

- **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

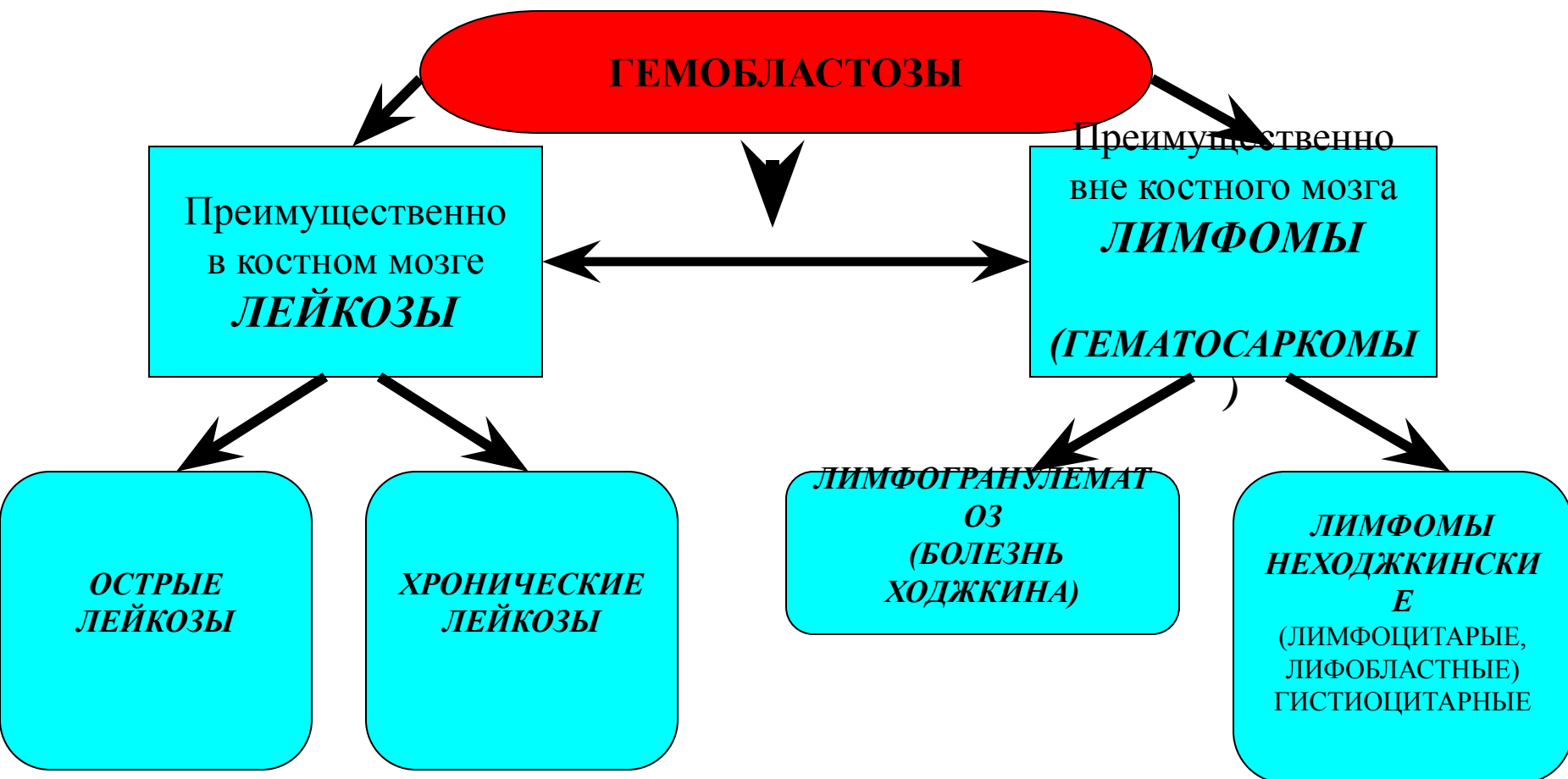
~ 2500 заболевших в год

~ 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);
- парапρωтеинемические 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***)

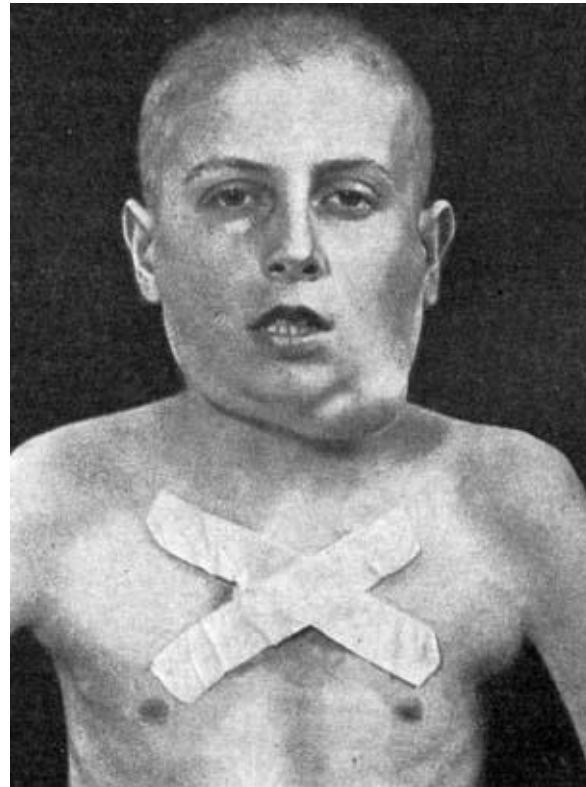
**Кровь:** умеренная анемия, стойкая лейко-, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.

**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**

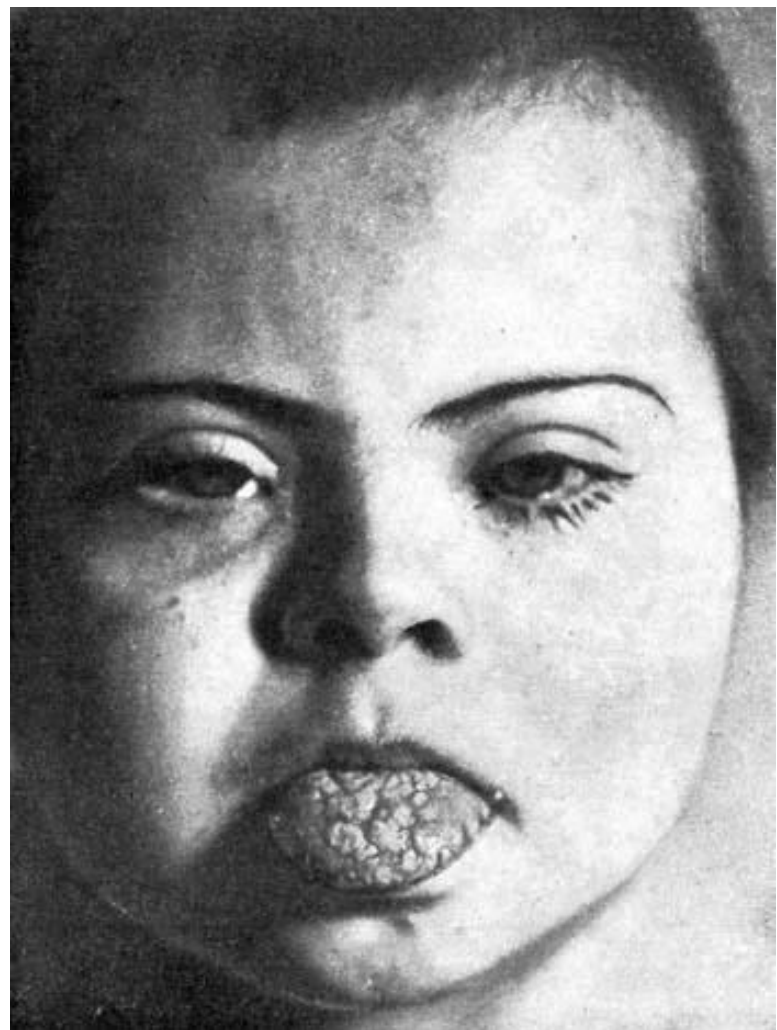
# Генерализованное увеличение лимфатических узлов:



# Гепатоспленомегалия



# Некротические изменения слизистой оболочки рта, языка:







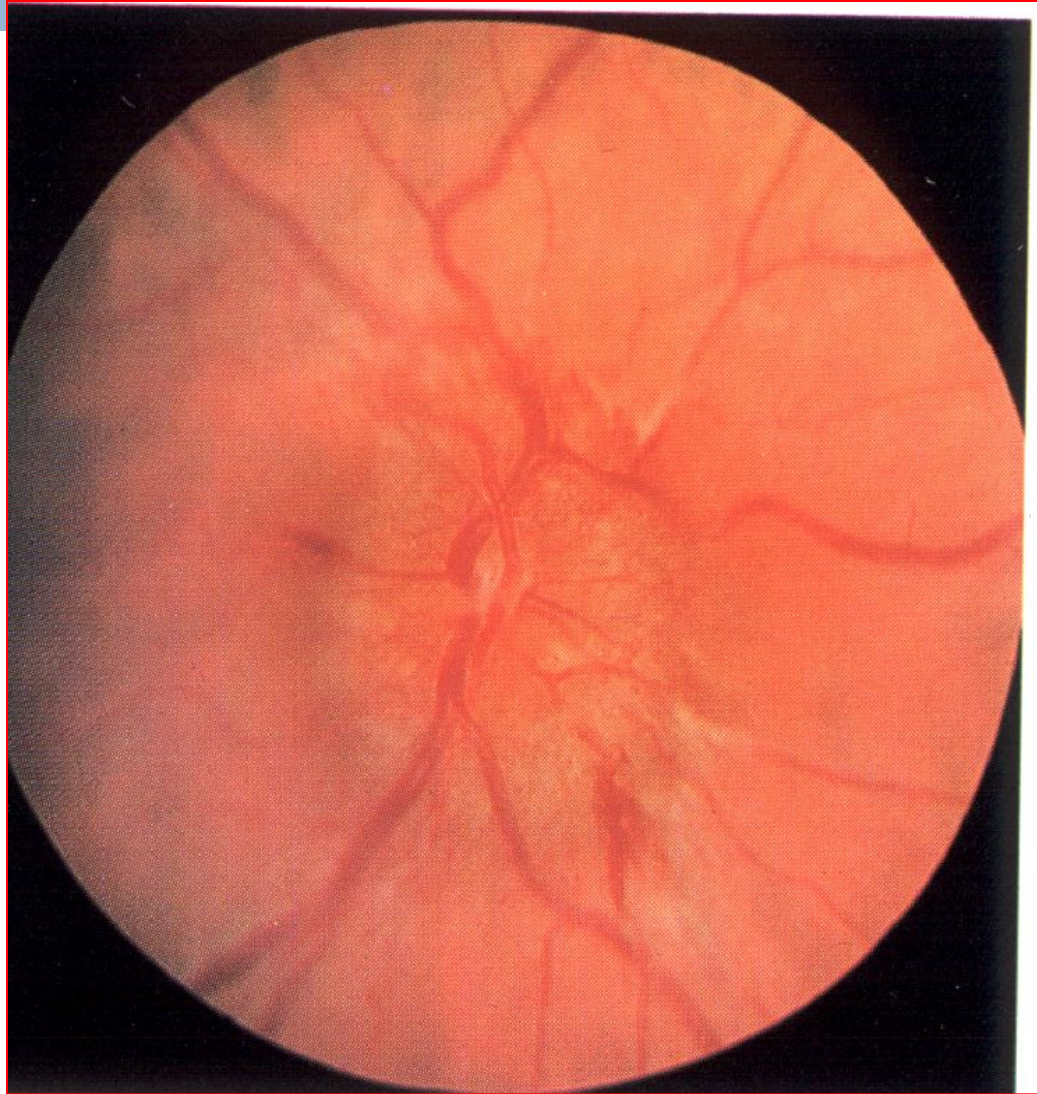
Поражение  
длинных  
трубчатых костей  
при остром  
лимфобластном  
лейкозе



