

## ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Elias Jabbour  
Amber Fullmer  
Stefan Faderl

■ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	3
■ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	3
■ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	3

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ	4
ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	4

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ-ΜΟΡΙΑΚΕΣ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	4

■ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	6
------------	---

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	6
Σχήμα Hyper-CVAD	6
Το ενισχυμένο σχήμα Βερολίνου-Φρανκφούρτης-Μίνστερ (BFM)	8

Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων	8
Θεραπεία διάσωσης	8

■ ΣΥΝΟΨΗ	10
----------	----

### ■ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση λεμφοβλαστών στον μυελό των οστών, στο αίμα και σε άλλα όργανα. Η ΟΛΛ διαγνωνώσκεται με συνολική συχνότητα 1 έως 1,5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού, αλλά εμφανίζει μια δικόρυφη ηλικιακή κατανομή: μια πρώιμη απότομη αύξηση παραπτερείται περίπου στην ηλικία των 4 με 5 ετών, όπου η συχνότητά της μπορεί να ανέρχεται σε 4 έως 5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού, και ακολουθείται από μια δεύτερη σταδιακή αύξηση κοντά στην ηλικία των 50 ετών, όπων η συχνότητά της φτάνει σε 2 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού. Η ΟΛΛ αποτελεί τη συχνότερη οξεία λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, όπου αναλογεί περίπου στο 80% των οξειών λευχαιμιών, ενώ στους ενηλίκους αντιπροσωπεύει μόνο το 20%. Στις περισσότερες καταγεγραμμένες μελέτες, ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών με ΟΛΛ κυμαίνεται μεταξύ των 25 και 35 ετών. Η ΟΛΛ είναι ο πλέον συχνός τύπος παιδικού καρκίνου στις ηλικίες 0 έως 14 ετών, ενώ είναι σχετικά σπάνια κατά την άψιμη παιδική ηλικία, την εφηβεία και την πρώιμη ενηλική ζωή (1-4).

Η αιτιολογία της ΟΛΛ παραμένει άγνωστη. Χρωμοσωματικές ανακατατάξεις που λαμβάνουν χώρα κατά την αιμοποίηση στη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής έχουν προταθεί ως ο κύριος λόγος της παιδικής ΟΛΛ, ενώ τυχόν νεογνικές γενετικές βλάβες έχουν προταθεί ως δευτερογενείς αιτιολογίες. Λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας της ΟΛΛ τόσο σε μονοζυγωτικούς όσο και σε διζυγωτικούς διδύμους μεταξύ των ασθενών, μπορεί να συναχθεί ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την ΟΛΛ (7-9). Επιπλέον, οι ασθενείς με τρισωμία 21, σύνδρομο Klinefelter και κληρονομικές ασθένειες με μεγάλη χρωμοσωματική ευθραυστότητα όπως η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Bloom και η αταξία-τηλαγγεικτασία εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΛΛ (10-14). Υπάρχουν και λοιμώδεις παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΟΛΛ (15, 16). Ο ιός HTLV-1 (T-cell lymphotropis virus type 1) έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας της λευχαιμίας/λεμφώματος των T-κυττάρων των ενηλίκων (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL), ενώ υπάρχει συσχέτιση με τις λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ιό HIV (17, 18). Οι ιοί της γρίπης και της ανεμευλογιάς έχουν επίσης συσχετιστεί με την ΟΛΛ (19).

### ■ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η κλινική εικόνα της ΟΛΛ είναι μη ειδική. Τα τυπικά συμπτώματα, περιλαμβάνουν κόπωση, έλλειψη ενέργειας, εύκολο μωλωπισμό ή εμφανή αιμορραγία, δύσπνοια, ζάλη και λοιμώξεις. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι ο πυρετός, οι νυκτερινές εφιδρώσεις και η απώλεια βάρους. Στα παιδιά, ο πόνος των άκρων και των αρθρώσεων μπορεί να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα. Σε περιπτώσεις που υπάρχει υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, τα συμπτώματα της λευκόστασης είναι σπάνια στην ΟΛΛ, σε αντίθεση με την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Επίσης υπάρχει συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (ανεπάρκεια των κρανιακών νεύρων και διήθηση των μηνίγγων), η οποία είναι σχετικά συνήθη στην ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων (λέμφωμα Burkitt), με συχνότητα 5-8% των ασθενών (20). Οι ασθενείς με ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων είναι πιθανότερο να παρουσιαστούν με κοιλιακές μάζες και βαρύ σύνδρομο αυτόματης λύσης του όγκου. Η λεμφαδενοπάθεια και η ηπατοσπληνομεγαλία παραπτερούνται σε ποσοστό 20% των ασθενών, αλλά είναι συχνότερες στην ΟΛΛ των T-κυττάρων και των ώριμων B-κυττάρων, και σπανίως είναι συμπτωματικές. Ο συνδυασμός της υπερκαλιαιμίας και των λυτικών οστικών βλαβών υποστηρίζει τη διάγνωση της λευχαιμίας/λεμφώματος των T-κυττάρων των ενηλίκων (ATLL). Τυχόν υπασθησία τής κάτω γνάθου (συμμετοχή του γενειακού νεύρου), όπως καταγράφεται στο ιστορικό ή ανιχνεύεται κατά την εξέταση, είναι ενδεικτική για ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων (λέμφωμα Burkitt).

