

- **Распределение времени-**
- **Введение и актуальность - 2мин**
- **Этиология и факторы риска– 12 мин**
- **Диагностика -15 мин**
- **Лечение – 36 мин**
- **Рецидивы– 20 мин**
- **Эффективность терапии – 5 мин.**

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА

Кафедра педиатрии и неонатологии
НГМУ

К.м.н., доцент Казначеев К.С.

Актуальность темы

- Лейкоз является наиболее частой формой гемобластозов в детском возрасте. Среди всех форм лейкозов у детей наблюдается в подавляющем большинстве случаев острый лейкоз.
- Развитие острого лейкоза обусловлено моноклоновой пролиферацией бластных клеток костного мозга, тогда как хронический миелолейкоз (ХМЛ) представляет собой поликлоновую опухоль с пролиферацией клеток гранулоцитарного ростка костного мозга на всех этапах дифференцировки.
- Клиническая картина острого лейкоза характеризуется наличием анемического, геморрагического, гнойно-септического, пролиферативного и костно-суставного синдромов. Это обуславливает необходимость дифференциальной диагностики с другими лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз, лимфомы, ретикулогистиоцитоз), неспецифическими лимфаденопатиями, инфекционным мононуклеозом.
- Дифференциальная диагностика острого лейкоза основывается на характерных показателях гемограммы и миелограммы (лейкемический провал, отсутствие промежуточных форм клеток).

Актуальность темы

40%-45% всех опухолей у детей
2-я причина смерти детей > 2-х лет

Частота на 1 млн в год

ОЛЛ 35

ОМЛ 7

Лимфомы 7

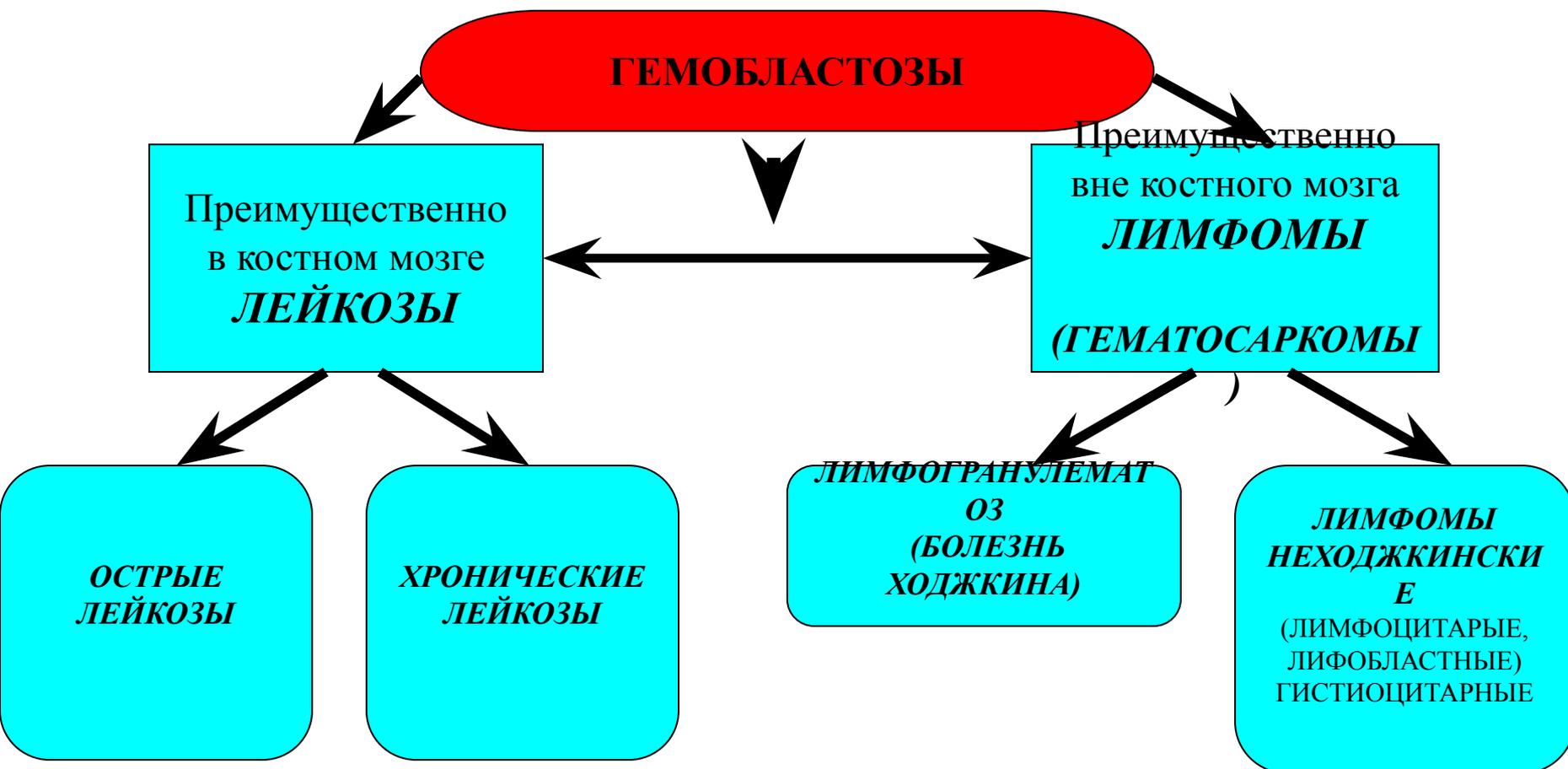
~ 2500 заболевших в год

~ 12 000 детей под наблюдением

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Острый лейкоз заканчивается летально без лечения в 100%
- До эры химиопрепаратов все больные погибали в течение 3 месяцев от инфекций либо геморрагий
- За 50 лет достигнуты большие успехи в терапии лейкозов – 5 выживаемость – 70%, а в ряде случаев *выздоровление*.
- Полихимиотерапия, пересадка костного мозга и таргетные препараты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Традиционно все лейкозы делятся на острые (ОЛ) и хронические (ХЛ)
- Выделение ОЛ и ХЛ основано на способности опухолевых клеток к дифференцировке (созреванию).
- **Хронический вариант** лейкемии диагностируется в случае, когда опухолевая клетка на определенном этапе болезни способна к дифференцировке.
- **Острый лейкоз** диагностируется в случае, когда первично мутировавшая гемопоэтическая клетка не способна к дифференцировке, а может лишь воспроизводить саму себя, что приводит к накоплению огромного количества незрелых бластных клеток и угнетение нормального кроветворения.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ОЛ)

- Острый лейкоз выделен в отдельную нозологию в середине 19 века
- Миелобласт описан в 1900 г. Нагели, он же разделил лейкозы на миелоидные и лимфоидные
- Острый моноцитарный лейкоз описан в 1913 году Решадам
- Острый промиелоцитарный лейкоз в 1957 Хильштадом

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. Д. Пинкель,
St.Jude Children Hospital**

Частота детской лейкемии - 3.75 случаев/ 10^6 детей в
возрасте до 15 лет
мальчики/девочки 1.3,
белые/черные - 2.35.

Развитые страны Запада :

пик между 3-мя и 4-мя годами;
экспрессия COMMON антигена в большинстве случаев.

Страны Третьего мира:

Чаще встречается Беркитт лейкемия/лимфома

Чёрные

Распространённость в 2 раза меньше, чем у белых

Пик вообще отсутствует

Чаще встречается Т-клеточная форма лейкемии

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

«В основе опухолевого роста всех гемобластозов лежит **клональность** – каждый лейкоз или гематосаркома всей массой своих клеток обязаны мутации в их родоначальной клетке» (Воробьев А.И.)

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- Ионизирующая радиация, лучевая терапия (20-40 рад)
- Химические мутагены (цитостатические препараты: мустарген, циклофосфан и др.); например, вторичные лейкозы после лечения лимфогранулематоза комбинацией лучевой терапии и мустаргена
- Вирусы (Эпштейн-Барр – лимфома Беркитта). Вирус – стимулятор.
- Наследственность

Этиология и эпидемиология лейкозов

Риск лейкоза в отдельных популяционных группах (Миллер Д.Р., 1990)

Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 :23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1:28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 :21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1:8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1:74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1:12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блюма	1:8 до возраста 26 лет	2969,0
Синдром Луи-Бар	1 :8 до возраста 25 лет	2969,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1:60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1:720 в течение 25 лет	33,0
полицитемией	1 :6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	11960 в течение 12 лет	2,9
Леченные алкилирующими лекарствами	1 : 500 в течение 20 лет	47,5

ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ЛЕЙКЕМИИ

обычные дети	1.0
сиблинги	1.09
однойяцевый близнец	467
синдром Блюма	198
атаксия телеангиэктазия	198
анемия Фанкони	132
синдром Дауна	38
атомная бомба	?
пренатальная радиация (близнецы)	2.4
benzene	?
алкилирующие агенты	?
магнитные поля	1

ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- Клональность – излечение
- Опухолевая прогрессия – $10^3 - 10^6 - 10^{12}$
 - Гемобластозы проходят 2 стадии
 - Моноклоновую
 - Поликлоновую
 - ▣ ***Угнетение ростков кроветворения (особенно гомолога)***
 - Закономерно развитие бластного криза – смена зрелых клеток – бластными
 - Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизироваться
 - Метастазы лейкоза (нейролейкемия, гонады) – это другой субклон
 - Резистентность к терапии - это качественно новый этап развития опухоли
- Апоптоз (p53, bcl – 2)

Принципы классификации гемобластозов

Три разновидности классификаций:

- нозологическая,
- по стадиям
- С определением группы риска неблагоприятного прогноза.

Современная классификация онкогематологического заболевания должна ответить на 3 вопроса, определяющие прогноз заболевания:

- Какая линия(ряд) гемопоэза поражен?
- Какого уровня вызревания достигают опухолевые клетки?
- Какие изменения генотипа присутствуют в опухолевом клоне?

Классификация лейкозов.

По гисто- (cito-) генезу, характеру и направлению дифференцировки разрастающихся клеток:

Среди **острых лейкозов** выделяют:

- недифференцированный;
- миелобластный;
- лимфобластный;
- монобластный (миеломонобластный);
- эритробластный;
- мегакариобластный.

Среди **хронических лейкозов**

Лейкозы миелоцитарного происхождения:

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия;
- истинная полицитемия Вакеза-Ослера и др.

Лейкозы лимфоцитарного происхождения:

- хронический лимфоидный лейкоз;
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- парапротейнемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

Лейкозы моноцитарного происхождения:

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

Периоды острого лейкоза:

I. Начальный

II. Период разгара заболевания

III. Период ремиссии

IV. Период обострения (рецидив)

V. Терминальный период

Начальный период - 1-3 мес.

- характеризуется признаками неспецифической интоксикации, оссалгиями (***патогномоничный синдром***)

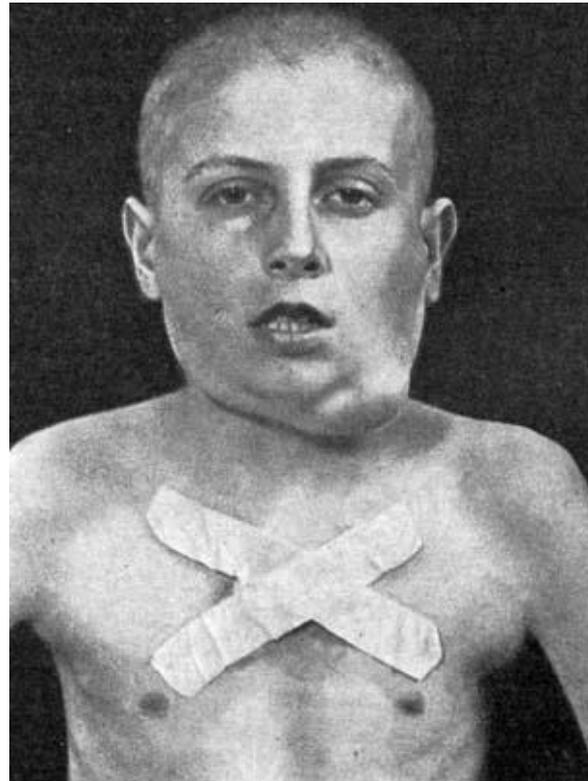
Кровь: умеренная анемия, стойкая лейко-, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.

В норме бластных клеток в костном мозге - 0,5-1,5 %.

Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

1. **Особенности клинической картины**
 - **Интоксикационный синдром** (более выражен при острых лейкозах)
 - **Анемический** (циркуляторно-гипоксический синдром)
 - **Лимфопролиферативный синдром** (лимфоаденопатия и спленомегалия - более характерны для лимфоидных лейкозов)
 - **Геморрагический синдром**
 - **Инфекционный синдром** (лихорадка, некротические ангины, септическое состояние)
 - **Поражение кожи** (лейкемиды)
 - **Нейролейкемия** (параличи, парезы, комы неясного генеза) – чаще при лимфобластных лейкозах
 - **Поражение гонад**

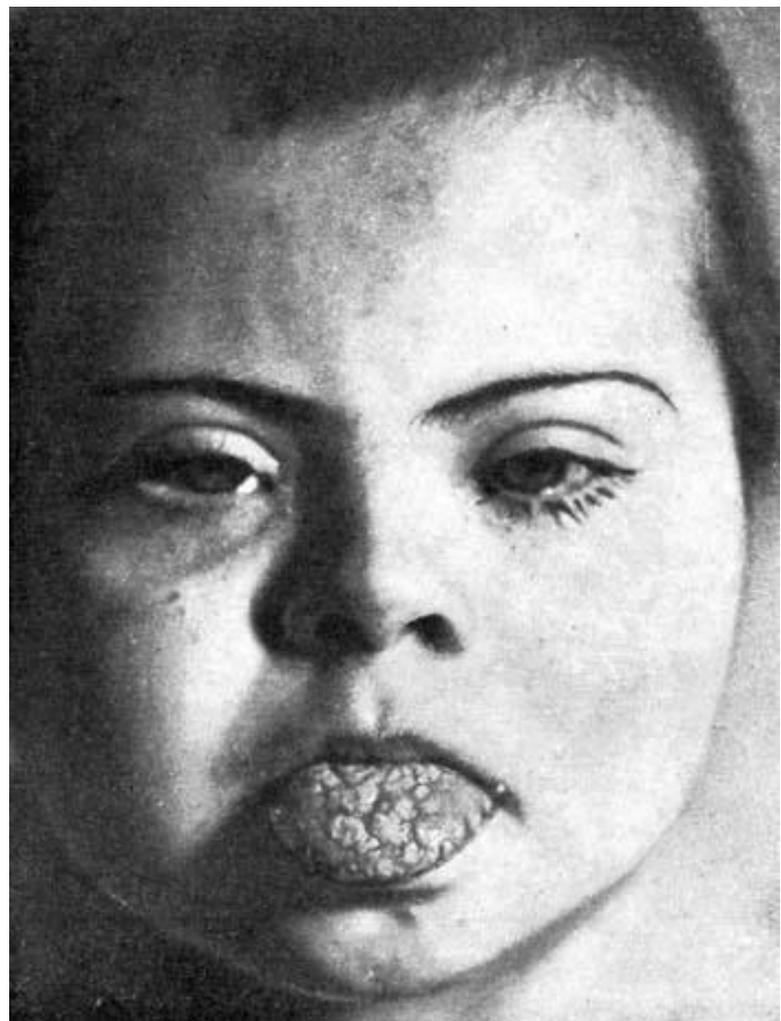
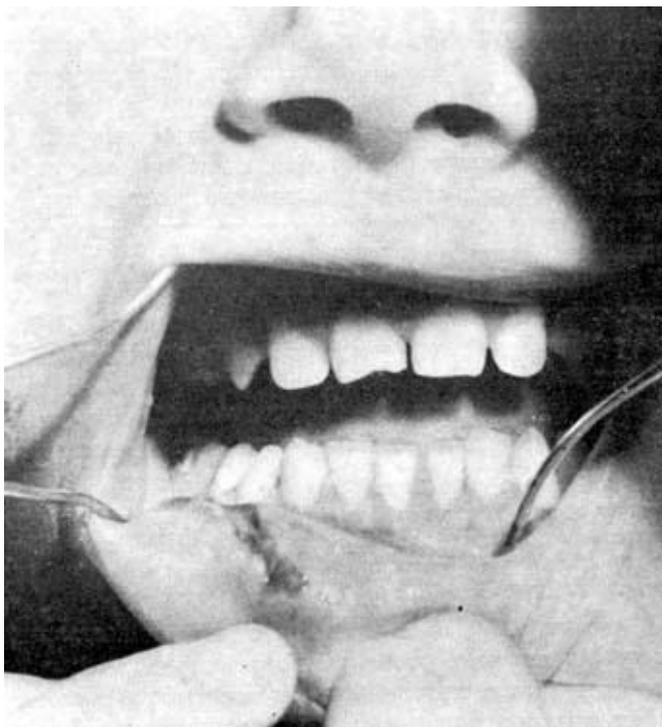
Генерализованное увеличение лимфатических узлов:



Гепатоспленомегалия



Некротические изменения слизистой оболочки рта, языка:



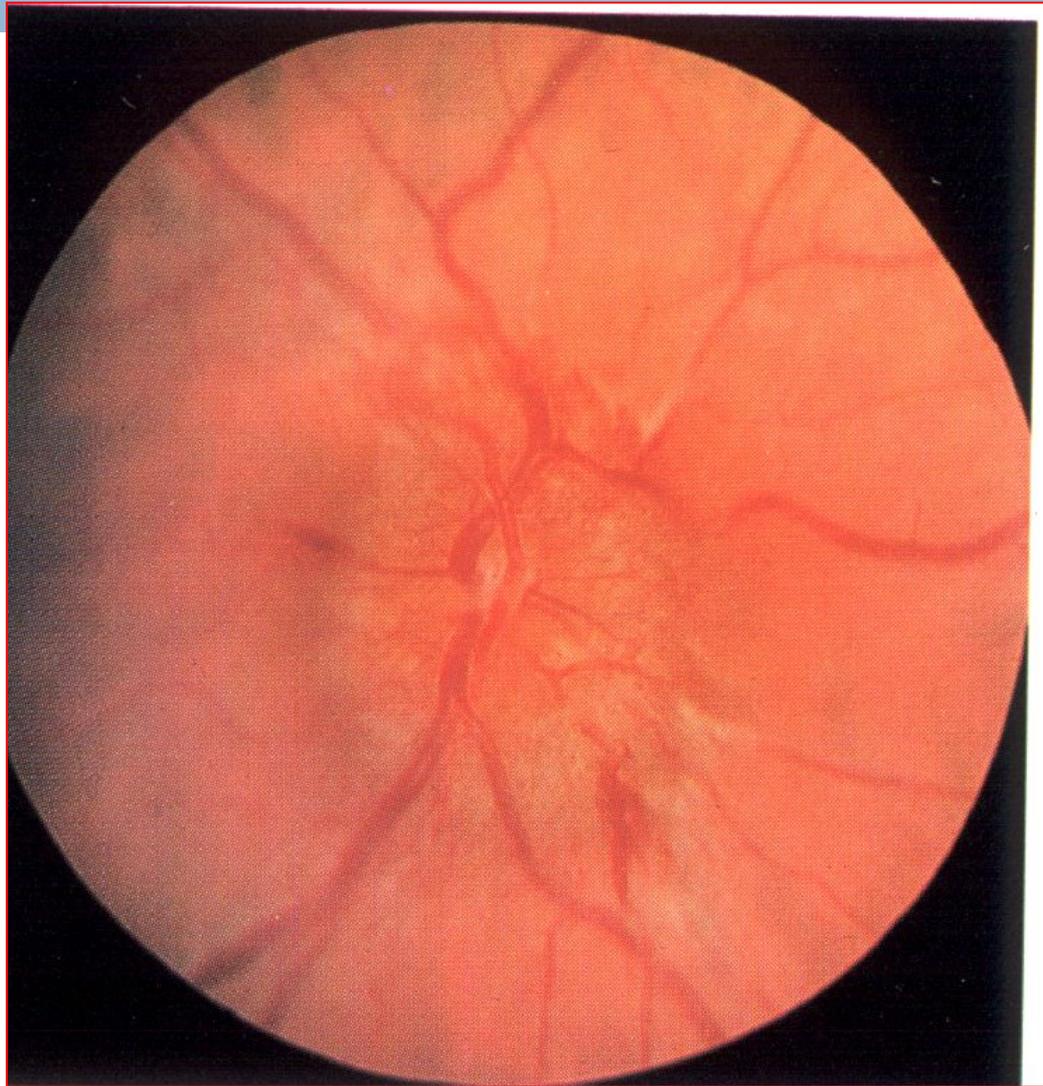


Поражение
длинных
трубчатых костей
при остром
лимфобластном
лейкозе

Поражения трубчатых костей при ОЛЛ



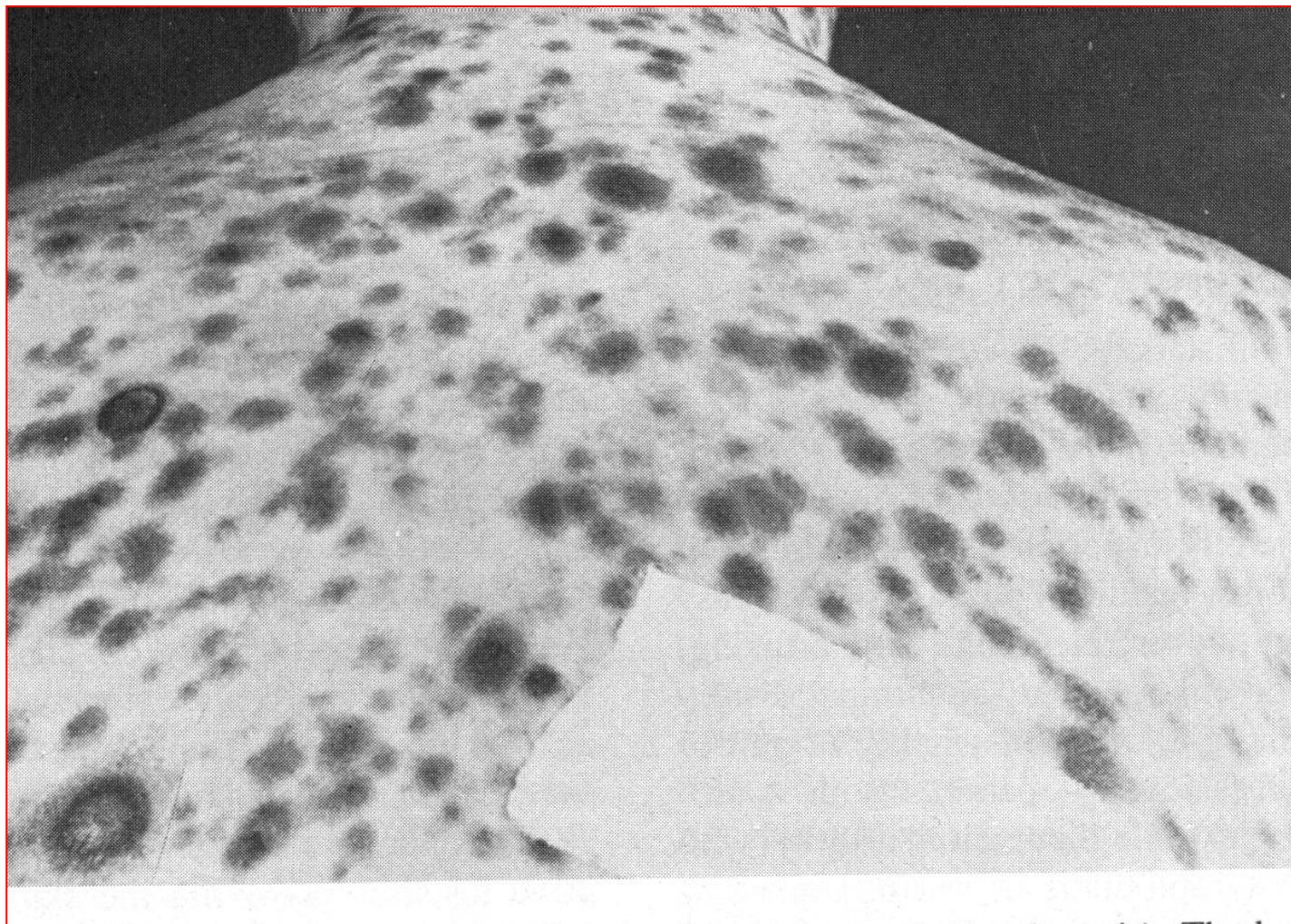
Лейкемическая инфильтрация и изменения сосудов глазного дна при ОЛЛ



Лейкемическая инфильтрация роговицы



Поражение кожи при ОЛЛ



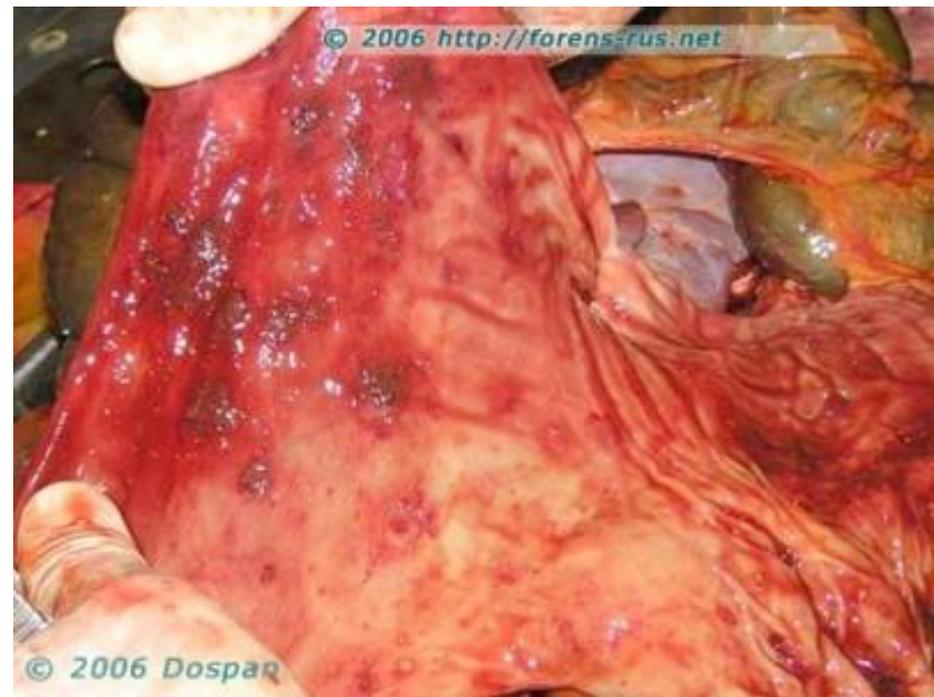
Клиника острых лейкозов Геморрагический синдром



Клиника острых лейкозов Геморрагический синдром



Субэпикардальные кровоизлияния



Острые эрозия и язвы желудка

Поражение кожи волосистой части головы при ОЛЛ



Клинические маски острого лейкоза

- лимфаденит,
- эпидемический паротит,
- туберкулез,
- лимфогранулематоз,
- ревматизм,
- ревматоидный артрит,
- гепатиты,
- инфекционный мононуклеоз,
- острый аппендицит,
- затяжные простудные заболевания,
- ангины,
- длительные язвено - некротические стоматиты,
- сепсис,
- апластическая анемия

Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

2. Изменения в периферической крови подозрительные на лейкоз:

- Гипоплазия 2-х ростков кроветворения (анемия и тромбоцитопения, лейкопения и тромбоцитопения, лейкопения и анемия)
- Лейкоцитоз свыше 20×10^9 при отсутствии признаков явного инфекционного процесса
- Лимфоцитоз, моноцитоз $> 48 \%$
- Одновременно эритроцитоз, гемоглобинемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз

Лабораторная диагностика ОЛЛ

(КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ)

1. **Анемия** как правило нормохромная (снижение гемоглобина ниже 100 г/л) выявляется у 85% пациентов
2. **Лейкопения** менее $4 \times 10^9/\text{л}$ - у 20%, а **лейкоцитоз** более $10 \times 10^9/\text{л}$ - у 50% пациентов
3. **Тромбоцитопения** менее $100 \times 10^9/\text{л}$ - у 80% пациентов.
4. Практически у всех больных (98%) в периферической крови выявляются **бластные клетки**.
5. Характерно, так называемое, "**лейкемическое зияние**": в лейкоцитарной формуле больного ОЛЛ регистрируются бластные формы и далее без наличия переходных форм (промиелоцитов и миелоцитов) имеются зрелые гранулоциты, число которых может быть значительно снижено за счет увеличения содержания лимфоцитов или бластных клеток.

