοριακής βιολογίας και σπανιότερα καρυοτυπική ανάλυση των λευχαιμικών κυττάρων για τον εντοπισμό χαρακτηριστικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Στη συνέχεια γίνεται αναζήτηση ενδεχόμενων εξωμυελικών εντοπίσεων της νόσου, ιδιαίτερα στο ήπαρ. Επιπλέον, η ανεύρεση λευχαιμικών κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επικυρώνει τη διάγνωση της νόσου. Κατά την εξέταση του μικροαιματοκρίτη η στοιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων βρίσκεται αυξημένη, λόγω της ολικής αύξησης των λευκοκυττάρων (*Beck, 1998; Furie et al., 2003; Rodgers et al., 2010*).

Α5.8. Πρόγνωση

Πριν από την καθιέρωση της χημειοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση, η επιβίωση των ασθενών ήταν μόλις 35 ημέρες, ενώ με τη μελέτη της νόσου σε μοριακό επίπεδο, τη χορήγηση πιο δραστικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων και την ευρεία εφαρμογή της αλλογενούς και αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών η πρόγνωση βελτιώθηκε σημαντικά (*Dong et al., 2006; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*).

Στους ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες περιλαμβάνονται:

* Η καλή φυσική κατάσταση
* Το γυναικείο φύλο
* Οι υπότυποι M2, M3 και Μ4 κατά FAB
* Η de novo εμφάνιση της νόσου
* Η νεαρή ηλικία (μικρότερη των 45 ετών)
* Ο μικρός αριθμός παθολογικών λευκών αιμοσφαιρίων (<25.000/μL)
* Η ταχεία επίτευξη μυελοκαταστολής
* Οι φυσιολογικές τιμές LDH ορού
* Ο ανοσοφαινότυπος (CD2, CD9)
* Η παρουσία ραβδίων Auer
* Οι κυτταρογενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως t(8;21), t(15;17) και inv(16)
* Ο χρόνος επίτευξης πλήρους ύφεσης πρέπει να είναι <2 εβδομάδες
* Η χρονική διάρκεια πλήρους ύφεσης πρέπει να είναι >12 μήνες

Στους ενήλικες ηλικίας κάτω των 60 ετών το ποσοστό πλήρους ύφεσης φτάνει το 75%, ενώ σε ενήλικες ηλικίας μικρότερης των 45 ετών το ποσοστό φτάνει το 90%.

Αντιθέτως, οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν:

* Προχωρημένη ηλικία (μεγαλύτερη των 60 ετών)
* Το ανδρικό φύλο
* Δευτερογενή λευχαιμία, μετά από χημειοθεραπεία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
* Υπότυποι Μ5, Μ6 και Μ7 κατά FAB
* Μεγάλο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (>100.000/μL)
* Χαμηλές τιμές λευκωματίνης ορού
* Βραδεία επίτευξη ανοσοκαταστολής
* Ανοσοφαινότυπος (CD7, CD34, TdT)
* Απουσία ραβδίων Auer
* Χρωμοσωμικές διαταραχές [del 5, del 7, 11q23, t(6;9), μετάλλαξη Flt-3, abn (3q)]
* Χρόνος πλήρους ύφεσης >2 εβδομάδες
* Χρονική διάρκεια πλήρους ύφεσης <6 μήνες (*Μελέτης, 2003; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*)

Υποτροπή της νόσου, που επηρεάζει την πρόγνωση, θεωρείται η παρουσία εξωμυελικών όγκων, οι οποίοι οφείλονται σε υπολείμματα λευχαιμικών κυττάρων μετά από κυτταροστατική θεραπεία.

Α5.9. Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (πίνακας 9) αποσκοπεί στην εκρίζωση των λευχαιμικών κυττάρων και περιλαμβάνει την υποστηρικτική θεραπεία, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία, τη μεταμόσχευση μυελού των οστών και τη χορήγηση κυτταροκινών. Η αναιμία αντιμετωπίζεται με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Επίσης, ρυθμίζονται τα υγρά που καταναλώνονται ώστε να εξασφαλίζεται η σωστή νεφρική λειτουργία, χορηγείται αλλοπουρινόλη για τον έλεγχο του ουρικού οξέος και μια κινολόνη εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις υποκειμενικής λοίμωξης. Εάν υπάρχει ένδειξη λοίμωξης λαμβάνονται πολλαπλές καλλιέργειες και χορηγείται εμπειρικά διπλό σχήμα αντιβιοτικών που περιλαμβάνει μια κεφαλοσπορίνη και μια αμινογλυκοσίδη. Όταν καθοριστεί η ευαισθησία του μικροοργανισμού από το βακτηριολογικό έλεγχο, προστίθεται στο αντιβιοτικό σχήμα κατάλληλο χημειοθεραπευτικό (*Λαουτάρης και συν., 1995*).

Πίνακας 9: Βασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (Ανατύπωση από Lichtman, 2003).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία** | **Ονομασία** | **Μηχανισμός δράσης** | **Οδός χορήγησης** | **Φάση θεραπείας** | **Παρενέργειες** |
| **Αντιμεταβολίτες** | Cytosine-Arabinoside | Στη φάση S του κυτταρικού κύκλου | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Εδραίωσης, Ενίσχυσης, Συντήρησης | Καρκινογένεση |
| Methotrexate | Από το στόμα, ενδοφλέβια | Εφόδου, Εδραίωσης | Μυελοτοξικότητα |
| 6-thioguanine | Από το στόμα, ενδοφλέβια | Εφόδου, Εδραίωσης | Μυελοτοξικότητα |
| N4-Bethenoyl-6-D-arabino-furanosylcytocine | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Εδραίωσης | Μυελοτοξικότητα |
| **Ανθρακυκλίνες** | Daunorubicin  Doxorubicin  Idarubicin | Ανεξάρτητα από κυτταρικές φάσεις | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Εδραίωσης | Μυελοκαταστολή |
| **Ανθρακινόνες** | Mitoxantrone | Ανεξάρτητα από κυτταρικές φάσεις | Ενδοφλέβια | Εφόδου, συντήρησης | Μυελοκαταστολή |
| Bisantren | Εφόδου | Ηπατικές διαταραχές |
| **Επιποδοφυλλοτοξίνη** | Etoposide | Αναστέλλει τη φάση G του κυτταρικού κύκλου | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Ενίσχυσης, Συντήρησης | Μυελοκαταστολή, Αλωπεκία |
| **Ανάλογο ουρίας** | Hydroxyurea | Στη φάση S του κυτταρικού κύκλου (κυτταρολυτική δράση) | Από το στόμα | Εφόδου, Ενίσχυσης | Μυελοτοξικότητα, Γαστρεντερικές διαταραχές |
| **Παράγωγο ακριδίνης** | Amsacrine | Ανεξάρτητα από κυτταρικές φάσεις | Ενδοφλέβια | Εφόδου, Συντήρησης | Μυελοτοξικότητα |
| **Ρετινοειδή** | Retinoic acid | Προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων | Από το στόμα | Εφόδου, Συντήρησης | Ξηρότητα δέρματος-βλεννογόνων, πόνοι στα οστά, ↑SGOT, SGPT, τριγλυκεριδίων |
| **Κορτικοστεροειδή** | Prednisone | Λεμφολυτική δράση |  | Εφόδου, Συντήρησης | Αναφυλαξία |
| **Ένζυμα** | L-asparaginase | Ανεξάρτητα από κυτταρικές φάσεις | Ενδομυϊκά | Ενίσχυσης, Συντήρησης | Παγκρεατίτιδα, Ηπατίτιδα |

Η κινητική του κυτταρικού κύκλου περιλαμβάνει τη φάση της ηρεμίας του κυττάρου (G0), τη φάση προετοιμασίας σύνθεσης του DNA (G1), τη φάση σύνθεσης του DNA (S), τη φάση μετά τη σύνθεση DNA (G2) και τη φάση της μίτωσης (M). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα διακρίνονται σε αυτά που δρουν εκτός φάσεως (Cell Cycle Stage Non specific: CCSN) και σε αυτά που δρουν σε κάποια φάση του κυτταρικού κύκλου (Cell Cycle Stage Specific: CCSS). Στα CCSS χημειοθεραπευτικά φάρμακα περιλαμβάνονται το Methotraxate που είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος και έχει ως δράση την αναστολή της σύνθεσης του DNA, το 6-mercaptopurine και το 6-thioguanine που είναι ανταγωνιστές της πουρίνης, με δράση την αναστολή της σύνθεσής της, το Cytosine-Arabinoside που είναι ανταγωνιστής της πυριμιδίνης, με δράση την αναστολή της σύνθεσης της δεσοξυκυτιδινοριβοσίδης και της ισομεράσης του DNA και το αλκαλοειδές Vincristine, το οποίο αναστέλλει την μετάφαση κατά τη μίτωση. Στα CCSN χημειοθεραπευτικά περιλαμβάνονται το Prednisone που έχει λεμφοκυτταρολυτική δράση, αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο και τη σύνθεση του DNA και του RNA, οι Αζωθυπερίτες, όπως το Cyclophosphamide, το Clorambucile, το Busulfan και το Melphalan, αλκυλιούντες παράγοντες με δράση την αναστολή της σύνθεσης του DNA, Ανθρακυκλίνες, όπως το Rubidomycine και το Novantrone, αντιβιοτικές ουσίες, ουσίες με δράση την αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA, επίσης το Adriamycin και το Blaomycin, άλλες αντιβιοτικές ουσίες με δράση την αναστολή της σύνθεσης DNA, το Nitrozourea και το Hydroxyurea, αντιμεταβολίτες με ανασταλτική δράση στη ριβο-νουκλεοτιδοαναγωγάση, που οδηγεί σε αναστολή της σύνδεσης του RNA, τέλος η L-Asparaginase, ένζυμο που διασπά την L-ασπαργίνη, ουσία απαραίτητη για τον μεταβολισμό των κακοήθων κυττάρων, τα οποία δεν είναι ικανά να τη συνθέσουν (*Furie et al., 2003; Bernema et al., 2008; Nagarajan, 2010; Σπανός, 2001*).

Α5.9.1. Χημειοθεραπεία

Στόχος της χημειοθεραπείας είναι η επίτευξη πλήρους ύφεσης και περιλαμβάνει χημειοθεραπευτικά φάρμακα της κατηγορίας των αντιμεταβολιτών και των ανθρακυκλινών, που βελτιώνουν την πορεία της νόσου.

Από τους μεταβολίτες χρησιμοποιούνται κυρίως το Cytosine-Arabinoside και από τις ανθρακυκλίνες, το Daunorubicin, το Doxorubicin ή Adriamycin και το Idarubicin.

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν τα πλέον συνήθη και βασικά φάρμακα στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Άλλα χημειοθεραπευτικά που χορηγούνται είναι: από τις ανθρακινόνες το Mitoxantrone, από τις επιδοφυλλοτοξίνες το Etoposide στου υποτύπους Μ4 και Μ5, από τα ανάλογα της ουρίας το Hydroxyurea, από τα παράγωγα της ακριδίνης το Amsacrine, από τα ρετινοειδή το all-trans retinoic acid (ATRA) ή τρετινοΐνη (περιορίζει τον κίνδυνο θανάτου από αιμορραγία και παρατείνει την επιβίωση σε σχέση με μόνο τη χημειοθεραπεία) στον υπότυπο Μ3 και τα κορτικοστεροειδή (*Grimwade et al., 2006; Giacomo et al., 2010; Pui, 2010*).

Η χημειοθεραπεία συνίσταται στη χορήγηση τεσσάρων κύκλων θεραπείας.

Ο πρώτος κύκλος εφαρμόζεται στη φάση εφόδου, στην οποία χορηγείται συνδυασμός δύο χημειοθεραπευτικών, ενός αντιμεταβολίτη και μιας ανθρακυκλίνης. Ο αντιμεταβολίτης είναι το Cytosine-Arabinoside που χορηγείται ενδοφλεβίως για 7 μέρες, ενώ η ανθρακυκλίνη είναι το Daunorubicin ή Rubidomycin που χορηγείται ενδοφλεβίως για 3 μέρες. Το σχήμα αυτό είναι γνωστό ως «σχήμα 7+3» και η δοσολογία που χορηγείται διαμορφώθηκε από την ομάδα CAGB (Cancer and Leukemia Group B). Κατά τη θεραπεία στο στάδιο εφόδου πρέπει κάθε δύο ημέρες να γίνεται μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, καθορισμός του λευκοκυτταρικού τύπου και ηλεκτροκαρδιογράφημα λόγω της τοξικής δράσης που έχει το Rubidomycin στην καρδιά. Σε περίπτωση που εμφανισθεί απλασία η θεραπεία διακόπτεται (*Young, 2006*).

Το παραπάνω σχήμα τροποποιείται αλλάζοντας τη δοσολογία των ιδίων φαρμάκων, χορηγώντας νέες ανθρακυκλίνες ή προσθέτοντας ένα τρίτο χημειοθεραπευτικό φάρμακο. Εάν μετά από το πρώτο σχήμα χημειοθεραπευτικών δεν επιτευχθεί πλήρης ύφεση, χορηγείται και δεύτερο (ίδιο ή διαφορετικό), μετά το πέρας του οποίου επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση στο 30-80% των περιπτώσεων οξείας λευχαιμίας. Η πλήρης ύφεση διατηρείται πάνω από 5 χρόνια στο 15-20% των περιπτώσεων.

Στο δεύτερο κύκλο, στη φάση σταθεροποίησης ή εδραίωσης, περιλαμβάνονται τα ίδια φάρμακα σε μεγαλύτερες δόσεις με σκοπό την μεγαλύτερη μείωση των λευχαιμικών κυττάρων. Ο κύκλος αυτός είναι γνωστός ως «σχήμα 5+2». Η χορήγηση Cytosine-Arabinoside σε υψηλότερες δόσεις από τη φάση εφόδου, οδηγεί στην ίαση του 30% των ασθενών που βρίσκονται σε πλήρη ύφεση.

Ο τρίτος κύκλος, το στάδιο ενίσχυσης, αρχίζει εφόσον έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση από τα προηγούμενα φαρμακευτικά σχήματα και ο λευχαιμικός κυτταρικός πληθυσμός έχει ελαττωθεί τόσο στον οργανισμό ώστε να μη μπορεί να διαπιστωθεί η νόσος με μορφολογικά κριτήρια (λευχαιμικά κύτταρα λιγότερα από 109). Στη φάση αυτή χρησιμοποιούνται τα ίδια ή διαφορετικά φάρμακα σε ακόμα μεγαλύτερες δόσεις, αλλά και κυτταροστατικά φάρμακα, όπως το Aracitine, το Etoposide, η L-asparaginase κ.ά.

Το τελευταίο στάδιο είναι η φάση συντήρησης, στην οποία χορηγούνται φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στα προηγούμενα στάδια, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και σε μικρότερες δόσεις. Σε ασθενείς με πολύ αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων χορηγείται Hydroxyurea, λόγω της ταχείας κυτταρολυτικής δράσης του (*Pui, 2010; Λαουτάρης και συν., 1995; Γαρδίκας, 1990*).

Η πλήρης ύφεση επιτυγχάνεται στο 65% των περιπτώσεων οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, όμως πλήρης ίαση επιτυγχάνεται σε ελάχιστες περιπτώσεις εφόσον υπάρχουν καλοί προγνωστικοί παράγοντες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος υποτροπιάζει. Σε υποτροπή η επίτευξη δεύτερης πλήρους ύφεσης είναι πολύ μικρότερη από την αρχική, λόγω του ότι τα λευχαιμικά κύτταρα αρχίζουν να εκφράζουν μεγάλα ποσά P-γλυκοπρωτεΐνης σαν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του MDR (multiple drug resistance) γονιδίου. Η P-γλυκοπρωτεΐνη λειτουργεί ως αντλία που ωθεί συνεχώς το φάρμακο έξω από το κύτταρο, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και την δημιουργία ανθεκτικότητας σε όλα τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χορηγούνται στον ασθενή αλλά και σε φάρμακα με παρόμοια σύσταση. Με τον τρόπο ο αριθμός των λευχαιμικών κυττάρων αυξάνεται γρηγορότερα. Ο θάνατος των ασθενών επέρχεται λόγω σηψαιμίας ή εγκεφαλικής αιμορραγίας και σπανιότερα από άλλα αίτια (*Pui, 2010*).

Α5.9.2. Βιολογική Θεραπεία

Ένας άλλος τύπος θεραπείας περιλαμβάνει τη χρήση βιολογικών τροποποιητών απόκρισης (BRMs[[57]](#footnote-57)). Οι ουσίες αυτές εκκρίνονται φυσιολογικά σε μικρές ποσότητες ως μέρος της προσπάθειας του οργανισμού να καταπολεμήσει τις κακοήθειες και άλλες διαταραχές. Με την ανάπτυξη των εργαστηριακών τεχνικών έγινε εφικτή η δημιουργία μεγάλων ποσοτήτων BRMs για την καταπολέμηση των κακοηθών κυττάρων, στα οποία στοχεύουν οι ουσίες και τα καταστρέφουν. Ακόμη, ενισχύουν την ικανότητα του οργανισμού να αποκαθιστά τα κύτταρα που καταστράφηκαν από τη χημειοθεραπεία. Οι βιολογικοί τροποποιητές που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι οι κυτοκίνες, τα μονοκλωνικά αντισώματα και παράγοντες διέγερσης κυτταρικών σειρών (*Leonard, 1998*).

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται σε μικρές ποσότητες από όλα τα κύτταρα του σώματος και βοηθούν στη ρύθμιση των κυτταρικών διεργασιών. Οι ιντερφερόνες είναι ένας τύπος κυτοκινών που καταστέλλουν την ωρίμανση των λευχαιμικών κυττάρων και βοηθούν την ανάπτυξη των φυσιολογικών.

Οι ιντερλευκίνες είναι και αυτές κυτοκίνες που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και φέρουν παράγοντες ρύθμισης μεταξύ αίματος και κυττάρων. Η ιντερλευκίνη-2 έχει μελετηθεί περισσότερο από τις υπόλοιπες και διεγείρει την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των λευκοκυττάρων.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατασκευάζονται στο εργαστήριο και αναγνωρίζουν ειδικά αντιγόνα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται στη αυτόλογη μεταμόσχευση του μυελού των οστών για να τον καθαρίσουν από τα καρκινικά κύτταρα. Η χρήση τους στην θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι ακόμα υπό μελέτη.

Οι παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSFs[[58]](#footnote-58)) είναι πρωτεΐνες που διεγείρουν τα κύτταρα του μυελού των οστών ώστε να διαιρεθούν και να διαφοροποιηθούν σε αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια και ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων. Γίνονται μελέτες για να διευκρινιστεί αν τα CSFs μπορεί να βοηθήσουν τους ασθενείς με λευχαιμία να καταπολεμήσουν της παρενέργειες από την υψηλή δόση χημειοθεραπείας ή να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών. Η ιντερλευκίνη L3 και ο παράγοντας διέγερσης αποικίας των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων μελετώνται για τις ικανότητές τους να κατασκευάσουν λευχαιμικά κύτταρα πιο ευαίσθητα στα αντιλευχαιμικά φάρμακα (*Handin et al., 2003*).

Α5.9.3. Ακτινοθεραπεία

Η χρήση ακτινών υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των κακοηθών κυττάρων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Η ακτινοθεραπεία είναι μια τοπική θεραπεία, διότι καταστρέφει μόνο κύτταρα που βρίσκονται στην περιοχή της ακτινοβόλησης. Η ακτινοβόληση σε όλο το σώμα γίνεται πριν από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών για να καταστραφούν τα λευχαιμικά κύτταρα. Αυτού του είδους η θεραπεία συνήθως διαρκεί πολλές μέρες και καλύπτει τις περισσότερες περιοχές του σώματος (*Handin et al., 2003; Poloni et al., 2010*).

Α5.9.4. Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποσκοπεί στην εμφύτευση φυσιολογικών κυττάρων από συμβατό δότη στον πάσχοντα και επιτυγχάνει μακρά επιβίωση ή και ίαση στο 50% των περιπτώσεων. Πραγματοποιείται σε ασθενείς κάτω των 50 ετών, σε ειδικά κέντρα, στη φάση πλήρους ύφεσης. Ταυτόχρονα χορηγούνται αντιβιοτικά και γίνονται μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Κατά τη διαδικασία μεταμόσχευσης μυελού υπάρχει ο κίνδυνος θανάτου του ασθενή, αλλά και ο κίνδυνος λοιμώξεων από ιούς, όπως λοίμωξη από CMV[[59]](#footnote-59), HSV[[60]](#footnote-60), έρπητα ζωστήρα κ.ά., μύκητες όπως ασπέργιλλος, κρυπτόκοκκος και μονίλια. Ενώ σοβαρός είναι ο κίνδυνος για την αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-vs-host disease, GvHD). Η θνητότητα από την αλλογενή μεταμόσχευση μπορεί να φτάσει το 40% (*Leonard, 1998*).

Κατά τη φάση της πλήρους ύφεσης συλλέγονται από το μυελό ή το αίμα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενή και φυλάσσονται σε κρυκατάψυξη για να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση υποτροπής, με τη χρήση της αυτόλογης μεταμόσχευσης προγονικών κυττάρων. Στη λήψη αιμοποιητικών κυττάρων λαμβάνεται και μικρός αριθμός λευχαιμικών μητρικών κυττάρων που παρέμειναν μετά την πρώτη πλήρη ύφεση (*Degos, 1999; Lichtman et al., 2003; Peccatori et al., 2010*).

Α.5.9.4.1. Αυτόλογη Μεταμόσχευση

Με την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών διατηρείται η μυελική λειτουργία και αποκαθίσταται η αιματολογική λειτουργία. Οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις γίνονται συνήθως με την επαναχορήγηση μυελικών κυττάρων που έχουν ληφθεί από τον ασθενή με επανειλημμένες αναρροφήσεις μυελού των οστών υπό γενική αναισθησία σε περίοδο πλήρους ύφεσης της νόσου, αμέσως ή μετά τη διατήρησή τους σε κρυοκατάψυξη και αφού προηγηθεί έντονη χημειοθεραπεία ή και ολική σωματική ακτινοβόληση (TBI[[61]](#footnote-61)).

Η ύπαρξη στο μόσχευμα ικανού αριθμού λειτουργικών αρχέγονων κυττάρων είναι αναγκαία προϋπόθεση για την καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μετά τη χημειοθεραπεία (επιβεβαιώνεται είτε με τη μέτρηση στο μόσχευμα των CD34+ κυττάρων, είτε με τη μέτρηση in vitro των CFU που υπάρχουν στο μόσχευμα). Φαίνεται ότι η μεταμόσχευση πρέπει να επιχειρείται μόνον όταν με το μόσχευμα δίνονται τουλάχιστον 1x104 CFU-GM/kg.

Παρόλο που έχει αποκτηθεί σημαντική εμπειρία τα τελευταία χρόνια στην αυτόλογη μεταμόσχευση, παραμένουν προβλήματα που αφορούν τις προσπάθειες για την ex vivo μείωση των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα, το χρόνο λήψης και συντήρησης του μοσχεύματος, το χρόνο τέλεσης της μεταμόσχευσης, ώστε να εξασφαλιστεί η ποιότητα και η ποσότητα των χορηγούμενων αρχέγονων κυττάρων και να μειωθεί η παραμένουσα λευχαιμική μάζα.

Τα πλεονεκτήματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης είναι η:

* Μείωση της περιόδου της απλαστικής φάσης
* Αποφυγή επιπλοκών της αλλογενούς μεταμόσχευσης
* Αντιμετώπιση ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας
* Αντιμετώπιση ασθενών που δεν έχουν απόλυτα συμβατό δότη

Τα μειονεκτήματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης:

* Η λήψη δείγματος γίνεται υπό γενική αναισθησία
* Δυσκολία λήψης από περιοχές που είχαν προηγουμένως ακτινοβοληθεί
* Στο δείγμα υπάρχει πιθανότητα να περιέχονται παραμένοντα λευχαιμικά ή μεταστατικά κύτταρα

Η μεταμόσχευση ακολουθείται από συχνότερη εμφάνιση υποτροπών λόγω των παραμενόντων κακοήθων κυττάρων στο μόσχευμα και της απουσίας της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά των λευχαιμικών κυττάρων (GVL, προσπάθεια έκκλησης της αντίδρασης με χορήγηση κυκλοσπορίνης) (*Pui et al., 2003; Brain et al., 2004*).

Α5.9.4.2. Αλλογενής Μεταμόσχευση

Στη αλλογενή μεταμόσχευση ο μυελός λαμβάνεται από συμβατό δότη και εγχύεται στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενή. Μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταφέρεται στο μυελό όπου προκαλεί την έναρξη της φυσιολογική λειτουργίας του. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης εξαρτάται αποκλειστικά από τη γενετική συμβατότητα του δότη με τον ασθενή. Για να θεωρηθεί συμβατός ο δότης γίνεται σύγκριση σε έξι χαρακτηριστικές πρωτεΐνες-δείκτες στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων. Οι δείκτες αυτοί ονομάζονται ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human leukocyte antigens-HLAs). Όσο περισσότερο ταιριάζουν τα αντιγόνα του δέκτη με του δότη τόσο πιο επιτυχής είναι η μεταμόσχευση. Ακόμη, η συμβατότητα μειώνει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Ο μόνος τέλειος συνδυασμός παρατηρείται μεταξύ πανομοιότυπων διδύμων, ενώ η επόμενη καταλληλότερη επιλογή είναι οι στενοί συγγενείς και κυρίως τα αδέλφια (*Ogawa et al., 2010; Poloni et al., 2010*).

Η τέλεια συμβατότητα μειώνει τον κίνδυνο αντίδρασης μεταξύ μοσχεύματος και ξενιστή (GVHD[[62]](#footnote-62)), μιας σημαντικής επιπλοκής κατά την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η επιπλοκή αυτή οφείλεται στην αντίδραση του μυελού των οστών έναντι του σώματος του ασθενή. Παρόλο που μια ήπια αντίδραση είναι χρήσιμη, διότι τα κύτταρα του δότη καταστρέφουν τα εναπομείναντα λευχαιμικά κύτταρα στου ασθενή, οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν μοιραία κατάληξη. Παρόλο που η επιλογή των μοσχευμάτων έχει βελτιωθεί οι επιπλοκές αυτές συνεχίζουν να παρουσιάζονται (*Jacopo et al., 2010*).

Α6: Υπότυποι Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία διαχωρίζεται σε 8 υποτύπους σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB, με βάση το βαθμό της ωρίμανσης και την καταγωγή του κυττάρου. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη μορφολογία και τις κυτταροχημικές ιδιότητες των κυττάρων που επικρατούν (πίνακας 10-11), χωρίς να μελετώνται οι κυτταρο-γενετικές ανωμαλίες. Βασικό κριτήριο του συστήματος FAB για τη διάγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι η ύπαρξη τουλάχιστον 30% μυελοβλαστών επί των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών και του περιφερικού αίματος (*Lee et al., 2003; Karp, 2007*).

Πίνακας 10: Βασικά ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (Ανατύπωση από Karp, 2007).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Υπότυποι** | **Μυελοειδή αντιγόνα στην επιφάνεια των λευχαιμικών κυττάρων της ΟΜΛ** | | | | | | | | | | | | |
| **TdT** | **HLA-DR** | **CD11b** | **CD13** | **CD14** | **CD15** | **CD33** | **CD34** | **CD41** | **CD42** | **CD61** | **CD71** | **GlyA** |
| ΟΜΛ-M0 | +/- | + | +/- |  | - |  |  | + | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M1 | +/- | + | +/- | + | - | - | + | + | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M2 | - | + | +/- | + | - | + | + | + | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M3 | - | + | - | + | - | +/- | + | - | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M4 | - | + | + | + | +/- | + | + | - | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M5a | - | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - |
| ΟΜΛ-M5b | - | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |  | - |
| ΟΜΛ-M6 | - | +/- | +/- | +/- | - | +/- | +/- | - | - | - | - | + | + |
| ΟΜΛ-M7 | - | +/- | - | +/- | - | - | +/- | +/- | + | +/- | + | + | - |

Μεταξύ των υποτύπων υπάρχουν κλινικές διαφορές, όπως στους μονοκυτταρικούς υποτύπους ΟΜΛ-Μ4 και ΟΜΛ-Μ5, που συνδέονται με προσβολή των ιστών, κυρίως των ούλων και του κεντρικού νευρικού συστήματος (λευχαιμική μηνιγγίτιδα). Η οξεία προμυελοκυτταρική (ΟΜΛ-Μ3) λευχαιμία είναι έντονα συνδεδεμένη με την ενδοαγγειακή πήξη. Ακόμη, ορισμένοι υπότυποι παρουσιάζουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως μετατοπίσεις. Με βάση αυτές τις χρωμοσωμικές μετατοπίσεις ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας διαχωρίζει τις διάφορες περιπτώσεις που έχουν προγνωστικές και θεραπευτικές διαφορές. Επίσης, διακρίνει περιπτώσεις με μυελοδυσπλαστικά χαρακτηριστικά, τα οποία συνδέονται με φτωχότερα αποτελέσματα απ’ ότι με στις περιπτώσεις χωρίς μυελο-δυσπλαστικά χαρακτηριστικά. Μια σημαντική διαφορά της κατάταξης WHO από την FAB είναι ότι το όριο των μυελοβλαστών στο μυελό ορίζεται στο 20%. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB περιπτώσεις με ποσοστό μυελοβλαστών μεταξύ του 20% και του 30% ορίζονται ως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο RAEB[[63]](#footnote-63), ενώ στο σύστημα WHO οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζονται ως οξείες μυελογενείς λευχαιμίες (*Kern, 2002; Dohner et al., 2007*).

Πίνακας 11: Βασικά κυτταροχημικά, κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (Ανατύπωση από Karp, 2007).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Υπότυποι** | **Κυτταροχημεία** | | | | | | **Κυτταρογενετική (χρωμοσωμικές ανωμαλίες)** | **Πρόγνωση** |
| **MPO** | **SSB[[64]](#footnote-64)** | **NACE** | **NsE[[65]](#footnote-65) ANAE** | **PAS[[66]](#footnote-66)** | **ACP[[67]](#footnote-67)** |
| ΟΜΛ-M0 | -/+ | - | - | - |  | - |  | Πτωχή |
| ΟΜΛ-M1 | + | + | + | - | -/+ | -/+ | t(9;22) | Καλή  Ευνοϊκή |
| ΟΜΛ-M2 | + | + | + | - | -/+ | + | t(8;21)  t(6;9) | Πολύ καλή |
| ΟΜΛ-M3 | + | + | + | - | + | + | t(15;17) | Καλή |
| ΟΜΛ-M4 | + | + | + | + | + | + | inv(16) | Κακή |
| ΟΜΛ-M5a | - | - | - | + |  | + | t(9;11) | Κακή |
| ΟΜΛ-M5b | + | + | - | + |  | + | t(8;16) | κακή |
| ΟΜΛ-M6 (στις ερυθροβλάστες) | - | - | - | - | + | +/- |  |  |
| ΟΜΛ-M6 (στις μυελοβλάστες) | + | - | + | + | + | -/+ |  |  |
| ΟΜΛ-M7 | - | - | - | +/- | +/- | + | inv(3) | Κακή |

Α6.1. Οξεία Αδιαφοροποίητη Μυελογενής Λευχαιμία (Acute Undifferentiated Myeloid Leukemia, AML-M0)

Ονομάζεται αδιαφοροποίητη διότι τα κύτταρα που κυριαρχούν δε παρουσιάζουν καμία ένδειξη μυελικής διαφοροποίησης μορφολογικά και κυτταροχημικά στο οπτικό μικροσκόπιο. Εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες και αποτελεί το 5% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία λευχαιμικών μυελοβλαστών σε ποσοστό μεγαλύτερο από 20% που ομοιάζουν μορφολογικά περισσότερο με λεμφοβλάστες, τύπου L2 και σπανιότερα L1 της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, απ’ ότι με μυελοβλάστες. Τα κύτταρα είναι στην πλειοψηφία τους βλάστες τύπου Ι, δεν έχουν σημεία διαφοροποίησης, στερούνται υπεροξειδάσης και δε παρουσιάζουν ραβδία Auer στο πρωτόπλασμά τους. Η πρόγνωση είναι κακή με χαμηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης, πρώιμη υποτροπή και μικρότερη επιβίωση σε σχέση με άλλους υποτύπους ΟΜΛ (*Theml et al., 2004*).

