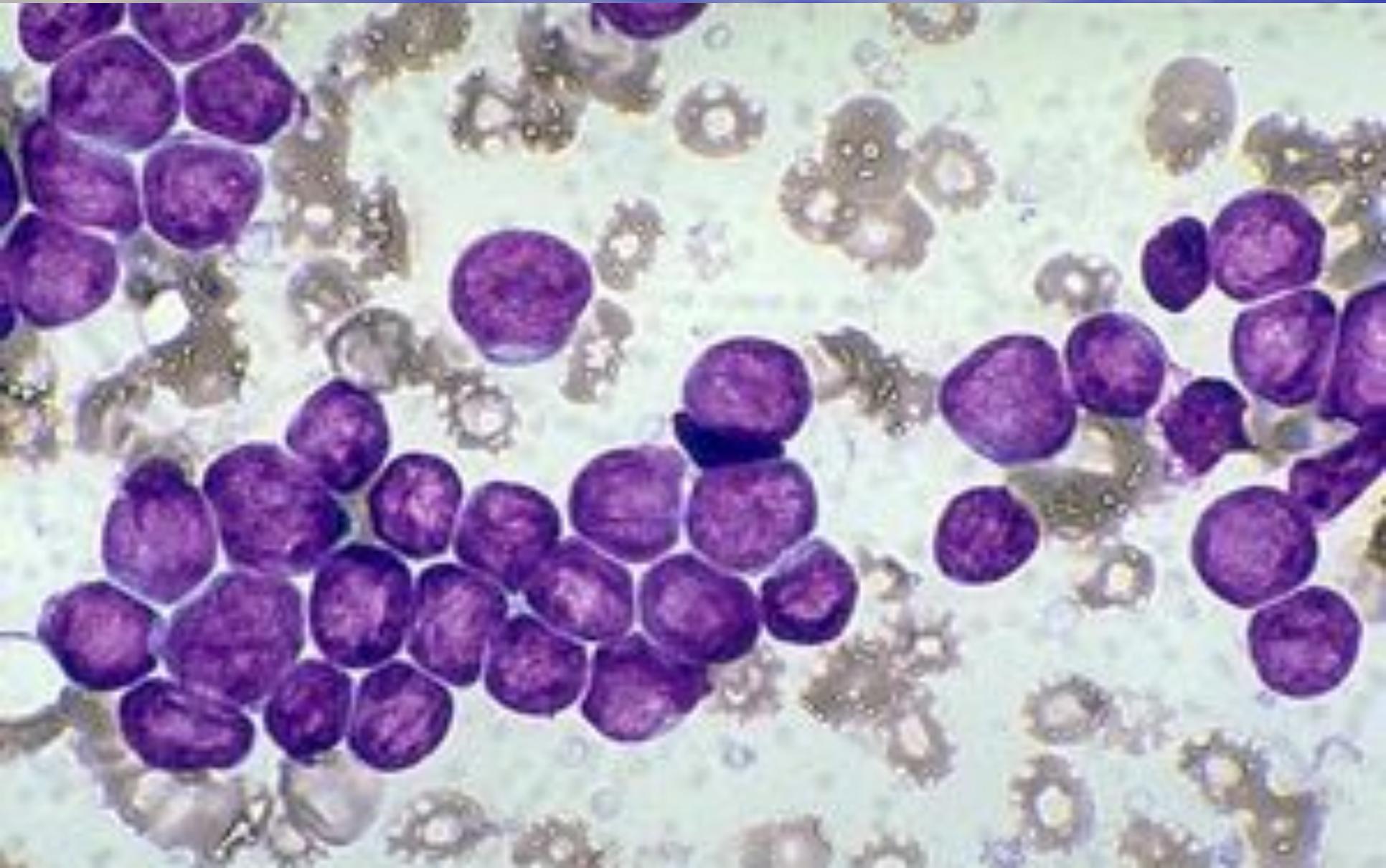


Острые лейкозы у детей

*Зав. каф. детских болезней
Чуваш. гос. ун-та им. И.Н.
Ульянова,
проф. Краснов М.В.*

Лимфобластный лейкоз



- *Лейкоз*
- *(в англоязычной литературе лейкемия)*
- злокачественное новообразование
кроветворных клеток.
- Острый лейкоз – состояние, характеризующееся нарушением пролиферации клеток белого кроветворного ростка (лейкоциты, лимфоциты) с бесконтрольным размножением.

- *Лейкозы составляют 25-30% всех онкологических заболеваний у детей. Острый лимфобластный лейкоз – самая распространенная онкологическая патология в детском возрасте.*
- *Острый лейкоз впервые описан Вирховым в 1845 г., но до сих пор продолжает оставаться тяжелым и во многих случаях смертельным заболеванием.*

Острые лимфобластные лейкозы у детей

история

- первый случай ОЛ -1827 год
- описание и термин «лейкемия» -1845 г., Рудольф Вирхов
- первый случай излечения -1930 г., клиника Негели., Швейцария: облучение, мышьяк
- первые цитостатики :1948г. метотрексат, 1960 г. 6-МП
- первая программа терапии: 1962г. Дон Пинкель, St.Jude Children Hospital

Острые лимфобластные лейкозы у детей

эпидемиология

- **Заболеваемость в РФ**
2,5-3/100тыс.детей 0-14 лет
- **возрастной пик** 2 - 5 лет
- **соотношение**
мальчики/девочки 1,2-1,5: 1
- **смертность от ОЛ** < 2,0
после 1990г.

– Острые лейкозы у детей
первичное обращение

– Желобов

● Заболеваемость

● 2-5 на 100000 детей

● Группы повышенного риска по заболеваниям опухолевой природы:

● семейный рак

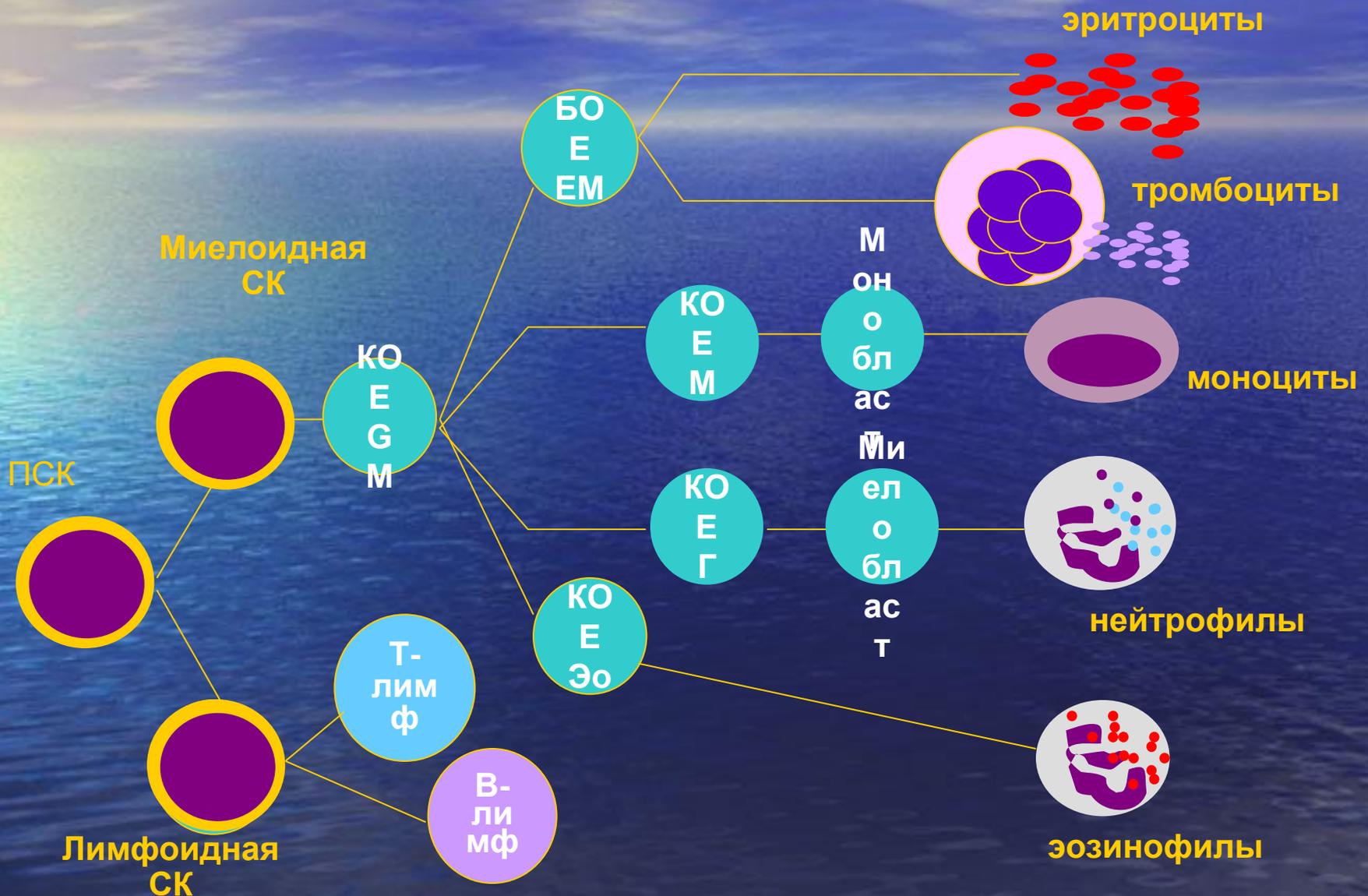
● конституция (лимфатизм)

● подверженность канцерогенным воздействиям.

● Для здорового ребёнка риск заболеть лейкозом составляет 1:23750, но если один из идентичных близнецов заболевает лейкозом, то вероятность заболеть для сибса составляет уже

- Пик заболеваемости приходится на 3,5 - 4 года.
- При этом наиболее распространён острый лимфобластный лейкоз (70%).
- Только в США ежегодно регистрируется 2500 новых случаев острого лимфобластного лейкоза.
- В Европейских странах частота лейкоза 3 – 4 случая на 100 тысяч детского населения