Острые лейкозы у детей обследование

- **Анализ крови клинический**
 - лейкоцитоз/лейкопения – более 50 тыс/?
 - анемия, тромбоцитопения
 - относительный лимфоцитоз, моноцитоз
 - **бластоз** – любое число клеток
- **Биохимический анализ крови - ЛДГ,**
другие показатели, определение «иммунного статуса» - неинформативны!

ДИАГНОСТИКА ЛЕЙКОЗОВ

- Клинический анализ крови + морфология
- Морфология клеток костного мозга (пунктат костного мозга)

Диагноз острого лейкоза можно установить только морфологически – по обнаружению *несомненно бластных опухолевых клеток* в крови или костном мозге – 20% бластов

- Гистологические исследования костного мозга (трепанобиопсия)
- Иммуногистохимические исследования

Острые лейкозы у детей обследование

- **Рентгенография грудной клетки**
- **исследование костно-мозгового субстрата -
передне/заднеподвздошная
пункция – доля бластов более 20
(25)%**
- **исследование ликвора -
люмбальная пункция – любое
число бластов**

Нейролейкоз:

- Метастазирование бластных клеток в ЦНС.
 - 1) контактный путь – из костей черепа и позвоночника на твердую мозговую оболочку, черепные и спинно-мозговые нервы,
 - 2) диапедезный – из переполненных сосудов мягкой оболочки в ликвор и в вещество мозга по околосоудистым пространствам.

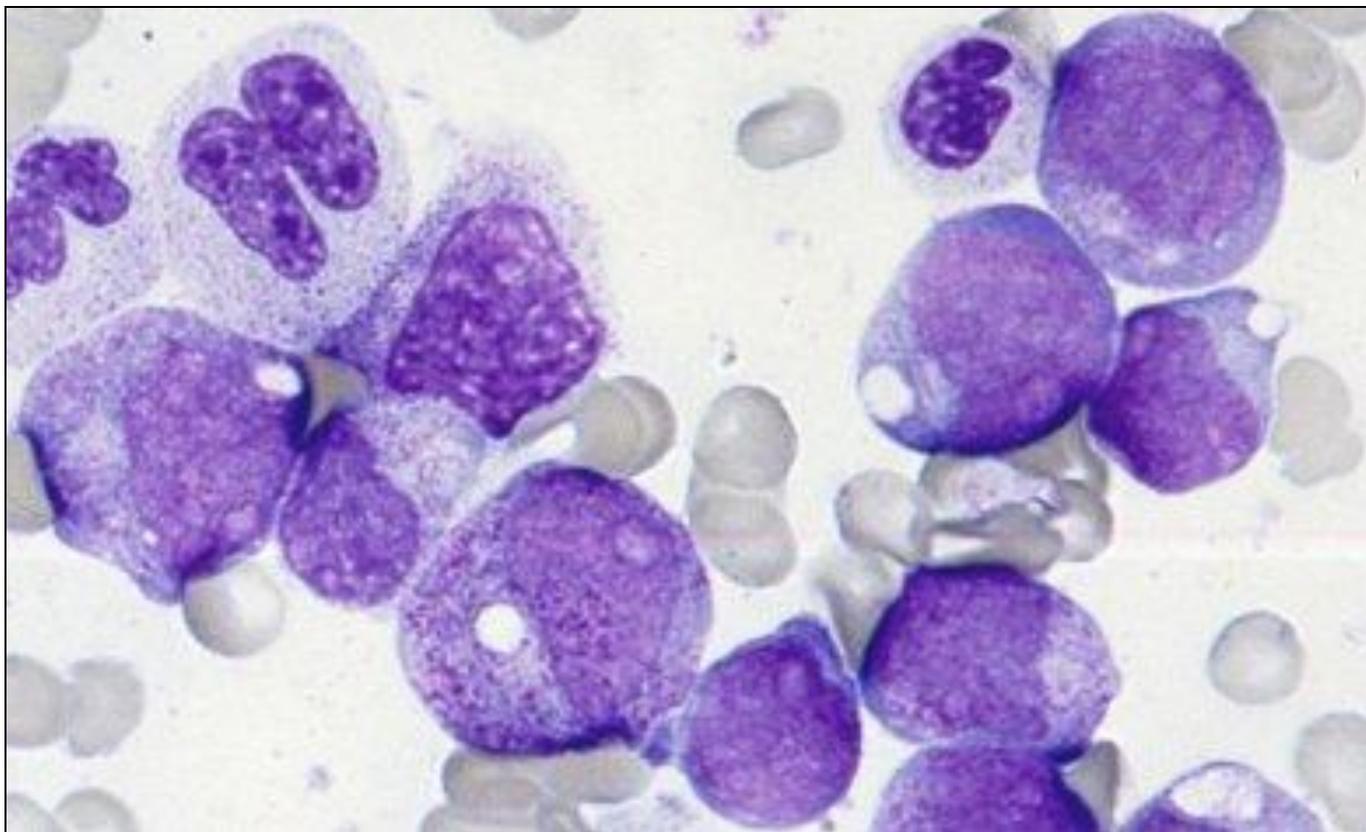
Формы нейролейкоза:

- менингеальная (мозговые оболочки)
- энцефалитическая (вещество мозга)
- менингоэнцефалическая
- поражение периферических стволов

Диагноз нейрорлейкоза ставится на основании обнаружения бластных клеток в ликворе.

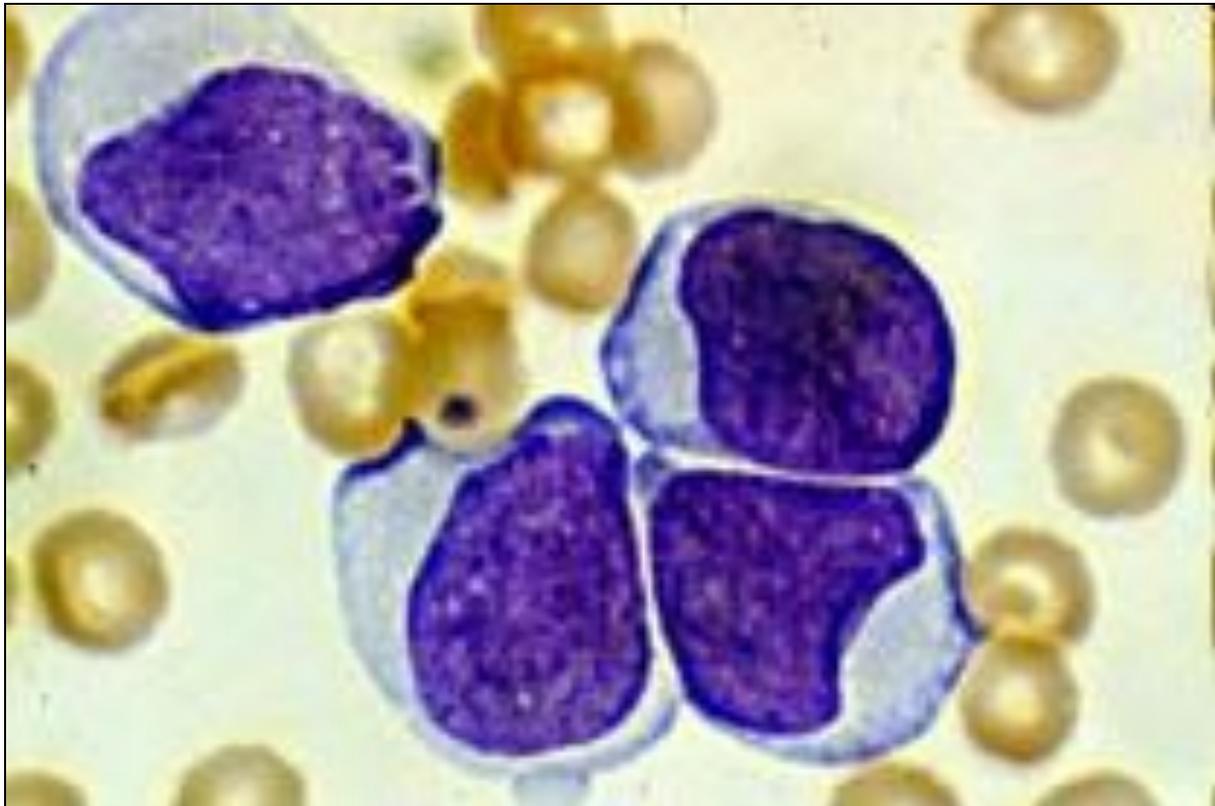
1. **В ликворе** - переменный цитоз до нескольких тысяч клеток в 1 мкл., повышение уровня белка и понижение уровня глюкозы, цвет жидкости, как правило, сероватый, с положительной реакцией Панди.
2. **Клинические проявления**
 - - могут не наблюдаться;
 - - могут быть самыми разнообразными:
 - изменение поведения: раздражительность, вялость, необщительность.
 - появляется головная боль, тошнота, рвота (при менингеальной форме),
 - очаговая симптоматика в виде поражения черепных нервов, пирамидной недостаточности, мозжечковых симптомов, судорог, нарушения речи и сознания (при менингоэнцефалической и энцефалической форме), нижних парализованных, нарушение походки и функции тазовых органов, корешковых симптомов (при менингомиелитической форме).