Τα κλινικά συμπτώματα που εμφανίζονται λόγω της μυελικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν ωχρότητα, κόπωση και αδυναμία από την αναιμία. Οι μώλωπες, οι αιμορραγίες και οι πετέχιες προκαλούνται λόγω της θρομβοπενίας. Η αναιμία είναι συνήθως νορμόχρωμη νορμοκυτταρική και παρατηρείται θρομβοπενία. Παρατηρείται έντονη λευκοκυττάρωση με πολύ αυξημένο αριθμό βλαστικών κυττάρων. Οι λοιμώξεις αδυνατούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Ακόμη, εντοπίζεται ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια και ευθραυστότητα των οστών (*Rodgers et al., 2010; Μελέτης, 2003*).

Οι βλάστες είναι μετρίου μεγέθους, με στρογγυλό πυρήνα, λεπτή κατανομή χρωματίνης και ένα ή δύο πυρήνια, άκοκκο βασεόφιλο πρωτόπλασμα που αρκετές φορές είναι πολύ λίγο (εικόνα 10). Η αντίδραση της υπεροξειδάσης είναι αρνητική, όμως σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να βρεθεί θετική στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι βλάστες είναι αρνητικοί στις χρώσεις Sudan black B και ειδικής και μη ειδικής εστεράσης (<3% θετικοί). Γίνεται διαφορική διάγνωση από την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τον Μ7 υπότυπο κατά FAB (*Bick, 2003; Bain, 2004; Μελέτης, 2003*).

Εικόνα 10: Επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας Μ0. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Βλάστες χωρίς κοκκία. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Karp, 2007).

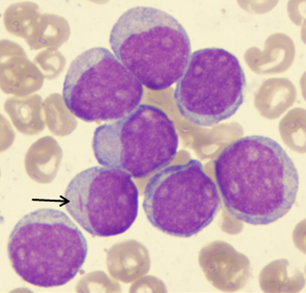
Οι βλάστες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% εκφράζουν ένα ή περισσότερα μυελικά αντιγόνα (CD13, CD33 και CD117) και είναι αρνητικοί για αντιγόνα Β-λεμφικής και Τ-λεμφικής σειράς (cCD3, cCD79a, cCD22, CD5, CD10, CD20 και CD22). Στις περισσότερες περιπτώσεις εκφράζονται πρώιμα αντιγόνα (CD34, CD38, HLA-DR) και απουσιάζουν τα αντιγόνα μυελομονοκυτταρικής διαφοροποίησης (CD11c, CD15, CD14 και CD65).

Οι βλάστες είναι TdT θετικοί στο 30% των ασθενών. Πολύ σπάνια μπορεί να εκφράζονται αντιγόνα μη ειδικά λεμφικής διαφοροποίησης (CD2, CD7, CD19) αλλά ασθενέστερα σε σχέση με τις λεμφογενείς λευχαιμίες.

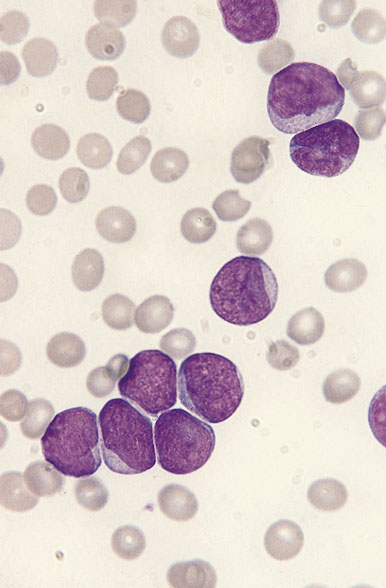
Οι συχνότερες διαταραχές που παρουσιάζονται είναι μονοσωμία 7, +13, +8, +4, 5q- και 7q- (*Lee et al., 1993; Silva et al., 2009; Lichtman, 2003*).

Α6.2. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία χωρίς Ωρίμανση (Acute Myeloid Leukemia Without Maturation, AML-M1)

Για να χαρακτηριστεί η λευχαιμία ως υπότυπος Μ1 οι βλάστες πρέπει να αποτελούν ποσοστό 90% επί των εμπύρηνων κυττάρων, εφόσον έχουν εξαιρεθεί από την αρίθμηση τα εμπύρηνα κύτταρα της ερυθράς σειράς, τα λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα σιτευτικά κύτταρα. Οι μυελοβλάστες είναι τύπου Ι (χωρίς κοκκία) ή τύπου ΙΙ (με 1-5 κοκκία Auer) (εικόνα11-12), χωρίς να παρουσιάζουν σημαντική ένδειξη ωρίμανσης σε ωριμότερα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς. Σπανιότερα ομοιάζουν με τους λεμφοβλάστες των υποτύπων L1 και L2 κατά FAB της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας (*Βόργιας, 1995; Theml et al., 2004*).



Εικόνα 11: Βλάστες με εμφανή ραβδία Auer σε επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας Μ1. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Rye, 2005).



Εικόνα 12: Επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας Μ1 με βλάστες. Μεγέθυνση 1000x. Χρώση May-Grunwald Giemsa (Ανατύπωση από Bain, 2004).

Αποτελεί περίπου το 10% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών και εμφανίζεται κυρίως στη μέση ηλικία αλλά και σε βρέφη μεγαλύτερα του ενός έτους. Η πορεία της νόσου είναι επιθετική εφόσον υπάρχει και υπερλευκοκυττάρωση.

Υπάρχουν εκδηλώσεις μυελικής ανεπάρκειας, όπως αναιμία (νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική), θρομβοπενία και ουδετεροπενία και μπορεί να παρατηρηθεί έντονη λευκοκυττάρωση με αυξημένο αριθμό βλαστικών κυττάρων. Παρατηρείται ωχρότητα, κόπωση και αδυναμία από την αναιμία. Η θρομβοπενία ευθύνεται για αιμορραγίες, μώλωπες και πετέχιες. Οι λοιμώξεις που παρουσιάζονται αδυνατούν να ανταποκριθούν στην κατάλληλη θεραπεία, ενώ ακόμη μπορεί να εμφανιστή σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια και ευθραυστότητα των οστών (*Rodgers et al., 2010; Μελέτης, 2003*).

Η τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένη στο 50% των ασθενών και τα κύτταρα που κυριαρχούν στο περιφερικό αίμα είναι οι μυελοβλάστες τύπου Ι. Παρατηρείται θρομβοπενία, ενώ εμφανίζονται εμπύρηνα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι βλάστες περιέχουν αζουρόφιλα κοκκία, έναν ή περισσότερους πυρήνες και σπάνια ραβδία Auer. Το 3% των βλαστών είναι θετικό στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης και Sudan black B (εικόνα 13) (ποσοστό που τους διαχωρίζει από τους βλάστες του Μ0 υποτύπου). Η ειδική εστεράση μπορεί να είναι θετική και η μη ειδική εστεράση βρίσκεται αρνητική (*Handin et al., 2003; Bain, 2004*).

Εικόνα 13: Επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας Μ1 με ασυνήθιστα μεγάλα και υπεράριθμα κυτταροπλασματικά κοκκία. Χρώση Sudan black B. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Hashim, 2001).

Εκφράζονται τουλάχιστον δύο μυελομονοκυτταρικά αντιγόνα CD13, CD33, CD34, CD117, όπως και το HLA-DR. Τα αντιγόνα CD11b και CD14 είναι αρνητικά και τα λεμφικά αντιγόνα CD3, CD20 και CD79a απουσιάζουν (*Lee et al., 1993; Lichtman, 2003*).

Με βάση τα καρυοτυπικά χαρακτηριστικά ο υπότυπος Μ1 διαιρείται σε δύο επιμέρους υποτύπους από την ομάδα εργασίας MIC, στον υπότυπο Μ1/t(9;22) με παρουσία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια (Ph1) και στον υπότυπο M1/inv που σχετίζεται με θρομβοκυττάρωση.

Α6.3. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με Ωρίμανση (Acute Myeloid Leukemia With Maturation, AML-M2)

Χαρακτηρίζεται από παρουσία 20% βλαστών στο μυελό των οστών ή στο περιφερικό αίμα με ωρίμανση της κοκκιώδους σειράς χωρίς σημεία μυελικής διαφοροποίησης. Εμφανίζεται σε δύο ηλικιακές ομάδες, σε άτομα κάτω των 25 και άνω των 60 ετών και αποτελεί περίπου το 30-45% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών. Η νόσος ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία, όμως σε περίπτωση υπερλευκοκυττάρωση η πορεία της είναι επιθετική. Οι επιμέρους υπότυποι που περιγράφονται στην Μ2 είναι η M2baso με πρόδρομα κύτταρα της βασεοφιλικής σειράς, η Μ2 με δυσπλασία και των τριών κυτταρικών σειρών, η Μ2 με ηωσινοφιλία και η Μ2/t(8;21). Ένα μικρό ποσοστό Μ2 έχει βλαστικά κύτταρα με βασεοφιλικά κοκκία που φαίνονται συνήθως μόνο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η ομάδα MIC διακρίνει τον κυτταρογενετικό υπότυπο M2baso/t(12p) ο οποίος έχει τα χαρακτηριστικά M2baso κοκκία (*Handin et al., 2003; Karp, 2007; Μελέτης, 2003*).

Εικόνα 14: Επίχρισμα μυελού των οστών. Βλάστες με εμφανή αζουρόφιλα κοκκία. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Υπάρχουν εκδηλώσεις μυελικής ανεπάρκειας, όπως αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία, με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των βλαστών στο αίμα να ποικίλει. Λόγω της θρομβοπενίας παρουσιάζονται αιμορραγίες, μώλωπες και πετέχιες, ενώ η αναιμία προκαλεί ωχρότητα, αδυναμία και κόπωση. Τα οστά είναι εύθραυστα και οι λοιμώξεις που συμβαίνουν αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην κατάλληλη θεραπεία. Ακόμη, λόγω της διήθησης των ιστών από τα λευχαιμικά κύτταρα προκαλείται ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια (*Rodgers et al., 2010*).

Οι μυελοβλάστες που βρίσκονται στο περιφερικό αίμα είναι τα κυρίαρχα κύτταρα και περιέχουν αζουρόφιλα κοκκία (εικόνα 14) και ραβδία Auer. Ο μυελός είναι υπερκυτταρικός, με ύπαρξη αρκετών προμυελοκυττάρων, ενώ συχνά υπάρχει αύξηση των πολυμορφοπύρηνων κοκκιοκυττάρων (ηωσινόφιλων, βασεόφιλων), των μαστοκυττάρων και δυσπλαστικές αλλοιώσεις όπως υπερκατάτμητα πολυμορφοπύρηνα και υπερκοκκίωση.

Στο 13% των περιπτώσεων Μ2 εμφανίζονται ψευδο-Pelger-Huet υποκοκκιωμένα πολυμορφοπύρηνα με ανώμαλη κατανομή χρωματίνης. Σπανιότερα παρατηρείται ερυθροβλαστική υπερπλασία και δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα. Εάν τα κύτταρα που κυριαρχούν είναι τα ανώμαλα πολυμορφοπύρηνα η νόσος περιγράφεται ως οξεία πολυμορφοπυρηνική λευχαιμία.

Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι αυξημένα στο 50% των ασθενών και η αναιμία είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική. Τα κύτταρα είναι θετικά στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, ειδικής εστεράσης και Sudan black B. Το ποσοστό των ερυθροβλαστών πρέπει να είναι μικρότερο από 50% επί των εμπύρηνων κυττάρων στο μυελό ώστε να διαχωρίζεται η Μ2 με αυξημένους ερυθροβλάστες από τον υπότυπο Μ6 (*Bick, 2003; Bain, 2004*).

Στη μεμβράνη των βλαστικών κυττάρων εκφράζονται ένα ή περισσότερα αντιγόνα μυελικής διαφοροποίησης CD13, CD15, CD3 και CD33, ενώ μπορεί να εκφράζονται τα αντιγόνα CD117, HLA-DR και ο δείκτης προγονικών μυελικών κυττάρων CD34. Το αντιγόνο TdT είναι αρνητικό (*Lee et al., 1993; Handin et al., 2003; Lichtman, 2003*).

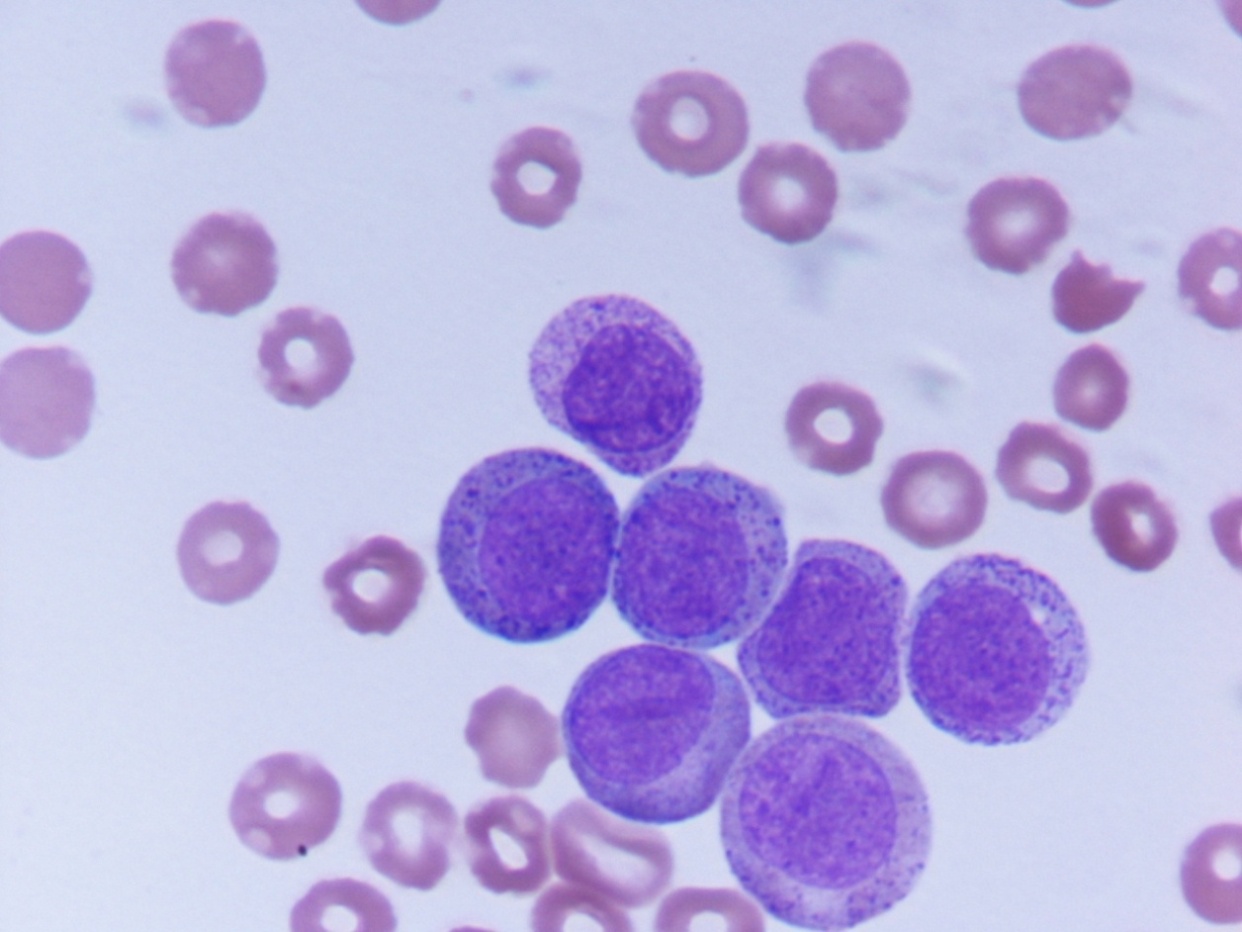
Στο 25% των περιπτώσεων η αιτία είναι η αντιμετάθεση t(8;21). Άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εμφανίζονται είναι -7, -5, +4, +8 και διαγραφή 5q. Η διαγραφή del(12)(p11-p13) συνοδεύεται από αύξηση των βασεόφιλων στο μυελό των οστών, ενώ η αντιμετάθεση t(8;16)(p11;p13) συνοδεύεται από ερυθροφαγοκυττάρωση.

Α6.4. Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (Acute Promyelocytic Leukemia, AML-M3)

Η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (OΠΛ) αναγνωρίσθηκε ως υπότυπος της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας το 1950, συναντάται μόνο στην ώριμη ηλικία και αποτελεί το 8-18% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών. Στην κλασική της μορφή έχει περιγραφεί από τον Jean Bernard από το 1963.

Μορφολογικά καθορίστηκε το 1977 από τον Rouley όπου παρατήρησε ότι χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 15 και του χρωμοσώματος 17, t(15;17) (q22;q12). Η μετατόπιση αυτή έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός νέου γονιδίου από τη σύντηξη του γονιδίου PML (που αρχικά ονομαζόταν myl) του χρωμοσώματος 15 και του γονιδίου που κωδικοποιεί τον α υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος (retinoic acid receptor, RARα) του χρωμοσώματος 17. Με τη σύντηξη των δύο αυτών γονιδίων PML και RARα δημιουργήθηκε το χιμαιρικό γονίδιο PML-RARα που κωδικοποιεί πρωτεΐνη συνδεόμενη με την καρκινογένεση.

Τα κύτταρα που επικρατούν είναι τα παθολογικά προμυελοκύτταρα που βρίσκονται σε μεγάλο ποσοστό στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα (εικόνα 15) και χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλών αζουρόφιλων κοκκίων και σωρών ραβδίων Auer (μονήρη και πολλαπλά) στο πρωτόπλασμά τους (εικόνα 16). Δεν παρατηρούνται στοιχεία δυσπλασίας από την ερυθρά αιμοσφαίρια ή τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά.



Εικόνα 15: Επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας, εμφανή προμυελοκύτταρα με αζουρόφιλα κοκκία. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Hashim, 2003).

Εικόνα 16: Επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x. Λεμφοβλάστες με ραβδία Auer (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Η συχνότητα εμφάνισης δείχνει να είναι μεγαλύτερη στην βόρεια Ευρώπη (Ιταλία και Ισπανία) σε σύγκριση με την κεντρική Ευρώπη (Γερμανία). Και τα δύο φύλα είναι ισότιμα ευάλωτα στην εμφάνισή της και υπάρχει ένα εύρος στην αρχική ηλικία εμφάνισης, ενώ είναι σπάνια στα παιδιά. Αναγνωρίζονται δύο υπότυποι, ο αδροκοκκώδης ή υπερκοκκιώδης με μεγάλα αδρά κοκκία που συχνά καλύπτουν το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα του κυττάρου (70%-80% των περιπτώσεων) και ο λεπτοκοκκώδης ή υποκοκκιώδης (μικροκοκκιώδης) με πολυάριθμα μικρά κοκκία σαν σκόνη (20%-30% των περιπτώσεων).

Ανάμεσα στα κοκκία βρίσκονται ενίοτε ραβδία Auer. Για τη διάγνωση απαιτείται η ανεύρεση άτυπων προμυελοκυττάρων στο μυελό σε αναλογία μεγαλύτερη του 30% (*Schmaier, 2003*).

Η ανεύρεση της αντιμετάθεσης t(15;17) σε μία μορφή οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας με λεπτά και δυσδιάκριτα κοκκία στο οπτικό μικροσκόπιο, οδήγησε στη διάκριση της μικροκοκκιώδους παραλλαγής M3v (microgranular or hypogranular varian) κατά FAB. Η μορφή αυτή συχνά παρουσιάζει έντονη λευκοκυττάρωση (μέχρι 200x109 κύτταρα/L). H Μ3v αποτελεί το 1/3 των περιπτώσεων της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι άμεση διότι μπορεί να αναπτυχθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και υπάρχει κίνδυνος αυτόματης αιμορραγίας σε ζωτικά όργανα και ενδοκρανιακή αιμορραγία (*Degos, 1999*).

Χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση αποτελεί η αιμορραγική διάθεση, αποτέλεσμα της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και της οξείας ινωδόλυσης. Άλλες εκδηλώσεις που παρατηρούνται περιλαμβάνουν πετέχιες, εκχυμώσεις, ουλορραγίες, ρινορραγίες και μητρορραγίες. Η θνητότητα της νόσου φτάνει το 90% και χωρίς θεραπεία ο θάνατος επέρχεται εντός ολίγων ημερών από εγκεφαλική αιμορραγία. Η αιμορραγική διάθεση είναι περισσότερο έκδηλη και βαριά στον αδροκοκκώδη υπότυπο της νόσου απ’ ότι στον λεπτοκοκκώδη. Η αιμορραγική διαταραχή οφείλεται στην απελευθέρωση μεγάλων ποσών ενεργοποιητών της πήξης από τα κοκκία των λευχαιμικών προμυελοκυττάρων και ιδιαίτερα του ινωδολυτικού μηχανισμού στην κυκλοφορία, που έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία και μεγάλη ελάττωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα πολλών παραγόντων του μηχανισμού πήξης και κυρίως του ινωδογόνου. Τα άτυπα προμυελοκύτταρα και η αφθονία κοκκίων στο υπόστρωμα θέτουν γρήγορα την υποψία της Μ3. Στο περιφερικό αίμα ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι χαμηλός αλλά ακόμη και αν υπάρχει λευκοκυττάρωση τα τυπικά υπερκοκκιώδη προμυελοκύτταρα είναι πιο σπάνια στην περιφέρεια από ότι στο μυελό. Κατά την παρασκευή των επιχρισμάτων για το μυελόγραμμα παρουσιάζονται τεχνικά προβλήματα όπως ταχεία υπερπηκτικότητα και λύση των εύθραυστων κυττάρων κατά την επίστρωση. Η αναγνώριση της Μ3 πρέπει να γίνεται έγκαιρα αφού συνδέεται με την υψηλή πρώιμη θνητότητα λόγω των αιμορραγικών επεισοδίων. Επιβάλλεται άμεση αντιμετώπιση αφού μάλιστα η πρόγνωση μετά τη θεραπεία είναι καλύτερη από εκείνη των άλλων τύπων ΟΜΛ (*Kern, 2002; Rodgers et al., 2010; Μελέτης, 2003*).

Στο αίμα βρίσκονται παθολογικά προμυελοκύτταρα σε ποσοστό 60-70%. Ο μυελός των οστών είναι κυτταροβριθής, τα περισσότερα κύτταρα είναι παθολογικά προμυελο-κύτταρα με αζουρόφιλα κοκκία μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά και εντονότερα χρωματισμένα ροζ ή μωβ. Βλάστες βρίσκονται σε μικρό ποσοστό. Η αναιμία που παρουσιάζεται είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική.

Διαπιστώνεται αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (PT), του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) και του χρόνου θρομβίνης (TT). Ακόμη υπάρχει ελάττωση της συγκέντρωσης του ινωδογόνου στο πλάσμα, πολύ αυξημένα προϊόντα αποδόμησης ινωδογόνου-ινώδους (FDP) και προοδευτικά επιδεινούμενη θρομβοπενία λόγω της μεγάλης ελάττωσης της πυκνότητας των παραγόντων πήξης (V και VIII) και του ινωδογόνου. Στα επιχρίσματα περιφερικού αίματος ανευρίσκονται σπασμένα ερυθροκύτταρα, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μειωμένος. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα κοκκία της Μ3v γίνονται ορατά και έχουν διάμετρο 100-400nm ενώ στην Μ3 έχουν 120-1000nm (*Young, 2006*).

Οι χρώσεις μυελοϋπεροξειδάσης και μη ειδικής εστεράσης είναι θετικές. Το κύτταρο είναι θετικό στην υπεροξειδάση, τις μη ειδικές εστεράσες και τη χρώση Sudan Black B.

Τα περισσότερα ανώμαλα προμυελοκύτταρα δεν έχουν εμφανή κοκκία, το κυτταρόπλασμά τους έχει βασεόφιλο περίγραμμα και ο πυρήνας είναι δίλοβος ή πολύλοβος με μονοκυτταροειδή εμφάνιση. Μπορεί να εκληφθεί ως Μ5, Μ2 ή Μ4 ιδιαίτερα σε μερικές περιπτώσεις που η αντίδραση της μη ειδικής εστεράσης είναι θετική. Οι αιμορραγικές επιπλοκές και η καλή ανταπόκριση στη θεραπεία χαρακτηρίζουν την Μ3v στον ίδιο βαθμό με την Μ3 και ως εκ τούτου η αναγνώρισή της έχει κλινική σημασία. Η Μ3v αποτελεί χαρακτηριστική εφαρμογή της πολύπλευρης προσέγγισης στη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας.

Εικόνα 17: Επίχρισμα μυελού των οστών. ΟΜΛ-Μ3 με εμφανή ραβδίο Auer στο κεντρικό κύτταρο. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Τα προμυελοκύτταρα είναι δυνατόν να εμφανίζουν δίλοβο ή νεφροειδή πυρήνα και σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν λίγα κοκκία. Πρόκειται για τον υποκοκκιώδη τύπο.

Στον αδροκοκκώδης υπότυπος υπάρχουν αδρά αζουρόφιλα κοκκία και συχνά ραβδία Auer (εικόνα 17). Συνήθως ο πυρήνας είναι ογκώδης και μονήρης. Στο αίμα βρίσκονται σχετικά λίγα κύτταρα. Αντιθέτως, στον λεπτοκοκκώδης υπότυπο υπάρχουν πολλά μικρά λεπτά κοκκία, ο πυρήνας συχνά είναι δίλοβος ή πολύλοβος και στην περιφέρεια υπάρχουν πολλά κύτταρα (*Pui, 2003*).

Παρουσιάζονται αντιγόνα μυελικής διαφοροποίησης CD13, CD15 και CD33, όμως χαρακτηριστική είναι η απουσία του αντιγόνου HLA-DR. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν εκφράζει μόρια HLA-DR (*Lee et al., 1993; Handin et al., 2003; Lichtman, 2003*).

Για να αντιμετωπιστεί η βαριά αιμορραγική διάθεση γίνεται χορήγηση ρετινοϊκού οξέος (all trans retinoic acid, ATRA), το οποίο επάγει τη διαφοροποίηση του λευχαιμικού κλώνου, με αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση της νόσου. Με τη χορήγηση του ATRA τα αιμορραγικά φαινόμενα του ασθενούς ελέγχονται μέσα σε 24-72 ώρες. Παράταση της διάρκειας της πλήρους ύφεσης επιτυγχάνεται με το συνδυασμό Idarubicin και ATRA.

Αν δοθούν μόνο χημειοθεραπευτικά φάρμακα ενδέχεται να επιδεινωθεί η αιμορραγία λόγω της προκαλούμενης αθρόας καταστροφής των λευχαιμικών κυττάρων και της ελευθέρωσης ενεργοποιητών της πήξης και ινωδόλυσης. Γι’ αυτό το λόγο η χορήγησή τους επιτρέπεται μόνο μετά τον πλήρη έλεγχο της αιμορραγικής διάθεσης (*Schmaier et al., 2003; Pui, 2003; Young, 2006*).

Α6.5. Οξεία Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (Acute Myelomonocytic Leukemia, AML-M4)

Είναι γνωστή και ως λευχαιμία τύπου Naegeli. Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της κοκκιώδους και της μονοκυτταρικής σειράς. Τα άωρα μυελικά κύτταρα υπερβαίνουν το 30% και είναι μυελοβλάστες, ανάμεσα στους οποίους συχνά βρίσκονται πολλά προμυελοκύτταρα και μονοκύτταρα. Η αναλογία γυναικών προς ανδρών είναι 1:1,4. Η παρουσία των κυττάρων αυτών διαχωρίζει την Μ4 από τους υποτύπους Μ1 και Μ2. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες αλλά υπερέχει σε νεαρούς ασθενείς και αποτελεί το 15-25% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών.

Εικόνα 18: Επίχρισμα μυελού των οστών οξείας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας με ανώμαλα ηωσινόφιλα (ΟΜΛ-M4Eos). Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Στην ΟΜΛ-M4 αναγνωρίζεται ένας υπότυπος, ο ΟΜΛ-M4Eos, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών ανώμαλων ηωσινόφιλων κυττάρων ιδιαίτερα στο μυελό των οστών (εικόνα 18).

Ο υπότυπος αυτός σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 16. Ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην εντατική χημειοθεραπεία, ενώ η Μ4Εos έχει καλύτερη πρόγνωση (*Theml et al., 2004*).

Εμφανίζονται συνήθως εκδηλώσεις μυελικής ανεπάρκειας όπως αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία, πυρετός και αδυναμία. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα είναι υψηλός με αρκετούς βλάστες. Λόγω της αναιμίας παρουσιάζονται ωχρότητα, κόπωση και αδυναμία, ενώ λόγω της θρομβοπενίας εκδηλώνονται μώλωπες, πετέχιες και αιμορραγίες. Στο 10% των περιπτώσεων υπάρχει υπερπλασία των ούλων και ακόμη παρουσιάζεται σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια και ευθραυστότητα των ιστών (*Rodgers et al., 2010; Μελέτης, 2003*).

Εικόνα 19: Επίχρισμα περιφερικού αίματος. Μονοβλάστες με ραβδία Auer. Χρώση May-Grunwald Giemsa. Μεγέθυνση1000x (Ανατύπωση από Sabeeh, 2003).

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% των μη ερυθροειδών εμπύρηνων κυττάρων εμφανίζονται παθολογικά ηωσινόφιλα με μονοκύτταρα ή κοκκία τύπου ψευδο-Pelger-Huet. Οι μονοβλάστες (εικόνα 19) είναι μεγάλα κύτταρα με στρογγυλό πυρήνα, λεπτή κατανομή χρωματίνης, έναν ή περισσότερους πυρήνες, άφθονο πρωτόπλασμα διαφόρων ποσοτήτων και βασεοφιλία με συχνή προβολή ψευδοποδίων, ενίοτε ραβδία Auer, λίγα αζουρόφιλα κοκκία και πιθανά παρουσία κενοτοπίων.

Τα προμονοκύτταρα και τα μονοκύτταρα συχνά δεν διακρίνονται εύκολα ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχει γίνει κακή χρώση. Συχνά στο περιφερικό αίμα παρατηρείται μονοκυττάρωση (*Μελέτης, 2003*).

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο μυελός είναι υπερκυτταρικός. Τουλάχιστον 3% των βλαστών πρέπει να είναι θετικό στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, ενώ η μονοκυτταρική σειρά είναι θετική τυπικά στη μη ειδική εστεράση. Επί τυπικών μονοκυττάρων η απουσία της μη ειδικής εστεράσης δεν αποκλείει τη διάγνωση, ενώ η διπλή χρώση με μη ειδική εστεράση (alpha naphtol ASD chloroacetate esterase) ή MPO δείχνει τη διπλή θετικότητα των κυττάρων. Στον ορό του αίματος βρίσκεται αυξημένο το ποσό της λυσοζύμης η οποία εξέρχεται από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα όταν αυτά καταστραφούν (*Bick, 2003*).

Οι μυελοβλάστες είναι κατά κύριο λόγο θετικοί στην υπεροξειδάση, τη Sudan black B και τη χρώση σουδανομέλανος. Η μη ειδική εστεράση είναι θετική και αναστέλλεται από το φθοριούχο νάτριο. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι αυξημένα στο επίχρισμα περιφερικού αίματος. Η αναιμία που εμφανίζεται είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μειωμένος ή φυσιολογικός. Στον υπότυπο Μ4Εos η χρώση PAS και η ειδική εστεράση είναι θετικές (*Young, 2006; Bain, 2004; Μελέτης, 2003*).

Ανοσοφαινοτυπικά εκφράζονται αντιγόνα μυελομονοκυτταρικής διαφοροποίησης CD13, CD14, CD15, CD11b και CD33, ενώ εμφανίζονται δείκτες που χαρακτηρίζουν τη μονοκυτταρική διαφοροποίηση CD14, CD4, CD11c, CD64, CD36 και λυσοζύμη. Συχνά υπάρχει ένας πληθυσμός μυελοβλαστών που εκφράζει το αντιγόνο CD34 και είναι HLA-DR θετικοί. Οι περιπτώσεις με αναστροφή inv(16) περιγράφονται σαν υπότυπος Μ4Εοs, ενώ αρκετές περιπτώσεις μπορεί να εμφανίζουν διαταραχές 11q23 (*Cervera et al., 2010; Chillon et al., 2010*).