Схема кроветворения



Normal Hematopoiesis

Нормальное кроветворение

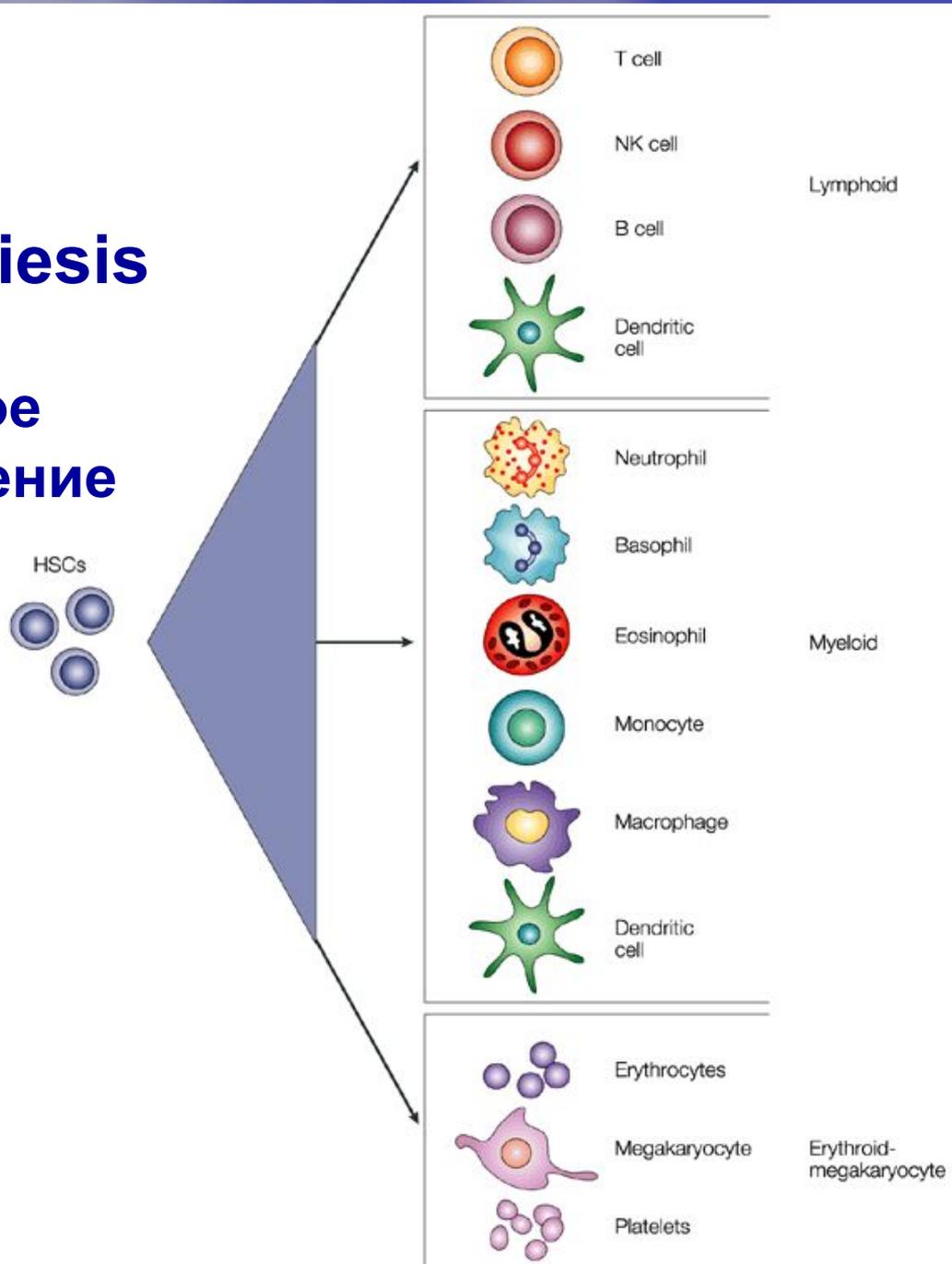


Схема эритропоэза

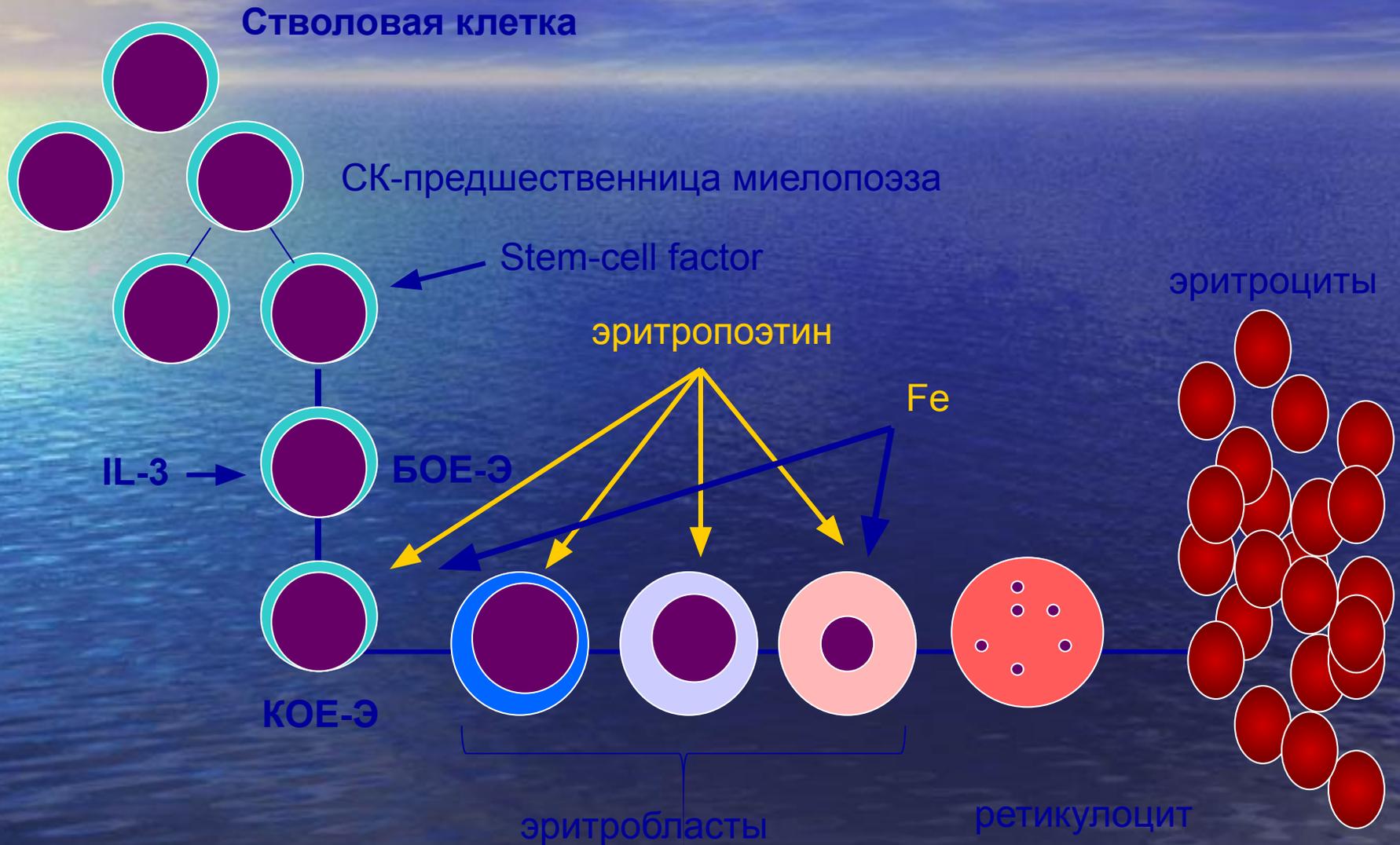
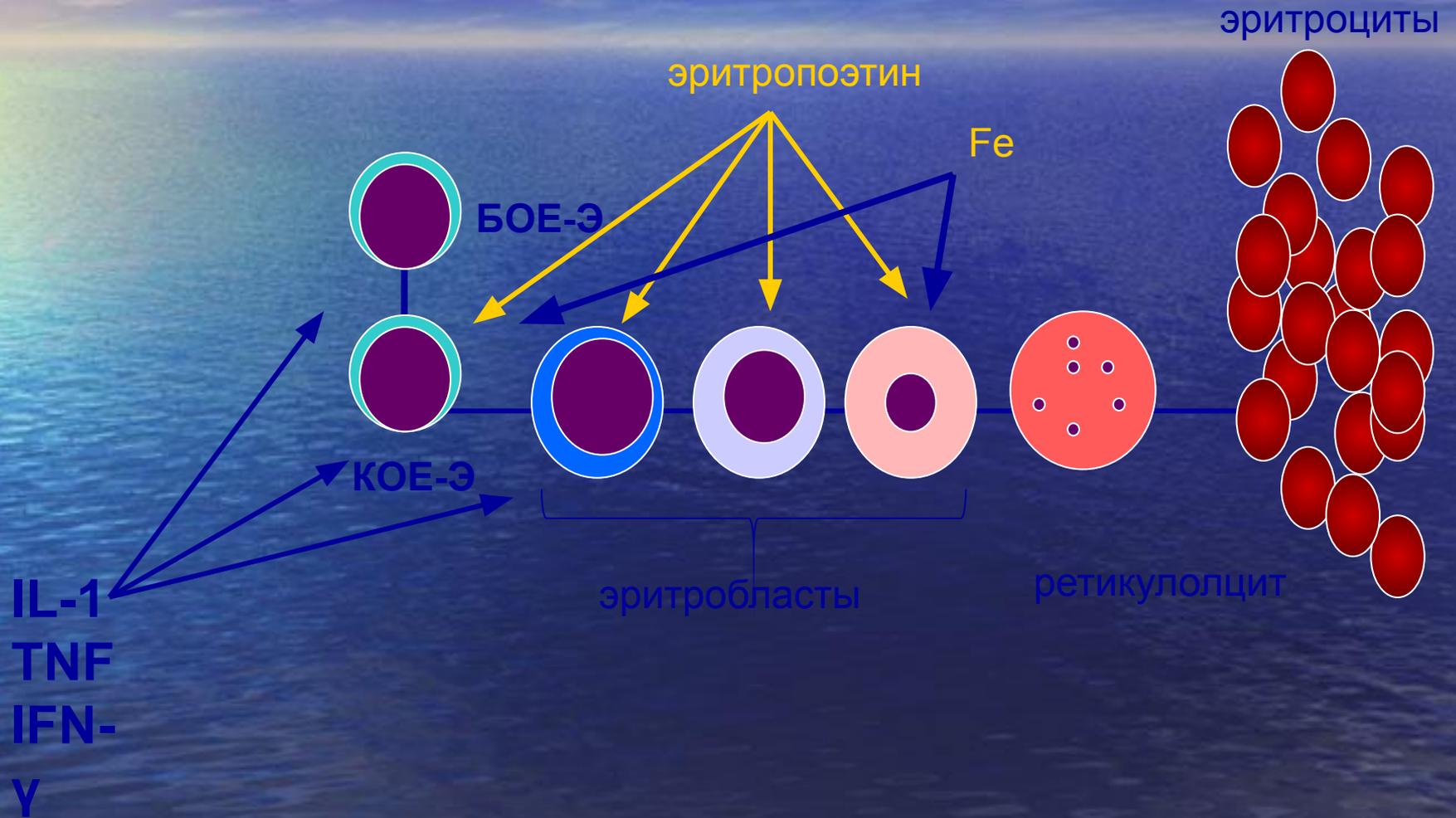


Схема эритропоэза



ЛЕЙКОЗА

Системные

- Потеря веса
- Температура
- Частые инфекции

Психологические

- Усталость
- Потеря аппетита

Легкие

- Слегка затрудненное дыхание

Лимфатические узлы

- Воспаляются

Мышечные

- Слабость

Селезенка и/или печень

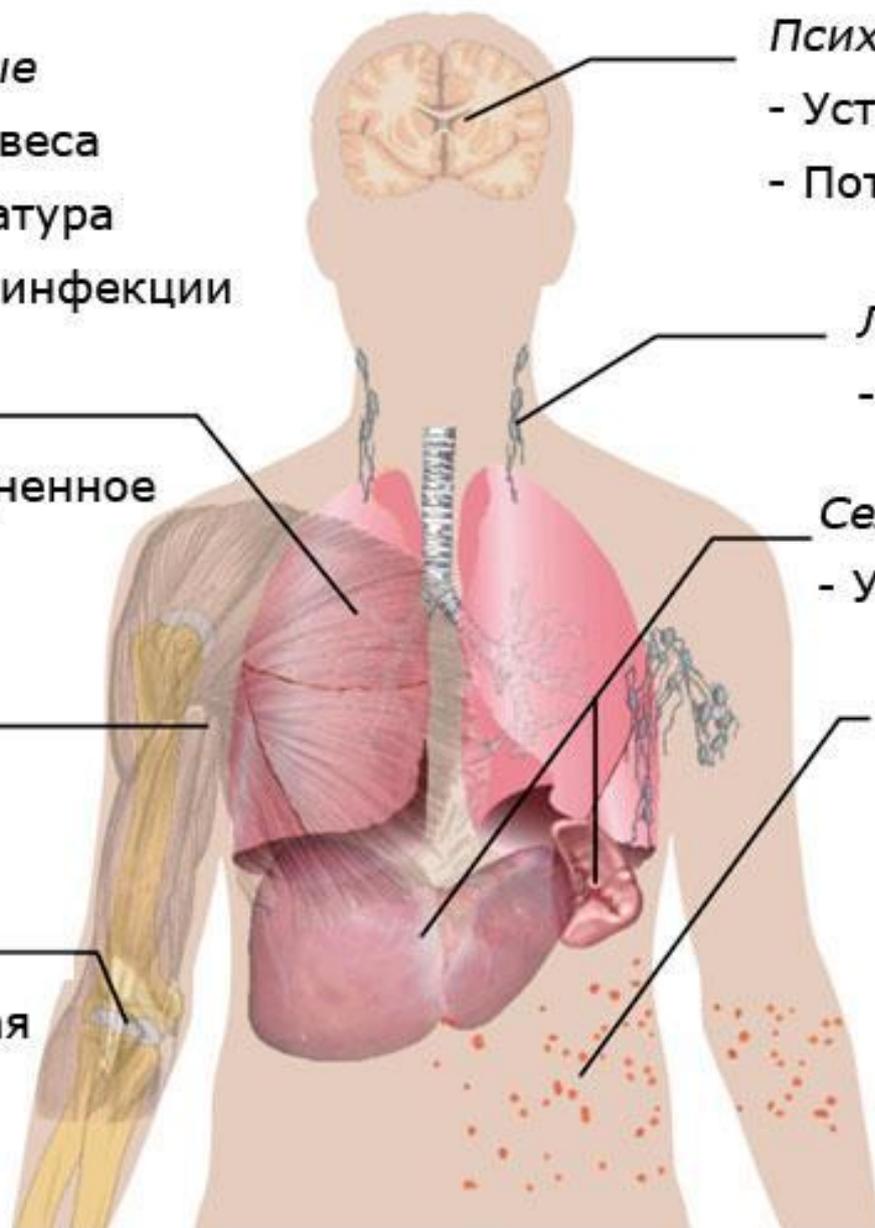
- Увеличение

Кожа

- Ночная потливость
- Кровотечение и кровоподтеки
- Высыпания пурпурного цвета

Кости или суставы

- Боль и повышенная чувствительность



- **Этиология**

Генез острого лейкоза не установлен. Наиболее распространённая теория гласит, что в организме человека могут находиться в репрессированном состоянии онкогены, передающиеся по вертикали.

- *В определённых условиях онкогены активируются, и начинается безудержное размножение кроветворной клетки, теряющей способность к дифференцировке. Теории возникновения и факторы риска возникновения лейкозов*

Наследственную склонность. Некоторые варианты ОЛЛ практически в 100% случаев развиваются у обоих близнецов. Кроме того, не редкими являются случаи возникновения острой лейкемии у нескольких членов семьи. **Синдромно-генетическое предрасположение**

- **лейкозы у однояйцовых близнецов**
- **дети с синдромом Дауна 1%. Относительный риск (ОР) возникновения лейкоза увеличивается в 50 раз**
- **синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)**
- **синдром Блума**

Воздействие химических веществ (в частности бензола). ОМЛ может развиваться после химиотерапии, проведенной по поводу другого заболевания.

Радиоактивное облучение.

Гематологические заболевания – апластическую **анемию**, миелодисплазию и т.п.

Вирусные инфекции, а вероятнее всего аномальный иммунный ответ на них.

Однако в большинстве случаев острой лейкемии врачам так и не удастся выявить факторы, спровоцировавшие мутацию клеток.

Факторы, связываемые с риском

ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕЙКОЗОВ

● Ионизирующая радиация.

- Внутриутробное облучение внутриутробное при рентгенологическом обследовании беременной матери
- Атомные катастрофы - бомбардировка Хиросимы, Чернобыльская авария

Доказательства - возрастание количества случаев лейкоза после бомбардировки Хиросимы.

- Знаменитый физик Мария Складовская Кюри умерла от лейкоза после неконтролируемых экспериментов над радиоактивными веществами.

● Воздействие электромагнитных полей

● Токсические и лекарственные препараты, применяемые матерью.

● Цитотоксические агенты и химиопрепараты (например, циклофосфан), бензол, ядохимикаты.

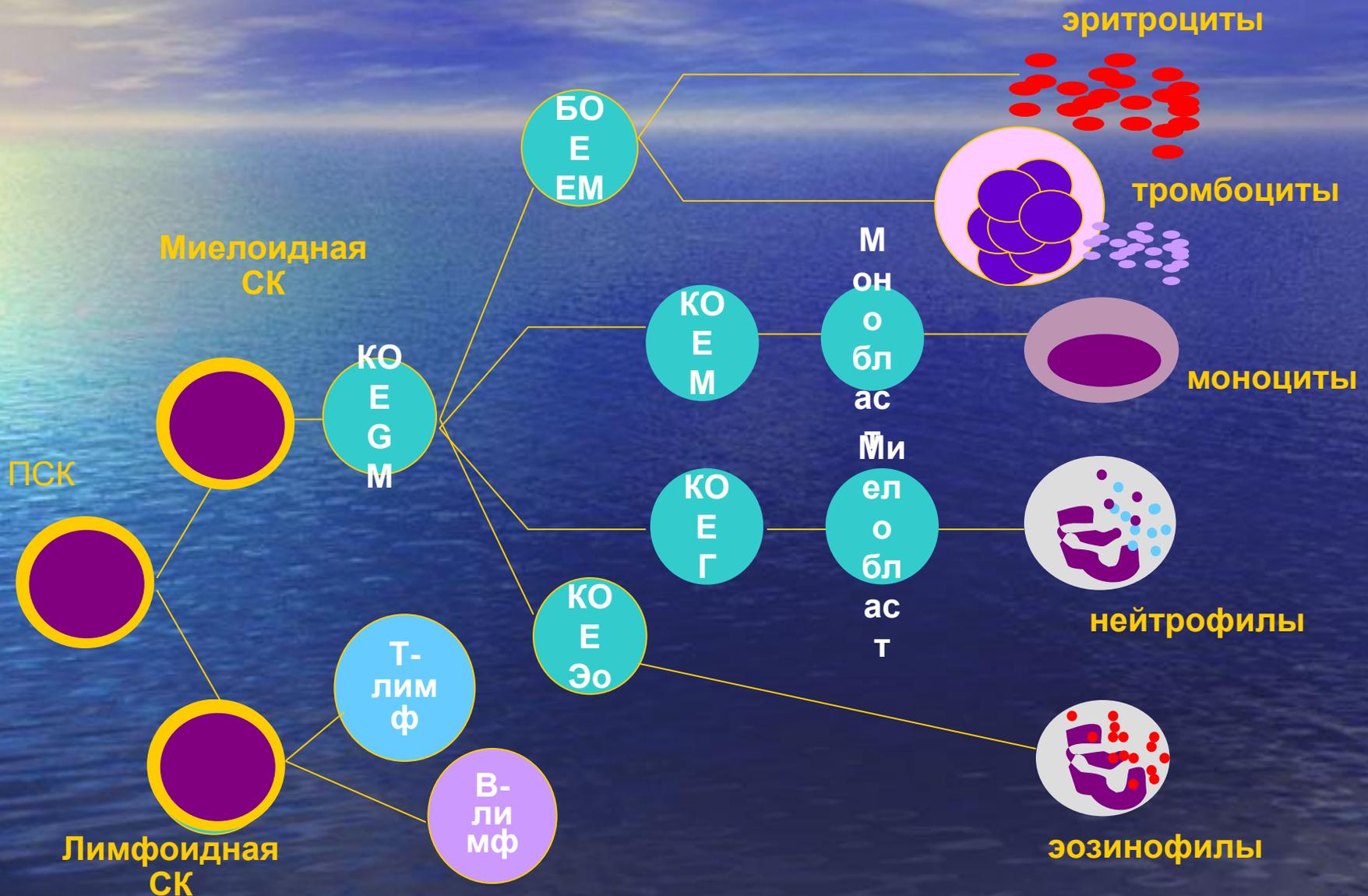
● Вирусные факторы - Ретровирусы (особенно Т - клеточные лейкозы), вирус Эпштейна-Бар, генные мутации (траслокации - «филадельфийская" хромосома при хроническом миелолейкозе).

- **Иммунологические факторы. Врождённые и приобретенные иммунодефицитные состояния.**
- **Гормональные факторы - избыточная гормональная стимуляция СТГ и другими гормонами способствующими росту.**
- **Гипопластические состояния - анемия типа Фанкони, Блекфена-Дайемонда. Анемия Фанкони увеличивает ОР возникновения острого миелобластного лейкоза в 1000 раз.**
- **Акселерация физического развития**
- **Спленэктомия в анамнезе увеличивает так же существенно повышает ОР острого миелобластного лейкоза**

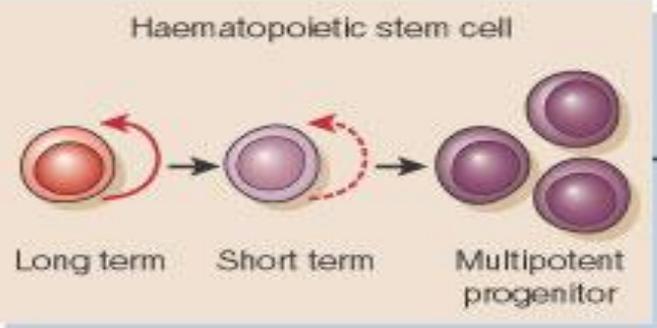
Схема развития лейкоза

- Онкогены передаются антенатально вертикально и приводят к образованию мутантных клеток, рост которых до поры сдерживается, или же они уничтожаются. (первое событие).
- В трансформированном клоне перинатально или постнатально при воздействии провоцирующих факторов (вирусные инфекции или другие экзогенные причины) при наличии соответствующих конституциональных условий и преморбидных причин происходит вторая мутация (второе событие).

