

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία

Περιεχόμενα

Εισαγωγή
Οξεία λευχαιμία
Σύνοψη

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία

Κατάταξη
Σύνοψη
Ορισμός. Κατάταξη
Αιτιολογία
Παθολογική Φυσιολογία
Κλινική εικόνα
Εργαστηριακά ευρήματα
 Αιματολογικές παράμετροι. Μυελός
 Καρυότυπος
 Μοριακά ευρήματα
Πρόγνωση
Θεραπεία
Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ταξινόμηση ΟΜΛ από Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2008)
Κυτταρογενετικά ευρήματα στην ΟΜΛ με σημασία για την πρόγνωση
Μοριακά ευρήματα στην ΟΜΛ με σημασία για την πρόγνωση
Παθογένεια της ΟΜΛ

Εισαγωγή

Στα προηγούμενα κεφάλαια έγινε σαφές ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των λευκοκυττάρων ελέγχεται με πολλούς μηχανισμούς, οι οποίοι, λειτουργώντας με ποικίλες αλληλεπιδράσεις και ενίοτε επικαλύψεις, επιτυγχάνουν να διατηρήσουν σταθερές τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν ως φυσιολογικές, όταν οι συνθήκες είναι κανονικές, ή να ανταποκριθούν στη ζήτηση, όταν οι συνθήκες το επιβάλλουν. Όμως σε ορισμένες περιπτώσεις, οι μηχανισμοί αυτοί δεν λειτουργούν σωστά, οπότε ο κλώνος των κυττάρων με την βλάβη εκτρέπεται προς αναίτιο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, αναστολή της διαφοροποίησης προς ώριμα κύτταρα ή αναστολή της απόπτωσης. Τότε ο μυελός και το αίμα γεμίζουν με άωρα ή αδιαφοροποίητα κύτταρα, τα οποία διασπείρονται σε όργανα και ιστούς με καταστροφικά αποτελέσματα. Οι καταστάσεις αυτές ονομάζονται λευχαιμίες και αποτελούν το 4-5% του συνόλου των κακοήθων νοσημάτων στον άνθρωπο.

Οι λευχαιμίες μπορεί να αφορούν την μυελική (κοκκίωδη) ή την λεμφική σειρά και διακρίνονται σε οξείες ή χρόνιες. Η διάκριση αντακλά την κλινική εικόνα των λευχαιμιών αυτών χωρίς θεραπεία. Οι οξείες λευχαιμίες έχουν βαριές εκδηλώσεις και εξελίσσονται γρήγορα, ενώ οι χρόνιες είναι ηπιότερες και εξελίσσονται με βραδύ ρυθμό. Όμως, υπό τις παρούσες συνθήκες, πολλές οξείες λευχαιμίες που αρχίζουν άμεσα την ειδική για αυτές χημειοθεραπευτική αγωγή έχουν πολλές πιθανότητες να ιαθούν. Αντίθετα, οι χρόνιες λευχαιμίες δεν μπορούν να εκκριζωθούν και έχουν κακή εξέλιξη, μετά ένα άλλοτε άλλο μεσοδιάστημα. Οι λευχαιμίες απαντούν με μέση συχνότητα 5/100,000 άτομα ανά χρόνο. Υπάρχει ηλικιακή κατανομή: η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι συχνότερη στην παιδική ηλικία, ενώ η οξεία μυελοβλαστική είναι συχνότερη στις

μεγάλες ηλικίες. Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι νόσος των μεγάλων ηλικιών (>65 ετών), ενώ η χρόνια μυελοκυτταρική είναι σπάνια στα παιδιά και προσβάλλει κατά βάση ενήλικα άτομα.

Κατά γενικό κανόνα, οι λευχαιμίες οφείλονται σε υπέρμετρη ενεργοποίηση γονιδίων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό ή γονιδίων που αναστέλλουν την απόπτωση. Η ενεργοποίηση είναι αποτέλεσμα είτε (α) χρωμοσωματικών μεταθέσεων, που οδηγούν στην δημιουργία υβριδικών γονιδίων με ανώμαλη/υπέρμετρη έκφραση που οδηγεί στην λευχαιμογένεση, ή (β) μεταλλάξεων σε γονίδια που είναι κρίσιμα για τον πολλαπλασιασμό/διαφοροποίηση της κοκκιδώδους σειράς.

Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (Οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΟΜΛ)

Σύνοψη

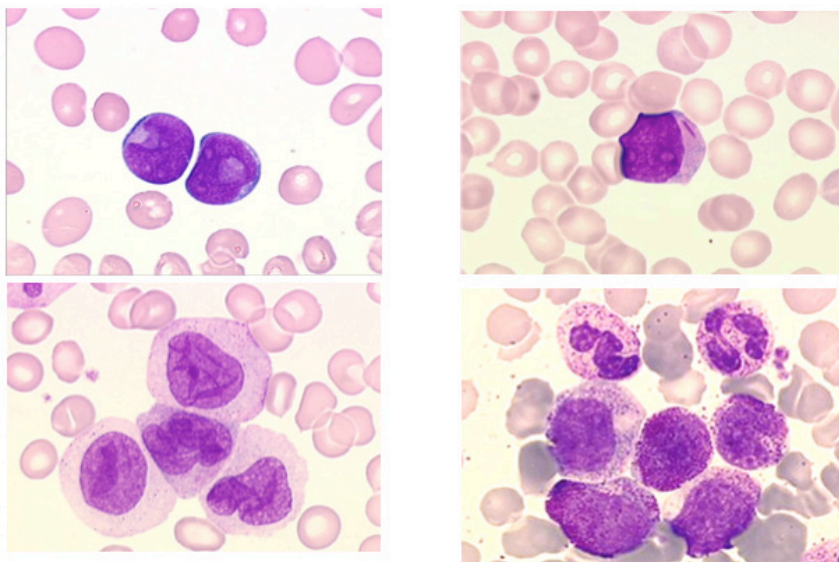
Η ΟΜΛ αποτελεί παθολογικό και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων της μυελικής σειράς με αναστολή της διαφοροποίησής τους στο επίπεδο των βλαστών ή των προμυελοκυττάρων. Κατά κανόνα οφείλεται σε υπερδιέγερση ή αναστολή των υποκινητών των γονιδίων πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης από προϊόντα μεταλλαγμένων ρυθμιστικών γονιδίων ή υβριδικών γονιδίων που σχηματίζονται από χρωμοσωματικές μεταθέσεις. Τα λευχαιμικά κύτταρα κατακλύζουν το μυελό και το αίμα και διηθούν ιστούς και ευγενή όργανα επιφέροντας σοβαρές βλάβες με τα αντίστοιχα κλινικά ευρήματα. Υπάρχουν διάφορες μορφές ΟΜΛ που κατατάσσονται με μορφολογικά ή καρυοτυπικά/μοριακά κριτήρια. Επιβάλλεται άμεσα η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας σε συνδυασμό με υποστήριξη του ασθενούς (αίμα, αιμοπετάλια, πλάσμα). Άλλως, ο ασθενής καταλήγει εντός εβδομάδων (4-8) από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων. Η θεραπεία περιλαμβάνει διάφορα σχήματα κυτταροστατικών και συμπληρώνεται σε πολλές περιπτώσεις με αλλογενή μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων από ιστοσυμβατό δότη.