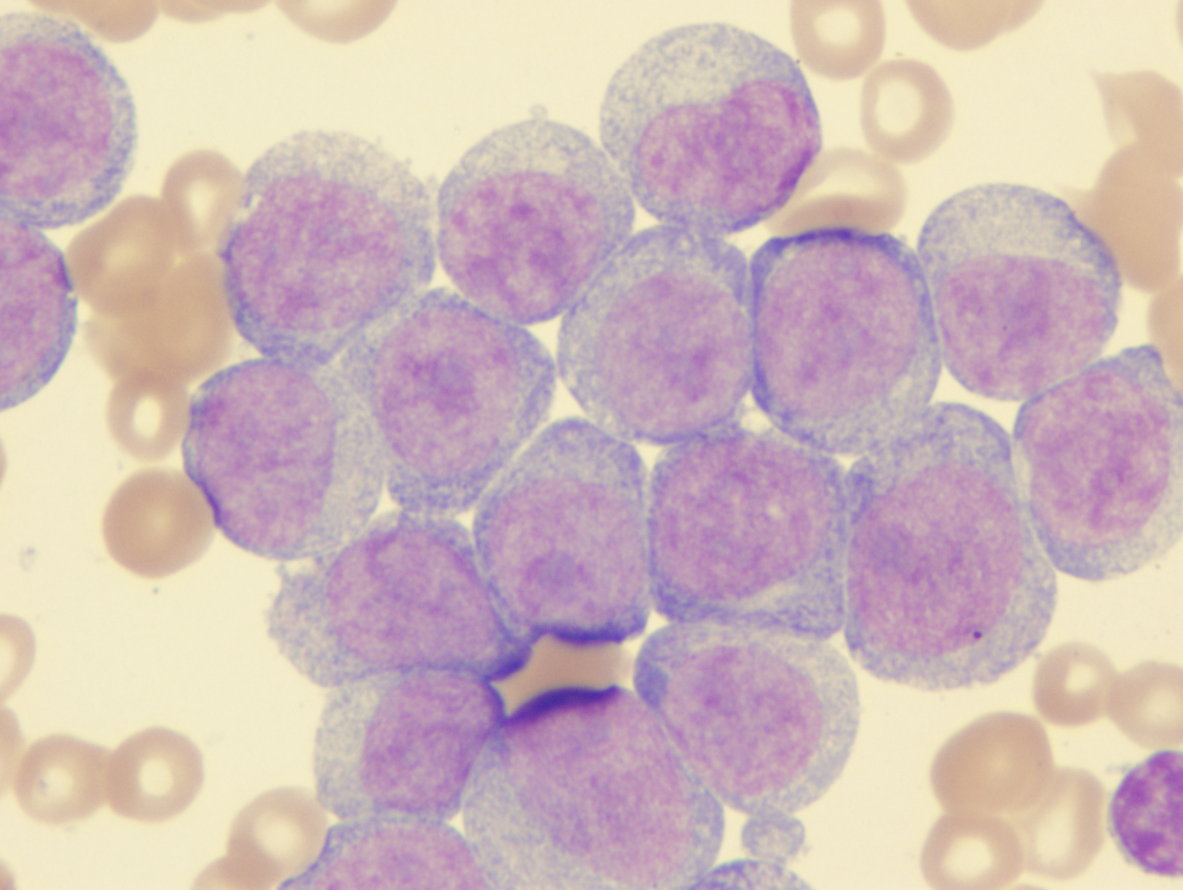
Α6.6. Οξεία Μονοκυτταρική ή Μονοβλαστική Λευχαιμία (Acute Monocytic Leukemia, AML-M5)

Απαντάται με δύο υποτύπους: τον υπότυπο της M5a-μονοκυτταρικής αδιαφοροποίητης οξείας λευχαιμίας με άωρα κύτταρα που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων βλαστικών κυττάρων με χαρακτήρες μονοβλάστη σε αναλογία μεγαλύτερη του 80% των λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό, και τον υπότυπο της M5b-μονοκυτταρικής διαφοροποιημένης οξείας λευχαιμίας με κύτταρα που παρουσιάζουν ωρίμανση, που χαρακτηρίζεται από μικρότερη αναλογία μονοβλαστών αλλά την παρουσία πολλών προμονοκυττάρων και άωρων μονοπύρηνων κυττάρων. Διάκριση μεταξύ των δύο αυτών υποτύπων από την εικόνα του περιφερικού αίματος δεν είναι δυνατή.

Ο υπότυπος Μ5a εμφανίζεται με μονοβλάστες στο μυελό σε αναλογία μεγαλύτερη του 80% (κύτταρα MPO-), ενώ ο υπότυπος M5b με μονοβλάστες στο μυελό σε αναλογία μικρότερη του 80% αλλά με αυξημένη παρουσία προμονοκυττάρων και άωρων μονοκυττάρων (κύτταρα MPO+). Σημειώνεται ότι και στους δύο υποτύπους τα κύτταρα ενδέχεται να έχουν κοκκία Auer. Πάνω από το 80% των κυττάρων προέρχονται από τη μονοκυτταρική σειρά (μονοβλάστες, προμονοκύτταρα και μονοκύτταρα), ενώ μπορεί να υπάρχουν και κύτταρα της κοκκιώδους σειράς. Στον υπότυπο Μ5a περισσότερο από το 80% των κυττάρων είναι μονοβλάστες, ενώ στον υπότυπο Μ5b κυριαρχούν τα μονοκύτταρα. Η Μ5a αποτελεί το 5-10% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών, εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες αλλά συχνότερα σε νέους ενήλικες. Στην παιδική ηλικία συχνά συνοδεύεται από διαταραχές του 11q23. Εμφανίζονται εξωμυελικές εντοπίσεις. Η Μ5b αποτελεί το 5% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών και εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα μέσης ηλικίας. Γίνεται διαφορική διάγνωση της Μ5a από τους υποτύπους Μ0, Μ1 και Μ7. Τα εξωμυελικά μονοβλαστικά σαρκώματα μπορεί να μπερδευτούν με λεμφώματα ή σαρκώματα μαλακών μορίων. Η διαφορική διάγνωση της Μ5b από την Μ4 και τον μικροκοκκιώδη τύπο Μ3 είναι αναγκαία (*Degos, 1999; Carr, 2001; Armitage, 2003*).

Α6.6.1. M5a (Αδιαφοροποίητη)

Είναι γνωστή και ως λευχαιμία τύπου Schilling και συσχετίζεται με ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 11 ζώνη q23. Στο μυελό και το περιφερικό αίμα βρίσκονται ευμεγέθεις μονοβλάστες (εικόνα 20) με 1-3 πυρήνες και βασεόφιλο πρωτόπλασμα με ελάχιστα ερυθρωπά κοκκία, ενώ μπορεί να εμφανίζονται ψευδοπόδια. Σπανίως υπάρχουν και προμονοκύτταρα.



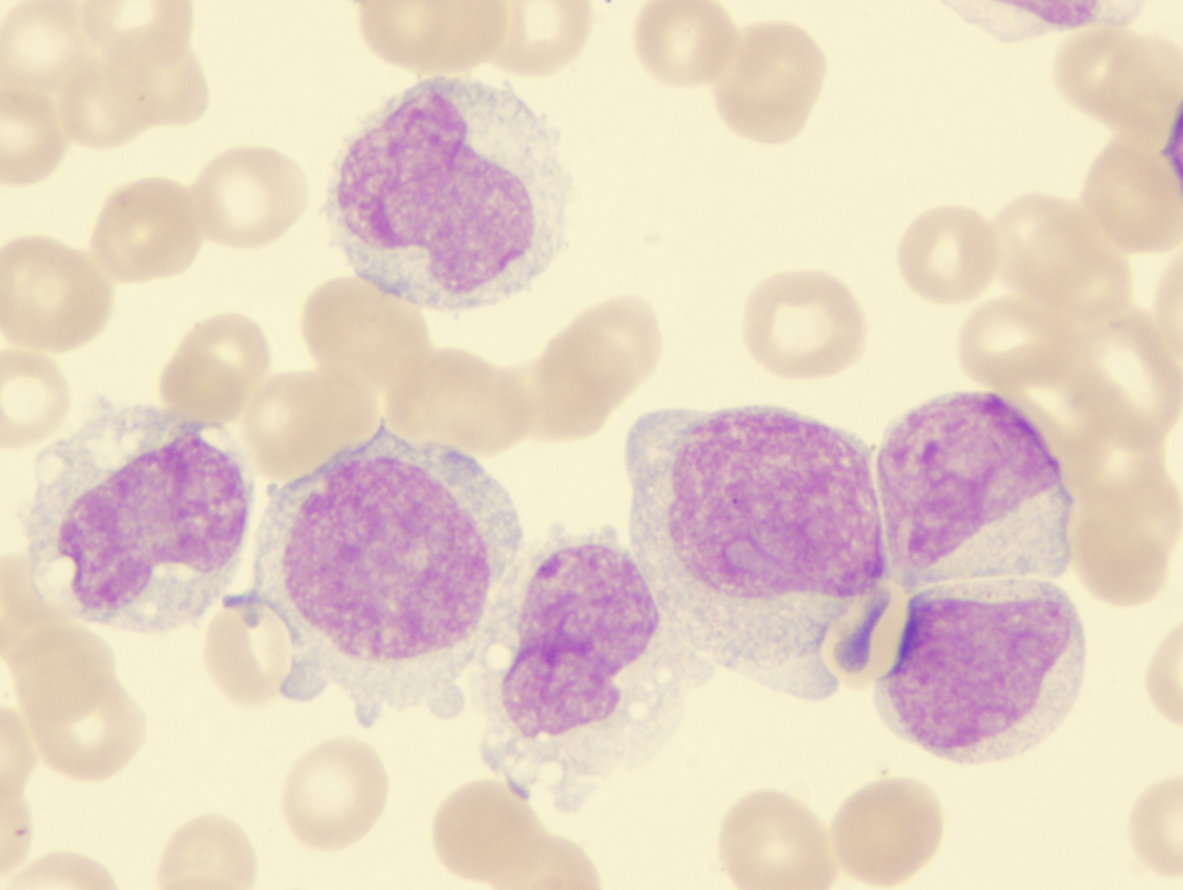
Εικόνα 20: Μονοβλάστες σε επίχρισμα μυελού των οστών, ΟΜΛ-M5a. Χρώση May-Grunwald Giemsa, μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Τα συχνότερα κλινικά χαρακτηριστικά της είναι αιμορραγικές διαταραχές, υπερπλασία των ούλων, σπληνομεγαλία, λοιμώξεις, εξωμυελικές επιπτώσεις όπως όγκοι λεμφαδένων, συκωτιού, δέρματος, σπλήνα και κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελεί το 5-8% των μυελοειδών λευχαιμιών. Τα λευκά αιμοσφαίρια συνήθως είναι αυξημένα, η μορφολογία των βλαστών είναι ποικίλη και δεν υπάρχουν κοκκία Auer. Η αναιμία που εκδηλώνεται είναι νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική.

Α6.6.2.Μ5b (Διαφοροποιημένη)

Αποτελεί το 3-6 % των μυελοειδών λευχαιμιών, είναι πιο συχνή στους ενήλικες, σχετίζεται με διαγραφή και μετατόπιση που αφορά το χρωμόσωμα 11 στη ζώνη q23.

Υπάρχουν μονοβλάστες, μονοκύτταρα και προμονοκύτταρα (εικόνα 21), ωστόσο τα κύτταρα που επικρατούν είναι τα προμονοκύτταρα και εμφανίζουν αζουρόφιλα κοκκία και πρωτόπλασμα ελαφρά βασεόφιλο με μεγάλο πυρήνα.



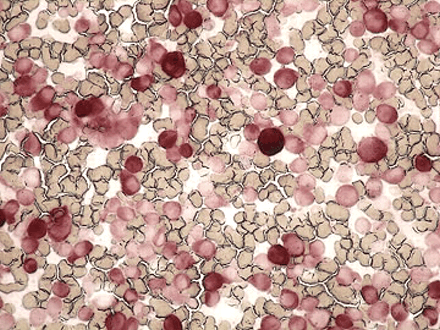
Εικόνα 21: Υπότυπος ΟΜΛ-M5b. Επίχρισμα μυελού των οστών σε μεγέθυνση 1000x με μυελοβλάστες (Ανατύπωση από Kern, 2002).

Στο περιφερικό αίμα ο αριθμός των μονοκυττάρων είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το μυελό των οστών. Το προμονοκύτταρο είναι παρόμοιο με τη μονοβλάστη, από την οποία διαφέρει λόγω του ότι αυτή έχει μεγαλύτερο πυρήνα και λιγότερο κυτταρόπλασμα.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αιμορραγικές διαταραχές, υπερπλασία των ούλων, σπληνομεγαλία, λοιμώξεις, εξωμυελική συσχέτιση και όγκοι λεμφαδένων, ήπατος, δέρματος, σπλήνα και κεντρικού νευρικού συστήματος. Η αντίδραση μη ειδικής εστεράσης στα κύτταρα είναι θετική (εικόνα 22).

Η οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία χαρακτηρίζεται από την τάση διήθησης των μαλακών ιστών και των βλεννογόνων, όπως τα ούλα. Συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις είναι η εμφάνιση αιμορραγικών διαταραχών, εξωμυελικές μάζες καθώς και διήθηση του δέρματος, των όρχεων, του πνεύμονα και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό λευχαιμικών κυττάρων στο αίμα που οδηγούν σε ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία. Και οι δύο υπότυποι χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση ακολουθούν επιθετική κλινική πορεία, ενώ όταν χορηγηθεί χημειοθεραπεία ανταποκρίνονται ικανοποιητικά (*Schmaier et al. 2003, Stolzel et al. 2010*).

Ραβδία Auer εμφανίζονται σπάνια στην οξεία μονοβλαστική λευχαιμία, ενώ συχνότερη είναι η εμφάνιση αιμοφαγοκυττάρωσης και συχνά συνοδεύεται από αντιμετάθεση t(8;16)(p11;p13).



Εικόνα 22: Θετική χρώση μη ειδικής εστεράσης στην οξεία μονοβλαστική λευχαιμία. Επίχρισμα μυελού των οστών. Μεγέθυνση 400x (Ανατύπωση από Bain, 2004).

Οι μονοβλάστες και τα προμονοκύτταρα συνήθως δείχνουν έντονη θετικότητα στη μη ειδική εστεράση. Στο 10-20% των περιπτώσεων Μ5a η μη ειδική εστεράση είναι αρνητική ή πολύ ασθενής και είναι απαραίτητος ο ανοσοφαινοτυπικός έλεγχος για απόδειξη της μονοκυτταρικής διαφοροποίησης. Οι μονοβλάστες είναι τυπικά αρνητικοί στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, ενώ τα προμονοκύτταρα μπορεί να εμφανίζουν διάχυτη θετικότητα. Ο μυελός των οστών στην Μ5a είναι υπερκυτταρικός με επικράτηση των μεγάλων μη διαφοροποιημένων βλαστών με άφθονο πρωτόπλασμα θετικών στη λυσοζύμη. Τα προμονοκύτταρα στην Μ5b εμφανίζουν ικανή λόβωση του πυρήνα και είναι θετικά στη λυσοζύμη και το αντιγόνο CD68. Οι εξωμυελικές εστίες μπορεί να περιέχουν μονοβλάστες, προμονοκύτταρα ή συνδυασμό τους. Οι μονοβλάστες στον υπότυπο M5a είναι αρνητικοί στην υπεροξειδάση και τη χρώση Sudan black B ή ασθενέστατοι θετικοί. Αντίθετα, τα προμονοκύτταρα και τα άωρα μονοκύτταρα στον υπότυπο M5b δίνουν εντονότερες και τις δύο αυτές αντιδράσεις (εικόνα 23). Και οι δύο υπότυποι δίνουν θετικές τις αντιδράσεις εστερασών (*Furie, 2003; Bain, 2004; Lo-Coco et al., 2010*).

Υπάρχει άλλοτε άλλη παρουσία δεικτών της κοκκιώδους σειράς CD13, CD33, CD117 και γενικά εκφράζονται δείκτες της μονοκυτταρικής διαφοροποίησης CD4, CD14, CD11c, CD11b, CD64, CD68, CD36 και λυσοζύμη, ενώ το αντιγόνο CD34 είναι συχνά αρνητικό. Με την κυτταρομετρία το αντιγόνο MPO μπορεί να εκφράζεται στον υπότυπο M5b και σπανιότερα στην Μ5a. Στη μεμβράνη τους τα κύτταρα εκφράζουν μόρια μυελικής και μονοκυτταρικής διαφοροποίησης (CD11b+, CD13+, CD14+, CD15+, CD33+, HLA-DR+) (*Lichtman, 2003; Thelm, 2004*).

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση στον υπότυπο Μ5a με διαταραχές του χρωμοσώματος 11q23 (σπανιότερα στην Μ4 και Μ5b). Η αντιμετάθεση t(8;16) (p11;p13) συνδυάζεται με τον υπότυπο Μ5a και τον υπότυπο Μ4 και συνήθως συνδυάζεται με αιμοφαγοκυττάρωση και διαταραχές πήξεως.

Α6.7. Οξεία Ερυθρολευχαιμία (Acute Erythroleukemia, AML-M6)

Ο Giovanni Di Guglielmo ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την ερυθρολευχαιμία στις αρχές του εικοστού αιώνα γι’ αυτό και αναφέρεται ακόμη ως σύνδρομο Di Guglielmo. Στο μυελό των οστών παρατηρούνται ερυθροβλάστες με ποσοστό που ξεπερνάει το 50% των εμπύρηνων κυττάρων. Οι ερυθροβλάστες εμφανίζουν μεγαλοβλαστική όψη, πολλές άτυπες μιτώσεις, γιγάντιες μορφές, πολλαπλούς πυρήνες, κενοτόπια στο πρωτόπλασμα, δηλαδή όλα τα χαρακτηριστικά της δυσερυθροποίησης. Προσοχή χρειάζεται μήπως η βλαστική κρίση της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, η μετάπτωση της μυελοδυσπλασίας τύπου RARS σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, αλλά και η μορφή Μ1, συνδυαζόμενη με έντονη ανεπάρκεια φυλλικού οξέος εκληφθούν ως οξεία ερυθρολευχαιμία. Η ερυθρολευχαιμία κατατάσσεται στον κατά FAB υπότυπο Μ6 της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας λόγω των ιδιαίτερων μορφολογικών και κυτταροχημικών χαρακτηριστικών των κυττάρων που επικρατούν.

Το 41-50% των ασθενών με ερυθρολευχαιμία είχε προδιαθεσικό παράγοντα για μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Η ερυθρολευχαιμία οφείλεται σε νεοπλασματική υπερπλασία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών. Αποτελεί το 3-5% του συνόλου των de novo οξειών λευχαιμιών. Είναι πολύ σπάνια στα παιδιά (*Handin et al., 2003; Karp, 2007*).

Ο υπότυπος Μ6 αποτελείται από δύο επιμέρους υποτύπους, τον Μ6a και τον M6b, ανάλογα με την παρουσία των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς.

Ερυθρολευχαιμία (Μ6a) (πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο): Στο μυελό των οστών υπάρχει παρουσία των κυττάρων της ερυθράς σειράς σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των κυττάρων και μυελοβλάστες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των μη ερυθροειδών κυττάρων. Κυρίως εμφανίζεται σε ενήλικες και αποτελεί το 5% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών.

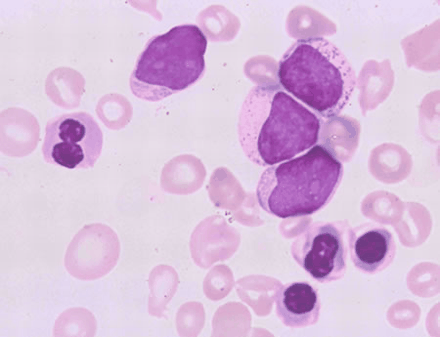
## 

Εικόνα 23: Χρώση μυελοϋπεροξειδάσης στην ΟΜΛ-Μ6b. Επίχρισμα μυελού των οστών. Μεγέθυνση 2000x (Ανατύπωση από Sanz, 2006).

Αληθής λευχαιμία ερυθράς σειράς (Μ6b) (BFU-E/CFU-E): Παρουσιάζεται νεοπλασματική υπερπλασία δεσμευμένων κυττάρων προς την ερυθρά σειρά (περισσότερο από το 80% των κυττάρων του μυελού των οστών) χωρίς σημαντική ύπαρξη μυελοβλαστών. Είναι πολύ σπάνια νόσος και εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες ακόμα και στα παιδιά. Σπάνια η χρόνια μυελογενής λευχαιμία μπορεί να εμφανίσει ερυθρολευχαιμική μετατροπή παρόμοια με τον υπότυπο M6a και σπανιότερα παρόμοια με τον υπότυπο Μ6b. Ακολουθεί επιθετική κλινική πορεία με συχνά μορφολογικά ευρήματα εξέλιξης σε μυελοβλαστική λευχαιμία (*Armitage, 2003*).

Η συχνότερη κλινική εμφάνιση περιλαμβάνει βαριά αναιμία και κυκλοφορία ώριμων κυρίως ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα. Η Μ6a εμφανίζεται de novo ή αποτελεί εξέλιξη ενός μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (RAEB ή ανθεκτική αναιμία με δυσπλασία πολλαπλών σειρών με ή χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες). Ακόμη, παρουσιάζεται κόπωση, ωχρότητα και απώλεια βάρους. Η αναιμία είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική ή νορμόχρωμη μακροκυτταρική, κυκλοφορούν εμπύρηνα ερυθρά αιμοσφαίρια και ενίοτε παρουσιάζεται ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και βασεόφιλα κοκκία (*Rodgers et al., 2010*).

Στον υπότυπο Μ6a ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός, υπάρχουν κύτταρα από όλα τα στάδια ωρίμανσης με στροφή προς τις πιο άωρες μορφές, που εμφανίζουν μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις και παρουσία διπύρηνων και πολυπύρηνων ερυθροβλαστών. Το πρωτόπλασμα των άωρων ερυθροβλαστών εμφανίζει κενοτόπια.



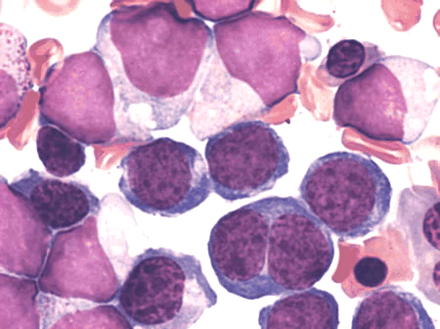
Εικόνα 24: Χρώση Wright σε επίχρισμα περιφερικού αίματος ΟΜΛ-Μ6, μεγέθυνση 1200x (Ανατύπωση από Andersson, 2010).

Οι μυελοβλάστες περιέχουν λίγα κοκκία στο πρωτόπλασμά τους και σπάνια ραβδία Auer, ενώ συχνά παρατηρείται δυσμεγακαρυοποίηση. Με τη χρώση σιδήρου παρατηρούνται δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες. Ιστοχημικά η υπεροξειδάση και το Sudan black B είναι θετικά στους μυελοβλάστες, ενώ η αντίδραση PAS είναι θετική (κοκκιώδης ή διάχυτη) στους ερυθροβλάστες. Ακόμη η χρώση Wright βρίσκεται θετική (εικόνα 24-25).

Ο υπότυπος Μ6b χαρακτηρίζεται από την παρουσία ερυθροβλαστών μετρίου ή μεγάλου μεγέθους με στρογγυλό πυρήνα, πολύ λεπτή κατανομή χρωματίνης, ένα ή περισσότερα εμφανή πυρήνια, έντονα βασεόφιλο άκοκκο πρωτόπλασμα που συχνά περιέχει αρκετά κενοτόπια. Πολύ σπάνια οι βλάστες αυτοί είναι μικρού μεγέθους και ομοιάζουν με τους βλάστες της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Οι βλάστες είναι αρνητικού στη χρώση υπεροξειδάσης και Sudan black B, ενώ είναι θετικοί στην alpha napthyl acetate εστεράση, την όξινη φωσφατάση και ιδιαίτερα στην PAS (*Anderson, 2003; Bick, 2003; Karp, 2007*).

Τα άωρα στοιχεία της ερυθράς σειράς υπερβαίνουν συνήθως το 50% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού των οστών. Οι ερυθροβλάστες παρουσιάζουν μορφολογικές ανωμαλίες, όπως πολύλοβους πυρήνες και μεγαλοβλαστοειδής χαρακτήρες. Συχνά εμφανίζονται γιγάντιοι ερυθροβλάστες στο περιφερικό αίμα και μπορεί να συμβαίνουν πυρηνορρηξίες. Υπάρχει αυξημένη αναλογία μυελοβλαστών και προμυελοκυττάρων. Οι ερυθροβλάστες είναι θετικοί στην αντίδραση PAS (εικόνα 26).

Γίνεται διαφορική διάγνωση της Μ6a από τα RAEB και τον υπότυπο Μ2 με αύξηση των ερυθροβλαστών. Αν τα κύτταρα της ερυθράς σειράς ξεπερνούν το 50% των μυελικών κυττάρων γίνεται μέτρηση των μη ερυθροειδών κυττάρων (αν οι βλάστες ξεπερνούν το 20% η διάγνωση είναι ερυθρολευχαιμία, αν είναι μικρότερο από 20% η διάγνωση είναι RAEB).



Εικόνα 25: Χρώση Wright σε επίχρισμα μυελού των οστών, μεγέθυνση 2000x (Ανατύπωση από Andersson, 2010).

Διαφορική διάγνωση της Μ6b από τη μεγαλοβλαστική αναιμία, τον υπότυπο Μ7, την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και το λέμφωμα είναι αναγκαία. Εάν ο αριθμός των ερυθροβλαστών είναι μικρότερος του 50% ή ο αριθμός των μυελοβλαστών είναι μικρότερος του 30%, τότε γίνεται λόγος για μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (*Bain, 2004; Karp, 2007*).

Οι ερυθροβλάστες στην Μ6a δεν εμφανίζουν αντιγόνα της μυελικής σειράς και είναι θετικοί στη γλυκοφορίνη Α και την αιμοσφαιρίνη Α. Οι μυελοβλάστες εκφράζουν διάφορα μυελικά αντιγόνα όπως CD13, CD33, CD117 και MPO με ή χωρίς έκφραση CD34 ή HLA-DR. Στην Μ6b οι πιο διαφοροποιημένες μορφές εκφράζουν γλυκοφορίνη Α και αιμοσφαιρίνη Α, απουσιάζουν οι μυελικοί δείκτες, ενώ οι βλάστες είναι συχνά αρνητικοί στα αντιγόνα CD34 και HLA-DR. Οι πιο άωρες μορφές είναι συνήθως αρνητικές για τη γλυκοφορίνη Α, ενώ συχνά είναι θετικές για την καρβονική ανυδράση 1 και το αντιγόνο CD36. Δεν εμφανίζονται ιδικές καρυοτυπικές ανωμαλίες. Στην AML-M6 οι λευχαιμικοί ερυθροβλάστες δίνουν έντονα θετική την αντίδραση PAS και εκφράζουν στη μεμβράνη τους το δείκτη διαφοροποίησης CD71 (υποδοχέα της τρανσφερρίνης) (*Young et al., 2006; Lichtman, 2003; Ηλιόπουλος, 2006*).

Εικόνα 26: Χρώση PAS σε επίχρισμα μυελού των οστών με ερυθροβλάστες των οποίων το πρωτόπλασμα έχει βαφτεί κόκκινο, μεγέθυνση 2000x (Ανατύπωση από Andersson, 2010).

Α6.8. Οξεία Μεγακαρυοβλαστική Λευχαιμία (Acute Megacaryoblastic Leukemia, AML-M7)

Το 50% των βλαστών προέρχεται από τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, ενώ εμφανίζονται μυελοβλάστες και ερυθροβλάστες με σταθερή την παρουσία μυελικής ίνωσης. Εμφανίζεται σε ενήλικες και παιδιά και αποτελεί το 3-5% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών. Η μορφή αυτή είναι πολύ σπάνια. Οι περισσότερες περιπτώσεις της μορφής αυτής ενδέχεται να δημιουργούνται από τελική φάση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Η συχνότητα της μορφής θα ήταν μεγαλύτερη εάν πολλοί από τους μεγακαρυοβλάστες που κυκλοφορούν δεν εκλαμβάνονταν ως ερυθροβλάστες (*Theml et al., 2004*).

Εκδηλώνεται πανκυτταροπενία, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, οστεολύσεις ιδιαίτερα στα παιδιά, σπανιότατα εκδηλώνονται γενετικοί όγκοι του μεσοθωρακίου. Τα συνηθέστερα κλινικά συμπτώματα είναι ωχρότητα, κόπωση και αδυναμία από την αναιμία. Ακόμη, παρουσιάζονται αιμορραγίες, μώλωπες και πετέχιες λόγω της θρομβοπενίας. Οι λοιμώξεις που εμφανίζονται αδυνατούν να ανταποκριθούν στην κατάλληλη θεραπεία (*Handin et al., 2003; Wong et al., 2010*).

Τα βλαστικά κύτταρα είναι σχετικά μικρά και με ανώμαλη παρυφή πρωτοπλάσματος. Τα κύτταρα είναι αρνητικά στην υπεροξειδάση και ασθενώς θετικά στη μη ειδική εστεράση. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου αποτελεί η σταθερά ευρισκόμενη μυελική ίνωση. Οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως μειωμένες. Εμφανίζονται δακρυοκύτταρα, ενώ τα αιμοπετάλια είναι μεταβλητά και άτυπα (*Furie, 2003*).

Οι λευχαιμικοί μεγακαρυοβλάστες είναι συνήθως μέσου ή μεγάλου μεγέθους κύτταρα, με στρογγυλό πυρήνα, λεπτή κατανομή χρωματίνης και ένα ή περισσότερα πυρήνια, βασεόφιλο συχνά άκοκκο πρωτόπλασμα που μερικές φορές εμφανίζει κενοτόπια ή ψευδοπόδια. Αρκετές φορές τα βλαστικά κύτταρα είναι μικρά με υψηλή σχέση πυρήνα/πρωτοπλάσματος. Συχνά παρατηρείται συνδυασμός μικρών και μεγάλων βλαστών ή και συναθροίσεις τους κατά μικρές ομάδες. Στο αίμα εμφανίζονται μικρομεγακαρυοκύτταρα, τμήματα μεγακαρυοκυττάρων, δυσπλαστικά αιμοπετάλια και δυσπλαστικά πολυμορφο-πύρηνα.

Συχνά στο περιφερικό αίμα παρατηρείται δακρυοκυττάρωση. Ο μυελός των οστών εμφανίζει ομοιόμορφη διήθηση από αδιαφοροποίητους βλάστες ή συνδυασμό με ωριμάζοντα δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα και άλλοτε άλλου βαθμού ίνωση (*Meshinchi et al., 2001; Kim et al., 2007*).

Ιστοχημικά οι βλάστες είναι αρνητικοί στη μυελοϋπεροξειδάση και Sudan black B, ενώ είναι θετικοί στην PAS, την όξινη φωσφατάση και τη μη ειδική εστεράση. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι βλάστες εμφανίζουν θετική αντίδραση στην υπεροξειδάση των αιμοπεταλίων.

Οι μεγακαρυοβλάστες εκφράζουν μια ή περισσότερες από τις γλυκοπρωτεΐνες CD41 και CD61, ενώ το CD42 εκφράζεται σπάνια. Οι μυελικοί δείκτες CD13 και CD33 είναι θετικοί, αλλά το CD34, CD45 και το HLA-DR είναι συχνά αρνητικά. Στα παιδιά είναι θετικό το αντιγόνο CD36. Οι βλάστες είναι αρνητικοί στο TdT, ενώ εκφράζουν το αντιγόνο CD7. Η αναγνώρισή τους στηρίζεται κυρίως στην ανεύρεση των δεικτών επιφανείας CD41 και CD61. Αν τα κύτταρα είναι ώριμα, ο παράγοντας των αιμοπεταλίων GPIII είναι θετικός, όπως και ο παράγοντας von Willebrand (*Lee et al., 1993; Handin et al., 2003; Lichtman, 2003*).

Αρκετές περιπτώσεις συνδέονται με την αναστροφή inv(3)(q21;q26), ενώ στα παιδιά μπορεί να συνδυάζεται με αντιμετάθεση t(1;22)(p13;p13).

Άτομα με σύνδρομο Down έχουν προδιάθεση για εμφάνιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κυρίως τον υπότυπο Μ7. Σε αρκετούς ασθενείς εμφανίζεται αυτόματα ύφεση της λευχαιμίας σε διάστημα 1-3 μηνών. Συνοδεύεται από έντονη λευκοκυττάρωση και ικανό ποσοστό βλαστών. Εκτός της τρισωμίας 21 εμφανίζονται και άλλες χρωμοσωμικές διαταραχές. Μετά την ύφεση μπορεί να εμφανιστεί υποτροπή. Οι επιμένουσα νόσος ανταποκρίνεται συνήθως καλά στη θεραπεία. Η πρόγνωση είναι συνήθως κακή, ιδιαίτερα σε παιδιά με μετατόπιση t(1;22).

