

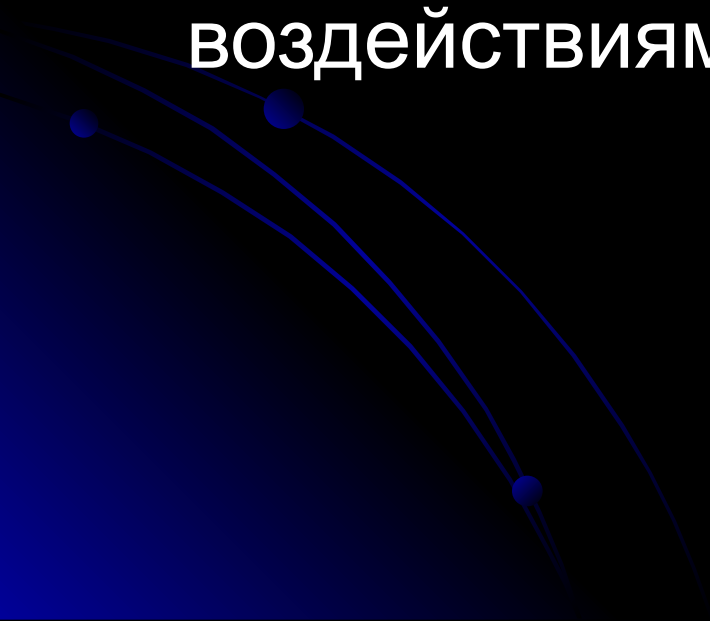


Острые лейкозы у детей

Лейкоз - системное заболевание крови, характеризующееся замещением нормального костномозгового кроветворения пролиферацией менее дифференцированных и функционально активных клеток - ранних предшественников клеток лейкоцитарного ряда.

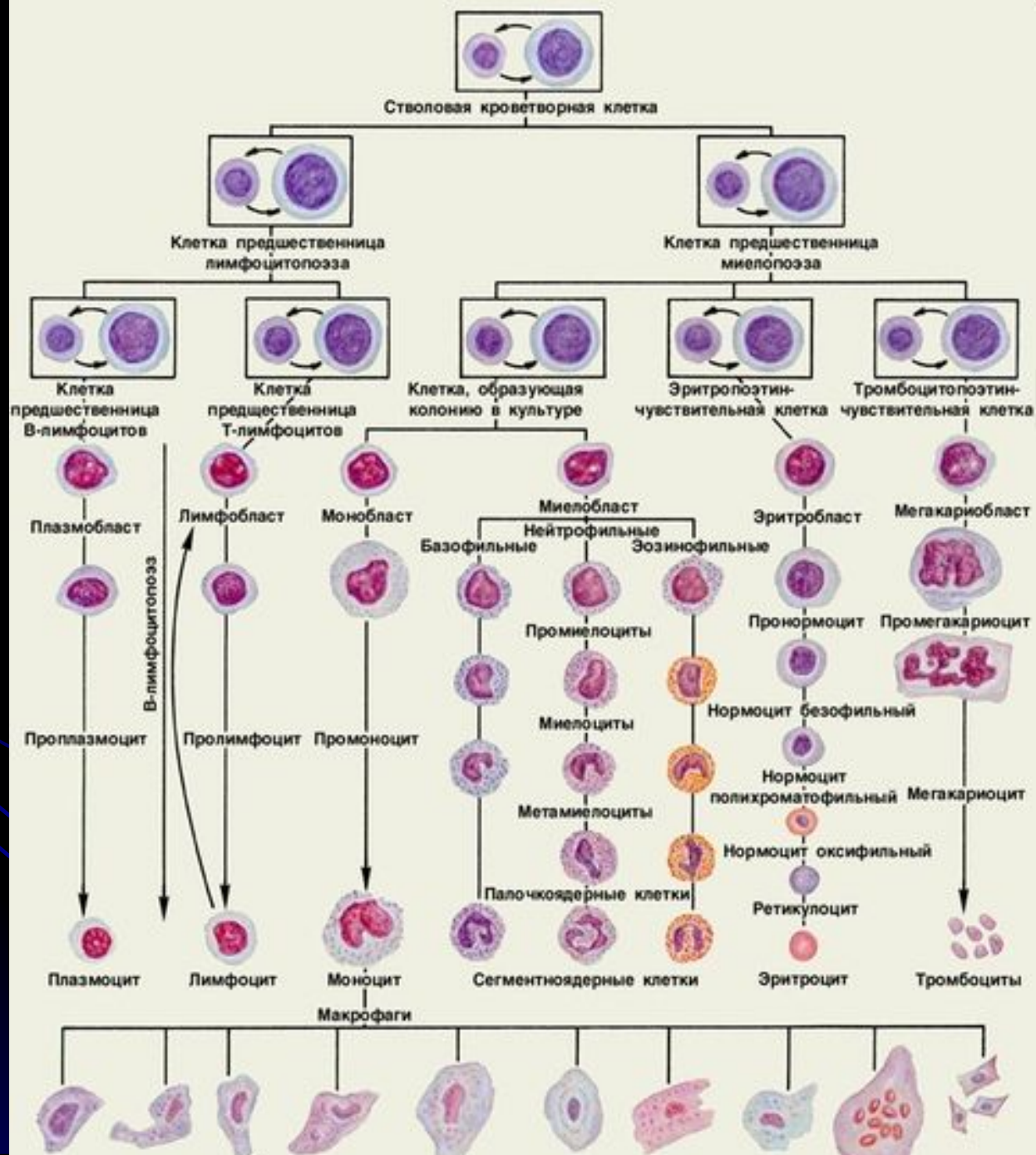
Группы повышенного риска по заболеваниям опухолевой природы

- семейный рак
- конституция (лимфатизм)
- подверженность канцерогенным
воздействиям.

