



ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ

Τ.Ε.Ι ΗΠΕΙΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

"ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ"

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ & ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Εισηγήτρια:

Πάκου Βαρβάρα

Σπουδάστρια:

Τσάτσου Φανή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
SUMMARY	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	7
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	9
Α΄ ΜΕΡΟΣ	11
1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	11
1.1 ΤΟ ΑΙΜΑ.....	11
1.2 ΕΜΜΟΡΦΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	12
1.2.1 Λευκά αιμοσφαίρια	12
1.2.2 Αιμοπετάλια	14
1.2.3 Ερυθρά αιμοσφαίρια.....	14
1.3 ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	15
2. ΟΡΙΣΜΟΣ	17
3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ	18
3.1 ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	20
3.2 ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	20
4. ΑΙΤΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ	22
5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	24
6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	25
6.1 ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	25
6.2 ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	26
7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	28
8. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ.....	29
9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ.....	30
9.1 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	30
9.1.1 Επαγωγική θεραπεία για AML.....	31
9.1.2 Θεραπεία εδραίωσης για AML.....	32
9.1.3 Επαγωγική θεραπεία για ALL.....	32
9.1.4. Θεραπεία εδραίωσης για ALL.....	32

9.2 ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	33
9.2.1. Προφυλακτική θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος στην ALL.....	33
9.2.2. Υποκατάσταση αίματος	34
9.2.3. Αντιμετώπιση Λοιμώξεων.....	34
9.2.4 Χρήση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων.....	34
9.3 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ/ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	35
9.4 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	35
Β΄ ΜΕΡΟΣ.....	37
1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ	37
2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	39
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	41
3.1. Συχνές παρενέργειες της χημειοθεραπείας και διαχείρισή τους.....	41
3.2. Υπηρεσίες οξείας ογκολογίας.....	47
4. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ	48
Γ΄ ΜΕΡΟΣ.....	50
ΕΡΕΥΝΑ (ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ)	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η συγγραφή της πτυχιακής εργασίας έχει σαν σκοπό την παρουσίαση στοιχείων σχετικά με τις οξείες λευχαιμίες και το ρόλο που διαδραματίζει ο νοσηλευτής. Ειδικότερα στοχεύει στον προσδιορισμό των γνώσεων και των απόψεων σχετικά με την κλινική παρουσίαση, τα αίτια που τις προκαλούν, τις τρέχουσες μεθόδους διάγνωσης και ταξινόμησης, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, τις επιπτώσεις τους στους ασθενείς και τις οικογένειές τους και τη νοσηλευτική τους παρέμβαση.

Υλικό και Μέθοδος: Για την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας χρησιμοποιήθηκαν έγκυρα επιστημονικά βιβλία και άρθρα τόσο ελληνικής όσο και ξένης βιβλιογραφίας καθώς επίσης και πληροφορίες από έγκυρες επιστημονικές διαδικτυακές πηγές. Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν είναι το PubMed και το SCOPUS για την αναζήτηση άρθρων σχετικά με τα νεότερα δεδομένα του θέματος, καθώς και η βιβλιοθήκη της ΣΕΥΠ του Τ.Ε.Ι Ηπείρου.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα εμφάνισης οξείας λευχαιμίας αυξάνεται. Καθώς ο πληθυσμός γερνάει, αναμένεται ότι ένας ακόμη μεγαλύτερος αριθμός ατόμων θα διαγνωστεί με αυτή την κακοήθεια. Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων, η αναγνώριση του οφέλους της επίδρασης μοσχεύματος έναντι λευχαιμίας και οι στοχευμένες θεραπείες έχουν βελτιώσει τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης. Ακόμη, η ηλικία παραμένει μια σημαντική προγνωστική μεταβλητή. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για τη βελτίωση τόσο της ποιότητας όσο και της διάρκειας της ζωής αυτών των ασθενών. Οι νοσηλευτές πρέπει να κατανοήσουν το σκεπτικό και τις επιπτώσεις από κάθε φάση θεραπείας για να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς, να χορηγήσουν θεραπείες, να διαχειριστούν τις παρενέργειες και να παράσχουν υποστήριξη καθόλη τη διάρκεια της περίθαλψης.

Αποτελέσματα: Ο ρόλος του νοσηλευτή στις οξείες λευχαιμίες, καθίσταται ηγετικός. Μέτα από έρευνα που πραγματοποιήθηκε, κατανοείται ότι οι επαγγελματίες υγείας βοηθούν στο έπακρο τον ασθενή, όσον αφορά την θεραπεία αλλά και την αυτοδιαχείριση της νόσου του.

Λέξεις Κλειδιά: οξεία λευχαιμία, νοσηλευτής, νοσηλευτικές παρεμβάσεις, ποιότητα περίθαλψη

SUMMARY

Purpose: The writing of this thesis is aimed at presenting data on acute leukemias and the role played by the nurse. In particular, it aims at identifying the knowledge and attitudes about the clinical presentation, the causes, the current methods of diagnosis and classification, the therapeutic interventions, their impact on patients and their families and their nursing intervention.

Material and method: For the preparation of this thesis, valid scientific books and articles of both Greek and foreign literature were used, as well as information from valid scientific web sources. The electronic databases used are Pubmed and SCOPUS for searching for articles on the latest data in the subject, as well as the Library of TEI of Epirus.

Conclusions: The incidence of acute leukemia is increasing. As the population ages, it is anticipated that an even greater number will be diagnosed with this malignancy. The development of monoclonal antibodies, the recognition of the benefit of graft versus leukemia effect, and targeted therapies have improved overall survival rates. Still, age remains a significant prognostic variable. More research is needed to improve both the quality and the quantity of life for these patients. Nurses must understand the rationale and implications of each phase of treatment to educate patients, administer treatments, manage side effects, and provide support throughout the continuum of care.

Results: The role of the nurse in acute leukemia is becoming the leader. Through research carried out, it is understood that health professionals are helping the patient as far as the treatment and self-management of the disease is concerned.

Keywords: acute leukemia, nurse, nursing interventions, quality of care

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λευχαιμία, είναι μια ομάδα καρκίνων που συνήθως ξεκινάει στον μυελό των οστών και οδηγεί σε υψηλό αριθμό μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια δεν αναπτύσσονται πλήρως και καλούνται βλάστες ή λευχαιμικά κύτταρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα αιμορραγίας και μωλωπισμού, αίσθημα κόπωσης, πυρετό και αυξημένο κίνδυνο μολύνσεων. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως λόγω έλλειψης των φυσιολογικών κυττάρων αίματος. Η διάγνωση πραγματοποιείται συνήθως με αιματολογικές εξετάσεις ή με βιοψία μυελού των οστών.

Τα ακριβή αίτια της λευχαιμίας παραμένουν, έως σήμερα, άγνωστα. Ωστόσο, ένας συνδυασμός γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών (μη κληρονομικών) παραγόντων πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο. Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα, η ιοντίζουσα ακτινοβολία, ορισμένα χημικά (όπως το βενζόλιο), προηγούμενη χημειοθεραπεία, το σύνδρομο Down κ.ά. Επιπρόσθετα, τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό λευχαιμίας ευρίσκονται επίσης σε υψηλότερο κίνδυνο.

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι λευχαιμίας - η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML), η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) και η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML) - καθώς επίσης και ένας αριθμός πιο σπάνιων τύπων. Οι λευχαιμίες και τα λεμφώματα ανήκουν σε μια ευρύτερη ομάδα όγκων που επηρεάζουν το αίμα, το μυελό των οστών και το λεμφοειδές σύστημα, γνωστό ως όγκοι των αιματοποιητικών και των λεμφοειδών ιστών.

Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει έναν συνδυασμό χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας, στοχοθετημένης θεραπείας και μεταμόσχευσης μυελού των οστών, εκτός από την υποστηρικτική φροντίδα και την παρηγορητική φροντίδα όπως απαιτείται. Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο της λευχαιμίας και την ηλικία του ατόμου.

Οι ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές χρειάζονται ολιστική νοσηλευτική φροντίδα συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής υποστήριξης και της φροντίδας των προβλημάτων που αφορούν μείζοντα συστήματα του οργανισμού.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1845, η λευχαιμία ήταν γνωστή ως συστηματική νόσος· και έπειτα περισσότερο από 100 χρόνια αργότερα δημοσιεύθηκε η πρώτη αναφορά σημαντικής θεραπείας για λευχαιμία. Επιπρόσθετα, η λευχαιμία ήταν γνωστή ως μια πολυπαραγοντική ασθένεια έως το 1900. Το 1965, λιγότερο από το 1% των παιδιών με οξεία λευχαιμία προβλέπονταν ως μακροπρόθεσμοι επιζώντες· σήμερα, περίπου το 80% των παιδιών και των εφήβων με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θεραπεύονται, με αυτά τα επιτεύγματα να οφείλονται στη συνεργασία των ερευνητών και των ιατρών σε αυτόν τον τομέα. Παρά την επιτυχία αυτή, η λευχαιμία παραμένει η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως (Mehranfar et al., 2017).

Αυτό το κομμάτι αποσκοπεί στην αποσαφήνιση της ιστορίας της λευχαιμίας από την αρχή του 19^{ου} αιώνα, όταν οι επιστήμονες καθόρισαν ασυνήθιστες διαταραχές των κυττάρων του αίματος, έως σήμερα. Μετά τη δημοσίευση του Robert Hooke σχετικά με το πρώτο μεγάλο έργο για τις προηγμένες βιολογικές μελέτες, το 1658, ο Jan Swammerdam (1637-1680) παρατήρησε, για πρώτη φορά, τα κύτταρα του αίματος κάτω από το μικροσκόπιο. Έπειτα, Ο Anton van Leeuwenhoek (1632 – 1723), γνωστός ως «ο πατέρας της μικροβιολογίας», καθόρισε για πρώτη φορά τα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα και την ροή του αίματος στα τριχοειδή αγγεία (Kampen, 2012:Piller, 2001). Το άρθρο του το 1674 περιελάμβανε την πρώτη ακριβή αναφορά των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στη συνέχεια, διακρίθηκαν τα λευκά αιμοσφαίρια από τον Joseph Lieutaud (1703 – 1780), ο οποίος δημοσίευσε το κύριο έργο του σχετικά με το λεμφικό σύστημα και καθόρισε το λεμφοκύτταρο για πρώτη φορά.

Η τρέχουσα βιβλιογραφία για την πρόωμη κατανόηση της λευχαιμίας, γενικά, επικεντρώνεται σε έναν ή δύο ιατρούς οι οποίοι έπαιξαν σημαντικό ρόλο σε αυτή την αναγνώριση. Οι Velpeau, Alfred Donné, John Bennett και Rudolf Virchow (1821 – 1902) είναι τέσσερις επιστήμονες που ανακάλυψαν τη λευχαιμία· παρόλα αυτά είναι δύσκολο να ειπωθεί ποιος από αυτούς πραγματοποίησε το πρώτο βήμα (Degos et al., 2000:Lichtman, 2008). Ωστόσο, διάφορες έρευνες έχουν αποδείξει ότι ο Peter Cullen (1769 – άγνωστο), γεννημένος στη Γλασκώβη και Καθηγητής Ιατρικής στο Εδιμβούργο,

ήταν ίσως ο πρώτος. Ονομάστηκε «Splenitis actus» για την σπληνίτιδα με ανεξήγητο γαλακτώδες αίμα· το άρθρο του δημοσιεύθηκε το 1811.

Ο Maurice Duplay (1736 – 1820), επικεφαλής στο νοσοκομείο του Παρισιού το 1833, παρατήρησε μια σοβαρή πτώση του αίματος κατά την αυτοψία μίας γυναίκας – ασθενούς. Ο Duplay παρατήρησε ότι τα ευρήματά του ήταν παρόμοια με εκείνα του Velpeau που δημοσιεύθηκαν το 1825. Ως εκ τούτου, η συγκεκριμένη η αναφορά περίπτωσης είχε μικρή συμβολή στην κατανόηση της λευχαιμίας εκείνο το χρονικό διάστημα. Εν συνεχεία, ο Collineau (1783 – 1860) και οι συνεργάτες του, δημοσίευσαν ένα άρθρο σχετικά με μια πιθανή υπόθεση λευχαιμίας το 1829. Θεώρησε ότι το πύον, ή γαλακτώδες υγρό, ήταν αποτέλεσμα της ενδιάμεσης μείωσης του αίματος και της βλάβης των τοιχωμάτων των αγγείων. Σε αυτή την περίπτωση, ανίχνευσαν το γαλακτώδες αίμα, όπως ορίστηκε προηγουμένως από τους Cullen και Velpeau (Kampen, 2012).

Ο Alfred – Armand – Louis – Marie Velpeau, πρόεδρος του πανεπιστημίου του Παρισιού το 1833, δημοσίευσε μια έκθεση περίπτωσης (1827) η οποία συμπεριλάμβανε συμπτώματα οιδήματος της κοιλίας, πυρετού, αδυναμίας, πετρών στις ουροφόρους οδούς και αλλοιωμένου αίματος. Για πρώτη φορά, ονόμασε τη νόσο «λευχαιμία» λόγω της αύξησης των λευκών αιμοσφαιρίων. Ο Velpeau υπέθεσε ότι αυτή η συγκεκριμένη νόσος σχετίζεται με το κυκλοφορικό σύστημα. Ως εκ τούτου, το 1839, ο Barth (1806 – 1877) είχε παρόμοια περίπτωση στο Παρίσι. Μετά από λίγο καιρό, ο Alexandre Donne εντόπισε ότι το ήμισυ των αιμοποιητικών κυττάρων αποτελούνται από «λευκά» σφαιρίδια· αλλά αυτό το συμπέρασμα δεν δημοσιεύθηκε μέχρι το 1856 από τον Vidal (1825 – 93) (Kampen, 2012).

Ο Alfred Donne και ο Barth, ανακάλυψαν μια αναστολή της ωρίμανσης των λευκών αιμοποιητικών κυττάρων, αυτό συνέβη περίπου έξι χρόνια πριν τις δημοσιεύσεις των Bennett και Virchow. Ωστόσο, περαιτέρω διευκρίνιση δόθηκε από τους Bennett και Virchow (έξι εβδομάδες αργότερα), οι οποίοι εργάστηκαν ανεξάρτητα. Οι εν λόγω επιστήμονες δεν περιέγραψαν μόνο τη λευχαιμία αλλά επίσης ανακάλυψαν και το τρίτο στοιχείο του αιμοποιητικού συστήματος, τα «αιμοπετάλια», τα οποία παρουσιάστηκαν μικροσκοπικά, για πρώτη φορά, σε εργαστήρια ιατρικής. Το 2008 η O.M.Λ έγινε η πρώτη ασθένεια, της οποίας το καρκινικό γονιδίωμα έχει πλήρως χαρτογραφηθεί. Γενετικό υλικό από λευχαιμικά κύτταρα συγκρίθηκε με αυτό υγιών δερματικών

κυττάρων. Τα λευχαιμικά κύτταρα απέκτησαν μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια, τα οποία μέχρι πρότινος πιστευόνταν να μην σχετίζονται με την ασθένεια (Lichtman, 2008).

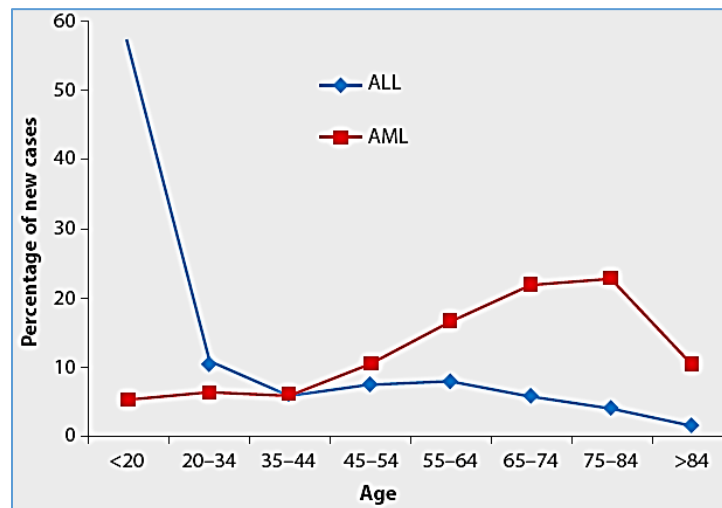
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία μυελοειδής λευχαιμία (Acute Myeloid Leukemia, AML) και η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Acute Lymphocytic Leukemia, ALL) είναι σπάνιες νόσοι οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 1.3% και το 0.4% του συνόλου των νέων περιστατικών καρκίνου στις ΗΠΑ (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής). Ενώ η συνολική συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας ήταν σταθερή από το 1975 (13 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα το 1975 και 14 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα το 2012) (SEER, 2016a), τα ποσοστά των νέων AML και ALL περιπτώσεων έχουν αυξηθεί κατά μέσο όρο κατά 2.2% και 0.6% αντίστοιχα κατά την τελευταία δεκαετία (SEER, 2016b; SEER, 2016c).

Ο ετήσιος αριθμός νέων περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα ήταν 1.7 για ALL και 0.4 για AML στις ΗΠΑ (SEER, 2016b; SEER, 2016c), και παρόμοια ποσοστά παρατηρήθηκαν και σε άλλες βιομηχανοποιημένες χώρες όπως η Γερμανία με 5.2 νέες περιπτώσεις AML και 1.6 νέες περιπτώσεις ALL το 2010 (ZfKD, 2011b) και το Ηνωμένο Βασίλειο με 4.5 περιπτώσεις AML και 1.0 περιπτώσεις ALL (Cancer Research UK, 2016a; Cancer Research UK, 2016b). Με άλλα λόγια, σε αυτές τις τρεις χώρες η AML και η ALL αντιπροσωπεύουν περίπου 35.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου ετησίως. Με εκτιμώμενο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης στο 25.9% για την AML και 67.5% για την ALL, αυτές οι νόσοι ήταν υπεύθυνες για περίπου 12.000 θανάτους το 2015 μόνο στις ΗΠΑ (SEER, 2016b; SEER, 2016c).

Και οι δύο μορφές οξείας λευχαιμίας σχετίζονται στενά με την ηλικία, αλλά με αντίστροφο τρόπο. Ενώ η ALL έχει την αιχμή της στην παιδική ηλικία, η AML είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους (Εικόνα 1). Συνεπώς, η διάμεση ηλικία διάγνωσης για την AML είναι τα 67 έτη και για την ALL τα 14 έτη. Όπως και στις περισσότερες κακοήθεις παθήσεις, η επίπτωση αυξάνεται όσο προχωράει η ηλικία. Σε άτομα άνω των 65 ετών, η

επίπτωση αγγίζει τις 15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ετησίως. Στην παιδική ηλικία, η οξεία μυελογενής λευχαιμία καλύπτει ένα ποσοστό της τάξης του 20% όλων των οξείων λευχαιμιών, ενώ η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι κατά πολύ συχνότερη σε ποσοστό 80% (Morton et al., 2007). Επιπρόσθετα, υπάρχει μια προτίμηση για τους άνδρες με AML (4.8 έναντι 3.3 νέων περιπτώσεων), ενώ στην ALL, δεν υπάρχει φυλετική διαφορά (1.9 νέες περιπτώσεις σε άνδρες και 1.5 νέες περιπτώσεις σε γυναίκες). Τέλος, οι Καυκάσιοι έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της AML ενώ τα άτομα που προέρχονται από νοτιότερες περιοχές της Αμερικής έχουν χαμηλότερη επίπτωση. Για την ALL, τα άτομα ισπανικής καταγωγής έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ενώ η χαμηλότερη ευρίσκεται σε άτομα της έγχρωμης φυλής (SEER, 2016b: SEER, 2016c).



