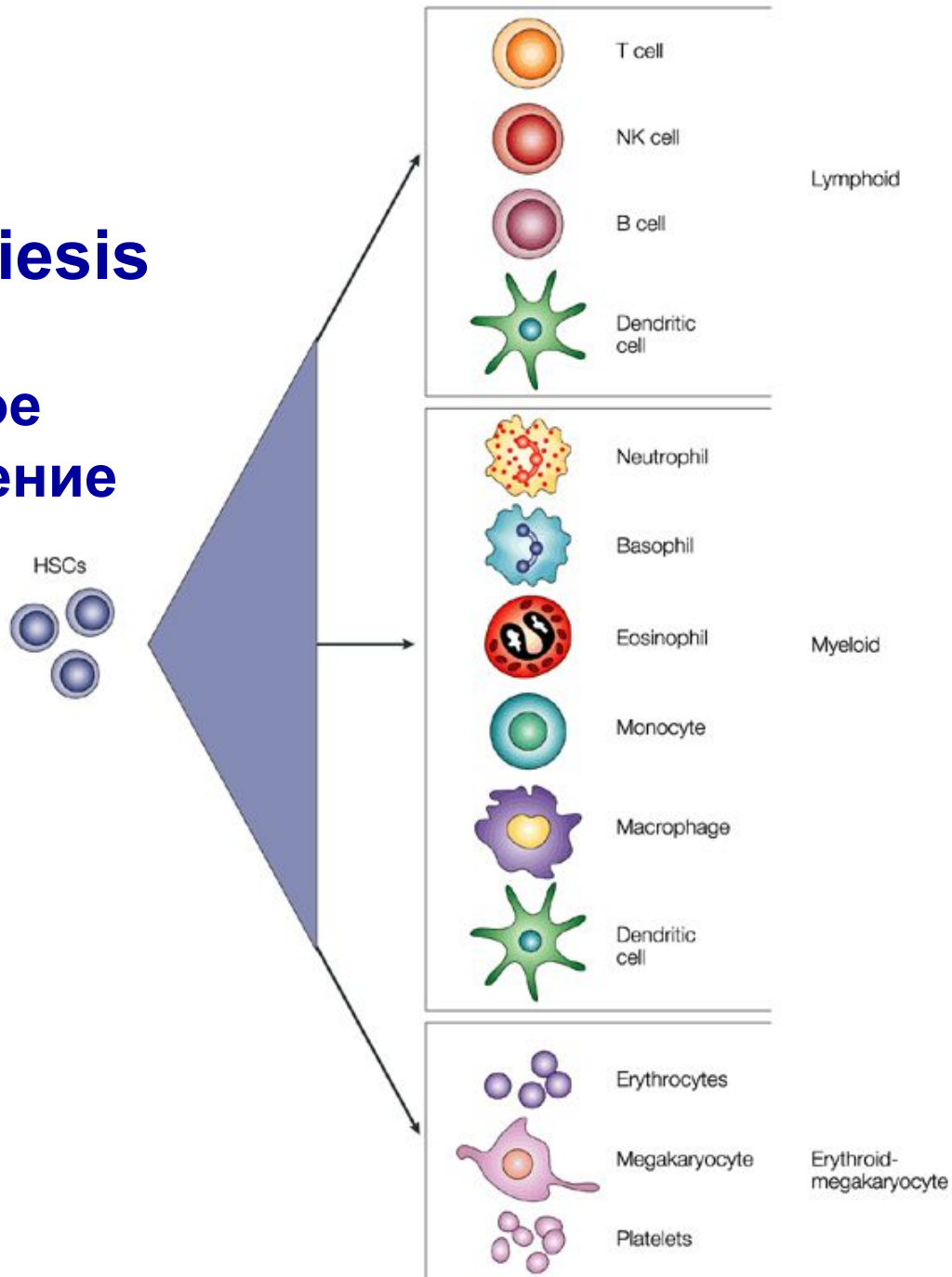


# Острые лейкозы у детей

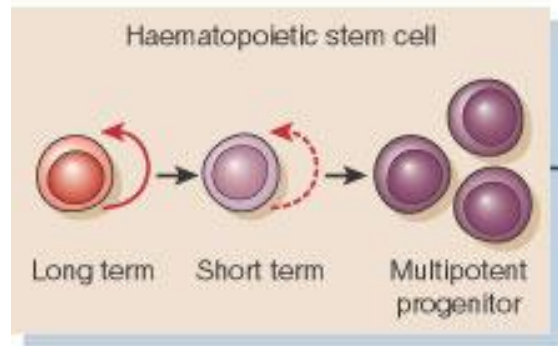
*НИИ детской гематологии*

# Normal Hematopoiesis

# Нормальное кроветворение