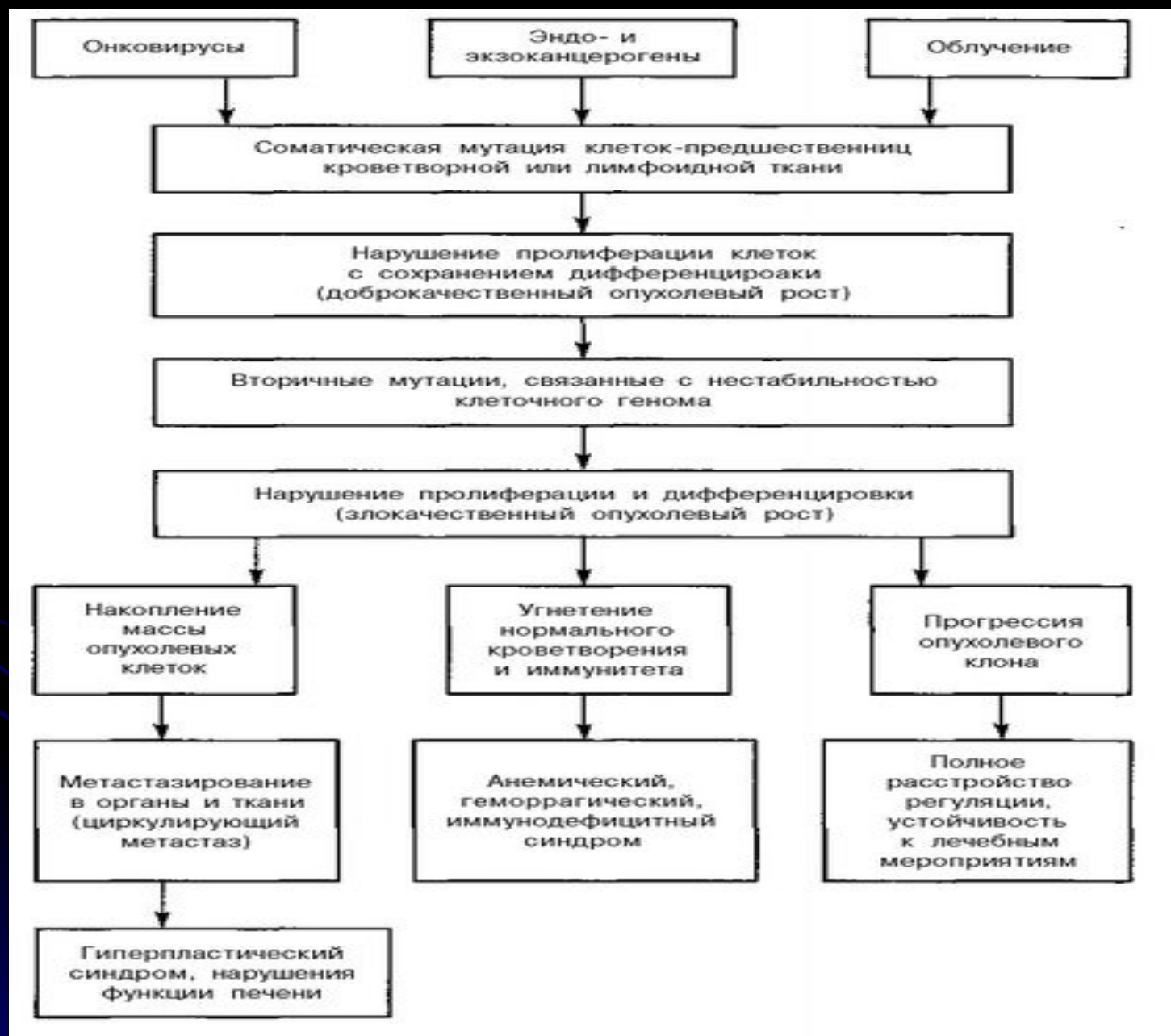


Факторы, связываемые с риском возникновения лейкозов

- Ионизирующая радиация.
- Токсические и лекарственные препараты
- Вирусные факторы
- Генные мутации
- Синдромно-генетическое предрасположение
- Иммунологические факторы
- Гормональные факторы
- Гипопластические состояния
- Акселерация
- Спленэктомия в анамнезе
- Воздействие электромагнитных полей



Патогенез ОЛ



Классификация лейкозов

(FAB-классификация 1976)

Лимфобластные лейкозы	Нелимфобластные лейкозы
L1 L2 L3	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 M8 – острый эозинофильный лейкоз

Клиника

1. **Интоксикационный синдром** - слабость, лихорадка, недомогание, потеря массы тела.
2. **Гиперпластический синдром** - увеличение всех групп периферических лимфоузлов, гепатоспленомегалия, симптомокомплекс Микулича (симметричное увеличение слезных и слюнных желез)
3. **Анемический синдром** - бледность, слабость, тахикардия,
4. **Геморрагический синдром** связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом - петехии, экхимозы на коже и слизистых, кровоизлияния, мелена, рвота с кровью.
5. **Оссалгии, артриты**
6. **Синдром лейкостаза** – результат агрегации бластов в капиллярах. Характеризуется кардиореспираторными расстройствами, отеком легких, нарушениями кровообращения в ЦНС (инсультоподобными состояниями).
7. **Увеличение яичек** у мальчиков отмечается в 5-30% случаев первичного ОЛЛ
8. **Дыхательная недостаточность.**

- **I стадия - дебют заболевания**, период от начала клинических проявлений до получения эффекта от проводимой терапии.

- **II стадия - ремиссия.**

Неполная клинико-гематологическая ремиссия сопровождается нормализацией клинических показателей и гемограммы, а в пунктате красного костного мозга сохраняется не более 20% бластных клеток.

Полная клинико-гематологическая ремиссия (длительность не менее 1 мес) клинических проявлений нет, а в миелограмме определяют не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов.