Ορισμός. Κατάταξη

Ως λευχαιμία ορίζεται η παρουσία βλαστικών κυττάρων στο μυελό σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% με εξαίρεση ελάχιστες ειδικές περιπτώσεις. Περιλαμβάνει πολλούς τύπους, οι οποίοι ταξινομούνται με διάφορα κριτήρια. Η μορφολογική ταξινόμηση βασίζεται στο επίπεδο διαφοροποίησης των βλαστών και περιλαμβάνει τους τύπους που αναφέρονται στον Πίνακα 9.1. Η εικόνα 9.1 δίνει παραδείγματα της ποικιλομορφίας των λευχαιμιών. Στην ταξινόμηση των διαφόρων τύπων οξείας λευχαιμίας από τον Π.Ο.Υ το 2008 λαμβάνονται υπόψη ο καρυότυπος του μυελού των οστών και οι μεταλλάξεις ορισμένων γονιδίων, και περιλαμβάνονται ορισμένες σημαντικές διακριτές οντότητες, όπως η ΟΜΛ με καρυοτυπικές βλάβες σχετιζόμενες με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και η ΟΜΛ μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας (Πίνακας 9.3). Η κατάταξη των διαφόρων μορφών οξείας λευχαιμίας μπορεί να γίνει και με βάση τον ανοσοφαινότυπο των βλαστών.

M0	Μυελοβλαστική λευχαιμία από αδιαφοροποίητα κύτταρα
M1	Μυελοβλαστική λευχαιμία με ελάχιστα διαφοροποιημένα βλαστικά κύτταρα
M2	Μυελοβλαστική λευχαιμία με βλαστικά κύτταρα που αρχίζουν να διαφοροποιούνται
M3	Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
M4	Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και M4eo, Οξεία μυελοκυτταρική με ηωσινοφιλία.
M5	Οξεία μονοβλαστική (M5α) και οξεία μονοκυτταρική (M5β) λευχαιμία
M6	Ερυθρολευχαιμία
M7	Μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία
M8	Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία

Πίνακας 9.1 Μορφολογική Ταξινόμηση Οξείας Λευχαιμίας



Εικόνα 9.1 (α) Τυπικοί μυελοβλάστες (M1). Ο πυρήνας είναι πολύμορφος, έχει ένα ή περισσότερα πυρήνια και αφήνει λίγο πρωτόπλασμα γύρω του. Το πρωτόπλασμα δεν περιέχει κοκκία στην M0/M1. (β) Σχετικά διαφοροποιημένος μυελοβλάστης, με δυσδιάκριτα κοκκία και ραβδίο Auer στο πρωτόπλασμα (M2). (γ) Μονοβλαστικά κύτταρα με σχετική διαφοροποίηση (M4/M5b). (δ) Προμυελοκύτταρα (και δύο πολυμορφοπύρρηνα) σε οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (M3).

Τα λευχαιμικά κύτταρα αναγνωρίζονται με βάση τα χαρακτηριστικά που έχουν περιγραφεί σε προηγούμενα κεφάλαια και περιλαμβάνουν το μέγεθος, την υφή του πρωτοπλάσματος, την παρουσία λεπτών ή αδρών κοκκίων, το μέγεθος και το σχήμα του πυρήνα, την υφή της χρωματίνης και την παρουσία πυρηνίων. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα άωρα κύτταρα περιέχουν ειδικούς σχηματισμούς (ραβδία Auer). Η διάκριση δεν είναι πάντοτε εύκολη και συχνά προσ απαιτεί επιβεβαίωση, την οποία μπορεί να παράσχει ο **ανοσοφαινότυπος**, οι **κυτταροχημικές χρώσεις**, ο **καρυότυπος** (χρωμοσωματική ανάλυση) και οι υποκείμενες **μοριακές βλάβες**. Στην αρχική εκτίμηση προέχει η αναγνώριση της λεμφικής ή της μυελικής προέλευσης των βλαστών. Η λεπτή υφή της χρωματίνης, η παρουσία πυρηνίων, η παρουσία κοκκίων (ή και ραβδίων Auer) στο κυτταρόπλασμα υποστηρίζουν την μυελική προέλευση. Αυτό επιβεβαιώνεται εύκολα και γρήγορα με την ανάδειξη, στο πρωτόπλασμα των μυελοβλαστών, κοκκίων που χρωματίζονται με την αντίδραση υπεροξειδάσης, και με την απουσία της τελικής δεοξυνουκλεοτιδικής μεταφοράσης στον ανοσοφαινότυπο. Φυσικά, τα χαρακτηριστικά αυτά δεν διαπιστώνονται στους λεμφοβλάστες.

«Διαγνωστική» χρωμοσωματική βλάβη είναι η μετάθεση t(15;17) που σφραγίζει τη διάγνωση της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (M3). Ακόμη, στην κυτταρογενετική μελέτη των λευχαιμιών διαπιστώνεται και ένα πλήθος διαταραχών, οι οποίες απαντούν «συχνότερα του τυχαίου» (non-random, ή «επαναλαμβανόμενες», recurrent), και αξιοποιούνται όχι μόνον για την διάγνωση, αλλά κυρίως για την πρόγνωση των αντίστοιχων λευχαιμιών. Για ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι επαναλαμβανόμενες ανωμαλίες έχουν κάποια σχέση με την παθογένεια της νόσου, αλλά, για την πλειονότητα, η σχέση αυτή δεν έχει κατοχυρωθεί. Η προγνωστική σημασία των επαναλαμβανόμενων μεταβολών δίνεται στον πίνακα 9.2.

