



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
"Μοριακή & Εφαρμοσμένη Φυσιολογία"

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ
ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

Ευαγγελία Δαρδαμάνη

Αθήνα, Φεβρουάριος 2021

Επιβλέποντες:

1. Μαρία Μοσχόβη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, ΕΚΠΑ, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
2. Γεώργιος Βαϊόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, ΕΚΠΑ
3. Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ

© 2021

Ευαγγελία Δαρδαμάνη

ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να αναφερθώ στους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου με κάθε τρόπο και με βοήθησαν να οδηγηθώ στην παρουσίαση αυτής της εργασίας.

Πρώτα από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Κουτσιλιέρη για την ευκαιρία που μου έδωσε και για όλα όσα έμαθα στο ΜΠΣ «Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία». Από καρδιάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την Καθηγήτρια κ. Μοσχόβη, για την όμορφη συνεργασία μας μέσα από το ταξίδι αυτής της διπλωματικής εργασίας. Τα σχόλιά της, πάντα εύστοχα, βοήθησαν την περάτωση αυτής της εργασίας καθώς και εμένα στη διαδρομή της μάθησης μέσα σε αυτούς τους μήνες της εκπόνησης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς Επιτροπής, τον κ. Γεώργιο Βαϊόπουλο, Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας και τον κ. Μιχάλη Κουτσιλιέρη, Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ είναι λίγο για το σύζυγό μου, Νίκο, ο οποίος στέκεται πάντα δίπλα μου υποστηρικτικός και εμπνευστικός σε κάθε μου βήμα. Η βοήθειά του και στην εκπόνηση αυτής της εργασίας ήταν ανεκτίμητη. Τον ευχαριστώ από καρδιάς για τη στήριξή του, χωρίς την οποία όλα θα ήταν πολύ δυσκολότερα.

Θέλω πραγματικά να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη και την αγάπη τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου και της επαγγελματικής μου πορείας. Χωρίς αυτούς δε θα είχα καταφέρει να φτάσω ως εδώ. Να ευχαριστήσω και όλους τους ανθρώπους και τους φίλους, που έχουν σταθεί δίπλα μου, και χωρίς τη συμπαράστασή τους δε θα μπορούσα να επιτύχω τίποτα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	7
Abstract	9
Συντομογραφίες	11
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	13
1.1. Ιστορική αναδρομή	14
1.2. Λευχαιμία στα παιδιά	18
1.3. Επιδημιολογία	18
1.4. Παράγοντες κινδύνου	21
1.5. Παθοφυσιολογία λευχαιμογένεσης	23
1.6. Ταξινόμηση λευχαιμίας	24
1.7. Γονίδια και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στη λευχαιμία	28
2. Τύποι λευχαιμίας	29
2.1. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	29
2.1.1 Διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας	30
2.1.2 Θεραπεία οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας	31
2.2. Οξεία μυελογενής λευχαιμία	33

2.2.1	Διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας	35
2.2.2	Θεραπεία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας	37
2.3	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	39
2.3.1	Διάγνωση χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας	39
2.3.2	Θεραπεία χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας	41
3.	Μεθοδολογία/Ειδικό μέρος	44
4	Αποτελέσματα	46
4.1	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	46
4.2	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	56
4.3	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	61
5.	Συζήτηση	63
6.	Συμπεράσματα	67
7.	Μέλλον	68
	Βιβλιογραφία	69
	Παράρτημα	80

Περίληψη

Τίτλος εργασίας:	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες και επιβίωση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Του/της:	Ευαγγελίας Δαρδαμάνη
Επιβλέποντες:	Μαρία Μοσχόβη, Γεώργιος Βαϊόπουλος, Μιχαήλ Κουτσιλιέρης
Ημερομηνία:	Φεβρουάριος 2021

Η λευχαιμία της παιδικής ηλικίας είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στα παιδιά, με πολύ συχνότερη την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου στα παιδιά μετά τα ατυχήματα. Έχει φανεί ότι η πρόγνωση της κάθε μορφής λευχαιμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς.

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να ανασκοπήσει τη βιβλιογραφία και να αναδείξει τη συσχέτιση μεταξύ του γενετικού υποβάθρου και της πρόγνωσης της λευχαιμίας στα παιδιά.

Η διάγνωση της λευχαιμίας βασίζεται στο μυελόγραμμα, αν και υπάρχουν ενδείξεις ήδη από τη γενική αίματος και πολύ συχνά ανευρίσκονται βλάστες και στο περιφερικό αίμα. Εκτός από το μυελόγραμμα, στο δείγμα του μυελού των οστών, θα πραγματοποιηθεί ακόμα καρυότυπος και κυτταρογενετική ανάλυση με σκοπό την ανεύρεση των υποκείμενων γενετικών ανωμαλιών.

Με βάση τις υποκείμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες και άλλα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια, όπως είναι ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων,

η ηλικία του ασθενούς και η ανταπόκριση στη θεραπεία, οι ασθενείς κατατάσσονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου.

Υπάρχουν γενετικές ανωμαλίες που συνδέονται με άριστη πρόγνωση, όπως είναι στην ΟΛΛ η υπερδιπλοειδία και η αντιμετάθεση $t(12;21)/TEL-AML1$, και αντίστοιχα στην ΟΜΛ οι αντιμεταθέσεις $t(15;17)/PML-RARA$ και $t(8;21)$. Άλλες γενετικές ανωμαλίες σχετίζονται με κακή πρόγνωση, όπως είναι η υποδιπλοειδία και οι αντιμεταθέσεις $t(4;11)/MLL-AF4$ και $t(9;22)/BCR-ABL1$ στην ΟΛΛ και αντίστοιχα στην ΟΜΛ η αντιμετάθεση $t(6;9)/DEK-NUP214$ και οι περιπτώσεις με σύνθετο καρυότυπο. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, την πρόγνωση βοηθάει η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας και στις περιπτώσεις όπου αυτό είναι εφικτό η χορήγηση στοχευμένης θεραπείας, όπως είναι οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης στην Ph⁺ ΟΛΛ.

Με τις νέες διαγνωστικές τεχνικές, όλο και περισσότερες γενετικές ανωμαλίες ανευρίσκονται σε ασθενείς με λευχαιμία. Με τις ακόμα νεότερες τεχνικές ανίχνευσης γονιδιακών διαταραχών, όπως είναι οι αλληλουχίσεις νεότερης γενιάς, ο στόχος είναι η ακόμα καλύτερη κατάταξη των ασθενών, με σκοπό να οδηγηθούμε στα επόμενα χρόνια σε ακόμα πιο στοχευμένη θεραπεία και αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου.

Η ένταξη ολοένα και περισσότερων θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, όπως είναι για παράδειγμα τα μονοκλωνικά αντισώματα και η CAR-T cells θεραπεία, ανοίγει νέους ορίζοντες, δίνοντας ελπίδα για ακόμη υψηλότερα ποσοστά ίασης στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα.

Λέξεις κλειδιά: Χρωμοσωμικές, μεταλλάξεις, λευχαιμία, πρόγνωση, επιβίωση

Abstract

Title: Chromosomal abnormalities and prognosis of pediatric leukemia:
Review of the literature

By: Evangelia Dardamani

Supervisors: Maria Moschovi, Georgios Vaiopoulos, Michael Koutsilieris

Date: February 2021

Leukemia is the most common cancer in children and teens and the most common form of childhood leukemia is acute lymphoblastic leukemia (ALL). Childhood leukemia is the second cause of death in children after accidents. Studies have shown the correlation between genetic background of the disease and prognosis.

The aim of this study is to review the literature and highlight the association between genetic background and prognosis of leukemia in children.

A blood test (CBC) showing an abnormal white blood cell count may suggest the diagnosis. To confirm the diagnosis, a bone marrow aspiration and biopsy need to be performed. Further karyotyping and cytogenetic analysis of the bone marrow sample will be performed to highlight the underlying genetic abnormalities.

Based on the underlying cytogenetic abnormalities and other clinical and laboratory criteria, such as total white blood cell count, patient age, and response to treatment, patients are classified as low, intermediate, and high risk.

There are genetic abnormalities associated with an excellent prognosis, such as hyperdiploidy and $t(12;21)/TEL-AML1$ in ALL, and respectively in AML, $t(15;17)/PML-RARA$ and $t(8;21)$. Other genetic abnormalities are associated with poor prognosis, such as hypodiploidy and the $t(4;11)/MLL-AF4$ and $t(9;22)/BCR-ABL1$ in

ALL and the translocation $t(6;9)/DEK-NUP214$ and cases with complex karyotype. In these intermediate and high-risk patients, the prognosis is ameliorated by the intensification of chemotherapy and where possible the administration of targeted therapy, such as tyrosine kinase inhibitors in Ph + ALL.

With new diagnostic techniques, more genetic abnormalities are continuously being recognized in patients with leukemia. With even newer techniques for detecting genetic disorders, such as the Next-Generation Sequencing (NGS), the aim is the better classification of patients, in order to lead to even more targeted therapies in the near future.

The introduction of new therapeutic options in the treatment of childhood leukemia, such as monoclonal antibodies and CAR-T cells therapy, a new horizon is rapidly opening, giving hope to achieve even higher survival rates in this population group.

Key words: Chromosomal abnormalities, leukemia, prognosis, survival

Συντομογραφίες

ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΟΜΛ	Οξεία μυελογενής λευχαιμία
ΟΛΛ	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
ΠΟΥ	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας
ΧΜΛ	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
APL	Acute Promyelocytic Leukemia
ATRA	All-trans retinoid acid
CAR-T cells	Chimeric Antigen Receptor T cells
CGH	Comparative genomic hybridization
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HSCT	Hematopoietic stem-cell transplantation
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRD	Minimal Residual Disease
NGS	Next Generation Sequencing
PCR	Polymerase chain reaction
RT-PCR	Real Time PCR
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας, παρά την τεράστια πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια ως προς τη θεραπεία του, παραμένει σε παγκόσμιο επίπεδο η δεύτερη αιτία παιδικής θνησιμότητας μετά από τα ατυχήματα. Η εξέλιξη στη διάγνωση και θεραπεία των παιδιών με καρκίνο έχει επιφέρει ίση-μακρά επιβίωση στο σύνολο σε ποσοστό που αγγίζει το 80% στις ηλικίες έως και 14 ετών. Ανάλογα με τη μορφή τα ποσοστά διαφοροποιούνται με την ιατρική κοινότητα να συνεχίζει να προσπαθεί την αύξηση των ποσοστών επιβίωσης σε όσο το δυνατόν υψηλότερα ποσοστά ίασης σε όλες τις μορφές και σε όλα τα στάδια νόσου. Η διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση των παιδιών με καρκίνο είναι πολυσυνεργατική σε όλη τη διάστασή της. Εκτός του Παιδιάτρου Αιματολόγου Ογκολόγου που διαδραματίζει το βασικό ρόλο, οι άλλες ιατρικές ειδικότητες (χειρουργοί, απεικονιστές, ακτινοθεραπευτές, παθολογοανατόμοι), το νοσηλευτικό προσωπικό, μοριακοί βιολόγοι, κυτταρογενετιστές, παιδοψυχολόγοι, παιδοψυχίατροι, κοινωνικοί λειτουργοί, εκπαιδευτικοί συνθέτουν το παζλ της ολιστικής αντιμετώπισης του παιδιού με καρκίνο. Εθελοντές και σύλλογοι είναι κοντά στους μικρούς ασθενείς και στις οικογένειές τους στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν. Ο στόχος στις νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας είναι η ίαση και η απόδοση υγιών κατά το πλείστον ενηλίκων με όσο το δυνατόν λιγότερες απώτερες επιπλοκές. Οι επιβιώσαντες (survivors) από καρκίνο της παιδικής ηλικίας έχουν τον κίνδυνο υποτροπής της αρχικής νόσου, εμφάνισης δεύτερων/δευτεροπαθών νεοπλασιών αλλά και απώτερων επιπλοκών από διάφορα συστήματα ανάλογα με τη μορφή νεοπλασίας που είχαν και τη θεραπεία που έλαβαν. Η παρακολούθησή τους θα πρέπει να είναι από ειδικούς ιατρούς σε χρόνια βάση για μεγάλο χρονικό διάστημα ή και εφ' όρου

ζωής. Η μετάβαση (transition) στους ιατρούς ενηλίκων πρέπει να είναι ομαλή και με τους επιβιώσαντες να έχουν όλες τις πληροφορίες της θεραπείας που έχουν λάβει (survivor passport) (1).

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία από ανίατη ασθένεια έως τη δεκαετία του 1950 έγινε τα τελευταία χρόνια μια νεοπλασματική νόσος με ποσοστό ίασης μέχρι και 90% σε κάποιες ομάδες μικρών ασθενών με ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες (2). Η μεγάλη πτώση της παιδικής θνησιμότητας από καρκίνο συνεχίζεται μέχρι τις μέρες μας και μάλιστα υπολογίζεται ότι από το 1975 έως το 2010 περισσότεροι από 45.000 θάνατοι από παιδικό καρκίνο έχουν αποφευχθεί (3).

Η οξεία λευχαιμία είναι η συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία να αντιπροσωπεύει περίπου το 25% όλων των περιπτώσεων παιδικού καρκίνου. Περίπου 3800 νέες περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας, λεμφοβλαστικής ή μυελογενούς, διαγιγνώσκονται ετησίως στις ΗΠΑ. Ταυτόχρονα, όπως ήδη έχει αναφερθεί, έχει επιτευχθεί μεγάλη βελτίωση στο ποσοστό επιβίωσης/ίασης της νόσου, με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνησιμότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό.

1.1 Ιστορική αναδρομή

Οι μεγάλες ανακαλύψεις και η εξέλιξη στη διάγνωση της λευχαιμίας ξεκίνησε με τη μικροσκοπική εξέταση, η οποία επιτεύχθηκε μετά την εφεύρεση του μικροσκοπίου. Η πρώτη μελέτη αφιερωμένη στη μικροσκόπηση, η οποία βοήθησε πολύ στην εξέλιξη των βιολογικών μελετών, δημοσιεύθηκε το 1665 από τον Robert Hooke, σπουδαίο Άγγλο φυσικό, ο οποίος εισήγαγε για πρώτη φορά τον όρο κύτταρο. Η μικροσκοπική εξέταση του αίματος ήρθε μια δεκαετία αργότερα, το 1674, από τον Anton van Leeuwenhoek, Ολλανδό επιστήμονα, ο οποίος πειραματίστηκε με τους αμφίκυρτους

φακούς μικρής εστιακής απόστασης και κατόρθωσε να πετύχει μεγεθύνσεις και διαύγεια εικόνων πολύ καλύτερες από αυτές των σύνθετων μικροσκοπίων, χάρη σε μια υψηλής ποιότητας μέθοδο κοπής των φακών. Περιέγραψε λοιπόν τα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια για πρώτη φορά (4).

Τα λευκά αιμοσφαίρια, «the globuli albicantes», όπως τα ονόμασε, παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά αρκετά χρόνια αργότερα, το 1749, από τον Joseph Lieutaud, Γάλλο ανατόμο, ενώ 25 χρόνια αργότερα, το 1774, ο William Hewson, επίσης ανατόμος, δημοσίευσε τη δουλειά του για το λεμφικό σύστημα και περιέγραψε για πρώτη φορά το λεμφοκύτταρο .

Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, δημοσιεύθηκαν λίγες περιπτώσεις ασθενών με ασυνήθεις ή ιδιόμορφες αλλαγές στη μορφολογία του αίματος, ήταν όμως νωρίς ακόμα για τη διάγνωση της λευχαιμίας. Η αναγνώριση της λευχαιμίας ήρθε περίπου στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, το 1845, από τους John Hughes Bennett και Rudolf Virchow. Ο Bennett δημοσίευσε την περίπτωση ενός ασθενούς στον οποίο πραγματοποίησε νεκροτομή και για πρώτη φορά διαχώρισε την εν λόγω περίπτωση σπληνομεγαλία από τα όσα μέχρι τότε γνώριζαν περί φλεγμονής και πυώδους εκφύλισης του αίματος. Την ίδια χρονιά, και μάλιστα με μόλις 6 εβδομάδες διαφορά, ο Virchow δημοσιεύει παρόμοια ευρήματα σε ασθενή που εξέτασε επίσης νεκροτομικά.

Σε ζώντα ασθενή, η πρώτη διάγνωση αυτής της κλινικής οντότητας, που σήμερα γνωρίζουμε ως λευχαιμία, έγινε μόλις ένα χρόνο αργότερα από τον Henry Fuller, γιατρό στο St. George's Hospital του Λονδίνου. Ο όρος «λευχαιμία», ωστόσο, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Virchow το 1847. Μόλις 20 χρόνια μετά την πρώτη αναφορά της λευχαιμίας ως ξεχωριστή κλινική οντότητα, το 1868, μια ζωτικής σημασίας ανακάλυψη ήρθε να ταράξει τα νερά της Αιματολογίας. Ο Ernst Neumann, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας στο Königsberg παρατήρησε αλλαγές

στο μυελό των οστών ασθενούς με λευχαιμία και καθιέρωσε τη σχέση μεταξύ αίματος και μυελού των οστών, ενώ μόλις 4 χρόνια αργότερα, αναφέρθηκε στη λευχαιμία ως νόσο του μυελού των οστών. Δύο ήταν οι μεγάλες του ανακαλύψεις, ότι ο μυελός είναι η πηγή της μορφολογίας του αίματος και ότι αυτή η σχέση είναι σε συνεχή εξέλιξη, ενώ ήταν και ο πρώτος που αναφέρθηκε στην παρουσία του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου.