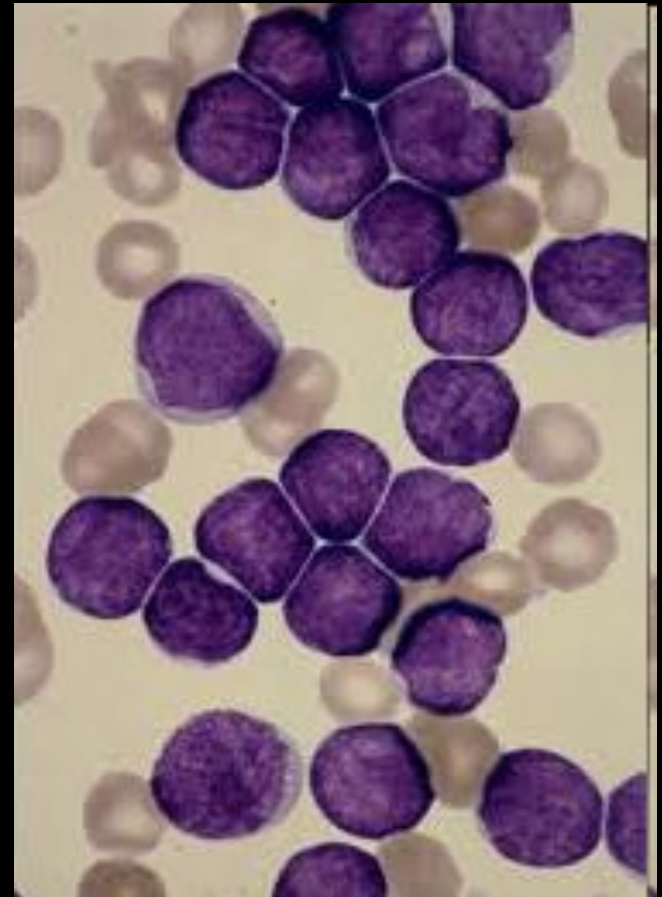
- **III стадия - рецидив заболевания.**

- Костномозговой
- Экстрамедуллярный
- Смешанный

Лабораторные исследования

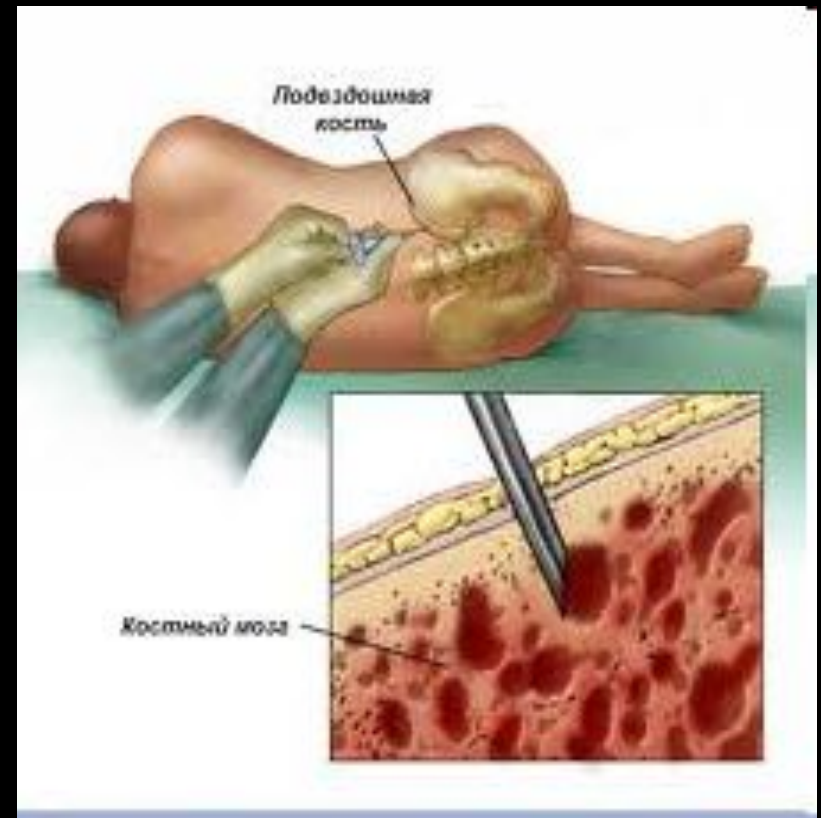
Общий анализ крови.

- Анемия нормохромная, гипорегенераторная
- Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным, часто бластемия, наличие "лейкемического провала":
- Как правило, отмечается тромбоцитопения.

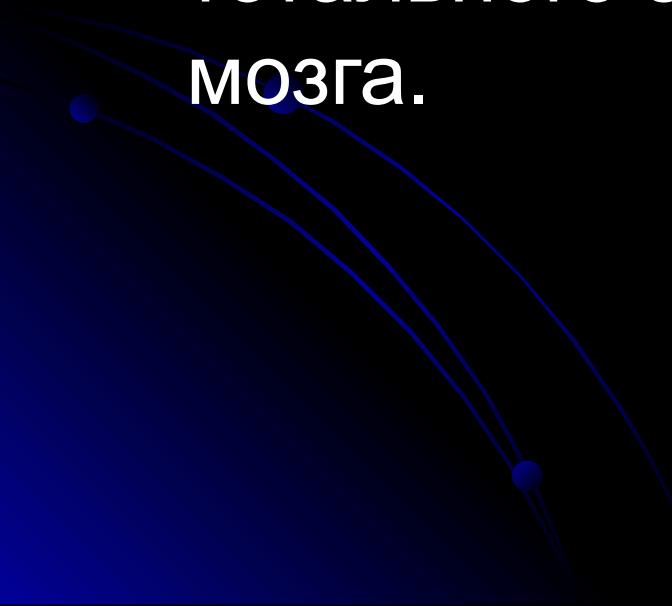


Миелограмма

- Костномозговая пункция должна проводиться из 3-4 точек (как правило, у детей это задние и передние гребни подвздошных костей, у детей до 2 лет -пяточные кости или бугристости больше-берцовых костей). Изготавливается по 7-10 мазков из каждой точки (3 неокрашенных мазка – в архив)



Миелограмма

- гиперклеточный костный мозг с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками: от 30% до тотального замещения ими костного мозга.
- 

Цитохимическое исследование

- окрашивание на **миелопероксидазу (МРО)**
- **САЕ** - хлорацетат эстераза
- окраска на **черный судан (SBV)**
- **ANB** - альфа нафтил бутиратэстераза
- **PAS (ШИК)** - окрашивание гликогена в бластных клетках.
- **кислая фосфатаза (AP)** может выявляться при Т-клеточной лейкемии.

Цитохимические реакции, характерные для острых лейкозов.

AB	MP0	SBB	CAE	ANB	PAS	AP
L1	-	-	-	-/+	+B	-/+
L2	-	-	-	-/+	+A	-/+
L3	-	-	-	-/+	-	+
M1	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
M2	+	+	+/-	-/+	+	+/-
M3	+	+	+	-/+	+	+/-
M4	+	+	+/-	+	+	+
M5	-/+	-/+	-/+	+	+	+

Мультипараметрическая проточная цитометрия (иммунофенотипирование)

позволяет определить:

- к какой линии (Т или В) относится лейкоэмический клон у данного больного (определение группы риска)
- минимальную резидуальную болезнь

*Иммунофенотипическая классификация острой
лимфобластной лейкемии по
EGIL (Европейская группа иммунодиагностики
лейкозов) 1995*