Αιτιολογία. Παθογένεια

Η αιτιολογία της μυελικής νεοπλαστικής εκτροπής δεν είναι ενιαία. Ως αίτια έχουν αναφερθεί οι ιοί, η ακτινοβολία, διάφορες χημικές ουσίες και φάρμακα, ιδίως τα κυτταροστατικά, και οι προϋπάρχουσες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Down και η αναιμία Fanconi. Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός του νεοπλαστικού κλώνου αρχίζει στον μυελό με ένα άωρο κύτταρο, το οποίο χάνει την ικανότητα διαφοροποίησης, αλλά συνάμα κρατά την ικανότητα αυτοανανέωσης ως και άλλες ιδιότητες που το κάνουν περισσότερο ισχυρό από τα άλλα κύτταρα του μυελού. Έτσι, ο μυελός γεμίζει προοδευτικά με βλαστικά κύτταρα, ενώ οι κανονικές μυελικές σειρές εξαφανίζονται. Τα κύτταρα είναι τελείως αδιαφοροποίητα ή εμφανίζουν κάποια έναρξη διαφοροποίησης, η οποία είναι συμβατή με τους τύπους της ΟΜΛ που περιγράφηκαν παραπάνω. Υπάρχουν δεδομένα ότι στην αρχή, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού είναι ταχύς, ενώ αργότερα, όταν ο μυελός πλημμυρίσει από βλαστικά κύτταρα, τότε ο ρυθμός αυτός μειώνεται εξαιρετικά με

αποτέλεσμα τα περισσότερα από αυτά να παραμένουν σε φάση G₀ με μηδενική σύνθεση DNA. Η παρατήρηση αυτή έχει σημασία για τον σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής.

Για την μοριακή ή βλάβη, η οποία αποτελεί το έναυσμα της λευχαιμογένεσης υπάρχουν διάφορες παρατηρήσεις και εικασίες. Οπωσδήποτε, σύμφωνα με την άποψη, η οποία επικρατεί ολοένα και περισσότερο, φαίνεται ότι ο τελικά ανιχνεύσιμος «μονοκλωνικός» λευχαιμικός πληθυσμός προέρχεται από προγονικούς πληθυσμούς, οι οποίοι προοδευτικά συσσωρεύουν άλλες «προδιαθετικές» μεταλλάξεις, μέχρι ότου ένα «τελικό γεγονός» (hit, κτύπημα) επέφερε τη νεοπλασματική εκτροπή. Με τον τρόπο αυτόν εξηγείται και η ενίοτε κληρονομική εμφάνιση της νόσου, ενώ οι οικογενείς περιπτώσεις αποδίδονται μάλλον σε κοινή επίδραση ενός βλαπτικού παράγοντα.

Παθολογική φυσιολογία. Κλινική εικόνα

Η αθρόα ανάπτυξη «επιθετικών» μυελοβλαστών επιφέρει προοδευτική καταπίεση και εξαφάνιση των κανονικών μυελικών σειρών με αποτέλεσμα την προοδευτική ανάπτυξη αναιμίας, ουδετεροπενίας και, κυρίως, θρομβοπενίας. Η εμφάνιση της νόσου κατά κανόνα είναι οξεία, εντός εβδομάδων. Ο ασθενής προσέρχεται για εξέταση με υψηλό πυρετό και ευρήματα λοίμωξης (συνήθης η βαριά κυνάγχη και οι λοιμώξεις αναπνευστικού), έκδηλη αναιμία και αιμορραγικό σύνδρομο (πετέχειες, αυτόματες εκχυμώσεις). Το αιμορραγικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα έντονο στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία (M3). Συνυπάρχουν οστεαλγίες λόγω διάτασης των μυελοχώρων και διήθησης του περισσέου, είναι μάλιστα χαρακτηριστικό εύρημα το άλγος του στέρνου κατά την πίεση. Σε μερικές περιπτώσεις διαπιστώνεται διόγκωση των ούλων (συνηθέστερα στην μονοκυτταρική λευχαιμία), ως και επώδυνη διόγκωση του σπληνός και του ήπατος.

Τα λευχαιμικά κύτταρα που εξέρχονται στην κυκλοφορία δεν έχουν καμία κλινική συνέπεια στην αρχή, επιφέρουν όμως επιπλοκές λόγω **λευκόστασης**, όταν ο αριθμός τους αυξηθεί άνω των 50.000/μl. Συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις οφειλόμενες σε λευκόσταση είναι η σύγχυση, οι διαταραχές της όρασης, η δύσπνοια και η αιμορραγική διάθεση λόγω δημιουργίας μέσα στα αντίστοιχα μικροαγγεία εμβόλων από λευχαιμικά κύτταρα. Αιτία θανάτου στην ΟΜΛ είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις σε βασικά όργανα (ΚΝΣ, πνεύμονες), οι λοιμώξεις λόγω της βαρειάς ουδετεροπενίας (<100 πολυμορφοπύρηνα/μl) και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω της βαρείας αναιμίας. Η διήθηση από βλάστες του ΚΝΣ στην ΟΜΛ παρατηρείται πολύ σπανιότερα σε σχέση με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

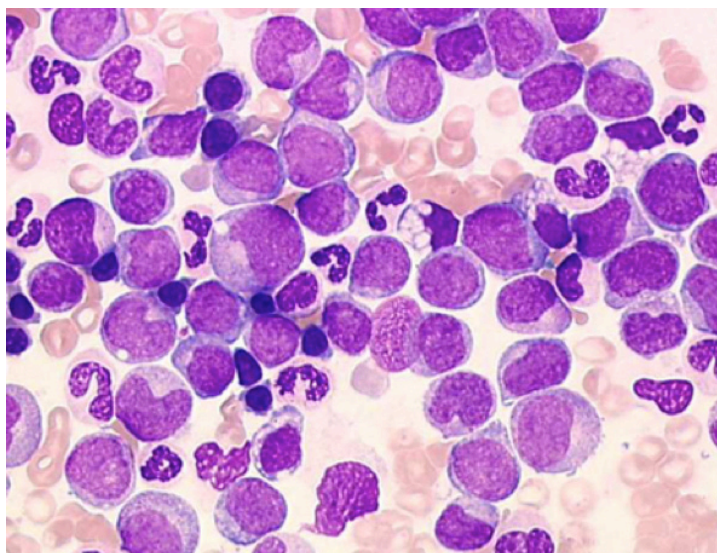
Εργαστηριακά Ευρήματα

Αιματολογικές παράμετροι

Κατά κανόνα διαπιστώνεται ορθόχρωμη, ορθοχρωματική αναιμία με ελάχιστα δικτυοερυθροκύτταρα, λευκοκυττάρωση με παρουσία βλαστών και θρομβοπενία, άλλοτε άλλης βαρύτητας. Η λευκοκυττάρωση μπορεί να υπερβεί τα 100,000 βλαστικά κύτταρα ανά μl (100x10⁹/L). Η μορφολογική κατάταξη υποβοηθείται με ειδικές χρώσεις που επιτρέπουν την κυτταροχημική αναγνώριση ενζύμων ή άλλων ουσιών που χαρακτηρίζουν τις διάφορες μορφές ΟΜΛ. Ενδεικτικά αναφέρεται η χρώση υπεροξειδάσης, όπου αναδεικνύονται τα κοκκία της μυελοϋπεροξειδάσης που διακρίνουν τους βλάστες της μυελικής σειράς από εκείνους της λεμφικής. Οι βιοχημικές εξετάσεις δεν βοηθούν στην διάγνωση, πλην του ουρικού οξέος, το οποίο ενίοτε είναι αυξημένο λόγω του έντονου κυτταρικού καταβολισμού. Στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία διαπιστώνονται σημαντικές διαταραχές στις δοκιμασίες της αιμόστασης.