Το επόμενο σημαντικό βήμα στην ιστορία της λευχαιμίας ήρθε το 1877, όταν ο Paul Ehrlich, ακόμα φοιτητής Ιατρικής εκείνη την εποχή, διαπίστωσε 3 διαφορετικά είδη κοκκιοκυττάρων, υποκατηγοριών των λευκών αιμοσφαιρίων, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα ουδετερόφιλα, επιτρέποντας έτσι το διαχωρισμό της λευχαιμίας σε δύο βασικές κατηγορίες ανάλογα με την προέλευση, σε μυελογενή όταν πρόκειται για κοκκιοκύτταρα και σε λεμφογενή όταν δεν εμπλέκονται κοκκιοκύτταρα.

Όσον αφορά στην έναρξη θεραπείας έναντι της λευχαιμίας, οι πρώτες απόπειρες φαίνεται να έγιναν το 1865, με διαλύματα αρσενικού, τα οποία είχαν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για άλλους λόγους, όπως σε υποτροπιάζοντα εμπύρετα και κεφαλαλγία. Οι ασθενείς παρουσίαζαν μια αρχική βελτίωση η οποία μπορεί να διαρκούσε και μήνες. Ακόμα, στη θεραπεία της λευχαιμίας προστέθηκαν σιγά σιγά και οι μεταγγίσεις, ενώ η ανακάλυψη των ακτίνων X από τον Wilhelm Roentgen, το 1895, οδήγησε σε μια νέα θεραπεία, η οποία αρχικά φαινόταν να έχει παρόμοια αποτελέσματα με τα διαλύματα αρσενικού. Η ακτινοβολία χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια και στη λευχαιμία και στα λεμφώματα, χωρίς ωστόσο μεγάλη επιτυχία στις οξείες μορφές της νόσου και σε κάποια λεμφώματα.

Ως προς τη διάγνωση, η τεχνική της στερνικής αναρρόφησης μυελού των οστών περιγράφηκε για πρώτη φορά, το 1927, από τον Mikhail Arinkin από το Leningrad

(σημερινή Αγία Πετρούπολη) και το 1933 ο R. P. Custer ανακάλυψε τη βιοψία μυελού των οστών ως μια νέα διαγνωστική πρακτική (4).

Η χρήση της χημειοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου ξεκίνησε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο χημειοθεραπεία ήταν ο Paul Ehrlich, ορίζοντάς τη ως η χρήση χημικών στη θεραπεία του καρκίνου (5).

Μεγάλο σταθμό στην προσπάθεια αυτή αποτέλεσε και η δημιουργία της έννοιας του «πειραματόζωου». Για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1910, ανακαλύφθηκε το σύστημα των πρώτων μεταμοσχεύσιμων όγκων σε τρωκτικά, με σκοπό να διερευνηθούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια συγκεκριμένων χημικών έναντι του καρκίνου. Έτσι κατέστη δυνατή η μελέτη περισσότερων φαρμάκων σε μικρότερο χρονικό διάστημα.

Το 1939, ο μεγαλύτερος ενθουσιασμός στους ιατρικούς κόλπους, και όχι μόνο, επήλθε από την έναρξη της ορμονοθεραπείας μετά την παρατήρηση της επίδρασης των οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού. Για την ανακάλυψη αυτή, ο Charles Huggins κέρδισε το βραβείο Nobel το 1966.

Όσο για την ανακάλυψη και την έναρξη της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου, οι πρώτες παρατηρήσεις έγιναν εξαιτίας ενός ατυχήματος στη διάρκεια του Α' Παγκοσμίου Πολέμου. Συγκεκριμένα, μια ατυχηματική διαρροή αερίου μουστάρδας, ενός πολύ καυστικού αερίου, μετά από βομβαρδισμό πλοίου στο λιμάνι του Bari στην Ιταλία οδήγησε στην παρατήρηση ότι οι άντρες που εκτέθηκαν παρουσίασαν εκσεσημασμένη μείωση των λεμφαδένων και της λειτουργίας του μυελού των οστών.

1.2 Λευχαιμία στα παιδιά

Η λευχαιμία είναι μία ετερογενής ομάδα αιματολογικών κακοηθειών, οι οποίες προέρχονται από το πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Χαρακτηρίζονται από διαταραχές στα στάδια του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των κυττάρων που προέρχονται από το πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Η παθολογική αυτή κατάσταση προκύπτει από μεταβολές στο γονιδίωμα και συγκεκριμένα σε γονίδια που εμπλέκονται στη φυσιολογική διαδικασία της αιμοποίησης. Πρόκειται για επίκτητες διαταραχές του γενετικού υλικού, δηλαδή για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που ανευρίσκονται στα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Οι ανωμαλίες αυτές του γενετικού υλικού οδηγούν σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό άωρων μορφών λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία δεν μπορούν να διαδραματίσουν τις φυσιολογικές τους λειτουργίες, οδηγώντας έτσι στην εκδήλωση συμπτωμάτων λευχαιμίας.

Αν και η συνολική επίπτωση είναι χαμηλή, η λευχαιμία είναι ο συχνότερος τύπος παιδικού καρκίνου, αποτελώντας τουλάχιστον το 30% του συνολικού αριθμού καρκίνων που διαγιγνώσκονται σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών (6).

Συχνότερη είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), η οποία είναι πέντε φορές συχνότερη από την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) στις ηλικίες αυτές και αφορά στα τρία τέταρτα (75%) των συνολικών διαγνώσεων λευχαιμίας. Σπανιότερη είναι η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) στα παιδιά, ενώ είναι συχνή στους ενήλικες.

1.3 Επιδημιολογία

Κάθε χρόνο, περίπου 175.000 νέες περιπτώσεις παιδιών με καρκίνο διαγιγνώσκονται σε παγκόσμιο επίπεδο, με μια ετήσια αύξηση περίπου 0,9% στην επίπτωση του παιδικού καρκίνου στις αναπτυσσόμενες χώρες, που μπορεί μερικώς να αποδοθεί στη

βελτίωση των τεχνικών διάγνωσης και της δήλωσης των περιστατικών. Ο παιδικός καρκίνος είναι σπάνιος και η τεράστια πρόοδος στον τομέα της θεραπευτικής παρέμβασης έχει βελτιώσει δραματικά τα τελευταία χρόνια την επιβίωση των νοσούντων παιδιών. Παραμένει ωστόσο μια από τις κύριες αιτίες θανάτου τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις ΗΠΑ είναι η δεύτερη αίτια θανάτου σε παιδιά από 1 έως 14 ετών, μετά τα ατυχήματα (7).

Η επίπτωση της νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι είναι 4,7 νέες περιπτώσεις λευχαιμίας ανά 100.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Πρόκειται για τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας και αφορά στο 30% των συνολικών περιπτώσεων κακοήθειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών (7).

Ακολουθούν οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα λεμφώματα.

Είναι συχνότερη σε ηλικίες 1 έως 4 ετών, ενώ η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι τα 6 χρόνια. Είναι κακοήθεια ελαφρώς συχνότερη στα αγόρια (1.2:1), κυρίως η T-λεμφοβλαστική λευχαιμία, ενώ στην ΟΜΛ δεν παρατηρείται διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι πέντε φορές συχνότερη από την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) και υπολογίζεται πως αφορά στο 78% του συνόλου των λευχαιμιών στα παιδιά. Ακολουθεί σε συχνότητα η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ), που καλύπτει τις υπόλοιπες περιπτώσεις διάγνωσης λευχαιμίας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Παρόλο που οι παιδιατρικές περιπτώσεις λευχαιμίας αφορούν μόλις στο 12% του συνόλου των λευχαιμιών, η ΟΛΛ στα παιδιά είναι νόσος πολύ συχνότερη από ό,τι στους ενήλικες καλύπτοντας τουλάχιστον το 60% του συνολικού αριθμού διαγνώσεων (6).

Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει μια σταθερή αύξηση στο χρόνο τα τελευταία 50 χρόνια, η οποία δε φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική και πιστεύεται ότι

οφείλεται στη βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών και της διαγνωστικής ακρίβειας, καθώς και στη καλύτερη δήλωση των διαγνώσεων συγκριτικά με 50 χρόνια πριν. Ταυτόχρονα όμως παρατηρείται μεγάλη μείωση στη θνητότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό, πράγμα που οφείλεται στην τεράστια εξέλιξη στη θεραπεία της νόσου. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980, στις ΗΠΑ, η λευχαιμία ήταν η συχνότερη αιτία θανάτου σε παιδιά με καρκίνο. Η θνητότητα της νόσου μειώθηκε κατά 20% από το 1975 έως το 1995, και ο αριθμός των θανάτων μειώθηκε αισθητά συγκριτικά με τα παιδιά που έπασχαν από όγκους εγκεφάλου. Η 5ετής επιβίωση ξεκίνησε κάτω από το 40% τη δεκαετία του 1970 και σήμερα έχουμε πετύχει ποσοστά πάνω από 85% σε μερικές ομάδες ασθενών με ΟΛΛ.

Η ΟΜΛ είναι πολύ σπανιότερη στα παιδιά, ενώ είναι η συχνότερη οξεία λευχαιμία στους ενήλικες. Στα παιδιά αποτελεί περίπου το 15-20% του συνόλου των λευχαιμιών στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα. Παρά τις μεγάλες βελτιώσεις που έχουν γίνει στη θεραπεία και ως εκ τούτου στην έκβαση της νόσου, η συνολική επιβίωση παραμένει χαμηλά συγκριτικά με την ΟΛΛ, γύρω στο 70% για το σύνολο των περιπτώσεων ΟΜΛ (8,9).

Η μορφή αυτή λευχαιμίας είναι πιο συχνή στην ηλικιακή ομάδα των 15-39 ετών που συνολικά είναι η ομάδα των εφήβων και των νεαρών ενηλίκων. Στην ηλικιακή αυτή ομάδα, η ΟΜΛ αντιπροσωπεύει το 33% του συνόλου των λευχαιμιών ενώ και η πρόγνωση είναι χειρότερη σε αυτή την ομάδα, φτάνοντας ποσοστά συνολικής επιβίωσης μέχρι 50-60% (9).

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμίας είναι η σπανιότερη μορφή λευχαιμίας στα παιδιά. Αφορά στο 2-3% του συνόλου των λευχαιμιών στα παιδιά κάτω των 15 ετών και στο 9% στους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες από 15 έως 19 ετών (10,11). Η ετήσια επίπτωση της ΧΜΛ στα παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών είναι 0,6 έως 1 περίπτωση

ανά 1 εκατομμύρια πληθυσμού και στους εφήβους και στους νεαρούς ενήλικες είναι 2 νέες περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο άτομα ηλικίας 15 έως 19 ετών (12). Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται ότι είναι περίπου 3 εκατομμύρια ασθενείς σε ολόκληρο τον κόσμο (13).

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν μελετήσει τους πιθανούς παράγοντες κινδύνους της οξείας λευχαιμίας στα παιδιά, συμπεριλαμβανομένων γενετικών, λοιμωδών και περιβαλλοντικών παραγόντων, σε μια προσπάθεια να καθορίσουν την αιτιολογία της νόσου. Οι περισσότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (ηλεκτρομαγνητικά πεδία, μη ιονίζουσα ακτινοβολία, έκθεση σε καπνό τσιγάρου κ.ά.) μόνο ασθενή συσχέτιση με την οξεία λευχαιμία φαίνεται πως έχουν, με μοναδική ίσως εξαίρεση την ιονίζουσα ακτινοβολία που από πολλές μελέτες έχει ισχυρά συσχετισθεί με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία αλλά κυρίως με την οξεία μυελογενή λευχαιμία (14). Η επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια της ακτινοβολίας καθώς και από την ηλικία στην οποία βρίσκεται το άτομο τη χρονική στιγμή που δέχεται την ακτινοβολία. Μελέτες ήδη από πολύ παλιά έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ του βαθμού της ακτινοβολίας και την εμφάνιση λευχαιμίας (15,16). Έτσι επιζήσαντες στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι μετά την ατομική βόμβα είχαν 20πλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη λευχαιμίας από το γενικό πληθυσμό (16). Στα παιδιά, έχει φανεί ότι παίζει ρόλο και η έκθεση της μητέρας σε ιονίζουσα ακτινοβολία τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και πριν από τη σύλληψη.

Από την άλλη μεριά, η μη ιονίζουσα ακτινοβολία μόνο μικρή συσχέτιση έχει δειχθεί πως μπορεί να έχει με την εμφάνιση λευχαιμίας (17,18). Από τις χημικές ουσίες, έχουν κυρίως κατηγορηθεί οι υδρογονάνθρακες και τα φυτοφάρμακα. Οι

υδρογονάνθρακες είναι οργανικές ουσίες που αποτελούνται κυρίως από άτομα άνθρακα και υδρογόνου. Πρόκειται για ουσίες που βρίσκονται σε πολλά οικιακά και βιομηχανικά προϊόντα. Ο πιο γνωστός και ευρέως χρησιμοποιούμενος υδρογονάνθρακας είναι το βενζόλιο, μια χημική ουσία που χρησιμοποιείται στην κατασκευή πλαστικών, χρωμάτων και ως συστατικό στα καύσιμα κινητήρων. Τα πιο γνωστά και κοινώς χρησιμοποιούμενα παραδείγματα είναι η βενζίνη, το φυσικό αέριο και τα προϊόντα πετρελαίου. Το βενζόλιο είναι γνωστό καρκινογόνο για τον άνθρωπο και έχει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση λευχαιμίας και κυρίως ΟΜΛ. Μελέτες, επίσης, έχουν δείξει συσχέτιση με την εμφάνιση λευχαιμίας και το επίπεδο της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην περιοχή γέννησης του παιδιού (19).

Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει μια σχέση μεταξύ της έκθεσης σε φυτοφάρμακα και της εμφάνισης λευχαιμίας στα παιδιά, κάτι που έχει επιβεβαιωθεί από μετα-αναλύσεις μόνο για την έκθεση προγεννητικά, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (20).

Τέλος, η χρήση και η κατάχρηση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση λευχαιμίας στα παιδιά και κυρίως ΟΜΛ (21). Από την άλλη, όσον αφορά στο κάπνισμα της μητέρας πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα αποτελέσματα δεν είναι σαφή για τη συσχέτισή του με την εμφάνιση λευχαιμίας. Ενώ η χρήση μαριχουάνας παρουσιάζει από μελέτες που έχουν γίνει σε μικρό δείγμα ασθενών κίνδυνο δεκαπλάσιο για εμφάνιση ΟΜΛ (22). Από πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, η συσχέτιση αυτή με τη μαριχουάνα δεν επιβεβαιώθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έδειξε ωστόσο μια συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για ΟΜΛ σε παιδιών γονέων χρηστών μαριχουάνας, χωρίς να μπορεί να αποδοθεί ωστόσο σε χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (23).

Ο μητρικός θηλασμός και το μητρικό γάλα έχει φανεί ότι ασκούν προστατευτική δράση και συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας. Έτσι η έκθεση σε

χημικά μέσω του μητρικού γάλακτος είναι ένας μάλλον απίθανος μηχανισμός έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση λευχαιμίας (24).

Πέρα από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, ρόλο στην παθογένεση της λευχαιμίας έχει φανεί ότι παίζει και το γενετικό υπόβαθρο. Υπάρχουν γενετικά σύνδρομα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας στα παιδιά. Παραδείγματα τέτοιων συνδρόμων είναι η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Bloom, η αταξία-τηλαγγειεκτασία, το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Schwachman και η νευροϊνωμάτωση (6).

Γονίδια και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εμπλέκονται στην παθογένεση και επηρεάζουν την πρόγνωση της λευχαιμίας στα παιδιά θα περιγραφούν αναλυτικότερα παρακάτω.

1.5 Παθοφυσιολογία λευχαιμογένεσης

Στη παθογένεση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας εμπλέκονται ο παθολογικός πολλαπλασιασμός και η παθολογική διαφοροποίηση συγκεκριμένων άωρων λεμφικών κυττάρων. Από μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό, έχουν αναγνωρισθεί γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Bloom και η αταξία-τηλαγγειεκτασία, καθώς και προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, εντομοκτόνα και ιοί, που σχετίζονται με την εμφάνιση λευχαιμίας.

Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων, πρόκειται για *de novo* νεοπλασίες σε προηγούμενων υγιή άτομα. Κάποιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν το εναρκτήριο σήμα αλλά δεν επαρκούν για την ανάπτυξη λευχαιμίας. Χαρακτηριστικές είναι οι παρακάτω αντιμεταθέσεις t(12;21) [*ETV6-RUNX1*], t(1;19) [*TCF3-PBX1*], t(9;22) [*BCR-ABL1*] και η αντιμετάθεση της *MLL* (25).

Οι χρωμοσωμικές αυτές ανωμαλίες των λευχαιμικών κυττάρων εμποδίζουν τη φυσιολογική λειτουργία γονιδίων που κωδικοποιούν για τη φυσιολογική αιμοποίηση και διαφοροποίηση των λεμφικών κυττάρων (όπως τα *RUNX1* και *ETV6*), ενεργοποιούν ογκογονίδια (όπως π.χ. το *MYC*) ή ενεργοποιούν κινάσες τυροσίνης (όπως στην περίπτωση της *ABL1*). Κάποιες από αυτές τις αντιμεταθέσεις είναι ισχυρά συνδεδεμένες με το αποτέλεσμα που είναι η εμφάνιση νόσου, κυρίως στην περίπτωση της Β-ΟΛΛ, και μάλιστα χρησιμοποιούνται και στη διαστρωμάτωση κινδύνου της νόσου. Να σημειωθεί ότι η υπερδιπλοειδία και η *ETV6-RUNX1* σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση, σε αντίθεση με την υποδιπλοειδία και τις *MLL* αντιμεταθέσεις που έχουν κακή πρόγνωση τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες (26).

Ωστόσο, πολλές από τις ανωμαλίες αυτές από μόνες τους δεν προκαλούν λευχαιμία σε πειραματικά μοντέλα και πολλές περιπτώσεις ΟΛΛ δεν παρουσιάζουν κάποια βαριά χρωμοσωμική αλλοίωση, γεγονός που δείχνει ότι επιπρόσθετες υπομικροσκοπικές γενετικές ανωμαλίες συμβάλλουν στη λευχαιμογένεση.