# Поражения трубчатых костей при ОЛЛ



# Лейкемическая инфильтрация и изменения сосудов глазного дна при ОЛЛ



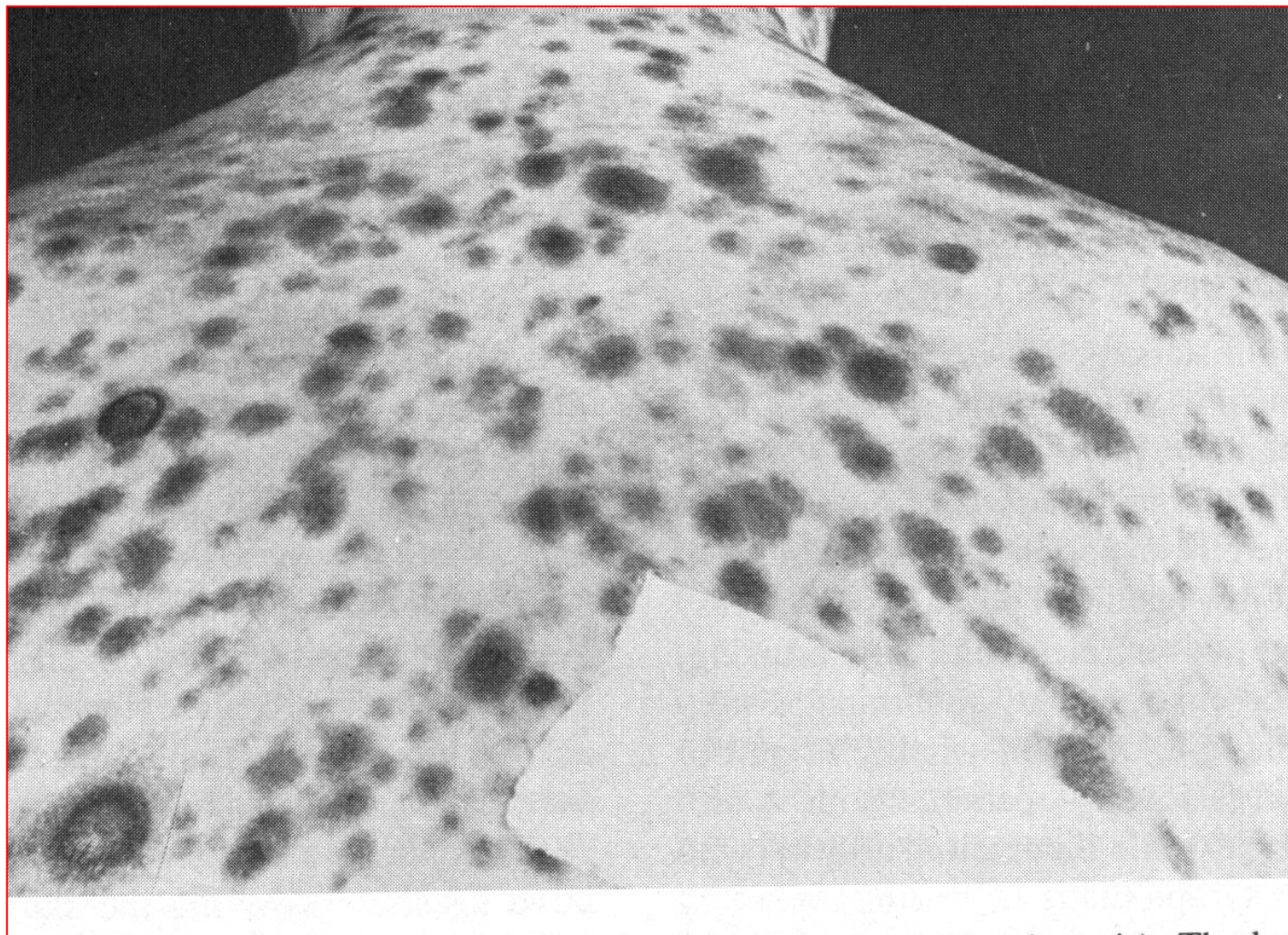


# Лейкемическая инфильтрация роговицы





# 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  $20 \times 10^9$  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 околососудистым пространствам.

# Формы нейролейкоза:

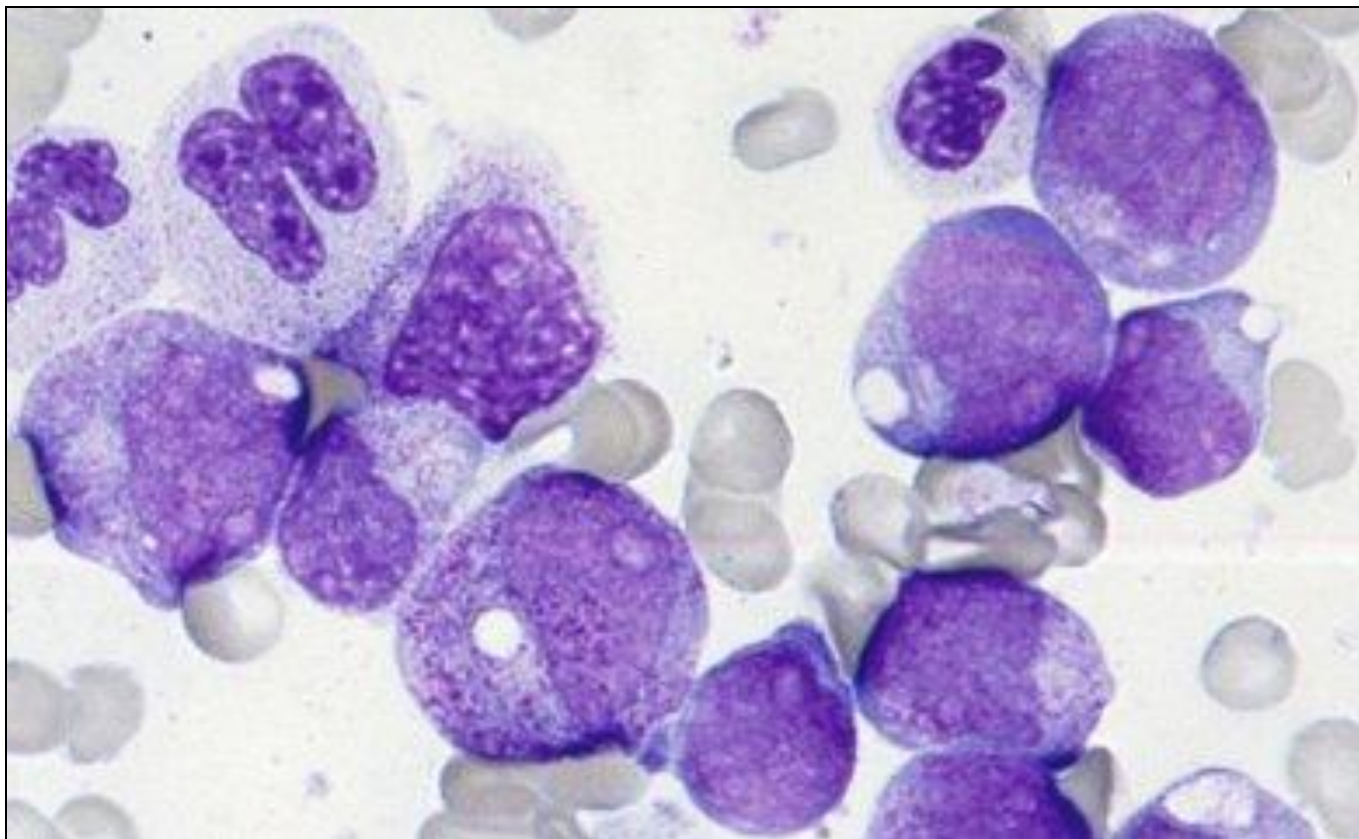
- менингиальная (мозговые оболочки)
- энцефалитическая (вещество мозга)
- менингоэнцефалическая
- поражение периферических стволов

# 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 парализов, нарушение походки и функции тазовых органов, корешковых симптомов (при менингомиелитической форме).

