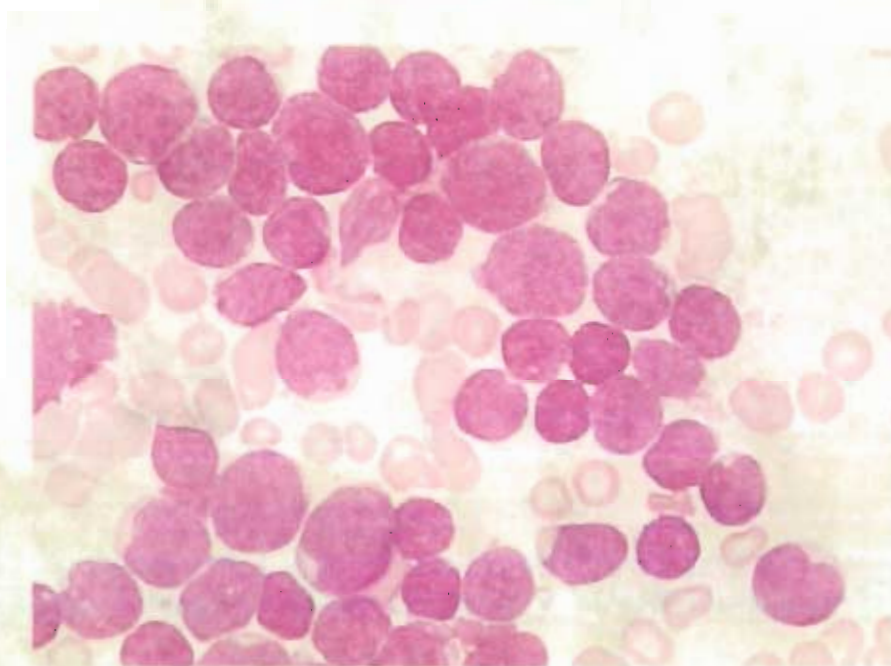


ΑΝΩΤΕΡΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ : Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΘΕΜΑ : ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

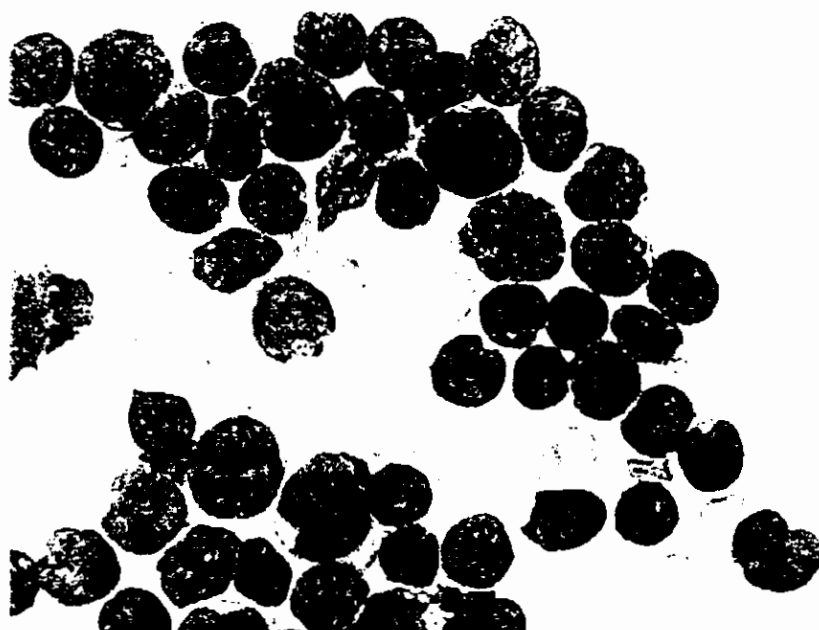


ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ : ΤΖΗΚΑ ΧΡΥΣΑΝΘΗ
ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ : ΦΙΔΑΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΠΑΤΡΑ 2003

ΑΝΩΤΕΡΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ : Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΘΕΜΑ : ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ



ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ : ΤΖΗΚΑ ΧΡΥΣΑΝΘΗ
ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ : ΦΙΔΑΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΟΡΙΣΜΟΣ	6
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	7
ΟΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	
1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	8
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	9
3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	9
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	10
5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	10
6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	11
7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	12
8. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ	13
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ	13
ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ	
1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	16
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	18
3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	19
4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	19

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	20
6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	20
7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	22
8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ	27
9. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	28
10. ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	29
11. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	31

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ (ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ) ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	
Α. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	33
Β. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	34
Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	34
Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	35
Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	36
ΣΤ. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	37
2. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	
Α. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	38
Β. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	39
Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	40
Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	41
Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	43
ΣΤ. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	44
3. ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΡΙΧΩΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	
Α. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	45
Β. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	45
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	46
Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	47

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- | | |
|--|----|
| 1. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ | 48 |
| 2. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ | 48 |
| 3. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ | 49 |
| 4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ | 54 |

ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

55

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

56

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

57

ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος είναι μια πολύ παλιά αρρώστια. Μερικοί τύποι καρκίνου είναι γνωστοί από τα προϊστορικά χρόνια. Ο Ιπποκράτης αναγνώρισε τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του και τον ξεχώρισε από άλλες αρρώστιες. Σήμερα γίνεται διάγνωση των περισσότερων τύπων καρκίνου, χάρις στην ανάπτυξη των επιστημών, της τεχνολογίας και του αυξημένου όρου ζωής.

Τα νεοπλάσματα διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη. Τα κακοήθη αποτελούν ένα ιδιόρρυθμο πληθυσμό κυττάρων μη φυσιολογικής μορφολογίας, που χαρακτηρίζονται από άτυπο, άσκοπο και αυτόνομο πολλαπλασιασμό με άγνωστη αιτιολογία. Τα καλοήθη νεοπλάσματα αποτελούνται από κύτταρα φυσιολογικής μορφολογίας και συνήθως είναι ακίνδυνα.

Παρακάτω θα αναλύσουμε τις λευχαιμίες που είναι παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερπλασία των λευκοκυττάρων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθεις νεοπλασίες του αίματος περιλαμβάνουν παθήσεις που αναπτύσσονται στο μυελό των οστών και στους λεμφαδένες. Οι πρωτοπαθείς διαταραχές του μυελού των οστών είναι οι λευχαιμίες, και οι ' ανοσουπερπλαστικές παθήσεις '. Σύμφωνα με τις ενδείξεις που υπάρχουν καθεμία από αυτές τις παθήσεις οφείλεται σε μετάλλαξη ενός κυττάρου, που αναπτύσσεται σε κακοήγη νεοπλασματικό κλώνο, ο οποίος μπορεί να πολλαπλασιασθεί περισσότερο από τις φυσιολογικές κυτταρικές σειρές του μυελού.

Σε όλες λοιπόν τις μορφές λευχαιμίας κάποια καρκινικά λευκά αιμοσφαίρια πολλαπλασιάζονται ραγδαία και συσσωρεύονται μέσα στο μυελό των οστών, μειώνοντας τη συνηθισμένη παραγωγή φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων, και αιμοπεταλίων. Λιγότερα ερυθρά αιμοσφαίρια σημαίνει ότι μειώνεται και η ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο. Εάν μειωθούν τα επίπεδα των φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων αυξάνει σοβαρά ο κίνδυνος λοιμώξεων, ενώ τα μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική αιμορραγία.

Στις περισσότερες λευχαιμίες τα καρκινικά λευκά αιμοσφαίρια εξαπλώνονται προκαλώντας διόγκωση των λεμφαδένων, του ήπατος και του σπλήνα.^{1,2}

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως λευχαιμίες θα μπορούσαν να οριστούν παθολογικές καταστάσεις άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτηρίζονται από την αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πάνω από κάποιο όριο, με την προϋπόθεση ότι η αύξηση αυτή του αριθμού οφείλεται σε κλωνική αύξηση ενός είδους κυττάρου.

Η διακύμανση των λευκών αιμοσφαιρίων στον άνθρωπο είναι καθορισμένη και τα όρια που διεθνώς θεωρούνται φυσιολογικά κυμαίνονται από 6 έως 8 χιλιάδες κ.κ.χ

Η έννοια της λευχαιμίας, σα νόσος που προσβάλλει τον αιμοποιητικό ιστό δεν είναι απλή. Βέβαια η αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν αρχικά το πρώτο στοιχείο που φανέρωνε διαταραχή της αιμοποίησης και που έδωσε και την ονομασία λευχαιμία στη νόσο. Η έρευνα στη συνέχεια απέδειξε ότι πρόκειται για νεοπλασματική νόσο που όπως και στις νεοπλασίες των άλλων ιστών, υπάρχει κλωνική αύξηση κάποιου κυττάρου του αιμοποιητικού ιστού. Ένα κύτταρο του αιμοποιητικού ιστού σε κάποια ορισμένη φάση της εξελίξεως του μετατρέπεται σε νεοπλασματικό. (Transformation). Το κύτταρο αυτό στη συνέχεια θα αποτελέσει τον κυτταρικό κλώνο που θα παράγει χωρίς ρυθμίσεις και αναστολές από τις υπεύθυνες ορμόνες του αίματος (ποιητίνες), ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων που είναι συνήθως από λειτουργική άποψη άχρηστα.

Η κλωνική αυτή αύξηση των κυττάρων του αίματος είτε γίνεται εμφανής με την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (λευχαιμία), είτε σπανιότερα, με ελάτωση του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος, δηλαδή λευκοπενία. Σα τελικό συμπέρασμα και ολοκληρωμένο κανόνα της λευχαιμίας θα μπορούσαμε να πούμε ότι: *Λευχαιμία είναι μια κλωνική αύξηση κάποιου κυττάρου του αιμοποιητικού ιστού που καταλαμβάνει το μυελό των οστών και μπορεί ή όχι να εμφανίζεται και στο περιφερικό αίμα.* ^{3,4}

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η λευχαιμία είναι νόσημα σχετικά συχνό και αποτελεί το 35 – 40 % όλων των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας, από 1 έως 5 ετών. Εμφανίζεται κυρίως στα αγόρια της λευκής φυλής. Στις Η.Π.Α. και στις πιο πολλές δυτικοευρωπαϊκές χώρες η συχνότητα της ανέρχεται σε 3,5 – 4 περιπτώσεις / 100.000 παιδικού πληθυσμού και σε 10 / 100.000 ατόμων περίπου ετησίως.^{5,6}

Η συχνότητα των διαφόρων μορφών λευχαιμίας παρέχεται στον παρακάτω πίνακα :

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ	%
Χρόνια Μυελογενής	20-30
Χρόνια λεμφογενής	20-30

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ	%
Οξεία Λεμφογενή (Λεμφοβλαστική)	20-30
Οξεία Μυελογενή (Μυελοβλαστική)	15
Μονοκυτταρική	5
Άτυπες, ακατάτακτες	5-7

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία απαντά στα παιδιά και είναι η συχνότερη των οξείων λευχαιμιών. Αντίθετα η οξεία μυελοβλαστική και η οξεία μονοκυτταρική απαντούν στους ενήλικες και είναι σπανιότερες.

Η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας την κατατάσσει στην 20^η θέση σαν αιτία θανάτου μεταξύ των καρκίνων όλων των ηλικιών και σαν την πιο συχνή κακοήθη νόσο της παιδικής ηλικίας.^{4,6}

ΟΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η λευχαιμία είναι νόσημα σχετικά συχνό και αποτελεί το 35 – 40 % όλων των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας. Θεωρείται ότι είναι η πιο συχνή κακοήθη νόσος της παιδικής ηλικίας.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη. Πιθανολογείται ότι η νόσος δεν οφείλεται μόνο σε έναν παράγοντα, αλλά πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση της. Η κληρονομικότητα, περιβαλλοντικοί και επίκτητοι παράγοντες παίζουν σπουδαίο ρόλο. Γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην εμφάνιση της νόσου είναι:

- Νοσήματα με χρωματοσωμικές ανωμαλίες, προλευχαιμία (100%), αναιμία fanconi (30%), σύνδρομο Down, σύνδρομο kleinfelter, τρισωμία D, τηλαγγειεκτασία και σύνδρομο Bloom (12%).
- Συγγενή νοσήματα χωρίς χρωματοσωμικές ανωμαλίες (Σύνδρομο Poland, σύνδρομο Rubinstein-Taybi, νευροϊνωμάτωση).
- Ανοσολογικές διαταραχές (αταξία, τηλαγγειεκτασία, σύνδρομο Wiskott-Aldrich, αγαμμασφαιριναιμία, νοσήματα κυτταρικής ανοσίας, ανοσοκαταστολή).

- Παράγοντες που προκαλούν καρκινογένεση (ακτινοβολία, χημικοί παράγοντες, αντικαρκινικά φάρμακα).
- Διάφοροι κληρονομικοί παράγοντες (εμφάνιση της νόσου σε δίδυμα και σε περισσότερα του ενός ατόμου στην ίδια οικογένεια).^{1,6,8}

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με την προέλευση των λευχαιμικών κυττάρων η λευχαιμία διαιρείται σε δυο ομάδες : στην λεμφοβλαστική και στην μη λεμφοβλαστική. Οι ομάδες αυτές διακρίνονται αντίστοιχα σε οξείες και χρόνιες μορφές. Η χρόνια λεμφοβλαστική δεν απαντά στα παιδιά, ενώ η χρόνια μυελογενής αποτελεί το 3% του συνόλου των προσβαλλόμενων παιδιών. Η οξεία λεμφοβλαστική είναι η πιο συχνή μορφή και απαντά στο 76% , με αυξημένη συχνότητα στην ηλικία των 3-4 χρονών. Η οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία αποτελεί το 21% και η συχνότητα της αυξάνει μετά την εφηβεία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι πιο πολλοί ασθενείς με ΟΛΛ ή ΟΜΛ εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία μυελικής ανεπάρκειας που είναι αποτέλεσμα διήθησης του μυελού ή καταστολής των φυσιολογικών προβαθμίδων των κυττάρων του αίματος από τα λευχαιμικά κύτταρα. Αποτέλεσμα της κατάληψης του μυελού είναι η εμφάνιση αναιμίας και αιμορραγικών εκδηλώσεων κυρίως πετέχιων και εκχυμώσεων. Επίσης η διήθηση του ήπατος, του σπλήνα, των λεμφαδένων και των οστών με λευχαιμικά κύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ηπατοσπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας και πόνου στα οστά και στις αρθρώσεις. Όχι σπάνια όμως η λευχαιμία εκδηλώνεται ως ρευματική νόσος με πόνο στα άκρα και δυσχέρεια στη βάδιση. Η κλινική αυτή εικόνα μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικά λάθη γι αυτό απαιτείται σωστός εργαστηριακός έλεγχος και σωστή εκτίμηση των ευρημάτων. Εκείνο που θα πρέπει ο παιδίατρος να έχει στο νου του είναι ότι μπορεί να εκδηλωθεί με εικόνα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού σαν

αποτέλεσμα της βαριάς ουδετεροπενίας. Σπάνιες εκδηλώσεις είναι η παρουσία μάζας στο μεσοθωράκιο, η περικαρδίτιδα, η οστική διόγκωση ή το παθολογικό κάταγμα συνέπεια σοβαρής οστεοπόρωσης, η υπερτροφία των ούλων, η διήθηση των όρχεων και ο εξόφθαλμος.

