



Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
Ιατρική Σχολή  
Γ' Παιδιατρική Κλινική  
Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Ανταχόπουλος



Γ' Παιδιατρική Κλινική  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

# Παιδική λευχαιμία

1

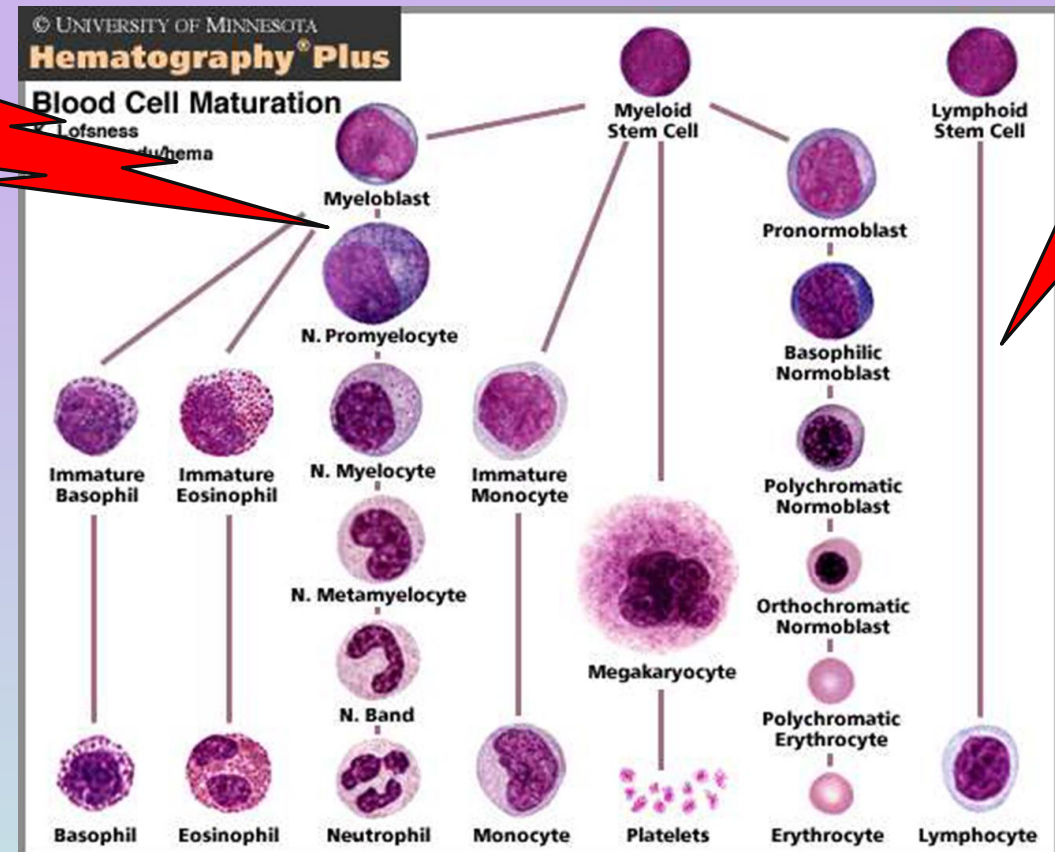
Φοιτήτριες ΣΤ έτους : Τσιούλη Ελένη , Φουντουκίδου Ειρήνη  
Επιβλέπουσα: Δρ. Κούρτη Μαρία

# Τι είναι η λευχαιμία;

2



- Κακόηθες νόσημα του αιμοποιητικού συστήματος
- Αναστολή της διαφοροποίησης σε κάποιο στάδιο του πολυδύναμου αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου και κλωνική εξάπλωση

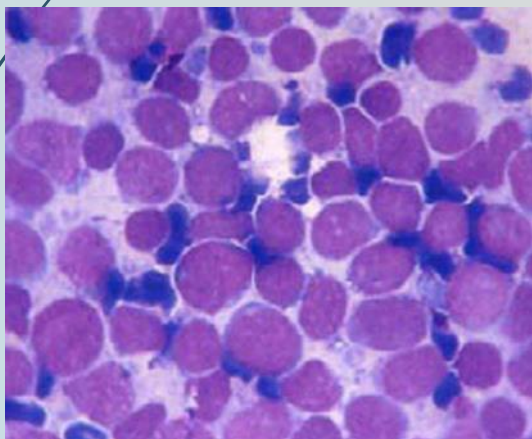


## Ταξινόμηση λευχαιμιών

Οξεία (97%) ή  
χρόνια (3%)

Λεμφοβλαστική (80%)  
ή  
Μη Λεμφοβλαστική/  
(Μυελογενής) (20%)

## Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στα παιδιά



Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στα παιδιά και στους εφήβους

80% των λευχαιμιών

Αποτελεί το 25-30% του παιδικού καρκίνου

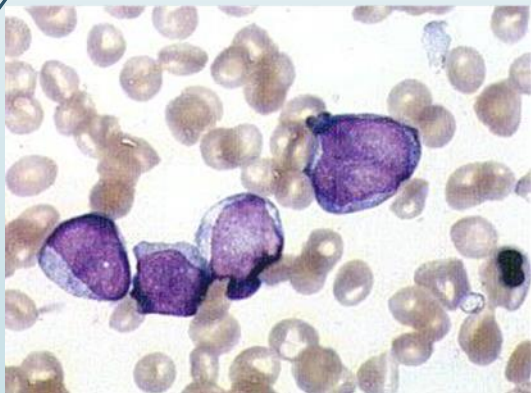
3-4 νέες περιπτώσεις/100.000 παιδικού πληθυσμού, ετησίως

Αγόρια/Κορίτσια : 1,3/1

Μέγιστη επίπτωση: 4 ετών (2-6 ετών)

B ή T κυτταρικής αρχής

## Οξεία μυελογενής λευχαιμία στα παιδιά



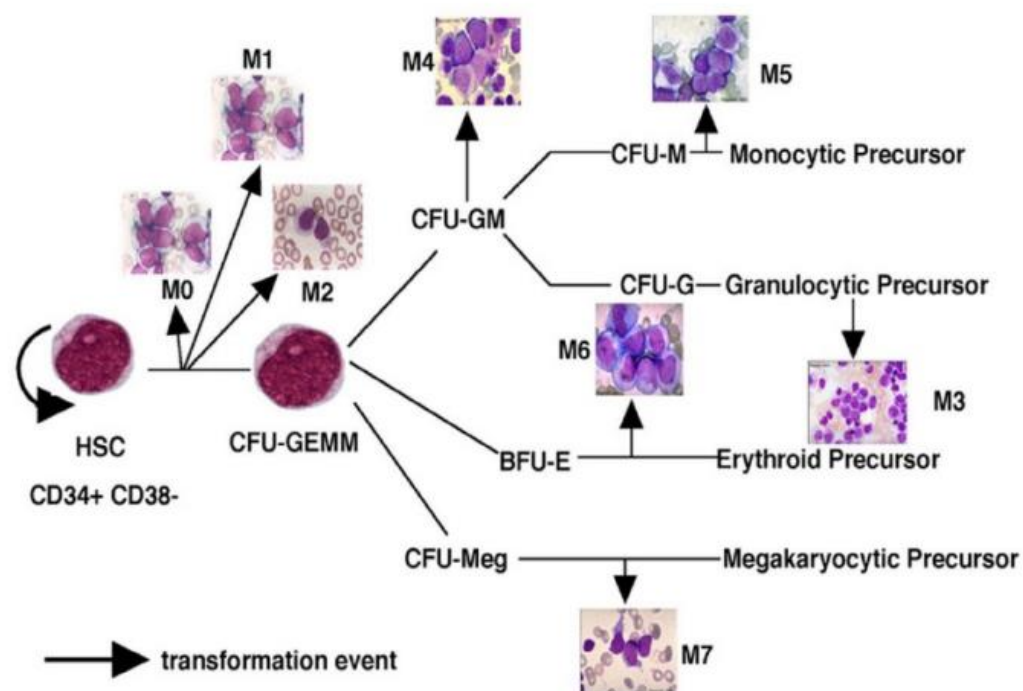
15-20% των λευχαιμιών στα  
παιδιά

7 νέες περιπτώσεις/1.000.000  
πληθυσμού, ετησίως

Αγόρια/Κορίτσια: 1/1

# Οξεία μυελογενής λευχαιμία στα παιδιά

## Ταξινόμηση κατά FAB



M<sub>0</sub>: ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση

M<sub>1</sub>: ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση

M<sub>2</sub>: ΟΜΛ με ωρίμανση

M<sub>3</sub>: Οξεία Προμυελοκυτταρική λευχαιμία

M<sub>4</sub>: Οξεία Μυελομονοκυτταρική λευχαιμία

M<sub>5</sub>: Οξεία Μονοβλαστική (M5a) και Οξεία Μονοκυτταρική (M5b)