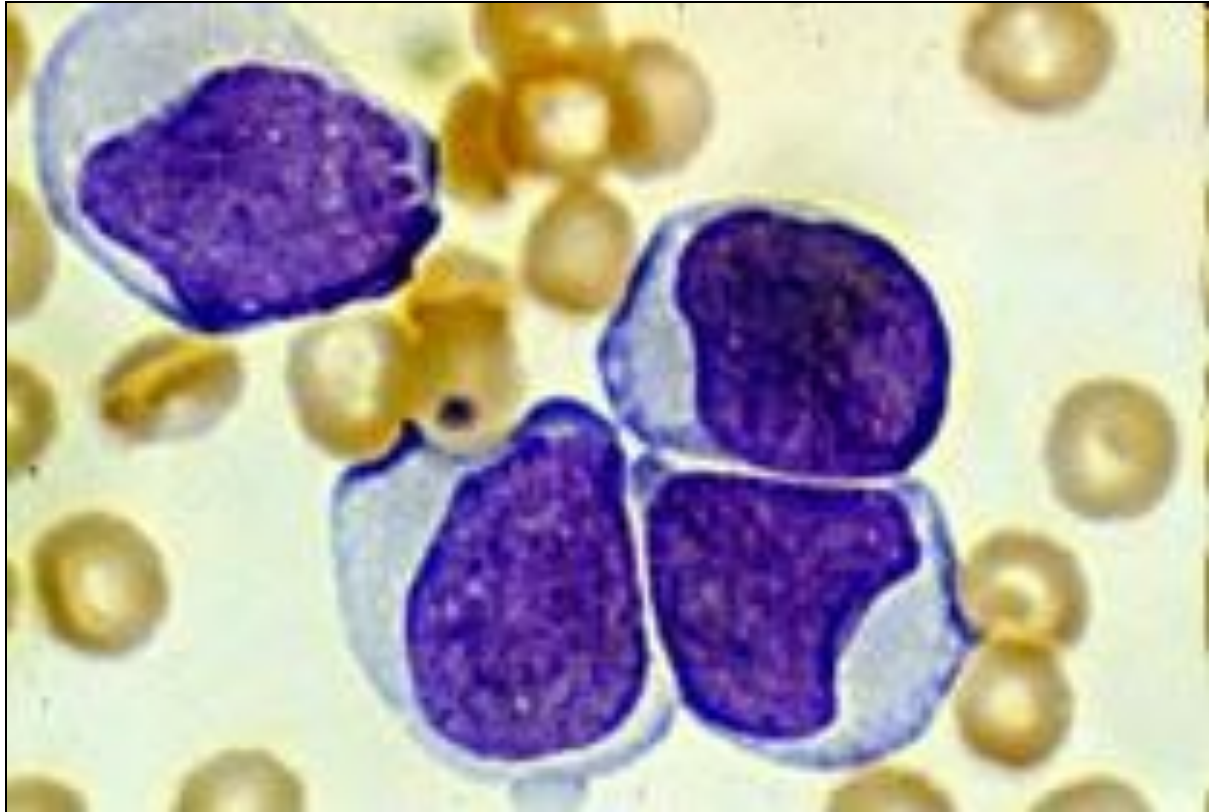


# Острый миелоидный лейкоз



**Костный мозг**

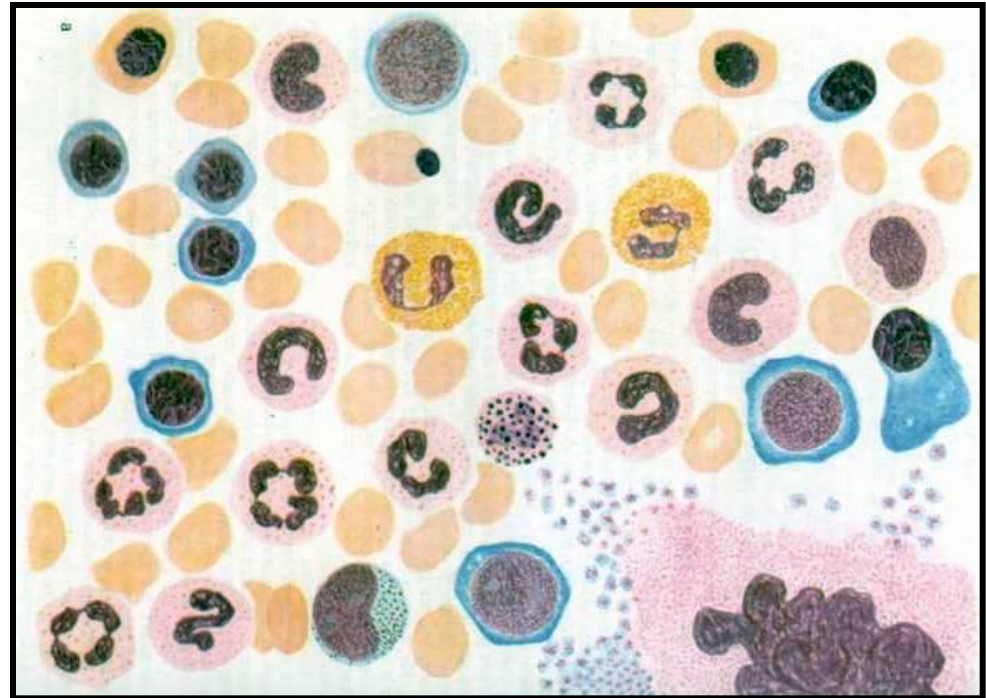
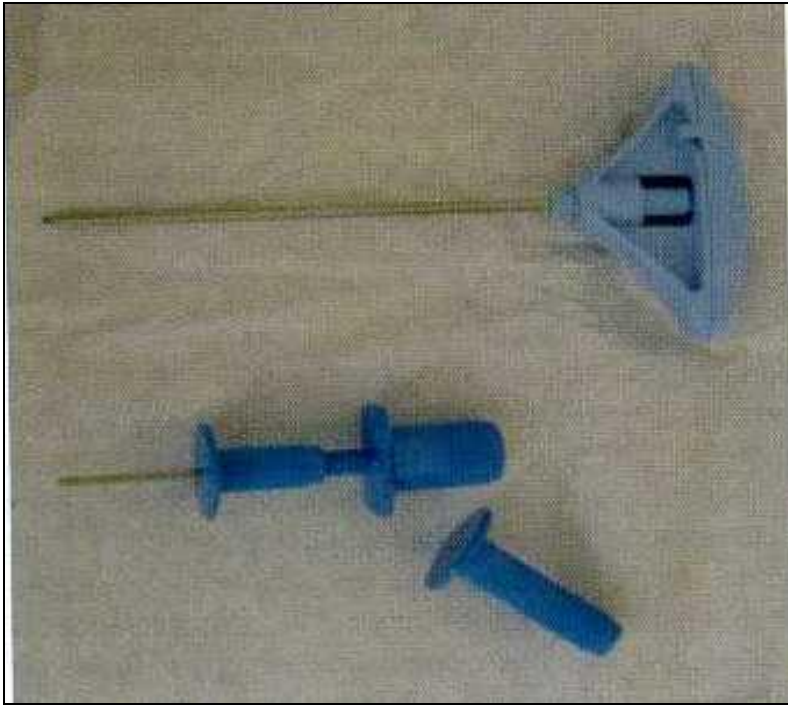
# Острый лимфобластный лейкоз



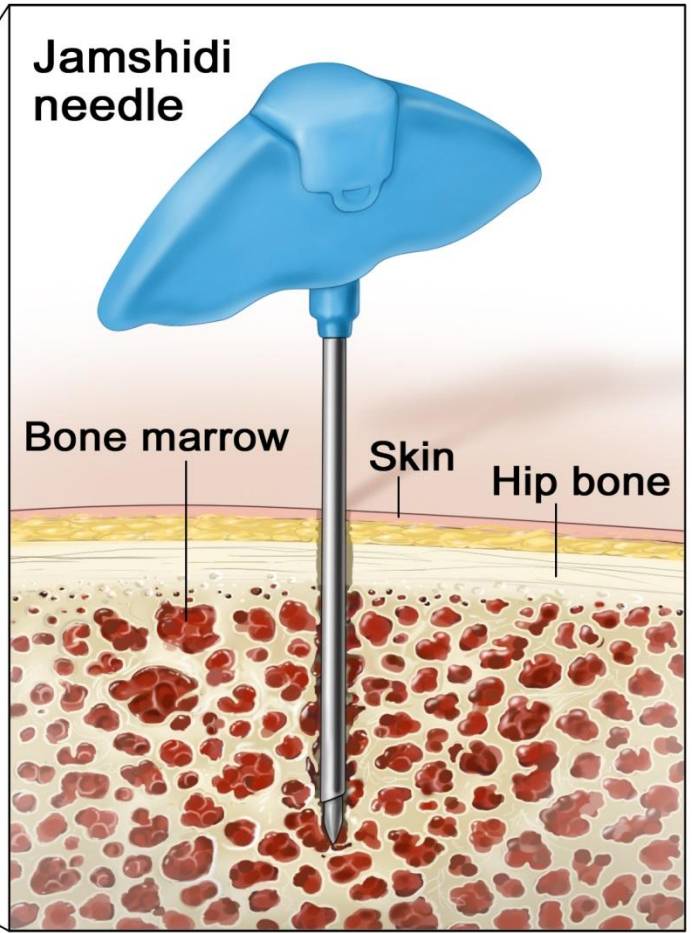
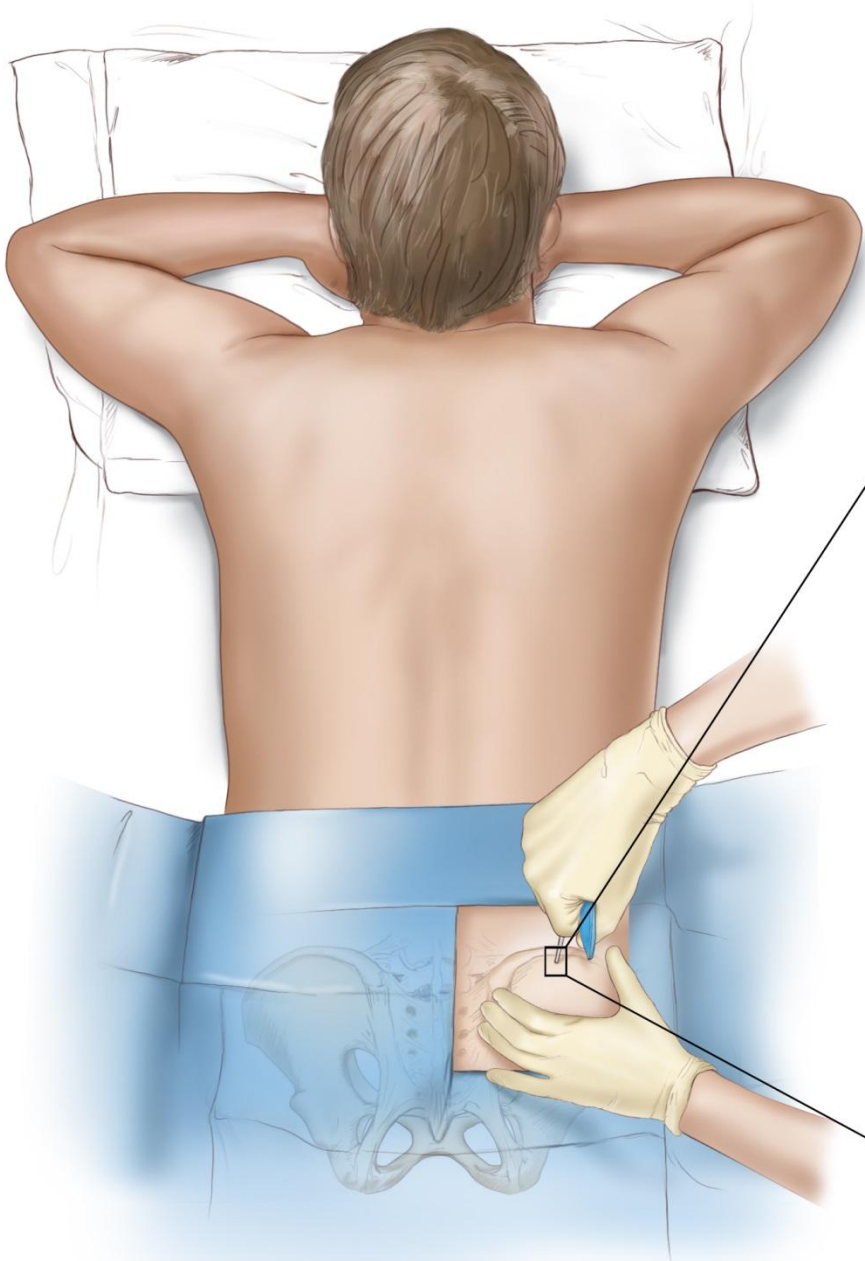
**ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ**

# РУТИННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

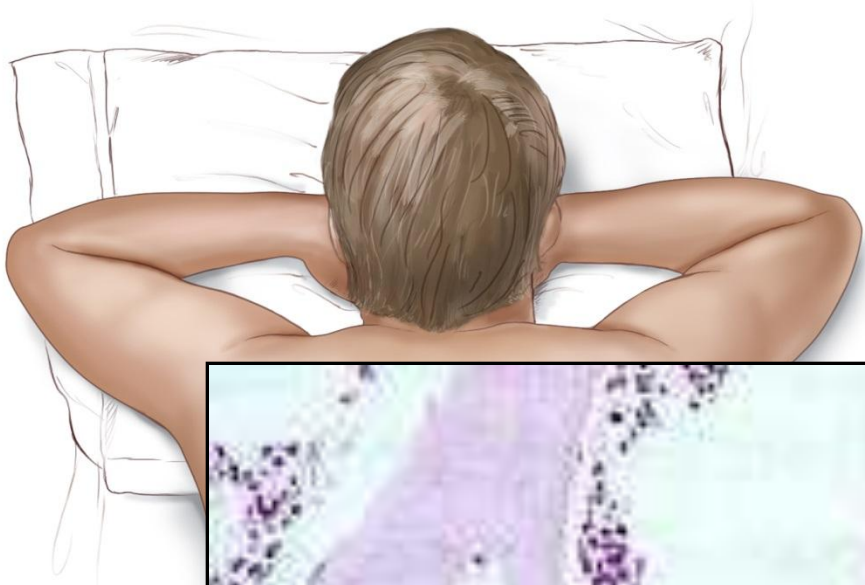
## Морфологическая оценка аспирата костного мозга (миелограмма)



