

Кафедра гематологии, трансфузиологии,  
трансплантологии им.Б.В.Афанасьева

ПСПбГМУ им.академика И.П.Павлова

# Острые лейкозы и МДС/МПЗ у детей

Детские болезни. Гематология  
детского возраста.

2021

Вопрос 1: какое злокачественное заболевание занимает первое место в структуре детской онкологической заболеваемости у пациентов от 0 до 14 лет?

- Лимфомы
- Лейкозы
- Опухоли ЦНС
- Опухоли костей
- Рак желудка

Вопрос 2. какие факторы  
предрасполагают к  
возникновению острого лейкоза у  
детей?

- Наследственные заболевания
- Отягощенный семейный анамнез
- Вредные факторы внешней среды
- Частые ОРВИ

# Вопрос 3: жалобы , которые предъявляет ребенок с ОЛ?

- Слабость
- Боль в ногах
- Отсутствие жалоб
- Лихорадка
- Затруднение дыхания
- Кровоточивость

# Вопрос 4: клинические проявления ОЛ, выявляемые при осмотре

- Высыпания на коже
- Увеличение л/у, селезенки, печени,
- Хрипы в легких
- Гиперплазия десен
- Увеличение яичек
- Отсутствие клинических проявлений

# Вопрос 5: прогноз для жизни у детей с ОЛ



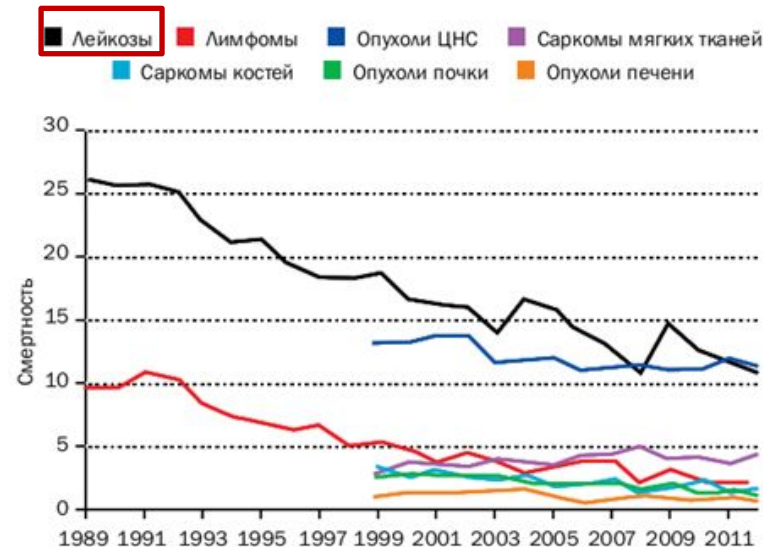
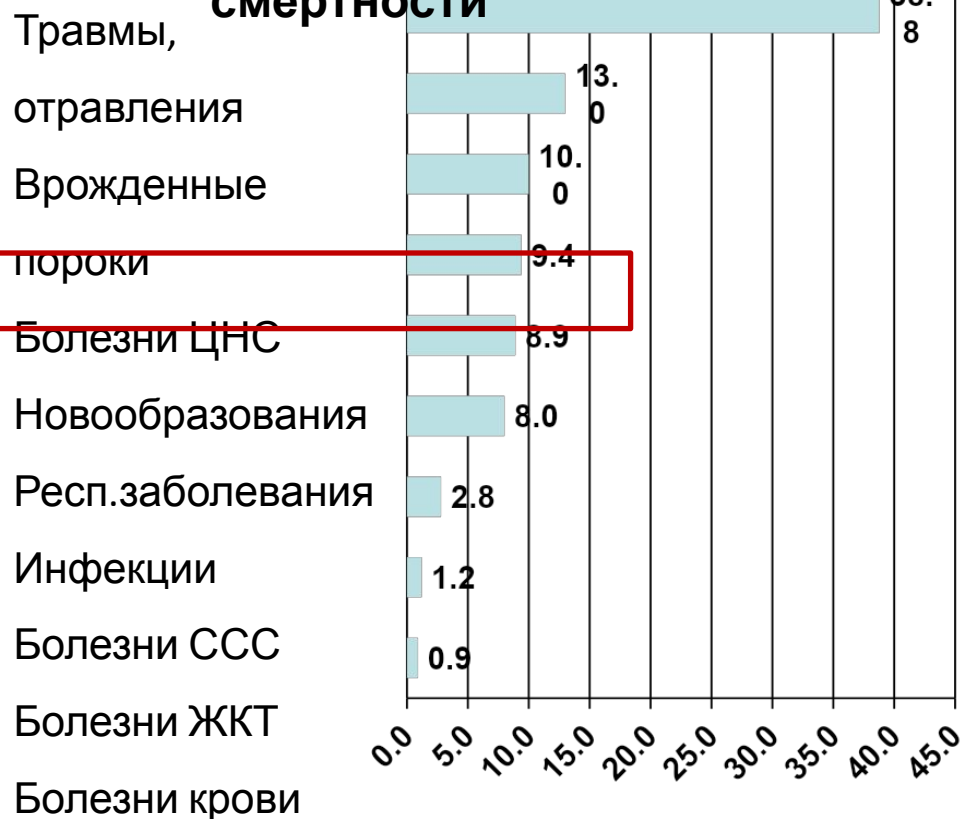
# Эпидемиология



- Более 25% от всех опухолей
- 45-50 случаев на 1 млн. населения в год
- Пик заболеваемости в возрасте 2-5 лет
- Чаще болеют мальчики
- Тенденция к росту заболеваемости

# Смертность

## Причины детской смертности



- Четвертая по частоте причина смерти у детей
- Острые лейкозы – самая частая причина смерти от новообразования



# Лейкозогенез (история изучения)

## Генетические причины:

- 1896 Hartenstien Врожденный лейкоз у коров
- 1931 Особенность наследования ОЛ мышей
- 1937 Videbaek Семейные исследования
- 1964 MacMahon and Levy Близнецовые исследования
- 1957 Krivit and Good Трисомия 21
- 1960 Nowell and Hungerford Ph+ хромосома
- 1973 Rowley t9:22

## Инфекционные причины

- 1951 Gross Вирус, вызывающий лейкоз у млекопитающих
- 1964 Epstein ЭБВ ассоциированная лимфома
- 1967 Churchill Птичий вирус
- 1993 Greaves Эпидемиологические доказательства

## Радиационные причины:

- 1944 Curie Ученые исследовавшие радиацию
- 1955 Японцы, выжившие после атомной бомбардировки
- 1955 Simpson Лимфома и лейкоз после облучения

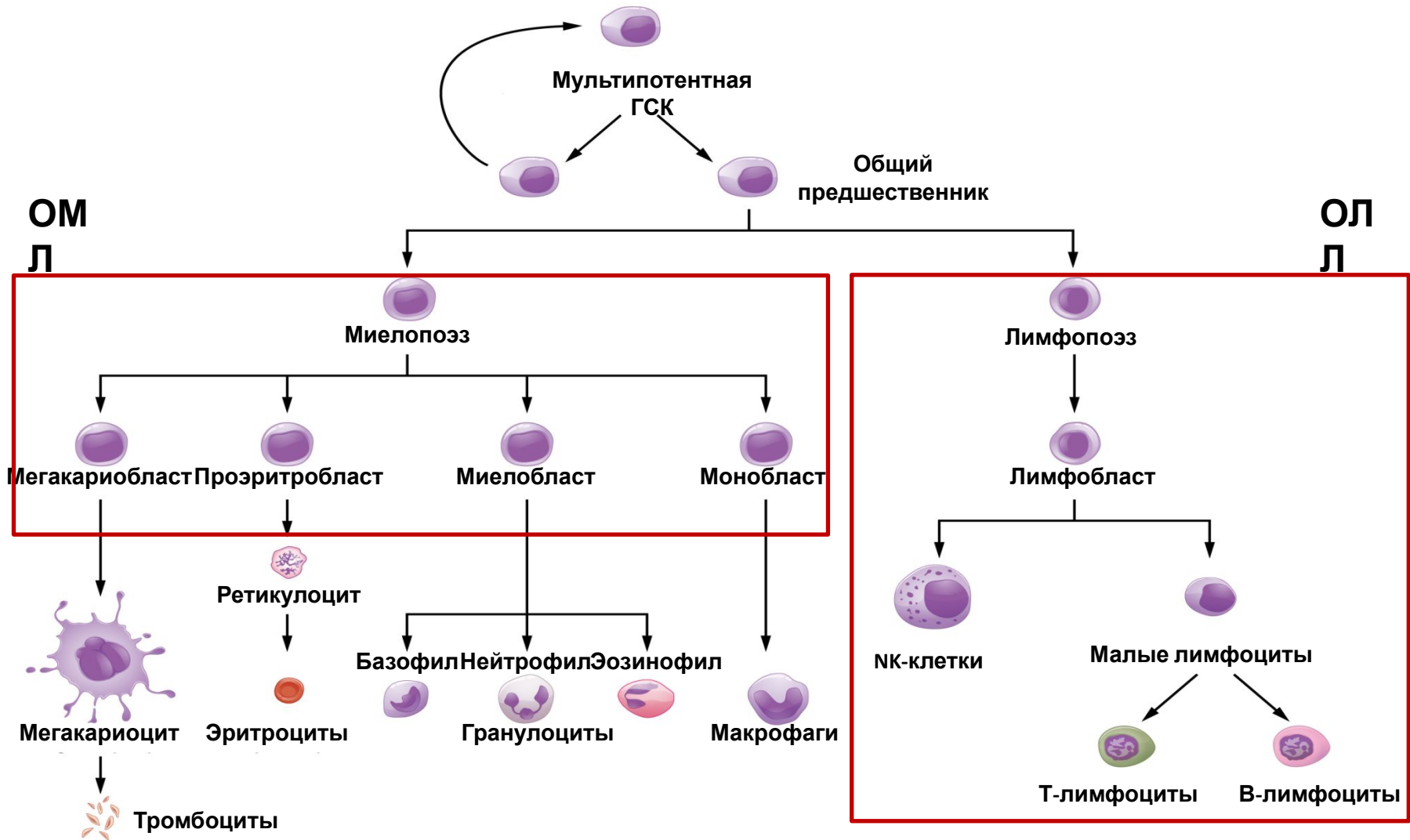
# Факторы риска

- Генетические
  1. Синдром Дауна ( в 10-20 раз чаще, в 600 раз чаще развитие ОМЛ М7)
  2. Анемия Фанкони
  3. Нейрофиброматоз
  4. Атаксия-телеангиоэктазия
  5. Ли-Фраумени синдром
  6. Полиморфизм ксенобиотических метаболических ферментов

# Факторы риска

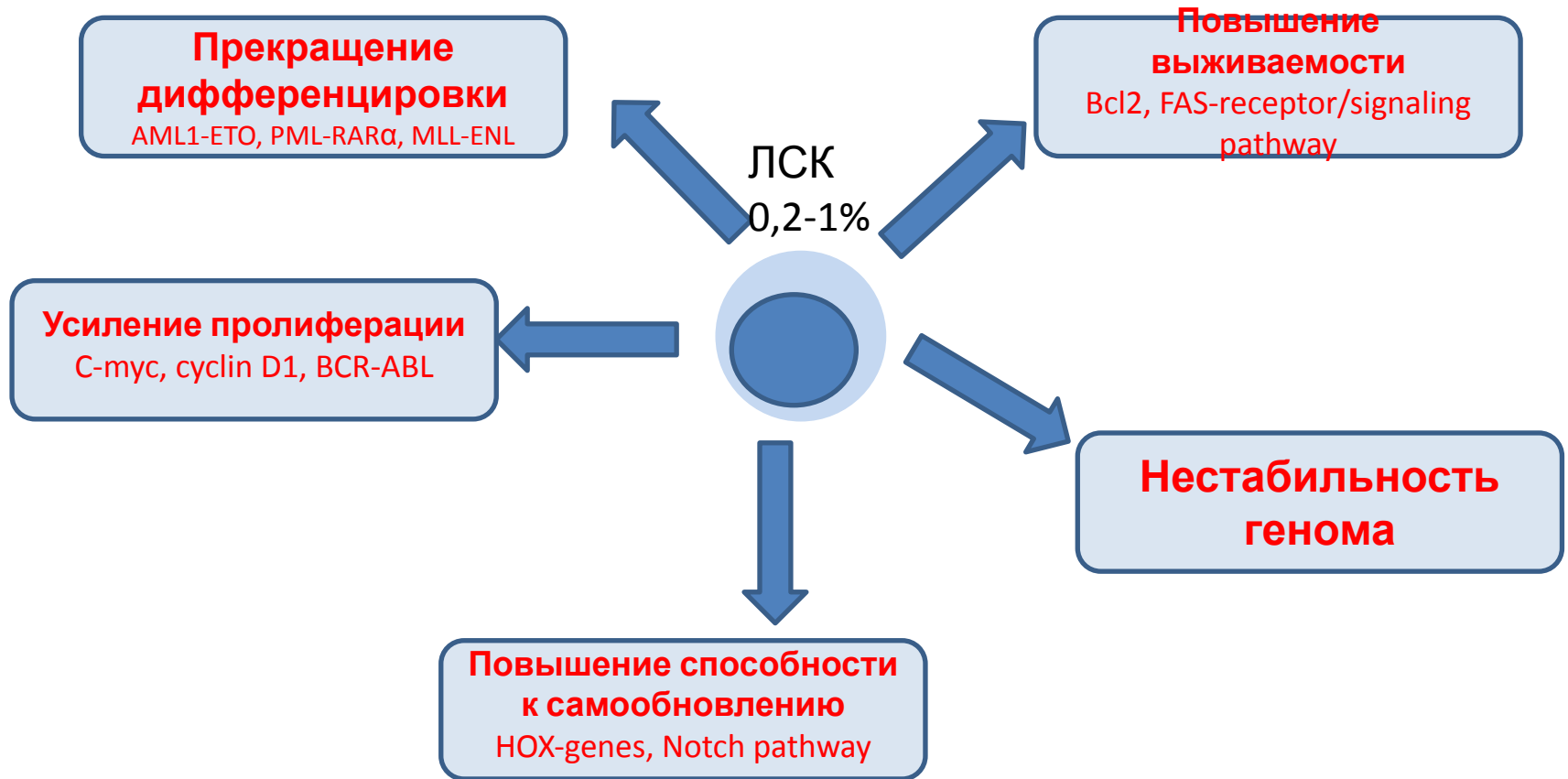
- Внешние
  1. Ионизирующая радиация
  2. Неионизирующая радиация (ЭМИ)
  3. Пестициды
  4. Алкоголь, никотин
  5. инфекции

# Происхождение лейкозных клеток

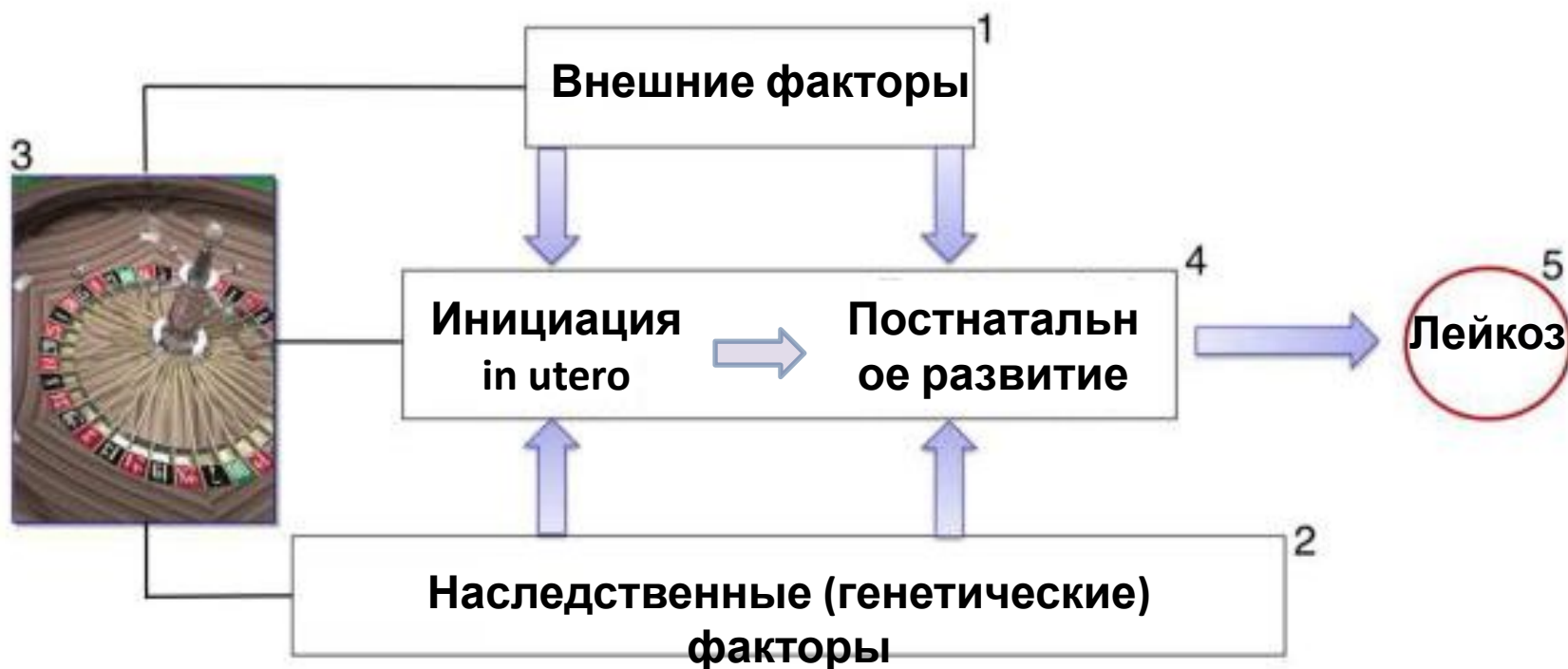




# Пути дерегуляции, ведущие к образованию лейкозных клеток

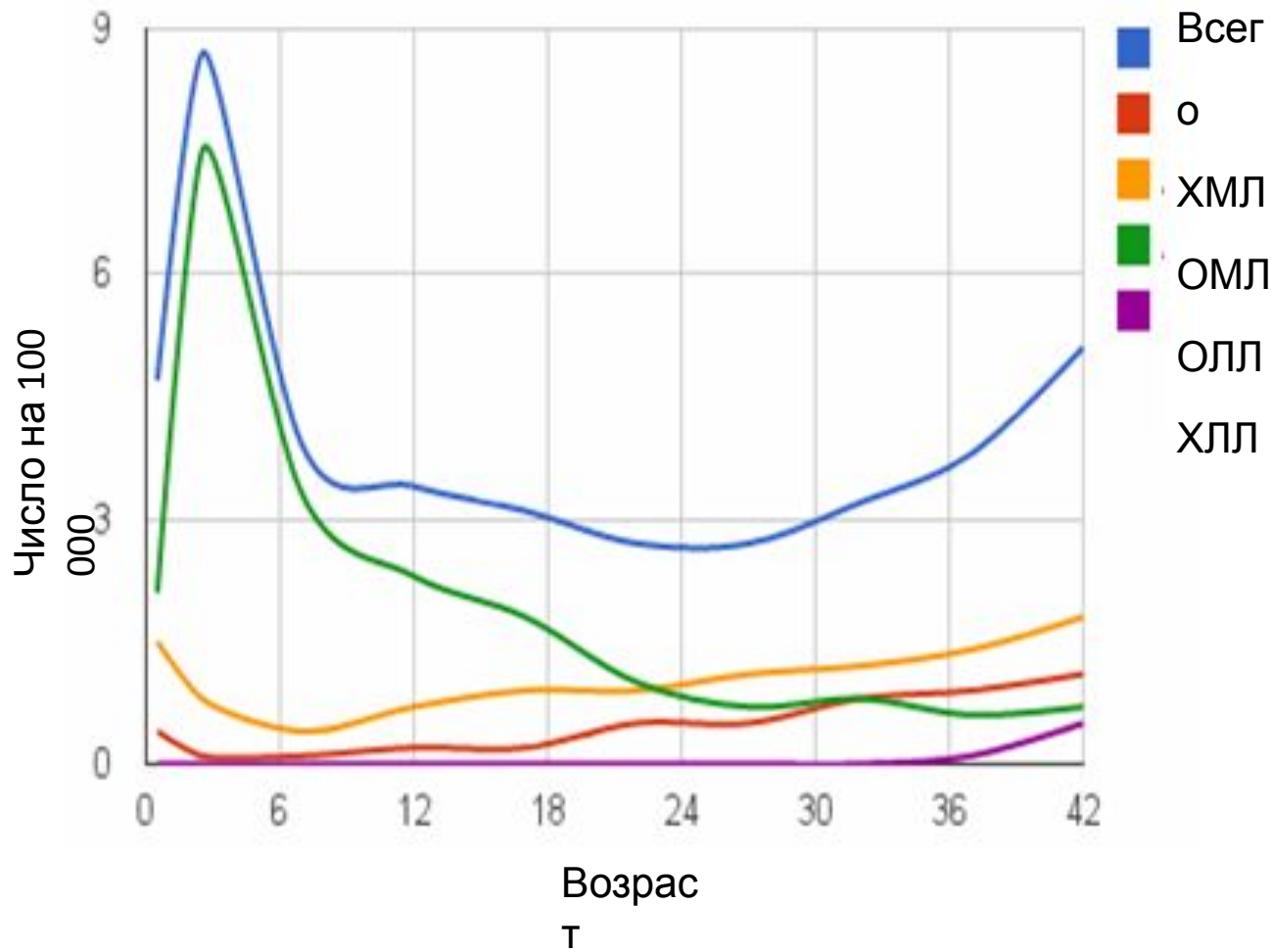


# Патогенез



1. Факторы: инфекция, стресс, хроническое воспаление
2. Полиморфизмы генов
3. Случайная мутация
4. Скрытая фаза («предлейкоз»)

