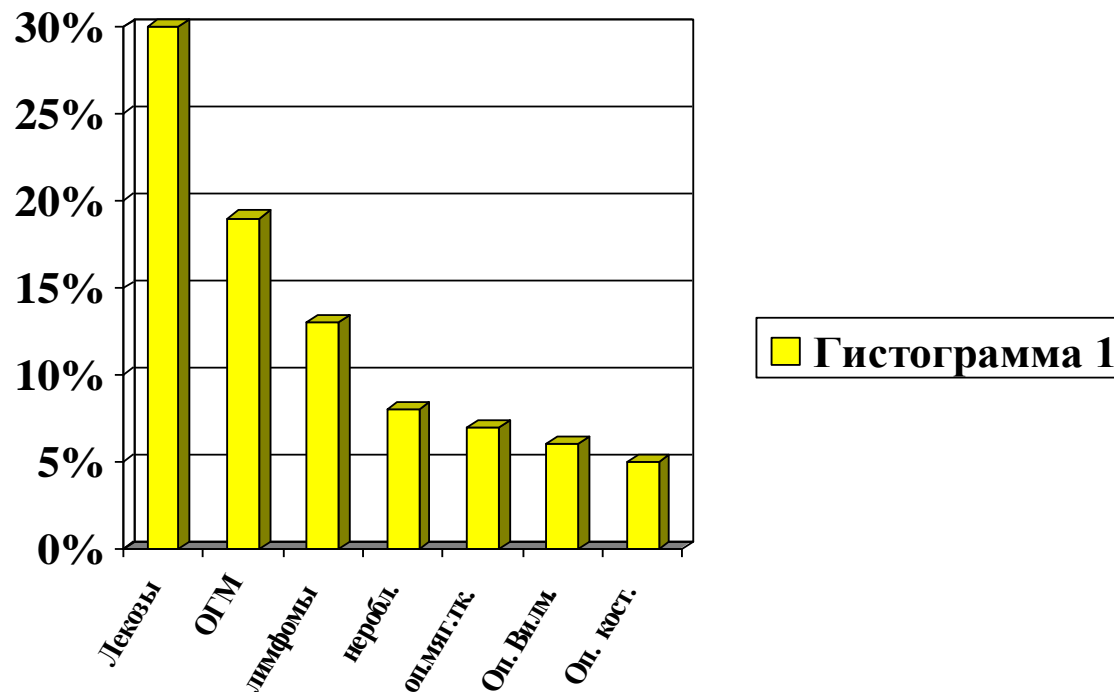


# Лейкозы в детском возрасте

К.м.н., доцент Пролесковская И.В.



# Структура злокачественных новообразований у детей



**Лейкозы составляют 32 % у детей в возрасте до 15 лет  
и 27 % - у детей моложе 20 лет**

**Parkin D.M., Kramarova P.F, Draper G.J., 1998**



# Определение лейкозов

---

Опухоль, возникшая из клеток кроветворной системы с первичным обязательным поражением костного мозга.

Выделяют:



**острые лейкозы (97%)**

**хронические лейкозы  
(3%)**



# Острые лейкозы

---

Злокачественная пролиферация кроветворных клеток, возникающая вследствие соматической мутации в одной стволовой клетке, потомки которой формируют лейкемический клон, вытесняющий нормальные элементы и инфильтрирующий различные органы и ткани

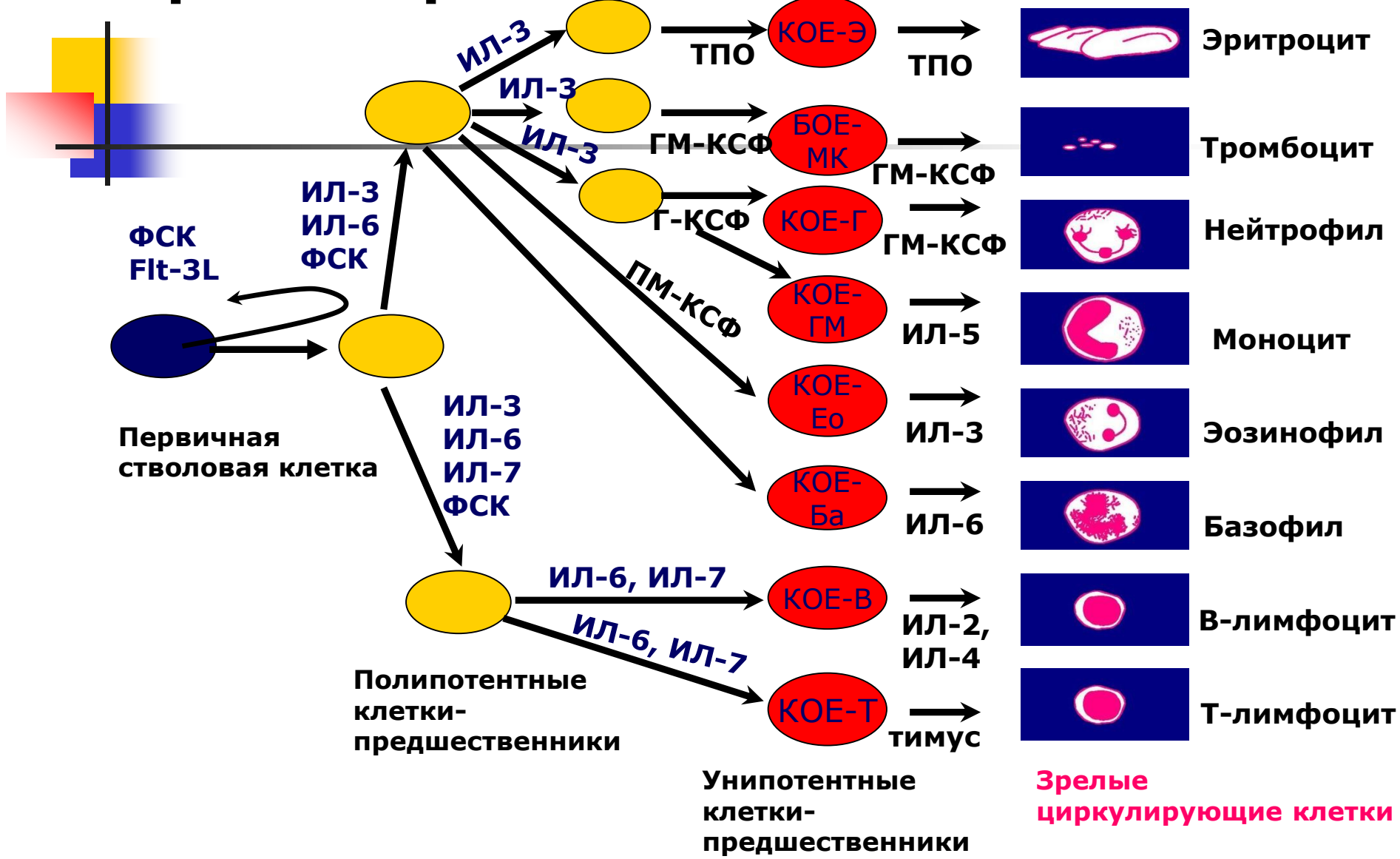


# Острые лейкозы

---

Необходимым условием развития лейкемического расстройство является процесс клеточной дифференцировки и пролиферации с накоплением незрелых форм кроветворных клеток (бластов)

# Схема кроветворения



**Зрелые циркулирующие клетки**

# Этиология



- Ионизирующая радиация
- Химические вещества — бензин, тяжелые металлы, нефтяные продукты в развитии ОМЛ
- Лекарства — использование алкилирующих препаратов в сочетании с радиотерапией повышают риск развития ОМЛ

# Этиология



## ■ Генетические факторы:

- У монозиготных близнецов риск развития ОЛ увеличивается на 20% в первые 5 лет жизни при возникновении лейкоза у его брата или сестры;
- Частота лейкоза у детей, родственники которых болели лейкозом, в 4 раза выше, чем в общей популяции



# Этиология



- **Генетические факторы:**

- Повышена частота случаев лейкоза при следующих генетически обусловленных заболеваниях:
  - наследственная аггаммаглобулинемия,
  - синдром Швахман-Даймонда,
  - Блекфана-Даймонда,
  - Костманна,
  - синдром семейной моносомии 7,
  - семейный синдром множественного рака с острым лейкозом, нейрофиброматоз.

# Этиология



- **Хромосомные аномалии:**
- синдром Дауна риск развития лейкоза 1 : 95 (интервал времени менее 10 лет),
- синдром Блума — 1 : 8 (возраст до 30 лет),
- анемия Фанкони — 1 : 12 (возраст — до 16 лет).
- синдром Кляйнфлейтера и другие заболевания, связанные с изменением хромосом, характеризуются развитием ОМЛ.

# Этиология



В развитии ОЛЛ придают значение химерному гену TEL\AML, формирование которого происходит во время внутриутробного развития в результате спонтанных ошибок в процессе репликации и репарации ДНК.

## Вирусная теория лейкозов:

- ❑ ВЭБ - лимфома Беркитта,
- ❑ Т-клеточный лейкоз взрослых;
- ❑ ретровирус типа С - Т - клеточный лейкоз взрослых.

Не удалось установить влияние только одних вирусов без влияния каких-либо других причин.

# Эпидемиология ОЛ



Частота наблюдения в США: 1 : 25 000 детского населения.

Уровень заболеваемости в год:

- среди белой расы - 42,1 : 1.000.000 детского населения;
- афроамериканцы - 23,3 : 1.000.000.
- Соотношение мальчики/девочки – 1,3/1;
- Среди американских афроамериканцев ОМЛ встречается реже, чем среди белой.
- Частота ОМЛ увеличивается с возрастом ребенка, достигая максимум у взрослых.

# Частота лейкозов на 1.000.000 детского населения

Данные регистров	Лейкозы	ОЛЛ
Дания (1983-91)	53	42,8
Япония (1980-92)	38,5	22,6
Великобритания (1981-90)	40,8	32,8
Израиль (1980-89)	25,7	18,6


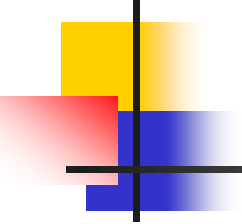
# Эпидемиология ОЛ



В промышленно развитых странах чаще наблюдается «common B» с пиком заболеваемости в возрасте 1 - 4 года, в развивающихся преобладает зрелый Т- и В-клеточный у детей более старшего возраста.

Пик заболеваемости ОЛ приходится на возраст 2 - 5 лет.

Лейкозы составляют 25 - 30% от всех злокачественных заболеваний в детском возрасте, в РБ – 24,4%.



## Источники повреждения клетки

### Внешний:

- ионизирующая радиация;
- радиоактивные вещества
- химические факторы;
- лекарственные препараты
- вирусы

### Внутренний: генетические факторы

**повреждение ДНК клетки (мутации)**



повреждение ДНК клетки (мутации)

Репарация клетки

Могут включиться  
механизмы  
апоптоза

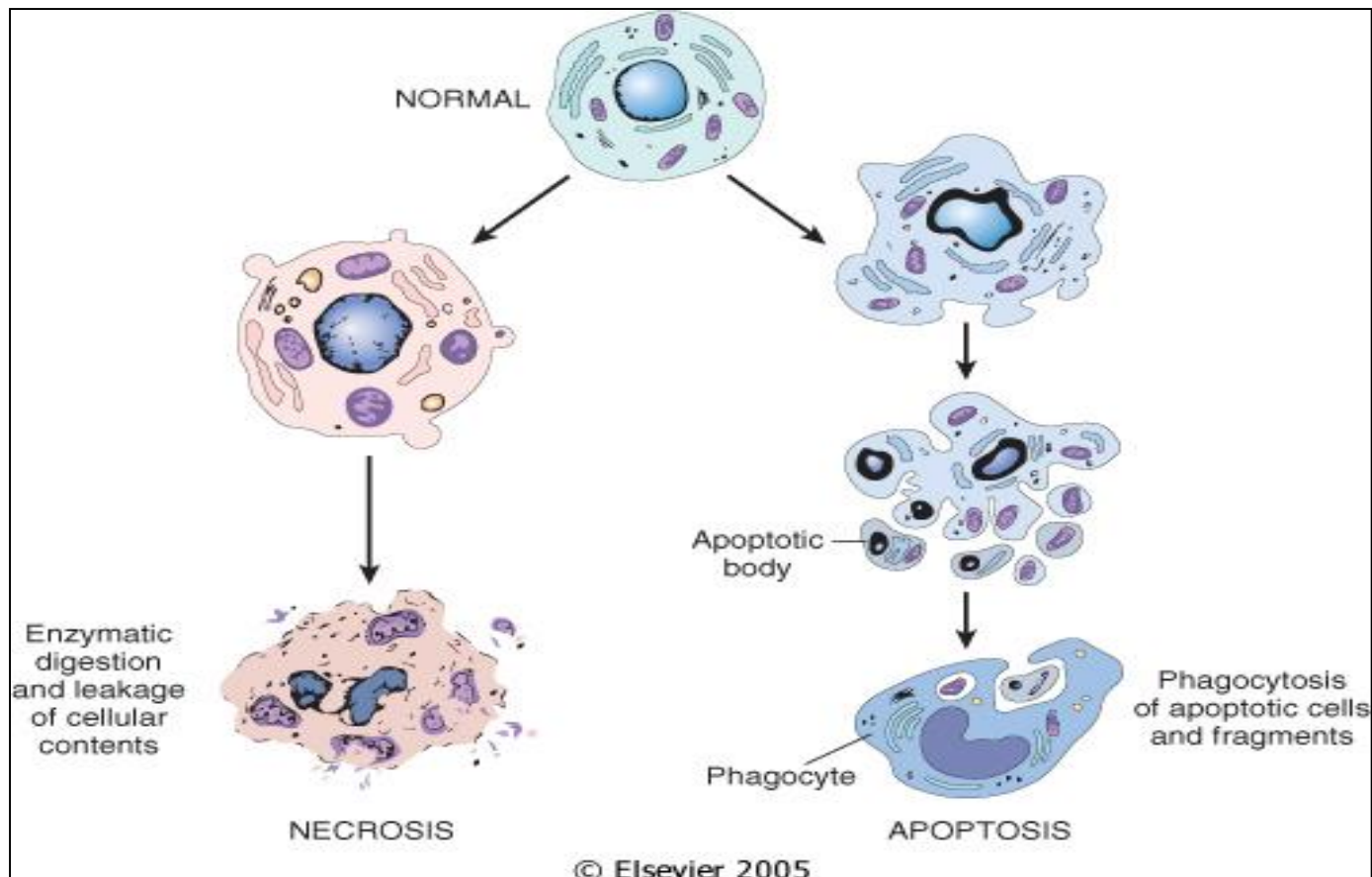
Клетка продолжает  
жить,  
производя  
себе подобных (клон)

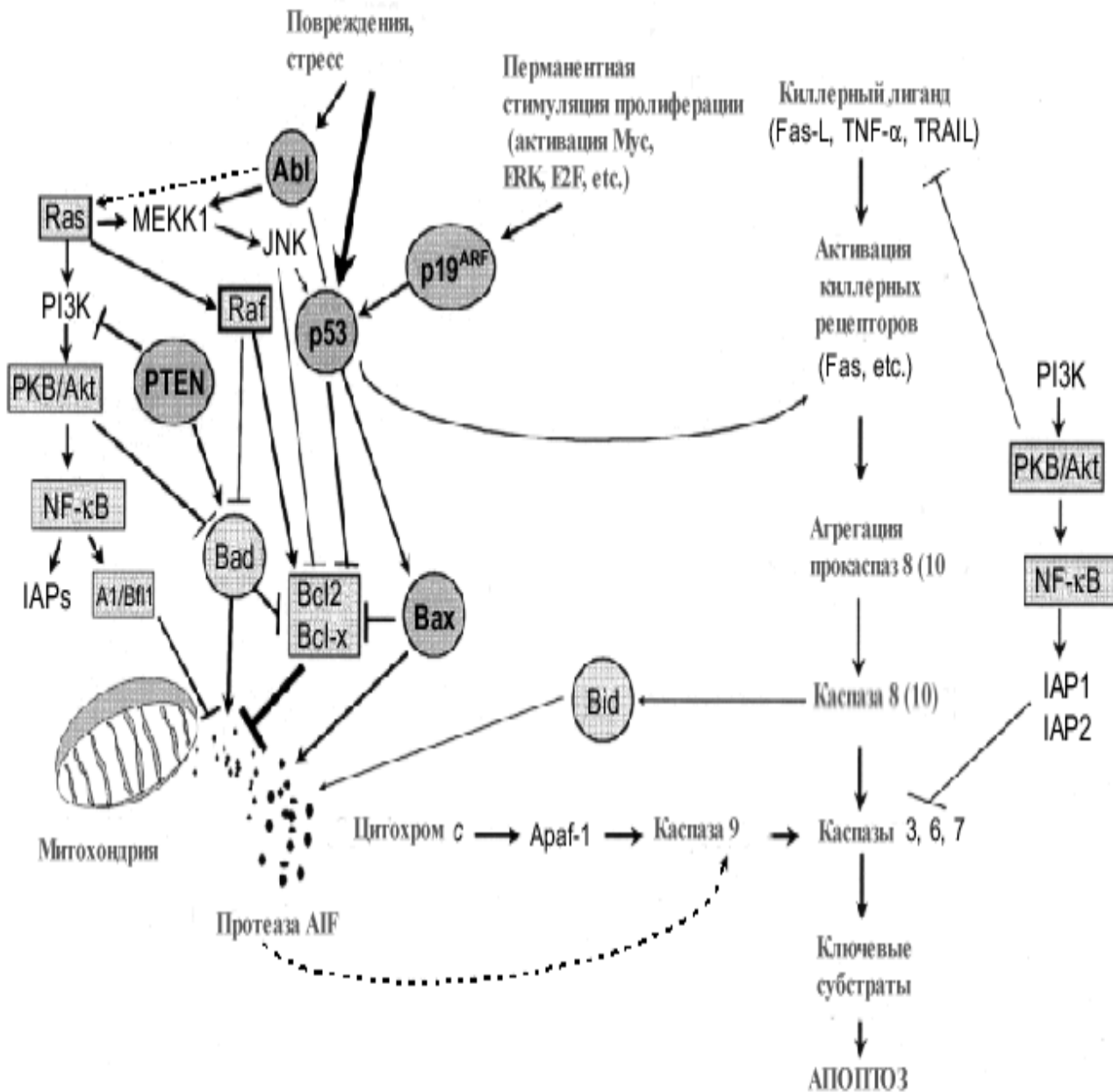




При **некрозе** клетка разбухает, ее мембрана разрушается, лизосомальные ферменты выходят наружу, развивается воспаление.

При **апоптозе** клетка сморщивается, хроматин конденсируется и фрагментируется, образуя апоптотические тельца и без воспалительной реакции остатки клетки фагоцитируются.



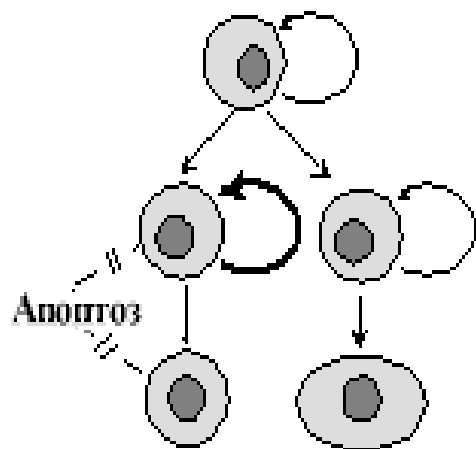
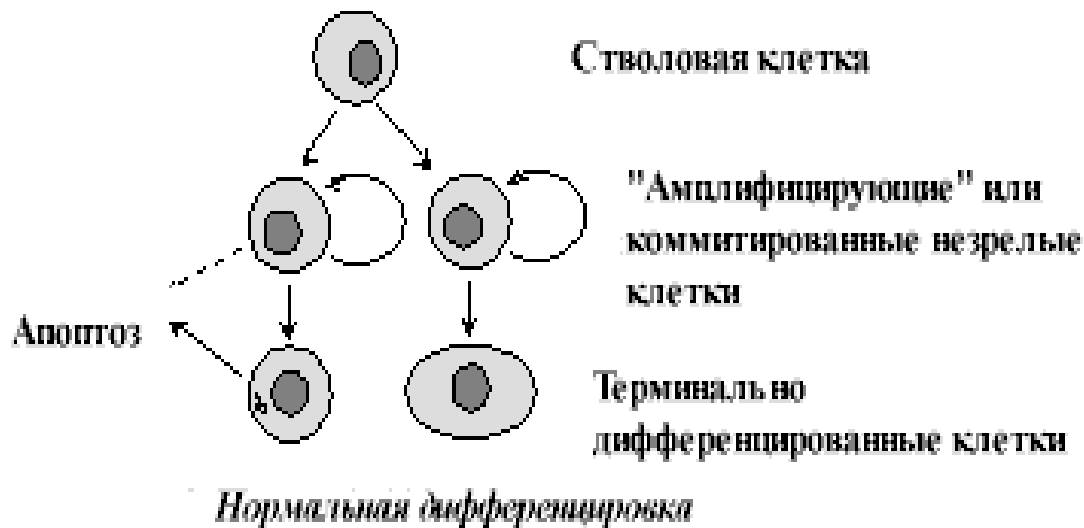


Существует система генов, «отправляющих» клетку в апоптоз и система генов, препятствующих этому процессу.

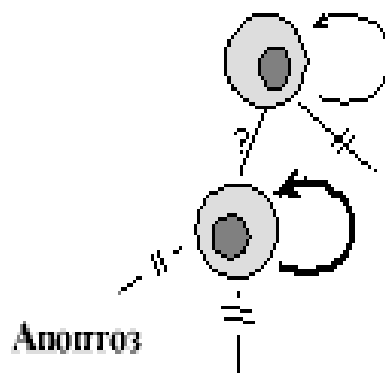
Ген p53- обеспечивает апоптоз клеток, подвергшихся действию радиации, цитостатиков и др.

В злокачественных опухолях много клеток, с мутантным геном p53.

Останавливает апоптоз ген Bcl-2- он обеспечивает выживание клеток в отсутствии ростовых факторов.



Хронический миелоидный лейкоз, плоскоклеточный рак кожи и другие солидные опухоли



Большинство лейкозов, ряд солидных опухолей

Участие механизма апоптоза в онкогенезе может реализоваться как по линии блокады клеточной гибели и предания мутировавшим клеткам «бессмертия», так и по линии нарастания злокачественности за счет новых субклонов.

Первый вариант – может быть реализован геном Bcl-2. Второй – геном p53.

К генетическим детерминантам  
клетки, вовлеченным в  
канцерогенез, можно отнести



- 1) протоонкогены — нормальные клеточные гены, участвующие в ключевых процессах жизнедеятельности клетки - регуляции транскрипции, роста, клеточного цикла, передаче сигнала и т.д.

В случае структурных изменений или повышении уровня экспрессии этих генов нарушается контроль нормального клеточного роста и дифференцировки, что приводит к трансформации клетки.