Μυελός

Είναι πλούσιος, αλλά κυριαρχείται από βλαστικά κύτταρα, μεταξύ των οποίων διασώζονται κύτταρα των φυσιολογικών σειρών (Εικόνα 9.2) Σε περιπτώσεις εξέλιξης προς ΟΜΛ ενός προϋπάρχοντος μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή μυελοϊνωσης, η κυτταροβρίθεια του μυελού είναι σαφώς μειωμένη.



Εικόνα 9.2 Διήθηση του μυελού από μυελοβλαστικά κύτταρα

Ανοσοφαινότυπος

Επιβάλλεται από τις παγκόσμιες οδηγίες, κυρίως για να γίνει άμεσα η διάκριση μεταξύ ΟΜΛ και ΟΛΛ που έχουν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η μελέτη γίνεται με κυτταρομετρία ροής και τα κατάλληλα μονοκλωνικά αντισώματα. Τα κυριότερα αντιγόνα περιλαμβάνουν το CD34 (αρχέγονα κύτταρα, M0), τα CD13 και CD33 (M1 έως M5, σχετικά διαφοροποιημένες λευχαιμίες, το CD19 (αντιγόνο Β λεμφικής σειράς, και η μυελοϋπεροξειδάση, ή οποία είναι θετική (ως αντιγόνο) στις ΟΜΛ τύπου M0 έως M4. Η ερυθρολευχαιμία χαρακτηρίζεται από τα αντιγόνα CD71, CD36 και γλυκοφορίνη, ενώ η οξεία μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία από τα αντιγόνα CD41 και CD61.

Καρυότυπος αίματος και μυελού

Η μελέτη των χρωμοσωματικών ανωμαλιών στην ΟΜΛ έχει αρχίσει εδώ και πολλά χρόνια και διευκολύνθηκε από το γεγονός ότι οι συνηθέστερες ανωμαλίες είναι μεταθέσεις ή απώλειες χρωμοσωματικού υλικού που είναι εύκολο να παρατηρηθούν με το κοινό μικροσκόπιο. Οι μισές περίπου οξείες μυελοβλαστικές λευχαιμίες χαρακτηρίζονται από μια τέτοια ανωμαλία. Με τον καιρό, όταν συγκεντρώθηκαν πολλές ανάλογες πληροφορίες, έγινε σαφές ότι μερικές μεταβολές απαντούν κατ' επανάληψη (recurrent) σε ορισμένες μόνον κατηγορίες λευχαιμιών και μάλιστα μπορούν να σχετίζονται με την αντίστοιχη πρόγνωση. Οι κύριες μεταθέσεις δίνονται στον Πίνακα 9.2. Το ενδιαφέρον είναι ότι, με την εξέλιξη των μοριακών τεχνικών, φάνηκε να υπάρχει και συσχέτιση των καρυοτυπικών ευρημάτων με τις υποκείμενες μοριακές βλάβες.

Τύπος λευχαιμίας κατά FAB		Επαναλαμβανόμενες καρυοτυπικές ανωμαλίες	Συχνότητα (%)
M0	Μυελοβλαστική λευχαιμία από αδιαφοροποίητα κύτταρα		0
M1	Μυελοβλαστική λευχαιμία από ελάχιστα διαφοροποιημένα βλαστικά κύτταρα		15
M2	Μυελοβλαστική λευχαιμία από βλαστικά κύτταρα που έχουν αρχίσει να διαφοροποιούνται	t(8;21)(q22;q22) t(6;9)	25
M3	Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία	t(15;17)	10

M4	Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και M4eo, Οξεία μυελοκυτταρική με ηωσινοφιλία.	inv(16)(p13q22) del(16q) inv(16) t(16;16)	20 + 5
M6	M5. Οξεία μονοβλαστική (M5α) και (M5β) Οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία	del(11q) t(9;11) t(11;19)	10
M7	Ερυθρολευχαιμία		5
M8	Μεγακαρουκυτταρική λευχαιμία	t(1;22)	5
	Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία		

Πίνακας 9.2 Οι συνηθέστερες καρυοτυπικές ανωμαλίες και η σχέση τους με τους τύπους λευχαιμίας κατά την ταξινόμηση FAB.

Μοριακές ανωμαλίες

Η οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία χαρακτηρίζεται από πλήθος μοριακών διαταραχών, οι οποίες “επαναλαμβάνονται” σταθερά στις διάφορες κατηγορίες της νόσου. Οι πλέον συνηθείς είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου *FLT-3* που συνδυάζονται με καλή πρόγνωση, ως και οι μεταλλάξεις των γονιδίων *NPM1*, *CEBRA*. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν σημασία όχι μόνον ως διαγνωστικά ή προγνωστικά κριτήρια, αλλά και γιατί πολλές από αυτές σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας κατά τη διάγνωση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως (α) η ηλικία και οι συννοσηρότητες, (β) οι υποκείμενες καρυοτυπικές ανωμαλίες, (γ) οι μοριακές ανωμαλίες που συνυπάρχουν, και (δ) η ανταπόκριση στην θεραπεία εφόδου. Οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας δεν έχουν τη βιολογική ικανότητα να αντεπεξέλθουν στην τοξικότητα των χρησιμοποιούμενων κυτταροστατικών συνδυασμών, ενώ συχνά έχουν ήδη και άλλες συννοσηρότητες που επιβαρύνουν την πρόγνωση.

Η επίδραση της ηλικίας γίνεται περισσότερο εμφανής όταν ληφθούν υπ’ όψη και οι συνυπάρχουσες κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες. Ο υψηλός αριθμός λευκών (ως αυθαίρετο όριο οι $50 \times 10^9/L$) θεωρείται επίσης ως επιβαρυντικός παράγων και το ίδιο ισχύει για την ανταπόκριση στην θεραπεία, όπου η αποτυχία επίτευξης πλήρους ύφεσης με την πρώτη θεραπεία εφόδου μειώνει κατά πολύ το προσδόκιμο επιβίωσης. Οπωσδήποτε, σήμερα η πρόγνωση και, κατ’επέκταση, η απόφαση για τους ενδεικνυόμενους θεραπευτικούς χειρισμούς, σχετίζονται με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας με τα καρυοτυπικά ευρήματα και τις συνυπάρχουσες μοριακές μεταλλάξεις. Τα ευρήματα αυτά διακρίνουν τους ασθενείς με **ευνοϊκή** πρόγνωση, τους ασθενείς με **ενδιάμεση** πρόγνωση και τους ασθενείς με **κακή** πρόγνωση. Η προσδόκιμη 5ετης επιβίωση είναι 70% για την πρώτη ομάδα, 48% για τη δεύτερη και 15% για την τρίτη. Ο πίνακας 9.4 και οι συμπληρωματικές πληροφορίες στο δεύτερο μέρος του κεφαλαίου δίνουν περισσότερες λεπτομέρειες.