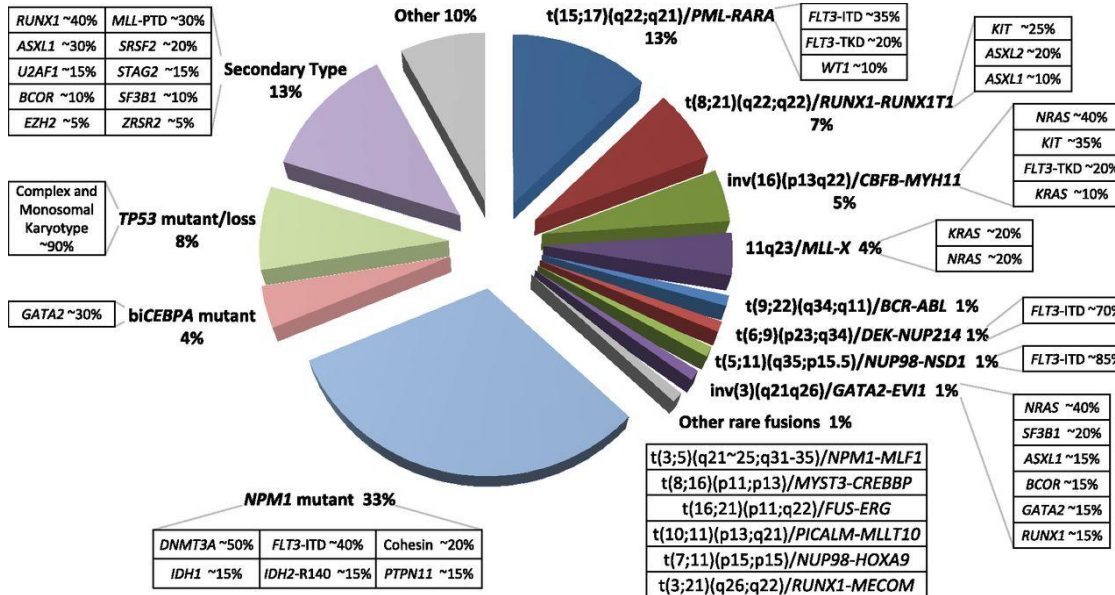
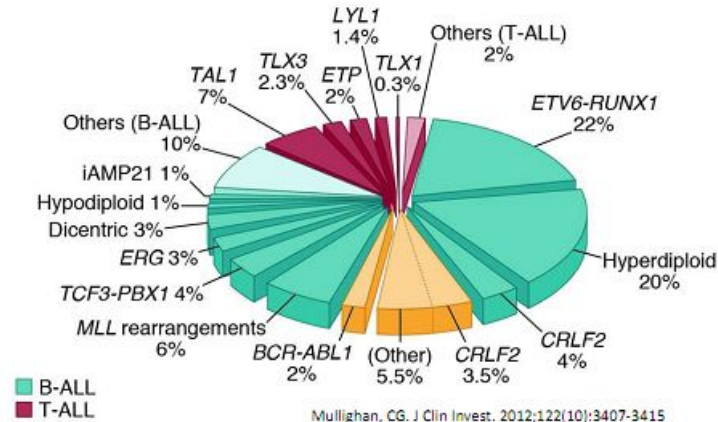
# Возрастная структура заболеваемости





# Классификация

- Острый лимфобластный лейкоз
  - В-клеточный
  - Т-клеточный
- Острый миелоидный лейкоз
- Бифенотипический лейкоз



Переход от морфологической к молекулярно-биологической классификации

# Клинические симптомы

## Бласты

### Замещение гемопоэза

### Инфильтрация

### Секреция цитокинов

#### Анемия

- слабость
- бледность
- тахикардия,  
одышка

#### Печень/селезенка

- гепатоспленомегалия
- боли в животе

#### Общие симптомы

- лихорадка
- утомляемость
- потеря веса
- анорексия
- потливость
- мышечные боли
- отечность

#### Нейтропения

- частые инфекции  
(ОРЗ, фарингиты)
- пиодермия

#### Костный мозг

- костные боли,  
хромота
- боли в суставах

#### Кожа

- сыпь
- лейкемиды

#### Тромбоцитопения

- сыпь, синяки
- кровотечения
- кровоизлияния в  
склеры

#### ЦНС

- головные боли
- рвота

#### Яички

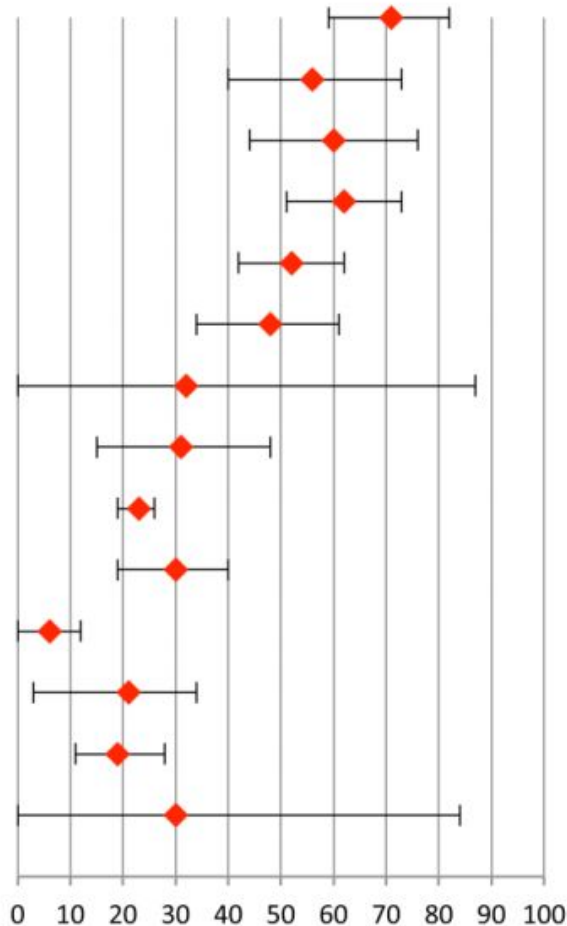
- увеличение

**Полиморфная  
клиническая картина,  
неспецифичность  
симптомов**

# Клиническая картина

Частота (% , ДИ)

Гепатомегалия	71 (59 - 82)
Спленомегалия	56 (40 - 73)
Бледность	60 (44 - 76)
Лихорадка	62 (51 - 73)
Лимфаденопатия	48 (34 - 61)
Кровоточивость	32 (0 - 87)
Утомляемость	31 (15 - 48)
Потеря веса	23 (19 - 26)
Костные боли	30 (19 - 40)
Петехии/экхимозы	6 (0 - 12)
Частые ОРЗ	21 (3 - 34)
Боли в животе	19 (11 - 28)
Суставные боли	30 (0 - 84)
Увеличение живота	



Данные мета-анализа (33 исследования, более 3000 пациентов).

## Более 50% случаев:

1. Гепатомегалия (64%)
2. Спленомегалия (61%)
3. Бледность (54%)
4. Лихорадка (53%)
5. Синяки (52%)

## Более 30% случаев:

1. Инфекции (49%)
2. Утомляемость (46%)
3. Костные боли (43%)
4. Гепатоспленомегалия (42%)
5. Петехии/экхимозы (41%)
6. Лимфаденопатия (41%)

# Специфическая инфильтрация

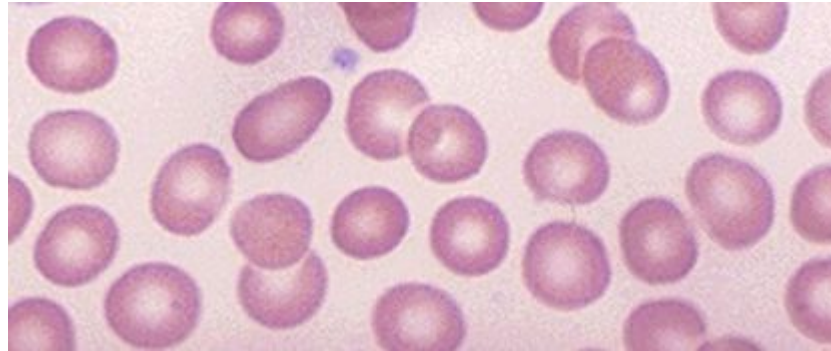


Инфильтрация десен при  
монобластном ОМЛ

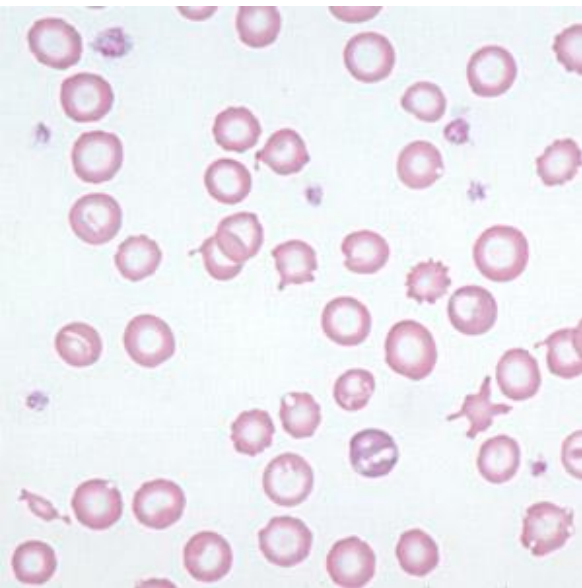


Кожные инфильтраты

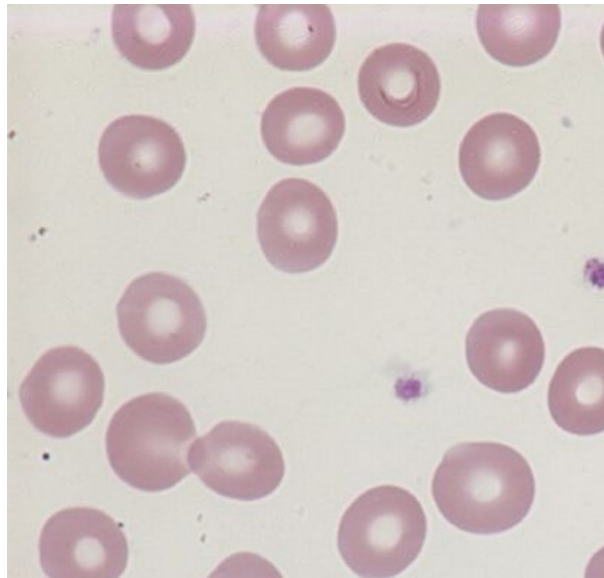
# Интерпретация ОАК при анемии



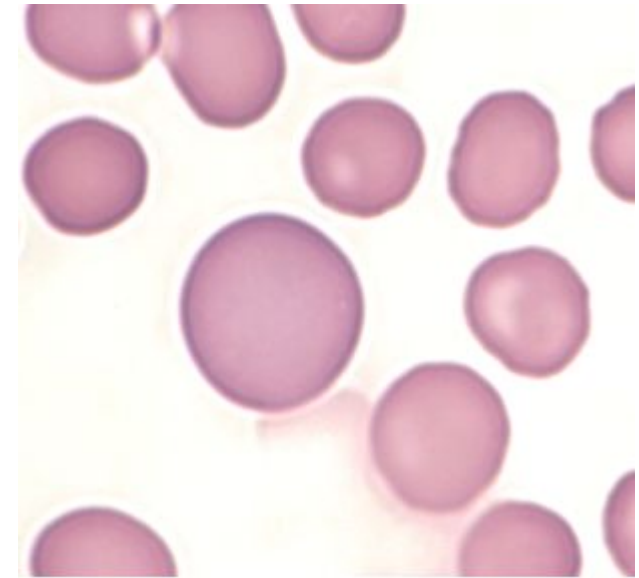
**MCV<80**



**MCV 80-100**



**MCV>100**



# Интерпретация ОАК при анемии

Осмотр, ОАК, ретикулоциты,  
морфология

## Микроцитарна

Я

- Железодефицит
- Алиментарный
- Хроническая кровопотеря
- Талассемия ( $\alpha$  или  $\beta$ )
- Отравление свинцом
- Хроническое заболевание/инфекция
- Алиментарный дефицит
- Сидеробластная анемия



- Исследование железа (ферритин, ОЖСС, трансферрин и т.д.)
- Электрофорез гемоглобина
- Семейный анамнез
- Пробная терапия железом

## Нормоцитарна

Я

- Ранняя стадия железодефицита
- Острая кровопотеря
- Гемолитическая анемия
- Дефект ферментов
- Дефект мембраны
- Красноклеточная аплазия
- Врожденная или приобретенная АА
- Опухоль
- Почечная недостаточность
- Гиперспленизм
- Ятрогенная
- Ферменты эритроцитов
- Осмотическая устойчивость
- Проба Кумбса
- Электрофорез гемоглобина
- Миелограмма

## Макроцитарна

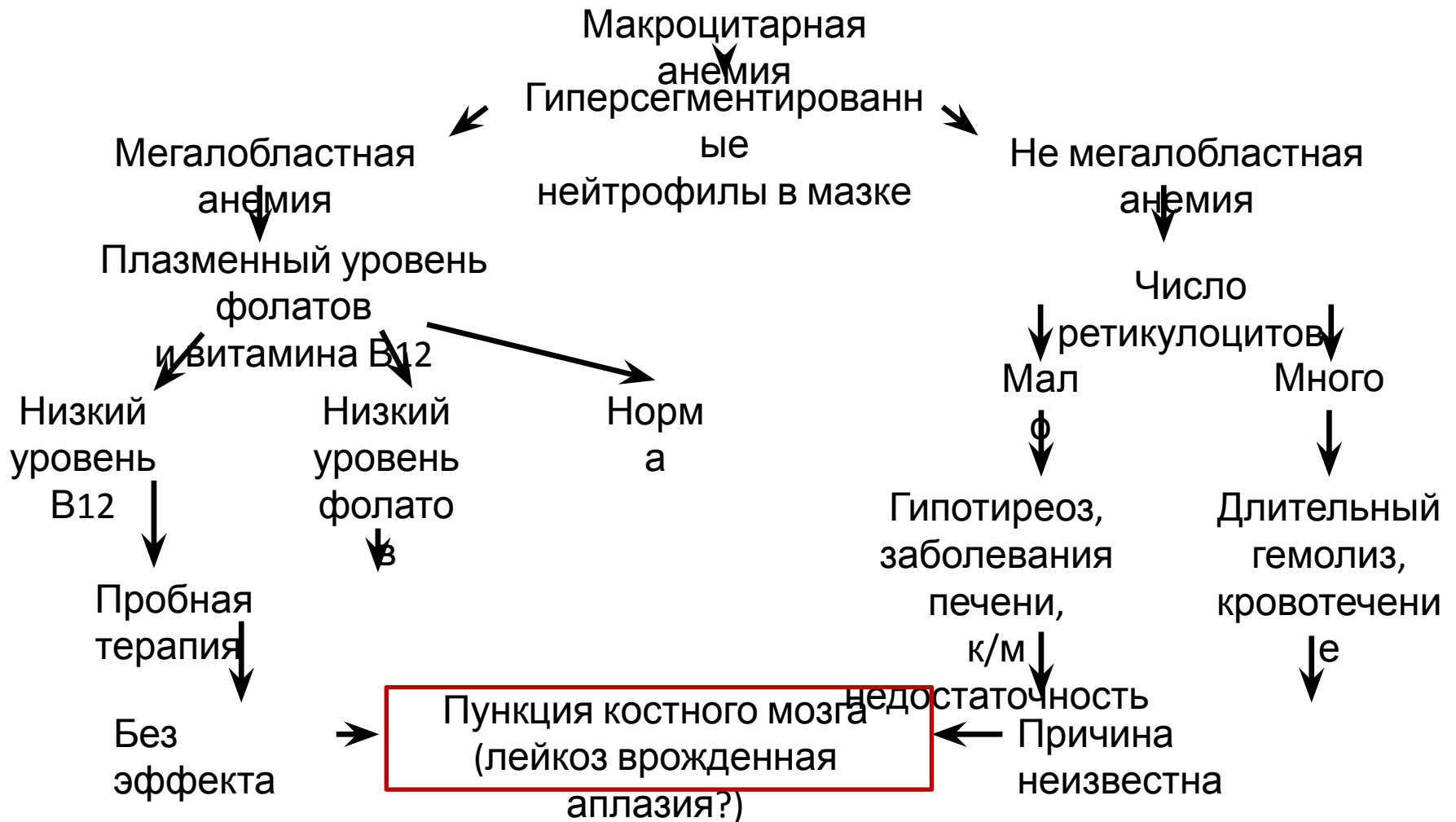
Я

- Здоровый новорожденный
- Спленэктомия
- Заболевание печени
- Врожденная или приобретенная АА
- Гипотиреоз
- Синдром Дауна
- МДС
- Дефицит фолатов
- Дефицит В12



- Б/х анализ крови
- Гормоны щитовидной железы
- Электрофорез гемоглобина
- Фолиевая кислота, В12
- Миелограмма

# Алгоритм действий при макроцитарной анемии

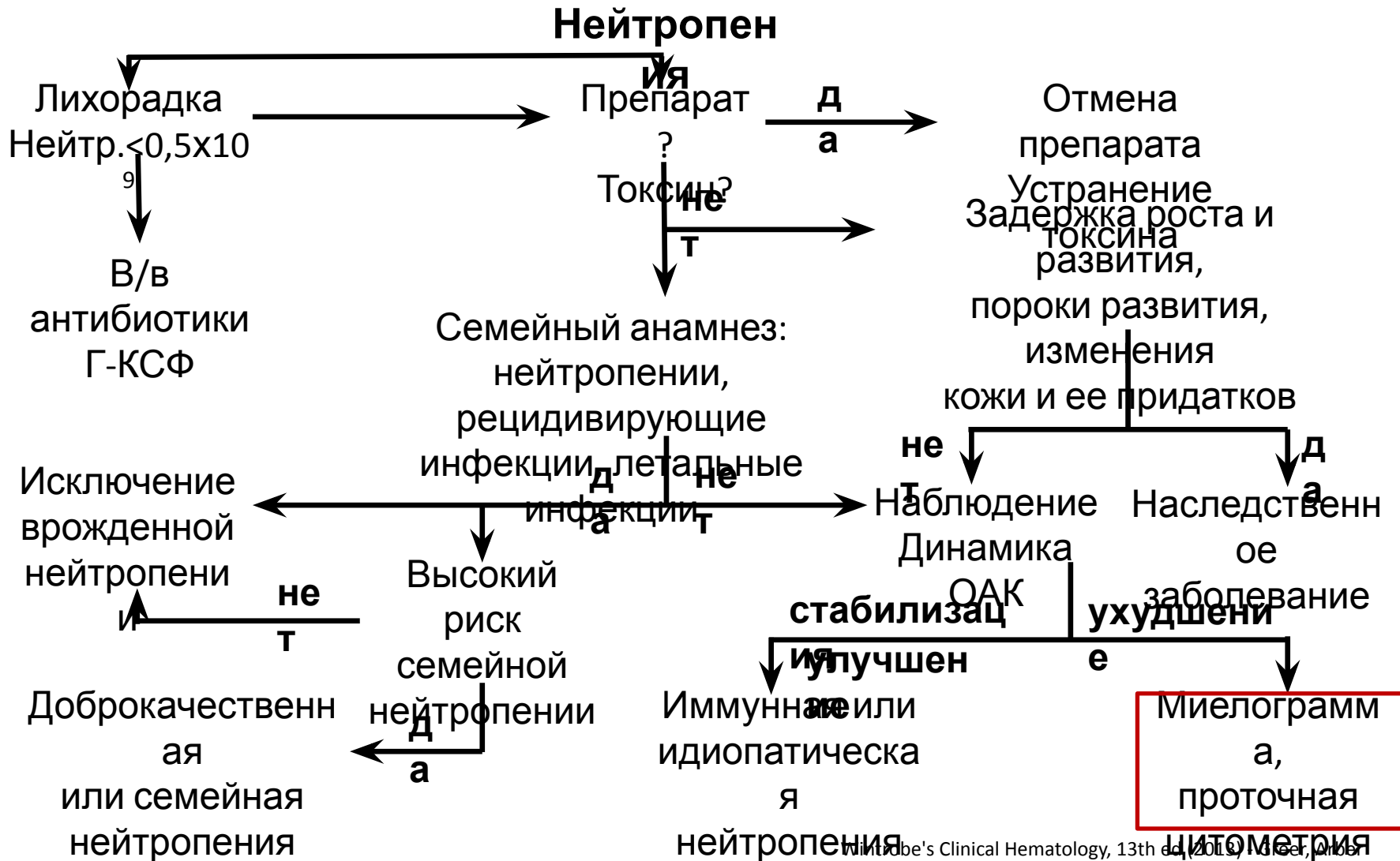


# Алгоритм действий при нормоцитарной анемии





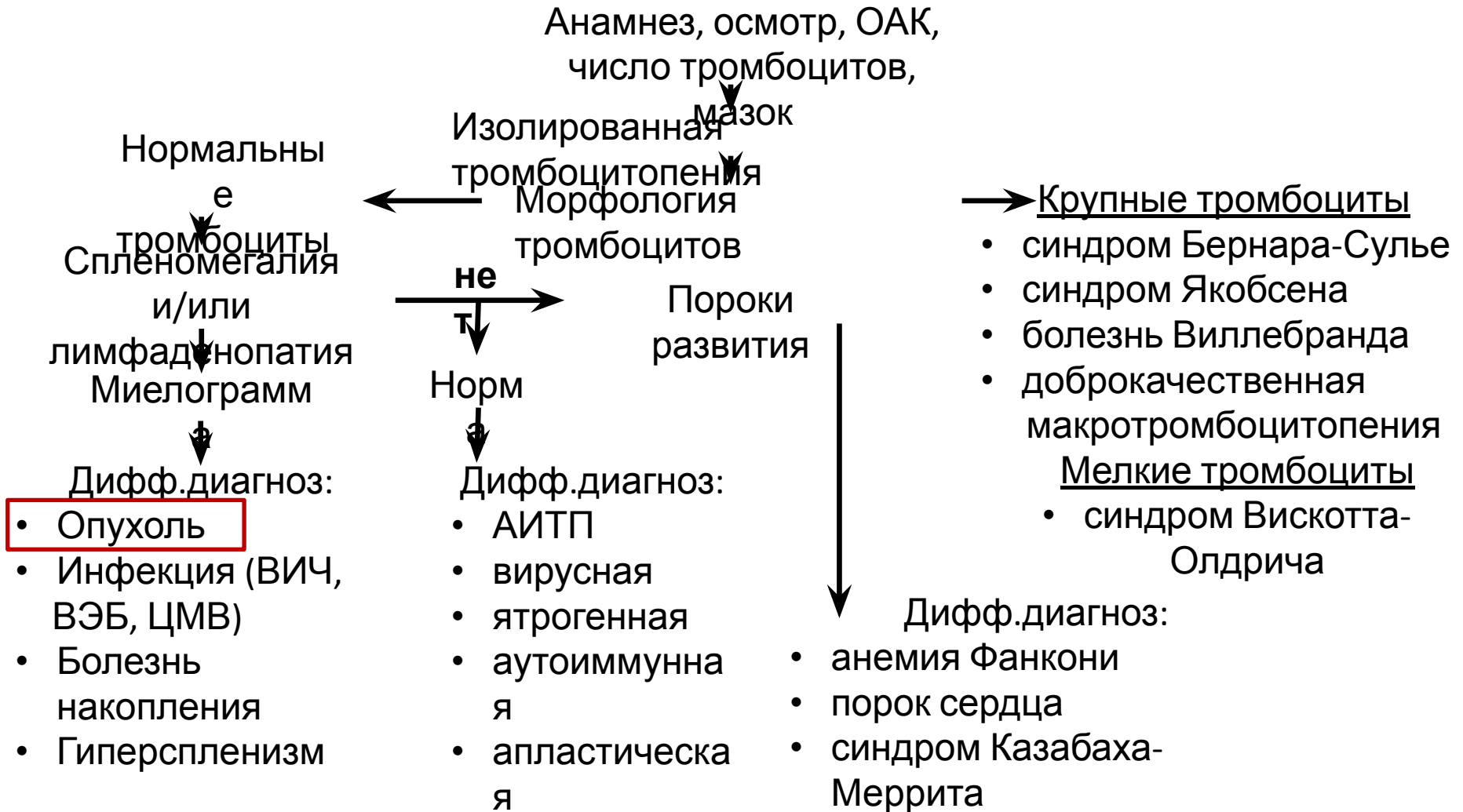
# Диагностический алгоритм для детей с нейтропенией