### ■ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΟΛΛ βασίζεται στην αξιολόγηση της μορφολογίας των λευκών αιμοσφαιρίων, στη διερεύνηση του ανοσοφαινότυπου με χρήση της κυτταρομετρίας ροής και στην αναγνώριση διάφορων κυτταρογενετικών-μοριακών διαταραχών (Εικ. 1-1). Το γονιδιακό πρότυπο μπορεί να συνδράμει περαιτέρω στον καθορισμό των υποτύπων της ΟΛΛ, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία, έχουν διαφορετική πρόγνωση και είχαν μόνο μερικώς διακριθεί με τα σύγχρονα διαγνωστικά μέσα.

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Η ερευνητική ομάδα FAB (French-American-British, FAB) διακρίνει τρεις ομάδες της ΟΛΛ (L1 έως L3) με βάση μορφολογικά κριτήρια (μέγεθος κυττάρου, κυτταρόπλασμα, πυρηνίσκος, βασεοφίλια και σχηματισμός κενοτοπίων) (21). Η μορφολογική διάκριση μεταξύ των ομάδων L1 και L2 έχει χάσει την προγνωστική σημασία της. Η μορφολογία της L3 σχετίζεται με την ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων (λέμφωμα Burkitt) και χαρακτηρίζεται από υψηλό ρυθμό αναδιπλασιασμού των κυττάρων, προκαλώντας την εμφάνιση εικόνας «έναστρου ουρανού» σε βιοψίες μυελού των οστών. Οι βλάστες της ΟΛΛ είναι αρνητικές για τη μυελούπεροξειδάση (myeloperoxidase, MPO), παρόλο που μπορεί να παρατηρηθεί μικρού βαθμού θετικότητα (3-5%) σε σπάνιες περιπτώσεις, οι οποίες κατά τα άλλα δεν εκφράζουν μυελοειδείς δείκτες στην κυτταρομετρία ροής (22-24). Η τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT), παρόλο που δεν είναι ειδική για την ΟΛΛ, παραμένει ένας χρήσιμος δείκτης για τη διάκριση της κακοήθους λεμφοκυττάρωσης από αντιδραστικές διεργασίες και τη διάκριση της ομάδας L3 (TdT-αρνητική) από άλλους υποτύπους της ΟΛΛ (25-28).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει εισαγάγει νέες οδηγίες για τη διάγνωση των νεοπλασματικών νόσων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού ή των λεμφωμάτων (29, 30). Εκτός από την παρουσία βλαστών σε ποσοστό  $\geq 20\%$  που θεωρείται επαρκής για τη διάγνωση της ΟΛΛ, η μορφολογική διάκριση μεταξύ των ομάδων L1 και L2, καθώς και η μορφολογία της ομάδας L3 θεωρούνται ότι δεν σχετίζονται πλέον με τη διάγνωση. Τόσο το σύστημα ταξινόμησης κατά FAB όσο και το σύστημα κατά ΠΟΥ εξακολουθούν να βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη μορφολογική εκτίμηση (31).

## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

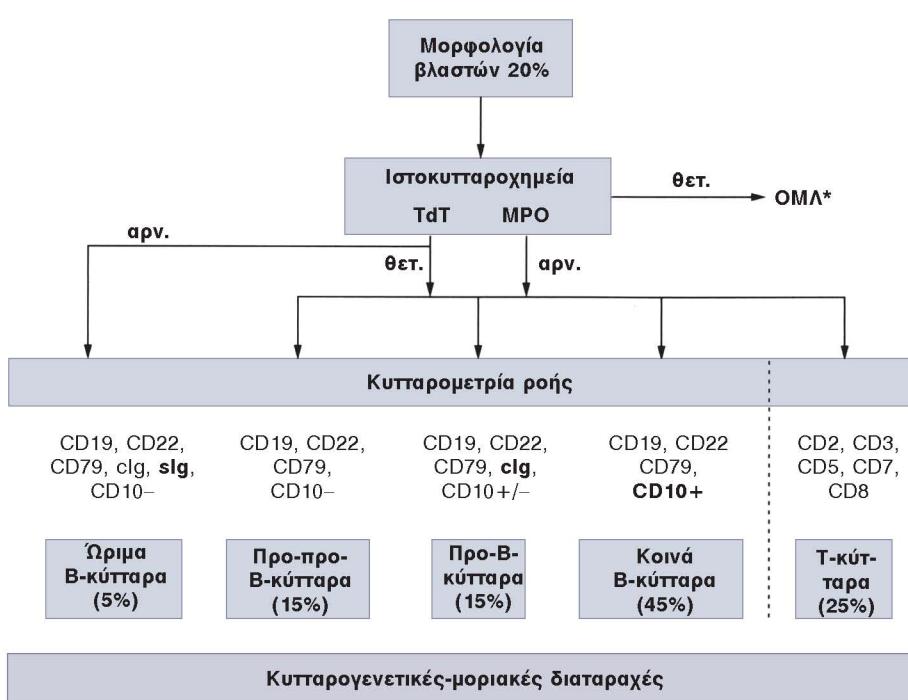
Ο καθορισμός του ανοσοφαινότυπου είναι ουσιώδης στη διάγνωση της ΟΛΛ (32-34). Είναι δυνατόν να διακριθούν τρεις μεγάλες ομάδες: ΟΛΛ των πρόδρομων B-κυττάρων, των ώριμων B-κυττάρων και των T-κυττάρων (Πίνακας 1-1). Οι βλάστες των πρόδρομων B-κυττάρων της ΟΛΛ είναι θετικές για τους δείκτες TdT, HLA-DR, CD19 και CD79a. Διαφορετικά στάδια ωρίμασης έχουν οριστεί ως προ-προ-B ΟΛΛ βλάστες, τυπικές ΟΛΛ βλάστες και προ-B ΟΛΛ βλάστες. Ενώ οι προ-προ-B ΟΛΛ βλάστες είναι θετικές για τους δείκτες CD19, CD79a

ή CD22 και για κανένα άλλο αντιγόνο της διαφοροποίησης των B-κυττάρων, οι τυπικές ΟΛΛ βλάστες (common ALL, cALL, πρώιμες προ-B ΟΛΛ) χαρακτηρίζονται από την έκφραση του δείκτη CD10 (τυπικό αντιγόνο της ΟΛΛ) (common ALL antigen, CALLA) και οι προ-B ΟΛΛ βλάστες από την έκφραση κυτταροπλασματικών ανοσοσφαιρινών σε παρουσία ή απουσία του CD10. Οι βλάστες των ώριμων B-κυττάρων της ΟΛΛ (λέμφωμα Burkitt) είναι θετικές για τις ανοσοσφαιρίνες επιφανείας (sIg, συνήθως IgM), παράγουν μονοκλωνικές κ ή λ ελαφρές αλυσίδες και είναι αρνητικές για τον δείκτη TdT. Παρόμοια με την ΟΛΛ της B σειράς, η T-ΟΛΛ μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε υποτύπους με βάση τα διαφορετικά στάδια της διαφοροποίησης των T-κυττάρων στον θύμο αδένα (35, 36). Το αντιγόνο επιφανείας CD3 (surface CD3, sCD3) είναι ο πιο ειδικός δείκτης της διαφοροποίησης των κυττάρων της T σειράς και είναι τυπικά θετικό στην ΟΛΛ των ώριμων T-κυττάρων. Η ΟΛΛ των ώριμων T-κυττάρων είναι επίσης θετική για τον δείκτη CD4 ή τον δείκτη CD8 αλλά όχι και για τους δύο. Οι βλάστες στην προ-T ΟΛΛ είναι αρνητικές για το αντιγόνο επιφανείας CD3, αλλά μπορεί να εκφράζουν το κυτταροπλασματικό CD3 (37). Η προ-T ΟΛΛ είναι αρνητική τόσο για τον δείκτη CD4 όσο και για τον CD8. Μια διαφορετική και πιθανώς πιο πρακτική ταξινόμηση διαιρεί την T ΟΛΛ σε πρώιμη T ΟΛΛ (αρνητική για sCD3 και θετική για CD1a), σε T ΟΛΛ του θύμου αδένα (αρνητική ή θετική για sCD3 αλλά θετική για CD1a) και ώριμη T ΟΛΛ (θετική για sCD3 και θετική για CD1a). Σε μια πρόσφατη μελέτη, η T ΟΛΛ του θύμου αδένα αποδείχτηκε ότι έχει εξαιρετική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ως μόνη θεραπεία, ενώ η πρώιμη T ΟΛΛ και η ώριμη T ΟΛΛ βελτιώθηκαν με τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Η συνέκφραση δεικτών από πολλές κυτταρικές σειρές είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στο 15% έως 50% της ΟΛΛ των ενηλίκων και στο 5% έως 35% της ΟΛΛ των παιδιών (38-42). Με την εφαρμογή της κυτταρομετρίας ροής, η κυτταρική σειρά μπορεί να προσδιοριστεί σε περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων και οι αληθώς διφαινοτυπικές λευχαιμίες είναι σπάνιες (43, 44). Η συνέκφραση δεικτών από περισσότερες από μία κυτταρικές σειρές δεν φαίνεται να έχουν διαγνωστική σημασία.

## ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ-ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές-μοριακές διαταραχές είναι συνήθεις στην ΟΛΛ των ενηλίκων (Πίνακας 1-2) (45-49). Οι διατα-



**ΕΙΚΟΝΑ 1-1.** Διάγνωση της ΟΛΛ.

\*Θετικότητα για τη χαμηλού επιπέδου MPO (3-5%) μπορεί να παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις οι οποίες, κατά τα άλλα, δεν εκφράζουν τους μυελικούς δείκτες στην κυτταρομετρία ροής.

ΠΙΝΑΚΑΣ  
1-1**ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ  
ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΟΛΛ)**

Β ΣΕΙΡΑ		Τ ΣΕΙΡΑ	
CD19/CD79α/CD22		CD3 (επιφανειακό/κυτταροπλασματικό)	
ΟΛΛ των προ-προ-Β-κυττάρων	—	ΟΛΛ των πρόδρομων	CD1a, CD2, CD5, CD7, CD8, cCD3
Τυπική ΟΛΛ Τ-κυττάρων	CD10 (CALLA)	ΟΛΛ των ώριμων	Επιφανειακό CD3 (και ἄλλοι δεικτες των Τ-κυττάρων)
ΟΛΛ των προ-Β-κυττάρων	Κυτταροπλασματική IgM		
ΟΛΛ των ώριμων Β-κυττάρων	Κυτταροπλασματικές ή επιφανειακές Igκ ή λ		

ραχές αυτές δεν έχουν μόνο προγνωστική σημασία, αλλά επίσης αποκαλύπτουν το μοριακό υπόβαθρο του λευχαιμικού φαινότυπου. Μεταξύ της ΟΛΛ των παιδιών και αυτής των ενηλίκων υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των καρυοτύπων που σχετίζονται με καλή και πτωχή πρόγνωση. Οι διαφορές αυτές μπορούν να ερμηνεύσουν μερικώς τις διαφορές στην έκβαση της νόσου μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων. Προσφάτως έχει χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία των ολιγονουκλεοτίδων και των cDNA μικροσυστοιχιών για την αναγνώριση μη ταυτοποιημένων μοριακών υποτύπων της ΟΛΛ (50–54).

Διάφορα επιγενετικά φαινόμενα έχουν προκύψει ως ένας συγκεκριμένος τρόπος για τον προσδιορισμό του λευχαιμικού φαινότυπου (55). Η υπερμεθυλώση εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα κατά την έναρξη και κατά την υποτροπή της ΟΛΛ (56, 57). Η ανάλυση του αν διάφορα γονίδια είναι μεθυλωμένα ή όχι έχει οδηγήσει στην ανα-

γνώριση υποτύπων της ΟΛΛ με συγκεκριμένο «υπερμεθυλιωτικό» φαινότυπο. Τα γονίδια που εμπλέκονται συχνότερα είναι το p73 και οι εξαρτώμενοι από την κυκλίνη αναστολείς της κινάσης p15 και p57<sup>KIP2</sup>, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ρυθμιστικές οδούς του κυτταρικού κύκλου. Ενώ η μεθυλώση ενός μόνο γονιδίου δεν επηρεάζει την έκβαση της νόσου, η ταυτόχρονη μεθυλώση δύο ή περισσότερων γονιδίων έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη έκβαση (56–59). Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν σημασία για τη θεραπεία, καθώς οι ασθενείς με ορισμένο φαινότυπο μεθυλώσης μπορεί να αφεληθούν από τη θεραπεία με υπομεθυλωτικούς παράγοντες, όπως είναι η 5-αζα-2' δεοξυκυτιδίνη (5-aza-2'deoxycytidine) [ή δεκιταμπίνη (decitabine)]. Η αναγνώριση των γενετικών και των επιγενετικών μεταβολών στην ΟΛΛ των ενηλίκων μπορεί να οδηγήσει στη μελλοντική ανάπτυξη θεραπειών προσαρμοσμένων στο επίπεδο κινδύνου των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ  
1-2**ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ****ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (%)**

Κατηγορία	Κυτταρογενετική	Εμπλεκόμενα γονίδια	Ενήλικοι	Παιδιά
Υπερδιπλοειδής			2–15	10–26
Υποδιπλοειδής			5–10	5–10
Ψευδοδιπλοειδής	t(9;22)(q34;q11) del(9)(q21-22) t(4;11);t(9;11); t(11;19); t(3;11) del(11)(q22-23) t(12;21)(p12;q22) t(1;19) t(17;19) t(1;U)(p32;q11) t(7;9)(q34;q32) t(10;14)(q24;q11) t(5;14)(q35;q32) t(1;14)(p32;q11) del(13)(q14)	BCR-ABL1 p15, p16 MLL ATM TEL-AML1 E2A-PBX1 E2A-HLF TAL1 TAL2 HOX11 HOX11L2 TCR miR15/ miR16 C-MYC	15–25 6–30 5–10 25–30* <1† <5 <5 10–15 <1 5–10 5–10 1 20–25† <5 5 10–12 5–10 <2 5	2–6 20 <5 15* 20–25† <5 <5 5–10 <1 <5 2–3 20–25† <5 2–5 2 <5 <2 <5
+8	;	;	10–12	2
del(7p)	;	;	5–10	<5
del(5q)	;	;	<2	<2
del(6q); t(6;12)	;	;	5	<5

\* Όπως καθορίζεται από την απώλεια της ετεροιχνωτίας.