Схема кроветворения



Лимфобластный лейкоз

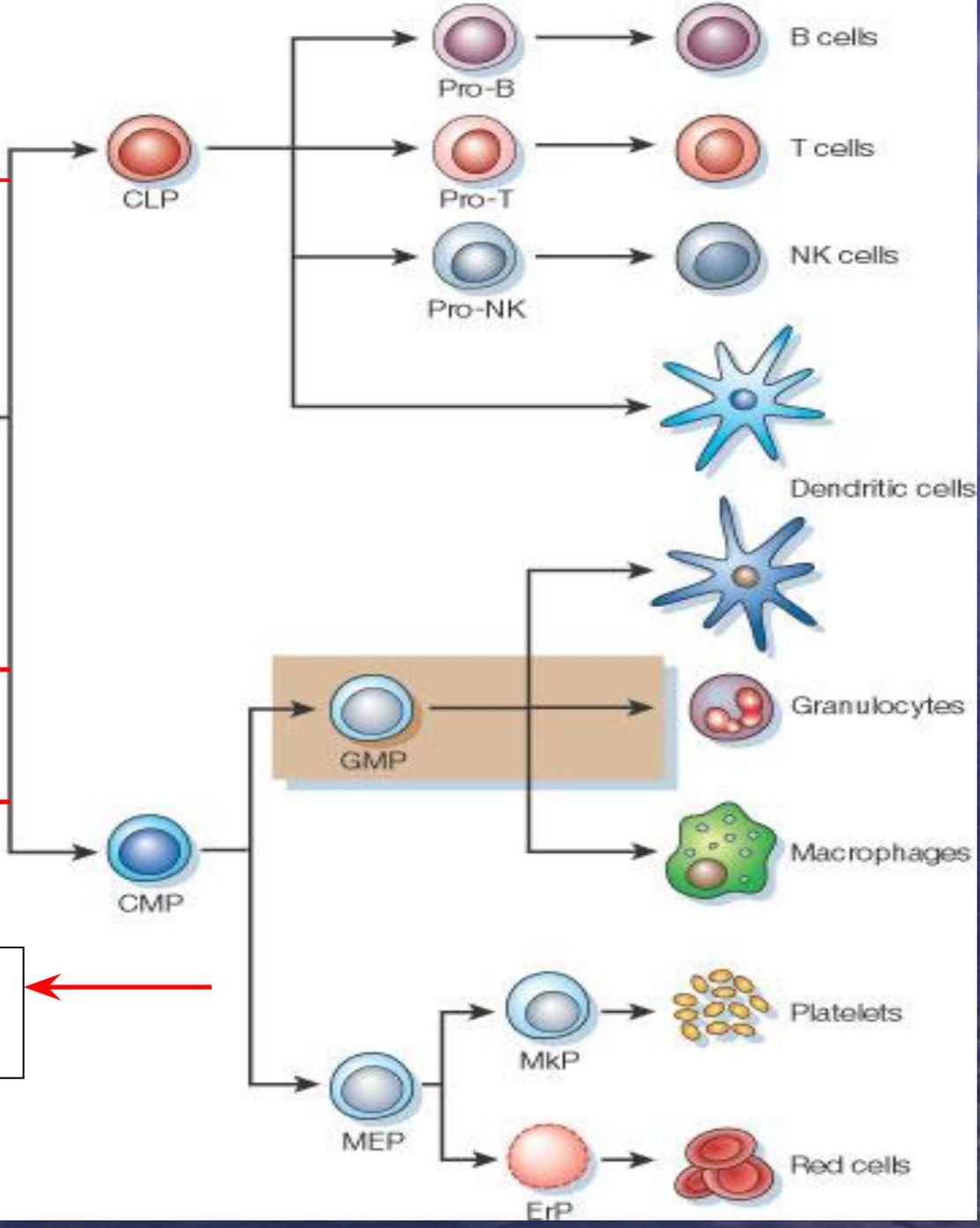


Миелобластный лейкоз

CMMML
AML
APML
CML/EL

Монобластный лейкоз

Мегакариобластный лейкоз



● **В течение острого лейкоза выделяют пять стадий:**

- Предлейкоз, который часто остается незамеченным.
- Первую атаку – острую стадию.
- Ремиссию (полную или неполную).
- Рецидив (первый, повторный).
- Терминальную стадию.

■ Классификации лейкозов

Лейкозы согласно современным классификациям, классифицируются по следующим критериям: морфологическим, иммунологическим, биохимическим и цитогенетическим.

Морфологическая классификация:

Выделяют две большие основные группы лейкозов

- Лимфобластные лейкозы
- Нелимфобластные лейкозы
- Франко-Американско-Британская рабочая группа (FAB) по лейкемии в 1976 г. приняла общепринятую в настоящее время классификацию лейкозов по морфологическим характеристикам лейкозных лимфобластов.

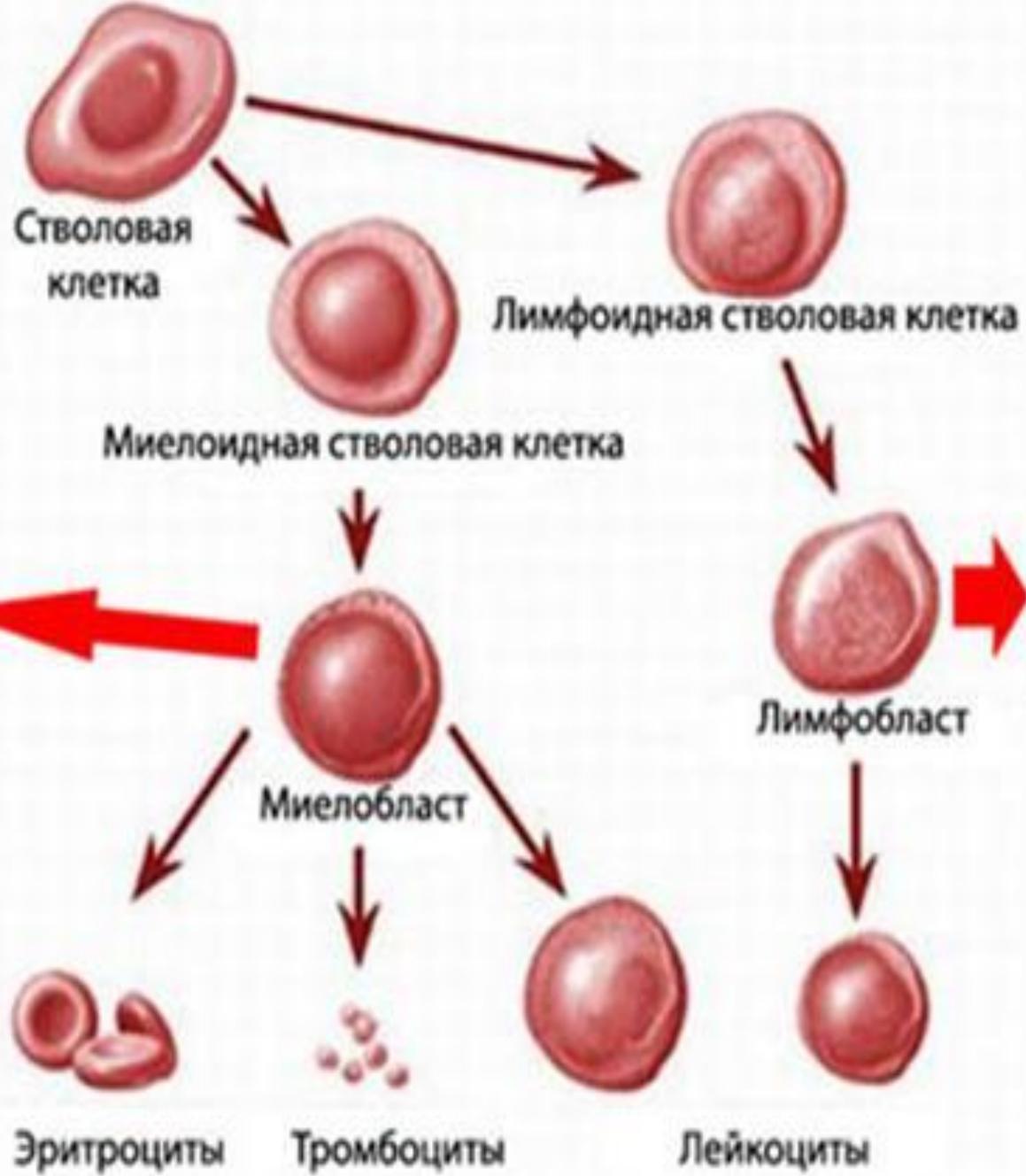
А) L1 мелкие с узким ободком цитоплазмы и трудно различимым ядрышком клетки. Наиболее распространённая клетка при всех типах ОЛЛ у детей

В) L2 - крупнее L1, более широкий ободок цитоплазмы, одно или больше выраженных ядрышек. Клетки менее типичны, чем L1, их иногда ошибочно принимают за миелобласты.

С) L3 крупные клетки с базофильной вакуолизированной цитоплазмой и чётко выраженными ядрышками. Встречаются редко и, как правило, являются маркерами В-клеточного варианта ОЛЛ.

85% пациентов имеют L1 субтип ОЛЛ, менее 2% L3, 13%-L2. Такое деление практически важно, так как L1 имеют более благоприятный прогноз.

- **Иммунологическая классификация** основана на происхождении от Т или В-лимфоцитов.
- 15%-25% - Т-клеточный лейкоз,
- 1-3% - В-клеточный и пре-В-клеточный
- 0 клеточный - неидентифицируемый



Миелоидный лейкоз

Лимфоидный лейкоз

- **Цитогенетическая классификация.** Если лейкоэмические клетки имеют гипердиплоидный кариотип (более 50 хромосом), это дает хороший прогноз по выживаемости.

Ферментная терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (её нахождение в 90% случаев характерно для ОЛЛ у детей). Таким образом, дифференцируют ОЛЛ от ОНЛ.

Среди острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ) выделяют:

- Острый миелоидный лейкоз:
 - M0- недифференцированный
 - M1 - острый миелобластный лейкоз недифференцированный
 - M2 - острый миелобластный лейкоз с дифференциацией
 - M3 – острый промиелоцитарный лейкоз
 - M4 – острый миеломонобластный лейкоз
 - M5 – острый монобластный лейкоз
 - M6- острый эритролейкоз
 - M7 - острый мегакариобластный лейкоз
- При Хроническом миелолейкозе выделяют взрослый тип, ювенильный тип, бластный криз.
- Врожденный лейкоз является особой формой острого лейкоза

ПАТОГЕНЕЗ

- Лейкозные клетки происходят от одной клетки - родоначальника, прекратившей дифференцировку на ранней стадии развития. Вероятнее всего, первая мутация клеток происходит еще внутриутробно
- Лейкозный клон состоит из двух фракций - активно пролиферирующей и "дремлющей" фракции.

Дремлющая фракция периодически пополняет пролиферирующую популяцию, начиная так же активно

Острые лейкозы у детей

клинические проявления

Основные симптомы лейкоза:

- Нарушение мозгового кровоснабжения.
- Ребенок с трудом запоминает информацию, нарушена концентрация;
- Недомогание, постоянная слабость;
- Бледность кожных покровов;
- Синяки под глазами;
- Нарушение репаративной функции кожных покровов;
- Боли костей- **оссалгии и артралгии без признаков воспаления**

- Усиленное потоотделение;
- Учащенное сердцебиение;
- Обмороки и головокружения;
- Увеличение селезенки и печени;
- Простудные болезни;
- Частое необоснованное повышение температуры
- **повторные инфекционные эпизоды**
- **«общие» симптомы: слабость, утомляемость, потеря аппетита**
- **гиперпластический синдром:** Увеличение периферических лимфатических узлов
- Увеличение селезенки и печени (гепатоспленомегалия);
- **боли в животе**
- **геморрагический синдром**
- **другие . . .**

Острые лейкозы у детей

клинические проявления

Физикальные изменения:

- бледность, геморрагический синдром
- увеличение лимфоузлов: периферических (шейных, любой локализации); медиастинальных (с-м сдавления)
- стоматит, гингивит, ангины
- гепатоспленомегалия
- увеличение яичек
- судороги, парезы, нарушения зрения

■ Наиболее типичны:

- *Повышение температуры тела на субфебрильных цифрах или умеренный фебрилитет. Гипертермия связана с тем, что лейкозные клетки могут продуцировать эндогенные пирогены, а у части больных в силу бактериемии или вирусемии.*
- *Костно-суставной синдром (иногда ложный ревматизм) - боли в трубчатых костях нижних и реже верхних конечностей, позвоночнике, ребрах. В некоторых случаях, а наблюдается ограничение подвижности, нарушение походки.*

- *Кожные покровы и слизистые оболочки.*
Бледность кожных покровов.
- **Лейкемиды (пролифераты лейкозных клеток)- образования темно-желтого или бурого цвета, выступающие над поверхностью тела в области грудной клетки, волосистой части головы, таза. Пролифераты в костях орбиты могут приводить к экзофтальму. Со стороны полости рта за 1-5% месяца до начала заболевания могут проявляться кровоточивость и гиперплазия дёсен, герпетические периоральные высыпания.**

- *Лимфоаденопатия* - патогномоничный признак лейкоза. Лимфоаденопатия, как правило, генерализованная. Наиболее часто увеличиваются передние и заднешейные, подчелюстные и паховые лимфоузлы. Более значительное увеличение лимфоузлов характерно для нелимфобластных вариантов лейкоза.
- Гепатолиенальный синдром - чаще имеет место умеренно выраженная гепатоспленомегалия. Печень и селезенка, гладкие при пальпации.
- Изменения со стороны нервной системы на ранних этапах в виде астеноневротического и астеновегетативного синдромов. На поздних стадиях в виде нейролейкоза. Клинические проявления нейролейкоза - тошнота, рвота, нарушения сознания, поражения черепно-мозговых нервов, парезы, параличи, судороги.
- Поражения слюнных желёз - синдром

Острые лейкозы у детей

обследование

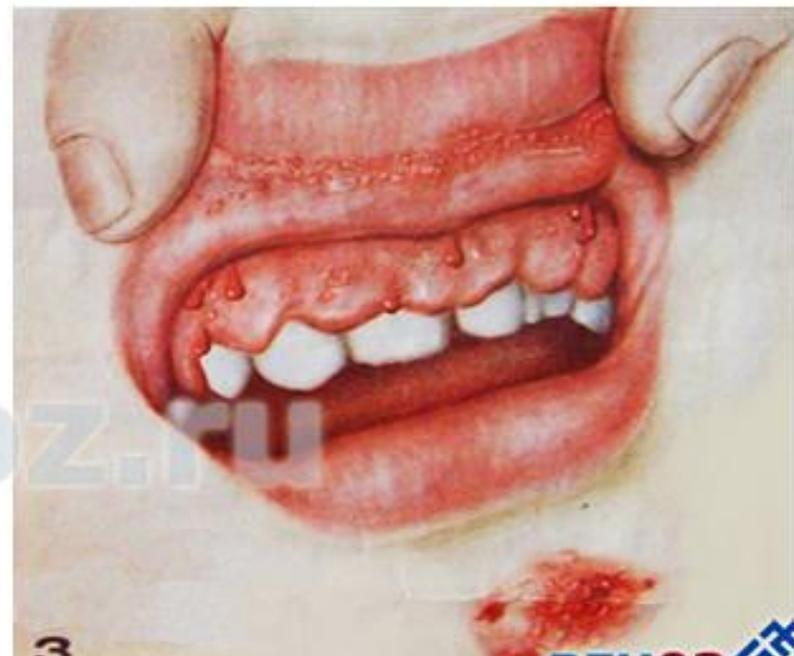
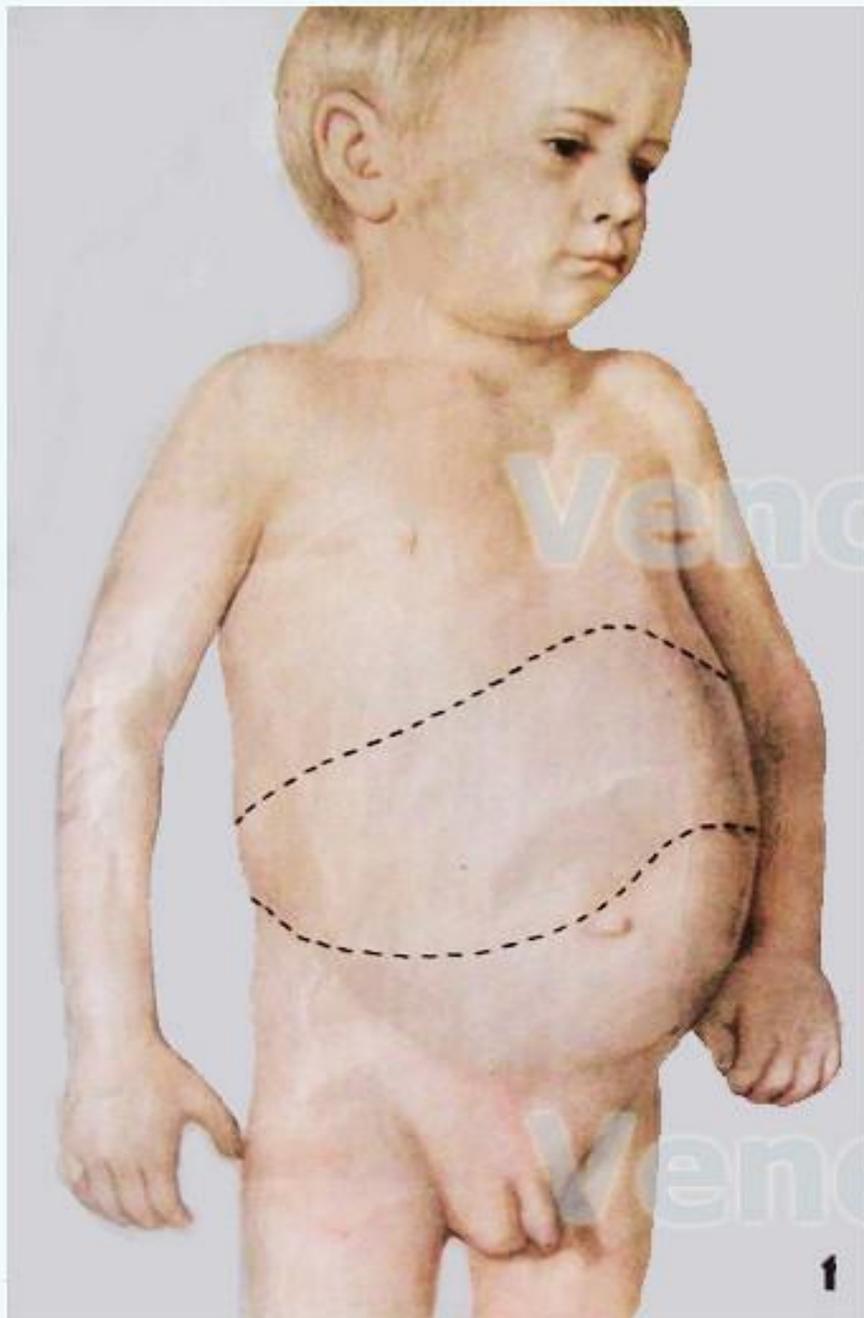
- Анализ крови клинический
 - лейкоцитоз/лейкопения
 - анемия, тромбоцитопения
 - относительный лимфоцитоз,
 - бластоз
- Биохимический анализ крови - ЛДГ, другие показатели, определение «иммунного статуса» - неинформативны!