Такие активированные протоонкогены принято называть онкогенами

# Известны 3 основных механизма активации протоонкогенов, которые обнаруживаются в опухолях человека:

- 1) **мутации в первичной структуре протоонкогена: в результате мутаций в структуре гена изменяется кодирующий белок, что отражается на его свойствах**
- 2) **амплификация (увеличение числа копий гена в ДНК клетки): в результате амплификации наблюдается аномально высокая продукция кодируемого белка в клетках**
- 3) **перестройка ДНК клетки, затрагивающая структуру протоонкогена: превращение протоонкогена в активированный онкоген может быть следствием структурных перестроек клеточного генома.**





- В основе патогенеза острых лейкозов лежит **мутация стволовой клетки крови**, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию
- Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и довольно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз

# **Злокачественные свойства опухолевых клеток**



- **Самодостаточность ростовых сигналов**
- **Не чувствительность к другим сигналам, ингибирующим рост (например: апоптоз)**
- **Неограниченный пролиферативный потенциал (иммортальность)**
- **Способность к ангиогенезу**
- **Инвазивный рост и метастазирование**

# Классификация лейкозов



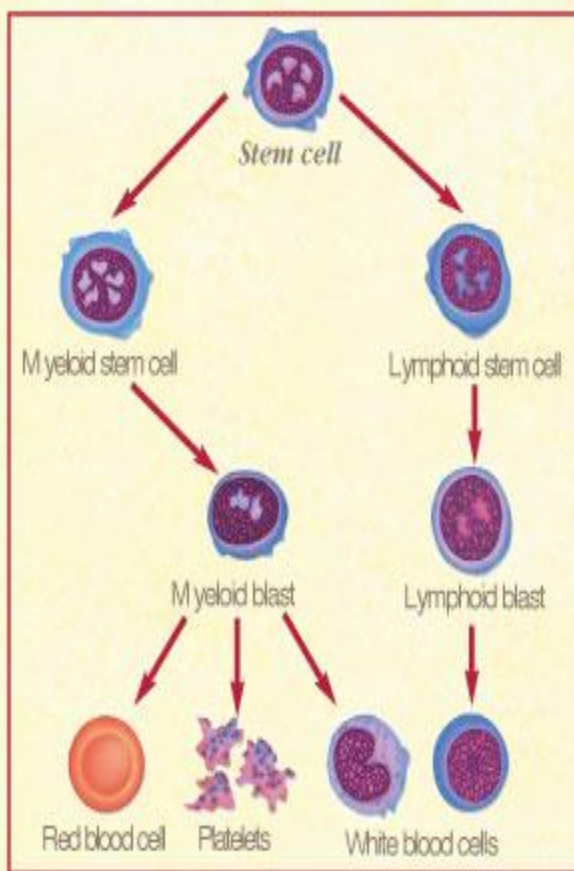
Основу современных классификаций ОЛ составляют принципы функционального гистогенеза, предполагающие, что в злокачественно трансформированных клетках сохраняются основные фенотипические признаки, свойственные исходным нормальным клеткам



# Острые лейкозы



**Острый  
Миелоидный  
лейкоз**



*Illustration of blood cells maturing from stem cells.*

**Острый лимфобластный  
лейкоз**

# Классификация лейкозов



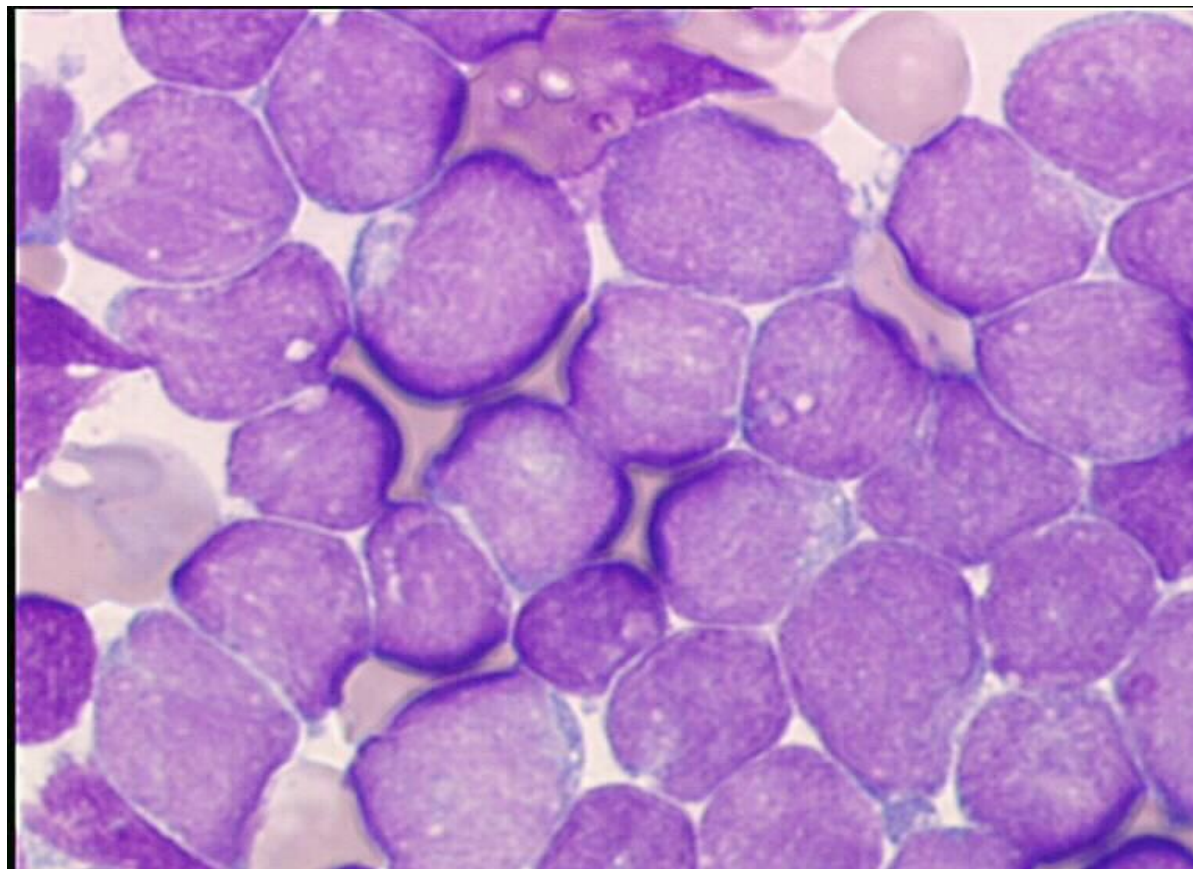
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - 73%  
острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - 18%  
острый недифференцированный лейкоз (ОНДЛ) - менее 0,5%

## ОЛ смешанной линии:

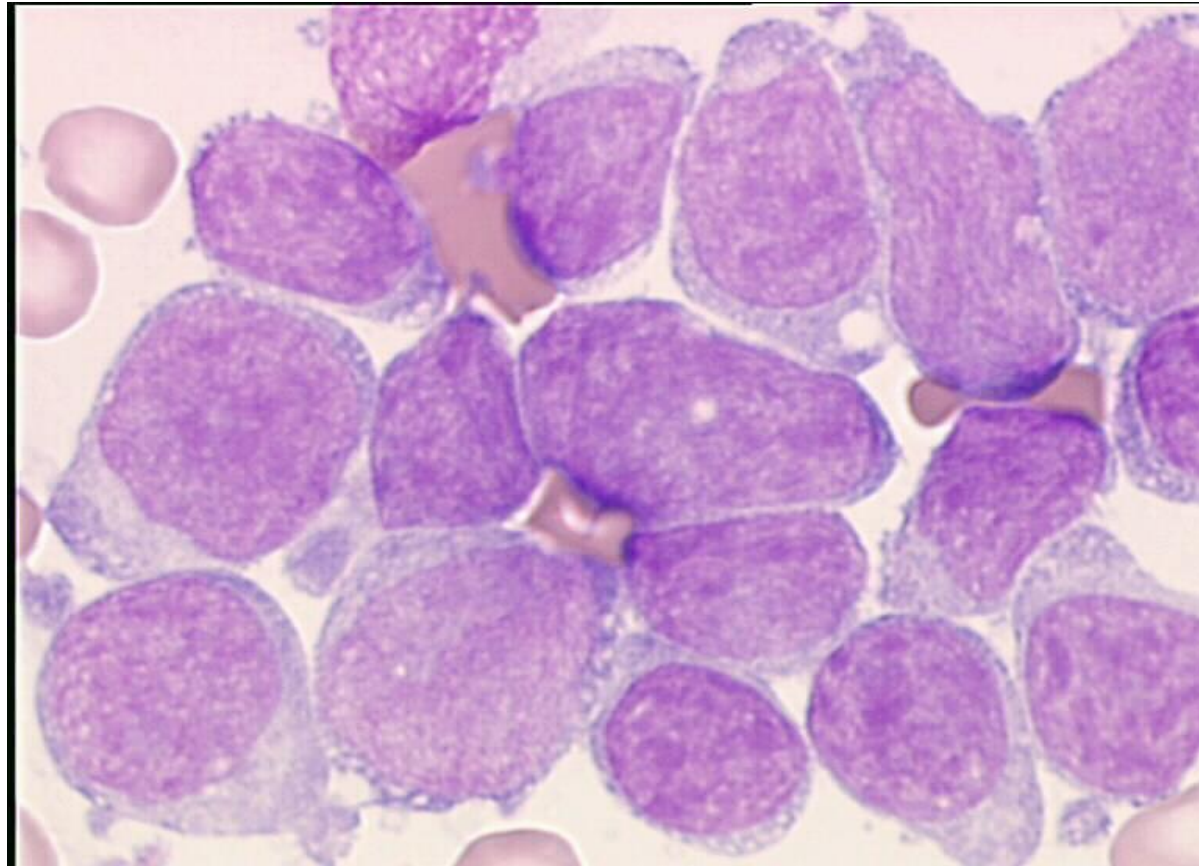
- ОЛЛ с экспрессией 2 миелоидносвязанных Аг - 6% от всех случаев ОЛЛ;
- ОМЛ с экспрессией 2 лимфоидносвязанных Аг - 17% от всех случаев ОМЛ

Хронический миелоидный лейкоз – 4 %

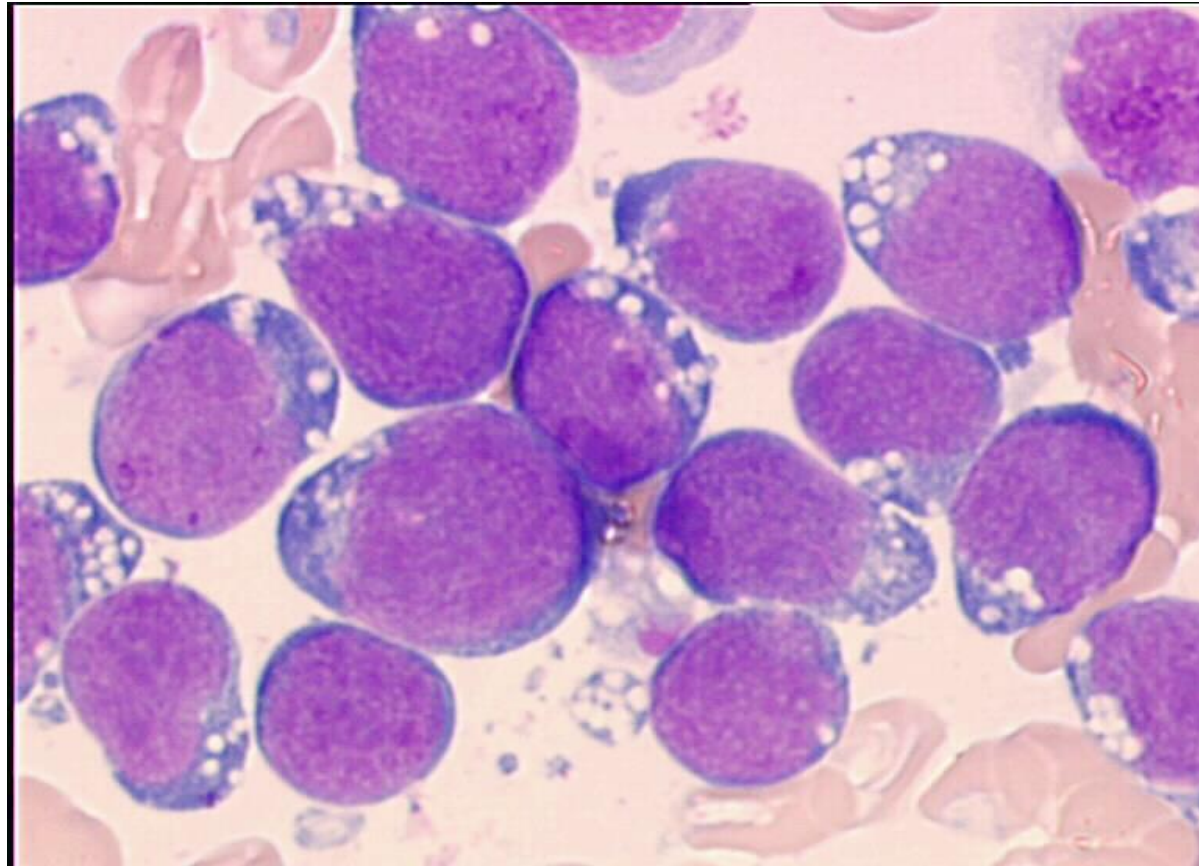
**ОЛЛ: L1- ОЛЛ L1 - малый лимфобласты с небольшим количеством цитоплазмы и нуклеолой (80% у детей)**



**ОЛЛ: L2- более крупный лимфобласт с преобладанием нуклеолой (14%)**



# ОЛЛ: L3 - лимфобласты с базофильной цитоплазмой (1%)





## Классификация лейкозов (иммунологическая Egil,1995)

ОЛЛ В-линии: CD 19+ и/или CD79a+ и/или CD22+  
цитоплазматический  
Экспрессия не менее чем 2-х из 3-х пан В клеточных  
маркеров  
Большинство случаев TdT + и HLA-DR+, зрелый В ОЛЛ  
часто TdT-

Про В ОЛЛ

Нет экспрессии других  
маркеров

Common В ОЛЛ

CD10+

Пре В ОЛЛ

цитоплазматический  
IgM+

Зрелый В ОЛЛ

Цитоплазматические или  
поверхностные каппа+  
или лямбда +



## Классификация лейкозов (иммунологическая Egil,1995)

ОЛЛ Т-линии: CD 3+ цитоплазматический или мембранный  
Большинство случаев TdT + и HLA-DR+,CD34-, но эти  
маркеры не играют роли в диагностике и классификации

Про Т ОЛЛ

CD7+

Пре Т ОЛЛ

CD2+ и/или CD5+ и/или  
CD8+

Кортикальный Т ОЛЛ

CD1a+

Зрелый Т ОЛЛ

CD3+ мембранный CD1a-

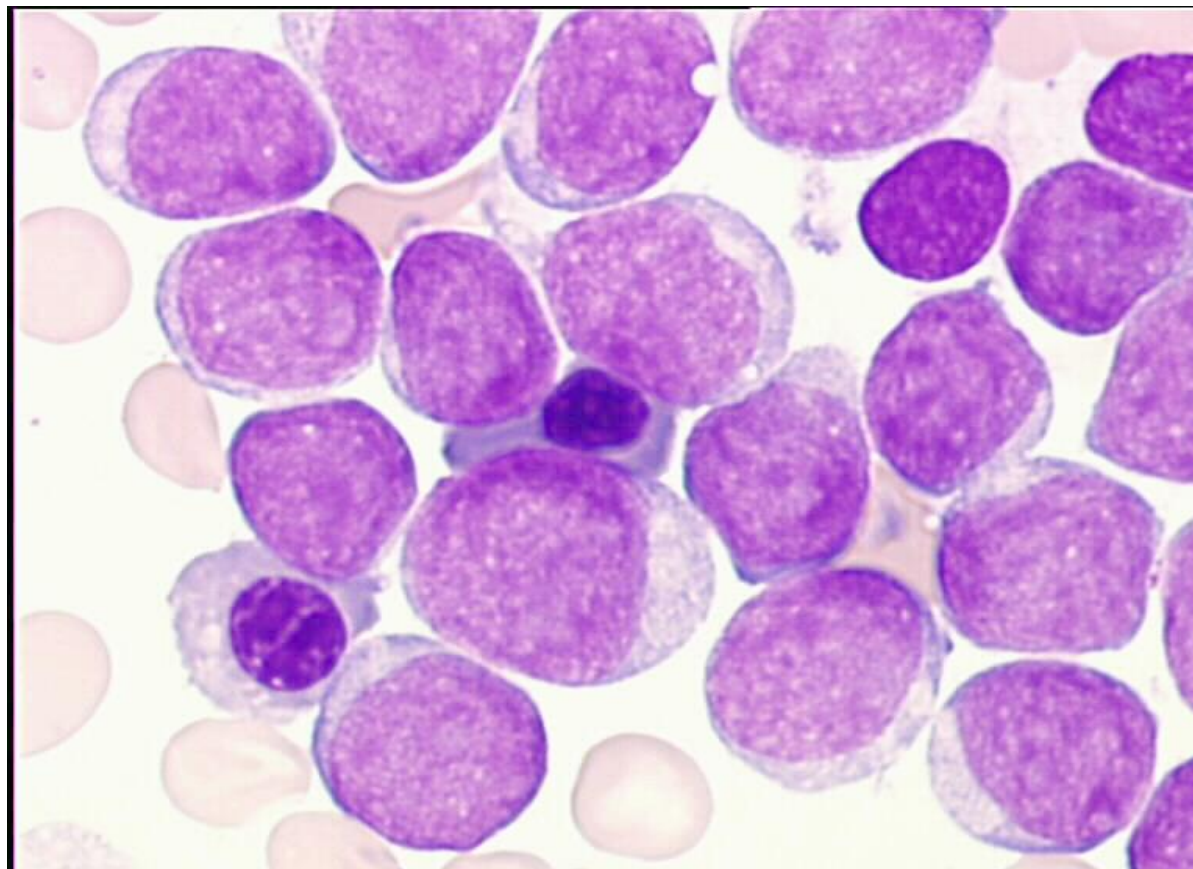
# Острый миелобластный лейкоз



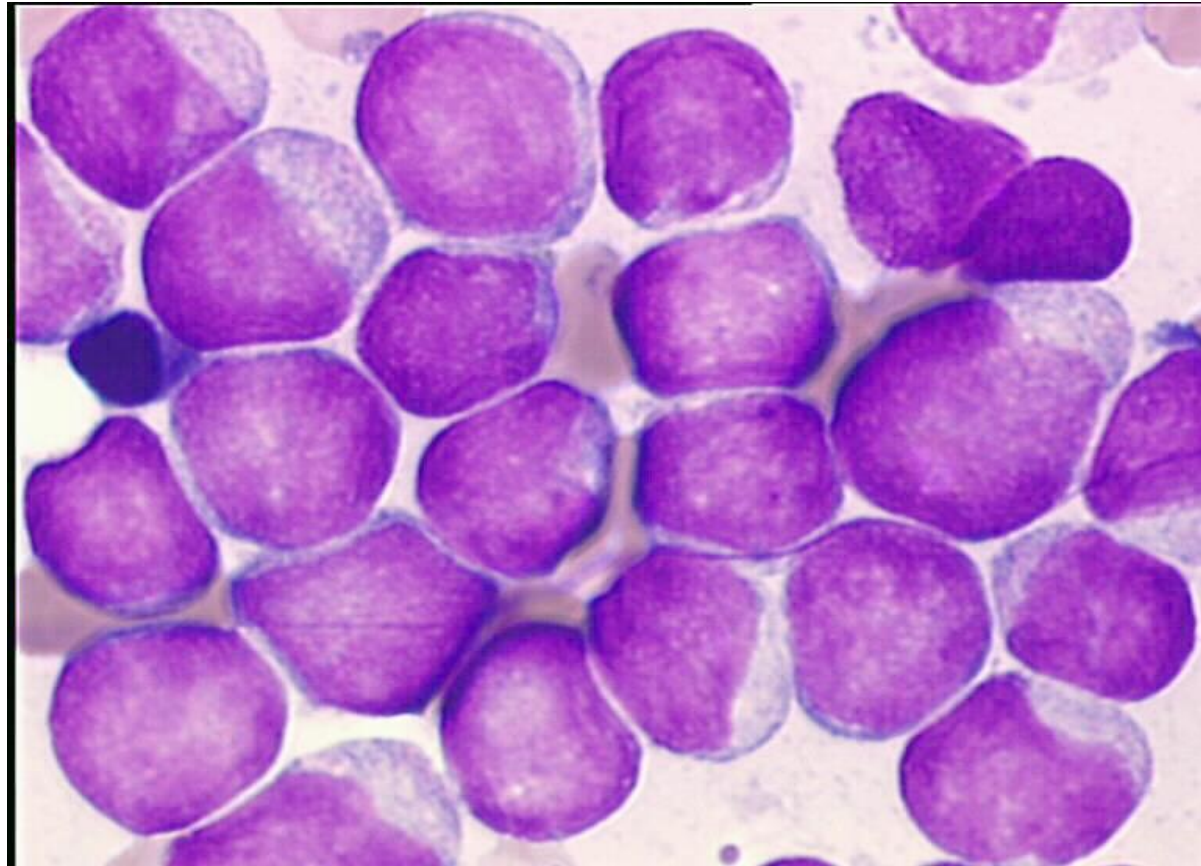
Для ОМЛ морфологическая классификация и молекулярные маркеры влияют на группу риска



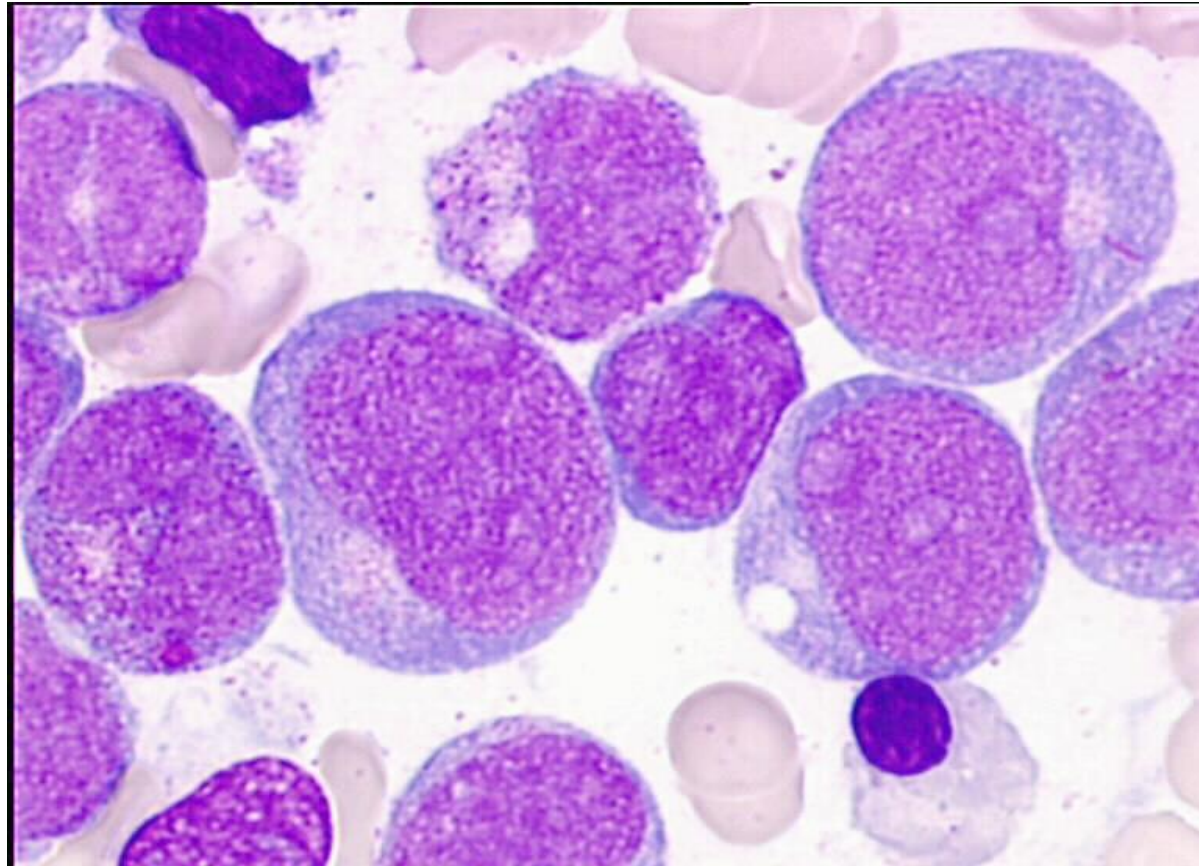
**ОМЛ: М0 - минимально дифференцированный ОМЛ - 6% у детей**