Άλλες σπάνιες μορφές οξείας λευχαιμίας όπως η οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία, η οξεία μαστοκυτταρική λευχαιμία και το χλώρωμα, δεν έχουν περιληφθεί στην κατά FAB ταξινόμηση, διότι δεν έχει αποδειχθεί το κατά πόσον αποτελούν εκφράσεις της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Επίσης, δεν έχει περιληφθεί και η οξεία συγγενής λευχαιμία, η οποία εμφανίζεται μέσα στο πρώτο εξάμηνο μετά τη γέννηση και χαρακτηρίζεται από έντονη διήθηση εξωμυελικών ιστών, όπως του δέρματος (*Handin et al., 2003*).

Α7:Ταξινόμηση Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας κατά WHO

Η κατάταξη κατά WHO (Πίνακας 12) πραγματοποιήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ενσωματώνοντας στα μορφολογικά και κυτταροχημικά χαρακτηριστικά του τύπου FAB, ειδικούς κυτταρογενετικούς και μοριακούς χαρακτήρες, κλινικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά και περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από τη θεραπευτική αντιμετώπιση (*Handin et al., 2003; Vardiman et al., 2009*).

Πίνακας 12: Ταξινόμηση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά WHO (Ανατύπωση από Furie, 2003).

|  |
| --- |
| 1. ΟΜΛ με κυτταρογενετικές μεταθέσεις  * ΟΜΛ με t(8;21) (q22;q22), ΟΜΛ (CBFa)/ETO * ΟΜΛ-Μ3 με t(15;17) (q22;q11-12), PML/RARa και παραλλαγές * ΟΜΛ με άτυπα ηωσινόφιλα στο μυελό inv(16) (p13q22) και παραλλαγές, CBFβ/MYH11X * ΟΜΛ με 11q23 αναδιατάξεις |
| 1. ΟΜΛ με δυσπλασία κυτταρικών σειρών  * ΟΜΛ με προηγούμενο ΜΔΣ * ΟΜΛ χωρίς προηγούμενο ΜΔΣ |
| 1. ΟΜΛ και ΜΔΣ σχετιζόμενα με τη θεραπεία  * Με αλκυλιούντες παράγοντες (συνήθως ΟΜΛ-Μ1 ή Μ2) * Με Επιποδοφυλλοτοξίνη ή Ποδοφυλλοτοξίνες (Παράγοντας τοποϊσομεράσης τύπου ΙΙ) (συνήθως ΟΜΛ-Μ4 ή Μ5) |
| 1. ΟΜΛ χωρίς ταξινόμηση |

Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο RAEBt[[68]](#footnote-68) που χαρακτηρίζεται από ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών μεταξύ 20-30% κατηγοριοποιείται πλέον ως οξείας μυελογενής λευχαιμία εφόσον τα κριτήρια της ταξινόμησης WHO για να διαγνωστεί κάποια νόσος ως οξεία μυελογενής λευχαιμίας είναι η ύπαρξη ποσοστού βλαστικών κυττάρων στο μυελό των οστών μεγαλύτερο από 20%, ενώ με την ταξινόμηση FAB το όριο είχε οριστεί στο 30% (*Furie, 2003*).

Α7.1. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία Με t(8;21) (q22;q22)

Η ομάδα εργασίας MIC διαχωρίζει τον κυτταρογενετικό υπότυπο Μ2/t(8;21) σε ποσοστό 12% επί όλων των ΟΜΛ με ορισμένα κλινικά και μορφολογικά και ανοσο-φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Συνήθως αφορά νέα άτομα και σπάνια παρατηρείται σε ηλικία άνω των 50 ετών. Οι βλάστες είναι μεγάλου μεγέθους, τύπου ΙΙΙ, με άφθονο βασεόφιλο πρωτόπλασμα, βελονόμορφα ραβδία Auer, έντονη αζουρόφιλη κοκκίωση, ευδιάκριτο πυρήνα και σπάνια με κοκκία ψευδο-Chediak-Higashi. Τα ώριμα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν μορφολογικές διαταραχές. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με ενίσχυση υψηλών δόσεων Cytarabine είναι εξαιρετική. Είναι ενδιαφέρον ότι το 70-80% των περιπτώσεων με Μ2/t(8;21) εκφράζουν στην επιφάνεια των βλαστών το αντιγόνο CD19, το οποίο σχετίζεται με την Β-λεμφοκυτταρική σειρά, όπως και το αντιγόνο CD34, το οποίο εθεωρείτο μέχρι τώρα χαρακτηριστικό μη διαφοροποιημένων οξειών λευχαιμιών κακής πρόγνωσης.

Εμφανίζεται ωρίμανση της κοκκιώδους σειράς. Η χαρακτηριστική αντιμετάθεση βρίσκεται στο 5-10% των οξειών μυελογενών λευχαιμιών. Συχνά εμφανίζεται υπό τη μορφή κοκκιοκυτταρικού σαρκώματος και η αρχική εξέταση του μυελού μπορεί να δείξει χαμηλό ποσοστό βλαστών που δυσκολεύει τη διάγνωση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ακόμα και με ποσοστό βλαστών μικρότερο του 20%. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις Cytosine-Arabinoside στη φάση της εδραίωσης, οδηγεί σε μακρά επιβίωση. Χειρότερη πρόγνωση υπάρχει σε περίπτωση έκφρασης του CD56 και με επιπλέον χρωμοσωμικές διαταραχές. Οι βλάστες είναι μεγάλου μεγέθους, συχνά με αρκετά αζουρόφιλα κοκκία και ραβδία Auer. Στο περιφερικό αίμα παρατηρούνται και βλάστες μικρότερου μεγέθους. Τα άωρα κύτταρα στο μυελό των οστών εμφανίζουν σαφή στοιχεία δυσκοκκιοποίησης. Στο μυελό των οστών υπάρχει αύξηση των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων. Ανοσοφαινοτυπικά εκτός από τους μυελοειδείς δείκτες CD13 και CD33, εμφανίζεται συνέκφραση του λεμφικού δείκτη CD19.

Χαρακτηριστικά το CD34 είναι θετικό και συχνά εκφράζεται το CD56 ή και το TdT. Η αντιμετάθεση t(8;21) (q22;q22) αφορά το γονίδιο AML1 που κωδικοποιεί τα γονίδια CDFa και ETO (περιπτώσεις με αρνητική την αντιμετάθεση αλλά με αναδιάταξη των γονιδίων). Σε μερικές περιπτώσεις εμφανίζονται επιπλέον ανωμαλίες όπως απώλεια του φυλετικού χρωμοσώματος και del(9) (q22) (*Handin et al., 2003; Ngo et al., 2008; Mardis et al., 2009*).

Α7.2. Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία [ΟΜΛ με t(15;17) (q22;q12); (PML/RARa) και Ποικιλίες]

Είναι ιδιαίτερα επιθετική μορφή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας όπου στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται η αντιμετάθεση t(15;17). Υπάρχουν δύο μορφές η υπερκοκκιώδης και η υποκοκκιώδης (μικροκοκκιώδης). Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες με επικράτηση στη μέση ηλικία και αποτελεί περίπου το 5-10% των οξείων λευχαιμιών. Και οι δύο μορφές τις παρουσιάζουν συχνά διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (*Beutler, 1995*).

Η μικροκοκκιώδης μορφή συνοδεύεται από μεγάλη λευκοκυττάρωση και ταχύ χρόνο διπλασιασμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Στον υπερκοκκιώδη τύπο τα προμυελοκύτταρα εμφανίζουν ακανόνιστο μέγεθος και σχήμα του πυρήνα που είναι συχνά δίλοβος ή νεφροειδής. Το άφθονο πρωτόπλασμα είναι γεμάτο από σκοτεινόχρωμα ή ερυθρωπά κοκκία μεγάλου μεγέθους, που μερικές φορές καλύπτουν τον πυρήνα που είναι αναδιπλούμενος. Χαρακτηριστικά εμφανίζονται κύτταρα με άφθονα ραβδία Auer που είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά τον υπολοίπων μορφών.

Στον υποκοκκιώδη τύπο δεν υπάρχουν κοκκία ή είναι πολύ λίγα, έχουν χαρακτήρες αζουρόφιλων κοκκίων και ο πυρήνας είναι κυρίως δίλοβος. Μετά από θεραπεία με ρετινοϊκό οξύ εμφανίζονται παθολογικά προμυελοκύτταρα με έντονα βασεόφιλο πρωτόπλασμα.

Η αντίδραση υπεροξειδάσης είναι πολύ έντονα θετική και καλύπτει όλο το πρωτόπλασμα και τον πυρήνα, η μη ειδική εστεράση είναι ασθενώς θετική στο 25% των περιπτώσεων.

Ανοσοφαινοτυπικά το αντιγόνο CD33 είναι ομοιογενώς θετικό, το αντιγόνο CD13 είναι ετερογενώς θετικό, ενώ απουσιάζουν το HLA-DR και το CD34. Το CD15 είναι αρνητικό ή ασθενέστερα θετικό και ποτέ δεν συνεκφράζεται με το CD34, αντιθέτως με το CD2 που συνεκφράζεται με το CD9.

Η αναστολή της λειτουργίας των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος σχετίζεται με την ανάπτυξη της προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας. Η θεραπεία με all-trans-retinoic acid (ATRA) θεωρείται σήμερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Η θεραπεία συντήρησης γίνεται με διακεκομμένη χορήγηση ATRA και συνδυασμό Methotrexate και 6-Mercaptopurine.

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε θεαματική πρόοδος στη θεραπεία της νόσου με τη συνδυασμένη χορήγηση ATRA και χημειοθεραπείας, ενώ αν χορηγηθεί μόνο ATRA επιτυγχάνεται μεν προσωρινή ύφεση αλλά στη συνέχεια η νόσος υποτροπιάζει.

Άτομα με ευαισθησία στη θεραπεία με all-trans-retinoic acid παρουσιάζουν το λεγόμενο σύνδρομο ATRA που εκδηλώνεται με πυρετό, πνευμονικά οιδήματα, πλευρίτιδα, υπέρταση και καρδιακή ή και αναπνευστική ανεπάρκεια. Αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Νέα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέος που δοκιμάζονται είναι το 9-cis-ρετινοϊκό οξύ, όπου φαίνεται να δημιουργεί καλύτερη σύνδεση με τον υποδοχέα RARa, αλλά μελετάται και η ανοσοθεραπεία με CD4 λεμφοκύτταρα.

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις όπου στις καρυοτυπικές μελέτες δεν εμφανίζεται η συνήθης διαταραχή αλλά σύνθετες μεταθέσεις σε στα χρωμοσώματα 15 και 17 ή και περιπτώσεις χωρίς διαταραχές των χρωμοσωμάτων αυτών αλλά με υπομικροσκοπική εισαγωγή του RARa στο γονίδιο PML.

Οι ποικίλες μορφές που εμφανίζονται περιλαμβάνουν τις μεταθέσεις t(11;17) (q23;q21), t(5;17)(q32;q12) και t(11;17)(q13;q21).

Στην αντιμετάθεση t(11;17)(q23;q21) PLZF/RARa εμφανίζονται κύτταρα με κανονικό πυρήνα, αρκετά κοκκία με απουσία ραβδίων Auer και αυξημένο αριθμό πολυμορφοπύρηνων ψευδο-Pelger-Huet. Στην αντιμετάθεση t(5;17)(q32;q12) εμφανίζονται κυρίως υπερκοκκιώδη και λίγα υποκοκκιώδη προμυελοκύτταρα και δεν υπάρχουν ραβδία Auer (*Foa et al., 1997; Karp, 2007; Μελέτης, 2003*).

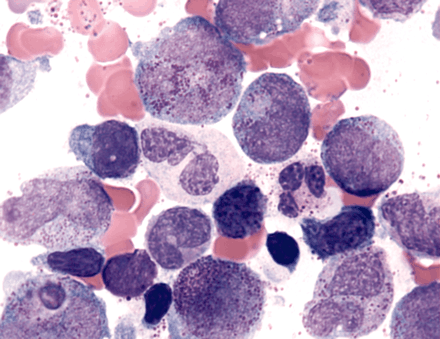
Α7.3. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με inv(16)(p13q22) ή t(16;16)(p13;q22)

Συχνά εμφανίζεται μονοκυτταρική και κοκκιοκυτταρική διαφοροποίηση και χαρακτηριστική παθολογική ηωσινοφιλική σειρά στο μυελό των οστών. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και κυρίως σε νέους αρρώστους με τη χαρακτηριστική ανωμαλία παρούσα στο 10% των ΟΜΛ. Πιθανά να εμφανιστεί ως κοκκιοκυτταρικό σάρκωμα στη διάγνωση ή την υποτροπή. Η αναστροφή inv(16)(p13q22) και η αντιμετάθεση t(16;16)(p13;q22) έχουν ως αποτέλεσμα τη συνένωση του γονιδίου CBFβ στο 16q22 με την MYH11 στο 16p13. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις Cytosine-Arabinoside στη φάση εδραίωσης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους ύφεσης.

Η μορφολογία του περιφερικού αίματος είναι όπως στην Μ4, με συνήθως φυσιολογικό αριθμό ηωσινόφιλων ή και ηωσινοφιλία.

Εκτός των μορφολογικών ευρημάτων της οξείας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας, ο μυελός των οστών περιέχει άλλοτε διαφορετικό αριθμό ηωσινόφιλων με αναστολή ωρίμανσης (εικόνα 27).

Ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός με τα άωρα κύτταρα να εμφανίζουν άφθονα μεγάλα ηωσινόφιλα κοκκία, ερυθροκύανα που καλύπτουν το κύτταρο. Τα ηωσινόφιλα συχνά εμφανίζουν υπολόβωση. Επικρατούν κύτταρα της μονοκυτταρικής σειράς με μικρή αναλογία κυττάρων της κοκκιώδους σειράς και ηωσινόφιλων, ενώ μερικές φορές επικρατούν κύτταρα της κοκκιώδους σειράς χωρίς ηωσινοφιλία. Τα βλαστικά κύτταρα που εμφανίζονται περιέχουν ραβδία Auer.



Εικόνα 27: Επίχρισμα μυελού των οστών, μεγέθυνση 1000x. Χρώση May-Giemsa. Βλάστες με ηωσινοφιλικά κοκκία (Ανατύπωση από Andersson, 2010).

Τουλάχιστον 3% των βλαστών είναι θετικοί στη χρώση μυελοϋπεροξειδάσης, ενώ τα προμονοκύτταρα και οι μονοβλάστες είναι ασθενώς θετικοί στη μη ειδική εστεράση. Η ειδική εστεράση (napthol ASD chloroacetate asterase) είναι ασθενώς θετική στα παθολογικά ηωσινόφιλα. Ανοσοφαινοτυπικά οι βλάστες εκτός από τα αντιγόνα της κοκκιώδους σειράς CD13 και CD33, εμφανίζουν δείκτες της μονοκυτταρικής διαφοροποίησης όπως CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36 και CD64, ενώ συχνά συνεκφράζονται το CD2 με δείκτες κοκκιώδους σειράς (*Lichtman et al., 2003; Young et al., 2006; Μελέτης, 2003*).

Α7.4. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με Ανωμαλίες 11q23

Συνήθως εκδηλώνεται από ευρήματα μονοκυτταρικής λευχαιμίας, αποτελεί περίπου το 5% των οξείων μυελογενών λευχαιμιών και εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι συχνότερη στα παιδιά. Πιθανά να παρουσιάζεται με εκδηλώσεις διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και συχνά εμφανίζεται με εξωμυελικά σαρκώματα ή και διήθηση των ιστών, κυρίως του δέρματος και των ούλων.

Στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα επικρατούν προμονοκύτταρα και μονοβλάστες που είναι μεγάλα κύτταρα με στρογγυλό πυρήνα, λεπτή κατανομή χρωματίνης και ένα ή περισσότερα εμφανή πυρήνια. Έχουν άφθονο, μέτριο ή έντονα βασεόφιλο πρωτόπλασμα με σχηματισμό ψευδοποδίων και κενοτόπια. Οι μονοβλάστες και τα προμονοκύτταρα δίνουν θετική την αντίδραση της μη ειδικής εστεράσης, ενώ οι μονοβλάστες είναι αρνητικοί στην υπεροξειδάση.

Ανοσοφαινοτυπικά οι περιπτώσεις με μονοβλαστική μορφολογία είναι αρνητικές για το αντιγόνο CD34 και θετικές για τα CD4, CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD64 και τη λυσοζύμη. Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίζουν ενδιάμεση επιβίωση (*Armitage, 2003; Sanz et al., 2006; Milligan et al., 2006*).

Α8: Σπάνιες Μορφές Οξείας Λευχαιμίας

Οι σπάνιες μορφές οξείας λευχαιμίας που δεν περιλαμβάνονται στην ταξινόμηση κατά FAB είναι οι εξής:

* Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
* Οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία
* Οξεία λευχαιμία από σιτευτικά κύτταρα (μαστοκυτταρική)
* Οξεία κοκκιώδης ΟΛΛ (από Τ και ΝΚ κύτταρα)
* ALL-HMV (Hand Mirror Variant)
* Οξεία λευχαιμία απροσδιορίστου σειράς
* Οξεία μη πρωτοπαθής λευχαιμία (δευτερογενής)

Η οξεία λευχαιμία απροσδιορίστου σειράς περιλαμβάνει την αδιαφοροποίητη ή λευχαιμία από προγονικά μητρικά κύτταρα ή βλαστική λευχαιμία, την μικτή λευχαιμία (διπλοκυτταρική ή διφαινοτυπική) και τη λευχαιμία από ΝΚ κύτταρα (NK-LGL), αντιστοίχως η οξεία μη πρωτοπαθής λευχαιμία (δευτερογενής) μπορεί εμφανίζεται μετά από χημειοθεραπεία, ως φυσική εξέλιξη άλλης βασικής αιματολογικής νόσου ή ως αποτέλεσμα απλαστικής αναιμίας ή ιδιοπαθούς μυελοσκλήρυνσης (*Andersson, 2010; Heesch et al., 2010*).

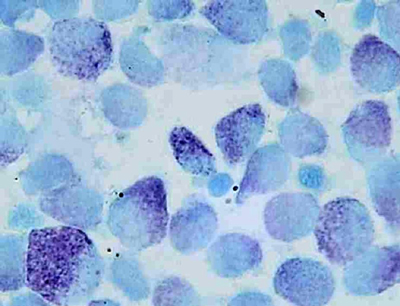
Ακόμη στην ταξινόμηση κατά FAB δεν περιλαμβάνονται το χλωρώμα και η οξεία συγγενής λευχαιμία η οποία εμφανίζεται μέσα στο πρώτο εξάμηνο μετά τη γέννηση και χαρακτηρίζεται από έντονη διήθηση εξωμυελικών ιστών όπως το δέρμα.

Α8.1. Οξεία Βασεοφιλική Λευχαιμία

Η οξεία βασεοφιλική λευχαιμία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1906 ως λευχαιμία με βασεοφιλική διαφοροποίηση. Οι περισσότερες περιπτώσεις αποτελούν εξέλιξη της χρόνιας φάσης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και de novo λόγω απουσίας του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια από τα κύτταρα. Τα κύτταρα για να διακριθούν από τα ουδετερόφιλα προμυελοκύτταρα και μυελοκύτταρα, βάφονται με μπλε της τολουιδίνης και τα κοκκία είναι πολύ εντυπωσιακά (Εικόνα 28) (*Elorza et al., 2010; Wilson et al., 2010*).

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χρειάζεται για την αναγνώριση των βασεόφιλων κοκκίων. Μπορεί να γίνει σύγχυση της βασεοφιλικής λευχαιμίας με την προμυελοκυτταρική λευχαιμίας (ΟΜΛ-Μ3) αν θεωρηθεί από λάθος ότι άωρα βασεόφιλα μυελοκύτταρα είναι προμυελοκύτταρα (εικόνα 29).

Ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, η ενδαγγειακή πήξη και οι αιμορραγίες είναι ασυνήθιστα χαρακτηριστικά στους ασθενείς με βασεοφιλική λευχαιμία, ενώ είναι πολύ συχνά σε ασθενείς με προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Αποτελεί σπάνια τύπο λευχαιμία που δεν έχει πλήρως μελετηθεί και χαρακτηρίζεται από βασεοφιλία, δηλαδή αύξηση του αριθμού των βασεόφιλων βλαστών και βασεόφιλων κυττάρων στα επιχρίσματα αίματος και μυελού των οστών. Συχνά, πριν εμφανιστεί έχει προηγηθεί κάποιο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία). Οι βασεόφιλοι βλάστες είναι αρνητικές για MPO και SBB. Ανοσοφαινοτυπικά υπάρχουν μυελογενείς δείκτες όπως CD9 ή CD25 που εκφράζονται έντονα (*Anderson, 2010; Silva et al., 2010; Gorello et al., 2010*).



Εικόνα 28: Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία. Χρώση μπλε της τολουιδίνης σε επίχρισμα μυελού των οστών μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Gong, 2005).

Έχουν περιγραφεί λίγες περιπτώσεις οξείας βασεοφιλικής λευχαιμίας στις οποίες ο αριθμός των βασεόφιλων κυττάρων βρίσκεται μεταξύ ποσοστού 40-80%. Η διαδρομή της νόσου προσομοιάζει με την χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σπανιότερα με την οξεία λευχαιμία. Ο Quattrin και οι συνεργάτες του το 1959 παρατήρησαν 40 περιπτώσεις. Ο Dameshek και ο Gunz περιέγραψαν μια τέτοια ασυνήθη περίπτωση που παρουσίαζε πυρετό, αδυναμία, φυσιολογικού αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και 30% βασεόφιλα κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Ο μυελός παρουσιάζει αφθονία βασεόφιλων κοκκιοκυττάρων. Μετά από 8 μήνες εμφανίζεται μυελοβλαστική κρίση με θρομβοπενία και 23.000/μl λευκά αιμοσφαίρια, από τα οποία το 47% ήταν μυελοβλάστες.

Εικόνα 29: Επίχρισμα μυελού των οστών στο οποίο φαίνονται τα υπεράριθμα βασεόφιλα προμυελοκύτταρα και μυελοκύτταρα, σε αντίθεση με τους μυελοβλάστες, μεγέθυνση 1000x. Χρώση May-Gunwald Giemsa (Ανατύπωση από Gong, 2005).

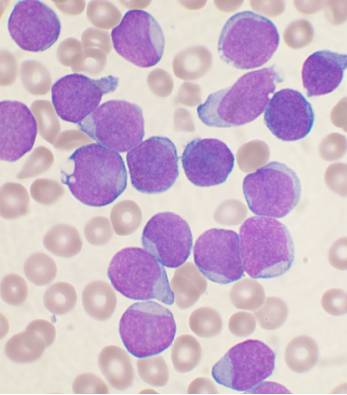
Α8.2. Οξεία Ηωσινοφιλική Λευχαιμία

Η οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία περιγράφηκε πρώτη φορά το 1912 και προκύπτει de novo ως ΟΜΛ με 50-80% ηωσινόφιλα στο αίμα και στον μυελό των οστών. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι η προοδευτική και επίμονη ηωσινοφιλία, με άωρες μορφές σε ποσοστό άνω του 5% και ηωσινόφιλα σε ποσοστό άνω του 50% στο περιφερικό αίμα και το μυελό των οστών, που ακολουθείται από την ηωσινοφιλική διήθηση οργάνων όπως, του ήπατος, του σπλήνα και των λεμφαδένων προκαλώντας την διόγκωση αυτών.

Η πορεία της νόσου και η κλινική εικόνα των περισσοτέρων περιπτώσεων είναι παρόμοια με την χρόνια μυελογενή λευχαιμία εκτός από την εμφάνιση ηωσινοφιλίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου προέρχονται από την παρατηρούμενη αναιμία και θρομβοπενία. Οι ασθενείς αναπτύσσουν βρογχοσπαστικά σημάδια και καρδιακή ανεπάρκεια από την ενδομυοκαρδιακή ίνωση. Ορισμένοι ασθενείς είναι ευαίσθητοι στο Vincristine και την Hydroxyurea. Γενικά, η ηωσινοφιλική σειρά δεν προσβάλλεται συχνά από οξεία λευχαιμία, εκτός από την Μ4Εο και κάποιες περιπτώσεις της Μ2. Η ηωσινοφιλία στο αίμα αλλά όχι στο μυελό έχει συνδεθεί με την οξεία μυελονομοκυτταρική λευχαιμία, με την αναστροφή inv(16) και άλλες ανωμαλίες του χρωμοσώματος 16. Η διάγνωση της οξείας ηωσινοφιλικής λευχαιμίας πρέπει να γίνει από παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται από ηωσινοφιλία, όπως είναι η νόσος Hodgkin και οι αντιδραστικές ηωσινοφιλικές καταστάσεις.

Σε μερικές περιπτώσεις παρουσιάστηκε το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, στοιχείο το οποίο συνηγορεί στην άποψη ότι η οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία είναι ποικιλία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις η νόσος εμφανίζεται οξεία και παίρνει τον τύπο οξείας λευχαιμίας.

Α8.3. Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία-HMV (Hand Mirror Variant)



Εικόνα 30: Κύτταρο Hand mirror με χαρακτηριστική «ουρά». Παρόλο που αυτός ο τύπος μορφολογικά σχετίζεται με τη λεμφική σειρά, η εικόνα είναι από επίχρισμα περιφερικού αίματος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Χρώση May-Gunwald Giemsa. Μεγέθυνση 1000x (Ανατύπωση από Gibson, 2008).

Α8.4. Οξεία Μαστοκυτταρική Λευχαιμία

Εικόνα 31: Οξεία μαστοκυτταρική λευχαιμία. Μαστοκύτταρο σε επίχρισμα περιφερικού αίματος. Μεγέθυνση 1000x. Χρώση May-Gunwald Giemsa (Ανατύπωση από Sabeeh, 2003).

Η μαστοκυτταρική λευχαιμία είναι μια πολύ σπάνια εκδήλωση της συστηματικής μαστοκυτταρικής νόσου. Στα επιχρίσματα περιφερικού αίματος υπάρχουν εμφανή μαστοκύτταρα (εικόνα 31).

Α8.5. Οξείες Λευχαιμίες Απροσδιόριστης Σειράς

Α8.5.1. Οξεία Αδιαφοροποίητη Λευχαιμία

Στην οξεία αδιαφοροποίητη λευχαιμία (acute undifferentiated leukemia, AUL) ή λευχαιμία από προγονικά μητρικά κύτταρα (stem cell leukemia), τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι τελείως άωρα (βλάστες), δηλαδή δεν παρουσιάζουν διαφοροποίηση προς τη μυελική ή λεμφική σειρά. Η νόσος χαρακτηρίζεται ανοσολογικά από έλλειψη των αντιγόνων CD2, CD3, CD10, CD13, CD14, CD19, CD33, CD61 και από την ανθεκτικότητά της στη θεραπεία (*Handin, 2003; Karp, 2007; Beck, 2009*).

Α8.5.2. Οξεία Μικτή Λευχαιμία

Η οξεία μικτή λευχαιμία (acute mixed lineage leukemia, AMLL) οφείλει την ονομασία της στην παρουσία διπλού λευχαιμικού κυτταρικού πληθυσμού (μυελοειδούς και λεμφοειδούς) από διαφορετικές κυτταρικές σειρές ή στην έκφραση διπλών δεικτών (μυελοειδών και λεμφοειδών) στην ίδια κυτταρική σειρά. Στην πρώτη περίπτωση, η νόσος εκδηλώνεται ως διπλοκυτταρική λευχαιμία και είναι γνωστή ως δικλωνική, ενώ στη δεύτερη περίπτωση εκδηλώνεται ως διφαινοτυπική, αφού τα κύτταρα του ενιαίου νεοπλασματικού κυτταρικού πληθυσμού εκφράζουν δείκτες δύο διαφορετικών κυτταρικών σειρών (*Handin, 2003; Karp, 2007; Beck, 2009*).

Α8.5.3. Οξεία Λευχαιμία από ΝΚ-Κύτταρα

Η λευχαιμία από φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα έχει περιγραφεί πρόσφατα και κατατάσσεται στις κλωνικές διαταραχές από μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα (NK-LGL, Large granular lymphocytes). Τα κύτταρα εμφανίζουν τον ανοσοφαινότυπο των ΝΚ-κυττάρων, είναι δηλαδή CD3(-) και CD16(+) (*Handin et al., 2003*).

Α8.6. Οξεία μη Πρωτοπαθής Λευχαιμία

Δευτερογενής λευχαιμία καλείται η οξεία λευχαιμία που δεν είναι πρωτοπαθής (de novo) και παρατηρείται σε άτομα με νεοπλάσματα των γεννητικών αδένων, του πνεύμονα, καθώς και με άλλα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα, όπως λεμφώματα, πολλαπλό μυέλωμα και αληθή πολυκυτταραιμία, στους οποίους χορηγήθηκαν χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή υποβλήθηκαν σε θεραπευτική ακτινοβολία, ως απώτερη επιπλοκή αυτών. Τα φάρμακα που ενοχοποιούνται για την πρόκληση της λευχαιμίας είναι οι αλκυλιούντες παράγοντες (Cyclophosphamide, Busulfan) και οι Επιποδοφυλλοτοξίνες (Teniposide, Etoposide).

Επίσης, παρουσιάζεται ως εξέλιξη βασικής αιματολογικής διαταραχής, όπως συμβαίνει στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και στη βλαστική κρίση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Τέλος, στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται και η δευτερογενής λευχαιμία που εμφανίζεται σε άτομα με συγγενές σύνδρομο Fanconi. Η πρόγνωση της δευτερογενούς λευχαιμίας είναι κακή (*Armitage, 2003; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006; Karp, 2007*).

A9: Έρευνες Άλλων Χωρών

Α9.1. Περιστατικά Οξείας Μυελογενούς και Λεμφογενούς Λευχαιμίας Ανάλογα με την Εθνικότητα.

Ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας για την καυκάσια φυλή στα έτη 2000 έως 2009 είναι 7,4 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ οι υπόλοιπες φυλές κυμαίνονται από 5,9 έως 6,2 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα (πίνακας 13). Η φυλή που παρουσιάζει τον μικρότερο επιπολασμό είναι οι ινδιάνοι της Αμερικής με 2,6 περιστατικά για κάθε 100/000 γυναίκες (*Altekruse, 2010; Kosary, 2010; Krapcho, 2010*).

Πίνακας 13: Παρουσίαση αριθμού περιστατικών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ανά 100.000 ανδρών και γυναικών κατά τα έτη 2000-2009 ανάλογα με τη φυλή στην οποία ανήκουν (Ανατύπωση από Altekruse, 2010; Kosary, 2010; Krapcho, 2010).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φυλή/Εθνικότητα** | **Άνδρες** | **Γυναίκες** |
| Καυκάσιοι | 4,4 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 3,0 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Αφρικανοί | 3,5 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 2,7 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Ασιάτες | 3,5 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 2,6 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Ινδιάνοι της Αμερικής/Κάτοικοι της Αλάσκα |  | 2,6 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Ισπανόφωνοι | 3,3 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 2,6 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |

Αντίστοιχα, ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας για την καυκάσια φυλή, κατά τα έτη 2000-2009, είναι 3,5 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ ακολουθούν οι υπόλοιπες φυλές με 1,9-2,9 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα.

Η φυλή που παρουσιάζει το μεγαλύτερο επιπολασμό είναι η ισπανόφωνη με 5,5 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ η φυλή με το μικρότερο επιπολασμό είναι ινδιάνικη με 1,3 περιστατικά για κάθε 100.000 άνδρες (πίνακας 14).

Παρατηρούμε ότι αντίθετα με την οξεία μυελογενή λευχαιμία, που το μεγαλύτερο επιπολασμό κατέχει η φυλή των καυκάσιων, η οξεία λεμφογενής λευχαιμία παρουσιάζει μεγαλύτερο επιπολασμό στην ισπανόφωνη φυλή (*Neyman et al., 2010*).

Πίνακας 14: Παρουσίαση αριθμού περιστατικών οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας ανά 100.000 ανδρών και γυναικών κατά τα έτη 2000-2009 ανάλογα με τη φυλή στην οποία ανήκουν (Ανατύπωση από Altekruse, 2010; Kosary, 2010; Krapcho, 2010).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φυλή/Εθνικότητα** | **Άνδρες** | **Γυναίκες** |
| Καυκάσιοι | 2,0 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 1,5 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Αφρικανοί | 1,1 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 0,8 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Ασιάτες | 1,6 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 1,3 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |
| Ινδιάνοι της Αμερικής/Κάτοικοι της Αλάσκα | 1,3 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες |  |
| Ισπανόφωνοι | 2,4 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες | 2,1 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες |

Α9.2. Κατανομή Παγκόσμιων Περιστατικών Οξείας Μυελογενούς και Λεμφογενούς Λευχαιμίας κατά Ηλικιακές Ομάδες.