Εικόνα 1: Συχνότητα εμφάνισης οξείας λευχαιμίας σε σχέση με την ηλικία. Η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία παρουσιάζει αιχμή εμφάνισης στην παιδική ηλικία, ενώ η οξεία μυελογενής λευχαιμία αποτελεί μια νόσο κυρίως της μεγαλύτερης ηλικίας. (Πηγή: SEER 2016b:SEER 2016c)

Α΄ ΜΕΡΟΣ

1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

1.1 ΤΟ ΑΙΜΑ

Το κυκλοφορικό σύστημα παρέχει το εισπνεόμενο οξυγόνο καθώς και τις ουσίες που απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα στους ιστούς και επιστρέφει το CO₂ στους πνεύμονες και διάφορα άλλα προϊόντα του μεταβολισμού στα νεφρά. Επίσης, εκτελεί διάφορες λειτουργίες για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και διανέμει τις ορμόνες και άλλους παράγοντες, που ρυθμίζουν τη λειτουργία των κυττάρων, στο σώμα. Το αίμα, ο μεταφορέας των ουσιών αυτών, αντλείται μέσω ενός κλειστού συστήματος αιμοφόρων αγγείων από την καρδιά. Από την αριστερή κοιλία, τα αίμα αντλείται μέσω των αρτηριών και αρτηριολίων προς τα τριχοειδή αγγεία, όπου εξισορροπεί με το διάμεσο υγρό, η απαγωγή του οποίου γίνεται μέσω των τριχοειδών αγγείων και των φλεβιδίων προς τις φλέβες και από εκεί πίσω στον δεξιό κόλπο. Ωστόσο, ορισμένα υγρά των ιστών εισέρχονται σε ένα άλλο κλειστό σύστημα αγγείων, τα λεμφαγγεία. Το σύστημα αυτό μεταφέρει τη λέμφο μέσω του πόρου και του δεξιού λυμφατικού πόρου στο φλεβικό σύστημα. Η κυκλοφορία ελέγχεται από πολλαπλά ρυθμιστικά συστήματα που στόχο έχουν τη διατήρηση της επαρκούς αιματικής ροής στα τριχοειδή όλων των οργάνων, αλλά κυρίως της καρδιάς και του εγκεφάλου (Morton et al., 2007).

Το αίμα ρέει μέσα στα αγγεία, κυρίως λόγω της προώθησης του από την αντλητική λειτουργία της καρδιάς, αν και στην περίπτωση της συστηματικής κυκλοφορίας, η επαναφορά των τοιχωμάτων των αρτηριών στην αρχική τους θέση, η συμπίεση των φλεβών από τους σκελετικούς μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης, και η αρνητική ενδοθωρακική πίεση που αναπτύσσεται κατά την εισπνοή, επίσης προωθούν το αίμα. Η αντίσταση στη ροή εξαρτάται σε μικρό μόνο βαθμό από το ιξώδες του αίματος, τη διάμετρο των αγγείων και κυρίως από τη διάμετρο των αρτηριολίων. Επιπρόσθετα, η ροή του αίματος προς και μέσα από τον κάθε ιστό ρυθμίζεται από τοπικούς και γενικούς, χυμικούς, νευρικούς και χημικούς μηχανισμούς, που διαστέλλουν ή συστέλλουν τα αγγεία. Όλο το αίμα ρέει δια των πνευμόνων, ενώ η συστηματική κυκλοφορία αποτελείται από πολλά διαφορετικά παράλληλα κυκλώματα. Η διάταξη αυτής της ροής

επιτρέπει μεγάλες διακυμάνσεις στην περιφερική ροή του αίματος χωρίς να αλλάζει η συνολική συστηματική ροή (Demiere et al., 2003).

1.2 ΕΜΜΟΡΦΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το αίμα αποτελείται από ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες υγρό που είναι γνωστό ως πλάσμα. Μέσα στο πλάσμα αιωρούνται διάφορα κυτταρικά στοιχεία: τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Ο φυσιολογικός συνολικός όγκος του αίματος που κυκλοφορεί είναι περίπου 8% του συνολικού σωματικού βάρους. Το 55% περίπου αυτού αποτελείται από πλάσμα (John, 2010).

1.2.1 Λευκά αιμοσφαίρια

Αν και τα λευκοκύτταρα ή λευκά αιμοσφαίρια είναι πολύ λιγότερα από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού ενάντια σε ασθένειες και μολύνσεις από βακτηρίδια, ιούς, παράσιτα. Κατά μέσο όρο, το ανθρώπινο αίμα περιέχει $4000 - 11000 \text{ WBCs/mm}^3$, και αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% του συνολικού όγκου αίματος. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι τα μόνα πλήρη κύτταρα στο αίμα, πράγμα που σημαίνει ότι περιέχουν πυρήνες και οργανίδια. Τα λευκά αιμοσφαίρια ταξινομούνται σε δύο μεγάλες ομάδες, ανάλογα με το εάν περιέχουν ή όχι ορατά κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους (Al – Zubaydi, 2010; Osborn et al., 2013):

Τα **κοκκιοκύτταρα** είναι WBCs που περιέχουν κόκκους και είναι τα πιο πολυάριθμα. Τα νεαρά κοκκιοκύτταρα έχουν πυρήνες σχήματος πετάλου που γίνονται πολυλοβώδεις καθώς τα κύτταρα ωριμάζουν ηλικιακά. Οι πυρήνες συνήθως αποτελούνται από αρκετές στρογγυλοποιημένες πυρηνικές περιοχές που συνδέονται με λεπτές δέσμες πυρηνικού υλικού. Επιπρόσθετα, τα περισσότερα κοκκιοκύτταρα περιέχουν ουδετερόφιλα κοκκία. Ωστόσο ορισμένα περιέχουν κόκκους που χρωματίζονται με όξινες χρωστικές ενώ άλλα περιέχουν βασεόφιλα κοκκία. Στα κοκκιοκύτταρα περιλαμβάνονται τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα (Johnson et al., 2018):

✓ Τα ουδετερόφιλα περιέχουν πολυλοβώδη πυρήνα (3 – 5 λοβοί) και κοκκία που ανταποκρίνονται σε όξινες και βασικές χρωστικές. Κατά συνέπεια, το κυτταρόπλασμα

στο σύνολό του χρωματίζεται ροζ. Τα ουδετερόφιλα είναι φαγοκύτταρα σε περιοχές οξείας λοίμωξης

✓ Τα ηωσινόφιλα έχουν μπλε – κόκκινο δίλοβο πυρήνα και μεγάλα κόκκινα κυτταροπλασματικά κοκκία. Ο αριθμός τους αυξάνεται ταχέως κατά τη διάρκεια αλλεργιών και λοιμώξεων από παρασιτικά σκουλήκια

✓ Τα βασεόφιλα, τα πιο σπάνια είδη WBCs, έχουν έναν πυρήνα σχήματος S που περιέχει μεγάλους κόκκους, οι οποίοι με τη σειρά τους περιέχουν ισταμίνη, με αποτέλεσμα να χρωματίζονται σκούρο – μπλε. Η ισταμίνη είναι ένα φλεγμονώδες χημικό που συμβάλλει στην προσέλκυση άλλων WBCs στη φλεγμονώδη περιοχή

Τα **μη – κοκκιοκύτταρα** δεν έχουν ορατά κυτταροπλασματικά κοκκία. Οι πυρήνες τους είναι σφαιρικοί – οβάλ ή νεφροειδούς σχήματος. Τα μη – κοκκιοκύτταρα περιλαμβάνουν τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα ή μονοπύρηνα λευκοκύτταρα (Johnson et al., 2018:).

✓ Τα λεμφοκύτταρα έχουν μεγάλο σκούρο – μοβ πυρήνα ο οποίος καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του κυτταρικού όγκου. Είναι ελαφρώς μεγαλύτερα από τα ερυθροκύτταρα και ευρίσκονται σε λεμφικούς ιστούς, όπου παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχουν δύο τύποι λεμφοκυττάρων:

- T – λεμφοκύτταρα: παρέχουν κυτταρο – μεσολαβούμενη ανοσία
- B – λεμφοκύτταρα: παρέχουν χυμική ανοσία

✓ Τα μονοκύτταρα είναι τα μεγαλύτερα από τα WBCs. Εκτός από το άφθονο κυτταρόπλασμα και τον νεφροειδούς – σχήματος πυρήνα, ομοιάζουν με μεγάλα λεμφοκύτταρα. Όταν μεταναστεύουν στους ιστούς, μετατρέπονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα είναι πολύ σημαντικά στην καταπολέμηση της χρόνιας λοίμωξης. Τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα προστατεύουν τον οργανισμό από την εισβολή των μικροοργανισμών μέσω φαγοκυττάρωσης. Τα λεμφοκύτταρα λειτουργούν κυρίως σε σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα

1.2.2 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά, κοκκώδη, δισκοειδή κύτταρα που συναθροίζονται σε περιοχές αγγειακής βλάβης και λειτουργούν κυρίως ως ρυθμιστές της αιμόσταση, αλλά παίζουν δευτερεύοντα ρόλο στην αγγειογένεση και την εγγενή ανοσία. Στερούνται πυρήνα και έχουν διάμετρο 2 – 4μm. Παρόλο που τα ενήλικα άτομα περιέχουν σχεδόν ένα τρισεκατομμύριο αιμοπετάλια, που έχουν συνήθως ημιπερίοδο ζωής περίπου 8 – 10 ημερών, η κατανόηση των μηχανισμών που ενέχονται στην παραγωγή αιμοπεταλίων εξακολουθεί να είναι ατελής. Τα αιμοπετάλια προέρχονται από μεγάλα (30 – 100μm) εμπύρνηνα κύτταρα που καλούνται μεγακαρυοκύτταρα και τα οποία ευρίσκονται κυρίως στον μυελό των οστών. Τα μεγακαρυοκύτταρα παράγουν τα αιμοπετάλια υπό μορφή αποκαλούμενων προσεκβολών του κυτταροπλάσματος τους, τις οποίες απελευθερώνουν προς την κυκλοφορία. Περίπου το 60 έως 75% των αιμοπεταλίων που έχουν εξωθηθεί από το μυελό των οστών κυκλοφορεί στο αίμα ενώ τα υπόλοιπα ευρίσκονται κυρίως στον σπλήνα (Osborn et al., 2013; Thon & Italiano, 2012).

1.2.3 Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι αμφίκοιλοι δίσκοι που δομικά αποτελούν τα απλούστερα κύτταρα του σώματος, τα οποία μεταφέρουν την αιμοσφαιρίνη στην κυκλοφορία. Πιο συγκεκριμένα η βασική τους λειτουργία είναι η δημιουργία και διατήρηση ενός ευνοϊκού περιβάλλοντος για την φυσική ακεραιότητα και λειτουργικότητα της αιμοσφαιρίνης. Υπό φυσιολογικές καταστάσεις, τα ερυθροκύτταρα παράγονται μόνο στον μυελό των οστών, αλλά σε παθολογικές καταστάσεις, σχεδόν κάθε όργανο μπορεί να καταστεί σημείο ερυθροποίησης. Επίσης, πολυάριθμες ουσίες είναι απαραίτητες για τη δημιουργία των ερυθροκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλικών στοιχείων (σίδηρος, κοβάλτιο, μαγγάνιο), βιταμινών (βιταμίνη B₁₂, B₆, E, φολικό, ριβοφλαβίνη, παντοθενικό οξύ, θειαμίνη) και αμινοξέων. Επιπλέον, ρυθμιστικές ουσίες οι οποίες είναι απαραίτητες για την φυσιολογική ερυθροποίηση περιλαμβάνουν την ερυθροποιητίνη, τις θυρεοειδείς ορμόνες και τα ανδρογόνα (Osborn et al., 2013).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των θηλαστικών, χάνουν τον πυρήνα τους πριν εισέλθουν στην κυκλοφορία. Στον άνθρωπο επιβιώνουν στην κυκλοφορία για 120 ημέρες κατά μέσο όρο. Ο μέσος φυσιολογικός αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι 5.4 εκατομμύρια/ μL για τους άνδρες και 4.8 εκατομμύρια/ μL για τις γυναίκες. Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων εκφράζεται ως αιματοκρίτης, δηλαδή ως το κατά όγκο ποσοστό του αίματος που καταλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου έχουν περίπου 7.5 μm διάμετρο και 2 μm πάχος ενώ το καθένα από αυτά περιέχει περίπου 29pg αιμοσφαιρίνης. Υπάρχουν συνεπώς περίπου 3×10^{13} ερυθρά αιμοσφαίρια και περίπου 900 γραμμάρια αιμοσφαιρίνης στο αίμα ενός ενήλικα άντρα (Cessua & Wang, 2017).

1.3 ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Στον ενήλικα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, πολλά από τα λευκά αιμοσφαίρια, και τα αιμοπετάλια σχηματίζονται στο μυελό των οστών. Επιπρόσθετα, στο έμβρυο, τα κύτταρα του αίματος σχηματίζονται στο ήπαρ και τον σπλήνα, ενώ στους ενήλικες τέτοιου είδους εξωμυελική αιμοποίηση εμφανίζεται σε νοσήματα στα οποία ο μυελός των οστών είτε έχει καταστραφεί είτε έχει υποστεί ίνωση. Στα παιδιά τα κύτταρα του αίματος παράγονται ενεργά από τον μυελό που βρίσκεται στις κοιλότητες όλων των οστών. Μετά την ηλικία των 20 ετών, ο μυελός στις κοιλότητες των μακρών οστών, εκτός από το άνω βραχιόνιο και το μηριαίο, καθίσταται ανενεργός. Ο ενεργός μυελός ονομάζεται ερυθρός μυελός. Αντίθετα ο ανενεργός μυελός που έχει υποστεί λιπώδη διήθηση ονομάζεται ωχρός μυελός (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Ουσιαστικά, ο μυελός των οστών είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος, έχοντας σχεδόν το μέγεθος και το βάρος του ήπατος. Είναι επίσης ένα από τα πιο ενεργά όργανα του σώματος. Φυσιολογικά, το 75% των μυελικών κυττάρων ανήκουν στη σειρά των κυττάρων της μυελοειδούς σειράς από την οποία παράγονται τα λευκά αιμοσφαίρια και μόνο το 25% ανήκουν στα ωριμάζοντα ερυθρά αιμοσφαίρια, αν και υπάρχουν πάνω από 500 φορές περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια στην κυκλοφορία από ότι τα λευκά. Αυτή η διαφορά στο μυελό αντιστακλά το γεγονός ότι η μέση διάρκεια

ζωής των λευκών αιμοσφαιρίων είναι σύντομη, ενώ εκείνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μακρά (Masey, 2004).

Τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα είναι κύτταρα του μυελού των οστών που μπορούν να παράγουν όλους τους τύπους κυττάρων του αίματος. Διαφοροποιούνται προς τον ένα ή τον άλλο τύπο δεσμευμένων βλαστικών κυττάρων. Τα προγονικά κύτταρα με τη σειρά τους διαφοροποιούνται προς τους διάφορους τύπους των κυττάρων του αίματος. Υπάρχουν ξεχωριστές δεξαμενές προγονικών κυττάρων για τα μεγακαρυοκύτταρα, για τα λεμφοκύτταρα, για τα ερυθροκύτταρα, για τα ηωσινόφιλα και για τα βασεόφιλα. Τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών αποτελούν επίσης την πηγή των οστεοκλαστών, των κυττάρων Kupffer, των σιτευτικών κυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων και των κυττάρων Langerhans. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα είναι λίγα σε αριθμό, αλλά είναι σε θέση να αντικαταστήσουν πλήρως τον μυελό των οστών όταν ενεθούν σε δέκτη του οποίου ο μυελός των οστών έχει τελείως καταστραφεί (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται από μη δεσμευμένα, πολυδύναμα βλαστοκύτταρα που μπορούν να διεγερθούν ώστε να μεταπλάθουν σε οποιοδήποτε κύτταρα του σώματος. Οι ενήλικες έχουν ένα μικρό αριθμό από αυτά, αλλά είναι οπωσδήποτε πιο εύκολο να ληφθούν από τη βλαστοκύστη του εμβρύου. Σήμερα υπάρχει ένα εκπληκτικά τεράστιο ενδιαφέρον για την έρευνα των βλαστικών κυττάρων λόγω του δυναμικού τους για την αναζωογόνηση προσβεβλημένων, από ασθένεια ή τραύμα ιστών, αλλά ζητήματα δεοντολογίας καθιστούν την έρευνα αυτή δύσκολη (Piller, 2001).

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Υπό τον όρο λευχαιμία, συγκεφαλαιώνονται διάφορες παθήσεις, που αναπτύσσονται μέσω κακοηθούς μετασχηματισμού αιμοποιητικών ή λεμφικών κυττάρων. Κοινό τους γνώρισμα είναι ο πολλαπλασιασμός λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό των οστών και ενδεχομένως σε λεμφικούς ιστούς και η έξοδός τους στο περιφερικό αίμα. Τα συμπτώματα αυτών των παθήσεων προκύπτουν από την εκτόπιση της φυσιολογικής αιμοποίησης και από τη διατάραξη του ανοσοποιητικού συστήματος (Dewit, 2009).

Ο όρος «λευχαιμία» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1844 από τον Rudolf Virchow, για να περιγράψει την έντονη αύξηση των λευκοκυττάρων στο αίμα ενός ασθενούς με προχωρημένη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Ενώ ασθενείς με χρόνια λευχαιμία εμφανίζουν πάντοτε λευκοκυττάρωση, ασθενείς με οξεία λευχαιμία είναι δυνατόν να έχουν φυσιολογικό ή και ελαττωμένο αριθμό λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (Basso et al., 2007).

Η αιμοποίηση του ανθρώπου είναι ιεραρχικά δομημένη. Από ένα πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο, ικανό για απεριόριστη αυτοανανέωση, εξελίσσονται μέσω ενδιάμεσων βημάτων τα ώριμα κύτταρα του αίματος και του λεμφικού συστήματος. Τα κύτταρα όλων των κυτταρικών σειρών και βαθμών διαφοροποίησης είναι δυνατόν να υποστούν κακοήγη εξαλλαγή και να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα. Προκύπτουν έτσι οι διάφορες μορφές της λευχαιμίας (Dewit, 2009).

3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Η υποδιαίρεση των λευχαιμιών μπορεί να γίνει με βάση τα εξής κριτήρια (Huether & McCance, 2008):

- Χαρακτηριστικά της διαφοροποίησης των κακοήθων κυττάρων: μυελογενή ή λεμφογενή
- Βαθμός ωρίμανσης των κακοήθων κυττάρων: ανώριμα ή ώριμα
- Φυσική πορεία της νόσου: οξεία ή χρόνια
- Λευχαιμική ή μη εικόνα, δηλαδή παρουσία ή απουσία λευχαιμικών κυττάρων στο αίμα
- Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής οξεία λευχαιμία
- Η υποδιαίρεση σε οξεία και χρόνια λευχαιμία έχει ιστορικό υπόβαθρο. Σήμερα έχει πρακτική σημασία μόνο για την αρχική διάγνωση.
- Οι οξείες λευχαιμίες αποτελούνται κατά κανόνα από ανώριμα κύτταρα και χωρίς θεραπεία οδηγούν εντός λίγων εβδομάδων στο θάνατο. Δραστικές κυτταροστατικές θεραπείες εξασφαλίζουν ύφεση σε υψηλό ποσοστό και περίπου από το 30 – 35% των περιπτώσεων οδηγούν σε ίαση
- Οι χρόνιες λευχαιμίες αποτελούνται από ώριμα κυρίως κύτταρα και εμφανίζουν παρατεταμένη πορεία για περίοδο ετών

Οι οξείες λευχαιμίες αποτελούν κατάληξη κακοήθους μεταμόρφωσης πρωτόγονων αιμοποιητικών κυττάρων και μάλιστα ενός αρχέγονου κυττάρου με προκαθορισμένη μυελογενή εξέλιξη στην οξεία μυελογενή λευχαιμία και λεμφογενή εξέλιξη στον οξεία λευχαιμία (Weir & Borowitz, 2001) .