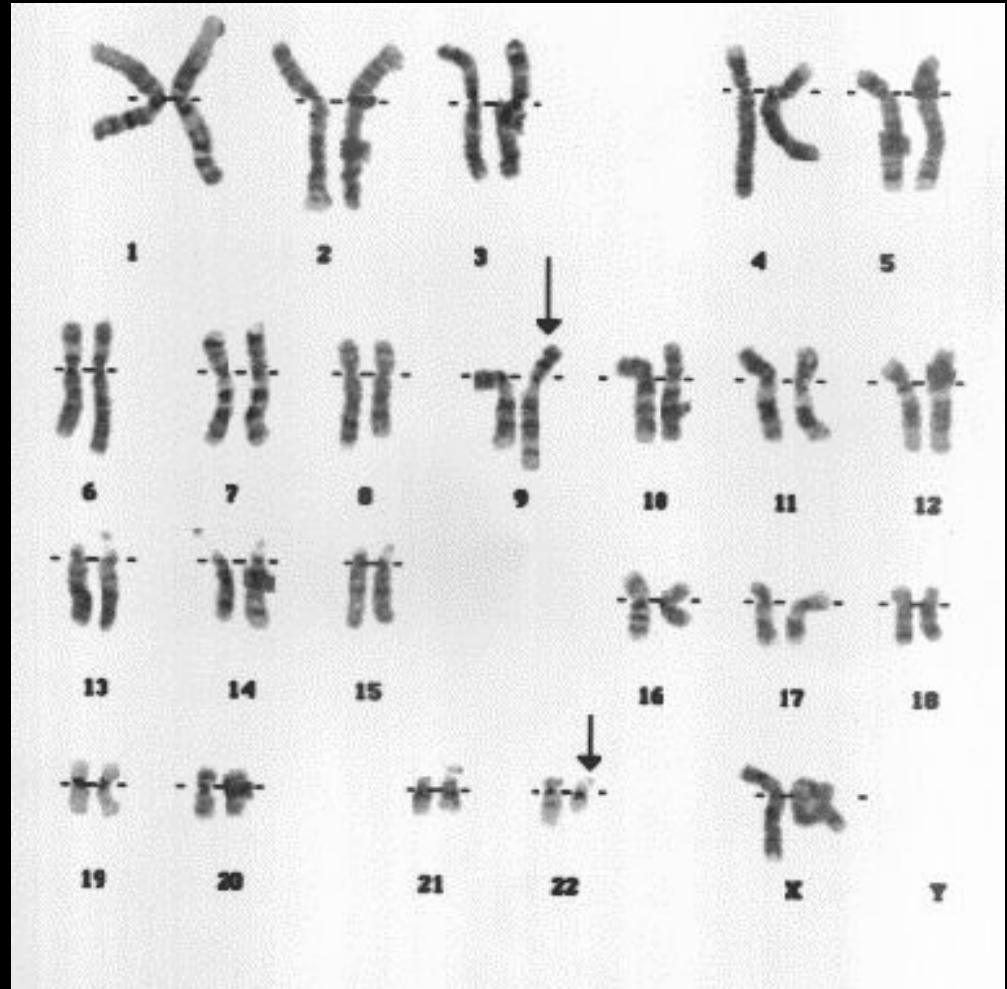
В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ:
• Про-В-ОЛЛ (BI) • «Common»-ОЛЛ (BII) • Пре-В-ОЛЛ (BIII) • Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	• Про-Т-ОЛЛ (TI) • Пре-Т-ОЛЛ (TII) • Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII)

- Определения количества хромосом и их структурных изменений (анэуплоидия, транслокация, инверсия, делеция).

Укороченная **22** хромосома в результате сбалансированной транслокации между 22 и 9 хромосомами получила название **филадельфийской (Ph')**

- Определение ДНК-индекса (соотношение количества ДНК в лейкемических клетках и в клетках с нормальным диплоидным кариотипом). **Гиперплоидия** (более 50 хромосом) – хороший прогностический признак.

Цитогенетические и молекулярно-генетические методы



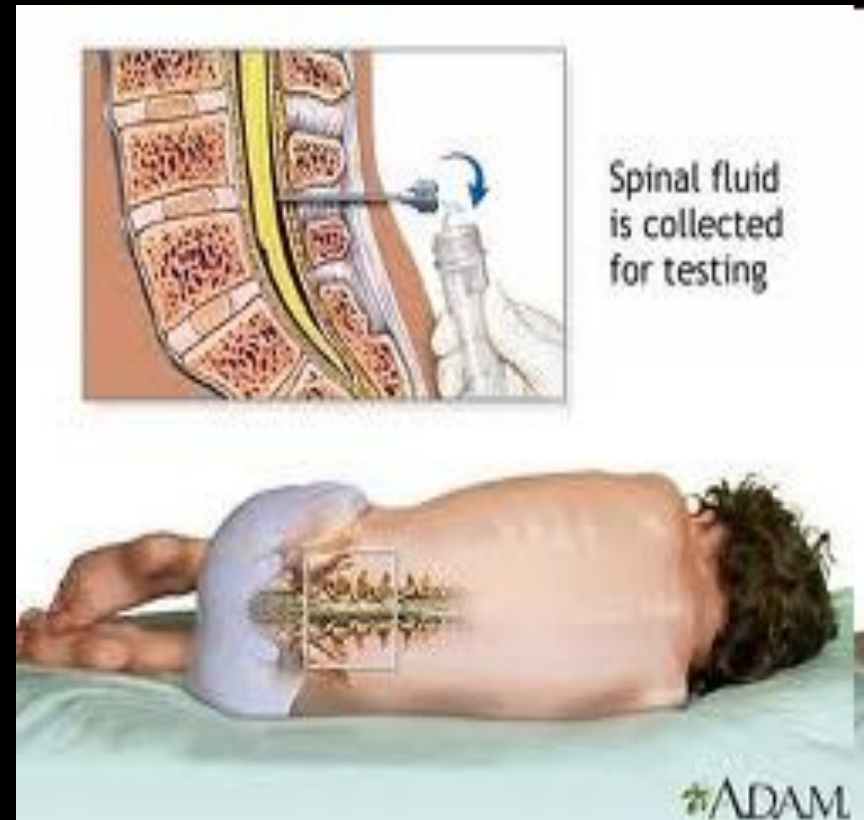
две транслокации однозначно имеют клиническое значение:

- **t(9;22)(q34;q11)** при В-линейном ОЛЛ (происходит объединение гена тирозинкиназы ABL1 9-й хромосомы с геном BCR 22-й с образованием химерного белка Bcr-Abl)
- **t(4;11)** у детей младше года (происходит слияние фрагментов двух генов — MLL (11q23) и AF4 (4q21), в результате чего образуются химерные гены **MLL-AF4** и **AF4-MLL**. Химерный ген MLL-AF4, сформировавшийся на хромосоме 11 играет решающую роль в развитии лейкоза.



Спинномозговая пункция

- Обязательное условие: количество тромбоцитов крови не менее 30 тыс. в 1 мкл
- При цитозе более 5 клеток в мкл и наличии бластных клеток в цитопрепарате и/или симптомах поражения черепно-мозговых нервов пациенту ставят диагноз нейролейкоз.



Группы риска

1. Группа стандартного риска

- возраст -1 - 6 лет.
- инициальные лейкоцитоз <20 000
- отсутствует пре-Т иммунофенотип лейкоза и/или отсутствие поражения средостения;
- нет первичного поражения ЦНС;
- установлена полная ремиссия на 33 -й день лечения;

2. Группа среднего риска (достаточно 1 признака)

- Возраст - до 1 года и старше 6 лет,
- инициальные лейкоцитоз >20 000
- Пре-Т/Т иммунология и/или поражение средостения