1. Гепатолиенальный 2. Микулича





Острые лейкозы у детей

обследование

- Рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости
- в стационаре:
 - исследование костно-мозгового субстрата - передне/заднеподвздошная пункция
 - исследование ликвора - люмбальная пункция

детей

диагностика

Основа диагноза - исследование субстрата опухоли: костномозговая пункция

- **морфологическое и цитохимические**

исследования: L1, L2, L3

МПО/липиды негативны

- **иммунофенотипирование:**

лимфоидная линия дифференцировки

CD3, CD2, CD7, CD22, CD19, CD79-

ОЛЛ Т- или В-линии

определение варианта T1-1V, B1-1V

- **Диагноз острого лейкоза ставится клинически, но всегда должен быть подтверждён лабораторно:**
- Периферическая кровь: бластные клетки, анемия, тромбоцитопения
- В типичных случаях "лейкемический провал" - отсутствие переходных форм между юными недифференцированными и зрелыми кровяными клетками
- Миелограмма - обилие бластов. Количество бластов превышающее 30% в костномозговом аспирате - необходимый критерий для диагноза острой лейкемии
- Угнетение эритро и -тромбоцитопоэза
- Цитохимические критерии дифференциальной диагностики ОЛЛ и ОНЛ.
- **(!) Диагноз острого лейкоза без пункции костного мозга и цитологического исследования аспирата костного мозга неправилен**

■ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗА

детей лечение

- **1948** первая успешная индукция ремиссии ОЛЛ у ребенка (S.Farber, L.K.Diamond)
- **1967** разработка базовых принципов полихимиотерапии ОЛЛ у детей (D.Pinkel)
- **1972** введение комбинированной профилактики нейрорлейкемии (St.Jude CRH)
- **1970** образование группы БФМ
формирование кооперативных групп и создание национальных протоколов лечения ОЛЛ у детей.

- Различают следующие основные виды лечения, которые применяются для лечения острых лейкозов
- *Химиотерпия*
- *Биологическая терапия*
- *Лучевая терапия*
- *Трансплантация костного мозга*

Классическая схема терапии рака кроветворного ростка (ЛЕЙКОЗА) включает 3 стадии:

Интенсивная терапия нарушений костномозгового кровоснабжения. -Ликвидация бластных клеток проводится химиотерапией. Использование цитостатиков не безопасно для здоровья, но альтернативы нет. Поддерживающее лечение глюкокортикоидами, антрациклинами позволяет лишь устранить сопутствующие симптомы поражения внутренних органов;

Закрепление ремиссии имеет длительность до 6 месяцев. Лечение на данном этапе включает преднизолон, метотрексат, 6-меркаптопурин для предотвращения размножения раковых клеток, которые не подверглись влиянию химиотерапии;

Поддерживающая терапия в домашних условиях – дополнение общего курса лечения лейкоза у детей. Для уменьшения психологического дискомфорта нужно оптимально приблизить медикаментозные процедуры к естественной среде проживания ребенка.

Существует два метода лечения острых лейкозов: многокомпонентная химиотерапия и трансплантация костного мозга. Протоколы лечения (схемы назначения лекарственных препаратов) при ОЛЛ и ОМЛ применяются различные.

Первый этап химиотерапии – это индукция ремиссии, основная цель которой заключается в уменьшении количества бластных клеток до необнаруживаемого доступными методами диагностики уровня. Второй этап – консолидация, направленная на ликвидацию оставшихся лейкозных клеток. За этим этапом следует реиндукция – повторение этапа индукции. Помимо этого, обязательным элементом лечения является поддерживающая терапия оральными цитостатиками.

Выбор протокола в каждом конкретном клиническом случае зависит от того, в какую группу риска входит больной (играет роль возраст человека, генетические особенности заболевания, количество лейкоцитов в крови, реакция на проводимое ранее лечение и т.п.). **Общая длительность химиотерапии при острых лейкозах составляет около 2 лет.**

Острые лимфобластные лейкозы у детей лечение

Базовые принципы ПХТ в лечении ОЛЛ (D.Pinkel, D.Simone, США)

- **индукция ремиссии винкристином и преднизолоном**
 - **поддерживающая терапия 6-МП и метатрексатом**
 - **комбинированная профилактика нейролейкемии, эндолюмбально метатрексат и краниальное облучение**

Прогресс в лечении ОЛЛ стал возможным в связи с :

- определением биологической гетерогенности и введением системы цитоиммунологической классификации ОЛЛ
- разработкой системы прогностических факторов и разделением больных на группы риска
- совершенствованием профилактики нейрорлейкемии
- введением интенсивных высокодозовых режимов ПХТ
- интенсивным развитием принципов

- **Общие принципы лечения:**
- **Строго соблюдается оптимальный гигиенический противоэпидемический режим:**
- **Предусматриваются гигиенические ванны, ежедневная смена белья. Ухаживающий персонал и родители два раза в сутки принимают душ и моют волосы.**
- **Медикаментозное лечение начинают на фоне деконтаминации кишечника колистатином, полимиксином, нистатином. Тщательно соблюдают гигиену полости рта.**
- **Лечение проводят дифференцированно, предварительно устанавливают группу риска - стандартную, среднюю или высокую.**

- **Группа неблагоприятного прогноза**
- Возраст менее 2 лет или более 10 лет
- Начальное количество лейкоцитов более 50000 тыс.
- Мужской пол
- Выраженная органомегалия и поражения средостения
- Тромбоцитопения, иммунофенотип пре - В, В-клеточный, Т-клеточный.
- Для групп неблагоприятного прогноза показано проведение более агрессивных видов терапии лейкоза.

- Лечение проводят со строгим соблюдением определенных схем (протоколов).

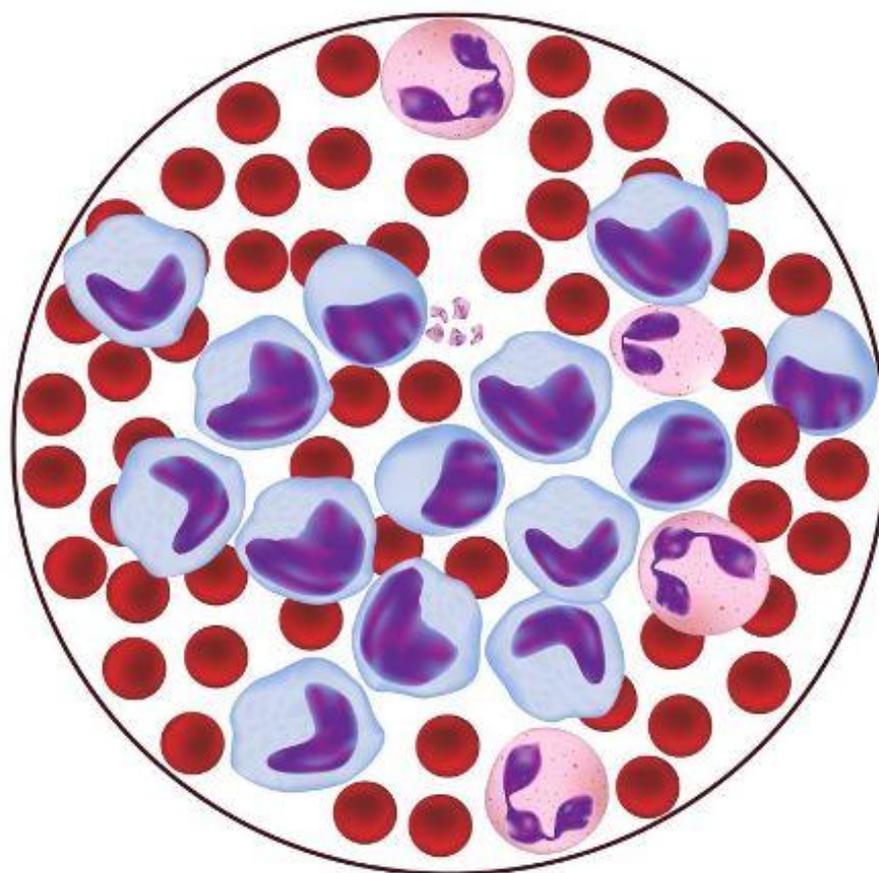
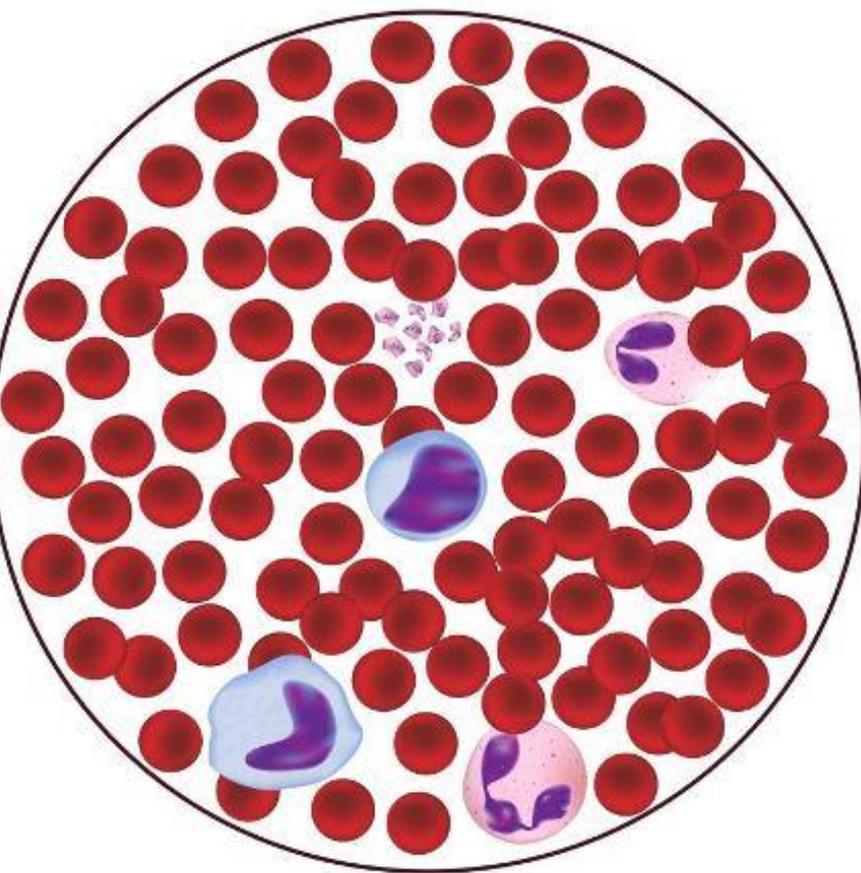
Существует большое количество местных и многоцентровых протоколов лечения лейкемии употребляемых для лечения во всем мире. Большинство из них имеют **4 главных компонента:**

- индукция ремиссии,
- консолидация или интенсификация терапии
- профилактическая менингеальная терапия поддерживающая терапия.



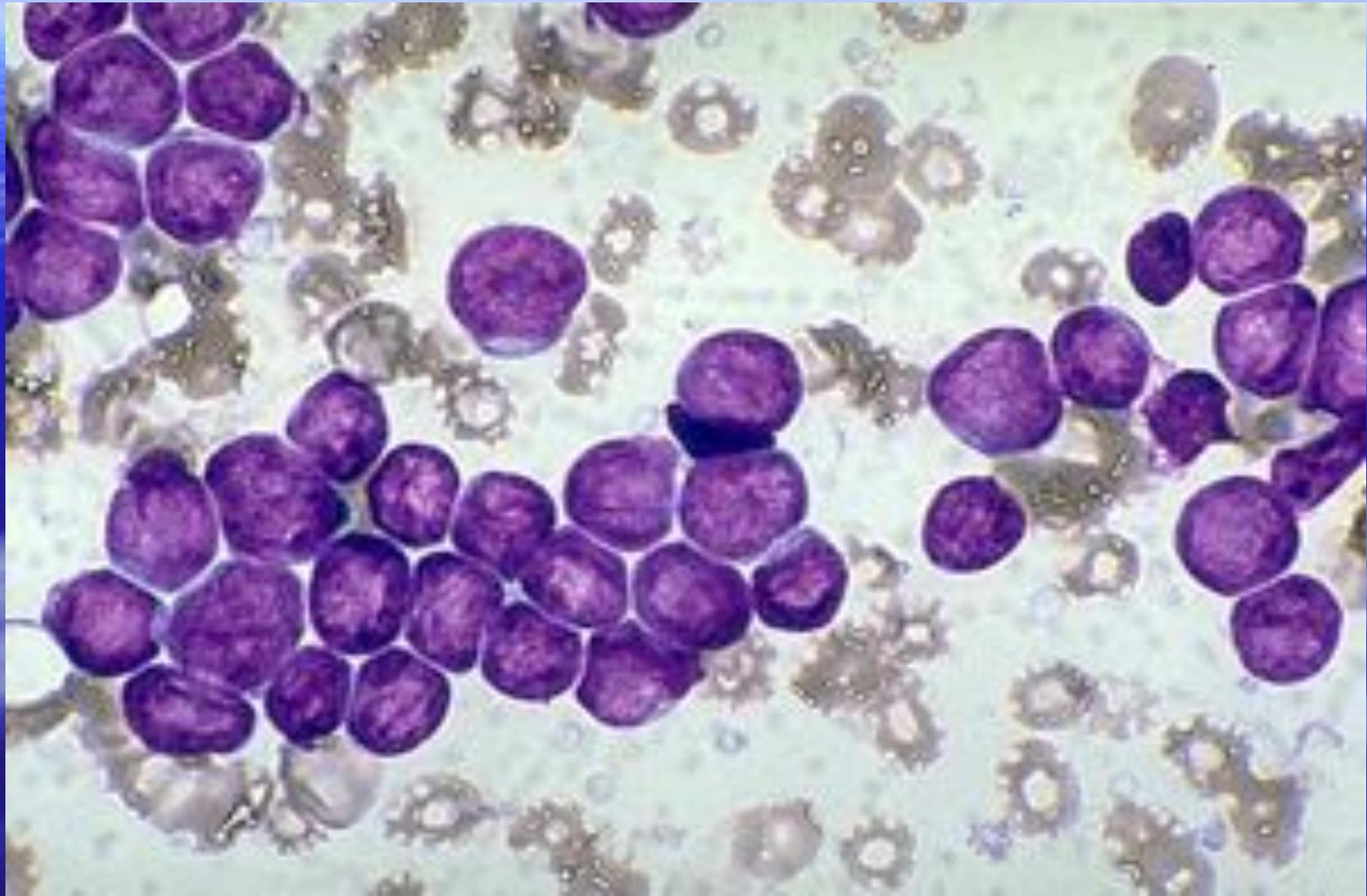
Нормальная кровь

Лейкемия



Эритроциты Нейтрофилы Лимфоциты Моноциты Тромбоциты

Лимфобластный лейкоз



Острые лимфобластные лейкозы у детей

современные тенденции в терапии

- «смягчение» терапии для больных с благоприятным прогнозом
- минимизация риска вторичных опухолей: тактика применения эпиподофилотоксинов и алкилирующих препаратов
 - отказ от профилактического γ -облучения
- снижение суммарной дозы антрациклинов
- увеличение времени поддерживающей терапии у мальчиков
- использование препаратов, не обладающих миелотоксическим действием