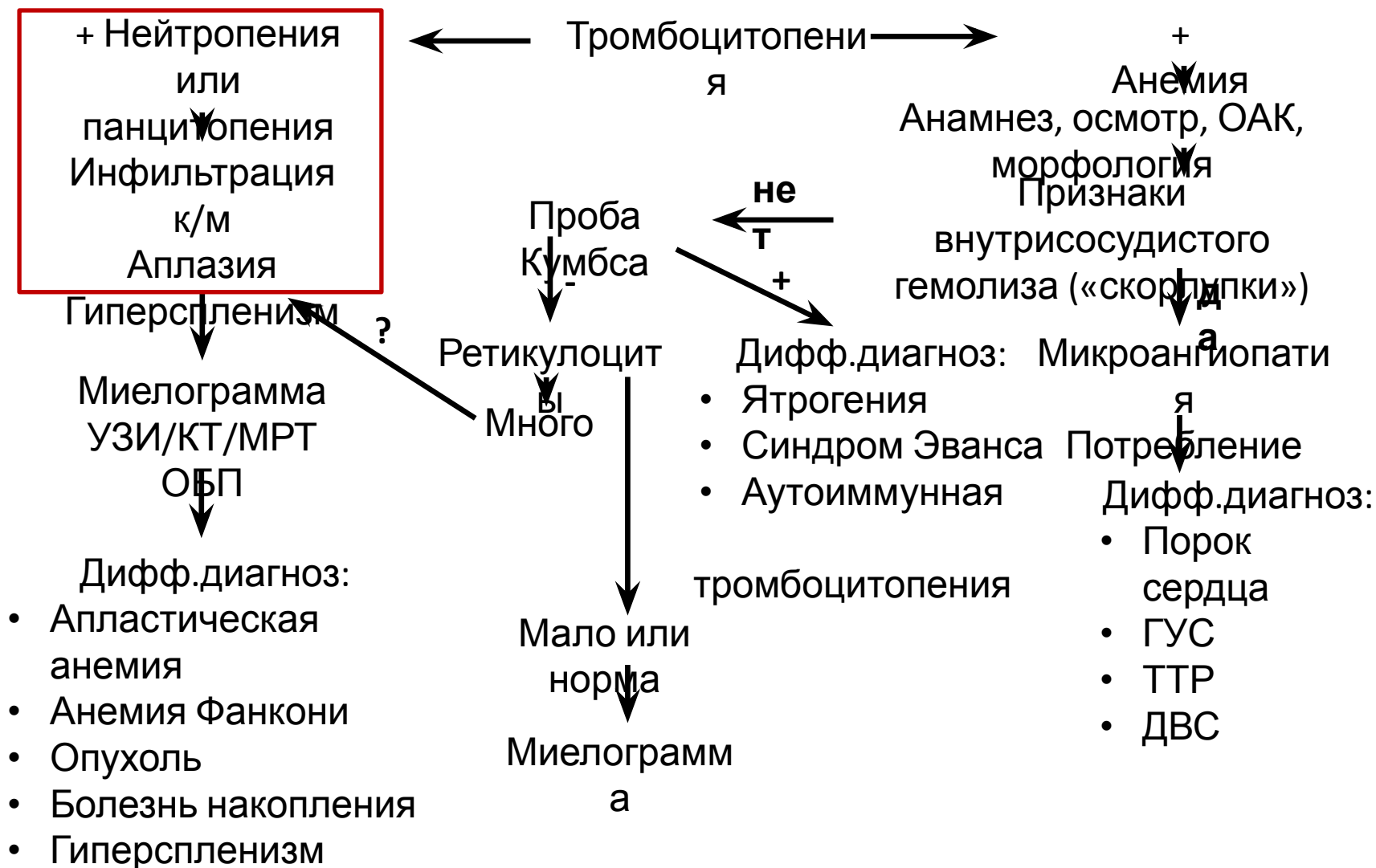
# Причины приобретенной нейтропении

Причина	Патогенез	Частота	Дополнительные находки
<b>Идиопатическая нейтропения</b>	Снижение или неэффективность продукции нейтрофилов	Часто	Обычно бессимптомная Дифф.диагноз с врожденными формами
<b>Инфекция</b>	Вирусная миелосупрессия, вирус-ассоциированная иммунная нейтропения Миелосупрессия на фоне бактериальной инфекции (эндотоксины)	Часто Относительно редко	ЭБВ, парвовирус, ВПГ 6 типа, другие вирусы Тяжелая бактериальная инфекция
<b>Лекарственная</b>	Прямая миелосупрессия Иммунное разрушение	Часто Редко	Основное заболевание
<b>Аутоиммунная</b>	Первичная (сходство мишеней) Вторичная (СКВ, синдром Эванса)	Часто	Часто сопутствующий моноцитоз
<b>Секвестрация</b>	Гиперспленизм	Спленомегалия	Различные причины спленомегалии
<b>Замещение костного мозга</b>	Инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, гранулемами, миелофиброз	Редко	Зависят от первичного заболевания
<b>Аллоиммунное поражение</b>	Сенсибилизация материнскими антигенами Перенос материнских антител	Редко	Несовместимость по антигенам Материнские антитела

# Изолированная тромбоцитопения



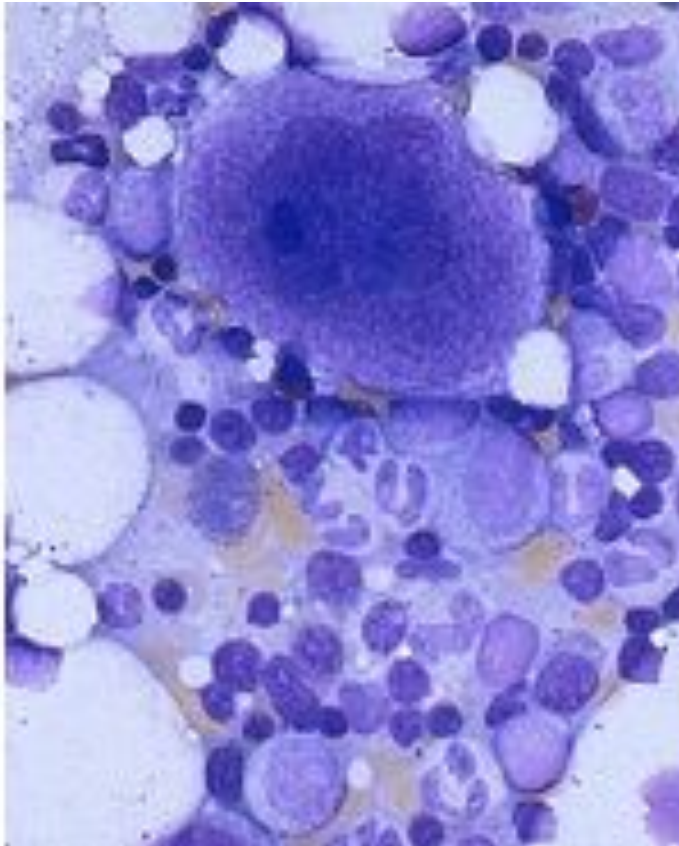
# Двухростковая цитопения



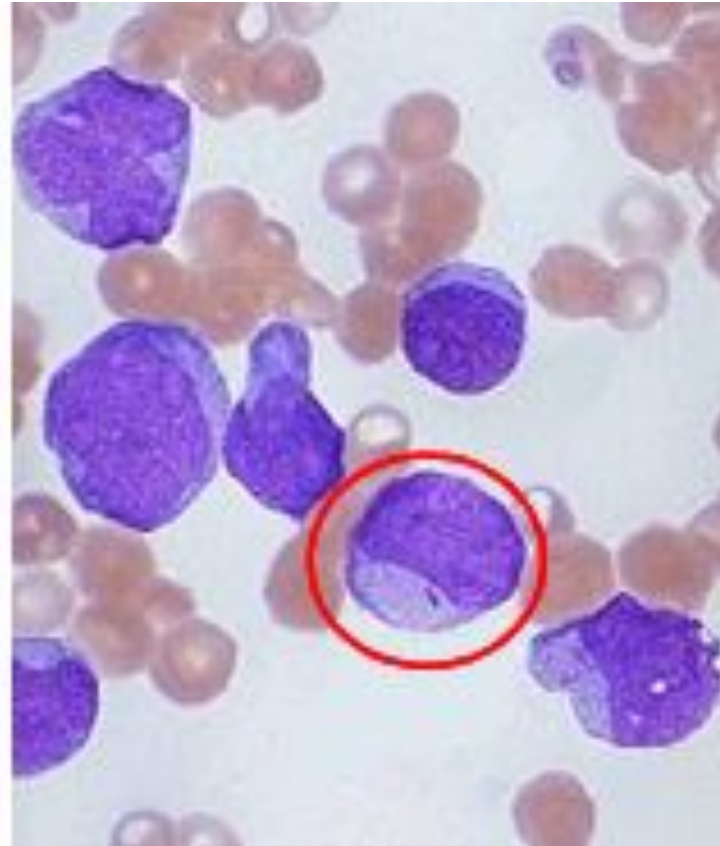
# Алгоритм дифференциального диагноза аплазии



# Морфологическая диагностика

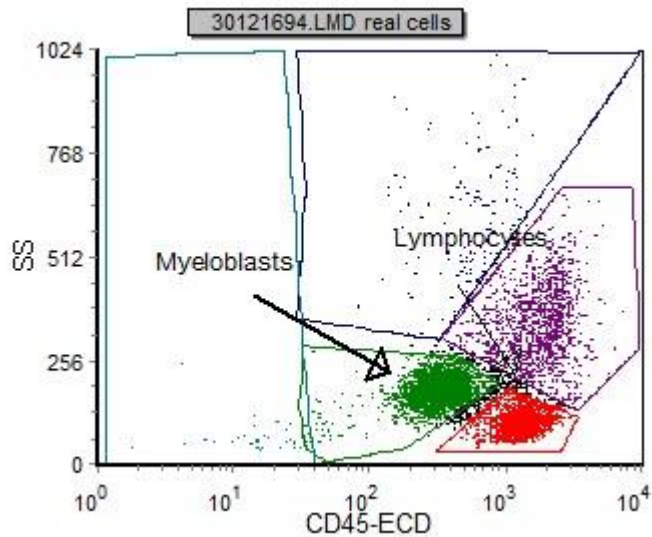


Нормальный  
КОСТНЫЙ МОЗГ

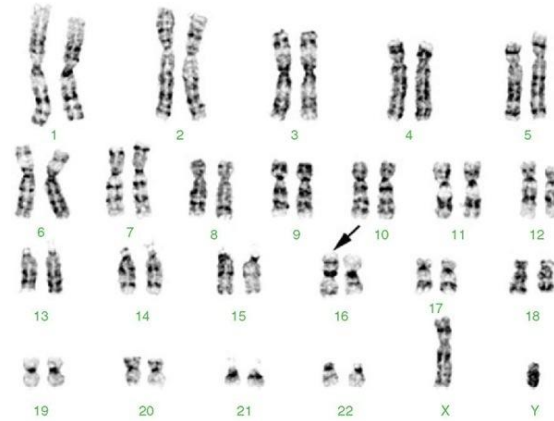


ОЛЛ

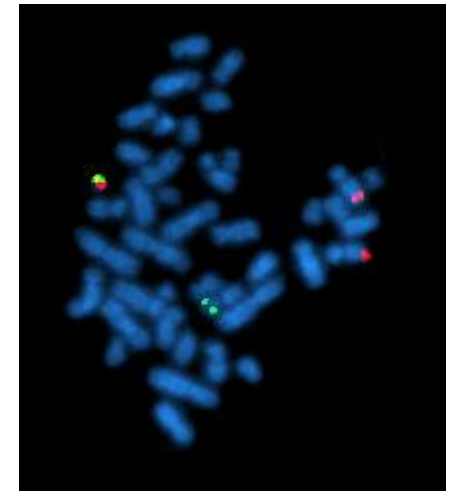
# Лабораторная диагностика



Проточная  
цитометрия

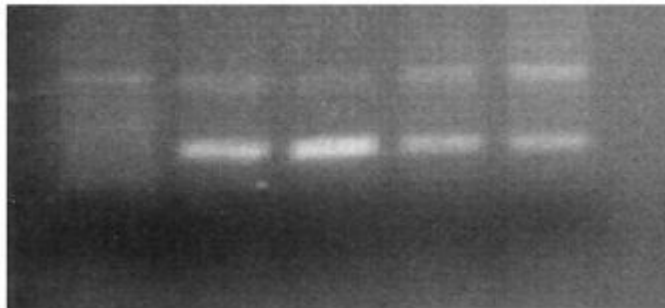


Цитогенетик  
а



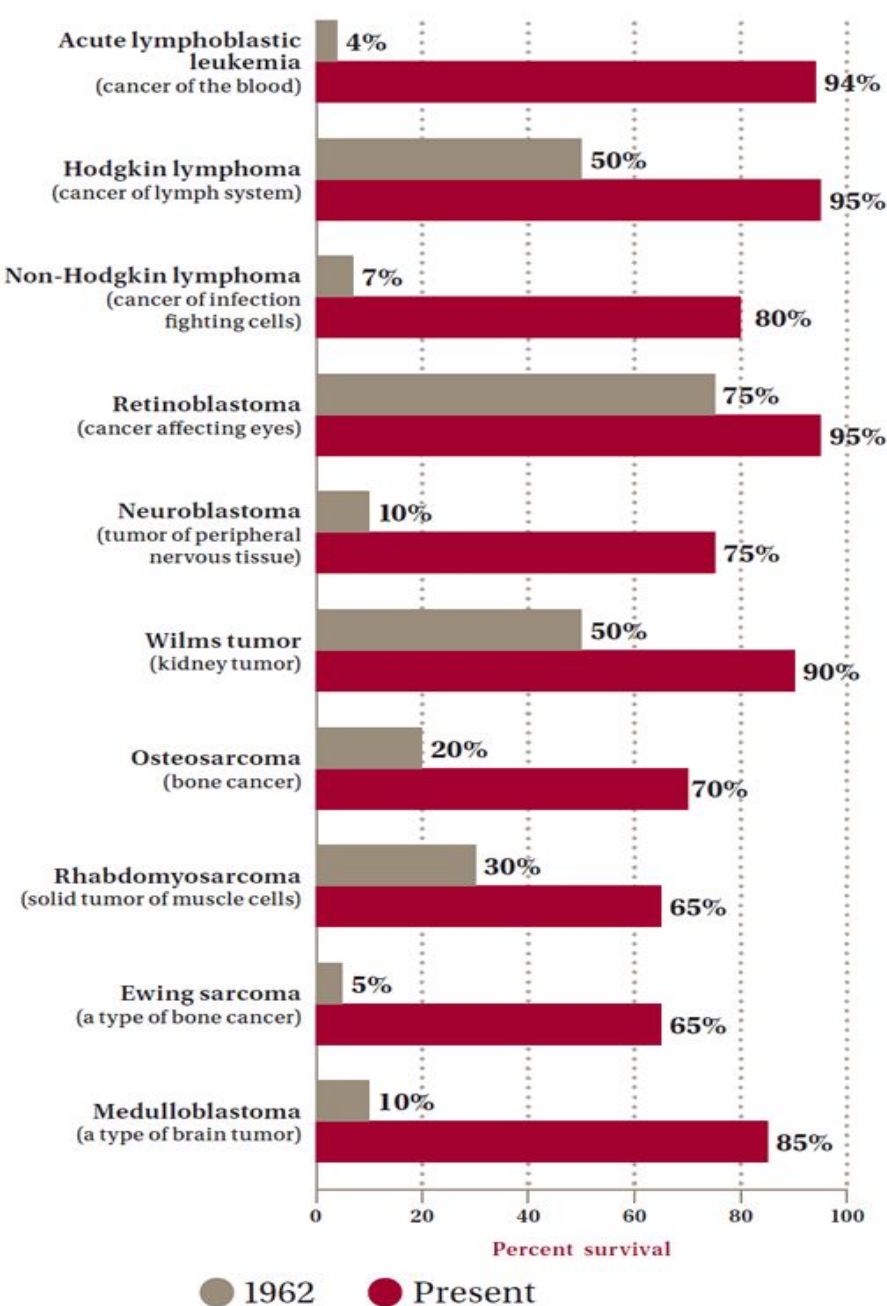
FISH

0h 4h 8h 12h 16h



Молекулярная  
биология

## Пятилетняя выживаемость детей с онкологическими заболеваниями – 1962 vs 2012



\*Cancer survival of five years or greater based on national averages from 2001-2007.

St.Jude Children's Hospital, 50 Years. Funding cures. Saving children. 1962-2012



# Терапия лейкоза (исторические вехи)

- Терапия:

- 1947 Farber                    Anti-folate metabolite MTX

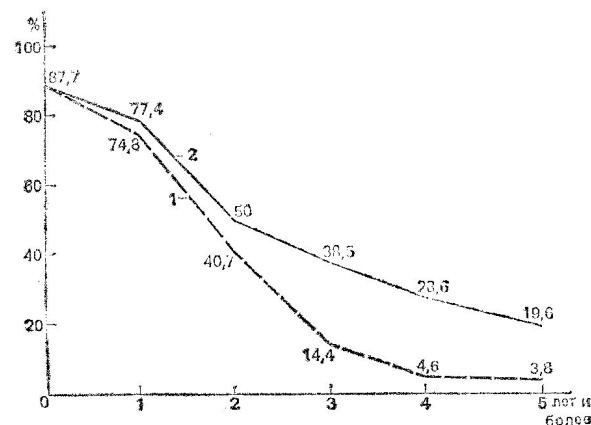
- 1953 Burchenal                6-MP

- 1959                            Cyclophosphamide

- 1962                            Vincristine

3% 5 year DFS ALL with sequential therapy

- В начале 90х в России 3,8% (Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. 1988г.)



# Терапия лейкоза (исторические вехи)

## Зарубежный опыт терапии острых лейкозов 60-90 прошлого века



Дональд Пинкель (1962-1970 гг.),  
руководитель клиники Сент-Джуд, г.Мемфис (СШ)  
Разработка программного подхода к  
терапии лейкозов у детей.



Индукция

Интенсификация

Консолидация

Профилактика  
а  
нейролейкоза

Поддерживающая терапия

Индукционная терапия: длительное применение ГК (преднизолон) в комбинации с винкристином.

Поддерживающая терапия: длительное применение комбинации : 6-МП и метотрексата.

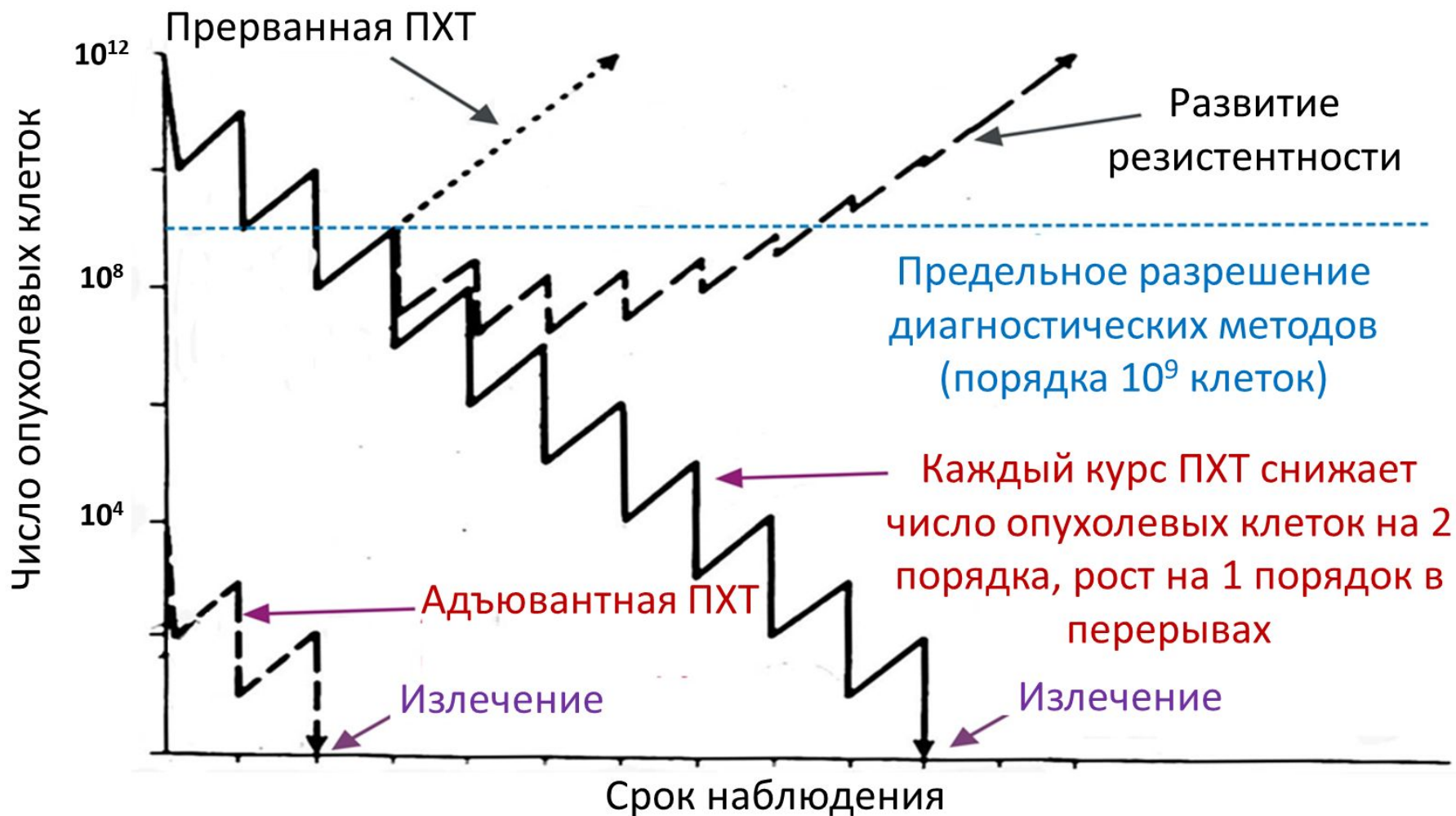
Профилактика нейролейкоза: эндолюмбальное ведение цитостатиков и краниальное облучение.