Κατά τα έτη 2000 έως 2009 η μέση ηλικία διάγνωση των περιστατικών της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας παγκοσμίως ήταν τα 67 έτη. Το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορούσε άτομα ηλικίας 75 έως 85 ετών με επιπολασμό 24,5%.

Γράφημα 1: Κατανομή των παγκόσμιων περιστατικών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ανά ηλικιακές ομάδες για τα έτη 2000-2009 (Ανατύπωση από Neyman et al., 2010; Waldron et al., 2010).

Αμέσως επόμενες είναι: οι ηλικίες από 65 έως 75 ετών με επιπολασμό 19,9%, οι ηλικίες από 55 έως 64 ετών με ποσοστό 15,1%, οι ηλικίες από 45 έως 54 ετών με ποσοστό 11,3%, οι ηλικίες άνω των 80 ετών με ποσοστό 9,9%, οι ηλικίες από 35 έως 45 ετών με ποσοστό 6,7%, οι ηλικίες από 20 έως 34 ετών με ποσοστό 6,5%, ενώ οι ηλικίες με το μικρότερο επιπολασμό είναι αυτές κάτω των 20 ετών με ποσοστό 6,1% (γράφημα 1) (*Neyman et al., 2010; Waldron et al., 2010)*

Αντίστοιχα κατά τα έτη 2000-2009 η μέση ηλικία διάγνωσης των περιστατικών της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας παγκοσμίως ήταν η ηλικία των 13 ετών. Το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορούσε ηλικίες κάτω των 20 ετών με επιπολασμό 60,7%.

Αμέσως επόμενες είναι: οι ηλικίες από 20 έως 34 ετών με ποσοστό 10,3%, οι ηλικίες από 45 έως 54 ετών με ποσοστό 6,5%, οι ηλικίες από 35 έως 44 ετών με ποσοστό 6,2%, οι ηλικίες από 55 έως 64 ετών με ποσοστό 5,8%, οι ηλικίες από 65 έως 74 ετών με ποσοστό 3,8%, ενώ τον μικρότερο επιπολασμό σημειώνουν οι ηλικίες άνω των 85 ετών με ποσοστό 1,6% (γράφημα 2).

Γράφημα 2: Κατανομή των παγκόσμιων περιστατικών οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας ανά ηλικιακές ομάδες για τα έτη 2000-2009 (Ανατύπωση από Neyman et al., 2010; Waldron et al., 2010).

Παρατηρούμε ότι ενώ τα περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αφορούν οι ηλικίες από 75 έως 84 ετών, τα περισσότερα περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αφορούν άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών. Αντίστοιχα στην οξεία μυελογενή λευχαιμία η ηλικίες με τα λιγότερα περιστατικά είναι οι ηλικίες κάτω των 20 ετών, ενώ για την οξεία λεμφογενή λευχαιμία είναι οι ηλικίες άνω των 85 ετών (*Neyman et al., 2010; Waldron et al., 2010*).

Α9.3. Κατανομή Παγκόσμιων Περιστατικών που είχαν Μοιραία Κατάληξη Ανάλογα με τη Χώρα με το Μεγαλύτερο Επιπολασμό

Σύμφωνα με έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organisation, WHO) που έγινε το 2004, οι θάνατοι που έχουν καταγραφεί παγκοσμίως για το 2004, αφορούν 58 χώρες και είναι 14.845.

Οι 10 χώρες με τους περισσότερους θανάτους για το έτος 2004 σε φθίνουσα σειρά είναι οι:

* Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
* Γερμανία
* Βραζιλία
* Ισπανία
* Νότιος Κορέα
* Ιαπωνία
* Μεξικό
* Καναδάς
* Αργεντινή
* Ταϊλάνδη

Η χώρα με τους περισσότερους θανάτους είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με επιπολασμό 35%.

Γράφημα 3: Απεικόνιση των 10 χωρών με το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας οξείας λευχαιμίας κατά το έτος 2004.

Οι αμέσως επόμενες χώρες με ποσοστό 7% του συνόλου των θανάτων, είναι η Γερμανία με 1.033 θανάτους και η Βραζιλία με 990 θανάτους.

Ακολουθούν η Ισπανία, η Νότιος Κορέα και η Ιαπωνία με ποσοστό 5% και τέλος το Μεξικό, ο Καναδάς, η Αργεντινή και η Ταϊλάνδη με ποσοστό 4%. Οι υπόλοιπες 48 χώρες καταλαμβάνουν ποσοστό 22%, ενώ η κάθε μια χώρα ξεχωριστά καταλαμβάνει ποσοστό μικρότερο του 1% (γράφημα 3).

Εφόσον γίνει ανάλυση των αριθμητικών δεδομένων που αφορούν τους θανάτους από οξεία λευχαιμία σε κάθε χώρα ανάλογα με τον πληθυσμό αυτής, θα διεξάγουμε διαφορετικά συμπεράσματα.

Οι 10 χώρες με τους περισσότερους θανάτους ανάλογα με τον πληθυσμό τους είναι οι:

* Λουξεμβούργο
* Ισπανία
* Ελ Σαλβαδόρ
* Ολλανδία
* Πουέρτο Ρίκο
* Καναδάς
* Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
* Ουρουγουάη
* Λετονία
* Νότιος Κορέα

Η χώρα με τους περισσότερος θανάτους σε σχέση με τον πληθυσμό της είναι το Λουξεμβούργο με 26 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους. Αμέσως επόμενη είναι η Ισπανία με 21 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους. Ακολουθούν το Ελ Σαλβαδόρ, η Ολλανδία και το Πουέρτο Ρίκο με αντίστοιχα 18 θανάτους ανά ένα εκατομμύριο κατοίκους. Τέλος βρίσκονται ο Καναδάς, οι ΗΠΑ, η Ουρουγουάη και η Λετονία με αντίστοιχα 17 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους και η Νότιος Κορέα με 14.

Παγκοσμίως η χώρα με τους λιγότερους θανάτους σε σχέση με τον πληθυσμό της είναι το Ηνωμένο Βασίλειο με λιγότερο από 0,1 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκων.

Σε παγκόσμιο επίπεδο τα ποσοστά θνητότητας κατανέμονται σε πέντε ηπείρους. Η ήπειρος με το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας για το έτος 2004 είναι η Αμερική (Βόρειος και Νότιος) η οποία καταλαμβάνει το 63% του συνόλου (γράφημα 4). Το ποσοστό αφορά μέτρηση σε 19 συνολικά χώρες που βρίσκονται στην Αμερική.

Γράφημα 4: Ποσοστά θνητότητας οξείας λευχαιμίας ανά ήπειρο για το έτος 2004.

Η αμέσως επόμενη ήπειρος είναι η Ευρώπη και καταλαμβάνει ποσοστό 20%. Για τη διεξαγωγή αυτού του ποσοστό έγινε μέτρηση των θανάτων σε 23 Ευρωπαϊκές χώρες. Τέλος, ακολουθεί η Ασία με 13%, η Αφρική με 3% και η Ωκεανία με 1%.

Α9.4. Περιστατικά Οξειών Λευχαιμιών σε Ευρωπαϊκές Χώρες

Οι χώρες που εμφανίζουν τα περισσότερα περιστατικά οξείας μυελογενούς και λεμφογενούς λευχαιμίας το 2010 είναι η Γερμανία, η Ρωσία, η Γαλλία, η Ιταλία, και το Ηνωμένο Βασίλειο με πάνω από 2.500 περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και πάνω από 800 περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας (Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2010). Ενώ, η χώρα της Ευρώπης με τα περισσότερα καταγεγραμμένα περιστατικά το 2010 είναι η Ρωσία με 6.310 περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και 2.027 περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αντίστοιχα (πίνακας 15).

Πίνακας 15: Περιστατικά οξειών μυελογενών και λεμφογενών λευχαιμιών στις χώρες της Ευρώπης το 2010. (Ανατύπωση από American Cancer Society, 2010).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Χώρα** | **Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία** | **Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία** |
| **Χώρες κεντρικής Ευρώπης** | | |
| Γερμανία | 3.607 | 1.108 |
| Πολωνία | 1.681 | 541 |
| Ουγγαρία | 421 | 143 |
| Αυστρία | 352 | 115 |
| Ελβετία | 316 | 104 |
| Σλοβακία | 206 | 76 |
| Σλοβενία | 84 | 28 |
| Τσεχία | 54 | 17 |
| **Χώρες ανατολικής Ευρώπης** | | |
| Ρωσία | 6.310 | 2.027 |
| Ουκρανία | 2.086 | 671 |
| Λευκορωσία | 451 | 142 |
| Λιθουανία | 158 | 49 |
| Λετονία | 112 | 32 |
| Εσθονία | 61 | 18 |
| **Χώρες νοτιοανατολικής Ευρώπης** | | |
| Ρουμανία | 963 | 307 |
| Σερβία-Μευροβούνιο | 470 | 152 |
| Βουλγαρία | 314 | 103 |
| Κροατία | 200 | 60 |
| Αλβανία | 155 | 47 |
| Σκόπια | 85 | 26 |
| Βοσνία-Ερζεγοβίνη | 17 | 5 |
| **Χώρες νότιας Ευρώπης** | | |
| Ιταλία | 2.544 | 812 |
| **Χώρες νοτιοδυτικής Ευρώπης** | | |
| Ισπανία | 1.648 | 567 |
| Πορτογαλία | 453 | 146 |
| Αζερμπαϊτζάν | 340 | 108 |
| Γεωργία | 205 | 61 |
| **Χώρες δυτικής Ευρώπης** | | |
| Γαλλία | 2.648 | 852 |
| Ηνωμένο Βασίλειο | 2.641 | 841 |
| Ολλανδία | 718 | 227 |
| Βέλγιο | 450 | 136 |
| Ιρλανδία | 171 | 53 |
| Ουαλία | 127 | 39 |
| Λουξεμβούργο | 20 | 6 |
| Μόναχο | 1 | 0 |
| **Χώρες βόρειας Ευρώπης** | | |
| Σουηδία | 390 | 123 |
| Δανία | 235 | 74 |
| Φιλανδία | 224 | 68 |
| Ισλανδία | 16 | 4 |

Α10: Θεραπεία μέσω Ζώων

(Pet Therapy ή Animal Assisted Therapy)

Για πρώτη φορά σε ελληνικό νοσοκομείο εφαρμόζεται η μέθοδος θεραπείας με ζώα, ‘’Pet Therapy‘’. Στο πλαίσιο του 11ου Συνεδρίου Κτηνιατρικής που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, ανακοινώθηκαν επιστημονικές έρευνες για τη θεραπευτική συμβολή των ζώων στους ανθρώπους.

Στη χώρα μας μια τέτοια μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Ογκολογικό Τμήμα του γενικού νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού», με πρωταγωνιστή το μόλις ενός έτους άσπρο κουνέλι, τον κύριο Χνούδο, που επισκέπτεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα τους μικρούς ασθενείς με νεοπλασματική ασθένεια.

Ο κ. Χνούδος είναι μέλος του επιστημονικού προγράμματος θεραπευτικής συμβολής των ζώων συντροφιάς, που ξεκίνησε τον Μάιο του 2008, υπό την εποπτεία της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και ολοκληρώθηκε το τέλος του 2010.

Τα παιδιά, που πάσχουν από οποιαδήποτε μορφής νεοπλασία, νοσηλεύονται για μεγάλες χρονικές περιόδους και υποβάλλονται σε εξετάσεις και θεραπευτικές αγωγές, με συνέπεια την οδυνηρή και απότομη ανατροπή του τρόπου ζωής τους. Σε αυτό το σημείο, παρεμβαίνει ο κ. Χνούδος, αλλάζοντας τους κανόνες του ψυχρού νοσοκομείου.

Τα παιδιά αντιλαμβάνονται το κουνέλι ως ένα παλιό φίλο τους, κάτι γνώριμο και οικείο, που έρχεται από τη ζωή τους όπως αυτή ήταν πριν αρρωστήσουν. Τον χαϊδεύουν, τον ταΐζουν, εμπνέονται από την παρουσία του και του χαρίζουν ζωγραφιές.

«Η επιλογή του κουνελιού, ως ζώου παρέμβασης» αναφέρει η κα Λουκάκη, κτηνίατρος και ψυχή του προγράμματος «έγινε με τα εξής κριτήρια: Είναι ζώο οικείο στην πλειονότητα των παιδιών, επιτρέπει την απτική παράλληλα με την οπτική επαφή, είναι ήρεμο, με αποτέλεσμα να μη δημιουργεί πρόβλημα με φωνές στον χώρο παρέμβασης, μικρό σε μέγεθος, ώστε να μεταφέρεται εύκολα και να ζει σε ελεγχόμενες συνθήκες υγιεινής».

 Στόχος της επίσκεψης του κ. Χνούδου είναι να απομακρύνει το στρες από τα παιδιά και σύμφωνα με τα αποτελέσματα του προγράμματος το καταφέρνει και με το παραπάνω.

Οι μικροί ασθενείς ξεχνούν για λίγο τον πόνο, τις εξετάσεις, την ταλαιπωρία και ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία.

Το κουνέλι επισκέπτεται τους μικρούς του φίλους σε τακτά χρονικά διαστήματα και παραμένει σε ειδικό χώρο για δύο ώρες. Διαμένει σε συνθήκες απόλυτα ελεγχόμενες και διατρέφεται σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα. Μεταφέρεται σε ειδικό κλουβί, το οποίο υφίσταται απολύμανση πριν και κατά την τοποθέτησή του στο νοσοκομείο.

Σύμφωνα με στοιχεία που παρουσιάστηκαν στο 7ο σεμινάριο με θέμα «ψυχοκοινωνική στήριξη του παιδιού με καρκίνο και της οικογένειάς του», τα παιδιά χρησιμοποιούν το ζώο για να εκφράσουν φόβους, να παρηγορηθούν, να αισθανθούν άνετα, να παίξουν, να απασχοληθούν δημιουργικά και να έρθουν σε επαφή με το φυσικό περιβάλλον. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης του ζώου, του χαρίζουν τις ζωγραφιές τους, του τραγουδούν και συμμετέχουν σε ομαδικό παιχνίδι, φτιάχνοντας ιστορία με κεντρικό πρωταγωνιστή τον κ. Χνούδο. Οι ζωγραφιές έχουν ξεπεράσει τις 100. Σε κάθε επίσκεψη, χαρίζονται στο κουνέλι κατά μέσο όρο 4-6 ζωγραφιές. Τα παιδιά αναζητούν το ζώο και συμμετέχουν στα δρώμενα, που σχετίζονται με αυτό. Επιδιώκουν να βρίσκονται κοντά του ύστερα από επώδυνες εξετάσεις και επίσης έχει καταγραφεί ότι παιδιά που εισάγονται για παρατεταμένη νοσηλεία εκ νέου στο νοσοκομείο, ζητούν να τα επισκεφτεί το κουνέλι στον θάλαμο όπου νοσηλεύονται. Μερικά από τα παιδιά διατυπώνουν την επιθυμία να βρίσκεται μαζί τους και κατά τη διάρκεια των εξετάσεων.

 Έχει παρατηρηθεί ότι από την παρουσία του κουνελιού δεν ωφελούνται μόνο τα παιδιά, αλλά και οι γονείς.

Η σύντομη επαφή των παιδιών με τον κ. Χνούδο γίνεται στο Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας του Ογκολογικού Τμήματος. Ωστόσο, σε ειδικές περιπτώσεις εφόσον ζητηθεί από τους γιατρούς ή από τα ίδια τα παιδιά, ο μικρός κούνελος παίζει μαζί τους και στο Τμήμα Μόνιμης Νοσηλείας.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 57 παιδιά, ηλικιών 2 έως 11 ετών, τα οποία συμπλήρωσαν ειδικό ερωτηματολόγιο. Επίσης, συμπληρώθηκαν αντίστοιχα ερωτηματολόγια από 47 γονείς παιδιών, που συμμετείχαν στη μελέτη. Τέλος, 19 μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού του τμήματος (ιατροί, νοσηλευτές ή ψυχολόγοι) συμπλήρωσαν, εθελοντικά και ανώνυμα, ειδικό ερωτηματολόγιο. Από τα μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού, 10 συμπλήρωσαν εθελοντικά και ανώνυμα το ίδιο ερωτηματολόγιο, μετά από την πάροδο έξι μηνών.

Η παρέμβαση στο Ογκολογικό τμήμα επιδιώκει κυρίως να θέσει τις βάσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων θεραπευτικής παρέμβασης με ζώα συντροφιάς στα ελληνικά παιδιατρικά νοσοκομεία, με σκοπό την ψυχολογική υποστήριξη και τη βελτίωση της ποιότητας της νοσηλείας, τόσο των παιδιών που νοσηλεύονται για μεγάλο χρονικό διάστημα όσο και των ενηλίκων συνοδών τους.

Β-ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ερευνητική μελέτη του επιπολασμού των οξειών λευχαιμιών πραγματοποιήθηκε με την παρακάτω διαδικασία.

Τα στοιχεία τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική μελέτη, συγκεντρώθηκαν από την ογκολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού». Το δείγμα ήταν αντιπροσωπευτικό και αφορούσε οξείες λευχαιμίες κυρίως από άτομα ηλικίας κάτω των 15 ετών.

Β1. Συλλογή Στοιχείων

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν αφορούσαν παιδιά ηλικίας 0 έως 14 ετών, τα οποία εμφάνισαν οξεία λευχαιμία και εισήχθησαν στην ογκολογική κλινική από την 1/1/2000 έως τις 31/12/2009. Τα ονοματεπώνυμα των παιδιών δεν αναφέρονται στην έρευνα, διότι σε κάθε παιδί δόθηκε ένας αύξον αριθμός με τον οποίον και έγινε η καταγραφή του ιστορικού του.

Τα περιστατικά χωρίστηκαν στις εξής ηλικιακές ομάδες:

* 0 έως 4 ετών (η ομάδα αυτή αφορούσε το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών)
* 5 έως 9 ετών
* 10 έως 14 ετών

Μετά από την πλήρη μελέτη του ιστορικού 268 παιδιών που πάσχουν από οξεία λευχαιμία και νοσηλεύτηκαν στην ογκολογική μονάδα του νοσοκομείου παίδων «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού» κατά την περίοδο 2000-2009 απομονώθηκαν και αναλύθηκαν τα σημαντικότερα δεδομένα.

Τα δεδομένα αφορούσαν την ηλικία των παιδιών, το φύλο, τον υπότυπο οξείας λευχαιμίας που τους διαγνώστηκε, τον τόπο καταγωγής τους, την περίπτωση που συνυπήρχε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία ή γονιδιακή μεταλλαγή, την εξέταση του μυελογράμματος, τον λευκοκυτταρικό τύπο, τον ανοσοφαινότυπο των λευκοκυττάρων, ποιές ανοσοχημικές χρώσεις βρέθηκαν θετικές και ποιες αρνητικές, όπως και την παρακολούθηση της υπολειμματικής νόσου. Ακόμη, μελετήθηκαν τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα που παρουσίασαν τα παιδιά, όπως επίσης και τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που ακολούθησαν και την αποτελεσματικότητα αυτών. Τέλος, καταγράφτηκαν οι περιπτώσεις που οι γονείς και τα αδέλφια των ασθενών είχαν παρουσιάσει στο παρελθόν κάποια κακοήθη αιματολογική διαταραχή.

Β2. Επεξεργασία Αποτελεσμάτων

Κατά τη συλλογή των δεδομένων σε κάθε περιστατικό δόθηκε ένας αύξον αριθμός. Αφού ολοκληρώθηκε η συλλογή των παραπάνω πληροφοριών ακολούθησε η καταγραφή και η επεξεργασία τους με τη χρήση του προγράμματος στατιστικής επεξεργασίας, Microsoft Excel. Το πρόγραμμα αυτό χρησιμοποιείται για την στατιστική ανάλυση και διαχείριση αριθμητικών δεδομένων σε υπολογιστικά φύλλα εργασίας που αποτελούνται από κελιά, με τη χρήση συναρτήσεων, μαθηματικών τύπων (άθροισμα, μέσος όρος, ποσοστά επί της εκατό) και εξισώσεων. Οι μαθηματικοί τύποι και εξισώσεις εκτελούνται αυτόματα από το πρόγραμμα αλλά μπορεί να δημιουργηθούν και από το χρήστη.

Ακόμη το Excel διαθέτη τη δυνατότητα δημιουργίας συνδυαστικών γραφημάτων (πίτες, στήλες, γραμμές, ράβδοι κ.α.) που μπορεί να απεικονίζουν τη σχέση μεταξύ δυο ή περισσοτέρων δεδομένων κάποιου υπολογιστικού φύλου εργασίας και μπορούν εύκολα να διαθέτουν κάποιο χρώμα ή μορφοποίηση από μια μεγάλη ποικιλία επιλογών.

Μετά τη συλλογή των απαραίτητων δεδομένων, σε μια καρτέλα του προγράμματος Excel δημιουργήθηκαν 10 φύλλα εργασίας τα οποία αντιπροσώπευαν κάθε ένα έτος από το 2000 έως το 2009. Στα φύλλα αυτά έγινε καταγραφή των περιστατικών του αντίστοιχου έτους. Στη συνέχεια σε κάθε φύλλο εργασίας δημιουργήθηκαν στήλες και γραμμές.

Η κάθε γραμμή αντιπροσώπευε κάθε ένα περιστατικό, ενώ η κάθε στήλη αντιπροσώπευε πληροφορίες όπως το φύλο, ανοσοχημικές χρώσεις (PAS και PEROX), η ηλικία, ο τόπος καταγωγής και ο υπότυπος της λευχαιμίας (πίνακας 16).

Πίνακας 16: Παράδειγμα τρόπου καταγραφής των δεδομένων που αφορούν το φύλο, την ηλικία, τον υπότυπο, τον τόπο καταγωγής και κάποιες ανοσοχημικές χρώσεις σε υπολογιστικό φύλλο Excel και όπως φαίνεται έχουν καταγραφεί συνολικά 25 περιστατικά για το έτος 2000.



Στα κελία που αφορούσαν τις χρώσεις PAS, PEROX και ANAE σημειώθηκε το σύμβολο (+) ή (-) εφόσον αυτές ήταν θετικές ή αρνητικές, ενώ, στις στήλες που αφορούσαν την ηλικία και τον τόπο καταγωγής σημειώθηκε αντίστοιχα η ημερομηνία γέννησης και ο τόπος καταγωγής.

Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων προέκυψαν γραφήματα στα οποία παρουσιάζονται τα σημαντικότερα στοιχεία. Επιπλέον δημιουργήθηκαν συνδυαστικά διαγράμματα τα οποία είχαν ως σκοπό τη σύγκριση αποτελεσμάτων ανάμεσα στα έτη της έρευνας.

Σε αυτά τα διαγράμματα παρουσιάζεται το ποσοστό αγοριών/κοριτσιών ανά έτος, το ποσοστό των περιπτώσεων μυελογενούς/λεμφογενούς λευχαιμίας ανά έτος έρευνας, το ποσοστό θνητότητας κάθε έτους καθώς και οι πόλεις στις οποίες παρουσιάζεται η μεγαλύτερη συχνότητα σε περιστατικά.

Η χρήση στατιστικών στοιχείων και διαγραμμάτων έγινε με σκοπό την καλύτερη παρουσίαση του αποτελέσματος της έρευνάς μας και την ευκολότερη κατανόησή τους.

Τα αποτελέσματα της έρευνας μορφοποιήθηκαν και παρατίθενται στο κεφάλαιο Γ.

Γ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ1. Περιστατικά 2000

Το έτος 2000 καταγράφηκαν 25 περιστατικά οξειών λευχαιμιών, εκ των οποίων τα 21 διαγνώστηκαν ως οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα υπόλοιπα 4 ως οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 15: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2000.

Ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι αυτός με τη μεγαλύτερη συχνότητα και κατέχει το 84% του συνόλου των λευχαιμιών που καταγράφηκαν κατά το έτος 2000, ενώ ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αποτελεί το υπόλοιπο 16% όλου του συνόλου (γράφημα 15).

Γράφημα 16: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2000.

Ο επιπολασμός των κοριτσιών αποτελεί το 52% έναντι των αγοριών που είναι 48% (γράφημα 16).

Γράφημα 17: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2000.

Για τη μελέτη της ηλικίας δημιουργήθηκαν τρεις ηλικιακές ομάδες (0-4 ετών, 5-9 ετών, 10-14 ετών). Στην ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών παρατηρούνται τα περισσότερα περιστατικά οξείας λευχαιμίας, σε σχέση με τις άλλες ομάδες, με ποσοστό 52%. Ακολουθεί η ομάδα 5 έως 9 ετών με 28% και η ομάδα 10-14 ετών με 20% (γράφημα 17). Παρατηρείται σταδιακή μείωση των περιστατικών καθώς η ηλικία αυξάνεται.

Γ2. Περιστατικά 2001

Κατά το έτος 2001 έχουν καταγραφεί 26 περιστατικά οξείας λευχαιμίας από τα οποία τα 24 αφορούν οξεία λεμφογενή λευχαιμία ενώ, μόλις τα 2 αφορούν οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 18: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2001.

Υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα δύο είδη οξείας λευχαιμίας, με επικρατέστερη την οξεία λεμφογενή λευχαιμία που καταλαμβάνει το 92% του συνόλου των περιστατικών, ενώ, μόλις το 8% των περιστατικών καταλαμβάνει η οξεία μυελογενής λευχαιμία (γράφημα 18).

Γράφημα 19: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2001.

Τα αγόρια καταλαμβάνουν την πλειοψηφία των περιστατικών με ποσοστό που ξεπερνά το 58%, σε σχέση με τα κορίτσια που καταλαμβάνουν το 42% (γράφημα 19).

Γράφημα 20: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2001.

Κατά την ηλικιακή κατανομή των περιστατικών παρατηρούμε ότι στην ομάδα 0-4 ετών περιλαμβάνονται τα περισσότερα περιστατικά οξείας λευχαιμίας σε σχέση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Η ομάδα αυτή καταλαμβάνει ποσοστό 58%, έναντι της ομάδας 5-9 που καταλαμβάνει ποσοστό 27% και της ομάδας 10-14 ετών που καταλαμβάνει ποσοστό μόλις 15% (γράφημα 20).

Γ3. Περιστατικά 2002

Γράφημα 21: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2002.

Κατά το έτος 2002 έχουν καταγραφεί 34 περιστατικά οξείας λευχαιμίας, από τα οποία τα 31 αφορούν οξεία λεμφογενή λευχαιμία, ενώ μόλις τα 3 αφορούν οξεία μυελογενή λευχαιμία, ποσοστά που αντιστοιχούν σε 91% για την οξεία λεμφογενή λευχαιμία έναντι 9% για την οξεία μυελογενή λευχαιμία (γράφημα 21).

Γράφημα 22: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2002.

Ο επιπολασμός των αγοριών για το 2002 αντιστοιχεί στο 62% του συνόλου των περιστατικών έναντι των κοριτσιών που καταλαμβάνουν το 38% (γράφημα 22).

Γράφημα 23: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2002.

Σε αντίθεση με τα άλλα έτη παρατηρείται σχετικά μικρή αύξηση των περιστατικών τις δεύτερης ηλικιακής ομάδας (5-9 ετών) με ποσοστό 47% έναντι της πρώτης ομάδας η οποία έχει ποσοστό 41%, ενώ η τρίτη μάδα όπως και κατά τα προηγούμενα έτη καταλαμβάνει το μικρότερο ποσοστό του μόλις 12% του συνόλου (γράφημα 23).

Γ4. Περιστατικά 2003

Κατά το έτος 2003 έχουν καταγραφεί 26 περιστατικά οξείας λευχαιμίας, από τα οποία τα 23 αφορούν οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα υπόλοιπα 3 αφορούν την οξείας μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 24: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2003.

Από τη μελέτη της σχέσης οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών, προκύπτει ότι επικρατέστερη είναι η οξεία λεμφογενή λευχαιμία που καταλαμβάνει ποσοστό 88% επί του συνόλου, ενώ η οξεία μυελογενής λευχαιμία αντιστοιχεί στο υπόλοιπο 12% (γράφημα 24).

Γράφημα 25: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2003.

Τα αγόρια όπως και κατά τα προηγούμενα έτη καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών με ποσοστό 69% ενώ, τα κορίτσια μόλις το 31% (γράφημα 25).

Γράφημα 26: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2004.

Η ηλικιακή ομάδα που εμφανίζει τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτή των 0-4 ετών που καταλαμβάνει το 46%. Ακολουθεί η ομάδα 5-9 με 31% και τέλος η ομάδα 10-14 ετών με ποσοστό 23% (γράφημα 26).

Γ5. Περιστατικά 2004

Κατά το έτος 2004 έχουν καταγραφεί 17 περιστατικά από τα οποία τα 15 αφορούν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα υπόλοιπα 2 την οξεία μυελογενή λευχαιμίας.

Γράφημα 27: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2004.

Παρατηρείται η μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα δύο είδη οξείας λευχαιμίας, με επικρατέστερη την οξεία λεμφογενή λευχαιμία που καταλαμβάνει το 88% του συνόλου των περιστατικών, ενώ, η οξεία μυελογενής λευχαιμία καταλαμβάνει το υπόλοιπο 12% (γράφημα 27).

Από τις δύο περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας η μια ήταν οξεία μυελο-μονοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ5) και η δεύτερη ήταν οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ3).

Γράφημα 28: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2004.

Τα αγόρια όπως και τα προηγούμενα έτη καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του συνόλου των περιστατικών με ποσοστό 59%, έναντι των κοριτσιών που έχουν ποσοστό 41% (γράφημα 28).

Γράφημα 29: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2004.

Το μεγαλύτερο ποσοστό κατέχει η ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών εφόσον συγκεντρώνει τα περισσότερα περιστατικά οξείας λευχαιμίας σε σχέση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Η ομάδα αυτή καταλαμβάνει ποσοστό 53%, έναντι της ομάδας 5-9 ετών που καταλαμβάνει ποσοστό 41% και της ομάδας 10-14 ετών που καταλαμβάνει ποσοστό μόλις 6% (γράφημα 29).

Γ6. Περιστατικά 2005

Το έτος 2005 καταγράφηκαν 31 περιστατικά οξείας λευχαιμίας, από τα οποία τα 28 αφορούν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα υπόλοιπα 3 αφορούν την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 30: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2005.

Μελετώντας τη σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών προκύπτει ότι ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος των συνόλου με ποσοστό 90%, έναντι της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας που καταλαμβάνει ποσοστό 10% (γράφημα 30).

Γράφημα 31: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2005.

Τα αγόρια αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό με 55%, ενώ τα κορίτσια κατέχουν το υπόλοιπο 45% (γράφημα 31).

Γράφημα 32: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2005.

Κατά την κατανομή των περιστατικών κατά ηλικία προκύπτει ότι η ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό με 68%, ακολουθεί η ομάδα 5-9 ετών με 19% και η ομάδα 10-14 ετών με 13% (γράφημα 32). Είναι η πρώτη φορά που η ομάδα 0-4 ετών ξεπερνάει το 65%.

Γ7. Περιστατικά 2006

Κατά το έτος 2006 καταγράφηκαν 28 περιστατικά οξείας λευχαιμίας , ενώ για πρώτη φορά εμφανίστηκε ένα περιστατικό χρόνιας λευχαιμίας. Από τα 28 περιστατικά οξείας λευχαιμίας τα 2 αφορούν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα 5 την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 33: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2006.

Ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αποτελεί το 78% του συνόλου των λευχαιμιών του έτους 2006, ενώ ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατέχει το 18% και η χρόνια λευχαιμία το 4% (γράφημα 33).

Γράφημα 34: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2006.

Τα αγόρια κατέχουν το 64% του συνόλου, ενώ τα κορίτσια το 36% (γράφημα 34).

Αφού τα περιστατικά κατανεμήθηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες (0-4, 5-9, 10-14), μελετήθηκε η σχέση των ποσοστών τους. Προκύπτει ότι η ηλικιακή ομάδα 0 έως 4 ετών κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό με 56%. Ακολουθεί η ομάδα 5 έως 9 ετών με 26% και τέλος η ομάδα 10 έως 14 ετών με 18% (γράφημα 35).

Γράφημα 35: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2006.

Τα πέντε περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αφορούσαν αντίστοιχα την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ3), την οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ7), την οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ4) και δύο την οξεία μονοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛ-Μ5). Το περιστατικό της χρόνιας λευχαιμίας αφορούσε την χρόνια νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.

Γ8. Περιστατικά 2007

Κατά την καταγραφή των περιστατικών οξείας λευχαιμίας του έτους 2007 προκύπτουν 28 περιστατικά από τα οποία τα 24 αφορούν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία, ενώ τα 4 την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 36: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2007.

Παρατηρείται ότι ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι αυτός που επικρατεί με ποσοστό 86% επί του συνόλου, ενώ ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας καταλαμβάνει το υπόλοιπο 14% (γράφημα 36).