Θεραπεία

Επιβάλλεται άμεσα, ανεξάρτητα από την ποικιλία των παραπάνω ευρημάτων. Η θεραπεία είναι δύσκολη και για την επιλογή της πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ’ όψη (α) οι προγνωστικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν, (β) η εμπειρία της ομάδας των θεραπόντων ιατρών και η επάρκειά τους για την κάλυψη των πιθανών επιπλοκών, (γ) η εξασφάλιση αίματος και αιμοπεταλίων, (δ) το εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, (ε) η καταλληλότητα των χώρων νοσηλείας και (στ) η σωστή αντιμετώπιση των λοιμώξεων που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς από τους κατάλληλα εξειδικευμένους ιατρούς. Οι προϋποθέσεις αυτές ισχύουν κατά μείζονα λόγο, όταν αντιμετωπίζεται αλλογενής μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων από ιστοσυμβατό δότη, όπου η επιτυχία του εγχειρήματος εξαρτάται κατά μεγάλο βαθμό από τη σχολαστική τήρηση των κανόνων νοσηλείας και υποστήριξης.

Οι γενικές αρχές της θεραπευτικής προσπέλασης όλων των λευχαιμιών βασίζονται σε μελέτες της κυτταρικής κινητικής, όπου καταδείχθηκε ότι, όταν η λευχαιμία εκδηλώνεται κλινικά (πάνω από 10^9 κύτταρα), τα

λευχαιμικά κύτταρα είναι ήδη πάρα πολλά και έχουν πάψει να πολλαπλασιάζονται γρήγορα, όπως θα αναμενόταν. Κατά συνέπεια, εδώ ενδείκνυνται φάρμακα που δρουν στη φάση G_0 (αλκυλιούντες παράγοντες, κορτικοειδή, ανθρακυκλίνες, ασπαραγινάση) ώστε το φορτίο νόσου να μειωθεί και τα κύτταρα να επανέλθουν σε φάση γρήγορου πολλαπλασιασμού. Όταν αυτό επιτευχθεί, τότε έχουν καλή ένδειξη τα κυτταροστατικά που είναι ειδικά για τις φάσεις S (σύνθεση DNA) και M (μίτωση), τα οποία αναστέλλουν επιτυχώς τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (μεθοτρεξάτη, μερκαπτοπουρίνη, υδροξυκαρβαμίδη και αραβινοσίδη της κυτοσίνης για την S και αλκαλοειδή της νίντα για την M). Η στρατηγική αυτή ισχύει τόσο για την ΟΛΛ όσο και την ΟΜΛ. Στην τελευταία, η καθιερωμένη θεραπεία σήμερα περιλαμβάνει συνδυασμούς των παραπάνω φαρμάκων και χωρίζεται στις ακόλουθες φάσεις:

Θεραπεία εφόδου

Ο συνθηθέστερος χημειοθεραπευτικός συνδυασμός είναι η χορήγηση αραβινοσίδης της κυτοσίνης σε 24ωρη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση επί 7 ημέρες μαζί με μία ανθρακυκλίνη σε ενδοφλέβια έγχυση επι τρεις ημέρες. Τα φάρμακα αυτά θα επιφέρουν σημαντική μείωση των βλαστικών κυττάρων, αλλά και αναπόφευκτη τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού και του αίματος. Στις επόμενες ημέρες θα ακολουθήσει σχεδόν πλήρης μυελική απλασία (αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία) και ο ασθενής θα έχει ανάγκη προσεκτικής φροντίδας και υποστήριξης με μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, αυξητικούς παράγοντες, και αντιβιοτικά επί λοιμώξεων). Μετά δύο περίπου εβδομάδες, τα φυσιολογικά στελεχιαία κύτταρα που έχουν διασωθεί αρχίζουν να επαναποικίζουν τον μυελό και το «συναγωνιστικό πλεονέκτημα» που διαθέτουν επιτρέπει την ταχύτερη και καλύτερη αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοποίησης, σε αντίθεση προς την λευχαιμική αιμοποίηση, η οποία είτε καθυστερεί σημαντικά είτε παραμένει σε επίπεδα που δεν είναι ανιχνεύσιμα. Εάν οι βλάστες στον μυελό είναι <5%, τότε έχει επιτευχθεί αιματολογική πλήρης ύφεση της ΟΜΛ. Η πιθανότητα ύφεσης στις περισσότερες ΟΜΛ είναι της τάξεως του 70%. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις θα χρειασθούν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά πρωτόκολλα ανθεκτικής ΟΜΛ ή δεν θα απαντήσουν σε καμία θεραπεία.

Θεραπεία ενίσχυσης

Στις περιπτώσεις που έχει επιτευχθεί μορφολογικά πλήρης ύφεση της νόσου, η συνέχεια της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από την πρόγνωση της ΟΜΛ: Εάν η πρόγνωση είναι ευνοϊκή (Πίνακας 9.4) χορηγείται θεραπεία ενίσχυσης με σκοπό τη αποφυγή επανεμφάνισης (υποτροπής) της ΟΜΛ. Η θεραπεία αυτή συνίσταται σε χορήγηση αραβινοσίδης (αραβινοσίδη της κυτοσίνης), που χορηγείται σε διάστημα 3 ωρών ανά 12ωρο επί 3 ημέρες. Το σχήμα αυτό χορηγείται συνολικά για 3-4 φορές και η θεραπεία θεωρείται επαρκής. Εάν η ΟΜΛ είναι ενδιάμεσης ή κακής πρόγνωσης, τότε, μετά την θεραπεία ενίσχυσης, καλόν είναι να γίνει αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών, εφόσον η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπουν.

Άλλα φάρμακα

Όταν η αγωγή που αναφέρθηκε δεν αποδώσει, τότε χρησιμοποιούνται άλλα φάρμακα, συμβατικά ή πειραματικά. Ειδικά για τα άτομα μεγάλης ηλικίας, που δεν μπορούν να ανεχθούν ισχυρά χημειοθεραπευτικά σχήματα, χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο οι αναστολείς της μεθυλίωσης με κύριο εκπρόσωπο την 5'αζακυτιδίνη και την δεσιταμπίνη.