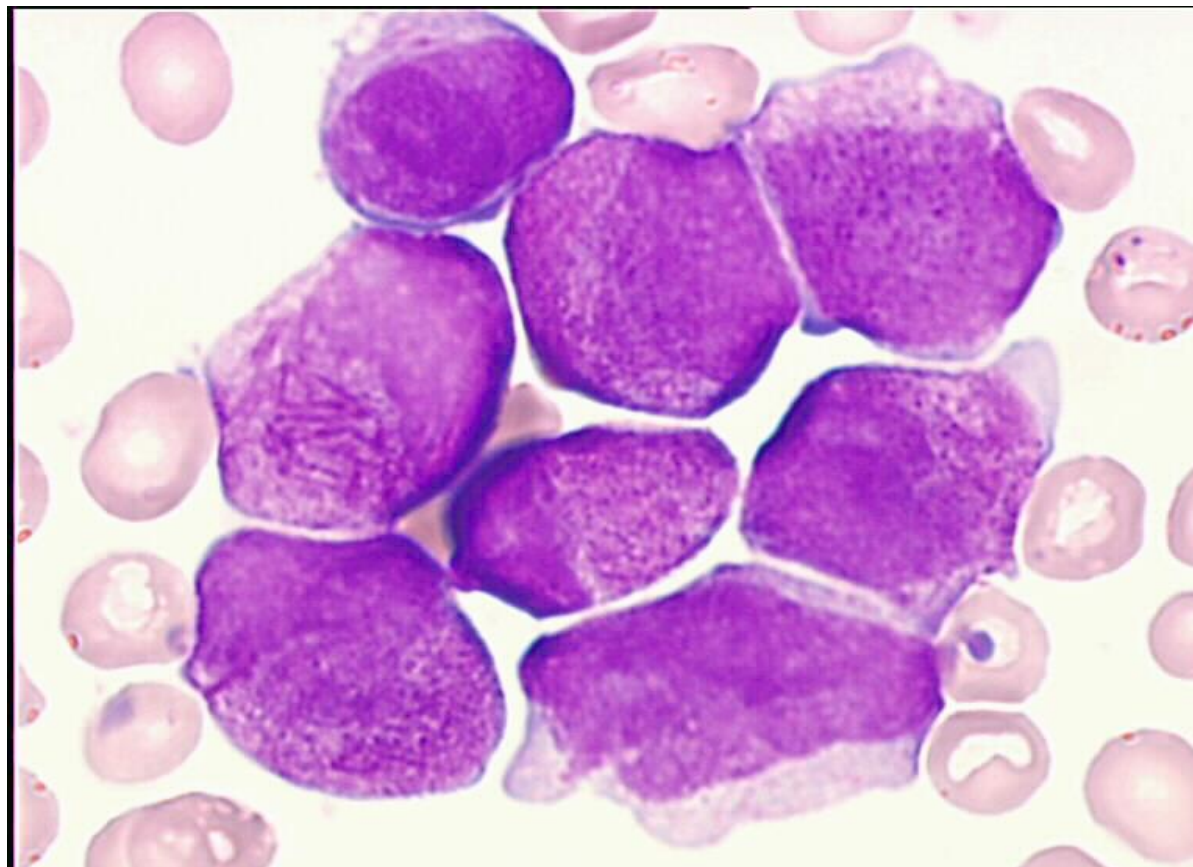
# **M1 -OMЛ без созревания 10%**



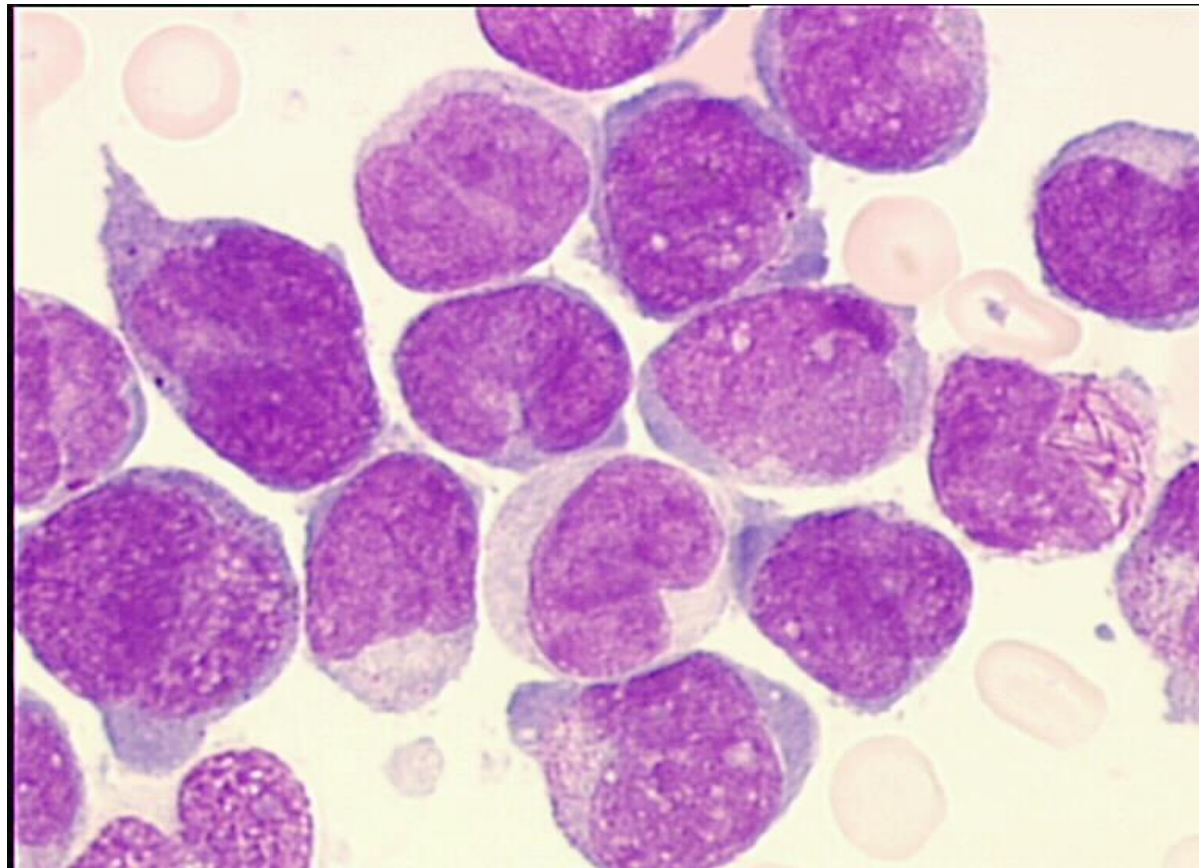
# M2 - ОМЛ с созреванием 27%



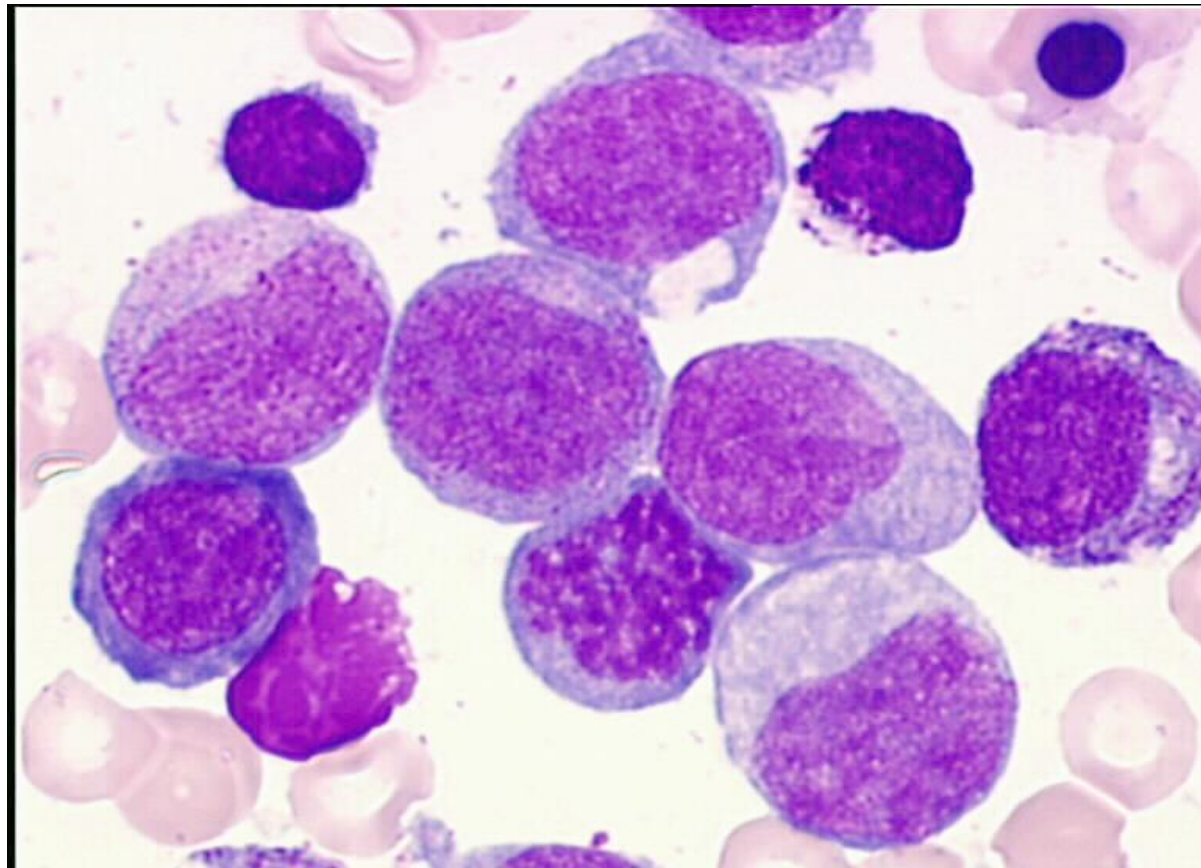
# МЗ- ОПЛ 5%(острый промиелоцитарный лейкоз)



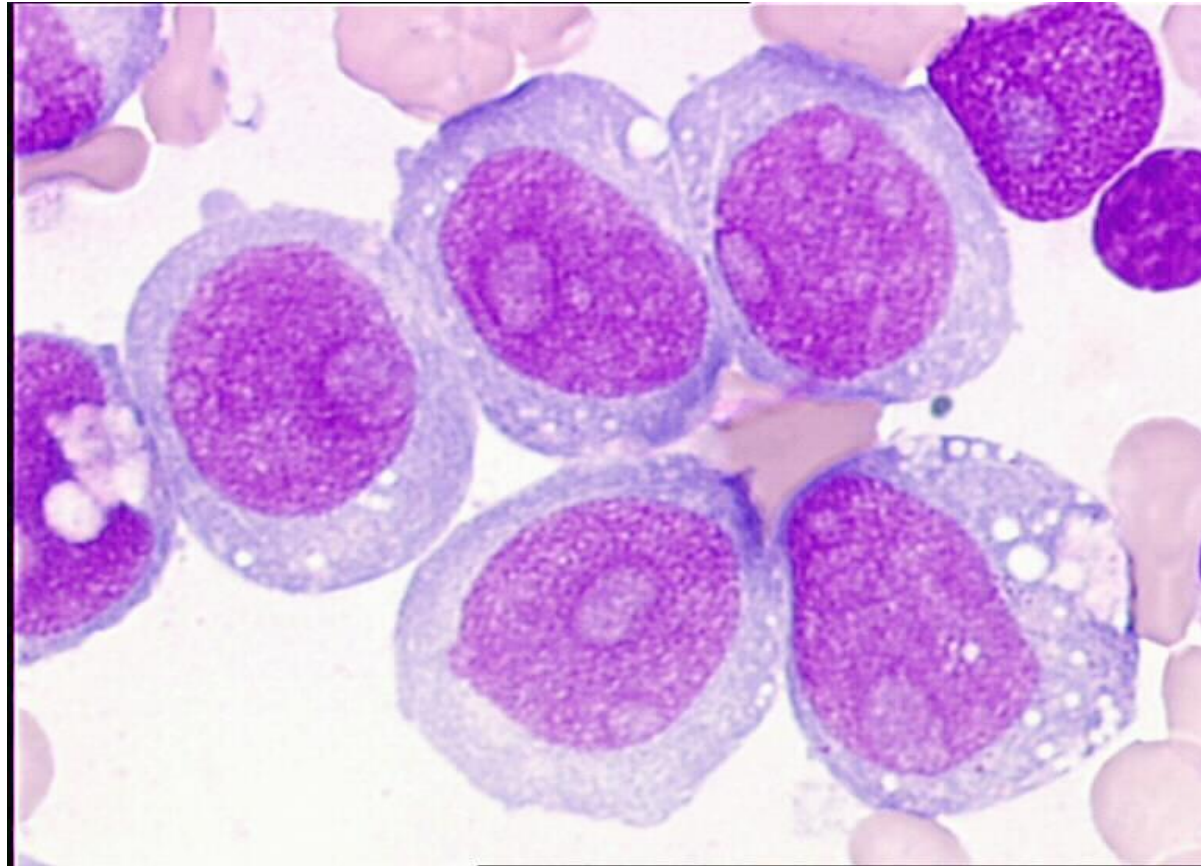
# МЗм - микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз



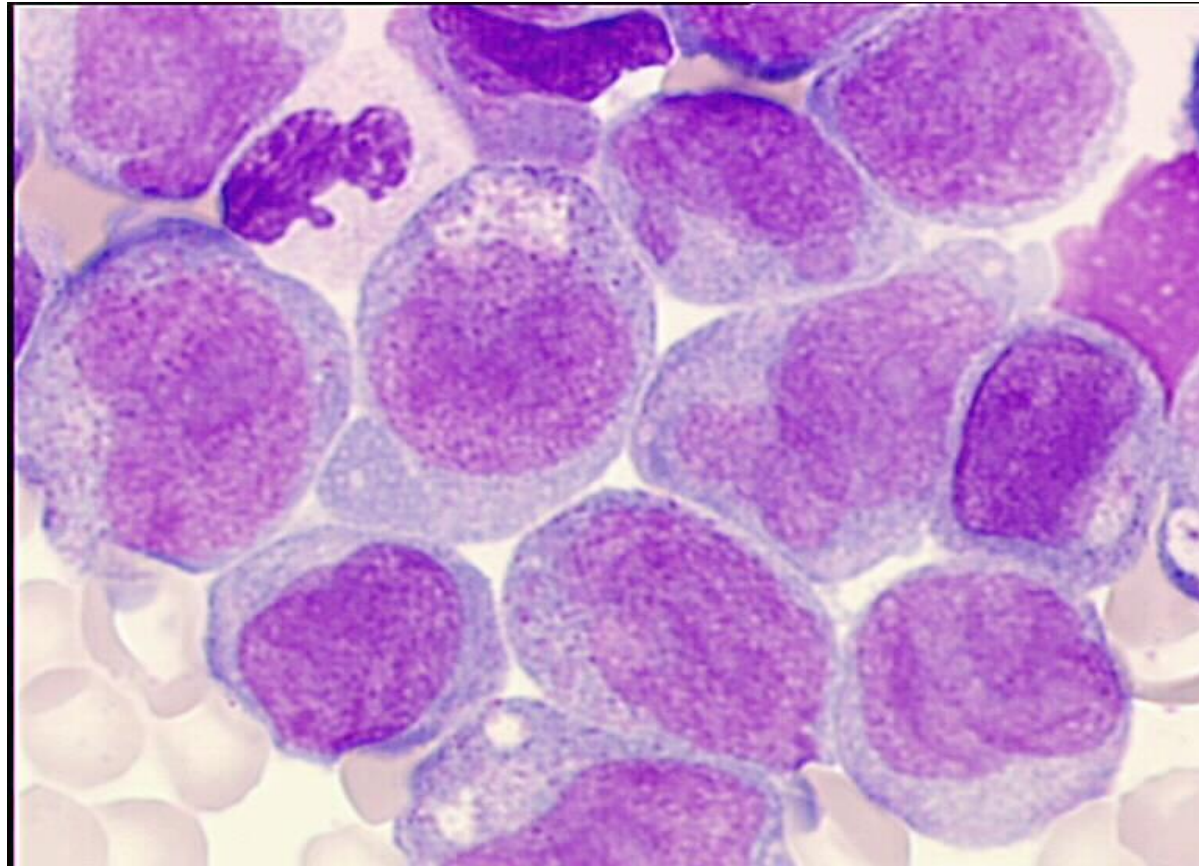
# M4 - миеломоноцитарный лейкоз 21%



# M5 (M5a) - острый монобластный лейкоз

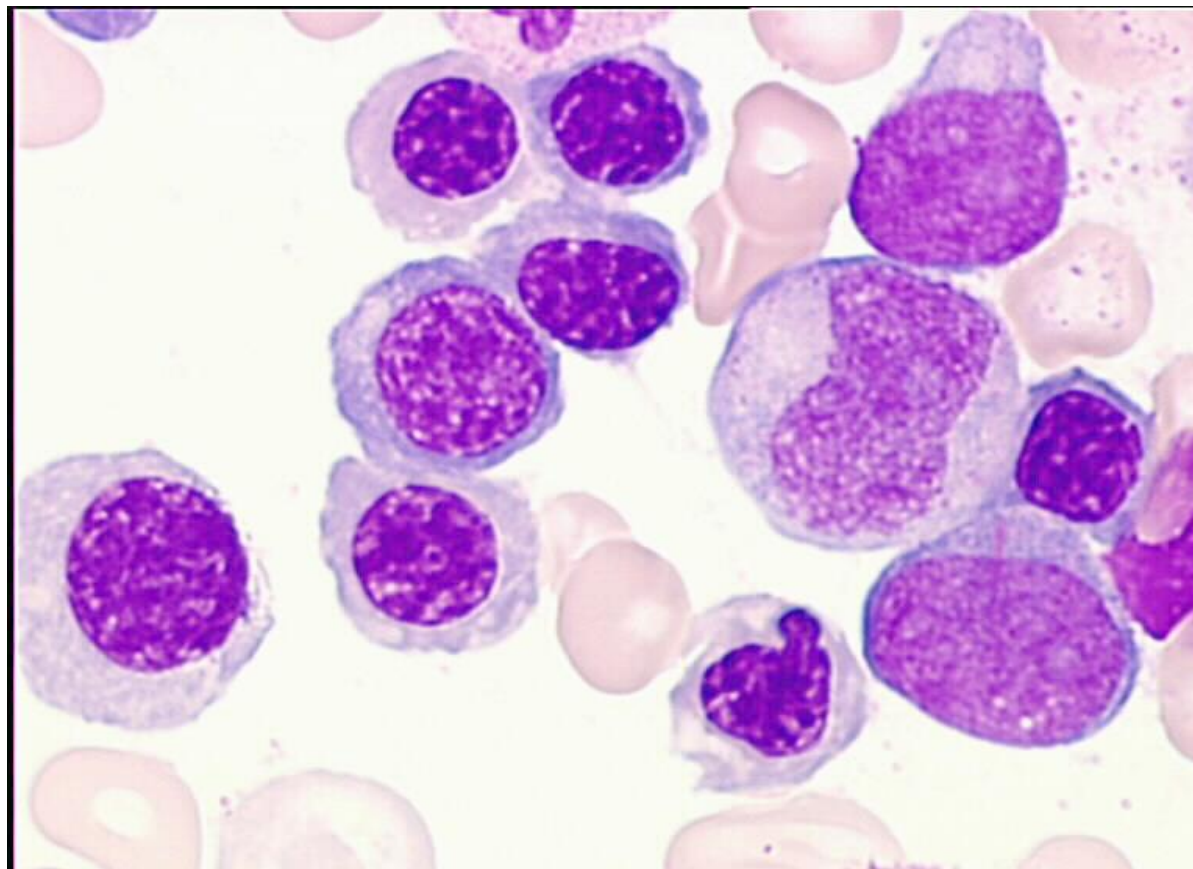


**M5 (M5b) - острый монобластный  
лейкоз M5b - 22% у детей**

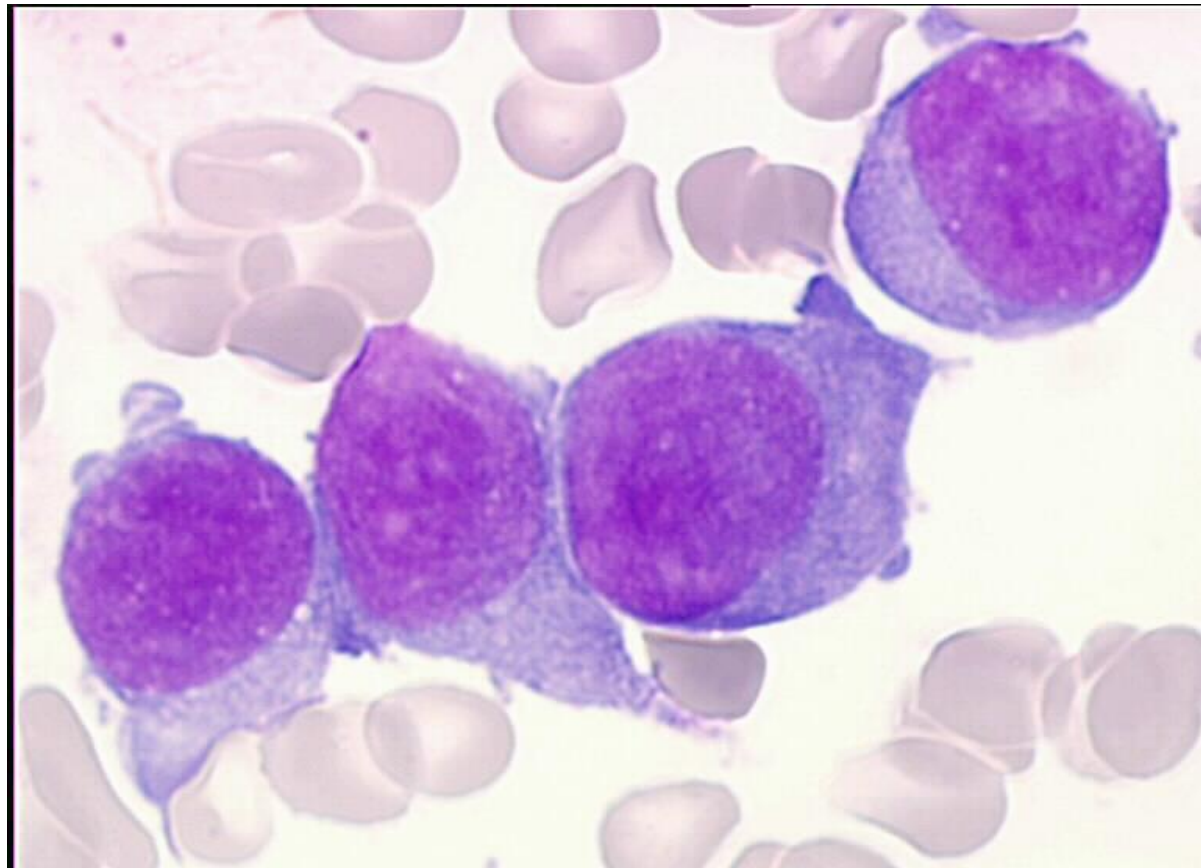




# M6 - острая эритролейкемия - 3%



# M7 - острый мегакариобластный лейкоз - 6%



# Острый лейкоз



**Выделяют следующие периоды:**

- Острый
- Ремиссии
- Рецидив
- Терминальный

# Цитогенетика ОЛ



Для ОЛЛ:

- гиподиплоидный набор (менее 46 хромосом) - 7%;
- псевдодиплоидный - 40%;
- гипердиплоидный 47 - 50 хромосом - 13%;
- гипердиплоидный более 50 хромосом - 29%.