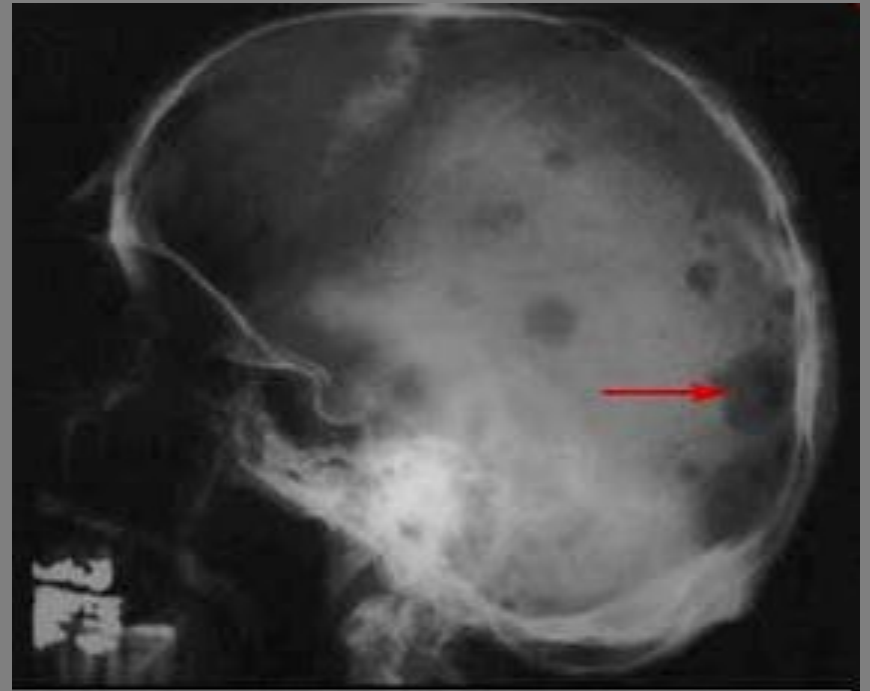
3. Группа высокого риска (достаточно 1 признака)

- Количество бластных клеток в крови >1000/мкл на 8-ой день после 7-дневной предварительной терапии преднизолоном.
- Отсутствие ремиссии на 33 сутки терапии.
- Транслокация (9;22)
- Транслокация (4;11)

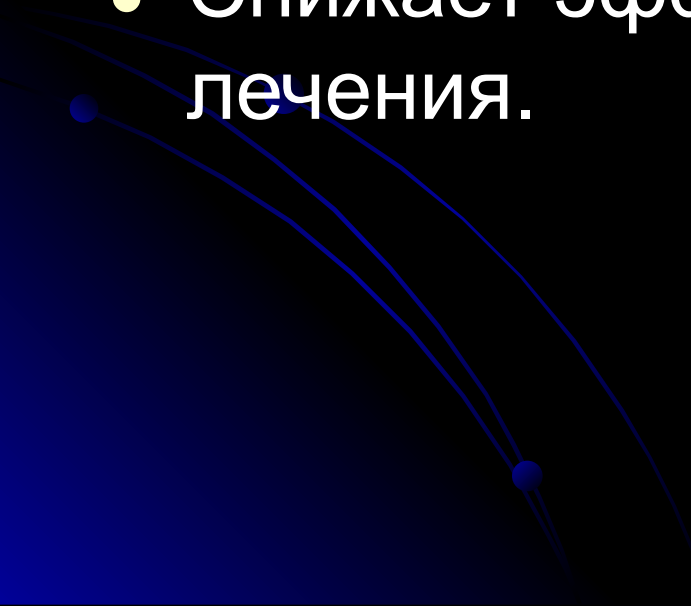
- **УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства** уточняет размеры инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и других областей, яичек, органов малого таза.
- **Рентгенография грудной клетки в двух проекциях** необходима для выявления увеличения средостения.
- **Биохимический анализ крови:** увеличение ЛДГ >500 МЕ, возможные нарушения функции почек, печени.
- **ЭКГ, ЭхоКГ** необходимы перед началом химиотерапии.
- **Исследование глазного дна**

рентгенологическое исследование черепа

- уплотнение костной ткани по ходу швов,
- усиление рисунка пальцевых вдавлений и сосудистого рисунка,
- остеопороз турецкого седла.



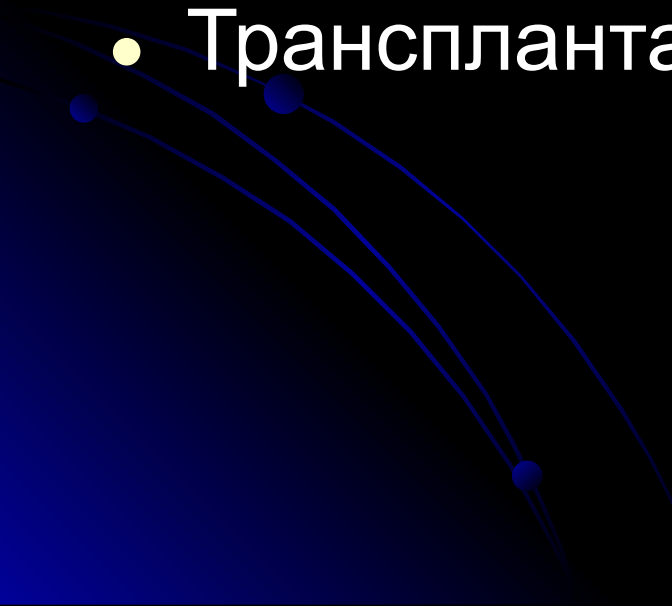
Обследование пациента должно происходить **до начала применения кортикостероидов**, так как стероидная терапия:

- Затрудняет диагностику и «маскирует клинику».
 - Снижает эффективность последующего лечения.
- 

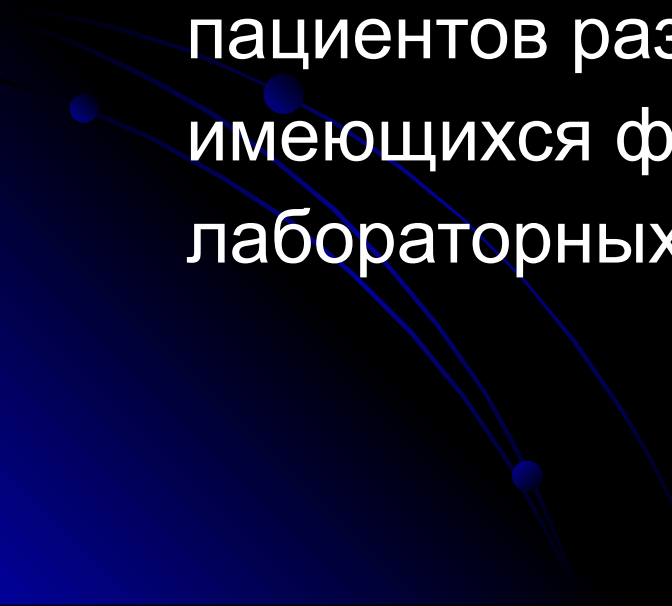
Дифференциальная диагностика

- *Лейкемоидная реакция* при сепсисе, тяжёлых формах туберкулёза, коклюша, опухолях и др.
- Агранулоцитоз
- Гипопластическая анемия
- Тромбоцитопеническая пурпура
- Коллагеновые заболевания
- Инфекционный мононуклеоз

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Полихимиотерпия
 - Биологическая терапия
 - Лучевая терапия
 - Трансплантация костного мозга
- 

Общие принципы лечения:

- Строгий противоэпидемический режим
 - Деконтаминация кишечника колистатином, полимиксином, нистатином. Тщательно соблюдают гигиену полости рта.
 - Лечение проводят дифференцированно, пациентов разделяют на группы исходя из имеющихся факторов риска (клинических, лабораторных).
- 

Прогностические признаки при ОЛЛ у детей (по Л.А. Махоновой и др., 1986г.).

