

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016

2η Έκδοση



Πρόλογος

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια του παρόντος φυλλαδίου και συνεχίζει με τη **2η έκδοσή του**.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επιμέλεια:

Κατερίνα Καίσαρη, Αιματολόγος

Στέλιος Γραφάκος, Παιδίατρος Αιματολόγος

Λευχαιμία στα παιδιά

Η λευχαιμία αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, αντιπροσωπεύοντας το 30% όλων των κακοηθειών σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών. Ο συχνότερος τύπος είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), που αποτελεί το 80% των περιπτώσεων και είναι συχνότερη στις ηλικίες 2-4 ετών. Όλες σχεδόν οι υπόλοιπες περιπτώσεις κατατάσσονται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), που προσβάλλει συχνότερα παιδιά κάτω των 2 ετών και εφήβους.

Η λευχαιμία είναι νεοπλασία που προσβάλλει συνήθως τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, από τα οποία παράγονται όλα τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς του σώματος, και όταν είναι μειωμένα σε αριθμό, ο ασθενής μπορεί να αισθανθεί δύσπνοια, αδυναμία και κόπωση (συμπτώματα αναιμίας). Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι τα κύτταρα αμύνης του οργανισμού που έχουν ως κύριο ρόλο την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Διακρίνονται σε λεμφοκύτταρα (B και T), κοκκιοκύτταρα (πολυμορφοπύρηνα, ηωσηνόφιλα, βασεόφιλα) και μονοκύτταρα. Η ποιοτική ή ποσοτική τους ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή. Τέλος, τα αιμοπετάλια είναι τμήματα κυττάρων του μυελού των οστών, των μεγακαρυοκυττάρων και έργο τους είναι η αντιμετώπιση αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η μείωση του αριθμού τους έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγίας.

Οποιοδήποτε προγονικό κύτταρο του μυελού των οστών που δίνει γένεση στις αναφερθείσες κυτταρικές σειρές του αίματος, μπορεί να εξαλλαγεί σε λευχαιμικό. Τα λευχαιμικά κύτταρα, που ονομάζονται

βλάστες, δεν ωριμάζουν φυσιολογικά, δεν έχουν συγκεκριμένη λειτουργία, πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και εμποδίζουν την ανάπτυξη των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων. Από το μυελό των οστών, όπου παράγονται περνάνε στο περιφερικό αίμα, ενώ μπορεί να μεταφερθούν και σε άλλα σημεία του σώματος, όπως στους λεμφαδένες, το ήπαρ, το σπλήνα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός).

Τύποι λευχαιμίας στα παιδιά

Η λευχαιμία μπορεί να είναι οξεία, με έντονα συμπτώματα, ταχεία εισβολή και εξέλιξη, ή χρόνια, με λιγότερο θορυβώδη συμπτώματα και βραδεία εξέλιξη. Στα παιδιά είναι σχεδόν πάντα οξεία.

1. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

Τα $\frac{3}{4}$ των λευχαιμιών στα παιδιά είναι ΟΛΛ και προέρχεται από τα B-λεμφοκύτταρα ή τα T-λεμφοκύτταρα, οπότε χαρακτηρίζεται ως B-ΟΛΛ ή ως T-ΟΛΛ και το 80% των περιπτώσεων είναι B-ΟΛΛ. Ανάλογα με το βαθμό ωρίμανσης του λεμφοκυττάρου από το οποίο

προέρχονται τα λευχαιμικά κύτταρα και τα ανοσολογικά τους χαρακτηριστικά, υποδιαιρούνται σε περαιτέρω υποομάδες

2. Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ).

Αποτελεί το υπόλοιπο των οξείων λευχαιμιών. Προσβάλλει τα μυελικά κύτταρα που παράγουν τα κοκκιοκύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια και υπάρχουν 8 υπότυποι ΟΜΛ (M0-M7), ανάλογα με το κύτταρο στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη.

3. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ).

Είναι σπάνια στα παιδιά, και εντοπίζεται στα προγονικά κύτταρα της μυελικής σειράς που φτιάχνουν τα κοκκιοκύτταρα. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μιας συγκεκριμένης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, η οποία οδηγεί σε ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22, και στη δημιουργία ενός νέου υβριδικού χρωμοσώματος, που ονομάζεται χρωμόσωμα Philadelphia. Σήμερα αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με ειδικά φάρμακα που έχουν στόχο το προϊόν της γενετικής αυτής διαταραχής.



