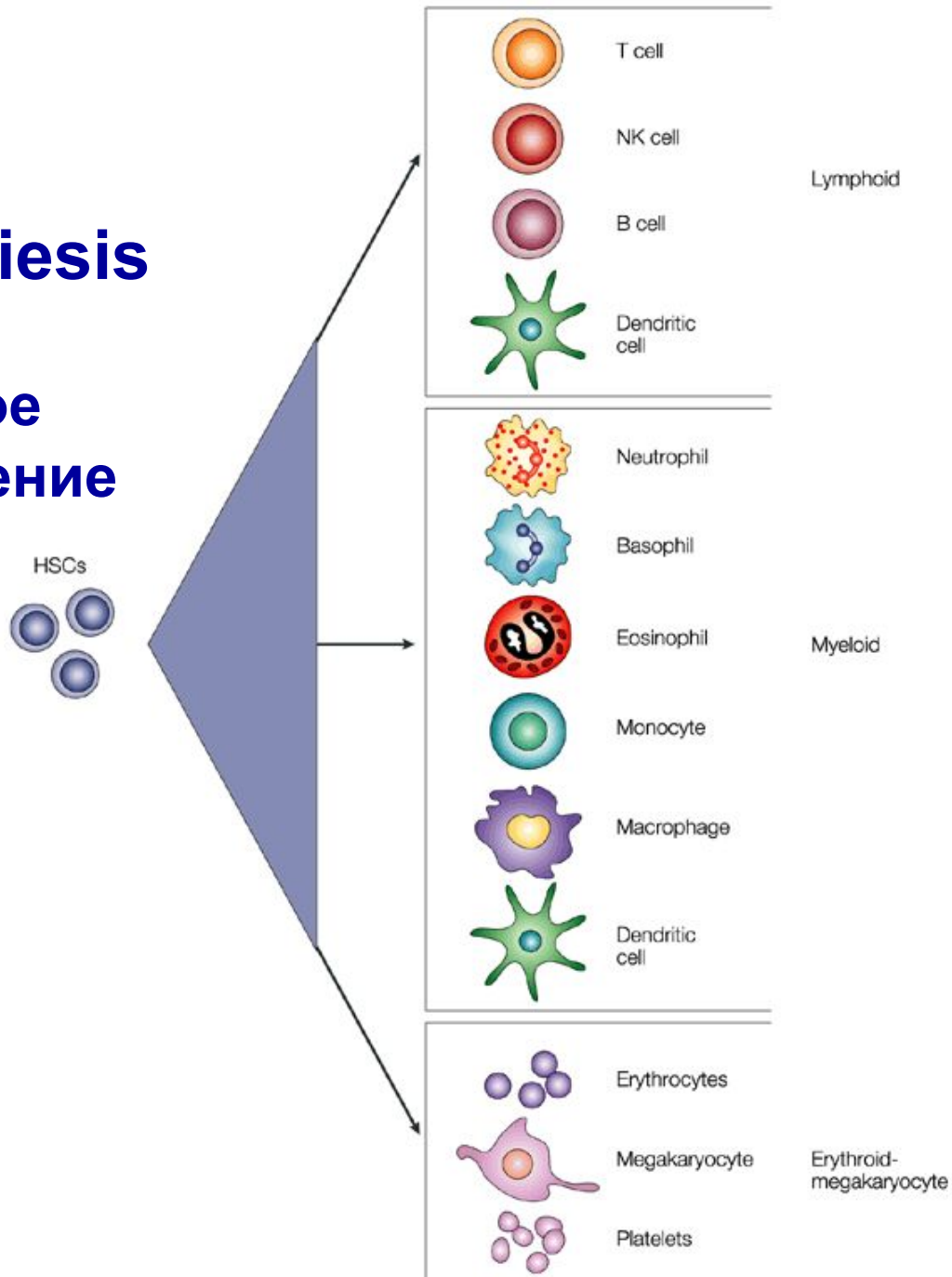


Острые лейкозы у детей

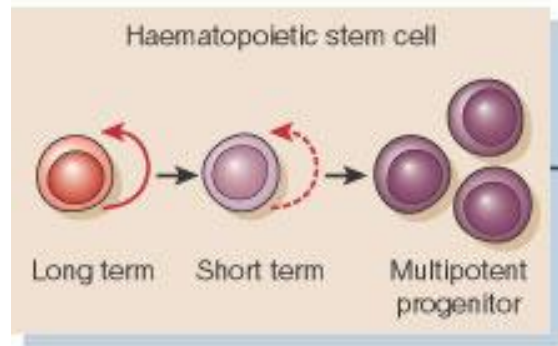
НИИ детской гематологии

Normal Hematopoiesis

Нормальное кроветворение



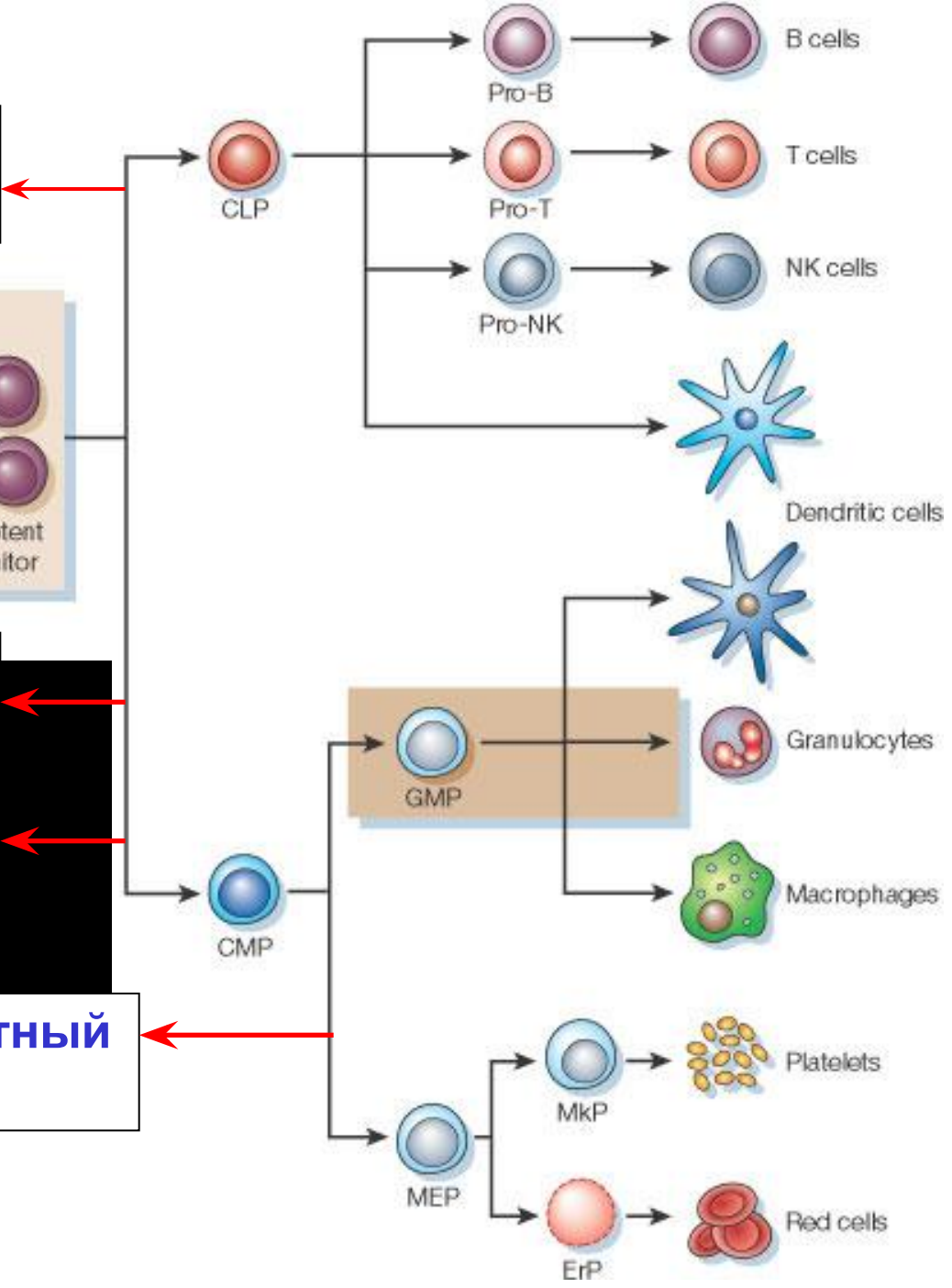
Лимфобластный лейкоз



Миелобластный лейкоз

Монобластный лейкоз

Мегакариобластный лейкоз



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.**

НИИ детской гематологии

Острые лейкозы у детей

клинические проявления

жалобы

- повторные инфекционные эпизоды
- «общие» симптомы: слабость, утомляемость, потеря аппетита
- оссалгии и артралгии без признаков воспаления
- гиперпластический синдром: увеличение лимфоузлов
- 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