1.6 Ταξινόμηση λευχαιμίας

Υπάρχουν διάφοροι τύποι λευχαιμίας, οι οποίοι βασίζονται σε δύο βασικές ομάδες. Η πρώτη χωρίζει τη λευχαιμία σε οξεία (ταχέως εξελισσόμενη) και σε χρόνια (βραδέως εξελισσόμενη) και η δεύτερη ταξινομεί τις λευχαιμίες, με βάση το είδος του λευκού αιμοσφαιρίου από το οποίο προέρχεται, σε λεμφοβλαστική ή λεμφοκυτταρική λευχαιμία και σε μυελοβλαστική ή μυελογενή λευχαιμία (27).

Ο τύπος και ο υπότυπος της λευχαιμίας παίζει πρωταρχικό ρόλο τόσο στη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς όσο και στην πρόγνωση της νόσου.

Για την ταξινόμηση της λευχαιμίας στις διάφορες υποκατηγορίες χρησιμοποιείται κυρίως η αναθεωρημένη ταξινόμηση κατά WHO του 2016, που αφορά στα μυελογενή νεοπλάσματα και στις οξείες λευχαιμίες (28).

Η ΟΛΛ, η συχνότερη κακοήθεια στα παιδιά, είναι μια μορφή λευχαιμίας στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται οι λεμφοβλάστες, πρόδρομα κύτταρα των λεμφοκυττάρων. Με βάση την κυτταρική προέλευση, η ΟΛΛ ταξινομείται και Β και Τ κυτταρικής προέλευσης αντίστοιχα και σε μη-Β/μη-Τ ΟΛΛ.

Η πρώτη προσπάθεια κατάταξης της ΟΛΛ έγινε με τα κριτήρια κατά FAB (French American British), η οποία ταξινομούσε την ΟΛΛ σε 3 υπότυπους (L1, L2 και L3) βασιζόμενη σε μορφολογικά κριτήρια (29).

Το 1997, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προτείνει μια πιο σύνθετη ταξινόμηση με βάση εκτός από τη μορφολογία και το κυτταρογενετικό προφίλ των λευχαιμικών κυττάρων αναγνωρίζοντας αρχικά 3 υπότυπους: την Β κυτταρικής προέλευσης, την Τ κυτταρικής προέλευσης και τη Burkitt λευχαιμία (30), την οποία μετά από περίπου 10 χρόνια, το 2008, δεν κατατάσσει πια ως ξεχωριστή οντότητα από το Burkitt λέμφωμα. Στην αναθεωρημένη έκδοση του 2008, η Β-ΟΛΛ κατατάσσεται σε δύο βασικές υποκατηγορίες: τη Β-ΟΛΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες και στην Β-ΟΛΛ που δεν ορίζεται διαφορετικά. Η Β-ΟΛΛ με γενετικές ανωμαλίες υποκατηγοριοποιείται ανάλογα με την υποκείμενη γενετική βλάβη παρούσα στα λευχαιμικά κύτταρα (31). Το 2016, στην τελευταία αναθεωρημένη έκδοση, δύο νέες γενετικές ανωμαλίες προστέθηκαν στη λίστα της ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης και η υποδιπλοειδία κατατάσσεται ως χαμηλή υποδιπλοειδία ή ως υποδιπλοειδία με TP53 μεταλλάξεις (28).

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) κατατάσσει τις ΟΛΛ Β κυτταρικής σειράς ανάλογα με τις γενετικές διαταραχές που παρουσιάζουν, κυρίως συγκεκριμένες

αντιμεταθέσεις, υπο- και υπερπλοειδία. Ξεχωριστή κλινική οντότητα είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T κυτταρικής προέλευσης (Εικόνα 1).

Υπάρχουν πολλοί τύποι ΟΛΛ με κοινό χαρακτηριστικό την παρουσία βλαστικών κυττάρων στον μυελό και το αίμα. Με τα σημερινά δεδομένα, η αναγνώριση των ειδικών αυτών τύπων έχει τεράστια σημασία για την πρόγνωση και τον καθορισμό της θεραπευτικής αγωγής. Τα κριτήρια αναγνώρισης είναι (α) η μορφολογία των βλαστών, (β) η προέλευση και ο βαθμός διαφοροποίησης, (γ) ο ανοσοφαινότυπος, (δ) οι χαρακτηριστικές («όχι τυχαίες») καρυοτυπικές ανωμαλίες και (ε) οι χαρακτηριστικές μοριακές μεταβολές.

Για την ταξινόμηση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ), δύο είναι τα κύρια συστήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί και το καθένα από αυτά ταξινομεί τους υπότυπους με βάση διαφορετικά κριτήρια.

Τη δεκαετία του 1970, μια ομάδα Γάλλων, Αμερικανών και Βρετανών αιματολόγων, ειδικών στη λευχαιμία, πρότειναν την ταξινόμηση κατά FAB (French-American-British), σύμφωνα με την οποία η ΟΜΛ ταξινομείται σε 8 διαφορετικούς υπότυπους, με βάση κυρίως μορφολογικά κριτήρια, τον τύπο δηλαδή του κυττάρου που προέρχεται η λευχαιμία και το στάδιο διαφοροποίησής του. Αυτό βασίστηκε κυρίως σε μορφολογικά χαρακτηριστικά των λευχαιμικών κυττάρων στο μικροσκόπιο (29). Η εν λόγω ταξινόμηση περιλαμβάνει υπότυπους που προέρχονται τόσο από άωρες μορφές των κυττάρων της λευκής σειράς (M0 έως M5), όσο και από ώριμες μορφές κυττάρων της ερυθράς σειράς (M6-ερυθρολευχαιμία) αλλά και τα μεγακαρυοκύτταρα από τα οποία προέρχονται τα αιμοπετάλια (M7-Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία) (Εικόνα 4). Οι υπότυποι της FAB ταξινόμησης είναι οι κάτωθι:

M0	Ελάχιστα διαφοροποιημένη ΟΜΛ
M1	ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
M2	ΟΜΛ με κοκκιοκυτταρική ωρίμανση
M3	Προμυελοκυτταρική και οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
M4	Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
M5	Οξεία μονοβλαστική λευχαιμία (M5a) ή οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία (M5b)
M6	Οξεία ερυθροειδής λευχαιμία, περιλαμβάνει την ερυθρολευχαιμία (M6a) και την πολύ σπάνια ερυθροειδή λευχαιμία (M6b)
M7	Οξεία μεγακαρυοκυτταροβλαστική λευχαιμία

Παρόλο που η ταξινόμηση κατά FAB είναι χρήσιμη, ωστόσο δεν λαμβάνει υπόψιν διάφορους παράγοντες, όπως συγκεκριμένες γενετικές διαταραχές, που επηρεάζουν την πρόγνωση. Έτσι το σύστημα ταξινόμησης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, που αναθεωρήθηκε τελευταία φορά το 2016, περιλαμβάνει αυτές τις διαταραχές, κάνοντας μια προσπάθεια για καλύτερη ταξινόμηση της νόσου (28). Έτσι ταξινομείται η ΟΜΛ στις εξής υποομάδες, την ΟΜΛ με συγκεκριμένες επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες (χρωμοσωμικές ή γονιδιακές), την ΟΜΛ σχετιζόμενη με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, την ΟΜΛ που σχετίζεται με προηγούμενη έκθεση σε ακτινοβολία ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, την ΟΜΛ που συνδέεται με το σύνδρομο Down και την ΟΜΛ που δεν ταξινομείται αλλού. Στην τελευταία ομάδα περιλαμβάνονται περιπτώσεις που δεν μπορούν να ταξινομηθούν αλλού ενώ η εν λόγω ταξινόμηση της υποομάδας είναι παρόμοια με την ταξινόμηση κατά FAB. Έτσι η παλαιότερη κατά FAB ταξινόμηση της δεκαετίας του 1970, περιλαμβάνεται στη νεότερη ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

Τέλος, η χρόνια μυελογενής λευχαιμία κατατάσσεται στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα ως ΧΜΛ με *BCR-ABL1* θετική. Η διάγνωση μπορεί να γίνει τόσο από το περιφερικό αίμα όσο και από το μυελό των οστών, ο οποίος είναι απαραίτητος στην αρχική διάγνωση (28).

1.7 Γονίδια και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στη λευχαιμία

Υπάρχουν πολύ λίγες ενδείξεις για κληρονομική προδιάθεση για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μέσω εξαιρετικά διεισδυτικών μεταλλάξεων σε παιδιά και ενήλικες (32).

Διάφοροι γενετικοί παράγοντες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας, ο συχνότερος εκ των οποίων είναι το σύνδρομο Down. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, τόσο αριθμητικές (υποδιπλοειδία ή υπερδιπλοειδία) όσο και δομικές (π.χ. μεταθέσεις), μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων, παρεμποδίζοντας κυτταρικές διαδικασίες, όπως είναι ο μεταγραφικός μηχανισμός ανάπτυξης και διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων (33).

Μελέτες που αφορούν στο γονιδίωμα έχουν αναγνωρίσει πολυμορφικές ανωμαλίες σε διάφορα γονίδια τα οποία συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας ή για συγκεκριμένο υπότυπό της. Κάποια από αυτά τα γονίδια είναι τα *ARID5B*, *CEBPE*, *GATA3* και *IKZF1* (34–36). Σπάνιες μεταλλάξεις στα γονίδια *PAX5* και *ETV6* συνδέονται με οικογενή προδιάθεση για ανάπτυξη ΟΛΛ (37,38).

2. ΤΥΠΟΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

2.1 Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Πρόκειται για τη συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, με επίπτωση που αγγίζει τις 3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ηλικίας μικρότερης των 20 ετών, με μέγιστη επίπτωση μεταξύ 3 και 5 ετών (39). Η επίπτωση διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη φυλή και το έθνος, έτσι οι Ισπανόφωνοι έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση ενώ η μαύρη φυλή τη μικρότερη (40). Ελαφρώς αυξημένη είναι η επίπτωση στο άρρεν φύλο συγκριτικά με το θήλυ (1.2:1).

Η κλινική εικόνα της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας προβάλλει συνήθως με οξεία συμπτωματολογία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως πρόσφατο ιστορικό κόπωσης ή αυτόματων αιμορραγιών από την πτώση των αιμοπεταλίων. Κακουχία, πυρετός, απώλεια βάρους μπορεί να είναι παρόντα συμπτώματα αλλά συνήθως δεν είναι σοβαρά. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, οι ασθενείς με ΟΛΛ παρουσιάζουν πολύ συχνότερα πόνους στις αρθρώσεις και στα οστά, και στα παιδιά συχνότερα συγκριτικά με τους ενήλικες, καθιστώντας τα διάχυτα οστικά άλγη ως χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Εντοπίζονται συνήθως στα κάτω άκρα και μπορεί να συνοδεύονται από χωλότητα.

Το ήμισυ των ασθενών με ΟΛΛ εμφανίζουν ακόμα λεμφαδενοπάθεια σε διάφορες περιοχές, με λεμφαδένες μικρού μεγέθους, επιφανειακούς, ανώδυνους και ευκίνητους. Η σπληνομεγαλία ή και η ηπατομεγαλία απαντώνται σχετικά συχνά. Οι ασθενείς είναι κατά κανόνα ωχροί και συχνότατα παρουσιάζουν εκχυμώσεις και πετέχειες, ενώ οι αιμορραγίες από τους βλεννογόνους είναι σπανιότερες. Η συμμετοχή του μεσοθωρακίου είναι συχνότερη στην ΟΛΛ T-κυτταρικής σειράς.

Δεν είναι σπάνια και η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η οποία μπορεί να προβάλλει κλινικά με παρέσεις εγκεφαλικών συζυγιών και συχνότερα της VI και της VII εγκεφαλικής συζυγίας. Συμμετοχή των όρχεων, με ανώδυνη ετερόπλευρη διόγκωση, παρατηρείται στη διάγνωση σε περίπου το 2% των αγοριών. Είναι συχνότερη η συμμετοχή των όρχεων σε βρέφη και έφηβους ασθενείς. Τέλος, μπορεί να συνυπάρχει και συμμετοχή από το δέρμα (leukemia cutis), κυρίως στη συγγενή μορφή της νόσου (41).

2.1.1 Διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας

Από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο, η γενική αίματος είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων παθολογική. Οι αλλοιώσεις αφορούν και στις τρεις σειρές και προβάλλουν με ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Στο ήμισυ των ασθενών ανευρίσκεται λευκοκυττάρωση, με αυξημένο έως και πολύ αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Βλαστικά κύτταρα συνήθως ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα και αναγνωρίζονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος.

Η διάγνωση βασίζεται στο μυελόγραμμα που δείχνει βάσει ορισμού δείχνει διήθηση από λεμφοβλάστες τουλάχιστον κατά 25% και κατά κανόνα μεταξύ 80 και 100%. Τα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού είναι πολύ μειωμένα ή ελλείπουν.

Ο έλεγχος του μυελού συμπεριλαμβάνει την κυτταρομετρία ροής για την ανοσοφαινοτυπική ταξινόμηση της νόσου και τη διάκρισή της τόσο από την ΟΜΛ όσο και το διαχωρισμό της ΟΛΛ σε Β και Τ κυτταρικής προέλευσης καθώς και την καρυοτυπική μελέτη των βλαστών για αναζήτηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Συμπληρωματικά, για την αναζήτηση συγκεκριμένων ανωμαλιών, γίνεται φθοριοσκοπικός *in situ* υβριδισμός (FISH) ή PCR.

Για την ταξινόμηση της ΟΛΛ με βάση τα αντιγόνα επιφανείας, δηλαδή τον ανοσοφαινότυπο, χρησιμοποιείται η ταξινόμηση EGIL. Όλα τα κύτταρα Β προέλευσης χαρακτηρίζονται από την παρουσία των αντιγόνων επιφανείας TdT, CD19, CD22 και CD79a. Ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία των αντιγόνων CD10, cμ, slg και cy Ig ταξινομούνται σε προ-Β ΟΛΛ (CD10-, cμ-, slg-), σε κοινή ΟΛΛ ή ιστορικά CALLA (Common ALL antigen) θετική [CD10+ (CALLA), cμ-, slg-, cy Ig-], σε προ-Β (CD10+, cμ+, slg-, cy Ig+) και τέλος στη σπάνια ώριμη Β ΟΛΛ (CD10+, cμ+, slg+, cy Ig+), η οποία έχει πολύ κακή πρόγνωση.

Αντίστοιχα, η ΟΛΛ Τ κυτταρικής προέλευσης διαχωρίζεται σε προ-Τ (Tdt+, CD3+, CD7+), σε προ-Τ (TdT+, CD2+, CD5+), σε θυμική ΟΛΛ (TdT+, CD3+, CD2/5/7+, CD1a+, CD4+/CD8+), σε ώριμη Τ ΟΛΛ και τέλος σε μία νέα μορφή πτωχής πρόγνωσης την early T-cell precursor (ETP) ALL (CD1a-, CD8-, CD5weak, stem-cell or myeloid marker+, biallelic *TRG* deletions absent).

Υπάρχουν και νέες τεχνικές κυτταρογενετικής και μοριακής τυποποίησης για την αναζήτηση των γονιδιακών μεταλλάξεων. Τέτοιες είναι η MLPA (multiple ligation probe amplification), οι SNP-microarrays (single nucleotide polymorphisms), η array-CGH (comparative genome hybridization) καθώς και η NGS (next generation sequencing), που αποτελούν το παρόν και το μέλλον της διάγνωσης τόσο αιματολογικών όσο και άλλων νοσημάτων.

2.1.2 Θεραπεία οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας

Η χημειοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Στην Ελλάδα ακολουθείται το Γερμανικό Πρωτόκολλο τύπου BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) το οποίο περιλαμβάνει συγκεκριμένα στάδια για την αντιμετώπιση της νόσου και διαρκεί 2 έτη. Έτσι έχουμε τα βασικά στάδια της

θεραπείας που περιλαμβάνουν την επαγωγή στην ύφεση (induction), την εδραίωση στην ύφεση (consolidation), την επανέφοδο (reinduction) και τη διατήρηση της ύφεσης (maintenance). Οι ασθενείς κατατάσσονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου με βάση συγκεκριμένα κριτήρια όπως είναι η ηλικία και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση καθώς και η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας (Εικόνα 3). Ανάλογα με την παραπάνω ταξινόμηση των ασθενών, καθορίζεται το πρωτόκολλο χημειοθεραπευτικών.

Από τα στάδια της θεραπείας, το πρωτόκολλο I (επαγωγή στην ύφεση-έφοδος-induction) που χωρίζεται στη φάση IA που είναι η φάση εφόδου και στη φάση IB που είναι η φάση της ενωρίς σταθεροποίησης. Η φάση IA διαρκεί 33 ημέρες και περιλαμβάνει πρεδνιζολόνη, βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, L-ασπαραγινάση και ενδορραχιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης. Η φάση IB, της ενωρίς σταθεροποίησης, διαρκεί 28 ημέρες και περιλαμβάνει τη χορήγηση κυκλωσφαμίδης, κυταραβίνης (ARA-C), 6-μερκαπτοπουρίνης και ενδορραχιαίων εγχύσεων μεθοτρεξάτης.

Το πρωτόκολλο M (εδραίωση της ύφεσης-consolidation) στους χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς, η φάση της προφύλαξης από μηνιγγική εντόπιση της νόσου, διαρκεί 56 ημέρες και περιλαμβάνει 6-μερκαπτοπουρίνη, υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης καθώς και ενδορραχιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης. Στους υψηλού κινδύνου ασθενείς σε αυτή τη φάση θεραπείας χορηγούνται 6 κύκλοι (block) εντατικής χημειοθεραπείας.