Αιτιολογία

Η αιτία της λευχαιμίας στα παιδιά είναι άγνωστη. Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι οι εξής:

- 1. Γενετικοί παράγοντες.** Παιδιά με συγκεκριμένα κληρονομικά σύνδρομα θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το σύνδρομο Down, η αναιμία Fanconi, κληρονομικά σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, όπως το σύνδρομο Wiskott-Aldrich και άλλα.
- 2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.** Η έκθεση σε υψηλή δόση ακτινοβολίας θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο λευχαιμίας. Παράδειγμα είναι οι επιζώντες από την έκρηξη της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία. Αν έμβρυο εκτεθεί σε ακτινοβολία τους πρώτους μήνες της κύησης, βρίσκεται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο. Η χορήγηση χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση άλλων καρκίνων, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης λευχαιμίας, που χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής και είναι ΟΜΛ.
- 3. Χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.** Πρόκειται για αγωγή που χορηγείται για καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως στις μεταμοσχεύσεις οργάνων, για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος. Στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας, και κυρίως λεμφώματος αλλά και λευχαιμίας είναι αυξημένος.

Σημειώνεται ότι τα παιδιά με λευχαιμία, σχεδόν πάντοτε, δεν έχουν κάποιον γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου.

Κλινική εικόνα - Συμπτώματα

Τα συμπτώματα προκαλούνται κυρίως λόγω διήθησης του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα, τα οποία παρεμποδίζουν τη φυσιολογική παραγωγή των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Επίσης, συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν και από την επέκταση των λευχαιμικών κυττάρων σε άλλους ιστούς, όπως οι λεμφαδένες, ο σπλήνας και το ήπαρ.

- 1. Συμπτώματα λόγω μειωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)**
 - Αδυναμία, κόπωση, αίσθημα ζάλης
 - Κεφαλαλγία
 - Δύσπνοια
 - Ωχρότητα
- 2. Συμπτώματα λόγω μειωμένων λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)**
 - Λοιμώξεις: Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος λόγω της παρουσίας των λευχαιμικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά όμως είναι παθολογικά και δεν

μπορούν να καταπολεμήσουν τις λοιμώξεις ούτε να ενισχύσουν την άμυνα του οργανισμού. Ο μειωμένος αριθμός των πολυμορφοπύρηνων (ουδετεροπενία) ευνοεί την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων, κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα.

- Πυρετός: εκδηλώνεται στα πλαίσια κάποιας λοίμωξης ή και χωρίς προφανή αιτιολογικό παράγοντα (ουδετεροπενικό εμπύρετο).
- 3. Συμπτώματα λόγω μειωμένων αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)**
Η έλλειψη των αιμοπεταλίων προκαλεί αιμορραγικές εκδηλώσεις, μείζονες ή ελάσσονες. Οι πιο συχνές είναι οι εξής:
 - Πετέχειες: στικτές αιμορραγίες στο δέρμα, που εμφανίζονται λόγω της αιμορραγίας μικρών αγγείων.
 - Μώλωπες/Εκχυμώσεις
 - Ρινορραγία
 - Ουλορραγία



4. Πόνος στα οστά και στις αρθρώσεις

Οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα που υπάρχει μέσα στο μυελό των οστών, λόγω της μεγάλης παραγωγής λευχαιμικών κυττάρων.

5. Διόγκωση της κοιλιάς.

Τα λευχαιμικά κύτταρα διηθούν και άλλους ιστούς, όπως το ήπαρ και το σπλήνα και αυτό προκαλεί διόγκωση τους, η οποία γίνεται αντιληπτή ως διάταση της κοιλιάς.

6. Διόγκωση λεμφαδένων

Προκαλείται από τη διήθηση τους με λευχαιμικά κύτταρα και μπορεί να διαπιστωθεί κλινικά με την ψηλάφηση ή με απεικονιστικές μεθόδους (ακτινογραφία θώρακος, αξονική, μαγνητική τομογραφία). Οι διογκωμένοι αυτοί λεμφαδένες εντοπίζονται κυρίως στον τράχηλο, στις μασχάλες, στην περιοχή πάνω από τις κλείδες και στη βουβωνική χώρα, ενώ μερικές φορές μπορεί να αναπτύσσονται και μέσα στην κοιλιά ή στο θώρακα.