M<sub>6</sub>: Οξεία Ερυθρολευχαιμία

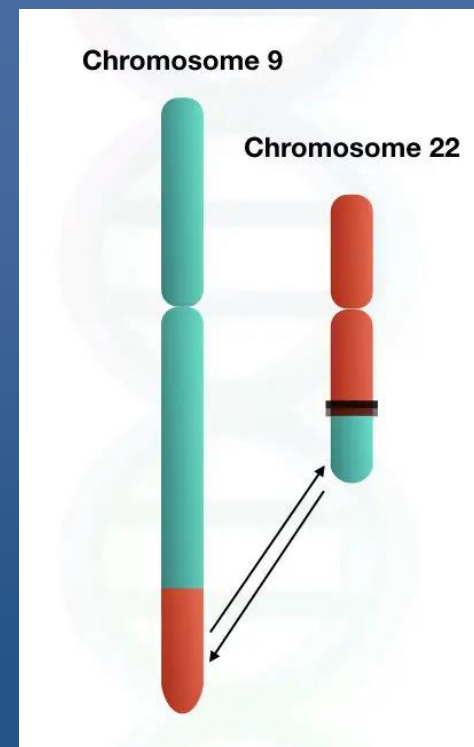
M<sub>7</sub>: Οξεία Μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία



## Χρόνια μυελογενής λευχαιμία στα παιδιά

1-2% λευχαιμίας

Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια  
 $t(9;22)$



## Αιτιοπαθογένεια ΟΛΛ

Γενετικοί παράγοντες

Ανοσολογικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Άλλοι πιθανοί παράγοντες



Γενετικά σύνδρομα  
(Τρισωμία 21, Klinefelter)  
Αναιμία Fanconi  
Σύνδρομο Bloom

Πρωτοπαθή σύνδρομα  
ανοσοανεπάρκειας  
(φυλοσύνδετη  
αγαμμασφαιριναιμία,  
αταξία-τηλεαγγειεκτασία,  
σ.Wiskott Aldrich,  
σ.Chediak-Higashi )  
Δευτεροπαθή σύνδρομα  
ανοσοανεπάρκειας

Κληρονομική  
προδιάθεση (Li-  
Fraumeni)  
Αδέλφια 4 φορές  
μεγαλύτερη από  
γενικό πληθυσμού  
Μονοσωγενείς  
δίδυμοι

## Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ιονίζουσα ακτινοβολία

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα  
(επιποδοφυλλοτοξίνες,  
αλκυλιωτικοί παράγοντες)

Ηλεκτρομαγνητικά πεδία;  
Φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα;  
Κατανάλωση αλκοόλ;  
Γονεϊκό κάπνισμα;

# Λοιμώξεις;



Υπάρχουν ογκογόννοι ιοί, όπως ο EBV, που ενοχοποιείται για την εμφάνιση λεμφώματος Burkitt, και πρόσφατες μελέτες τον συσχετίζουν και με την εμφάνιση λευχαιμίας

Ωστόσο, φαίνεται πως νόσηση από ιογενείς λοιμώξεις σε μικρή ηλικία (μέχρι την ηλικία 18 μηνών) έχει προστατευτικό ρόλο για το παιδί

# Παιδική Λευχαιμία & Λοιμώξεις

12

Τα νεογνά και τα βρέφη έχουν ηπιότερη ανοσιακή απάντηση σε σχέση με παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα ποσοστά παιδικής λευχαιμίας είναι χαμηλότερα σε σχέση με τις πιο πλούσιες χώρες του πλανήτη

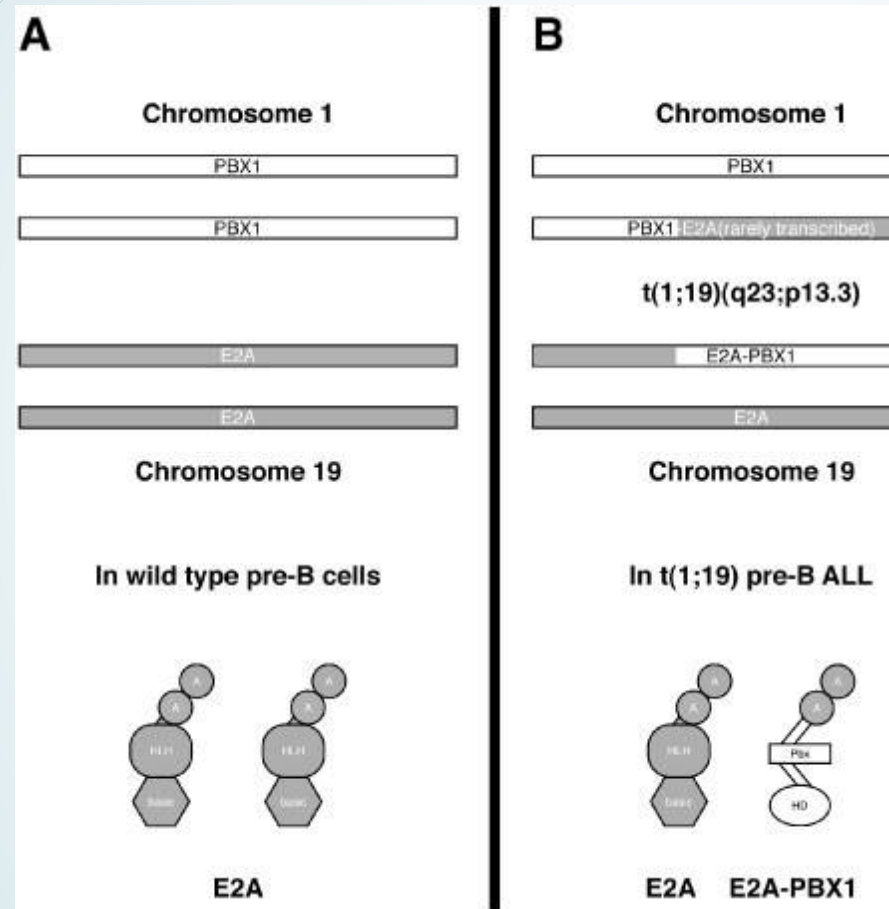
Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα παιδιά εκτίθενται από μικρή ηλικία σε πληθώρα παθογόνων, σε αντίθεση με τις πλουσιότερες χώρες, όπου τα παιδιά μεγαλώνουν σε πιο προστατευμένο περιβάλλον

Ένα παιδί που θα εκτεθεί αργότερα λοιπόν σε κάποιον λοιμογόνο παράγοντα, θα απαντήσει εντονότερα από ανοσολογικής άποψης σε σχέση με το νεογνό και το βρέφος