детей

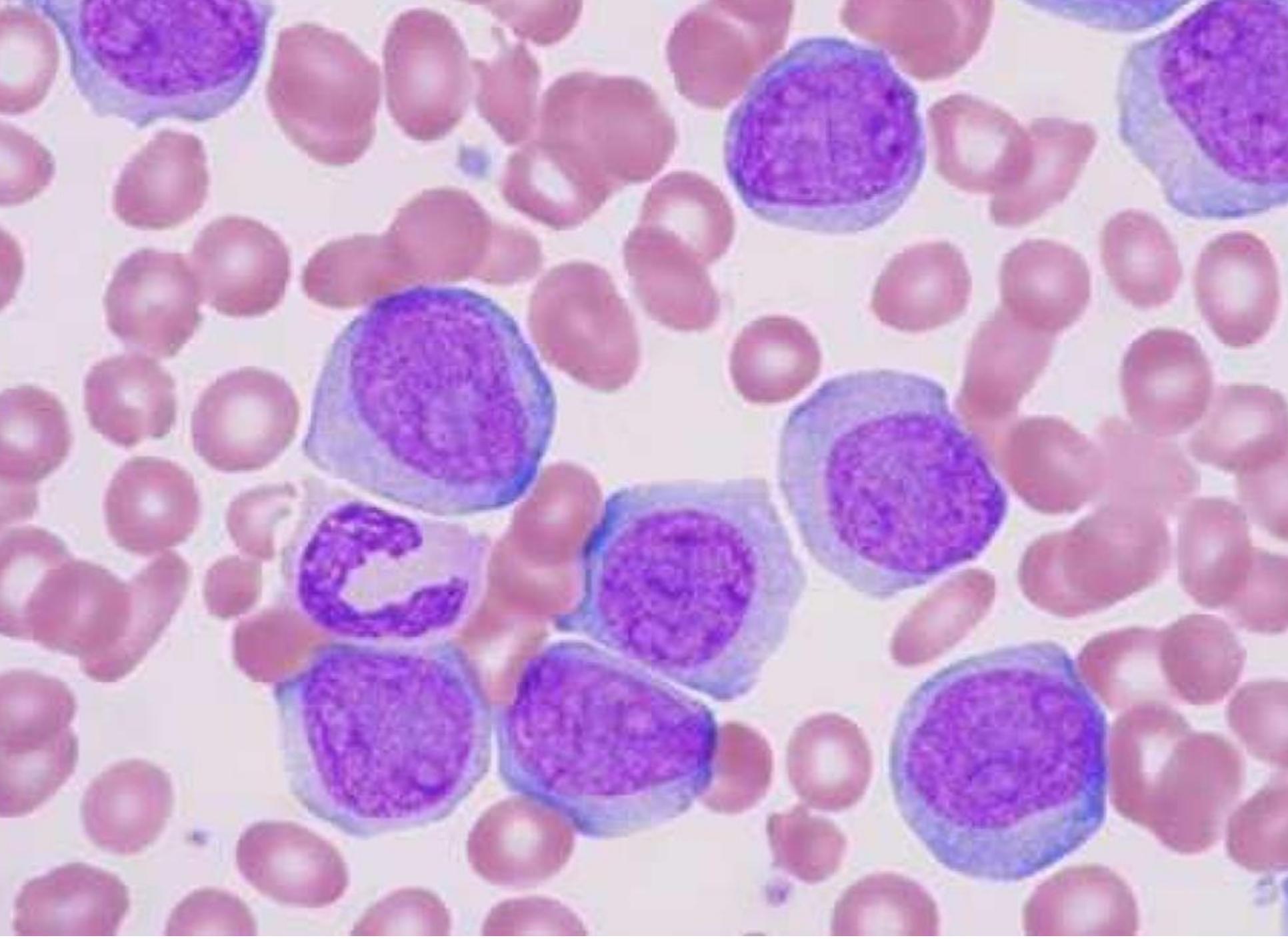
результаты терапии по протоколам

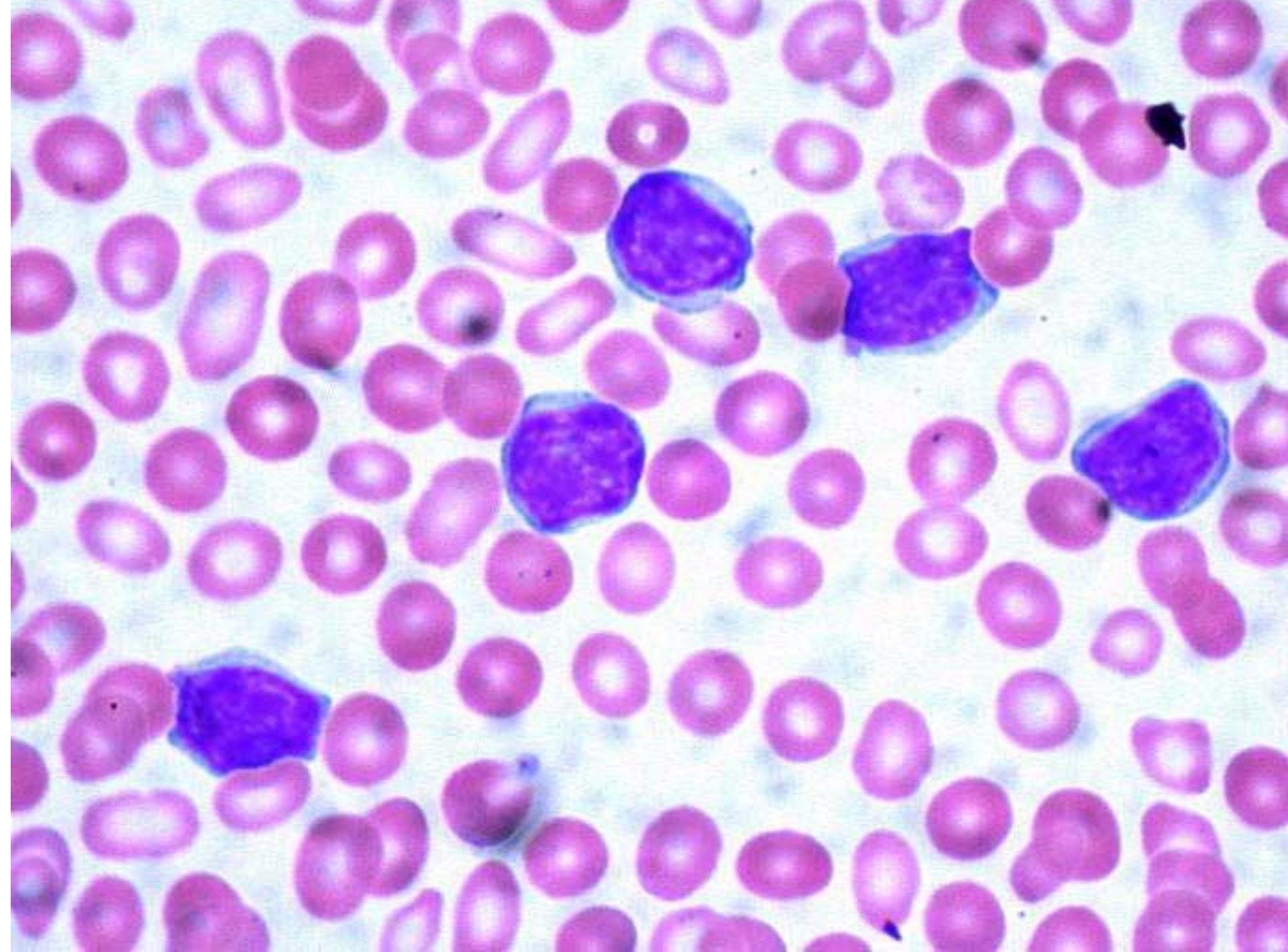
БФМ

	1983	1986	1990
EFS 6 лет	64%	72%	78%
высокий риск	-	47%	34%
нейрорецидив -		12,8%	4,5%

вторичные опухоли (1990): 10

больных, через 15-68 мес после отмены лечения: ОМЛ, оп.мозга(2), ЛГМ, карцинома, злокачественный гистиоцитоз





- Наиболее часто в терапии острого лимфобластного лейкоза применяют протокол, разработанный педиатрами-гематологами Германии и Австрии (ALL-BFM-90).

1. Индукция ремиссии. 4-6 недель

Винкристин 1,5 мг/м² один раз в неделю в\в

Преднизолон 40 мг/м² через рот на 2-3 приема утром и днём

Жидкостная терапия в сочетании с аллопуринолом для ликвидации последствий гиперурикемии.

2. Консолидация

L-аспарагиназа 6000 ед/м² в/в 14 дней,

эндолюмбальное введение метотрексата,

гидрокортизона, цитозинорабинозида. или облучение головного мозга.

- *. Поддерживающая терапия*
6-меркаптопурин 50 мг/м² в сутки в 3 приёма ежедневно
Метотрексат 20 мг/м² в сутки
Винкристин 1,5 мг/м² каждые 8 недель внутривенно.
Преднизолон 40 мг/м² в сутки внутрь 4 недели через каждые 8-12 недель внутривенно

Острые лимфобластные лейкозы у детей

протокол ОЛЛ-БФМм

- Интенсивная двухфазная индукция ремиссии - 8 препаратов
- высокие (средние) дозы метотрексата
- интенсивная двухфазная консолидация
- кумулятивная доза антрациклинов - 240 мг/кв.м
- краниальное облучение для 60% больных

Острые лимфобластные лейкозы у детей

первый отечественный протокол

Принципиальные требования

- лечение пациентов максимально внестационарно
- уменьшение потребности в интенсивных сопроводительных мероприятиях
- уменьшение трансфузионной потребности
- отказ от применения высокодозной интенсивной химиотерапии
- отказ от краниального облучения у большинства больных

Острые лимфобластные лейкозы у детей

протокол Москва-Берлин 91 (МВ91)

Принципиальные компоненты:

- замена преднизолона дексаметазоном в индукции
- длительный режим применения L-аспарагиназы
- редукция кумулятивной дозы антрациклинов
- профилактика нейролейкемии э/л введениями 3-х препаратов
- отсутствие высокодозной химиотерапии (HD MTX, HD AraC, HD Cph)

Острые лимфобластные лейкозы у детей

Протокол МВ-91

- Индукция:
DEXA+ Vc + RB +LP N6
- Консолидация (N3):
6-MP + MTX + L-ASP
- Реиндукция (N3):
DEXA + Vc + LP
[облучение 18 Гр]
- поддерживающая терапия
(1,5 года)
6-MP + MTX + реиндукции

УМЕНЬШЕНИЕ

- Миелотоксичности
- Сопроводительной терапии
- Потребности в трансфузиях
- Необходимости госпитализаций
- Превентивного облучения ЦНС
- Применения антрациклинов
- Стоимости

ОТКАЗ

от высокодозной терапии

детей

лечение: современные

направления

- индивидуализация на основании четко разработанных факторов риска
- цитостатики с другими механизмами действия
- принципиально другие подходы: дифференцировочная, иммуно- и генная терапия
- определение чувствительности опухолевых клеток с ПХТ
- определение и терапия минимальной резидуальной болезни
- преодоление резистентности к терапии
- развитие методов трансплантации стволовых гемопоэтических клеток
- ⇒ ∞

Острые лимфобластные лейкозы у детей

заключение

первые 100 лет - абсолютная фатальность

последние 50 лет - торжество
комбинированной полихимио/лучевой
терапии + начало использования методов
иммунотерапии, включая ТГСК

будущее - расшифровка молекулярных
основ патогенеза, разработка
геннообоснованной терапии и
совершенствование методов
иммунотерапии

НИИ детской гематологии

Острые лимфобластные лейкозы у детей рецидивы

Определение:

в зависимости от времени возникновения

- очень ранний - первые 18 мес. терапии
- ранний - >18 мес. терапии, <6 мес. после окончания с терапии
- поздний - > 6 мес. после окончания терапии

Острые лимфобластные лейкозы у детей

Определение рецидивы

по локализации

- изолированный костно-мозговой >25% бластов в костном мозге
- экстрамедуллярный - тестикулярный, нейролейкемия, другие
- комбинированный -экстрамедуллярный + > 5% бластов в костном мозге

**Острые лимфобластные лейкозы у
детей
рецидивы, лечение**

**Опыт международных мультицентровых
исследований кооперативной группы
ALL-REZ BFM**

Острые лимфобластные лейкозы у детей. Рецидивы, лечение

Стратегия

- получить 2-ю ремиссию (70-80%)
- высокоинтенсивная терапия с введением препаратов, не использовавшихся в 1-м остром периоде
- профилактика ЦНС-поражения в полном объеме
- решение вопроса об АЛЛО-ТКМ

Острые лимфобластные лейкозы у детей

рецидивы, лечение

Протоколы ALL-REZ BFM 83 - 87

- Альтернирующие блоки химиотерапии R1 и R2.
- Группа А: ранние КМ рецидивы - 10 против 9 блоков
- Группа В: поздние КМ рецидивы - 8 блоков
- Группа С: изолированные экстрамедуллярные рецидивы - 6 блоков

- ***Лабораторные исследования:***
- Общий анализ крови 2-3 раза в месяц
- Общий анализ мочи 1 раз 3-6 месяцев.
- Билирубин, трансаминазы, остаточный азот сыворотки крови 2 раза в год.
- Стерильная и люмбальная пункции 1 раз в 3-4 месяца.

- Прогноз у детей с острой лейкемией намного лучше, чем у взрослых. Связано это, во-первых, с более высокой реактогенностью детского организма на лечение, а во-вторых, с наличием у пожилых пациентов массы сопутствующих заболеваний, не позволяющих проводить полноценную химиотерапию. Кроме того, взрослые пациенты чаще обращаются к врачам, когда заболевание уже запущенно, к здоровью же детей родители относятся обычно более ответственно.
- Если же оперировать цифрами, то пятилетняя выживаемость при ОЛЛ у детей, по разным данным, составляет от 65 до 85%, у взрослых – от 20 до 40%. При ОМЛ прогноз несколько отличается: пятилетняя выживаемость отмечается у 40-60% пациентов моложе 55 лет, и всего у 20 % больных старшего возраста.
- **Подводя итог, хочется отметить, что острый лейкоз – это тяжелая болезнь, но излечимая. Эффективность современных протоколов ее лечения достаточно высокая, а рецидивы недуга после пятилетней ремиссии практически никогда не возникают.**



ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ

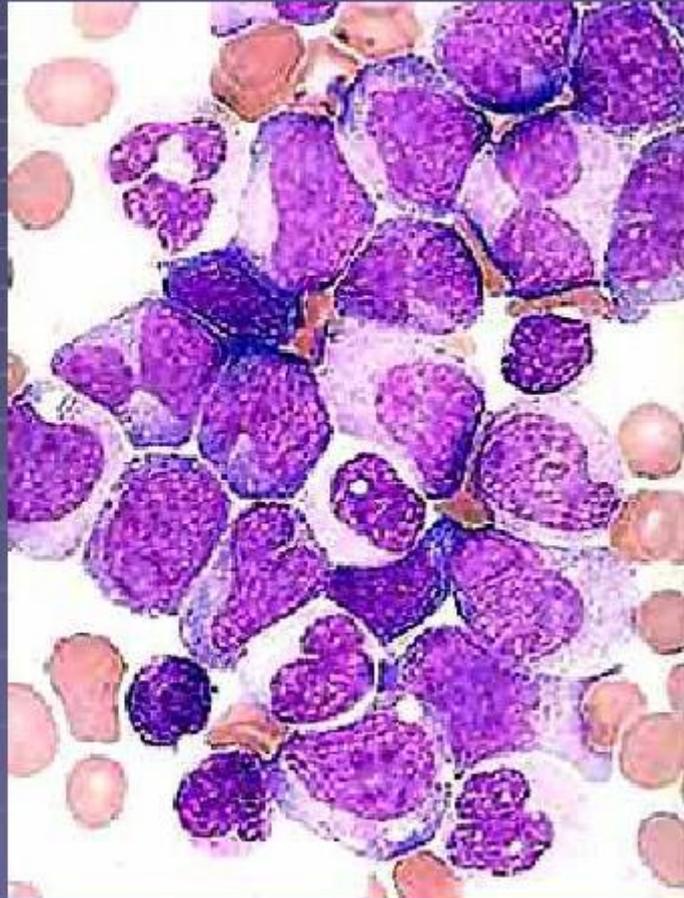
ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Состоит на 2 месте после ОЛЛ, составляет 12-18%

- встречается у детей старшего возраста.
- клинически: геморрагии, боли в костях, животе, слабость, утомляемость, снижение аппетита.
- в дебюте часто ставятся диагнозы: апластические, анемии, геморрагические диатезы. (При ОЛЛ – лимфадениты).
- миелограмма: миелобласты (проявляют резко положительную реакцию на пероксидазу и фосфолипиды). Могут быть промежуточные незрелые формы гранулоцитов, затушевывающие «лейкемическое зияние».
- кровь: значительная недостаточность эритропоэза. По числу бластов лейкемическая кровь (50-90% миелобластов), сублейкемическая (3-48%), алейкемической картины не бывает.
- тяжелое течение, прогноз хуже, чем ОЛЛ .

Острый миелолейкоз

Эта форма лейкоза характеризуется наличием в крови миелобластов, *hiatus leucemicus* и не резко выраженной анемией.



Острым миелобластным лейкозом называют злокачественные изменения кроветворной системы, характеризующиеся бесконтрольным размножением незрелых клеток-миелобластов.

Структурные изменения начинают происходить в костном мозге, распространяясь с периферической кровью по всему организму. Патология обуславливает нарушение работы всех органов и систем организма.