Το πρωτόκολλο II (επανέφοδος-reinduction), με σχήμα παρόμοιο αυτού του πρωτοκόλλου IA και IB και διαρκεί 49 ημέρες. Τέλος, έχουμε τη φάση της συντήρησης-διατήρησης της ύφεσης-maintenance με από του στόματος χορήγηση μεθοτρεξάτης και 6-μερκαπτοπουρίνης μέχρι να συμπληρωθούν 2 έτη από τη διάγνωση (42).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία της ΟΛΛ ορίζεται από τρεις παραμέτρους. Αρχικά από τον αριθμό των λεμφοβλαστών στο περιφερικό αίμα την 8^η ημέρα θεραπείας, που δείχνει την ανταπόκριση στη θεραπεία με πρεδνιζολόνη (good prednisone response- poor prednisone response). Καλή ανταπόκριση στην πρεδνιζόνη ορίζεται αν έχει κάτω από 1000 βλάστες στο περιφερικό αίμα την 8^η μέρα θεραπείας. Ακόμα για την ανταπόκριση στη θεραπεία και την κατάταξη σε χαμηλού ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου πρέπει το παιδί να υποβληθεί βάσει πρωτοκόλλου σε μυελόγραμμα τις ημέρες 15 και 33 της φάσης ΙΑ. Έτσι ανευρίσκεται το ποσοστό των βλαστών και ορίζεται η ελάχιστη υπολειμματική νόσος (MRD – Minimal Residual Disease). Η MRD είναι ο αριθμός των λευχαιμικών κυττάρων (βλαστών) που ανευρίσκονται στο μυελό των οστών κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για το πρωτόκολλο στην Ελλάδα είναι η κυτταρομετρία ροής (flow cytometry) και ανιχνεύει 1 βλαστικό κύτταρο στα 1000. Άλλες μέθοδοι σε άλλα πρωτόκολλα χρησιμοποιούν την PCR που μπορεί να ανιχνεύσει 1 βλαστικό κύτταρο στα 10000 ή και στα 100000. Τα τελευταία χρόνια για την μέτρηση της MRD χρησιμοποιείται και η μέθοδος της νέας γενιάς αλληλουχίας (next generation sequencing NGS) (42).

2.2 Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η ΟΜΛ είναι σπανιότερη συγκριτικά με την ΟΛΛ στα παιδιά και αντιπροσωπεύει το 20-25% του συνόλου των λευχαιμιών στα παιδιά (43).

Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 2-5 περιπτώσεις ανά 1.000.000 παιδιά κάτω των 18 ετών, ενώ η ετήσια επίπτωση στη χώρα μας είναι περίπου 15 νέες περιπτώσεις το χρόνο.

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, έχει γίνει σημαντική βελτίωση στην πρόγνωση της νόσου στα παιδιά, φτάνοντας ποσοστά επιβίωσης που αγγίζουν το 60-70% (44). Αυτή η πρόοδος έχει πραγματοποιηθεί χάριν στη βελτιωμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που βρίσκονται τόσο στο πρωτόκολλο εφόδου και σταθεροποίησης όσο και σε φάση υποτροπής της νόσου, στην κατηγοριοποίηση της θεραπείας ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής, τη βελτίωση των υποστηρικτικών θεραπειών, στην πραγματοποίηση αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καθώς και στην παρακολούθηση των ασθενών με βάση την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) (45–47).

Δομικές και αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες εντοπίζονται σε περίπου 70% των ασθενών με ΟΜΛ (45). Κάποιες από αυτές τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν συσχετισθεί με συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά και έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί παράγοντες στη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών, αφού εφαρμόζονται για την κατάταξη των υψηλού κινδύνου για υποτροπή ασθενών και την επιλογή αυτών που μπορεί να επωφεληθούν από μια πιο εντατική θεραπεία (48,49).

Η κλινική εικόνα της νόσου έχει οξεία εισβολή και εξέλιξη με έντονα συμπτώματα, όπως και στην οξεία λεμφοβλαστική. Όπως και στην ΟΛΛ, τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά, με αδυναμία, καταβολή, κεφαλαλγία, δύσπνοια και οστικά άλγη. Από τη διήθηση του μυελού από τους μυελοβλάστες, μπορεί να συνυπάρχει ωχρότητα λόγω της αναιμίας, πετεχειώδες εξάνθημα από τη θρομβοπενία και πυρετός από τη λευκοπενία, ενώ συχνά μπορεί να παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση από την αθρόα απελευθέρωση βλαστών από το μυελό των οστών στην περιφέρεια. Μπορεί να συνυπάρχει, επίσης, λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία, ενώ σπανιότερα μπορεί να υπάρχει διήθηση των ούλων. Συνυπάρχουν οστικά άλγη λόγω διάτασης

των μυελοχάρων και διήθησης του περιostείου, είναι μάλιστα χαρακτηριστικό εύρημα το άλγος του στέρνου κατά την πίεση. Διήθηση από βλάστες του ΚΝΣ στην ΟΜΛ παρατηρείται πολύ σπανιότερα συγκριτικά με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Κάποιες μορφές ΟΜΛ όπως η Μ3 (οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία) και η Μ5 (οξεία μονοβλαστική λευχαιμία) συσχετίζονται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC Disseminated Intravascular Coagulation).

2.2.1 Διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

Όπως και στην περίπτωση της οξείας λεμφοβλαστικής, έτσι και εδώ η διάγνωση βασίζεται στο μυελόγραμμα. Βασικό διαφοροποιητικό στοιχείων των δύο αυτών οξείων λευχαιμιών είναι η προέλευση των βλαστικών κυττάρων. Έτσι στην περίπτωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, όπως προδίδει και το όνομά της, οι βλάστες είναι μυελικής προέλευσης.

Από τη γενική αίματος, έχουμε ήδη τα πρώτα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ λευχαιμίας και αυτά είναι, όπως έχει ήδη ειπωθεί, η λευκοπενία ή η λευκοκυττάρωση, η αναιμία και η θρομβοπενία. Ακόμα στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος, μπορεί να συνυπάρχει η παρουσία βλαστών, άωρων δηλαδή κυττάρων μυελικής σειράς. Την τελική διάγνωση θα θέσει η αναρρόφηση μυελού των οστών και άρα το μυελόγραμμα. Η παρουσία βλαστικών κυττάρων μυελικής σειράς στο μυελόγραμμα σε ποσοστό πάνω από 20% θέτει ασφαλώς τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας.

Τα λευχαιμικά κύτταρα αναγνωρίζονται στο επίχρισμα και στο μυελόγραμμα με βάση συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως είναι το μέγεθος, η υφή του κυτταροπλάσματος, η παρουσία αδρών ή λεπτών κοκκίων, το μέγεθος και το σχήμα του πυρήνα, η υφή της χρωματίνης και η παρουσία πυρηνίων. Η διάγνωση δεν είναι πάντοτε εύκολη και

απαιτεί επιβεβαίωση, στην οποία θα βοηθήσει ο ανοσοφαινότυπος, οι κυτταροχημικές χρώσεις, ο καρυότυπος και οι υποκείμενες μοριακές βλάβες.

Στην αρχική εκτίμηση σημασία έχει 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 τρανσφεράσης στον ανοσοφαινότυπο.

Ο ανοσοφαινότυπος είναι απαραίτητος στη διάγνωση κυρίως για την ταχεία διάκριση μεταξύ ΟΛΛ και ΟΜΛ που διαθέτουν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Πραγματοποιείται με κυτταρομετρία ροής και τα κατάλληλα μονοκλωνικά αντισώματα. Τα κυριότερα αντιγόνα περιλαμβάνουν τα CD34, CD13, CD33, CD19 και τη μυελοϋπεροξειδάση. Η ερυθρολευχαιμία χαρακτηρίζεται από τα αντιγόνα CD71, CD36 και γλυκοφορίνη, ενώ η οξεία μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία από τα αντιγόνα CD41 και CD61 (50).

Η κυτταρογενετική εξέταση του μυελού πραγματοποιείται με το συμβατικό καρυότυπο ή και με FISH. Είναι σημαντικό τόσο για την ταξινόμηση της νόσου όσο και για την πρόγνωση και την επιλογή θεραπευτικού πρωτοκόλλου (51). Παρόλο που ο συμβατικός καρυότυπος είναι η κύρια εξέταση για την κυτταρογενετική μελέτη, ωστόσο μπορεί να μην εντοπίσει συγκεκριμένες κυτταρογενετικές διαταραχές. Στην περίπτωση αυτή, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση με μοριακές μελέτες, όπως είναι η τεχνική του φθορίζοντα *in situ* υβριδισμού και με Real Time PCR που ανευρίσκονται συγκεκριμένες αντιμεταθέσεις και αναστροφές στοχευμένα.

Με βάση τα καρυοτυπικά ευρήματα και τις συνυπάρχουσες μοριακές μεταλλάξεις, οι ασθενείς διακρίνονται σε ευνοϊκής, ενδιάμεσης και κακής πρόγνωσης. Η προσδόκιμη πενταετής επιβίωση είναι πάνω από 70% για την πρώτη ομάδα, 48% για τη δεύτερη και 15% για την τρίτη.

2.2.2 Θεραπεία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

Οι ασθενείς, κατά τη διάγνωση και με βάση τις κυτταρογενετικές και γενετικές βλάβες που παρουσιάζουν, κατατάσσονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Με βάση αυτή την κατάταξη, η οποία ενδέχεται να αλλάξει με βάση την καλή ή κακή ανταπόκριση στην αρχική χημειοθεραπεία, τους πρώτους 2 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς ξεκινούν το αντίστοιχο προς τον κίνδυνο υποτροπής χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Η ανταπόκριση στην αρχική χημειοθεραπεία αποτελεί τον πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη στις οξείες λευχαιμίες. Αρχική αποτυχία να επιτευχθεί κλινική υποχώρηση της νόσου στη φάση εφόδου είναι ένας δείκτης υψηλά προγνωστικός ως προς το τελικό αποτέλεσμα ακόμα και αν στη διάρκεια της χημειοθεραπείας επιτευχθεί τελικά κλινική ανταπόκριση αργότερα. Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, όπως και στην ΟΛΛ, μετριέται με την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) με την εξέταση του μυελού των οστών στο τέλος της φάσης εφόδου (8). Ορίζεται ως πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου, η ανεύρεση βλαστών στο μυελό σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Η κλινική μελέτη COG AAML0531 έδειξε ότι οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με βάση τις κυτταρογενετικές διαταραχές τους είχαν καλή πρόγνωση ακόμα και αν η ελάχιστη υπολειμματική νόσος δεν είχε την επιθυμητή ανταπόκριση, ενώ αντίθετα ασθενείς υψηλού κινδύνου είχαν χειρότερη πρόγνωση ακόμα και αν είχαν αρνητική MRD (52).

Στην ομάδα χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου, οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με κυταραβίνη, ετοποσίδη, ιδαρουβικίνη, και μια δεύτερη φάση εφόδου με κυταραβίνη και μιτοξανδρόνη. Ακολουθεί η φάση σταθεροποίησης, με χημειοθεραπευτικά φάρμακα παρόμοια με αυτά της φάσης εφόδου I και μια φάση επανεφόδου που είναι η ίδια με τη φάση εφόδου II. Στη συνέχεια, ακολουθεί μια φάση που περιλαμβάνει κυταραβίνη και ετοποσίδη και τέλος, η θεραπεία συντήρησης με θειογουανίνη, κυταραβίνη, για συνολικά ένα έτος.

Στην ομάδα υψηλού κινδύνου, η κυριότερη διαφοροποίηση είναι η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά την αρχική χημειοθεραπεία. Ακτινοθεραπεία συνιστάται στις περιπτώσεις εντόπισης της νόσου στο ΚΝΣ, στους όρχεις, καθώς και σε άλλες εξωμυελικές εντοπίσεις.

Η παρακολούθηση της μετρήσιμης υπολειμματικής νόσου με κυτταρομετρία ροής ή και μεθόδους μοριακής βιολογίας πραγματοποιείται στο μυελό των οστών και στο αίμα τις ημέρες 28, 56, 84, 112 και στο αίμα κάθε 4 εβδομάδες για ένα έτος.

Ειδική κατηγορία στη θεραπεία και πρόγνωση της ΟΜΛ αποτελεί η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), η οποία έχει την καλύτερη πρόγνωση στα παιδιά. Η θεραπεία αυτής της μορφής μυελογενούς λευχαιμίας έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σήμερα, ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία που ταξινομούνται ως χαμηλού κινδύνου δε λαμβάνουν χημειοθεραπεία αλλά μόνο θεραπεία με ρετινοϊκό οξύ (all-trans-retinoic acid – ATRA) και τριοξείδιο του αρσενικού (arsenic trioxide – ATO). Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, χορηγείται και χημειοθεραπεία εφόδου, πλην της ήδη αναφερθείσας αγωγής. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι καλά και συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονταν με τη χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με το ρετινοϊκό οξύ τα προηγούμενα χρόνια. Ωστόσο, οι λοιμώδεις επιπλοκές έχουν μειωθεί, ενώ η μόνη επιπλοκή μπορεί να είναι

η ενωρίς θανατηφόρος αιμορραγία, κάτι που μπορεί να μειωθεί αν η νόσος διαγνωσθεί γρήγορα και χορηγηθεί έγκαιρα ρετινοϊκό οξύ (53).

2.3 Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Πρόκειται για τη σπανιότερη μορφή λευχαιμίας στα παιδιά. Αποτελεί, ωστόσο, το 10-15% του συνόλου των μυελογενών λευχαιμιών και είναι συχνότερη και από την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, που αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων.

Η κλινική εικόνα της ΧΜΛ διαφέρει σε ενήλικες και παιδιά, υποδεικνύοντας έτσι μια ίσως διαφορετική υποκείμενη παθοφυσιολογία (11). Ο μέσος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στη διάγνωση είναι στους ενήλικες $80 \times 10^9/L$ έως $150 \times 10^9/L$ (54), ενώ στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι συνήθως υψηλότερος, γύρω στις $250 \times 10^9/L$ (55). Το ίδιο ισχύει και για τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες, ενώ παρουσιάζουν επίσης και άλλα χαρακτηριστικά πιο επιθετικής νόσου, όπως είναι πιο εκσεσημασμένη αναιμία και σπληνομεγαλία, καθώς και υψηλότερα ποσοστά βλαστών στο περιφερικό αίμα (56). Οι πιο προχωρημένες φάσεις της ΧΜΛ (επιταχυνόμενη φάση και η βλαστική κρίση) φαίνεται να διαγιγνώσκονται πιο συχνά στα παιδιά παρά στους ενήλικες ασθενείς (57). Δεδομένων των διαφορών μεταξύ παιδιών και ενηλίκων τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην επίπτωση της νόσου, είναι πιθανό διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί να εμπλέκονται σε κάθε ηλικιακή ομάδα.

2.3.1 Διάγνωση χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) κατά τη διάγνωση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας απαιτούνται τα εξής: ιστορικό και κλινική εξέταση, μέγεθος σπληνός (σε εκατοστά

κάτω από το πλευρικό τόξο), γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, μυελόγραμμα και βιοψία μυελού των οστών και ποσοτική Real-Time PCR, για να τεκμηριωθεί η παρουσία των *BCR-ABL1* mRNA μεταγράφων (58). Στο μυελό των οστών γίνεται καρυοτυπική μελέτη και μελέτη με φθορίζοντα in-situ υβριδισμό, καθώς και ποιοτική RT-PCR για την *BCR-ABL1* μετάλλαξη. Εξέταση του ENY δεν απαιτείται στους ασθενείς με ΧΜΛ που βρίσκονται στη χρόνια φάση, εκτός και αν υπάρχει κλινική υποψία ότι ο ασθενής είναι σε βλαστική κρίση (59).

Τρεις είναι οι φάσεις της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, η χρόνια φάση, στην οποία βρίσκεται η πλειονότητα των ασθενών και μάλιστα για δεκαετίες, η επιταχυνόμενη φάση και η βλαστική κρίση. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ορίζει τη βλαστική κρίση σε $\geq 20\%$ βλαστικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα ή στο μυελό των οστών ή εξωμυελικές εντοπίσεις, οι κυριότερες από τις οποίες είναι το δέρμα, οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, τα οστά και το ΚΝΣ. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η βλαστική κρίση είναι κατά κύριο λόγο λεμφοβλαστική, σε αντίθεση με τους ενήλικες που είναι κυρίως μυελικής προέλευσης (59).

Από την άλλη μεριά, η επιταχυνόμενη φάση της ΧΜΛ ορίζεται από την ΠΟΥ ως η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια: εμμένουσα ή αυξανόμενη σπληνομεγαλία, εμμένουσα ή αυξανόμενη λευκοκυττάρωση που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ($>10 \times 10^9/L$), βασεόφιλα στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό $\geq 20\%$, θρομβοκυττάρωση ($>1000 \times 10^9/L$) που δε ρυθμίζεται παρά τη θεραπεία ή θρομβοπενία ($<100 \times 10^9/L$) που δε συνδέεται με τη θεραπεία, βλάστες σε ποσοστό 10-19% στο περιφερικό αίμα ή στο μυελό των οστών, οποιαδήποτε νέα μετάλλαξη συμπληρωματικά των Ph⁺ κυττάρων, οι διαταραχές του 3q26.2 ή ο σύνθετος καρύοτυπος (59).