# Μοριακοί μηχανισμοί λευχαιμίας

Ογκογονίδια

Ογκοκατασταλτικά  
γονίδια



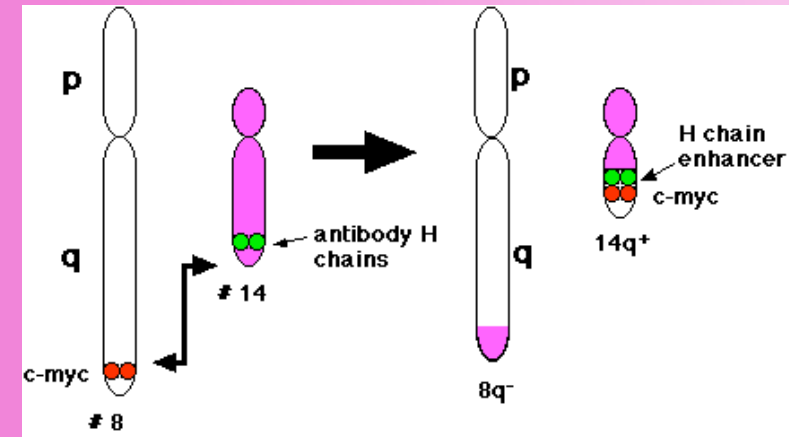
Γονίδια πρωτεϊνών  
με δράση  
μεταγραφικού  
παράγοντα

Χαρακτηριστικό παράδειγμα  
τέτοιας πρωτεΐνης είναι η E2A-  
PBX1, που είναι προϊόν της  
σύντηξης των E2A και PBX1  
γονιδίων. Το γονίδιο αυτό  
σχηματίζεται από την μετάθεση  
t(1;19) και συναντάται στην B-  
ΟΛΛ

# Γονίδιο myc

15

- Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνδέεται με περιοχές του DNA και ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- Υπερβολική έκφραση του myc μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και εξαλλαγή του κυττάρου.
- Το γονίδιο αυτό σχηματίζεται από την μετάθεση t(8;14) και είναι σύνηθες στις B-ΟΛΛ και στα λεμφώματα Burkitt.
- Πρακτικά αυτό που συμβαίνει είναι ότι το γονίδιο myc μεταφέρεται, λόγω της μετάθεσης, κοντά στο γονίδιο μεταγραφής των βαριών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών. Το τελευταίο έχει μεγάλη μεταγραφική δραστηριότητα και οδηγεί σε υπερέκφραση του myc





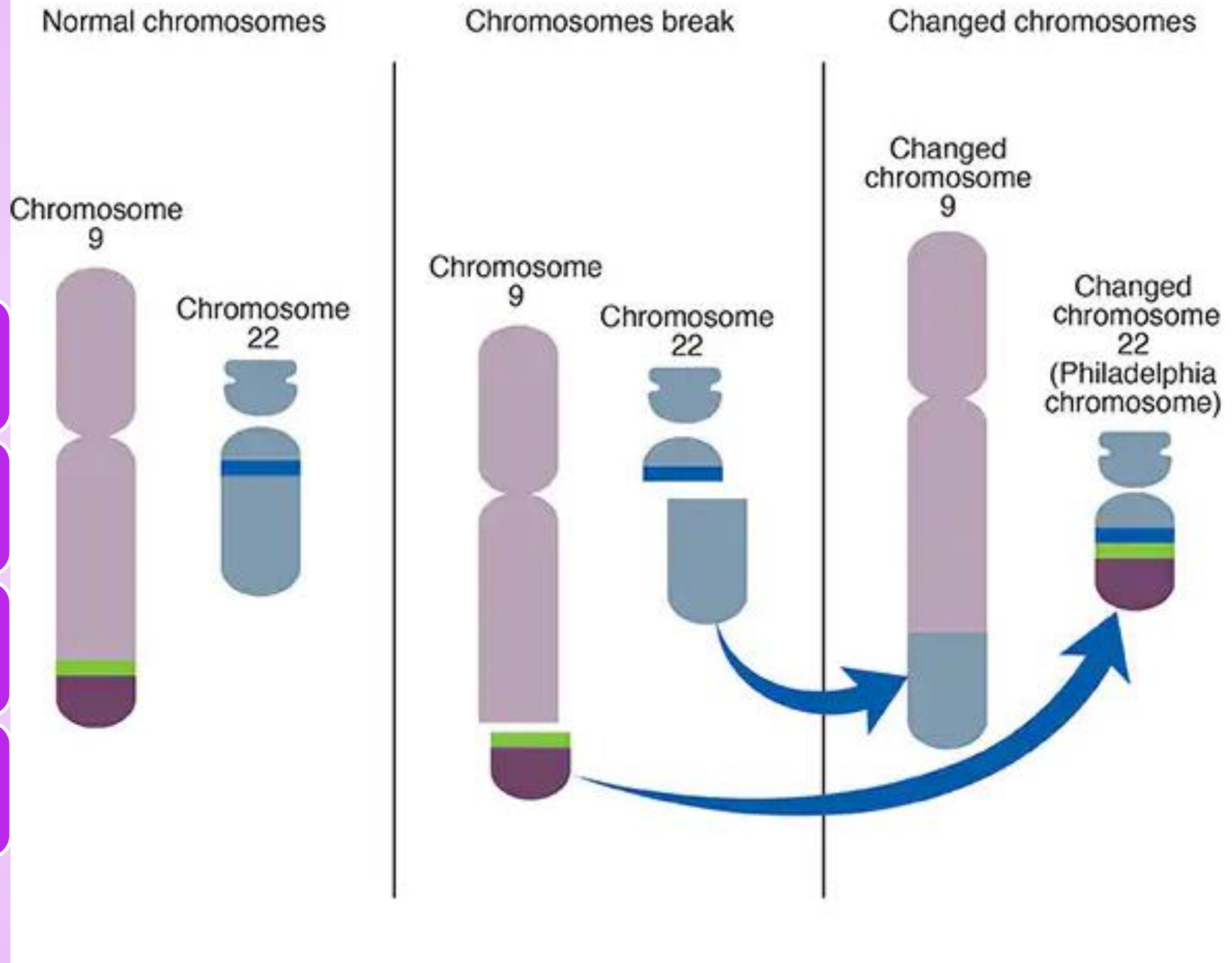
# Πρωτεΐνη με δράση κινάσης

Το πιο γνωστό παράδειγμα τέτοιας περίπτωσης είναι η μετάθεση  $t(9;22)$ , ή αλλιώς χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια

Την συναντάμε στα παιδιά σχεδόν στο 100% της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και σε ποσοστό 3-5% της ΟΛΛ

Το γονίδιο ABL, που κανονικά βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9, μεταφέρεται δίπλα στο γονίδιο BCR του χρωμοσώματος 22.

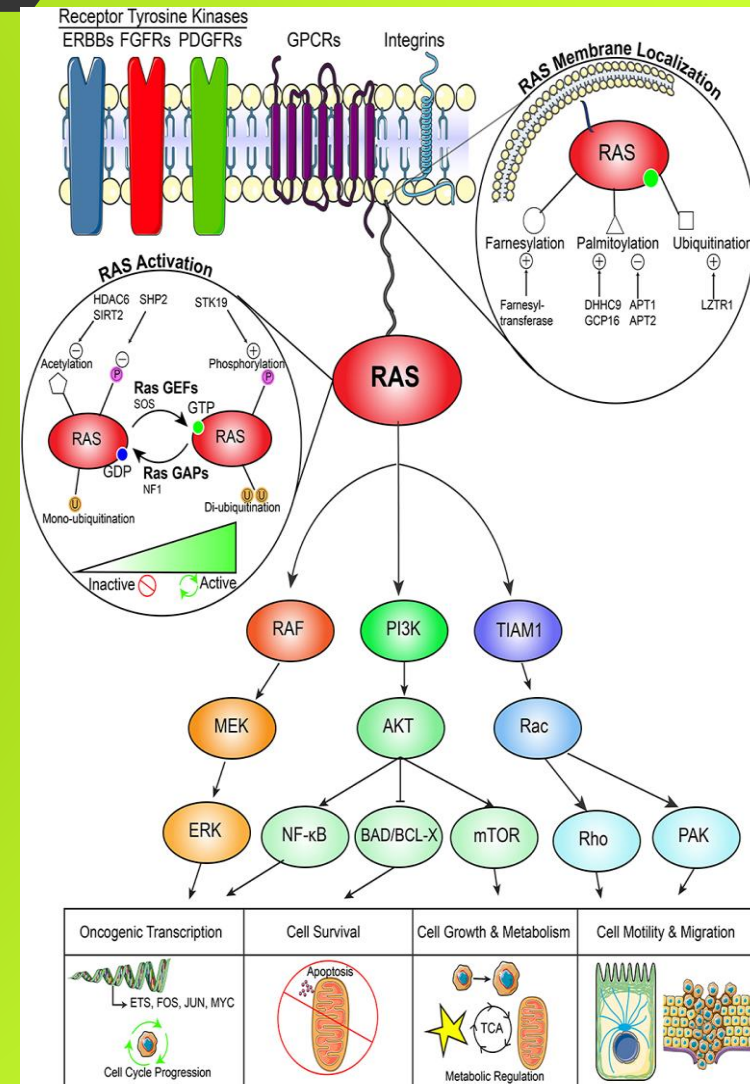
Η πρωτεΐνη BCR-ABL που σχηματίζεται δρα ως κινάση της τυροσίνης με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του λευχαιμικού κλώνου