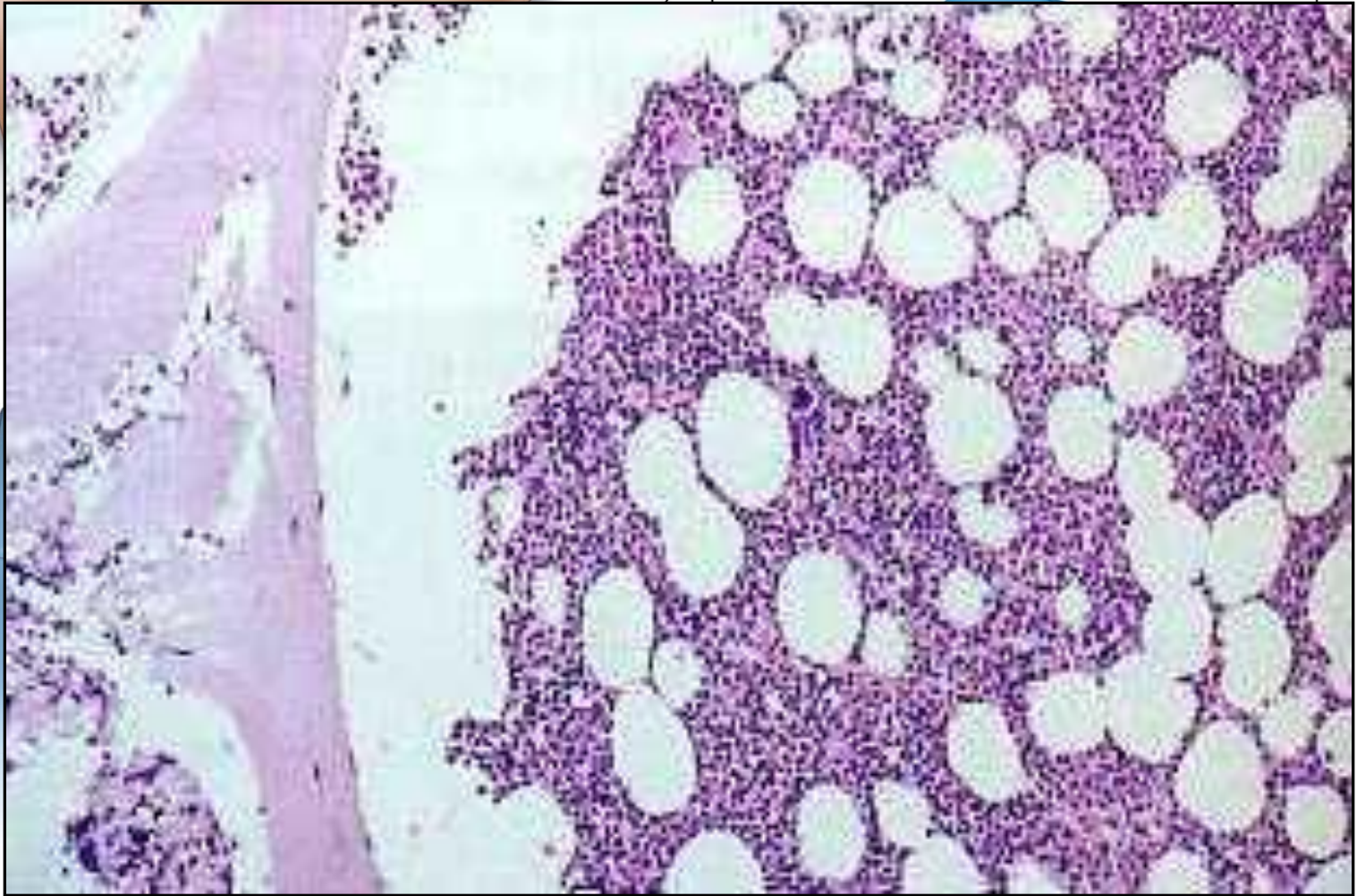




© 2007 Terese Winslow  
U.S. Govt. has certain rights



Jamshidi

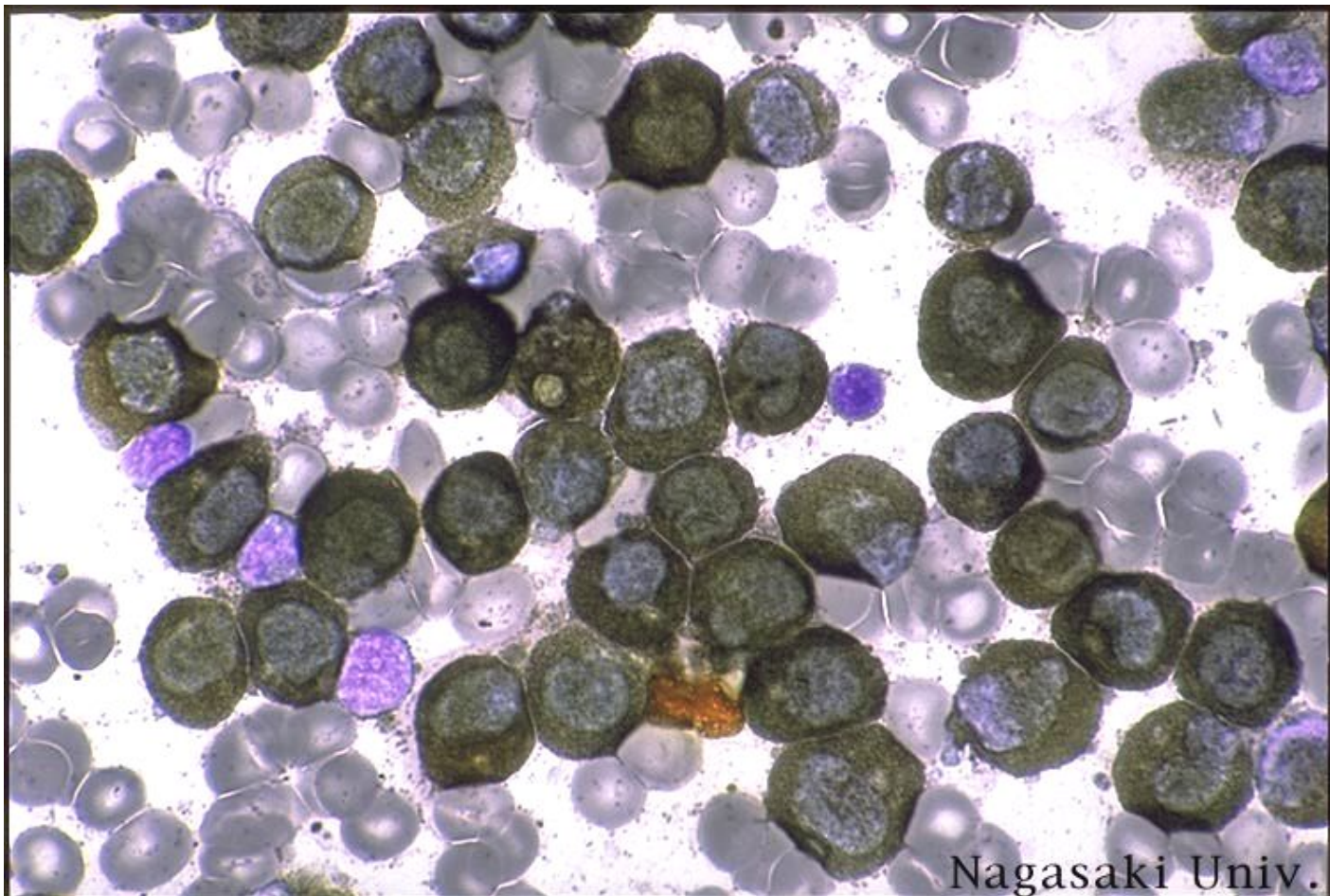


# Цитохимия острых лейкозов

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

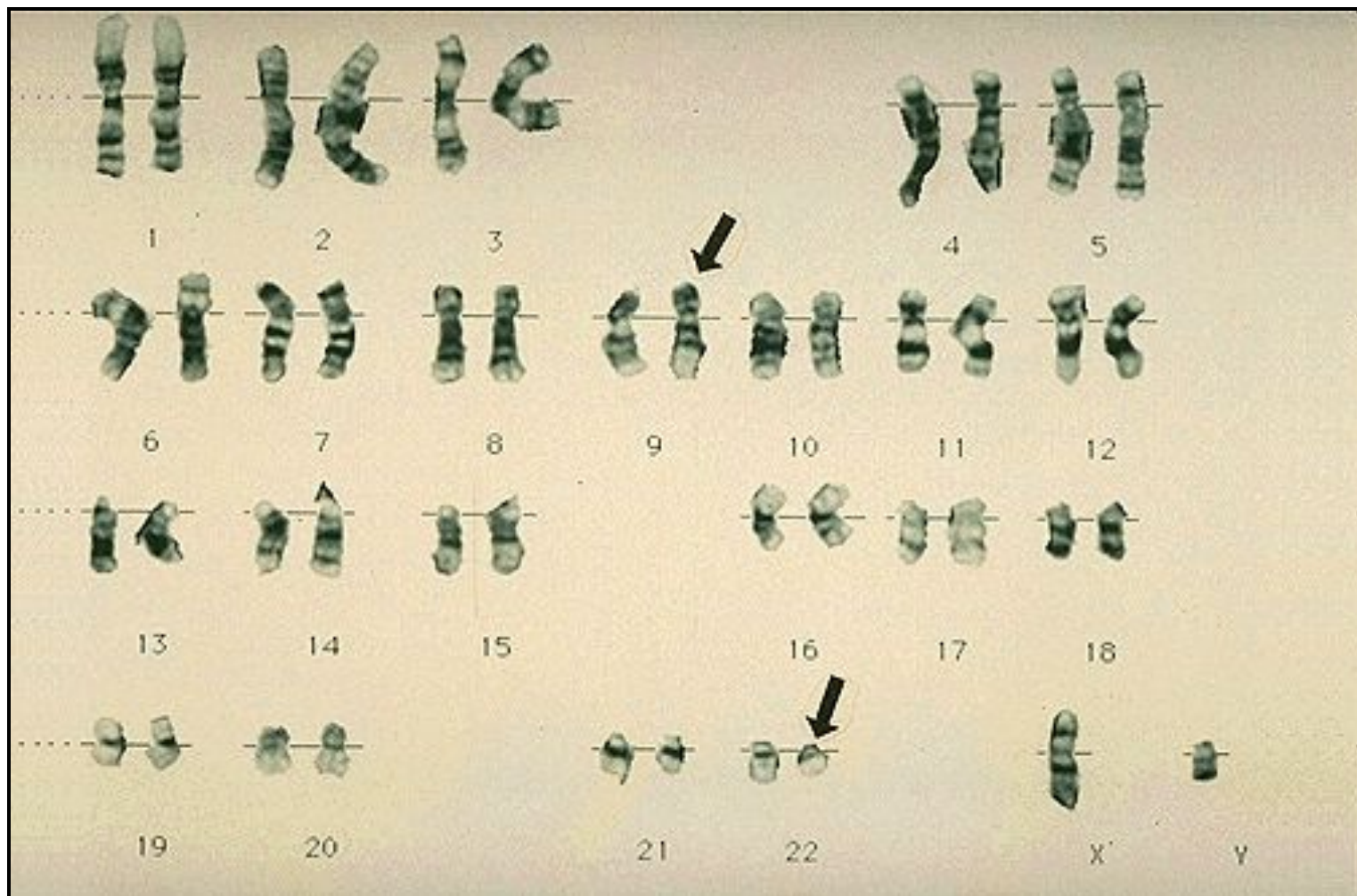
- G-бенд
- FISH – метод
- ПЦР
- Транслокации
- Делеции
- Инверсии



# Диагностические и прогностические мутации

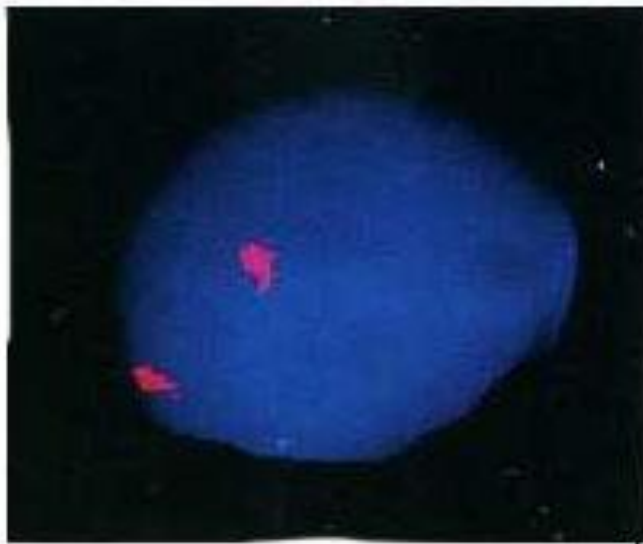
- Миелоидные лейкозы
  - t (8;21) – AML-ETO – M2
  - t (15;17) – PML-RAR $\alpha$  – M3
  - Inv (16) – M4
  - t (1;22) – M7
- Лимфобластные лейкозы
  - t (9;22) – p190
  - t (4;11)
  - t (1;19)