Λευχαιμική μηνιγγίτιδα κατά την πρώτη εξέταση απαντά περίπου στο 5% των προσβαλλόμενων παιδιών, ενώ λίγα από αυτά έχουν συμπτώματα και σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, όπως είναι πονοκέφαλος, εμετοί, οίδημα των θηλών ή παράλυση κρανιακών νεύρων.^{1,6,8}

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΟΛΛ και της ΟΜΛ βασίζεται στην εξέταση του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών. Στο 60% των ασθενών διαπιστώνεται χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων, με λευκοκυττάρωση που κυμαίνεται μεταξύ 10.000-30.000/mm. Στο 20% των παιδιών ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπερνάει τις 30.000/mm με παρουσία βλαστών. Στην ομάδα αυτή επικρατούν συνήθως τα αγόρια με επίπεδο αιμοσφαιρίνης σχεδόν στα φυσιολογικά όρια. Στο υπόλοιπο 20% η εξέταση του αίματος αποκαλύπτει αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία και ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι <10.000/mm. Όταν η αιματολογική αυτή εικόνα συνοδεύεται από λευχαιμική διήθηση του μυελού των οστών είναι απαραίτητη, για να επιβεβαιώσει οριστικά τη διάγνωση της λευχαιμίας και να καθορίσει το μορφολογικό της τύπο (μυελόγραμμα), η παρουσία των ειδικών αντιγόνων επιφάνειας και η μελέτη τυχόν χρωματοσωμικών ανωμαλιών στις βλάστες.⁶

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι δύο μεγάλες προσεγγίσεις στην ταξινόμηση των οξείων λευχαιμιών είναι η μορφολογική και η ανοσολογική. Μεγάλη πρόοδος συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στον ανοσολογικό χαρακτηρισμό των λευχαιμικών κυττάρων, με την ανακάλυψη μεγάλου αριθμού μονοκλωνικών αντισωμάτων. Στην ισχύουσα σήμερα ταξινόμηση

κατά F.A.B. (French, American, British classification) αναγνωρίζονται τρεις τύποι οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (L₁, L₂ ,L₃) και επτά οξείες μη λεμφοβλαστικές.^{1,6}

ΟΛΛ

L₁

L₂

L₃

ΟΜΛ

M₁ Οξεία μυελογενής - άωρη.

M₂ Οξεία μυελογενής - ώριμη

M₃ Οξεία προμυελοκυτταρική

M₄ Οξεία μυελό - μονοκυτταρική

M₅ Μονοκυτταρική

M₆ Ερυθρολευχαιμία

M₇ Οξεία μεγακαρυοκυτταρική

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στην ΟΛΛ έχει αναγνωριστεί απόλυτα ότι ορισμένα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα κατά τη διάγνωση επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου. Έτσι η ηλικία του παιδιού και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, επιπλέον η φυλή, ο ανοσοφαινότυπος, η τιμή της αιμοσφαιρίνης, η κατά F.A.B. ταξινόμηση, το φύλο, το επίπεδο των ανοσοσφαιρινών, η παρουσία ή όχι ηπατοσπληνομεγαλίας, χρωματοσωματικές ανωμαλίες καθώς επίσης και η ταχύτητα απάντησης στη θεραπεία εφόδου θεωρούνται μεγάλης σπουδαιότητας. Θα πρέπει να τονιστεί όμως ότι η επιτυχής θεραπεία υπερκαλύπτει την αξία των προγνωστικών παραγόντων, αλλά και στην περίπτωση αυτή θεωρείται απαραίτητο να ταξινομούνται οι ασθενείς σύμφωνα με τα προγνωστικά τους κριτήρια ώστε να επιλέγεται στο μικρό ασθενή η κατάλληλη θεραπεία.

Αυτό έχει ως στόχο τη μη έκθεση σε πολύ τοξικά θεραπευτικά σχήματα όταν δεν είναι απαραίτητο.

ΗΛΙΚΙΑ: Παιδιά που είναι ηλικίας μεταξύ 2 – 10 χρονών έχουν καλύτερη πρόγνωση. Βρέφη μικρότερα του έτους έχουν κακή πρόγνωση και αυξημένη προδιάθεση για αδιαφοροποίητη λευχαιμία αρνητική για το αντιγόνο της κοινής ΟΛΛ. Παιδιά μικρότερα των δύο και μεγαλύτερα των δέκα χρονών έχουν επίσης κακή πρόγνωση.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΕΥΚΩΝ : Ο αυξημένος αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση θεωρείται κακό προγνωστικό σημείο και με βάση τον αριθμό αυτό διακρίνουμε τους ασθενείς σε

χαμηλού κινδύνου όταν τα λευκά είναι κάτω από 20.000/mm, και υψηλού όταν είναι πάνω από 50.000/mm

Ασθενείς με αριθμό λευκών 20.000 – 50.000/mm καθορίζουν την ομάδα με την ενδιάμεση πρόγνωση.

Στην ΟΜΛ στα παιδιά σαν καλά προγνωστικά σημεία της νόσου θεωρούνται η παρουσία ραβδίων του Aueg, η ηλικία πάνω από 10 χρονών, ο χαμηλός αριθμός λευκών και η ανταπόκριση στη θεραπεία τη 15^η ημέρα.^{1,6,8}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η βασική θεραπεία της ΟΛΛ στοχεύει στην εκρίζωση των λευχαιμικών βλαστών και των προβαθμίδων τους, που διαιρούνται, μεταναστεύουν και εισδύουν στα διάφορα όργανα. Περιλαμβάνει τέσσερα κύρια στάδια:

1. Θεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση της νόσου. Στην φάση αυτή χρησιμοποιείται κυρίως πρεδνιζονη, βινκριστίνη, ασπαραγινάση και ανθρακυκλίνες.
2. Προφύλαξη του ΚΝΣ για την αποτροπή εμφάνισης λευχαιμικής μηνιγγίτιδας με ενδορραχιαίες εγχύσεις κυτταροστατικών και ενδοφλέβια χορήγηση υψηλής δόσης αμεθοπτερίνης. Η ακτινοβολία κρανίου συνίσταται μόνο στις υψηλού κινδύνου λευχαιμίες.
3. Διατήρηση της ύφεσης με 6-μερκαπτοπουρίνη και αμεθοπτερίνη.
4. Διακοπή της θεραπείας μετά από 24-36 μήνες πλήρους ύφεσης χωρίς υποτροπή.

Με την πρόοδο που έγινε στον τομέα της χημειοθεραπείας το ποσοστό ύφεσης φθάνει το 90 – 95 %, ενώ η πενταετής επιβίωση χωρίς νόσο είναι μεγαλύτερη του 70%. Εν τούτοις ο έλεγχος της νόσου και η επιβίωση ελαττώνονται σημαντικά όταν ο ασθενής υποτροπιάσει, ιδίως κατά τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση.

Στην ΟΜΛ η εκρίζωση των λευχαιμικών βλαστών είναι πιο δύσκολη από ότι στην ΟΛΛ. Η κλασική θεραπεία περιλαμβάνει εναλλασσόμενους κύκλους φαρμάκων με αρασιτίνη-θειογονανίνη, ανθρακυκλίνες-βινκριστίνη-κυκλοφωσφαμίδη και προφύλαξη του ΚΝΣ. Κάθε κύκλος επαναλαμβάνεται ανά 3 – 4 εβδομάδες.

Η πρόγνωση των παιδιών αυτών με την πρόοδο που έχει γίνει σήμερα στον τομέα της χημειοθεραπείας έχει βελτιωθεί σημαντικά.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

Είναι γενικά παραδεκτό ότι η μεταμόσχευση μυελού θεωρείται εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για παιδιά με ΟΜΛ που παρουσίασαν τουλάχιστον μια μυελική υποτροπή, ενώ βρισκόταν υπό θεραπεία ή υποτροπίασαν μέσα στους έξι πρώτους μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στην ΟΜΛ η μεταμόσχευση μυελού θεωρείται αναγκαία μετά την πρώτη ύφεση, εφόσον υπάρχει ιστοσυμβατός δότης.^{1,6,8}

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Στην λευχαιμία οποιουδήποτε τύπου παρατηρείται κατάληψη του αιμοποιητικού ιστού από κυτταρικό κλώνο, νεοπλασματικό, του αίματος που έχει χάσει τη δυνατότητα να διαφοροποιηθεί μέχρι πλήρους ωριμάνσεως (μπλοκάρισμα στη διαφοροποίηση) ή να αρχίσει βαθμιαία να αποδιαφοροποιείται.

Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης των λευχαιμικών κυττάρων που σχετίζεται σημαντικά και με την κλινική διαδρομή της λευχαιμίας όταν επικρατούν τα άωρα κύτταρα (βλάστες) παρατηρείται ταχεία εξέλιξη, δηλαδή οξεία διαδρομή και ραγδαία εξέλιξη των συμπτωμάτων τα οποία μπορεί να χρειαστούν αρκετά χρόνια για να εμφανιστούν, ενώ τα ωριμότερα κύτταρα συνδέονται με χρόνια και ήπια συμπτώματα και βραδεία διαδρομή. Έτσι διακρίνουμε τις βλαστικές ή ΟΞΕΙΕΣ λευχαιμίες και τις από σχετικά ώριμα κύτταρα ΧΡΟΝΙΕΣ λευχαιμίες.

Οι διάφορες ταξινομήσεις έγιναν με κριτήρια στην αρχή μορφολογικά, στα οποία στη συνέχεια προστέθηκαν και άλλα χαρακτηριστικά, που αντανακλούν την πρόοδο που έχει γίνει στην αιματολογία με την παρέμβαση φυσικά της μοριακής βιολογίας και τη συμβολή της μοντέρνας τεχνολογίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται οι διάφοροι τύποι λευχαιμίας συνοπτικά :

Χρόνιες	Οξείες
Χρόνια λεμφογενής	Οξεία λεμφοβλαστική (ΟΛΛ)
Χρον. Προλεμφοκυτταρική	Οξεία μη λεμφοβλαστική (ΟΜΛΛ)
Χρον. Μυελογενής	
Χρ. Μυελομονοκυτταρική	
Λευχ. από Τραχηλά κύτταρα	
Πλασματοκυτταρική λευχαιμία	

Η λεπτομερής κατάταξη της οξείας λευχαιμίας απασχόλησε πολλές ερευνητικές ομάδες που ασχολήθηκαν με την μελέτη των διαφόρων υπότυπων οξείας λευχαιμίας και πρότειναν διάφορες ταξινομήσεις. Από τις ταξινομήσεις αυτές οι επικρατέστερες είναι η του Π.Ο.Υ. και εκείνη του F.A.B.

Η ταξινόμηση κατά F.A.B. θεωρείται ανεπαρκής γιατί οι υποομάδες της και ιδιαίτερα εκείνες που αναφέρονται στους υπότυπους της λεμφικής σειράς κρίνονται μη ικανοποιούσες όλες τις προϋποθέσεις μιας πολύ λεπτομερούς κατατάξεως που να είναι σε θέση να καλύψει όλο το φάσμα των ποικιλιών της οξείας λευχαιμίας.

Η κατάταξη του Π.Ο.Υ. όπως αυτή εξελίχθηκε και συμπληρώθηκε μέχρι σήμερα και με τη συνεισφορά των μονοκλωνικών αντισωμάτων θεωρείται περισσότερο ικανοποιητική και πλήρη και αυτήν ακολουθούμε. ^{1,3,9}

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η ταξινόμηση της οξείας λευχαιμίας κατά F.A.B.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΓΑΛΛΟ-ΑΜΕΡΙΚΑΝΟ-ΒΡΕΤΑΝΙΚΗ (FAB) ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία

- M₁—Οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία χωρίς διαφοροποίηση
- M₂—Οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία με διαφοροποίηση (επικράτηση μυελοβλαστών και προμυελοκυττάρων)
- M₃—Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
- M₄—Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
- M₅—Οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία
- M₆—Ερυθρολευχαιμία

Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία

- L₁—Επικράτηση «μικρών» κυτάρων (μεγέθους διπλάσιου του φυσιολογικού λεμφοκυττάρου) με ομοιογενή κυτταρικό πληθυσμό
- L₂—Κύτταρα μεγαλύτερα των L₁, κυτταρικός πληθυσμός περισσότερο ετερογενής
- L₃—Μεγάλα κύτταρα «τύπου Burkitt», με άφθονο κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η κατάταξη της οξείας λευχαιμίας του Π.Ο.Υ. όπως αυτή προτείνεται σήμερα :

Πίνακας Κατάταξη των υποτύπων της οξείας μη λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (Π.Ο.Υ.)

Λευχαιμίες που δεν ανήκουν στη Λεμφική σειρά [Οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία (ANLL)].

Υπότυπος ΟΜΛΛ (W.H.O.)⁵

Αντιστοιχία FAB

Προμυελοβλαστική	M ₁
Μυελοβλαστική	M ₂
Προμυελοκυτταρική	M ₃
Μυελομονοβλαστική	M ₄
Προμονοβλαστική	M ₅
Μονοβλαστική	M ₅
Ερυθροβλαστική	M ₆
Μεγακαρυοβλαστική	M ₇
Αδιαφοροποίητη	;

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Οι οξείες λευχαιμίες αποτελούν το 10% των νεοπλασμάτων στον ενήλικα. Είναι κακοήθεις νεοπλασίες των άωρων κυττάρων του αίματος. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατηρούν την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους αλλά έχουν απωλέσει σε μεγάλο βαθμό την ιδιότητα να μετατρέπονται σε ωριμότερες κυτταρικές μορφές. Αυτό είναι το χαρακτηριστικό διαγνωστικό σημείο των οξείων λευχαιμιών, τα άωρα αυτά κύτταρα καλούνται βλάστες και πιο ειδικά, μυελοβλάστες όταν προέρχονται από την μυελική σειρά και λεμφοβλάστες όταν προκύπτουν από την λεμφική σειρά.

Οι λεμφοβλάστες και μυελοβλάστες εμποδίζουν την κανονική παραγωγή ερυθροκυττάρων, κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων, γεγονός που συνεπάγεται τις κυριότερες επιπλοκές αυτών των παθήσεων : αναιμία, ευαισθησία στις λοιμώξεις και αιμορραγίες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας είναι δυνατό να διαπιστωθεί η ύπαρξη κάποιας προδιαθεσικής κατάστασης ή γεγονότος. Μερικές φορές, ωστόσο, διαπιστώνεται η σχέση της πάθησης με πιθανούς λευχαιμογόνους παράγοντες, όπως ακτινοβολία, διάφοροι ιοί, η γενετική προδιάθεση και διάφορες χημικές ουσίες. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι παράγοντες αυτοί αντιδρούν με φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα του μυελού, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός κακοήθους νεοπλασματικού κλώνου ανίκανου να διαφοροποιηθεί είναι άγνωστος.^{1,2,5,8}

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Στις περισσότερες περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας δεν υπάρχουν αναγνωρίσιμες αιτίες, αν και φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στη γένεση της παράγοντες γενετικοί καθώς και περιβαλλοντολογικοί. Ακόμη οι οξείες λευχαιμίες προκύπτουν από μεταβολές του DNA των κυττάρων. Παράγοντες που μπορεί να αλλάξουν τη δομική σταθερότητα των χρομοσωμάτων μπορεί να ξεκινήσουν μια πορεία προς την κακοήθεια.

Τέτοιοι παράγοντες είναι :

1. ΙΟΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει θραύσεις χρωμοσωμάτων. Άτομα που επέζησαν της ατομικής βόμβας στο Ναγκασάκι και στη Χιροσίμα, αλλά και άτομα τα οποία λόγω του επαγγέλματος λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας ή που θεραπεύτηκαν με ακτινοβολία στα οστά, όπως εκείνα που έλαβαν ραδιενεργό φώσφορο για θεραπεία της πολυκυτταρικής Rubra vera εμφανίζουν σε αυξημένο ποσοστό όλες τις μορφές λευχαιμίας, εκτός από τη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία. Οι λευχαιμίες εμφανίστηκαν ενάμιση έτος μετά την έκθεση στην ακτινοβολία και είχαν μέγιστη συχνότητα στα έξι με επτά έτη.

2. ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ (ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ) ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα αυτά δρουν με ποικίλο τρόπο στον πολλαπλασιασμό και επομένως στο DNA των κυττάρων. Έτσι τα αντινεοπλασματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση κακοήθων νεοπλασιών, ενέχουν σε μικρό ποσοστό τον κίνδυνο ενός νέου καρκίνου. Τελευταία παρατηρήθηκαν πολλά κρούσματα οξείας λευχαιμίας σε ασθενείς με μυέλωμα ή νόσο του Hodgkin που θεραπεύτηκαν για μακρό χρονικό διάστημα με αλκυλιούντες παράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι γνωστό αν η λευχαιμία αποτελεί συνέχεια της ίδιας της νόσου ή είναι αποτέλεσμα της χορηγηθείσας θεραπείας.

3. ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Για την ανάπτυξη οξείας λευχαιμίας ενοχοποιούνται το βενζόλιο, που περιέχεται στη βενζίνη, και τα παράγωγα του. Απαιτείται μακροχρόνια έκθεση. Διερευνάται τα τελευταία έτη και η δράση άλλων χημικών ουσιών (χρωστικές μαλλιών, εντομοκτόνα, κ. α.) χωρίς όμως σαφή αποτελέσματα.

4. ΙΟΙ

Ρετροϊοί εισέρχονται μέσα στο κύτταρο, μετατρέπουν το RNA και το ενσωματώνουν στο κυτταρικό DNA. Η εισβολή αυτή του ιικού DNA στο ανθρώπινο DNA μπορεί να μετατρέψει το κύτταρο σε λευχαιμικό.

5. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Κληρονομικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε χρωμοσωματική αστάθεια όπως είναι η αναιμία fanconi, το σύνδρομο Bloom, το σύνδρομο Down, και το σύνδρομο Louis-Bar περιέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείων λευχαιμιών. Μελέτες σε οικογένειες λευχαιμικών ασθενών έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό.

6. ΑΛΛΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η απλαστική αναιμία και η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας λευχαιμίας.

Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα, ότι η πολύ μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που παρουσιάζονται με οξεία λευχαιμία δεν έχουν κανένα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν. Σ' αυτούς τους ασθενείς τα αίτια που οδήγησαν στην ανάπτυξη της νόσου παραμένουν άγνωστα.^{1,2,3,5,8,10,11}

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι προδιαθετικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν οδηγούν σε χρωμοσωματικές αλλοιώσεις ενός αρχικού προγονικού κυττάρου του αίματος. Οι αλλοιώσεις αυτές επηρεάζουν γονίδια του κυττάρου αυτού με τέτοιο τρόπο, ώστε δίνουν ένα πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού ή επιβίωσης του κυττάρου αυτού, συγκριτικά με τα φυσιολογικά κύτταρα. Έτσι, προκύπτει ένας λευχαιμικός πληθυσμός που κυριαρχεί στους περισσότερους χώρους αιμοποίησης και συρρικνώνει τους φυσιολογικούς αιμοποιητικούς πληθυσμούς. Ο πληθυσμός αυτός καλείται μονοκλωνικός γιατί προέρχεται από ένα αρχικό κύτταρο και περιέχει τις γενετικές ανωμαλίες του κυττάρου αυτού. Η συρρίκνωση των φυσιολογικών αιμοποιητικών πληθυσμών έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας. Τα

κυριότερα συμπτώματα, εργαστηριακά ευρήματα και αίτια θανάτου των ασθενών με οξεία λευχαιμία οφείλονται στη μεγάλη καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης.⁶

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κύρια συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα της οξείας λευχαιμίας οφείλονται στη διήθηση του μυελού των οστών από τα λευχαιμικά κύτταρα. Η διήθηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή και ανεπάρκεια των φυσιολογικών κυτταρικών σειρών. Τα συμπτώματα της οξείας λευχαιμίας μπορεί να εξελιχθούν αρκετά γρήγορα και περιλαμβάνουν κυτταροπενίες που προκαλούν καταβολή των δυνάμεων, λοιμώξεις και αιμορραγική διάθεση. Οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για μια βραχεία νόσο σαν ίωση που χαρακτηρίζεται από εξάντληση και κακουχία. Ενδεικτικό της οξείας έναρξης της νόσου είναι ότι συχνά εμφανίζεται η ανορεξία και σπάνια η απώλεια βάρους. Τα συνήθη συμπτώματα προσέλευσης στο ιατρό, όπως είναι η αδυναμία, ο πυρετός, οι αιμορραγίες δεν είναι ειδικά και μπορεί να αποπροσανατολίσουν. Μεγαλύτερη διαγνωστική σημασία έχουν οι σταθερές ή υποτροπιάζουσες οσταλγίες στο κάτω τμήμα του στέρνου. Η διήθηση διαφόρων οργάνων από τα λευχαιμικά κύτταρα θα εκδηλωθεί με διόγκωση των οργάνων αυτών (σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, διόγκωση λεμφαδένων) ή με άλγος (οσταλγίες). Οι διηθήσεις των οργάνων όπως και η διήθηση του ΚΝΣ είναι πολύ πιο συχνές στην Ο.Λ.Λ. από ότι στην Ο.Μ.Λ. Ιδιαίτερα η λεμφαδενοπάθεια και η λευχαιμική μηνιγγίτιδα είναι ασύνηθες στην πρώτη παρουσίαση ασθενούς με Ο.Μ.Λ.^{1,8}

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η αναιμία και η θρομβοπενία είναι σχεδόν σταθερά ευρήματα σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων συνήθως είναι μεγάλος, μερικές φορές άνω των 100.000/ μί, μπορεί όμως να βρεθεί φυσιολογικός ή ακόμη και ελαττωμένος (κάτω των 3.000/μί). Στο παρασκεύασμα του περιφερικού αίματος, που είναι σχεδόν πάντα παθολογικό, επικρατούν τα βλαστικά κύτταρα, ενώ φυσιολογικά, ώριμα λευκοκύτταρα είναι μόνο λίγα. Η αιμοσφαιρίνη και ο αριθμός των αιμοπεταλίων σχεδόν πάντα παρουσιάζουν ελάττωση. Το ουρικό οξύ του αίματος

συνήθως είναι υψηλό εξαιτίας της αύξησης της καταστροφής και παραγωγής λευκοκυττάρων.

Κλινική ουρική αρθρίτιδα σπάνια προκαλείται, είναι όμως δυνατό να παρατηρηθεί νεφρική βλάβη εξαιτίας της υπερουριχαιμίας. Η παρακέντηση και η βιοψία του μυελού των οστών θέτουν τη διάγνωση. Ο μυελός είναι σχεδόν πάντα υπερκυτταροβρίθης, 'φορτωμένος' από μονότονες μορφολογικά περιοχές αδιαφοροποίητων κυττάρων που εκτοπίζουν τα φυσιολογικά μυελικά στοιχεία.^{1,8}

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οξείας λευχαιμίας είναι εύκολη. Συνήθως η πάθηση εκδηλώνεται με τη μορφή οξείας νόσου και με συμπτώματα ενδεικτικά της ανώμαλης λειτουργίας του μυελού των οστών. Η αρχική υπόνοια θα υπάρξει σε κάθε ασθενή ωχρο με πυρετό ή/και αιμορραγική διάθεση. Η υπόνοια θα ενισχυθεί αν στο περιφερικό αίμα υπάρχει αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία και θα γίνει βεβαιότητα όταν στο μυελό των οστών βρεθούν άωρα κύτταρα της αιμοποίησης σε ποσοστό άνω του 30% των εμπύρινων κυττάρων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με παρακέντηση και βιοψία μυελού των οστών για να ληφθεί ιστός για μικροσκοπική εξέταση. Μπορεί επίσης να χρειαστεί οσφυονωτιαία παρακέντηση, κατά την οποία λαμβάνεται δείγμα υγρού γύρω από τη σπονδυλική στήλη, για να εξεταστεί εάν η ασθένεια έχει επεκταθεί στο νευρικό σύστημα. Το πρόβλημα συνήθως είναι στη διάκριση της οξείας λευχαιμίας μεταξύ Ο.Μ.Λ. και Ο.Λ.Λ. ^{1,2,8}

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι οξείες λευχαιμίες διαιρούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες :

Α) Σε αυτήν που προέρχεται από τη λεμφική σειρά : Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Ο.Λ.Λ.) που παρατηρείται κυρίως σε παιδιά αν και περίπου το 20% των λευχαιμιών των ενηλίκων είναι λεμφοβλαστικού τύπου.

Β) Σε αυτήν που προέρχεται από τη μυελική σειρά : οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (Ο.Μ.Λ.) που αποτελεί το 80% των λευχαιμιών των ενηλίκων.

Η διάκριση μεταξύ των δυο τύπων έχει μεγάλη σημασία, διότι τόσο η φυσική πορεία όσο και το είδος της χημειοθεραπείας που θα χορηγηθεί διαφέρουν. Επιπλέον, τα δύο αυτά είδη λευχαιμιών διαφέρουν σημαντικά στην κλινική συμπεριφορά και στην πρόγνωση.

Η Ο.Λ.Λ. όπως και η Ο.Μ.Λ. παρουσιάζει ετερογένεια όσον αφορά την μορφολογία του λευχαιμικού βλάστη, την προέλευση του και το βαθμό ωρίμανσης του. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν υποομάδες τόσο στην Ο.Μ.Λ. όσο και στη Ο.Λ.Λ. Υπάρχει ακόμη και η αδιαφοροποίητη λευχαιμία στην οποία τα βλαστικά κύτταρα είναι δύσκολο με τις διάφορες μεθόδους να προσδιοριστούν από ποια σειρά προέρχονται και η διφαινοτυπική ή δικλωνική λευχαιμία κατά την οποία τα βλαστικά κύτταρα έχουν χαρακτήρες και των δυο σειρών.^{1,5,8}

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΒΟΗΘΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

	ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ	ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ
1. Μορφολογία των λευκοκυττάρων	Κυτταροπλασματικά κοιλία' ευδιακριτές ραβδία του Αινε	Απουσία κοιλίων κυτταροπλασμα βλαστικού
	Πολλά παρήκο	Κοινούς, παχημένες παρήκο με ένα προέχον παρήκο
	Υποδαρσίες FAB (βλ. Πίνακ 54-10): M ₁ -M ₂	Υποδαρσίες FAB: L ₁ -L ₂
2. Ισχυρή γαρίφαλα	Αντίθεση μυελοϊσοπεριβάλλας θετική	Αντίθεση μυελοϊσοπεριβάλλας αρνητική χρώση PAS ⁺⁺ θετική
3. Κυτταροπλασματική γαρίφαλα		Θετική αντίθεση ταλκός θρομβοκυτταροπλασματικής τρανσαφάρας (TDT)
4. Εμφανισθεί δείκτες (σε % των περιπτώσεων)		Δείκτες κοπύρων Β (5%) Δείκτες κοπύρων Τ (15-30%) Κονό σπληνός (CALLA) ⁺⁺⁺ (50-85%)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η οξεία λευχαιμία είναι μια ταχέως επιδεινούμενη νόσος με θανατηφόρες επιπλοκές. Χωρίς θεραπεία η επιβίωση του ασθενούς δεν ξεπερνά συνήθως τις λίγες εβδομάδες. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η ταχεία διάγνωση, ταξινόμηση και έναρξη της θεραπείας. Η παρατεταμένη επιβίωση σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία συσχετίζεται με τη δυνατότητα εκρίζωσης των ανιχνεύσιμων λευχαιμικών κυττάρων, αυτό καλείται πλήρης ύφεση. Η αρχική θεραπεία της οξείας λευχαιμίας είναι πάντοτε η χημειοθεραπεία, στην οποία μερικές φορές μπορεί να προστεθεί και η ακτινοθεραπεία. Εξαιρούνται άτομα πολύ μεγάλης ηλικίας (> 80 ετών) και ασθενείς με σοβαρά προβλήματα από την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ που δύσκολα θα αντέξουν την τοξικότητα της χημειοθεραπευτικής αγωγής. Αρχικός σκοπός της θεραπείας της οξείας λευχαιμίας είναι η επίτευξη πλήρους ύφεσης. Πλήρης ύφεση σημαίνει ότι στο περιφερικό αίμα υπάρχουν ουδετερόφιλα > 1.500/μl, αιμοπετάλια >100.000/μl και στο μυελό των οστών βλάστες < 5% και κυτταροβρίθεια μεγαλύτερη από 20% με ωρίμανση όλων των κυτταρικών σειρών. Οι αρχικές προσπάθειες να επιτευχθεί ύφεση αφορούν τη χορήγηση πολλών κυτταροστατικών φαρμάκων (χημειοθεραπευτικών) για εβδομάδες έως μήνες που καταστέλλουν έντονα στο μυελό των οστών τον κυρίαρχο λευχαιμικό κλώνο, αλλά και τους υπολειπόμενους φυσιολογικούς αιμοποιητικούς πληθυσμούς.

Επειδή οι χρόνοι αναδιπλασιασμού των κυττάρων των φυσιολογικών πληθυσμών είναι πολύ ταχύτεροι των αντίστοιχων λευχαιμικών, οι φυσιολογικοί κυτταρικοί πληθυσμοί αναγεννώνται ταχύτερα, καταλαμβάνουν τους ζωτικούς χώρους του μυελού των οστών, ενώ ο λευχαιμικός κλώνος συνεχίζει να είναι σε καταστολή. Έτσι η αγωνία της χημειοθεραπείας επικεντρώνεται σε δυο σημεία. Πρώτο, να επιτευχθεί καταστολή του λευχαιμικού κλώνου και αναγέννηση των φυσιολογικών κλώνων της αιμοποίησης. Δεύτερο, να διατηρηθεί το καλό αυτό αποτέλεσμα όσο το δυνατό περισσότερο. Το πρώτο συνιστά τη θεραπεία εφόδου και το δεύτερο τη θεραπεία μετά την ύφεση.^{1,2,8,12}

I. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ

Διακρίνεται στα εξής στάδια :

A. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ο ασθενής απομονώνεται σε χώρο που διατηρούνται αυστηροί κανόνες ασηψίας. Οι κανόνες αυτοί ισχύουν για το χώρο, για τον ασθενή και ιδιαίτερα για τα άτομα με τα οποία έρχεται σε επαφή. Αν υπάρχει λοίμωξη ή αιμορραγική διάθεση είναι σωστό να αντιμετωπιστούν πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας, γιατί τότε επιδεινώνονται η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Ο ασθενής προετοιμάζεται ψυχολογικά για τις ημέρες νοσηλείας του και για τις πιο σημαντικές παρενέργειες της θεραπείας που θα ακολουθήσει.^{8,11}

B. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Πάνω από είκοσι έτη στη θεραπεία εφόδου της Ο.Μ.Λ. χρησιμοποιείται ο συνδυασμός δυο φαρμάκων, της κυτοσίνης – αραβινοσίδης και μιας ανθρακυκλίνης. Στη θεραπεία εφόδου της Ο.Λ.Λ. βασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα θεωρούνται η πρεδνιζόλη και η βινκριστίνη, και σχεδόν πάντα υπάρχει η προσθήκη μιας ανθρακυκλίνης και της ασπαραγινάσης, ιδιαίτερα στα παιδιά.