Γράφημα 37: Σχέση ποσοστού υποτύπου L1 και L2 της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, έτους 2007.

Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία υποδιαιρείται σε τρεις υποτύπους, τον υπότυπο L1, τον υπότυπο L2 και τον υπότυπο L3. Το 2007 από τα περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας το 76% αφορούσε τον υπότυπο L1 και το 24% αφορούσε τον υπότυπο L2 (γράφημα 37). Ο υπότυπος L3 δεν εμφανίζεται.

Γράφημα 38: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2007.

Το έτος 2007 τα αγόρια κατέχουν το μεγαλύτερο ποσοστό με 64%, ενώ τα κορίτσια κατέχουν το 36% (γράφημα 38).

Γράφημα 39: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2007.

Η ηλικιακή ομάδα που συγκεντρώνει τα περισσότερα ποσοστά οξείας λευχαιμίας είναι η ομάδα των 0 έως 4 ετών με ποσοστό 39%. Η αμέσως επόμενη ομάδα είναι αυτή των 5 έως 9 ετών με 36% και τελευταία βρίσκεται η ομάδα των 10έως 14 ετών που συγκεντρώνει το μικρότερο ποσοστό του 25% (γράφημα 39).

Γ9. Περιστατικά 2008

Το έτος 2008 έγινε καταγραφή 26 περιστατικών από τα οποία τα 21 αφορούσαν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και υπόλοιπα 5 αφορούσαν την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

**Γράφημα 40: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2008.**

Ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας υπερέχει με ποσοστό 81%, έναντι της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με ποσοστό 19% (γράφημα 40).

**Γράφημα 41: Σχέση ποσοστού υποτύπου L1 και L2 της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, έτους 2008.**

Το 2008 από τα περιστατικά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας το 80% του συνόλου αφορούσε τον υπότυπο L1 και το 20% αφορούσε τον υπότυπο L2 (γράφημα 41).

**Γράφημα 42: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2008.**

Το ποσοστό των αγοριών είναι το μεγαλύτερο και καταλαμβάνει το 54%, ενώ τα κορίτσια κατέχουν το 46% (γράφημα 42).

**Γράφημα 43: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2008.**

Τα περιστατικά του έτους 2008 χωρίσθηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες (0-4 ετών, 5-9 ετών, 10-14 ετών). Παρατηρείτε ότι η ηλικιακή ομάδα με τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτή των 0 έως 4 ετών που περιλαμβάνει τα μισά περιστατικά, δηλαδή ποσοστό 50%. Αμέσως επόμενες είναι οι ομάδες 5 έως 9 ετών και 10 έως 14 ετών που έχουν πολύ μικρή διαφορά μεταξύ τους με ποσοστό 27% και 23% αντίστοιχα (γράφημα 43).

Γ10. Περιστατικά 2009

Κατά τη μελέτη των περιστατικών του έτους 2009 έγινε καταγραφή συνολικά 27 περιστατικών οξείας λευχαιμίας από τα οποία τα 25 αφορούσαν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τα 2 την οξείας μυελογενή λευχαιμία.

**Γράφημα 44: Σχέση οξειών λεμφογενών και οξειών μυελογενών λευχαιμιών έτους 2009.**

Ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι κατά πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία κατέχει το 93%, ποσοστό μεγαλύτερο από ότι κατείχε τα προηγούμενα έτη. Αντίστοιχα η οξεία μυελογενής λευχαιμία κατέχει ποσοστό 7% το οποίο είναι κατά πολύ μικρότερο από τα προηγούμενα έτη (γράφημα 44).

**Γράφημα 45: Σχέση ποσοστού υποτύπου L1 και L2 της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, έτους 2009.**

Το έτος 2009 το μεγαλύτερο ποσοστό των περιστατικών της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αφορούσαν τον υπότυπο L1 με 76%. Ακολουθεί ο υπότυπος L2 με ποσοστό 14%, ενώ το μικρότερο ποσοστό κατέχει ο υπότυπος L3 ή τύπου Burkitt με το 10% του συνόλου (γράφημα 45). Παρατηρείται ότι είναι η πρώτη φορά που παρουσιάζονται περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας υποτύπου L3.

**Γράφημα 46: Σχέση αγοριών-κοριτσιών έτους 2009.**

Το 2009 το ποσοστό των αγοριών με οξεία λευχαιμία είναι πολύ κοντά με το αντίστοιχο ποσοστό των κοριτσιών. Τα αγόρια καταλαμβάνουν το 52%, ενώ τα κορίτσια το 48% (γράφημα 46).

**Γράφημα 47: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών 2009.**

Η ηλικιακή ομάδα που κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό είναι αυτή των 0 έως 4 ετών με 44%. Ακολουθεί η ομάδα 5 έως 9 ετών και η ομάδα 10 έως 14 ετών με ποσοστό 19% και 37% αντίστοιχα (γράφημα 47). Το ποσοστό της ηλικιακής ομάδας των 10 έως 14 ετών είναι κατά πολύ αυξημένο σε σχέση με τα προηγούμενα έτη.

Γ11. Συγκεντρωτικά Γραφήματα της Δεκαετίας 2000-2009

Τα περιστατικά που καταγράφηκαν κατά τη δεκαετία 2000-2009 ήταν 268, από αυτά τα 234 αφορούσαν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία, τα 33 την οξεία μυελογενή λευχαιμία και 1 την χρόνια λευχαιμία.

Γράφημα 48: Σύγκριση περιστατικών δεκαετίας 2000-2009.

Οι τιμές του συνόλου των περιστατικών κυμαίνονται από 17 έως 34 ανά έτος.

Το έτος 2004 παρατηρείται η μικρότερη τιμή (17 καταγεγραμμένα περιστατικά), ενώ η μεγαλύτερη τιμή παρατηρείται το έτος 2002 (34 καταγεγραμμένα περιστατικά). Τα έτη που τα περιστατικά είναι περισσότερα από 30 παρατηρούνται το 2002 και το 2005, με αντίστοιχα 34 και 31 περιστατικά, ενώ κατά τα υπόλοιπα έτη (2000, 2001, 2003, 2006, 2007, 2008, 2009) υπάρχει μικρή απόκλιση στις τιμές των περιστατικών που κυμαίνονται από 25 έως 28 (γράφημα 48). Ο μέσος όρος των καταγεγραμμένων περιστατικών ανέρχεται στο 26,8.

Σύμφωνα με την έρευνα, κατά τη δεκαετία 2000-2009 καταγράφηκαν 268 περιστατικά και σημειώθηκαν 38 θάνατοι, εκ των οποίων οι 25 αφορούσαν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία και οι 13 αφορούσαν την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Γράφημα 49: Σύνολο περιστατικών σε σχέση με τους θανάτους κάθε έτους κατά τη δεκαετία 2000-2009.

Όπως φαίνεται και στο γράφημα 49 η γραμμή που υποδηλώνει το σύνολο των περιστατικών ακολουθεί την ίδια πορεία με τη γραμμή που υποδηλώνει το σύνολο των θανάτων κάθε έτους. Το έτος 2004 δεν παρουσιάζεται κανένας θάνατος, ενώ τα έτη με τους περισσότερους θανάτους είναι το 2002 και το 2005 με αντίστοιχα 6 θανάτους. Στα υπόλοιπα έτη (2000, 2001, 2003, 2006, 2007, 2008, 2009) τα περιστατικά που είχαν μοιραία έκβαση κυμαίνονται από 2 έως 5.

Από τα 33 περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας που έχουν καταγραφεί από το 2000 έως το 2009 τα 13 είχαν μοιραία για τη ζωή κατάληξη, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 39% του συνόλου των περιστατικών. Αντίστοιχα από τα 234 περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας που έχουν καταγραφεί, μοιραία έκβαση είχαν τα 25 από αυτά, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 11% του συνόλου.

Ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό σε όλα τα έτη και είναι πάντοτε μεγαλύτερος από το 80%. Οι τιμές της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας κυμαίνονται σε ποσοστό από 81% έως 93%. Η τιμή 81% είναι η μικρότερη και παρατηρείται τα έτη 2006 και 2008, ενώ η μεγαλύτερη τιμή 93% παρατηρείται το έτος 2009 (γράφημα 50).

Γράφημα 50: Ποσοστιαία σύγκριση περιστατικών οξείας λεμφογενούς και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά τα έτη 2000-2009.

Αντίστοιχα ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αποτελεί την μειοψηφία σε όλα τα έτη και περιλαμβάνει τιμές που κυμαίνονται από 7% έως 19%. Η τιμή 7% που είναι η χαμηλότερη εμφανίζεται το έτος 2009, ενώ η μεγαλύτερη τιμή είναι το ποσοστό 19% που παρατηρείται τα έτη 2006 και 2008 (γράφημα 50).

Ακόμη, αφού μελετήθηκε το ιστορικό των ατόμων που εμφάνισαν λευχαιμία παρατηρούνται τα εξής:

Στα περιστατικά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας Τ-σειράς, τα αντιγόνα που εμφανίζονται θετικά είναι τα CD10, CD19, CD34, CD79a, TDT και HLA-DR, αντίστοιχα στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία Β-σειράς εμφανίζονται τα αντιγόνα CD2, CD 10, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD34, CD79a, TDT και HLA-DR. Σε όλα σχεδόν τα περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας εμφανίζονται τα αντιγόνα CD13, CD33, CD34, CD117 και HLA-DR.

Οι ιστοχημικές χρώσεις PAS και PEROX μελετήθηκαν στην πλειοψηφία των περιστατικών και προέκυψε ότι η χρώση PAS εμφανίζεται θετική στο 76% και αρνητική στο 24% του συνόλου των περιστατικών κατά τη δεκαετία 2000-2009 (γράφημα 51). Αντιθέτως, η χρώση PEROX στο 98% των περιπτώσεων εμφανίζεται αρνητική, ενώ μόλις στο 2% θετική (γράφημα 52).

Γράφημα 51: Θετικότητα χρώσης PAS στο σύνολο των περιστατικών.

Γράφημα 52: Θετικότητα χρώσης PEROX στο σύνολο των περιστατικών.

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις που σημειώνουν τη μεγαλύτερη συχνότητα στα περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας είναι οι αντιμεταθέσεις:

* t(12;21)(p13;q22)
* t(9;22)(q34;q11)
* t(1;18)
* t(10;1)
* t(9;21)
* η παρουσία του γονιδίου TEL-AML1

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι η τρισωμία 4, η τρισωμία 10 και η αναστροφή inv(16)(p13;q22).

Τέλος, παρατηρήσαμε ότι σε όλα τα περιστατικά που νοσηλεύθηκαν έγινε τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα Hickman ώστε να γίνεται η καθημερινή απαραίτητη ενδοφλέβια χορήγηση χημειοθεραπευτικών και άλλων φαρμάκων. Σύμφωνα με την έρευνά μας τα κυριότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών είναι τα: Medac, Maxipine, Endoxan, Methotrexate, 6-mercaptopurine, Arvecup, Doxorubicin, Dexamethasone, Oncaspar, Cytosine-Arabinoside, Holexan, και Vincristine.

Το κυριότερο σύμπτωμα που παρατηρείται στα άτομα που πάσχουν από οξεία λευχαιμία είναι ο πυρετός. Αμέσως επόμενα συχνότερα συμπτώματα είναι η ωχρότητα και η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία. Ακολουθούν συμπτώματα όπως η κόπωση, η ανορεξία, οι λεμφαδενοπάθειες, οι πόνοι στα οστά, τα κοιλιακά άλγη, οι αιμορραγίες, οι εκχυμώσεις, τα οστικά άλγη, η καταβολή δυνάμεων, η νωθρότητα και οι πετέχειες (γράφημα 53).

Γράφημα 53: Κυριότερα κλινικά συμπτώματα των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα.

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται σε μικρό αριθμό ασθενών (2-5) είναι η ζάλη, η κακουχία, η αιματέμεση, οι φλεγμονές, η κεφαλαλγία και η οσφυαλγία.

Τέλος τα συμπτώματα που παρουσιάζονται πολύ σπάνια είναι η φωτοφοβία, η επιθετικότητα, η δυσκαμψία του αυχένα και η απώλεια βάδισης.

Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα που παρουσιάζονται κατά την εξέταση ατόμων με λευχαιμία είναι η αναιμία, η θρομβοπενία, η ουδετεροπενία και η λευκοπενία.

Γράφημα 54: Κατανομή των περιστατικών της δεκαετίας 2000-2009 ανάλογα με τα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδας.

Ο μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών παρατηρείται στη Στερεά Ελλάδα με 183 περιστατικά και ποσοστό 68%, με αμέσως επόμενη την Πελοπόννησο που κατέχει το 13%, με 35 περιστατικά. Τα γεωγραφικά διαμερίσματα με περίπου όμοιο αριθμό περιστατικών (10-12) είναι τα νησιά του Ιονίου, τα νησιά του Αιγαίου, η Ήπειρος και η Θεσσαλία και κατέχουν το καθένα το 4-5% του συνόλου. Οι περιοχές με το μικρότερο αριθμό περιστατικών είναι η Κρήτη με 4 περιστατικά και ποσοστό 2% και η Μακεδονία με 1 περιστατικό και ποσοστό 0,3%. Τέλος, από τη Θράκη δεν παρουσιάζεται κανένα περιστατικό (γράφημα 54).



Εικόνα 32: Κατανομή των περιστατικών της δεκαετίας 2000-2009 ανάλογα με τα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδας.

Γ12. Σύνοψη Αποτελεσμάτων

Στο υποκεφάλαιο αυτό συνοψίζονται τα σημαντικότερα από τα αποτελέσματα της έρευνας σε σχέση με τον επιπολασμό των οξειών λευχαιμιών σε άτομα ηλικίας κάτω των 14 ετών μετά την καταγραφή τους και τη στατιστική τους μελέτη με τη βοήθεια του προγράμματος Microsoft Excel.

Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που εμφάνισαν κάποιο τύπο οξείας λευχαιμίας κατά τη δεκαετία 2000-2009 είναι 268. Το έτος κατά το οποίο εμφανίζονται τα περισσότερα περιστατικά είναι το 2002 με 34 περιστατικά, ενώ το έτος με τα λιγότερα περιστατικά είναι το 2004 με 17 περιστατικά (πίνακας 16).

Τα περιστατικά της δεκαετίας χωρίστηκαν και μελετήθηκαν ανάλογα με το φύλο και προέκυψε ότι το 59% των ατόμων ήταν αγόρια, ενώ το υπόλοιπο 41% ήταν κορίτσια.

Σε όλα τα έτη το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορά τα αγόρια τα οποία κατέχουν πάντοτε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% εκτός από το 2000 που το ποσοστό των κοριτσιών ξεπερνά αυτό των αγοριών που κατέχουν το 48%.

Αντίστοιχα τα κορίτσια κατέχουν πάντοτε μικρότερο ποσοστό από τα αγόρια εκτός από το 2000 που υπερισχύουν με ποσοστό 52% (πίνακας 17).

Πίνακας 17: Συνολικός αριθμός περιστατικών κάθε έτους και ποσοστά που αναλογούν στα αγόρια και κορίτσια αντίστοιχα.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Έτος** | **Αριθμός Περιστατικών** | **Αγόρια %** | **Κορίτσια %** |
| 2000 | 25 | 48% | 52% |
| 2001 | 26 | 58% | 42% |
| 2002 | 34 | 62% | 38% |
| 2003 | 26 | 69% | 31% |
| 2004 | 17 | 59% | 41% |
| 2005 | 31 | 55% | 45% |
| 2006 | 28 | 64% | 36% |
| 2007 | 28 | 64% | 36% |
| 2008 | 26 | 54% | 46% |
| 2009 | 27 | 52% | 48% |
| Σύνολο | 268 | 59% | 41% |

Ακόμη, τα περιστατικά κάθε έτους χωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες: την ομάδα από 0 έως 4 ετών, την ομάδα από 5 έως 9 ετών και την ομάδα από 10 έως 14 ετών. Η ηλικιακή ομάδα στην οποία εμφανίζονται τα περισσότερα περιστατικά κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου 2000 έως 2009 είναι η πρώτη, δηλαδή από 0 έως 4 ετών με ποσοστό 50,7%. Ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα από 5 έως 9 ετών με ποσοστό 30,1% και η ομάδα από 10 έως 14 ετών με 19,2%.

Παρατηρούμε ότι καθώς αυξάνεται η ηλικία τα περιστατικά μειώνονται (πίνακας 18).

Πίνακας 18: Κατανομή των περιστατικών σε τρεις ηλικιακές αμάδες κατά τα έτη 2000 έως 2009.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Ηλικιακή ομάδα** | | |
| **Έτος** | **0 έως 4 ετών** | **5 έως 9 ετών** | **10 έως 14 ετών** |
| 2000 | 52% | 28% | 20% |
| 2001 | 58% | 27% | 15% |
| 2002 | 41% | 47% | 12% |
| 2003 | 46% | 31% | 23% |
| 2004 | 53% | 41% | 6% |
| 2005 | 68% | 19% | 13% |
| 2006 | 56% | 26% | 18% |
| 2007 | 39% | 36% | 25% |
| 2008 | 50% | 27% | 23% |
| 2009 | 44% | 19% | 37% |
| Σύνολο | 50,7% | 30,1% | 19,2% |

Από το σύνολο των περιστατικών το μεγαλύτερο μέρος αφορά τις οξείες λεμφογενείς λευχαιμίες με ποσοστό 87,4% έναντι των οξείων μυελογενών λευχαιμιών που κατέχουν ποσοστό12,6% (πίνακας 19).

Πίνακας 19: Ποσοστά της οξείας λεμφογενούς και της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά τα έτη 2000-2009.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Έτος** | **Οξεία λεμφογενής λευχαιμία** | **Οξεία μυελογενής λευχαιμία** |
| 2000 | 84% | 16% |
| 2001 | 92% | 8% |
| 2002 | 91% | 9% |
| 2003 | 88% | 12% |
| 2004 | 88% | 12% |
| 2005 | 90% | 10% |
| 2006 | 81% | 19% |
| 2007 | 86% | 14% |
| 2008 | 81% | 19% |
| 2009 | 93% | 7% |
| Σύνολο | 87,4% | 12,6% |

Σε όλα τα έτη το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορούν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία η οποία κατέχει πάντοτε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%. Αντιθέτως, η οξεία μυελογενής λευχαιμία αποτελεί πάντοτε την μειοψηφία των περιστατικών με ποσοστά μικρότερα του 20%.

Κατά την στατιστική ανάλυση των δεδομένων μελετήθηκαν τα ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης της νόσου για το κάθε έτος και προέκυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζεται το 2004 με ποσοστό 100%. Αντιθέτως, τα έτη κατά τα οποία εμφανίζονται τα μικρότερα ποσοστά είναι το 2001, το 2003 και το 2005 με ποσοστό 19% αντίστοιχα (πίνακας 20).

Πίνακας 20: Ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης και θνητότητας για τα έτη 2000-2009.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Έτος** | **Πλήρης ύφεση** | **Θνητότητα** |
| 2000 | 92% | 8% |
| 2001 | 81% | 19% |
| 2002 | 82% | 18% |
| 2003 | 81% | 19% |
| 2004 | 100% | 0% |
| 2005 | 81% | 19% |
| 2006 | 86% | 14% |
| 2007 | 86% | 14% |
| 2008 | 88% | 12% |
| 2009 | 89% | 11% |
| Σύνολο | 86,6% | 13,4% |

Μελετώντας όλα τα έτη προκύπτει ότι το 86,6% του συνόλου των περιστατικών επέτυχαν την πλήρη ύφεση της νόσου, ενώ για το 13,4% των περιστατικών η νόσος είχε μοιραία για τη ζωή κατάληξη.

Πίνακας 21: Κατανομή των περιστατικών της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας στους τρεις υποτύπους της για τα έτη 2007-2009.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Έτος** | **Υπότυπος L1** | **Υπότυπος L2** | **Υπότυπος L3** |
| 2007 | 76% | 24% | 0% |
| 2008 | 80% | 20% | 0% |
| 2009 | 76% | 14% | 10% |
| Σύνολο | 77% | 19% | 3% |

Κατά τα έτη 2007-2009 τα περιστατικά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας μελετήθηκαν με βάση των υπότυπο.

Παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορά των υπότυπο L1 που συνολικά κατέχει το 77% του συνόλου των περιστατικών της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας για την τριετία. Αμέσως επόμενος είναι ο υπότυπος L2 με ποσοστό 19%, ενώ ο υπότυπος L3 εμφανίζεται μόνο το 2009 και αποτελεί το 10% των περιστατικών του έτους (πίνακας 21).

Δ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, μελετήθηκε σε στατιστικό επίπεδο ο επιπολασμός των οξειών λευχαιμιών σε άτομα ηλικίας κάτω των 14 ετών, κατά τα έτη 2000-2009.

Το δείγμα μας αφορούσε 268 άτομα τα οποία εμφάνισαν κάποια μορφή οξείας λευχαιμίας την τελευταία δεκαετία.

Δ1. Σύγκριση Οξείας Μυελογενούς και Οξείας Λεμφογενούς Λευχαιμίας

Παρατηρήθηκε ότι τα περιστατικά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αποτελούν την πλειοψηφία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών, με ποσοστό που φτάνει το 88%, έναντι αυτών της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας που αποτελεί το 12% του συνόλου των περιστατικών της δεκαετίας.

Το 2010 καταγράφηκαν παγκοσμίως περίπου 180.000 περιστατικά οξείας λευχαιμίας και αφορούσαν όλες τις ηλικίες, εκ των οποίων τα 120.000 αφορούσαν την οξεία μυελογενή λευχαιμίας, ενώ τα 60.000 αφορούσαν την οξεία λεμφογενή λευχαιμία. Ποσοστό που αναλογεί στο 67% και 33% αντίστοιχα.

Παρατηρείται ότι στην Ελλάδα τα περισσότερα περιστατικά σε παιδιά είναι αυτά της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας, ενώ στις υπόλοιπες χώρες, στο σύνολο του πληθυσμού, τα περισσότερα περιστατικά είναι αυτά της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας.

Δ2. Σύνολο Περιστατικών Οξείων Λευχαιμιών σε Ευρωπαϊκές Χώρες

Στην Ελλάδα το 2010 καταγράφηκαν περίπου 470 περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε όλη τη χώρα. Τα αντίστοιχα περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε χώρες της Ευρώπης για το 2010 είναι:

Στη κεντρική Ευρώπη:

* 3.607 περιστατικά στη Γερμανία
* 1.681 περιστατικά στην Πολωνία
* 421 περιστατικά στην Ουγγαρία
* 352 περιστατικά στην Αυστρία
* 316 περιστατικά στην Ελβετία
* 206 περιστατικά στη Σλοβακία
* 84 περιστατικά στη Σλοβενία
* 54 περιστατικά στην Τσεχία

Στην ανατολική Ευρώπη:

* 6.310 περιστατικά στη Ρωσία
* 2.086 περιστατικά στην Ουκρανία
* 451 περιστατικά στη Λευκορωσία
* 158 περιστατικά στη Λιθουανία
* 112 περιστατικά στη Λετονία
* 61 περιστατικά στην Εσθονία

Στη νοτιοανατολική Ευρώπη:

* 963 περιστατικά στη Ρουμανία
* 470 περιστατικά στη Σερβία και το Μαυροβούνιο
* 314 περιστατικά στη Βουλγαρία
* 200 περιστατικά στην Κροατία
* 155 περιστατικά στην Αλβανία
* 85 περιστατικά στα Σκόπια
* 17 περιστατικά στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη

Στη νότια Ευρώπη:

* 2.544 περιστατικά στην Ιταλία

Στη νοτιοδυτική Ευρώπη:

* 1.648 περιστατικά στην Ισπανία
* 453 περιστατικά στην Πορτογαλία
* 340 περιστατικά στο Αζερμπαϊτζάν
* 205 περιστατικά στη Γεωργία

Στη δυτική Ευρώπη:

* 2.648 στη Γαλλία
* 2.641 περιστατικά στο Ηνωμένο Βασίλειο
* 718 στην Ολλανδία
* 450 στο Βέλγιο
* 171 στην Ιρλανδία
* 127 στην Ουαλία
* 20 στο Λουξεμβούργο
* 1 στο Μόναχο

Στη βόρεια Ευρώπη:

* 390 περιστατικά στην Σουηδία
* 235 περιστατικά στη Δανία
* 224 περιστατικά στη Φιλανδία
* 16 περιστατικά στην Ισλανδία

Σε άλλες χώρες τα περιστατικά ανέρχονται σε 1.421 στον Καναδά, 8.104 στην Βραζιλία, 3.402 στην Αίγυπτο, και σε 864 στην Αυστραλία (Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2010).

Παρομοίως στην Ελλάδα κατά το 2010 καταγράφηκαν συνολικά 143 περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας σε όλη τη χώρα. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε χώρες της Ευρώπης είναι:

Στη κεντρική Ευρώπη:

* 1.108 περιστατικά στη Γερμανία
* 541 περιστατικά στην Πολωνία
* 143 περιστατικά στην Ουγγαρία
* 115 περιστατικά στην Αυστρία
* 104 περιστατικά στην Ελβετία
* 76 περιστατικά στη Σλοβακία
* 28 περιστατικά στη Σλοβενία
* 17 περιστατικά στην Τσεχία

Στην ανατολική Ευρώπη:

* 2.027 περιστατικά στη Ρωσία
* 671 περιστατικά στην Ουκρανία
* 142 περιστατικά στη Λευκορωσία
* 49 περιστατικά στη Λιθουανία
* 32 περιστατικά στη Λετονία
* 18 περιστατικά στην Εσθονία

Στη νοτιοανατολική Ευρώπη:

* 307 περιστατικά στη Ρουμανία
* 152 περιστατικά στη Σερβία και το Μαυροβούνιο
* 103 περιστατικά στη Βουλγαρία
* 60 περιστατικά στην Κροατία
* 47 περιστατικά στην Αλβανία
* 26 περιστατικά στα Σκόπια
* 5 περιστατικά στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη

Στη νότια Ευρώπη:

* 812 περιστατικά στην Ιταλία

Στη νοτιοδυτική Ευρώπη:

* 567 περιστατικά στην Ισπανία
* 146 περιστατικά στην Πορτογαλία
* 108 περιστατικά στο Αζερμπαϊτζάν
* 61 περιστατικά στη Γεωργία

Στη δυτική Ευρώπη:

* 852 στη Γαλλία
* 841 περιστατικά στο Ηνωμένο Βασίλειο
* 227 στην Ολλανδία
* 136 στο Βέλγιο
* 53 στην Ιρλανδία
* 39 στην Ουαλία
* 6 στο Λουξεμβούργο
* 0 στο Μόναχο

Στη βόρεια Ευρώπη:

* 123 περιστατικά στην Σουηδία
* 74 περιστατικά στη Δανία
* 68 περιστατικά στη Φιλανδία
* 4 περιστατικά στην Ισλανδία

Σε άλλες χώρες τα περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας υπολογίζονται σε 452 στον Καναδά, 2.592 στην Βραζιλία, 1.064 στην Αίγυπτο και σε 276 στην Αυστραλία.

Παρατηρείται ότι οι χώρες που έχουν περίπου ίσο αριθμό περιστατικών οξείας μυελογενούς, αλλά και οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας με την Ελλάδα είναι η Πορτογαλία, το Βέλγιο, η Ουγγαρία, η Σερβία και η Λευκορωσία (Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2010).

Δ3. Σύγκριση Περιστατικών Αγοριών-Κοριτσιών

Μελετώντας στατιστικά όλα τα έτη της έρευνας παρατηρείται ότι οι οξείες λευχαιμίες εμφανίζονται συχνότερα στα αγόρια από ότι στα κορίτσια. Τα αγόρια σε όλα σχεδόν τα έτη κατέχουν ποσοστό μεγαλύτερο του 55% εφόσον από το σύνολο των 268 περιστατικών τα 157 ήταν αγόρια και τα 111 ήταν κορίτσια.

Η διαπίστωση αυτή συμφωνεί με τις βιβλιογραφικές αναφορές (*Anderson, 2003; Karp, 2007; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006*) που εμφανίζουν τα περιστατικά κοριτσιών λιγότερα από αυτά των αγοριών.

Στις Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής καταγράφηκαν περίπου 12.300 περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας εκ των οποίων τα 6.500 αφορούσαν άνδρες και τα 5.800 αφορούσαν γυναίκες. Τα 8.950 από αυτά τα περιστατικά είχαν μοιραία κατάληξη.

Αντίστοιχα καταγράφηκαν 5.200 περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας εκ των οποίων 3.150 άνδρες και 2.050 γυναίκες. Τα 1.420 εξ αυτών είχαν μοιραία κατάληξη.

Σύμφωνα με παγκόσμιες (*Bethesda et al., 2009; Rodgers et al., 2010; Waldron et al., 2010*) οι άνδρες εμφανίζουν κάποιο υπότυπο οξείας λευχαιμίας συχνότερα από τις γυναίκες με σχέση περίπου 2:1.

Μελετώντας το σύνολο των περιστατικών παγκοσμίως σε άνδρες και γυναίκες παρατηρείται ότι οι οξείες λευχαιμίες είναι συχνότερες στους άνδρες, κάτι που ισχύει και στα ελληνικά δεδομένα όπως προκύπτει από την έρευνά μας.

Δ4. Επιπολασμός Οξειών Λευχαιμιών ανά 100.000 Άτομα

Ο επιπολασμός των οξειών λευχαιμιών στην Ελλάδα είναι 1,8 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως (*Παπακωνσταντίνου, 2006; Rodgers, 2010; Nagarajan, 2010*). Η αναλογία της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας σε σχέση με την οξεία μυελογενή λευχαιμία, σύμφωνα με την έρευνά μας, για τα έτη 2000-2009 είναι 8:1.

Οι χώρες με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης λευχαιμιών παγκοσμίως είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ο Καναδάς, το Ισραήλ, η Δανία και η Νέα Ζηλανδία με περίπου 9 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως (*Παπακωνσταντίνου, 2006; Rodgers, 2010; Nagarajan, 2010*).

Σύμφωνα με παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ο επιπολασμός της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας για τους καυκάσιους κατά τα έτη 2000 έως 2009 είναι 7,4 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ ο αντίστοιχος επιπολασμός στους αφρικανούς είναι 6,2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα (*Altekruse et al., 2010*; *Neyman et al., 2010*).

Ακολουθούν οι ισπανόφωνοι με επιπολασμό 5,9 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ τον μικρότερο επιπολασμός παρουσιάζουν οι ινδιάνοι της Αμερικής και οι κάτοικοι της Ανταρκτικής με 2,6 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα (*Altekruse et al., 2010*; *Neyman et al., 2010*).

Αντίστοιχα, ο επιπολασμός της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας για την καυκάσια φυλή, κατά τα έτη 2000 έως 2009 είναι 3,5 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ για τους αφρικανούς είναι 1,9 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα.

Στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία οι ισπανόφωνοι παρουσιάζουν επιπολασμό 5,9 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα, ενώ τον μικρότερο επιπολασμός κατέχουν οι ινδιάνοι της Αμερικής και οι κάτοικοι της Ανταρκτικής με 1,3 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα (*Altekruse et al., 2010*; *Neyman et al., 2010*).

Παρατηρείται ότι στην οξεία μυελογενή λευχαιμία η φυλή με τον μεγαλύτερο επιπολασμό είναι αυτή των καυκάσιων με 7,4 περιστατικά σε κάθε 100.000 άτομα, ενώ στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία η φυλή που παρουσιάζει τον μεγαλύτερο επιπολασμό είναι αυτή των ισπανόφωνων με 4,5 περιστατικά σε κάθε 100.000 άτομα.

Αντίστοιχα τον μικρότερο επιπολασμό για την οξεία μυελογενή και λεμφογενή λευχαιμία παρουσιάζουν οι ινδιάνοι της Αμερικής και οι κάτοικοι της Ανταρκτικής με 2,6 και 1,3 περιστατικά για κάθε 100.000 άτομα ετησίως αντίστοιχα.

Δ5. Ηλικία Εμφάνισης Οξείων Λεμφογενών και Μυελογενών Λευχαιμιών

Μελετώντας τα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε ότι η μέση ηλικία εμφάνισης οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας στην Ελλάδα είναι τα 5,5 έτη. Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης οξείας λευχαιμίας είναι από 10 έως 48 μηνών (4 χρονών), κάτι που επιβεβαιώνεται από τις βιβλιογραφικές αναφορές (*Beutler, 2005; Armitage, 2003; Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2006; Carr, 2009*) που αναφέρουν ότι μεγαλύτερη συχνότητα οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας παρατηρείται κατά την παιδική ηλικία κυρίως μεταξύ 18 μηνών και 6 ετών.