Υπάρχουν διάφορα συστήματα βαθμολόγησης (SOKAL, Hasford and EUTOS) που χρησιμοποιούνται ως προγνωστικά στη ΧΜΛ στους ενήλικες ασθενείς. Τα συστήματα αυτά, ωστόσο, δεν είναι εφαρμόσιμα στα παιδιά και χρειάζονται περισσότερα παιδιατρικά δεδομένα για να μπορέσουν να έχουν ισχύ και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.3.2 Θεραπεία χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας

Η εισαγωγή των αναστολέων τυροσινικής κινάσης τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει αλλάξει δραματικά το θεραπευτικό πεδίο και την πρόγνωση της χρόνιας μυελογενούς στους ενήλικες. Μάλιστα το προσδόκιμο επιβίωσης στους ασθενείς με ΧΜΛ είναι σχεδόν ταυτόσημο με αυτό του υγιούς πληθυσμού (60). Η θεραπεία με imatinib, έναν πρώτης γενιάς αναστολέα τυροσινικής κινάσης, εγκρίθηκε το 2003 για τους παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ σχετικά πρόσφατα πήραν έγκριση και οι δεύτερης γενιάς αναστολείς, το dasatinib και το nilotinib, ως θεραπεία πια πρώτης γραμμής.

Μέχρι το τέλος του προηγούμενου αιώνα, η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελούσε τη μόνη θεραπευτική επιλογή ίασης για τους ασθενείς με ΧΜΛ. Μετά την εισαγωγή των αναστολέων τυροσινικής κινάσης, η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η τρίτη πια θεραπευτική επιλογή μόνο επί αποτυχίας των πρώτης και δεύτερης γενιάς αναστολέων. Οι δεύτερης γενιάς αναστολείς φαίνεται να πετυχαίνουν γρηγορότερη και βαθύτερη μοριακή ύφεση της νόσου, δεν επηρεάζουν επιβίωση την ελεύθερη νόσου (61,62).

Η απάντηση στη θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors – TKIs) ορίζεται με βάση την αιματολογική, την κυτταρογενετική και την μοριακή απάντηση στη θεραπεία. Αιματολογική απάντηση είναι η ομαλοποίηση της γενικής αίματος και η υποστροφή της ηπατοσπληνομεγαλίας. Η κυτταρογενετική

απόκριση στη θεραπεία είναι η μείωση των Ph⁺ χρωμοσωμάτων στο μυελό των οστών σε τουλάχιστον 20 μεταφάσεις, ενώ η μοριακή απάντηση στη θεραπεία με TKIs είναι η μείωση των BCR-ABL1 mRNA χμαιορικών αντιγράφων, χρησιμοποιώντας την ποσοτική RT-PCR (59).

Συστήνεται παρακολούθηση με μυελόγραμμα κάθε 3 μήνες έως την επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής απόκρισης και από το περιφερικό αίμα παρακολούθηση με ποσοτική RT-PCR για τον υπολογισμό της μοριακής ύφεσης (59). Στους ενήλικες ασθενείς έχουν γίνει προσπάθειες οριστικής διακοπής του φαρμάκου μετά από τουλάχιστον 2 χρόνια βαθιάς μοριακής ύφεσης με σχετικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για διακοπή του φαρμάκου στον παιδιατρικό πληθυσμό (63).

Η μόνη ριζική θεραπεία της ΧΜΛ είναι η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Στις ενδείξεις για μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με ΧΜΛ είναι η εκτροπή της χρόνιας φάσης σε επιταχυνόμενη ή σε βλαστική κρίση, η μη επίτευξη μοριακής ύφεσης παρά την χορήγηση διαφορετικών αναστολέων τόσο πρώτης όσο και δεύτερης γενιάς και η παρουσία μη αποδεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία με TKIs. Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία με TKIs είναι αρκετά αμφιλεγόμενη ως ένδειξη για μεταμόσχευση, άλλωστε η συμμόρφωση στα φάρμακα μεταμοσχευτικά είναι σημαντική για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος (59).

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα από Σεπτέμβριο 2020 έως Ιανουάριο 2021. Διενεργήθηκε αρχικά βιβλιογραφική αναζήτηση μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων “Pubmed” και “ISIS Web of Knowledge” και της ελληνικής βάσης δεδομένων ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Για το πρώτος σκέλος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, το γενικό μέρος, που αφορούσε στην επιδημιολογία, την ταξινόμηση, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση και τη θεραπεία της λευχαιμίας στα παιδιά αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις στις βάσεις δεδομένων χρησιμοποιώντας την παρακάτω αλληλουχία αναζήτησης “leukemia AND child* AND (history OR clinical OR epidemiology OR classification OR diagnosis OR treatment)” χωρίς χρονικό φίλτρο για το πρώτο σκέλος αναζήτησης, καθώς αφορούσε και στην ιστορική αναδρομή τόσο της λευχαιμίας ως νόσου όσο και της χημειοθεραπείας.

Επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση και την επιβίωση της λευχαιμίας σε παιδιά αναζητήθηκαν, εκτός από τις ανωτέρω δημοσιεύσεις, και οι ιστοσελίδες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>) καθώς και από την ιστοσελίδα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

Για το δεύτερο σκέλος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, το ειδικό μέρος, που αφορούσε στη γενετική, δηλαδή στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, και στην πρόγνωση και την επιβίωση της λευχαιμίας συγκριτικά με τις γενετικές αυτές ανωμαλίες, αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις στις βάσεις δεδομένων χρησιμοποιώντας την παρακάτω αλληλουχία αναζήτησης “leukemia AND child* AND (prognosis OR survival OR outcome) AND (chromosomal OR translocation* OR genetic OR epigenetics OR rearrangement OR mutation* OR deletion)”.

Οι εγγραφές που προέκυψαν αξιολογήθηκαν βάσει του περιεχομένου του τίτλου και της περίληψης για να καθορισθεί η σχετικότητα τους με το ερευνητικό ερώτημα. Πρόσβαση στο πλήρες κείμενο των δημοσιεύσεων εξασφαλίσθηκε μέσω της ακαδημαϊκής βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Κρήτης. Από τις ανωτέρω δημοσιεύσεις, και αφού αξιολογήθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές τους ως προς τη σχετικότητα με το θέμα της παρούσας μελέτης, επιλέχθηκαν οι σχετικές δημοσιεύσεις και διασφαλίστηκε η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο τους.

Οι πίνακες ταξινόμησης των λευχαιμιών εξασφαλίστηκαν από την ιστοσελίδα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Οι σύγχρονες παιδιατρικές μελέτες επιβίωσης της ΟΛΛ έχουν δείξει μεγάλη βελτίωση στην συνολική επιβίωση των παιδιών αυτών, που μάλιστα ξεπερνάει το 90%. Μέχρι πρόσφατα, γενετικοί παράγοντες που προέκυπταν από το συμβατικό καρυότυπο ταξινομούσαν την ΟΛΛ τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Ωστόσο σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, η καρυοτυπική ανάλυση αυτή στην οποία φαίνονται κυρίως υπερδιπλοειδίες και υποδιπλοειδίες καθώς και χρωμοσωμικές μεταθέσεις, δεν ήταν αρκετή για να τεθεί ασφαλώς η διάγνωση της νόσου καθώς και να αποκαλύψει την αιτία της λευχαιμογένεσης. Πρόσφατες μελέτες πάνω στο γονιδίωμα έχουν διαλευκάνει την ταξινόμηση της ΟΛΛ και έχουν δείξει μια στενή σχέση μεταξύ κληρονομούμενων και σωματικών γενετικών αλλαγών στην παθοφυσιολογία της νόσου. Κάποιες από αυτές τις αλλαγές έχουν σημαντικές εφαρμογές στη διάγνωση και κατάταξη της λευχαιμίας σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου, καθώς και στη χρήση και ανάπτυξη καινούριων και πιο στοχευμένων θεραπειών.

Υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της γενετικής προδιάθεσης της ΟΛΛ, τουλάχιστον σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών. Κάποια από αυτά τα στοιχεία είναι η ύπαρξη κάποιων σπάνιων συνδρόμων με αυξημένο κίνδυνου εμφάνισης λευχαιμίας, κάποιων οικογενών συνδρόμων καρκίνου, DNA πολυμορφισμών και γονιδίων που επηρεάζουν τον κίνδυνο της εμφάνισης λευχαιμίας. Ασυνήθης είναι η ύπαρξη οικογενών περιπτώσεων ΟΛΛ αλλά ακόμα και αυτός ο μικρός αριθμός περιπτώσεων ήταν καθοριστικός στην αναγνώριση προδιαθεσικών μεταλλάξεων που παρατηρούνται επίσης και σε σποραδικές περιπτώσεις ΟΛΛ, όπως είναι οι *TP53* μεταλλάξεις των γαμετικών κυττάρων σε συνδυασμό με την υποδιπλοειδική Β-ΟΛΛ,

οι *ETV6* μεταλλάξεις και η υπερδιπλοειδική ΟΛΛ, καθώς και οι *PAX5* μεταλλάξεις και ο σχηματισμός ισοχρωμοσώματος 9 (37,64–66).

Το γονίδιο *IKAROS* (*IKZF1* μεταλλάξεις) παρουσιάζει γαμετικές μεταλλάξεις στην οικογενή Β-ΟΛΛ και σε ανοσοανεπάρκεια (67,68), ενώ σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό συνδέονται με τη Philadelphia θετική ΟΛΛ, τη Ph-like ΟΛΛ καθώς και τη Β-ΟΛΛ με αναδιατάξεις στο γονίδιο *DUX4* (69–71). Μεταλλάξεις γαμετικών κυττάρων της πρωτεΐνης *RUNX1* μπορεί να οδηγήσουν τόσο σε Τ-ΟΛΛ όσο και σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, και μεταλλάξεις του *ETV6* προδιαθέτουν σε Β-ΟΛΛ και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (72,73).

Έχουν αναγνωρισθεί συνολικά 13 μη σιωπηλές μεταλλάξεις που σχετίζονται με ήπια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΟΛΛ, έως και στο διπλάσιο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο οι μεταλλάξεις αυτές (*ARID5B*, *BAK1*, *CDKN2A/CDKN2B*, *BM11-PIP4K2A*, *CEBPE*, *ELK3*, *ERG*, *GATA3*, *IGF2BP1*, *IKZF1*, *IKZF3*, *USP7* και *LHPP*) συσσωρευτικά μπορεί να οδηγήσουν σε έως και 10πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ (34,74,75). Συγκεκριμένες μεταλλάξεις αυτών των ογκοκατασταλτικών γονιδίων εμφανίζονται συχνότερα σε συγκεκριμένους λαούς, όπως είναι η *GATA3* στους ισπανόφωνους και τη Ph-like ΟΛΛ, και η *ERG* και *USP7* στους Αφροαμερικανούς (35,76,77).

Υπάρχουν δεδομένα για πιθανή έναρξη συγκεκριμένων υποτύπων λευχαιμίας ακόμα και πριν τη γέννηση (78). Έτσι χρωμοσωμικές μεταθέσεις, και ιδιαίτερα η αντιμετάθεση *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) μπορεί να ανιχνεύεται ήδη από τη γέννηση στο αίμα και στον ομφάλιο λώρο χρόνια πριν από την έναρξη της οξείας λευχαιμίας, υποστηρίζοντας με αυτό τον τρόπο την πολυεπίπεδη και πολυετή διαδικασία της λευχαιμογένεσης. Υπάρχουν και άλλες αναδιατάξεις και μεταλλάξεις στην ΟΛΛ που

πιστεύεται ότι είναι παρούσες ήδη από τη γέννηση, όπως είναι η υπερδιπλοειδία και οι μεταλλάξεις του *ZNF384* (79).

4.1.1 Γενετικές ανωμαλίες και πρόγνωση στην ΟΛΛ

Υπάρχουν παράγοντες παρόντες ήδη από τη διάγνωση της ΟΛΛ οι οποίοι έχει φανεί ότι σχετίζονται με αυξημένη ή μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία και επιβίωσης του ασθενούς. Οι παράγοντες αυτοί, οι οποίοι είναι τόσο κλινικοί όσο και εργαστηριακοί, λαμβάνονται υπόψιν στη διάγνωση κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς και έτσι αποφασίζεται και η ένταση της χημειοθεραπείας και το ανάλογο χημειοθεραπευτικό σχήμα, καθώς και η αρχική επιλογή ασθενών για μετέπειτα πιθανή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – HSCT). Στους προγνωστικούς αυτούς παράγοντες, όπως προαναφέρθηκε, ανήκει και η ενωρίς ανταπόκριση στη θεραπεία (80).

Στα κλινικά κριτήρια ανήκουν η ηλικία του παιδιού κατά τη διάγνωση και ο αρχικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. Χειρότερη πρόγνωση φαίνεται να έχουν τα βρέφη και τα μεγαλύτερα παιδιά και ο υψηλός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στη διάγνωση. Έτσι ορίζεται ως κακός προγνωστικός παράγοντας ο αριθμός των λευκών άνω των $50.000/\text{mm}^3$ και η ηλικία η μικρότερη του 1 έτους και η μεγαλύτερη των 10 ετών, κατατάσσοντας τους ασθενείς αυτούς σε υψηλού κινδύνου (81). Η ηλικία και ο αριθμός των λευκών μόνο μικρή σημασία έχουν στην πρόγνωση της ΟΛΛ Τ κυτταρικής προέλευσης. Τέλος, κάποιες συγκεκριμένες μεταλλάξεις εμφανίζονται συχνότερα σε συγκεκριμένες εθνικές ομάδες, όπως είναι η *TCF3-PBX1* ΟΛΛ στη μαύρη φυλή και η *CRLF2-rearranged* ΟΛΛ στους ισπανόφωνους (82,83).

Ο ανοσοφαινότυπος ταξινομεί την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε Β και Τ κυτταρικής προέλευσης, ανάλογα με τα αντιγόνα επιφανείας των βλαστικών κυττάρων (80). Η Τ-ΟΛΛ ιστορικά είχε χειρότερη πρόγνωση από την ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης. Ωστόσο, με τη χρήση πιο εντατικής χημειοθεραπείας, οι διαφορές αυτές στην πρόγνωση έχουν εκμηδενισθεί. Η Τ-ΟΛΛ είναι συχνότερη στο άρρεν φύλο και αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις εδράζουν στο χρωμόσωμα X (84,85).

Η ανταπόκριση στην αρχική χημειοθεραπεία αποτελεί τον πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη στις οξείες λευχαιμίες. Αρχική αποτυχία να επιτευχθεί κλινική υποχώρηση της νόσου στη φάση εφόδου είναι ένας δείκτης υψηλά προγνωστικός ως προς το τελικό αποτέλεσμα ακόμα και αν στη διάρκεια της χημειοθεραπείας επιτευχθεί τελικά κλινική ανταπόκριση αργότερα. Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία μετριέται με την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) με την εξέταση του μυελού των οστών στο τέλος της φάσης εφόδου (8).

Συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες έχουν ισχυρή συσχέτιση με την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών με ΟΛΛ. Οι δύο πιο κοινές αναδιατάξεις στην Τ-ΟΛΛ είναι οι $t(11;14)$ και $t(10;14)$ και δεν απαντώνται σχεδόν ποτέ στην ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης. Η αναδιάταξη $t(10;14)$ φαίνεται να έχει καλύτερη πρόγνωση. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ταυτοποίησης και άλλων γενετικών αλλαγών που εμπλέκονται στην παθογένεση αλλά και την πρόγνωση της Τ-ΟΛΛ. Ένα σημαντικό ποσοστό φαίνεται να έχει γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια *NOTCH1* και *FBXW7* ή και σε συνδυασμό και των δύο, ενώ σε χαμηλότερα ποσοστά ανευρίσκονται μεταλλάξεις *PHF6* και *IL7R*. Οι μεταλλάξεις αυτές φαίνεται να παρουσιάζουν ίδια κατανομή τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, ενώ οι μεταλλάξεις *NOTCH1* συνοδεύονται με ευνοϊκή πρόγνωση στους ενήλικες (86).

Στην ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης, η υπερδιπλοειδία και η μετάθεση t(12;21) παρουσιάζουν ευνοϊκή πρόγνωση. Από την άλλη μεριά, η υποδιπλοειδία με λιγότερα από 44 χρωμοσώματα (87), η αναδιάταξη *MLL* (88), η αντιμετάθεση *BCR-ABL1* (89), η Ph-like ΟΛΛ (90), η αναδιάταξη *CRLF2* (82) και η ενδοχρωμοσωμική υπερέκφραση του χρωμοσώματος 21 (91) σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση και έτσι οι ασθενείς αυτοί κατατάσσονται σε υψηλού κινδύνου ως προς το πρωτόκολλο θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Ακόμα μεταλλάξεις στο γονίδιο *IKZF1*, που κωδικοποιεί το μεταγραφικό παράγοντα Ikaros, είναι συνήθεις στην Ph (+) και στην Ph-like ΟΛΛ. Οι μεταλλάξεις αυτές, επίσης, σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση (70,92). Αναλυτικότερα, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, το ποσοστό των παιδιών με ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης και κυτταρογενετικά παρουσιάζουν αναδιάταξη στα γονίδια *TEL-AML1*, t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1* φτάνει το 22-25% (73). Οι ασθενείς με ΟΛΛ και αναδιάταξη στα γονίδια *TEL-AML1* έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατηγοριοποίησή τους με βάση τα υπόλοιπα κριτήρια σε χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου. Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να είναι τα επίπεδα της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου.

Η δεύτερη σε συχνότητα κυτταρογενετική ανωμαλία στα παιδιά με Β κυτταρικής προέλευσης ΟΛΛ είναι ο υπερδιπλοειδισμός με συχνότητα που αγγίζει το 20%. Η παρουσία υπερδιπλοειδισμού και μάλιστα ο υψηλός υπερδιπλοειδισμός (>50 χρωμοσώματα) συνδέεται γενικά με καλύτερη πρόγνωση, κατατάσσοντας τους ασθενείς επίσης σε χαμηλού κινδύνου. Ακόμα καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά, φαίνεται να έχουν τα παιδιά με ΟΛΛ και υπερδιπλοειδισμό στα χρωμοσώματα 17 ή και 18. Η καλύτερη πρόγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις πιστεύεται ότι οφείλεται στη

σχετική ευαισθησία των κυττάρων της ΟΛΛ στους αντιμεταβολίτες, όπως στη μερκαπτοπουρίνη και στην L-ασπαραγινάση (93).