Общими факторами, которые предположительно влияют на развитие лейкоза у детей, являются: радиоактивное излучение, воздействие химических веществ, гормональные или иммунные нарушения, прием отдельных групп медикаментов, рентгеновское облучение, вирусные заболевания, **перенесённые в младенчестве.**

При сочетании этих факторов может наступить мутация материнской клетки крови и её стремительное и бесконтрольное деление, в результате которого опухолевые клетки разносятся по всему организму, поражая органы и системы. Мутация клеток может отмечаться уже у новорождённого ребёнка, но проявления заболевания могут быть замечены через несколько лет, особенно, при хронической форме заболевания. Также на развитие патологии влияют частые стрессы, неблагоприятная экологическая обстановка в регионе.

Диагностика миелобластного лейкоза у детей

Диагноз миелобластного лейкоза у ребёнка ставится на основе общей клинической картины, общих и биохимических анализов крови. Обязательными диагностическими мероприятиями также являются стерильная пункция и исследования миелограммы. Исследование костного мозга позволяет определить количество содержания незрелых клеток в крови.

анализ и исследование иммунологических реакций проводится для определения типа лейкоза.

Подтверждение диагноза проводится на основе таких исследований, как:
люмбальная пункция,
анализ цереброспинальной жидкости,
рентгенография черепа,
офтальмоскопия.

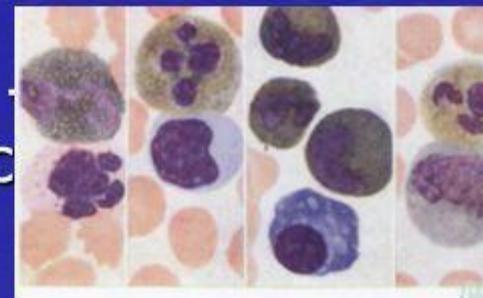
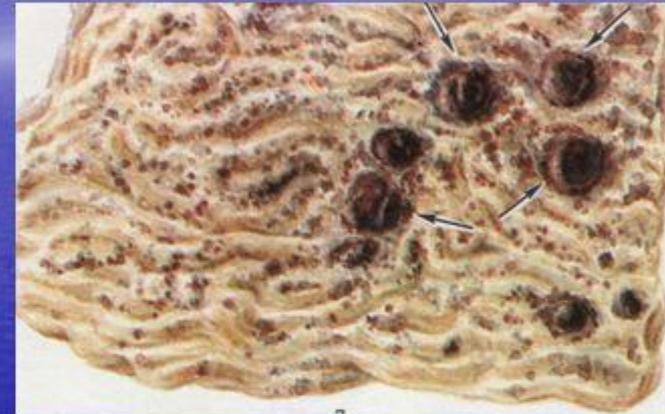
В качестве вспомогательной диагностики проводится ультразвуковое исследование лимфоузлов, слюнных желёз, а также печени и селезёнки, рентгенография органов дыхания, компьютерная томография, МРТ, ЭКГ

Острый миелобластный лейкоз

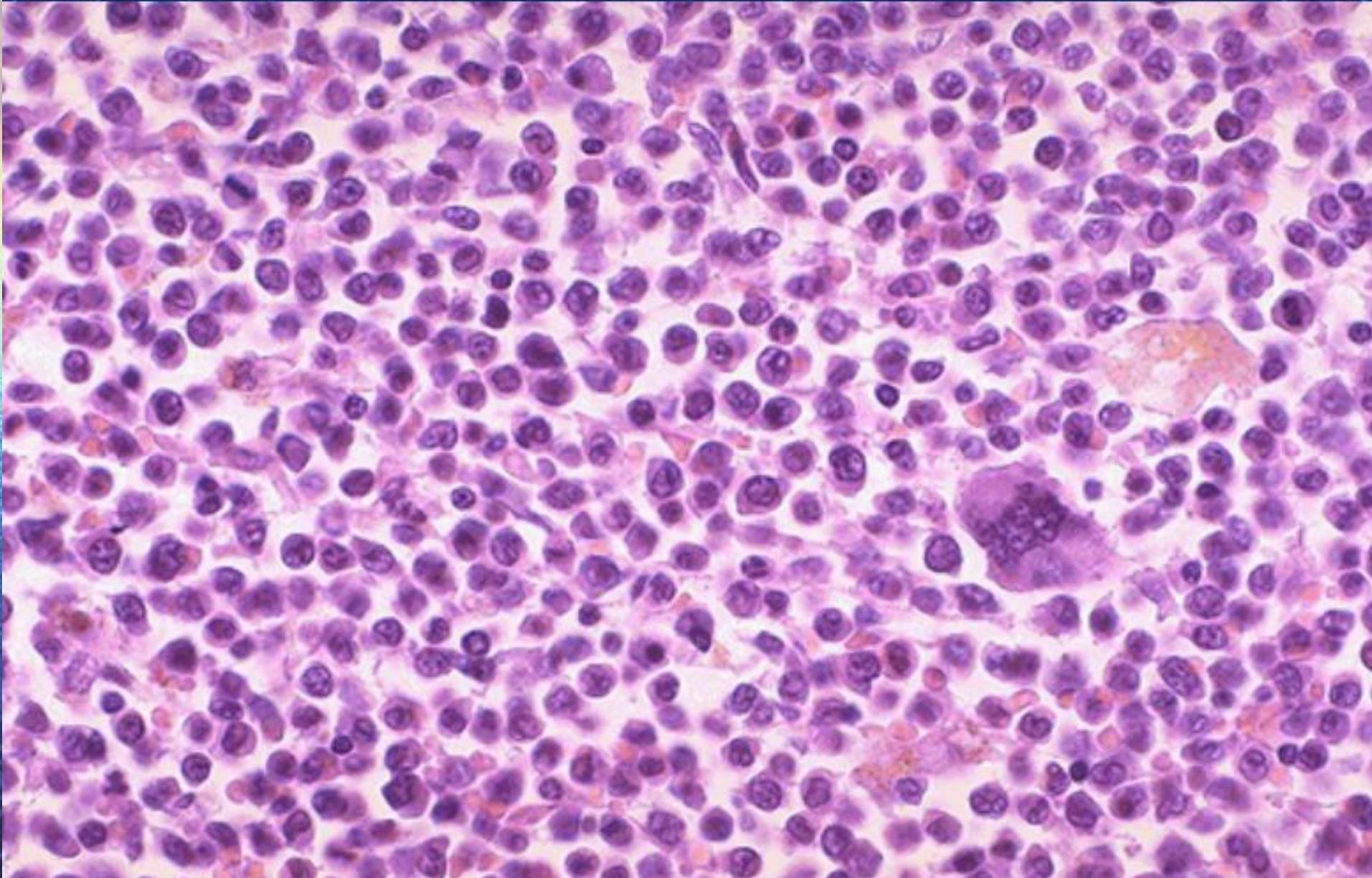
Лейкозная инфильтрация бластными клетками костного мозга, селезенки, печени, почек, реже лимфоузлов.

Инфильтрация бластными клетками слизистых и серозных оболочек: лейкозный менингит, лейкозный пневмонит, лейкозный гастрит.

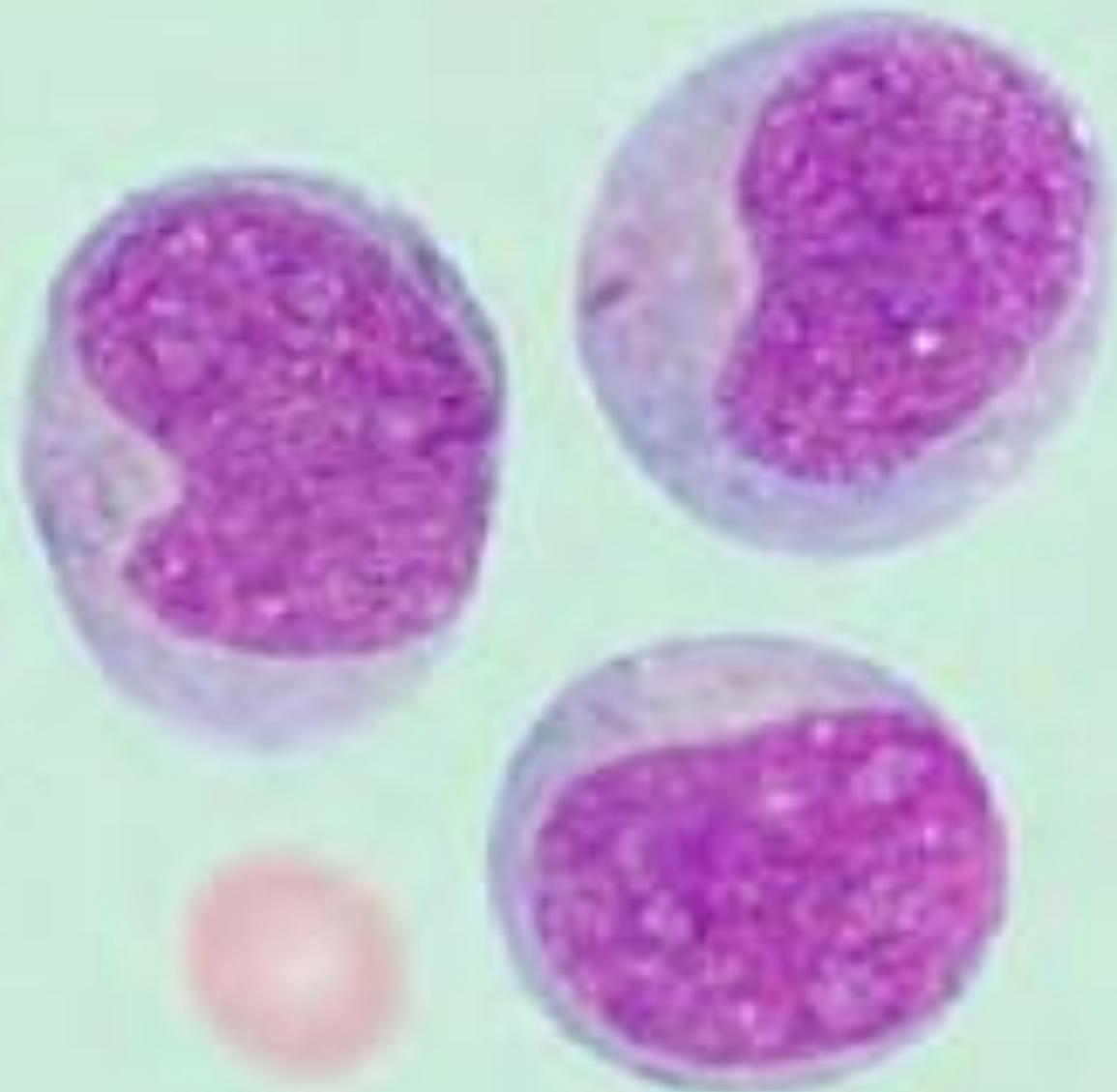
Геморрагический диатез, кровотечения некротически-язвенные осложнения, сепсис



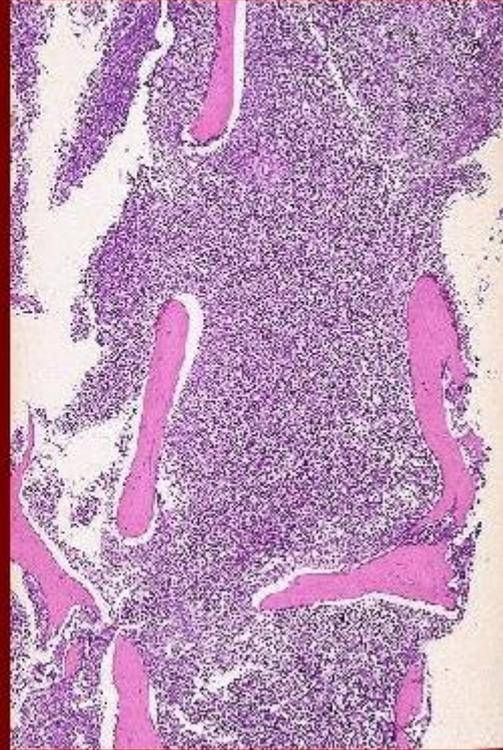
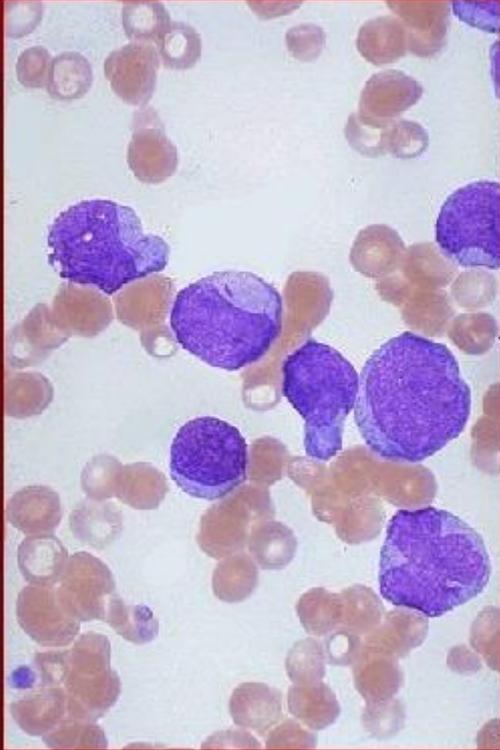
Костный мозг. Острый миелобластный лейкоз



Острый миелобластный лейкоз



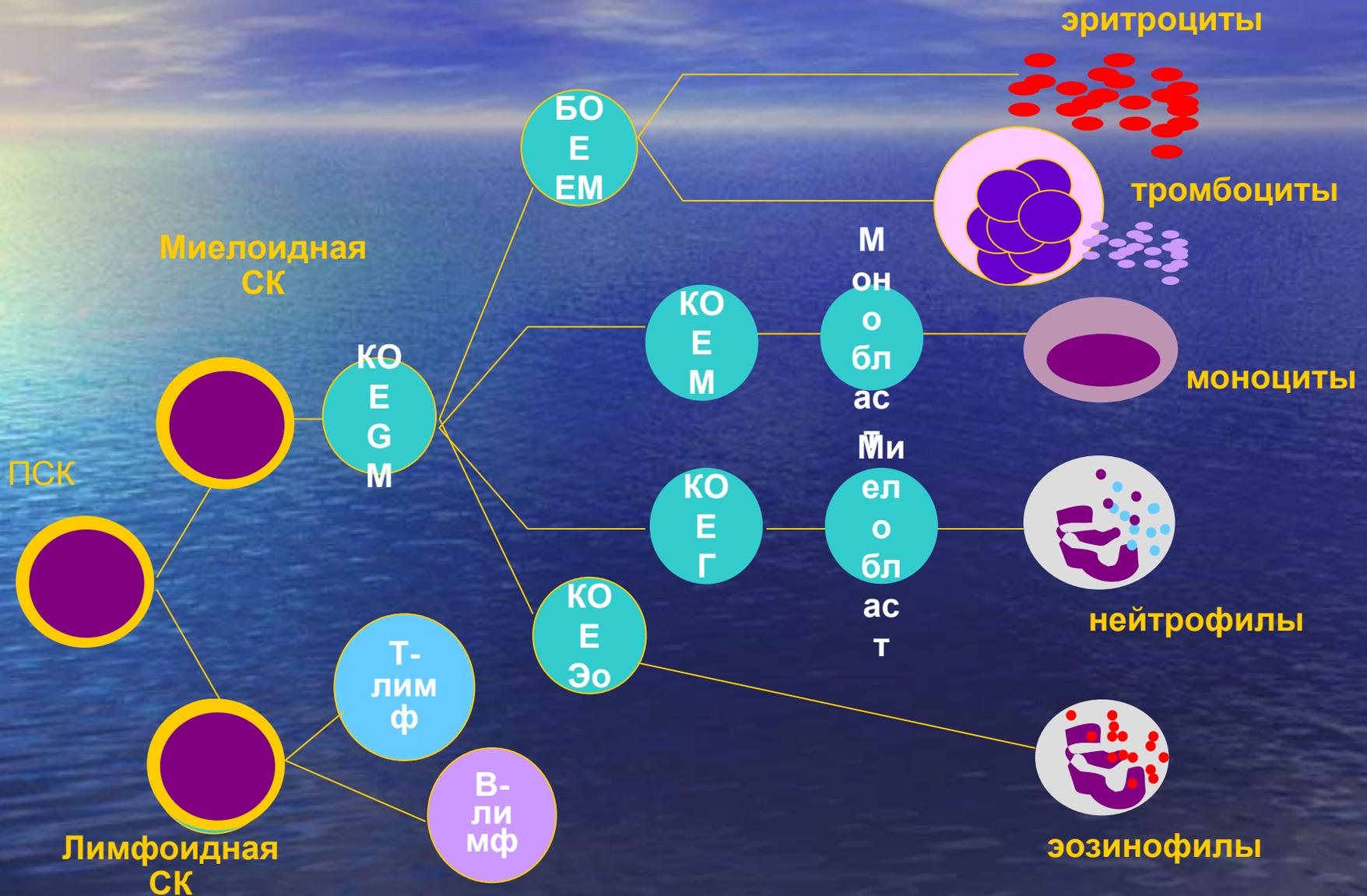
Острый миелобластный лейкоз



- *Лейкоз*
- *(в англоязычной литературе лейкемия)*
- злокачественное новообразование
кроветворных клеток.
- Острый лейкоз – состояние, характеризующееся нарушением пролиферации клеток белого кроветворного ростка (лейкоциты, лимфоциты) с бесконтрольным размножением.