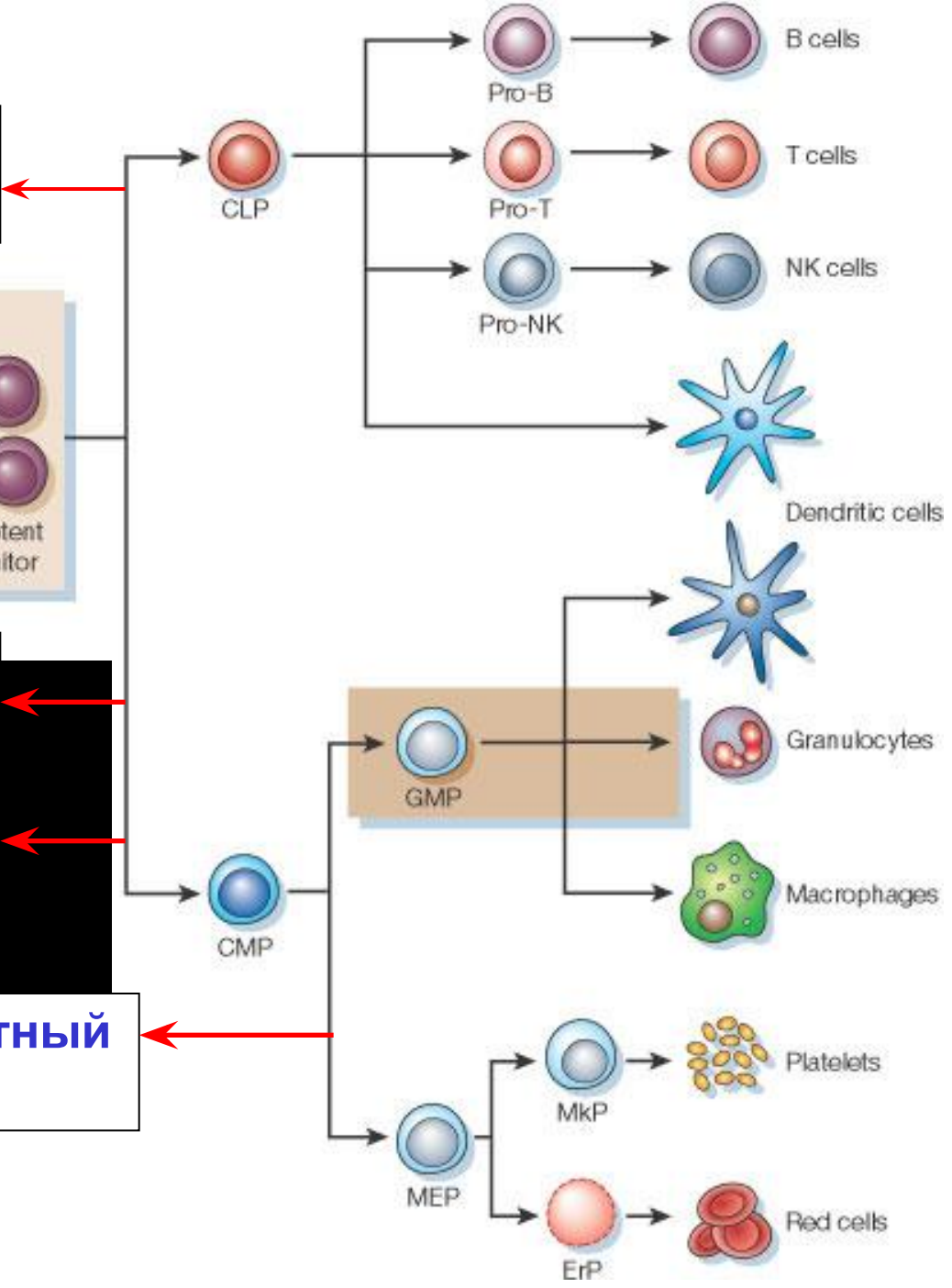
**Лимфобластный лейкоз**



**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:**

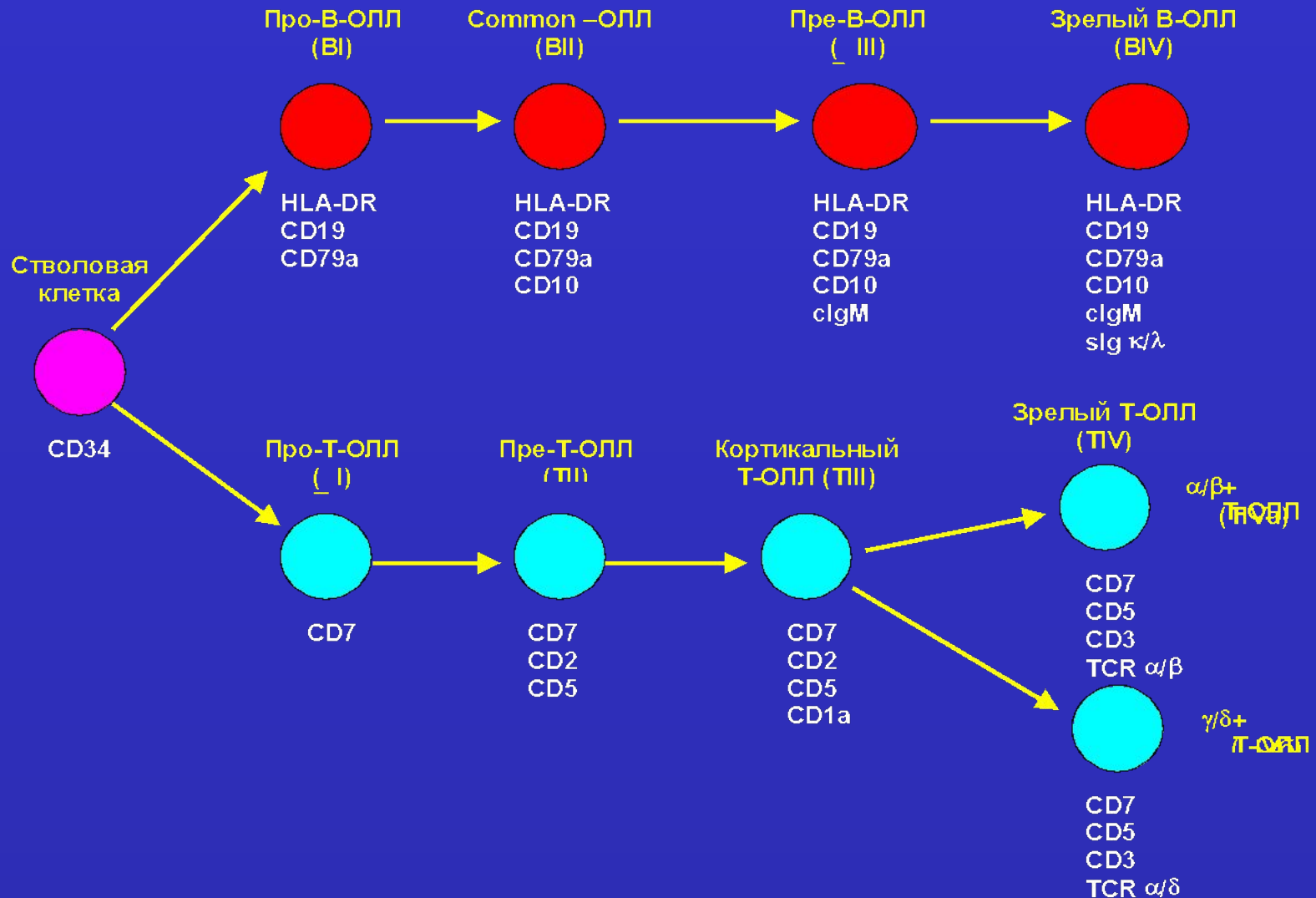
**лимфоидная линия дифференцировки**

**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

# 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  $\gamma$ -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