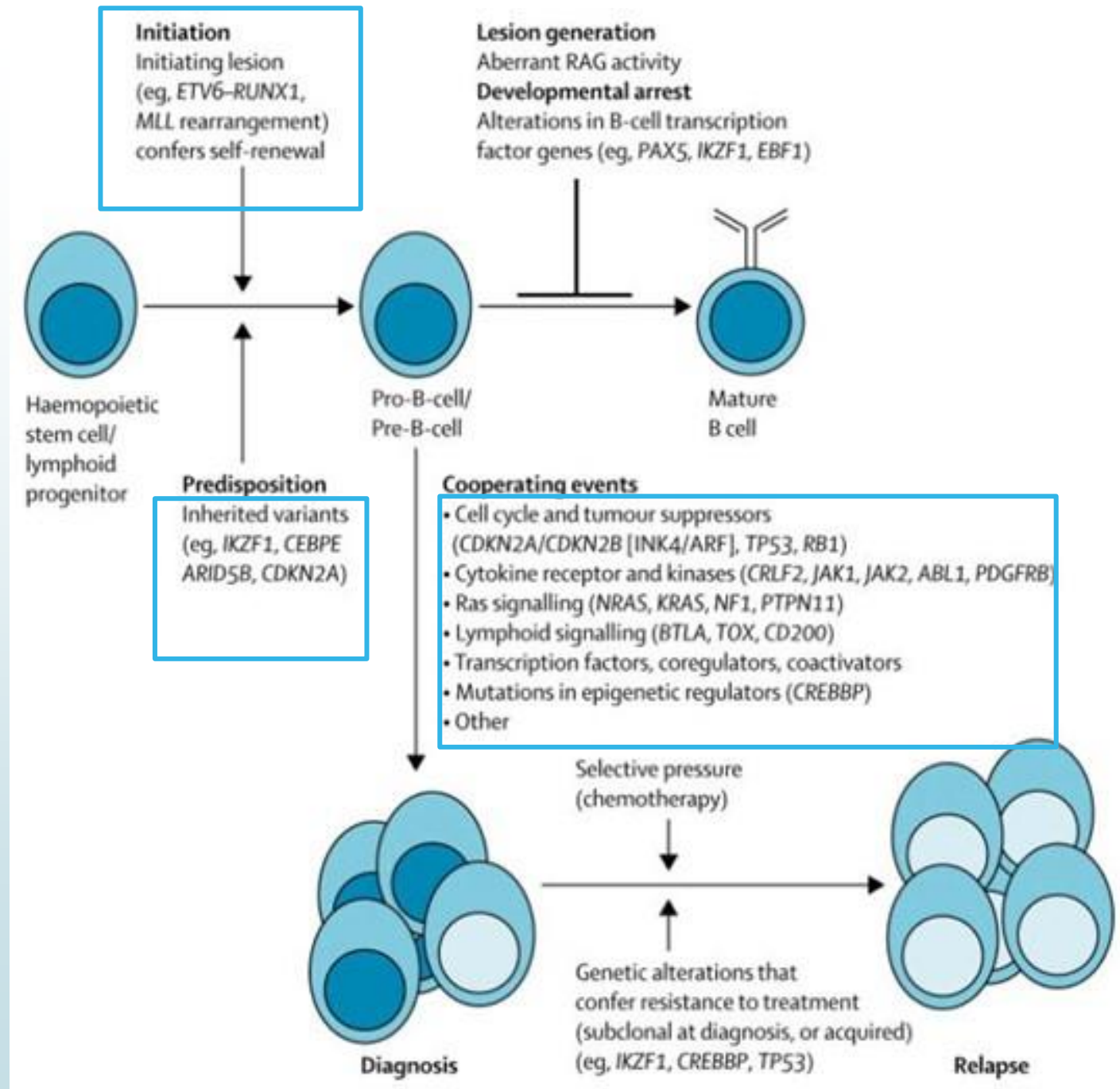
# Ογκοκατασταλτικά γονίδια

17

- Τέτοιο παράδειγμα είναι το γονίδιο NF1 (γονίδιο της νευροϊνωμάτωσης τύπου I), που δρα ως ογκοκατασταλτικό στα πρώιμα κύτταρα της μυελικής σειράς
- Η πρωτεΐνη που παράγει ονομάζεται νευροφιμπρομίνη και μετατρέπει το δραστήριο σύμπλοκο Ras-GTP, στην αδρανή μορφή του (Ras-GDP). Έτσι ελέγχεται και διακόπτεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός όταν χρειάζεται

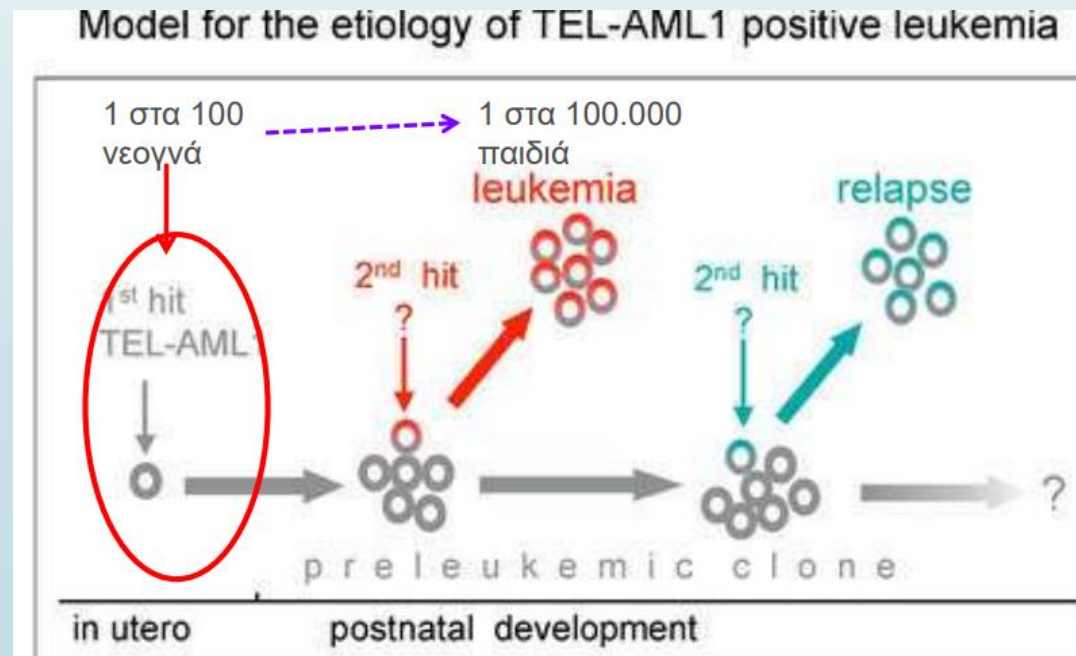


# Λευχαιμογένεση



# Η λευχαιμογένεση είναι πολυσταδιακή διαδικασία

- Το ΠΡΩΤΟ «γενετικό» χτύπημα συμβαίνει ενδομητρίως
- Μια βλάβη δεν αποτελεί ικανή συνθήκη για την λευχαιμική εξαλλαγή
  - Παράδειγμα: η αντιμετάθεση t(12;21)(TELAML1)
  - Στο 25% των περιπτώσεων παιδικής λευχαιμίας ανευρίσκεται η t(12;21)