- *Лейкозы составляют 25-30% всех онкологических заболеваний у детей. Острый лимфобластный лейкоз – самая распространенная онкологическая патология в детском возрасте.*
- *Острый лейкоз впервые описан Вирховым в 1845 г., но до сих пор продолжает оставаться тяжелым и во многих случаях смертельным заболеванием.*

Схема кроветворения



ОМЛ - Группа разнородных по

- патогенезу
- клиническому течению и
- ответу на цитотоксическую терапию
заболеваний

в основе которых лежит
пролиферация

- малигнизированных
- более или менее ранних
миелоидных предшественников

ОМЛ у детей Эпидемиология

7-8 / 1 000 000 в год

20% от всех лейкоемий

6% от всех опухолей у
детей

Взрослые 12 - 20/ 1 000 000
в год

Пожилые 40-60/ 1 000 000
в год

M0 - недифференцированный

M1 - миелобластный без дозревания -

миелобласты - 30-89%

гранулоциты <10%

моноцитарные клетки в костном мозге < 20%

моноциты в крови < 5000/мкл

M2- миелобластный с дозреванием

миелобласты - 30-89%

гранулоциты >10%

моноцитарные клетки в костном мозге < 20%

моноциты в крови < 5000/мкл

M3 - промиелоцитарный

M4 - миеломонобластный

миелобласты - > 20 %

моноцитарные клетки в костном мозге >20%

или M2+моноциты в крови > 5000/мкл

M5 - монобластный

M5a монобласты > 80%

M5b монобласты <80% промоноциты >10%

M6 -эритромиелоз

M7 -мегакариоцитарный

ОМЛ с t(8;21)



Инфильтрация орбиты











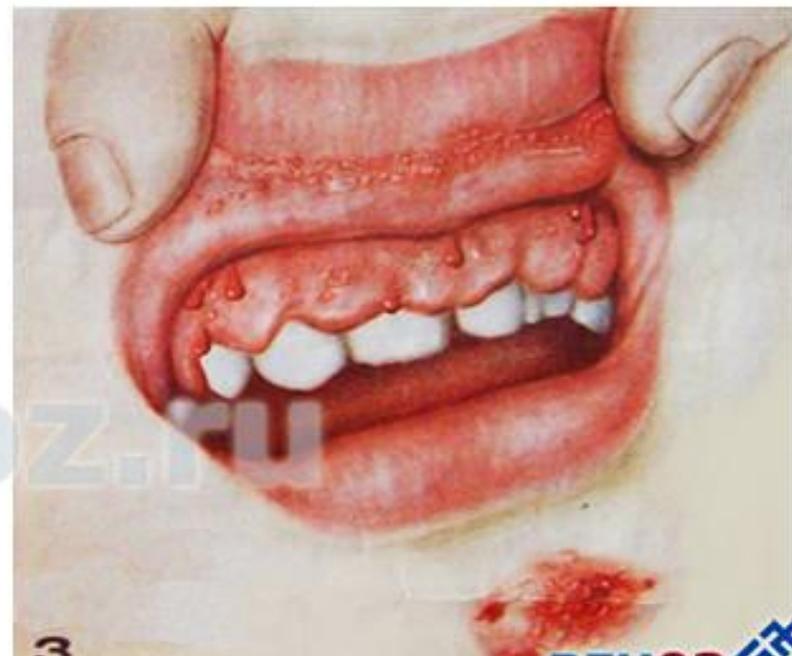
1

1. Гепатолиенальный



2

2. Микулича



3





ОМЛ с t(8;21)



ОМЛ с t(8;21) Парез n. facialis



ОМЛ у детей

Неотложные ситуации

Цитозаровое легкое

- 7 -14 дней после окончания HD AraC
- Высокая лихорадка
- Одышка
- Гипоксемия
- На R-грамме грудной клетки:
«снежня буря», «белое легкое»

ОМЛ у детей

Неотложные ситуации

Лейкостаз

Группа риска:

- моноцитарные варианты с лейкоцитозом $> 50\ 000$ /мкл
- другие варианты с лейкоцитозом $> 100\ 000$ /мкл
- экспрессия CD 56

Патогенез

- Адгезия бластных клеток к эндотелию сосудов
- Увеличение проницаемости и повреждение сосудов
- Усиление под влиянием х/т (особенно AraC)
- Ишемия
- Кровоизлияния в легкие и мозг

ОМЛ у детей

Неотложные ситуации

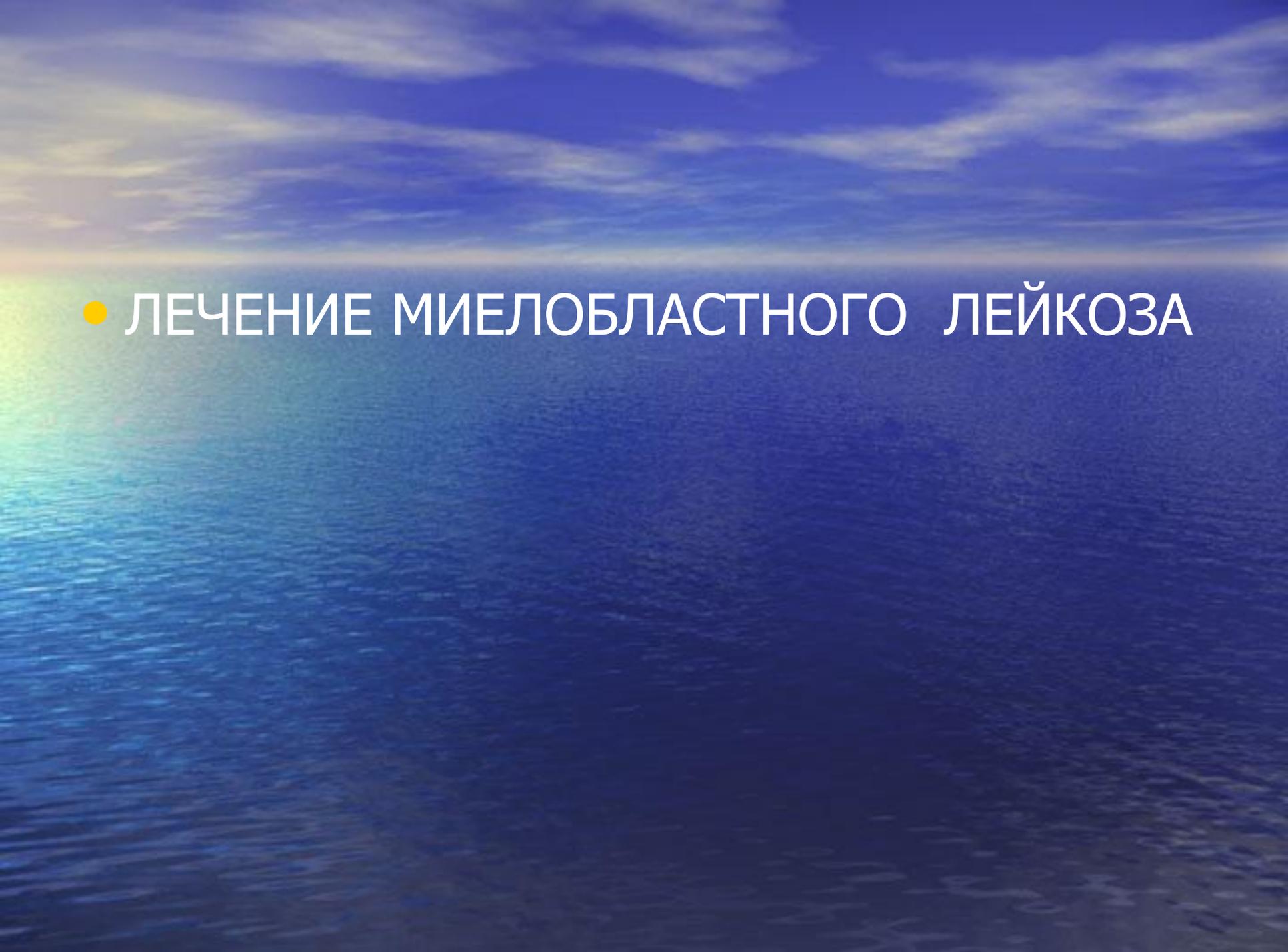
Лейкостаз

Клиника

- Дыхательная недостаточность
- СудорогиКома
- Фокальные ЦНС-симптомы
- Начало или быстрое ухудшение после начала ХТ

Терапия

- Лейкаферез - эффективность ???
- Глюкокортикоиды - эффективность ???
- Циторедукция без AraC (VP-16+Dnr)



- ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

острыми лейкозными лейкозы у детей лечение

- **1948** первая успешная индукция ремиссии ОЛЛ у ребенка (S.Farber, L.K.Diamond)
- **1967** разработка базовых принципов полихимиотерапии ОЛЛ у детей (D.Pinkel)
- **1972** введение комбинированной профилактики нейрорлейкемии (St.Jude CRH)
- **1970** образование группы БФМ
формирование кооперативных групп и создание национальных протоколов

- **Различают следующие основные виды лечения, которые применяются для лечения острых лейкозов**
- ***Химиотерпия***
- ***Биологическая терапия***
- ***Лучевая терапия***
- ***Трансплантация костного мозга***

ОМЛ у детей лечение Современная концепция

- Интенсивная индукция
(Стандартные дозы AraC+ антрациклины \pm Vp16)
- Интенсивный тайминг индукции
- Интенсивная постремиссионная терапия с HD AraC
- ATRA для M3
- Отсутствие поддерживающего лечения (кроме M3)
- Отсутствие краниального облучения (кроме M4Eo?)
- Аллогенная ТКМ в 1 ремиссии
для промежуточного и плохого прогноза
- Ауто-ТКМ для промежуточного прогноза?

Классическая схема терапии рака кроветворного ростка (ЛЕЙКОЗА) включает 3 стадии:

Интенсивная терапия нарушений костномозгового кровоснабжения.
-Ликвидация бластных клеток проводится химиотерапией. Использование цитостатиков не безопасно для здоровья, но альтернативы нет. Поддерживающее лечение глюкокортикоидами, антрациклинами позволяет лишь устранить сопутствующие симптомы поражения внутренних органов;

Закрепление ремиссии имеет длительность до 6 месяцев. Лечение на данном этапе включает преднизолон, метотрексат, 6-меркаптопурин для предотвращения размножения раковых клеток, которые не подверглись влиянию химиотерапии;

Поддерживающая терапия в домашних условиях – дополнение общего курса лечения лейкоза у детей. Для уменьшения психологического дискомфорта нужно оптимально приблизить медикаментозные процедуры к естественной среде проживания ребенка.

Существует два метода лечения острых лейкозов: многокомпонентная химиотерапия и трансплантация костного мозга. Протоколы лечения (схемы назначения лекарственных препаратов) при ОЛЛ и ОМЛ применяются различные.

Первый этап химиотерапии – это индукция ремиссии, основная цель которой заключается в уменьшении количества бластных клеток до необнаруживаемого доступными методами диагностики уровня. Второй этап – консолидация, направленная на ликвидацию оставшихся лейкозных клеток. За этим этапом следует реиндукция – повторение этапа индукции. Помимо этого, обязательным элементом лечения является поддерживающая терапия оральными цитостатиками.

Выбор протокола в каждом конкретном клиническом случае зависит от того, в какую группу риска входит больной (играет роль возраст человека, генетические особенности

Прогресс в лечении ОЛЛ стал возможным в связи с :

- определением биологической гетерогенности и введением системы цитоиммунологической классификации ОЛЛ
- разработкой системы прогностических факторов и разделением больных на группы риска
- совершенствованием профилактики нейрорлейкемии
- введением интенсивных высокодозовых режимов Паллиативная химиотерапии
- интенсивным развитием принципов

- **Общие принципы лечения:**
- **Строго соблюдается оптимальный гигиенический противоэпидемический режим:**
- **Предусматриваются гигиенические ванны, ежедневная смена белья. Ухаживающий персонал и родители два раза в сутки принимают душ и моют волосы.**
- **Медикаментозное лечение начинают на фоне деконтаминации кишечника колистатином, полимиксином, нистатином. Тщательно соблюдают гигиену полости рта.**
- **Лечение проводят дифференцированно, предварительно устанавливают группу риска - стандартную, среднюю или высокую.**

- Лечение проводят со строгим соблюдением определенных схем (протоколов).

Существует большое количество местных и многоцентровых протоколов лечения лейкемии употребляемых для лечения во всем мире. Большинство из них имеют **4 главных компонента:**

- индукция ремиссии,
- консолидация или интенсификация терапии
- профилактическая менингеальная терапия поддерживающая терапия.

постремиссионная терапия

«Низкодозовая» поддерживающая терапия

Высокие дозы AraC

Интенсивный тайминг химиотерапии

Аллогенная трансплантация

Миелоаблативные

«Мини»

Иммунотерапия

IL-2

Вакцины

Иммуноконъюгаты

Дифференцировочная терапия

ОМЛ у детей

- Классификация
- Диагностика
- Факторы прогноза
- Лечение
 - Индукция ремиссия
препараты
тайминг
 - Постремиссионная терапия
высокие дозы цитозара
ТКМ
- Краниальное облучение
- Поддерживающая терапия

ОМЛ: лечение

Значение тайминга индукции ремиссии

CCG 2891 1989-1993 (США)



DCTER

Дексаметазон	6 mg/m ² /d PO
Тиогуанин	50 мг/м ² x 2 PO
Ara-C	200 mg/m ² /d
Этопозид	100 mg/m ² /d
Рубидомицин	20 mg/m ² /d Cl.

Результаты индукции

Индукция ремиссии	ПР	Резист	Смерть
Интенсивный тайминг	75%	14%	11%
Стандартный тайминг	70%	26%	4%

ОМЛ у детей Индукция ремиссии

Первичная доза лечения называется индукционной химиотерапией.

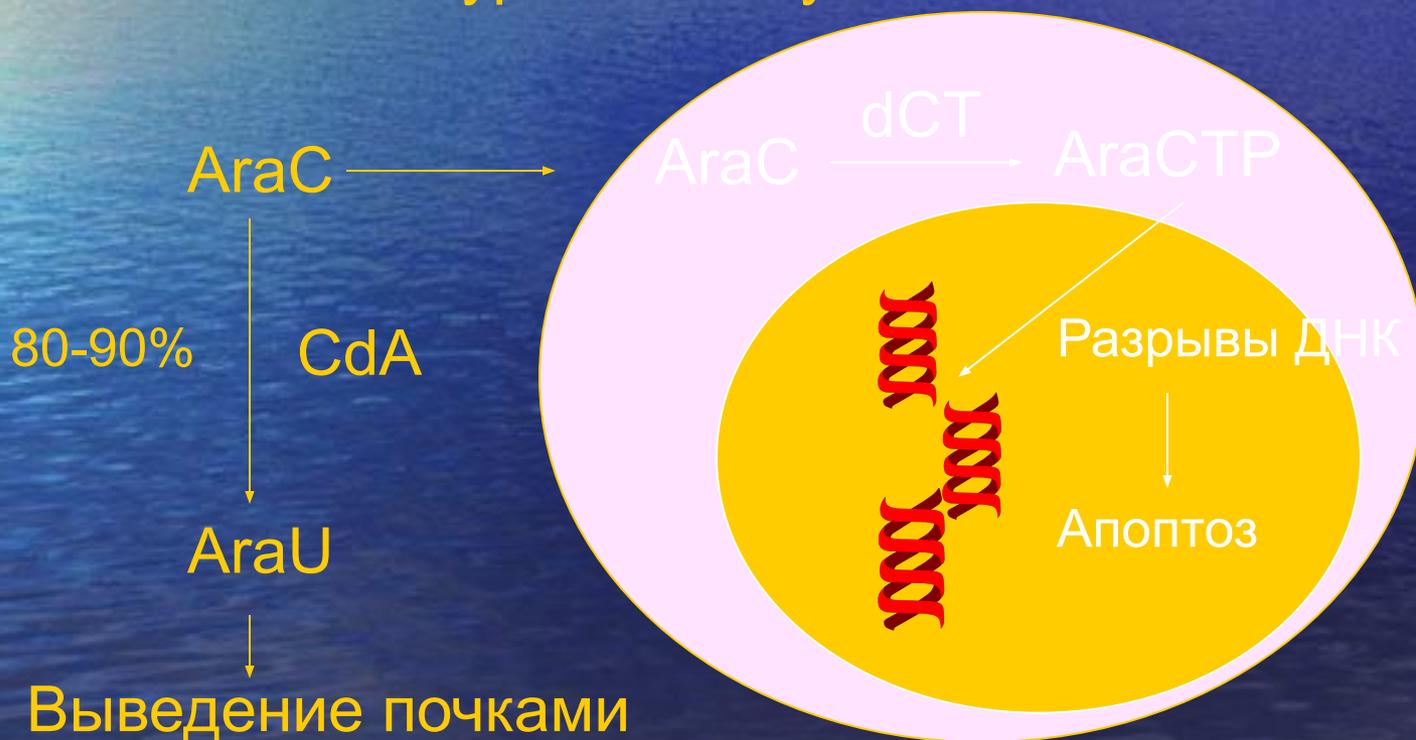
Наиболее эффективными препаратами являются цитарабин (**ара-Д.**) и антрациклин (даунорубицин)