7. Βήχας και δύσπνοια

Παρατηρούνται κυρίως στην Τ-ΟΛΛ, η οποία προκαλεί διόγκωση λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο και στον θύμο αδένα. Η πίεση που ασκούν στην τραχεία μπορεί να προκαλέσει τα παραπάνω συμπτώματα.

8. Κεφαλαλγία, έμετοι, σπασμοί.

Οφείλονται στην προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός) από λευχαιμικά κύτταρα, τα οποία και ανιχνεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

9. Υπερτροφία ούλων

Στην ΟΜΛ, και συγκεκριμένα σε έναν υπότυπο, τη μονοκυτταρική λευχαιμία, τα λευχαιμικά κύτταρα μπορεί να προκαλέσουν διήθηση των ούλων, που εκδηλώνεται με υπερτροφία, άλγος και πιθανόν ουλορραγία.

10. Εξάνθημα

Τα λευχαιμικά κύτταρα μπορεί να διηθήσουν και το δέρμα, κυρίως στην ΟΜΛ, οπότε εμφανίζονται σκουρόχρωμες κηλίδες που μοιάζουν με εξάνθημα.

Διάγνωση

Πολλά από τα συμπτώματα της λευχαιμίας είναι μη ειδικά που παρουσιάζονται και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση πρέπει να γίνουν συγκεκριμένες εξετάσεις, αφού πρώτα ληφθεί το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του παιδιού και γίνει κλινική εξέταση. Σημαντικά στοιχεία του ιστορικού είναι η παρουσία και η διάρκεια συγκεκριμένων συμπτωμάτων και η έκθεση σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Το παιδί πρέπει να εξεταστεί για πιθανές αιμορραγικές εκδηλώσεις, σημεία λοίμωξης, διόγκωση λεμφαδένων, ήπατος και σπληνός.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να γίνουν στη συνέχεια είναι οι εξής:

1. Γενική αίματος και επίχρισμα περιφερικού αίματος

Με τη γενική αίματος ελέγχεται ο αριθμός των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και συνήθως ο ασθενής παρουσιάζει αναιμία και θρομβοπενία. Χαρακτηριστικό της λευχαιμίας είναι ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση), όμως το μεγαλύτερο μέρος αυτών είναι βλάστες, δηλαδή λευχαιμικά κύτταρα. Στη συνέχεια εξετάζεται στο μικροσκόπιο



επίχρισμα περιφερικού αίματος για να επιβεβαιωθεί η παρουσία των λευχαιμικών κυττάρων, τα οποία έχουν χαρακτηριστική μορφολογία.

2. Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Εκτός από τη γενική αίματος γίνεται τακτικά πλήρης βιοχημικός έλεγχος, προκειμένου να ελεγχθεί η λειτουργία του ήπατος, των νεφρών και άλλων οργάνων και αυτό πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

3. Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία

Το μυελόγραμμα είναι μία ειδική εξέταση, που γίνεται με αναρρόφηση μυελού των οστών με ειδική βελόνα από τα οστά της λεκάνης, αφού έχει προηγηθεί τοπική αναισθησία ή ήπια νάρκωση του ασθενούς. Στη συνέχεια εξετάζεται επίχρισμα του μυελού στο μικροσκόπιο. Στην οστεομυελική βιοψία μετά από παρακέντηση, λαμβάνεται μικρό κομμάτι οστού και εξετάζεται στο εργαστήριο από τον παθολογοανατόμο. Αυτή η εξέταση είναι πιο λεπτομερής από το μυελόγραμμα. Και οι δύο χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της λευχαιμίας, γιατί με αυτές διαπιστώνεται η ύπαρξη των λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό, χαρακτηρίζεται ο τύπος των βλαστών και κατά συνέπεια της λευχαιμίας, ενώ εκτιμάται και ο βαθμός διήθησης του μυελού από το νόσημα. Εκτός από τη διάγνωση, μυελογράμματα γίνονται μετά από κάθε κύκλο θεραπείας με σκοπό την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς.

4. Οσφυονωτιαία παρακέντηση

Γίνεται για την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, δηλαδή του υγρού που περιβάλλει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, αφού η

λευχαιμία μπορεί να προσβάλλει και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αφού προηγηθεί τοπική ή γενική αναισθησία, εισάγεται μία βελόνα μεταξύ των σπονδύλων της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και λαμβάνεται το υγρό, το οποίο εξετάζεται για την παρουσία βλαστών. Με τον ίδιο τρόπο χορηγούνται και φάρμακα για την πρόληψη ή τη θεραπεία της διήθησης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ενδορραχιαίες εγχύσεις).