Острый миелоидный лейкоз



Костный мозг

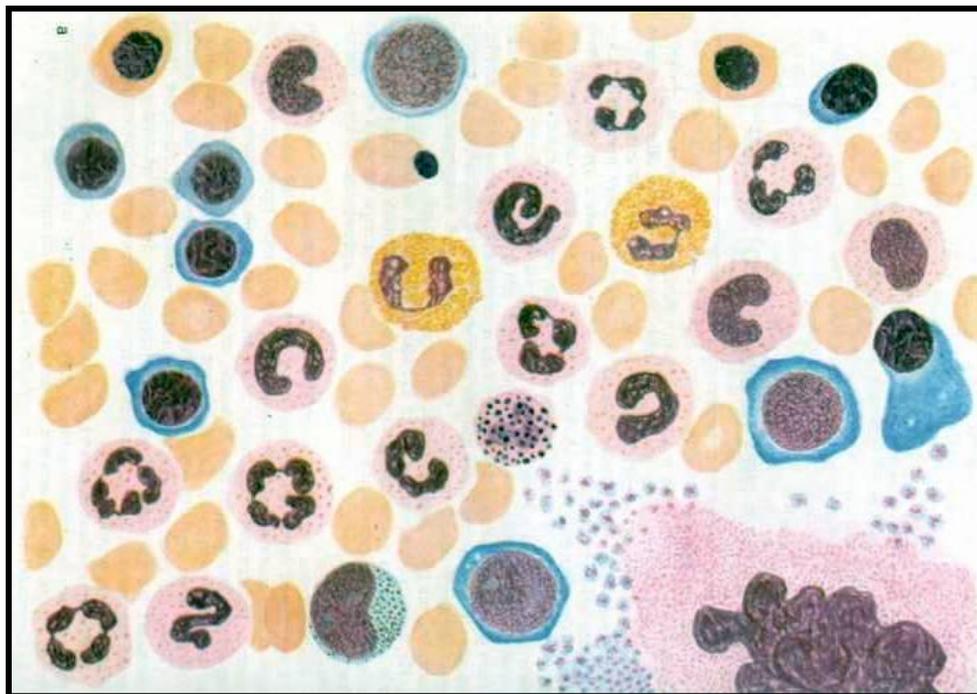
Острый лимфобластный лейкоз

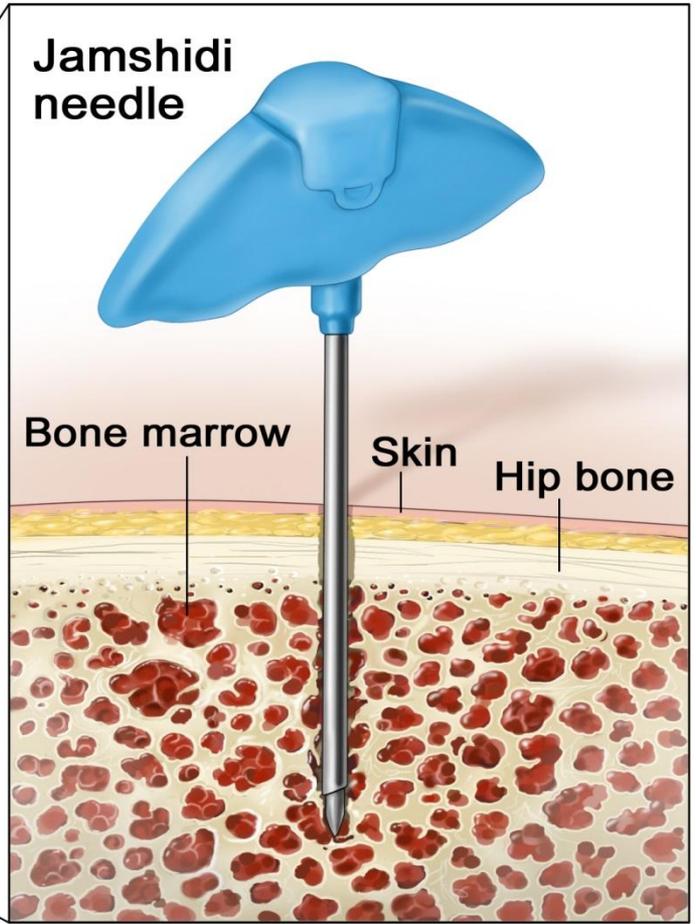
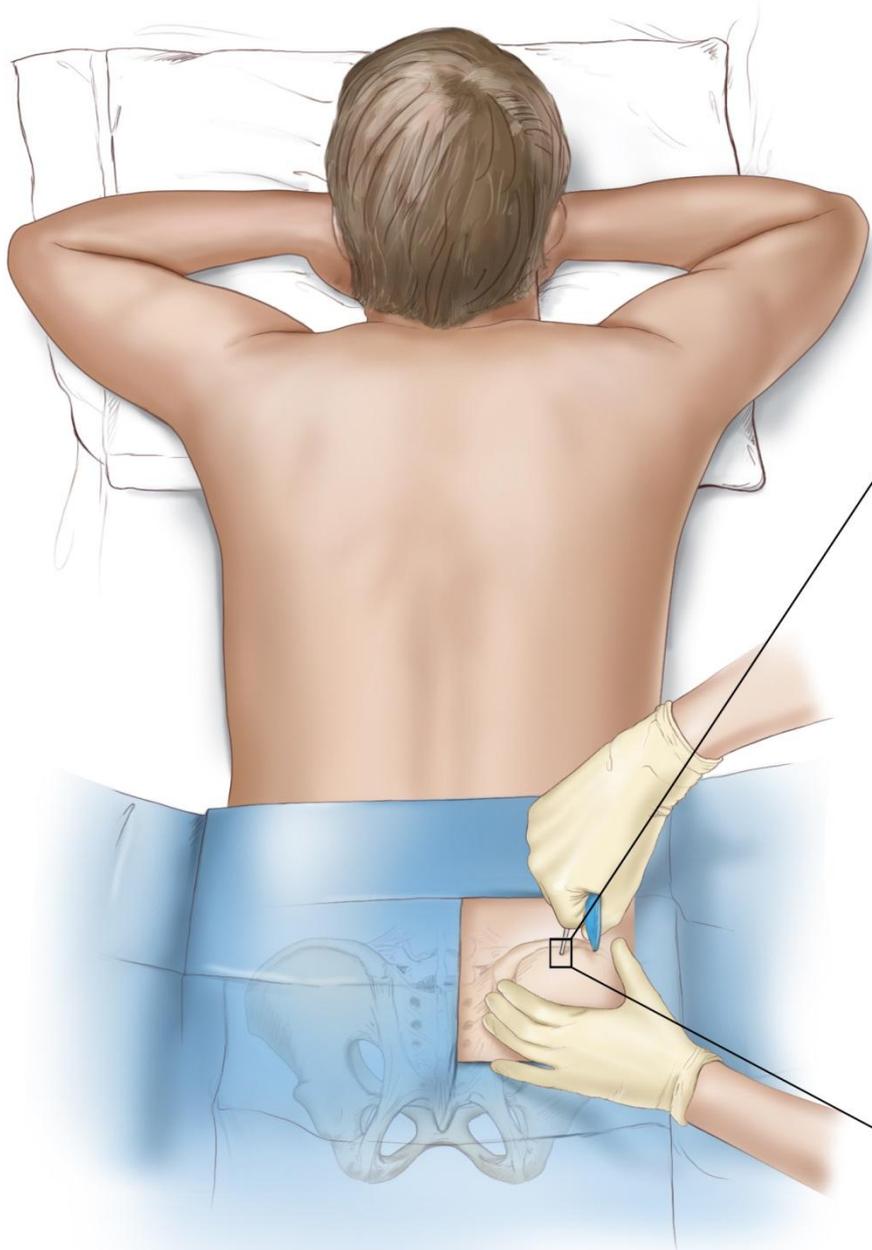


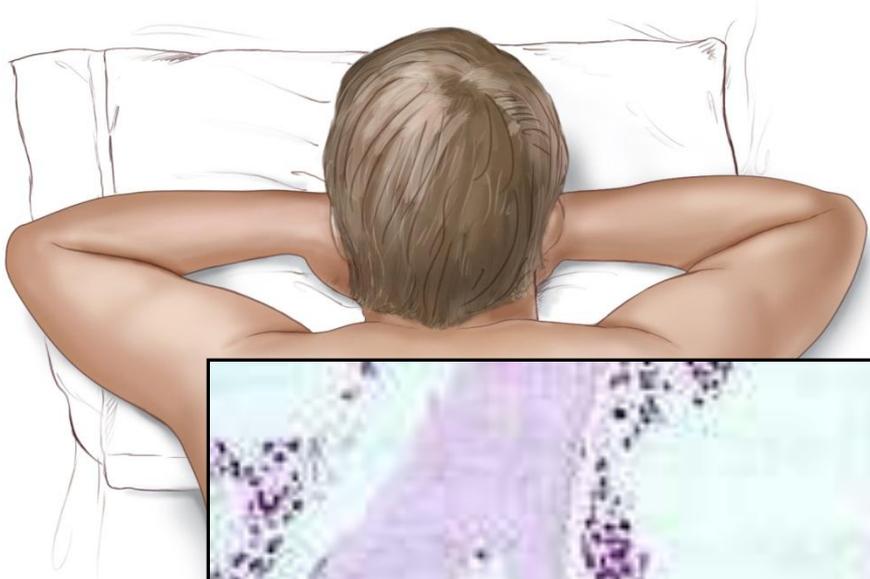
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ

РУТИННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

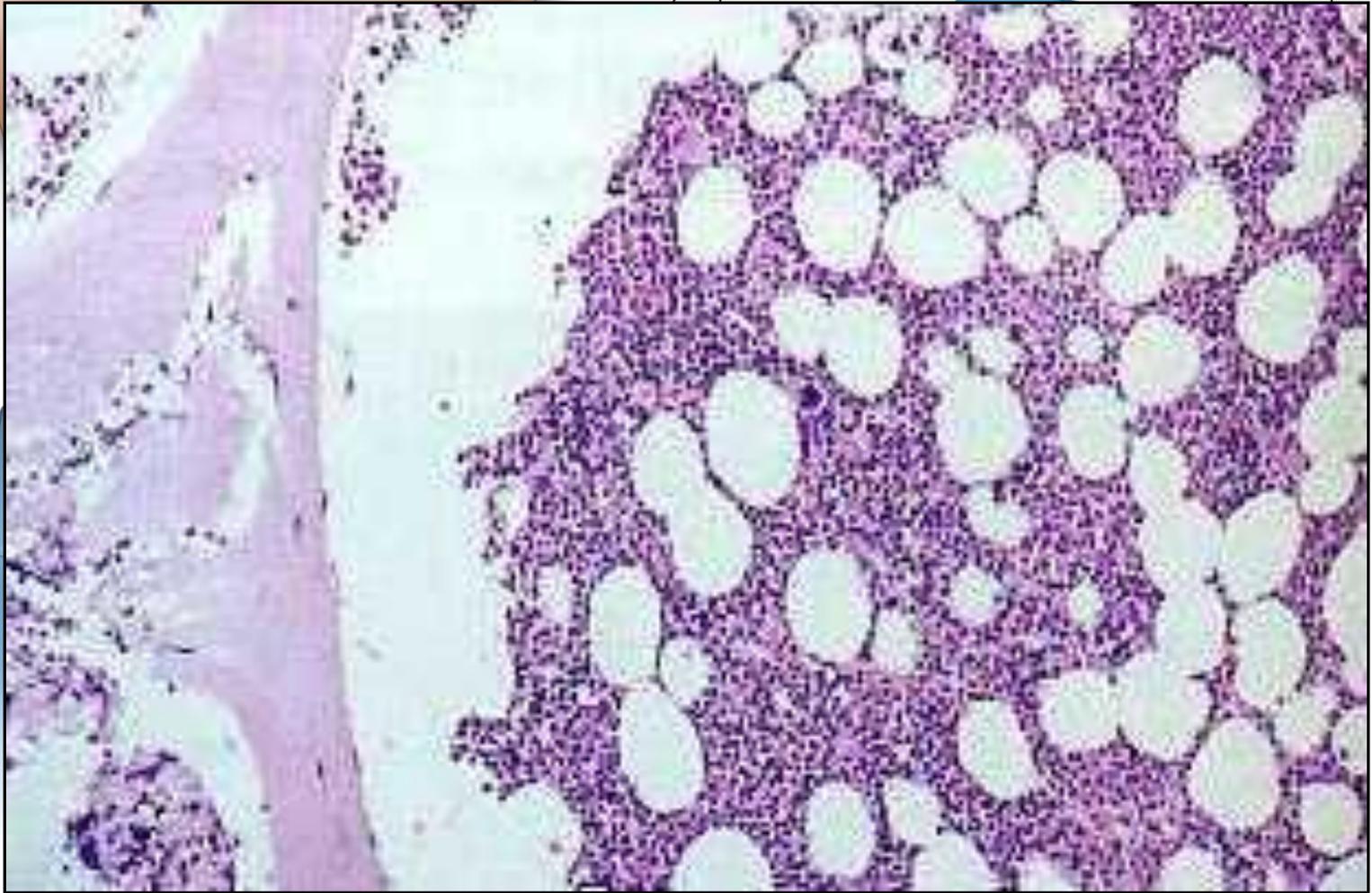
Морфологическая оценка аспирата костного мозга (миелограмма)







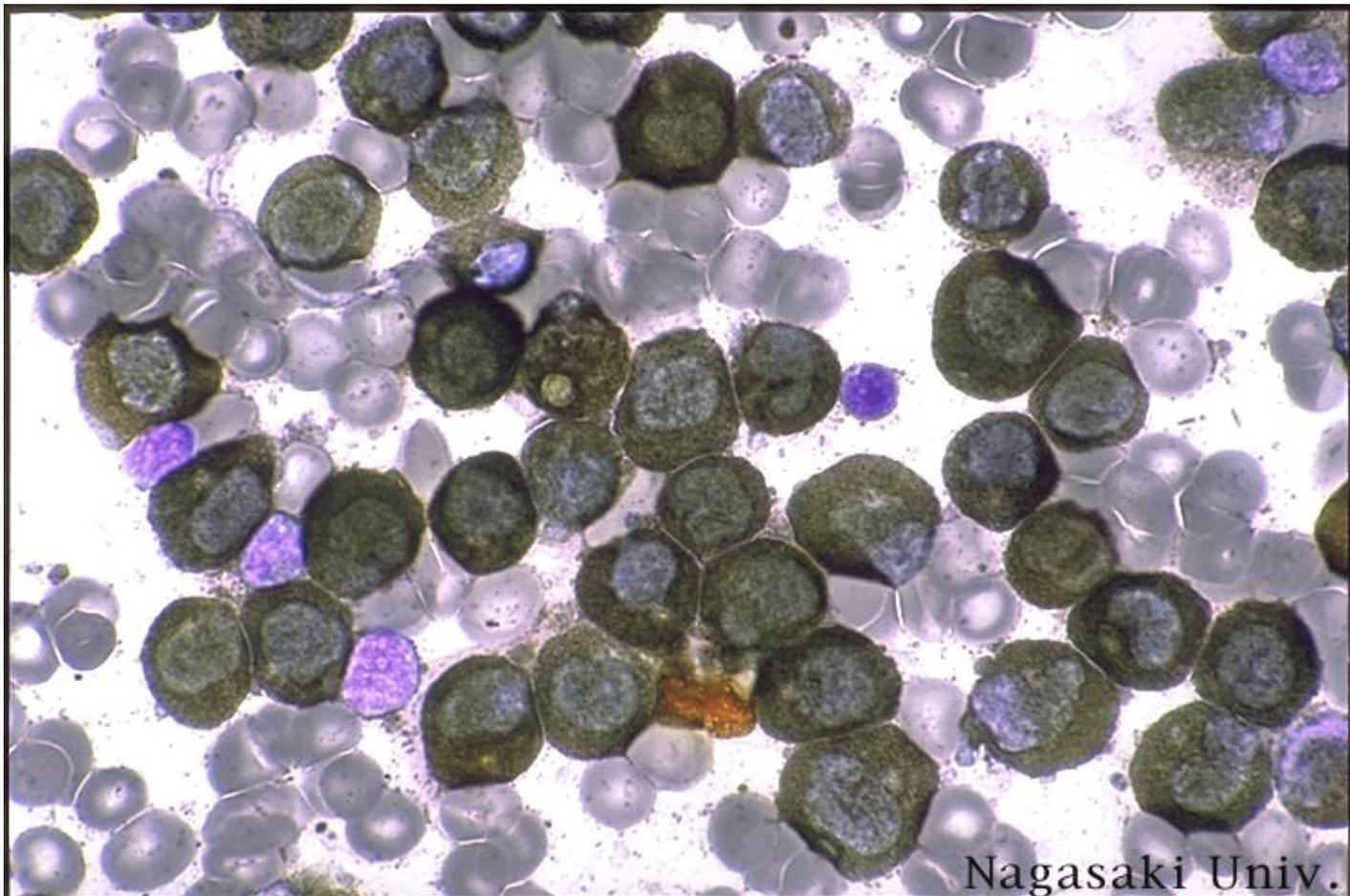
Jamshidi



Цитохимия острых лейкозов

1. При **острых лимфобластных лейкозах** определяется *отрицательная* реакция на пероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу.
2. При **острых миелобластных лейкозах** - *положительная реакция* на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного лейкоза.
3. Маркер моноцитарного ряда выраженная активность неспецифической эстеразы, ингибируемая NaF