Τα φάρμακα αυτά σε κάθε χορήγηση τους νεκρώνουν συγκεκριμένο σταθερό ποσοστό (π.χ. 99%) των κυττάρων. Έτσι είναι φανερό ότι η εκρίζωση και του τελευταίου λευχαιμικού κυττάρου με την χημειοθεραπεία γίνεται ένας στόχος σχεδόν αδύνατος. Η χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αποσκοπεί στην διακοπή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Τα φάρμακα έχουν ως στόχο διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου και χορηγούνται με συγκεκριμένα προγράμματα, κατά τέτοιο τρόπο σχεδιασμένα, ώστε να ακολουθούν την κινητική του κυτταρικού κύκλου.^{1,8}

Γ. ΜΥΕΛΙΚΗ ΑΠΛΑΣΙΑ

Ο μυελός των οστών μετά τον « βομβαρδισμό » του από τα κυτταροστατικά φάρμακα είναι έρημος από φυσιολογικά και λευχαιμικά κύτταρα. Αυτός είναι ο πιο επικίνδυνος χρόνος της θεραπείας εφόδου γιατί υπάρχει ο κίνδυνος θανάσιμης αιμορραγίας ή λοίμωξης ,ο κίνδυνος αυτός μειώθηκε σημαντικά με τις προφυλακτικές

μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος από τις πρώτες ώρες εμφάνισης πυρετού. Παρά τις προφυλάξεις που αναφέρθηκαν, ένα ποσοστό ασθενών 10- 20 % πεθαίνουν στη διάρκεια της μυελικής απλασίας, ιδιαίτερα από λοιμώξεις και κατά δεύτερο λόγο από εγκεφαλική αιμορραγία. Η μυελική απλασία είναι πολύ έντονη στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας από την έναρξη της χημειοθεραπείας και να αρχίζει να υποχωρεί μετά την τρίτη εβδομάδα.⁸

Δ. ΜΥΕΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Μετά την ερήμωση του μυελού των οστών ακολουθεί η αναγέννηση του. Σε ποσοστό 50 – 75 % των ασθενών ο μυελός των οστών πληρούται από φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα και το ποσοστό των βλαστών είναι μικρότερο από 5% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού, τότε θεωρείται ότι έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Μερική ύφεση υπάρχει όταν το ποσοστό των βλαστών είναι 5 –15 %, ενώ αν είναι ακόμη πιο μεγάλο η οξεία λευχαιμία θεωρείται ανθεκτική στην πρώτη χημειοθεραπεία. Όταν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση η θεραπεία εφόδου επαναλαμβάνεται.^{8,13}

II. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΥΦΕΣΗ

Αν μετά την επίτευξη της πλήρους ύφεσης δεν συνεχιστεί η χημειοθεραπευτική αγωγή, τότε σε όλες τις περιπτώσεις η οξεία λευχαιμία θα υποτροπιάσει γιατί πάντα υπάρχει υπολειπόμενη νόσος. Για το λόγο αυτό, από τις πρώτες ημέρες που θα επιτευχθεί η ύφεση χορηγούνται επιπλέον 1 – 2 κύκλοι χημειοθεραπείας για τη σταθεροποίηση και ενίσχυση του καλού αποτελέσματος που επιτεύχθει με τη θεραπεία εφόδου. Αυτό αναφέρεται ως φάση εδραίωσης. Η χημειοθεραπεία σταθεροποίησης συχνά είναι παρόμοια με τη θεραπεία εφόδου, ενώ η χημειοθεραπεία ενίσχυσης είναι πιο έντονη και πιο επιθετική αφού ο στόχος είναι να εξαφανισθούν τα υπολειπόμενα λευχαιμικά κύτταρα, ο βασικός σκοπός είναι η παράταση της πλήρους ύφεσης, όσο το δυνατό περισσότερο. Αν η ύφεση παραταθεί για 5 έτη, ο ασθενής έχει πολλές πιθανότητες να έχει ιαθεί. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού υπάρχουν μετά τη θεραπεία ενίσχυσης τρεις θεραπευτικές επιλογές : η συνέχιση της χημειοθεραπείας, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών και η αυτομεταμόσχευση. Η σωστή επιλογή και η περαιτέρω στρατηγική της θεραπείας

εξαρτάται από την ταξινόμηση της οξείας λευχαιμίας, την ηλικία του ασθενούς, την ύπαρξη ή μη HLA –συμβατού δότη και τις χρωμοσωματικές αλλοιώσεις που ανιχνεύθηκαν.^{8,12}

A) ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στην Ο.Μ.Λ. η μέση διάρκεια ύφεσης μόνο με χημειοθεραπεία είναι 1 – 1,5 έτος και μόνο 15 – 20 % των ασθενών παραμένουν σε ύφεση μετά 5 έτη. Έτσι, στην πρώτη ύφεση της Ο.Μ.Λ. η συνέχιση της χημειοθεραπείας γίνεται, συνήθως, όταν δεν είναι δυνατή η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών. Χορηγείται κάθε μήνα ένα σχήμα έντονης χημειοθεραπείας για 3 – 4 μήνες. Περισσότεροι κύκλοι χημειοθεραπείας δεν αυξάνουν την επιβίωση των ασθενών.

Στο 90% περίπου των ενηλίκων με Ο.Λ.Λ. επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση εάν αντιμετωπιστούν εντατικά. Το 40% περίπου παραμένει ελεύθερο νόσου για 5 χρόνια όταν γίνονται οι βέλτιστοι χειρισμοί. Έτσι, στην πρώτη ύφεση της Ο.Λ.Λ. η συνέχιση της χημειοθεραπείας είναι συνήθως η θεραπεία επιλογής. Η χημειοθεραπεία είναι ήπια, αλλά μακροχρόνιας διάρκειας 2 – 3 ετών.

Η υποτροπή της νόσου είναι κακός προγνωστικός δείκτης και ουσιαστικά όλοι οι ενήλικες που εμφανίζουν υποτροπή πεθαίνουν από τη νόσο τους, εκτός εάν υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Η επιβίωση είναι χειρότερη σε ασθενείς > 35 ετών και είναι ιδιαίτερα φτωχή σε ασθενείς > 60 ετών. Υψηλό ποσοστό 50% υποτροπών της λευχαιμίας μπορεί να αρχίσει από το ΚΝΣ. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σημαντικά με την τακτική προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ με ενδορραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης και πρεδνιζολόνης και ακτινοβολήση του κρανίου.

Ακόμη η χημειοθεραπεία ελαττώνει την σπερματογενετική δραστηριότητα στους άντρες και τα δευτερογενή ωοθηλακία στις γυναίκες. Η γοναδική λειτουργία ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία για λευχαιμία συνήθως αποκαθίσταται και μπορούν να αποκτήσουν φυσιολογικό παιδί, ιδιαίτερα αν δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για πολλά χρόνια.^{1,12,14}

B) ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Μια άλλη μορφή θεραπείας της οξείας λευχαιμίας είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σήμερα η μεταμόσχευση μυελού θεωρείται η καλύτερη αντιλευχαιμική θεραπεία και επιχειρείται στην πρώτη ύφεση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και συνήθως στη δεύτερη ύφεση της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας. Το μεγάλο

πλεονέκτημα της αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών είναι το μικρό ποσοστό υποτροπών της νόσου (15 – 25 %), έναντι της χημειοθεραπείας. Το μειονέκτημα της είναι η αυξημένη τοξικότητα της από λοιμώξεις και τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή.

Θα πρέπει να υπάρχει ο κατάλληλος δότης, ως πιθανοί υποψήφιοι για αυτήν την μέθοδο θεραπείας μπορούν να θεωρηθούν ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών, οι οποίοι με τη χημειοθεραπεία παρουσιάζουν πλήρη αρχική ύφεση. Ακόμη θα πρέπει να υπάρχει HLA – συμβατός δότης, αδελφός ή αδελφή. Αν ληφθεί υπόψη ότι η πιθανότητα να είναι συμβατά δυο αδέρφια είναι μόλις 25%, το μέσο μέγεθος της Ελληνικής οικογένειας είναι περίπου δυο παιδιά και ότι 60% των ασθενών με Ο.Μ.Λ. είναι πάνω από 50 έτη, γίνεται κατανοητό ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών με Ο.Μ.Λ. θα μπορεί να κάνει αλλογενή μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Αυτό το μικρό ποσοστό έγινε προσπάθεια να αυξηθεί με δυο τρόπους : πρώτα, με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών από δότη που δεν ήταν απόλυτα HLA – συμβατός με τον ασθενή, αλλά διέφερε σε ένα αντιγόνο. Δεύτερο, με την δημιουργία τραπεζών από εθελοντές δότες μυελού των οστών, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μεταμόσχευση από δότη που δεν είναι συγγενής με τον ασθενή, αλλά έχει HLA – συμβατό μυελό. Και οι δύο αυτοί τρόποι είχαν επιτυχία. Πριν από τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών χορηγείται στον ασθενή πολύ επιθετική χημειοθεραπεία και ολοσωματική ακτινοβολία για την εξαφάνιση του λευχαιμικού κλώνου. Ακολουθεί η ενδοφλέβια χορήγηση του μυελού του δότη.

Ο ασθενής διέρχεται μια περίοδο έντονης μυελικής απλασίας μέχρις ότου τα ξένα μυελικά κύτταρα αυξηθούν και ωριμάσουν στον οργανισμό του. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία του ασθενούς, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες επιτυχίας. Μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών στην πρώτη ύφεση

- Η λευχαιμία υποτροπιάζει στο 20 – 25 % των περιπτώσεων
- Ο ασθενής πεθαίνει λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά τη μεταμόσχευση από ευκαιριακές λοιμώξεις, διάμεσο πνευμονίτιδα και τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, σε ποσοστό 30%
- Επιτυγχάνεται μακροχρόνια επιβίωση, πιθανή ίαση, σε ποσοστό 50%.

Πάντως, επειδή οι ασθενείς που υποτροπιάζουν καθώς λαμβάνουν πρωτοβάθμια χημειοθεραπεία έχουν κακή πρόγνωση, με τη δευτερογενή χημειοθεραπεία θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για αλλογενή μεταμόσχευση.^{1,2,8,12,15,16}

Γ) ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

(ΑΥΤΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ)

Τα τελευταία έτη αυξάνονται οι περιπτώσεις αντιμετώπισης της οξείας λευχαιμίας με αυτομεταμόσχευση. Λαμβάνεται ο μυελός των οστών του ίδιου του ασθενούς στη διάρκεια της ύφεσης, όπου τα λευχαιμικά κύτταρα έχουν ελαττωθεί σε μεγάλο βαθμό. Ο ασθενής υποβάλλεται σε έντονη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ολοσωματική ακτινοβολία, ώστε να εξαφανιστούν τα νεοπλασματικά κύτταρα. Στη συνέχεια γίνεται ενδοφλέβια έγχυση στον ασθενή του διατηρημένου μυελού του. Το πλεονέκτημα της αυτομεταμόσχευσης συγκριτικά με την αλλογενή μεταμόσχευση του μυελού των οστών είναι ότι δεν αναπτύσσεται η νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστού, αφού ο ασθενής λαμβάνει τα δικά του μυελικά κύτταρα και έτσι η θνητότητα στη διάρκεια της μεταμόσχευσης είναι πολύ μικρότερη από την αλλογενή. Το μεγάλο μειονέκτημα είναι ότι ο μυελός των οστών που χορηγείται είναι ο μυελός του ασθενούς και περιέχει λευχαιμικά κύτταρα. Έτσι το ποσοστό υποτροπών της οξείας λευχαιμίας με την αυτομεταμόσχευση είναι πολύ μεγαλύτερο από την αλλογενή μεταμόσχευση του μυελού των οστών.^{8,13}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΤΟΜΩΝ

Το πρόβλημα της θεραπείας των ηλικιωμένων ασθενών εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με Ο.Μ.Λ, αφού περισσότεροι από 55% των ασθενών αυτών είναι πάνω των 60 ετών και σχετικά σπάνια σε ασθενείς με Ο.Λ.Λ. όπου η μεγάλη πλειοψηφία είναι παιδιά και νεαρά άτομα. Η δυσκολία στην αντιμετώπιση ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης από 60 έτη οφείλεται στον ασθενή και στη λευχαιμία του. Ο ασθενής μπορεί να έχει κακή γενική κατάσταση, με χρόνιες παθήσεις, που είτε αποκλείουν τη χορήγηση κυτταροστατικών φαρμάκων, είτε επιβάλλουν ελάττωση της δοσολογίας τους και επομένως ανεπαρκή αντιμετώπιση της νόσου.

Η οξεία λευχαιμία των ηλικιωμένων είναι πιο ανθεκτική στη χημειοθεραπεία από ότι των νέων ατόμων γιατί συχνά είναι δευτερογενής μετά από ένα χρόνιο μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με καλή γενικά κατάσταση και χωρίς σοβαρές ανωμαλίες από ζωτικά όργανα θα πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό λιγότερο τοξική, αλλά συγχρόνως και αρκετά δραστική, ώστε να προκαλέσει μυελική απλασία και αργότερα πλήρη ύφεση. Χρησιμοποιούνται τα ίδια φάρμακα που αναφέρθηκαν στις χημειοθεραπείες εφόδου, ενίσχυσης και συντήρησης των πιο νέων ατόμων, αλλά με σχετικά πιο ήπιες ολικές δοσολογίες.

Τα ποσοστά θανάτου για την Ο.Μ.Λ. στη διάρκεια της χημειοθεραπείας εφόδου είναι 26 – 40 %, ανθεκτικής νόσου 25 – 35 % και επίτευξης πλήρους ύφεσης 28 – 50 %. Η μέση διάρκεια της ύφεσης είναι οκτώ μήνες και η μέση επιβίωση δέκα μήνες.

Ακόμη στη θεραπεία επιβάλλονται μεταγγίσεις αίματος για την αντιμετώπιση των επιπλοκών εξαιτίας της καταστολής του μυελού των οστών. Συχνά προτιμάται η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων από το πλήρες αίμα, για την αποφυγή υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.⁸

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Στην Ο.Μ.Λ. και στην Ο.Λ.Λ. η ηλικία θεωρείται ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγων για την επίτευξη ύφεσης και για την ολική επιβίωση. Η πρόγνωση επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας, καθώς προστίθενται διάφοροι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες. Γενικά τα άτομα με Ο.Λ.Λ. αποκρίνονται στη θεραπεία καλύτερα από αυτά με Ο.Μ.Λ. και η έκβαση είναι καλύτερη για τα παιδιά από ότι για τους ενήλικες. Εξαίρεση αποτελεί η ηλικία κάτω του ενός έτους που έχει δυσμενή πρόγνωση. Στην Ο.Λ.Λ. επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση σε ποσοστό 90% στα παιδιά, 70% στους νεαρούς ενήλικες, 50% στη μέση ηλικία και 30% στους ηλικιωμένους. Από αυτούς που πέτυχαν πλήρη ύφεση, ποσοστό 15 – 30 % επιβιώνουν πάνω από 5 έτη.