5. Κυτταρομετρία ροής – Ανοσοφαινότυπος

Με την εξέταση αυτή καθορίζεται ο ανοσοφαινότυπος των βλαστών με βάση συγκεκριμένες πρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια ή εντός των κυττάρων. Ο ανοσοφαινότυπος συμβάλλει στον χαρακτηρισμό του τύπου της λευχαιμίας, οπότε διαπιστώνεται αν πρόκειται για ΟΜΛ ή ΟΛΛ, καθώς και ο υπότυπος τους. Εξετάζεται στο κυτταρόμετρο ροής δείγμα μυελού ή και περιφερικού αίματος και προσδιορίζεται ο

ανοσοφαινότυπος των κυττάρων. Εκτός από τη διάγνωση, η εξέταση αυτή γίνεται σε δείγμα μυελού και μετά από κάθε κύκλο θεραπείας, προκειμένου να ελεγχθεί η παρουσία ή απουσία βλαστών και κατά συνέπεια η ανταπόκριση.

6. Κυτταρογενετικός έλεγχος (Καρυότυπος, φθορίζον in situ υβριδισμός -FISH)

Με τις εξετάσεις αυτές γίνεται έλεγχος των χρωμοσωμάτων, δηλαδή του γενετικού υλικού των κυττάρων. Στα φυσιολογικά κύτταρα υπάρχουν 46 χρωμοσώματα, τα οποία έχουν συγκεκριμένο μέγεθος και μορφή. Τα βλαστικά κύτταρα μπορεί να έχουν περισσότερα ή λιγότερα χρωμοσώματα ή χρωμοσώματα με αλλαγή στη μορφή τους. Ο προσδιορισμός του καρυότυπου πραγματοποιείται σε δείγμα μυελού, όπου αρχικά γίνεται καλλιέργεια των κυττάρων και ακολούθως, όταν το κύτταρο βρίσκεται σε μίτωση (μία συγκεκριμένη φάση του κυτταρικού κύκλου), εξετάζονται τα χρωμοσώματα στο μικροσκόπιο.



Μελέτη των χρωμοσωμάτων γίνεται και με τη μέθοδο FISH, πολύπλοκη αλλά πιο ακριβής, γιατί έτσι μπορεί να εντοπιστούν χρωμοσωμιακές βλάβες που δεν ανιχνεύονται με τον καρυότυπο. Οι εξετάσεις αυτές έχουν προγνωστική και θεραπευτική σημασία για την έκβαση της λευχαιμίας.

7. Απεικονιστικές εξετάσεις

Δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της λευχαιμίας, αλλά βοηθούν στη διαπίστωση εντόπισης του νοσήματος σε άλλα μέρη του σώματος. Στην ακτινογραφία θώρακος μπορεί να φανεί διεύρυνση του μεσοθωρακίου, δηλαδή του χώρου μεταξύ των πνευμόνων, λόγω αύξησης του μεγέθους λεμφαδένων ή και του θύμου, κάτι που παρατηρείται κυρίως στην Τ-ΟΛΛ. Άλλες απεικονιστικές εξετάσεις είναι το υπερηχογράφημα κοιλίας, για έλεγχο του ήπατος και του σπληνός, καθώς και αξονική και μαγνητική τομογραφία, οι οποίες είναι οι ενδεδειγμένες εξετάσεις για έλεγχο του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας της οξείας λευχαιμίας είναι η εξάλειψη των λευχαιμικών κυττάρων από το μυελό και η διατήρηση της ύφεσης του νοσήματος. Στα πλαίσια της θεραπείας αυτής πρωταρχική σημασία έχει η υποστηρικτική αγωγή για την αντιμετώπιση των επιπλοκών που προκαλεί η λευχαιμία αλλά και η χημειοθεραπεία στο παιδί. Η αντιμετώπιση του μικρού ασθενούς είναι συλλογική και πρέπει να γίνεται σε οργανωμένη μονάδα μεγάλου νοσοκομείου, όπου τον συντονισμό έχουν παιδίατροι αιματολόγοι και συμμετέχουν γιατροί πολλών άλλων ειδικοτήτων. Στην ομάδα αυτή ουσιαστική είναι η συμβολή έμπειρων νοσηλευτών ενώ απαραίτητοι είναι κοινωνικοί λειτουργοί, παιγνιοθεραπευτές, ψυχολόγοι, δάσκαλοι κ.α.