Η κακοήθης εξαλλαγή ενός αρχέγονου κυττάρου προκύπτει από διεργασία πολλών σταδίων, στην οποία ιδιαίτερα αποφασιστικό ρόλο παίζουν οι μοριακού – επιπέδου γενετικές αλλοιώσεις. Έως και στα δύο τρίτα των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία είναι δυνατόν να ανιχνευθούν δομικές ανωμαλίες χρωμοσωμάτων οι οποίες θεωρείται ότι έχουν αιτιακό ρόλο στην ανάπτυξη της λευχαιμίας. Οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ως επί το πλείστο αδιευκρίνιστοι και ως εκ τούτου διερευνούνται πιθανές διαταραχές στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης που βασίζονται σε ενεργοποιήσεις και συντήξεις γονιδίων. Τα κυτταρογενετικά ευρήματα αποτελούν

σήμερα το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. (Huether & McCance, 2008; Morton et al., 2007).

Για όλες τις οξείες λευχαιμίες θεωρούμε ότι ένα και μόνο κύτταρο εναλλάσσεται και πολλαπλασιάζεται ως κλώνος χωρίς ικανότητα μιτωτικής διαίρεσης, δηλαδή πέραν των μυελοβλαστών ή των προμυελοκυττάρων. Η απεριόριστη ικανότητα διαίρεσης και ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός που συνεπάγεται, οδηγεί σε συσσώρευση μεγάλου αριθμού βλαστών και εκτόπιση της φυσιολογικής αιμοποίησης. Συχνά, οι βλάστες εξέρχονται στο περιφερικό αίμα με αποτέλεσμα την εμφάνιση λευκοκυττάρωσης. Ωστόσο, σπανιότερα παρατηρείται διήθηση και διαταραχή της λειτουργίας άλλων οργάνων (Morton et al., 2007).

Οι λευχαιμίες ταξινομούνται με βάση την οξύτητα και τον επικρατούντα κυτταρικό τύπο που ενέχεται. Οι οξείες λευχαιμίες χαρακτηρίζονται από οξεία έναρξη, ραγδαία επιδείνωση της νόσου και άωρα ή αδιαφοροποίητα βλαστικά κύτταρα (βλάστες). Αντίθετα, οι χρόνιες λευχαιμίες έχουν σταδιακή έναρξη, παρατεταμένη πορεία και παθολογικά ώριμα εμφανιζόμενα κύτταρα. Οι λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες περιλαμβάνουν άωρα λεμφοκύτταρα και τα προγονικά τους κύτταρα στο μυελό των οστών. Επίσης, οι λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες διηθούν το σπλήνα, τους λεμφαδένες το κεντρικό νευρικό σύστημα και άλλους ιστούς. Οι μυελογενείς λευχαιμίες αφορούν τα αρχέγονα μυελικά κύτταρα στο μυελό των οστών περιλαμβανομένων των κοκκιοκυττάρων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των θρομβοκυττάρων. Ας σημειωθεί ότι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι ο συνηθέστερος τύπος λευχαιμίας στα παιδιά ενώ στους ενηλίκους οι συνηθέστεροι τύποι είναι η οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Συνοψίζοντας οι γενικοί τύποι λευχαιμίας είναι οι εξής (Αθανάτου, 2007):

1. Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Acute Lymphocytic Leukemia, ALL)
2. Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)
3. Οξεία μυελογενής λευχαιμία (Acute Myeloid Leukemia, AML)
4. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Chronic Myeloid Leukemia, CML)

Αυτό το γενικό σύστημα κατηγοριοποίησης των λευχαιμιών δεν διαφοροποιεί τους υποτύπους των οξείων λευχαιμιών. Το Γαλλικό – Αμερικάνικο – Βρετανικό (French – American – British, FAB) σύστημα ταξινόμησης των οξείων λευχαιμιών διαφοροποιεί

επιπλέον τις οξείες λευχαιμίες από το προεξάρχον κύτταρο που ενέχεται και το βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης (Morton et al., 2007).

3.1 ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (Acute Myeloid Leukemia, AML) χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό μυελοβλαστών και υπερπλασία του μυελού των οστών και του σπλήνα. Η οξεία μυелоκυτταρική λευχαιμία ευθύνεται για το 80% των περιστατικών οξείας λευχαιμίας στους ενήλικες. Η θεραπεία επάγει πλήρη ύφεση στο 66% των ασθενών, αν και μόνο το 30 – 40% περίπου, θα επιτύχει ίαση ή μακροχρόνια ύφεση (Huether & McCance, 2008). Οι εκδηλώσεις της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι αποτέλεσμα ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας. Τα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων οδηγούν σε υποτροπιάζουσες βαριές λοιμώξεις όπως πνευμονία, σηψαιμία, αποστήματα και έλκη στους βλεννογόνους. Οι εκδηλώσεις της θρομβοπενίας περιλαμβάνουν πετέχειες, πορφύρα και εκχυμώσεις, αιματώματα, αιματοουρία και γαστρεντερική αιμορραγία. Έμφρακτα οστών ή υποπεριοστικά διηθήματα από λευχαιμικά κύτταρα μπορεί να προκαλέσουν οστικά άλγη. Επιπρόσθετα, η αναιμία αποτελεί όψιμη εκδήλωση, προκαλώντας κόπωση, κεφαλαλγία, ωχρότητα και δύσπνοια μετά από καταβολή προσπάθειας. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως από λοίμωξη ή αιμορραγία (LeMone et al., 2014). Ας σημειωθεί ότι το μυελόγραμμα υποδεικνύει τον πολλαπλασιασμό των άωρων λευκών αιμοσφαιρίων και η γενική αίματος τη θρομβοπενία και την ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία.

3.2 ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Acute Lymphocytic Leukemia, ALL) είναι ο συνηθέστερος τύπος λευχαιμίας στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικους. Στους ενήλικους εμφανίζεται σπάνια μέχρι τη μέση ηλικία. Ωστόσο μετά την ηλικία αυτή, η συχνότητα της αυξάνει. Διάφοροι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να εμπεριέχονται στην αιτιολογία της νόσου (Papadakis & McPhee, 2007).

Το 80% περίπου των περιστατικών αφορούν την κακοήγη εξαλλαγή των Β – λεμφοκυτταρων, ενώ το υπόλοιπο 20% επέρχεται από τα Τ – λεμφοκύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα ομοιάζουν με άωρα λεμφοκύτταρα, τα οποία ωστόσο ούτε ωριμάζουν ούτε συμμετέχουν στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος. Οι λεμφοβλάστες πολλαπλασιάζονται και συσσωρεύονται στο μυελό των οστών, στους λεμφαδένες στο σπλήνα και στο περιφερικό αίμα. Ορισμένοι τύποι λεμφωμάτων αποτελούν την όψιμη φάση της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (Huether & McCance, 2008).

Η έναρξη της ALL είναι συνήθως ραγδαία. Οι λεμφοβλάστες που πολλαπλασιάζονται στο μυελό των οστών και στους περιφερικούς ιστούς παρακωλύουν την ανάπτυξη των φυσιολογικών κυττάρων. Επιπλέον, καταστέλλεται η φυσιολογική αιμοποίηση, οδηγώντας σε λοιμώξεις, αιμορραγία και ανάπτυξη αναιμίας. Επίσης, συχνά είναι τα οστικά άλγη, η λεμφαδενοπάθεια και η διόγκωση του ήπατος λόγω της ραγδαίας αναγέννησης των στοιχείων του μυελού. Τέλος, η διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλεί κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, εμέτους και επιληπτικές κρίσεις (Huether & McCance, 2008).

Η γενική αίματος δείχνει αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και λεμφοκυττάρων, ενώ μειωμένα παρουσιάζονται τα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Το μυελόγραμμα υποδεικνύει υπερκυτταρικό μυελό με ανάπτυξη λεμφοβλαστών. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία προκαλεί ύφεση στο 80 με 90% των ασθενών (Muciraj, 2015).

4. ΑΙΤΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η αιτιολογία των οξείων λευχαιμιών είναι αδιευκρίνιστη και ασφαλώς πολυπαραγοντική. Ωστόσο είναι γνωστή μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (John, 2010):

- **Ιονίζουσα ακτινοβολία**

Έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ υψηλής έκθεσης σε ακτινοβολία και ανάπτυξη AML ή ALL. Έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ της αθροιστικής δόσης ακτινοβολίας και της επίπτωσης της λευχαιμίας, εάν η συνολική επιβάρυνση του οργανισμού υπερβεί το 1 Gy. Ωστόσο η άποψη ότι υπάρχει ένα κατώτερο ακίνδυνο όριο ακτινοβολήσης δεν δικαιολογείται.

- **Χημικές ουσίες**

Χημικές ουσίες όπως το βενζόλιο και τα ομόλογά του έχουν αναγνωριστεί ως λευχαιμογόνες ουσίες σύμφωνα με τη διάταξη 1303 για τις επαγγελματικές παθήσεις. Σε επί μέρους περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαπιστωθεί η αιτιακή σχέση, ιδίως διότι έχει ελαττωθεί η επιβάρυνση με βενζόλιο από τη χημική βιομηχανία.

- **Κάπνισμα**

Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας λόγω καπνίσματος εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση από 1.4 έως και 2.4 φορές. Η αιτία ανάγεται πιθανότατα στα παράγωγα του βενζολίου που είναι ανιχνεύσιμα στον καπνό του τσιγάρου.

- **Κυτταροστατικά εναντί κακοηθών παθήσεων ή για ανοσοκατασταλτική θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων**

Τα κυτταροστατικά έναντι κακοηθών παθήσεων ή για την ανοσοκατασταλτική θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων παρουσιάζουν ενίοτε υψηλό λευχαιμικό δυναμικό. Με την έννοια αυτή έχει αποδειχθεί η πρόκληση οξείων μυελικών λευχαιμιών κυρίως από αλκυλιωτικές ενώσεις και αναστολείς της τοποισομεράσης II όπως οι ανθρακυκλικές ή επιποδοφυλλοτοξίνες. Περίπου 3 – 4% των ασθενών με λεμφώματα Hodgkin σε πλήρη υποστροφή, αναπτύσσουν δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία, εντός δέκα ετών μετά τη χημειοθεραπεία.

- **Κληρονομικοί παράγοντες**

Ορισμένες κληρονομικές ή συγγενείς παθήσεις συνοδεύονται από μεγαλύτερη επίπτωση λευχαιμιών. Μέσα σε αυτές συγκαταλέγονται το σύνδρομο Down, η τελαγγειεκτατική αταξία, το σύνδρομο Klinefelter, η αναιμία Fanconi και η ατελής οστεογένεση. Οι λόγοι παραμένουν επί του παρόντος ασαφείς.

- **Αιματολογικές παθήσεις**

Περίπου το 10 – 15% όλων των οξείων μυελογενών λευχαιμιών αναπτύσσονται δευτεροπαθώς ως τελικού – σταδίου μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που συχνά υφίσταται επί πολλά έτη και παλαιότερα χαρακτηριζόταν ως προ – λευχαιμία.

Υπάρχουν οικογενείς και γενετικοί, σχετικοί με τον τρόπο ζωής και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου σχετικά με τη λευχαιμία. Οι γνωστοί οικογενείς και γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της νόσου είναι λίγοι. Στον αντίποδα, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, οι διατροφικές προσλήψεις, η έκθεση σε EMF παρουσιάζουν ασθενείς συσχετίσεις με λευχαιμία, ενώ το βενζόλιο, η υψηλή δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι πιο ισχυροί παράγοντες κινδύνου. Η πρόληψη της λευχαιμίας μπορεί να είναι δυνατή με την αποφυγή αυτών των παραγόντων. Επειδή μόνο 15% -20% των περιστατικών λευχαιμίας μπορεί να εξηγηθεί με τους γνωστούς, έως σήμερα, παράγοντες κινδύνου, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να βρεθούν νέες τροποποιητικές επιρροές και να προστεθούν νέα αποδεικτικά στοιχεία στις μεθόδους πρόληψης (Ilhan et al., 2006).

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ανάμεσα στην εμφάνιση των πρώτων μη ειδικών γενικών συμπτωμάτων και της εκδηλούμενης κλινικής εικόνας, σπάνια μεσολαβούν περισσότεροι από τρεις μήνες. Εξαιρεση αποτελούν οι λευχαιμίες οι οποίες εξελίσσονται δευτεροπαθώς από μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Μεταξύ των μη ειδικών γενικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβάνονται (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014):

- Μείωση της ικανότητας για απόδοση έργου
- Αίσθημα κόπωσης
- Νυχτερινοί ιδρώτες
- Ανορεξία
- Απώλεια βάρους
- Πυρετός
- Οστικοί πόνοι

Τα συμπτώματα των οξείων λευχαιμιών καθορίζονται από την εκτόπιση της φυσιολογικής αιμοποίησης με συνέπεια την έντονη μείωση της συγκέντρωσης των ώριμων, λειτουργικά – ικανών κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο αριθμός των κυττάρων των τριών αιμοποιητικών σειρών συχνά ελαττώνονται με διαφορετική ένταση στο αίμα και επομένως προκύπτουν τα εξής κλινικά σημεία (John, 2010):

- Ωχρότητα
- Αίσθημα κόπωσης
- Ταχυκαρδία
- Αιματώματα μετά από σχετικά ασήμαντο τραυματισμό
- Ρινορραγίες, αιμορραγίες από τα ούλα

Εκδηλώσεις από εξωμυελικά όργανα, τα καλούμενα χλωρώματα, παρατηρούνται κυρίως στην μονοκυτταρική και μυελομονοκυτταρική οξεία μυελογενή λευχαιμία. Περίπου στο 5% των ασθενών παρατηρούνται δερματικές διηθήσεις και υπερπλασία των ούλων και σπανιότερα λευχαιμική μηνιγγίτιδα με έντονους πονοκεφάλους, διαταραχές της όρασης και έκπτωση της λειτουργίας των εγκεφαλικών νεύρων. Επιπρόσθετα, συχνά παρατηρείται μέτρια ηπατοσπληνομεγαλία και σπανιότερα διόγκωση των λεμφαδένων ως έκφραση της διήθησης των οργάνων (Ilhan et al., 2006).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η υποψία λευχαιμίας τίθεται συνήθως με βάση το ιστορικό, τις κλινικές εκδηλώσεις (εξάντληση, πυρετός, αιμορραγίες, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία κ.α.) και τη μικροσκοπική εξέταση του περιφερικού αίματος, όπου ανευρίσκονται ανώριμες μορφές λευκών αιμοσφαιρίων, σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα αιμοποιητικών κυττάρων. Η απόλυτη διάγνωση τίθεται με κυτταρομετρία ροής δείγματος μυελού των οστών, μετά από παρακέντηση ή βιοψία. Η κυτταρομετρία ροής εντοπίζει τον συγκεκριμένο τύπο βλαστικών κυττάρων. Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται οσφυονωτιαία παρακέντηση για να διαπιστωθεί πιθανή διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Η διάγνωση της οξείας λευχαιμίας είναι εύκολο να τεθεί αλλά η ακριβής διαπίστωση του κυτταρικού τύπου είναι συχνά δύσκολη και απαιτεί τη χρήση ειδικών μεθόδων (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

6.1 ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η αιματολογική εικόνα μας δίνει της πρώτες ενδείξεις (Αθανάτου, 2007):

- Πρακτικώς πάντοτε υπάρχει εκσεσημασμένη θρομβοκυτταροπενία με τιμές που κυμαίνονται μεταξύ 10000 και 50000/μl
- Λόγω της σχετικά μεγάλης διάρκειας ζωής των ερυθροκυττάρων, η αναιμία με τιμές αιμοσφαιρίνης 8 – 10 g/dl είναι συνήθως μετρίου βαρύτητας
- Ο απόλυτος αριθμός των λευκοκυττάρων δεν είναι ειδικός σε σχέση με τη διάγνωση. Μπορεί να είναι φυσιολογικός, ελαττωμένος ή αυξημένος.

Ωστόσο, ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων προσδίδει περαιτέρω ενδείξεις. Ο αριθμός των κοκκιοκυττάρων είναι έντονα ελαττωμένος και στις περισσότερες περιπτώσεις ευρίσκονται ανώριμα κύτταρα, δηλαδή βλάστες. Η παρουσία ανώριμων βλαστών και των ώριμων κοκκιοκυττάρων, σε συνδυασμό με την απουσία ενδιάμεσων σταδίων εξέλιξης χαρακτηρίζεται ως «λευχαιμικό χάσμα». Η ανίχνευση των καλούμενων ραβδίων του Auer μέσα στις βλάστες αποδεικνύει τη διάγνωση μυελογενούς λευχαιμίας (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Η συχνή αύξηση της ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR) αποτελεί έκφραση της οξείας παθολογικής διεργασίας. Επίσης αυξημένες είναι και οι συγκεντρώσεις της γαλακτικής αφυδρογονάσης (Lactate DeHydrogenase, LDH) και του ουρικού οξέος, λόγω της εντονότερης κυτταρικής διακίνησης. Επιπρόσθετα, η μελέτη της πήξης του αίματος δίνει πληροφορίες για την κατανάλωση των παραγόντων πήξης (Piller, 2001).

6.2 ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται παρακέντηση και αναρρόφηση του μυελού των οστών. Προτιμώμενη θέση παρακέντησης αποτελεί η άνω οπίσθια λαγόνια ακρολοφία και λιγότερο το στέρνο. Μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις, όπως σε περιπτώσεις υπερβολικής παχυσαρκίας ή προηγηθείσας ακτινοβολήσης της περιοχής της πυέλου, επιλέγεται η περιοχή του στέρνου για παρακέντηση, η οποία πραγματοποιείται επάνω στη μέση γραμμή στο ύψος του δεύτερου ή τρίτου μεσοπλεύριου διαστήματος. Η αποφυγή του στέρνου βασίζεται στον κίνδυνο να διαπεράσει η βελόνη το στέρνο και να προκληθεί αιμορραγία και επιπωματισμός του περικαρδίου. Ας σημειωθεί ότι κατά κανόνα δεν απαιτείται βιοψία δια ειδικής βελόνης και ιστολογική εξέταση του μυελού των οστών (Papadakis & Mcphee, 2007).

Το υλικό που λαμβάνεται με την παρακέντηση του μυελού των οστών χρησιμεύει στην ακριβή ταξινόμηση μιας οξείας λευχαιμίας. Για το σκοπό αυτό πρέπει να υποβάλλεται στις εξής τρεις εξεταστικές μεθόδους, στο πλαίσιο μιας σύγχρονης διαγνωστικής προσέγγισης της λευχαιμίας (Demierre et al., 2003):

- **Κυτταρομορφολογία ή κυτταροχημεία**

Σε επίχρισμα του μυελού των οστών που έχει υποστεί χρώση κατά May – Grunwald – Giemsa παρατηρείται τυπικά έντονη κυτταροβρίθεια ανώριμων κυττάρων. Οι βλάστες είναι σχετικά μεγάλου – μεγέθους, ελαφρώς – διαφοροποιημένα κύτταρα με μεγάλα άτυπα πυρήνια και λεπτή ζώνη συνήθως βασεόφιλου κυτταροπλάσματος. Τα κύτταρα της φυσιολογικής αιμοποίησης είτε είναι έντονα ελαττωμένα ή απουσιάζουν τελείως. Από τη μορφολογία των βλαστών προκύπτουν ενδείξεις για την καταγωγή τους. Επίσης, μια ιδιαιτερότητα αποτελούν τα ραβδία του Auer τα οποία ανιχνεύονται στο

κυτταρόπλασμα των βλαστών, περίπου στο ένα τέταρτο των οξείων μυελογενών λευχαιμιών. Τα ραβδία του Auer είναι κυτταρικά οργανίδια που σχηματίζονται από αζουρόφιλα (πρωτογενή) κοκκία. Η παρουσία τους επιδεικνύει τη μυελογενή προέλευση της λευχαιμίας. (Degos et al., 2000).