Υποδιπλοειδισμός παρατηρείται σε μικρό μόνο ποσοστό παιδιών με Β-ΟΛΛ (3%) και αριθμός χρωμοσωμάτων μικρότερος των 44 χρωμοσωμάτων συνδέεται με κακή πρόγνωση. Για το λόγο αυτό, τα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα κατατάσσουν τους ασθενείς αυτούς στους υψηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων. Ο υποδιπλοειδισμός διαχωρίζεται σε χαμηλό με 30 έως 39 χρωμοσώματα και σε σχεδόν απλοειδία όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι μικρότερος των 30. Και οι δύο χαρακτηρίζονται από μαζική απώλεια χρωμοσωμικού υλικού, ενώ αποτελούν δυαμενείς προγνωστικούς παράγοντες τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά (94).

Τα τελευταία χρόνια, η ενδοχρωμοσωμική υπερέκφραση του χρωμοσώματος 21 (intrachromosomal amplification of chromosome 21 – iAMP21) έχει αποδειχθεί ένας ακόμα σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στην παιδική ΟΛΛ και παρουσιάζεται στο 2% περίπου των παιδιών με ΟΛΛ. Η κοινή περιοχή της υπερέκφρασης πάντοτε περιλαμβάνει το γονίδιο *RUNX1* (*AML1*), το οποίο εδράζει στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 21. Ο προσδιορισμός της iAMP21 γίνεται με τη μέθοδο FISH χρησιμοποιώντας ιχνηθέτες που στοχεύουν στην περιοχή αυτή (95). Ο διεθνής αποδεκτός ορισμός του iAMP21 είναι η παρουσία 3 ή και περισσότερων αντιγράφων του γονιδίου *RUNX1* στο ίδιο παθολογικό χρωμόσωμα 21, που ισοδυναμεί με παραπάνω από 5 σήματα ανά κύτταρο. Οι ασθενείς είναι συνήθως μεταξύ 7 και 13 ετών, με διάμεση ηλικία 10 ετών, ενώ είναι ιδιαίτερα σπάνιο σε ηλικίες κάτω των 5 ετών και άνω των 20 ετών. Σύμφωνα με μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο και στο Children's Oncology Group (COG), παιδιά με iAMP21 που αντιμετωπίζονται ως μειωμένου κινδύνου έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (>80%) αλλά ο κίνδυνος

αυτός μειώνεται στατιστικά σημαντικά όταν μπαίνουν σε πρωτόκολλο αυξημένου κινδύνου και σε εντατική χημειοθεραπεία (<20%) (96).

Στους προγνωστικούς παράγοντες για υψηλού κινδύνου νόσο σε όλες τις ηλικίες περιλαμβάνεται και η αναδιάταξη στο γονίδιο *MLL* (*KMT2A*). Πρόκειται για αναδιατάξεις που αφορούν στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 (11q23 rearrangements). Είναι ετερογενής ομάδα χρωμοσωμικών ανωμαλιών που όμως φαίνεται να έχουν κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με κακή ανταπόκριση στην αρχικά χορηγούμενη κορτιζόνη. Είναι πολύ συχνή μετάλλαξη στο μεγαλύτερο ποσοστό των βρεφικών ΟΛΛ (80%) (93). Πρόσφατες μελέτες πάνω στις συγκεκριμένες αναδιατάξεις έχουν τονίσει τη σημασία της επιγενετικής τροποποίησης στους ασθενείς αυτούς και συγκεκριμένα της μεθυλτρανσφεράσης των ιστονών DOT1L (97). Οι μελέτες αυτές έχουν αυξήσει την πιθανότητα στοχευμένης θεραπείας μελλοντικά για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς αυτούς χρησιμοποιώντας αναστολείς της DOT1L (98).

Άλλος ένας προγνωστικός παράγοντας για υψηλού κινδύνου νόσηση από ΟΛΛ είναι η αναδιάταξη των γονιδίων *BCR-ABL1/t(9;22)* και παρατηρείται στο 2-4% των παιδιών με ΟΛΛ. Η παρουσία της συγκεκριμένης αναδιάταξης αποτελεί ένδειξη για συμπληρωματική χορήγηση αναστολέα τυροσινικής κινάσης, είτε πρώτης (*imatinib*) είτε δεύτερης γενιάς (*dasatinib*). Η επιπλέον χορήγηση των TKIs αναστέλλουν άμεσα της λευχαιμογόνο δράση της *BCR-ABL1* ογκοπρωτεΐνης και σε συνδυασμό με τη συμβατική χημειοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά το κλινικό αποτέλεσμα της θεραπείας και την πρόγνωση σε ασθενείς όλων των ηλικιών (99).

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *IKZF1* εμφανίζονται στο 15% των παιδιατρικών ασθενών και στο 30% των ενηλίκων και είναι πολύ συχνά ανιχνεύσιμες στους *BCR-ABL1* θετικούς ασθενείς (60%). Επιπρόσθετα, συνδυάζονται συχνά και με άλλους

επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, η θετική MRD και το σύνδρομο Down. Οι μεταλλάξεις αυτές αποτελούν δευτερογενείς ανωμαλίες και είναι επίσης δευτερογενείς παράγοντες αυξημένου κινδύνου για πτωχό κλινικό αποτέλεσμα, ανεξάρτητα από το αν λαμβάνουν ή όχι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (100). Πιθανολογείται, λοιπόν, ότι η παρουσία μεταλλάξεων/ελλειμμάτων του *IKZF1* συμβάλλει ευθέως στην αντίσταση στη θεραπεία των παιδιών με ΟΛΛ, γι' αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός των μεταλλάξεων αυτών στους ασθενείς με ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης (70).

Ελλείψεις του γονιδίου *ERG* σε ένα μόνο αλληλίο μπορεί να ανευρεθεί σε ποσοστό έως 5% του συνόλου των ασθενών με ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης. Αυτοί οι ασθενείς φαίνεται να έχουν άριστη πρόγνωση και ποσοστά 5ετούς επιβίωσης που ξεπερνούν το 90%, παρά το γεγονός ότι πολύ συχνά συνδυάζονται με ελλείψεις του γονιδίου *IKZF1* (40%) (101).

Παιδιά με αναδιατάξεις στο γονίδιο *CRLF2* κατατάσσονται στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου. Η συχνότητα τους στους ασθενείς με ΟΛΛ Β κυτταρικής προέλευσης είναι 5% αλλά ανεβαίνει σε πάνω από 50% σε ασθενείς με ΟΛΛ και σύνδρομο Down. Σχετίζονται με μεταλλάξεις JAK κινασών ή και μεταλλάξεων ή ελλειμμάτων στο γονίδιο *IKZF1* σε παιδιά με Β-ΟΛΛ. Η συνύπαρξη των αναδιατάξεων στο γονίδιο *CRLF2* με κάποια από τις δύο παραπάνω κυτταρογενετικές ανωμαλίες συνδέεται με πολύ κακή πρόγνωση της νόσου (25,82). Η αναστολή των μονοπατιών JAK και PI3K αντιπροσωπεύει πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές στις εν λόγω περιπτώσεις (102,103).

Η μετάθεση t(1;19) ανευρίσκεται σε 3% των παιδιών με Β-ΟΛΛ και σε 6% των ενηλίκων. Σε πάνω από 95% των περιπτώσεων, η άνωθεν μετάθεση οδηγεί σε

σύντηξη των γονιδίων *TCF3* και *PBX1* (104). Οι ασθενείς με την αναδιάταξη *TCF3-PBX1* έχουν ανοσοφαινότυπο pre-B με κυτταροπλασματική IgM. Οι ασθενείς με την ανωτέρω αναδιάταξη κατατάσσονται ως ενδιάμεσου κινδύνου, έχουν όμως αυξημένο ποσοστό υποτροπών στο ΚΝΣ (105).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΠΟΥ του 2016, υπάρχει, εκτός από την ενδοχρωμοσωμική υπερέκφραση του χρωμοσώματος 21, και ακόμα μία διακριτή κλινική οντότητα, που ονομάζεται *BCR-ABL1-like* ή Ph-like ΟΛΛ. Καταγράφεται σε ποσοστό 10-15% στα παιδιά με Β-ΟΛΛ.(80) Η ονομασία προέκυψε από την ομοιότητα στη γονιδιακή έκφραση με την Ph+ ΟΛΛ και παρόλο που ελλείπει το γονίδιο συντήξης *BCR-ABL1*, έχουν την ίδια πτωχή πρόγνωση. Παρουσιάζουν ανάλογα υψηλά ποσοστά υποτοπής και φτωχής έκβασης με την *BCR-ABL1* θετική ΟΛΛ. Στην ομάδα αυτή των ασθενών, το *CRLF2* είναι αναδιαταγμένο σε πάνω από το 50% των ασθενών και οι μισές από αυτές τις περιπτώσεις έχουν σωματικές μεταλλάξεις στα *JAK1* και *JAK2*. Σημειακές μεταλλάξεις της τυροσινικής κινάσης είναι σπάνιες σε αυτή την ομάδα ασθενών, ενώ μοριακές μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση του σήματος της κινάσης περιλαμβάνοντας αναδιατάξεις των *PDGFRB*, *ABL1*, *JAK2* και *EPOR*. Η ταυτοποίηση της μετάλλαξης που οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης έχει τεράστια σημασία με σκοπό την τροποποίηση της θεραπείας και τη βελτίωση της πρόγνωσης (93).

Η μετάθεση t(17;19)(q23;p13) οδηγεί σε σύντηξη των γονιδίων HLF και TCF3. Σε μοριακό επίπεδο, υπάρχουν δύο τύποι αναδιάταξης που μπορεί να οδηγήσουν σε ανάπτυξη δύο νέων χημαιρικών ογκοπρωτεϊνών. Οι δύο τύποι συνδέονται με ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά: ο τύπος 1 με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ο τύπος 2 με υπερασβεστιαμία. Πρόκειται για μία σπάνια αναδιάταξη, που αφορά σε λιγότερο από 0,1% των ασθενών με ΟΛΛ, που συνδέεται όμως με πολύ πτωχή πρόγνωση. Έτσι,

παρά τη σπανιότητα της ανωμαλίας αυτής, είναι πολύ σημαντικό να ταυτοποιούνται αυτοί οι ασθενείς ώστε να αντιμετωπίζονται κατάλληλα (93).

Περίπου το 70% των παιδιατρικών ασθενών και το 80% των ενηλίκων με ΟΛΛ φέρουν μια κύρια γενετική ανωμαλία που βοηθάει στη διάγνωση και σχετίζεται με την πρόγνωση. Ασθενείς χωρίς κάποια τέτοια γενετική ανωμαλία αναφέρονται ως B-other ΟΛΛ. Η ανάδειξη του γενετικού υπόβαθρου αυτών των ασθενών έχει γίνει το έδαφος πολλών μελετών την τελευταία 10ετία, χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο εύρος τεχνικών, που ποικίλλουν από κυτταρογενετική ανάλυση έως αλληλουχίες όλου του γονιδιώματος (whole-genome sequencing).

4.2 Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία, όπως έχει προαναφερθεί, αφορά στο 15-20% του συνόλου των λευχαιμιών στα παιδιά, και μπορεί να συμβεί είτε de novo, είτε στο έδαφος μυελοδυσπλασίας ή προηγούμενης χημειοθεραπείας. Πρόκειται για ετερογενή ομάδα κακοηθειών, που αρχικά ταξινομήθηκαν μορφολογικά και στη συνέχεια, πολύ αργότερα, στην εποχή των κυτταρογενετικών, ταξινομείται πια με βάση μια σειρά από υποκείμενες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μετά την αναγνώριση των ανωμαλιών αυτών, φάνηκε ότι έχουν και μεγάλη κλινική σημασία καθώς συνδέονται άρρηκτα με την πρόγνωση της νόσου και έτσι έγιναν τροποποιήσεις στο θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Τώρα βρισκόμαστε στην εποχή των γονιδιωματικών αναλύσεων από τις οποίες γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης μεγάλης κλίμακας αλληλουχιών και με τον τρόπο αυτό αποκαλύπτεται η έκταση της ποικιλίας της ΟΜΛ. Με την αναγνώριση όλο και περισσότερων γενετικών διαταραχών που εμπλέκονται τόσο στην παθογένεση όσο και στην πρόγνωση της ΟΜΛ, ανοίγει ο δρόμος για πιο στοχευμένες θεραπείες που θα βοηθήσουν ακόμα περισσότερο στη βελτίωση της πρόγνωσης και της επιβίωσης των ασθενών με ΟΜΛ.(106) Έτσι σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση της θεραπείας και έτσι αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών και οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου να λάβουν πιο εντατική και στοχευμένη χημειοθεραπεία.

Όλα ξεκίνησαν το 1972, όταν η Janet Rowley, Αμερικανίδα γενετίστρια, αναγνώρισε μια αντιμετάθεση γονιδίων ως την αιτία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Με το πρωτοποριακό της έργο χρησιμοποιώντας συμβατική κυτταρογενετική ακολουθούμενη από την επερχόμενη τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, οδηγήθηκε

στην παρατήρηση ότι συχνά χρωμοσωμικές αντιμεταθέσεις οδηγούν στην έκφραση γονιδίων σύντηξης (107,108).

4.2.1 Γενετικές ανωμαλίες και πρόγνωση στην ΟΜΛ

Η κυτταρογενετική ανάλυση στην ΟΜΛ αποκαλύπτει στο 70-85% των περιπτώσεων κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία στα παιδιά, ανωμαλία που μπορεί να είναι αριθμητική, δομική ή και τα δύο (48). Με τη μέθοδο FISH, εντοπίζονται γονίδια που έχουν προκύψει από σύντηξη γονιδίων λόγω γενετικών αναδιατάξεων.

Οι πιο συχνές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα παιδιά με ΟΜΛ είναι οι $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, οι οποίες αναφέρονται μαζί ως βασικός παράγοντας σύνδεσης – core binding factor AML (*CBF-AML*), και ακόμα οι $t(15;17)(q22;q21)/PML-RARA$ και οι ανωμαλίες της $11q23/MLL$ αναδιάταξης. Όλες οι παραπάνω κυτταρογενετικές ανωμαλίες είναι παρούσες σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις ΟΜΛ στα παιδιά, συχνότητα πολύ μεγαλύτερη από αυτή των ενηλίκων.

Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετίζονται με την ηλικία. Έτσι περίπου το 50% των βρεφών με ΟΜΛ έχουν *MLL* αναδιάταξη, ενώ η ανωμαλία *CBF-AML* παρατηρείται συνήθως σε μεγαλύτερα παιδιά.

Όπως και στους ενήλικες, έτσι και στα παιδιά, η παρουσία $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$ και $t(15;17)(q22;q21)$ συνοδεύεται από πολύ καλή πρόγνωση. Η αναδιάταξη στην περιοχή $t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11(AF1Q)$ συνδέεται επίσης με καλή πρόγνωση στα παιδιά με ΟΜΛ. Η ομάδα των *MLL* αναδιατάξεων είναι ετερογενής και ως προς την πρόγνωση των ασθενών. Η ανίχνευση των *MLL* αναδιατάξεων, που είναι και διαφορετικές προγνωστικά, είναι σημαντική για

πραιτέρω έρευνα της συσχέτισης της ύπαρξης ορισμένων μοριακών ανωμαλιών με την τελική έκβαση σε παιδιά με ΟΜΛ.

Η αντιμετάθεση t(15;17)(q22;q21) οδηγεί στη σύντηξη των γονιδίων PML και RARA, η οποία προκαλεί διακοπή στην ωρίμανση στο στάδιο του προμυελοκυττάρου. Στοχευμένη θεραπεία για την εν λόγω μετάλλαξη αποτελούν οι υψηλές δόσεις ρετινοϊκού οξέος (all-trans retinoid acid - ATRA), με άριστα θεραπευτικά αποτελέσματα, με ποσοστά ίασης που αγγίζουν το 90%. Η επίπτωση της αντιμετάθεσης αυτής είναι περίπου 2-10%, ωστόσο η επίπτωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως είναι η Ιταλία και η Κεντρική και Νότια Αμερική (106).

Σε μεγάλο ποσοστό (μέχρι 30%) ανευρίσκεται φυσιολογικός καρυότυπος στα παιδιά με ΟΜΛ. Τα παιδιά αυτά θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου, ωστόσο οι ασθενείς αυτοί συνιστούν μια ετερογενή ομάδα και η πρόγνωσή τους εξαρτάται και από την παρουσία επιπρόσθετων μοριακών και κρυπτικών αναδιατάξεων. Έτσι η παρουσία των μεταλλάξεων *FLT3-ITD* που εμφανίζεται στο 20-25% των παιδιών με ΟΜΛ και φυσιολογικό καρυότυπο καθώς και μεταλλάξεις *MLL-PTD* είναι σημαντικοί δείκτες πτωχής πρόγνωσης (48). Από την άλλη μεριά, μεταλλάξεις στο *NPM1* μπορεί να βρεθούν στο 20-30% των παιδιατρικών περιπτώσεων με ΟΜΛ και φυσιολογικό καρυότυπο και σχετίζεται με καλή πρόγνωση.

Η μετάθεση t(1;22)(p13;q13) είναι μια σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία σε παιδιά με ΟΜΛ που ανευρίσκεται σε 0 έως 3% των παιδιατρικών ασθενών, οι οποίοι σχεδόν στο σύνολό τους πάσχουν από μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία. Πρόκειται για την πιο ειδική χρωμοσωμική ανωμαλία της παιδιατρικής μεγακαρυοβλαστικής λευχαιμίας και μάλιστα είναι πολύ συχνή στα βρέφη και πολύ σπανιότερη στα μεγαλύτερα παιδιά. Η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι μάλλον πτωχή (48).