ОМЛ у детей: постремиссионная терапия

Высокие дозы Ara C

Рациональный базис

1. Низкая висцеральная токсичность
2. Конкурентные пути метаболизма



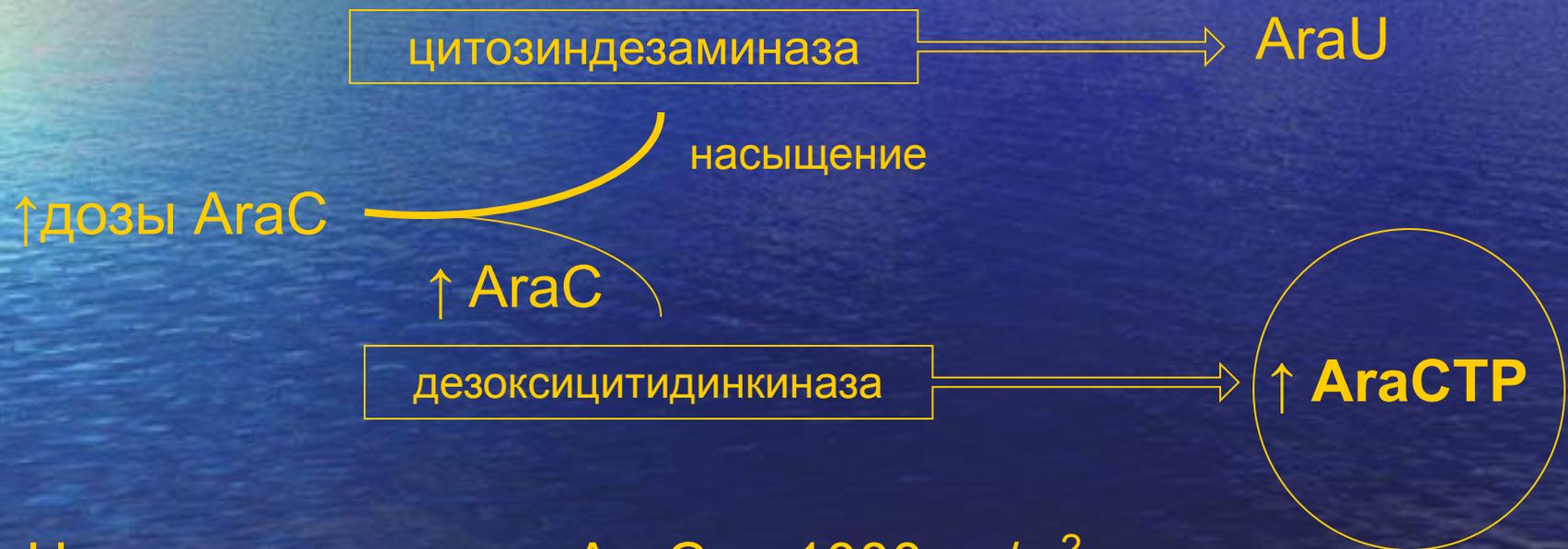
ОМЛ у детей: постремиссионная терапия

Высокие дозы Ara C

Цели:

Максимализировать доступность AraCTP

Увеличить проникновение в забарьерные ткани (ЦНС)



Насыщающая доза AraC ~ 1000 мг/м²

Различие 1000 мг/м² vs 3000 мг/м² уровни в ЦНС

ОМЛ у детей

Высокие дозы AraC

- Действуют только в S-фазе
- В S-фазе находятся 1-5% лейкемических клеток



- ↑ клеток в S-фазе может увеличить эффективность AraC



Введение G-CSF вместе с AraC (priming)

Увеличение накопления AraCTP
Накопление клеток в S-фазе

ОМЛ у детей

Высокие дозы AraC

Флюдарабин

- Увеличивает накопление AraCTP
- Обладает антилейкемической активностью
- Низкая висцеральная токсичность (кардио-)



Комбинация Fludara +AraC+G-CSF

FLAG

ОМЛ у детей

Флюдарабин

Побочные эффекты

- Миелосупрессия
- Тошнота и рвота
- Нейропатии
- Аутоиммунный гемолиз
- Тяжелая иммуносупрессия



- Профилактика пневмоцистоза
- Облучение и фильтрация
тромбо взвеси
эритроцитной массы
гранулоцитарной массы

Не менее 6 месяцев!!!

ОМЛ у детей

FLAG

Посттрансфузионная РТПХ



ОМЛ у детей

FLAG

Посттрансфузионная РТПХ



Острые миелоидные лейкозы

Результаты алло-ТКМ

		1 ПР	≥ 1ПР
Всего больных	24	13	11
Живы	13	8	5
Умерли	11	5	6
РТПХ	5	2	3
Инфекции	4	2	2
Рецидив	2	1	1
аEFS	52%	63%	

Экстенсивная РТПХ – 0/13

ОМЛ: дифференцировочная терапия

Промиелоцитарный лейкоз

- 5-10% от всех острых лейкозов
- Лейкопения ~ 80- 90%
- Гиперлейкоцитоз 10- 20%
- Коагулопатия:
 - Гиперфибринолиз
 - ДВС-синдром
- Высокая ранняя смертность (кровотечения)
- 40-50% - долгосрочная безрецидивная выживаемость при высоких дозах антрациклинов

ОМЛ:

Промиелоцитарный лейкоз

Миелограмма:

- **>25% атипичных промиелоцитов с яркой азурофильной зернистостью**
- **“Пучки” палочек Ауэра**
- **Яркая (+) реакция на МП и судан**

Цитогенетика:

Транслокация t (15;17)(q22;q12-21)

Имунофенотип

CD 34 (-) HLA DR(-)

CD 13(+) CD 33(+)

CD 2(+) CD9(+) CD68(+)

ОМЛ:

Промиелоцитарный лейкоз

Микрогранулярный вариант M3v

Гемограмма:

- Гиперлейкоцитоз
- Бластные клетки крупные, моноцитоподобные с бобовидным ядром
- Скучная зернистость или ее отсутствие
- Яркая (+) реакция на МПО и судан

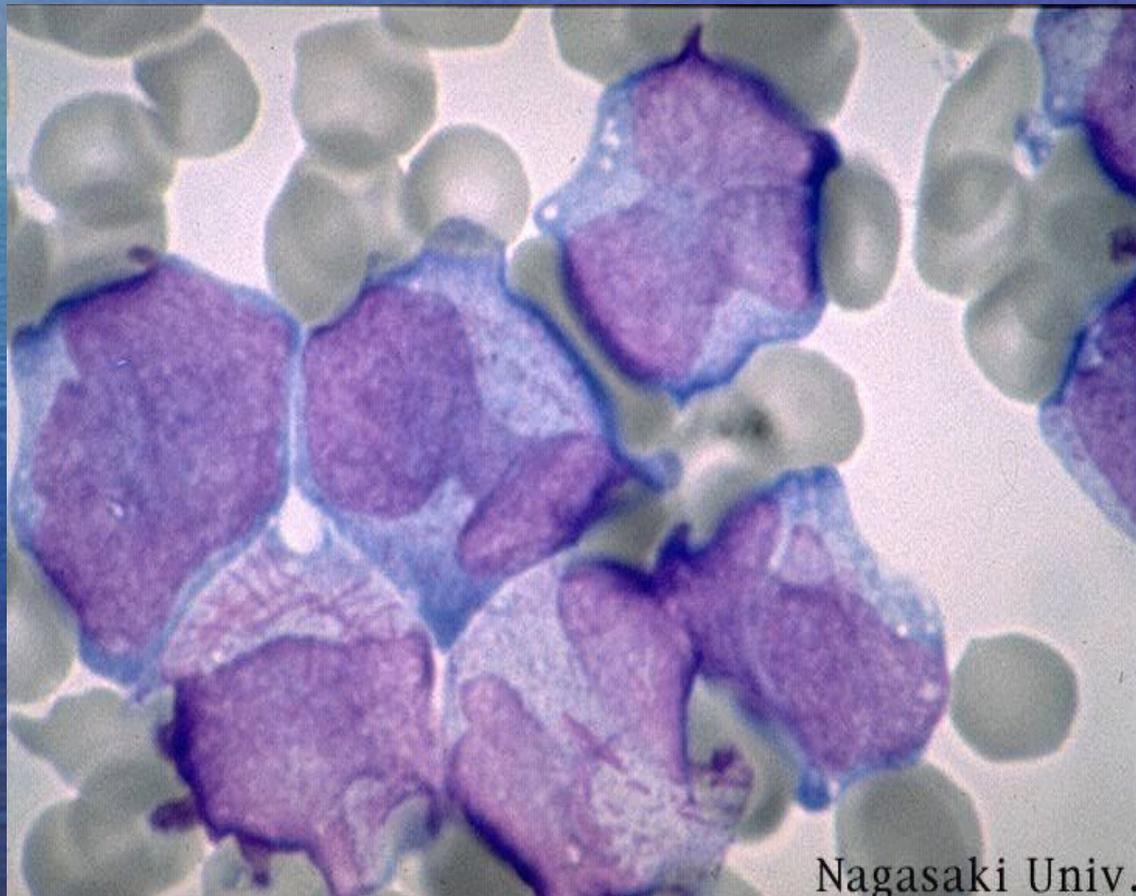
Цитогенетика:

Транслокация t (15;17)(q22;q12-21)

ОМЛ:

Промиелоцитарный лейкоз

Микрогранулярный вариант М3v



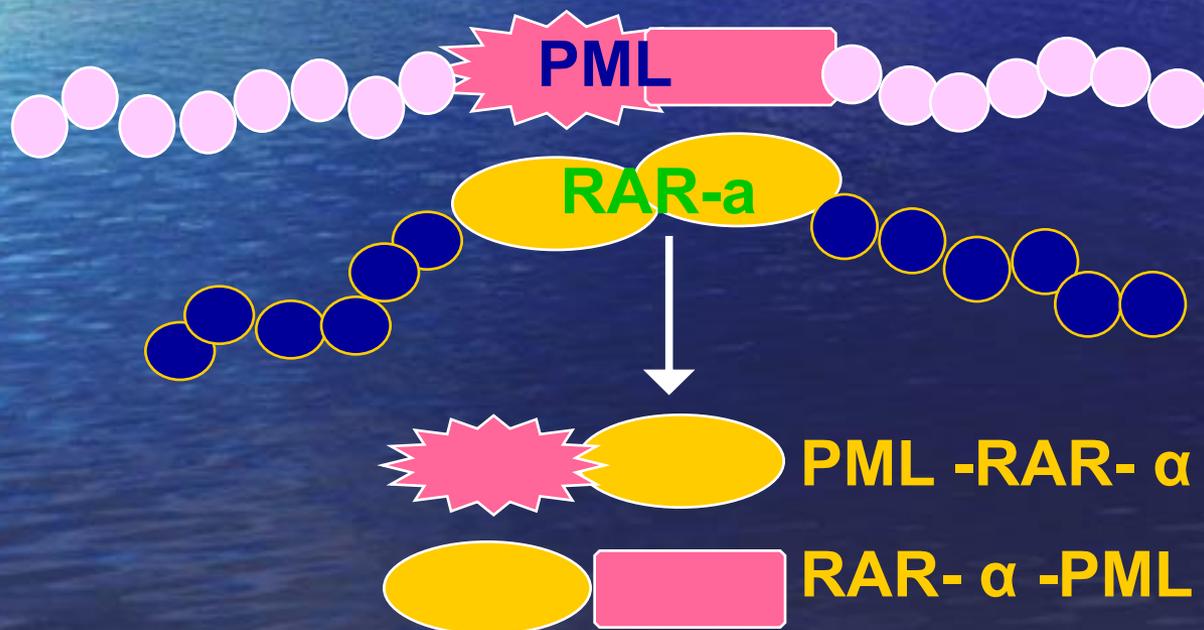
ОМЛ:

Промиелоцитарный лейкоз

Транслокация $t(15;17)(q22;q12-21)$

- Ген PML на 15-й хромосоме
- Ген RAR- α на 17-й хромосоме

Образование химерного гена PML - RAR- α



ОМЛ у детей от диагноза к результатам лечения



Самый эффективный метод лечения - пересадка костного мозга. Такой способ позволяет достичь продолжительной ремиссии и полного выздоровления. Донором в таком случае выступает близкий родственник. Если трансплантация костного мозга невозможна, в таком случае применяются другие методы лечения. Сюда входит химиотерапия, направленная на уничтожение раковых клеток крови. Зависимо от подтипа лейкоза назначаются разные комбинации химиопрепаратов. Для каждого конкретного клинического случая определяется доза и способ введения. Помимо химиотерапии может быть назначена лучевая терапия, когда облучается центральная нервная система. В некоторых случаях проводится высокодозная химиотерапия, после которой делают пересадку стволовых клеток

Острый миелобластный лейкоз – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.

Примечание*: Морфологическим субстратом заболевания являются неопластически трансформированные клетки, обладающие способностью к подавлению нормального гемопоэза и инфильтрирующие костный мозг, постепенно вытесняя и угнетая нормальные ростки кроветворения. В процессе лейкозной трансформации бласты постепенно утрачивают необходимость в стромальной поддержке (становятся строма-независимыми) и заселяют органы, которые принимали участие в гемопоэзе на различных стадиях эмбриогенеза. Дальнейшая опухолевая прогрессия приводит к тому, что бласты могут поражать практически любой орган.

иммунофенотипирование бластных клеток – для определения клеточной принадлежности бластной популяции и прогноз заболевания (важно для выбора терапии). Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяет указать к какой (Т- или В-) линии относится лейкоэмический клон у данного больного;

• ликворограмма – перед началом циторедуктивной профазы, при проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на

Миелопероксидаза	положительная
Судан чёрный (окраска на липиды)	отрицательный
Хлорацетат эстераза	отрицательная
PAS-реакция (реакция на гликоген)	положительная, крупно-гранулярная
Неспецифическая эстераза	отрицательная
Кислая фосфатаза	может быть и положительной и отрицательной

Сбор жалоб и анамнеза:

- бледность, немотивированная слабость, утомляемость;
- кровотечения, синяки на коже, петехии на коже;
- длительное повышение температуры;
- увеличение лимфоузлов;
- боли в животе, костях;
- немотивированная рвота, головная боль.

Физикальное обследование

Осмотр
профильного
специалиста

Лабораторные
исследования:

- ОАК;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- УЗИ увеличенных лимфоузлов;
- УЗИ яичек, мошонки;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях; или
- КТ грудной клетки;
- КТ брюшной полости.

Госпитализация в специализированное отделение:
костно-мозговая пункция с цитологическим исследованием, ИФТ костного мозга, цитогенетическое исследование

Тактика
лечения

Диагноз
установлен

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лимфобластный лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Цитохимическое исследование бластных клеток Имунофенотипирование бластных клеток	При ОМЛ реакция на миелопероксидазу положительная Экспрессия антигенов, характерных для ОМЛ При ОМЛ трансформация костного мозга бластными клетками > 20%. При МДС дисплазия ростков
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	

Промиелоцитарный лейкоз АТРА

протокол APL 93

Тайминг АТРА

Ценность поддерживающего лечения



Промиелоцитарный лейкоз

у 15-30% больных леченых АТРА

- Лихорадка
- Легочные инфильтраты
- Отеки
- Респираторный дистресс-синдром
- Мультиорганная недостаточность
- Часто гиперлейкоцитоз

синдром АТРА

Промиелоцитарный лейкоз

синдром АТРА

Лечение

Дексаметазон 20 мг/м²

Отрицательный водный баланс

Инотропные препараты

Оксигенация/ИВЛ

Промиелоцитарный лейкоз



Активен при ОПЛ, резистентном к АТРА
(ремиссия ~ 90%)

Доза 0,06-0,15 мг/кг

**Синдром ОПЛ (гиперлейкоцитоз, РДС, лейкостаз,
задержка жидкости)**

ОМЛ у больных с синдромом Дауна

Часто - на 1-м году
транзиторный миелопролиферативный синдром
(*транзиторный аномальный гемопоэз*)

- по гематологическим признакам
мегакариобластный лейкоз
- проходит самостоятельно

~80% ОМЛ при с-ме Дауна - мегакариобластные

ОМЛ у детей: Цитозаровое легкое

Патогенез

- «Сенсибилизация» легочного эндотелия **HDArac**
- Стрептококковая бактериемии (Str. Viridans) на фоне агранулоцитоза
- Источник - мукозит на фоне агранулоцитоза
- Повторное повреждение легочного эндотелия вследствие гиперцитокинемии



Некардиогенный отек легких

Профилактика

Антистрептококковые препараты (пенициллин, макролиды)

Зовиракс

Лечение

Высокие дозы **метилпреднизолона**

Ванкомицин

ОМЛ у больных с синдромом Дауна влияние тайминга индукции

	Тайминг				
	DS	Стандартный		Интенсивный	
		DS(-)	DS	DS(-)	DS
Кол-во больных	85	300	25	652	
Токсическая смерть	2%	5%	32%	11%	
Полная ремиссия	95%	73%	64%	79%	
Нет ремиссии	3%	22%	4%	10%	



Острый монобластный лейкоз