# Структурные изменения кариотипа



- 1. Транслокацию (t) - обмен участками между хромосомами.
- 2. Делецию (del) - утрата хромосомной части своего материала.
- 3. Инверсию (inv)- поворот района в пределах одной хромосомы на 180.
- 4. Вставку (ins)- включение в хромосому нового материала.
- 5. Изохромосому (i)- хромосому, состоящую из двух одинаковых плеч.
- 6. Дериват (der)- измененную хромосому.

# Молекулярная генетика

## ОЛЛ

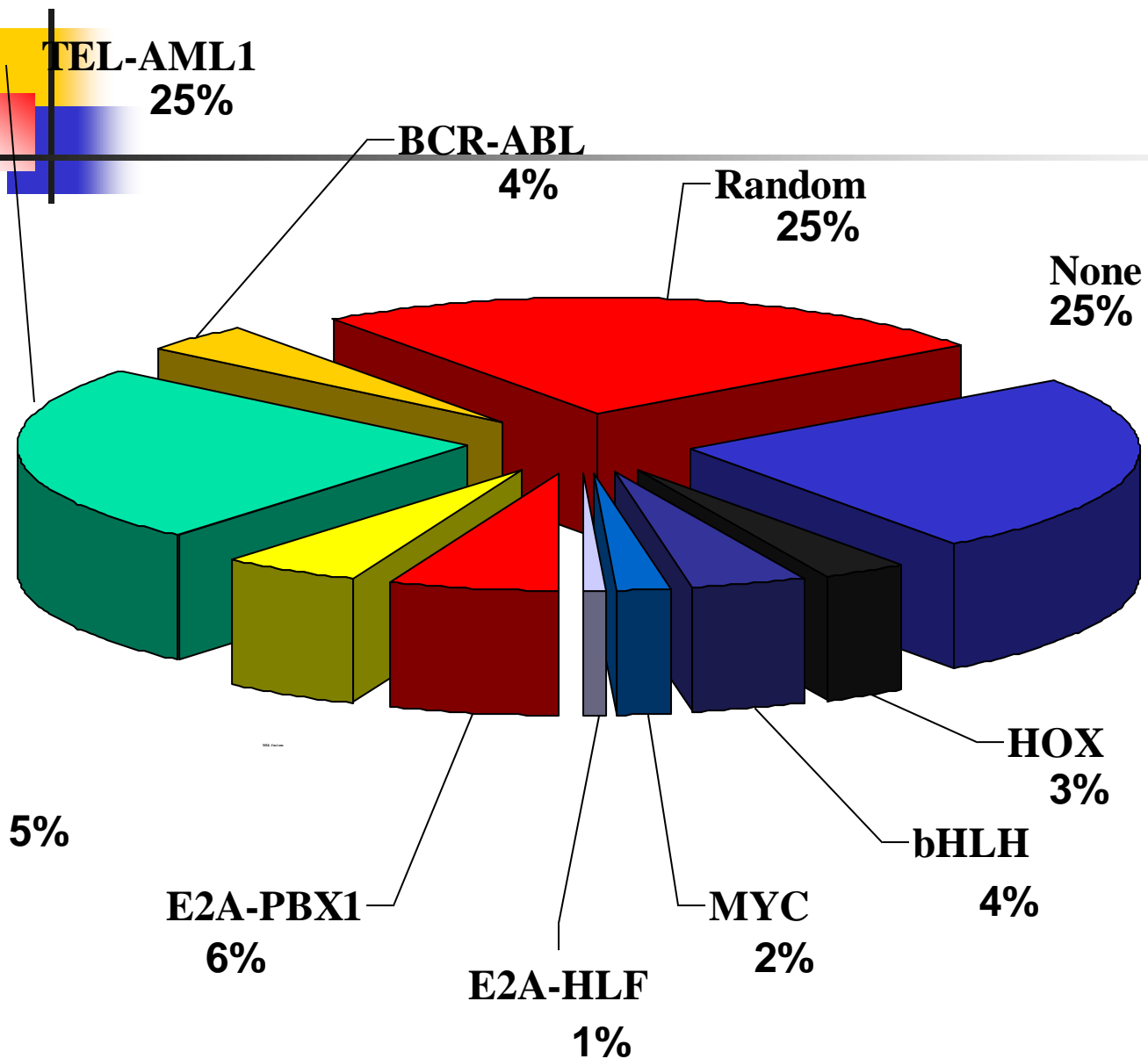
■ Транслокации при ОЛЛ чаще всего нарушают гены транскрипционных факторов, которые передают информацию в ДНК.

■ Специфические лейкемические транслокации могут онкогенно активировать транскрипционные факторы как минимум 2-мя путями:

1. При В-линейных ОЛЛ в результате транслокаций сливаются 2 различных гена и синтезируют химерный транскрипционный фактор с онкогенной направленностью

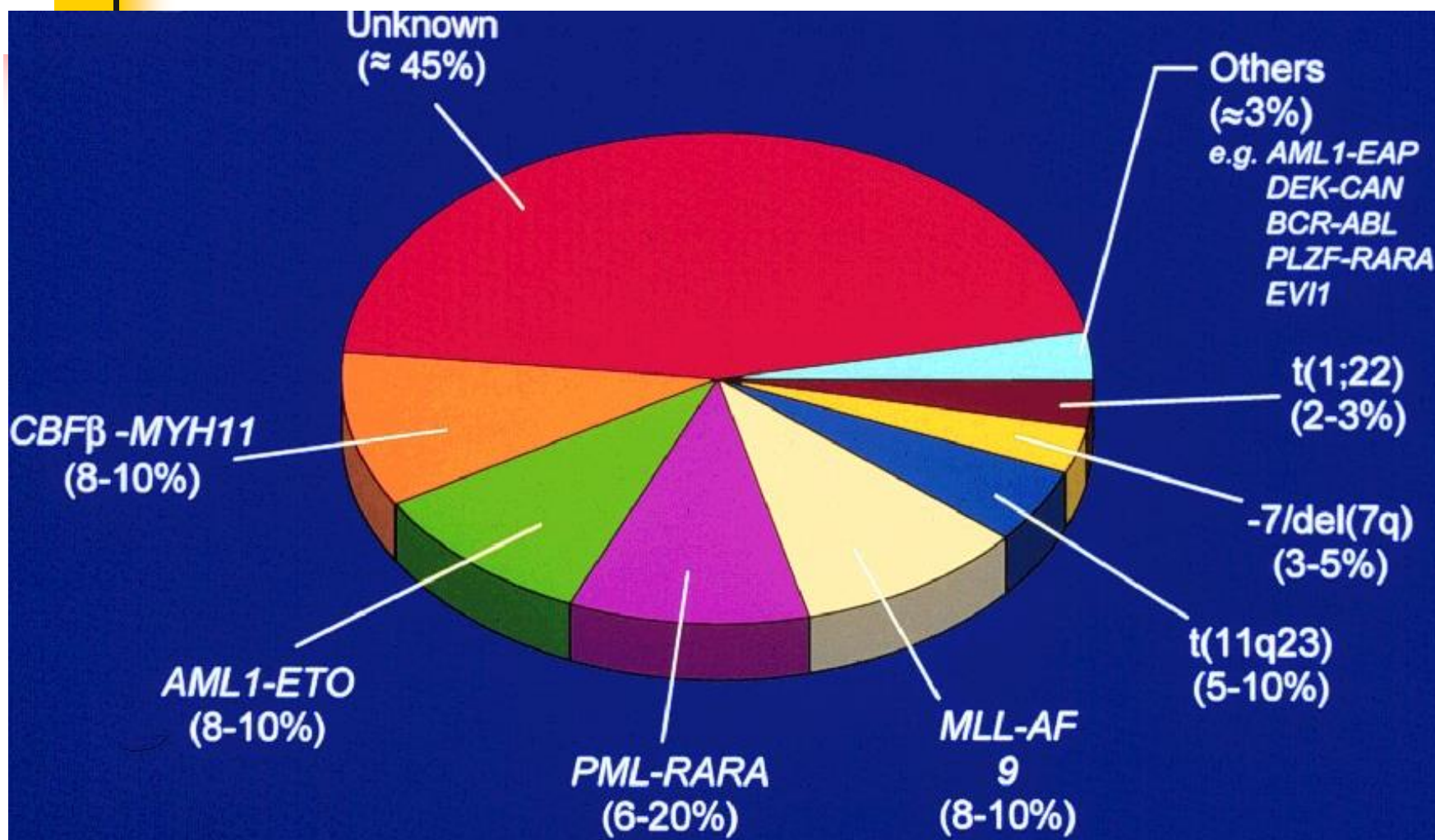
2. Т-ОЛЛ и при зрелые В-ОЛЛ характеризуются транслокациями Ig и TCR. Юкстапозиция некоторых элементов этих генов с транскрипционными факторами ведет к оверэкспрессии и трансформации протеинов.

# Цитогенетические изменения при ОЛЛ у детей



- TEL-AML1
- BCR-ABL
- Random
- None
- HOX
- bHLH
- MYC
- E2A-HLF
- E2A-PBX1
- MLL fusions

# Цитогенетические изменения при ОМЛ у детей





# Клиника ОЛ

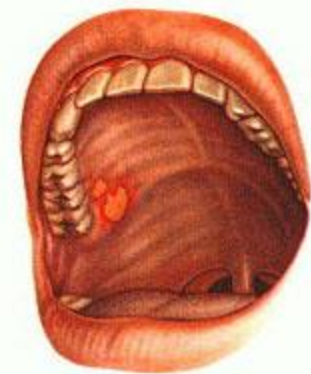


## **Общие симптомы включают:**

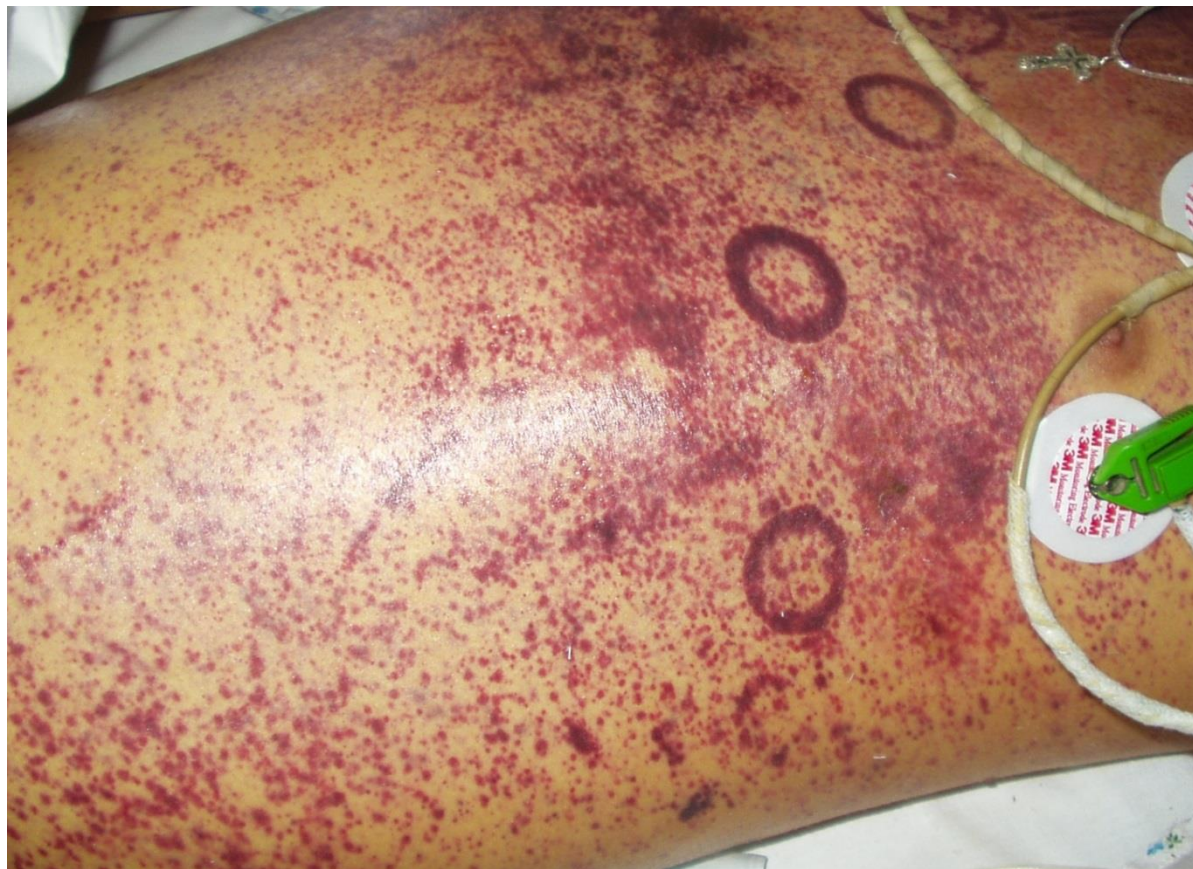
- *температура в 60% случаев;*
- *усталость — в 50%;*
- *бледность — в 40%.*

# Симптомы, связанные с поражением костного мозга

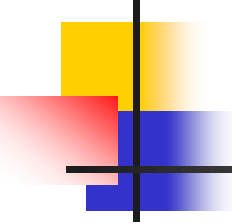
- **Анемия** — бледность, утомляемость, тахикардия, диспноэ.
- **Нейтропения** —  $T_{\text{с}}$  язвенно-некротический стоматит, инфекция.
- **Тромбоцитопения** — петехии, пурпура, экхимозы, кровоточивость из слизистых, редко - кровоизлияние в мозг



# Тромбоцитопения у больного с ОЛ



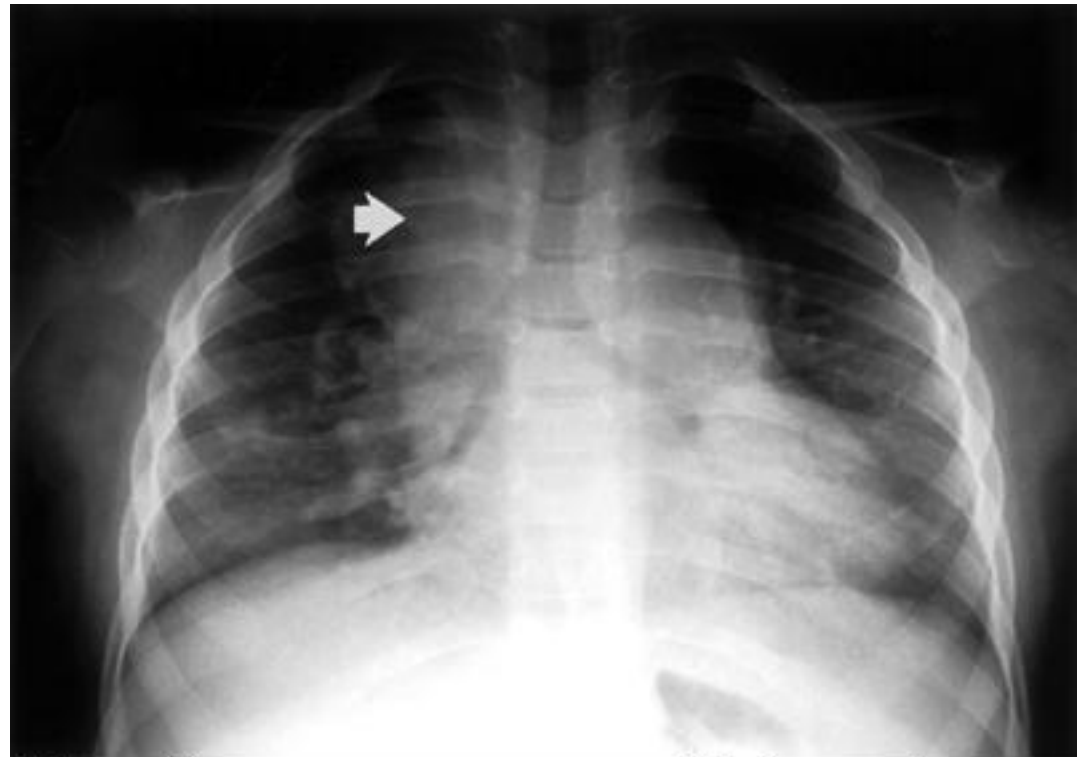
# Поражение лимфоидной системы



---

- Лимфоаденопатия, редко поражение лимфоузлов средостения (синдром верхней полой вены).
- Спленомегалия.
- Гепатомегалия.

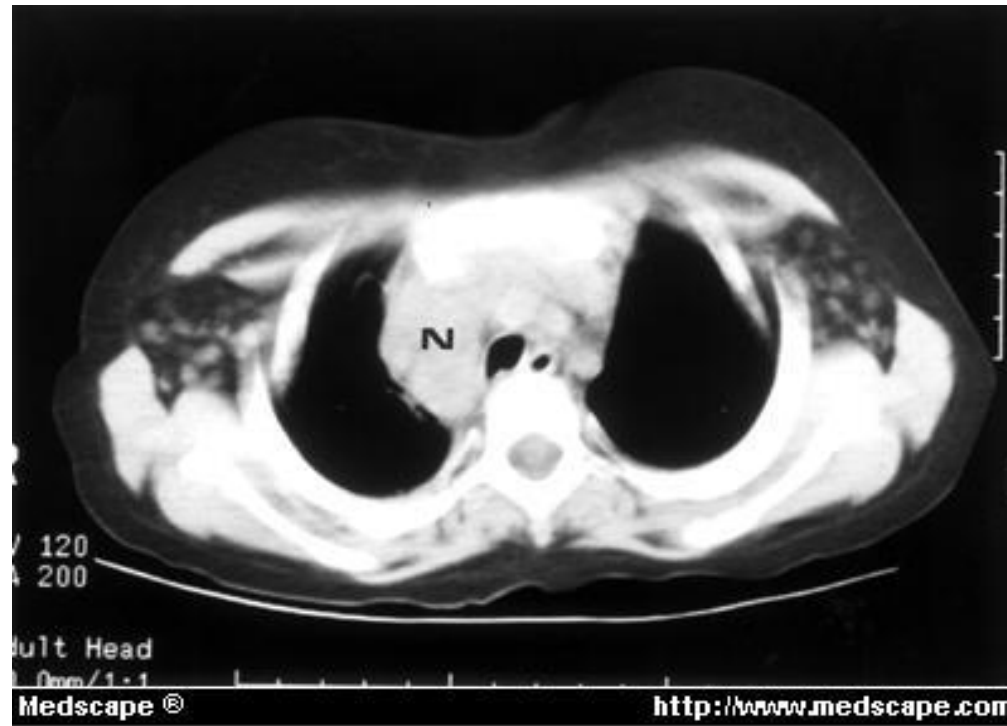
# Расширение средостения



Medscape®

<http://www.medscape.com>

# Расширение средостения на КТ



# Гепатоспленомегалия при ОЛ



# Экстрамедуллярное поражение (5 %)



- Признаки и симптомы повышения внутричерепного давления (утренняя головная боль, рвота).
- Признаки и симптомы вовлечения паренхимы мозга в патологический процесс (гемипарезы, параличи черепных нервов, судороги,
- при вовлечении головного мозга — атаксия, гипотония, гиперрефлексия)



# Экстрамедуллярное поражение (5 %)



- Гипоталамический синдром (полифагия с чрезмерной прибавкой в весе, нарушение поведения).
- Несахарный диабет (при вовлечении заднего гипофиза).
- Поражение спинного мозга (боли в спине, ногах, слабость, потеря чувствительности конечностей, проблемы сфинктеров мочевого пузыря, прямой кишки).

# Экстрамедуллярное поражение (5 %)



Кровоизлияние в ЦНС возникает чаще у пациентов с ОМЛ, чем при ОЛЛ.

Причины:

- а) лейкостаз в сосудах головного мозга, что приводит к лейкотромбозу, инфарктам, геморрагиям;
- б) тромбоцитопения;
- в) коагулопатия потребления.

# Признаки поражения мочеполовой системы



- поражение яичек (10-23% больных мужского пола);
- Клинически - безболезненны;
- скрытое поражение диагностируется у 10-33% пациентов и определяется с помощью УЗИ;
- Поражение почек проявляется гематурией, гипертензией или острой почечной недостаточностью.

# Признаки поражения ЖКТ



- ЖКТ часто поражается при ОЛЛ.
- Наиболее частым проявлением является кровотечение из ЖКТ.
- При терминальной стадии лейкоза возникает некротическая энтеропатия.
- Часто поражается толстый отдел кишечника - тифлит.

# Признаки поражения костей и суставов



- Костные боли — это наиболее частый признак поражение костей, наблюдается у 25% пациентов
- Рентгенологические признаки поражения лейкозной инфильтрации костей — периостит, инфаркты костей

# Признаки поражения кожи



- **Поражение кожи:**
- часто возникает у н/р
- наблюдается при ОНЛЛ



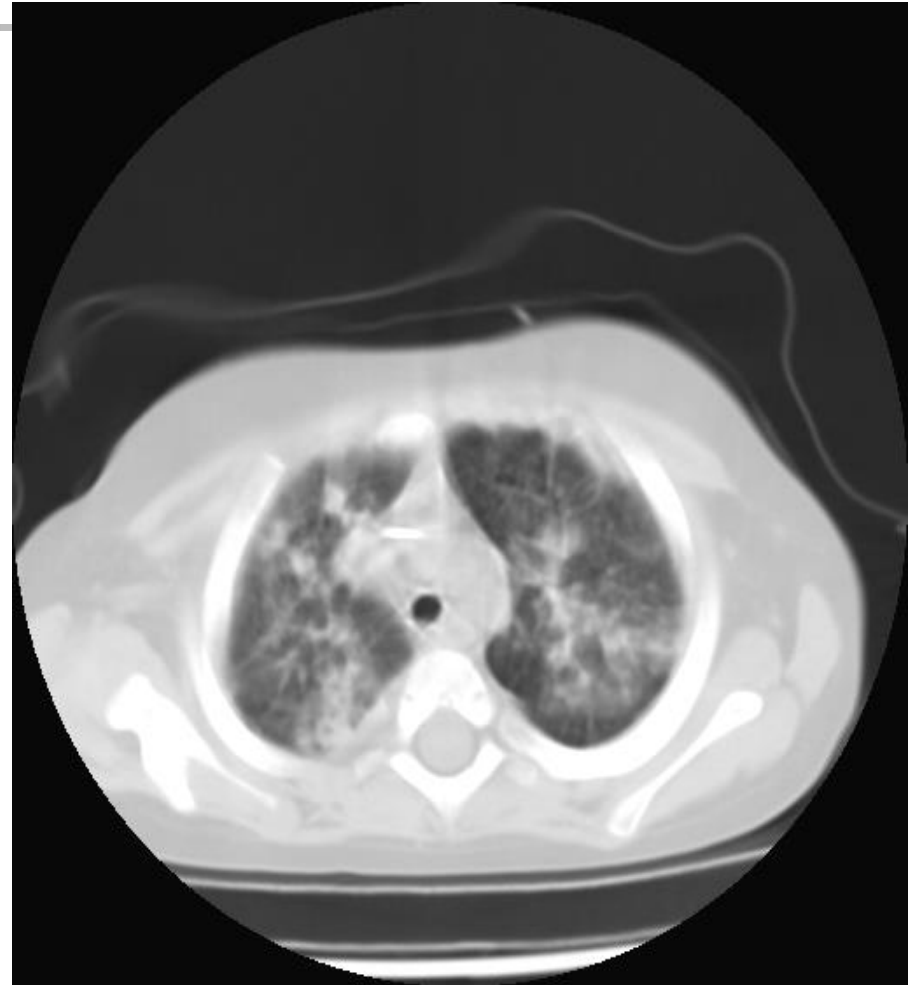
# Признаки поражения ссс



- 2/3 пациентов имеют признаки вовлечения сердечно-сосудистой системы в лейкозный процесс, диагностируются чаще на аутопсии.
- Клинические признаки поражения ссс имеют место менее чем у 5% больных.