† Όπως καθορίζεται από την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

† Στην ΟΛΛ Τ-κυττάρων, συνολική επίπτωση&lt;10%.

## ■ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Η θεραπεία της ΟΛΛ αποτελεί μία από τις πιο περίπλοκες θεραπείες των αντικαρκινικών σχημάτων. Ανάλογα με την αγωγή που εφαρμόζεται, χρησιμοποιούνται πολλοί συνδυασμοί σκευασμάτων όσον αφορά στη δόση και στην ένταση, με σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοποίησης, την αποτροπή εμφάνισης ανθεκτικών υποκλώνων, την επαρκή προφύλαξη περιοχών του σώματος που είναι σχετικά απρόσβλητες από τη χημειοθεραπεία [π.χ. κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και όρχεις] και την προσπάθεια αποκλεισμού της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου μέσω θεραπειών σταθεροποίησης και συντήρησης (60) που ακολουθούν την ύφεση της νόσου. Τυπικά, διακρίνονται τρία χαρακτηριστικά στάδια (φάσεις) και τέσσερα συστατικά: έφοδος, εντατική σταθεροποίηση, συντήρηση και προφύλαξη του ΚΝΣ ως το τέταρτο συστατικό της θεραπείας που συνοδεύει την έφοδο και τη σταθεροποίηση.

Ο συνδυασμός βινκριστίνης, κορτικοστεροειδών και ανθρακυκλινών αποτελεί τη «ραχοκοκαλιά» της θεραπείας εφόδου για την ΟΛΛ. Ο συνδυασμός αυτός επιτυχάνει ποσοστό πλήρους ύφεσης (complete remission, CR) της τάξης του 72% έως 92%, με μέση της διάρκειας ύφεσης να είναι της τάξης των 18 μηνών περίπου (61). Η δεξαμεθαζόνη συχνά υποκαθιστά την πρεδνιζόνη, λόγω της καλύτερης *in vitro* αντιλευχαιμικής δραστικότητας και της επίτευξης υψηλότερων επιπέδων φαρμάκου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (62, 63). Αν και η L-ασπαραγινάση αποτελεί έναν σημαντικό φαρμακευτικό παράγοντα για τη θεραπεία της παιδικής ΟΛΛ, ο ρόλος της στην ΟΛΛ των ενηλίκων δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου επιταχύνει την ανάρρωση από τη μυελοκαταστολή και επιτρέπει την έγκαιρη χορήγηση αυξημένης δόσης χημειοθεραπείας (64). Η φάση της σταθεροποίησης αντιπροσωπεύει την επαναλαμβανόμενη εφαρμογή ενός τροποποιημένου πρωτοκόλλου της θεραπείας εφόδου, την εφαρμογή κύκλων σχημάτων σταθεροποίησης ή τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Νέες στρατηγικές προσπαθούν να εστίασουν σε θεραπευτικές προσεγγίσεις των προγραμμάτων σταθεροποίησης οι οποίες βασίζονται στον υποτύπο της νόσου και στο επίπεδο κινδύνου των ασθενών.

Η ημερήσια χορήγηση 6-μερκαπτοπουρίνης, η εβδομαδιαία χορήγηση μεθοτρεζάτης και η μηνιαία επανάληψη εφάπαξ δόσεων βινκριστίνης και πρεδνιζόνης, επί 2 ή 3 έτη, αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Η επέκταση της θεραπείας συντήρησης πέραν των 3 ετών ή η παράλειψη ή η συντόμευση του θεραπευτικού σχήματος δεν φέρουν ευεργετικά αποτελέσματα. Η θεραπεία συντήρησης δεν χορηγείται στην περίπτωση της ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων, καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υψηλή ανταπόκριση σε βραχυχρόνια σχήματα υψηλής έντασης, ενώ οι περιπτώσεις υποτροπής μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας είναι σπάνιες. Η πιο αποτελεσματική θεραπεία συντήρησης για τους ασθενείς με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα της Philadelphia (Ph) παραμένει αμφιλεγόμενη, αλλά πρέπει να περιλαμβάνει αποτελεσματικούς αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL.