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!**

Острые лейкозы у детей обследование

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

Острые лимфобластные лейкозы у детей

диагностика

**Основна диагноза - исследование субстрата опухоли:
костномозговая пункция**

- **морфологическое и цитохимические исследования:**

L1, L2, L3

МПО/липиды негативны

- **иммунофенотипирование:**

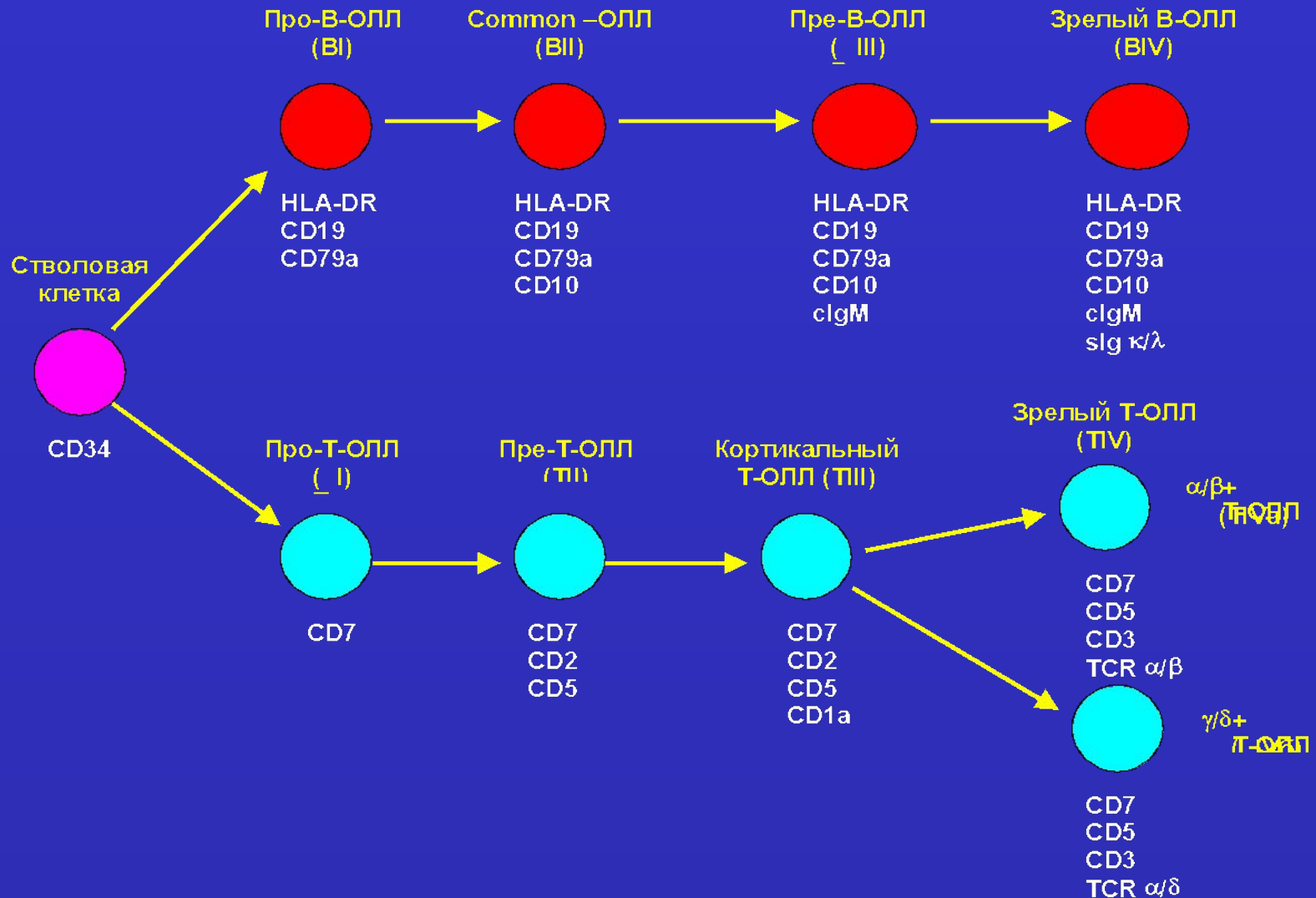
лимфоидная линия дифференцировки

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

ОЛЛ Т- или В-линии

определение варианта T1-1V, B1-1V

Острые лимфобластные лейкозы у детей иммунологическая классификация и основные маркеры



Острые лимфобластные 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 лечения ОЛЛ у детей.

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**

Острые лимфобластные лейкозы у детей

факторы риска

Известно более 100 факторов риска:

- клиника -гиперпластический синдром
- морфология (L 1, L 2, L 3)
- цитохимия
- иммунофенотип
- цитокинетика
- клиренс цитостатиков
- ответ на лечение
- классическая и молекулярная генетика
- другие

Острые лимфобластные лейкозы у детей группы риска

Унифицированные характеристики групп риска
Рим 1986, США 1994

возраст в момент диагноза	инициальной лейкоцитоз	
	<50 000/мкл	>50 000/мкл
< 1 года	высокий риск	высокий риск
1 - 9 лет	стандартный	высокий риск