**Бессобытийная выживаемость детей с ОЛЛ выросла с 3-9% до 50%  
(1972 год)**

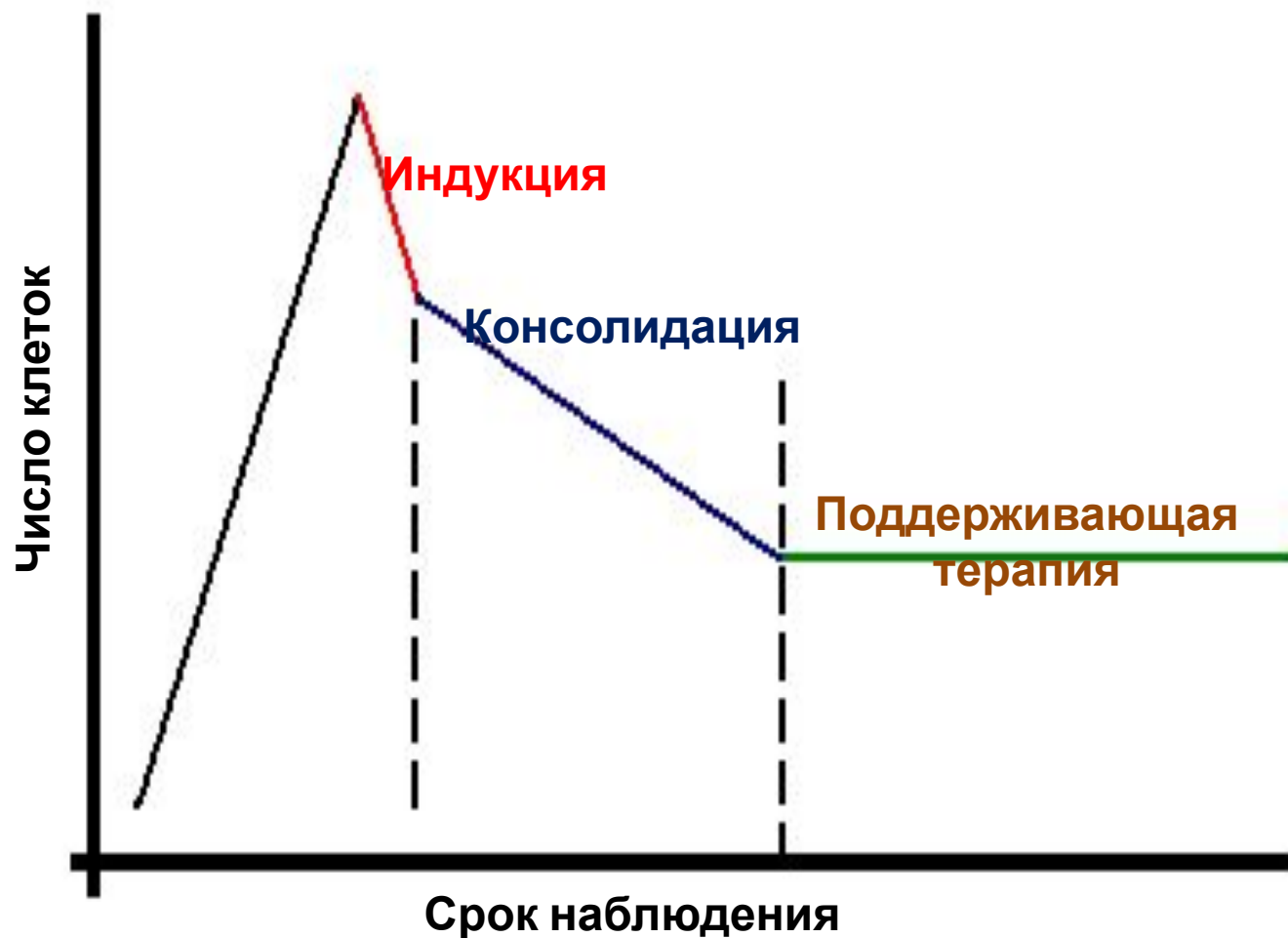
1980 Ингибиторы топоизомеразы

1990. Таргетная терапия

# Кинетика опухоли на фоне ПХТ



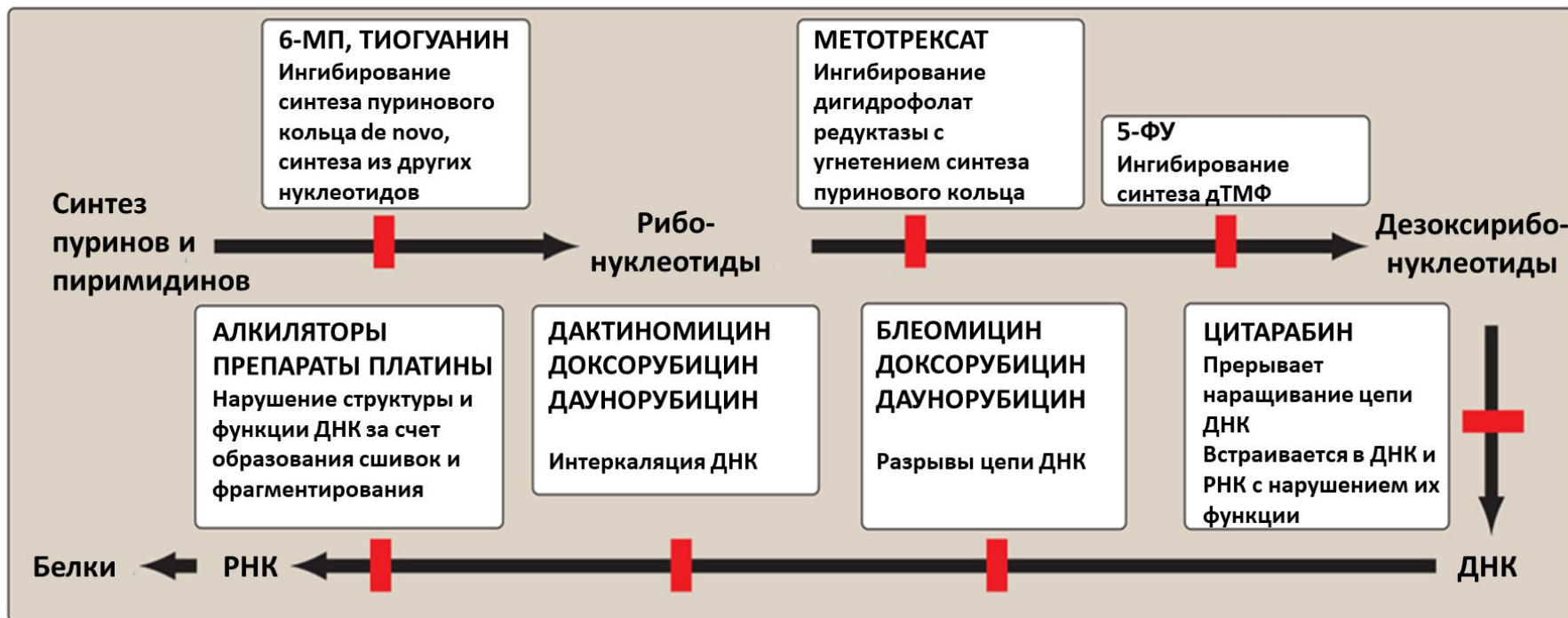
# Фазы режимов химиотерапии



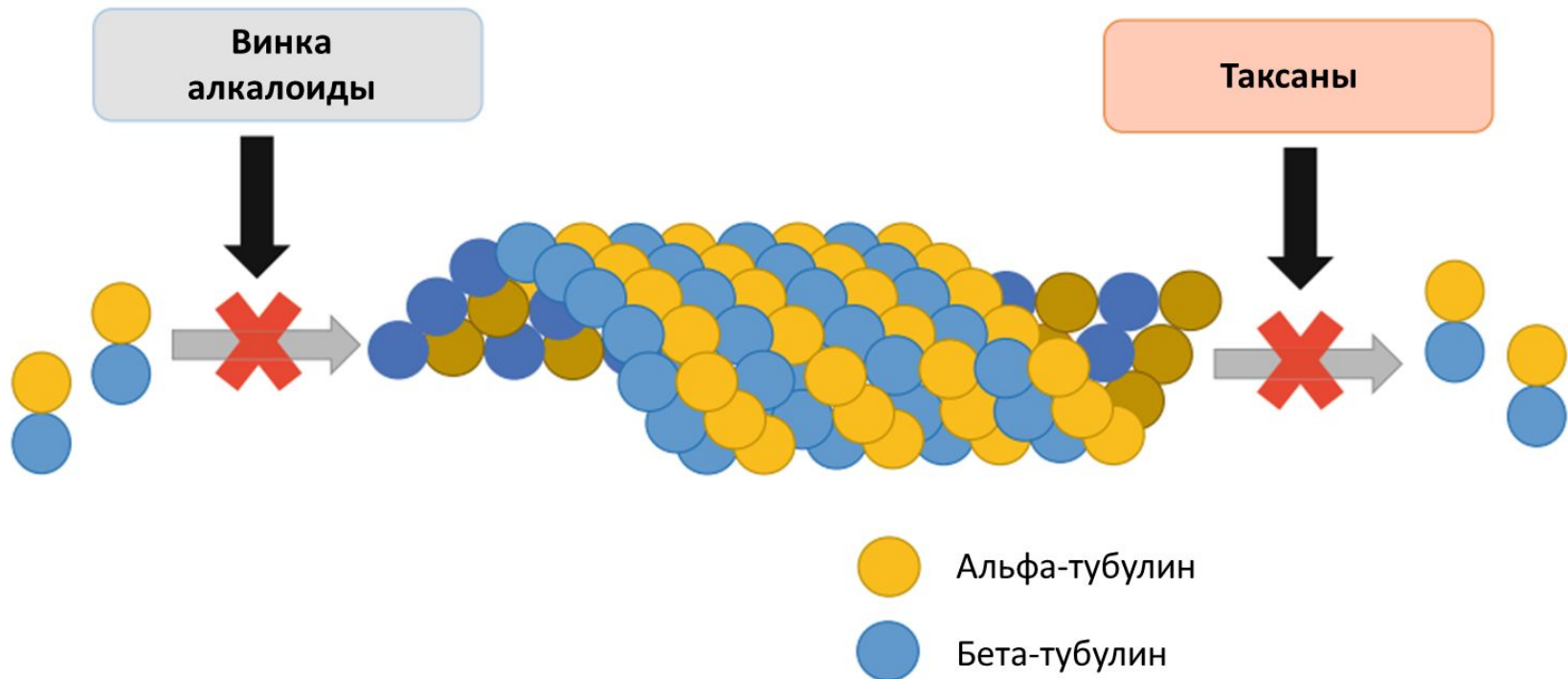
# Принципы формирования режима комбинированной терапии

- Все препараты используемые в рамках режима должны быть активны при монотерапии
- Отсутствие перекрестной токсичности
- Различные механизмы действия
- Различные механизмы резистентности
- Оптимальные дозы и тайминг, направленные на обеспечение максимальной интенсивности и плотности дозы
- Индивидуальные изменения дозы, призванные снизить токсичность и обеспечить соответствие таймингу

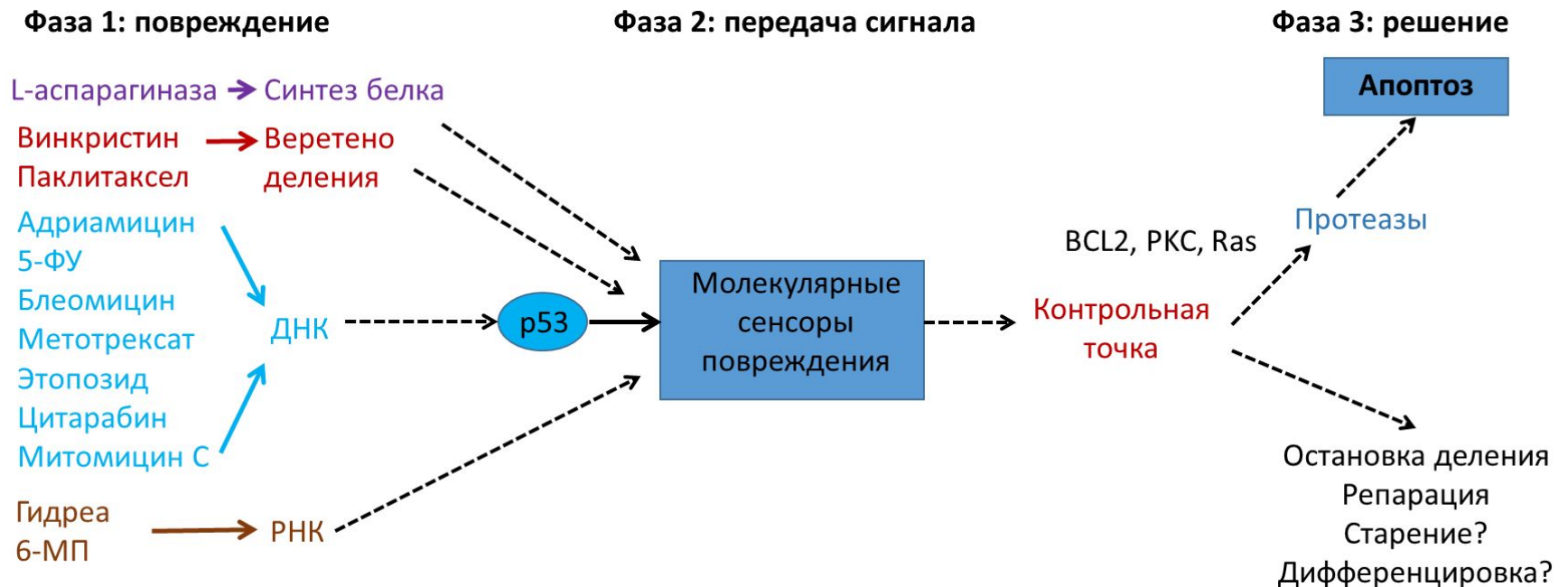
# Мишени «классических» цитостатиков



# Механизм действия антитубулиновых препаратов

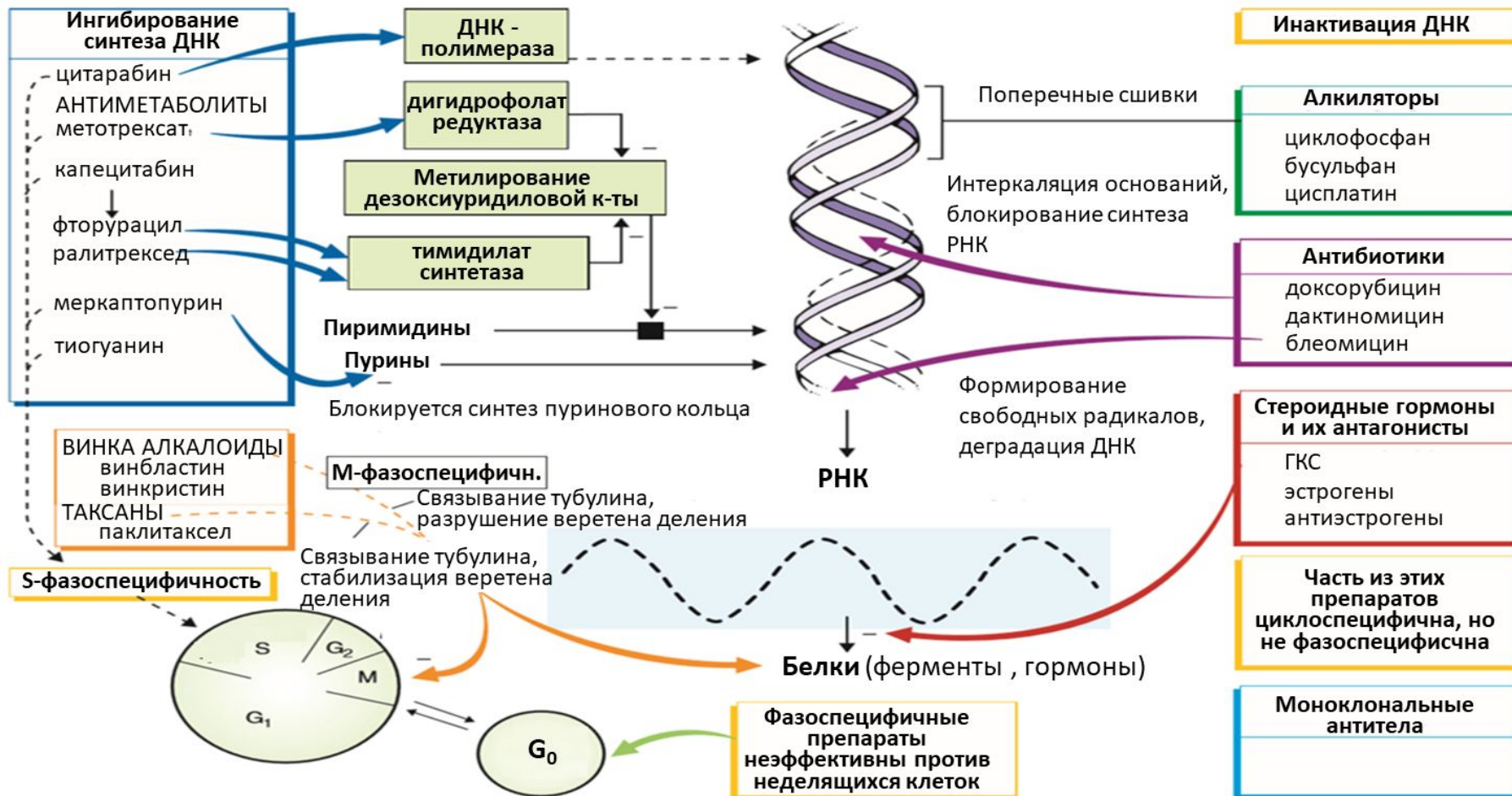


# Цитотоксическое действие химиопрепаратов

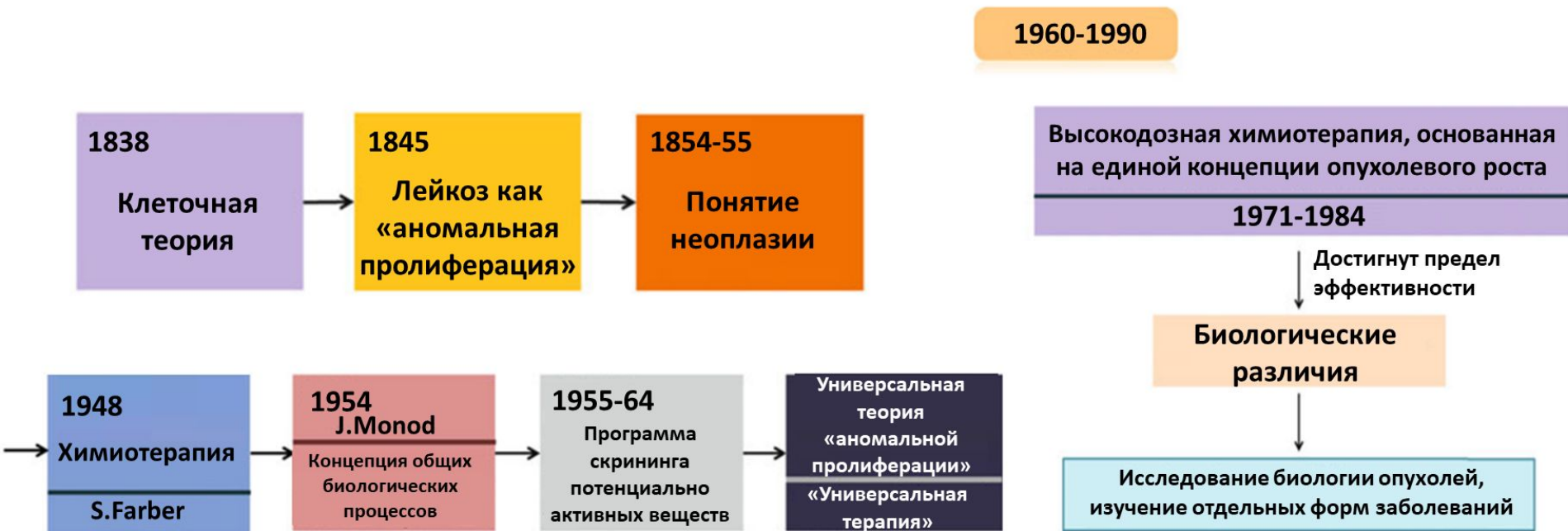




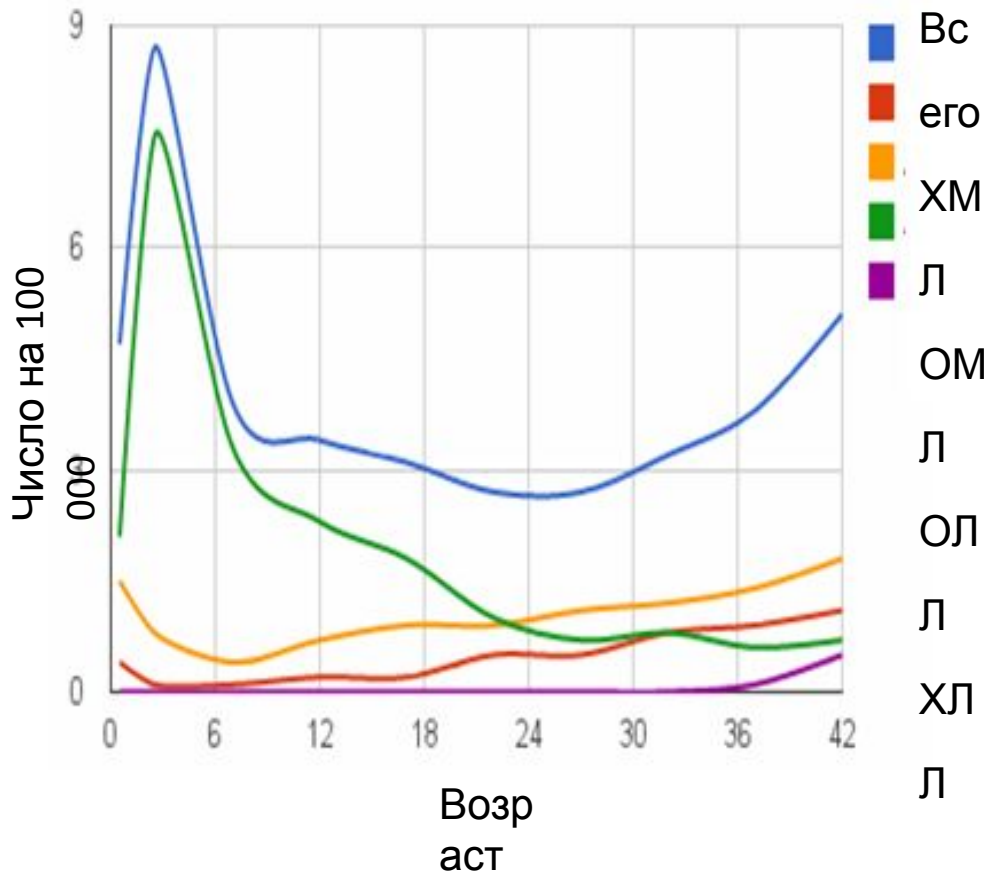
# Фазоспецифичность химиопрепаратов



# Эволюция концепции противоопухолевой терапии



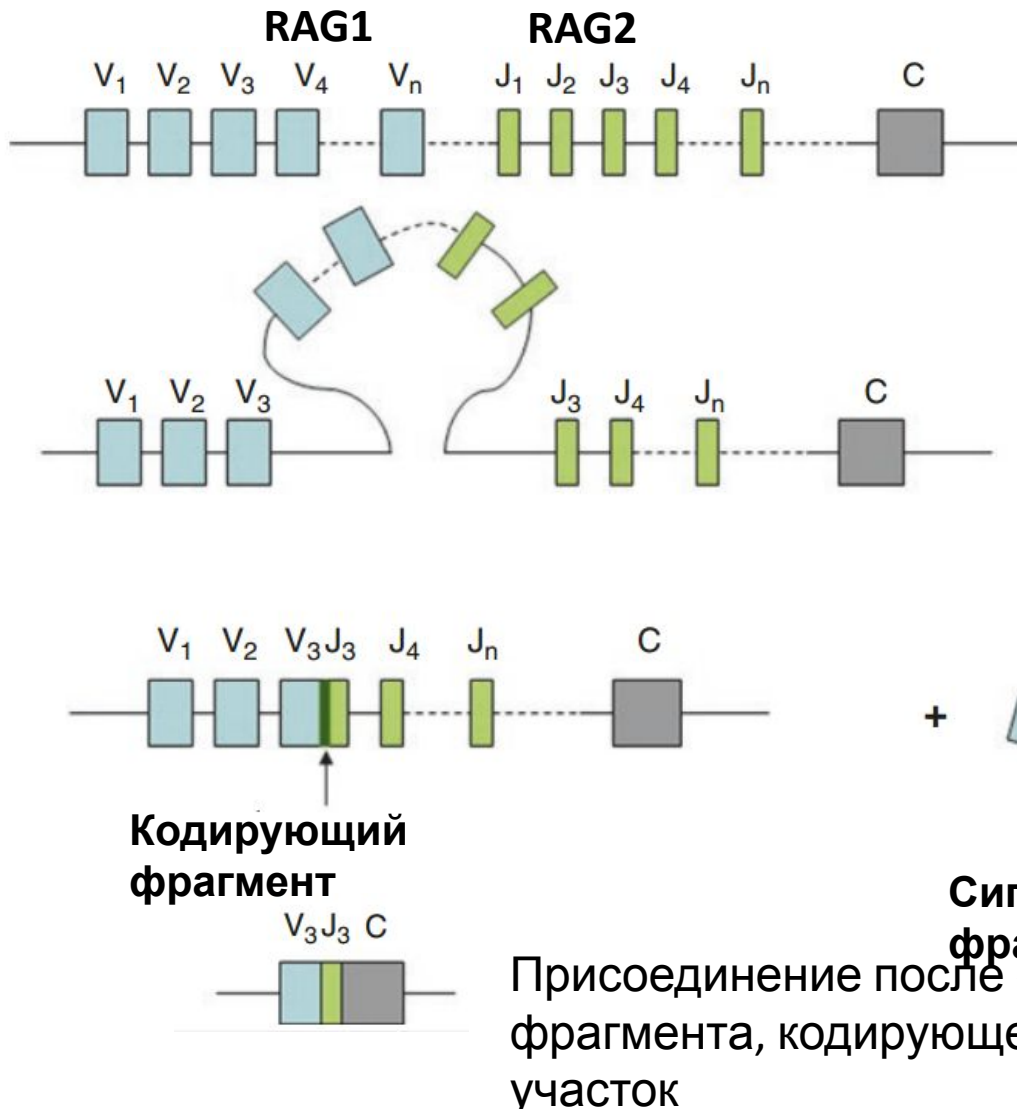
# ОЛЛ – самое распространенное злокачественное заболевание у детей.