Οι κυτταροχημικές χρώσεις κατά κανόνα αποδεικνύουν την παρουσία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Οι βλάστες μυελογενούς προέλευσης είναι θετικοί για μυελουπεροξειδάση ενώ οι μονοκυτταρικής προέλευσης είναι θετικοί για όξινη εστεράση της α – ναφθυλινής. Εάν οι βλάστες είναι θετικοί για υπεροξειδάση και εστεράση, τότε πρόκειται για μυελομονοκυτταρική διαφοροποίηση. Οι βλάστες της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας δεν αντιδρούν για υπεροξειδάση και εστεράση, στις περισσότερες όμως περιπτώσεις είναι θετικοί στην αντίδραση PAS (Morton et al., 2007).

- **Προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου**

Διάφορα παρεκκλίνοντα επιφανειακά αντιγόνα στην επιφάνεια των λευχαιμικών κυττάρων, τα οποία είναι ειδικά για ορισμένες κυτταρικές γραμμές, είναι δυνατόν να προσδιορισθούν με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων και αυτό αποτελεί σημαντική συνιστώσα της σύγχρονης διάγνωσης των λευχαιμιών. Ο ανοσοφαινότυπος εξυπηρετεί αφ' ενός στην ασφαλή διάκριση μεταξύ των μυελογενών και λεμφοκυτταρικών λευχαιμιών αφ' ετέρου στην ακριβή ταξινόμηση πολύ ανώριμων και μορφολογικά ασαφών μορφών οξείας λευχαιμίας. Με την έννοια αυτή, η διάγνωση της μυελοβλαστικής ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με ελάχιστη διαφοροποίηση και της μεγακαρυοβλαστικής λευχαιμίας μπορεί να τεθεί μόνο με την ανίχνευση του αντίστοιχου ανοσοφαινότυπου (Αθανάτου, 2007).

7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της οξείας λευχαιμίας περιλαμβάνει άλλες καταστάσεις στις οποίες οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, αναιμία και θρομβοπενία. Αυτές περιλαμβάνουν τις λευχαιμοειδείς αντιδράσεις και τις εν τω βάθει μολύνσεις, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με τον αυξημένο αριθμό των λευκοκυττάρων και μια αριστερή μετατόπιση. Επιπλέον, η λοίμωξη με τον ιό Epstein – Barr μπορεί να προκαλέσει σοβαρή λεμφοκυττάρωση με τα άτυπα λεμφοκύτταρα να είναι παρόντα σε επίχρισμα περιφερικού αίματος. Η διάγνωση μπορεί να γίνει εύκολα από την απουσία βλαστών σε αυτές τις συνθήκες (Mittal & Meehan, 2001).

Σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία μπορεί να είναι εμφανή χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων σε συνδυασμό με αναιμία και θρομβοπενία. Η διαφορική διάγνωση αυτής της παρουσίας περιλαμβάνει τις πρωτογενείς νόσους του μυελού των οστών του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και την απλαστική αναιμία. Η διήθηση του μυελού των οστών από άλλα νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων των συμπαγών όγκων και των αιματολογικών κακοηθειών, μπορεί επίσης να παρουσιαστεί με αναιμία ή/και θρομβοπενία. Τέλος, οι ανώριμες μορφές των λευκοκυττάρων που ομοιάζουν με βλάστες μπορεί να παρατηρηθούν σε σοβαρή μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ (Mittal & Meehan, 2001).

8. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Πρόγνωση σημαίνει η αναμενόμενη έκβαση μιας νόσου. Θα χρειαστεί να πραγματοποιηθεί μία συζήτηση του ασθενή με τον ιατρό σχετικά με την πρόγνωση της νόσου, ο οποίος θα είναι σε θέση να πληροφορήσει καταλλήλως τον ασθενή και να του δώσει μια ένδειξη για τον τύπο και τον υποτύπο της οξείας λευχαιμίας από την οποία νοσεί. Ωστόσο, δεν είναι δυνατόν για κάθε ιατρό να γνωρίζει την ακριβή πορεία της νόσου του κάθε ασθενή. Παρόλα αυτά, ο ιατρός θα μπορεί να ενημερώσει τον ασθενή για το εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεών του, ιδιαίτερα εκείνα που παρουσιάζουν τη γενετική σύνθεση των λευχαιμικών κυττάρων, είναι ικανά να προβλέψουν πως η οξεία λευχαιμία μπορεί να ανταποκριθεί σε συγκεκριμένες μορφές θεραπείας (Cancer Council, 2016).

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων, ο ακριβής τύπος της ALL, η ύπαρξη ορισμένων γονιδιακών αλλαγών (συμπεριλαμβανομένου του χρωμοσώματος της Φιλαδέλφειας), ο αριθμός των λευκών κυττάρων, ο ρυθμός και η έκταση της ανάπτυξης των λευχαιμικών κυττάρων, το πόσο καλά ανταποκρίνεται ο ασθενής στη θεραπεία καθώς και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η φυσική κατάσταση και το ιατρικό ιστορικό αποτελούν όλοι τους σημαντικούς παράγοντες για την εκτίμηση της πρόγνωσης (Cancer Council, 2016).

Για πολλούς ανθρώπους, η θεραπεία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της οξείας λευχαιμίας για χρόνια. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως ύφεση. Παρόλα αυτά, για ορισμένους ανθρώπους, η θεραπεία μπορεί να μην οδηγήσει σε οριστικά αποτελέσματα με επακόλουθο την επανεμφάνιση της νόσου λόγω ενός μικρού αριθμού καρκινικών κυττάρων που θα παραμείνουν. Αυτό είναι γνωστό ως ελάχιστη υπολειμματική νόσος (Minimal Residual Disease, MRD). Οι ιατροί είναι σε θέση να μετρήσουν την MRD ενός ατόμου για να καθορίσουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης και την ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία. Οι κύριες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την εύρεση της MRD περιλαμβάνουν (Cancer Council, 2016):

1. Ανοσοφαινοτύπηση – δοκιμές για αντιγόνα των λευχαιμικών κυττάρων
2. PCR – αναζήτηση γενετικών αλλαγών στα κύτταρα

Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία είναι μια θεραπεύσιμη ασθένεια. Οι πιθανότητες θεραπείας ενός ασθενή εξαρτώνται από μια πληθώρα προγνωστικών παραγόντων

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Η οξεία λευχαιμία είναι μια θανατηφόρος νόσος, η οποία εάν δεν υποβληθεί σε θεραπεία, η μέση επιβίωση της ανέρχεται μόλις στους 3 μήνες ή λιγότερο. Η θεραπεία της οξείας λευχαιμίας βασίζεται στους εξής πυλώνες: τη χημειοθεραπεία, την υποστηρικτική θεραπεία και την αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Μπονάτσος και συν., 2005).

Η γενική αίματος και ο λευκοκυτταρικός τύπος γίνονται για να εκτιμηθεί ο αριθμός των έμμορφων συστατικών, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και ο αριθμός, η κατανομή και η μορφολογία των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα αιμοπετάλια καταμετρούνται για την αναγνώριση πιθανής θρομβοπενίας δευτεροπαθώς από τη λευχαιμία και την αξιολόγηση πιθανού αιμορραγικού κινδύνου. Το μυελόγραμμα παρέχει πληροφόρηση σχετικά με τα κύτταρα στο μυελό, τον τύπο της ερυθροποίησης και την ωρίμανση των ερυθροποιητικών και λευκοποιητικών κυττάρων (John, 2010).

9.1 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πολυχημειοθεραπεία αντιπροσωπεύει τη μόνη θεραπεία με στόχο την ίαση. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο συμπληρωματικά σε περίπτωση συμμετοχής του ΚΝΣ. Στόχος της χημειοθεραπείας είναι η εξαφάνιση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου αριθμού λευχαιμικών κυττάρων. Ωστόσο τα κυτταροστατικά δεν δρουν επιλεκτικά στα λευχαιμικά κύτταρα, αλλά βλάπτουν όλους τους ταχέως αυξανόμενους ιστούς, τα κύτταρα της πρώτης γραμμής αιμοποίησης, τις τρίχες, το δέρμα, τους βλεννογόνους, τους γεννητικούς αδένες και τα κύτταρα των ζωτικών οργάνων όπως το ήπαρ, η καρδιά, οι νεφροί και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επομένως, για μερικούς κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς αντενδείκνυται η προτυποποιημένη χημειοθεραπεία όταν συνυπάρχουν οι εξής

παθήσεις: μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνιες πνευμονοπάθειες, διαταραχές του ήπατος και των νεφρών, σηψαιμία και μη ελεγχόμενες βαρείες λοιμώξεις (Μπονάτσος και συν., 2005).

Η χημειοθεραπευτική αγωγή για τις οξείες λευχαιμίες χωρίζεται σε δύο φάσεις: τη φάση επαγωγής και τη φάση εδραίωσης. Η θεραπεία επαγωγής αποτελείται από πολλαπλά φάρμακα που χορηγούνται σε διάστημα ημερών έως εβδομάδων, με σκοπό την εξάλειψη όλων των βλαστών από τον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα. Η θεραπεία εδραίωσης ξεκινάει περίπου 4 έως 8 εβδομάδες μετά την λήξη της επαγωγικής χημειοθεραπείας, όταν ο ασθενής έχει αναρρώσει από τις παρενέργειες της θεραπείας και ο αριθμός των αιμοποιητικών του κυττάρων έχει αρχίσει να ομαλοποιείται (Mittal & Meehan, 2006).

Αν και η πλειοψηφία των ασθενών με AML ή ALL θα επιτύχει ύφεση μετά από την επαγωγική θεραπεία, υπάρχει υψηλό ποσοστό υποτροπής. Ως αποτέλεσμα, χορηγείται η θεραπεία εδραίωσης με σκοπό την πρόληψη υποτροπής. Τα φάρμακα και οι διάρκειες της φάσης εδραίωσης διαφέρουν σημαντικά μεταξύ AML και ALL, όπως περιγράφεται παρακάτω. Οι κύριες αιτίες της νοσηρότητας και τη θνησιμότητας κατά τη διάρκεια και των δύο φάσεων της θεραπείας αποτελούν η λοίμωξη και η αιμορραγία (Mittal & Meehan, 2006).

9.1.1 Επαγωγική θεραπεία για AML

Η επαγωγική χημειοθεραπεία για AML αποτελείται από ένα συνδυασμό ενός αναλόγου κυτοσίνης (κυταραβίνη, cytarabine, ara – C) και μίας ανθρακυκλίνης (idarubicin ή daunorubicin). Το πρότυπο θεραπευτικό σχήμα, που καλείται συνήθως «7 & 3 σχήμα» περιλαμβάνει 7 ημέρες συνεχούς έγχυσης κυταραβίνης σε συνδυασμό με 3 ημερήσιες εγχύσεις ιδαρουβικίνης ή νταουνορουβικίνης. Ο πλήρης ρυθμός απόκρισης (Complete Rate, CR) είναι 50% έως 70%. Ασθενείς με επιθετικούς τύπους AML, όπως δευτερογενή AML ή AML με δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, μπορεί να αντιμετωπίζονται με πιο επιθετική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης πολύ υψηλών δόσεων κυταραβίνης (HIDAC) σε συνδυασμό με αμσακρίνη, μιτοξανδρόνη ή ετοποσίδη (Boykoff et al., 2009).

9.1.2 Θεραπεία εδραίωσης για AML

Η θεραπεία εδραίωσης γενικά συνίσταται από μία χημειοθεραπευτική αγωγή που χορηγείται μηνιαίως για 3 έως 4 κύκλους. Αν και ο αριθμός των κύκλων που απαιτούνται είναι μεταβλητός, η θεραπεία εδραίωσης μειώνει το ρυθμό υποτροπής και βελτιώνει την επιβίωση. Πρόσφατα, η έμφαση έχει μετατοπιστεί προς την κατεύθυνση της χρήσης θεραπευτικών σκευασμάτων HIDAC, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών με ευνοϊκή κυτταρογενετική. Η θεραπεία εδραίωσης αποδίδει μια διάμεση διάρκεια ύφεσης 12 έως 18 μηνών, με περίπου 20% έως 25% αυτών των ασθενών να θεραπεύονται πλήρως από τη νόσο. Οι οξείες λευχαιμίες που αναπτύσσονται σε ασθενείς άνω των 60 ετών ή σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν συχνά δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (δηλαδή δυσμενή κυτταρογενετική). Ως εκ τούτου, τα ποσοστά CR σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από επαγωγική χημειοθεραπεία κυμαίνονται συνήθως στο εύρος της τάξης του 40% έως 60%, με τη διάμεση διάρκεια ύφεσης να είναι μικρότερη του ενός έτους (Mittal & Meehan, 2006).

9.1.3 Επαγωγική θεραπεία για ALL

Σε αντίθεση με την επαγωγική θεραπεία για AML, η οποία χρησιμοποιεί 2 φάρμακα που χορηγούνται σε διάστημα 1 εβδομάδας, η επαγωγική θεραπεία για ALL αποτελείται από ένα πολύπλοκο πρόγραμμα πολλαπλών φαρμάκων που χορηγούνται για χρονικό διάστημα 2 έως 4 εβδομάδων. Τα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν βινκριστίνη, κορτικοστεροειδή, ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραβίνη, μεθοτρεξάτη και ασπαραγινάση. Τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήμα αποδίδουν CR από 80% έως 90%. Ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η χρωμοσωμική ανωμαλία t(9, 22) (χρωμόσωμα Philadelphia), η L3 υποκλάση ή η μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ελεύθερης υποτροπής επιβίωσης (Disease Free Survival, DFS) (Boykoff et al., 2009).

9.1.4 Θεραπεία εδραίωσης για ALL

Σε αντίθεση με την AML, η θεραπεία εδραίωσης για ενήλικες με ALL περιλαμβάνει εβδομάδες έως μήνες χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με προφυλακτική θεραπεία του

ΚΝΣ. Παρόλο που υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις για τη θεραπεία εδραίωσης, σε γενικές γραμμές, περιλαμβάνει 2 φάσεις. Αυτές οι φάσεις διαφέρουν ως προς την επιθετικότητα και, κατά συνέπεια, την τοξικότητά τους. Η πρώτη φάση, που ονομάζεται εδραίωση της θεραπείας, χρησιμοποιεί πολλαπλούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες οι οποίοι χορηγούνται σε περίοδο 1 έως 2 εβδομάδων κάθε μήνα για 3 έως 4 μήνες. Μετά την φάση εδραίωσης, ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης, η οποία περιλαμβάνει καθημερινή δια του στόματος χημειοθεραπεία (6 – μερκαπτοπουρίνη) με εβδομαδιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης. Η βέλτιστη διάρκεια της συντηρητικής θεραπείας είναι μεταβλητή, αλλά συνήθως διαρκεί περίπου 2 χρόνια. Ο ρυθμός μακροπρόθεσμης επιβίωσης μετά τη θεραπεία συντήρησης είναι περίπου 30% έως 40% (John, 2010).

9.2 ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της οξείας λευχαιμίας προκαλεί απλασία του μυελού των οστών η οποία διαρκεί επί εβδομάδες. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει παραγωγή κοκκιοκυττάρων, ερυθροκυττάρων και θρομβοκυττάρων λόγω της αρχικής εκτόπισης της αιμοποίησης από τη λευχαιμία και λόγω της πρόσθετης βλάβης από τη χημειοθεραπεία. Στη περίοδο αυτή, οι ασθενείς απειλούνται σε υψηλό βαθμό από αιμορραγίες και λοιμώξεις. Κατά συνέπεια, η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα και σε συνδυασμό με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Με τον όρο αυτό υποστηρικτική θεραπεία νοούνται τα μέτρα όπως η υποκατάσταση του αίματος, η προφύλαξη του κεντρικού νευρικού συστήματος ή/και η θεραπεία των λοιμώξεων, που χρησιμεύουν στην προστασία και στην αντιμετώπιση επιπλοκών της νόσου ή της θεραπείας (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

9.2.1 Προφυλακτική θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος στην ALL

Αν και λιγότερο από το 10% των ενηλίκων με ALL παρουσιάζουν εμπλοκή του CNS τη στιγμή της διάγνωσης, αυτή η περιοχή εμπλέκεται συχνά κατά τη στιγμή της υποτροπής. Χωρίς προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ, το 20% έως 50% των ALL ασθενών που υποτροπιάζουν, παρουσιάζουν εμπλοκή του ΚΝΣ. Τρέχουσες προφυλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν ενδορραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης ή

κυταραβίνη, ακτινοβολήση ή συστηματική χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων που διαπερνούν τον αιματο – εγκεφαλικό φραγμό (για παράδειγμα μεθοτρεξάτη, κυταραβίνη) (Obsorn et al., 2013).

9.2.2 Υποκατάσταση αίματος

Η αναιμία αντιμετωπίζεται εύκολα με χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πρέπει να διατηρούνται άνω των 8g/dl και σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς άνω των 10g/dl. Έντονα αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας υπάρχει όταν ο αριθμός των θρομβοκυττάρων πέφτει κάτω των 20000/μl οπότε καθίσταται επιτακτική ανάγκη η χορήγηση συμπυκνωμένων θρομβοκυττάρων – αιμοπεταλίων. Η υποκατάσταση των λευκοκυττάρων είναι δύσκολη και κατά κανόνα δεν διενεργείται (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

9.2.3 Αντιμετώπιση λοιμώξεων

Η κοκκιοκυτταροπενία, η οποία προκαλείται από τη χημειοθεραπεία και διαρκεί αρκετές εβδομάδες, δημιουργεί υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων για τους ασθενείς. Ως προφυλακτικά μέτρα εξυπηρετούν η θεραπεία σε απομόνωση, η επιμελής τήρηση κανόνων υγιεινής στην επαφή με τον ασθενή καθώς και η επιλεκτική απολύμανση του εντέρου με μη απορροφώμενα αντιβιοτικά. Παρ' όλα αυτά κατά την πορεία της θεραπείας εν τέλει όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν λοιμώξεις κυρίως βακτηριακές και σπάνια συστηματικές μυκητιάσεις των πνευμόνων, του ήπατος ή/και του σπλήνα. Επίσης, παρατηρούνται και ιογενείς λοιμώξεις. Η έγκαιρη αντιμικροβιακή θεραπεία είναι κρίσιμη για την επιβίωση τους ασθενούς (Thon & Italiano, 2012) .

9.2.4 Χρήση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων

Η χρήση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων όπως G – CSF/GM – CSF έχει οδηγήσει σε σημαντική βραχυνση του χρόνου απλασίας έπειτα από χημειοθεραπεία και έχει συντομεύσει τα πυρετικά επεισόδια. Ωστόσο, βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και της πρόγνωσης δεν έχει αποδειχθεί έως τώρα (John, 2010).