Ένας ακόμα σπάνιος παράγοντας αυξημένου κινδύνου είναι οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος 3 και συγκεκριμένα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 3. Στις χρωμοσωμικές αυτές ανωμαλίες οφείλεται και η εκτροπή σε ΟΜΛ στους ασθενείς με αναιμία Fanconi. Άλλος ένας σπάνιος παράγοντας πτωχής πρόγνωσης στα παιδιά με ΟΜΛ είναι οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος 5. Τέτοιες ανωμαλίες είναι πολύ συχνότερες σε ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες.

Στην παιδική ΟΜΛ, συχνές είναι οι αναδιατάξεις *KMT2A*, κυρίως στα βρέφη που η επίπτωση μπορεί να φτάσει και το 60% με μειούμενη συχνότητα όσο αυξάνεται η ηλικία (10-15% στους εφήβους και 10% στους ενήλικες). Οι μεταλλάξεις του *KMT2A* θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου, ωστόσο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από το δεύτερο γονίδιο από το οποίο προκύπτει η σύντηξη. Έτσι, συγκεκριμένα, οι αναδιατάξεις t(6;11)(q27;q23) και t(10;11)(p11.2;q23) έχουν πτωχή πρόγνωση, ενώ η t(1;11)(q21;q23) έχει άριστη γενικά πρόγνωση (106).

Η σύντηξη *DEX-NUP214* είναι πολύ σπάνια στα παιδιά, με επίπτωση μικρότερη από 2%. Η σύντηξη αυτή είναι συχνότερη σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και σχετίζεται συχνά με *FLT3* μεταλλάξεις. Η ύπαρξη της σύντηξης *DEX-NUP214* συνδέεται ανεξάρτητα και σημαντικά με χαμηλότερα ποσοστά ίασης, με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και χειρότερη συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών (109).

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση στους ενήλικες με ΟΜΛ, όπως 5q-, inv(3)(q21;q26.2) ή t(3;3)(q21;q26.2)/*RPNI-EVII*, είναι πολύ σπάνιες στα παιδιά.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *CEBPA* είναι σχετικά συχνές στα παιδιά (5-10%) με καλή πρόγνωση. Στους ενήλικες, οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχουν κλινική σημασία για την πρόγνωση όταν είναι διπλές, όταν δηλαδή αφορούν και στα δύο αλληλία.

Αντιθέτως, στους παιδιατρικούς ασθενείς, είτε πρόκειται για μονοαλληλική είτε για διαλληλική μετάλλαξη, η πρόγνωση είναι πάντοτε άριστη (106).

Η ΟΜΛ σε παιδιά με σύνδρομο Down είναι μια ξεχωριστή οντότητα, κλινικά και γενετικά που χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό λευκών στη διάγνωση, εμφάνιση πριν την ηλικία των 5 ετών και συχνά θρομβοπενία και μυελοδυσπλασία. Η πλειοψηφία των ασθενών με σύνδρομο Down και ΟΜΛ είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία. Η άριστη πρόγνωση των ασθενών αυτών αποδίδεται στην αυξημένη ευαισθησία των λευχαιμικών κυττάρων στα χορηγούμενα φάρμακα. Η 10ετής επιβίωση υπολογίζεται σχεδόν 80% (48).

4.3 Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι ένα από τα αντιπροσωπευτικότερα παραδείγματα μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου, που προκαλείται από μια αντιμετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22, t(9; 22)(q34; q11.2), περιλαμβάνοντας ακόμα τη σύντηξη του Abelson ογκογονιδίου (*ABL*) από το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9 (9q34) με το γονίδιο *BCR* (Breakpoint Cluster Region) από το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 22 (22q11.2) δημιουργώντας το χμιαϊκό γονίδιο *BCR-ABL*, γνωστό και ως χρωμόσωμα της Philadelphia. Το εν λόγω χμιαϊκό γονίδιο κωδικοποιεί τη συνεχή ενεργοποίηση της Abl τυροσινικής κινάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό στη ΧΛΜ (110).

Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι, την τελευταία 20ετία, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης. Μέχρι την εισαγωγή των αναστολέων αυτών, η ΧΜΛ ως μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο αντιμετωπιζόταν με τη χορήγηση υδροξυουρίας, ιντερφερόνης α και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι αναστολείς δεύτερης γενιάς, το dasatinib και το nilotinib, είναι ακόμα πιο αποτελεσματικά στην αναστολή της ABL1 κινάσης. Έτσι, έχουν πια εγκριθεί ως πρώτης γραμμής θεραπεία στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ (111,112).

Η πρόγνωση των ασθενών με ΧΜΛ έχει δραματικά βελτιωθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς τυροσινικής κινάσης και το προσδόκιμο επιβίωσης σήμερα των ασθενών είναι πρακτικά ίδιο με αυτό του υγιούς πληθυσμού (60). Υπάρχει ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με TKIs, οι οποίοι αν παρά την αλλαγή φαρμάκου εξακολουθούν να μην πετυχαίνουν μοριακή ύφεση ή ακόμα και μεταπίπτουν σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση, τόσο έχουν ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (59).

Περίπου 10-12% των ασθενών με ΧΜΛ, μπορεί να παρουσιάζουν επιπρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, πλην της γνωστής αντιμετάθεσης. Οι ανωμαλίες αυτές θεωρούνται ως παράγοντας κινδύνου για την αποτυχία της θεραπείας με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, κυρίως του imatinib (113). Το bosutinib, αναστολέας τρίτης γενιάς, είναι ικανός να διατηρήσει την αναστολή της ABL κινάσης στο μεγαλύτερο μέρος των εν λόγω μεταλλάξεων, πλην της μετάλλαξης *T315I* (114). Από την άλλη, ο παν-αναστολέας, όπως έχει χαρακτηριστεί, Ponatinib, ένας ακόμα τρίτης γενιάς αναστολέας τυροσινικής κινάσης, φαίνεται να είναι δραστικός ακόμα και κατά την ύπαρξη της μετάλλαξης *T315I* (115).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΧΜΛ αναμένεται να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης ανάλογο του υγιούς πληθυσμού και θεωρούνται ως λειτουργικά (και όχι μοριακά) θεραπευμένοι, για όσο συμμορφώνονται με τη θεραπεία με TKIs. Έχουν γίνει προσπάθειες για διακοπή του φαρμάκου μετά από τουλάχιστον 2 χρόνια μοριακής ύφεσης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ανάγκη όμως για στενή παρακολούθηση των ασθενών για πιθανή υποτροπή μετά τη διακοπή του TKI είναι επιτακτική. Έτσι στο μέλλον, οι έρευνες ίσως θα πρέπει να κατευθυνθούν προς την αναζήτηση μοριακής θεραπείας της ΧΜΛ, με την οποία θα επιτευχθεί μόνιμη μοριακή ύφεση και θα διατηρηθεί και μετά τη διακοπή της θεραπείας με TKIs (13).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέχρι σήμερα, ο έλεγχος των υπεύθυνων γονιδίων και η ανίχνευση μεταλλάξεων για μία γενετική νόσο γινόταν με ανάλυση ενός προς ενός γονιδίου ή στην καλύτερη των περιπτώσεων με ταυτόχρονη ανάλυση μικρών ομάδων γονιδίων. Έτσι, οι έλεγχοι ήταν χρονοβόροι και με υψηλότατο κόστος. Στις μέρες μας, η χρήση νέων τεχνολογιών, όπως είναι η Αλληλούχιση Νέας Γενιάς (Next Generation Sequencing – NGS), επιτρέπει τη μαζική παράλληλη αλληλούχιση πολλών γονιδίων στην ίδια εξέταση, κάτι που φαίνεται χρήσιμο τόσο στη διάγνωση με μεγάλη ακρίβεια, όσο και στην παρακολούθηση της νόσου με ακρίβεια πολύ μεγαλύτερη από τις συμβατικές μεθόδους.

Ανάλογα με το είδος της πληροφορίας που αναζητείται, υπάρχουν διαφορετικά είδη αλληλούχισης που περιλαμβάνουν το Whole Genome Sequencing (WGS) και το Whole Exome Sequencing (WES), καθώς και αλληλουχίσεις RNA και αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδίων. Κάθε είδος αλληλούχισης παρουσιάζει ειδικότητα για συγκεκριμένο είδος μετάλλαξης. Έτσι, το WES είναι ειδικότερο στην αναζήτηση σημειακών μεταλλάξεων, ενώ το WGS όπως και το RNA-seq είναι χρήσιμα εργαλεία στην ανίχνευση γονιδίων σύντηξης (116).

Υπάρχουν διαθέσιμα πάνελ γονιδίων τόσο για την ΟΛΛ όσο και για την ΟΜΛ. Η μεγάλη αυτή πρόοδος στη διάγνωση της λευχαιμίας και στην ανεύρεση όλο και περισσότερων γονιδιακών διαταραχών που εμπλέκονται στη λευχαιμογένεση καθώς και στην πρόγνωση της λευχαιμίας, οδηγεί σταδιακά σε μία νέα εποχή πιο στοχευμένης θεραπείας (116,117).

Η εξέλιξη στη θεραπεία της ΟΛΛ τα τελευταία 30 χρόνια έχει οδηγήσει σε ποσοστά επιβίωσης που αγγίζουν το 90% στις ανεπτυγμένες χώρες. Παρά όμως τα υψηλά ποσοστά ίασης, εξακολουθεί ένα 10-15% των ασθενών να παρουσιάζει υποτροπή της

νόσου σε άλλοτε άλλο διάστημα. Η ανοσοθεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα καθώς και η θεραπεία με CAR-T cells είναι από τις πολλά υποσχόμενες θεραπείες του άμεσου μέλλοντος (118).

Ανάμεσα στη φαρέτρα των στοχευμένων θεραπειών, βρίσκονται λοιπόν, όπως αναφέρθηκε, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων επιφανείας των λευκών αιμοσφαιρίων, θεραπεία η οποία κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος. Σταθμό στη στοχευμένη θεραπεία έχει αποτελέσει η χορήγηση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης στη ΧΜΛ καθώς και στη Ph(+) ΟΛΛ. Από τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ήδη τα τελευταία χρόνια λάβει έγκριση στους ενήλικες με υποτροπή της ΟΛΛ δύο μονοκλωνικά αντισώματα. Αυτά είναι το blinatumomab, ένα anti-CD19 μονοκλωνικό αντίσωμα, και το inotuzumab ozagamicin, ένα anti-CD22 μονοκλωνικό αντίσωμα (119).

Το rituximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με ευρεία εφαρμογή σε διάφορες παθήσεις, όπως τα non-Hodgkin λεμφώματα, οι ρευματικές παθήσεις και το νεφρωσικό σύνδρομο. Πρόκειται για anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα και έχει δοκιμασθεί και στις περιπτώσεις υποτροπής ή ανθεκτικής ΟΛΛ. Βρίσκεται σε φάσεις 2 και 3 κλινικών μελετών και έχει δείξει μεγάλη βελτίωση στην 3ετή επιβίωση σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπή ΟΛΛ. Δεν έχει ακόμα λάβει επίσημη έγκριση για ευρεία χορήγηση σε ασθενείς με υποτροπή ή ανθεκτική στη χημειοθεραπεία ΟΛΛ (119).

Στην ΟΛΛ T κυτταρικής προέλευσης, κυρίως σε υποτροπή και σε χημειοανθεκτικές μορφές, έχει δοκιμασθεί το nelarabine, ένα προφάρμακο του Ara-G, με εκλεκτική κυτταροτοξική δράση έναντι των T λεμφοβλαστών. Η nelarabine είναι μια αξιόπιστη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με υποτροπή της T-ΟΛΛ μετά από αλλογενή

μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων καθώς αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης σε άνω του 80% (120).

Στην ΟΜΛ, αντίστοιχα με την ΟΛΛ, δοκιμάζονται άλλες στοχευμένες θεραπείες, που στόχο έχουν τα αντιγόνα επιφανείας των κυττάρων της μυελικής σειράς ή και άλλες γενετικές βλάβες, δρώντας ως αναστολείς συγκεκριμένων πρωτεϊνών που παράγονται από σύντηξη γονιδίων. Το πιο γνωστό μονοκλωνικό αντίσωμα, που βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης III, είναι το anti-CD33 αντίσωμα, το οποίο δοκιμάζεται για να δίδεται σε νεοδιαγνωσθέντα παιδιά με ΟΜΛ (121). Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα που δοκιμάζονται κυρίως σε κλινικές μελέτες ενηλίκων είναι επίσης τα anti-CD123 και anti-CD45 (122).

Πριν από περίπου μία δεκαετία, για πρώτη φορά, περιγράφηκε ασθενής σε προχωρημένο στάδιο λεμφώματος που έλαβε T κύτταρα βιομηχανοποιημένα ώστε να εκφράζουν χμιαϊκό αντιγονικό υποδοχέα (Chimeric Antigen Receptor – CAR) που στόχο έχει το αντιγόνο επιφανείας CD19 τόσο των φυσιολογικών όσο και των καρκινικών B κυττάρων (123). Η θεραπεία με CAR-T cells σε κλινικές μελέτες έχει φανεί να οδηγεί σε πλήρη ύφεση ασθενείς με υποτροπή αιματολογικών καρκίνων ή ασθενείς με ανθεκτικές στη χημειοθεραπεία λευχαιμίες, για τις οποίες υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (124).

Αυτή η προσωποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση πραγματοποιείται με αφαίρεση των T κυττάρων από το περιφερικό αίμα που ακολουθείται από *in vitro* ενεργοποίηση, γενετική τροποποίηση και τελικά την επαναχορήγησή τους στον ίδιο τον ασθενή (125).

Η θεραπεία αυτή παρότι πολλά υποσχόμενη, δεν είναι ελεύθερη παρενεργειών. Στην πλειονότητα των ασθενών έχει παρατηρηθεί το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (με υψηλό πυρετό, υποξία και υπόταση), ενώ δεν ήταν λίγες οι

περιπτώσεις που παρουσίασαν νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλοπάθεια, σύγχυση και τρόμο. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αναστρέψιμες χωρίς να αφήνουν κάποιο κλινικό κατάλοιπο (126,127). Έτσι η θεραπεία με CAR-T cells παραμένει πάρα τις ανεπιθύμητες ενέργειες μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με υποτροπή ή χημειοανθεκτική λευχαιμία.

Εκτός από την αυτόλογη CAR-T cells θεραπεία, σε κλινικές μελέτες βρίσκεται τώρα και η αλλογενής CAR-T cells θεραπεία, η οποία φαίνεται να παρουσιάζει πολλαπλά πλεονεκτήματα, όπως είναι η ευκολότερη και γρηγορότερη πρόσβαση στην εν λόγω θεραπεία, ο χρόνος για περισσότερες γενετικές τροποποιήσεις καθώς και το μειωμένο κόστος, με ένα ωστόσο βασικό μειονέκτημα, αυτό της απόρριψης του μοσχεύματος. Έχουν ήδη γίνει προσπάθειες μείωσης αυτής της πιθανότητας, κάνοντας τα αλλογενή αυτά CAR-T cells αόρατα ή ελάχιστα ορατά από το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη, δίνοντας έτσι ελπίδα για τις νέες θεραπευτικές επιλογές τόσο της λευχαιμίας όσο και των υπόλοιπων μορφών καρκίνου (128).

Η μεγάλη εξέλιξη στη μοριακή διάγνωση της λευχαιμίας μέσω βελτιωμένων διαγνωστικών τεχνικών οδηγεί τόσο στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου όσο και στην καλύτερη αντιμετώπισή της με πιο στοχευμένες θεραπείες. Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, που μέχρι τώρα θεωρούνταν η μόνη οριστική επιλογή ίασης των παιδιών με υποτροπή ή χημειοανθεκτική λευχαιμία έχει περιοριστεί σημαντικά, εξαιτίας της εντατικοποιημένης χημειοθεραπείας και θα μειωθεί ακόμα περισσότερο με την ένταξη των νέων στοχευμένων θεραπευτικών επιλογών.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νεότερες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης συγκεκριμένων γονιδιακών διαταραχών έχει αποτελέσει σταθμό στη διάγνωση, την πρόγνωση και την πιο στοχευμένη θεραπεία στη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας. Υπάρχουν, λοιπόν, συγκεκριμένες γονιδιακές και χρωμοσωμικές διαταραχές που κατατάσσουν τους ασθενείς σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, καθώς έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται άμεσα με την πρόγνωση της νόσου.

Ο στόχος είναι ασθενείς που κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου να λάβουν την ελάχιστη δυνατή θεραπεία αποφεύγοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιας πιο επιθετικής θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου να λάβουν μια πιο εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία και πιο στοχευμένη, εάν υπάρχει, όπως στην περίπτωση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης για παράδειγμα στους ασθενείς με Ph⁺ ΟΛΛ και έτσι να επωφεληθούν στο μέγιστο από τη θεραπεία και να βελτιωθεί η πρόγνωσή τους.

Με τις ακόμα νεότερες τεχνικές ανίχνευσης γονιδιακών διαταραχών, όπως είναι οι αλληλουχίσεις νεότερης γενιάς, ο στόχος είναι η ακόμα καλύτερη κατάταξη των ασθενών, με σκοπό να οδηγηθούμε στα επόμενα χρόνια σε ακόμα πιο στοχευμένη θεραπεία και αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου.

Η ένταξη ολοένα και περισσότερων θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, όπως είναι για παράδειγμα τα μονοκλωνικά αντισώματα και η CAR-T cells θεραπεία, ανοίγει νέους ορίζοντες, δίνοντας ελπίδα για ακόμη υψηλότερα ποσοστά ίασης στην πληθυσμιακή αυτή ομάδα.

7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Οι νέες γονιδιωματικές αναλύσεις και οι αλληλουχίσεις νέας γενιάς έχουν βελτιώσει πολύ την ταξινόμηση της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, με την αναγνώριση ολοένα και περισσότερων μεταλλάξεων και τη συσχέτισή τους με την πρόγνωση και τελικά τη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, αλλά και τη βοήθεια των αλληλουχίσεων αυτών στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου.