SEER 18, 1975-2015, ages 0-45

- ОЛЛ составляет 25% от всех опухолей
- 75% от всех гемобластозов
- 3 случая на 100000 детского населения в год
- Младенческий пик заболеваемости в возрасте 2-5 лет
- Чаще болеют мальчики: 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного

# Механизм VDJ рекомбинации



Комплекс RAG объединяет случайные фрагменты V и J с образованием кольцевидной структуры и сшивает их с образованием кодирующего фрагмента ДНК

Присоединение после сплайсинга фрагмента, кодирующего константный участок

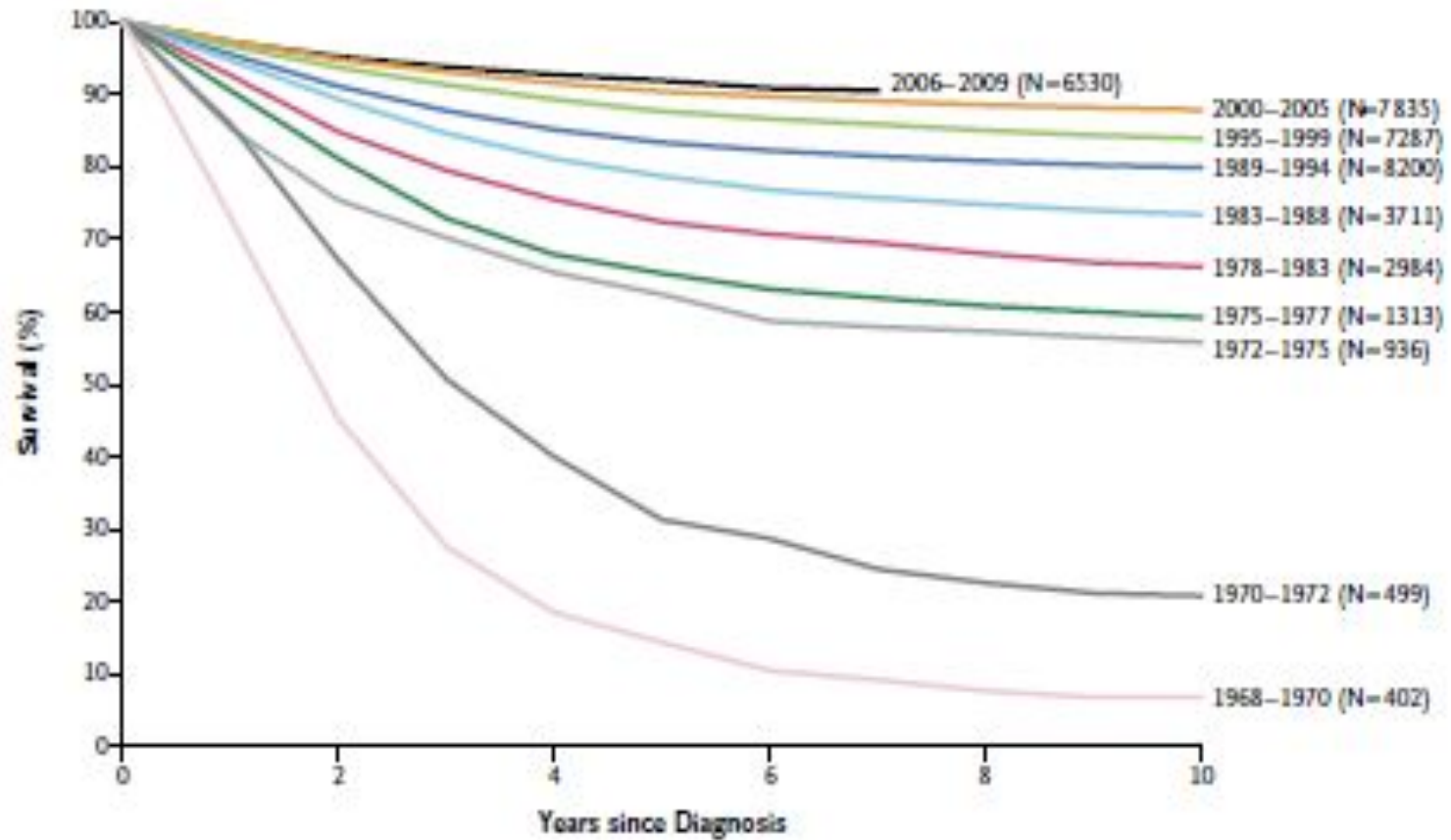
# Принципы терапии

- ОЛЛ
- Интенсивная многокомпонентный химиотерапия (4-6 месяцев). Больше применение ГК, L-аспарагиназы
- Профилактика нейрорлейкемии (ранняя и интенсивная)
- Продолжительная поддерживающая терапия (2-3 года)
- ТГСК у 5% детей

**Риск-адаптированная  
терапия**

# Общая выживаемость детей с ОЛЛ

(данные CCG и COG исследований 1968-2009гг)



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

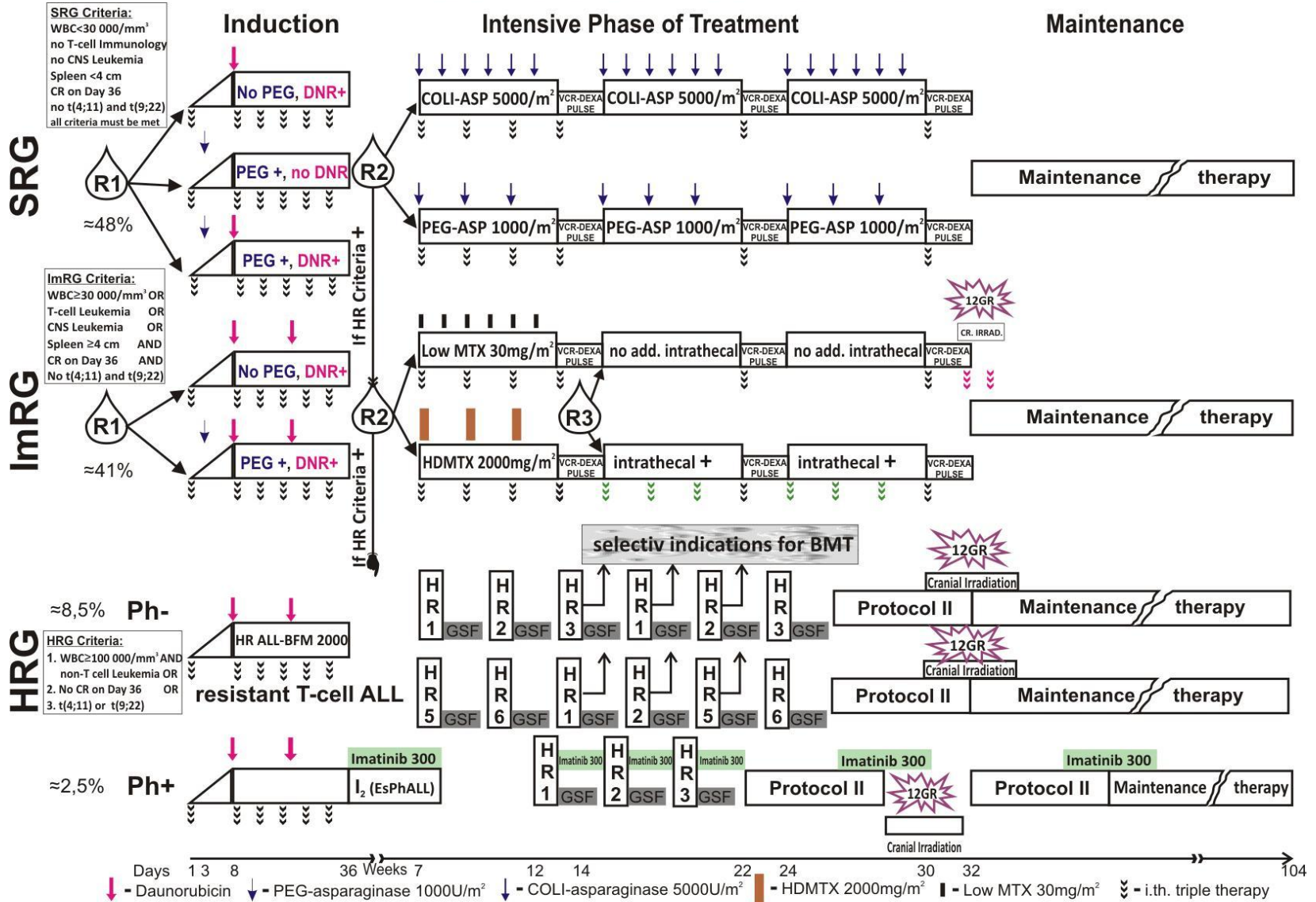
Dan L. Longo, M.D., Editor

Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

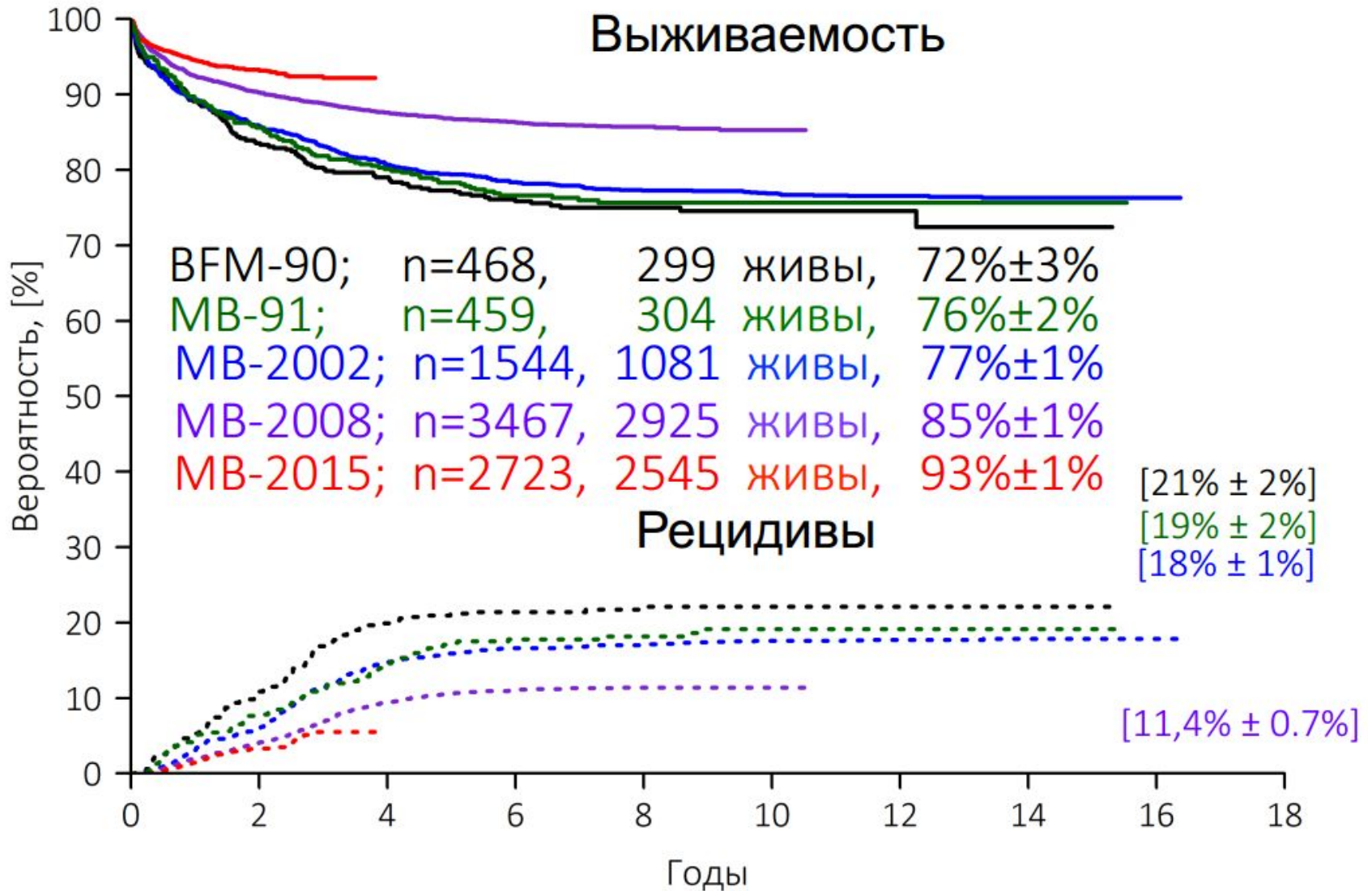
Stephen P. Hunger, M.D., and Charles G. Mullighan, M.D.

SP Hunger and CG Mullighan, N Engl J Med, 2015

# ALL-MB 2008: Treatment Plan



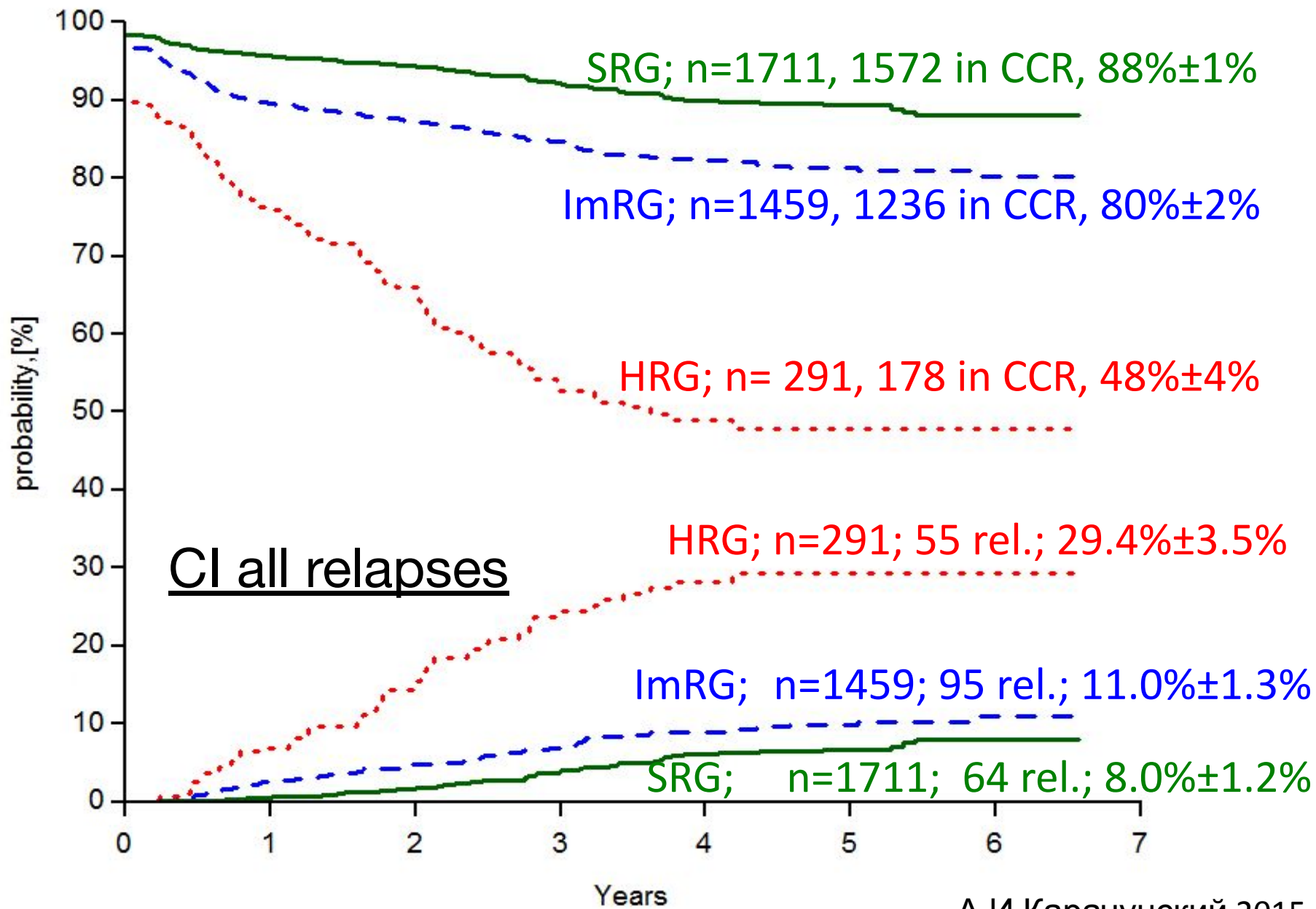
# Результаты лечения ОЛЛ





# ALL-MB 2008:

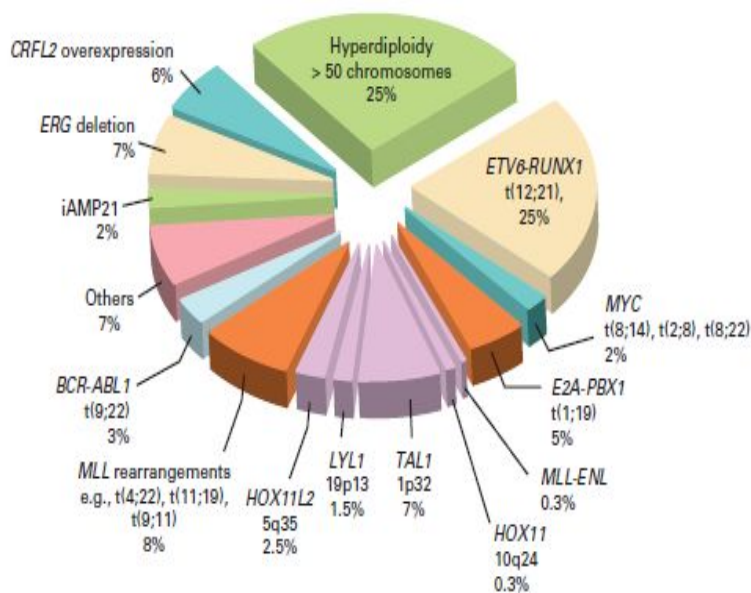
## Результаты терапии в зависимости от группы риска



# Прогностические факторы ОЛЛ у детей

Фактор	Благоприятные	Неблагоприятные
Возраст	>1 года и < 10 лет	<1 года и >10 лет
Пол	Женский	Мужской
Инициальный лейкоцитоз	< 50 x 10 <sup>9</sup> /л	> 50 x 10 <sup>9</sup> /л
Иммунофенотип	Common ОЛЛ	Про-В, Тлинейный ОЛЛ
Поражение ЦНС	НЕТ	ДА
Генетические аномалии	Гипердиплоидность, t(12;21) TEL/AML,	Гиподиплоидность, t(9;22), t(4;11) реанжировка MLL
<b>Ранний ответ на терапию</b>	<b>Да на 7 и 15 день</b>	<b>Нет на 7 и 15 день</b>
<b>Статус ремиссии после индукции</b>	<b>Полная ремиссия</b>	<b>Отсутствие ремиссии</b>
<b>МОБ</b>	<b>&lt; 0,01% через 6-8 нед терапии</b>	<b>&gt; 0,01% через 6-8 нед терапии</b>

# Молекулярно-биологические факторы прогноза ОЛЛ



**T-предшественник**  
**ИТК**  
**В-предшественники**

**BCR-ABL1 чувствительны к ИТК**  
**В-предшественники**  
**JAK mutation – потенциально чувствительны к ингибиторам JAK2**

## Хороший прогноз

**В-предшественники**  
 Hyperdiploidy > 50  
 t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1*  
 Trisomies 4 and 10  
 t(1;19)(q23;p13) *TCF3-PBX1*

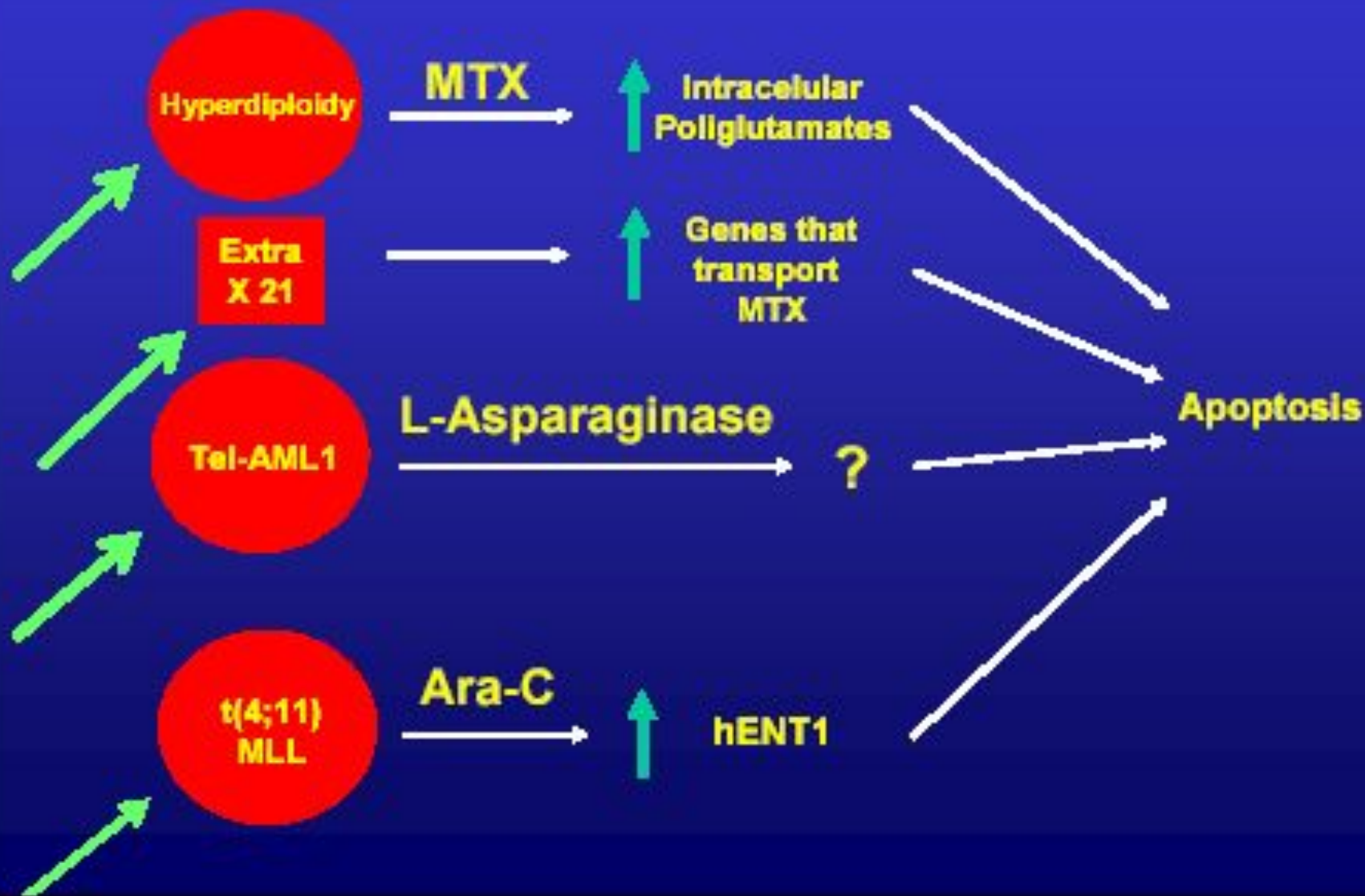
**T-предшественник**  
**И**  
*TAL1-ENL* rearrangement  
*HOX11* rearrangement  
*MLL-ENL*  
*NOTCH/FBXW7* mutations