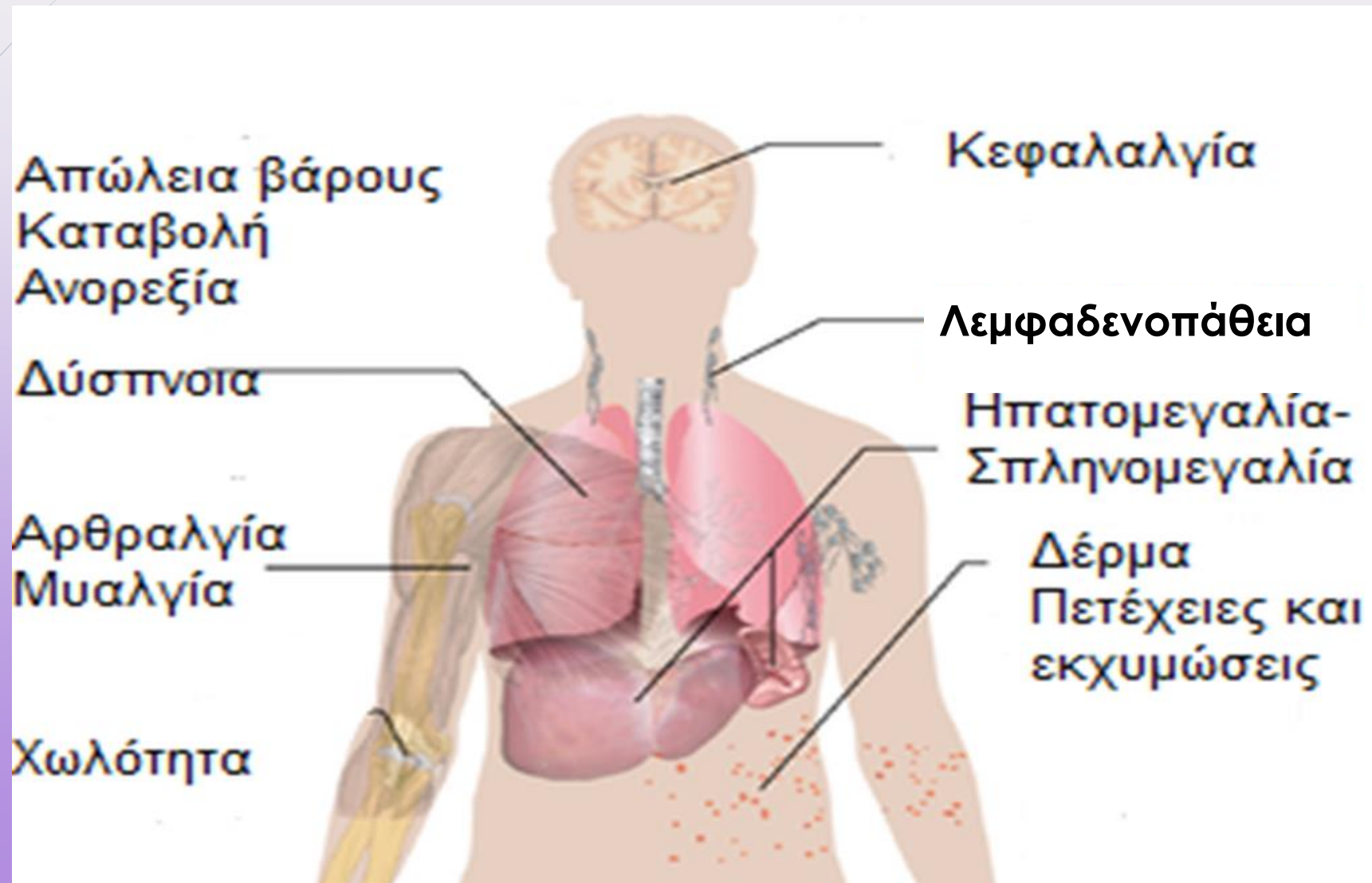
## Κλινικές εκδηλώσεις

Τα συμπτώματα της λευχαιμίας στα παιδιά οφείλονται στη διήθηση του μυελού ή άλλων οργάνων από τα λευχαιμικά βλαστικά κύτταρα.

Η έναρξη της νόσου είναι οξεία και χρονολογείται από λίγες εβδομάδες έως λίγες ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.



# Συμπτώματα



# Συμπτώματα από οστά-αρθρώσεις

Συνήθη στα παιδιά μικρής ηλικίας όπου αποτελούν ένα από τα αρχικά συμπτώματα της λευχαιμίας στο 25% των ασθενών.

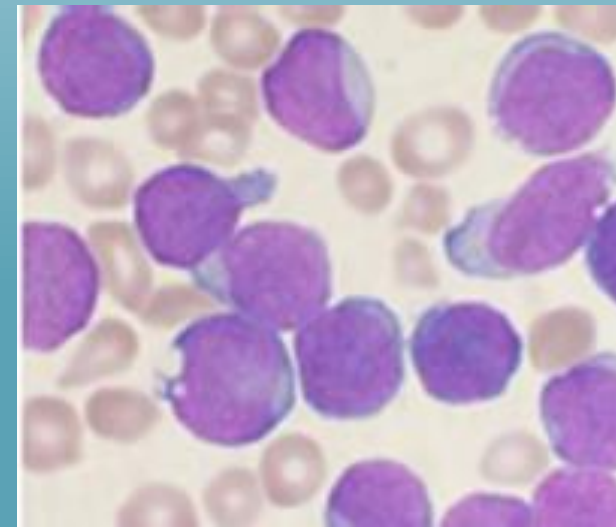
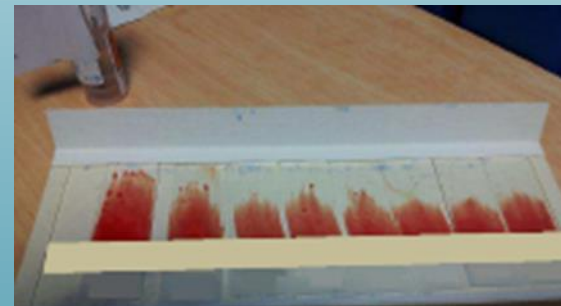
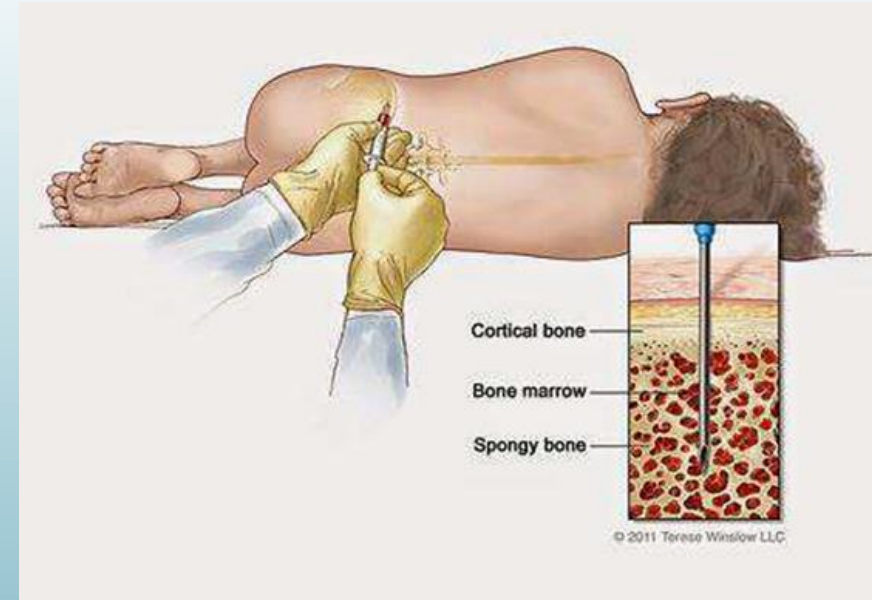
Μπορεί να προηγούνται αρκετό καιρό της διάγνωσης, αποδίδονται αρκετές φορές σε κάκωση, άλγη ανάπτυξης ή υμενίτιδα ισχύου.