Положительная реакция на миелопероксидазу при ОМЛ



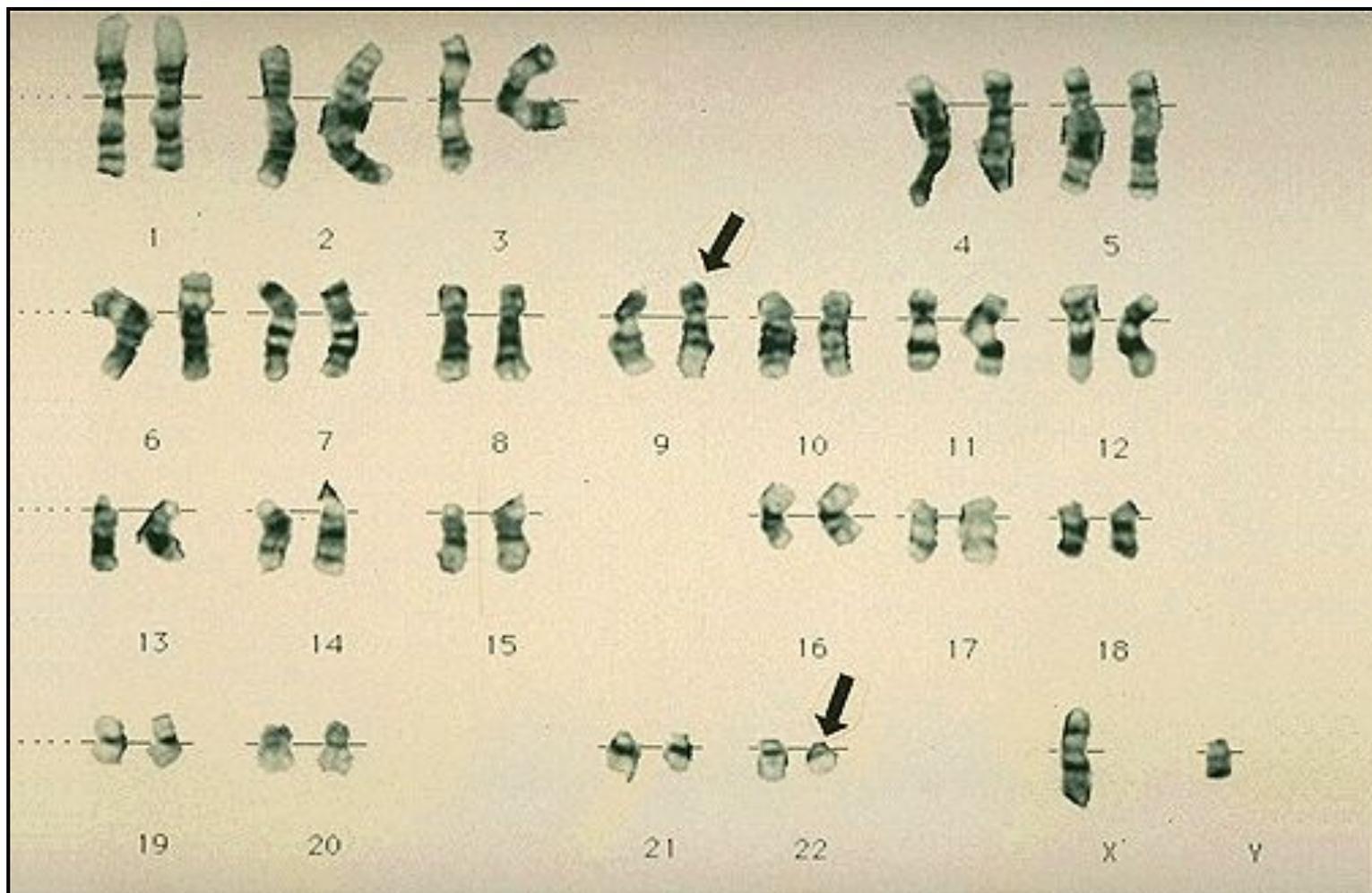
Цитогенетические исследования

- G-бенд
- FISH – метод
- ПЦР
- Транслокации
- Делеции
- Инверсии

Диагностические и прогностические мутации

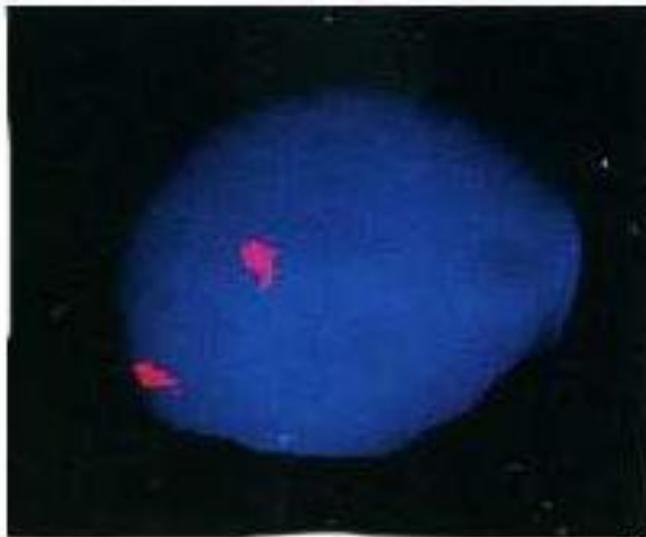
- Миелоидные лейкозы
 - t (8;21) – AML-ETO – M2
 - t (15;17) – PML-RAR α – M3
 - Inv (16) – M4
 - t (1;22) – M7
- Лимфобластные лейкозы
 - t (9;22) – p190
 - t (4;11)
 - t (1;19)

Филадельфийская хромосома



FISH- МЕТОД (ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU)

Флуоресцентная гибридизация in situ. На срезах цитогенетического образца была проведена гибридизация ДНК с фрагментами этой нуклеиновой кислоты, мечеными флуоресцентными метками. Метили гены хромосомы 7. (а) Здоровый донор - видны два флуоресцентных сигнала. (б) Пациент с миелодисплазией - обнаружена моносомия по хромосоме 7.



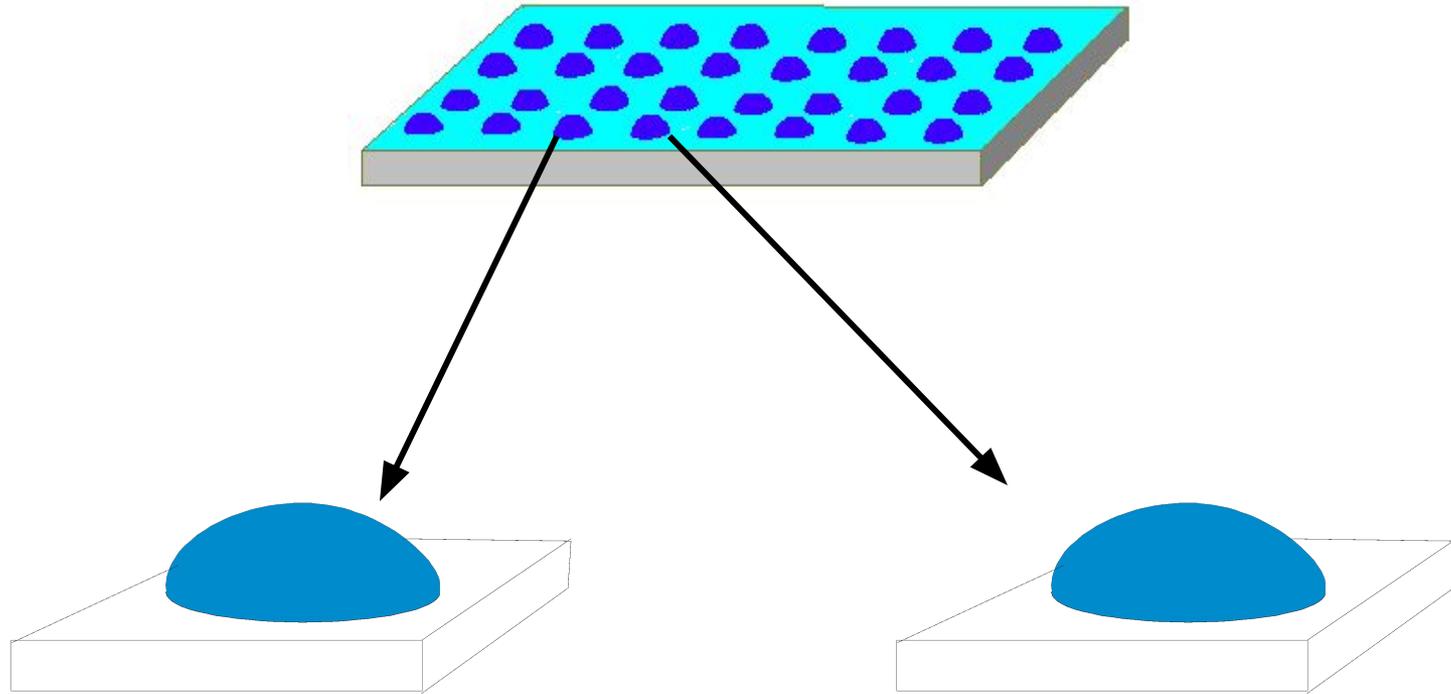
Иммунофенотипирование

- Клетки крови обрабатываются моноклональными антителами с флюоресцирующей меткой и направляются с потоком жидкости в капилляр освещенный лазером. Методика чрезвычайно эффективна в диагностике лейкозов.
- Характеристика лейкоemий с помощью иммунофенотипирования особенно полезна, когда морфологию лейкозных клеток трудной интерпретировать.

Иммунофенотипирование

- Для подтверждения миелоидной природы лейкоза применяют мАТ к антигенам CD11, CD13, CD15, CD33, CDw65 и MPO
- Коэкспрессия CD14 и CD64 характерна для меломоно-и монобластных лейкозов
- M7- CD41, CD42, CD61
- M6-гликофорин А
- Лимфобластные – CD22, CD19

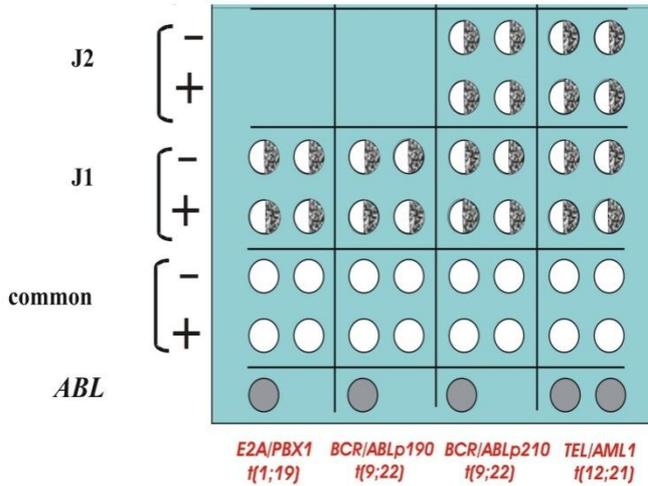
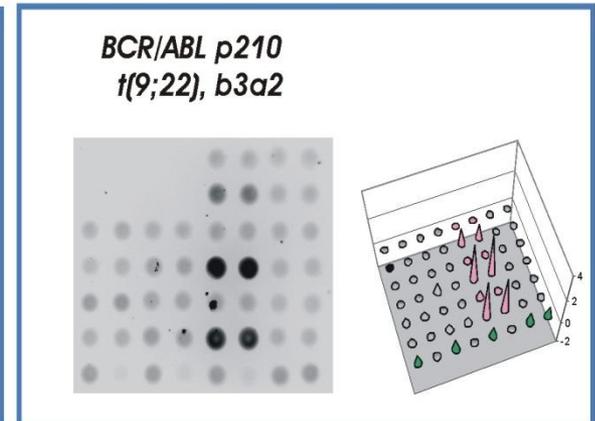
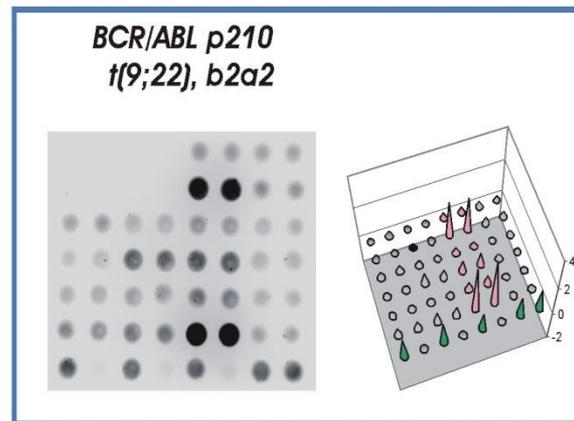
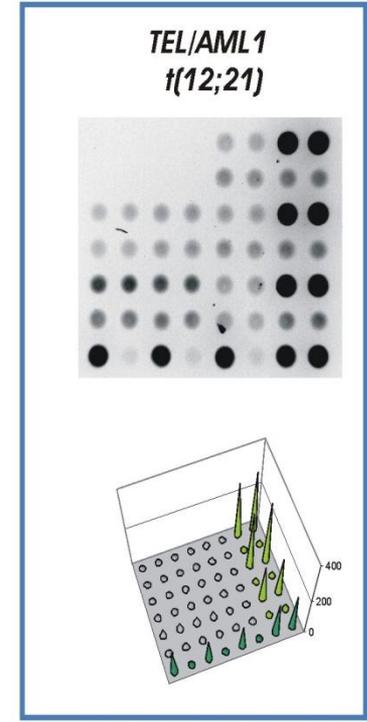
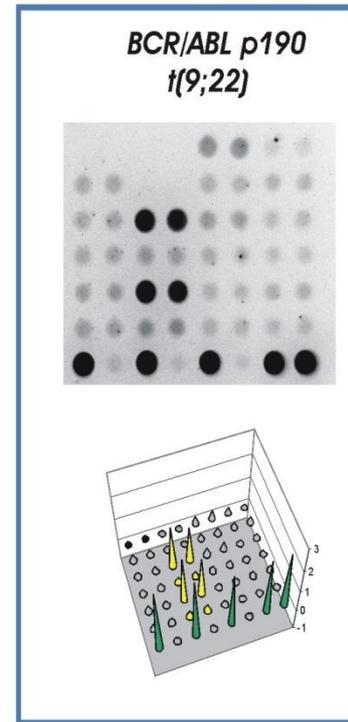
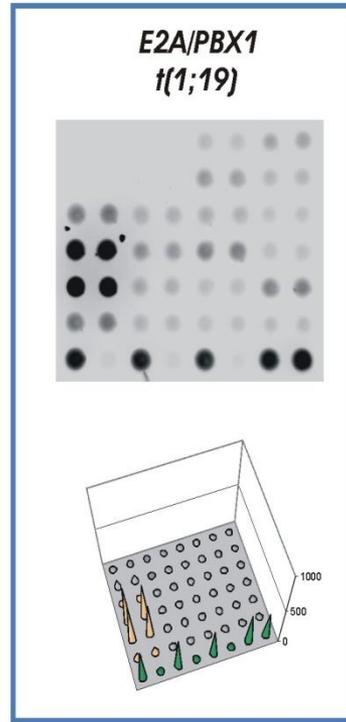
СТРУКТУРА ТРЕХМЕРНОГО ГЕЛЕВОГО БИОЧИПА