Η παρακολούθηση του ασθενούς δεν τελειώνει με την επίτευξη της ύφεσης και την θεραπεία ενίσχυσης γιατί υπάρχει πάντοτε πιθανότητα υποτροπής, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις μη ευνοϊκής πρόγνωσης. Η υποτροπή αυτή πρέπει να διαγνωσθεί όσο το δυνατό ενωρίτερα ώστε να εφαρμοσθεί άμεσα η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αγωγή. Κατά συνέπεια, η ανίχνευση της «ελάχιστης υπολειμματικής νόσου» (MRD, minimal residual disease), είτε για επιβεβαίωση της πλήρους ύφεσης είτε για την διάγνωση της επερχόμενης υποτροπής, έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Η ανίχνευση αυτή γίνεται (α) με την αναζήτηση της παραμονής κυττάρων με τις μοριακές βλάβες που είχαν ανιχνευθεί κατά τη διάγνωση, και (β) με αναζήτηση κυττάρων με τον αρχικό ανοσοφαινότυπο.

Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (ΟΠΜΛ)

Αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση ΟΜΛ με ειδικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά. Στο παρελθόν είχε κακή πρό-

γνωση λόγω του αιμορραγικού συνδρόμου, που την συνοδεύει, και υψηλή θνητότητα κατά την θεραπεία εφόδου. Σήμερα η πρόγνωση έχει βελτιωθεί χάρη στην διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Πρόκειται για λευχαιμία από σχετικά διαφοροποιημένα προμυελοκύτταρα, τα οποία αναγνωρίζονται εύκολα με βάση το μεγάλο τους μέγεθος και τα αζουρόφιλα κοκκία που περιέχει το κυτταρόπλασμά τους (Εικόνα 9.2). Σπανιότερα, τα κοκκία αυτά είναι πολύ μικρότερα και χαρακτηρίζουν μια “παραλλαγή της ΟΠΜΛ”. Η μορφολογική διάγνωση κατοχυρώνεται με τον καρυότυπο, όπου αναδεικνύεται η μετάθεση t(15;17), δηλαδή η μεταφορά και συνένωση ενός τμήματος του χρωμοσώματος 15 (15q22) στη θέση q22 του χρωμοσώματος 17. Με το τμήμα αυτό το γονίδιο *PML* μεταφέρεται και συντήκεται με το γονίδιο *RAR α* , που είναι μεταγραφικός παράγων διαφοροποίησης (υποδοχέας ρετινοϊκού οξέος). Η συνένωση επιφέρει αναστολή της κυτταρικής διαφοροποίησης, που σταματά στο στάδιο του προμυελοκυττάρου. Η αναστολή αυτή μπορεί να αρθεί με υψηλές δόσεις ρετινοϊκού οξέος, οπότε τα προμυελοκύτταρα εξελίσσονται κανονικά (βλ. θεραπεία).

Ένα δεύτερο ενδιαφέρον στοιχείο της ΟΠΜΛ είναι η αιμορραγική διάθεση. Αυτή οφείλεται στην απελευθέρωση διαφόρων παραγόντων που περιέχονται στα κοκκία των προμυελοκυττάρων, οπότε εκλύεται σοβαρό σύνδρομο ενδαγγειακής πήξης, πολλές φορές με ολέθριες συνέπειες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι διπλή με ταυτόχρονη χορήγηση ρετινοϊκού οξέως και ανθρακυκλίνης, οπότε η προαγωγή της διαφοροποίησης των προμυελοκυττάρων συνδυάζεται με καταστροφή τους από την κυτταροστατική αγωγή. Η προαγωγή της διαφοροποίησης στην ΟΠΜΛ με το ρετινοϊκό οξύ είναι πρωτότυπη και ενδιαφέρουσα προσπέλαση. Βασίσθηκε σε παλιές παρατηρήσεις στην Κίνα, και δοκιμάσθηκε επιτυχώς το 1992 στην Γαλλία. Σήμερα όλα τα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα στην ΟΠΜΛ περιλαμβάνουν το ρετινοϊκό οξύ τόσο στην θεραπεία εφόδου όσο και στη θεραπεία ενίσχυσης. Στίς υποτροπές ΟΠΜΛ χορηγείται και ένα άλλο φάρμακο με άριστη αποτελεσματικότητα, το τριοξειδίο του αρσενικού, και εκτελείται αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών από HLA συμβατό δότη.

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ταξινόμηση της ΟΜΛ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2008)

Οξεία μυελογενής λευχαιμία με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες (de novo λευχαιμίες)
ΟΜΛ με την μετάθεση t(8;21) ΟΜΛ με αναστροφή του χρωμοσώματος 16 [inv(16)], ή εσωτερικές αναδιατάξεις μέσα σε αυτό [t(16;16)] ΟΠΜΛ με την μετάθεση t(15;17) ΟΜΛ με την μετάθεση t(9;11) ΟΜΛ με την μετάθεση t(6;9) ΟΜΛ με αναστροφή του χρωμοσώματος 3 [inv(3)], ή εσωτερικές αναδιατάξεις μέσα σε αυτό [t(3;3)] Μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία με μετάθεση t(1;22) ΟΜΛ με μετάλλαξη στο γονίδιο <i>NPM1</i> ΟΜΛ με μετάλλαξη στο γονίδιο <i>CEBPA</i>
Οξεία μυελογενής λευχαιμία με διαταραχές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία
ΟΜΛ με πολύπλοκο καρυότυπο ΟΜΛ με μη-ισορροπημένες διαταραχές ΟΜΛ με απώλεια του χρωμοσώματος 7 ΟΜΛ με απώλεια του χρωμοσώματος 5 ΟΜΛ με μη-ισορροπημένες διαταραχές του χρωμοσώματος 17 ΟΜΛ με απώλεια του χρωμοσώματος 13 ΟΜΛ με απώλεια του χρωμοσώματος 11 ΟΜΛ με μη-ισορροπημένες διαταραχές του χρωμοσώματος 12 ΟΜΛ με απώλεια του χρωμοσώματος 9 ΟΜΛ με διαταραχές του χρωμοσώματος X ΟΜΛ με ισορροπημένες διαταραχές ΟΜΛ με τις μεταθέσεις t(11;16), t(3;21), t(2;11) και t(5;12) χωρίς προηγούμενη ΧΜΘ ή ακτινοβολία ΟΜΛ με τις μεταθέσεις t(5;7), t(5;17), t(5;10), t(3;5).
Μυελογενείς νεοπλασίες σχετιζόμενες με θεραπεία (δευτερογενείς λευχαιμίες)
Μυελογενή σαρκώματα
Μυελογενείς υπερπλασίες σχετιζόμενες με σύνδρομο Down
Νεοπλάσματα από βλαστικά (άωρα) πλασματοκυττοιδή ή δενδριτικά κύτταρα
Υπότυποι οξείας λευχαιμίας που δεν εμπίπτουν στις παραπάνω κατηγορίες ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση ΟΜΛ με ωρίμανση Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική λευχαιμία Οξεία ερυθροειδική λευχαιμία Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία Οξεία πανμύελωση με μυελοϊνωση
Διφαινοτυπική ή οξεία λευχαιμία αμφισβητούμενης προέλευσης

Πίνακας 9.3 Ταξινόμηση της ΟΜΛ σύμφωνα με Π.Ο.Υ. (2008). Βασίζεται σε μορφολογικά και κυρίως σε καρυοτυπικά κριτήρια. Θεωρείται ως πλέον κατάλληλη για τον καθορισμό της πρόγνωσης των ασθενών.

Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα στην ΟΜΛ που έχουν σημασία για την πρόγνωση

Ευνοϊκή πρόγνωση	Προδόκιμη 5ετής επιβίωση: 70%
t(15; 17), t (8;21), inv(16). Μετάλλαξη στο γονίδιο <i>NPM</i> , μετάλλαξη στο γονίδιο <i>CEBPA</i>	
Ενδιάμεση πρόγνωση	Προδόκιμη 5ετής επιβίωση: 48%
Φυσιολογικός καρυότυπος, Άλλες, όχι πολύπλοκες μεταβολές +8, +21, +22, del(7q), del(9q), ανώμαλο 11q23	
Κακή πρόγνωση	Προδόκιμη 5ετής επιβίωση: 15%
Απώλεια χρωμοσώματος 5, απώλεια χρωμοσώματος 7, έλλειψη 5q Ανωμαλίες (3q), t(6;11), t(10;11), t(9;22) Μετάλλαξη στο γονίδιο <i>FTL3</i> (εσωτερικός διπλασιασμός μιάς αλληλουχίας, tandem repeat)	

Πίνακας 9.4 Κυτταρογενετικά και Μοριακά ευρήματα στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία που έχουν σημασία για την πρόγνωση.

Μοριακές ανωμαλίες στη οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία

Τα τελευταία χρόνια ο κατάλογος των μοριακών ανωμαλιών σε ασθενείς με ΟΜΛ αυξάνεται με ταχύ ρυθμό. Αυτό οφείλεται αφ' ενός στην πολυμορφία της νόσου και αφ' ετέρου στην ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, οι οποίες επιτρέπουν, γρήγορα και εύκολα, την αναγνώριση παραλλαγών στην φυσιολογική αλληλουχία του ανθρώπινου DNA. Οι μεταλλάξεις αυτές, πλην των *NPM1* και *CEBPA*, φαίνεται να έχουν άμεση σχέση με την παθογένεια της ΟΜΛ. Άλλωστε σήμερα είναι γενικά αποδεκτό, ότι η εκάστοτε διαπιστούμενη μετάλλαξη δεν παριστά παρά ένα τελικό γεγονός (event), που προστίθεται σε μια σειρά προγενέστερων «προδιαθετικών» μεταλλάξεων και οδηγεί στην νεοπλασματική εκτροπή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι μοριακές μεταβολές απαντούν με αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες ομάδες καρυοτυπικών ανωμαλιών και έχουν σχέση με τη πρόγνωση της νόσου, όχι μόνον όσον αφορά την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία, αλλά κυρίως την πιθανότητα υποτροπής και ανάπτυξης αντοχής. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό, ότι προοδευτικά θα υποκαταστήσουν την μελέτη του καρυότυπου, αφού η μελέτη τους είναι περισσότερο απλή και ταχεία, ενώ η αντίστοιχη δαπάνη πολύ μικρότερη. Οι μοριακές μεταβολές που είναι συχνές στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και συνάμα αξιοποιούνται στην εκτίμηση της πρόγνωσης αφορούν τα ακόλουθα γονίδια:

- **Γονίδιο *FTL-3* (FMS-like tyrosine kinase-3).** Κωδικοποιεί έναν υποδοχέα που εκφράζεται κατά βάση στα αιμοποιητικά κύτταρα και αποτελεί σύνηθες εύρημα στους λευχαιμικούς βλάστες, στους οποίους υπερεκφράζεται. Μεταλλάξεις του γονιδίου *FTL-3* διαπιστώνονται στο 25% των περιπτώσεων ΟΜΛ σε νέα άτομα. Πρόκειται για εσωτερικούς διπλασιασμούς μιάς περιοχής DNA κοντά στην μεμβράνη, οι οποίοι αλλάζουν το μήκος του γονιδίου, χωρίς να μεταβάλλουν τη δομή της αντίστοιχης πρωτεΐνης επειδή το «πλαίσιο» ανάγνωσης δεν διαταράσσεται. Μια άλλη ομάδα μεταλλάξεων απαντά στην περιοχή του αμινοξέος 835. Οι ανωμαλίες αυτές επιφέρουν αυτόνομη αύξηση της δραστηριότητας του γονιδίου με τελικό αποτέλεσμα την προαγωγή του πολλαπλασιασμού και την αναστολή της διαφοροποίησης. Κατά πόσο μετέχουν στην λευχαιμογένεση είναι δύσκολο να λεχθεί. Όμως επηρεάζουν σαφώς την εξέλιξη γιατί οι ασθενείς που φέρουν τέτοιους διπλασιασμούς (internal tandem duplication, ITD) έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που έχουν κανονικό *FTL-3* γονίδιο.
- **Γονίδιο *NPM1*.** Κωδικοποιεί την νουκλεοφωσμίνη-1, μιά πυρηνο-κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, η οποία έχει σημαντικό ρόλο για τη λειτουργία της πρωτεΐνης p53, την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA κατά την μίτωση και τον σχηματισμό των ριβοσωμάτων. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *NPM* είναι πολύ συχνές στην ΟΜΛ (έως 50-60%, ιδιαίτερα στην M4) και σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση, ιδίως όταν το γονίδιο *FTL-3* είναι αμετάλλακτο.
- **Γονίδιο *CEBPA*.** Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί είναι σημαντική για τη κοκκιοποίηση. Οι μεταλλάξεις του απαντούν με συχνότητα 5-10% και προδικάζουν καλή ανταπόκριση ιδίως στις *FTL-3*/ITD αρνητικές λευχαιμίες.
- **Γονίδιο *RAS*.** Μεταλλάξεις των γονιδίων *N-RAS* και *K-RAS* απαντούν στην ΟΜΛ με συχνότητα 10% και 5% αντίστοιχα. Μέχρι τώρα δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερη προγνωστική σημασία.