9.3 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ/ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Στην περίπτωση σχετικά νεότερων ασθενών, οι θεραπευτικές θεωρήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν πάντοτε και τη δυνατότητα μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του οστικού μυελού ή του περιφερικού αίματος. Υπάρχουν δυο μέθοδοι (Μπονάτσος και συν, 2005):

a) Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων από αδερφούς ή άλλους συγγενείς ή μη συγγενείς δότες με παρόμοιο ή συμβατό HLA.

b) Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων που είχαν ληφθεί από τον ίδιο ασθενή σε φάση πλήρους υποστροφής

Τόσο η αλλογενής όσο και η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών έχουν προταθεί για επιλεγμένους ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία που υποτροπιάζουν μετά από μία τυποποιημένη θεραπεία. Ασθενείς με AML ή ALL με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες πρέπει να αξιολογούνται για αλλογενή μεταμόσχευση κατά τη διάρκεια της πρώτης πλήρης ύφεσης. Ωστόσο, σε ασθενείς με ευνοϊκή κυτταρογενετική, η μεταμόσχευση μπορεί να καθυστερήσει έως την πρώτη υποτροπή ή τη δεύτερη πλήρη ύφεση (Μπονάτσος και συν, 2005).

Ο ρόλος της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών στην πρώτη υποτροπή είναι αμφιλεγόμενη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα οξεία λευχαιμία στους οποίους εκλείπει ιστοσυμβατός δότης, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες ιατρικές συνθήκες που αποκλείουν την αλλογενή μεταμόσχευση (Μπονάτσος και συν, 2005).

9.4 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς με υποτροπή, είναι δυνατόν να επιτευχθεί μια δεύτερη ύφεση μέχρι και στο 50% των περιπτώσεων με εφαρμογή κατάλληλων συνδυασμών κυτταροστατικών φαρμάκων. Ωστόσο εάν δεν επακολουθεί μεταμόσχευση, αυτή η ύφεση δεν διαρκεί συνήθως περισσότερο από έξι έως δώδεκα μήνες. Πιθανές παρενέργειες της θεραπείας είναι οι εξής (Morton et al., 2007):

- ✓ Σύνδρομο λευκόστασης (διατάραξη ζωτικών οργάνων λόγω μείωσης της αιμάτωσης σε υπερλευκοκυττάρωση)
- ✓ Σοβαρές λοιμώξεις από βακτηρίδια και μύκητες (πνευμονία, σηψαιμία, μυκητιάσεις κτλ.)
- ✓ Αιμορραγίες (πετέχειες, ρινορραγίες κτλ.)
- ✓ Διαταραχή πήξης λόγω κατανάλωσης παραγόντων πήξης
- ✓ Ουρική νεφροπάθεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- ✓ Φλεγμονές βλεννογόνων στο γαστρεντερικό σωλήνα
- ✓ Τοξική δράση στο ΚΝΣ σε υψηλές δόσης θεραπεία με Ara-C (σπασμοί, οξύ παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο)

Β΄ ΜΕΡΟΣ

1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Ο ρόλος του ογκολογικού νοσηλευτή είναι πολυδιάστατος και εμπλέκεται σε πολλούς τομείς όπως (Bestrong, 2014):

- **Εισαγωγή στο νοσοκομείο:** Κατά την εισαγωγή ενός ασθενούς στο νοσοκομείο, πρωταρχικός σκοπός του ογκολογικού νοσηλευτή αποτελεί η ενημέρωση και η εκπαίδευση του ασθενή. Από τον νοσηλευτή απαιτείται η δημιουργία κατάλληλης ατμόσφαιρας, με αισθήματα ζεστασιάς, άνεσης και ειλικρινούς επαφής, ώστε ο ασθενής να αντλήσει ψυχικές δυνάμεις για να δώσει τη μάχη του με τον καρκίνο. Επίσης, μέσα στις αρμοδιότητες του νοσηλευτή συμπεριλαμβάνονται η ξενάγηση του ασθενούς στο χώρο του νοσοκομείου και η ενημέρωσή του για τη διαδικασία των εξετάσεων και της πορείας της νόσου. Ας σημειωθεί ότι η πληροφόρηση της πορείας της υγείας του ασθενούς πραγματοποιείται από τον ιατρό και ο νοσηλευτής έχει συμπληρωματικό ρόλο.
- **Θεραπεία:** Η αντιμετώπιση της νόσου πραγματοποιείται με χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή/και συνδυασμό των παραπάνω. Ο νοσηλευτής θα πρέπει, μεταξύ άλλων να: (i) ενημερώνει τον ασθενή για την αναγκαιότητα της θεραπείας, των φαρμάκων και τον τρόπο δράσης τους, για τις παρενέργειες και τη διάρκεια των συνεδριών, (ii) διασφαλίζει την ασφαλή χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων για την αποτροπή της εξαγγείωσης των φαρμάκων, (iii) παρακολουθεί και να εντοπίζει έγκαιρα τα σημάδια πιθανών επιπλοκών της θεραπείας, (iv) παροτρύνει τον ασθενή για καλή συνεργασία κατά την εφαρμογή δύσκολα αποδεκτών αντικαρκινικών θεραπειών, (v) ενημερώνει τον ασθενή για την πιθανή συμμετοχή του σε κλινικές μελέτες, (vi) υποστηρίζει τον ασθενή και την οικογένειά του, (vii) ενημερώνει τον ασθενή για την πορεία του τόσο προεγχειρητικά, και διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά ώστε να ανυψώσει το ηθικό του και να αποτρέψει μετεγχειρητικές επιπλοκές, (viii) εκπαιδεύσει τον ασθενή ώστε να αναγνωρίζει και να αξιολογεί διάφορα συμπτώματα κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της θεραπείας.

- Ψυχολογική υποστήριξη πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας: Πέρα από θέματα που αφορούν τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο, η νοσηλευτική παρέμβαση θα πρέπει να στοχεύει και στην αποκατάσταση του ασθενούς, δηλαδή την επαναφορά και τη βελτίωση της σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής του υγείας. Αυτό πραγματοποιείται μέσω αναζήτηση τρόπων βελτίωσης της ποιότητας ζωής του.
- Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για την ανακούφιση από τον πόνο: Για την επανένταξη του ασθενή στην κοινωνική ζωή, ο ασθενής θα πρέπει να είναι, απαλλαγμένος από τον καρκινικό πόνο ή να είναι σε θέση να τον διαχειρίζεται σε ικανοποιητικό βαθμό. Ο νοσηλευτής οφείλει να συμβάλλει στην ανακούφιση του πόνου με το να (i) αξιολογεί την ένταση και το είδος του, (ii) έχει γνώσεις φαρμακοκινητικής, τρόπων χορήγησης, δράσης, παρενεργειών των φαρμάκων εκλογής για τον πόνο του ασθενή και να (iii) ενημερώνει τον ασθενή και την οικογένειά του για το είδος των χορηγούμενων φαρμάκων ώστε να ελαττωθεί ο φόβος εξάρτησης, ο οποίος αποτελεί φραγμό για την ανακούφιση του πόνου.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Οι νοσηλευτές οφείλουν να εστιάσουν ενεργά στη φροντίδα των ασθενών με λευχαιμία, στα σωματικά προβλήματα που βιώνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά στην απώλεια ενέργειας και τα διατροφικά προβλήματα. Η υπερβολική κόπωση παρεμβαίνει στην ικανότητα του ασθενούς να φροντίσει τον εαυτό του, αλλά αυτό μπορεί να μην είναι προφανές στο νοσηλευτικό προσωπικό. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της μειωμένης ψυχολογικής και σεξουαλικής ενέργειας, όπως και η συνεχής ευπάθεια στις λοιμώξεις υποδηλώνουν την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση και φροντίδα, εκπαίδευση και ενδεχομένως παραπομπή σε συμβουλευτικές υπηρεσίες (Σαχίνη – Καρδάση, 2006).

Τα εστιασμένα στη λευχαιμία κλινικά δεδομένα περιλαμβάνουν (Dewit, 2009):

✚ Ιστορικό υγείας: παράπονα για κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια, λοιμώξεις, ρινορραγίες, προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο, ιστορικό ανοσολογικής διαταραχής, έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία κτλ.

✚ Φυσική εξέταση: δέρμα, βλεννογόνες επιφάνειες, πορφύρα, πετέχειες, έλκη, εξέταση κοιλιάς, καρδιακοί και πνευμονικοί ήχοι κτλ.

✚ Εργαστηριακές εξετάσεις: γενική αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο, μυελόγραμμα

Οι βασικές προτεραιότητες του νοσηλευτή στη διαχείριση και φροντίδα ασθενών με οξεία λευχαιμία είναι οι εξής (Canobbio, 2006; Markman et al., 2013):

1. Αποτροπή της μόλυνσης κατά τη διάρκεια οξείας φάσης ασθένειας/θεραπείας
2. Διατήρηση του όγκου της αιματικής κυκλοφορίας
3. Μείωση του πόνου
4. Προώθηση της βέλτιστης φυσικής λειτουργίας
5. Παροχή ψυχολογικής υποστήριξης
6. Παροχή πληροφοριών σχετικά με τις διεργασίες πρόγνωσης και τις ανάγκες θεραπείας

Οι νοσηλευτές πρέπει να κατανοήσουν το σκεπτικό και τις επιπτώσεις της κάθε φάσης της θεραπείας για να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς, να χορηγήσουν θεραπείες, να

διαχειριστούν τις παρενέργειες και να παράσχουν υποστήριξη σε όλη τη συνέχεια της φροντίδας (Viele, 2003).

1. Πληροφόρηση ασθενών

Ο νοσηλευτής πρέπει να παρέχει υψηλής – ποιότητας πληροφορίες στον ασθενή, σε θέματα λήψης αποφάσεων σχετικά με τις πιθανές επιλογές θεραπείας, το στόχο της συνιστώμενης θεραπείας, τις πιθανές παρενέργειες και τον τρόπο διαχείρισής τους, τα αναμενόμενα αποτελέσματα της θεραπείας, καθώς και την έκβαση της διακοπής της θεραπείας (MacMillan Cancer Support, 2001). Η διαδικασία παροχής πληροφοριών θα πρέπει να περιλαμβάνει όλα τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας, που το καθένα ξεχωριστά διαδραματίζει βασικό ρόλο στο όλο εγχείρημα. Ωστόσο, βασικό στοιχείο του ρόλου του νοσηλευτή είναι να διασφαλιστεί ότι τόσο οι ασθενείς όσο και οι φροντιστές τους θα αποκτήσουν τις απαιτούμενες πληροφορίες και θα ενημερωθούν σχετικά με τις επιλογές θεραπείας (Oakley et al., 2010).

Η διαδικασία παροχής πληροφοριών συχνά ξεκινάει από την αρχική σύσκεψη όταν υπάρχουν συγκεκριμένες πληροφορίες για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Σε αυτή την σύσκεψη δίνεται η δυνατότητα στους ασθενείς και τις οικογένειές τους να αφομοιώσουν τις πληροφορίες και να θέσουν ερωτήσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κρίνεται επιτακτική ανάγκη, ο νοσηλευτής που συμμετέχει στη σύσκεψη να είναι γνώστης τη θεραπείας και να είναι σε θέση να επεξηγήσει τι θα συμβεί κατά τη διάρκειά της, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών παρενεργειών και της διαχείρισής της. Η σύσκεψη πρέπει να δομηθεί και να υποστηριχθεί από τοπική τεκμηρίωση, αλλά να είναι με τέτοιο τρόπο προσαρμοσμένη ώστε να ανταποκρίνεται στις ατομικές ανάγκες του ασθενή. Είναι ζωτικής σημασίας να εξασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει τις πληροφορίες που παρέχονται, ιδίως σε σχέση με έκτακτες ογκολογικές καταστάσεις. Συγκεκριμένα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, στους ασθενείς, μια τεχνική διδασκαλίας, κατά την οποία καλούνται να αναμεταδώσουν με δικά τους λόγια τί έχουν κατανοήσει κατά τη διάρκεια αυτής της σύσκεψης (Roe & Lennan, 2013).

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο πρωταρχικός στόχος του νοσηλευτή είναι η αξιολόγηση της καταλληλότητας του ασθενούς για τη λήψη χημειοθεραπείας. Το επίκεντρο της σύσκεψης είναι να προσδιοριστεί η παρουσία τυχόν τοξικότητας της θεραπείας. Οι παρενέργειες, αν υπάρχουν, είναι σημαντικό να καθοριστούν άμεσα. Αυτό επιτυγχάνεται από την λήψη ιστορικού, τη φυσική αξιολόγηση, και την αξιολόγηση της κατάστασης της φυσιολογικής ευημερίας και απόδοσης του ασθενούς ή της ικανότητάς του να διαχειρίζεται καθημερινές εργασίες. Βάσει αυτής της εκτίμησης, μπορούν να πραγματοποιηθούν προσαρμογές στο πλάνο χημειοθεραπείας και των υποστηρικτικών φαρμάκων, όπως κρίνεται απαραίτητο, συμπεριλαμβανομένης της ενδεχόμενης καθυστέρησης της θεραπείας για λίγες ημέρες έως την πλήρη ανάρρωση του ασθενή (Roe & Lennan, 2013).

3.1 Συχνές παρενέργειες της χημειοθεραπείας και διαχείρισή τους

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας αξιολογούνται σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια τοξικότητας (Baker et al., 2008). Οι βασικότερες συμπεριλαμβάνουν (Baker et al., 2008):

- Ουδετεροπενική σήψη ή η εμπύρετη ουδετεροπενία, είναι μια επειληπτική για τη ζωή επιπλοκή της θεραπείας. Η επίπτωσή της ποικίλλει και εξαρτάται από τη φύση του χορηγούμενου φαρμάκου ή των φαρμάκων χημειοθεραπείας, της κατάστασης απόδοσης του ασθενή και την έκταση των συνυπάρχουσων συνθηκών. Προκαλείται από την τοξική επίδραση της χημειοθεραπείας στα ουδετερόφιλα, μειώνοντας την ανοσοαπόκριση του ασθενή σε μία επικείμενη περίπτωση μόλυνσης. Πολλοί ασθενείς με χημειοθεραπεία εμφανίζουν ουδετεροπενία, αλλά η παρουσία πυρετού καθιστά αυτή την κατάσταση μια έκτακτη ογκολογική κατάσταση που απαιτεί άμεση προσοχή.

Η θεραπεία περιλαμβάνει άμεση χορήγηση ευρέως – φάσματος αντιβιοτικών (εντός μίας ώρας) και εργαστηριακές εξετάσεις για τον προσδιορισμό του αιτιολογικού παθογόνου παράγοντα (Young et al., 2009). Ειδικές οδηγίες για τους νοσηλευτές σχετικά

με την πρόληψη και τη διαχείριση της εμπύρετης ουδετεροπενίας περιλαμβάνουν (Roe & Lennan, 2013):

- ✚ Ανάπτυξη και ενίσχυση κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για την πρόληψη και τη διαχείριση της εμπύρετης ουδετεροπενίας
 - ✚ Παροχή κατάλληλης εκπαίδευσης για την εμπύρετη ουδετεροπενία σε επαγγελματίες υγείας, ασθενείς και τις οικογένειές τους
 - ✚ Παροχή, στους ασθενείς, λεκτικών και γραπτών πληροφοριών για τα πρώιμα σημάδια της εμπύρετης ουδετεροπενίας
- Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία είναι μια από τις πιο δυσάρεστες παρενέργειες της θεραπείας, και αναφέρονται συχνά από τους ασθενείς ως ένας από τους μεγαλύτερους φόβους τους κατά την έναρξη της θεραπείας (Grunberg, 2004; Miller & Kearney, 2004). Ενώ έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στη φαρμακολογική διαχείριση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία, αυτές οι παρενέργειες δεν έχουν πλήρως εξαλειφθεί. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου αποτελεί το εμετογόνο δυναμικό του χημειοθεραπευτικού σχήματος, και ακολουθούν η ηλικία, το φύλο, οι συνυπάρχουσες συνθήκες, η συγχορήγηση φαρμάκων και η κατανάλωση αλκοόλ παίζουν ρόλο (Vidall et al., 2011). Η πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία είναι ο απόλυτος στόχος, και το «κλειδί» αποτελεί η χρησιμοποίηση κατάλληλων αντιεμετικών, ανάλογων με το εμετογόνο δυναμικό του χημειοθεραπευτικού σχήματος (Middleton & Lennan, 2011). Ωστόσο, η ναυτία παραμένει σημαντική παρενέργεια για ορισμένους ασθενείς και επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής τους. Οι νοσηλευτές έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών για την ελαχιστοποίηση της εμφάνιση ναυτίας και εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία. Εκτός από τη χορήγηση φαρμακολογικών παραγόντων, οι νοσηλευτές πρέπει να παρέχουν συμβουλές σχετικά με την κατανάλωση μικρών και συχνών γευμάτων και την αποφυγή έντονων οσμών (Eckert, 2001; Shelke et al., 2008).
 - Η διάρροια είναι συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, αλλά οι αιτίες της είναι πολυπαραγοντικές. Η κατανόηση της πιθανής αιτίας αποτελεί ένα βασικό συστατικό κατά τη λήψη ιστορικού. Η μη – θεραπεύσιμη διάρροια μπορεί να είναι

θανατηφόρα και ο βασικός άξονας της διαχείρισής της αποτελεί ο έγκαιρος έλεγχος με τη χρήση παραγόντων όπως η λοπεραμίδη καθώς και η εξασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης. Είναι σημαντικό για τον ασθενή να κατανοήσει τις συνήθειες των εντέρων του πριν από τη θεραπεία και να αισθανθεί άνετα να συζητήσει και να περιγράψει τις κινήσεις τους. Η συνεχιζόμενη διάρροια μπορεί να έχει βαθιά επίδραση στην κατάσταση της απόδοσης και ενδέχεται να διακόψει τα προγράμματα θεραπείας. Επίσης, οι ασθενείς διστάζουν να παραπεμφθούν στο νοσοκομείο όταν υποφέρουν από διάρροια γιατί είναι δύσκολο να μετακινηθούν και επιπλέον νιώθουν ντροπή. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς είναι συχνά απρόθυμοι να ξανα – επικοινωνήσουν με τις γραμμές βοήθειας εάν τα συμπτώματά τους δεν επιλυθούν κατά τη διάρκεια ενός προηγούμενου κύκλου. Λόγω των παραπάνω, ο νοσηλευτής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ενισχύοντας την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, προτρέποντάς τους να επικοινωνούν με τη γραμμή βοήθειας και διασφαλίζοντας ότι τα φάρμακα αποθηκεύονται και χορηγούνται με ασφάλεια (Roe & Lennan, 2013).