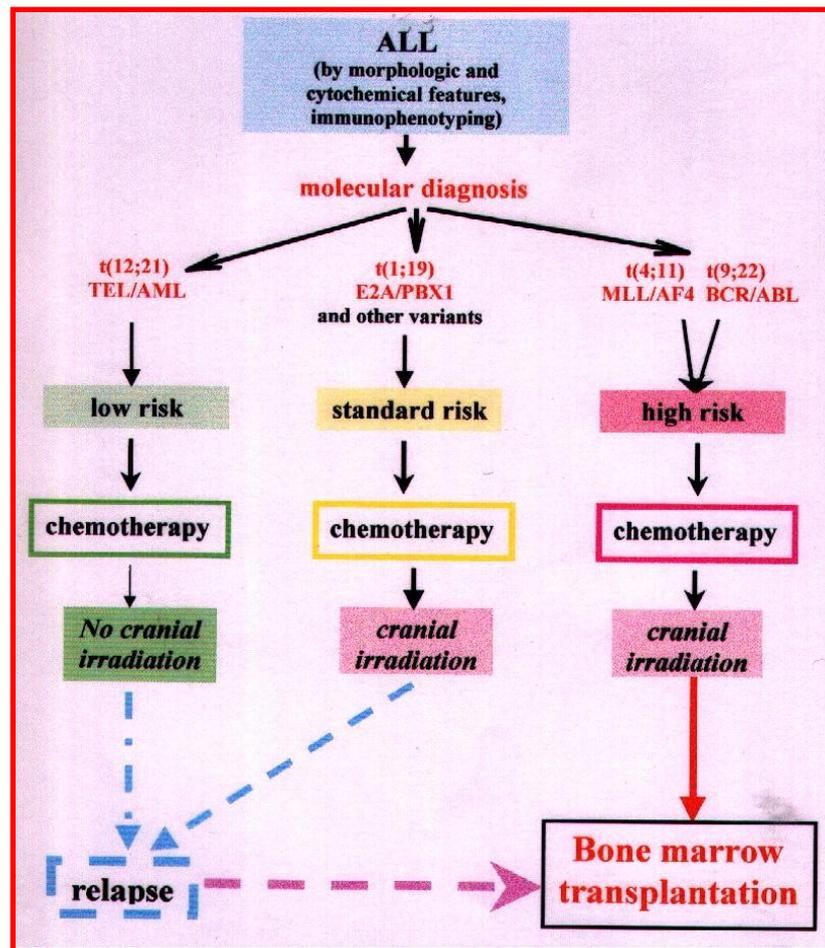
TGCTGACCAACTCGTGTGTGAAAC

AAGCAGAGTTCAA-aagcccttcagc

ALL/CML-BI OCHIP



Дифференцированная терапия ОЛЛ в зависимости от результатов молекулярной диагностики



Диагностика лейкоза:

1. Общий анализ крови + тромбоциты + СОЭ
2. Ро-графия ОГК, костей
3. УЗИ органов брюшной полости
4. Биохимический анализ крови (глюкоза, белок, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, К, Na)
5. Вирусологическое исследование (HBsAg, ВПГ, ЦМВ)
6. Люмбальная пункция - цитоз+белок, цитология, посев на стерильность, сахар
7. **Стернальная пункция** - иммунофенотипическое, цитохимическое, миелограмма, цитогенетическое исследование.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

- Полихимиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Аллогенная трансплантация костного мозга
- Аутологичная трансплантация костного мозга

Лечение лейкоза:

- Интенсивная полихимиотерапия в течение 6 месяцев и поддерживающая- сроком до 2 лет.
- I. Индукция ремиссии (добиваются уменьшения числа бластных клеток до единичных в препарате костного мозга).
II. Консолидация ремиссии (продление ремиссии, реиндукция – противорецидивное лечение).
III. Поддерживающая терапия (в интервалах между редукциями и консолидацией).

Принципы химиотерапии

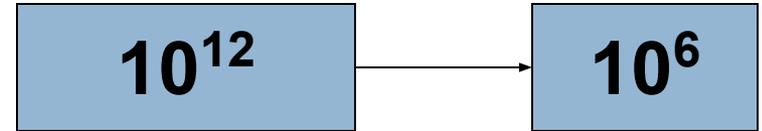
- Учет конкретной формы лейкозы
- Комбинация химиопрепаратов
- Расчет дозы химиопрепаратов на m^2
- Четкое соблюдение интервалов между курсами
- Т.Е. полное и четкое выполнение протокола лечения.
- Адекватная сопроводительная терапия

ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

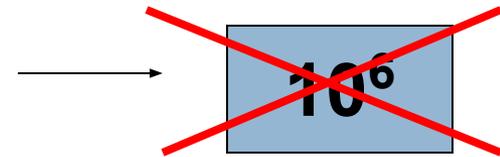
- Индукция ремиссии  10^{12} → 10^6
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия
- Профилактика нейролейкемии

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

- Индукция ремиссии



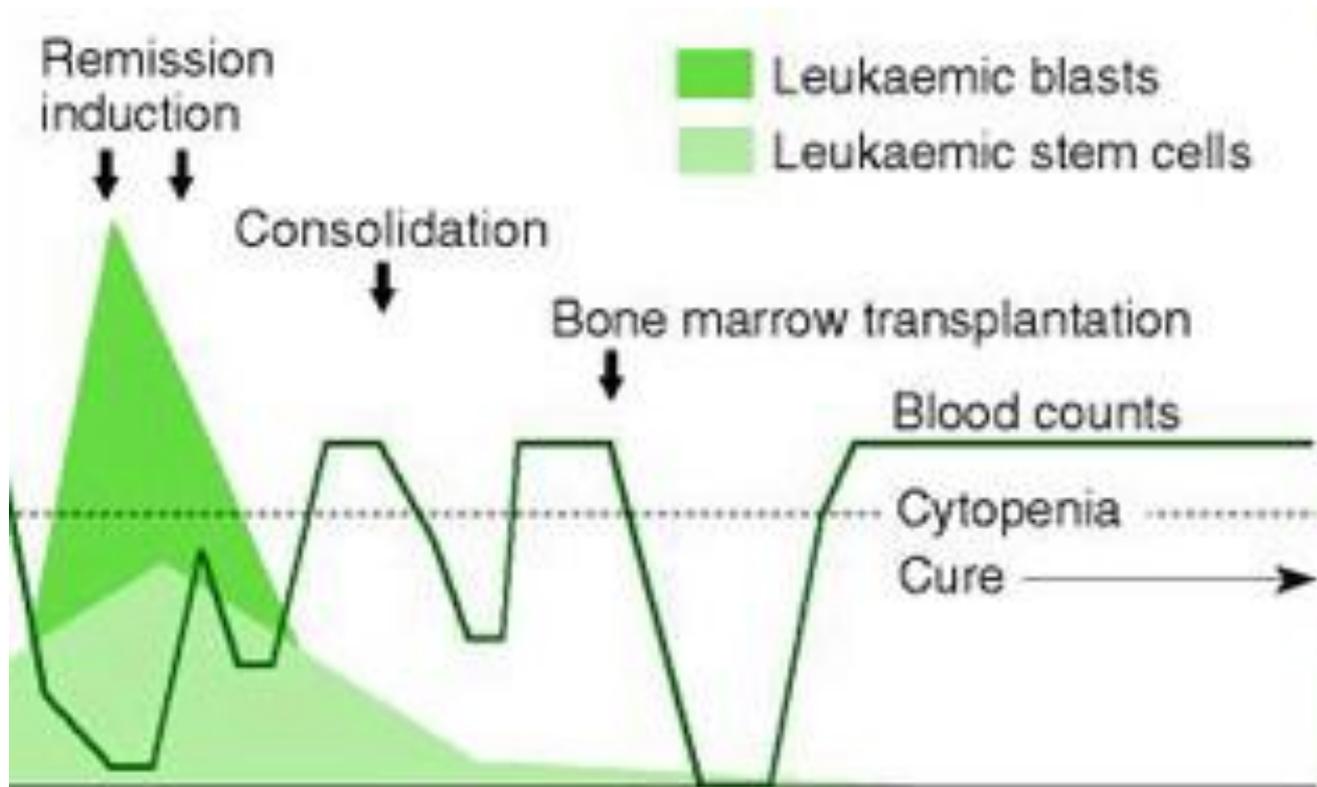
- Консолидация ремиссии



- Поддерживающая терапия

- Профилактика нейролейкемии

Динамика опухолевой массы в процессе лечения острого лейкоза. Возможность излечения.



Классификация химиопрепаратов

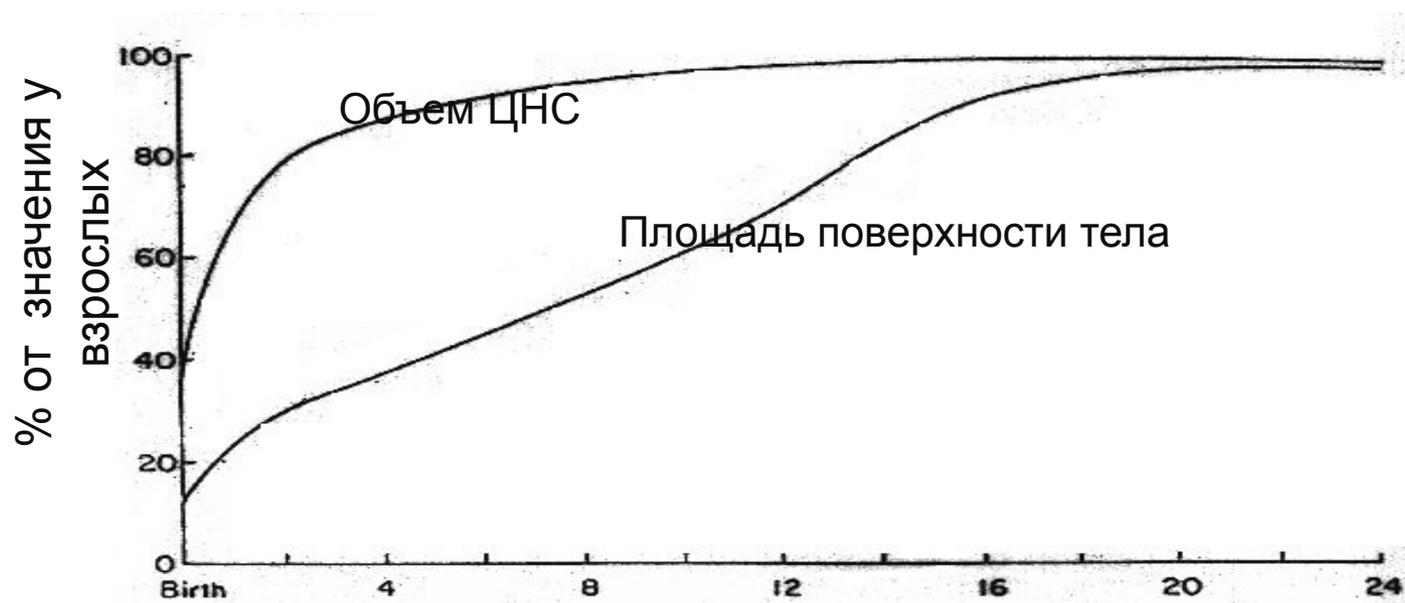
- Алкилирующие агенты (лейкеран, мелфолан, циклофосфан)
- Антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, меркаптопурин)
- Противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митоксантрол)
- Препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин)
- Другие (ферменты, гормоны)