Τη σημαντικότερη θέση στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας στα παιδιά έχει η χημειοθεραπεία. Χορηγείται πάντα συνδυασμός φαρμάκων σε

κύκλους θεραπείας. Μετά από κάθε κύκλο υπάρχει ένα διάστημα ελεύθερο θεραπείας, ώστε να ανακάμψει ο οργανισμός του ασθενούς. Το πόσο εντατικοποιημένη θα είναι η θεραπεία καθορίζεται από το χαρακτηρισμό του νοσήματος ως χαμηλού, ενδιαμέσου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου ανάλογα με καθορισμένους προγνωστικούς παράγοντες. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις εκτός της χημειοθεραπείας εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως και ανοσολογικές ή και στοχευμένες θεραπείες, δηλαδή φαρμακευτικές αγωγές που έχουν στόχο συγκεκριμένες μοριακές βλάβες που χαρακτηρίζουν το νόσημα. Επίσης, όταν δεν επιτυγχάνεται ύφεση του νοσήματος με τη χημειοθεραπεία ή πρόκειται για λευχαιμία πολύ υψηλού κινδύνου μπορεί να γίνει αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών.



Χημειοθεραπεία

Αποτελεί τον βασικό κορμό της συνολικής αντιμετώπισης της λευχαιμίας και διαφέρει στην ΟΜΛ και στην ΟΛΛ.

Στην ΟΛΛ περιλαμβάνει 3 φάσεις:

- 1. Θεραπεία εφόδου:** ο συνδυασμός φαρμάκων που χορηγείται στοχεύει στην καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων και στην εξαφάνιση τους από το μυελό και το περιφερικό αίμα. Διαρκεί περίπου τέσσερις εβδομάδες και αν υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση οι βλάστες δεν ανιχνεύονται πλέον, ενώ αρχίζουν να παράγονται φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, εκτός από τη συστηματική χημειοθεραπεία, γίνονται και ενδορραχιαίες εγχύσεις, όπου κυτταροστατικά φάρμακα εγχύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης.
- 2. Θεραπεία εντατικοποίησης:** ρόλος της θεραπείας αυτής είναι η εδραίωση της ύφεσης που έχει επιτευχθεί στην πρώτη φάση της θεραπείας. Αποσκοπεί δηλαδή στην καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων που έχουν παραμείνει στον οργανισμό, διαφεύγοντας της αρχικής θεραπείας και διαρκεί περίπου 8-10 εβδομάδες.
- 3. Θεραπεία συντήρησης:** Ακολουθεί, εφόσον έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς η θεραπεία εφόδου και εντατικοποίησης για να διατηρηθεί το καλό αποτέλεσμα που έχει επιτευχθεί. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής που διαρκεί συνήθως 12 μήνες ο ασθενής δεν χρειάζεται νοσηλεία.

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας στην ΟΛΛ είναι περίπου 2 χρόνια. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο τροποποιείται εάν ο ασθενής δεν έχει την

επιθυμητή ανταπόκριση και στην περίπτωση αυτή λαμβάνει διαφορετικά, εντατικοποιημένα σχήματα χημειοθεραπείας.

Στην ΟΜΛ η θεραπεία διαρκεί μικρότερο χρονικό διάστημα και χρησιμοποιείται διαφορετικός συνδυασμός φαρμάκων. Η θεραπεία περιλαμβάνει 2 φάσεις, τη θεραπεία εφόδου, που όπως και στην ΟΛΛ έχει ως σκοπό την επίτευξη ύφεσης και τη θεραπεία εδραίωσης ή εντατικοποίησης, για την καταστροφή των εναπομεινάντων λευχαιμικών κυττάρων.

Τα φάρμακα που χορηγούνται στη χημειοθεραπεία έχουν ως στόχο την καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων, τα οποία είναι ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και πλέον ευάλωτα στα κυτταροστατικά φάρμακα. Εκτός όμως από τους βλάστες προσβάλλονται και φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού τα οποία και αυτά πολλαπλασιάζονται ταχέως, όπως τα υγιή αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, των θυλάκων των τριχών, του βλεννογόνου του στόματος και του εντέρου. Αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι η εμφάνιση επιπλοκών της

χημειοθεραπείας στα όργανα αυτά, που είναι οι εξής:

- Λοιμώξεις, λόγω των χαμηλών λευκών αιμοσφαιρίων
- Αναιμία, λόγω χαμηλών ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις, λόγω χαμηλών αιμοπεταλίων
- Απώλεια των μαλλιών
- Στοματίτιδα
- Ναυτία, εμετοί, διάρροιες

Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Κατά τη διάρκεια χορήγησης της λαμβάνονται μέτρα υποστήριξης του ασθενούς για την πρόληψη ή τον περιορισμό τους, όπως:

- Μεταγγίσεις με αίμα και αιμοπετάλια
- Χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων σε ενέσιμη μορφή για την ταχύτερη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων.
- Χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη ή τη θεραπεία λοιμώξεων
- Συστηματική χορήγηση αντιεμετικών



Ακτινοθεραπεία

Η χορήγηση της ακτινοβολίας βασίζεται στο γεγονός ότι προκαλεί θανάτωση των λευχαιμικών κυττάρων, ιδιαίτερα σε περιοχές όπου δεν μπορεί να δράσει αποτελεσματικά η χημειοθεραπεία, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα και οι όρχεις. Εφαρμόζεται πιο συχνά στην ΟΛΛ για την πρόληψη ή τη θεραπεία της επέκτασης της λευχαιμίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα και της διήθησης των όρχεων. Άμεσες παρενέργειες είναι ναυτία, έμετος, διάρροια και αίσθημα κόπωσης. Σοβαρή απώτερη επιπλοκή είναι η ανάπτυξη δευτερογενών κακοηθειών.

Υποτροπή

Το επιθυμητό αποτέλεσμα της θεραπείας της λευχαιμίας είναι η επίτευξη πλήρους ύφεσης και η διατήρηση της, που οδηγεί στην ίαση. Υπάρχει όμως πιθανότητα περίπου 20% ο ασθενής να υποτροπιάσει, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε μετά την ολοκλήρωση της. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται διαφορετικό, εντατικοποιημένο πρωτόκολλο θεραπείας. Η χρονική στιγμή που θα συμβεί η υποτροπή έχει μεγάλη σημασία, όσο πιο πρώιμη είναι τόσο δυσμενέστερη η πρόγνωση. Η υποτροπή μπορεί να είναι μυελική, δηλαδή να εντοπίζεται μόνο στο μυελό των οστών, εξωμυελική οπότε έχουμε προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή των όρχεων, ή και μικτή. Μία σημαντική θεραπευτική επιλογή στην περίπτωση υποτροπής είναι και η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών/ αιμοποιητικών κυττάρων.

Αυτή η θεραπευτική παρέμβαση εφαρμόζεται σε ασθενείς, παιδιά και ενήλικες, όπου η θεραπεία της λευχαιμίας αποτυγχάνει ή όταν κατά τη διάγνωση έχουν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και το νόσημα τους θεωρείται πολύ υψηλού κινδύνου. Η διαδικασία αρχίζει με την αναζήτηση ιστοσυμβατού δότη. Ο καθορισμός της συμβατότητας γίνεται με την ανοσολογική τυποποίηση των κυττάρων του ασθενούς και του δότη, ως προς τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας – HLA αντιγόνα. Εφόσον ο δότης και ο λήπτης είναι ταυτόσημοι στα εξεταζόμενα αντιγόνα θεωρούνται συμβατοί. Η αναζήτηση του καταλλήλου δότη γίνεται αρχικά στο οικογενειακό περιβάλλον και δότης συνήθως είναι αδερφός ή αδερφή του ασθενούς. Η πιθανότητα συμβατότητας μεταξύ αδερφών είναι 30%. Όταν δεν υπάρχει συμβατός δότης στην οικογένεια, αναζητείται ένας εθελοντής μη συγγενής ιστοσυμβατός δότης από την παγκόσμια τράπεζα εθελοντών δοτών μυελού των οστών.

Αν δεν βρεθεί συγγενής ή μη συγγενής πλήρως συμβατός δότης, υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές για τον ασθενή που πρέπει να υποβληθεί σε μεταμόσχευση, με αποτελέσματα ικανοποιητικά, που σήμερα πλησιάζουν αυτά των μεταμοσχεύσεων με συμβατούς δότες. Μία τέτοια επιλογή είναι η απλοταύτωση μεταμόσχευση, στην οποία δότης είναι συνήθως ο γονέας του μικρού ασθενούς. Επειδή κάθε άτομο κληρονομεί από κάθε γονέα τα μισά αντιγόνα HLA που διαθέτει, σε αυτές τις περιπτώσεις ο δότης και ο λήπτης είναι συμβατοί μόνο κατά 50%. Η απλοταύτωση μεταμόσχευση γίνεται μετά από ειδική επεξεργασία του μοσχεύματος κατά την οποία απομακρύνονται ορισμένες ομάδες λεμφοκυττάρων από αυτό, έτσι ώστε να μπορέσει να το δεχτεί ο οργανισμός του ασθενούς και να μην το απορρίψει ή να μην προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συγκεκριμένα τη νόσο μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (GvHD). Μία άλλη επιλογή είναι η μεταμόσχευση με ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Πρόκειται