Σε παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν στις Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής παρατηρήθηκε ότι κατά τα έτη 2000 έως 2009 η μέση ηλικία διάγνωση των περιστατικών της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας παγκοσμίως ήταν η ηλικία των 13 ετών (*Altekruse et al., 2010*).

Το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορούσε ηλικίες κάτω των 20 ετών με επιπολασμό 60,7%. Αμέσως επόμενες είναι: οι ηλικίες από 20 έως 34 ετών με ποσοστό 10,3%, οι ηλικίες από 45 έως 54 ετών με ποσοστό 6,5%, οι ηλικίες από 35 έως 44 ετών με ποσοστό 6,2%, οι ηλικίες από 55 έως 64 ετών με ποσοστό 5,8%, οι ηλικίες από 65 έως 74 ετών με ποσοστό 3,8%, ενώ τον μικρότερο επιπολασμό σημειώνουν οι ηλικίες άνω των 85 ετών με ποσοστό 1,6% (*Neyman et al., 2010*).

Αντίστοιχα, κατά τα έτη 2000 έως 2009 η μέση ηλικία διάγνωσης των περιστατικών της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας παγκοσμίως ήταν τα 67 έτη. Το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορά άτομα ηλικίας 75 έως 85 ετών με επιπολασμό 24.5%. Αμέσως επόμενες είναι οι ηλικίες από 65 έως 75 ετών με επιπολασμό 19,9%, οι ηλικίες από 55 έως 64 ετών με ποσοστό 15,1%, οι ηλικίες από 45 έως 54 ετών με ποσοστό 11,3%, οι ηλικίες άνω των 80 ετών με ποσοστό 9,9%, οι ηλικίες από 35 έως 45 ετών με ποσοστό 6,7%, οι ηλικίες από 20 έως 34 ετών με ποσοστό 6,5%, ενώ οι ηλικίες με το μικρότερο επιπολασμό είναι αυτές κάτω των 20 ετών με ποσοστό 6,1% (*Neyman et al., 2010*).

Στην Ελλάδα τα περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αφορούν κυρίως άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παρατηρείται ότι, τα παγκόσμια περιστατικά οξείας μυελογενούς λευχαιμίας αφορούν στις ηλικίες από 75 έως 84 ετών και τα περισσότερα περιστατικά οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας αφορούν άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών. Αντίστοιχα, στην οξεία μυελογενή λευχαιμία οι ηλικίες με τα λιγότερα περιστατικά είναι αυτές κάτω των 20 ετών, ενώ για την οξεία λεμφογενή λευχαιμία είναι οι ηλικίες άνω των 85 ετών (*Waldron et al., 2010*).

Συγκρίνοντας την παγκόσμια μελέτη που αφορούσε την ηλικία εμφάνισης οξείας λευχαιμίας σε σχέση με τα ελληνικά δεδομένα προκύπτει ότι τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τις παγκόσμιες αναφορές.

Δ6. Θνητότητα Οξείων Λεμφογενών και Μυελογενών Λευχαιμιών

Σύμφωνα με έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organisation, WHO) που έγινε το 2004, οι θάνατοι που έχουν καταγραφεί παγκοσμίως για το 2004, αφορούν 58 χώρες και είναι 14.845.

Στην Ελλάδα το 2004 δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος από οξεία λευχαιμία, ενώ τη δεκαετία 2000-2009 έχουν καταγραφεί συνολικά 38 θάνατοι, εκ των οποίων οι 26 αφορούσαν αγόρια και οι 12 κορίτσια.

Οι 10 χώρες με τους περισσότερους θανάτους για το έτος 2004 σε φθίνουσα σειρά είναι οι:

* Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
* Γερμανία
* Βραζιλία
* Ισπανία
* Νότιος Κορέα
* Ιαπωνία
* Μεξικό
* Καναδάς
* Αργεντινή
* Ταϊλάνδη

Η χώρα με τους περισσότερους θανάτους είναι οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με 5,179 θανάτους και ποσοστό 35%.

Οι αμέσως επόμενες χώρες με ποσοστό 7% του συνόλου των θανάτων, είναι η Γερμανία με 1.033 θανάτους και η Βραζιλία με 990 θανάτους.

Ακολουθούν η Ισπανία, η Νότιος Κορέα και η Ιαπωνία με ποσοστό 5% και τέλος το Μεξικό, ο Καναδάς, η Αργεντινή και η Ταϊλάνδη με ποσοστό 4%. Οι υπόλοιπες 48 χώρες καταλαμβάνουν ποσοστό 22%, ενώ η κάθε μια χώρα ξεχωριστά καταλαμβάνει ποσοστό μικρότερο του 1% εφόσον παρουσιάζουν λιγότερους από 60 θανάτους.

Εφόσον γίνει ανάλυση των αριθμητικών δεδομένων που αφορούν τους θανάτους από οξεία λευχαιμία σε κάθε χώρα ανάλογα με τον πληθυσμό αυτής, θα διεξάγουμε διαφορετικά συμπεράσματα.

Οι 10 χώρες με τους περισσότερους θανάτους ανάλογα με τον πληθυσμό τους είναι οι:

* Λουξεμβούργο
* Ισπανία
* Ελ Σαλβαδόρ
* Ολλανδία
* Πουέρτο Ρίκο
* Καναδάς
* Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
* Ουρουγουάη
* Λετονία
* Νότιος Κορέα

Η χώρα με τους περισσότερος θανάτους σε σχέση με τον πληθυσμό της είναι το Λουξεμβούργο με 26 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους. Αμέσως επόμενη είναι η Ισπανία με 21 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους. Ακολουθούν το Ελ Σαλβαδόρ, η Ολλανδία και το Πουέρτο Ρίκο με αντίστοιχα 18 θανάτους ανά ένα εκατομμύριο κατοίκους. Τέλος βρίσκονται ο Καναδάς, οι ΗΠΑ, η Ουρουγουάη και η Λετονία με αντίστοιχα 17 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκους και η Νότιος Κορέα με 14.

Παγκοσμίως η χώρα με τους λιγότερους θανάτους σε σχέση με τον πληθυσμό της είναι το Ηνωμένο Βασίλειο με λιγότερο από 0,1 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκων.

Σε παγκόσμιο επίπεδο τα ποσοστά θνητότητας κατανέμονται σε πέντε ηπείρους. Η ήπειρος με το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας για το έτος 2004 είναι η Αμερική (Βόρειος και Νότιος) η οποία καταλαμβάνει το 63% του συνόλου. Η αμέσως επόμενη ήπειρος είναι η Ευρώπη και καταλαμβάνει ποσοστό 20%. Τέλος, ακολουθούν η Ασία με 13%, η Αφρική με 3% και η Ωκεανία με 1%.

Ε-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της ερευνητικής εργασίας «Οξείες λευχαιμίες-Επιπολασμός στην Ελλάδα» ήταν η μελέτη του επιπολασμού των οξειών λευχαιμιών στον νεανικό πληθυσμό (ηλικίες από 0 έως 14 ετών) της Ελλάδας, καθώς και η σχέση του αριθμού των οξειών μυελογενών και λεμφογενών λευχαιμιών με τα αντίστοιχα παγκόσμια δεδομένα.

Μέσω της έρευνας παρατηρείται ότι οι οξείες λεμφογενείς λευχαιμίες είναι συχνότερες στα παιδιά από ότι στους ενήλικες που κατά κύριο λόγο εμφανίζουν οξεία μυελογενή λευχαιμία. Οι οξείες λεμφογενείς λευχαιμίες σε σχέση με τις οξείες μυελογενείς παρουσιάζουν αναλογία στα παιδιά 7:1. Η οξεία λεμφογενής λευχαιμία παρουσιάζεται στο 88% των περιστατικών της δεκαετίας 2000-2009, ενώ η οξεία μυελογενής λευχαιμία αποτελεί το 12%. Η κυριότερη ηλικία εμφάνισης των οξείων λεμφογενών λευχαιμιών στα παιδιά είναι μεταξύ 0 και 4 ετών.

Λόγω του ότι οι οξείες λευχαιμίες μπορεί να έχουν μοιραία κατάληξη για τη ζωή των ασθενών και είναι η δεύτερη αιτία θανάτων στις παιδικές νεοπλασίες, κρίνεται αναγκαία η έγκαιρη διάγνωσή τους. Η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα και αυξάνει τις πιθανότητες ίασης και το προσδόκιμο επιβίωση με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Για να γίνει έγκαιρα διάγνωση πρέπει οι γονείς να απευθυνθούν στον παιδίατρο αμέσως μόλις παρατηρήσουν κάποιο ασυνήθιστο σύμπτωμα, όπως αιμορραγίες, εκχυμώσεις, καταβολή δυνάμεων, νωθρότητα, κόπωση και ανορεξία.

Παρατηρείται ότι οι οξείες λευχαιμίες εμφανίζονται συχνότερα σε αγόρια από ότι σε κορίτσια με αναλογία 1,4:1. Τα αγόρια αποτελούν περίπου το 60% των περιστατικών, ενώ τα κορίτσια κατέχουν το υπόλοιπο 40%.

Κατά τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών που οφείλονται για την εμφάνιση οξειών λευχαιμιών στα παιδιά, όπως και στην καταπολέμησή τους με την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης, με αποτέλεσμα σήμερα να επιτυγχάνεται πλήρης ίαση σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 70%. Η θνητότητα κατά τα έτη 2000-2009 κυμαίνεται σε ποσοστό από 11-19%.

Για τη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων η έρευνα πρέπει να συνεχιστεί σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού.

Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι λευχαιμίες αποτελούν παθολογικές καταστάσεις αγνώστου αιτιολογίας, με υπερπλασία της λευκής σειράς. Οι οξείες λευχαιμίες, στις οποίες κυριαρχούν άωρα κύτταρα της μυελικής ή λεμφικής σειράς, έχουν ραγδαία εξέλιξη με βαριάς μορφής συμπτώματα και εάν δεν εφαρμοστεί θεραπεία έχουν κακή έκβαση. Αντίθετα, οι χρόνιες λευχαιμίες, στις οποίες κυριαρχούν ώριμα κύτταρα της κοκκιώδους και λεμφικής σειράς, έχουν βραδεία εξέλιξη και ήπια συμπτώματα. Οι λευχαιμίες, ανάλογα με την κυτταρική σειρά που πάσχει, ταξινομούνται σε μυελογενείς και λεμφογενείς.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη του επιπολασμού των οξειών λευχαιμιών στον νεανικό πληθυσμό (ηλικίες από 0 έως 14 ετών) της Ελλάδας και η σχέση του με τα αντίστοιχα παγκόσμια δεδομένα.

**Υλικά και Μέθοδοι:** Μετά από έρευνα στο αρχείο της ογκολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού», έγινε καταγραφή, για τα έτη 2000-2009, των ατόμων που παρουσιάζουν οξεία λευχαιμία στην Ελλάδα. Η καταχώρηση, επεξεργασία και στατιστική μελέτη όλων των περιστατικών έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος υπολογιστικών φύλλων και επεξεργασίας, Microsoft Excel.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από 268 άτομα ηλικίας από 0 έως 14 ετών κατά τα έτη 2000 έως 2009, παρατηρήθηκε υπεροχή των περιστατικών στα αγόρια έναντι των κοριτσιών, με αναλογία περίπου 1,5:1. Τα αγόρια αποτελούσαν το 59% του πληθυσμού, ενώ τα κορίτσια το 41%. Ακόμη, βρέθηκε ότι η οξεία λεμφογενής λευχαιμία, αποτελούσε την πλειοψηφία των περιστατικών οξείας λευχαιμίας σε παιδιά ηλικίας έως 14 ετών και καταλαμβάνανε το 88% του συνόλου, ενώ η οξεία μυελογενής λευχαιμία αποτελούσε το 12% αντίστοιχα. Από το σύνολο των ατόμων που πάσχουν από λευχαιμία το 14% είχε μοιραία κατάληξη. Το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών αφορούσε παιδιά ηλικίας από 0 έως 4 ετών και στο 68% του συνόλου των περιστατικών τα παιδιά είχαν καταγωγή από τη Στερεά Ελλάδα. Από τους υποτύπους της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας συχνότερα εμφανίζεται ο υπότυπος L1 σε ποσοστό 77%, ενώ ακολουθεί ο υπότυπος L2 και L3 με 19% και 3% αντίστοιχα.

**Συζήτηση/Συμπεράσματα:** Επειδή οι οξείες λευχαιμίες πιθανά να έχουν μοιραία κατάληξη για τη ζωή των ασθενών και είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στις παιδικές νεοπλασίες, κρίνεται αναγκαία η έγκαιρη διάγνωσή τους. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα και αυξάνει τις πιθανότητες ίασης και το προσδόκιμο επιβίωσης με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για την εμφάνιση οξειών λευχαιμιών στα παιδιά, όπως και στην καταπολέμησή τους με την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης, με αποτέλεσμα σήμερα να επιτυγχάνεται πλήρης ίαση σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 70%. Η μελέτη συμφωνεί με τα τελευταία πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα. Για την καλύτερη διεξαγωγή συμπερασμάτων κρίνεται αναγκαία η μελέτη μεγαλύτερου δείγματος πληθυσμού.

Summary

**Introduction:** Leukemias are malignant disorders of unknown cause characterized by diffuse proliferation of the white cell line. The acute leukemias in which immature marrow or lymph cells dominate have a rapid progression with severe symptoms and if not treated immediately are fatal. On the contrary, chronic leukemias in which mature granular and lymph cells dominate have a slow progression with mild symptoms. Leukemias are classified to myeloid and lymphoid depending on the pathology of the cell line.

**Objective:** The aim of the present research paper was to study the prevalence of acute leukemias in the younger population (ages 0 to 14 years) of Greece, as well as the comparison of the corresponding global data.

**Materials and Methods:** The data of acute leukemia cases were collected from files of the oncology clinic in the General Children's Hospital of Athens “Panagiotis and Aglaia Kyriakou”. The recording, processing and statistical study of the data was carried out by the Microsoft Excel program.

**Results:** According to the research among 268 patients 0-14 years old during the years 2000-2009, the incidence is more frequent among the boys than the girls at a rate of about 1,5:1. The boys consisted 59% of the total sample against 41% of the girls. Also, it was observed that the acute lymphoid leukemia consisted the majority of acute leukemia cases in children of age up to 14 years old during the decade 2000-2009 at 88%, while the acute myeloid leukemia was 12% of the total of the recorded cases. 14% of the total number of cases was fatal. The greater part of the cases concerned children between 0 and 4 years old and 68% of the total cases were of ‘’Sterea Ellada‘’ origin. Among the subtypes of acute lymphoid leukemia, the subtype L1 was more frequent at 77%, while the subtypes L2 and L3 followed at 19% and 3% respectively.

**Discussion/Conclusions:** As acute leukemia could be fatal for the patient, it is the second cause of death in childhood malignancies, its early diagnosis is of primary importance. Relevant studies prove that the early diagnosis is a favorable prognostic factor increasing the possibilities of total remission and the survival expectancy with the proper treatment. Significant progress has been made during the last years in understanding the cause of acute leukemias in children and in developing more effective treatments which result to achieving a total remission over 70%. This paper agrees with the latest relevant bibliography. Further study of a larger population sample is necessary for more valid results.

ΣΤ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΣΤ1. Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Ades L., Guerci A., Raffoux E., Sanz M., Chevallier P., Lapusan S., Recher C., Thomas X., Rayon C., CastaigneS., Tournilhac O., de Botton S., Ifrah N., Cahn J., Solary E., Gardin C., Fegeux N., Bordessoule N., Ferrant A., Meyer-Monard S., Vey N., Dombret H., Degos L., Chevret S., Fenaux P. (2010) Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Blood, 115(9):1690-1696

Andersson A., Eden P., Olofsson T., Fioretos T. (2010) Gene expression signatures in childhood acute leukemias are largely unique and distinct from those of normal tissues and other malignancies. BMC Med Genomics, 3:6

Anderson C.S., Poulsen B.K. «Anderson’s ATLAS OF HEMATOLOGY», Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, London & New York, 2003, ISBN 0-7817-2662-X

Appelbaum R.F., Rowe M.J., Radich J., Dick E.J. (2001) Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology 62-86

Arachchillage R.J., Dalley C., Reilly J., Gill W., Collins N., Snowden J. (2010) IGHD3-3 fails to behave as unfavourable prognostic marker in chronic lymphocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 149:292-306

Armitage O.J. «Atlas of Clinical Hematology», Lippincott Williams & Wilkins, 2003, ISBN 0-78-17-5128-4

Asslaber D., Pinon D.J., Seyfried I., Desch P., Stocher M., Tinhofer I., Egle A., Merkel O., Greil R. (2010) microRNA-34a expression correlates with MDM2 SNP309 polymorphism and treatment-free survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 115(21):4191-4197

Bain J.B. «A Beginner’s Guide to Blood Cells», 2nd edition, Blackwell Publishing, Oxford, 2004, ISBN 1-4051-2175-0

Bain J.B. «Blood cells-A practical guide», 4th edition, Blackwell Publishing, Oxford, Massachusetts, 2006, ISBN-10 1-4051-4265-0

Barbaric D., Corthals L.S., Jastaniah A.W., Asalanian S., Shimizu H., Reid S.G., Schultz K.R. (2008) Detection of WT1-specific T cells in paediatric acute lymphoblastic leukaemia patients in first remission. British Journal of Haematology, 141(2):271–273

Barry L. «Leukemia: A Research Report», 2nd edition, DIANE Publishing, 1998, ISBN 0788171895

Bassan R., Spinelli O., Oldani E. (2009) Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood, 113:4153-4162

Bateman C.M., Colman S.M., Chaplin T., Young B.D., Eden T.O., Bhakta M., Gratias E.J., van Wering E.R., Cazzaniga G., Harrison C.J., Hain R., Ancliff P.,  Ford A.M., Kearney L., Greaves M. (2010) Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(17):3553-3558

Beck N. «Diagnostic Hematology», Springer, London, 2009, ISBN 987-1-84800-282-1

Belgaumi A.F., Al-Shehri A., Ayas M., Al-Mahr M., Al-Seraihy A., Al-Ahmari A., El-Solh H. (2010) Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 95(7):1211

Berneman Z.N., Anguille S., Van Marck V., Schroyens W.A., Van Tendeloo V.F. (2009) Induction of complete remission of acute myeloid leukaemia by pegylated interferon-a-2a in a patient with transformed primary myelofibrosis. British Journal of Haematology, 149(1):150–163

Beutler E., Lichtman A.M., Kipps J.T. «Williams Hematology», 5th edition, Mc Graw Hill, 1995, ISBN 0-07-6293-3

Bick L.R. «Hematology: clinical and laboratory practice», volume 1,2, Mosby, Missouri, 1993, ISBN 0-816-0203-3

Blum W., Phelps A.M., Klisovic R., Rozewski D., Ni W., Albanese K., Rovin B., Kefauver C., Devine S., Lucas D., Johnson A., Schaaf L., Byrd J., Marcucci G., Grever M. (2010) Phase I clinical and pharmacokinetic study of a novel schedule of flavopiridol in relapsed or refractory acute leukemias. Haematologica, 95(7):1098-1105

Brain C.M., Carbone P. «Current therapy in hematology-oncology», 5th edition, Mosby, Missouri, 1995, ISBN 0-8151-1189-4

Breccia M., Latagliata R., Cannella L., Minotti C., Meloni G., Lo-Coco F. (2010) Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high white blood cell count, late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica 95(5):853-854

Buitenkamp T.D., Mathot R.A., de Haas V., Pieters R., Zwaan C.M. (2010) Methotrexate induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down’s syndrome and acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(7):1106-1113

Burmeister T., Gokbuget N., Schwartz S., Fischer L., Hubert D., Sindram A., Hoelzer D., Thiel E. (2010) Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(2):241-246

Burmeister T. (2010) MLL: exploring the methylome. Blood, 115(23):4627-4628

Caligaris-Cappio F., Dalla-Favera R. «Chronic Lymphocytic Leukemia», Springer, New York, 2005, ISBN 3-540-25279-7

Cario G., Zimmermann M., Romey R., Gesk S., Vater I., Harbott J., Schrauder A., Moericke A., Izraeli S., Akasaka T., Dyer M. J., Siebert R., Schrappe M., Stanulla M. (2010) Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non–high-risk precursor B cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. Blood, 115(26):5393-5397

Carr H.J., Rodak B. «Clinical Hematology-Atlas», Elsevier Health Sciences, 2009, ISBN 1-4160-5039-6

Cervera J., Montesinos P., Hernandez-Rivas J.M., Calasanz M.J., Aventin A., Ferro M.T., Luno E., Sanchez J., Vellenga E., RayOn C., Milone G., de la Serna J., Rivas C., Gonzalez J., Tormo M., Amutio E., Gonzalez M., Brunet S., Lowenberg B., Sanz M.A. (2010) Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Haematologica, 95(3):424-431

Chandra P., Luthra R., Zuo Z., Yao H., Ravandi F., Reddy N., Garcia-Manero G., Kantarjian H., Jones D. (2010) Acute myeloid leukemia with t(9;11)(p21-22;q23): common properties of dysregulated ras pathway signaling and genomic progression characterize de novo and therapy-related cases. Am J Clin Pathol, 133(5):686-693

Chang H., Jiang A., Brandwein J. (2010) Prognostic relevance of CD20 in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(6):1040-1042

Cheson D.B. «Chronic Lymphoid Leukemia», 2nd edition, Marcel Dekker, New York, 2001, ISBN 0-8247-0543-2

Chiaretti S., Messina M., Tavolaro S., Zardo G., Elia L., Vitale A., Fatica A., Gorello P., Piciocchi A., Scappucci G., Bozzoni I., Fozza C., Candoni A., Guarini A., Foa R. (2010) Gene expression profiling identifies a subset of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia with myeloid-like gene features and over-expression of miR-223. Haematologica, 95(7):1114-1121

Chillon M.C., Santamaria C., Garcia-Sanz R., Balanzategui A., Sarasquete M.E., Alcoceba M., Marin L., Caballero M.D., Belen Vidriales M., Ramos F., Bernal T., Diaz-Mediavilla J,. de Coca A.G., Penarrubia M.J., Queizan J.A., Giraldo P., San Miguel J.F., Gonzalez M. (2010) Long FLT3 internal tandem duplications and reduced PML-RAR expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients. Haematologica, 95(6):745-751

Chu C.C., Catera R., Zhang L., Didier S., Agagnina B.M., Damle R.N., Kaufman M.S., Kolitz J.E., Allen S.L., Rai K.R., Chiorazzi N. (2010) Many chronic lymphocytic leukemia antibodies recognize apoptotic cells with exposed nonmuscle myosin heavy chain IIA: implications for patient outcome and cell of origin. Blood, 115(18):3855-3856

Cimino G., Cenfra N., Elia L., Sica S., Luppi M., Meloni G., Vignetti M., Paoloni F., Foa R., Mandelli F. (2010) The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience. Haematologica, 95(5):837-840

Clark W.B., Strickland S.A., Barrett J.A., Savani B.N. (2010) Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Haematologica, 95(6):860-863

Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., Schrauder A., Panzer-Grumayer R., Moricke A., Arico M., Zimmermann M., Mann G., De Rossi G., Stanulla M., Locatelli F., Basso G., Niggli F., Barisone E., Henze G., Ludwig W.D., Haas O.A., Cazzaniga G., Koehler R., Silvestri D., Bradtke J., Parasole R., Beier R., van Dongen J.J, Biondi A, Schrappe M. (2010) Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study. Blood, 115(16):3206-3214

Cornelissen J., van der Holt B., Verhoef G.E. (2009) Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. Blood, 113:1375-1382

Dacie J., Lewis S. «Practical haematology», 8th edition, Churchill Livingstone, Pennsylvania, 1999, ISBN 0-4435759-1

de Beaumais A.T., Dervieux T., Fakhoury M., Medard Y., Azougagh S., Zhang D., Yakouben K., Jacqz-Aigrain E. (2010) The impact of high-dose methotrexate on intracellular 6-mercaptopurine disposition during interval therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Chemother Pharmacol, 66(4):653-658

de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. (2010) Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. British Journal of Haematology, 148(5):673-689

Degos L., Linch D., Lӧwenberg B. «Textbook of malignant Haematology», Martin Dunitz Ltd, London, 1999, ISBN 1-85317-322-3

Digiuseppe J.A. (2010) CD34+/CD38- cells and minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukemia. Leuk Res, 34(9):1125-1126

Dohner H. (2007) Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia. American Society of Hematology, 412-419

Ebinger M., Witte K.E., Ahlers J., Schafer I., Andre M., Kerst G., Scheel-Walter H.G., Lang P., Handgretinger R. (2010) High frequency of immature cells at diagnosis predicts high minimal residual disease level in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res, 34(9):1139-1142

Efremov D.G. (2010) Chic adaptor regulates apoptosis in CLL. Blood, 115(18):3647-3648

Elorza I., Palacio C., Dapena J.L., Gallur L., Sanchez de Toledo J., Diaz de Heredia C. (2010) Relationship between minimal residual disease measured by multiparametric flow cytometry prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(6):936-941

Estey E., Dohner H. (2006) Acute myeloid leukaemia. Lancet, 368(9550):1894-1907

Falini B., Martelli M.P., Pileri S.A., Mecucci C. (2010) Molecular and alternative methods for diagnosis of acute myeloid leukemia with mutated NPM1: flexibility may help. Haematologica, 95(4):529-534

Foa R. «Reviews in clinical and experimental hematology», Martin Dunitz Publishers, 1997, ISBN 88-86563-01-9

Francis G.J., Keating A., Goldstone A.H., Avivi I., Willman C.L., Kantarjian H.M. (2002) Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology 73-110

Freireich E.J. «Leukemia: Advances in Research and Treatment», Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, 1993, ISBN 0-7923-1967-2

Freireich J.E., Kantarjian H. «Leukemia: Advances in Research and Treatment», Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, 1993, ISBN 0-7923-1967-2

Furie B., Cassileth P., Atkins, M., Mayer R. «Clinical Hematology and Oncology-Presentation, Diagnosis and Treatment», Churchill Livingstone, Pennsylvania, 2003, ISBN 0-443-06556-X

Gassas A., Ishaqi M.K., Afzal S., Dupuis A., Doyle J. (2008) Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia in third complete remission: a vital role for graft-versus-host-disease/graft-versus-leukaemia effect in survival. British Journal of Haematology, 140(1):86–89

Gianfaldoni G., Mannelli F., Ponziani V., Longo G., Bencini S., Bosi A., Vannucchi A.M. (2010) Early reduction of WT1 transcripts during induction chemotherapy predicts for longer disease free and overall survival in acute myeloid leukemia. Haematologica, 95(5):833-836

Giuriato S., Foisseau M., Dejean E., Felsher D.W., Al Saati T., Demur C., Ragab A., Kruczynski A., Schiff C., Delsol G., Meggetto F. (2010) TPM3-ALK and NPM-ALK transgenic mice develop reversible ALK-positive early B-cell lymphoma/leukemia. Blood, 115(20):4061-4070

Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. (2008) In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients. Blood, 111:1827-1833

Gorello P., La Starza R., Varasano E., Chiaretti S., Elia L., Pierini V., Barba G., Brandimarte L., Crescenzi B., Vitale A., Messina M., Grammatico S., Mancini M., Matteucci C., Bardi A., Guarini A., Martelli M.F., Foa R., Mecucci C. (2010) Combined interphase fluorescence in situ hybridization elucidates the genetic heterogeneity of T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Haematologica, 95(1):79-86

Greer P.J., Foerster J., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B., Arber A.D., Means R.T., «Wintrobe’s Clinical Hematology», 12th edition, Volume one, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, ISBN-10 0-7817-6507-2

Gregers J., Christensen I.J., Dalhoff K., Lausen B., Schroeder H., Rosthoej S., Carlsen N., Schmiegelow K., Peterson C. (2010) The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. Blood, 115(23):4671-4677

Gutierrez A., Sanda T., Ma W., Zhang J., Grebliunaite R., Dahlberg S., Neuberg D., Protopopov A., Winter S.S., Larson R.S., Borowitz M.J., Silverman L.B., Chin L., Hunger S.P., Jamieson C., Sallan S.E., Look A.T. (2010) Inactivation of LEF1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(14):2845-2851

Hamblin J.T., Davis Z.A., Oscier D.G. (2007) Determination of how many immunoglobulin variable region heavy chain mutations are allowable in unmutated chronic lymphocytic leukaemia – long-term follows up of patients with different percentages of mutations. British Journal of Haematology, 140:320–323

Handin I.R., Lux S.E., Stossel T.P. «BLOOD-PRINCIPLES AND PRACTICE OF HEMATOLOGY», Lippincott Williams & Wilkins (LWW), Philadelphia, 2003, ISBN 0-7817-1993-3

Hasserjian R.P., Zuo Z., Garcia C., Tang G., Kasyan A., Luthra R., Abruzzo L.V., Kantarjian H.M., Medeiros J., Wang S. (2010) Acute erythroid leukemia: a reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification. Blood, 115(10):1985-1992

Heesch S., Goekbuget N., Stroux A., Ortiz Tanchez J., Schlee C., Burmeister T., Schwartz S., Blau O., Keilholz U., Busse A., Hoelzer D., Thiel E., Hofmann W.K., Baldus C. D. (2010) Prognostic implications of mutations and expression of the Wilms tumor 1 (WT1) gene in adult acute T-lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(6):942-949

Herishanu Y., Rinat E., Kay S., Rothman R., Njuguna N., Perry C., Shpringer M., Wiestner A., Polliack A., Naparstek E. (2010) Unexpected detection of monoclonal B-cell lymphocytosis in a HLA-matched sibling donor on the day of allogeneic stem cell transplantation for a patient with chronic lymphocytic leukaemia: clinical outcome 2010 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 149:896–918

Hernandez C.P., Morrow K., Lopez-Barcons L.A., Zabaleta J., Sierra R., Velasco C., Cole J., Rodriguez P.C. (2010) Pegylated arginase I: a potential therapeutic approach in T-ALL. Blood, 115(25):5214-5221

Hideki U., Takafumi M., Arito Y., Noriko D., Hiroyuki I., Takayuki S., Tohru S., Takahiro J., Hiroshi H., Norifumi T. (2007) Prevalence and Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. International Journal of Hematology, 86(2):137-142

Hillman S.R., Ault K.A., Rinder H.M. «Hematology in clinical practice», 4th edition, Mc Graw Hill, 2005, ISBN 0-07-144035-6

Ho P.A., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Pollard J., Stirewalt D.L., Hurwitz G., Heerema N.A., Hirsch B., Raimondi S.C., Lange B., Franklin J.L., Radich J.P., Meshinchi S. (2010) Prevalence and Prognostic Significance of FLT3 Gene Mutations in Patients with Acute Leukaemia: Analysis of Patients from the Shanghai Leukaemia Co-operative Group. The Journal of International Medical Research, 38(2):432-442

Hoffbrand A.V., Pettit J. E., Moss P.A. «Essential Haematology», 4th edition, Blackwell Science Ltd, Oxford, Paris, London, 2001, ISBN 0-63205-153-1

Hoffbrand V. «Haematology at a glance», Blackwell Science, Oxford, 2000, ISBN 0-632-04793-3

Hoffbrand A.V., Pettit J. E. «Color atlas of clinical hematology», 3rd edition, Mosby, London, Edinburgh and New York, 2000, ISBN 07234-31159

Hoffbrand A.V., Carovsky D., Tuddenham E. «Postgraduate haematology», Wiley-Blackwell Publishing, Oxford, 2005, ISBN 1-4051-0821-5

Hornakova T., Chiaretti S., Lemaire M.M., Foa R., Abdelali R.B., Asnafi V., Tartaglia M., Renauld J.C., Knoops L. (2010) ALL-associated JAK1 mutations confer hypersensitivity to the antiproliferative effect of type I interferon. Blood, 115(16):3287-3295

Iland H., Hertzberg M., Marlton P. «Myeloid Leukemia-Methods and Protocols», Humana Press, New Jersey, 2006, ISBN 1643-0894

Inbal H., Harris D., Liu Z., Liu J., Li P., Chen X., Shanker S., Ferrajoli A., Keating M., Estrov Z. (2010) STAT3 is constitutively phosphorylated on serine 727 residues, binds DNA, and activates transcription in CLL cells. Blood, 115(15):2852-2863

Jamieson C. (2010) Split ends in CML: divergent roles of Hes. Blood, 115(14):2726-2727

Kapff T.C., Jandl J. H. « Blood, atlas and sourcebook of hematology», Little Brown, 1981, ISBN 9780316482769

Karp E.J. «ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA», HUMANA PRESS, New Jersey, 2007, ISBN 1-58829-621-0

Kawthalcar M.S. «Hematology» Anshan Gold Standard Mini Atlas Series, Anshan, 2007, ISBN 1-405740-29-8