ОЛЛ. Принципы терапии 1

- Непрерывная терапия 2-3 года
- Индукция
 - винкристин+глюкокортикоиды+I-asr+ антрациклины
 - Консолидация/интенсификация
 - Циклофосфамид, Ara-C, HD Mtx
- Индукция 2
 - винкристин+глюкокортикоиды+I-asr +/- антрациклины
 - Поддерживающая терапия
 - Mtx+6-МП +/- Vc+глюкокортикоиды

ОЛЛ. Принципы терапии 2

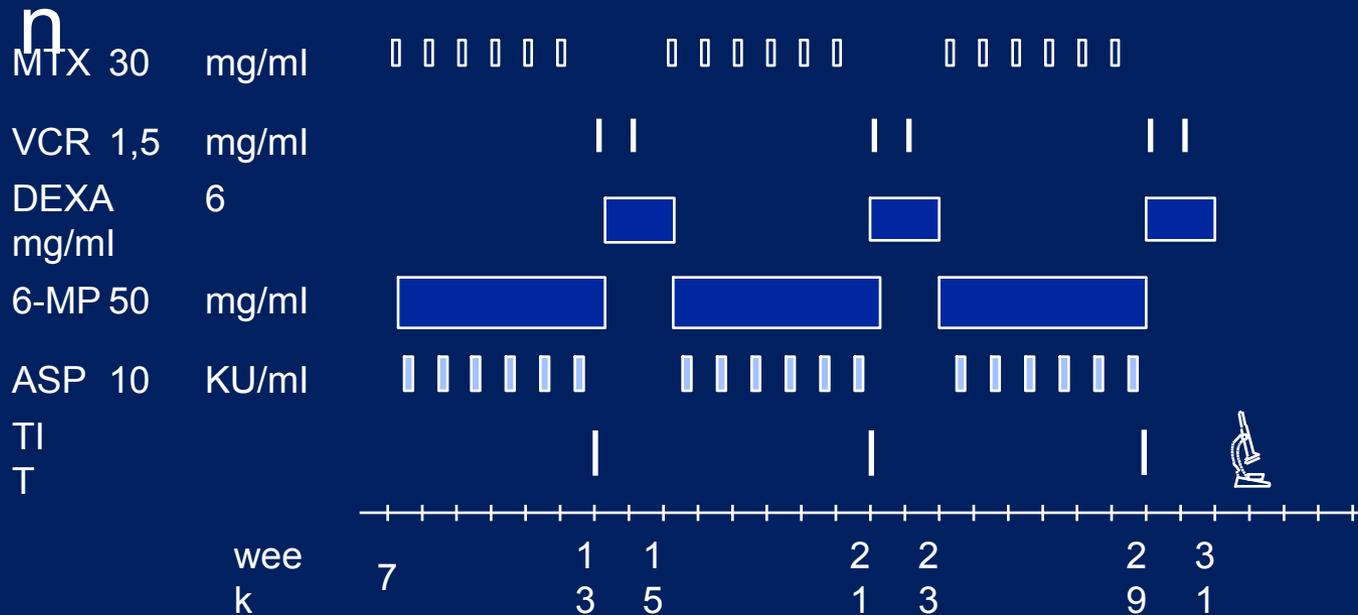
Терапия оккультной нейролейкемии
Множественные э/л введения Mtx+/-AraC+/-ГКС
HD Mtx ($> 5\ 000\ \text{мг/м}^2$)
продленная терапия L-аспарагиназой
 γ -облучение 12-18 Гй



Protocol MB 2008

Standard Risk

Consolidatio



Protocol MB 2008

high risk

Consolidatio

n

DNR 30

MTX 30 mg/ml

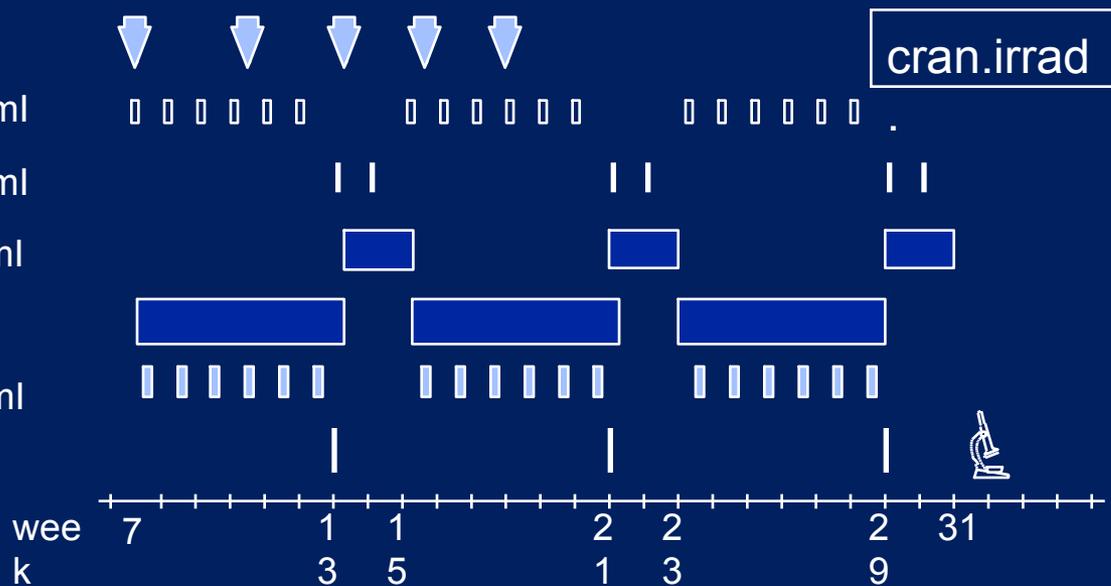
VCR 1,5 mg/ml

DEXA 6 mg/ml

6-MP 50

L-ASP 10 KU/ml

i.th.



Осложнения химиотерапии (ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

- Миелотоксический агранулоцитоз (всегда)-
через неделю после курса
- Инфекции
 - Сепсис
 - Пневмония
 - Стоматит
 - Проктит
- Некротическая энтеропатия

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- **Стерильный блок!!**
- **Современные антибиотики и противогрибковые препараты**
- **Тромбоцитарная масса**
- **Эритроцитарная масса**
- **Свежезамороженная плазма**
- Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
- Профилактика тошноты и рвоты

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

- **Стерильный блок!!**
- **Современные антибиотики и противогрибковые препараты**
- **Тромбоцитарная масса**
- **Эритроцитарная масса**
- **Свежезамороженная плазма**
- Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
- Профилактика тошноты и рвоты

В/М !!

**Адекватный сосудистый доступ –
препараты только в/в (центральный катетер)**

Ремиссия лейкоза:

- 1) отсутствие клинических признаков - 1 мес.;
- 2) миелограмма: не более 5% бластных клеток, не более 30% лимфоцитов;
- 3) восстановление соотношения эритроцитарного и гранулоцитарного ростков (1:3);
- 4) нормализация периферической крови:
 - *Hb не < 120 г/л,*
 - *лейкоциты - не < 4×10^9 /л,*
 - *тромбоциты - > 100 тыс.,*
 - *отсутствие бластов.*

КРИТЕРИИ РЕМИССИИ

- Клинико-лабораторная ремиссии – менее 5% бластов в костном мозге
- Цитогенетическая ремиссия – исчезновение патологического клона
- Молекулярная ремиссия – отсутствие химерного белка
- Минимальная остаточная болезнь – остаточная популяция лейкемических клеток выявляемая только высокочувствительными методами

Рецидив лейкоза:

- **Рецидив** - восстановление клинических, гематологических признаков лейкоза.

Виды:

- ранний - до 6 мес. после поддерживающей терапии

* очень ранний - до 18 мес. от начала заболевания

* поздний - после 6 мес. после поддерживающей терапии

Проявляется:

- медуллярными (костно-мозговые нарушения);

- экстрамедуллярными очагами (в почках, миокарде, печени, селезенке, нейролейкоз). У мальчиков - орхиты, эпидидимиты.

У девочек - поражение яичников.

Рецидивы ОЛЛ у детей, лечение.

ALL-REZ BFM 83 - 87

5-летняя выживаемость

в зависимости от сроков возникновения

очень ранние	0.14
ранние	0.20
поздние	0.45

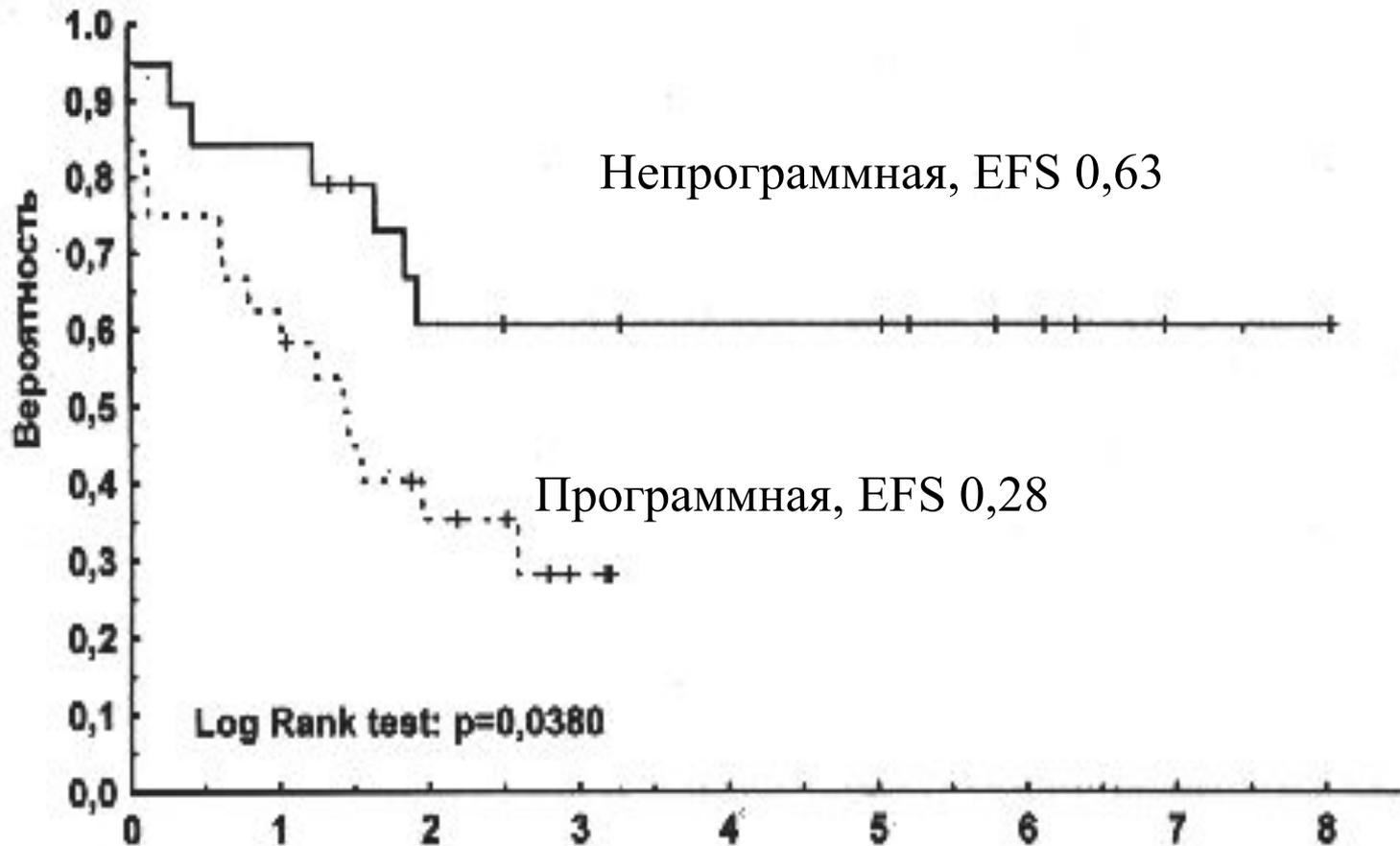
в зависимости от локализации:

• экстрamedуллярные	0.50
• комбинированные	0.39
• изолированные КМ	0.21

в зависимости от иммунофенотипа

• Т-ОЛЛ	0.16
• другие	0.33

Рецидивы ОЛЛ у детей
результаты ALL REZ BFM90 в НИИ ДГ
в зависимости от инициальной терапии



Методы лечения острого лейкоза:

- трансплантация костного мозга:
аллогенным костным мозгом
(с удалением Т-лимфоцитами),
трансплантируют сразу после достижения
ремиссии;

аутогенным костным мозгом -
забирают после достижения ремиссии +
обрабатывают моноклональными
антителами, фармакологическими
препаратами, и вводят больному;

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СК

(селекция – возраст, сомат. статус и др.)