για το αίμα του ομφαλίου λώρου το οποίο συλλέγεται αμέσως μετά τον τοκετό, ελέγχεται, καταψύχεται και αποθηκεύεται σε δημόσιες τράπεζες ομφαλοπλακουντιακού αίματος, γνωστές και ως τράπεζες βλαστοκυττάρων. Χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό μόσχευμα, γιατί παρά τον περιορισμένο του όγκο, είναι πλούσιο σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι μία εξειδικευμένη θεραπεία με πολύπλοκη διαδικασία. Ο ασθενής πριν τη χορήγηση του μοσχεύματος, λαμβάνει κυτταροστατικά φάρμακα σε υψηλή δοσολογία που μερικές φορές συνδυάζονται με ολόσωμη ακτινοβολία. Σκοπός της θεραπείας αυτής είναι η καταστροφή του παθολογικού μυελού των οστών του ασθενούς, ώστε να μπορέσει να δεχθεί τον υγιή μυελό (εγκατάσταση του μοσχεύματος) και επίσης η καταστολή του ανοσολογικού του συστήματος, για να μην γίνει απόρριψη του μοσχεύματος. Ακολουθεί η χορήγηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του δότη, που γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση, τα οποία εγκαθίστανται στους μυελικούς χώρους των οστών του ασθενούς και μετά από 2-3 εβδομάδες αρχίζουν να παράγουν νέα υγιή αιμοποιητικά κύτταρα. Η νοσηλεία του διαρκεί περίπου ενάμιση μήνα, παραμένει σε προστατευτική απομόνωση σε ειδικούς θαλάμους για την προφύλαξή του από λοιμώξεις και η υποστήριξη και φροντίδα του είναι μεγάλη, αυστηρή και συνεχής.

Η μεταμόσχευση μυελού μπορεί να έχει τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες επιπλοκές που προκαλούνται από την τοξικότητα της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας που εφαρμόζονται πριν την χορήγηση του μοσχεύματος. Οι βραχυπρόθεσμες είναι ίδιες περίπου με αυτές που εμφανίζει το παιδί και κατά τη διάρκεια των κύκλων

χημειοθεραπείας που έχουν προηγηθεί για την αρχική αντιμετώπιση του νοσήματος (αιμορραγία, λοιμώξεις, απώλεια μαλλιών, στοματίτιδα, ναυτία, εμέτους, διάρροια). Οι μακροπρόθεσμες μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα, τη λειτουργία του θυρεοειδούς και άλλων ενδοκρινών αδένων, να δημιουργήσουν βλάβες στα οστά, προβλήματα στην ανάπτυξη και εμφάνιση δευτερογενών νεοπλασιών. Μία ιδιαίτερη και σοβαρή επιπλοκή της μεταμόσχευσης, που μπορεί να εμφανιστεί μέσα στο πρώτο τρίμηνο ή και αργότερα, είναι η νόσος

μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft versus host disease – GvHD). Οφείλεται στο γεγονός ότι λεμφοκύτταρα του δότη αναγνωρίζουν ως ξένα τα κύτταρα των ιστών του ασθενούς και τους επιτίθενται προκαλώντας τους βλάβη. Εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα με τη μορφή εξανθήματος, στο πεπτικό σύστημα με εμφάνιση ναυτίας, εμέτων, διαρροιών και απώλειας βάρους, στο ήπαρ με διαταραχή της λειτουργίας του και στους πνεύμονες με συμπτώματα δύσπνοιας. Αντιμετωπίζεται αρχικά με χορήγηση υψηλής δόσης κορτιζόνης.