- Αλωπεκία, η χημειοθεραπεία επηρεάζει την ανάπτυξη τόσο των καρκινικών όσο και των μη – καρκινικών κυττάρων (Massey, 2004). Η ρίζα της τρίχας παρουσιάζει υψηλή αιματική ροή, επιτρέποντας κατά αυτό τον τρόπο τη λήψη των φαρμακολογικών παραγόντων της χημειοθεραπείας. Οι τρίχες μπορεί να χαθούν από όλο το σώμα και όχι μόνο από το κεφάλι, γεγονός που συχνά παραβλέπεται (Roe, 2011). Η αλωπεκία, αν και δεν είναι απειλητική για τη ζωή, είναι η πιο ορατή παρενέργεια της χημειοθεραπείας, έχοντας την ικανότητα να «απειλεί» την εικόνα του σώματος και την αυτοπεποίθηση του ασθενή (Yeager & Olsen, 2011). Πολλοί ασθενείς επιλέγουν μια περούκα για να αντιμετωπίσουν την αλλαγή της εικόνας του σώματός τους. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να προσφέρει τη δυνατότητα συζήτησης με τους ασθενείς για τις ψυχολογικές επιπτώσεις της αλωπεκίας. Αυτό περιλαμβάνει συμβουλές και στρατηγικές για τη διαχείριση της τριχόπτωσης καθώς και ευαίσθητα μηνύματα ενίσχυσης της αυτοπεποίθησής τους σχετικά με θέματα αναγέννησης των τριχών (Roe & Lennan, 2013).
- Η στοματίτιδα είναι μια συνήθης παρενέργεια της χημειοθεραπείας και χαρακτηρίζεται από πόνο και φλεγμονή της επιφάνειας του βλεννογόνου μεμβράνης στην στοματική κοιλότητα. Αναπτύσσεται ως άμεσο αποτέλεσμα της

χημειοθεραπείας που καταστρέφει τα υγιή κύτταρα στο στόμα (Treister & Sook – Bin, 2008). Η σοβαρότητα της στοματίτιδας εξαρτάται από τον τύπο του χημειοθεραπευτικού παράγοντα και τη χρησιμοποιούμενη δόση. Η στοματίτιδα μπορεί να ποικίλει από ευαισθησία των ούλων σε ευρέως διαδεδομένα επώδυνα έλκη. Η διάρκεια της είναι σύντομη, αλλά μπορεί να είναι εξουθενωτική και επώδυνη για τον ασθενή. Ένας ασθενής με στοματίτιδα μπορεί να υποφέρει από απομόνωση, διατροφικά προβλήματα και μολύνσεις (Borbasi Cameron et al., 2002). Επιπλέον, η σοβαρή βλάβη του βλεννογόνου του στόματος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης της χημειοθεραπείας, με πιθανές συνέπειες ως προς τη βέλτιστη έκβαση της θεραπείας. Συνιστάται προσοχή σε οδοντιατρικά προβλήματα πριν από την έναρξη οποιαδήποτε χημειοθεραπείας και στη συνέχεια ορθή στοματική υγιεινή. Αξιολογήσεις του στόματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται από τον νοσηλευτή σε κάθε επίσκεψη (Roe & Lennan, 2013).

Επιπρόσθετα, σημαντικές αλλαγές στην οσμή και τη γεύση, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, μπορούν να έχουν σημαντική επίδραση στην ικανότητα σίτισης του ασθενούς, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και υποσιτισμό (Sanchez – Lara et al., 2010;Rehwaltd et al., 2009). Αυτή η παρενέργεια θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε επιμήκυνση άλλων πιθανών παρενεργειών, σε μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, σε ανεπαρκή συμμόρφωση με τη θεραπεία και σε ενδεχόμενη μείωση της απόκρισης της θεραπείας (Steinback et al., 2009). Ωστόσο, επειδή αυτή η παρενέργεια δεν είναι απειλητική για τη ζωή, συχνά παραβλέπεται από τους επαγγελματίες υγείας.

Οι αλλαγές στη γεύση επηρεάζουν περίπου το ήμισυ των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας την ανάγκη συζήτησης με τους νοσηλευτές πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο νοσηλευτής διαδραματίζει βασικό ρόλο στο να προτείνει πιθανές στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση των επιζήμιων επιπτώσεων της χημειοθεραπείας. Επίσης, ο φροντιστής πρέπει να συμμετέχει ενεργά σε αυτές τις συζητήσεις, δεδομένου ότι είναι συνήθως υπεύθυνος για το μαγείρεμα. Μέρος αυτής της διαδικασίας θα έπρεπε να περιλαμβάνεται η πραγματοποίηση κλινικών και διατροφικών αξιολογήσεων και η παρακολούθηση των αλλαγών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Bernhardson et al., 2008;Sanchez – Lara et al., 2010; Rehwaltd et al., 2009).

- Κόπωση, μια από τις πιο συχνές και ενοχλητικές παρενέργειες του καρκίνου και της χημειοθεραπείας είναι η κόπωση (Schlaret et al., 2010). Η πραγματική επικράτηση της κόπωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι άγνωστη, αλλά είναι πολύ πιθανό ότι όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν κάποιο βαθμό κόπωσης, που σε ορισμένες περιπτώσεις παραμένει και μετά το πέρας της θεραπείας (Bower et al., 2000). Η κόπωση είναι ένα συνηθισμένο υποκειμενικό παράπονο που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία και τα συμπτώματα όπως η συνολική κόπωση του σώματος, η «αμνησία» και η επιθυμία για ανάπαυση αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι στρατηγικές διαχείρισης περιλαμβάνουν δραστηριότητες σχεδιασμού και εξασφάλισης επαρκούς ξεκούρασης, αν και όχι ολική ξεκούραση. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για το όφελος της άσκησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τη διατήρηση του μυϊκού όγκου. Η εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης θερμίδων και η διόρθωση της αναιμίας είναι επιπρόσθετα μέτρα που πρέπει να ληφθούν υπόψη, μαζί με τον προσδιορισμό της παρουσίας κατάθλιψης (Roe & Lennan, 2013).
- Η υπερευαισθησία είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή όλων των κατηγοριών αλλεργικών αντιδράσεων των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Αν και υπάρχει πιθανότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, είναι πιο συνήθης με ορισμένα φάρμακα (ταξάνες, στοχευμένες θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων). Σε ασθενείς που λαμβάνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρατήρησης ή/και χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνια θανατηφόρες, αλλά είναι εξαιρετικά τρομακτικές για τους ασθενείς, τους νοσηλευτές και τους φροντιστές τους. Οι ελλάσσονες αντιδράσεις, όπως για παράδειγμα η έξαψη, το ήπιο εξάνθημα και ο κνησμός, μπορούν να αντιμετωπιστούν με διακοπή της έγχυσης και επιπρόσθετη χορήγηση αντιισταμινικών. Ωστόσο, οι σοβαρές αντιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε βρογχόσπασμο και αγγειοοίδημα. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να συμβουλεύει τους ασθενείς για την πιθανότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας και να εξασφαλίζει τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων (Roe & Lennan, 2013).

- Η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να προκληθεί από διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα της χημειοθεραπείας όπως ταξάνες και οξαλιπλατίνη. Τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας είναι μεταβλητά. Η προκαλούμενη από φάρμακα νευροπάθεια είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στα αισθητήρια νεύρα, με αποτέλεσμα αλλαγές στην αίσθηση, σε συνδυασμό με αιμωδία (μούδιασμα) και αίσθημα καύσου. Και τα δύο χέρια και τα πόδια μπορεί να επηρεαστούν και ο βαθμός της βλάβης επιδεινώνεται με την αυξανόμενη διάρκεια της θεραπείας. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η νοσηλευτική εκτίμηση της λεπτής κινητικής λειτουργίας είναι κρίσιμη σε κάθε κύκλο θεραπείας. Ένα απλό ιστορικό μπορεί να εντοπίσει ένα πρόβλημα. Η διακοπή της θεραπείας ή η μείωση της δόσης μπορεί να είναι το κατάλληλο σχέδιο διαχείρισης για την πρόληψη περαιτέρω αλλοιώσεων. Δυστυχώς, όμως, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την περιφερική νευροπάθεια. Οι στρατηγικές διαχείρισης περιλαμβάνουν την πρόληψη περαιτέρω βλάβης, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών. Επιπλέον, η διόρθωση των διατροφικών ελλείψεων θεωρείται ωφέλιμη (Roe & Lennan, 2013).
- Η εξαγγείωση αποτελεί πιθανή συνέπεια της ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας και συμβαίνει όταν ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας διαρρέει τυχαία στον περιβάλλοντα ιστό αντί για την επιδιωκόμενη ενδοφλέβια ή ενδο – αρτηριακή θέση χορήγησης (Perez Fidalgo et al., 2012). Παρόλο που οι εξαγγειώσεις είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν όταν χρησιμοποιείται ένας περιφερειακός καθετήρας, μπορούν να συμβούν και όταν χρησιμοποιούνται κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, προκαλώντας περαιτέρω βλάβες (Schulmeister, 2011). Είναι επομένως ζωτικής σημασίας οι νοσηλευτές που συμμετέχουν στην χορήγηση ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας να έχουν τις κατάλληλες γνώσεις και δεξιότητες για να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο εξαγγείωσης, να εντοπίσουν πρώιμα τα σημάδια σε περίπτωση εμφάνισής της και να διαχειριστούν αποτελεσματικά το περιστατικό (Roe, 2011b). Κρίνεται επίσης σημαντική η διάκριση των δερματικών αντιδράσεων που δεν είναι οι εξαγγειώσεις, αλλά φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Vidall et al., 2013).

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ταξινομούνται ανάλογα με τις πιθανότητες να προκαλέσουν τοπική βλάβη σε περίπτωση εξαγγείωσης. Η αντιμετώπιση της εξαγγείωσης παραμένει αμφιλεγόμενη και εξαρτάται από τον χημειοθεραπευτικό

παράγοντα ή τους παράγοντες που έχουν εξαγγειωθεί και τα πιθανά διαθέσιμα αντίδοτα. Δεν απαιτούν όλες οι εξαγγειώσεις παρέμβαση, αλλά όλες πρέπει να παρακολουθούνται (Schulmeister, 2011;Roe, 2011b). Οι επιλογές διαχείρισης και οι κατευθυντήριες γραμμές ποικίλλουν από το "watch and wait" (παρακολούθηση και αναμονή), χρήση αντιδότου, εξάλειψη ή ακόμη και χειρουργική επέμβαση (Perez Fidalgo et al., 2012). Οι νοσηλευτές πρέπει να συμβουλευούνται τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Οι εξαγγειώσεις έχουν τη δυνατότητα να διακόψουν τη προγραμματισμένη θεραπεία του ασθενούς (Schulmeister, 2011;Roe, 2011b). Ο νοσηλευτής διαδραματίζει έναν αριθμό βασικών ρόλων, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης του ασθενούς σχετικά με πιθανά συμπτώματα μιας εξαγγείωσης και της ανάπτυξης τοπικών κατευθυντήριων γραμμών (Vidall et al., 2013). Επίσης, ο νοσηλευτής έχει μια συνεχή ευθύνη για την πραγματοποίηση αξιολογήσεων των φλεβών για να εξασφαλιστεί η απουσία σημείων εξαγγείωσης. Τέλος, ο νοσηλευτής, πρέπει επίσης να αξιολογεί την ανάγκη για την εισαγωγή κεντρικού φλεβικού καθετήρα, και να συμβουλεύει συνεχώς τους ασθενείς (Roe & Lennan, 2013).

3.2 Υπηρεσίες οξείας ογκολογίας

Παρά τις διεξοδικές εκτιμήσεις για τον προσδιορισμό της ικανότητας λήψης χημειοθεραπείας, εμφανίζονται επείγουσες καταστάσεις εξαιτίας της τοξικής φύσης της θεραπείας. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι επείγουσες επιπλοκές τείνουν να ξεκινούν από το σπίτι του ασθενή. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς γνωρίζουν με ποιον θα πρέπει να επικοινωνούν και ότι όταν πραγματοποιείται επαφή, οι υπηρεσίες θα πρέπει να είναι καταλλήλως εξοπλισμένες και προετοιμασμένες για έγκαιρη συμβούλευση (Roe & Lennan, 2013).

Μεγάλο μέρος της διαχείρισης των παρενεργειών της χημειοθεραπείας είναι προληπτικό, αλλά οι ασθενείς συχνά απαιτούν αξιολόγηση, συμβούλευση και θεραπεία των επιπλοκών. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία επωφελούνται πλέον από την υπηρεσίες οξείας ογκολογίας. Οι υπηρεσίες οξείας ογκολογίας προσφέρουν έγκαιρες και κατάλληλες συμβουλές στους ασθενείς και αρχίζουν να έχουν αξιοσημείωτο αντίκτυπο στις εκβάσεις των ασθενών. Η ενσωμάτωση των 24ωρων γραμμών βοήθειας σε θέματα χημειοθεραπείας, στις υπηρεσίες οξείας

ογκολογίας συνεπάγεται ότι οι ασθενείς μπορούν να καθησυχαστούν και να παραμείνουν στο σπίτι ή να παραπεμφθούν ταχέως στο νοσοκομείο. Πολλές από αυτές τις υπηρεσίες έχουν επικεφαλείς νοσηλευτές (αν και όχι μεμονωμένα από την πολυεπιστημονική ομάδα) που εργάζονται σε συνεργασία με τους νοσηλευτές χημειοθεραπείας. Για την υποβοήθηση των νοσηλευτών στην ταξινόμηση και στη διαχείριση αυτών των ασθενών, το UKONS έχει αναπτύξει τις αντίστοιχες κατευθυντήριες γραμμές αξιολόγησης και τρόπων διαχείρισης (Roe & Lennan, 2013).

4.ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η ψυχοκοινωνική φροντίδα είναι σημαντική όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για το προσωπικό που παρέχει αυτή τη φροντίδα. Οι ασθενείς αναφέρουν συνεχώς ότι έχουν σημαντικές πληροφοριακές και συναισθηματικές ανάγκες που συχνά δεν ικανοποιούνται κατά τη διάρκεια της πορείας τους κατά του καρκίνου (Sussman & Baldwin, 2010). Οι νοσηλευτές μπορούν να παρέχουν φροντίδα και υποστήριξη με λεκτικές και γραπτές συμβουλές σε ασθενείς. Οι γραπτές πληροφορίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς οι οποίοι μπορεί να μην είναι σε θέση να συγκρατήσουν πολλές πληροφορίες λόγω της υπερβολικής φόρτωσης πληροφοριών κατά την αρχική διάγνωση (Legg, 2011). Επιπρόσθετα, οι νοσηλευτές διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ψυχοκοινωνική φροντίδα των ασθενών καθόλη τη διάρκεια της πορείας τους. Οι νοσηλευτές βλέπουν τους ασθενείς στη χειρότερη και καλύτερη κατάσταση τους· από τη διάγνωση έως τη θεραπεία, ή την παρηγορητική φροντίδα και το θάνατό τους, ένα μακρύ ταξίδι που μοιράζεται μεταξύ του ασθενούς και του επαγγελματία υγείας. Υπάρχουν δύο σημαντικά ζητήματα στην παροχή ψυχοκοινωνικής φροντίδας σε ασθενείς με καρκίνο: η αναγνώριση του ψυχικού πόνου (ψυχολογική δυσφορία) και των διαθέσιμων πόρων ψυχικής υγείας (Muriel et al., 2009).

Η ψυχοκοινωνική υποστήριξη περιλαμβάνει την πολιτισμικά ευαίσθητη παροχή ψυχολογικής, κοινωνικής και πνευματικής φροντίδας (Hodgkinson, 2008). Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν έναν μοναδικό ρόλο στην υποστήριξη των ασθενών με τη δημιουργία διαλόγου με ασθενείς, οι νοσηλευτές μπορούν να αρχίσουν να κατανοούν τον

τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς θεωρούν τους εαυτούς τους ως άτομα, τι είναι σημαντικό για αυτούς και τον τρόπο με τον οποίο η σχέση τους με άλλα άτομα μπορεί να επηρεάσει τις αποφάσεις τους και την ικανότητά τους να ζουν με αυτές τις αποφάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και πέραν αυτής (Ellis et al., 2006). Οι καλές δεξιότητες επικοινωνίας και αξιολόγησης είναι απαραίτητες για την οικοδόμηση μιας σχέσης με τους ασθενείς και μπορούν να βοηθήσουν τον νοσηλευτή να αναπτύξει μια κλινική σχέση με τον ασθενή και την οικογένειά του. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο καρκίνος, και πιο συγκεκριμένα η λευχαιμία, μπορεί να θεωρηθεί ως χρόνια πάθηση, οδηγώντας σε μακροχρόνια νοσηλεία του ασθενή και κατά επέκταση της οικογένειάς τους. Αυτό το γεγονός παρέχει στους νοσηλευτές των νοσοκομείων τη βέλτιστη πιθανότητα να οικοδομήσουν και να κερδίσουν την εμπιστοσύνη των ασθενών και να ξεκινήσουν την υποστήριξη των ασθενών και της οικογένειάς τους. Οι νοσηλευτές προσπαθούν να αντιμετωπίσουν τους ασθενείς μεμονωμένα, καθώς κάθε ασθενής χρειάζεται συγκεκριμένη σωματική, συμπτωματική και ψυχοκοινωνική φροντίδα (Watts et al., 2010). Η παροχή καλής ψυχοκοινωνικής φροντίδας έχει αποδειχθεί ότι είναι επωφελής για τους ασθενείς με τη μείωση τόσο της ψυχολογικής δυσφορίας όσο και των σωματικών συμπτωμάτων μέσω της αύξησης της ποιότητας ζωής, την ενίσχυση της αντιμετώπισης της νόσου και τη μείωση των επιπέδων του πόνου και της ναυτίας με επακόλουθη μείωση των απαιτήσεων για νοσοκομειακούς πόρους (Carlson & Bultz, 2003; Ellis et al., 2006).

Γ' ΜΕΡΟΣ

EPEYNA (NEA ΔΕΔΟΜΕΝΑ)

Abstract 1

With modern intensive combination polychemotherapy, the complete response (CR) rate in adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is 80% to 90%, and the cure rate is 40% to 50%. Hence, there is a need to develop effective salvage therapies and combine novel agents with standard effective chemotherapy. ALL leukemic cells express several surface antigens amenable to target therapies, including CD20, CD22, and CD19. Monoclonal antibodies target these leukemic surface antigens selectively and minimize off-target toxicity. When added to frontline chemotherapy, rituximab, an antibody directed against CD20, increases cure rates of adults with Burkitt leukemia from 40% to 80% and those with pre-B ALL from 35% to 50%. Inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody bound to calicheamicin, has resulted in marrow CR rates of 55% and a median survival of 6 to 7 months when given to patients with refractory-relapsed ALL. Blinatumomab, a biallelic T cell engaging the CD3-CD19 monoclonal antibody, also resulted in overall response rates of 40% to 50% and a median survival of 6.5 months in a similar refractory-relapsed population. Other promising monoclonal antibodies targeting CD20 (ofatumumab and obinutuzumab) or CD19 or CD20 and bound to different cytotoxins or immunotoxins are under development. Combined modalities of chemotherapy and the novel monoclonal antibodies are under investigation (Jabbour et al., 2015).

Περίληψη

Με τη σύγχρονη εντατική πολυχημειοθεραπεία, ο πλήρης ρυθμός απόκρισης (CR) στους ενήλικες με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) είναι 80% έως 90% και ο ρυθμός θεραπείας ανέρχεται στο 40% έως 50%. Ως εκ τούτου, υπάρχει επιτακτική ανάγκη ανάπτυξης αποτελεσματικών «θεραπειών διάσωσης» και συνδυασμού νέων παραγόντων με την πρότυπη αποτελεσματική χημειοθεραπεία. Τα λευχαιμικά κύτταρα, στην ALL,

εκφράζουν αρκετά επιφανειακά αντιγόνα επιδεκτικά σε στοχευμένες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των CD20, CD22 και CD19. Τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν επιλεκτικά αυτά τα λευχαιμικά επιφανειακά αντιγόνα και ελαχιστοποιούν την εκτός – στόχου τοξικότητα. Για παράδειγμα, όταν το rituximab – ένα αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD20 – προστεθεί στην χημειοθεραπεία πρώτης – γραμμής, αυξάνει τα ποσοστά θεραπείας των ενηλίκων με λευχαιμία Burkitt από 40% έως 80% και εκείνων με προ – B ALL από 35% έως 50%. Επίσης, το inotuzumab ozogamicin, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD22, που συνδέεται με την καλιχεαμικίνη, έχει οδηγήσει σε ρυθμούς CR της τάξης του 55% και σε διάμεση επιβίωση 6 έως 7 μηνών, όταν χορηγείται σε ασθενείς που νοσούν από υποτροπιάζουσα ALL. Επιπρόσθετα, υπό εξέλιξη ευρίσκονται και άλλα υποσχόμενα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τα CD20 (ofatumumab και obinutuzumab), CD19 και CD20 και δεσμεύονται σε διαφορετικές κυτοτοξίνες ή ανοσοτοξίνες. Οι συνδυασμένες μορφές χημειοθεραπείας και τα νέα μονοκλωνικά αντισώματα βρίσκονται υπό διερεύνηση.