Παρόλο που η νόσος του ΚΝΣ είναι σπάνια κατά τη διάγνωση (<10%), τα ποσοστά εμφάνισής της μπορεί να φτάνουν το 50–75% σε ένα έτος, σε απουσία αποτελεσματικής, ειδικής για το ΚΝΣ θεραπείας (65–67). Η συνήθης προφύλαξη του ΚΝΣ μπορεί να περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία, τη συστημική χημειοθεραπεία, την ενδορραχιαία (intrathecal, IT) χημειοθεραπεία ή τον συνδυασμό τους. Η ακτινοθεραπεία του κρανίου σχετίζεται με συχνές δυσμενείς νευρολογικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων των δευτεροπαθών νεοπλασμάτων, των ενδοκρινοπαθειών, της νοητικής δυσλειτουργίας και της νευροτοξικότητας (68–70). Ο συνδυασμός της πρώιμης εντατικής συστημικής και IT χημειοθεραπείας μπορεί να ελαττώσει τις υποτροπές που αφορούν στο ΚΝΣ στους ασθενείς με ΟΛΛ και να επιτρέψει την αποφυγή της ακτινοβόλησης του κρανίου (71). Οι υψηλές δόσεις

κυταραβίνης ( $1\text{--}7.5 \text{ mg/m}^2$ ) και μεθοτρεζάτης ( $5\text{--}8 \text{ g/m}^2$ ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προφύλαξη του ΚΝΣ, καθώς μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (72–75). Ωστόσο, είναι δύσκολη η μακροπρόθεσμη συντήρηση θεραπευτικών επιπέδων των φαρμάκων αυτών μέσω συστημικής μόνον χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η συστημική θεραπεία συνδέεται με ευρέος φάσματος τοξικότητα. Οι υψηλές δόσεις κυταραβίνης συνδέονται με ηπατοτοξικότητα, δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας, βλεννογονίτιδα, διάρροια, κνησμό και πυρετό (76). Οι υψηλές δόσεις μεθοτρεζάτης συνδέονται με νεφρική δισλειτουργία, ηπατίτιδα, πρόσκαιρη ηπατίτιδα, φλεγμονή των βλεννογόνων και, σπανίως, νευροτοξικότητα (77). Η συμπεριληφθη IT χημειοθεραπείας στα σχήματα που στοχεύουν στην προφύλαξη του ΚΝΣ έχει ως στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της συστημικής θεραπείας με παράλληλη αποφυγή των περιορισμών της. Η IT χημειοθεραπεία επιτρέπει την άμεση προσπέλαση προς το ΚΝΣ και δίνει τη δυνατότητα μακροπρόθεσμης διατήρησης θεραπευτικού επιπέδου συγκεντρώσεων στο ENY. Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες IT θεραπείες περιλαμβάνουν μεθοτρεζάτη, κυταραβίνη, κυταραβίνη εγκλεισμένη σε λιποσωμάτια και θειοτέπα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί η IT χημειοθεραπεία, η τυχόν υποτροπή της ασθενείας που όμως περιορίζεται στο ΚΝΣ, φτάνει το 10–16% των υποτροπών – γεγονός που επιβάλλει τη συμπεριληφθη IT χημειοθεραπείας στα σχήματα προφύλαξης του ΚΝΣ. Η χρήση χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με το σχήμα hyper-CVAD μείωσε τις υποτροπές από το ΚΝΣ κατά 4% (65).

### Σχήμα hyper-CVAD

Η ομάδα μας στο MD Anderson Cancer Center (MDACC) έχει προσαρμόσει το σχήμα hyper-CVAD, το οποίο είναι ένα σημαντικό θεραπευτικό σχήμα υψηλής δόσης και έχει επιδείξει σημαντική δραστικότητα στη θεραπεία παιδιών με λέμφωμα Burkitt, για τη θεραπεία της ΟΛΛ των ενηλίκων. Το σχήμα περιλαμβάνει δόσεις υπερκλασματικής κυκλοφασματίδης, βινκριστίνης, δοξοροβικίνης και δεξαμεθαζόνης (hyper-CVAD) το οποίο εναλλάσσεται με υψηλές δόσεις κυταραβίνης και μεθοτρεζάτης σε ένα σύνολο οκτώ κύκλων εφόδου και σταθεροποίησης (Πίνακας 1-3) (65). Το σχήμα βασίζεται: (1) στη συστημική χημειοθεραπεία αυξημένης δόσης για την επίτευξη ύφεσης κατά το στάδιο της εφόδου και τη γρήγορη μετάβαση στο στάδιο της εντατικής σταθεροποίησης· (2) στην παρατεταμένη θεραπεία συντήρησης· (3) στην αποτελεσματική προφύλαξη του ΚΝΣ· και (4) στα συνοδά υποστηρικτικά μέτρα φροντίδας συμπεριλαμβανομένων της χρήσης αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων και προφυλακτικών αντιβιοτικών. Ο αριθμός των εγχύσεων εξαρτάται από την πιθανότητα υποτροπής του ΚΝΣ (δύο IT εγχύσεις ανά κύκλο). Η ομάδα μας έχει δείξει ότι η ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων, τα αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) του ορού και το υψηλό ποσοστό των κυττάρων του μυελού των οστών σε κατάσταση πολλαπλασιασμού ( $>14\%$  των κυττάρων στην S + G2M φάση του κυτταρικού κύκλου) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο βλάβης του ΚΝΣ στους ενηλίκους (78). Ετσι, έχουμε υιοθετήσει την ακόλουθη στρατηγική: Οι ασθενείς εχαμηλού κινδύνου βλάβης του ΚΝΣ υποβάλλονται σε έξι IT εγχύσεις χημειοθεραπευτικών ανά κύκλο, οι ασθενείς απροσδιόριστου κινδύνου υποβάλλονται σε οκτώ εγχύσεις ανά κύκλο και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου υποβάλλονται σε 16 εγχύσεις ανά κύκλο. Η στρατηγική αυτή συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς με ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων (79).