Πρόγνωση

Καθορίζεται από τους εξής προγνωστικούς παράγοντες:

- Ηλικία κατά τη διάγνωση
Τα παιδιά ηλικίας 2-9 ετών φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση, ενώ όσα είναι μικρότερα του ενός έτους ή μεγαλύτερα των 10 ετών χειρότερη.
- Αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση
Ο πολύ υψηλός αριθμός λευκών θεωρείται αρνητικός προγνωστικός παράγοντας.
- Εντόπιση του νοσήματος
Η επέκταση του νοσήματος σε εξωμυελικές θέσεις (κεντρικό νευρικό σύστημα, όρχεις) αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα.
- Κυτταρογενετικές βλάβες
Ποσοτικές ή δομικές αλλοιώσεις των χρωμοσωμάτων έχουν μεγάλη σημασία για την πρόγνωση. Ανάλογα με το αν ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι μεγαλύτερος ή μικρότερος του φυσιολογικού και ανάλογα με την πιθανή ύπαρξη χρωμοσωμιακών βλαβών, η πρόγνωση μπορεί να είναι καλή ή δυσμενής.
- Ανταπόκριση στη θεραπεία
Η ταχεία ανταπόκριση στη θεραπεία, με εξαφάνιση των βλαστών από το αίμα και το μυελό θεωρείται από τους πλέον σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Σε περίπτωση που το νόσημα υποτροπιάσει, η πρόγνωση εξαρτάται από την ταχύτητα εμφάνισης της υποτροπής μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία. Όσο πιο πρώιμη είναι η υποτροπή, τόσο χειρότερη η πρόγνωση.

Νέες θεραπείες - Μελλοντικές προοπτικές

Στοχευμένες θεραπείες - Μονοκλωνικά αντισώματα

Συγκεκριμένες μοριακές βλάβες, οι οποίες παρατηρούνται σε ορισμένες λευχαιμίες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως στόχος δράσης ειδικών φαρμάκων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, όπου στοχευμένη θεραπεία με έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης αντιμετωπίζει αποτελεσματικά και χωρίς τοξικότητα το νόσημα αυτό, προδικάζοντας παρόμοιες θεραπείες και για άλλες μορφές λευχαιμίας.

Ειδικά σχεδιασμένα αντισώματα, τα μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας καθώς συνδέονται με αντίστοιχες πρωτεΐνες των λευχαιμικών κυττάρων και προκαλούν την καταστροφή τους.

Μία πρωτοποριακή θεραπεία που έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε παιδιά με ΟΛΛ είναι η ανοσοκυτταρική θεραπεία κατά την οποία απομονώνονται από το αίμα του ασθενούς

T-λεμφοκύτταρα, τα οποία τροποποιούνται γενετικά ώστε να εκφράζουν στην επιφάνεια τους συγκεκριμένες πρωτεΐνες. Αυτά πολλαπλασιάζονται στο εργαστήριο, επαναχορηγούνται στον ασθενή και ερχόμενα σε επαφή με τα λευχαιμικά κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν την καταστροφή τους και να πετύχουν ύφεση της νόσου και ίαση του ασθενούς, εκεί που άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει.

Η θεραπεία της οξείας λευχαιμίας στα παιδιά, αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής αφού σήμερα με την εφαρμογή συνδυασμένης και ολιστικής αντιμετώπισης περισσότερο από το 80% των ασθενών επιτυγχάνει πλήρη ίαση. Στην χώρα μας, τα παιδιά που πάσχουν από λευχαιμία, αντιμετωπίζονται με επιτυχία σε εξειδικευμένα και σύγχρονα τμήματα που υπάρχουν στην Αθήνα, την Θεσσαλονίκη και το Ηράκλειο.



Επειδή τα καλά αυτά αποτελέσματα τα απολαμβάνει μόνο το 20% των παιδιών όλου του κόσμου, συγκεκριμένα αυτά που αντιμετωπίζονται στις αναπτυγμένες χώρες, στόχος των παιδιάτρων αιματολόγων παγκόσμια είναι να μπορέσει να δοθεί αυτή η θεραπεία και στα παιδιά των λιγότερο αναπτυγμένων χωρών, όπου η λευχαιμία εκεί αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς ή δεν προσφέρεται ουδεμία θεραπεία και φροντίδα. Όμως, απώτερος και μοναδικός στόχος είναι η δυνατότητα ίασης όλων των παιδιών με λευχαιμία, κάτι που ίσως μπορεί να επιτευχθεί στο προσεχές μέλλον, διότι η πρόοδος της ιατρικής είναι ραγδαία και συνεχής, ιδιαίτερα μάλιστα στον τομέα της αντιμετώπισης της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας





Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554
E-mail: info@idelhema.gr
www.idelhema.gr