# Признаки поражения легких

- Являются признаками лейкозной инфильтрации и кровоизлияния



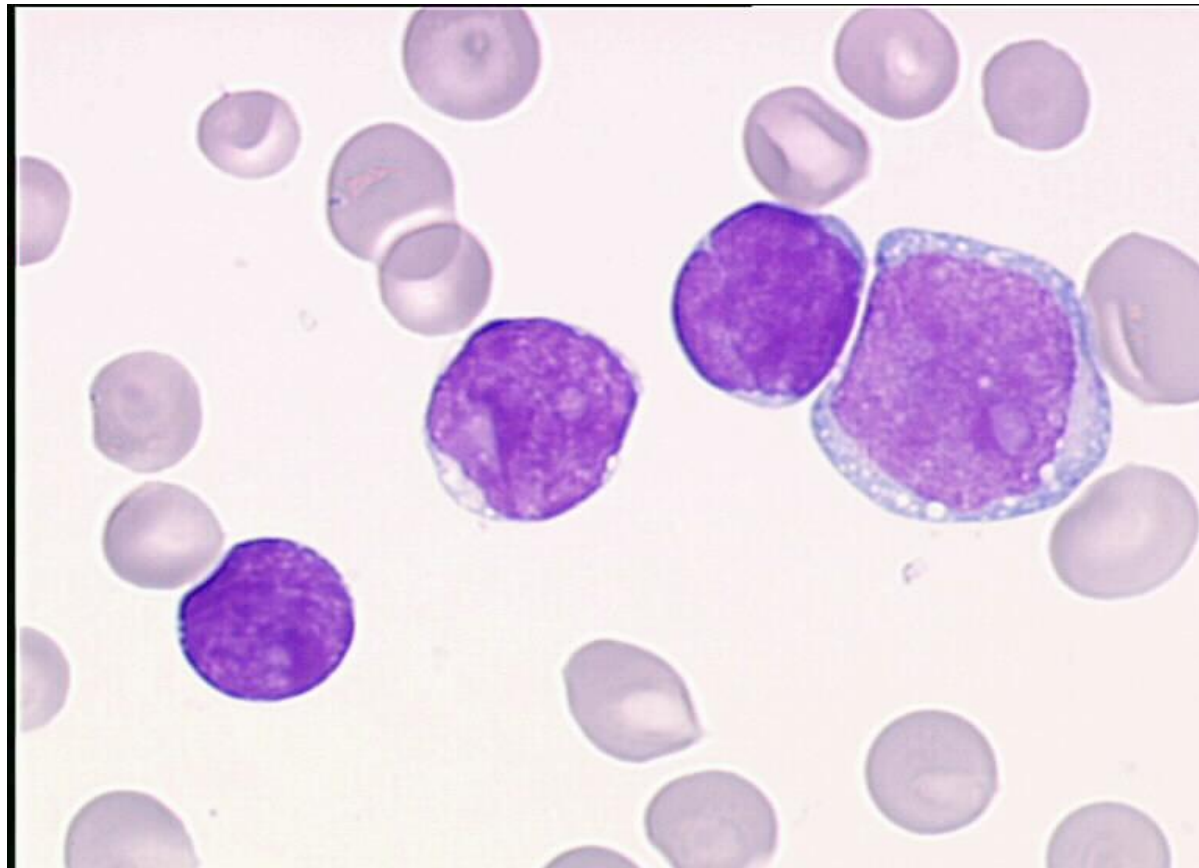


# Диагностика ОЛ



- 1. Клинические проявления;
- 2. Периферическая кровь:
  - нормоцитарная, нормохромная анемия,
  - тромбоцитопения 92% пациентов,
  - число лейкоцитов:
    - снижено, нормальное или повышено,
  - формула крови:
    - бластоз, лимфоцитоз

# Периферическая кровь с наличием бластных клеток

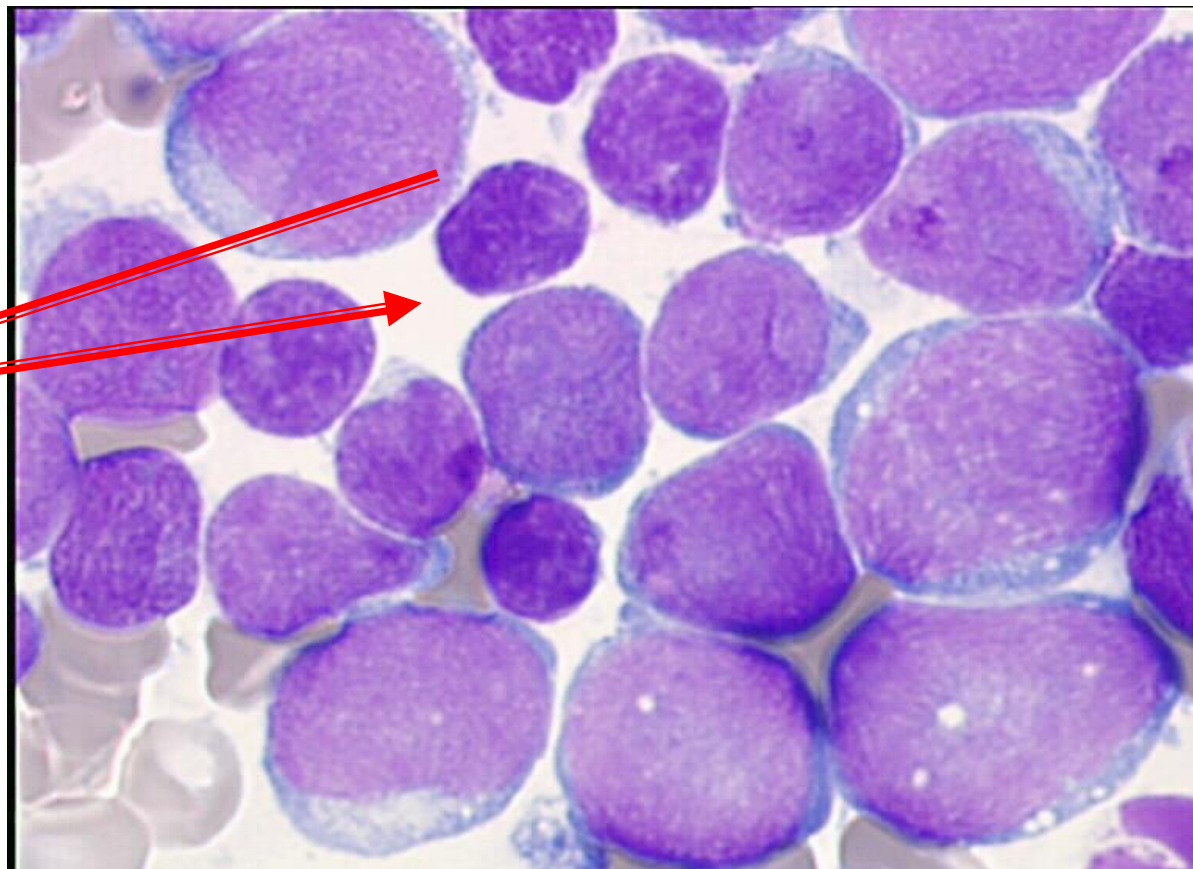


# Диагностика ОЛ



- Морфологическое исследование костного мозга (костно-мозговая пункция).
- Цитохимическое исследование костного мозга: (миелопероксидаза, липиды, гликоген, неспецифические эстеразы (альфа-нафтилацетатэстераза, альфа - нафтилбутиратэстераза))

# КОСТНЫЙ МОЗГ

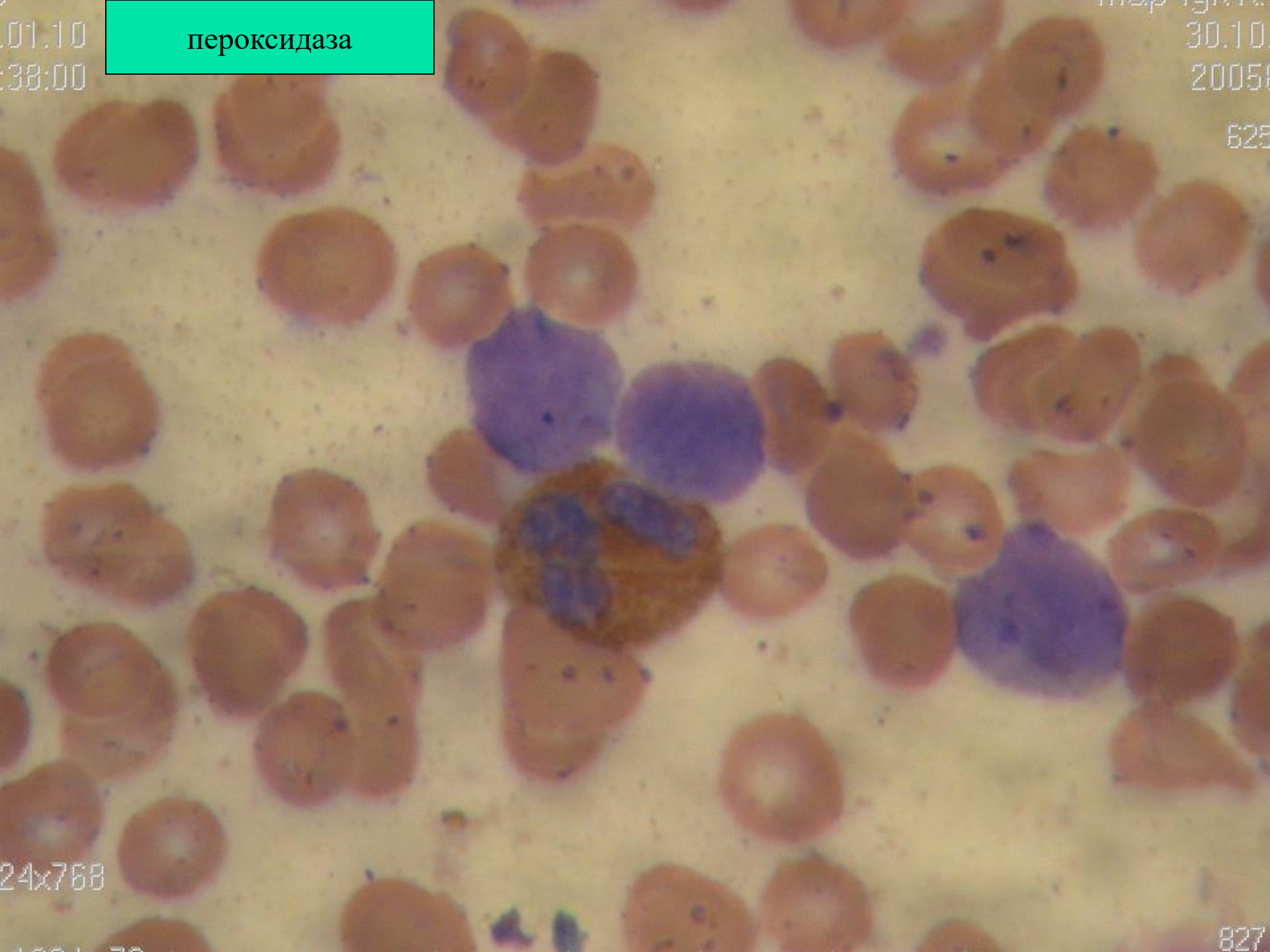


**лимфобласты**

01:10  
:38:00

пероксидаза

30:10  
2005  
625



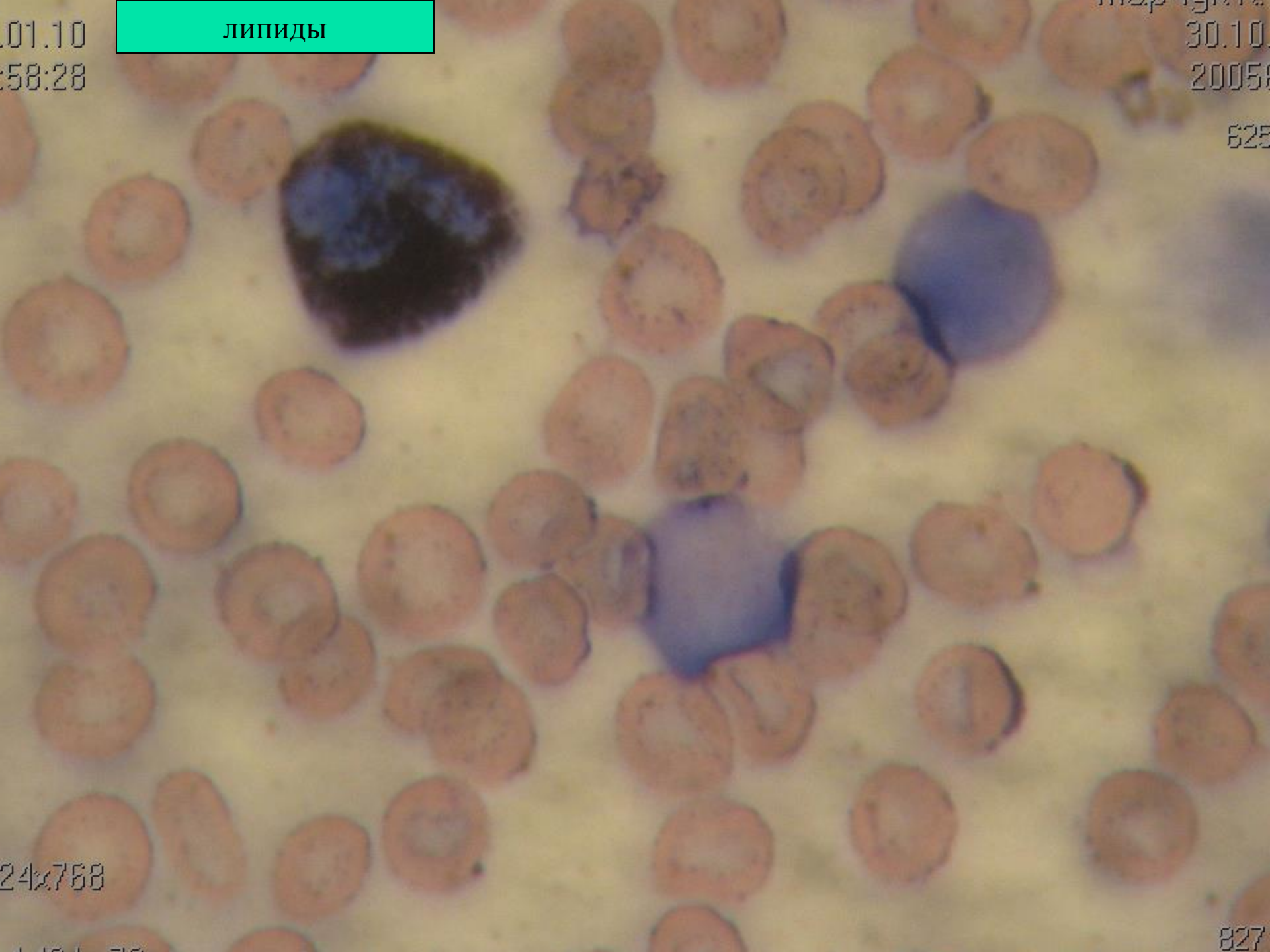
24x768

827

01.10  
58:28

ЛИПИДЫ

30.10  
2005  
628



24x768

827

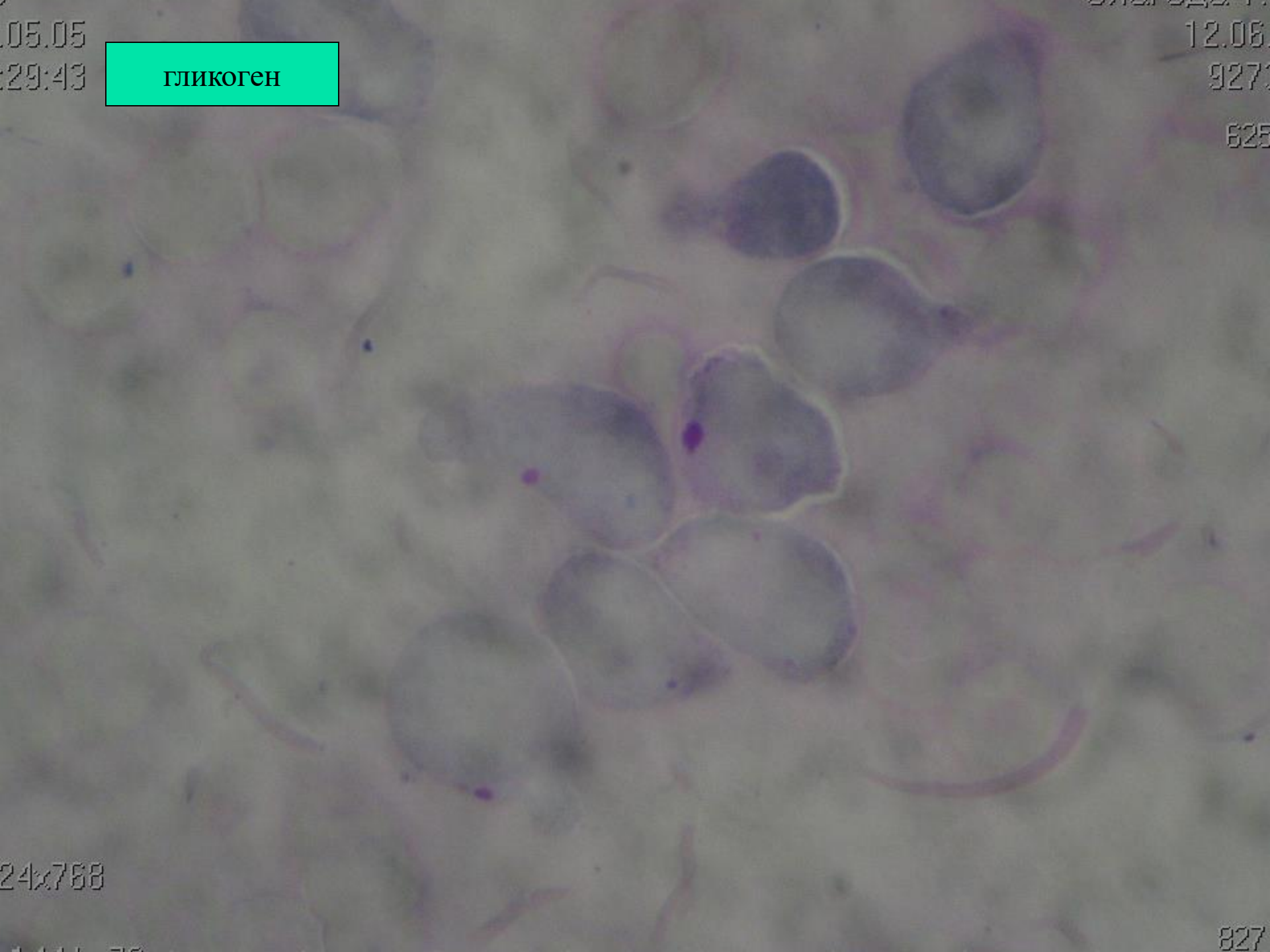
05.05  
29:43

ГЛИКОГЕН

12.06  
927  
625

24x788

827



# Диагностика ОЛ



- Иммунофенотипирование бластных клеток.
- Молекулярно-биологическое исследование на протоонкогены (ПЦР).
- Цитогенетическое исследование (обычное и FISH).
- ММТ - тест (на чувствительность к цитостатикам).
- Рентгенография органов грудной клетки.
- КТ (органов грудной полости, брюшной полости, головы).
- Узи органов брюшной полости, сердца, периферических л/у, мошонки(мальчики)



# Диагностика ОЛ



- Биохимические исследования: электролиты, мочевины, мочевая кислота, печеночные пробы, билирубин и др.
- Исследование ликвора: биохимический состав и клетки. Спинномозговая жидкость имеет диагностическое значение при диагностике нейролейкоза (ЦНС1- отсутствие бластных клеток в ликворе, ЦНС2- бластные клетки в ликворе при отсутствии цитоза (менее 5 клеток/мкл), ЦНС3- бластные клетки и цитоз в ликворе 5 и более клеток/мкл)

# Диагностика ОЛ

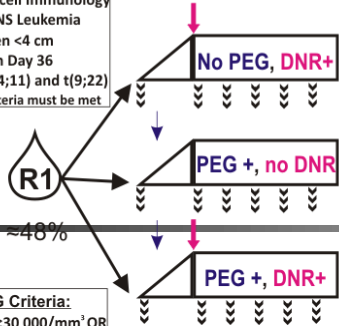


- Гемостазиограмма: снижение факторов коагуляции часто наблюдается при ОМЛ, включает гипофибриногнemieю, фактор V, IX, X
- Исследование иммунологии: уровень сывороточных иммуноглобулинов, уровень С 3 и С 4
- Исследование вирусологического профиля: титр АТ к вирусу ветряной оспы, ЦМВ, АТ к вирусу простого герпеса, скрининг АТ гепатитов ( HBV, HCV, HBV+HDV, HGV, HFV, HXV)

# ALL-MB 2008: Treatment Plan

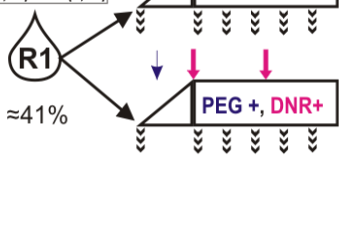
**SRG Criteria:**  
 WBC < 30 000/mm<sup>3</sup>  
 no T-cell Immunology  
 no CNS Leukemia  
 Spleen < 4 cm  
 CR on Day 36  
 no t(4;11) and t(9;22)  
 all criteria must be met