Kern F.W. «PDQ HEMATOLOGY», BC Decker Inc, Hamilton London, 2002, ISBN 1-55009-176-X

Kim D.H., Lee N.Y., Lee M.H., Sohn S.K., Do Y.R., Park J.Y. (2007) Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene (VEGFA) polymorphism can predict the prognosis in acute myeloid leukaemia patients. British Journal of Haematology, 140(1):71–79

Kuang S.Q., Bai H., Fang Z.H., Lopez G., Yang H., Tong W., Wang Z.Z., Garcia-Manero G. (2010) Aberrant DNA methylation and epigenetic inactivation of Eph receptor tyrosine kinases and ephrin ligands in acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(12):2412-2419

Kuhnl A., Gokbuget N., Stroux A., Burmeister T., Neumann M., Heesch S., Haferlach T., Hoelzer D., Hofmann W.K., Thiel E., Baldus C.D. (2010) High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(18):3737-3744

Kumar A.R., Kersey J.H. (2010) Infant ALL: diverse origins and outcomes. Blood, 115(14):2725

Kuroda J., Kimura S., Andreeff M., Ashihara E., Kamitsuji Y., Yokota A., Kawata E., Takeuchi M., Tanaka R., Murotani Y., Matsumoto Y., Tanaka H., Strasser A., Taniwaki M. (2007) ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. British Journal of Haematology, 140(2):181-190

Krysov S., Potter K.N., Mockridge I.C., Coelho V., Wheatley I., Packham G., Stevenson F.K. (2010) Surface IgM of CLL cells displays unusual glycans indicative of engagement of antigen in vivo. Blood 115(21):4198-4205

Laughlin M., Lazarus H. «Allogeneic Stem Cell Transplantation», Humana Press, New Jersey, 2003, ISBN 0-89603-979

Lee G.R., Bithell T.C., Foester J., Athens J.W., Lukens J.W. «WINTROBE’S CLINICAL HEMATOLOGY», 9th edition, volume 2, LEA and FEBIGER, 1993

Lee C.Y., Tien H.F., Hou H.A., Cho W.C., Lin L.I. (2008) Marrow osteopontin level as a prognostic factor in acute myeloid leukaemia. British Journal of Haematology, 141(5):736–739

Liang D.C., Shih L.Y., Yang C.P., Hung I.J., Liu H.C., Jaing T.H., Yeh T.C., Liang S.T., Chang C.L., Lee E.H,. Lai C.L., Chang W.H. (2010) Frequencies of ETV6-RUNX1 fusion and hyperdiploidy in pediatric acute lymphoblastic leukemia are lower in Far East than west. Pediatr Blood Cancer, 55(3):430-433

Lichtman A.M., Beutler E., Kipps T.J., Williams W.J. «Williams manual of hematology», 6th edition, McGraw-Hill, USA, 2003, ISBN 0-07-139913-5

Liu F.T., Giustiniani J., Farren T., Jia L., Bensussan A., Gribben J.G., Agrawal S.G. (2010) CD160 signaling mediates PI3K-dependent survival and growth signals in chronic lymphocytic leukemia. Blood 115(16):3079-3080

Lo-Coco F., Ammatuna E. (2006) The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. American Society of Hematology, 156-161

Ma X., Buffler P.A., Selvin S., Matthay K.K., Wiencke J.K., Wiemels J.L., Reynolds P. (2002) Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Cancer, 86(9):1419-1424

Maziarz R.T. (2010) Transplantation for CML: 2010, Blood 115(10):1860

Mardis E.R., Ding L., Dooling D.J., Larson D.E., McLellan M.D., Chen K., Koboldt D.C., Fulton R.S., Delehaunty K.D., McGrath S.D., Fulton L.A., Locke D.P., Magrini V.J., Abbott R. M., Vickery T.L., Reed J.S., Robinson J.S., Wylie T., Smith S.M., Carmichael L., Eldred J.M., Harris C.C., Walker J., Peck J.B., Du F., Dukes A.F., Sanderson G.E., Brummett A.M., Clark E., McMichael J.F., Meyer R.J., Schindler J.K., Pohl C.S., Wallis J.W., Shi X., Lin L., Schmidt H., Tang Y., Haipek C., Wiechert M.E., Ivy J.V., Kalicki J. , Elliott G., Ries R.E., Payton J.E., Westervelt P., Tomasson M.H., Watson M.A., Baty J., Heath S., Shannon W.D., Nagarajan R., Link D.C., Walter M.J., Graubert T.A., DiPersio J.F., Wilson R.K., Ley T.J. (2009) Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. The New England journal of Medicine (N Engl J Med), 361(11):1058-1066

Maury S., Huguet F., Leguay T., Lacombe F., Maynadie M., Girard S., de Labarthe A., Kuhlein E., Raffoux E., Thomas X., Chevallier P., Buzyn A., Delannoy A., Chalandon Y., Vernant J.P., Rousselot P., Macintyre E., Ifrah N., Dombret H., Bene M.C. (2010) Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(2):324-328

Maury S., Huguet F., Ifrah N., Dombret H., Bene M.C. (2010) L-asparaginase for adult CD20 positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(6):1042

Mejstrikova E., Volejnikova J., Fronkova E., Zdrahalova K., Kalina T., Sterba J., Jabali Y., Mihal V., Blazek B., Cerna Z., Prochazkova D., Hak J., Zemanova Z., Jarosova M., Oltova A., Sedlacek P., Schwarz J., Zuna J., Trka J., Stary J., Hrusak O. (2010) Prognosis of children with mixed phenotype acute leukemia treated on the basis of consistent immunophenotypic criteria. Haematologica, 95(6):928-935

Meshinchi S., Woods W.G., Stirewalt D.L., Sweetser D.A., Buckley J.D., Tjoa T.K., Bernstein I.D., Radich J.P. (2001) Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. Blood, 97(1):89-94

Milligan D.W., Grimwade D., Cullis J.O., Bond L., Swirsky D., Craddock C., Kell J., Homewood J., Campbell K., McGinley K., Wheatley K., Jackson G. (2006) Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Journal of Haematology, 135(4):450–474

Mitchell L., Lambers M., Flege S., Kenet G., Li-Thiao-Te V., Holzhauer S., Bidlingmaier C., Frühwald M.C., Heller C., Schmidt W., Pautard B., Nowak-Gottl U. (2010) Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. Blood, 115(24):4999-5004

Mufti J.G., Flandrin G., Shaefer H.E., Sandberg A., Kanfer E.J. «An atlas of malignant haematology, Cytology, Histology and Cytogenetics», volume 1, Martin Dunitz, London, 1996, ISBN 1-85317-247-2

Muschen M. (2010) Genetic relicts from the origin of ALL. Blood, 115(17):3424-3425

Nagai S., Nannya Y., Arai S., Yoshiki Y., Takahashi T., Kurokawa M. (2010) Molecular or cytogenetic monitoring and preemptive therapy for central nervous system relapse of acute promyelocytic leukemia. Haematologica, 95(1):169-171

Nagarajan L. «Acute Myelogenous Leukemia-Genetics, Biology and Therapy», Springer, New York, 2010, ISBN 987-0-387-69257-9

Neriah B.Y., Daley G.Q., Mes-Masson A.M., Witte O.N., Baltimore D. (1986) The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. Science, 233(4760):212-214

Ngo N., Lampert I.A., Naresh K.N. (2008) Bone marrow trephine findings in acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia. British Journal of Haematology, 140(3):279–286

O’Connor H.B. «A Color Atlas and Instruction Manual of Peripheral Blood Cell Morphology», Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, ISBN 0-683-06624-2

Ogawa E., Yagasaki H., Kato M., Shichino H., Chin M., Mugishima H. (2010) Successful treatment of disseminated intravascular coagulation in a child with acute myelogenous leukaemia using recombinant thrombomodulin. British Journal of Haematology, 149(6):911-912

Orazi A., O’Maley D.P., Arber D.A. «Illustrated Pathology of the Bone Marrow», Cambridge, New York, 2006, ISBN 0-521-81003-6

Oriol A., Vives S., Hernandez-Rivas J.M., Tormo M., Heras I., Rivas C., Bethencourt C., Moscardo F., Bueno J., Grande C., del Potro E., Guardia R., Brunet S., Bergua J., Bernal T., Moreno M. J., Calvo C., Bastida P., Feliu E., Ribera J.M. (2010) Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica, 95(4):589-596

Overholser D.C., Peterson D.E., Williams L.T., Schimpff S. C. (1982) Periodontal Infection in Patients With Acute Nonlymphocytic Leukemia: Prevalence of Acute Exacerbations. Arch Intern Med, 142(3):551-554

Owen C., Barnett M., Fitzgibbon J. (2008) Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia. British Journal of Haematology, 140(2):123–132

Palamarchu A., Efanov A., Nazaryan N., Santanam U., Alder H., Rassenti L., Kipps T., Croce C.M., Pekarsky Y. (2010) 13q14 deletions in CLL involve cooperating tumor suppressors. Blood 115(19):3916-3922

Park S., Chapuis N., Tamburini J., Bardet V., Cornillet-Lefebvre P., Willems L., Green A., Mayeux P., Lacombe C., Bouscary D. (2010) Role of the PI3K/AKT and mTOR signaling pathways in acute myeloid leukemia. Haematologica, 95(5):819-828

Pavlu J., Kew A.K., Taylor-Roberts B., Auner H.W., Marin D., Olavarria E., Kanfer E.J., MacDonald D.H., Milojkovic D., Rahemtulla A., Rezvani K., Goldman J.M., Apperley J.F., Szydlo R.M. (2010) Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 115(20):4018-4020

Peccatori J., Ciceri F. (2010) Allogenic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica, 95(6):857-859

Poloni A., Capelli D., Trappolini S., Costantini B., Montanari M., Gini G., Scortechini I., Mancini G., Discepoli G., Leoni P., Olivieri A. (2010) Low-dose Gemtuzumab-Ozogamicin as post-consolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia: a pilot study. British Journal of Haematology, 150(1):119-121

Prabhu S., Gottlieb D.J., Varikatt W., St Heaps L., Diaz S., Smith A. (2010) Adult B-cell acute lymphoblastic leukemia with two unrelated abnormal cytogenetic clones. Cancer Genet Cytogenet, 201(1):24-27

Pui C.H. «Treatment of Acute Leykemias», Human Press, New Jersey, 2003, ISBN 0-89603-834-3

Ramsay G.A., Gribben G.J. (2010) The 3 Rs in CLL immune dysfunction. Blood, 115(13):2563-2564

Ravel R. «Clinical Laboratory Medicine», 6th edition, Mosby, Missouri, 1995, ISBN 0-8151-7148-X

Rhein P., Mitlohner R., Basso G., Gaipa G., Dworzak M.N., Kirschner-Schwabe R., Hagemeier C., Stanulla M., Schrappe M., Ludwig W.D., Karawajew L., Ratei R. (2010) CD11b is a therapy resistance and minimal residual disease specific marker in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(18):3763-3771

Ribera J.M., Oriol A., Gonzalez M., Vidriales B., Brunet S., Esteve J., del Potro E., Rivas C., Moreno M.J., Tormo M., Martin-Reina V., Sarra J., Parody R., Perez de Oteyza J., Bureo E., Bernal M.T. (2010) Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. Haematologica, 95(1):87-95.

Rodak F.B., Fritsma G.A., Doig K. «Hematology: clinical principles and applications» Elsevies Health Sciences, Missouri, 2007, ISBN-10 1-4160-3004-9

Rodgers G., Young N. «The Bethesda handbook of Clinical Hematology», 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010, ISBN 978-0-7817-7583-0

Rowe J.M. (2009) Optimal management of adults with ALL. Br J Haematol, 144(4):468-483

Rowe J.M. (2010) Getting to the root of (it) ALL. Blood, 115(18):3649-3650

Rowe J.M. (2010) Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology, 150(4):389-405

Sampath D., Calin G.A. (2010) Coding and noncoding: the CLL mix. Blood, 115(19):3858-3859

Sanz M.A. (2006) Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. American Society of Hematology, 147-155

Saussele S., Lauseker M., Gratwohl A., Beelen D.W., Bunjes D., Schwerdtfeger R., Kolb H.J., Ho A.D., Falge C., Holler E., Schlimok G., Zander A.R., Arnold R., Kanz L., Dengler R., Haferlach C., Schlegelberger B., Pfirrmann M, Muller M. C,. Schnittger S., Leitner A., Pletsch N., Hochhaus A., Hasford J., Hehlmann R. (2010) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood, 115(10):1880-1885

Schafer E., Irizarry R., Negi S., McIntyre E., Small D., Figueroa M.E., Melnick A., Brown P. (2010) Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. Blood, 115(23):4798-4809

Scheinberg D.A., Jurcic J. G. «Treatment of leukemia and lymphoma» Elsevier Academic Press, San Diego, Califormia, 2004, ISBN 0-12-032952-2

Schmaier H.A., Petruzzelli L. M. «Hematology for the Medical Student», Lippincot Williams & Wilkins, Maryland, 2003, ISBN 0-7817-3120-8

Schneider P., Van Dreden P., Rousseau A., Kassim Y., Legrand E., Vannier J.P., Vasse M. (2010) Increased levels of tissue factor activity and procoagulant phospholipids during treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol, 148(4):582-92

Schumacher H.R., Desai S.N., McClain K.L., Domenico D.R., Dizikes G.J., Bird M.L. (1989) Acute lymphoblastic leukemia-hand mirror variant. Analysis for endogenous retroviral antibodies in bone marrow plasma. Am J Clin Pathol, 91(4):410-416

Sebban C., Lepage E., Vernant J.P. (1994) Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. J Clin Oncol, 12:2580-2587

Segal I., Rassekh S.R., Bond M.C., Senger C., Schreiber R.A. (2010) Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer, 55(3):434-439

Shanafelt T.D., Geyer S.M., Bone N.D., Tschumper R.C., Witzig T.M., Nowakowski G.S., Zent C.S., Call T.G., LaPlant B., Dewald G.W., Jelinek D.F., Kay N.E. (2008) CD49d expression is an independent predictor of overall survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a prognostic parameter with therapeutic potential. British Journal of Haematology, 140(5):537-546

Shinton N.K. «CRC Desk Reference for Hematology», CRC press, 1998, ISBN 0-8493-9681-6

Siddiqui R., Nancy N., Naing W.P., Ali S., Dar L., Khan B.K., Padua R.A., Carr R. (2010) Distribution of common genetic subgroups in childhood acute lymphoblastic leukemia in four developing countries. Cancer Genet Cytogenet, 200(2):149-153

Silva A., Jotta P.Y., Silveira A.B., Ribeiro D., Brandalise S.R., Yunes J.A., Barata J.T. (2010) Regulation of PTEN by CK2 and Notch1 in primary T-cell acute lymphoblastic leukemia: rationale for combined use of CK2- and g-secretase inhibitors. Haematologica, 95(4):674-678

Silva F.P., Swagemakers S.M., Erpelinck-Verschueren C., Wouters B.J., Delwel R., Vrieling H., van der Spek P., Valk P.J., Giphart-Gassler M. (2009) Gene expression profiling of minimally differentiated acute myeloid leukemia: M0 is a distinct entity subdivided by RUNX1 mutation status. Blood, 114(14):3001-3007

Silva F.P.G, Almeida I., Morolli B., Brouwer-Mandema G., Wessels H., Vossen R., Vrieling H., Marijt E.W.A., Valk P.J.M., Kluin-Nelemans H.C., Sperr W.R., Ludwig W.D., Giphart-Gassler M. (2009) Genome wide molecular analysis of minimally differentiated acute myeloid leukemia. Haematologica, 94(11):1546-1554

Smith A., Raimondi A.R., Salthouse C.D., Ignatius M.S., Blackburn J.S., Mizgirev I.V.., Storer N.Y., de Jong J., Chen A.T., Zhou Y., Revskoy S., Zon L.I., Langenau D.M. (2010) High-throughput cell transplantation establishes that tumor-initiating cells are abundant in zebrafish T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(16):3296-3303

Soiffer J.R. «Stem cell transplantation for hematologic malignancies», Human Press, Totowa, New Jersey, 2004, ISBN 1-58829-180-4

Stam R.W., Schneider P., Hagelstein J., van der Linde M., Stumpel D., de Menezes R., de Lorenzo P., Valsecchi M.J., Pieters R. (2010) Gene expression profiling–based dissection of MLL translocated and MLL germline acute lymphoblastic leukemia in infants. Blood, 115(14):2835-2844

Stein C., Kellner C., Kugler M., Reiff N., Mentz K., Schwenkert M., Stockmeyer B., Mackensen B., Fey G.H. (2010) Novel conjugates of single-chain Fv antibody fragments specific for stem cell antigen CD123 mediate potent death of acute myeloid leukaemia cells. British Journal of Haematology, 148(6):879-889

Stolzel F., Wermke M., Rollig C., Thiede C., Platzbecker U., Bornhauser M. (2010) Mobilization of PML/RAR negative peripheral blood stem cells with a combination of G-CSF and CXCR4 blockade in relapsed acute promyelocytic leukemia pre-treated with arsenic trioxide. Haematologica, 95(1):171-172

Stow P., Key L., Chen X., Pan Q., Neale G.A., Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Zhou Y., Pui C-H, Campana D. (2010) Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(23):4657-4663

te Winkel M.L., van Beek R.D., de Muinck Keizer-Schrama S., Uitterlinden A.G., Hop W., Pieters R., van den Heuvel-Eibrink M.M. (2010) Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(5):752-759

Thelm H., Diem H., Haferlach T. «Color Atlas of Hematology-Practical Microscopic and Clinical Diagnosis», 2nd edition, Thieme, 2004, ISBN 1-5889-0193-9

Thiede C., Koch S., Creutzig E., Steudel C., Illmer T., Schaich M., Ehninger G. (2006) Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood, 107(10):4011-4020

Tsieh S. «Atlas of Hematologic neoplasms», Springer, 2009, ISBN 978-387-89847-6

Turgeon M.L. «Clinical Hematology-Theory and Procedures», 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, ISBN 0-7817-5007-5

Uckun F., Ozer Z., Qazi S., Tuel-Ahlgren L., Mao C. (2010) Polo-like-kinase 1 (PLK1) as a molecular target to overcome SYK-mediated resistance of B-lineage acute lymphoblastic leukaemia cells to oxidative stress. Br J Haematol, 148(5):714-725

van Galen J.C., Kuiper R.P., van Emst L., Levers M., Tijchon E., Scheijen B., Waanders E., van Reijmersdal S.V., Gilissen C., van Kessel A.D., Hoogerbrugge P.M., van Leeuwen F.N. (2010) BTG1 regulates glucocorticoid receptor autoinduction in acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(23):4810-4819

Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., Harris N.L., Le Beau M.M., Hellström-Lindberg E., Tefferi A., Bloomfield C.D. (2009) Organization (WHO) classification of myeloid neoplasm’s and acute leukemia: rationale and important changes. Blood, 114(5):937-951

Williams B.S. «Hematology», 5th edition, The Massachusetts Institute of Technology, Library of Congress, 1998, ISBN 0-262-52157-1

Wilson K., Case M., Minto L., Bailey S., Bown N., Jesson J., Lawson S., Vormoor J., Irving J. (2010) Flow minimal residual disease monitoring of candidate leukemic stem cells defined by the immunophenotype, CD34+, CD38 low, CD19+ in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 95(4):679-683

Wong K.F., Yu P.H. (2010) Erythrophagocytic megakaryoblasts in acute megakaryoblastic leukaemia. British Journal of Haematology, 148(5):672

Young S.N., Gerson S.N., High K.A. «Clinical Hematology», Elsevier Health Sciences, 2006, ISBN 0-323-019-080

Zenz T., Dohner K., Denzel T., Dohner H., Stilgenbauer S., Bullinger L. (2008) Chronic lymphocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia are not associated with AKT1 pleckstrin homology domain (E17K) mutations. British Journal of Haematology, 141(5):42-743

Zhao X., Singh S., Pardoux C., Zhao J., Hsi E.D., Abo A., Korver W. (2010) Targeting C-type lectin-like molecule-1 for antibody-mediated immunotherapy in acute myeloid leukemia. Haematologica, 95(1):71-78

ΣΤ2. Ελληνική Βιβλιογραφία

Βόργιας Ν.Ι., Λαουτάρης Ν.Π. «Αιματολογία», τόμος Α, Ιατρικές εκδόσεις Αργυρού, 1990, ISBN 960-7085-00-0

Βόργιας Ν.Ι., Λαουτάρης Ν.Π. «Αιματολογία», τόμος Β, Ιατρικές εκδόσεις Αργυρού, 1995, ISBN 960-7085-00-0

Γαρδίκας Κ.Δ. «Αιματολογία», 3η έκδοση, εκδόσεις Ηλίας Κωνσταντάρας, 1973

Γαρδίκας Κ.Δ. «Αιματολογία», 5η έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιανός, 1989

Ηλιόπουλος Γ. «Φυσιολογία και Φυσιοπαθολογία του αίματος και των αιμοποιητικών κυττάρων», 3η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2000, ISBN 475839

Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α. «Αιματολογία ΙΙ», ΒΗΤΑ medical arts, 2006, ISBN 978-960-452-042-8

Καρακάσης Δ. «Διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων», Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2007, 24(1):13-18

Καψιμάλη- Βαϊοπούλου Β. (2004) Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Αρχείο Γ.Ν.Α. ‘’Ο Ευαγγελισμός‘’, 187-188

Λαουτάρης Ν., Πατεράκης Γ., Βόργιας Ν. «Λευχαιμίες Διάγνωση-Θεραπεία», 1η έκδοση, Cantrel, 1995, ISBN 960-220-745-0

Μελέτης Γ. «Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση», 6η έκδοση, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2003, ISBN 960-7597-09-5

Παναγιώτης Π. (2010) Νέα ελπιδοφόρα θεραπεία στις οξείες λευχαιμίες. M. D. Oncology-Hematology, Ιαν.-Φεβ.:17-24

Σεϊτανίδης Β., Χριστάκης Ι. «Αιματολογικές διαταραχές σε συστηματικά νοσήματα», Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, 1994

Σπανός Α. Θεόδωρος «Αιματολογία ΙΙ: Στοιχεία Αιματολογίας-Αιμοθεραπείας», Π.Χ. Πασχαλίδης, 2001, ISBN 475844

1. Αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πάνω από το φυσιολογικό όριο. [↑](#footnote-ref-1)
2. Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω από το φυσιολογικό όριο. [↑](#footnote-ref-2)
3. Μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από το φυσιολογικό ή παντελής έλλειψή τους. [↑](#footnote-ref-3)
4. Δικτυοερυθροκύτταρα: κύτταρα μεγαλύτερα από το ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο με ύπαρξη διάχυτης βασεοφιλίας και με μικρότερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη. [↑](#footnote-ref-4)
5. FAB: French American British Co-operative Group. Πρόκειται για ταξινόμηση από ομάδα Γάλλων, Αμερικανών και Άγγλων ερευνητών, με βάση τα μορφολογικά (μέγεθος κυττάρου, πυρήνα και βασεοφιλία) και βιοχημικά χαρακτηριστικά των βλαστικών κυττάρων. [↑](#footnote-ref-5)
6. WHO: World Health Organization-Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Η ταξινόμηση αυτή προκύπτει από τη χρήση των ανοσολογικών δεικτών, της ανοσοχημείας και της κυτταρογενετικής ανάλυσης. [↑](#footnote-ref-6)
7. MIC: Morphologic-Immunologic Cytogenetic. Η ταξινόμηση αυτή αφορά τα μορφολογικά, ανοσολογικά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά. [↑](#footnote-ref-7)
8. Το σύνδρομο Down (ή αλλιώς τρισωμία 21 ή τρισωμία G) προκύπτει από την εμφάνιση ενός επιπλέον αυτοσωματικού χρωμοσώματος στο ζεύγος 21. Τα άτομα αυτά έχουν 47 χρωμοσώματα αντί του φυσιολογικού αριθμού των 46 χρωμοσωμάτων. [↑](#footnote-ref-8)
9. Το σύνδρομο Turner αφορά μονοσωμία και προκύπτει από την έλλειψη ενός φυλετικού χρωμοσώματος Χ. Τα κορίτσια με σύνδρομο Turner εμφανίζουν καρυότυπο 44Χ0. [↑](#footnote-ref-9)
10. Είναι τρισωμία που αφορά τα φυλετικά χρωμοσώματα και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος Χ. Οι άρρενες με σύνδρομο Klinefertel εμφανίζουν καρυότυπο 44XXY. [↑](#footnote-ref-10)
11. Συγγενής ανωμαλία που προκύπτει από γενετικό ελάττωμα στο σύμπλεγμα των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του DNA. [↑](#footnote-ref-11)
12. Είναι σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα κενών και ανακατατάξεων στα χρωμοσώματα. [↑](#footnote-ref-12)
13. Φυσιολογικά κυτταρικά γονίδια που καθορίζουν την κυτταρική διαίρεση και την απόπτωση νεκρών κυττάρων. [↑](#footnote-ref-13)
14. Προέρχονται από τη μετάλλαξη των πρωτοογκογονιδίων, σχετίζονται με τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και είναι υπεύθυνα για την καρκινογένεση. [↑](#footnote-ref-14)
15. Η ιονίζουσα ακτινοβολία έχει συχνότητα ψηλότερη από το ορατό φως. Είναι μικρότερου μήκους κύματος και μεταφέρει πολύ υψηλή ενέργεια. Περιλαμβάνει τις υπεριώδεις ηλιακές ακτίνες, την κοσμική ακτινοβολία, τις ακτίνες Χ και γ ( ραδιενέργεια). [↑](#footnote-ref-15)
16. Βενζόλιο (περιέχεται στο τσιγάρο), πετρέλαιο, βενζίνη, κάδμιο, χρώμιο, αρσενικό, φορμαλδεΰδη. [↑](#footnote-ref-16)
17. HIV: Human Immunodeficiency Virus-Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας. [↑](#footnote-ref-17)
18. HTLV: Human T-lymphotropic virus. [↑](#footnote-ref-18)
19. Φυσιολογικά, οι παλμοί της καρδιάς δεν γίνονται αντιληπτοί, όμως στις λευχαιμίες οι παλμοί είναι εντονότεροι με αποτέλεσμα να γίνονται αντιληπτοί από τους ασθενείς. [↑](#footnote-ref-19)
20. HLA: Human leukocyte antigen. Τα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Πρόκειται για ένα σύστημα αντιγόνων που εκφράζονται από γονίδια που βρίσκονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. [↑](#footnote-ref-20)
21. Το πολυδύναμο αυτό κύτταρο, μπορεί να εξελιχθεί και να δημιουργήσει όλα τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια). [↑](#footnote-ref-21)
22. P-HSC: Pluripotent-Hemopoietic Stem Cell. Αρχέγονο πολυδύναμο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο. [↑](#footnote-ref-22)
23. Βλάστες ή βλαστικά κύτταρα: Είναι άωρα κύτταρα των μυελικών και λεμφικών σειρών (εκτός από την ερυθροκυτταρική σειρά) που βρίσκονται φυσιολογικά στο μυελό των οστών. Η παρουσία τους στο περιφερικό αίμα υποδηλώνει παθολογική κατάσταση. [↑](#footnote-ref-23)
24. Ραδιενεργό ισότοπο φωσφόρου. [↑](#footnote-ref-24)
25. Ραδιενεργό ισότοπο φθορίου. [↑](#footnote-ref-25)
26. Ραδιενεργό ισότοπο καλίου. [↑](#footnote-ref-26)
27. Ραδιενεργό ισότοπο νατρίου. [↑](#footnote-ref-27)
28. Ραδιενεργό ισότοπο ιωδίου. [↑](#footnote-ref-28)
29. Ραδιενεργό ισότοπο σιδήρου. [↑](#footnote-ref-29)
30. Στικτές αιμορραγίες στο δέρμα. [↑](#footnote-ref-30)
31. LDH: Lactate dehydrogenase. [↑](#footnote-ref-31)
32. ALT: Alanine aminotransferase. Αλανίνη αμινοτρανσφεράση. [↑](#footnote-ref-32)
33. AST: Aspartate aminotransferase. Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. [↑](#footnote-ref-33)
34. ALP: Alkaline phosphatase. [↑](#footnote-ref-34)
35. Η αιματολογική και κλινική ανταπόκριση της θεραπείας με υποχώρηση των συμπτωμάτων. [↑](#footnote-ref-35)
36. Αρχικό κύτταρο, το οποίο έχει την δυνατότητα να εξελιχθεί και να δημιουργήσει όλα τα κύτταρα του αίματος. [↑](#footnote-ref-36)
37. Από το κύτταρο αυτό προκύπτουν οι λεμφοβλάστες. [↑](#footnote-ref-37)
38. MLL: Myeloid-lymphoid leukemia gene. [↑](#footnote-ref-38)
39. cμ: Ελεύθερες βαριές κυτταροπλασματικές μ-ανοσοσφαιρινικές αλυσίδες. [↑](#footnote-ref-39)
40. sIg: Surface Immunoglobulins, ανοσοαφαιρίνες επιφανείας. [↑](#footnote-ref-40)
41. Αδυναμία έκτασης του γόνατος όταν αυτό βρίσκεται σε κάμψη. [↑](#footnote-ref-41)
42. TdT: Terminal deoxynucleotidyl transferase. [↑](#footnote-ref-42)
43. Όταν ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι μικρότερος από 46. [↑](#footnote-ref-43)
44. Είναι αντιβιοτικά που παράγονται από τους στρεπτομύκητες. [↑](#footnote-ref-44)
45. Minimal Residual Disease. [↑](#footnote-ref-45)
46. Πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο από το οποίο παράγονται όλα τα ώριμα κύτταρα της μυελικής σειράς, συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυττάρων, των ουδετεροφίλων, των μακροφάγων, των κυττάρων ιστών και των μεγακαρυοκυττάρων. [↑](#footnote-ref-46)
47. Πολυδύναμο προγονικό κύτταρο που αποτελεί μονάδα διαμόρφωσης των μυελοειδών κυττάρων. Αντιπροσωπεύει τα κοκκιοκύτταρα, τα ερυθροκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Από αυτό παράγεται το CFU-GM. [↑](#footnote-ref-47)
48. CFU-GM: Colony forming unit-Granulocyte, monocyte. Είναι πρόδρομη μορφή των μυελοβλαστών και των μονοβλαστών που προέρχεται από το CFU-GEMM. [↑](#footnote-ref-48)
49. MPO: Myeloperoxidase. [↑](#footnote-ref-49)
50. ΜΔΣ: Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. [↑](#footnote-ref-50)
51. M-CSF: Monocyte colony stimulating factor. Παράγοντας διέγερσης των μονοκυττάρων. [↑](#footnote-ref-51)
52. M-CSF-R: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor. [↑](#footnote-ref-52)
53. Είναι μια σπάνια υπολειπόμενη διαταραχή σχετιζόμενη με το φυλετικό χρωμόσωμα X που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εκζέματος, θρομβοπενίας και ανοσολογικής ανεπάρκειας. Περιγράφει από τον Aldrich το 1954. [↑](#footnote-ref-53)
54. Η τηλεαγγειεκτασία ή αλλιώς σύνδρομο Louis-Barr, είναι μια σπάνια νευροεκφυλιστική κληρονομική διαταραχή που πλήττει πολλές περιοχές του σώματος. Προσβάλει τα τριχοειδή αγγεία μειώνοντας τη διασταλτική τους ικανότητα. [↑](#footnote-ref-54)
55. Human Herpes Virus: Ιός του ανθρώπινου έρπητα. [↑](#footnote-ref-55)
56. Βακτηριολυτικό ένζυμο προερχόμενο από τα μακροφάγα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα. [↑](#footnote-ref-56)
57. BRMs: Biological response modifiers. [↑](#footnote-ref-57)
58. CSFs: Colony-stimulating factors. [↑](#footnote-ref-58)
59. CMV: Κυτταρομεγαλοϊός. [↑](#footnote-ref-59)
60. HSV: Herpes simplex virus. [↑](#footnote-ref-60)
61. Total body irradiation. [↑](#footnote-ref-61)
62. GVHD: graft-versus-host disease. [↑](#footnote-ref-62)
63. RAEB: Refractory Anemia with Excess Blasts in transformation. Αναιμία με περίσσεια βλαστικών κυττάρων. [↑](#footnote-ref-63)
64. SBB: Sudan Black B. [↑](#footnote-ref-64)
65. NSE: Non-Specific esterases. Μη ειδική εστεράση [↑](#footnote-ref-65)
66. PAS: Period acid-Shiff. Χρώση Περιοδικού οξέος-Shiff. [↑](#footnote-ref-66)
67. ACP: Acid phosphatase. Όξινη φωσφατάση. [↑](#footnote-ref-67)
68. RAEBt: Refractory anemia with excess blasts in transformation. Αποφρακτική αναιμία με βλάστες σε μεταμόρφωση. [↑](#footnote-ref-68)