Η ίαση στην παιδική ηλικία ανέρχεται σε ποσοστό 70% αλλά και στους ενήλικες η πενταετής επιβίωση διατηρείται σε υψηλότερα ποσοστά από την Ο.Μ.Λ.^{1,8,14}

Πίνακας Προγνωστικά παράγοντες στην ΟΜΑ

Παράγοντες		
Ηλικία	1-10 έτη	< 1 > 10 έτη
Αριθμός λευκών	< 10000/μL	> 50.000/μL
Φύλο	Θήλυ	Άρρεν
Χρόνος επίτευξης ύφεσης	< 14 ημέρες	> 28 ημέρες
Λευχαιμία ΝΦΣ	Απουσία	Παρούσα
Μορφολογία κατά FAB	L1	L2, L3
Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις	Υπερδιπλαοειδής	19;22, 19;14

Πίνακας 9.15 Προγνωστικά παράγοντες στην ΟΜΑ

Παράγοντες		
Ηλικία	< 45 έτη	< 2 έτη > 60 έτη
Αριθμός λευκών	< 25.000/μL	> 100.000/μL
Λευχαιμία ΝΦΣ	Παρούσα	Απουσία
Επίτευξη μυελοκαταστολής	Ταχεία	Επιβραδεία
Μορφολογία κατά FAB	M3, M4	M5, M6, M7
Χρωμοσωμικές αλλοιώσεις	11;12, 17, 19;21	-7, -5
Λευχαιμία	De novo	Δευτερογενής

ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι, κατά κύριο λόγο νόσος της παιδικής ηλικίας και λιγότερο συχνά των ενηλίκων. Το προέχον σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζεται η νόσος είναι μια συνεχώς επιτεινόμενη ωχρότητα που συνοδεύεται από αδυναμία και έντονη καταβολή. Η εμφάνιση πετεχειών και εκχυμώσεων στο δέρμα με αιμορραγική διάθεση και αιμορραγίες από τα ούλα, τη μύτη ή και αιματοουρία, είναι σε ορισμένες περιπτώσεις τα πρώτα σημεία με τα οποία κάνει την εισβολή της η νόσος. Η ελάττωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων επίσης είναι αιτία επιμένουσας λοιμώξεως, με πυρετό και αρθραλγίες που στην αρχή αντιμετωπίζονται σαν κοινές λοιμώξεις και χάνεται πολύτιμος χρόνος μέχρι τη σωστή διάγνωση και θεραπεία.

Οι άρρωστοι με λεμφοβλαστική λευχαιμία εμφανίζουν σε υψηλή συχνότητα μηνιγγική λευχαιμία, ενώ συχνά ανευρίσκονται μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παθολογικά κύτταρα πριν ακόμη εμφανιστούν τα συμπτώματα της νόσου. Επί Ο.Λ.Λ.

οι άρρωστοι είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις, ιδιαίτερα με Gram (-) βακτηρίδια και μύκητες.

Οι λευχαιμικοί άρρωστοι παθαίνουν λοιμώξεις από την ίδια τη δική τους χλωρίδα. Συνήθως προσβάλλονται από νοσοκομειακές λοιμώξεις, ιδιαίτερα την ψευδομονάδα.

Η κλινική εξέταση, με την ανακάλυψη διογκωμένων λεμφαδενικών ομάδων και ψηλαφητού σπλήνα, σε συνδυασμό με τη συχνά υπάρχουσα αναιμία, θα οδηγήσει στη διάγνωση που θα επιβεβαιωθεί με αιματολογικό έλεγχο και μυελόγραμμα.

Ένας αριθμός κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων θεωρούνται ότι έχουν κακή προγνωστική αξία και επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση.

Πίνακας *Οξεία λευκοβλαστική λευχαιμία*
Σημεία κακής προγνώσεως⁴¹.

Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων πάνω από $50 \times 10^9/\text{lit}$
Μορφολογικός τύπος βλαστών (μακρολεμφοβλάστες, L_3)
Άρρεν φύλο
Διογκωμένο ήπαρ
Υπαρξη μάζας στο μεσοθωράκιο
Υπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων
Υπαρξη υποδοχέων T τύπου
Ηλικία μεγαλύτερη από 7 χρόνια
Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από $100 \times 10^9/\text{lit}$
Αρνητική αντίδραση PAS (λιγότερα από 5% θετικά κύτταρα)

Η ύπαρξη λοιμώξεων καθώς και η ταχύτητα με την οποία εξελίσσεται η νόσος αποτελεί επίσης παράγοντα που επηρεάζει την πρόγνωση.

Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη θεραπεία εφόδου, με την οποία προσπαθούμε να περιορίσουμε την εξέλιξη και την έκταση της νόσου, την προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ και τη θεραπεία συντηρήσεως.

Μετά την επιτυχία πλήρους ύφεσης ακολουθεί προστατευτική θεραπεία του ΚΝΣ με ακτινοβολήση της βάσεως του κρανίου, και ταυτόχρονη έγχυση μεθοτρεξάτης. Αν η πλήρη ύφεση διαρκέσει δυο χρόνια ακολουθεί, σύμφωνα με τη σχολή του καθηγητή G. Mañhe ανοσοθεραπεία με σκοπό τη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος και τον περιορισμό της υπολειμματικής νόσου.

Παρόλα τα θεαματικά αποτελέσματα της πολυχημειοθεραπείας στην Ο.Λ.Λ. των παιδιών, τα αποτελέσματα δεν είναι εξίσου ενθαρρυντικά για την Ο.Λ.Λ. στους

ενήλικες. Για το λόγο αυτό τα σχήματα χημειοθεραπείας που ακολουθούνται είναι πιο δραστικά αλλά και περισσότερο τοξικά.

Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20 – 50 %) παρουσιάζει υποτροπή στην πρώτη τριετία, είτε απαρχής στο μυελό των οστών, είτε εξωμυελικά.

(ΚΝΣ και όρχεις στα αγόρια).^{3,10,11}

ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η Ο.Μ.Λ. είναι ο συχνότερος απαντώμενος τύπος στους ενήλικες. Το κύριο σύμπτωμα είναι η αναιμία που εκδηλώνεται με ωχρότητα και εύκολη κόπωση. Ο αιματοκρίτης φτάνει συχνά σε επίπεδα κάτω του 20% για να αρχίσουν να εμφανίζονται τα συμπτώματα της αναιμίας. Οι αιμορραγίες από τα ούλα με τη μορφή ουλορραγίας καθώς και η διόγκωση τους, όπως και οι ρινορραγίες αποτελούν τα πρώτα συμπτώματα της εξαφάνισης, λόγω εκτοπίσεως από το μυελό των οστών, των μεγακαρυοκυττάρων.

Η ελάττωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων είναι αιτία για επιμένουσες λοιμώξεις και εμπύρετα επεισόδια. Οι βαριές λοιμώξεις σε συνδυασμό με τις αιμορραγίες κυρίως από τη ρήξη εγκεφαλικών αγγείων και το γαστρεντερικό σύστημα, αποτελούν και τις συχνότερες αιτίες θανάτου των ασθενών με Ο.Μ.Λ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Ο.Μ.Λ. περιλαμβάνει δύο κυρίως φάσεις. Τη φάση εφόδου με σκοπό την επιτυχία πλήρους υφέσεως και τη φάση της μετά την ύφεση θεραπείας ή θεραπεία συντηρήσεως. Η Αραβίνουσιλ – κυτοσίδη (Ara-c) είναι το κύριο και κατ' εξοχήν δραστικό φάρμακο για τη θεραπεία εφόδου της Ο.Μ.Λ.

Ένα σημαντικό πρόβλημα στην Ο.Μ.Λ. είναι οι υποτροπές. Η μακρά επιβίωση των ασθενών με Ο.Μ.Λ. έχει δημιουργήσει το πρόβλημα των αυξημένων υποτροπών στο ΚΝΣ. Παρατηρήθηκε, σε ασθενείς που πήραν την Ara-c στάγδην κατά τη θεραπεία εφόδου, ότι παρουσίασαν μεν μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους υφέσεως, αλλά ταυτόχρονα σε περίπτωση υποτροπής παρουσίασαν μεγαλύτερα ποσοστά εντοπίσεως στο ΚΝΣ.

Στο ξεπέραςμα της περιόδου κοκκιοπενίας των ασθενών έχει βοηθήσει πολύ η καταπολέμηση των λοιμώξεων με αντιβιοτικά νέου τύπου σε συνδυασμό με την απομόνωση τους σε χώρους στείρους από μικρόβια, τους λεγόμενους χώρους με ελεγχόμενη την ύπαρξη μικροβιακών πληθυσμών.

Οι μεταγγίσεις αίματος και οι μαζικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων βοηθούν στην πρόληψη των αιμορραγιών, κυρίως από το ΚΝΣ, οι οποίες είναι και οι πιο επικίνδυνες.^{3,11}

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

1) ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ (ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ) ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η Χ.Λ.Λ. έχει περιγραφεί ως « αθροιστική νόσος από λεμφοκύτταρα χωρίς ανοσολογικές ικανότητες ». Τα λεμφοκύτταρα καθώς ωριμάζουν μετατρέπονται σε καρκινικά και πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα στο μυελό των οστών, παρεμβαίνοντας στην παραγωγή φυσιολογικών αιματικών κυττάρων. Τα ανώμαλα κύτταρα μπορεί να εξαπλωθούν σε άλλους ιστούς, όπως οι λεμφαδένες, το ήπαρ, ο σπλήνας.

Η Χ.Λ.Λ. είναι νόσος της προχωρημένης ηλικίας, πιο συχνή πέραν της ηλικίας των 60 ετών, ενώ εμφανίζεται σπάνια κάτω των 30 ετών. Είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος καρκίνου του μυελού των οστών, με 7.400 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο στη δύση. Στις Ασιατικές χώρες (Ιαπωνία, Κίνα) είναι πολύ λιγότερο συχνή. Προσβάλλει τους άντρες δυο φορές συχνότερα από τις γυναίκες και, όπως όλες οι λευχαιμίες, παρατηρείται σε λευκούς πιο συχνά από όσο σε μαύρους.^{1,2,8}

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της Χ.Λ.Λ. είναι άγνωστη. Δεν σχετίζεται με προηγούμενη έκθεση σε ραδιενέργεια, ακτινοβολία ή χημικούς παράγοντες, ούτε έχει σαφή σχέση με ρετροϊούς. Παρά την εμφάνιση της, μερικές φορές, σε μέλη οικογενειών, δεν έχει βρεθεί σταθερή γενετική βάση αιτιολόγησής της. Δεν έχουν επίσης βρεθεί σταθερές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ούτε ενδείξεις που να στοιχειοθετούν κάποια ιογενή αιτιολογία.^{1,8,12}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ανακάλυψη της νόσου είναι πολλές φορές τυχαία και γίνεται από εξέταση αίματος ή κατά τη φυσική εξέταση. Άλλοτε πάλι ο ίδιος ο ασθενής ανακαλύπτει την διόγκωση των λεμφαδένων του. Μερικές φορές όμως υπάρχουν συμπτώματα όπως : καταβολή δυνάμεων, πυρετός, εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους, νυχτερινοί ιδρώτες, δερματικές εκδηλώσεις (κνησμός, εξάνθημα). Δεν αποκλείεται και η συνύπαρξη άλλης νεοπλασματικής νόσου. Τα συμπτώματα αυτά είναι συχνότερα και πιο εμφανή σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

Καθώς η ουδετεροπενία και η έκπτωση της άμυνας επιδεινώνονται με τη βαθμιαία εξέλιξη της νόσου, οι λοιμώξεις από βακτηρίδια, μύκητες και ιούς γίνονται συχνό κλινικό πρόβλημα. Για τους ασθενείς με Χ.Λ.Λ. Η διήθηση του μυελού των οστών συχνά προκαλεί αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Ένας διογκωμένος σπλήνας μπορεί να συμμετέχει στην αναιμία ή τη θρομβοκυτταροπενία με υπερσπληνισμό.

Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει διόγκωση των λεμφαδένων, του σπλήνα και του ήπατος. Οι λεμφαδένες ψηλαφώνται σε περισσότερους από 70% των ασθενών και είναι υπόσκληροι, ανώδυνοι και κινητοί. Η διόγκωση του σπλήνος, άλλοτε μόλις ψηλαφητή, άλλοτε μεγάλη, είναι αρχικό εύρημα στο 50 – 75 % των περιπτώσεων. Η διόγκωση του ήπατος είναι λιγότερο συχνή και μικρότερη σε μέγεθος.^{2,8,12,17}

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στην Χ.Λ.Λ. υπάρχει σταθερή αύξηση των καλώς διαφοροποιημένων λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια. Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το βαθμό της σταθερής λεμφοκυττάρωσης που απαιτείται για να τεθεί η διάγνωση. Σε κάποιους ορισμούς απαιτούνται 5 επί 10^9 λεμφοκύτταρα ανά λίτρο, ενώ σε άλλους 15 επί 10^9 /L.

Όσον αφορά το μυελό των οστών υπάρχει διήθηση από τα ίδια τα λεμφοκύτταρα, σε ποσοστό 30 –99 % των εμπύρηνων κυττάρων. Τα παθολογικά λεμφοκύτταρα, στο μυελό και στο περιφερικό αίμα είναι εύθραστα και τραυματίζονται εύκολα, με αποτέλεσμα την παρουσία κατάρτητων κυττάρων

(πυρηνικές σκιές) στο επίχρισμα περιφερικού αίματος. Ανοσοσφαιρίνη επιφάνειας ανευρίσκεται στην επιφάνεια του λευχαιμικού λεμφοκυττάρου και είναι μειωμένη σε ποσότητα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά Β – λεμφοκύτταρα. Η βιοψία του μυελού θεωρείται χρήσιμη στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων, υπάρχει αναιμία ή θρομβοκυτταροπενία σημαντικού βαθμού στο 15% περίπου των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών δεν έχουν σημεία αιμόλυσης , παρότι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι καλά γνωστή επιπλοκή της Χ.Λ.Λ.^{8,12}

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λεμφοκυττάρωση πάνω από 5.000/μL που επιμένει, έχει μονοκλωνικό χαρακτήρα και συνήθως ανοσοφαινότυπο Β – κυττάρου, είναι το βασικό στοιχείο για τη διάγνωση και το διαχωρισμό της Χ.Λ.Λ. από άλλες μη νεοπλασματικές λεμφοκυτταρώσεις (λοιμώξεις από ιούς, χρόνιες φλεγμονές, αυτοάνοσα σύνδρομα). Πιο δύσκολη μερικές φορές είναι η διαφορική διάγνωση της Χ.Λ.Λ. Νοσήματα που συχνά συγχέονται με τη Χ.Λ.Λ. είναι το μη – Hodgkin λέμφωμα, η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα, η μακροσφαιριναιμία του waldenstrom και ιογενείς λοιμώξεις.^{1,8,11,12}

ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΚΑΤΑ FAI)

-
- Στάδιο 0: Μόνο λεμφοκυττάρωση**
 Λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος
 > 15.000/μl
 Μυελός των οστών: λεμφοκυττάρωση
 > 40%
- Στάδιο I: Λεμφοκυττάρωση και διογκωμένοι λεμφογάγγλια**
- Στάδιο II: Λεμφοκυττάρωση και σπληνομεγαλία ηπατομεγαλία ή και τα δύο**
- Στάδιο III: Λεμφοκυττάρωση και αναιμία Hb < 11 g/dl**
- Στάδιο IV: Λεμφοκυττάρωση και θρομβοπενία αιμοπετάλια < 100.000/μl**
-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η Χ.Λ.Λ. δεν είναι ιάσιμη με τα τρέχοντα θεραπευτικά μέσα, οπότε σκοπός είναι ο περιορισμός της νόσου. Η πορεία της νόσου ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Επειδή οι ασθενείς δεν μπορούν να θεραπευτούν, η παρακολούθηση κάθε ασθενούς για μια χρονική περίοδο, ώστε να εξακριβώνεται ο ρυθμός της νόσου, είναι κριτικής σημασίας. Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της νόσου, από θεραπευτική άποψη στο στάδιο 0 δεν γίνεται καμία θεραπεία, παρά μόνο παρακολούθηση του ασθενούς. Στο στάδιο I και II, εφόσον είναι ασυμπτωματικά, δεν είναι ακόμη καθιερωμένο αν πρέπει να αρχίζει η θεραπεία ή όχι. Όταν υπάρχουν συμπτώματα χορηγείται χλωραμβουκίλη. Στα στάδια III και IV και εφόσον υπάρχουν ενδείξεις για αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με θετική Coombs, χορηγείται κορτιζόνη και χλωραμβουκίλη ή κυκλοφωσφαμίδη.