## Плохой прогноз

**В-предшественник**  
 Intra-chromosomal amplification of chromosome 21  
 t(4;11)(q21;q23) *MLL-AF4*  
 t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1*  
 t(8;14)(q23;q32.3)  
 Hypodiploidy < 44 chromosomes  
*CRFL2* overexpression  
*1KZF1* deletions/mutations  
*JAK* mutations

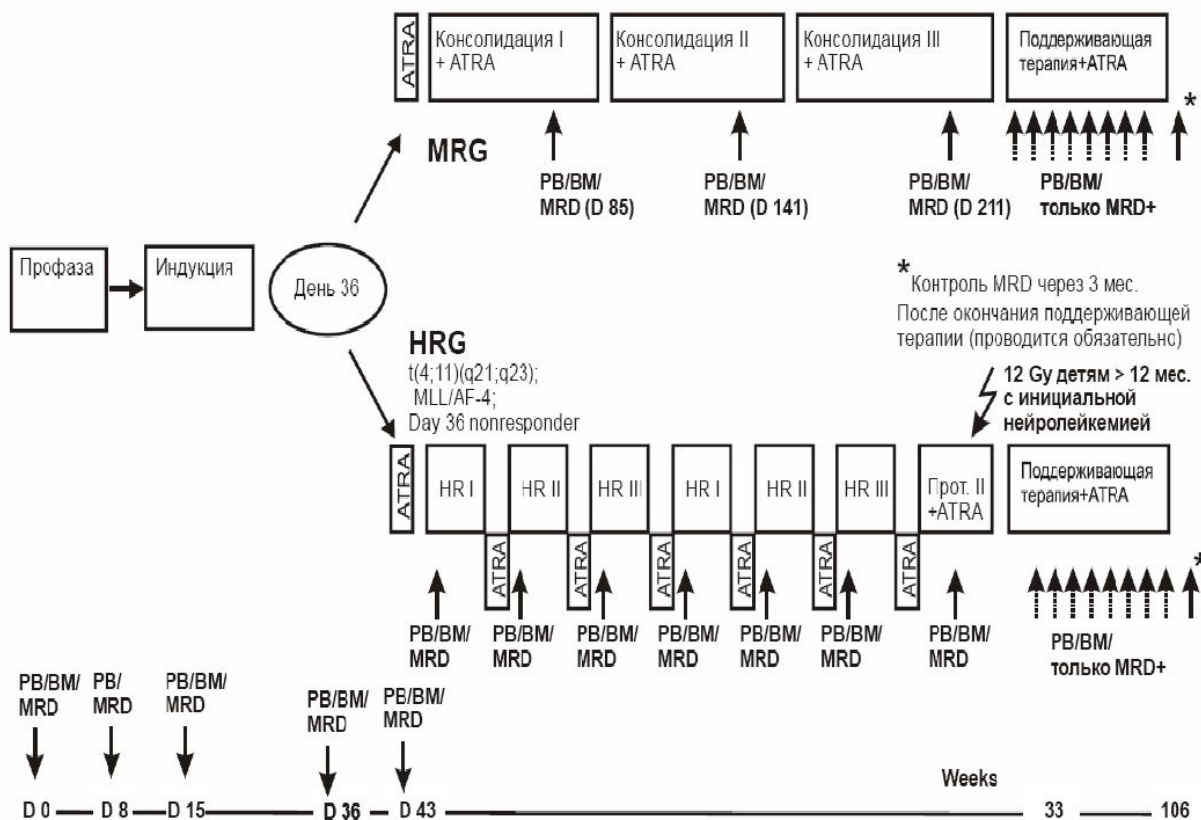
**T-предшественник**  
**И**  
*HOX11L2 (TLX3)* rearrangement  
*HOXA* rearrangement  
 Early T-cell precursor  
 PTEN-P13K-AKT pathway

# Генотип ОЛЛ и терапевтический ответ



# ОЛЛ у детей до 1 года

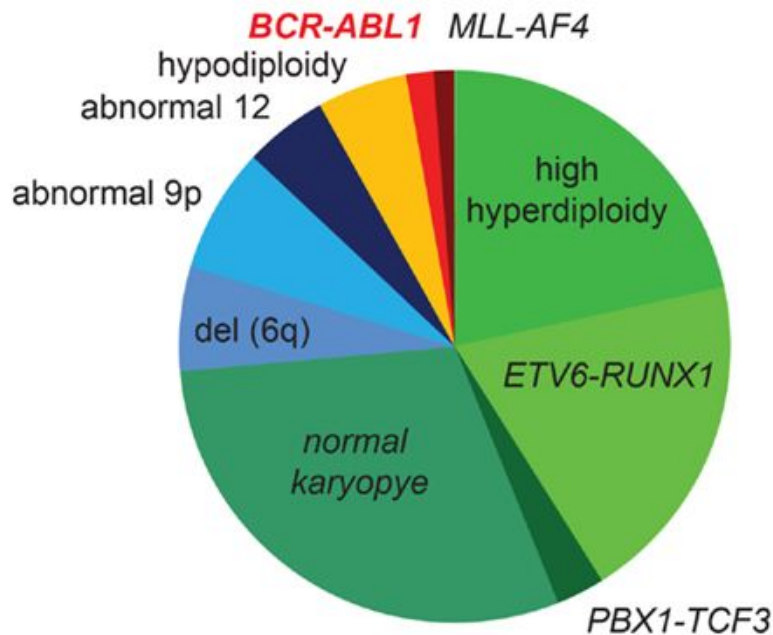
## Протокол MLL-Baby 2006



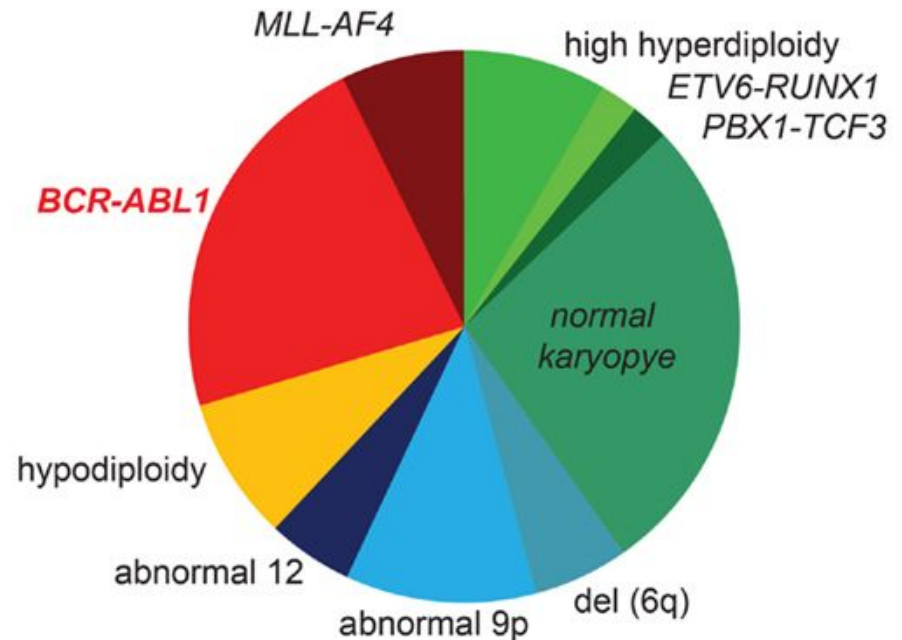
- 3-5% от ОЛЛ
- Неблагоприятный прогноз (5-летняя ОВ 35-40%)
- Часто исходный лейкоцитоз
- Часто поражение ЦНС

# Ph+ ОЛЛ у детей и взрослых

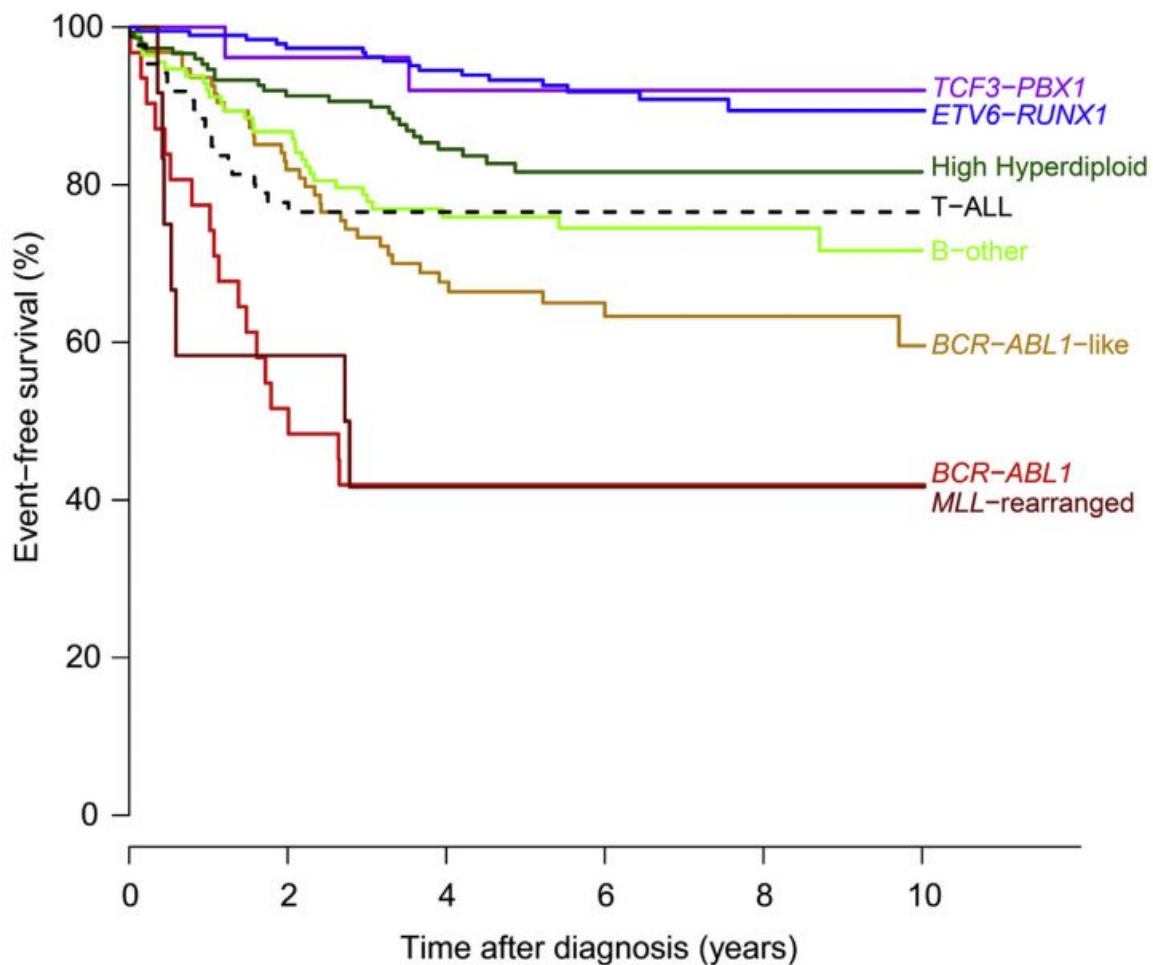
Частота у детей (1-18 лет)



Частота у взрослых (>18 лет)



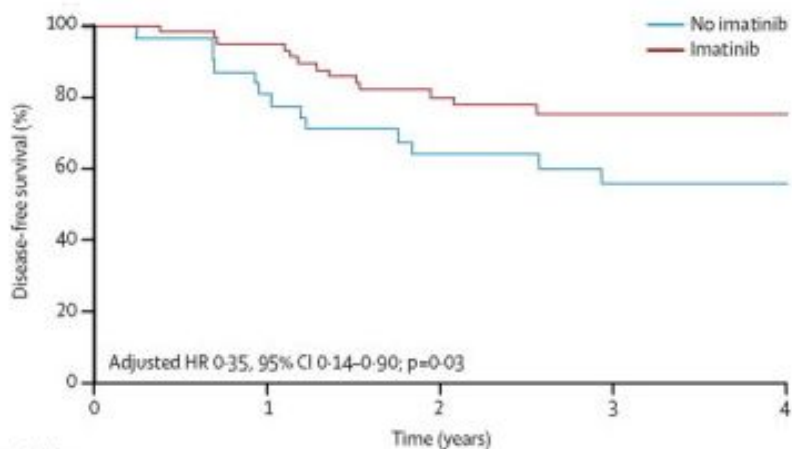
# Прогноз до эпохи ИТК



Данные голландской группы DCOG и немецкой COALL до введения в практику ингибиторов тирозинкиназ.

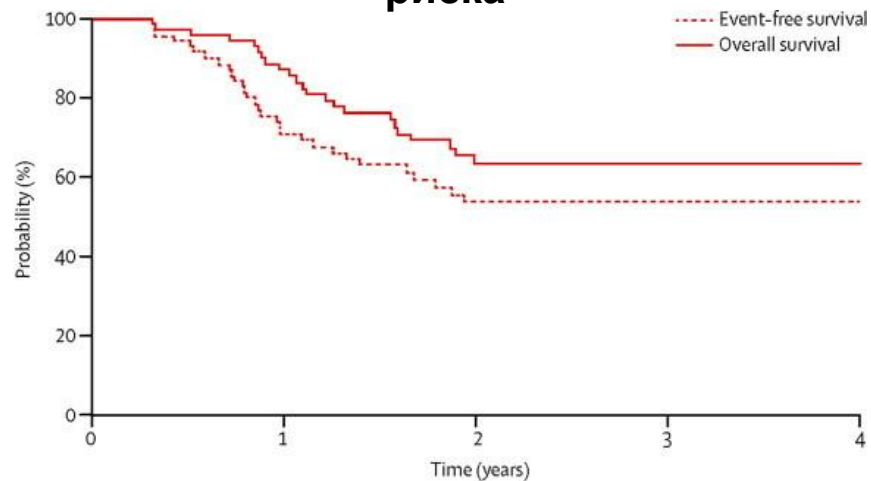
# Результаты исследования EsPhALL

## БСВ в группе стандартного риска



Number at risk	0	1	2	3	4				
No imatinib	31	30	27	25	21	21	17	15	10
Imatinib	58	57	53	50	41	37	28	19	15

## ОВ и БСВ в группе высокого риска



Number at risk	0	1	2	3	4				
Overall survival	70	65	46	37	28	22	17	15	13
Event-free survival	70	65	46	37	28	22	17	15	13



# Минимальная остаточная болезнь (МОБ)

- Материал для исследования - КМ, для Т-ОЛЛ – КМ и перифер. кровь.
- Методы выявления МОБ:

Проточная цитометрия –  $1:10^4$  (80%)

Молекулярно-биологическая детекция  
продуктов реарранжировки генов  
иммуноглобулинов и Т-клеточного  
рецептора -  $1:10^5$  (98%)

Молекулярно-биологическое выявление  
химерных генов-  $1:10^6$

# Влияние МОБ на безрецидивную выживаемость пациентов с ОЛЛ

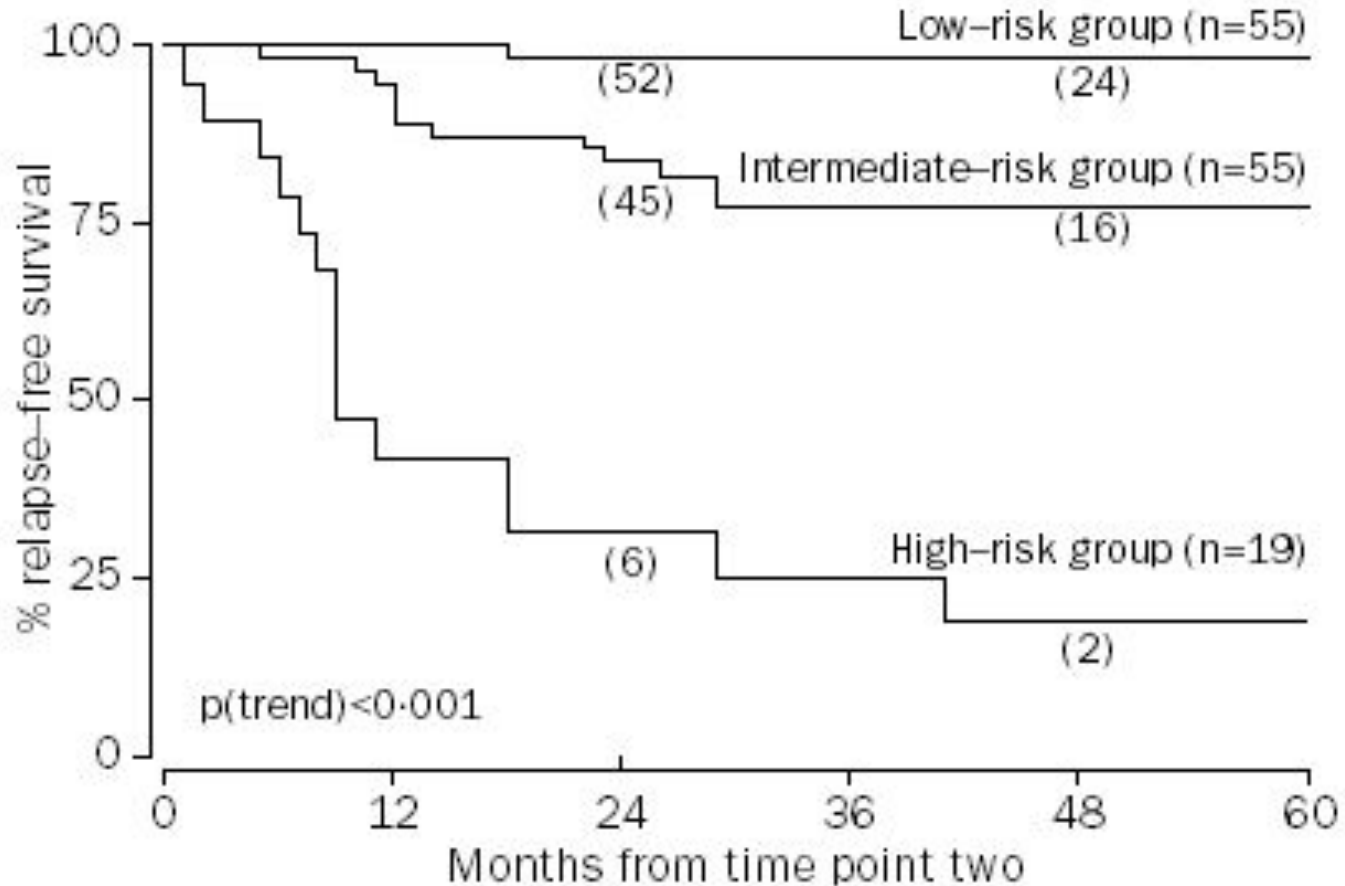
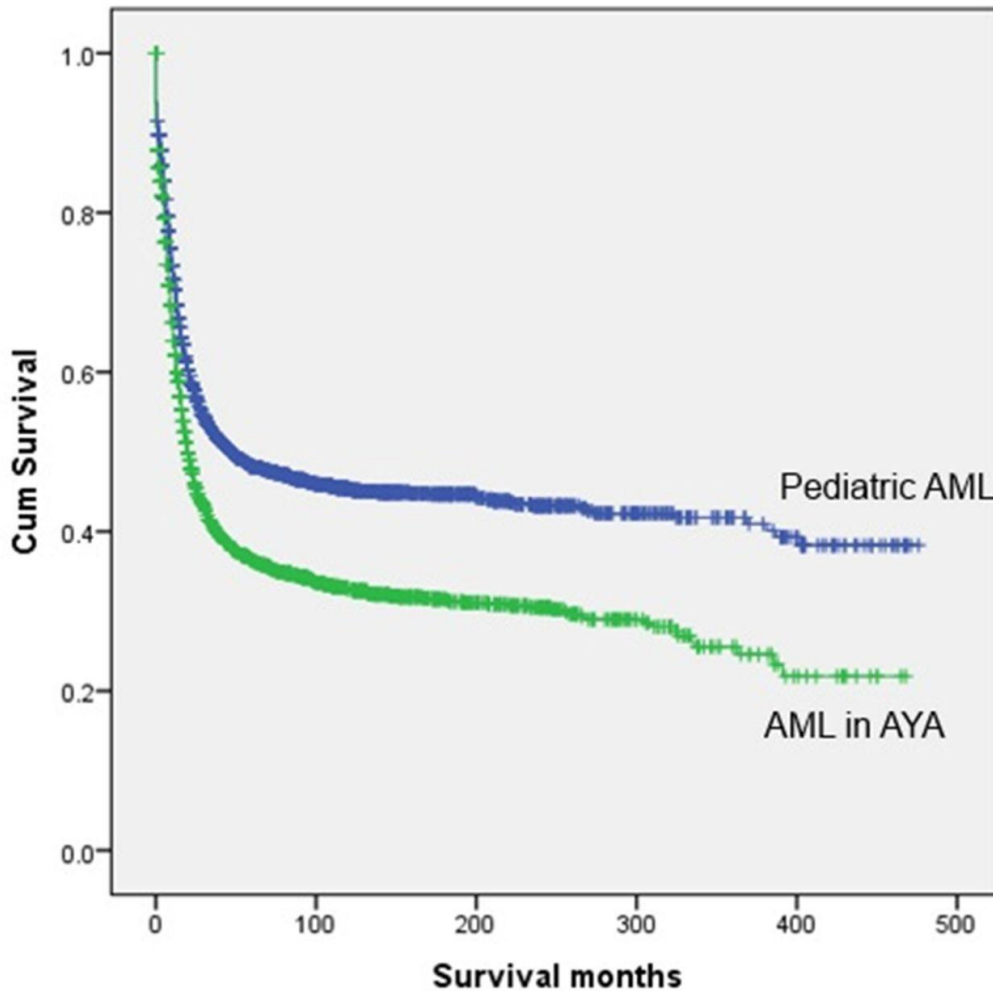