- HLA – идентичный сиблинг (типирование родственников)
- Проводится в ремиссию (т.е. после курса химиотерапии), у больных с неблаг. прогнозом
- В/в капельное введение CD34+ - клеток донора
- Результаты существенно лучше в 1 ремиссию
- Болезнь «трансплантат против хозяина»
- Позитивный эффект «трансплантат против лейкоза» - переливание лимфоцитов донора
- 70-80% - 5 летняя выживаемость (реальный шанс на выздоровление)

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СК

- Собственные CD 34+ клетки, забранные в ремиссию
- Большие дозы химиопрепаратов (Несмотря на уменьшение частоты рецидивов, смертность от процедуры 13%,)
- Показания не однозначные

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Target – мишень
- Развитие молекулярной биологии
- Направлено на основной молекулярный дефект ведущий к болезни

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Острый промиелоцитарный лейкоз	Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA)
Острый лимфобластный лейкоз (Ph+)	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХМЛ	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХЛЛ и лимфомы	Моноклональные антитела к CD20 (Мабтера) и CD 52 (Кемпас)

ОМЛ

принципы современной терапии

- Интенсивная индукция
AraC+антрациклины
- Интенсивный тайминг
- 3-4 цикла постремиссионной терапии с
HD AraC
- Химиопрофилактика ЦНС
- Алло ТКМ для всех кроме низкого риска
- Отсутствие поддерживающего лечения

ОМЛ

Факторы риска при современной терапии

Риск ранней смерти

гиперлейкоцитоз, коагулопатия

Риск невыхода в ремиссию и рецидива

Высокий 60-90%

t(3;3) -7,-5,del5q, вторичные ОМЛ, аномалии 11q23,

Промежуточный 40-50%

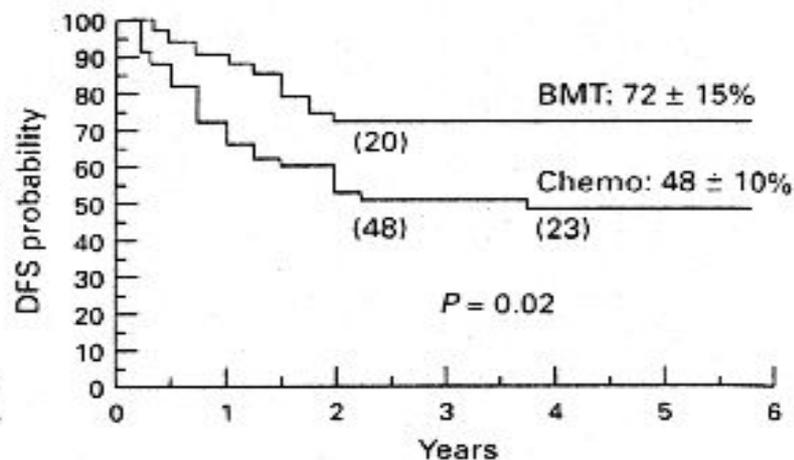
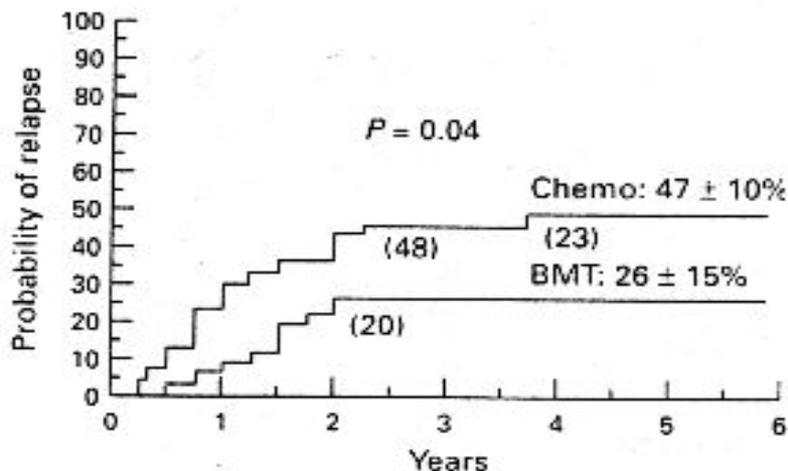
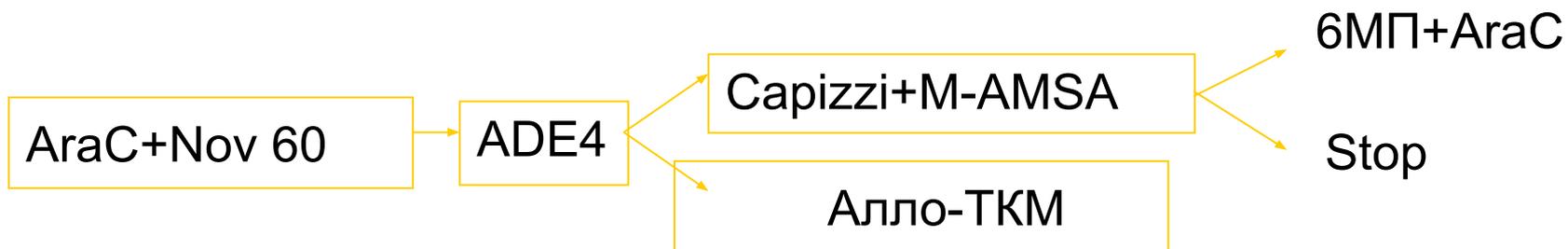
N кариотип,+8,+21, del7, t(9;11)

Низкий 20-30%

t(8;21),t(15;17) inv16

Алло ТКМ vs интенсивная ХТ

Протокол LAME 89/91 (Франция)



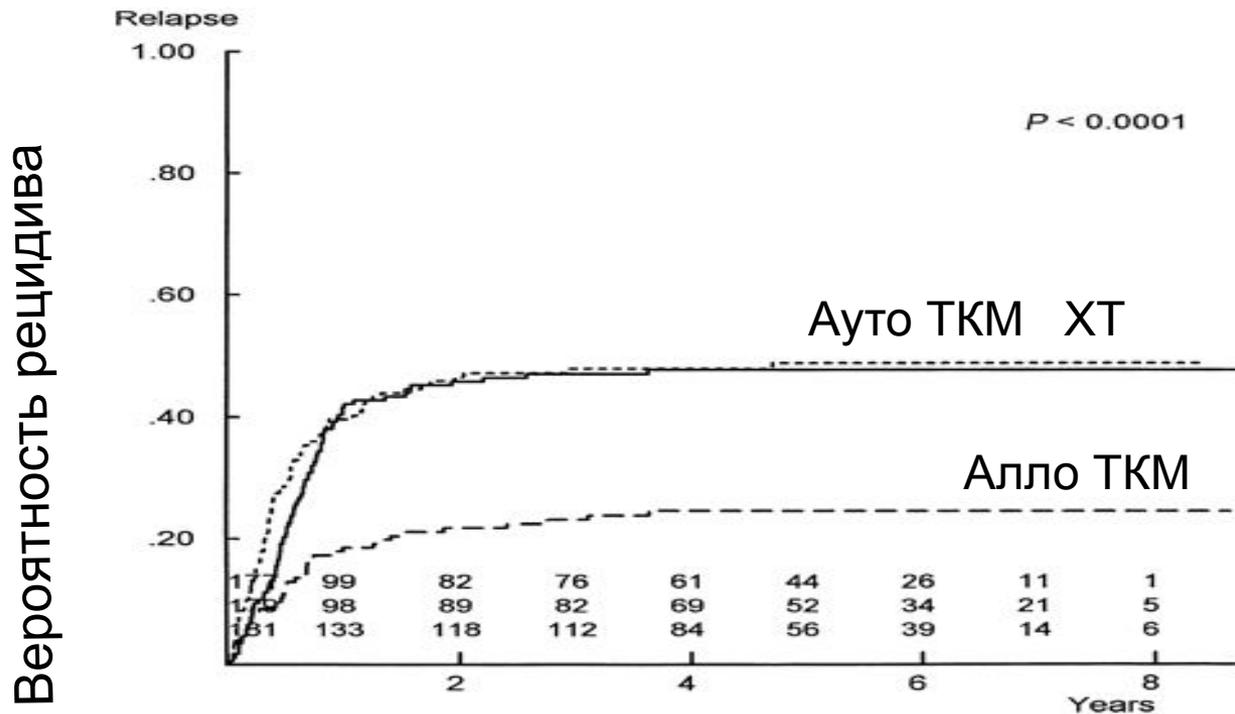
Смертность от осложнений: ТКМ -3,3% ХТ - 7,7%

ОМЛ у детей

Безрецидивная выживаемость

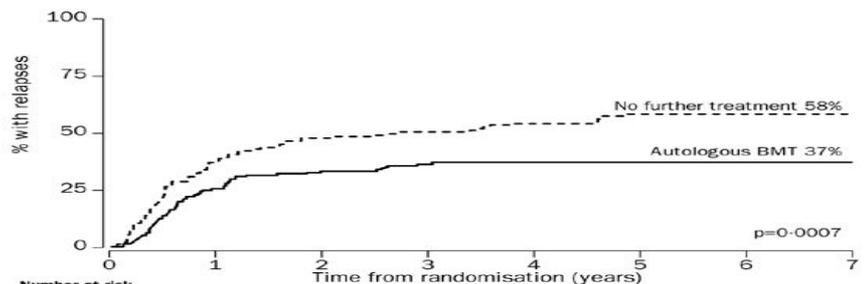
Алло ТКМ vs интенсивная ХТ

Протокол CCG-2891.



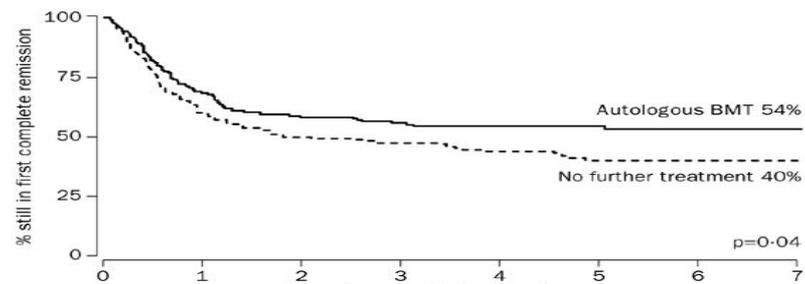
ОМЛ у детей АутоТКМ vs интенсивная ХТ

Протокол MRC 10



Subgroup	Relapses/patients*		Statistics		Odds ratio (95%CI)	Odds reduction (SD)
	Autologous BMT	No further treatment	O-E	Var		
Risk group						
Good	12/51 (25%)	20/44 (49%)	-6.4	7.8	0.56 (0.24)	56% (24); p=0.02
Standard	35/97 (40%)	59/112 (59%)	-9.7	23.4	0.34 (0.17)	34% (17); p=0.04
Poor	11/20 (56%)	11/15 (73%)	-2.9	5.1	0.44 (0.34)	44% (34); p=0.2
Unknown	6/22 (33%)	11/20 (58%)	-2.5	4.2	0.44 (0.37)	44% (37); p=0.2
Age-group (years)						
0-14	15/50 (31%)	26/50 (52%)	-6.9	10.2	0.49 (0.23)	49% (23); p=0.03
15-34	18/51 (41%)	25/49 (53%)	-4.9	10.7	0.37 (0.25)	37% (25); p=0.1
≥35	31/89 (39%)	50/92 (66%)	-10.1	20.2	0.39 (0.18)	39% (18); p=0.02
All patients	64/190 (37%)	101/191 (58%)	-21.7	41.1	0.41 (0.12)	41% (12); p=0.0007

0 0.5 1.0 1.5 2.0
Autologous BMT better | No further treatment better



Subgroup	Events/patients*		Statistics		Odds ratio (95%CI)	Odds reduction (SD)
	Autologous BMT	No further treatment	O-E	Var		
Risk group						
Good	15/51 (70%)	22/44 (48%)	-6.2	9.0	0.49 (0.24)	49% (24); p=0.04
Standard	48/97 (49%)	64/112 (39%)	-5.3	27.9	0.17 (0.17)	17% (17); p=0.3
Poor	11/20 (44%)	11/15 (27%)	-2.9	5.1	0.44 (0.34)	44% (34); p=0.2
Unknown	12/22 (44%)	11/20 (42%)	0.4	5.7	0.7 (0.43)	-7% (43); p=0.8
Age-group (years)						
0-14	16/50 (68%)	26/50 (48%)	-6.4	10.4	0.46 (0.23)	46% (23); p=0.05
15-34	27/51 (47%)	27/49 (45%)	-1.7	13.4	0.12 (0.26)	12% (26); p=0.6
≥35	43/89 (48%)	55/92 (32%)	-6.7	24.4	0.24 (0.18)	24% (18); p=0.1
All patients	86/190 (53%)	108/191 (40%)	-14.5	48.4	0.26 (0.12)	26% (12); p=0.04

0 0.5 1.0 1.5 2.0
Autologous BMT better | No further treatment better

Безрецидивная выживаемость

Burnett A, Lancet 2000

Дифференциальный диагноз

ОЛ

- Не вызывает затруднений, если морфологически подтвержден бластоз в пунктате или в периферической крови.
- Трудности возникают на первых этапах – при анализе мазков периферической крови, когда нет бластов. Увеличение числа лейкоцитов со сдвигом формулы влево при различных инфекционных процессах может вызывать сомнения в диагнозе острого лейкоза, но никогда в таких случаях не обнаруживаются бластные клетки.
- Увеличение числа лейкоцитов при тяжелых инфекциях (например, менингококкемии) может сопровождаться снижением числа тромбоцитов, анемией, геморрагическим синдромом.
- В данной ситуации, когда диагноз неясен, необходима стерильная пункция. И только обнаружение бластоза в пунктате становится основанием для диагноза острого лейкоза.

Сомневаешься – пунктируй!

- Острый лейкоз следует отличать от апластической анемии, аплазий кроветворения после приема лекарственных препаратов, иммунных цитопений, метастазов рака в костный мозг, от опухолей, которые могут инфильтрировать костный мозг (нейробластома, саркома Юинга, мелкоклеточный рак легких, лимфосаркома).
- Единственным критерием диагноза острого лейкоза является обнаружение бластных клеток в пунктате.

Литература

- Копнин Б.П. Основные свойства неопластической клетки и механизмы ее возникновения / Б.П. Копнин // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина, 2004
- В.С. Турусов, Г.А. Белицкий, Л.Н. Пылев, В.А. Кобляков. Химический канцерогенез // //. — М.: Медицина, 2004.
- Френкель М.А. Костномозговое кроветворение. // М. А. Френкель // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 9–22.
- Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М. Медицина, 2001, 572 стр.
- Практическое руководство по детским болезням. Гематология и онкология детского возраста. Под редакцией А.Г.Румянцева, Е.В Самочатовой Том 4-ый. Медпрактика.М. 2004.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Медпрактика. М. 2006.