Εμφανίζονται συνήθως σε θέσεις που φέρουν το βάρος του σκελετού.

Μπορεί να οφείλονται σε άμεση λευχαιμική διήθηση του περιοστέου, σε οστικό έμφρακτο ή σε ερεθισμό του περιοστέου λόγω διεύρυνσης της μυελικής κοιλότητας.

# Διάγνωση

- Γενική αίματος (λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία)
- Αναρρόφηση μυελού των οστών  
Φυσιολογικός μυελός: βλάστες <5%  
Λευχαιμία: βλάστες  $\geq 20\%$   
ΜυελοΔυσπλαστικό Σύνδρομο : 5-20%
- Οστεομυελική βιοψία
- ENY: Διήθηση ΚΝΣ  $\geq 5$  λευκοκύτταρα/ $\mu\text{L}$





## Για τη διάγνωση των λευχαιμιών χρησιμοποιούνται :

- **Μορφολογία** (μέγεθος βλαστών, ποσότητα κυτταροπλάσματος, υφή της χρωματίνης, παρουσία πυρηνίων)
- **Κυτταροχημικές χρώσεις** (μυελοϋπεροξειδάση, Sudan black: μυελοβλάστες)
- **Ανοσοφαινότυπος με κυτταρομετρία ροής** (μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για την κυτταρική σειρά CD19, cCD3, CD7)
- **Καρυότυπος μυελού των οστών** (αριθμητικές διαταραχές, δομικές διαταραχές)
- **FISH** (Fluorescence in situ Hybridization)
- **Μοριακές τεχνικές** (πχ. PCR, RT-PCR για χιμαιρικά μετάγραφα από αναδιατάξεις- μεταθέσεις, t(9;22) BCR/ABL, t(12;21) TEL/AML1)

# Προγνωστικοί παράγοντες στην ΟΛΛ

Κλασσικοί ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες

- Ηλικία (1-10 ετών)
- Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ( $<50.000/\text{mm}^3$ )
- Φύλο (κορίτσια)
- Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά [υπερδιπλοειδία,  $t(12;21)$ ]

Νεότεροι προγνωστικοί παράγοντες

- Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία
- Ελάχιστη Υπολειπόμενη νόσος  $<1\%$

# Θεραπεία ΟΛΛ

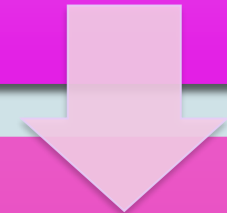
## Υποστηρικτική Θεραπεία

Υπερυδάτωση

Υποουριχαιμικοί παράγοντες για το Σύνδρομο Λύσης Όγκου  
(αλλοπουρινόλη ή ρασμπουρικάση)



Μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων



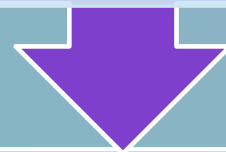
Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή

### Φάση εφόδου

Πρεδνιζόνη [ $60\text{mg}/\text{m}^2$  (D 1-28)]  
Ενδορραχιαία Μεθοτρεξάτη D1,22,33  
45,49)

Βινκριστίνη [ $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  (D8,15,22,29)]  
Δοξορουβικίνη [ $30\text{mg}/\text{m}^2$  (D8,15, 22,29)]  
L-Ασπαραγινάση [ $5000\text{IU}/\text{m}^2$ , (D12,15,18,21,24,27,30,33)]

Κυτταραβίνη ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ , D38-41, 45-48,52-55, 59-62),  
Κυκλοφωσφαμίδη ( $1\text{g}/\text{m}^2$  D36,64)  
Μερκαπτοπουρίνη [ $60\text{mg}/\text{m}^2$ , D36-63]



### Φάση εδραίωσης

Ενδορραχιαία έγχυση  
Μεθοτρεξάτη

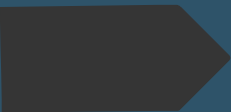
Μεθοτρεξάτη ενδοφλεβίως ( $2\text{g}$  ή  $5\text{g}/\text{m}^2$  D8,22,36,50)  
Μερκαπτοπουρίνη ( $25\text{mg}/\text{m}/\text{d}$  D1-56) από το στόμα



### Φάση επανεφόδου

Δεξαμεθαζόνη ( $10\text{mg}/\text{m}^2$  D1-21)  
Βινκριστίνη ( $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , Dd8,15,22,29)  
Δοξορουβικίνη ( $30\text{mg}/\text{m}^2$  D8,15,22,29)  
L-Ασπαραγινάση ( $10.000\text{IU}/\text{m}^2$ , D 8,11,15,18)

Θειογουανίνη ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ , D36-49)  
Κυτταραβίνη ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ , D38-41,45-48)  
Κυκλοφωσφαμίδη ( $1\text{g}/\text{m}^2$ , D36)



## Χημειοθεραπεία συντήρησης ΟΛΛ

Η χημειοθεραπεία συντήρησης ξεκινά με την ολοκλήρωση της φάσης επανεφόδου.

Περιλαμβάνει την από του στόματος λήψη 6-μερκαπτοπουρίνης ημερησίως ( $20\text{mg}/\text{m}^2$ ) και μεθοτρεξάτης εβδομαδιαίως ( $50\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Συνεχίζεται για την ολοκλήρωση 2 χρόνων από τη διάγνωση.

## Θεραπεία ΟΜΛ

Η χημειοθεραπεία είναι πιο εντατική και μικρότερης διάρκειας σε σχέση με ΟΛΛ.

Περιλαμβάνει κυρίως τη χορήγηση κυτοσίνης – αραβινοσίδης, ανθρακυκλινών και ετοπιοσίδης.

Αποτελείται και αυτή από φάση εφόδου, εδραίωσης(4-12 μήνες) και προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ με ενδορραχιαίες εγχύσεις.



- Πρώτη ύφεση στην ΟΜΛ.
- Σε ανθεκτική ΟΛΛ ή σε υποτροπή αυτής.
- Κλασσικοί δότες (συγγενής πλήρως συμβατός, μη συγγενής συμβατός δότης).
- Εναλλακτικές πηγές μοσχεύματος (απλοταυτόσημοι δότες, ομφάλιο αίμα).
- Η διεθνής δεξαμενή εθελοντών δοτών, περιλαμβάνει 38 εκατομμύρια δότες και η αντίστοιχη ομφαλοπλακουντιακών μοσχευμάτων 800 χιλιάδες μονάδες.