Κατά τα χρόνια της εφαρμογής του, έχουμε συμπεριλάβει περαιτέρω αλλαγές στο σχήμα hyper-CVAD για την εξειδικευμένη διαχείριση της ασθενείας (Πίνακας 1-4). (1) Συμπεριελήφθη η ριτουξιμάπτη για τους ασθενείς που είναι θετικοί στο CD20· (2) τα TKI συνδυάζονται με hyper-CVAD για όλους τους ασθενείς με ΟΛΛ θετική για Ph· και (3) συμπεριελήφθη η νελαραβίνη στη θεραπεία της ΟΛΛ των T-κυττάρων.

- Η έκφραση του δείκτη CD20 ανιχνεύεται στο 35% των ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ και έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση. Η έκφραση είναι υψηλότερη στους υποτύπους της ΟΛΛ:

ΠΙΝΑΚΑΣ  
1-3ΔΟΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΧΗΜΑΤΟΣ  
ΤΟΥ HYPER-CVAD

Στάδιο θεραπείας	Δόση και σχήμα
Έφοδος και εντατική σταθεροποίηση	<p>Σχήμα hyper-CVAD (κύκλοι 1, 3, 5 και 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως (IV) μέσα σε 3 ώρες, κάθε 12 ώρες για 6 δόσεις, τις ημέρες 1-3</li> <li>• Mesna 600 mg/m<sup>2</sup> με συνεχή ενδοφλεβία έγχυση (IV) μέσα σε 24 ώρες ημερησίως, τις ημέρες 1-3 (έναρξη περίπου 1 ώρα πριν από την κυκλοφωσφαμίδη και λήξη 12 ώρες μετά την τελευταία δόση)</li> <li>• Διδορουβικίνη 50 mg/m<sup>2</sup> με συνεχή ενδοφλεβία έγχυση (IV) μέσα σε 24 ώρες την ημέρα 4</li> <li>• Βινκριστίνη 2 mg ενδοφλεβίως (IV) τις ημέρες 4 και 11</li> <li>• Δεξαμεθαζόνη 40 mg/d τις ημέρες 1-4 και 11-14</li> </ul> <p>Μεθοτρεξάτη (MTX) και υψηλή δόση κυταραβίνης (κύκλοι 2, 4, 6 και 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX 200 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως (IV) μέσα σε 2 ώρες ακολουθούμενη από 800 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως μέσα σε 22 ώρες την ημέρα 1</li> <li>• Διάσωση με λευκοβορίνη 15 mg κάθε 6 ώρες για 8 δόσεις (έναρξη 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της MTX)</li> <li>• Κυταραβίνη 3 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως (IV) μέσα σε 2 ώρες, κάθε 12 ώρες για 4 δόσεις, τις ημέρες 2 και 3</li> <li>• Μεθυλοπρενίζολόνη 50 mg ενδοφλεβίως (IV), δύο φορές την ημέρα τις ημέρες 4 και 11</li> </ul>
Προφύλαξη του ΚΝΣ	Ενδορραχιαίες εγχύσεις (IT) MTX 12 mg την ημέρα 2 και 100 mg κυταραβίνης την ημέρα 7 κάθε κύκλου
Θεραπεία συντήρησης	<p>Ασθενείς χαμηλού κινδύνου: 6 ενδορραχιαίες εγχύσεις (IT)</p> <p>Υψηλού κινδύνου ασθενείς: 8 ενδορραχιαίες εγχύσεις (IT)</p> <p>Ωριμα B-κύτταρα: 16 ενδορραχιαίες εγχύσεις (IT)</p> <p>POMR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-μερκαπτοπουρίνη 50 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα</li> <li>• MTX 200 mg/m<sup>2</sup> από του στόματος εβδομαδιαίως</li> <li>• Πρεδνιζόνη 200 mg από του στόματος τις ημέρες 1-5 μηνιαίως</li> <li>• Βινκριστίνη 2 mg ενδοφλεβίως (IV) μηνιαίως</li> <li>• Επίταση της θεραπείας με 4 επιπλέον κύκλους hyper-CVAD + MTX/κυταραβίνη</li> <li>• Προφύλαξη με αντιβιοτικά (λεβιφλοξαΐνη, φλουκοναζόλη, βαλακυκλοβίρη)</li> <li>• Υποστήριξη με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια των σταδίων της επαγωγής και της σταθεροποίησης</li> <li>• Χρησιμοποίηση θαλάμων νηματικής ροής (ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών)</li> </ul>
Υποστηρικτική θεραπεία	