# 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.



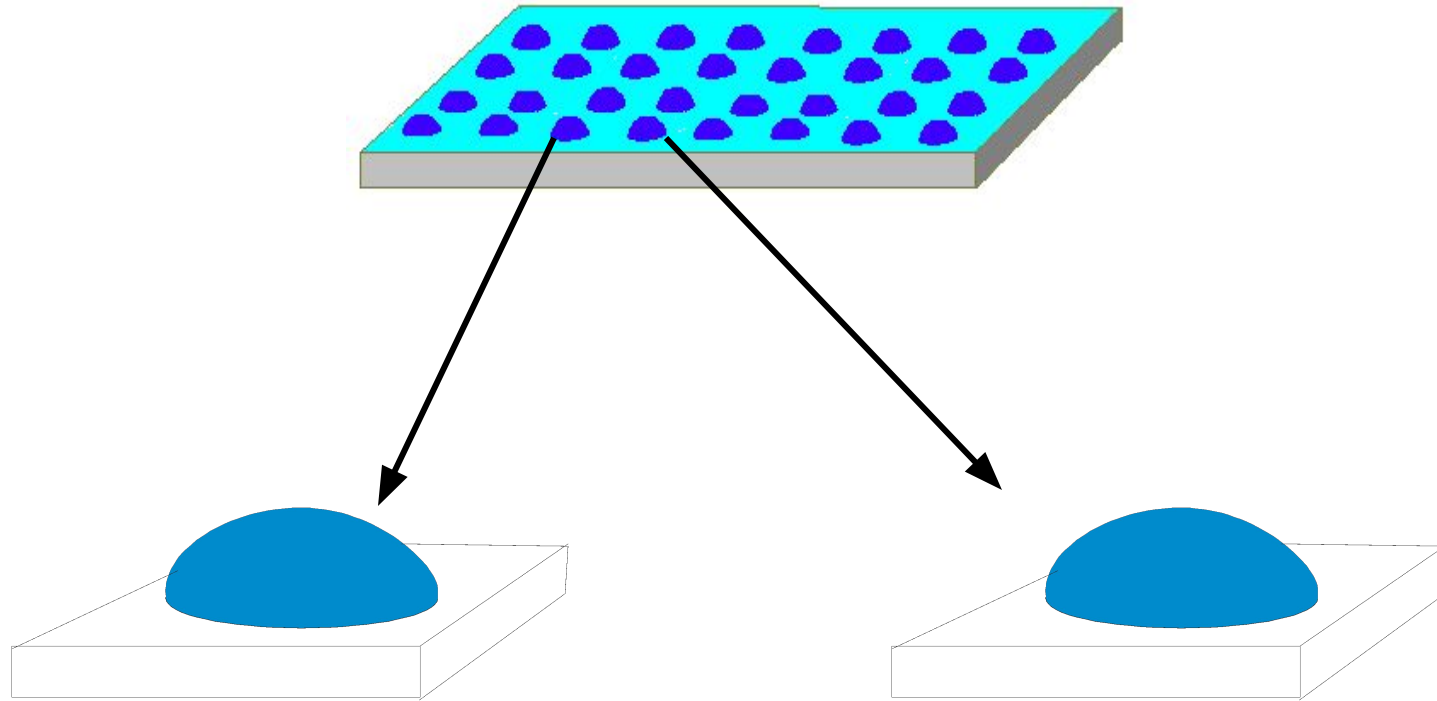
# Иммунофенотипирование

- 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

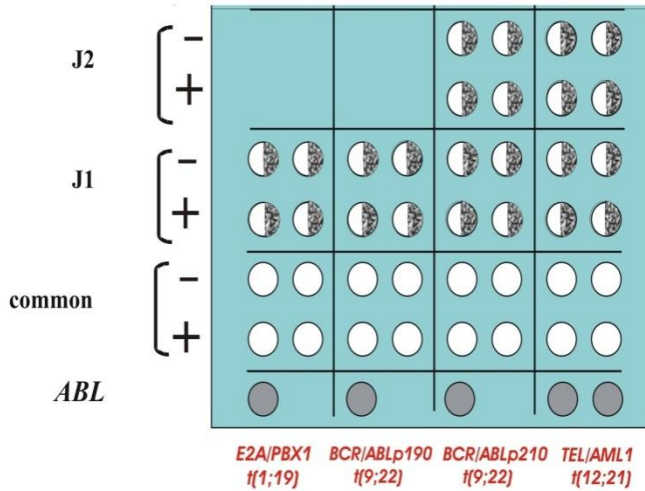
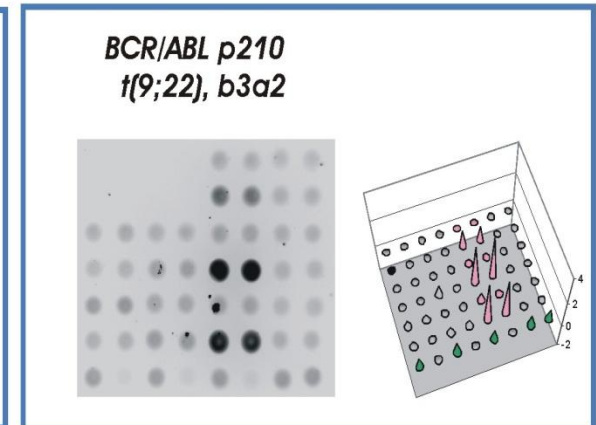
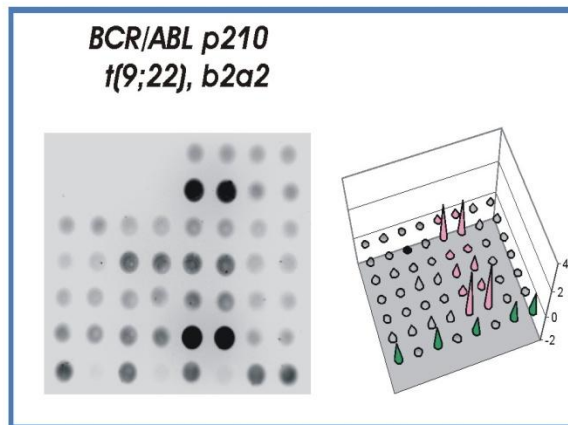
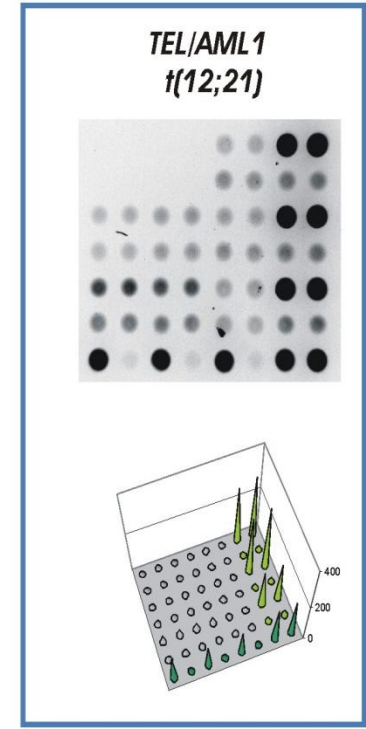
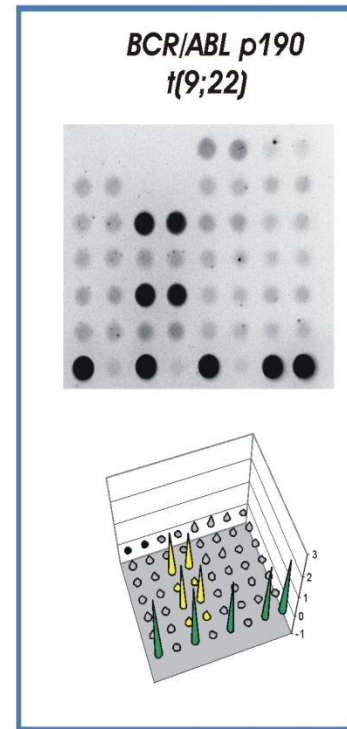
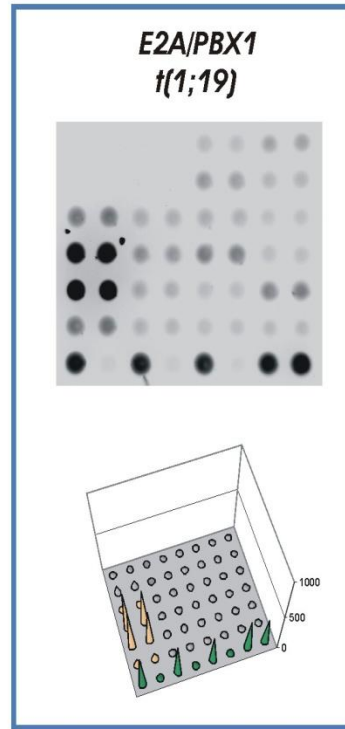
# СТРУКТУРА ТРЕХМЕРНОГО ГЕЛЕВОГО БИОЧИПА



TGCTGACCAACTCGTGTGTGAAAC

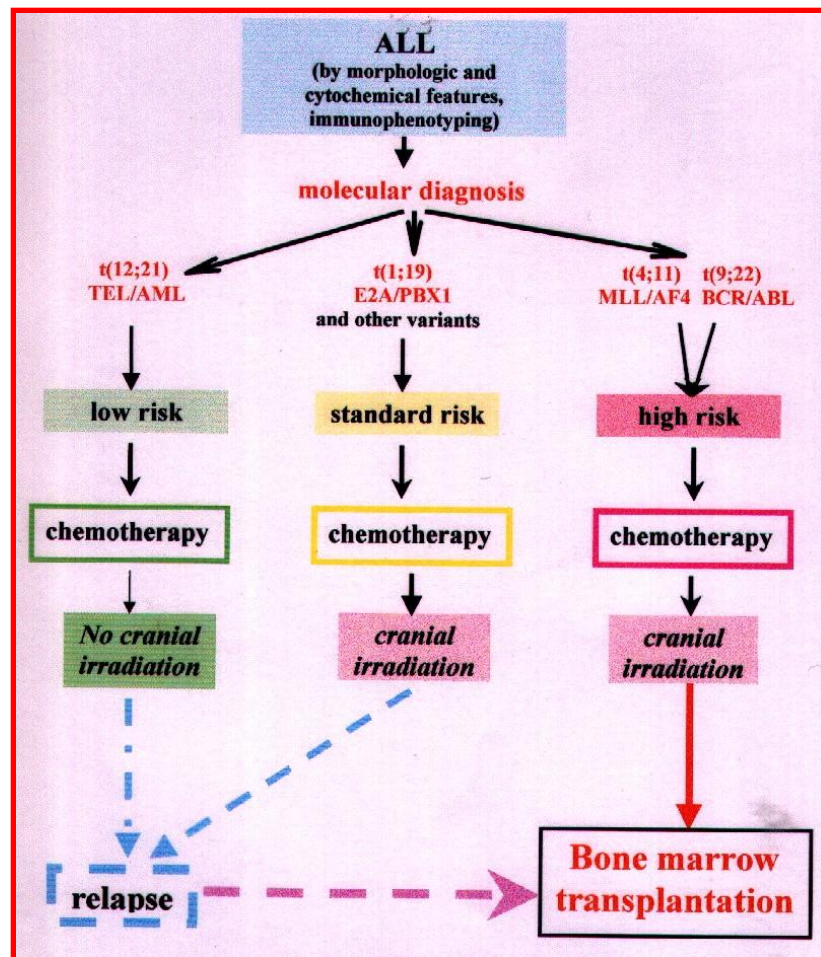
AAGCAGAGTTCAA-aagcccttcagc

# 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

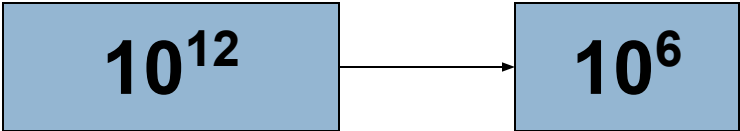
# Лечение лейкоза:

- 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

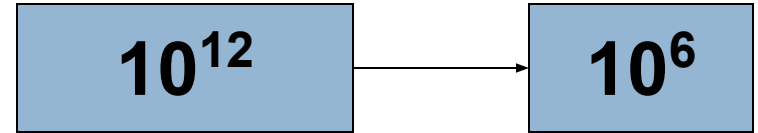
- Учет конкретной формы лейкозы
- Комбинация химиопрепаратов
- Расчет дозы химиопрепаратов на  $m^2$
- Четкое соблюдение интервалов между курсами
- Т.Е. полное и четкое выполнение протокола лечения.
- Адекватная сопроводительная терапия

# ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

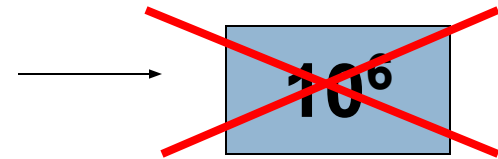
- Индукция ремиссии   $10^{12}$  →  $10^6$
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия
- Профилактика нейролейкемии

# ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

- Индукция ремиссии



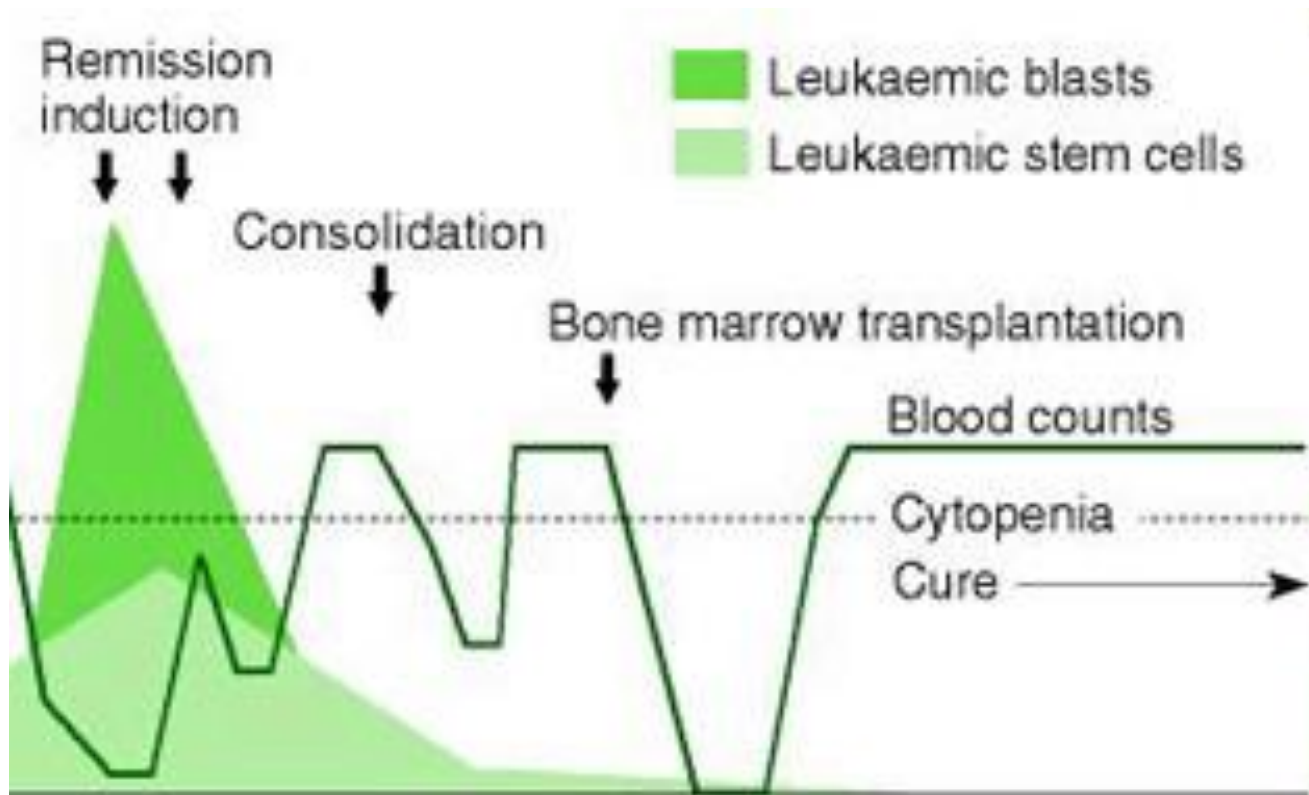
- Консолидация ремиссии



- 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  
 $\gamma$ -облучение 12-18 Гй