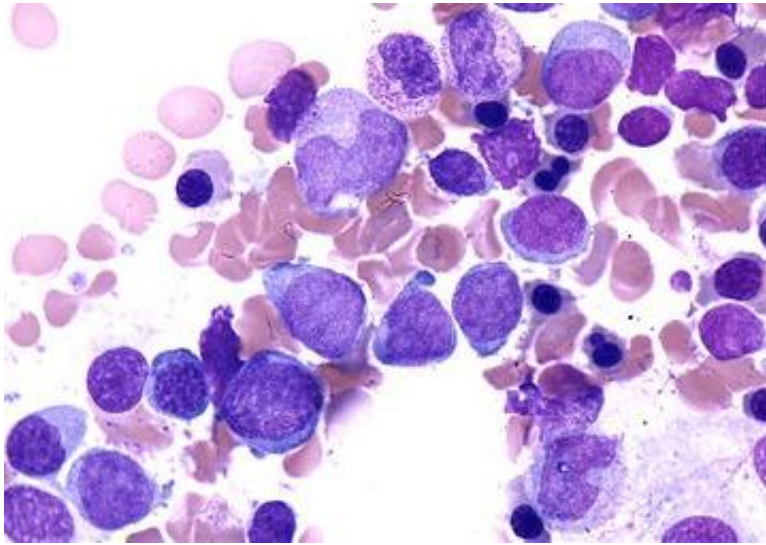
Figure 4: **Relapse-free survival of the three MRD-based risk groups, as defined by MRD Information at time points one and two**

# Острый миелобластный лейкоз

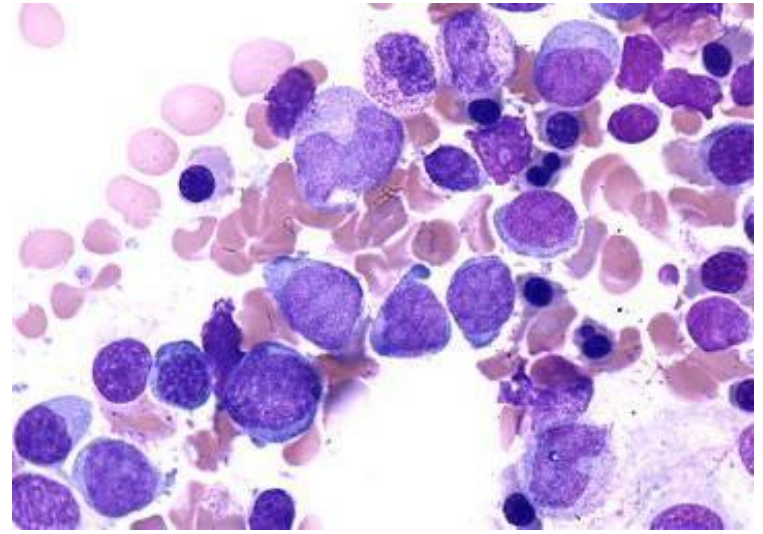


- 15-20% пациентов с острыми лейкозами
- Прогноз хуже, чем при ОЛЛ: 5-летняя общая выживаемость 40-50%
- 10-20% пациентов с первичной резистентностью

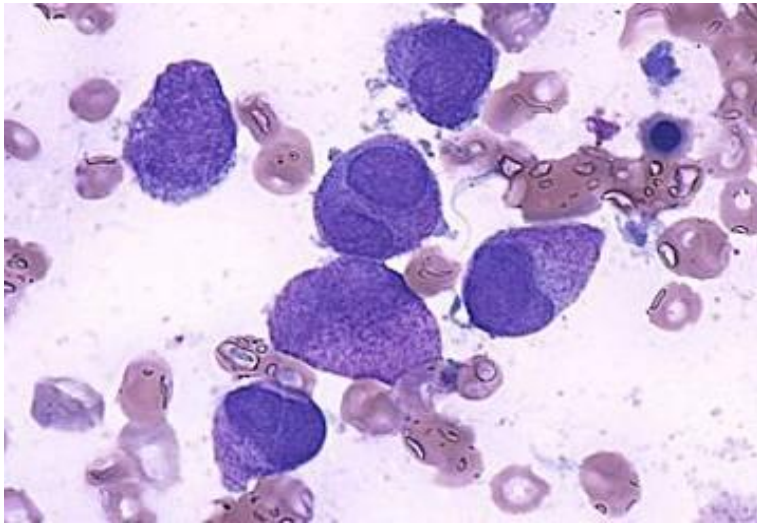
M1



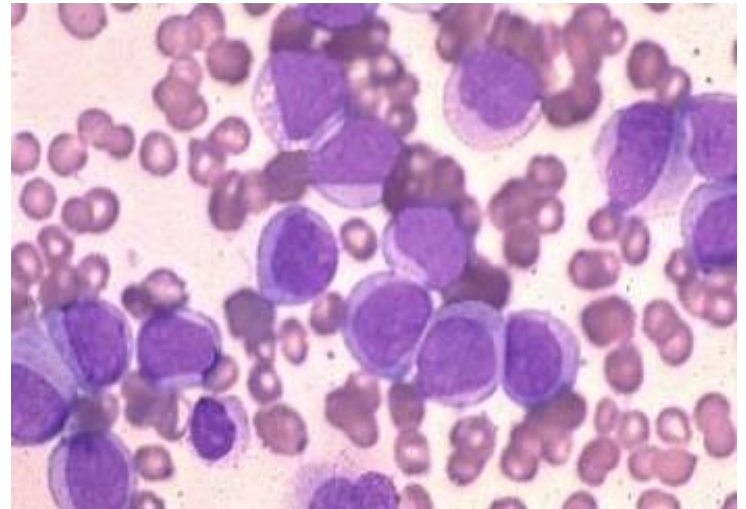
M2



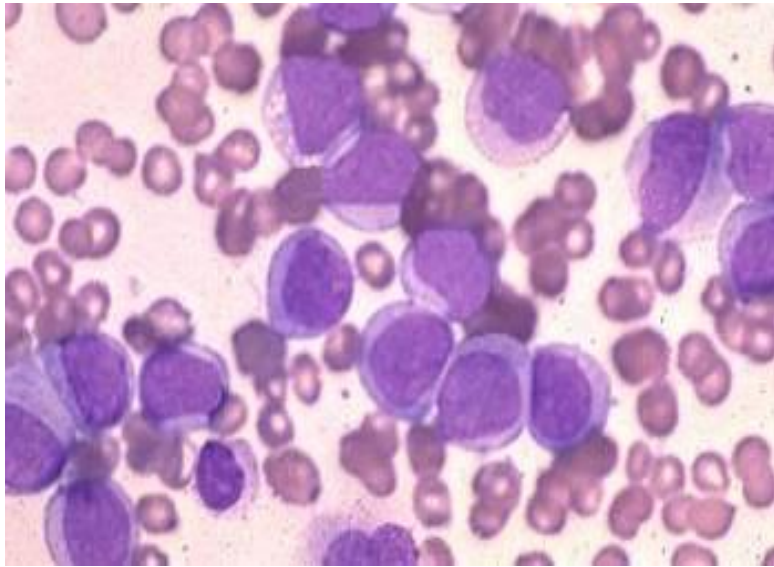
M3



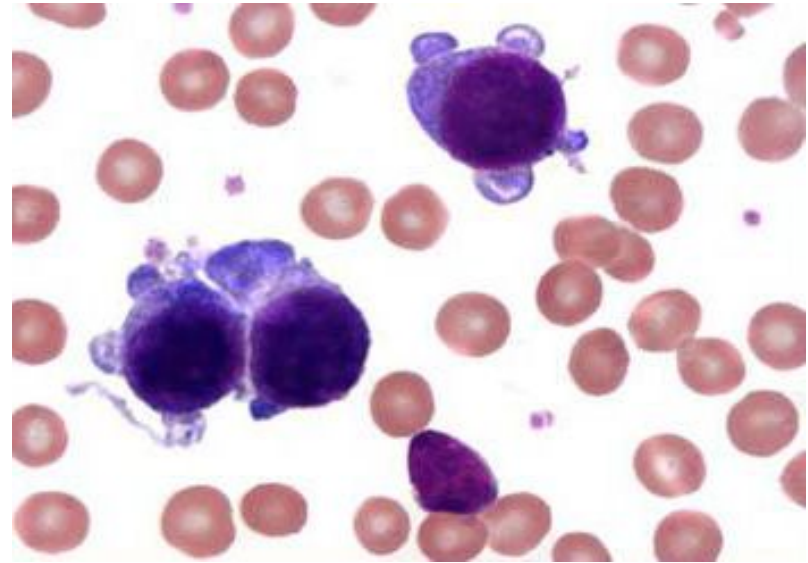
M4



M6

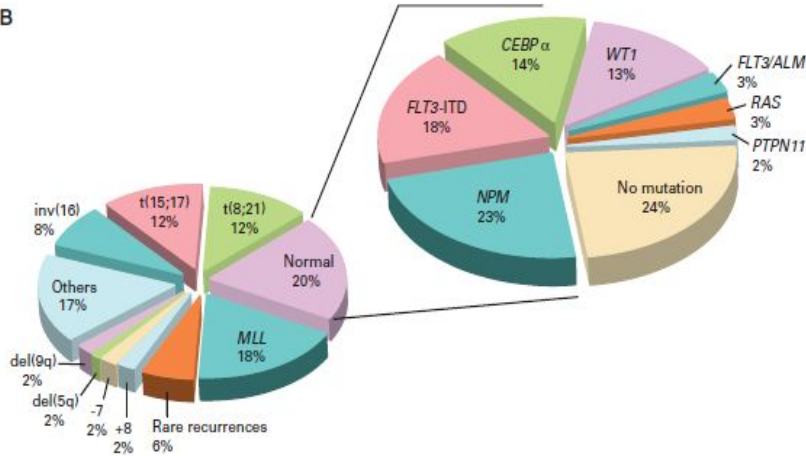


M7





B



## Факторы прогноза при ОМЛ

**Хороший прогноз**  
**FAV** : M0, или с минимальной дифференцировкой M7 (megakaryocytic leukemia)

**Индекс массы тела:**

избыточный вес по возрасту более 95%

**Лейкоцитоз** более  $50 \times 10^9/\text{л}$

**ЦНС** – нейролейкемия

**Плохой прогноз**  
 Плохой ответ >15% бластов после 1 индукции

**Молекулярные изменения,**

**связанные с плохим прогнозом :**

Chromosomes 5 and 7 abnormalities

Chromosome 3 (inv(3)(q21;q26) or

t(3;3)(q21;q26)) and *EVI1* overexpression

*FLT3*

**Хороший прогноз**

**FAV** : M3 (APL)

**Возраст** – не имеет значения

**Синдром Дауна**

**Молекулярные изменения, связанные с хорошим прогнозом:**

t(8;21) (*RUNX1-RUNX1T1*):

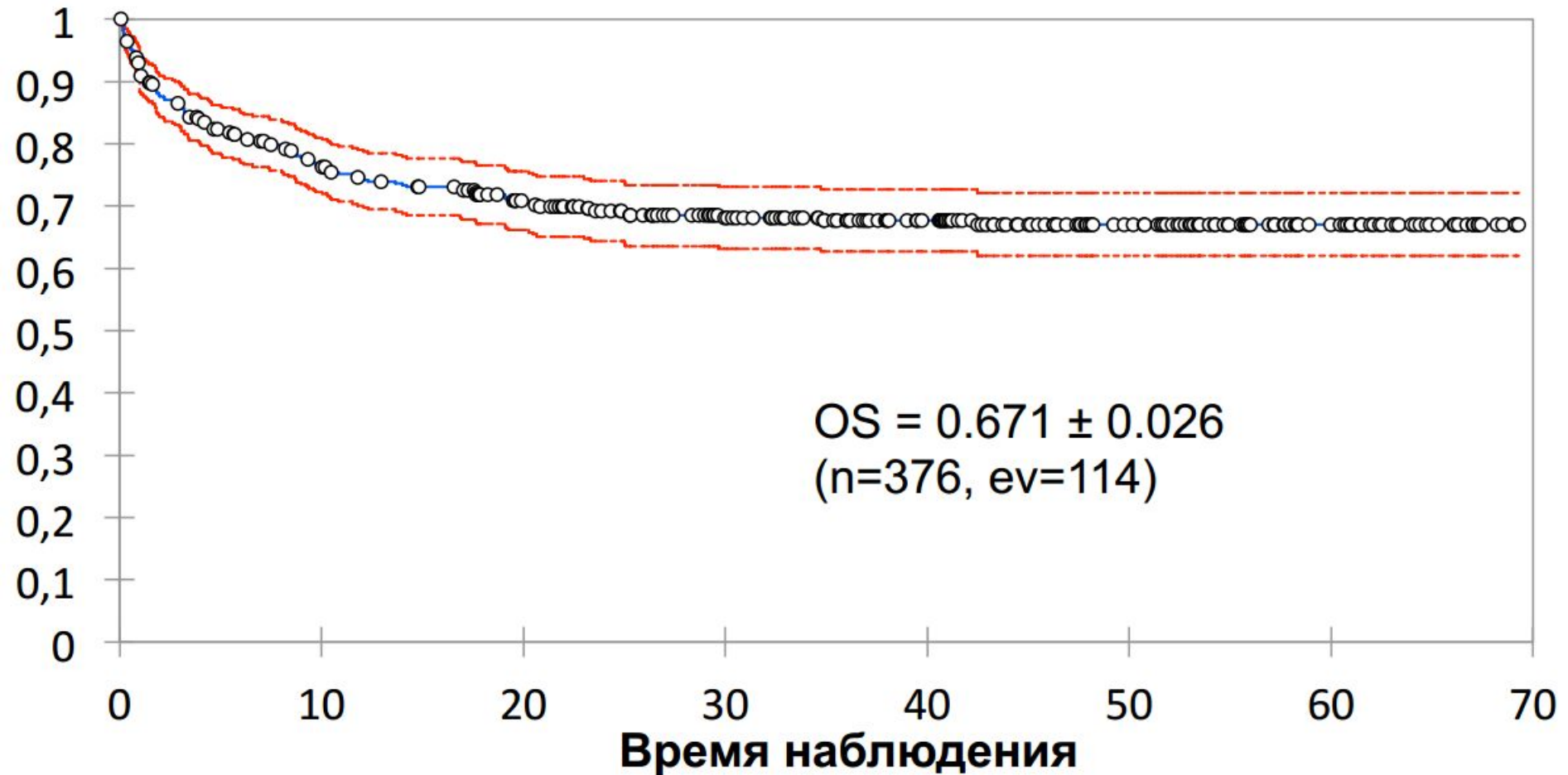
inv(16) (*CBFB-MYH11*):

t(15;17) (*PML-RARA*):

Nucleophosmin (*NPM1*)

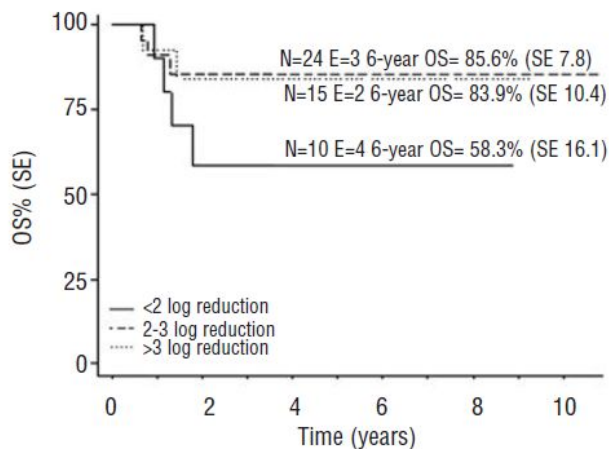
*CEBPA*

# Общая выживаемость детей с ОМЛ в РФ





# Стратификация на группы риска пациентов с ОМЛ в зависимости от цито/молекулярно-генетических маркеров и МОБ

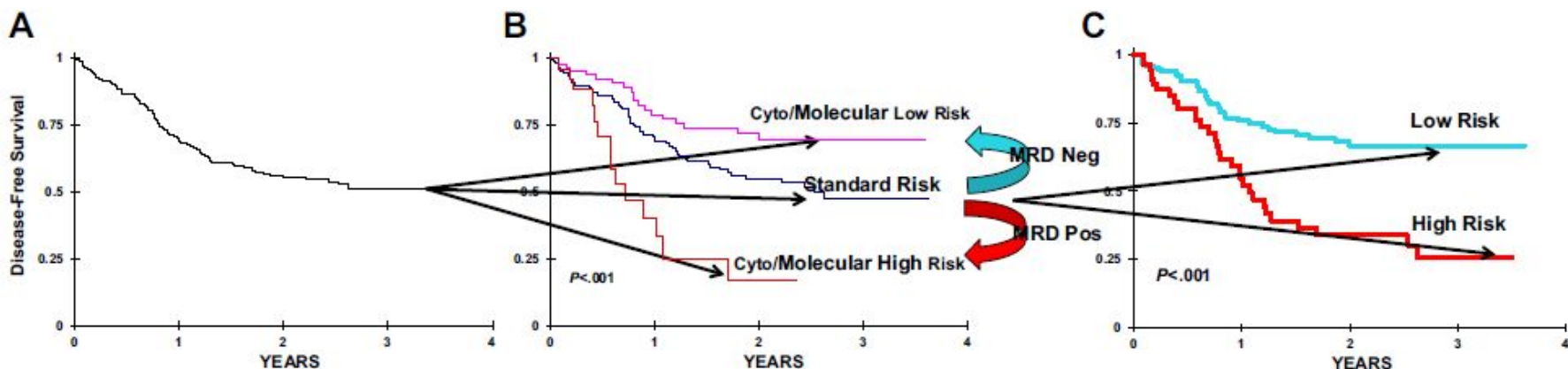


Общая выживаемость в зависимости от снижения

MRD (log reduction) у детей с ОМЛ *RUNX1-RUNX1T1* (благоприятный прогноз)

*Martina Pigazzi,<sup>1</sup> Elena Manara,<sup>1</sup> Barbara Buldini,<sup>1</sup> Valzerda Beqiri,<sup>1</sup> Valeria Bisio,<sup>1</sup> Claudia Tregnago,<sup>1</sup> Roberto Rondelli,<sup>2</sup> Riccardo Masetti,<sup>2</sup> Maria Caterina Putti,<sup>1</sup> Franca Fagioli,<sup>3</sup> Carmelo Rizzari,<sup>4</sup> Andrea Pession,<sup>2</sup> and Franco Locatelli<sup>5</sup> and Giuseppe Basso<sup>1\*</sup>*

haematologica 2015; 100:e99



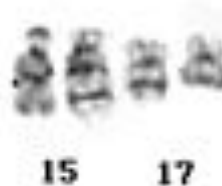
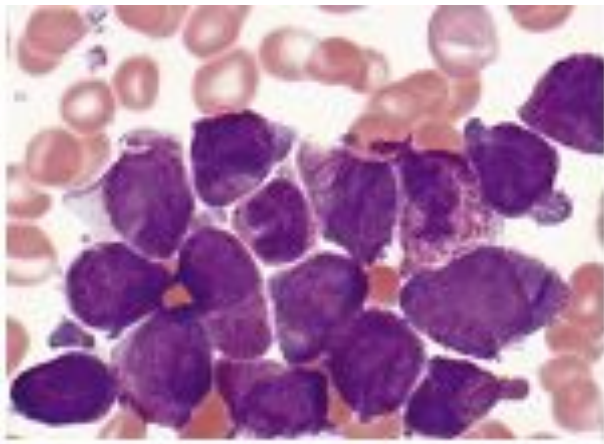
# Принципы терапии

- **ОМЛ**
- Интенсивные циклы ХТ  
(цитозар+антрациклины)
- Профилактика нейролейкемии
- ТГСК у 50% детей