Abstract 2

It remains unclear how specific innovations in allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) attained over the past decades have contributed to improvement in transplantation outcomes. To address this question, we conducted a registry-based study of adults with acute myeloid leukemia in first or second complete remission who underwent allogeneic HCT between 1994 and 2013 from a sibling (N=1600) or unrelated (N=2113) donor matched at the antigen level for HLA-A, -B, and -DR. Preliminary analysis led us to focus on comparisons between the 1994-2006 and 2007-2013 periods. Significant improvement in survival was observed in the later cohort compared to the earlier cohort for unrelated HCT (P=0.004), but not for related HCT (P=0.767). The improvement in unrelated HCT was solely due to diminished non-relapse mortality (P=0.001), while incidence of relapse did not change over time (P=0.934). The percentage of patients receiving transplants from 8/8-matched unrelated donors was significantly higher in the later cohort (P<0.001), and their survival was significantly better than that of those undergoing mismatched unrelated HCT (P=0.022).

These findings suggest that advances in HLA-typing technology have been vital for improvement in transplantation outcomes (Yanada et al., 2018).

Περίληψη

Παραμένει ασαφής ο τρόπος με τον οποίο συγκεκριμένοι νεωτερισμοί στην αλλογενή μεταμόσχευση αιματοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Cell Transplantation, HCT) που επιτεύχθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες συνέβαλαν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης. Για να αντιμετωπιστεί αυτή η ερώτηση, διεξήχθει μια μελέτη βασισμένη σε μητρώα ενηλίκων με οξεία μυελογενή λευχαιμία σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλογενή HCT μεταξύ των ετών 1994 και 2013 από έναν συγγενή ($N = 1600$) ή μη συγγενή ($N = 2113$) δότη, με πλήρη ιστοσυμβατότητα για HLA – A, ILA – B και ILA – DR. Η προκαταρκτική ανάλυση εστίασε στις συγκρίσεις μεταξύ των περιόδων 1994 – 2006 και 2007 – 2013. Σημαντική βελτίωση στην επιβίωση παρατηρήθηκε στην μεταγενέστερη κοόρτη σε σύγκριση με την προηγούμενη κοόρτη για HCT μεταξύ μη – συγγενών ($P = 0.004$), αλλά όχι για HCT μεταξύ συγγενών ($P = 0.767$). Η σημαντική βελτίωση στην HCT μεταξύ μη – συγγενών οφειλόταν αποκλειστικά στην μειωμένη θνησιμότητα ($P = 0.001$), ενώ η επίπτωση της υποτροπής δεν άλλαζε με την πάροδο του χρόνου ($P = 0.934$). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν μοσχεύματα από 8/8 – ιστοσυμβατούς μη – συγγενείς δότες ήταν σημαντικά υψηλότερο στην μεταγενέστερη κοόρτη ($P < 0.001$) και η επιβίωσή τους ήταν σημαντικά καλύτερη από εκείνη των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη – συμβατή HCT μεταξύ μη – συγγενών ($P = 0.022$). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η πρόοδος στην τεχνολογία της HLA τυποποίησης έχει ζωτική σημασία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης.

Abstract 3

Acute leukemia is common malignancy among children and adults worldwide and many patients suffer from chronic health problems using current therapeutic approaches. Therefore, there is a great need for the development of novel and more specific therapies with fewer side effects. The family of Polo-like kinases (Plks) is a group of five serine /

threonine kinases that play an important role in cell cycle regulation and are critical targets for therapeutic invention. Plk1 and Plk4 are novel targets for cancer therapy as leukemic cells often express higher levels than normal cells. In contrast, Plk2 and Plk3 are considered to be tumor suppressors. Several small molecule inhibitors have been developed for targeting Plk1 inhibition. Despite reaching Phase III clinical trials, one of the ATP-competitive Plk1 inhibitor, volasertib, did not induce an objective clinical response and even caused lethal side effects in some patients. In order to improve the specificity of Plk1 inhibitors and reduce off-target side effects, novel RNA interference (RNAi) -based therapies have been developed (Goroshchuk et al., 2018).

Περίληψη

Η οξεία λευχαιμία είναι μια κοινή κακοήθεια μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων παγκοσμίως και πολλοί ασθενείς υποφέρουν από χρόνια προβλήματα υγείας λόγω της χρήσης των τρεχουσών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ως εκ τούτου, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη νέων και πιο συγκεκριμένων θεραπειών με λιγότερες παρενέργειες. Η οικογένεια των κινάσεων τύπου Polo (Polo – like kinases, Plks) είναι μια ομάδα πέντε κινάσεων σερίνης/θρεονίνης οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και αποτελούν κρίσιμους στόχους για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι Plk1 και Plk4 αποτελούν νέους στόχους αντι – καρκινικής θεραπείας, καθώς τα επίπεδα έκφρασής τους συχνά είναι υψηλότερα στα λευχαιμικά κύτταρα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Εν αντιθέσει, οι Plk2 και Plk3 θεωρούνται ως ογκο – κατασταλτικοί παράγοντες. Ας σημειωθεί ότι αρκετοί αναστολείς, που στοχεύουν την Plk1, έχουν αναπτυχθεί. Παρά την επίτευξη των κλινικών δοκιμών φάσης III, το volasertib, ένας αναστολέας της Plk1, έχει αποδειχθεί ότι δεν προκαλεί αντικειμενική κλινική ανταπόκριση, ενώ προκαλεί θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ορισμένους ασθενείς. Προκειμένου να βελτιωθεί η εξειδίκευση των αναστολέων Plk1 και να μειωθούν οι παρενέργειες εκτός – στόχου, έχουν αναπτυχθεί νέες θεραπείες με βάση την παρεμβολή RNA (RNAi).

Abstract 4

Alterations of RUNX1 in acute myeloid leukemia (AML) are associated with either a more favorable outcome in the case of the RUNX1/RUNX1T1 fusion or unfavorable prognosis in the case of point mutations. In this project we aimed to identify genes responsible for the observed differences in outcome that are common to both RUNX1 alterations. Analyzing four AML gene expression data sets (n = 1514), a total of 80 patients with RUNX1/RUNX1T1 and 156 patients with point mutations in RUNX1 were compared. Using the statistical tool of mediation analysis we identified the genes CD109, HOPX, and KIAA0125 as candidates for mediator genes. In an analysis of an independent validation cohort, KIAA0125 again showed a significant influence with respect to the impact of the RUNX1/RUNX1T1 fusion. While there were no significant results for the other two genes in this smaller validation cohort, the observed relations linked with mediation effects (i.e., those between alterations, gene expression and survival) were almost without exception as strong as in the main analysis. Our analysis demonstrates that mediation analysis is a powerful tool in the identification of regulative networks in AML subgroups and could be further used to characterize the influence of genetic alterations (Hornung et al., 2018).

Περίληψη

Οι μεταβολές του RUNX1 στην οξεία μυελογενή λευχαιμία σχετίζονται είτε με ένα πιο ευνοϊκό αποτέλεσμα στην περίπτωση της σύντηξης RUNX1/RUNX1T1 είτε με μη ευνοϊκή πρόγνωση στην περίπτωση σημειακών μεταλλάξεων. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης επιδίωξαν να εντοπίσουν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις παρατηρούμενες διαφορές στην έκβαση που είναι κοινά στις δύο RUNX1 μεταβολές. Αναλύοντας τέσσερα σύνολα δεδομένων έκφρασης γονιδίων AML (n = 1514), συγκρίθηκαν συνολικά 80 ασθενείς με RUNX1/RUNX1T1 και 156 ασθενείς με σημειακές μεταλλάξεις στο RUNX1. Χρησιμοποιώντας το στατιστικό εργαλείο της παρεμβατικής ανάλυσης ταυτοποιήθηκαν τα γονίδια CD109, HOPX και KIAA0125 ως υποψήφιοι μεσολαβητές. Σε μια ανάλυση μιας ανεξάρτητης κοόρτης επικύρωσης, το

γονίδιο KIAA0125 παρουσίασε και πάλι σημαντική επίδραση σε σχέση με την επίδραση της σύντηξης RUNX1/RUNX1T1. Ενώ δεν υπήρχαν σημαντικά αποτελέσματα για τα άλλα δύο γονίδια σε αυτή τη μικρότερη κοόρτη επικύρωσης, οι παρατηρούμενες σχέσεις που συνδέθηκαν με τα παρεμβατικά αποτελέσματα (δηλαδή εκείνες μεταξύ μεταβολών, γονιδιακής έκφρασης και επιβίωσης) ήταν σχεδόν εξίσου ισχυρές όπως στην κύρια ανάλυση. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρεμβατική ανάλυση αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την αναγνώριση των ρυθμιστικών δικτύων σε AML υποομάδες και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω για το χαρακτηρισμό των γενετικών αλλαγών.

Abstract 5

The pattern of somatic mutations observed at diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) has been well-characterized. However, the premalignant mutational landscape of AML and its impact on risk and time to diagnosis is unknown. Here we identified 212 women from the Women's Health Initiative who were healthy at study baseline, but eventually developed AML during follow-up (median time: 9.6 years). Deep sequencing was performed on peripheral blood DNA of these cases and compared to age-matched controls that did not develop AML. We discovered that mutations in IDH1, IDH2, TP53, DNMT3A, TET2 and spliceosome genes significantly increased the odds of developing AML. All subjects with TP53 mutations (n = 21 out of 21 patients) and IDH1 and IDH2 (n = 15 out of 15 patients) mutations eventually developed AML in our study. The presence of detectable mutations years before diagnosis suggests that there is a period of latency that precedes AML during which early detection, monitoring and interventional studies should be considered (Desai et al., 2018).

Περίληψη

Το πρότυπο σωματικών μεταλλάξεων που παρατηρείται κατά τη διάγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) έχει επαρκώς χαρακτηριστεί. Ωστόσο, ο προ – κακοήθης μεταλλαξιογόνος προσδιορισμός της AML και ο αντίκτυπός της στον κίνδυνο και τον

χρόνο της διάγνωσης παραμένει άγνωστος. Στην παρούσα έρευνα, εντοπίστηκαν 212 γυναίκες οι οποίες στα αρχικά στάδια της μελέτης ήταν υγιείς, αλλά τελικά ανέπτυξαν AML κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος: 9.6 έτη). Σε αυτές τις περιπτώσεις διεξήχθη «βαθιά αλληλούχιση» του DNA περιφερικού αίματος και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με άτομα – ελέγχου, ίδιας ηλικίας, τα οποία δεν εμφάνισαν AML. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια IDH1, IDH2, TP53, DNMT3A, TET2 καθώς και στα γονίδια της συσκευής ματίσματος αύξησαν σημαντικά τις πιθανότητες εμφάνισης AML. Όλα τα άτομα με μεταλλάξεις TP53 (n = 21 από τους 21 ασθενείς) και μεταλλάξεις IDH1 και IDH2 (n = 15 από τους 15 ασθενείς) ανέπτυξαν εν τέλει AML. Η παρουσία ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων έτη πριν από τη διάγνωση υποδηλώνει ότι υπάρχει μια λανθάνουσα περίοδος που προηγείται της AML κατά την οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η πρόιμη ανίχνευση, η παρακολούθηση και οι παρεμβατικές μελέτες.

Abstract 6

The incidence of acute myeloid leukaemia (AML) increases with age and mortality exceeds 90% when diagnosed after age 65. Most cases arise without any detectable early symptoms and patients usually present with the acute complications of bone marrow failure¹. The onset of such de novo AML cases is typically preceded by the accumulation of somatic mutations in preleukaemic haematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) that undergo clonal expansion^{2,3}. However, recurrent AML mutations also accumulate in HSPCs during ageing of healthy individuals who do not develop AML, a phenomenon referred to as age-related clonal haematopoiesis (ARCH)⁴⁻⁸. Here we use deep sequencing to analyse genes that are recurrently mutated in AML to distinguish between individuals who have a high risk of developing AML and those with benign ARCH. We analysed peripheral blood cells from 95 individuals that were obtained on average 6.3 years before AML diagnosis (pre-AML group), together with 414 unselected age- and gender-matched individuals (control group). Pre-AML cases were distinct from controls and had more mutations per sample, higher variant allele frequencies, indicating greater clonal expansion, and showed enrichment of mutations in specific genes. Genetic

parameters were used to derive a model that accurately predicted AML-free survival; this model was validated in an independent cohort of 29 pre-AML cases and 262 controls. Because AML is rare, we also developed an AML predictive model using a large electronic health record database that identified individuals at greater risk. Collectively our findings provide proof-of-concept that it is possible to discriminate ARCH from pre-AML many years before malignant transformation. This could in future enable earlier detection and monitoring, and may help to inform intervention (Abelson & Collord, 2018).

Περίληψη

Η συχνότητα εμφάνισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) αυξάνεται με την ηλικία, με τη θνησιμότητα να υπερβαίνει το 90% όταν διαγνωσθεί μετά την ηλικία των 65 ετών. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται χωρίς ανιχνεύσιμα πρόιμα συμπτώματα και οι ασθενείς παρουσιάζονται συνήθως με οξείες επιπλοκές της ανεπάρκειας του μυελού των οστών. Η έναρξη των *de novo* AML περιπτώσεων τυπικά προηγείται από τη συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων σε προ – λευχαιμικά αιμοποιητικά βλαστικά και προγονικά κύτταρα (Haematopoietic Stem and Progenitor Cells, HSPCs) που υφίστανται κλωνική επέκταση. Ωστόσο, οι περιοδικές AML μεταλλάξεις συσσωρεύονται και στα HSPCs κατά τη διάρκεια της γήρανσης των υγιών ατόμων που δεν αναπτύσσουν AML, ένα φαινόμενο που αναφέρεται ως σχετιζόμενη με την ηλικία κλωνική αιματοποίηση (Age – Related Clonal Haematopoiesis, ARCH). Με τη χρήση της «βαθιάς αλληλούχισης» για την ανάλυση των γονιδίων που μεταλλάσσονται επανειλημμένα στην AML, επιτυγχάνεται η διάκριση μεταξύ ατόμων υψηλού – κινδύνου ανάπτυξης AML και εκείνων με καλοήγη ARCH. Στην συγκεκριμένη μελέτη αναλύθηκαν δείγματα κυττάρων του περιφερικού αίματος από 95 άτομα, τα οποία ελήφθησαν κατά μέσο όρο 6.3 έτη πριν από τη διάγνωση AML (ομάδα προ – AML), και συγκρίθηκαν με δείγματα από 414 άτομα της ομάδας – ελέγχου. Οι περιπτώσεις προ – AML ήταν διάκριτες από αυτές των ατόμων – ελέγχου και είχαν περισσότερες μεταλλάξεις ανά δείγμα, υψηλότερες συχνότητες αλληλομορφικών παραλλαγών, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη κλωνική επέκταση. Επιπλέον, οι εν λόγω

γενετικές παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ενός μοντέλου πρόβλεψης της ελεύθερης από AML επιβίωσης. Αυτό το μοντέλο επικυρώθηκε σε μια ανεξάρτητη κοόρτη, η οποία συμπεριλάμβανε 29 περιπτώσεις προ – AML και 262 άτομα – ελέγχου. Συλλογικά, τα παραπάνω ευρήματα παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι καθίσταται δυνατή η διάκριση της ARCH από την προ – AML πολλά έτη πριν από τον κακοήγη μετασχηματισμό. Αυτό θα μπορούσε στο μέλλον να επιτρέψει την έγκαιρη ανίχνευση και παρακολούθηση και να βοηθήσει στις παρεμβατικές μελέτες.

Abstract 7

Patients with acute leukemia require immediate and aggressive in-patient treatment that results in many weeks to months of hospitalization. Thus, it is not surprising that distress has been found in as many as 45.5% of patients. While distress is a regularly reported outcome measure in clinical research, currently there is a lack of a clear consistent and universal definition of this concept. The purpose of this article is to examine the current state of the science surrounding the concept of distress and propose a model of distress for patients with acute leukemia. Distress in AL is generally accepted as multi-dimensional, quantifiable, subjective and temporal. Antecedents to distress include: demographics; intrinsic factors; social support; disease progression; treatment; and communication. Consequences to distress include: decreased quality of life; patient outcomes; as well as the severity of physical and psychological symptoms (Albrecht & Rosenzweig, 2014).

Περίληψη

Οι ασθενείς με οξεία λευχαιμία απαιτούν άμεση και επιθετική ενδονοσοκομειακή θεραπεία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα πολλές εβδομάδες έως μήνες νοσηλείας. Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι το αίσθημα δυσφορίας έχει βρεθεί σε ποσοστό 45,5% των ασθενών. Ενώ η δυσφορία είναι ένα μέτρο έκβασης που αναφέρεται τακτικά στην κλινική έρευνα, επί του παρόντος υπάρχει έλλειψη συνεπή και καθολικού ορισμού αυτής της έννοιας. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι να εξετάσει την τρέχουσα επιστημονική κατάσταση που περιβάλλει την έννοια της δυσφορίας και να προτείνει ένα πρότυπο

δυσφορίας για ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η δυσφορία στην οξεία λευχαιμία είναι γενικά αποδεκτή ως πολυδιάστατη, μετρήσιμη, υποκειμενική και χρονική. Σημεία αναφοράς της δυσφορίας περιλαμβάνουν δημογραφικά στοιχεία, εγγενείς παράγοντες, κοινωνική υποστήριξη, πρόοδος της νόσου, θεραπεία και επικοινωνία. Οι συνέπειες της δυσφορίας περιλαμβάνουν: μειωμένη ποιότητα ζωής, εκβάσεις ασθενών, καθώς και τη σοβαρότητα των φυσικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων.

Abstract 8

Quality of nursing care is a vital element in the treatment of the patient with leukemia in day care units. The aim of study was to test the effect of nursing education for quality of nursing care for patients with leukemia in day care units. The results showed that the majority of nurses had poor knowledge about leukemia. Besides, they don't follow a standard of quality of nursing care related to the disease of leukemia. Furthermore, most of the facilities were unavailable in the day care units and about three quarters of patients were not satisfied with the quality of nursing care. The implementation of the nursing education program has improved nurse's knowledge, performance and patient's satisfaction with statistically significant differences ($p < 0.001$). The study has concluded that the nursing education program has improved nurses' knowledge and performance concerning the disease of leukemia, and patients were also satisfied with the quality of nursing care. However, additional research is needed to assess the long-term effects of such educational program (Ahmad Shafik & Abd Allah, 2015).

Περίληψη

Η ποιότητα της νοσηλευτικής φροντίδας είναι ένα ζωτικό στοιχείο στη θεραπεία του ασθενούς με λευχαιμία στις μονάδες ημερήσιας φροντίδας. Ο στόχος της μελέτης ήταν να δοκιμαστεί η επίδραση της νοσηλευτικής εκπαίδευσης στην ποιότητα της νοσηλευτικής περίθαλψης για ασθενείς με λευχαιμία στις μονάδες ημερήσιας φροντίδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των νοσηλευτών είχαν φτωχή γνώση για τη λευχαιμία. Εκτός αυτού, δεν ακολουθούσαν ένα πρότυπο ποιότητας νοσηλευτικής περίθαλψης που σχετίζεται με αυτή τη νόσο. Επιπλέον, οι περισσότερες εγκαταστάσεις

δεν ήταν διαθέσιμες στις μονάδες ημερήσιας φροντίδας και περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών δεν ήταν ικανοποιημένοι με την ποιότητα της νοσηλευτικής φροντίδας. Η εφαρμογή του προγράμματος εκπαίδευσης των νοσηλευτών έχει βελτιώσει τις γνώσεις των ασθενών, την απόδοση και την ικανοποίηση των ασθενών με στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = <0.001$). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πρόγραμμα εκπαίδευσης των νοσηλευτών έχει βελτιώσει τις γνώσεις και τις επιδόσεις των νοσηλευτών όσον αφορά τη λευχαιμία, και οι ασθενείς ήταν επίσης ικανοποιημένοι με την ποιότητα της νοσηλευτικής περίθαλψης. Ωστόσο απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων ενός τέτοιου εκπαιδευτικού προγράμματος.