## Induction



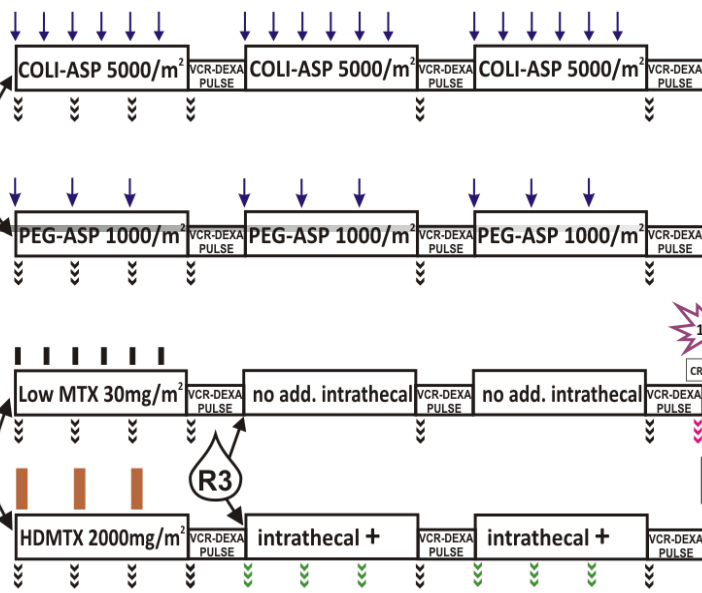
**ImRG Criteria:**  
 WBC ≥ 30 000/mm<sup>3</sup> OR  
 T-cell Leukemia OR  
 CNS Leukemia OR  
 Spleen ≥ 4 cm AND  
 CR on Day 36 AND  
 No t(4;11) and t(9;22)

## ImRG

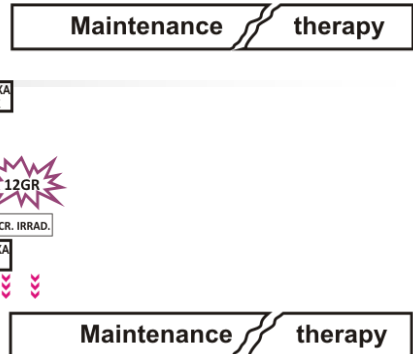


If HR Criteria +

## Intensive Phase of Treatment

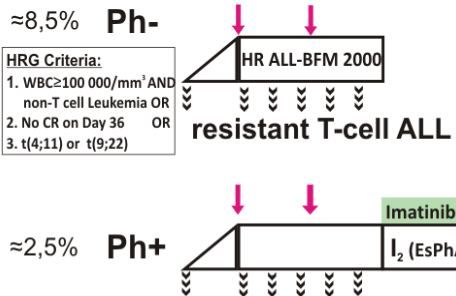


## Maintenance

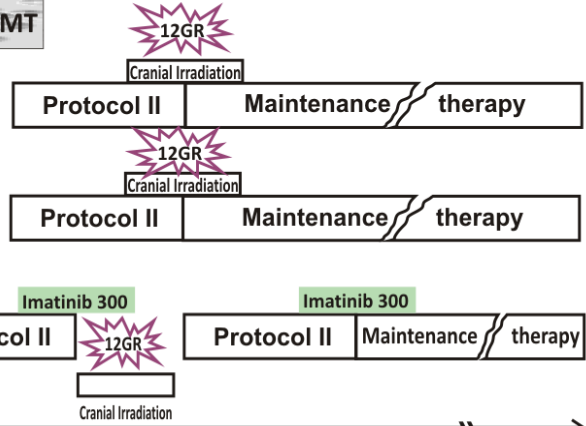
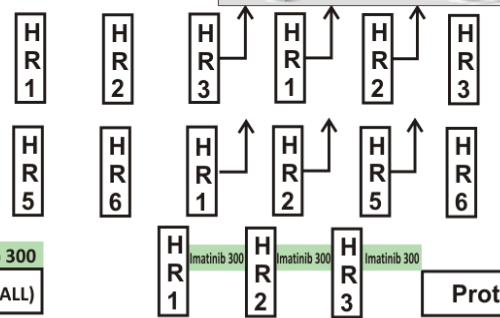


## HRG

**HRG Criteria:**  
 1. WBC ≥ 100 000/mm<sup>3</sup> AND non-T cell Leukemia OR  
 2. No CR on Day 36 OR  
 3. t(4;11) or t(9;22)



### selectiv indications for BMT



Days 1 3 8 36 Weeks 7 12 14 22 24 30 32 104  
 ↓ - Daunorubicin   ↓ - PEG-asparaginase 1000U/m<sup>2</sup>   ↓ - COLI-asparaginase 5000U/m<sup>2</sup>   ▬ - HDMTX 2000mg/m<sup>2</sup>   ▬ - Low MTX 30mg/m<sup>2</sup>   ≡ - i.th. triple therapy

# Стратегия лечения ОЛЛ



## **Группа стандартного риска (SRG)**

**К этой группе относятся пациенты, если у них:**

- **Инициальный лейкоцитоз менее 30 000/мкл.**
- **Нет инициального поражения ЦНС**
- **Размеры селезенки менее 4 см**
- **Нет pre T/T-иммунологии**
- **Нет транслокаций t(4;11) и/или t(9;22).**
- **Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии**

# Стратегия лечения ОЛЛ



## **Группа среднего риска:**

- **Инициальный лейкоцитоз 30 000/мкл и более.**
- **Размеры селезенки  $\geq 4$  см**
- **Инициальное поражение ЦНС.**
- **Pre T/T-иммунология.**

# Стратегия лечения ОЛЛ



## Группа высокого риска:

- Наличие t(4;11).
- Наличие t(9;22).
- Инициальный лейкоцитоз 100 000/мкл и более при В-линейной иммунологии
- Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии.

# Лечение ОЛ



- Известный американский гематолог Дональд Пинкель в 1985 году писал:
- **"Если бы вы заговорили об излечении лейкемии в 1960 году, вам бы сказали, что ваше место в желтом доме"**.
- В то время все дети умирали от острого лейкоза, а сейчас 80% больных ОЛЛ **выздоровливают!**

# Лечение ОЛ



- На модели ОЛЛ у детей в течение последних 50 лет продемонстрирована уникальная возможность лечения опухолевых заболеваний с помощью терапевтических средств, позволивших сделать его из абсолютно фатального курабельным в 76 – 80 % случаев.
- Этому способствовало научное понимание;
- **молекулярных,**
- **генетических**
- **иммунофенотипических особенностей лейкозных клеток,**
- **определение критериев групп риск.**





# Лечение ОЛ



Современная химиотерапия - это комбинированное, интенсивное лечение, проводится определенными циклами с интервалами различной продолжительности.

# Лечение ОЛ



В программном лечении злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани выделяют следующие этапы:

- 1) индукция ремиссии,
- 2) консолидация,
- 3) поддерживающее лечение в периоде ремиссии (для ОЛЛ)

# Лечение



Основными принципами ПХТ злокачественных опухолей считаются:

1. Максимально раннее начало комплексного лечения с момента установления точного диагноза.
2. Проведение лечения в специализированных детских онкологических стационарах.
3. Использование комбинаций цитостатических препаратов в адекватных дозах и режимах как в остром периоде, так и в ремиссии (лечение по протоколам)
4. Проведение адекватного симптоматического лечения с применением компонентов гемотрансфузионной терапии (тромбоконцентрат, эритроцитарная масса)

# Лечение



Цитостатический эффект препарата определяется тремя факторами:

- фармакокинетикой препарата;
- временем генерации опухолевых клеток;
- влиянием препарата на переход клеток из одной фазы клеточного цикла в другую

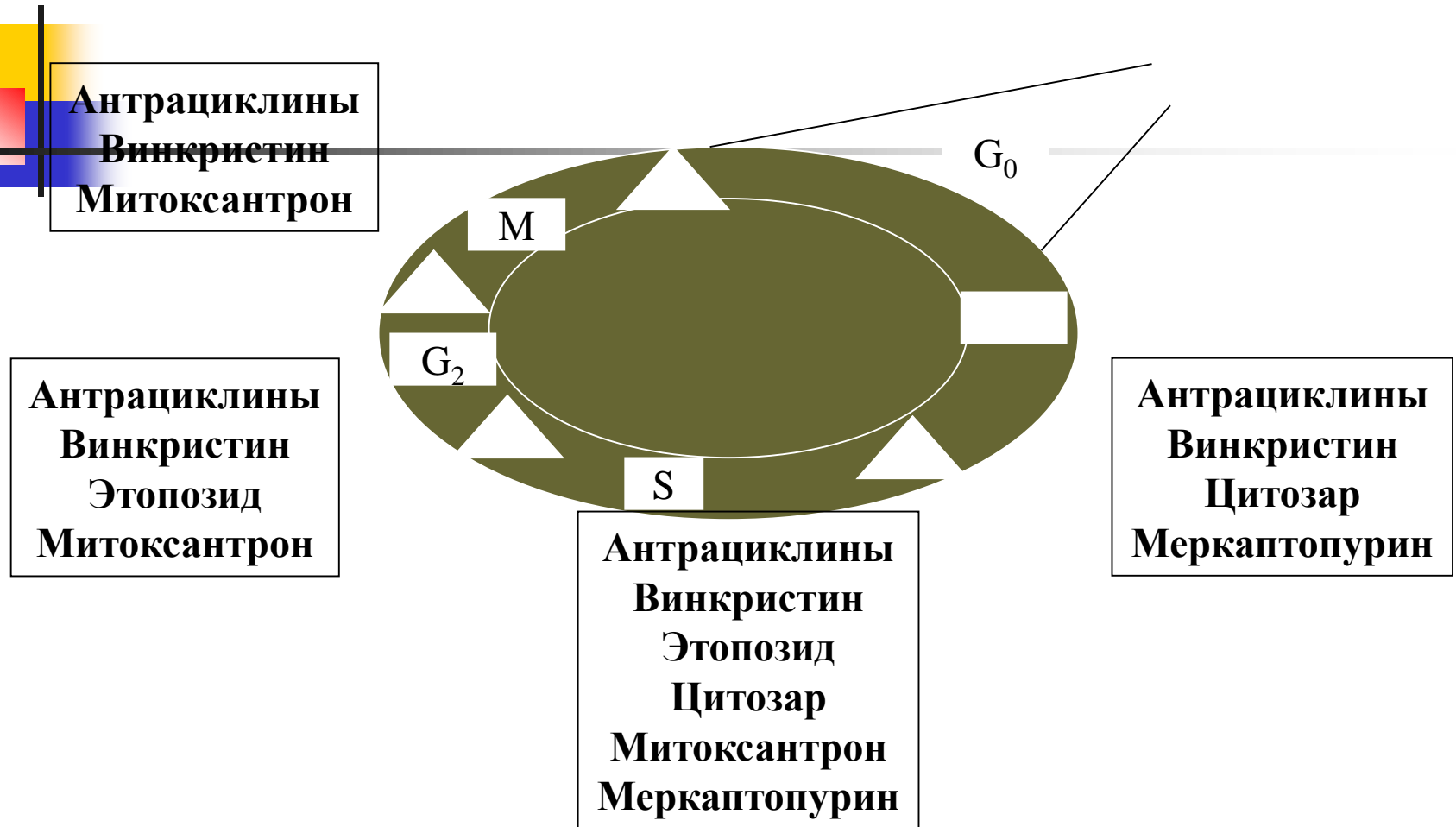
# Классификация противоопухолевых лекарственных средств

Группа препаратов	Подгруппа препаратов	Препарат
1. Алкилирующие соединения	А. Хлорэтиламины	Эмбихин, хлорбутин, циклофосфан
	Б. Этиленимины	Тиофосфамид, бензотеф
	В. Производные нитрозомочевины	Гидреа, нимистин
	Г. Производные платины	Карбоплатин, цисплатин
	Д. Производные метансульфоновой кислоты	Бисульфан
2. Антиметаболиты	А. Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат
	Б. Антагонисты пурина	6-Меркаптопурин, тиогуанин
	В. Антагонисты пиримидина	Цитарабин, флударабин
	Г. Ингибиторы тимидилатсинтетазы	Ралтитрексед

# Классификация противоопухолевых лекарственных средств (продолжение)

Группа препаратов	Подгруппа препаратов	Препарат
<b>3. Ретиноиды</b>		<b>АТРА</b>
<b>4. Средства растительного происхождения</b>	<b>А.Алкалоиды</b>	<b>Везепид(этопозид), винбластин, виндезин,винкрестин, тенипозид</b>
	<b>Б.Таксоиды</b>	<b>Доцетаксел, паклитаксел</b>
<b>5.Противоопухолевые антибиотики</b>	<b>А.Антрациклины</b>	<b>Даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин</b>
	<b>Б.Антрацендионы</b>	<b>Митоксантрон</b>
	<b>В.Актиномицины</b>	<b>Дактиноцин</b>
	<b>Г.Мутазаны</b>	<b>Митомицин</b>
	<b>Д. Высокомолекулярные белковые соединения</b>	<b>Блеомицин</b>
<b>6. Ферменты</b>		<b>Л-аспарагиназа</b>
<b>7. Гормональные препараты</b>		<b>Преднизолон, дексаметазон</b>

# Митотический клеточный цикл



**М** - митоз, **S** - период синтеза ДНК,  **$G_1$**  - постмитотический период, во время которого происходит синтез РНК,  **$G_2$**  – премитотический период, во время которого происходит синтез белков митотического веретена и синтез РНК,  **$G_0$**  - период временного покоя

# Лечение



При ОЛ оценка эффективности терапии проводится:

1. по динамике клинических проявлений

2. темпам нормализации показателей периферической крови и костного мозга





# Лечение



Задачей **индукционной терапии** является максимально полное удаление лейкозных клеток

**поддерживающей терапии** - контроль за вхождением в митотический цикл и делением покоящихся бластных клеток.

# Лечение



Этапу индукционной терапии предшествует недельная **циторедуктивная фаза**, целью которой является уменьшение объема опухолевой массы, предупреждение острого лизиса опухолевых клеток, определение чувствительности опухолевых клеток к ГКС

# Лечение



Использование трех препаратов (винкристина, преднизолона, L-аспарагиназы) позволяет достигать полной ремиссии у 85-95% детей. Добавление к ним антарциклинов практически удваивает длительную безрецидивную выживаемость с 39% до 64%.

У детей плохого питания выживаемость составляет - 26% по сравнению с 83% у детей с нормальными массой тела и питанием.

# Лечение



ТКМ не используется у детей с ОЛЛ и стандартным риском. В этой группе ТКМ проводится при рецидиве или при резистентной форме.

Аллогенная ТКМ показана у больных с высоким риском -  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$ , отсутствие ремиссии на 36 день лечения

# Диагноз ОМЛ

**Inv 16**

**t(9;11)**

**Промежуточный  
риск**

**Высокий  
риск**

**ADE+HDaraC**

**ADE-HAM**

**HDaraC+VP**

**CLAE**

**HDaraC4+Ida3**

**Capizzi**

**Capizzi+VP**

**Capizzi**

t(8;21) без а/м,  
донора нет

**Донор есть**

**АМЕ-Н (4 дн)**

**Алло  
ТГСК**

# Стратификация пациентов на группы риска

## Стандартный риск

- Inv 16
- t(9;11)

## Промежуточный риск

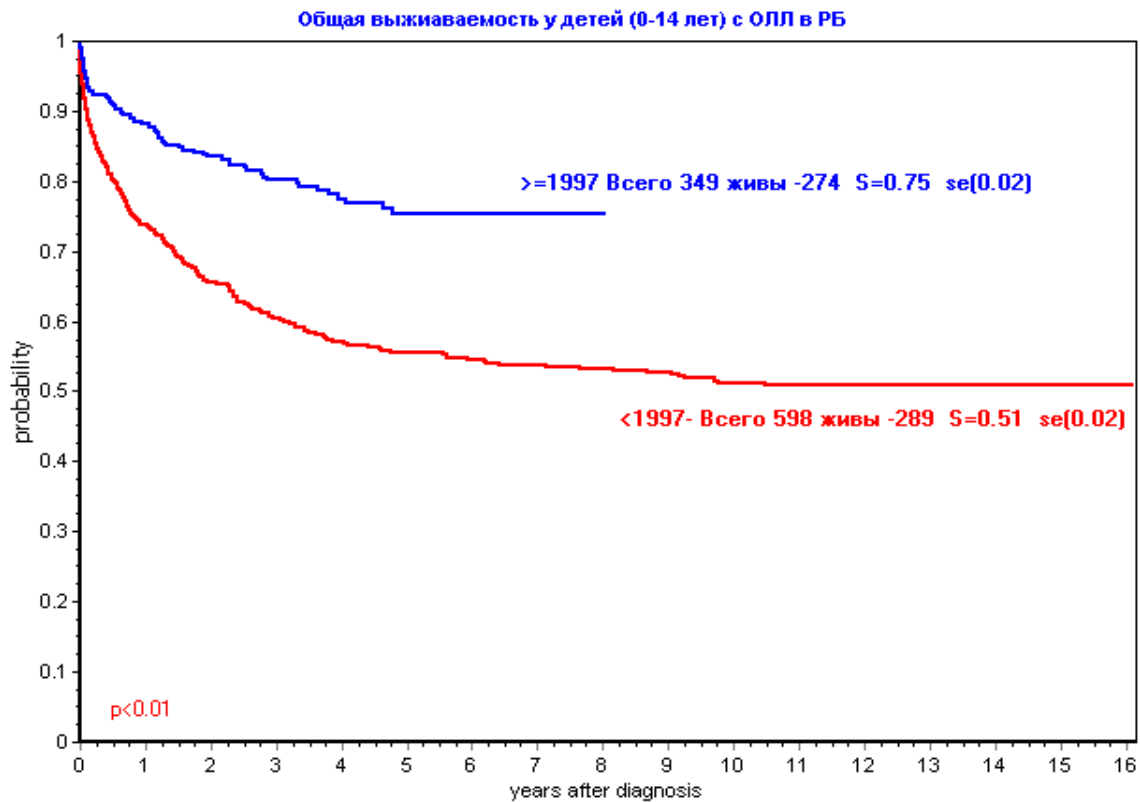
- t(8;21) без активирующей мутации c-kit с бластозом < 15% на 15-й день
- Нормальный кариотип без flt-3 ITD
- отсутствие кариотипических и молекулярно-биологических критериев высокого риска

## Высокий риск

- Нормальный кариотип с flt-3 ITD и без NPM(+)
- 11q23 аномалии (особенно t(6;11) и t(10;11))
- inv3, t(3;3), сложные аномалии (>3 аномалий)
- t(8;21) с активирующей мутацией c-kit
- моносомия 7
- моносомия 5
- ОМЛ с мультилинейной дисплазией
- М7

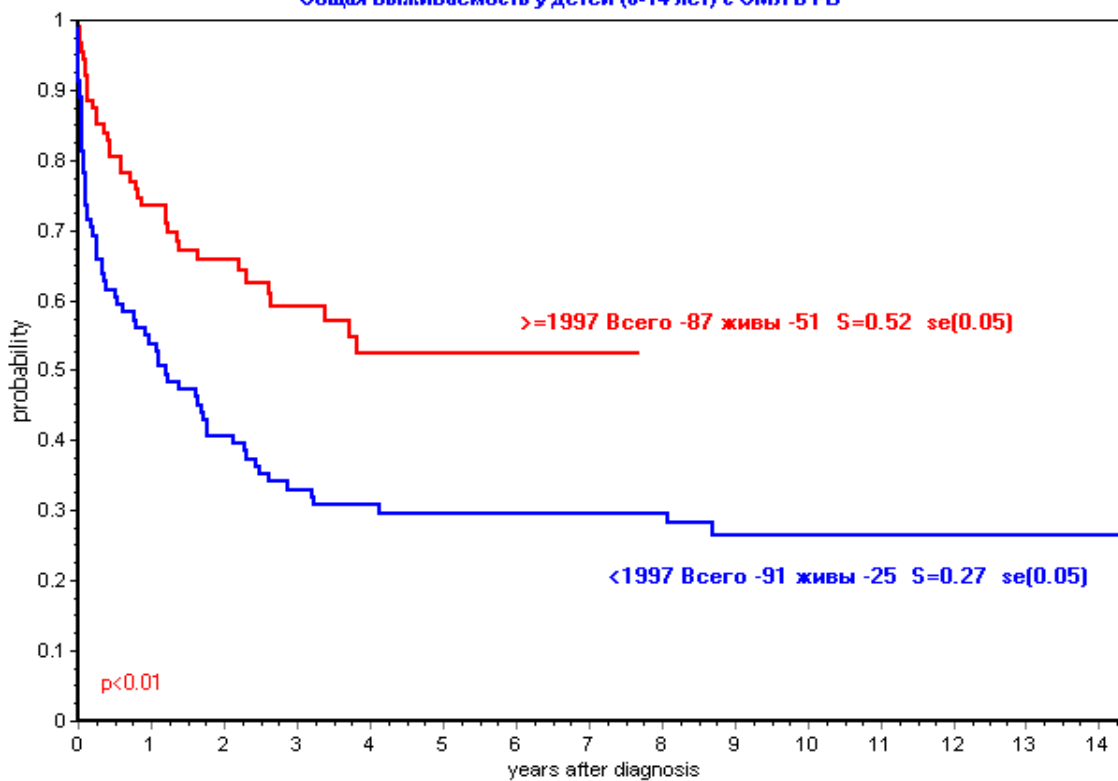


# Общая выживаемость с ОЛЛ у детей в РБ



# Общая выживаемость с ОМЛ в РБ

Общая выживаемость у детей (0-14 лет) с ОМЛ в РБ





# Хронический миелоидный лейкоз



ХМЛ - клоновое миелопролиферативное заболевание, возникающее из ранних предшественников миелопоэза, морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы

# Распространенность



У детей ХМЛ встречается с частотой 1-3% от случаев детских лейкозов.

Первое гистологическое описание ХМЛ было дано Вирховым в 1845 году.

Заболеваемость на 100 000 детского населения составляет 0,12.

# Этиология



Причина ХМЛ не выяснена, однако ряд данных позволяет считать, что важное значение играет:

1. Ионизирующая радиация.
2. Некоторые химические агенты.
3. Описаны случаи семейного ХМЛ.

# Патогенез

соматическая мутация  
в стволовой гемопоэтической  
клетке



хромосомного маркера - Ph-  
хромосомы и гена bcr-abl



Продуцируется белок p-210, обладающий  
тирозинкиназной активностью



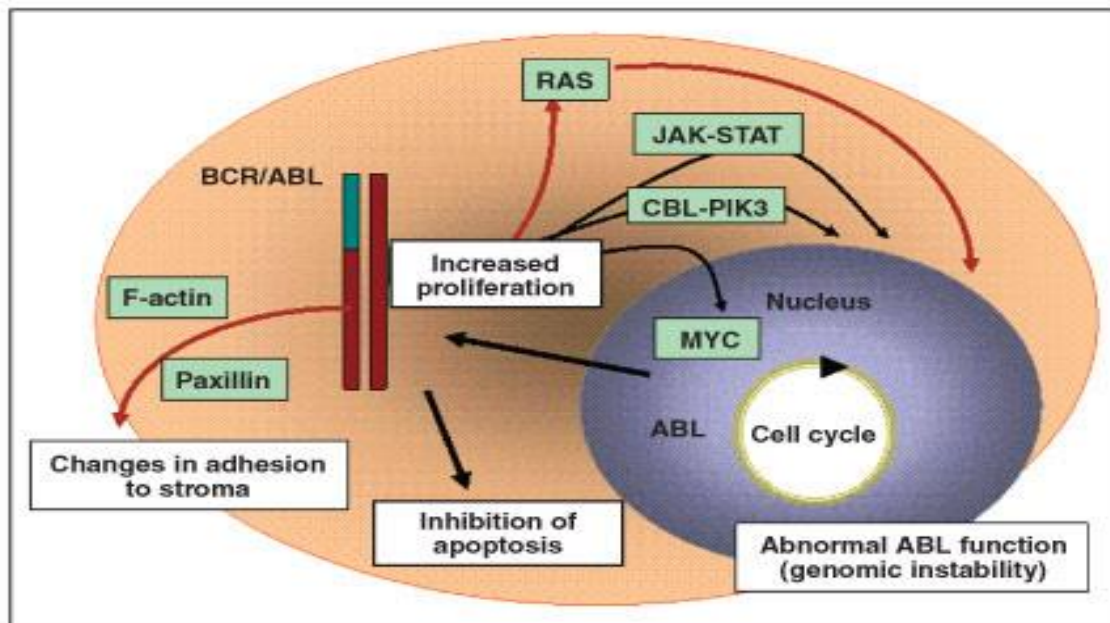
нарастает  
лейкоцитоз



**ХМЛ**



# Патогенез



**Figure 1: Pathways Activated by Bcr-Abl**—Numerous signal transduction pathways are activated by the Bcr-Abl tyrosine kinase. Interrupting these pathways results in uncontrolled cell proliferation and reduced apoptosis. Understanding the pathophysiology of chronic myeloid leukemia has resulted in the development of novel drugs targeting Bcr-Abl tyrosine kinase and its associated pathways.