Η αρχική θεραπεία της Χ.Λ.Λ. είναι συνήθως ένας αλκυλιωτικός παράγοντας όπως η χλωραμβουκίλη, σε 6 – 10 mg / ημέρα από το στόμα για 1 – 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με χαμηλότερες δόσεις όπως 2 – 6 mg / ημέρα. Το 75 % των ασθενών περίπου απαντούν στη θεραπεία, αλλά μόνο στο 10 – 20 % επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση.

Αν η αγωγή με χλωραμβουκίλη είναι ανεπαρκής ή αν εμφανιστούν αυτοάνοσα φαινόμενα, προστίθεται στον αλκυλιωτικό παράγοντα ένα γλυκοκορτικοειδές (τυπικά πρεδνιζόνη 60 mg / ημέρα αρχικά, αργότερα 10 – 20 mg κάθε δεύτερη μέρα.). Τοπική ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπιστούν μεμονωμένες μάζες λεμφαδένων.

Αν η νόσος είναι προχωρημένη και εξελίσσεται τότε μπορεί να ανταποκριθεί στη συνδυασμένη χημειοθεραπεία, αλλά η μακροχρόνια πρόγνωση δεν είναι καλή, με αναμενόμενη μέση διάρκεια ζωής 1- 2 χρόνια. Η μονοφωσφορική φλουδαραβίνη είναι ένα προσφάτως εγκεκριμένο φάρμακο που ίσως είναι χρήσιμο για τη θεραπεία της Χ.Λ.Λ. Οι ακριβείς δόσεις και ενδείξεις δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένες, αλλά το φάρμακο αυτό έχει οδηγήσει σε πλήρη ύφεση σε ορισμένους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης ανά 3 – 4 εβδομάδες ελαττώνει τη συχνότητα των λοιμώξεων. Τέλος η προοπτική μεταμόσχευσης μυελού αφορά άτομα κάτω των 50 ετών.

Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από λοιμώξεις, συνήθως βακτηριακές, αλλά μερικές φορές μυκοβακτηριακές ή μυκητιασικές. Η θεραπεία ωστόσο είναι εξαιρετικά

ακριβή και άβολη και έχει πολύ μικρή αύξηση στην αναμενόμενη διάρκεια ζωής. Η εξαλλαγή της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας σε ανοσοβλαστικό σάρκωμα ή σε οξεία λευχαιμία είναι σπάνια, αλλά μπορεί να συμβεί. Και οι δυο καταστάσεις είναι ανθεκτικές στη θεραπεία.^{1,3,8,11,12}

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ποικίλλει αξιόλογα. Πολλοί διακρίνουν την κολοήθη μορφή κατά την οποία η εξέλιξη της νόσου είναι βραδύτατη και ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός για 5 και πλέον έτη με μόνη εκδήλωση μέτριου βαθμού γενικευμένη διόγκωση των λεμφαδένων. Η διάρκεια ζωής είναι 10 και πλέον έτη. Η κακοήθης μορφή έχει γρήγορη εξέλιξη και χαρακτηρίζεται από προοδευτική αναιμία και θρομβοπενία.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο θάνατος επέρχεται εντός 1,5 – 2 έτη. Γενικά η μέση επιβίωση της Χ.Λ.Λ. είναι 4 – 5 έτη, αλλά υπάρχει ένα μεγάλο εύρος (2 – 20 έτη) γύρω από αυτόν τον μέσο όρο.^{4,8}

2) ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η Χ.Μ.Λ. χαρακτηρίζεται από μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό της μυελικής σειράς, παρουσία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια, των οποίων η παρουσία δείχνει ότι το γεγονός που προκαλεί τη διαταραχή είναι κάποια μετάλλαξη ενός πολυδύναμου αρχέγονου κυττάρου. Το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια ανευρίσκεται στο 95% των ασθενών με Χ.Λ.Λ.

Λευκοκυττάρωση, αναιμία και σπληνομεγαλία είναι τα συνήθη ευρήματα, αν και ολόενα και περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σήμερα στην ασυμπτωματική φάση με τυχαία αιματολογική εξέταση ρουτίνας.

Είναι νόσος που προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας, με μεγαλύτερη επίπτωση στην 5^η και 6^η δεκαετία της ζωής και με ετήσια συχνότητα εμφάνισης 1 : 100.000 πληθυσμού. Η συχνότητα εμφάνισης είναι λίγο μεγαλύτερη στους άντρες.

Η νόσος ακολουθεί δυο διακριτικές φάσεις : Μια ήπια χρόνια φάση που διαρκεί περίπου 3,5 χρόνια, και μια οξεία φάση (βλαστική κρίση) που οδηγεί στο θάνατο το 90 % των ασθενών σε μερικούς μήνες. Η άποψη της καλοηθέστερης πορείας και της χρονιότητας της νόσου, σε σχέση με την οξεία λευχαιμία, έχει αρχίσει να μπαίνει σε αμφισβήτηση, μετά τη δυνατότητα επιτυχίας πλήρους υφέσεως σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με οξεία λευχαιμία και επιτυχία επιβιώσεως που ξεπερνά τα πέντε χρόνια, σε σχέση με την μάλλον προδιαγεγραμμένη πορεία των ασθενών με Χ.Μ.Λ. που στην πλειοψηφία τους στα δυο ή τρία χρόνια από τη διάγνωση θα παρουσιάσουν μετατροπή της νόσου σε βλαστική μορφή που θα οδηγήσει σύντομα στο θάνατο.^{1,3,8,12}

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το αίτιο που προκαλεί τη Χ.Μ.Λ είναι άγνωστο. Τις περισσότερες φορές δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου. Η επίπτωση της είναι αυξημένη στους επιζώντες της ατομικής βόμβας και σε ασθενείς που έχουν ακτινοβληθεί λόγω αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Συσχέτιση με ιούς ή τοξικές χημικές ουσίες δεν έχει αποδειχθεί.^{1,2,8,12}

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η χρόνια φάση της Χ.Μ.Λ. χαρακτηρίζεται από σταθερή υπερπαραγωγή λευκοκυττάρων. Η οξεία φάση (βλαστική κρίση)είναι μια επιθετική μορφή της νόσου, παρόμοια με την οξεία μυελογενή λευχαιμία, και το 90% των ασθενών με Χ.Μ.Λ. πεθαίνουν εξαιτίας της μετάπτωσης στην οξεία φάση. Η εξαλλαγή εμφανίζεται με ρυθμό 25% το χρόνο, μετά τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση, αλλά μπορεί να συμβεί οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της νόσου. Από τη στιγμή της διάγνωσης της χρόνιας φάσης, η επιβίωση είναι περίπου 3,5 έτη.

ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

Η εισβολή της Χ.Μ.Λ. είναι ύπουλη και το 20% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Συνήθως η διάγνωση γίνεται από τυχαία αιματολογική ή κλινική εξέταση. Τα περισσότερα συμπτώματα οφείλονται στην αναιμία, τη σπληνομεγαλία και τον υπερμεταβολισμό και εκδηλώνονται με καταβολή δυνάμεων, αίσθημα βάρους στην αριστερή κοιλία, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους. Σπανιότερα μπορεί να υπάρχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις, αρθραλγίες, οστικά άλγη και πυρετός.

Τα πιο συχνά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση είναι η σπληνομεγαλία και η ωχρότητα. Ο σπλήνας είναι ψηλαφητός σε ποσοστό > 90% των ασθενών και ποικίλλει σε μέγεθος, μπορεί να είναι μόλις ψηλαφητός ή και να καταλαμβάνει ολόκληρο το αριστερό μέρος της κοιλιάς. Το μέγεθος του σπλήνα σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Το 50% των ασθενών κατά τη διάγνωση έχουν διογκωμένο ήπαρ, το 20% παρουσιάζουν πορφυρά, ενώ πολύ λίγοι έχουν λεμφαδενοπάθεια ή διήθηση του δέρματος.

ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ ΚΑΙ ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Τις περισσότερες φορές μεταξύ της χρόνιας φάσης και της τελικής βλαστικής κρίσης μεσολαβεί η λεγόμενη επιταχυνόμενη φάση της νόσου. Η έναρξη της φάσης αυτής είναι συχνά ασαφής και η επιδείνωση της νόσου προοδευτική. Χαρακτηριστικό της επιταχυνόμενης φάσης της Χ.Μ.Λ. είναι η μη περαιτέρω ανταπόκριση στη θεραπεία, που απέδιδε μέχρι τότε.

Υπάρχει επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων (πυρετό, απώλεια βάρους, προοδευτική αύξηση της σπληνικής διόγκωσης, επιδεινούμενη αναιμία και θρομβοπενία, οστικά άλγη, έντονη κόπωση, ηπατομεγαλία, εφιδρώσεις)

Η επιταχυνόμενη φάση μπορεί να διαρκέσει 1-2 χρόνια και ο θάνατος στη διάρκεια της είναι συνήθως αποτέλεσμα λοίμωξης ή αιμορραγίας. Σπανιότερα η ενδιάμεση αυτή φάση δεν γίνεται αντιληπτή ή ελλείπει τελείως και η μετάβαση γίνεται απότομα από τη χρόνια φάση στη βλαστική κρίση. Στην τελική αυτή φάση η νόσος είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπεία και η επιβίωση μετά την μετατροπή είναι μόλις 2-4 μήνες.^{8,12}

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στο αίμα ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι πολύ αυξημένος, συνήθως 50.000 – 500.000, μερικές φορές όμως υπερβαίνει το εκατομμύριο. Κυριαρχούν τα ώριμα πολυμορφοπύρρηνα και τα μεταμυελοκύτταρα με ικανό αριθμό μυελοκυττάρων. Υπάρχουν μερικά προμυελοκύτταρα και βλάστες. Αναιμία αρχικά δεν υπάρχει, προστίθεται όμως αργότερα. Τα αιμοπετάλια αρχικά είναι αυξημένα, σε προχωρημένα όμως στάδια σημειώνεται θρομβοπενία. Η αλκαλική φωσφατάση των λευκών αιμοσφαιρίων είναι ελαττωμένη.

Ο μυελός των οστών είναι πολύ κυτταροβρίθης και κυριαρχούν τα ωριμότερα στάδια της μυελικής σειράς. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία παθολογικού χρωμοσώματος, που ονομάζεται χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (ρh1), χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ανευρίσκεται όχι μόνο στη λευκή σειρά αλλά και στην ερυθροβλαστική και τη μεγακαρυοκυτταρική, λείπει όμως στη λεμφική σειρά.^{4,12}

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Την διάγνωση της Χ.Μ.Λ. ακολουθεί η κατάληξη του ασθενούς σε ένα από τα στάδια της νόσου, που έχουν σχετική προγνωστική σημασία, αφού κατά κάποιο τρόπο συνδέονται με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με Χ.Μ.Λ.

Πίνακας *Χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Στάδια της νόσου*

Στάδιο	Περιγραφή	Διάρκεια
I Εισβολή	Υπαρξη ανωμαλιών στο λευκοκυτταρικό τύπο με στροφή προς τα αριστερά που με την πάροδο του χρόνου αρχίζει να δίνει συμπτώματα	3-6 έτη
II Χρόνια ελεγχόμενη νόσος	Αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων με καλή απάντηση στη χημειοθεραπεία	~4 έτη
III Χρόνια Επιταχυνόμενη νόσος	Εμφάνιση πυρετού, μεγάλης διογκώσεως του σπληνός, αναιμίας και λευκοκυτταραιώσεως που δεν απαντά στη θεραπεία	6 μήνες έως 1 έτος
IV Βλαστική κρίση	Μετατροπή σε οξεία λευχαιμία	2 μήνες

Το στάδιο της νόσου είναι καθοριστικός παράγοντας για να μπορέσουμε να έχουμε μια πιο ακριβή εκτίμηση της μελλοντικής πορείας του ασθενούς.

Παράγοντες που θεωρούνται ότι είναι δυσμενείς για την πρόγνωση του ασθενούς με Χ.Μ.Λ. είναι οι ακόλουθοι :

**Πίνακας
ΧΜΛ**

Σημεία κακής προγνώσεως στη

-
- πυρετός
 - διογκωμένοι λεμφαδένες
 - αυξημένος αριθμός βασεοφίλων
 - αυξημένο scor Αλκ. φωστατάσης (LAP)
 - ύπαρξη πολλαπλών χρωματοσωμικών ανωμαλιών
 - έλλειψη χρωματοσώμου Ph'
-

Η έλλειψη του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια που παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 10% των περιπτώσεων Χ.Μ.Λ. θεωρείται δυσμενής προγνωστικός παράγοντας γιατί οι ασθενείς με Χ.Μ.Λ., αρνητική για Φιλαδέλφεια χρωματοσώμο, παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά :

Πίνακας

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία με αρνητικό Ph' χρωμόσωμα. Παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση

-
- Μεγαλύτερη λευκοκυττάρωση
 - Μεγαλύτερη θρομβοπενία
 - Μικρότερο ποσοστό επιτυχίας υφέσεως
 - Μικρότερη επιβίωση (8 μήνες μέση διάρκεια σε σχέση με 40 μήνες στους Ph' θετ. ασθενείς)
 - Νωρίτερα βλαστική κρίση (6 μήνες μετά τη διάγνωση κατά μέσο όρο)
-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά την εξαιρετική πρόοδο που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στη διαλεύκανση της λευχαιμιогένεσης στη Χ.Μ.Λ., το άμεσο κέρδος για τον ασθενή είναι , προς το παρόν, περιορισμένο. Η νόσος παραμένει θανατηφόρος για ένα μεγάλο ποσοστό αρρώστων. Η κλασική θεραπεία της χρόνιας φάσης της νόσου είναι η χημειοθεραπεία, η οποία οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων και μείωση της λευκοκυττάρωσης και του μεγέθους του σπλήνα. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για τη θεραπεία της Χ.Μ.Λ. είναι η βουσουλφάνη και η υδροξουρία, που καταστέλλουν την νεοπλασματική παραγωγή κυττάρων. Η βουσουλφάνη είναι αλκυλιωτικός παράγοντας και μπορεί να χορηγείται διακεκομμένα ή συνεχώς. Οι παρενέργειες της βουσουλφάνης περιλαμβάνουν μυελοκαταστολή, υπέρχρωση του δέρματος, πνευμονική ίνωση και σπάνια επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Η υδροξουρία είναι ένας ενεργός παράγοντας που επηρεάζει τη σύνθεση του DNA στα κύτταρα. Αντιμετώπιση με επιθετική συνδυασμένη χημειοθεραπεία, σε μια προσπάθεια να εκριζωθεί ο λευχαιμικός κλώνος, δεν οδήγησε στην αύξηση της επιβίωσης. Τα τελευταία χρόνια δυο νέες θεραπευτικές δυνατότητες, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού και η θεραπεία με ιντερφερόνη δίνουν καλύτερες προοπτικές σε ένα ποσοστό αρρώστων με Χ.Μ.Λ.

Η μεταμόσχευση μυελού μπορεί να προσφέρει ίαση αλλά εφαρμόζεται μόνο σε νέα άτομα (< 50 ετών), που είναι λίγα σ' αυτό το νόσημα και εφ' όσον υπάρχει βέβαια συμβατός δότης μυελού. Η πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού δότη είναι περίπου 20 % για τους ασθενείς με Χ.Μ.Λ. Από τους αρρώστους που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση απαλλάσσονται από τη νόσο το 50 – 60%, οι υπόλοιποι υποτροπιάζουν ή και πεθαίνουν από επιπλοκές που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση.