> 9 лет	высокий риск	высокий риск

Острые лимфобластные лейкозы у детей лечение оккультной нейролейкемии

Биологический базис

присутствие лейкемических клеток в ликворе 85% больных в момент диагноза

основные подходы

- эндолюмбальное введение химиопрепаратов
расчет дозировок в зависимости от
возраста
- высокие дозы метатрексата (>2000 мг/кв.м)
- краниальное облучение 12-18 Гй

НИИ детской гематологии

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

Острые лимфобластные лейкозы у детей проблемы лечения в России (80-е г.г.)

- **Отсутствие стандартизованного лечения**
- **отсутствие правильно организованных клинических подразделений**
- **недостаток опыта в проведении интенсивных протоколов терапии**
- **неадекватная сопроводительная терапия по всем компонентам**
- **недостаточные возможности верификации диагноза**

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 MB 91 УМЕНЬШЕНИЕ

- Индукция:
DEXA + Vc + RB + LP N6
 - Миелотоксичности
 - Сопроводительной терапии
 - Консолидация (N3):
6-MP + MTX + L-ASP
 - Потребности в трансфузиях
 - Необходимости госпитализаций
 - Реиндукция (N3):
DEXA + Vc + LP
[облучение 18 Гр]
 - Превентивного облучения ЦНС
 - Применения антрациклинов
 - поддерживающая терапия (1,5 года)
6-MP + MTX + реиндукции
 - Стоимости
- ОТКАЗ
от высокодозной терапии

Острые лимфобластные лейкозы у 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