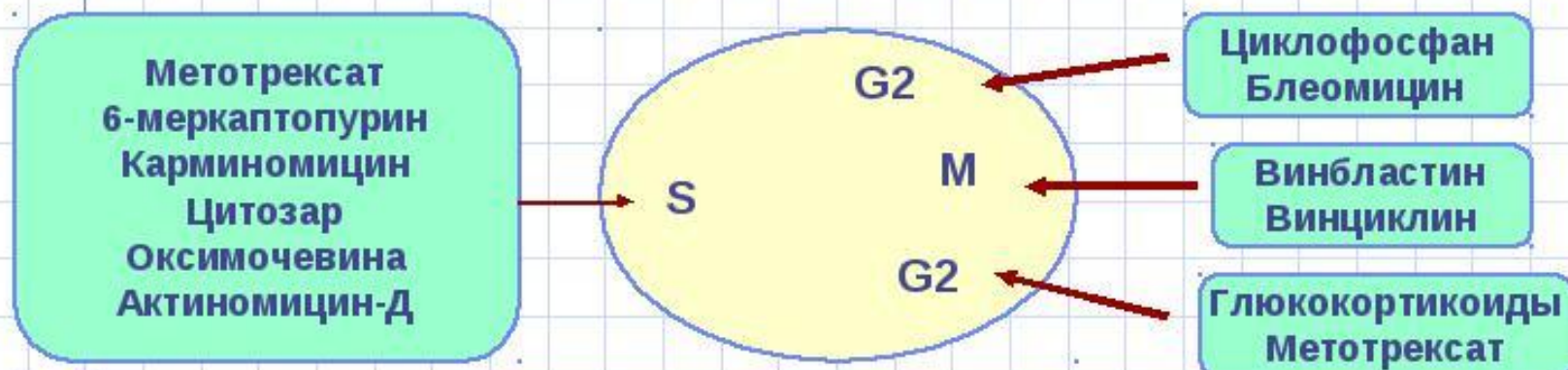
Фактор прогноза	Благоприятный	Неблагоприятный
Период от начала болезни до постановки диагноза.	< 3 мес.	> 3 мес.
Возраст больного.	2 - 10 лет.	До 2 лет и свыше 10 лет.
Увеличение периферических лимфоузлов.	< 2 см.	> 2 см.
Увеличение печени.	< 4 см.	> 4 см.
Увеличение селезенки.	< 4 см.	> 4 см.
Поражение ЦНС.	Нет.	Есть.
Лейкоцитоз.	До $20,0 \times 10^9/\text{л}$	Свыше $20,0 \times 10^9/\text{л}$
Гемоглобин.	< 70 г/л	> 70 г/л
Тромбоциты.	< $100,0 \times 10^9/\text{л}$	> $100,0 \times 10^9/\text{л}$
Иммуноглобулины.	Норма	Снижены
Морфология бластов по ФАБ - классификации.	L 1	L 2, L 3
Иммунология бластов.	T-клетки	B-клеточная
Цитохимические данные: кислая фосфатаза	Отрицательная	Положительная
ШИК-реакция.	Положительная	Отрицательная

Группа неблагоприятного прогноза

- Возраст менее 2 лет или более 10 лет
- Начальное количество лейкоцитов более 50000 тыс.
- Тромбоцитопения
- Мужской пол
- Нейролейкоз
- Выраженная органомегалия и поражения средостения
- Нелимфобластные типы лейкозов (во взрослой практике - наоборот);
- Очень злокачественными вариантами являются монобластный, мегакариоцитарный, эритролейкоз;
- В группе лимфобластных лейкозов - В-клеточный зрелый.

Острый Лейкоз - Лечение

Лечение ОЛ как опухоли – радикальное; направленное на санацию организма от опухолевых клеток, путем воздействия на них препаратами, действующими на разные циклы жизнедеятельности клетки (М-митоз; G1-постмитотическая стадия; G2-предмитотическая стадия).



Основные методы лечения

I. Полихимиотерапия

1. Сочетание различных препаратов по строго определенной программе – протоколу – в зависимости от формы ОЛ;
2. Этапы лечения – индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия
3. Профилактика и лечение нейрорлейкемии
4. В процессе жесткой цитостатической терапии защита больного от инфекции, Последствий геморрагического синдрома