- **Γονίδιο KIT.** Οι μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού επιβαρύνουν την πρόγνωση στις λευχαιμίες με τις καρυοτυπικές ανωμαλίες $inv(16)(p13.q22)$ και $t(8;21)(q22;q22)$, όπου απαντούν με συχνότητα 30-40% και 20-30% αντίστοιχα.

Κατά κανόνα, οι παραπάνω μεταλλάξεις εμφανίζονται σε συσχέτιση με συγκεκριμένες χρωμοσωματικές διαταραχές. Όμως δεν μπορεί να αγνοηθεί, ότι ένα μεγάλο ποσοστό ΟΜΛ δεν έχουν διαταραχές του καρυοτύπου, ενώ σε πολλές άλλες δεν διαπιστώνεται καμία μοριακή μεταβολή. Είναι επομένως ευνόητο, ότι η συγκέντρωση περισσότερων πληροφοριών για το DNA των ασθενών αυτών θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στον σχεδιασμό της θεραπείας και άλλες θεραπευτικές αποφάσεις. Σήμερα οι πληροφορίες αυτές αναζητούνται αξιοποιώντας τις νέες τεχνολογίες και συγκεκριμένα τους πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου στην περιοχή διαφόρων γονιδίων (SNPs, single nucleotide polymorphisms), την αναγνώριση περιοχών μεθυλίωσης, την κατά βάθος νουκλεοτιδική αλληλούχιση (deep sequencing) και άλλες.

Το αποτέλεσμα της έρευνας αυτής είναι η αποκάλυψη πολλών άλλων μεταλλάξεων που εμφανίζονται κατά “επαναλαμβανόμενο” τρόπο σε άλλα κυτταρικά γονίδια και ενδεχομένως σχετίζονται με την **εξέλιξη** της ΟΜΛ. Τα γονίδια αυτά περιλαμβάνουν το γονίδιο της οικογένειας **TET** (σημαντική επιγενετική λειτουργία, συχνότητα 10%), το γονίδιο **ASXL1** (συχνότητα 3-5% σε νέους και έως 16% σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ), τα γονίδια **IDH1** και **IDH2** (συχνότητα 15-30% ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς) και άλλα γονίδια. Η αναζήτηση των γονιδίων αυτών δεν έχει ακόμη εισέλθει στην κλινική πράξη.

Σύνοψη της παθογένειας της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας

Ο φυσιολογικός πολλαπλασιασμός κάθε είδους κυττάρων ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του μέσω μιας αλυσίδας μηνυμάτων που αρχίζουν από τους υποδοχείς της μεμβράνης και καταλήγουν στους υποκινητές των «γονιδίων πολλαπλασιασμού» (έναρξη σύνθεσης DNA κτλ) προάγοντας την λειτουργία τους. Στις περιπτώσεις, όπου δεν χρειάζονται περισσότερα κύτταρα ή όταν αυτά που παράγονται έχουν «ατέλειες», η ρύθμιση γίνεται αρνητική με σύνθεση μηνυμάτων (πρωτεϊνών) απόπτωσης. Με παρόμοιους μηχανισμούς ρυθμίζεται και η κυτταρική διαφοροποίηση.

Η διαταραχή των μηχανισμών αυτών απολήγει στην λευχαιμία. Ειδικά στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, ο αναίτιος, άσκοπος και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός αρχίζει με την υπερδιέγερση των υποκινητών των γονιδίων πολλαπλασιασμού με «νέους» μεταγραφικούς παράγοντες. Κατά κανόνα, πρόκειται για **προϊόντα υβριδικών γονιδίων** που σχηματίζονται από αντιμεταθέσεις χρωμοσωματικών τμημάτων, όπου ένας κανονικός υποκινητής ενώνεται με νουκλεοτιδικές αλληλουχίες που επαυξάνουν ή αναστέλλουν ανεξέλεγκτα την δραστηριότητά του.

Αντίστοιχα παραδείγματα είναι (α) η υπερ-ενεργοποίηση του γονιδίου **AML1** (χρωμόσωμα 21q22) όταν αυτό έλθει κοντά στο γονίδιο **ETO** (χρωμόσωμα 8) κατά την αντιμετάθεση $t(8;21)$ απολήγοντας σε οξεία M2 μυελογενή λευχαιμία και (β) η σύντηξη των γονιδίων 15 και 17, όπου το προϊόν του υβριδικού γονιδίου **PML-RARα** αναστέλλει γονίδια διαφοροποίησης με συνέπεια την παραμονή των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων στο στάδιο του προμυελοκυττάρου. Στους βασικούς αυτούς μηχανισμούς παρεμβαίνουν και πολλά άλλα κυτταρικά γονίδια, των οποίων οι μεταλλάξεις επιφέρουν είτε πολύ ισχυρή, και συχνά αυτόνομη, δραστηριότητα (gain of function) ή πλήρη αναστολή της (loss of function).

Βιβλιογραφία

- Burnett, A.K., Venditti, A. (2011) *Acute myeloid leukaemia*. In: **Postgraduate Hematology**, 6th edition, Hoffbrand, V.A., Catovsky, D., Tuddenham, E., Green, A.R eds. (pp.415-432). Blackwell Publishing Ltd.
- Döhner, K., Döhner, H. (2008) *Molecular Characterization of Acute Myeloid Leukemia*, *Haematologica* 93:976-982; Doi:10.3324/haematol.13345; <http://www.haematologica.org/content/93/7/976.full-text.pdf+html>
- Foran, J.M. (2010) *New prognostic markers in acute myelogenous leukemia*, American Society of Hematology, Education Book, pp. 47-55. PMID: 21239770.
- Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.H. (2011) **Essential Hematology**, 6th edition, Blackwell Publishing.,
- Patel, J.P., Levine, R.L. (2012) *How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia*. American Society of Hematology, Education Book, pp. 28-34; PMID:23233557.
- Schlenk, R.F., Döhner, H. (2013) *Genomic applications in the clinic; use in treatment paradigm in acute myelogenous leukemia*. American Society of Hematology, Education Book, pp. 324-30; PMID:24319199.
- Γαρδίκας Κ. (1989)., **Αιματολογία**, 5^η έκδοση, Εκδόσεις Γ.Π.Παρισιάνου.
- Τσιριγώτης Π. *Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία* στο βιβλίο **Κακήθη Αιματολογικά Νοσήματα**, Θ. Οικονομόπουλος εκδότης (σελ. 69-101). Εκδόσεις Π. Πασχαλίδη, Αθήνα.

e-σύνδεσμοι

- <http://emedicine.medscape.com/article/197802-overview>
- <http://emedicine.medscape.com/article/197802-workup>
- <http://emedicine.medscape.com/article/197802-clinical>
- <http://emedicine.medscape.com/article/197802-treatment>