Στην ΟΛΛ, για παράδειγμα, υπάρχουν αρκετές μεταλλάξεις που οδηγούν σε διαφορετικά μοτίβα γονιδιακής έκφρασης που όμως συγκλίνουν σε συγκεκριμένα μονοπάτια. Υψίστης σημασίας είναι η αναγνώριση αυτών των μονοπατιών και η προσπάθεια εντοπισμού νέων θεραπευτικών επιλογών για κάθε γονιδιακή μετάλλαξη. Έτσι θα οδηγηθούμε στην εποχή της εξατομίκευσης της θεραπείας και κάθε ασθενής θα θεραπεύεται με βάση το γενετικό υπόβαθρο της νόσου. Σε μια πολύ πιο στοχευμένη θεραπεία, που μπορεί να είναι ανοσοθεραπεία, συμβατική χημειοθεραπεία μειωμένης έντασης ή και αγωγή στοχευμένη χωρίς χημειοθεραπεία, που θα βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών, χωρίς τις ανεπιθυμητές ενέργειες της χημειοθεραπείας (119).

Οδηγούμαστε, λοιπόν, σταδιακά, στην εποχή της Ιατρικής της Ακριβείας, μιας νέας προσέγγισης της ιατρικής που προσαρμόζει την περίθαλψη στις ιδιαίτερες ανάγκες κάθε ξεχωριστού ασθενούς με βάση το γενετικό του προφίλ και τα κλινικά του ευρήματα. Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της Ιατρικής Ακριβείας αφορά στην ανεύρεση θεραπευτικών λύσεων που στοχεύουν ειδικούς παθολογικούς μηχανισμούς. Η στοχευμένη θεραπεία καθοδηγείται από μοριακές διαγνωστικές προσεγγίσεις που επιτρέπουν την αναγνώριση των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103.
2. Smith MA, Reaman GH. *Remaining challenges in childhood cancer and newer targeted therapeutics*. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):301–12.
3. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. *Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality*. *Cancer*. 2014 Aug 15;120(16):2497–506.
4. Piller GJ. *Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950*. *Br J Haematol*. 2001;112(2):282–92.
5. DeVita VT, Chu E. *A History of Cancer Chemotherapy*. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8643–53.
6. Belson M, Kingsley B, Holmes A. *Risk factors for acute leukemia in children: a review*. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):138–45.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
8. Elgarten CW, Aplenc R. *Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy*. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Feb;32(1):57–66.
9. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. *Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults*. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Sep;65(9):e27089.
10. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. *Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach*. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):392–9.
11. Hijiya N, Millot F, Suttorp M. *Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions*. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):107–19.
12. Singh R, Shirali R, Chatterjee S, Adhana A, Arora RS. *Epidemiology of cancers among adolescents and young adults from a tertiary cancer center in Delhi*. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2016;37(2):90–4.
13. Jabbour E, Kantarjian H. *Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring*. *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):442–59.
14. Mahoney MC, Moysich KB, McCarthy PL, McDonald RC, Stepanenko VF, Day RW, et al. *The Chernobyl childhood leukemia study: background & lessons learned*. *Environ Health*. 2004 Nov 8;3:12.
15. Rw M. *Persons with exceptionally high risk of leukemia*. *Cancer Res*. 1967 Dec

- 1;27(12):2420–3.
16. Moloney WC. *Leukemia in Survivors of Atomic Bombing*. *N Engl J Med*. 1955 Jul 21;253(3):88–90.
 17. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. *A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia*. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):692–8.
 18. Kc J. *Pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia* [Internet]. Vol. 12, *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. *Epidemiology*; 2001 [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416787/>
 19. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, et al. *Leukemia risk associated with low-level benzene exposure*. *Epidemiol Camb Mass*. 2003 Sep;14(5):569–77.
 20. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, et al. *Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia*. *Occup Environ Med*. 2006 Feb;63(2):131–4.
 21. Shu X-O, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. *Parental Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Infant Leukemia: a Childrens Cancer Group Study*. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1996 Jan 3;88(1):24–31.
 22. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, et al. *Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group)*. *Cancer*. 1989 May 15;63(10):1904–11.
 23. Huang Y-HJ, Zhang Z-F, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. *An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update*. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015 Jan;24(1):15–31.
 24. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. *Breast-Feeding and Risk of Childhood Acute Leukemia*. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 20;91(20):1765–72.
 25. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, et al. *Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia*. *Nat Genet*. 2009 Nov;41(11):1243–6.
 26. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *Lancet Lond Engl*. 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.
 27. *What Is Childhood Leukemia?* [Internet]. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>

28. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451–8.
30. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3835–49.
31. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
32. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Mar 20;35(9):975–83.
33. Zhang J, Mullighan CG, Harvey RC, Wu G, Chen X, Edmonson M, et al. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):3080–7.
34. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009 Sep;41(9):1006–10.
35. Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, Yang W, Cheng C, Pei D, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1494–8.
36. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009 Sep;41(9):1001–5.
37. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1226–31.
38. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):180–5.
39. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents - Pediatric Monograph - SEER Publications 1975-1995 [Internet]. SEER. [cited 2020 Dec 22]. Available from:

<https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/index.html>

40. Lim JY-S, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014 Apr 1;120(7):955–62.
41. Larson RA, Anastasi J. Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian HM, editors. *Acute Leukemias [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [cited 2020 Dec 26]. p. 109–18. (Hematologic Malignancies). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-72304-2_7
42. Campbell DM. ALL IC-BFM 2009 – TRIAL STEERING COMMITTEE. 2009;178.
43. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2016 Feb;58(2):71–80.
44. Nunes A de L, Paes C de A, Murao M, Viana MB, De Oliveira BM. Cytogenetic abnormalities, WHO classification, and evolution of children and adolescents with acute myeloid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Sep;41(3):236–43.
45. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012 Oct 18;120(16):3187–205.
46. Tarlock K, Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):75–93.
47. Kaspers GJL, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica*. 2007 Nov;92(11):1519–32.
48. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2009 Nov;83(5):391–405.
49. Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Jul 11;122(2):170–8.
50. Mason EF, Hasserjian RP, Aggarwal N, Seegmiller AC, Pozdnyakova O. Blast phenotype and comutations in acute myeloid leukemia with mutated NPM1 influence disease biology and outcome. *Blood Adv*. 2019 Nov 4;3(21):3322–32.
51. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2020 Feb;42(1):3–15.
52. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute

- myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3021–32.*
53. *Creutzig U, Dworzak M, von Neuhoff N, Rasche M, Reinhardt D. [Acute Promyelocytic Leukemia: New treatment strategies with ATRA and ATO - AML-BFM-Recommendations]. Klin Padiatr. 2018 Oct;230(6):299–304.*
 54. *Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015 Jun;29(6):1336–43.*
 55. *Millot F, Suttorp M, Guilhot J, Sedlacek P, De Bont ES, Li CK, et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): Objectives and Preliminary Results. Blood. 2012 Nov 16;120(21):3741–3741.*
 56. *Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Müller MC, Hanfstein B, et al. Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. Ann Hematol. 2014 Jan;93(1):71–80.*
 57. *Mitra D, Trask PC, Iyer S, Candrilli SD, Kaye JA. Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. Int J Hematol. 2012 Mar;95(3):263–73.*
 58. *Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct 1;18(10):1385–415.*
 59. *Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. Pediatr Blood Cancer. 2019 Sep;66(9):e27827.*
 60. *Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. Blood. 2019 May 30;133(22):2374–84.*
 61. *Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016 May;30(5):1044–54.*
 62. *Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2333–40.*

63. Millot F, Claviez A, Leverger G, Corbaciglu S, Groll AH, Suttorp M. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):355–7.
64. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Mar;45(3):242–52.
65. Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, Callaghan M, Noris P, Savoia A, et al. Germline mutations in *ETV6* are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2015 May;47(5):535–8.
66. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, Nishii R, Qian M, Devidas M, et al. Germline genetic variation in *ETV6* and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1659–66.
67. Churchman ML, Qian M, te Kronnie G, Zhang R, Yang W, Zhang H, et al. Germline Genetic *IKZF1* Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2018 May 14;33(5):937-948.e8.
68. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in *IKAROS*. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1032–43.
69. Mullighan C, Miller C, Radtke I, Phillips L, Dalton J, Ma J, et al. *BCR-ABL1* lymphoblastic leukemia is characterized by the deletion of *Ikaros*. *Nature*. 2008 Jun 1;453:110–4.
70. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LAA, Miller CB, et al. Deletion of *IKZF1* and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):470–80.
71. Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, Xu B, Chang Y, Churchman ML, et al. Deregulation of *DUX4* and *ERG* in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2016 Dec;48(12):1481–9.
72. Brown AL, Arts P, Carmichael CL, Babic M, Dobbins J, Chong C-E, et al. *RUNX1*-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv*. 2020 Mar 24;4(6):1131–44.
73. Feurstein S, Godley LA. Germline *ETV6* mutations and predisposition to hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2017 Aug;106(2):189–95.
74. Gocho Y, Yang JJ. Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019 Sep 5;134(10):793–7.
75. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic

- leukemia. Nat Genet. 2009 Sep;41(9):1001–5.*
76. Qian M, Xu H, Perez-Andreu V, Roberts KG, Zhang H, Yang W, et al. Novel susceptibility variants at the ERG locus for childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics. *Blood. 2019 Feb 14;133(7):724–9.*
 77. Qian M, Zhao X, Devidas M, Yang W, Gocho Y, Smith C, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Natl Cancer Inst. 2019 Dec 1;111(12):1350–7.*
 78. Greaves M. Pre-natal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol. 2003 Sep;7(3):233–45.*
 79. Bueno C, Tejedor JR, Bashford-Rogers R, González-Silva L, Valdés-Mas R, Agraz-Doblás A, et al. Natural history and cell of origin of TCF3-ZNF384 and PTPN11 mutations in monozygotic twins with concordant BCP-ALL. *Blood. 2019 Sep 12;134(11):900–5.*
 80. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, editor. *N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1541–52.*
 81. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):18–24.*
 82. Harvey RC, Mullighan CG, Chen I-M, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood. 2010 Jul 1;115(26):5312–21.*
 83. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA. 2003 Oct 15;290(15):2001–7.*
 84. Van Vlierberghe P, Palomero T, Khiabanian H, Van der Meulen J, Castillo M, Van Roy N, et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet. 2010 Apr;42(4):338–42.*
 85. Van der Meulen J, Sanghvi V, Mavrikis K, Durinck K, Fang F, Matthijssens F, et al. The H3K27me3 demethylase UTX is a gender-specific tumor suppressor in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood. 2015 Jan 1;125(1):13–21.*
 86. Liu Y-F, Wang B-Y, Zhang W-N, Huang J-Y, Li B-S, Zhang M, et al. Genomic Profiling of Adult and Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *EBioMedicine. 2016 Jun 1;8:173–83.*
 87. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood. 2007 Aug 15;110(4):1112–5.*

88. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):429–38.
89. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4755–61.
90. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1005–15.
91. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia*. 2014 May;28(5):1015–21.
92. Kuiper RP, Waanders E, Velden V, Reijmersdal SV, Venkatachalam R, Scheijen B, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK*. 2010 May 1;24:1258–64.
93. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):407–16.
94. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125(5):552–9.
95. Harrison CJ, Haas O, Harbott J, Biondi A, Stanulla M, Trka J, et al. Detection of prognostically relevant genetic abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: recommendations from the Biology and Diagnosis Committee of the International Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Br J Haematol*. 2010 Oct;151(2):132–42.
96. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, Richards SM, Hancock J, Mitchell CD, et al. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3389–96.
97. Bernt KM, Zhu N, Sinha AU, Vempati S, Faber J, Krivtsov AV, et al. MLL-rearranged leukemia is dependent on aberrant H3K79 methylation by DOT1L. *Cancer Cell*. 2011 Jul 12;20(1):66–78.
98. Bernt KM, Armstrong SA. Targeting epigenetic programs in MLL-rearranged leukemias. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:354–60.

99. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):843–50.
100. van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1691–8.
101. Zaliouva M, Stuchly J, Winkowska L, Musilova A, Fiser K, Slamova M, et al. Genomic landscape of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia in a consecutive European cohort. *Haematologica*. 2019 Jul 1;104(7):1396–406.
102. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012 Aug 14;22(2):153–66.
103. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):137–45.
104. Barber KE, Harrison CJ, Broadfield ZJ, Stewart ARM, Wright SL, Martineau M, et al. Molecular cytogenetic characterization of TCF3 (E2A)/19p13.3 rearrangements in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 May;46(5):478–86.
105. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*. 2009 Aug;23(8):1406–9.
106. Conneely SE, Rau RE. The genomics of acute myeloid leukemia in children. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Mar;39(1):189–209.
107. Rowley JD. Chromosomal translocations: revisited yet again. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2183–9.
108. Rowley JD. Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Ann Genet*. 1973 Jun;16(2):109–12.
109. Tarlock K, Alonzo TA, Moraleta PP, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. Acute myeloid leukaemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) is associated with poor outcome in childhood AML regardless of FLT3-ITD status: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(2):254–9.
110. Shimada A. Hematological malignancies and molecular targeting therapy. *Eur J Pharmacol*. 2019 Nov 5;862:172641.
111. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251–9.
112. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid

- leukemia. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2260–70.*
113. Asnafi AA, Deris Zayeri Z, Shahrabi S, Zibara K, Vosughi T. Chronic myeloid leukemia with complex karyotypes: Prognosis and therapeutic approaches. *J Cell Physiol. 2019 May;234(5):5798–806.*
114. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim D-W, Turkina AG, Shen Z-X, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood. 2011 Oct 27;118(17):4567–76.*
115. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell. 2009 Nov 6;16(5):401–12.*
116. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2020 Dec 12];20(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627957/>*
117. Leisch M, Jansko B, Zaborsky N, Greil R, Pleyer L. Next Generation Sequencing in AML—On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation? *Cancers [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2021 Jan 16];11(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406956/>*
118. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. 2018 Jan;60(1):4–12.*
119. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma. 2019 Nov;60(11):2606–21.*
120. Alshibani E, AlShaibani Z, Al-Anazi KA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Novel Therapies. *Stem Cells Clin Pract Tissue Eng [Internet]. 2018 Feb 16 [cited 2021 Feb 4]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/stem-cells-in-clinical-practice-and-tissue-engineering/hematopoietic-stem-cell-transplantation-for-acute-lymphoblastic-leukemia-in-the-era-of-novel-therapi>*
121. Chen J, Glasser CL. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). *Child Basel Switz. 2020 Feb 10;7(2).*
122. Inaba H, Pui C-H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev. 2019 Dec;38(4):595–610.*
123. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood. 2010 Nov 18;116(20):4099–102.*
124. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al.

- Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2013 Apr 18;368(16):1509–18.*
125. *Tran E, Longo DL, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2593–6.*
126. *Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531–44.*
127. *Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2545–54.*
128. *Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. “Off-the-shelf” allogeneic CAR T cells: development and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2020 Mar;19(3):185–99.*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Table 1. WHO classification of acute lymphoblastic leukemia ^a
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified
<i>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities</i>
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2)[<i>BCR-ABL1</i>]
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23)[<i>MLL</i> rearranged]
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22)[<i>ETV6-RUNX1</i>]
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3)[<i>TCF3-PBX1</i>]
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32)[<i>IL3-IGH</i>]
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with intrachromosomal amplification of chromosome 21 (<i>iAMP21</i>) ^b
B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with translocations involving tyrosine kinases or cytokine receptors (' <i>BCR-ABL1</i> -like ALL') ^{b,14}
<i>T-cell lymphoblastic leukemia/lymphomas</i>
Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia ^b
Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; WHO, World Health Organization. ^a On the basis of The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. ²³ ^b Provisional entity.

Εικόνα 1: Ταξινόμηση της ΟΛΛ κατά WHO

1.11.1 EARLY TREATMENT RESPONSE

The early response to therapy is the most important stratification principle in ALL IC-BFM 2009 trial of the I-BFM-SG. The cut-off limits for the definition of bone marrow (BM) status are shown in **Tab. 6** below.

Table 6: Definition of BM Status

BM Status	M1	M2	M3
% Blasts in BM	< 5	≥ 5 – < 25	≥ 25

Εικόνα 2: Ενωρίς ανταπόκριση στη θεραπεία βάσει του ποσοστού βλαστών στο μυελό των οστών, σύμφωνα με το πρωτόκολλο θεραπείας ALL IC-BFM 2009

1.12 Risk Group Assignment

1.12.1 STANDARD-RISK GROUP (SR)

PB day 8: < 1,000 blasts/ μ L

and Age \geq 1 yr – < 6 yr

and Initial WBC < 20,000/ μ L

and if available FC MRD < 0,1% **or** M1/ M2 marrow on day 15

and no M 2/3 marrow on day 33

All criteria must be fulfilled.

1.12.2 HIGH-RISK GROUP (HR)

1. IR and, if available FC MRD >10% **or** M3 marrow on day 15

2. SR if available FC MRD >10%

3. PB on day 8: \geq 1,000 blasts/ μ L

4. M2 or M3 marrow on day 33

5. Translocation t(9;22) [BCR/ABL] or t(4;11) [MLL/AF4]

6. Hipodiploidy \leq 44

At least one criterion must be fulfilled.

1.12.3 INTERMEDIATE-RISK GROUP (IR)

All patients who are not stratified to SR or HR are intermediate risk patients.

Εικόνα 3: Ταξινόμηση σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου των παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ, σύμφωνα με το πρωτόκολλο θεραπείας ALL IC-BFM 2009

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*APL with *PML-RARA*AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1**Provisional entity: AML with BCR-ABL1*AML with mutated *NPM1*AML with biallelic mutations of *CEBPA**Provisional entity: AML with mutated RUNX1*

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Εικόνα 4: Ταξινόμηση της ΟΜΛ κατά WHO (αναθεωρημένη έκδοση 2016)