ΠΙΝΑΚΑΣ  
1-4ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ  
HYPER-CVAD

Χαρακτηριστικό	Αρχικό	Τροποποιημένο
CD20-θετική ΟΛΛ	Hyper-CVAD	Hyper-CVAD με ριτουξιμάπη
Ph-θετική ΟΛΛ	Hyper-CVAD	Hyper-CVAD με ιματινίμπη/δασατινίμπη
ΟΛΛ T-κυττάρων	Hyper-CVAD	Hyper-CVAD με νελαραβίνη

ποσοστό έως και 55% στην Ph-θετική ΟΛΛ και σχεδόν 100% στην ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων. Προσφάτως, δείξαμε ότι η προσθήκη ριτουξιμάπης (375 mg/m<sup>2</sup>) χορηγούμενη δύο φορές ανά κύκλο χημειοθεραπείας κατά τους πρώτους 4 κύκλους του σχήματος hyper-CVAD βελτίωσε τη συχνότητα υποτροπής και την επιβίωση σε ασθενείς ηλικίας <60 ετών (80). Από τους 23 ασθενείς που ήταν δυνατόν να διερευνηθούν, οι οποίοι έπασχαν από ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων μη HIV αιτιολογίας και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό hyper-CVAD και ριτουξιμάπης, το 91% πέτυχε CR (81, 82). Συγκριτικά, ο έλεγχος του ιστορικού 48 ασθενών οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου και υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με το σχήμα hyper-CVAD έδειξε ότι η εφαρμογή του συνδυασμού hyper-CVAD σχήματος και ριτουξιμάπης εξασφάλισε μεγαλύτερα ποσοστά 2ετούς επιβίωσης (89% έναντι 58%,  $p < 0,001$ ), ιδίως για τους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών (89% έναντι 19%,  $p < 0,01$ ).

• Το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας αποτελεί την πλέον κοινή κυτταρογενετική διαταραχή στην ΟΛΛ των ενηλίκων και παρατηρείται στο 20% έως 30% των ασθενών. Τα αποτελέσματα της καθιερωμένης χημειοθεραπείας ασθενών με Ph-θετική ΟΛΛ παραμένουν φτωχά, καθώς η συχνότητα ασθενών που παρουσιάζουν μακροχρόνια επιβίωση είναι <10%. Η αλλογενής μεταδόσχευση βλαστικών κυττάρων (SCT) συνιστάται επομένων για όλους τους ασθενείς με Ph-θετική ΟΛΛ που επιτυγχάνουν CR. Η συμπερίληψη στοχευμένων θεραπειών με τη χρήση TKI έχει αλλάξει το αποτέλεσμα της θεραπείας γι' αυτήν την υποομάδα της ΟΛΛ. Η προσθήκη TKI σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τις ανθρακυλίνες τη βινκριστίνη και την κυταραβίνη είναι δυνατόν να έχει συνεργικά αποτελέσματα. Παρά το γεγονός ότι το βέλτιστο σχήμα χορήγησης TKI δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί όσον αφορά στην ΟΛΛ, τα σχήματα που βασίζονται στην πρώιμη έναρξη και στην επιμήκυνση του χρόνου θεραπείας φαίνεται ότι δίνουν τα καλύτερα αποτελέσματα. Η μεσυλική ιματινίμπη (imatinib mesylate) έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην Ph-θετική ΟΛΛ με συχνότητα CR της τάξης του 96% (83, 84). Η ομάδα μας ήταν ανάμεσα στις πρώτες ομάδες που συνδύασαν την ιματινίμπη με σχήματα έναρξης της ΟΛΛ θεραπείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιματινίμπης με το σχήμα hyper-CVAD βελτίωσε τη διάρκεια ανταπόκρισης στη θεραπεία καθώς και το ελεύθερο ασθένειας διάστημα σε σχέση με την αποκλειστική χορήγηση του σχήματος hyper-CVAD σε ασθενείς με Ph-θετική ΟΛΛ (85). Κατά τη φάση της έναρξης της θεραπείας και τη φάση σταθεροποίησης, χορηγήθηκε ιματινίμπη σε δόση 400 mg/ημερησίως για 14 ημέρες ταυτόχρονα