Abstract 9

The incidence of childhood cancers has been gradually rising worldwide. The rate of leukemia, which is the most common type of cancer in childhood, has been increasing as well. In recent years, multiple chemotherapeutic agents, radiotherapy and bone marrow transplantation have been using in leukemia treatment. Children receiving treatment for leukemia may experience many symptoms due to the disease and its treatment. These concurrent symptoms may have a complex relationship. The aim of this paper is to review and compile current literature data on symptom clusters used to explain multiple symptoms that occur in a complex structure due to leukemia and its treatment. Symptom clustering is used in oncology nursing to explain the complex relationship between multiple symptoms and to find out the effects that symptoms have on each other and patient outcomes. There are generally two statistical approaches to modeling symptom clusters. One is to establish the symptom clusters by grounding on clinical experiences, while the other is to establish them according to the results of statistical analysis and then clinical experiences. With the latter method, symptom clusters can be established more objectively and more number of symptoms can be assessed. In the literature, there are four instruments available for the measurement of a large number of symptoms in children. It is important to increase the use of symptom clusters in nursing care for a better understanding of the relationship between multiple symptoms experienced during

leukemia treatment, a more effective symptom management and a more holistic care (Erdem & Toruner, 2018).

Περίληψη

Η επίπτωση των παιδικών καρκίνων αυξάνεται σταδιακά παγκοσμίως. Ο ρυθμός της λευχαιμίας, που είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου στην παιδική ηλικία, έχει επίσης αυξηθεί. Τα τελευταία χρόνια, πολλαπλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, η ακτινοθεραπεία και η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία λευχαιμίας. Τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία για λευχαιμία μπορεί να εμφανίσουν πολλά συμπτώματα λόγω της νόσου και της θεραπείας της. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζουν μία πολύπλοκη σχέση. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση και η σύνταξη των τρεχόντων δεδομένων της βιβλιογραφίας που σχετίζονται με σύμπλοκα συμπτωμάτων που χρησιμοποιούνται για την επεξήγηση των πολλαπλών συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε μια πολύπλοκη δομή λόγω της λευχαιμίας και της θεραπείας της. Το σύμπλοκο συμπτωμάτων χρησιμοποιείται στην ογκολογική νοσηλευτική για να εξηγήσει τη σύνθετη σχέση μεταξύ των πολλαπλών συμπτωμάτων και να ανακαλύψει τις συνέπειες που έχουν τα συμπτώματα μεταξύ τους και στις εκβάσεις των ασθενών. Υπάρχουν γενικά δύο στατιστικές προσεγγίσεις για τη μοντελοποίηση των συμπλόκων συμπτωμάτων. Η μία είναι η καθιέρωση των συμπλόκων συμπτωμάτων με βάση τις κλινικές εμπειρίες, ενώ η άλλη είναι ο καθορισμός τους σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης και έπειτα βάσει κλινικών εμπειριών. Με την τελευταία μέθοδο, τα σύμπλοκα συμπτωμάτων μπορούν να καθοριστούν πιο αντικειμενικά και μπορεί να εκτιμηθεί ο μεγαλύτερος αριθμός τους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν τέσσερα διαθέσιμα μέσα για τη μέτρηση μεγάλου αριθμού συμπτωμάτων στα παιδιά. Είναι σημαντικό να αυξηθεί η χρήση συμπόκων συμπτωμάτων στη νοσηλευτική φροντίδα για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των πολλαπλών συμπτωμάτων που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την πιο αποτελεσματική διαχείρισή τους και τη χρήση μίας πιο ολιστικής φροντίδας.

Abstract 10

Increased knowledge of the parents about the problems and needs of children has an important effect on family support so that parents can provide optimal care to improve the quality of life of children. The purpose of study was to determine the effect of educational intervention chemotherapy for parents on the quality of life of children acute lymphocytic leukemia. The results showed that there were significant differences in quality of life between the generic and cancer module before and after the educational intervention in the elderly (p value = 0.012; 0.000). Parent's education about leukemia, chemotherapy, and management of side effects can improve quality of life of children acute lymphocytic leukemia both generic and cancer module (Novrianda & Khairina, 2015).

Περίληψη

Η αυξημένη γνώση των γονέων σχετικά με τα προβλήματα και τις ανάγκες των παιδιών έχει σημαντική επίδραση στην οικογενειακή υποστήριξη, έτσι ώστε οι γονείς να μπορούν να παρέχουν τη βέλτιστη φροντίδα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των παιδιών τους. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η επίδραση της εκπαιδευτικής παρέμβασης στη χημειοθεραπεία για τους γονείς σχετικά με την ποιότητα της ζωής των παιδιών με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής πριν και μετά την εκπαιδευτική παρέμβαση (p value= 0,012, 0,000). Η εκπαίδευση των γονέων σχετικά με τη λευχαιμία, τη χημειοθεραπεία και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των παιδιών με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία

- Abelson S., Collord G., Shlush L., 2018. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. Nature volume 559, pages 400-404 (2018). DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0317-6>
- Ahmad Shafik S. and Abd Allah E.S., 2015. Improving the quality of nursing care for patients with leukemia in day care units through nursing education. American Journal of Nursing Science. Vol.4, No.3, 2015, pp.63-72. DOI: 10.11648/j.ajns.20150403.14
- Al – Zubaydi Z.H., 2010. White Blood Cells (WBCs) or Leukocytes. Medical Physiology. [Internet] Available from: http://repository.uobabylon.edu.iq/2010_2011/4_25882_626.pdf
- Albrecht T.A. and Rosenzweig M., 2014. Distress in patients with acute leukemia: A concept analysis. Cancer Nurs. 2014 May – Jun;37(3):218-226. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31829193ad
- Baker J., Ajani J., Scotté F., et al., 2008. Docetaxel-related side effects and their management. Eur J Oncol Nurs. 2008;12:253–268
- Basso G., Case C., Dell’Orto M.C., 2007. Diagnosis and genetic subtypes of leukemia combining gene expression and flow cytometry. Blood Cells Mol Dis 2007;39:164-8
- BeStrong, 2014. Νοσηλευτής – Νοσηλεύτρια Ογκολογικών Ασθενών. [Internet] Available from: <http://www.bestrong.org.gr> Last Updated 18.03.2014
- Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E., 2008. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. Support Care Cancer. 2008;16:275–283
- Borbasi Cameron K., Quested B., Olver I., To B, Evans D. More than a sore mouth: patients’ experience of oral mucositis. Oncol Nurs Forum. 2002;29:1051–1057

- Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A., et al., 2000. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2000;18:743–753
- Boykoff N., Moieni M. and Subramanian S., 2009. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survival*, 3(4):223-232
- Cancer Council, 2016. Understanding Acute Leukaemia. A guide for people with cancer, their families and friends. ISBN 978 1 925136 22 7
- Cancer Research UK, 2016a. Acute myeloid leukaemia (AML) incidence statistics. Cancer Statistics. [Internet] Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancertype/leukaemia-aml>
- Cancer Research UK, 2016b. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) incidence statistics. Cancer Statistics. [Internet] Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancerstatistics/statisticsby-cancer-type/leukaemia-all>
- Canobbio M., 2006. Mosby's handbook of patient teaching, 3rd Edition. Elsevier Health Sciences. ISBN 9780323032087
- Carlson L. and Bultz B., 2003. Benefits of psychosocial oncology care: Improved quality of life and medical cost offset. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(8):1-9
- Cessna M.H. and Wang S.A., 2017. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia – A Pocket Guide for the Clinician. College of American Pathologists
- Degos L., Hirst W., Buggins A., et al., 2000. John Hughes Bennett, Rudolph Virchow... and Alfred Donne: the first description of leukemia. *Hem J.* 2000;2(1):1
- Demierre M.F., Kim Y. and Zackheim H., 2003. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematology/Oncology Clinics of North America*, 17(6):1485-1507
- desai P., Mencia – Trinchant N., Savenkov O., et al., 2018. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nature Medicine* volume 24, pages 1015-1023 (2018). DOI <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0081-z>

- Dewit S., 2009. Παθολογική χειρουργική νοσηλευτική. Τ.1, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2009
- Eckert R.M., 2001. Understanding anticipatory nausea. *Oncol Nurs Forum*. 2001;28:1553–1558
- Ellis M., Woodcock C., Rawlings E. and Bywater L., 2006. Psychological Issues in Grundy, M *Nursing In Haematological Oncology*, Chapter 23, p457-474, Elsevier, Sydney
- Erdem E. and Toruner E.B., How can we use symptom clusters in nursing care of children with leukemia? DOI: 10.4103/apjon.apjon_57_17
- Goroshchuk O., Kolosenko I., Vidarsdottir L., et al., 2018. Polo – like kinases and acute leukemia. *Oncogene* (2018). DOI <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0443-5>
- Grunberg S.M., 2004. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection, and treatment – how are we doing? *J Support Oncol*. 2004;2(Suppl 1):S1–S10
- Harris N., Jaffe E., Vardiman J., et al., 2001. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: Introduction. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 3rd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2001. p. 9-13, 75-117
- Head D., 2009. Diagnosis and classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, editors. *Wintrob's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1808-19
- Hodgkinson K., 2008. What is the psychosocial impact of cancer. in Hodgkinson, K. and Gilchrist, J. *Psychosocial Care of Cancer Patients*, Chapter 1, p1-12, Ausmed, Melbourne
- Hornung R., Jurinovic V., Batcha A.M.N., et al., 2018. Mediation analysis reveals common mechanisms of RUNX1 point mutations and RUNX1/RUNX1T1 fusions influencing survival of patients with acute myeloid leukemia. *Scientific Reports* volume 8, 11293 (2018). DOI <https://doi.org/10-1038/s41598-018-29593-2>

- Huether S. and McCance K., 2008. Understanding pathophysiology. Louis: Mosby Elsevier
- Ilhan G., Karakus S., Andic N., 2006. Risk Factors and Primary Prevention of Acute Leukemia. Asian Pasific J Cancer Prev, 7, 515-517
- Jabbour E., O' Brien S., Ravandi F., and Kantarjian H., 2015. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015 125:4010-4016. DOI <http://doi.org/10.1182/blood-2014-08-596403>
- John C., 2010. Σύγχρονη Χειρουργική Θεραπευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. ISBN 9603999903
- Johnson D.C., Taabazuing C.Y., Okondo M.C., et al., 2018. DPP8/DPP9 inhibitor – induced pyroptosis for treatment of acute myeloid leukemia. Nature Medicine volume 24, pages 1151-1156 (2018). DOI <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0082-y>
- Kampen K.R., 2012. The discovery and early understanding of leukemia. Leuk Res. 2012;36(1):6-13
- Kasim K., Levallois P., Abdous B., et al., 2005. Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. Cancer Causes and Control, 16, 489-500
- Kasim K., Levallois P., Abdous B., et al., 2005. Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. Cancer Causes and Control, 16, 489-500
- Kotronoulas G., Papadopoulou C. and Patiraki E., 2009. Nurses' knowledge, attitudes and practices regarding provision of sexual health care in patients with cancer: critical review of the evidence. Support Care Cancer, 17(5):479-501
- Legg M.J., 2011. What is psychological care and how can nurses better provide it to adult oncology patients. Australian Journal of Advanced Nursing Volume 28 Number 3
- LeMone P., Burke K., Bauldoff G., 2014. Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική. Κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριο
- Lichtman M.A., 2008. Battling the hematological malignancies: the 200 years' war. Oncologist. 2008;13(2):126-38

- MacMillan Cancer Support, 2001. Chemotherapy. 2001. [Internet] Available from: <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Chemotherapy.aspx>. Content last reviewed: 1 October 2012
- Markman M., Loguidice C. and Lammersfeld C., 2013. Cancer nutrition and recipes for dummies. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons. ISBN 978-1-118-59205-2
- Marti A., Marcos A., Martinez J.A., 2001. Obesity and immune function relationships. Obesity Reviews, 1, 131-40
- Massey C.. 2004. A multicenter study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman scalp cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. Eur J Oncol Nurs. 2004;8:121–130
- Mehranfar S., Zeinali S., Hosseini R., et al., 2017. History of Leukemia: Diagnosis and Treatment from Beginning to Now. GMJ.2017;6(1):12-22
- Middleton J. and Lennan E., 2011. Effectively managing chemotherapy-induced nausea and vomiting. Br J Nurs. 2011;20:S7–S8, S10–S12, S14–S15
- Mihova D. and Zhang L., 2012. Acute erythroid leukemia : A review. N Am J Med Sci 2012;5:110-8
- Miller M. and Kearney N., 2004. Chemotherapy-related nausea and vomiting – past reflections, present practice and future management. Eur J Cancer Care (Engl). 2004;13:71–81
- Mittal P. and Meehan R., 2001. Clinical Review Article – The Acute Leukemias. Hospital Physician, May 2001 pp. 37 – 44
- Morton D., Peterson K., Albertine K., 2007. Gray's Anatomy. Οδηγός ανατομής του ανθρώπινου σώματος. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Muniraj Femela, 2015. Classification of Acute Leukemias – Past, Present, and Future. IJSS Case Reports and Reviews, May 2015, Vol 1, Issue 12. DOI 10.17354/cr/2015/93
- Muriel A., Hwang V., Kornblith, A. et al., 2009. Management of psychosocial distress by oncologists. Psychiatric Services, 60(8):1132-1134
- Novrianda D. and Khairina I., 2015. The effect of educational intervention on the quality of life of acute lymphocytic leukemia who undergoing chemotherapy. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20151523>

- Oakley C., Lennan E., Roe H., et al., 2010. Safe practice and nursing care of patients receiving oral anti-cancer medicines; a position statement from UKONS. *Ecancermedicalscience*. 2010;4:177
- Osborn K., Wraa C., Watson A., 2013. Παθολογική – χειρουργική νοσηλευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Papadakis M. and McPhee S., 2007. *Current Consult Medicine*, 3rd Edition. New York: McGraw – Hill
- Pérez Fidalgo J.A., García Fabregat L., Cervantes A., et al., 2012. ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation; ESMO-EONS clinical practice guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2012;16:528–534
- Piller G.J., 2001. Leukaemia—a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol*. 2001;112(2):282-92
- Reb A., 2007. Transforming the death sentence: Elements of hope in women with advanced ovarian cancer. *Oncology Nursing Forum*, 34(6):70-81
- Rehwaldt M., Wickham R., Purl S., et al., 2009. Self care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*. 2009;36(2):E47–E56
- Rodin G., 2008. Treatment of depression in patients with cancer. *The Lancet*, 372(9632):8-10
- Roe H. and Lennan E., 2014. Role of nurses in the assessment and management of chemotherapy – related side effects in cancer patients. DOI: <https://doi.org/10.2147/NRR.S41845>
- Roe H., 2011. Chemotherapy-induced alopecia: advice and support for hair loss. *Br J Nurs*. 2011;20:S4–S11
- Roe H., 2011b. Anthracycline extravasations; prevention and management. *Br J Nurs*. 2011b;20:S16–S22
- Ross J.A., Kasum C.M., Davies S.M., et al., 2002. Diet and risk of leukemia in the Iowa Women’s Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 777-81
- Sachdeva M.U., Ahluwalia J., Das R., et al., 2006. Role of FAB classification of acute leukemias in era of immunophenotyping. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49:524-7

- Sánchez-Lara K., Sosa-Sánchez R., Green-Renner D., et al., 2010. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J.* 2010;9:15
- Schlairet M., Heddon M., Griffis M., 2010. Piloting a needs assessment to guide development of a survivorship program for a community cancer center. *Oncol Nurs Forum.* 2010;37:501–508
- Schofield P., Carey M., Love A., et al., 2006. Would you like to talk about your future treatment options? Discussing the transition from curative to palliative care. *Palliative Medicine*, 20(4):397-406
- Schulmeister L., 2011. Extravasation management; clinical update. *Semin Oncol Nurs.* 2011;27:82–90
- SEER, 2016a. SEER Stat Fact Sheets: Leukemia. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet] Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
- SEER, 2016b. SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia (AML). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet] Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
- SEER, 2016c. SEER Stat Fact Sheets: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet] Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
- Shelke A.R., Roscoe J.A., Morrow G.R., et al., 2008. Effect of a nausea expectancy manipulation on chemotherapy-induced nausea: a university of Rochester cancer center community clinical oncology program study. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:381–387
- Steinback S., Hummel T., Böhner C., et al., 2009. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast and gynecologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27:1899–1905
- Sussman J. and Baldwin L.M., 2010. The interface of primary and oncology specialty care: From diagnosis through primary treatment. *Journal of the National Cancer Institute, Monographs*, 2010(40):18-24

- Thon N.J. and Italiano E.J., 2012. Platelets: Production, Morphology and Ultrastructure. Chapter from book Handbook of Experimental Pharmacology. DOI 10.1007/978-3-642-29423-5_1
- Treister N. and Sook-Bin W., 2008. Chemotherapy-induced oral mucositis. [Internet] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1079570-overview>
- Vidall C., Dielenseger P., Farrell C., et al., 2011. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a position statement from a European cancer nursing forum. *Ecancermedicalscience*. 2011;5:211
- Vidall C., Roe H., Dougherty L., Harrold K., 2013. Dexrazonane: a management option for anthracycline extravasations. *Br J Nurs*. 2013;22: S6–S12
- Viele C., 2003. Diagnosis, treatment and nursing care of acute leukemia. *Semin Oncol Nurs*. 2003 May; 19(2):98-108
- Watts R., Botti M. and Hunter M., 2010. Nurses' perspectives on the care provided to cancer patients. *Cancer Nursing*, 33(2):1-8
- Weir E.G. and Borowitz M.J., 2001. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 2001;38:124-38
- Yanada M., Masuko M., Mori J., et al., 2018. Patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: trends in survival during the past two decades. *Bone Marrow Transplantation* (2018). DOI <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0301-7>
- Yaris F., Dikici M., Akbulut T. et al., 2004. Story of benzene and leukemia: epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. *J Occup Health*, 46, 244-7
- Yeager C.E. and Olsen E.A., 2011. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther*. 2011;24:432–442
- Young A., Crowe M., Lennan E., et al., 2009. Delivery of chemotherapy at planned dose and on time. *Cancer Nurs Pract*. 2009;8:16–19.
- ZfKD. Leukaemias (ICD-10 C91-95). Cancer sites. [Internet] Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Home/homepage_node.html

Ελληνική Βιβλιογραφία

- Αθανάτου Ε., 2007. Παθολογική και χειρουργική κλινική νοσηλευτική. ISBN 9789609008600
- Μπονάτσος Γ., Κακλαμάνος Ι., Γολεμάτης Β., 2008. Χειρουργική Παθολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Σαχίνη – Καρδάση Α., Πάνου Μ., 2006. Παθολογική – χειρουργική νοσηλευτική. Τόμος 2^{ος}. Εκδόσεις Βήτα
- Χαράτση – Γιωτάκη Ε., 2014. Σύγχρονη Εσωτερική Παθολογία. Ιωάννινα