I. Трансплантация костного мозга

II. Методы иммунотерапии

Характеристика цитостатических средств

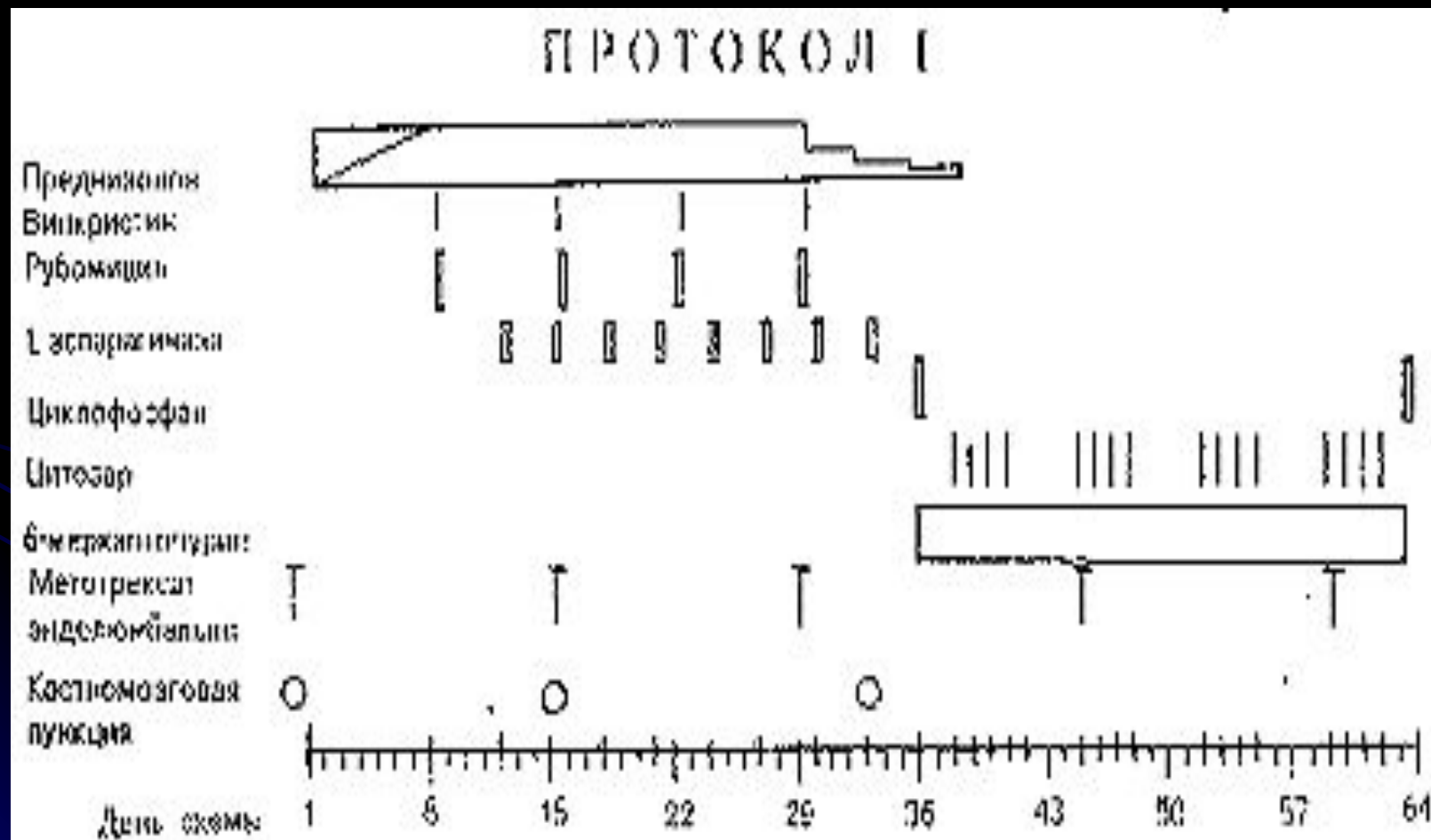
1. **Антиметаболиты** - нарушают синтез предшественников нуклеиновых кислот в лейкозной клетке (Метотрексат, Тиагунин, 6-Меркаптопурин, Цитозар)
2. **Алкилирующие соединения** - подавляют синтез ДНК и в меньшей степени РНК в лейкозной клетке (Циклофосфан).
3. **Алколоиды растений**. (Винкристин, Этопозид) предотвращают вхождение клетки в митоз.
4. **Ферментные препараты** (L-аспарагиназа) разрушают аспарагин, необходимый для синтеза белков клеткой
5. **Противоопухолевые антибиотики** (Адриамицин, Рубомицин)
6. **Гормональные препараты** (Преднизолон, Дексаметазон)

Компоненты протоколов лечения

- Индукция ремиссии
- Консолидация
- Интенсификация терапии (реиндукция)
- Профилактика нейрорлейкоза
- Поддерживающая терапия:
 - ❖ Лечение лихорадки и нейтропении
 - ❖ Профилактика пневмоцистной инфекции
 - ❖ Профилактика герпетической инфекции
- Миелотрансплантация

Лечебный протокол ALL-BFM-90

ПРОТОКОЛ I - (направлен на индукцию ремиссии)



ПРОТОКОЛ I. Первая фаза.

- **Преднизолон** (60 мг/м²) с 1-го по 28 день, затем снижение дозы на 50% каждые три дня до полной отмены.
- **Винкристин** (1,5 мг/м² в/в) на 8, 15, 22, 29-й день.
- **Рубомицин** (30 мг/м² в/в) на 8, 15, 22, 29-й день.
Перед первым введением рубомицина делается ЭКГ и ЭхоКГ сердца (препарат кардиотоксичен).
- **L-Аспариназа** (10000 ед/м² в/в) на 8, 15, 18, 21, 24, 30, 33-й день.
- Профилактика нейролейкоза проводится эндолюмбальными введениями **метотрексата** в возрастной дозировке 1 раз в 2 недели.

Вторая фаза

- **Циклофосфан** (1000 мг/м^2 в/в) на 36-й и 64-й день лечения. Контроль диуреза и профилактика геморрагического цистита: гидратация 3000 мл/м^2 за 24 часа; фуросемид из расчета $0,5 \text{ мг/кг}$ внутривенно на 6 и 12 час после циклофосфана; месна (уromетоксан) 400 мг/м^2 внутривенно на 0,4 и 8 часу от начала инфузии циклофосфана.
- **6-Меркаптопурин** - 60 мг/м^2 в сутки внутрь, 36- 63-й дни лечения.
- **Цитозар** - 75 мг/м^2 в/в в виде 4 дневных блоков; 38-41 дни, 45-48, 52-55, 59-62 дни.

ПРОТОКОЛ М (направлен на консолидацию ремиссии)