Пути активации bcr-abl – множественные сигналы преобразования путей активации bcr-abl тирозинкиназы. Обрыв путей в результате неконтролируемой клеточной пролиферации и снижения апоптоза.

# Патогенез



- **Транслокация (9;22) выявляется:**

В миелоидных клетках;  
Эозинофилах;  
Базофилах;  
Эритроблестах;  
Моноцитах;  
В – и Т- лимфоцитах;  
Мегакариоцитах.

**Что свидетельствует о клоновом характере ХМЛ.**

# Клиника



## Течение ХМЛ:

1. прогрессирующий характер
2. в динамике выделяют 3 стадии в зависимости от зрелости клеточного состава опухоли:

**хроническую;  
переходную (акселерации);  
бластный криз  
(терминальную).**

# Клиника



## Хроническая фаза

1. Редко потливость, слабость, оссалгии.
2. Часто выявляют при профосмотрах - спленомегалия и гиперлейкоцитоз.
3. Иногда развивается потеря аппетита, боли в животе.
4. Пальпируется плотная селезенка от 2 до 12 см ниже края реберной дуги.
5. Начало заболевания установить трудно.



# Клиника



## Периферическая кровь

1. гиперлейкоцитоз  $> 100.000$
2. преобладают незрелые клетки гранулоцитарного ряда: промиелоцитов и миелоцитов, юных, единичных миелобластов, увеличением палочкоядерных и сегментоядерных, базофилов и эозинофилов
3. ускорена СОЭ.

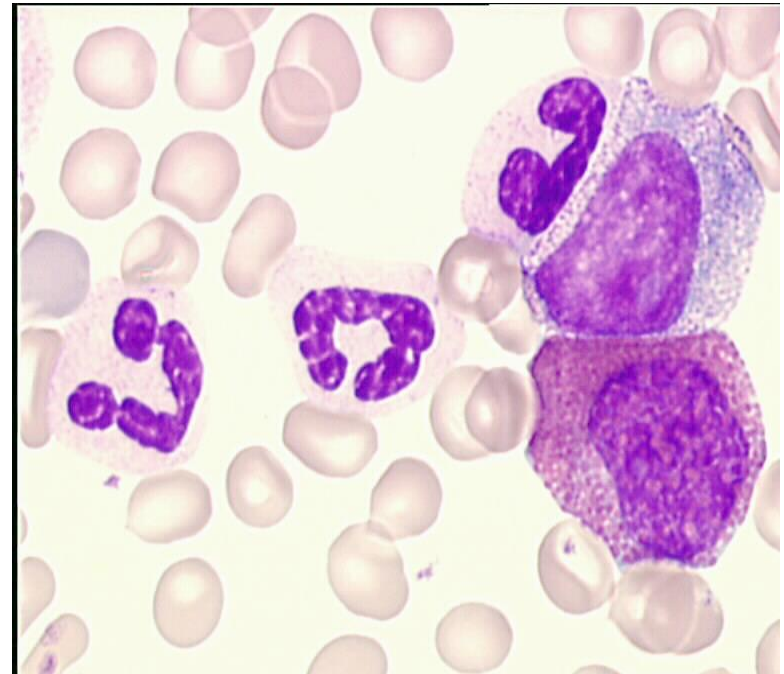
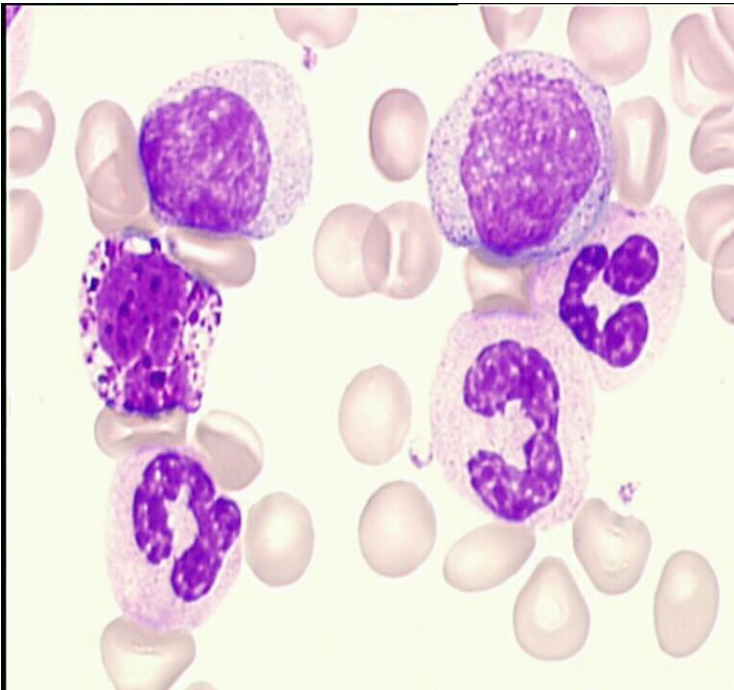
# Клиника



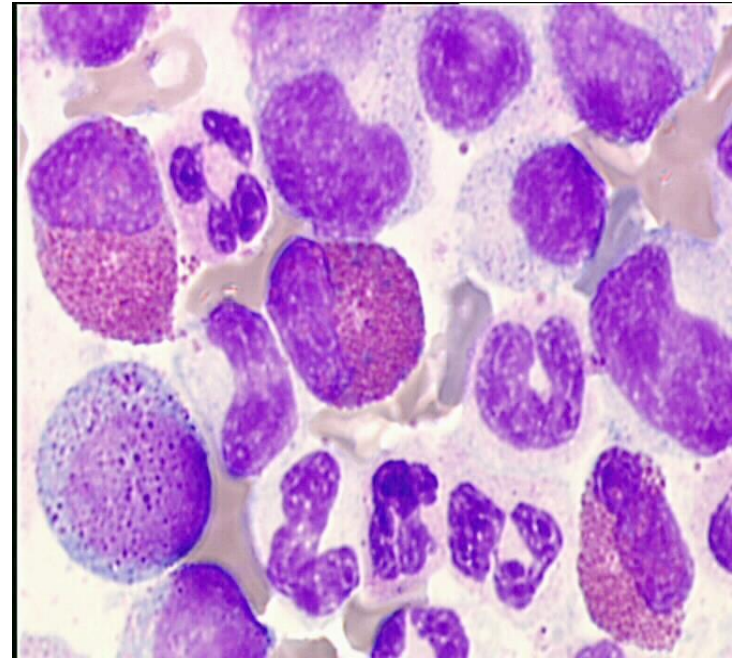
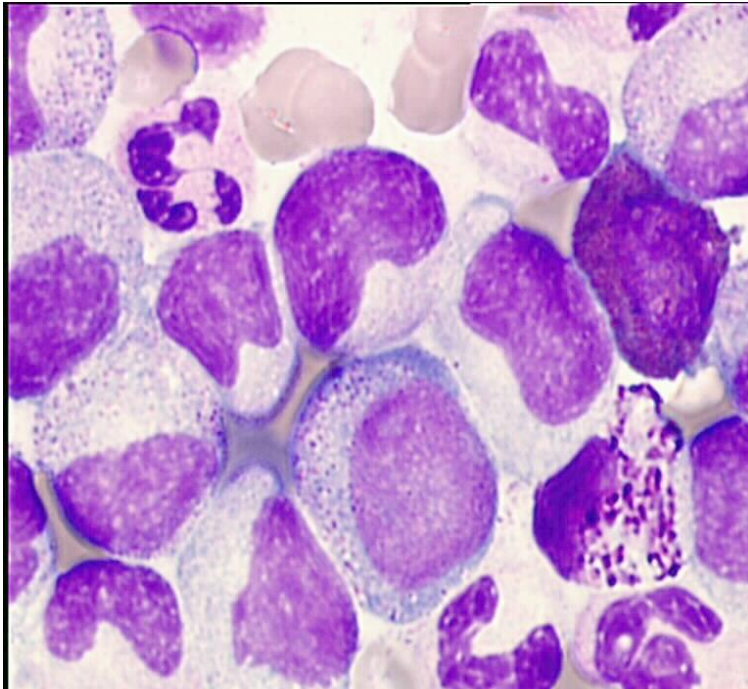
## Периферическая кровь

4. нормохромная анемия
5. уровень тромбоцитов нормальный
6. у части – гипертромбоцитоз
7. Пунктат костного мозга:
  - увеличение миелокариоцитов за счет пролиферирующего пула клеток гранулоцитарного ряда;
  - увеличение базофилов и эозинофилов.

# Периферическая кровь при ХМЛ



# Цитология КОСТНОГО МОЗГА



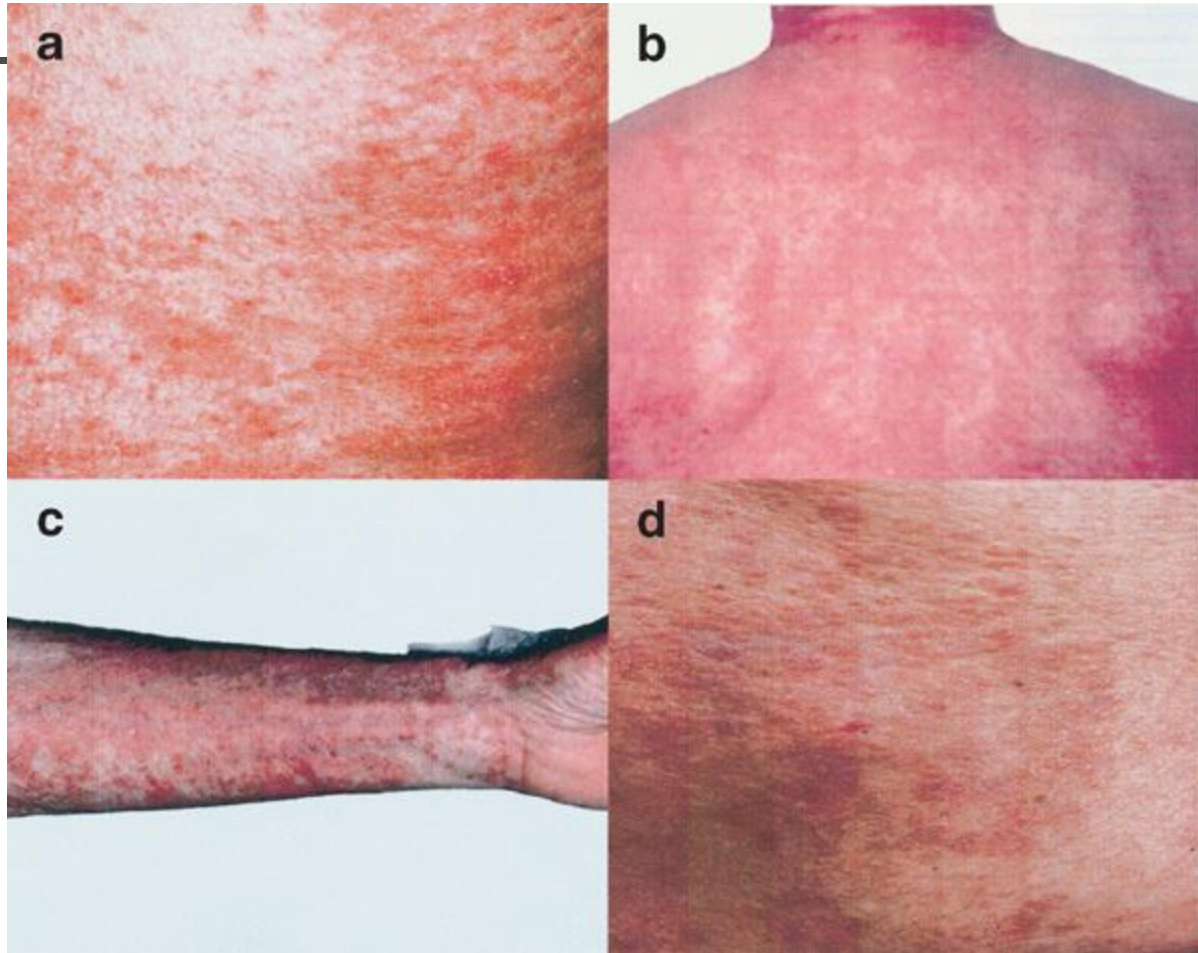
# Клиника



## Периферическая кровь

- 7. Снижение активности ЩФ в нейтрофилах, что является важным диагностическим признаком ХМЛ, особенно на его ранних стадиях.**
- 8. Во время бластного криза отмечается резкое увеличение уровня фермента.**
- 9. Повышение фетального гемоглобина является признаком ЮММЛ.**

# Изменения на коже у больных с ХМЛ



# Клиника



## Фаза акселерации

- 1. Нарастает количество незрелых гранулоцитов (чаще промиелоцитов), базофилов,**
- 2. Увеличивается количество лейкоцитов, несмотря на повышение дозы химиопрепаратов.**
- 3. Отмечается снижение тромбоцитов, гемоглобина и эритроцитов.**

# Клиника



## Бластный криз

- 1. Увеличивается количество бластов в периферической крови и/или в костном мозге.**
- 2. Пограничным считается увеличение бластов более 20%.**
- 3. Клинико-гематологическая картина бластного криза зависит от цитологии и иммунофенотипирования бластных клеток.**



# Клиника



## Прогностические признаки

1. **Размер селезенки.**
2. **Процент бластов в гемограмме 3% и выше и 5% и выше - в костном мозге.**
3. **Процент базофилов в гемограмме 7% и 3% костном мозге.**
4. **Возраст больного на момент установления диагноза.**
5. **Число тромбоцитов в гемограмме  $> 700\ 000$ .**

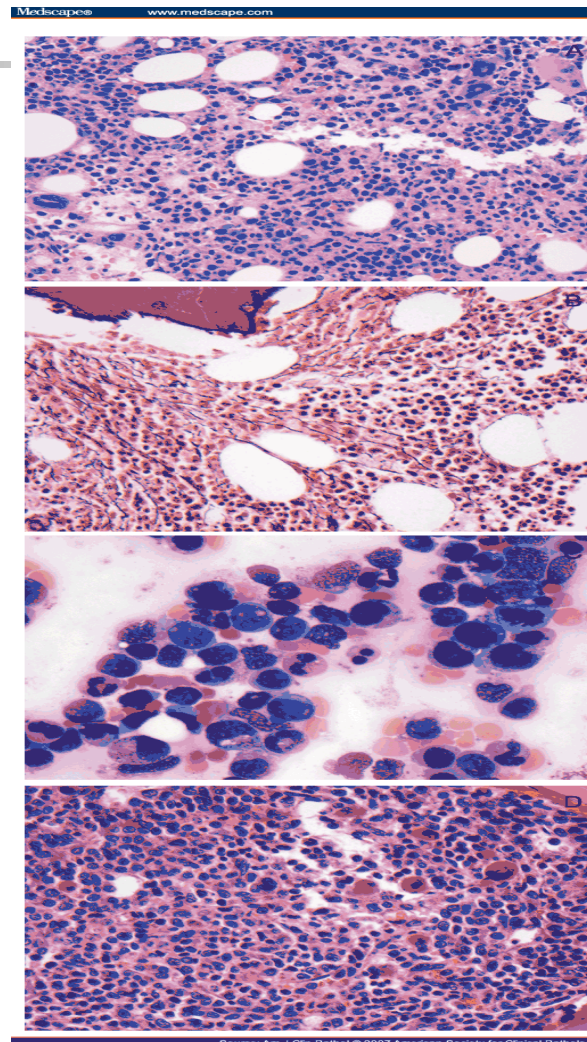
# Диагностика



- 1. Анамнез
- 2. Клиника (спленомегалия, гиперлейкоцитоз)
- 3. Периферическая кровь
- 4. Костный мозг: цитология, трепанобиопсия
- 5. Цитогенетика (обычная и FISH)

# Диагностика

- Исследование костного мозга:  
трепанобиопсия и цитология

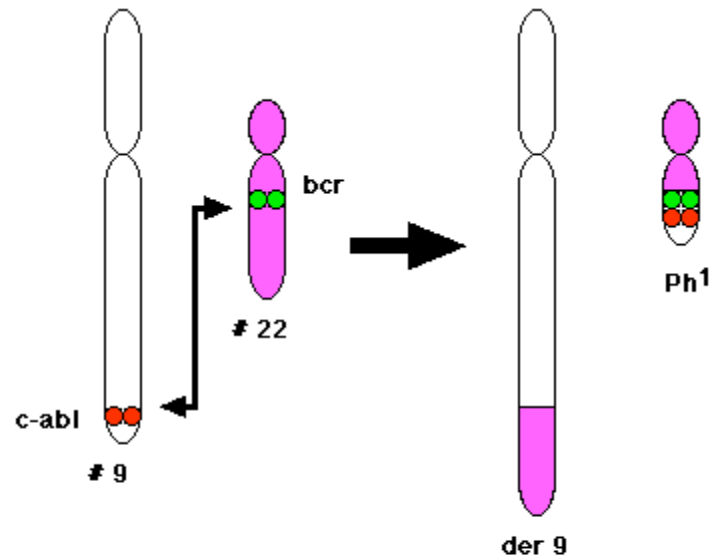


# Ph- хромосома у больных с ХМЛ

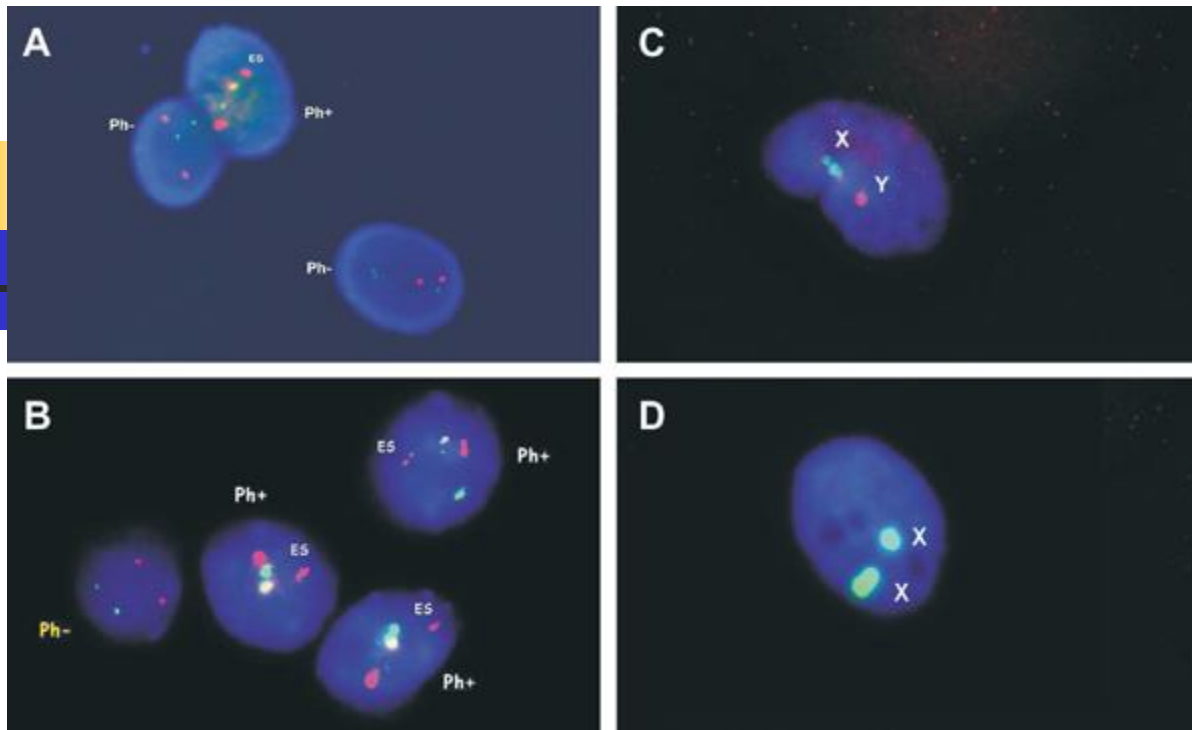
- С помощью цитогенетических методов в 1960 г. Howell P. Hangerford C. Впервые выявили специфический хромосомный маркер ХМЛ – транслокацию длинного плеча 22 – й пары на длинное плечо 9 – т (9;22).