Η θεραπεία με ιντερφερόνη δοκιμάζεται τα τελευταία 15 χρόνια και το ενδιαφέρον βρίσκεται στο γεγονός ότι προκαλεί, όχι μόνο κλινικές και αιματολογικές, αλλά και κυτταρογενετικές , όπως λέγονται υφέσεις, ελάττωση δηλαδή ή και εξαφάνιση του παθολογικού κλώνου, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Η ιντερφερόνη φαίνεται ότι παρατείνει τη μέση επιβίωση

(τουλάχιστον 5 έτη) και για το ποσοστό εκείνο των ασθενών με σημαντική και παρατεινόμενη κυτταρογενετική ύφεση μπορεί να οδηγήσει στην ίαση. Ακόμη

καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται να έχει ο συνδυασμός ιντερφερόνης με κυτταραστατικά φάρμακα, όπως η αρασιτίνη.

Η αυτομεταμόσχευση με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας και η προσπάθεια απομάκρυνσης του παθολογικού κλώνου από το μόσχευμα που θα επαναχορηγηθεί, ή η εκλεκτική επιλογή φυσιολογικών προγονικών κυττάρων για επανέγχυση με ειδικές διαδικασίες, βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, αλλά υπόσχεται πολλά.

Στην τελική φάση η νόσος γίνεται ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπεία. Οι θεραπείες οξείας λευχαιμίας που χρησιμοποιήθηκαν (χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση) έχουν συνήθως απογοητευτικά αποτελέσματα.^{1,8,11,12,14,18}

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η μέση διάρκεια ζωής από τη διάγνωση δεν υπερβαίνει τα τρία έτη. 20% των ασθενών ζουν περισσότερο από επτά χρόνια. Η θεραπεία δεν φαίνεται να παρατείνει το βίο αλλά κατά κανόνα προκαλεί άμβλυνση των εκδηλώσεων. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς πεθαίνουν από οξεία μυελοβλαστική κρίση, οπότε η σχετικά καλοήθεις πορεία της νόσου διακόπτεται και τη διαδέχεται οξεία φάση ταχείας διαδρομής κατά την οποία κυριαρχεί το άωρο κύτταρο, δηλαδή η βλάστη.

Μεγάλη συζήτηση γίνεται για το θέμα της μεταμόρφωσης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας σε οξεία. Σύμφωνα με μερικούς η χρόνια μυελογενούς λευχαιμία είναι (προλευχαιμική) κατάσταση, η οποία απλώς προδιαθέτει προς οξεία μυελοβλαστική.

Σπανιότερα ο θάνατος επέρχεται από προοδευτική ίνωση του μυελού, με αποτέλεσμα βαριά ουδετεροπενία ή θρομβοπενία ή ακόμη σπανιότερα από απλασία του μυελού από τη θεραπεία.⁴

3) ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΡΙΧΩΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα είναι σπάνια νεοπλασία, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία (τριχωτών κυττάρων) στα παρασκευάσματα περιφερικού αίματος και μυελού των οστών. Τα κύτταρα αυτά έχουν την εμφάνιση λεμφοκυττάρων, αλλά με λεπτές κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Είναι η ονομαζόμενη λευχαιμική δικτυοενδοθηλίωση.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το αίτιο της λευχαιμίας δεν είναι γνωστό. Δεν υπάρχει συσχέτιση με έκθεση σε χημικά ή ακτινοβολία και δεν είναι κληρονομική. Στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος φαίνεται ότι αντιπροσωπεύει τον κλωνικό πολλαπλασιασμό ενός κυττάρου που ανήκει στη Β λεμφοκυτταρική σειρά. Τα κύτταρα αυτά κυκλοφορούν στο αίμα, όπου έχουν εμφανείς κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Διηθούν επίσης το μυελό των οστών και το σπλήνα με χαρακτηριστικό τρόπο.^{1,8,12}

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ο τυπικός ασθενής με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα είναι μεσήλικας άντρας με ψηλαφητό σπλήνα. Η μέση ηλικία για την εμφάνιση της νόσου είναι από την τέταρτη μέχρι την έκτη δεκαετία, παρότι η νόσος απαντά σε ασθενείς από 20 – 80 ετών. Η νόσος απαντά πιο συχνά στους άντρες. Στους μισούς ασθενείς τα αρχικά συμπτώματα είναι ήπια : αδυναμία, λήθαργος, εύκολη κόπωση, πυρετό, αιμορραγική διάθεση και αίσθημα βάρους στο αριστερό υποχόνδριο. Σε άλλους ασθενείς τα αρχικά συμπτώματα είναι : βαριά λοίμωξη ή μώλωπες. Τα συμπτώματα αυτά σχετίζονται με την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που είναι χαρακτηριστικές στη νόσο αυτή. Στο υπόλοιπο των ασθενών η διάγνωση της λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα γίνεται τυχαία και συνήθως είναι αποτέλεσμα εξέτασης αίματος ρουτίνας.

Το χαρακτηριστικό αντικειμενικό εύρημα είναι η ψηλαφητή σπληνομεγαλία, που ανευρίσκεται στο 90% των ασθενών. μέτρια ηπατομεγαλία μπορεί να υπάρχει.

Περιφερική λεμφαδενοπάθεια και διήθηση του δέρματος δεν είναι χαρακτηριστικές.^{3,8,12}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα είναι μια χρόνια διαταραχή. Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλει εξαιρετικά και η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Το 10% περίπου των ασθενών μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί για πολλά χρόνια, με βραδύτατη εξέλιξη και χωρίς ανάγκη για θεραπεία. Το εναπομείναν 90% απαιτεί θεραπεία σε κάποια χρονική στιγμή κατά την πορεία της νόσου. Η θεραπεία εκλογής κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι η σπληνεκτομή, η οποία έχει αποδώσει μέχρι σήμερα σημαντικά αποτελέσματα με υποχώρηση της νόσου και μακρίες υφέσεις. Το μέγεθος του σπλήνα δεν είναι δείκτης του αν η απάντηση στη σπληνεκτομή είναι η επιθυμητή. Το 1/3 περίπου των ασθενών εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά τη σπληνεκτομή, σε διαστήματα που ποικίλουν από μήνες έως έτη. Η μακροχρόνια επιβίωση είναι συνήθης. Το 40% των ασθενών ζει περισσότερο από 8 χρόνια μετά τη διάγνωση. Η συνηθέστερη αιτία θανάτου είναι η λοίμωξη.

Η εφαρμογή της ιντερφερόνης στη θεραπεία της νόσου ήταν σημαντική. Πρώτον, γιατί η έναρξη της θεραπείας γίνεται πιο νωρίς κατά την πορεία της νόσου και εξαλείφεται η ανάγκη για επανειλημμένες μεταγγίσεις προϊόντων αίματος, και δεύτερον, γιατί ο ρόλος της σπληνεκτομής ως πρωταρχικής αντιμετώπισης μειώνεται σημαντικά. Το 90% περίπου των ασθενών εμφανίζει πλήρη ή μερική απόκριση στη θεραπεία. Η μέση διάρκεια ύφεσης είναι 8 μήνες, παρότι κάποιοι ασθενείς επιτυγχάνουν πολύ μακρόχρονες περιόδους με ύφεση της νόσου τους.

Τα τελευταία χρόνια η εισαγωγή της Interferon – A₂β στη θεραπεία της νόσου έχει δώσει θεαματικά αποτελέσματα και περίπου το 10% των ασθενών επιτυγχάνουν πλήρη και το 70% μερική αιματολογική ύφεση.

Εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα φαίνεται να έχουν όμως και οι ανάλογοι των πουρινών νεότεροι παράγοντες, όπως η 2 – χξωροδεοξυαδενοσίνη καθώς και η πεντοστατίνη.

Η μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη και η πολυχημειοθεραπεία δεν έδωσαν θεαματικά αποτελέσματα.^{1,3,8,12}

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Βασίζεται στην κλινική και την εργαστηριακή εικόνα. Η παρουσία στο επίχρισμα του αίματος των παθολογικών τριχωτών λεμφοκυττάρων με τις χαρακτηριστικές προσεκβολές είναι βασική για τον προσανατολισμό της διάγνωσης. Η αναρρόφηση μυελού είναι συχνά χωρίς αποτέλεσμα, εξαιτίας της ίνωσης. Η βιοψία του μυελού των οστών συνίσταται ως διαγνωστική μέθοδο για όλους τους ασθενείς. Η βιοψία δείχνει την παρουσία των τριχωτών κυττάρων καθώς επίσης και άλλες ειδικές μορφολογικές αλλοιώσεις. Η ιστοπαθολογία του σπλήνος είναι επίσης διαγνωστική. Εξαιτίας της σπληνομεγαλίας, ο σπλήνας συχνά αφαιρείται πριν γίνει η διάγνωση της υποκείμενης λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα.^{8,12}

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

I. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ

1. Κίνδυνοι επιπλοκών (αιμορραγία, λοίμωξη, τύφλωση, νευρολογικές εκδηλώσεις).
2. Μείωση άνεσης (πόνος, διόγκωση οργάνων).
3. Κακή διακίνηση οξυγόνου (μειωμένος αριθμός ερυθρών).
4. Ενεργειακό και θρεπτικό ανισοζύγιο (πυρετός, ανορεξία, δυσφαγία).
5. Ανισοζύγιο υδατοηλεκτρολυτικό και οξεοβασικό(πυρετός, έμετοι, ανορεξία).
6. Μείωση ασφάλειας (εκδηλώσεις από το ΚΝΣ).
7. Μείωση δραστηριοτήτων (αίσθημα κόπωσης, αδυναμία).
8. Κίνδυνοι από τη θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοβολία)
9. Προβλήματα προσαρμογής στη διάγνωση.¹⁹

II. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ

Οι αντικειμενικοί σκοποί της νοσηλευτικής φροντίδας του αρρώστου με οποιαδήποτε μορφή λευχαιμίας αποσκοπούν στην :

1. Ανακούφιση του αρρώστου από τα συμπτώματα της νόσου.
2. πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών της αρρώστιας και ανακούφιση του αρρώστου από τις εκδηλώσεις τους.
3. Ενημέρωση του αρρώστου για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, την ανακούφιση του από αυτές και την έγκαιρη διάγνωση τους.
4. Επάνοδος στο φυσιολογικό των έμμορφων στοιχείων του αίματος.
5. Προαγωγή άνεσης.

6. Διόρθωση ανισοζυγίων.

7. Βοήθεια του αρρώστου και της οικογένειας του να κατανοήσουν τη φύση της αρρώστιας, να την αποδεχθούν και να προετοιμαστούν για την κατάληξη της αρρώστιας (θάνατος).

Μακροπρόθεσμα : Διδασκαλία της οικογένειας του αρρώστου για τη φύση της νόσου, τη θεραπεία, τις επιπλοκές και την πρόγνωση.^{19,20}

III. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

1. Ανακούφιση του αρρώστου από τα συμπτώματα της νόσου.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Πυρετός από διάφορες λοιμώξεις λόγω της καταστολής του μυελού των οστών και της μειωμένης άμυνας του οργανισμού.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Ανάπαυση, τρίωρη θερμομέτρηση, εκτίμηση και καταγραφή της θερμοκρασίας. Καλή ενυδάτωση για την πρόληψη υδατοηλεκτρολυτικών διαταραχών. Διατήρηση του αρρώστου στεγνού μετά από εφίδρωση και ιδιαίτερα σε νυχτερινούς ιδρώτες. Χορήγηση αντιβιοτικών- αντιπυρετικών σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. Αποφυγή χορήγησης ασπιρίνης γιατί μεταβάλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και προκαλεί υποπρωθρομβιναιμία. Ελαφρά τροφή στον πυρετό. Φροντίδα και αντισηψία στόματος.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Πόνος που εμφανίζεται στους μαλακούς ιστούς από τη διόγκωση των λεμφαδένων, στα οστά από λευχαιμικές διηθήσεις και στις εξελκώσεις της στοματικής κοιλότητας.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Αναπαιτική και κατάλληλη για κάθε περίπτωση θέση και συχνή αλλαγή θέσης με ήπιους χειρισμούς. Τοποθέτηση στεφάνης για να μην ασκούν πίεση τα κλινοσκεπάσματα, αν αυτό εξυπηρετεί. Μείωση των ερεθιστικών παραγόντων του περιβάλλοντος, όπως θόρυβος, έντονος φωτισμός κ.α., μείωση του άγχους και του φόβου που δημιουργεί ο πόνος. χορήγηση ήπιων ή ισχυρών αναλγητικών ανάλογα με την ένταση του πόνου και την αντοχή του αρρώστου σ' αυτόν. Απασχόληση του αρρώστου με την οποία μπορεί να αποσπαστεί από το πρόβλημα του. Περιορισμός επισκεπτηρίου, αν αυτό ξεκουράζει τον άρρωστο ή ελεύθερο αν του προκαλεί ευχαρίστηση.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ :Εξελκώσεις της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα που τις περισσότερες φορές είναι ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, συχνά συμβαίνουν σε αρρώστους που παίρνουν μεθοτρεξάτη. Περιορίζουν πολύ την άνεση του αρρώστου, επιτείνουν την ανορεξία και προκαλούν δυσφαγία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Φροντισμένη καθαριότητα της στοματικής κοιλότητας, οπωσδήποτε μετά τα γεύματα και πλύσεις με αραιωμένο διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου σε εναλλαγή με διάλυμα γλυκερίνης και λεμονιού.

Αναισθησία του φάρυγγα με ξυλοκαΐνη. Η καθαριότητα πρέπει να γίνεται με μαλακή οδοντόβουρτσα ή πόρτ – κότον με βαμβάκι (αποφυγή ουλορραγίας) για την απομάκρυνση των υπολειμμάτων τροφής και των πηγμάτων αίματος από δόντια και ούλα. Τα χείλη επαλείφονται με γλυκερίνη για την αποφυγή δημιουργίας ρωγμών. Αποφεύγονται οι ερεθιστικές του βλεννογόνου τροφές (ξινές, σκληρές, καρυκεύματα). Η περιποίηση της στοματικής κοιλότητας κρίνεται απαραίτητη και όταν τα ούλα αιμορραγούν. Η χορήγηση υγρών επιτρέπεται μετά την επαναφορά των αντανακλαστικών.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Ανορεξία, ναυτία, έμετοι από την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Εξασφάλιση συχνών και μικρών γευμάτων για την διευκόλυνση της πέψης. Εκπλήρωση προτιμήσεων στο είδος και στον τρόπο μαγειρέματος. Βοήθεια στην εύκολη λήψη του γεύματος, ενθάρρυνση του αρρώστου για προσπάθεια από μέρους του, χωρίς βία, να παίρνει ολόκληρο το γεύμα. Διατροφή πλήρης σε θρεπτικές ουσίες, βιταμίνες, θερμίδες και ιχνοστοιχεία. Αντιεμετικά, προληπτικά πριν τη χημειοθεραπεία. Φροντίδα στόματος μετά τον έμετο. Περιορισμός δυσάρεστων οσμών, ενοχλητικών θορύβων που συμβάλλουν στην πρόκληση ναυτίας και έμετου. Εξασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης για την πρόληψη αφυδάτωσης και την αραίωση του ουρικού οξέως που συνήθως είναι αυξημένο λόγω της ταχείας καταστροφής των λευκοκυττάρων από τα αντιλευχαιμικά φάρμακα. Ο σχηματισμός κρυστάλλων ουρικού οξέως μπορεί να αποφράξουν τα ουροφόρα σωληνάρια και να προκαλέσουν νεφρική βλάβη με αποτέλεσμα την ανουρία. Αν ο άρρωστος δεν τρέφεται ούτε ενυδατώνεται ικανοποιητικά από το στόμα, χορηγείται τροφή και υγρά παρεντερικά. Παρακολούθηση του αρρώστου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας για τοπικό ερεθισμό από την ενδοφλέβια έγχυση.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Αϋπνία εξαιτίας αυξημένου πόνου στα οστά και ανησυχία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Η εξασφάλιση καλού ύπνου, κυρίως κατά τη νύχτα, ξεκουράζει τον άρρωστο και τον βοηθάει για την καλύτερη αντιμετώπιση των προβλημάτων του. Θα

πρέπει να ενθαρρύνονται οκτώ ώρες ύπνου τη νύχτα και βραχείες περιόδους ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για το σκοπό αυτό χορηγούνται ηρεμιστικά φάρμακα.

2. Πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών της νόσου και ανακούφιση του αρρώστου από τις εκδηλώσεις τους.

Σαν επιπλοκές της νόσου αναφέρονται οι αιμορραγίες και οι λοιμώξεις.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Αιμορραγίες οφειλόμενες στην υπάρχουσα θρομβοπενία από τη διήθηση του μυελού των οστών. Αναιμία από τις αιμορραγίες και την αντικατάσταση του μυελού με λευχαιμικά κύτταρα.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Παρακολουθούνται τα κόπρανα, τα εμέσματα και τα ούρα για τυχόν αιμορραγία στο πεπτικό και το ουροποιητικό σύστημα, το δέρμα για πετέχειες και εκχυμώσεις, τα ζωτικά σημεία (σφυγμός, αρτηριακή πίεση αίματος) για αλλοίωση του χαρακτήρα τους. Αποφυγή ενέσεων και παρατεταμένη πίεση στο σημείο της ένεσης ή αιμοληψίας για τον κίνδυνο δημιουργίας αιματώματος. Προσεκτική θερμομέτρηση από το ορθό και το στόμα για τον ίδιο λόγο. Αν κριθεί αναγκαίο μετάγγιση αίματος και αιμοπεταλίων. Σύσταση στον άρρωστο να μην φυσάει δυνατά τη μύτη του για να μην αιμορραγίσει. Φροντίδα και αντισηψία στόματος. Αποφυγή σκληρών τροφών για την πρόληψη τραυματισμού. Λήψη φαρμάκων μόνο με ιατρική οδηγία, ποτέ αυθαίρετα και ιδιαίτερα ασπιρίνη η οποία προκαλεί διαβρώσεις στο βλεννογόνο και αιμορραγίες.

ΠΡΟΒΛΗΜΑ : Λοιμώξεις που δημιουργούνται από την κυκλοφορία στο αίμα άωρων λευκοκυττάρων και την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής που περιορίζουν την άμυνα του αρρώστου στη μόλυνση.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ : Οι λοιμώξεις είναι ένα από τα μεγαλύτερα νοσηλευτικά προβλήματα και η προφύλαξη του αρρώστου από αυτές που καταλήγουν σε σηψαιμία και έτσι επιταχύνουν το μοιραίο, αποτελεί σπουδαία ευθύνη του νοσηλευτή.

Για την πρόληψη των λοιμώξεων πρέπει να ληφθούν ορισμένα μέτρα :

- Συνεχής έλεγχος των κυκλοφορούμενων κοκκιοκυττάρων. Αν τα κοκκιοκύτταρα είναι κάτω από 1.000/mm υπάρχει μεγάλος κίνδυνος λοίμωξης.
- Έγκαιρη διαπίστωση της λοίμωξης. Ο άρρωστος πρέπει να ελέγχεται συνεχώς για εμφάνιση φαρυγγίτιδας, άνοδο της θερμοκρασίας και ρίγη. Αν υπάρχει υποψία λοίμωξης, πρέπει να αρχίσει θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος μέχρι να εντοπιστεί το μικρόβιο.

- Συχνές εξετάσεις αίματος, ούρων, πτυέλων, κοπράνων, επιχρίσματος στοματοφάρυγγα, εκκρίματος μύτης, εγκεφαλονωτιαίου υγρού και υλικού περιπρωκτικής περιοχής.
- Ο άρρωστος να νοσηλεύεται σε μοναχικό δωμάτιο με περιορισμένη επίπλωση, και να περιορίζεται ο αριθμός των επισκεπτών.
- Αποφυγή τοποθέτησης μόνιμου καθετήρα ουροδόχου κύστεως και αντικατάσταση του με καθετήρα τριπλού αυλού (κλειστό σύστημα) για να γίνεται πλύση της κύστης κατά διαστήματα με αντιμικροβιακό διάλυμα.
- Ο άρρωστος με φλεβοκαθετήρα παρακολουθείται για εμφάνιση φλεβίτιδας, γίνεται δε η αλλαγή του κάθε δυο έως τρις μέρες.
- Οι επισκέπτες αλλά και το προσωπικό, που νοσηλεύει τον άρρωστο, δεν θα πρέπει να είναι φορείς παθογόνων μικροβίων.

3. Ενημέρωση του αρρώστου για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, την ανακούφιση του από αυτές και την έγκαιρη διάγνωση τους.

Για πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιεί ο άρρωστος μπορεί να παραπονεθεί για αίσθημα καύσου στην έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης όσο και αμέσως μετά από αυτή.

Εκτιμούνται οι δυνατότητες του αρρώστου να συμμετέχει σε δραστηριότητες και ενθαρρύνεται να εκφράσει τα συναισθήματα του για τη θεραπεία και ενισχύεται η πίστη του στην αποτελεσματικότητα της.

4. Εξασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης.

- Άρρωστοι με λευχαιμία πρέπει να παίρνουν 3 – 4 λίτρα υγρών την ημέρα για πρόληψη αφυδάτωσης και αραίωση του ουρικού οξέως που είναι αυξημένο εξαιτίας της ταχείας και αυξημένης καταστροφής των λευχαιμικών κυττάρων από τα αντιλευχαιμικά φάρμακα..
- Χορήγηση αλλοπουρινόλης συνίσταται 24 ώρες πριν αρχίσει η χημειοθεραπεία, για αποφυγή σχηματισμού κρυστάλλων ουρικού οξέως.
- Έλεγχος του pH των ούρων (πρέπει να είναι 7 ή μεγαλύτερο). Αν τα ούρα είναι όξινα, χορηγούνται αλκαλοποιητικά φάρμακα, όπως διπτανθρακικό νάτριο κάθε 6 ώρες ή Diamox.

5. βοήθεια του αρρώστου και της οικογένειας του να αποδεχθούν την αρρώστια, να αποδεχθούν και να προετοιμαστούν για τον επερχόμενο θάνατο.
- Ανάπτυξη καλής επικοινωνίας του νοσηλευτή με τον άρρωστο και την οικογένεια του. Ο νοσηλευτής προσπαθεί να τους δώσει απαραίτητες πληροφορίες για τη φύση της αρρώστιας, όταν πρόκειται για χρόνια μορφή της νόσου αναγνωρίζει και κατανοεί τα ψυχολογικά και οικονομικά προβλήματα και συμβάλλει στην αντιμετώπιση τους.
 - Ο άρρωστος, έστω κι αν πάσχει από χρόνιο και αθεράπευτο νόσημα με άμεσο και επικείμενο θάνατο, διατηρεί τα ανθρώπινα δικαιώματα του, δηλαδή την αξία του σαν άτομο. Αυτό πρέπει να γίνεται ιδιαίτερα σεβαστό από τα μέλη της ομάδας υγείας.
 - Ψυχολογική υποστήριξη του αρρώστου να αποδεχτεί τις μεταβολές που δημιουργούνται στο σώμα του (π.χ. αλωπεκία) από τη θεραπεία ή την αρρώστια.
 - Η άρνηση της πραγματικότητας αποτελεί μηχανισμό άμυνας που χρησιμοποιεί ο άρρωστος ή η οικογένεια του για να αντιδράσουν στο άγχος που δημιουργεί η φύση της αρρώστιας και η πραγματικότητα του θανάτου που έρχεται. Ο νοσηλευτής προσπαθεί να διακρίνει αν η άρνηση της πραγματικότητας είναι παροδική ή αποτελεί τέλεια αποκοπή από την πραγματικότητα. Η θετική επικοινωνία του νοσηλευτή με τον άρρωστο ή τους συγγενείς βοηθάει στην αποδοχή της αρρώστιας ή και το θάνατο που πλησιάζει.
 - Οι νοσηλευτές πρέπει να βοηθούν τα μέλη της οικογένειας του αρρώστου να κατανοήσουν πως ο άρρωστος έχει ανάγκη να εκδηλώνει τα αισθήματα που δοκιμάζει από τη φύση της αρρώστιας και από την αναμονή του θανάτου.
 - Η ανησυχία, ο φόβος και η κατάθλιψη για τη χρονιότητα της νόσου και για την εξέλιξη της αποτελούν σημαντικό πρόβλημα του αρρώστου. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να υποστηρίξει τον άρρωστο συναισθηματικά, για να μπορέσει να αντιμετωπίσει τις μεταβολές που συμβαίνουν στο σώμα του και στο πρόγραμμα των ημερησίων δραστηριοτήτων του.
 - Ο αναμενόμενος θάνατος νέων κυρίως ατόμων δημιουργεί πολύ βαθύ πόνο στην οικογένεια. Ο νοσηλευτής που ζει από πολύ κοντά τον πόνο της οικογένειας ελέγχει τα συναισθήματα του για να μπορεί να βοηθήσει και να

υποστηρίζει ψυχολογικά τον άρρωστο και τα μέλη της οικογένειας του.^{17,19,20,21}

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

1. Αναμενόμενα αποτελέσματα

- Αν η θεραπεία είναι αποτελεσματική, επιτυγχάνεται ύφεση και αναμένεται παράταση της ζωής του αρρώστου.
- Κάθε μήνα θα πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση της χημειοθεραπείας και της φυσικής κατάστασης του αρρώστου. Ο άρρωστος και η οικογένεια του θα πρέπει να ενημερωθούν για τις παρενέργειες της θεραπείας και την ανάγκη συμμόρφωσης με το θεραπευτικό σχήμα.

2. Αξιολόγηση των ψυχολογικών αντιδράσεων του αρρώστου

- Η συμβολή του ιερέα, του ψυχιάτρου και του φυσικοθεραπευτή στη φυσική και τη συναισθηματική υποστήριξη του αρρώστου, ώστε να μπορέσει να χειριστεί την αρρώστια του, είναι αξιόλογη.
- Οι κοινωνικοί λειτουργοί μπορούν να βοηθήσουν τον άρρωστο και την οικογένεια του στην αντιμετώπιση των οικονομικών προβλημάτων.

3. Επιπλοκές.

Οι πιο κοινές επιπλοκές και τα συνηθέστερα αίτια θανάτου είναι :

- Λοίμωξη
- Αιμορραγία
- Νεφρική ανεπάρκεια.¹⁹

ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

1. Μην καπνίζεται. Καπνιστές σταματήστε το γρηγορότερο το κάπνισμα και μην καπνίζεται όταν είστε μαζί με άλλους.
2. Μην κάνετε κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών.
3. Αποφεύγεται την υπερβολική έκθεση στον ήλιο.
4. Ακολουθείτε τις οδηγίες υγιεινής και ασφάλειας στο χώρο εργασίας κατά την παραγωγή, διακίνηση ή και χρησιμοποίηση οποιουδήποτε υλικού που μπορεί να προκαλέσει καρκίνο.
5. Τρώτε συχνότερα φρούτα, λαχανικά και τροφές πλούσιες σε ίνες.
6. Αποφεύγεται την παχυσαρκία και περιορίστε τις λιπαρές τροφές.

Οι περισσότερες μορφές καρκίνου είναι ιάσιμες αν :

- Επισκεφθείτε το γιατρό όταν παρατηρήσετε αφύσικη αιμορραγία ή ογκίδιο.
- Επισκεφθείτε το γιατρό όταν έχετε επίμονα ενοχλήματα, όπως παρατεταμένο βήχα ή βραχνάδα φωνής ή αν παρατηρήσετε αλλαγές στις κενώσεις ή αδικαιολόγητο αδυνάτισμα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος σήμερα πιστεύεται ότι είναι μια νόσος όπως όλες οι άλλες. Όταν διαγνωστεί έγκαιρα υπάρχουν ελπίδες θεραπείας, όμως το μήνυμα αυτό της επιστήμης, σαφές και ελπιδοφόρο, δεν έγινε ακόμη αποδεκτό από το ευρύ κοινό. Η νόσος για τους πολλούς συνδέεται άμεσα με τον πόνο, την ταλαιπωρία, το θάνατο. Γι αυτό οι πάσχοντες επηρεάζονται ψυχολογικά και μόνο στην ύπαρξη υποψίας, πολύ περισσότερο δε στην πραγματικότητα.

Απαραίτητη λοιπόν είναι η ψυχολογική υποστήριξη του αρρώστου σε συνδυασμό με τη φυσική φροντίδα και τη λεπτομερή εκπαίδευση του για να μπορέσει ο άρρωστος να ανεξαρτητοποιηθεί και να ενισχύσει τη θέληση του και να διατηρήσει την ελπίδα για ζωή και δράση.

Ευτυχής όποιος βρει το ισχυρό φάρμακο της πίστης και της ελπίδας, έστω κι όταν τον επισκεφθεί ο καρκίνος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ANDREOLI, BENNET CARPENTER, PLUM, SMITH : CECIL, ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΤΡΙΤΗ ΕΚΔΟΣΗ, Α ΤΟΜΟΣ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑΣ 1996.
2. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS : ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΤΟΝ 21^Ο ΑΙΩΝΑ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΔΟΜΙΚΗ, ΑΘΗΝΑ 2000.
3. Π.Σ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ : ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ, ΝΕΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥΣ, UNIVERSITY STUDIO PRESS, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1990.
4. Κ. ΓΑΡΔΙΚΑ : ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ, , ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ.
5. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ, ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΨΥΧΟ – ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΘΗΝΑ 2000.
6. ΓΙΑΧΟΥΔΗ – ΓΙΑΠΟΥΛΗ : ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ, ΔΕΠ, ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ, Α.Π.Θ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1996.
7. ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ‘ ΛΕΥΚΕΜΙΑ’ VOLUME 15, NUMBER 5, MAY 2001.
8. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΤΟΜΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΣ, UNIVERSITY STUDIO PRESS, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1998.
9. ΚΩΝ/ΝΟΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ: ΕΙΔΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ, (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ) ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑΣ, ΑΘΗΝΑ 1990.

10. ΙΩΑΝΝΗΣ Κ. ΣΤΑΥΡΙΔΗΣ : ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ, ΑΘΗΝΑ 1998.
11. PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE VOLUME 1, HARRISON' S 15TH EDITION, INTERNATIONAL EDITION 2001.
12. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ STEIN, ΤΟΜΟΣ ΙΙ, ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, ΑΘΗΝΑ 1998.
13. HELIRIEGEL, HIDDEMAN, BRITTINGER G : CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND HAIRY – CELL LEUKEMIA DIAGNOSIS AND TREATMENT, 1997.
14. " LEUKEMIA AND LYMPHOMA " VOLUME 30, 1998.
15. MAGAZINE " LEUKEMIA AND LYMPHOMA ", VOLUME 41, NUMBERS : 3,4, 2001.
16. WARELL : DIFFERENTIATION THERAPY OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH TRETINOIN, 1991.
17. ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ Κ. ΑΘΑΝΑΤΟΥ : ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ, ΑΘΗΝΑ 1995.
18. ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ " LEUKEMIA AND LYMPHOMA ", VOLUME 42, 2001.
19. ΣΑΧΙΝΗ – ΠΑΝΟΥ : ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ, Β' ΕΚΔΟΣΗ, ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΤΟΜΟΣ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΒΗΤΑ, ΑΘΗΝΑ 1997.

20. ΜΑΛΓΑΡΙΝΟΥ – ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ,
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΤΟΜΟΣ Β΄ ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ,
ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΑΒΙΘΑ, ΑΘΗΝΑ 1997.

21. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΧΑΝΙΩΤΗΣ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑΣ, ΑΘΗΝΑ 1990.