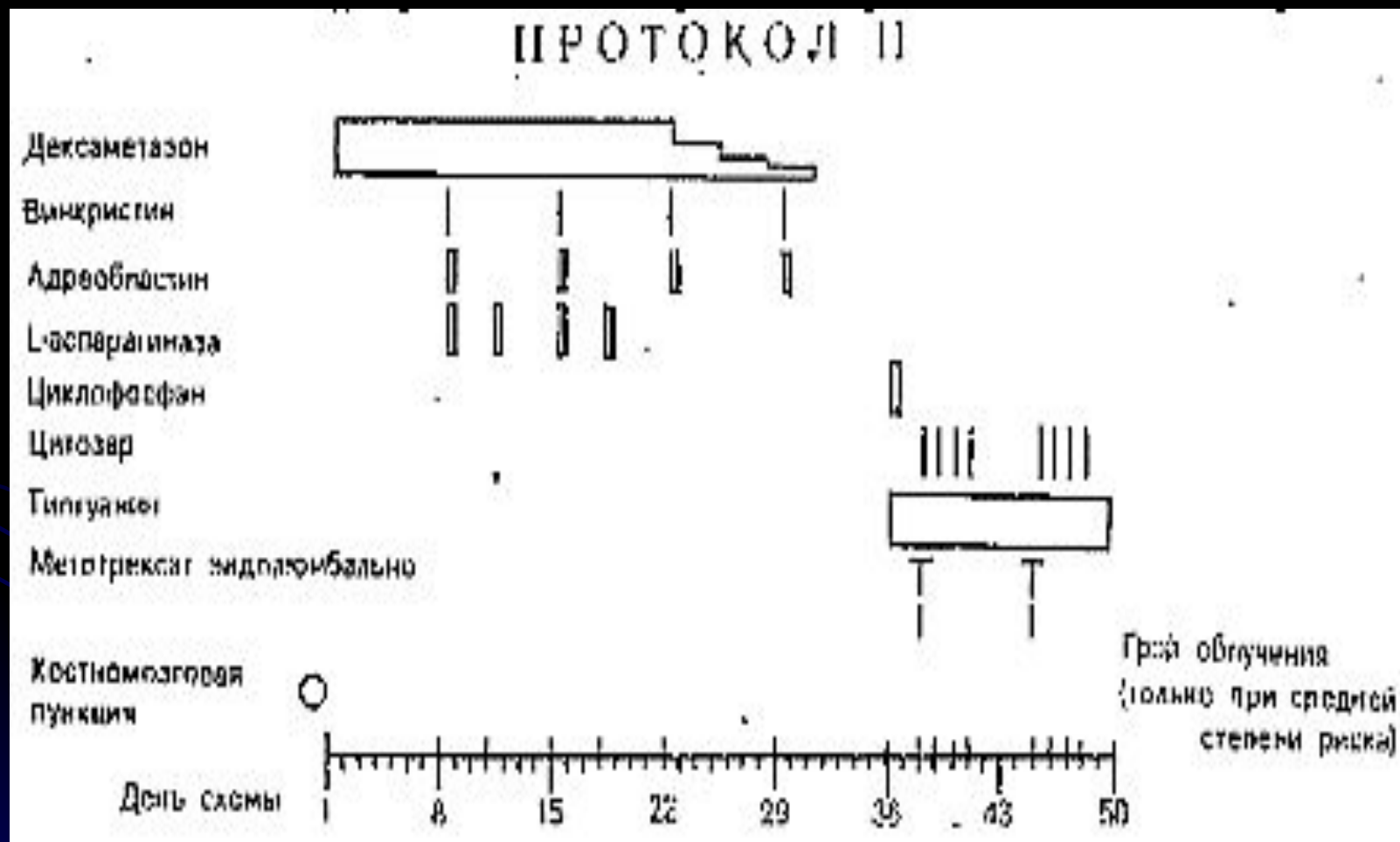


ПРОТОКОЛ М

Начинается через 2 недели после завершения протокола 1.

- **6-Меркаптопурин** (25 мг/м²) внутрь, в течение 8 недель.
- **Метотрексат** (1 г/м²) 1/10 общей дозы, вводится в течение 30 мин; 9/10 общей дозы вводится в течение 35,5 ч. путем непрерывной инфузии, на 8, 22, 36, 50 день от начала протокола М.
- **Лейковорин** (антидот метотрексата) 15 мг/м² в/в струйно или внутрь в таблетках на 42, 48, 54 час от начала введения.
- **МТХ** интралюмбально через 2 часа от начала внутривенной инфузии.

ПРОТОКОЛ II (также направлен на консолидацию ремиссии)



Первая фаза

Проводится через две недели после протокола М.

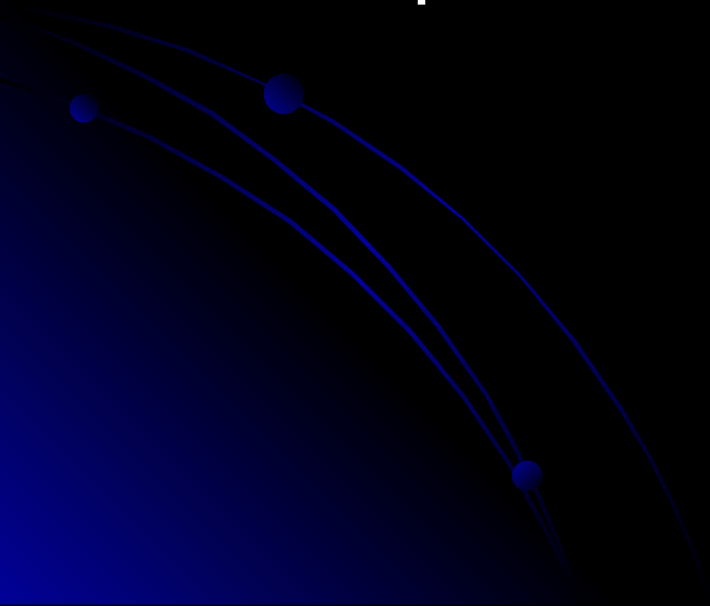
- **Дексаметазон** (10 мг/м^2) внутрь с 1 по 21 день от начала протокола, затем дозу уменьшают каждые 3 дня на 50% до полной отмены.
- **Винкристин** ($1,5 \text{ мг/м}^2$) - 4 внутривенных введения с интервалом в одну неделю (максимальная доза 2 мг/м^2).
- **Адриамицин** (30 мг/м^2), инфузия в течение 1 часа.
- **L-Аспарагиназа** (10000 ЕД/м^2) - инфузия в течение 1 часа на 8, 11, 15, 18 день.

Вторая фаза

- **Циклофосфан** (100 мг/м^2) в/в на 36 день от начала протокола.
- **6-Тиогуанин** (60 мг/м^2) внутрь с 36 по 49 день
- **Цитозар** (75 мг/м^2) в/в двумя блоками через 4 дня: 38-41 день, 45-48 дни.
- **MTX** интравенозно на 38 и 45 день от начала протокола.

Поддерживающая терапия в ремиссии (до 104 недель от начала лечения):

- 6-меркаптопурин 40 мг/м²/день внутрь
- метотрексат 20 мг/м²/нед. внутрь



Осложнения терапии

- Синдром лизиса опухоли – гиперурекемия, дегидратация, сепсис, ДВС-синдром, олиго-, анурия.
- Инфекции на фоне нейтропении (при количестве нейтрофилов менее 500 в 1 мкл)
- Анемический синдром.
- Геморрагический синдром.
- Токсическое действие химиотерапии
- Цитостатическая болезнь

Профилактика нейролейкоза

- площадь облучения - весь мозговой череп и обязательно три верхних сегмента шейного отдела позвоночника.
- ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие - 1,7 Гр.
- Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы (13-17 Гр)

Таргетная терапия

- **Иматиниб (Гливек) и Дезатиниб** были разработаны для специфического ингибирования BCR-ABL тирозинкиназы при хронических миелолейкозах, несущих Филадельфийскую хромосому (Ph-позитивных).
- Применяется при ОЛЛ (Ph-позитивных).

Виды ТКМ: аллогенная (сингенная), аутологичная.

Цель аллогенной ТКМ — замещение патологического кроветворения больного нормально функционирующим костным мозгом здорового донора (HLA-совместимого, ареактивного в смешанной культуре лимфоцитов).

Показания:

- всем больным высокого риска в 1-ой ремиссии
- больным с рецидивами ОЛЛ (за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами)

Миелотрансплантация



Осложнения миелотрансплантации

- **трансфузионные** (эмболии сгустками костного мозга или каплями жира)
- **инфекционные;**
- **геморрагические;**
- **иммунологические** (несовместимости донора и реципиента по антигенам эритроцитов системы АВ0; болезни «Трансплантат против хозяина»; отторжения пересаженного аллогенного костного мозга при наличии у реципиента антител к антигенам донора)