# Изменения в хромосомах у больных с ХМЛ

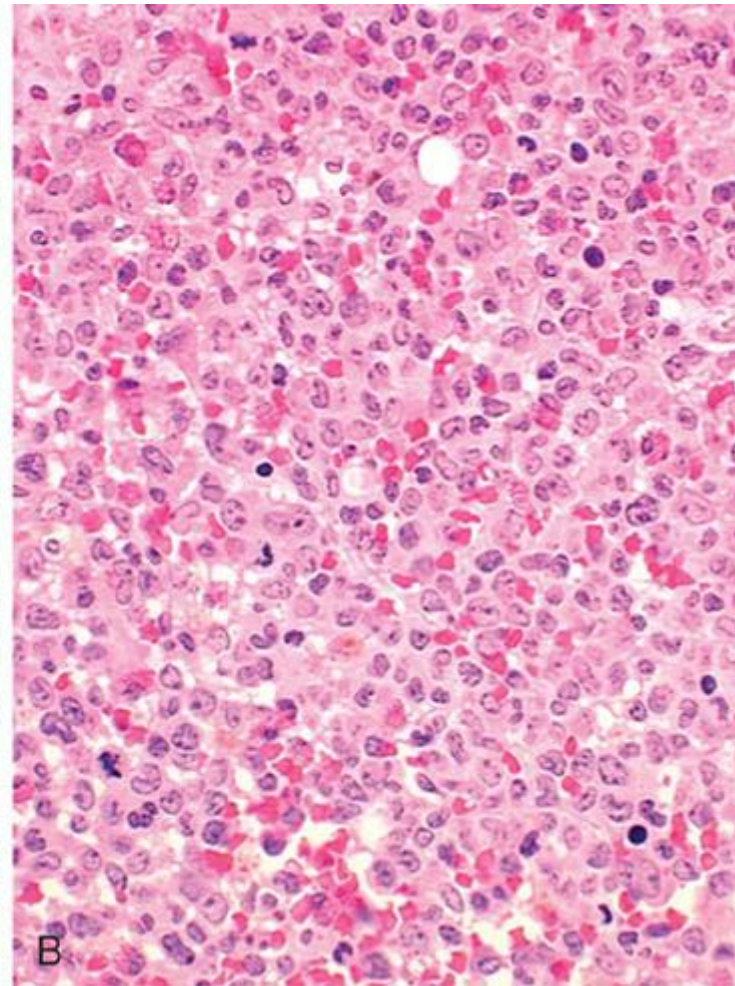
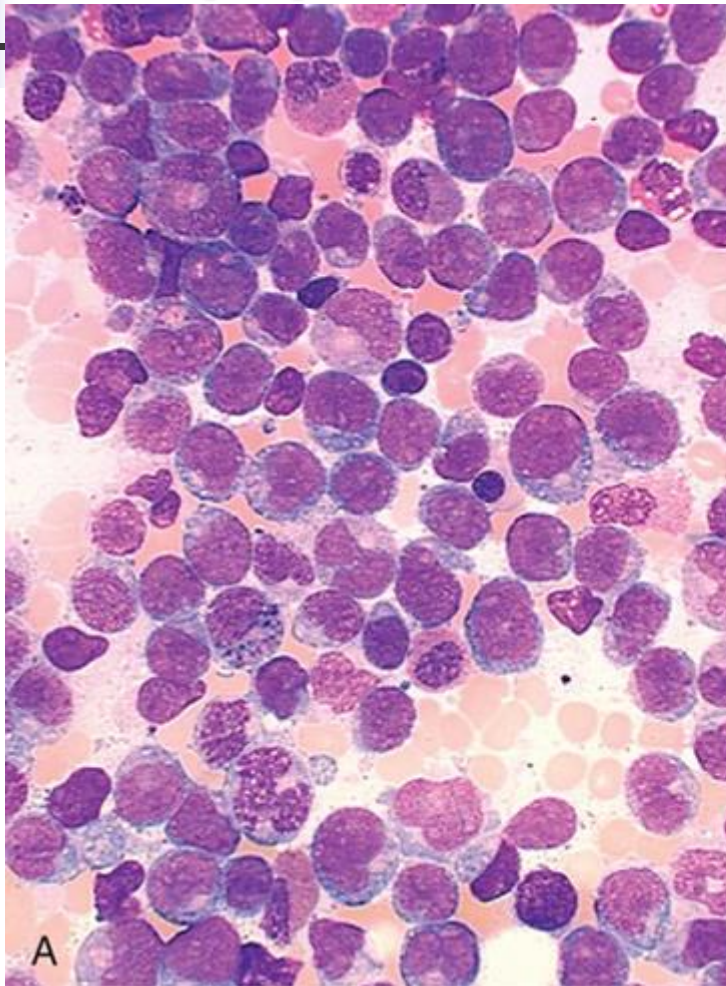


Reciprocal translocation between one # 9 and one #22 chromosome forms an extra-long chromosome 9 ("der 9") and the Philadelphia chromosome (Ph<sup>1</sup>) containing the fused abl-bcr gene. This is a schematic view representing metaphase chromosomes.



- Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) of the mesenchymal stem cells (MSCs) and hematopoietic stem cells (HSCs) of patients with chronic myeloid leukemia (CML). *A*, I-FISH BCR-ABL using the LSI BCR-ABL ES Dual Color probe (Vysis) in the MSCs of the CML 1 patient showing two negative BCR-ABL cells (Ph-) and one positive cell (Ph+) (1000X). *B*, Analysis of the *bcr-abl* fusion gene by I-FISH in the CD34+ HSCs purified from the bone marrow (BM) of a patient with CML Ph1+, without treatment, showing the presence of one normal nucleus (Ph-) and a nucleus with t(9;22) (Ph+), demonstrating the biclonal origin of CML in the HSCs (1000X). ES = extra signal. *C*, I-FISH using centromeric probes for the chromosome X a satellite (DXZ1) and Y a satellite (DXZ3; Cytocell) in the positive MSC XY isolated from a female patient after allogeneic transplantation of BM from a male donor (1000X), and *D*, in the positive MSC XX (1000X).

# КОСТНЫЙ МОЗГ: ЦИТОЛОГИЯ И МОЛРФОЛОГИЯ



# Лечение



1. Первые попытки лечения ХМЛ были предприняты в 1865 г. - раствор мышьяка, что привело к сокращению размеров селезенки и улучшению состояния.

2. В 1903 г. - облучение селезенки (средняя продолжительность жизни больного 30-42 месяца).



# Лечение



3. Появление миелосана ознаменовало новую эру в терапии ХМЛ, который на протяжении 40 лет оставался единственным методом лечения.

Миелосан улучшил качество жизни больных, способствовал увеличению продолжительности жизни (42-51 месяц).

4. В 70-е годы - спленэктомия.

# Лечение



6. В 1966 г. - первые сообщения о применении гидроксимочевины, доза 30-40 мг/кг/сутки, медиана выживаемости - 56 месяцев.

7. В 80-е г. - альфа-интерфероны в дозе 3-9 млн МЕ, цитогенетическая ремиссия у 41% больных. В настоящее время оптимальной является доза 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> в день, ежедневно.

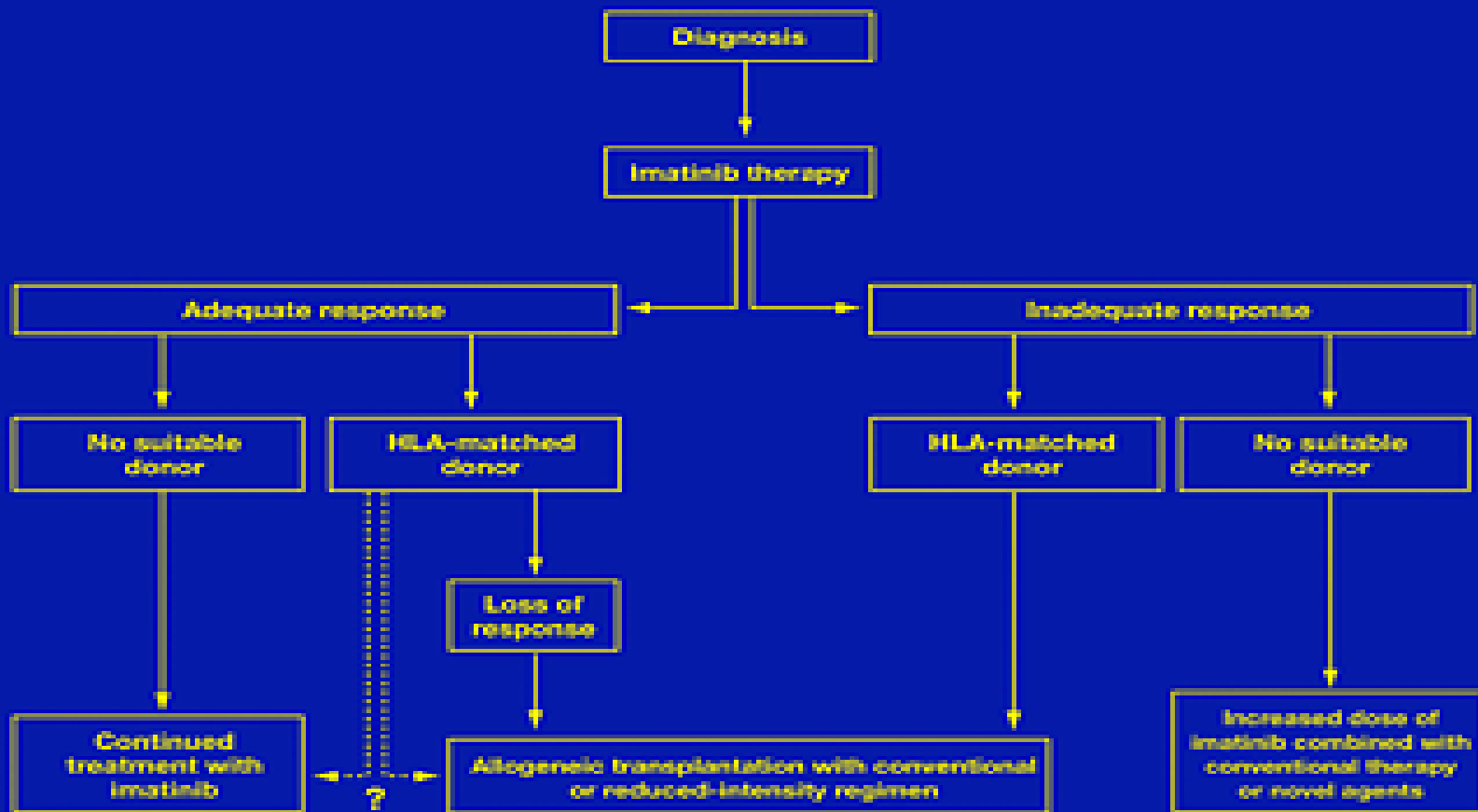
# Лечение



8. В настоящее время современным препаратом для лечения ХМЛ у детей является иматиниб (ингибитор протеинтирозинкиназы)

Иматиниб – препарат нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, вызывающего трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкемические

# Схема лечения



# ХМЛ



- По данным клинических исследований при применении иматиниба полный цитогенетический ответ был достигнут у 30% больных в хронической фазе, у 14% - в фазу акселерации и у 5% - бластный криз по миелоидному типу.

Доза препарата 400 мг/сутки в хроническую фазу, 600 мг/сутки - акселерацию и бластный криз

# ХМЛ



- Нилотиниб эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Bcr-Abl онкопротеина клеточных линий и первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток.
- Препарат обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ, оказывает выраженное ингибирующее влияние на свободный тип Bcr-Abl онкопротеина, демонстрирует активность в отношении иматиниб-резистентных 32/33 мутантных форм Bcr-Abl-тирозинкиназы, за исключением T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-позитивных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ).



# ХМЛ



- Текущие клинические исследования, посвященные оценке эффективности применения нилотиниба у пациентов с непереносимостью или резистентностью к иматинибу (в хронической фазе и фазе акселерации), показали, что большой цитогенетический ответ составил 52%.
- Эффект развивался достаточно быстро - в течение первых 3 месяцев терапии (медиана - 2.8 мес) - и сохранялся на фоне продолжающегося лечения препаратом.



# ХМЛ



- Дазатиниб – ингибитор тирокиназной активности
- Дазатиниб в наномолярных концентрациях ингибирует следующие тирозинкиназы: BCR-ABL, семейство SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 и PDGFR $\beta$ . С помощью моделирования установлено, что дазатиниб связывается со многими формами ABL киназы



# ХМЛ



- In vitro **дазатиниб** проявлял активность в лейкозных клеточных линиях, как чувствительных, так и резистентных к иматинибу. Дазатиниб ингибирует рост клеточных линий хронического миелолейкоза и острого лимфобластного лейкоза с гиперэкспрессией BCR-ABL.
- В условиях тестов **дазатиниб** преодолевал резистентность к иматинибу, связанную с мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных сигнальных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) и гиперэкспрессией гена лекарственной полирезистентности

# ХМЛ



- Рекомендуемая начальная доза СПРАЙСЕЛА при хронической фазе хронического миелолейкоза составляет 100 мг один раз в день утром или вечером независимо от приема пищи.
- В остальных случаях рекомендуется принимать СПРАЙСЕЛ внутрь в дозе 70 мг два раза в день утром и вечером во время еды или натошак (140 мг в сутки).
- В случае отсутствия гематологического или цитогенетического ответа возможно увеличение дозы СПРАЙСЕЛА до 140 мг 1 раз в день (при хронической фазе хронического миелолейкоза) или 100 мг 2 раза в день (при далеко зашедшем хроническом миелолейкозе и остром лимбопластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой).

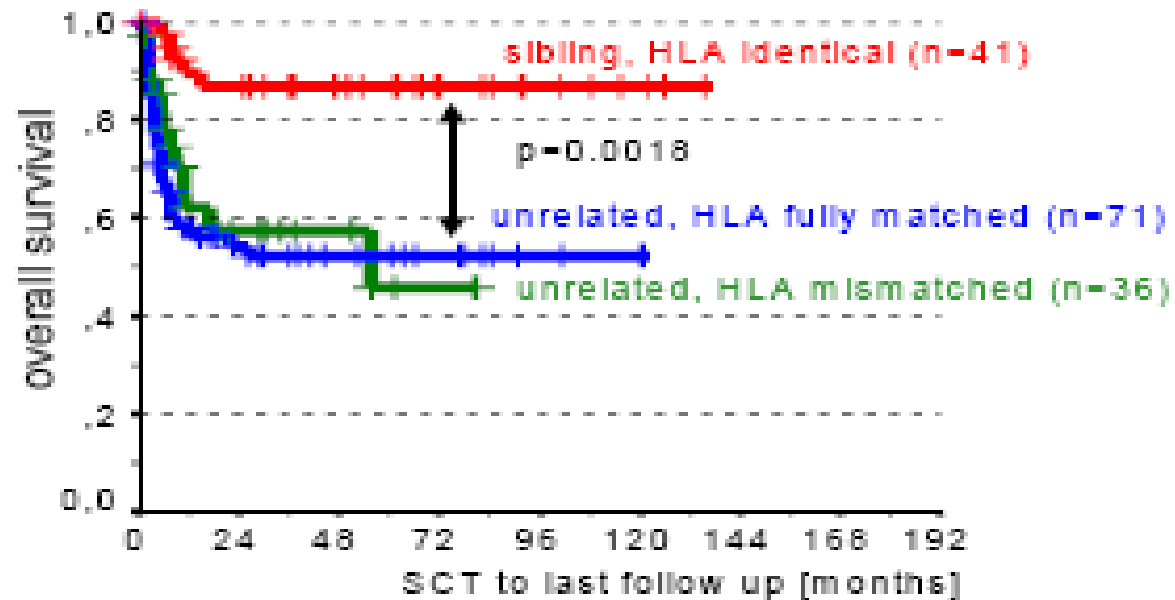
# Лечение



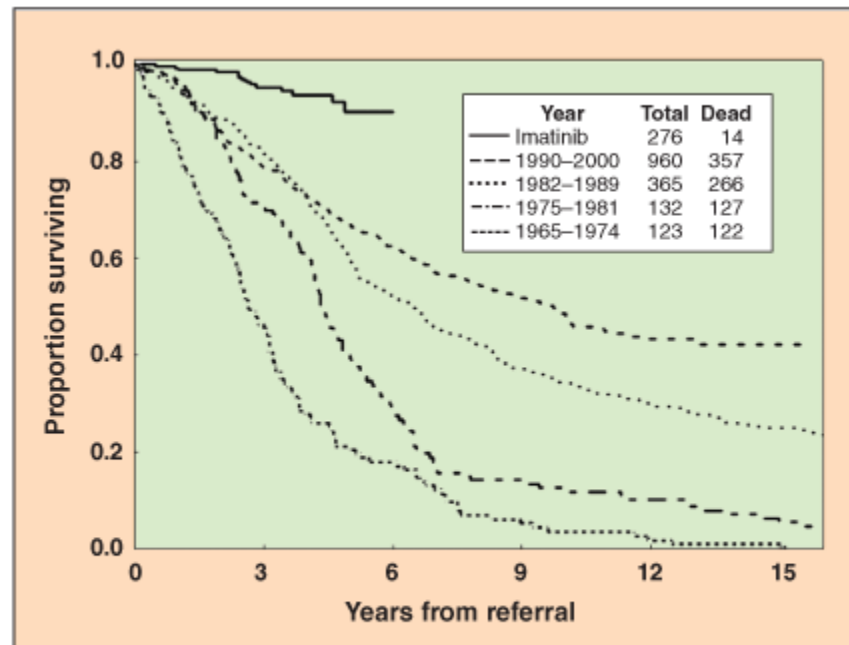
- Химиотерапия для ХМЛ носит паллиативный характер.
- 9. **ТКМ представляет собой единственный шанс на выздоровление.**
- Больные, которым производилась аллоТКМ в хронической фазе, имели 50 – 60 % длительное безрецидивное течение, в фазе акселерации – 35 – 40 %, в фазе бластного криза – 20 %



# Влияние типа донора и маркеров HLA на выживаемость у больных ХМЛ



# Выживаемость больных с ХМЛ



**Figure 2: Survival of Chronic Myeloid Leukemia**—Survival of patients treated at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center since 1965, by year of therapy and with the advent of imatinib.

# Выписка из истории болезни



- Ребенок Б. Д. И., 07.11.1993 г.р. Поступил в ГУ «РНПЦДОГ» 13.03.2006 жалобами на боли в правом коленном суставе, повышение температуры тела до 38 0 С.
- Из анамнеза: заболел с 10.03.2006 г., когда появились боли в суставе и повысилась температура. Обратился к врачу и 12.03.2006 г.
- Сдан общий анализ крови и выявлен гиперлейкоцитоз.

# Выписка из истории болезни



*При поступлении*

состояние ребенка средней тяжести. Кожные покровы чистые. Л/у не увеличены. Сердечные тоны ритмичные. АД – 120/80. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, печень выступает на 2 см ниже края правой реберной дуги, селезенка на 3 см ниже края левой реберной дуги.



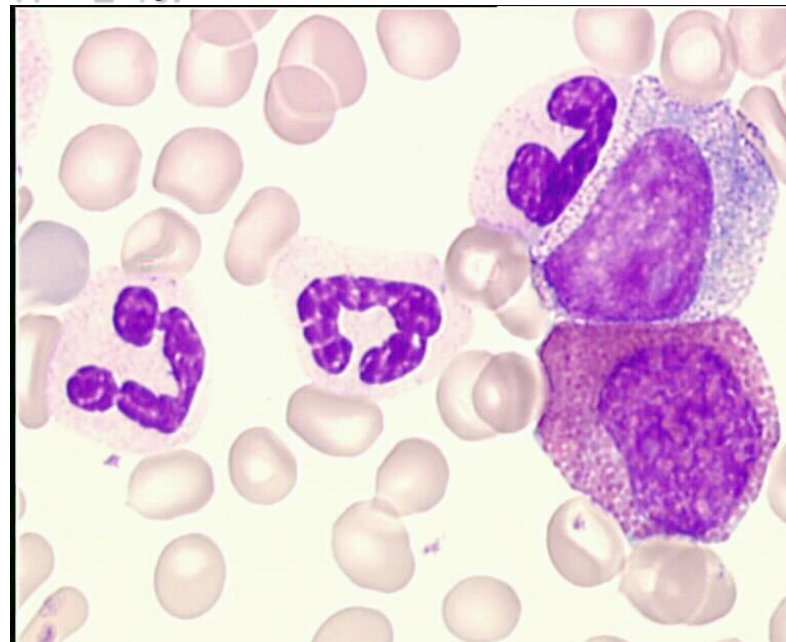
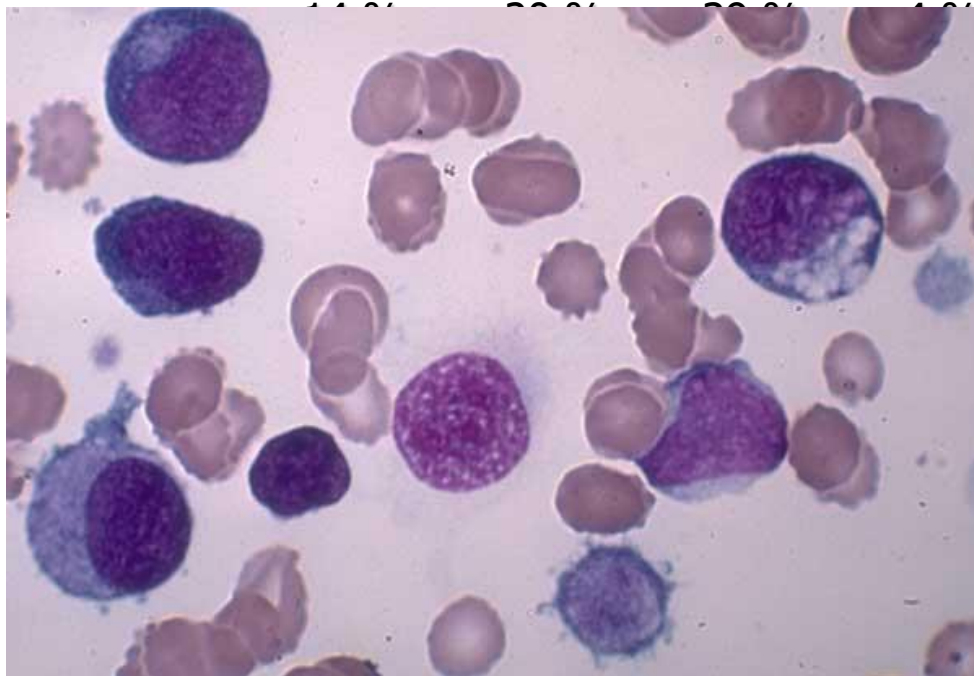
# Выписка из истории болезни



- В общем анализе крови: эритроц. –  $4,08 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 115 гр./л, лейкоциты –  $200 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 9 мм/час, промиелоциты – 22 %, миелоциты – 28 %, п – 17 %, с – 31 %, л – 4 %, м – 2%.
- С диагнозом – ОЛ? Лейкемоидная реакция? ХМЛ? Поступил для диагностики в Центр.

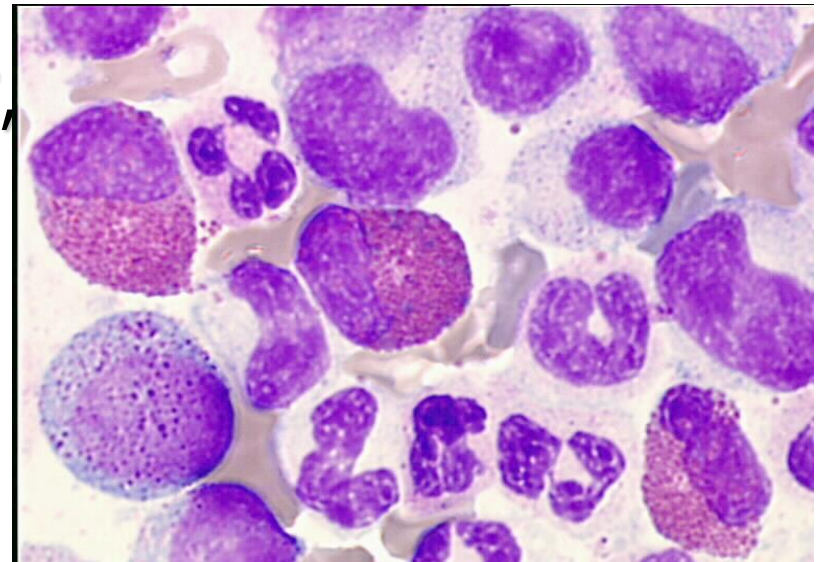
# Выписка из истории болезни

- При обследовании в Центре:
- ОАК: эритроц. –  $4,08 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглоб. – 112 гр./л, рет. – 5 %0, тромб. –  $202 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты –  $160 \cdot 10^9/\text{л}$ , баз. – 3 %, э – 1 %, миел. – 17 %, ю – 2 %, лим – 2 %.



# Выписка из истории болезни

- Миелограмма: бласты 1 %, миелобласты – 0,25 %, промиелоциты – 1 %, миелоциты – 28 %, миелоциты – 18,5%, ю – 18,5 %, п – 14,75 %, с – 20,75%, эритроидный росток – 1,25%, клеточность – 363,
- мегакариоциты – 0,037,
- лек/эрит – 65/1.



# Выписка из истории болезни



---

- ПЦР – химерный ген BCR ABL.
- Предположительный диагноз?

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**