Αλλογενής  
μεταμόσχευση  
αρχέγονων  
αιμοποιητικών  
κυττάρων

# Προγνωστικοί παράγοντες στην ΟΜΛ

## Ευνοϊκοί

- M4 (inv16)
- M6
- t(15;17)
- Σύνδρομο Down
- t(8;21)

## Δυσμενείς

- WBC > 100.000/mm<sup>3</sup>
- Δεύτερη κακοήθεια
- Μονοσωμία 7 (7q-)
- Πολύ μικρή ηλικία

## Άμεσες επιπλοκές ΧΘ

Μυелоκαταστολή

Ανοσοκαταστολή

Ανορεξία

Ναυτία-έμετοι

Αλωπεκία

Βλεννογονίτιδα

## Απώτερες επιπλοκές ΧΘ

Δευτεροπαθείς  
κακοήθειες

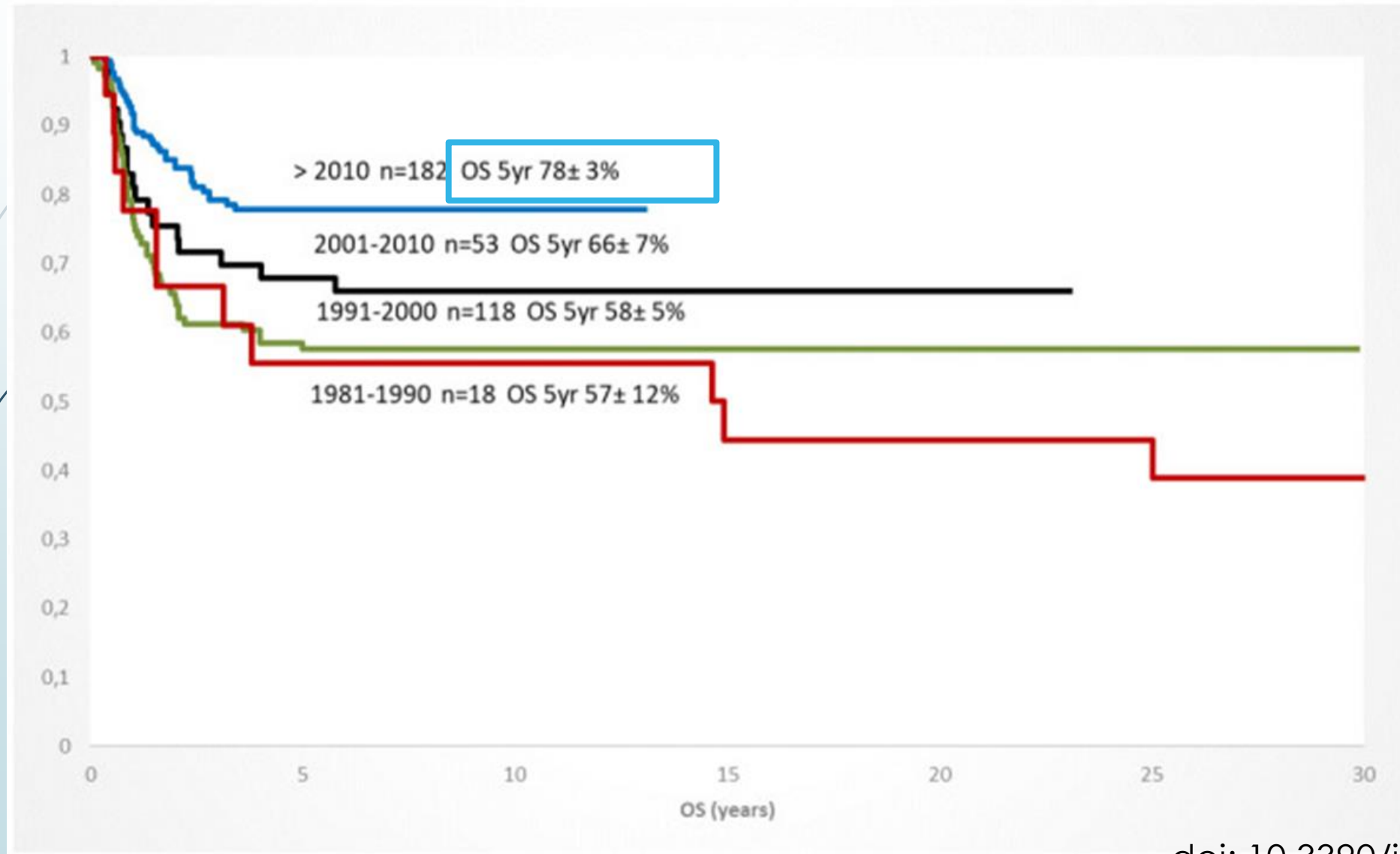
Καρδιοτοξικότητα

Οστεοπενία  
Οστεονέκρωση

Νευρογνωστικές  
διαταραχές

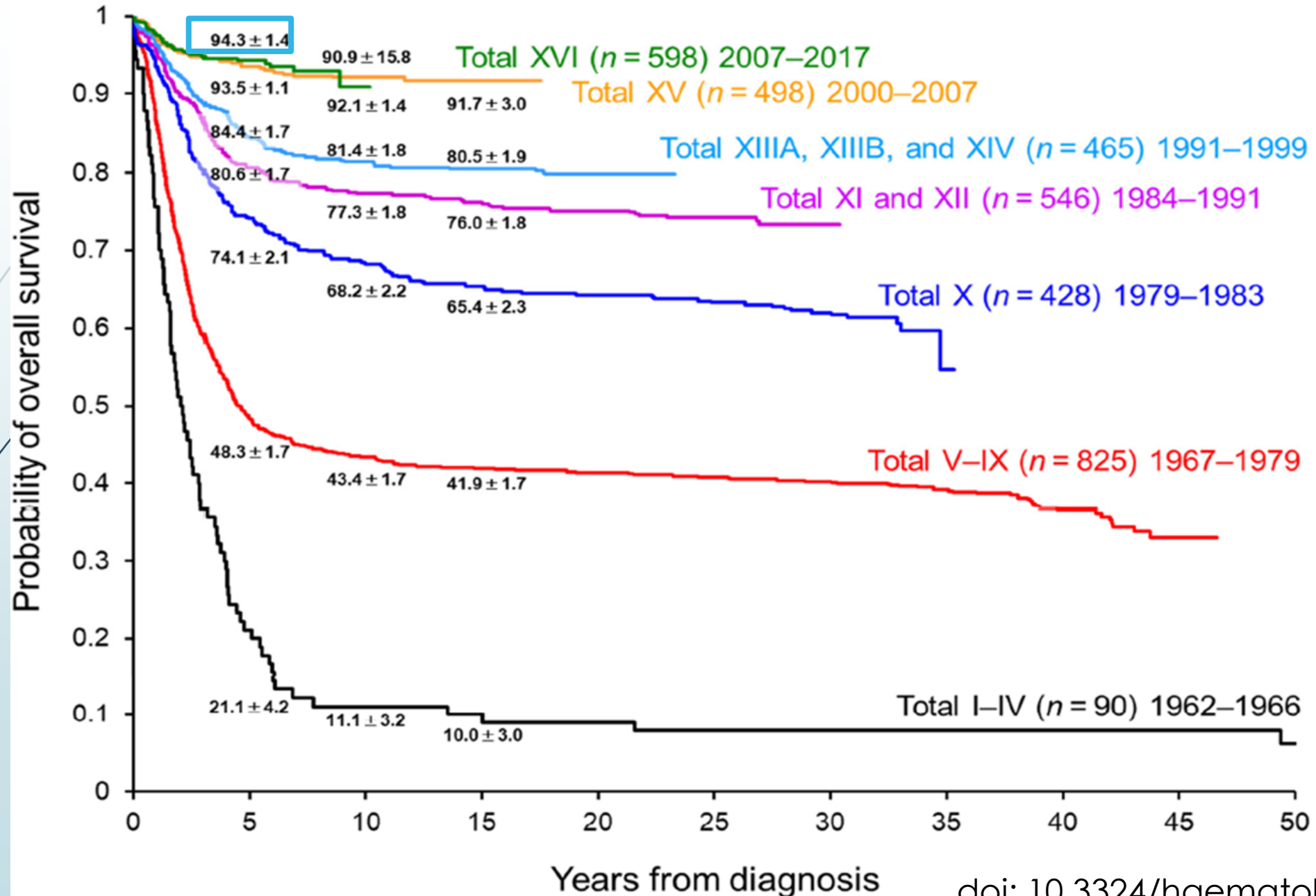
Νεφρικές βλάβες

# Επιβίωση ΟΜΛ στα παιδιά



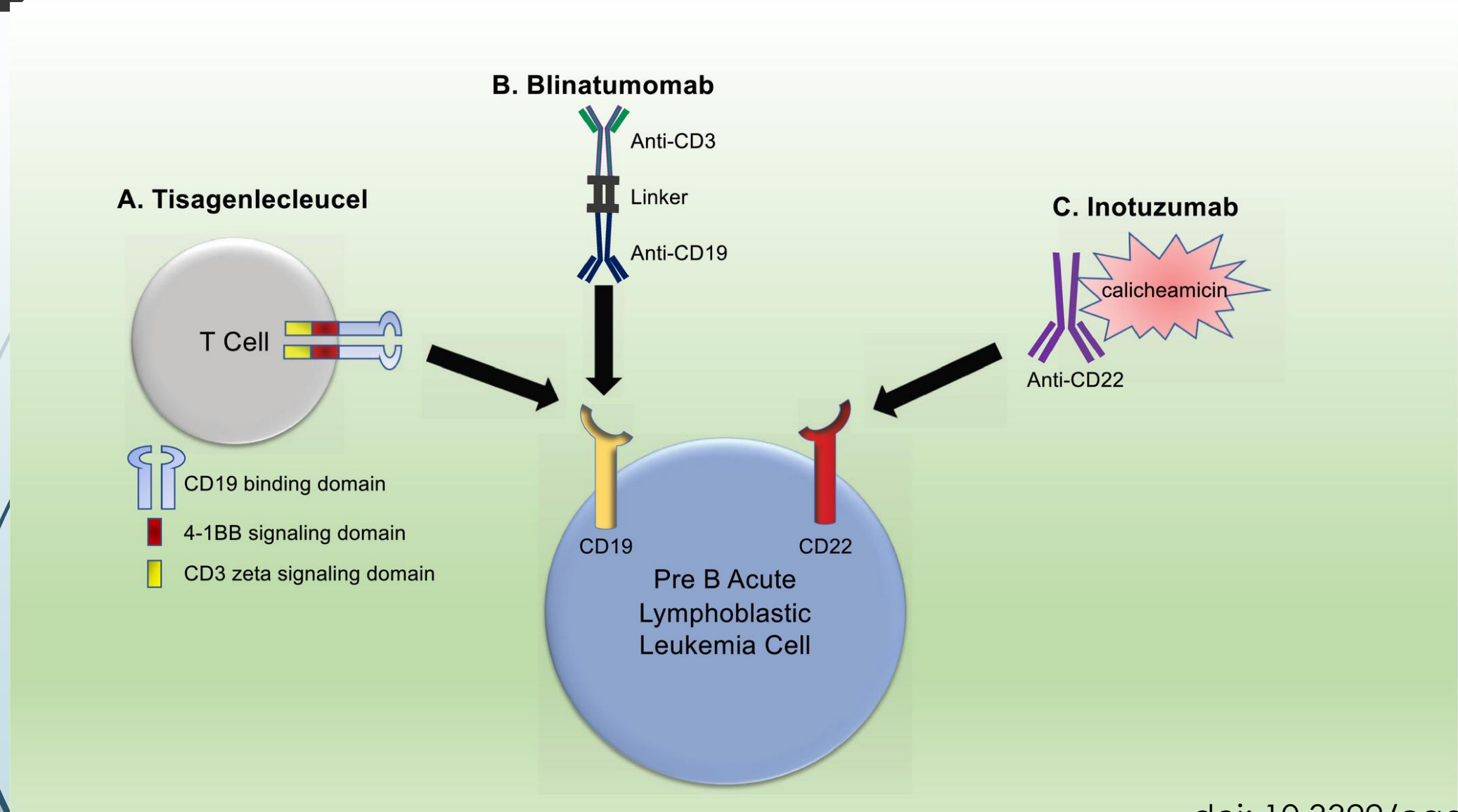
# Επιβίωση ΟΑΛ στα παιδιά

35



# Νεότερες Θεραπείες σε υποτροπή/ανθεκτική λευχαιμία

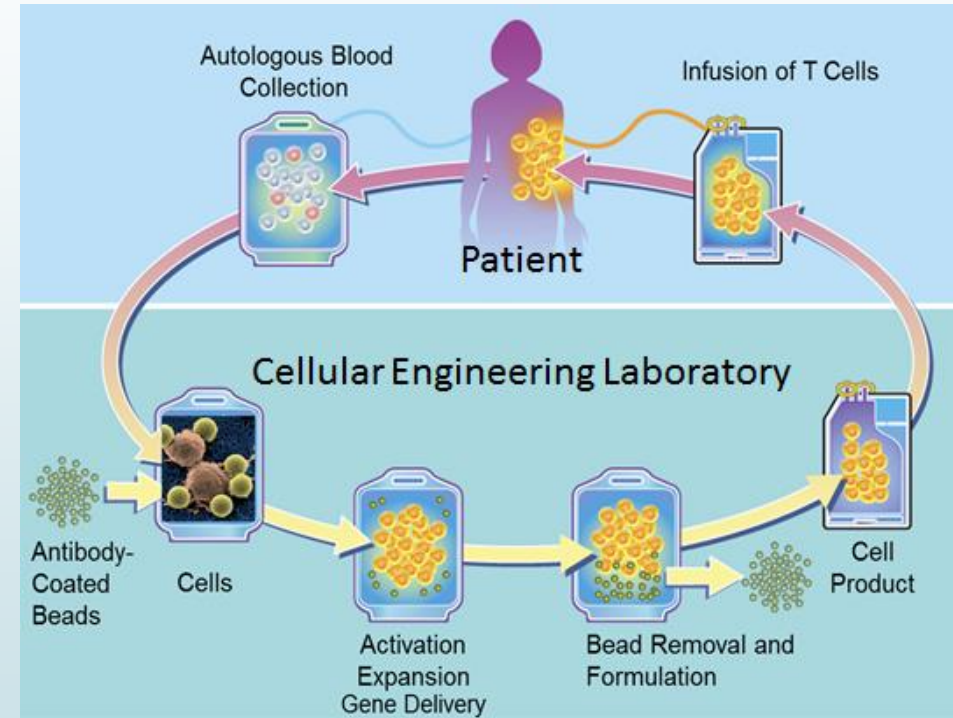
36





# Θεραπεία χιμαιρικού αντιγονικού υποδοχέα T-κυττάρων

37



# Βιβλιογραφία

- Namayandeh, et al. "GLOBAL Leukemia in Children 0-14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods." Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP 21 (2020): 1487 - 1494.
- [https://www.eae.gr/images/magazine/ALMA\\_2016-2\\_noad.pdf](https://www.eae.gr/images/magazine/ALMA_2016-2_noad.pdf)
- Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int. 2018 Jan;60(1):4-12.
- <http://hdl.handle.net/10442/hedi/20375>
- [https://haema-journal.gr/wp-content/uploads/2022/11/Praktika-33o\\_2022.pdf](https://haema-journal.gr/wp-content/uploads/2022/11/Praktika-33o_2022.pdf)
- Campbell M, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. J Clin Oncol. 2023;41:3499-3511. doi: 10.1200/JCO.22.01760.
- Kourti M, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2005 Sep;27(9):499-501.
- Petridou E, et al; Childhood Haematologists-Oncologists Group. Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece). Cancer Causes Control. 2001 Sep;12(7):645-52. doi: 10.1023/a:1011255825887.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
- Reinhardt D, et al. Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. J Clin Med. 2022 Jan 19;11(3):504. doi: 10.3390/jcm11030504.
- Butler E, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):315-332. doi: 10.3322/caac.21665.
- Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2018 Aug;18(8):471-484. doi: 10.1038/s41568-018-0015-6.



# **1st SIOP Europe Student Summer School for Paediatric Oncology**

**8-12 July 2024**

**Vienna, Austria**

<https://siope.eu/2024-summerschool>





Σας ευχαριστούμε πολύ