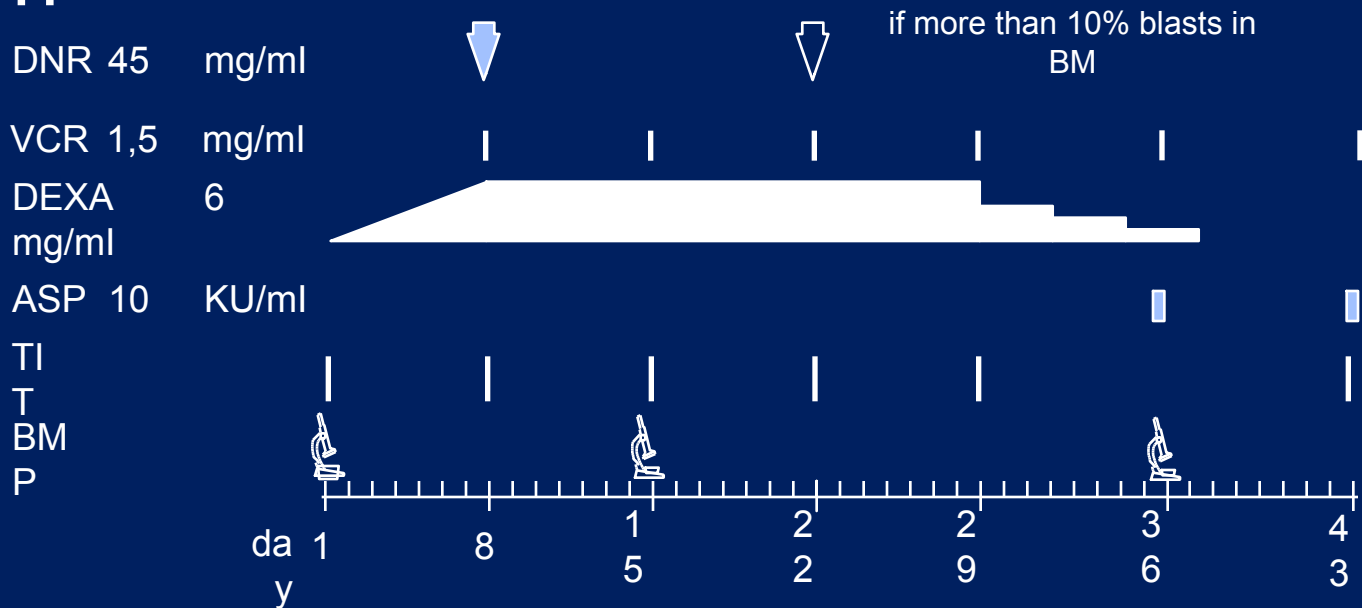


# Protocol MB 2008

## Standard Risk

### Inductio

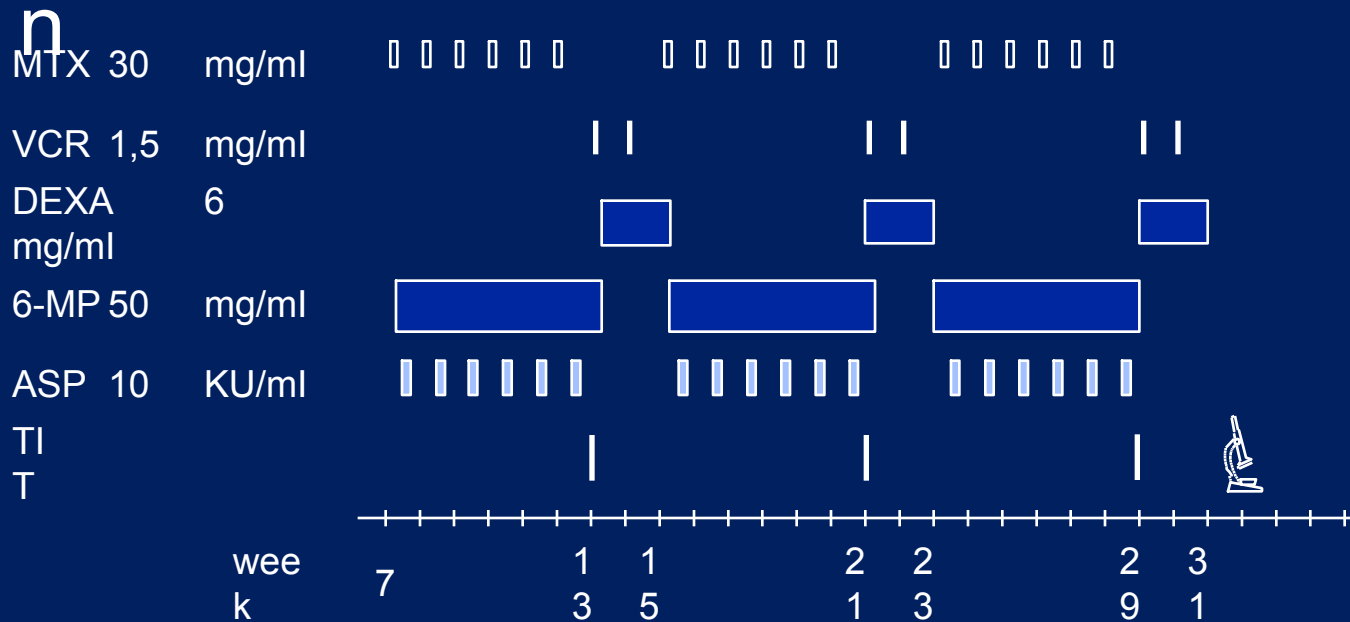
n



# Protocol MB 2008

## Standard Risk

### Consolidatio



# Protocol MB 2008

## high risk

### Consolidatio

n

DNR 30

MTX 30 mg/ml

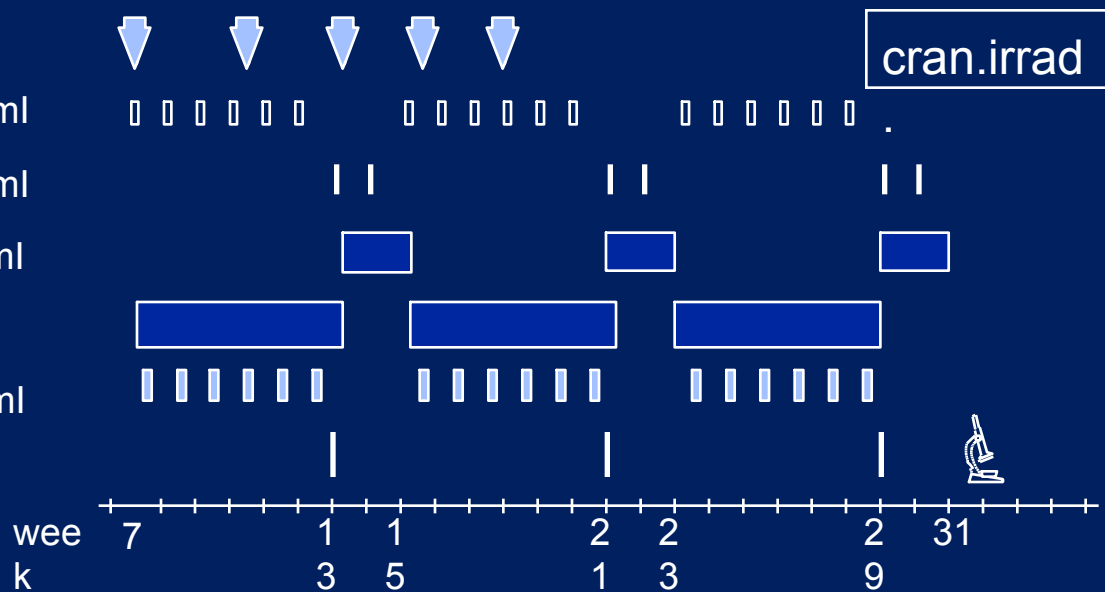
VCR 1,5 mg/ml

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 <  $4 \times 10^9$ /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

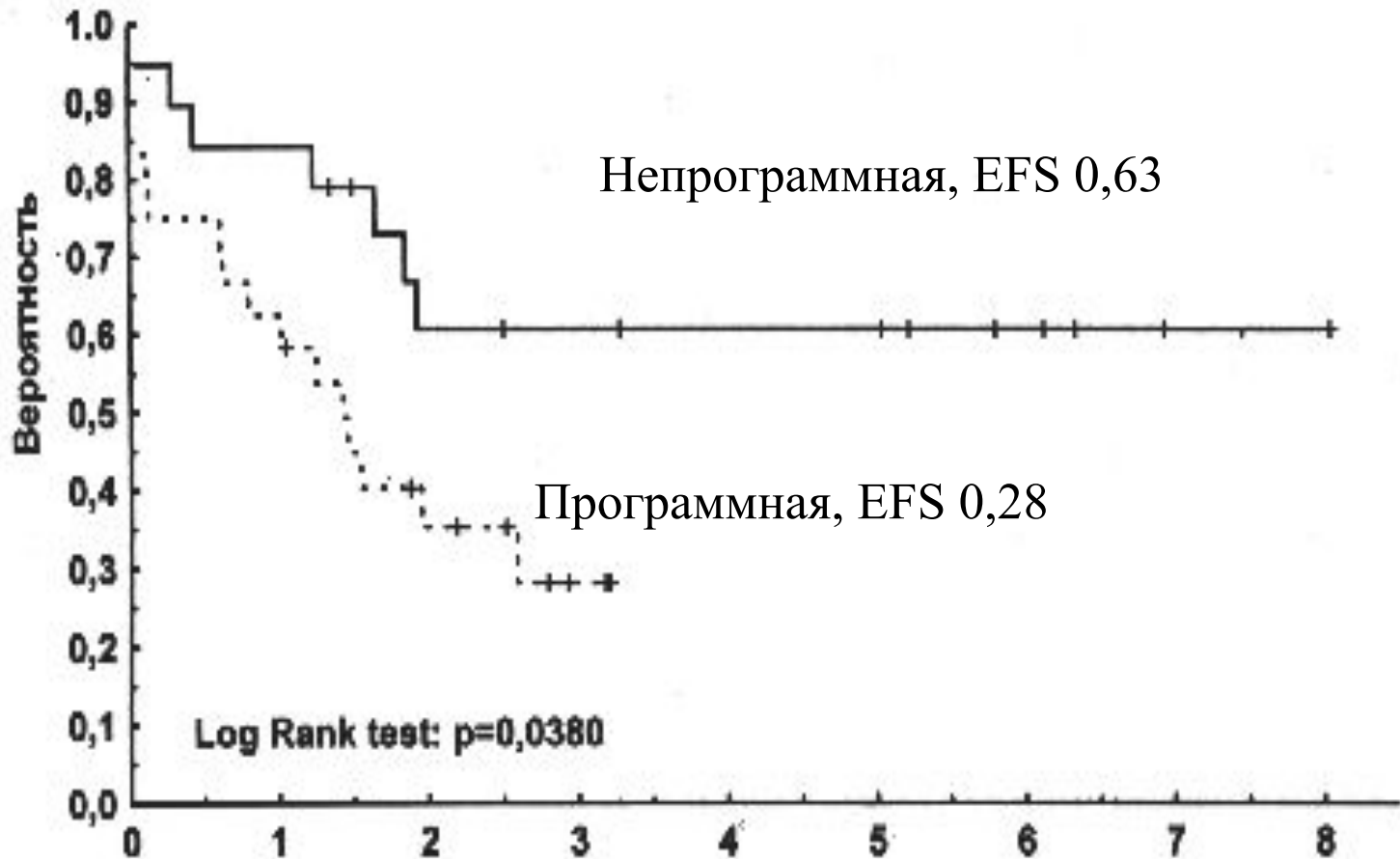
## в зависимости от локализации:

• 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

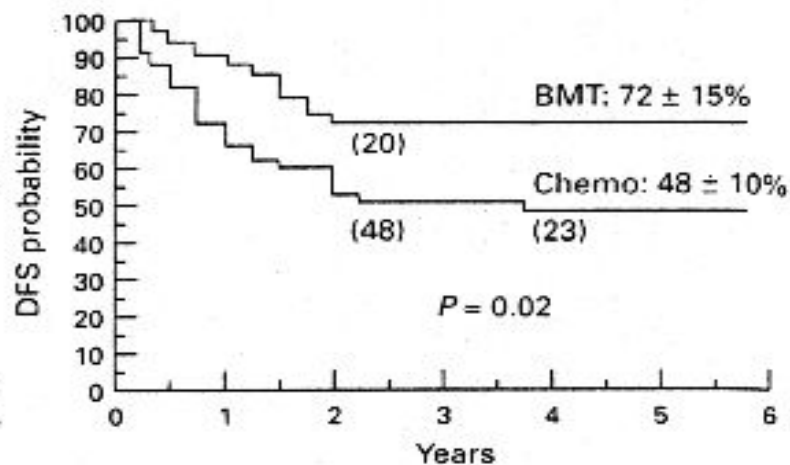
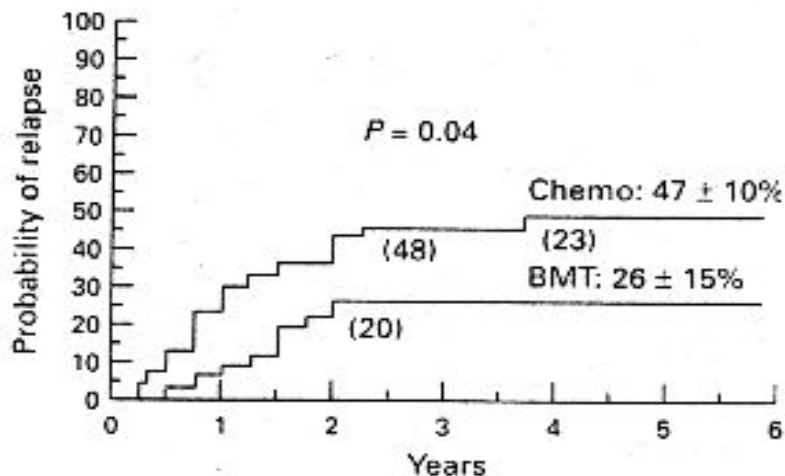
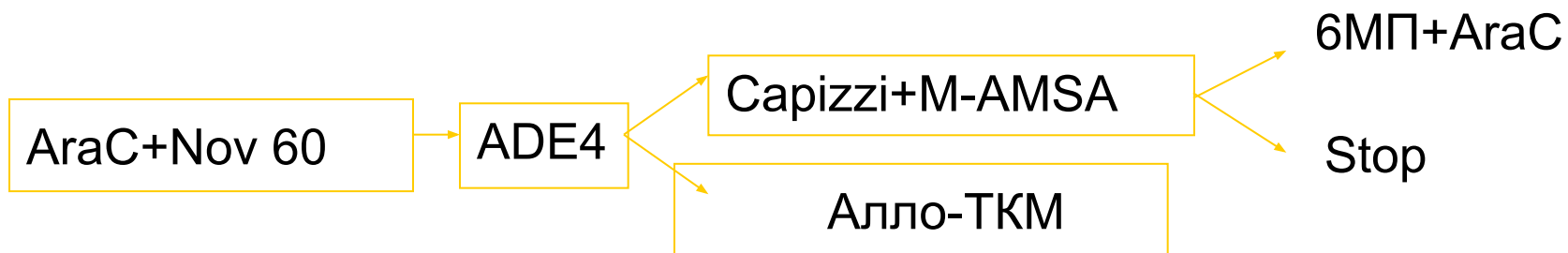
Высокий 60-90%  
t(3;3) -7,-5,del5q, вторичные ОМЛ, аномалии 11q23,

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)



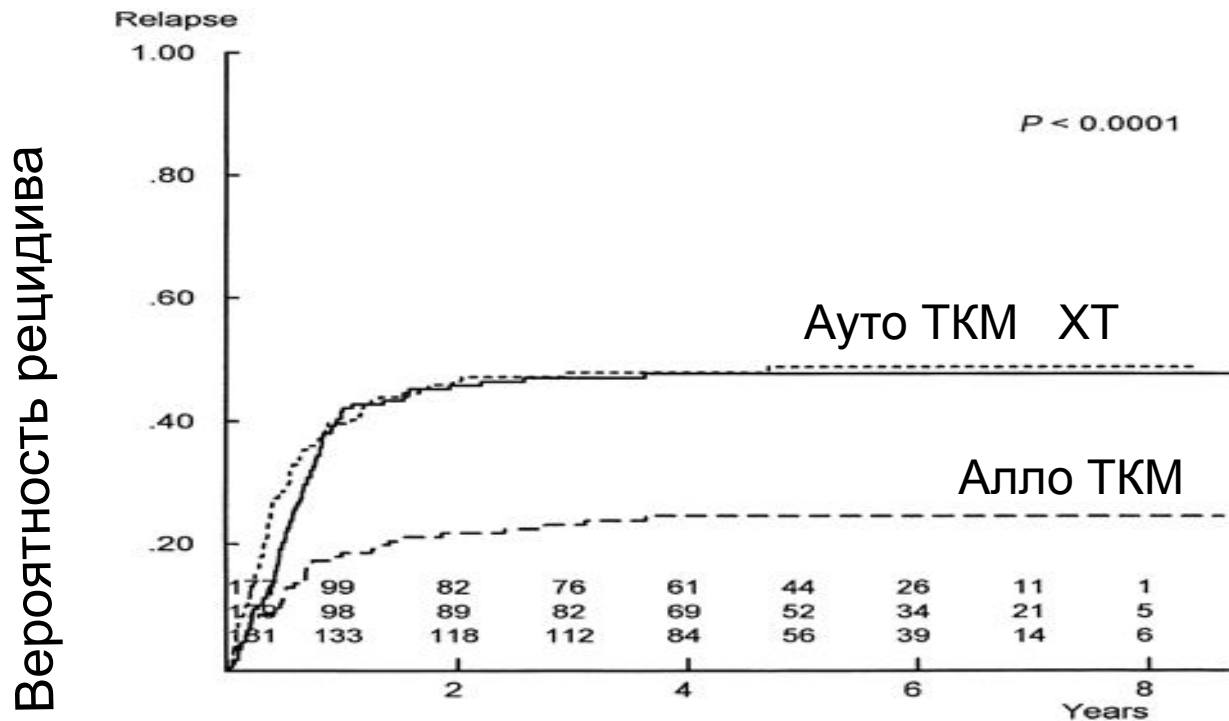
Смертность от осложнений: ТКМ -3,3%    ХТ - 7,7%

# ОМЛ у детей

## Безрецидивная выживаемость

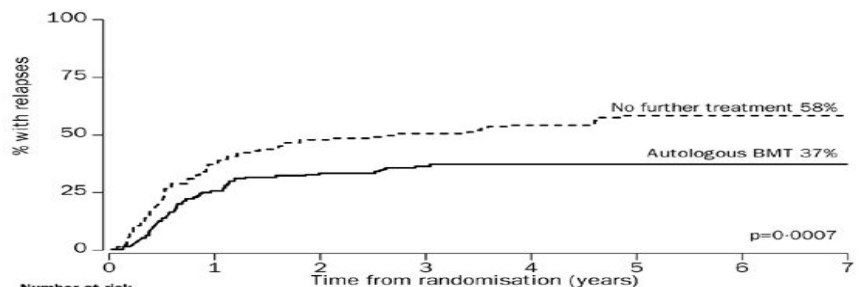
### Алло ТКМ vs интенсивная ХТ

### Протокол CCG-2891.



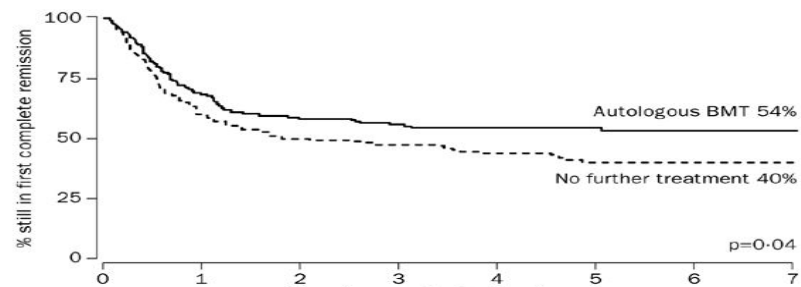
# ОМЛ у детей АутоТКМ vs интенсивная ХТ

## Протокол MRC 10



Subgroup	Relapses/patients*		Statistics		Odds ratio (95%CI)	Odds reduction (SD)
	Autologous BMT	No further treatment	O-E	Var		
<b>Risk group</b>						
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
<b>Age-group (years)</b>						
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
<b>All patients</b>	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		
<b>Risk group</b>						
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
<b>Age-group (years)</b>						
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
<b>All patients</b>	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.