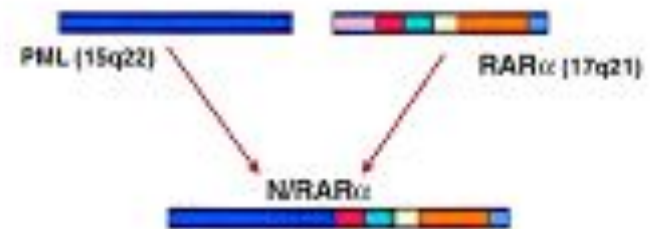
**Риск-адаптированная  
терапия**

# Промиелоцитарный лейкоз у детей

- 3-5% от всех ОМЛ
- Высокая частота развития лейкостаза и коагулопатии

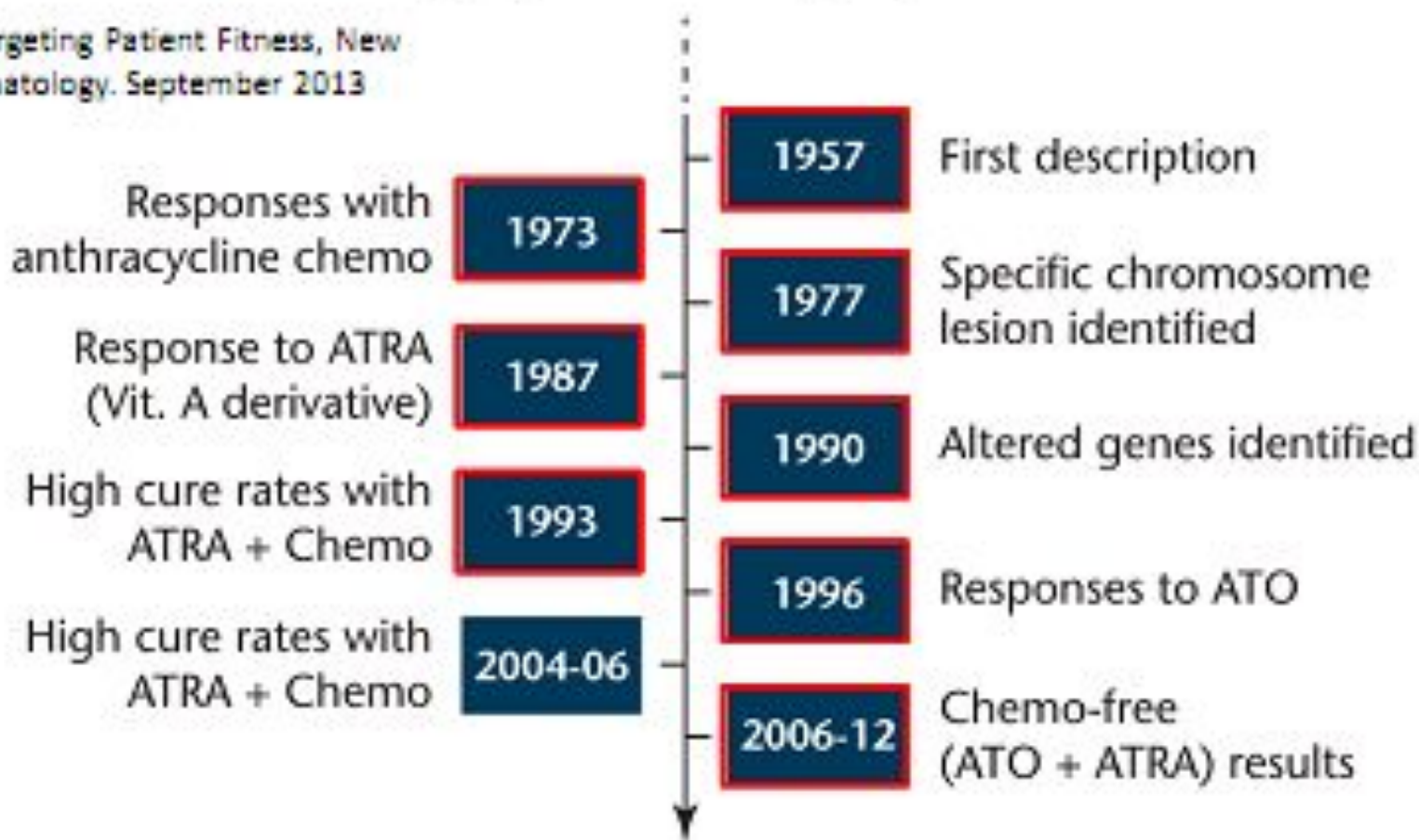


## Molecular Pathogenesis of APL



# Терапия ОПЛ (исторические вехи)

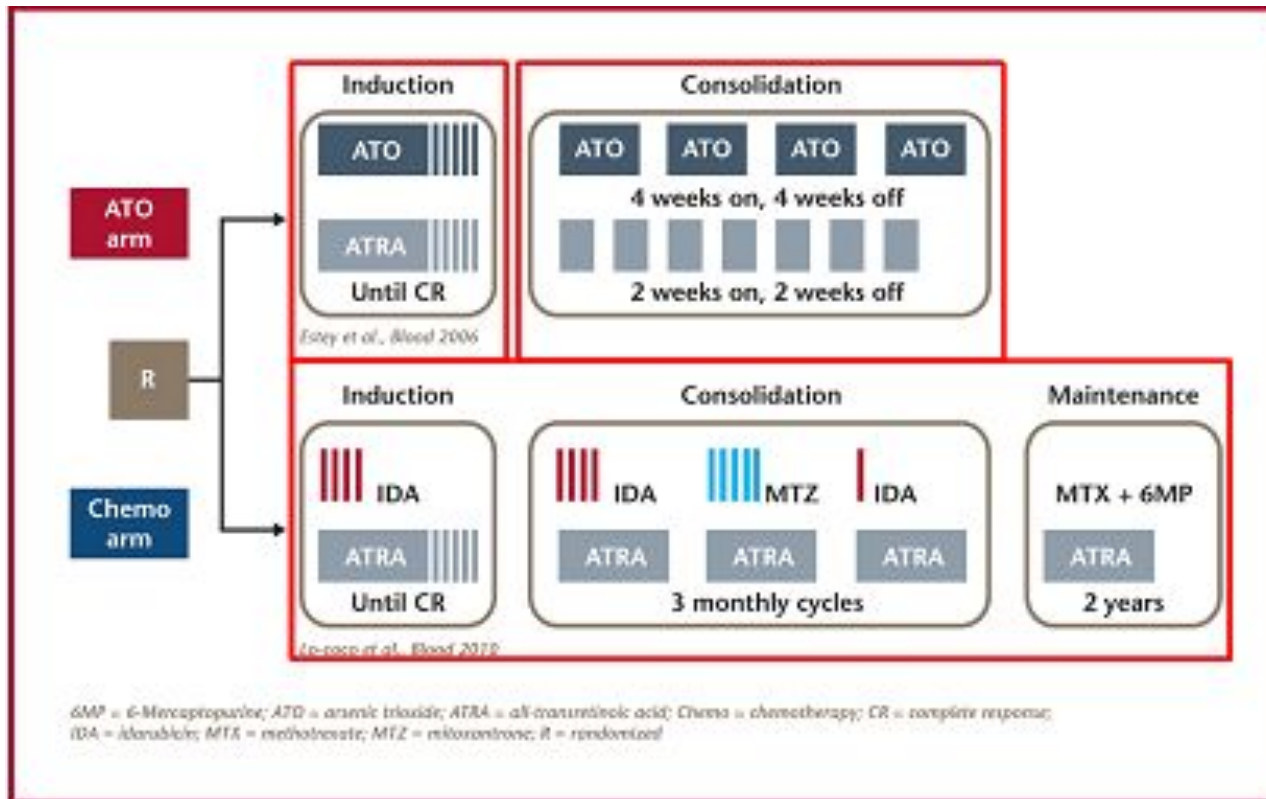
Hematology, Targeting Patient Fitness, New Evidence in Hematology. September 2013



*ATO = arsenic trioxide; ATRA = all-transretinoic acid; Chemo = chemotherapy*

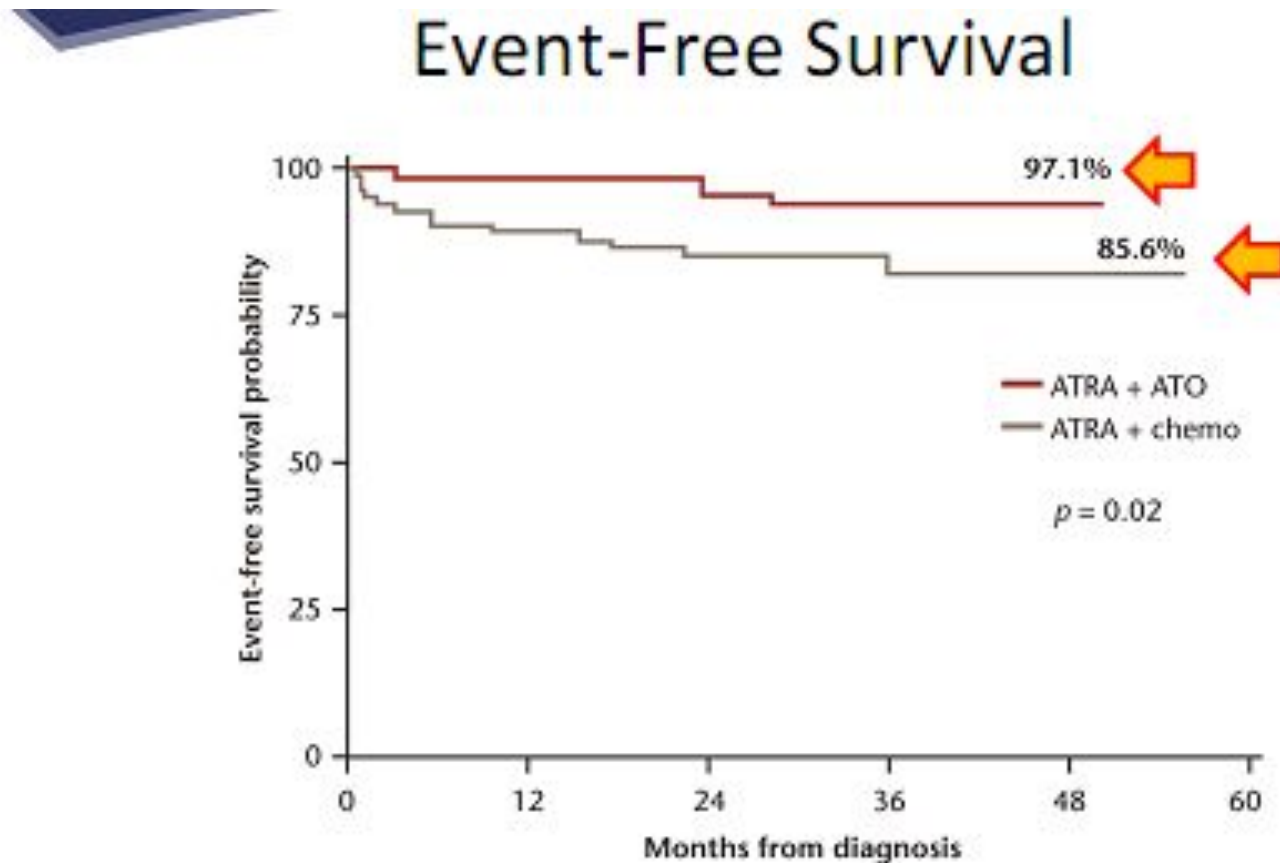
*Adapted from Dr. Lo-Coco's presentation at AMHOQ, 2013*

# Дифференцировочная терапия ОПЛ



Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, et al. A randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients: Health-related quality of life outcomes. *EMA Congress Abstracts 2014-51330*

# Бессобытийная выживаемость пациентов с ОПЛ



*ATO = arsenic trioxide; ATRA = all-transretinoic acid; Chemo = chemotherapy*

# ОМЛ при синдроме Дауна

- Риск развития ОЛ в течении первых 5 лет жизни увеличивается в 50 раз
- Более 50% лейкозов – миелоидные
- Изменения в костном мозге, характерные для МДС
- Более высокая чувствительность к ПХТ
- У 10% транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) – возникает на первой неделе жизни, не требует лечения, в 70% случаев спонтанная регрессия



# ОМЛ при синдроме Дауна

- Риск развития ОЛ в течении первых 5 лет жизни увеличивается в 50 раз
- Более 50% лейкозов – миелоидные
- Изменения в костном мозге, характерные для МДС
- Присутствует мутация в GATA-1 гене
- Более высокая чувствительность к ПХТ

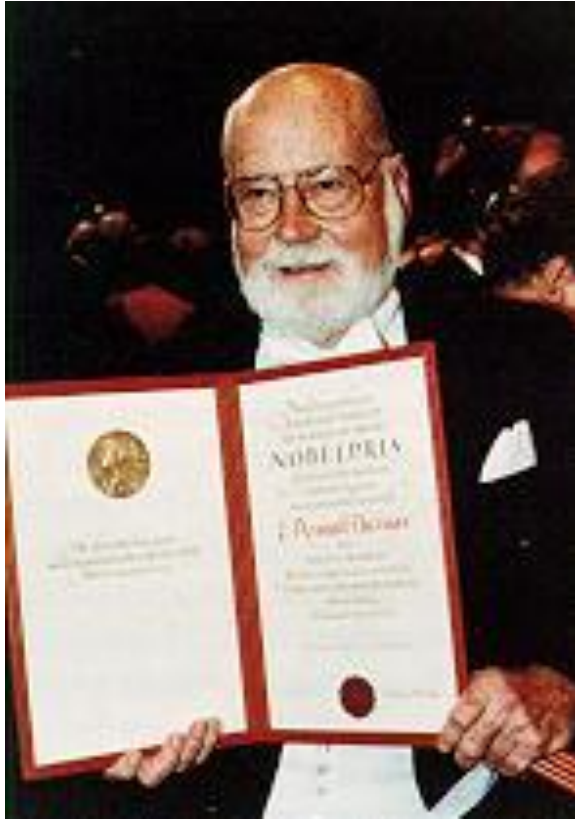


# Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ)

- Диагностируется у 10% новорожденных с синдромом Дауна
- Дебют заболевания: первая неделя жизни
- Клинико-морфологическая картина ОМЛ
- Бласты имеют антигенные характеристики мегакариобластов
- Спонтанная ремиссия у 70% в течении 3-х месяцев
- У 30% пациентов трансформируется в ОМЛ (чаще М7)

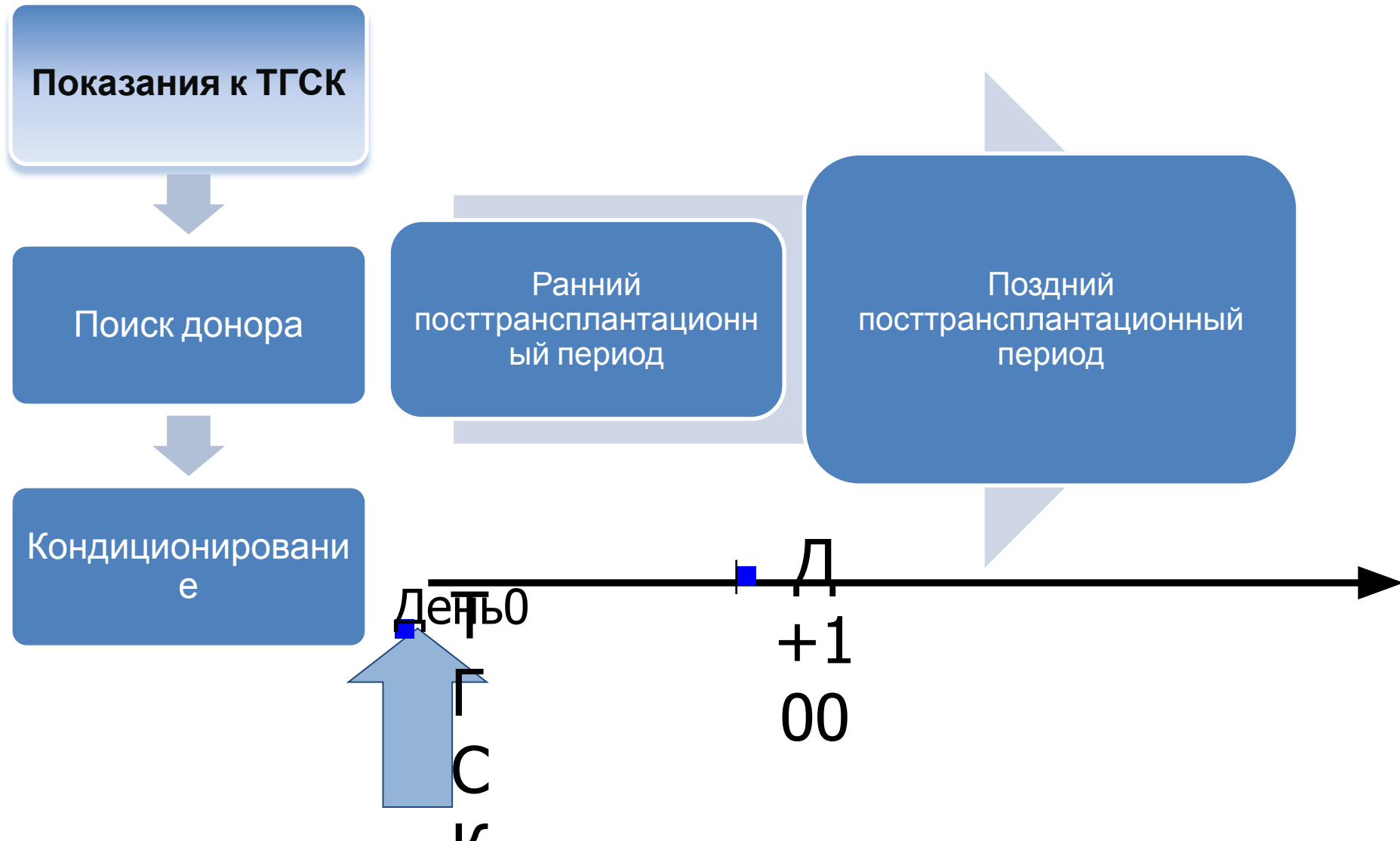
# Трансплантация костного мозга:

- Трансплантацией **гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)** называется введение реципиенту для замещения кроветворения полученных от донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (аутологичных, аллогенных) после назначения миело(немиело)-аблативных и иммуноаблативных доз цитостатических препаратов и/или лучевой терапии (тотального облучения тела).



Проф. Эдвард Доналл  
Томас –  
Нобелевский лауреат (1990)  
за разработку метода  
лечения с помощью  
трансплантации костного  
мозга

# Схема ТГСК



# Исторические этапы развития РК

- 1960-1970: ТГСК как мера «спасения» после летальной дозы облучения, первые режимы кондиционирования основаны на ТОТ в сочетании с циклофосфаном
- 1970-1980: Попытки замены ТОТ «радиомиметиками» и цитостатиками, продемонстрировавших эффективность в стандартных режимах терапии (цитозар, кармустин, тиогуанин, этопозид)
- 1980-1990: понятие дозоинтенсивности, использование максимально переносимых доз (до достижения дозолимитирующей токсичности), снижение числа рецидивов с повышением трансплантационной летальности
- Большая часть режимов исследовано в рамках КИ I-II фазы, при рандомизации Bu-Cy vs. TBI-Cy продемонстрирована разница в профиле токсичности без явных различий в долгосрочных результатах

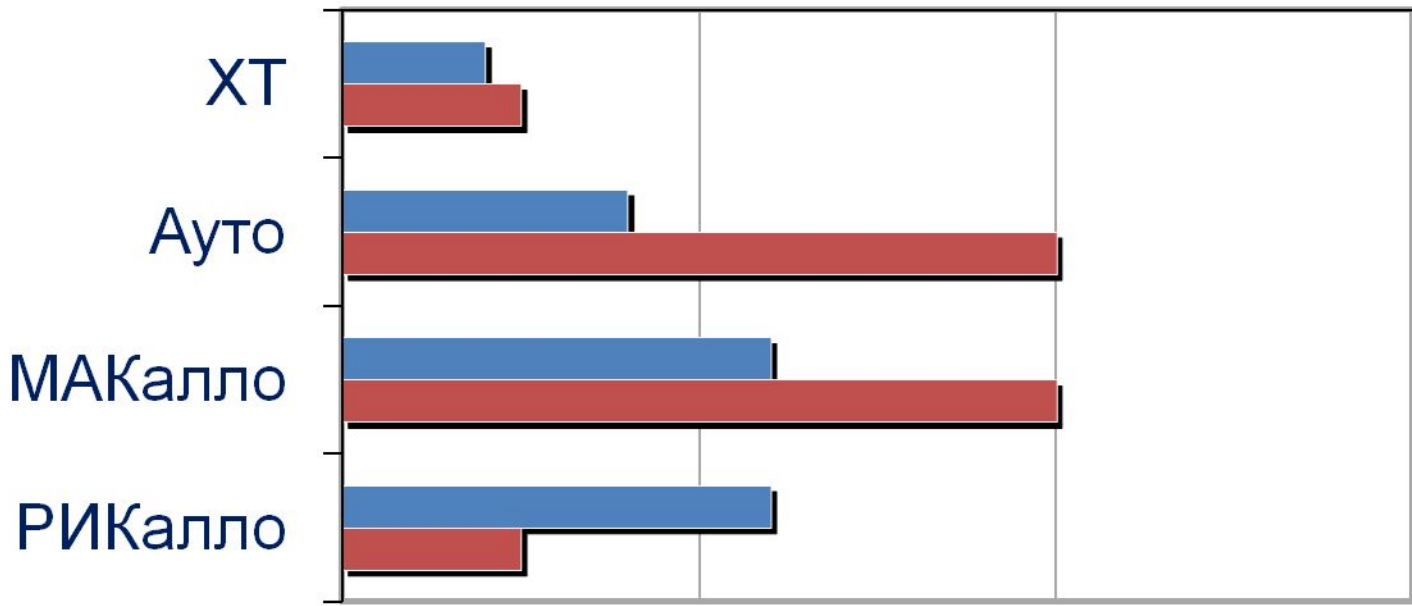
# Концепции, лежащие в основе РК

- «Высвобождение места»: высвобождение гемопоетических ниш от ГСК реципиента. Аргументы: более быстрое приживление при РИК алло-ТГСК у пациентов с аплазией
- «Иммуносупрессия»: предотвращение реакции «хозяин-против-трансплантата». Необходимость в иммуносупрессии зависит от степени HLA-несовместимости.
- «Эрадикация опухоли»: Зависит от степени злокачественности заболевания

# Соотношение противоопухолевого эффекта и токсичности при различных вариантах терапии

(ХТ/аутоТГСК/МАК аллоТГСК/РИК аллоТГСК)

■ противоопухолевый эффект ■ ТОКСИЧНОСТЬ



# Выбор препаратов для режима КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

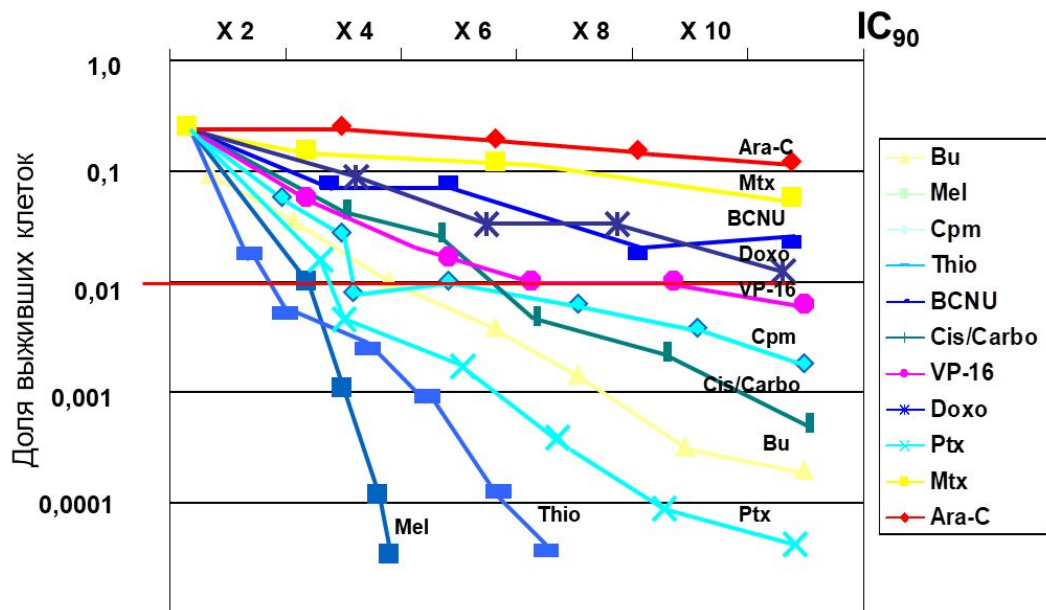
Данные CIBMTR 2009-2012

Аллогенные (n=26538)			Аутологичные (n=27005)		
Препарат	N	%	Препарат	N	%
Флударабин	14438	54	Мелфалан	21488	80
Циклофосфан	13765	52	Этопозид	11162	41
Бусульфан	11673	44	Кармустин	8486	31
АТГ	8301	31	Цитозар	6694	25
Мелфалан	4147	16	Циклофосфан	4297	16
МАТ	2065	8	Бусульфан	1943	7
Этопозид	1430	5	Карбоплатин	1486	5
Тиотепа	1193	4	МАТ	1214	4
Цитозар	679	3	Тиотепа	987	4
Кармустин	479	2	Гемцитабин	214	1
Клофарабин	315	1	РФП	205	1
Треосульфан	311	1	Бортезомиб	195	1
Пентостатин	154	1	Ломустин	151	1

- Исходно использовалась эмпирическая комбинация ТОТ + Циклофосфан
- В дальнейшем чаще всего использовалась комбинация бусульфан-циклофосфан (Santos, Tutschka)
- Постепенная замена концепции «высвобождения пространства» концепцией «трансплантат-против-опухоли»



# Выбор препаратов для режима кондиционирования



Активность химиопрепаратов in vitro

IC<sub>90</sub> – концентрация препарата, уменьшающая количество клеток на 90% (log kill)

Клинически оправдано использование высокодозных режимов, позволяющих увеличить цитотоксичность препарата для опухолевых клеток не менее, чем на 3 порядка по сравнению со стандартными дозами.

# Дозолимитирующая токсичность

Препарат	Гемат.	Мукозит	Нейро	Нефро	Кардио	Пульмо	ВОБ	ИД <sup>1</sup>
Циклофосфан	+				+			8 х
Мелфалан	+	+						6 х
Тиотепа	+	+	+					8-10 х
Бусульфан	+						+	8 х
ВСNU	+					+	+	3 х
Цисплатин			+	+				3 х
Карбоплатин				+				4-5 х
Этопозид	+	+						3-6 х
Доксорубицин	+	+			+			3-4 х
Паклитаксел	+	+	+					5 х

<sup>1</sup> Увеличение интенсивности дозы, допустимое при последующей ауто-ТГСК

# Источники стволовых гемопоэтических клеток

Костный мозг  
(КМ)



Пуповинная кровь  
(ПК)



Стволовые клетки  
периферической крови  
(СКПК)



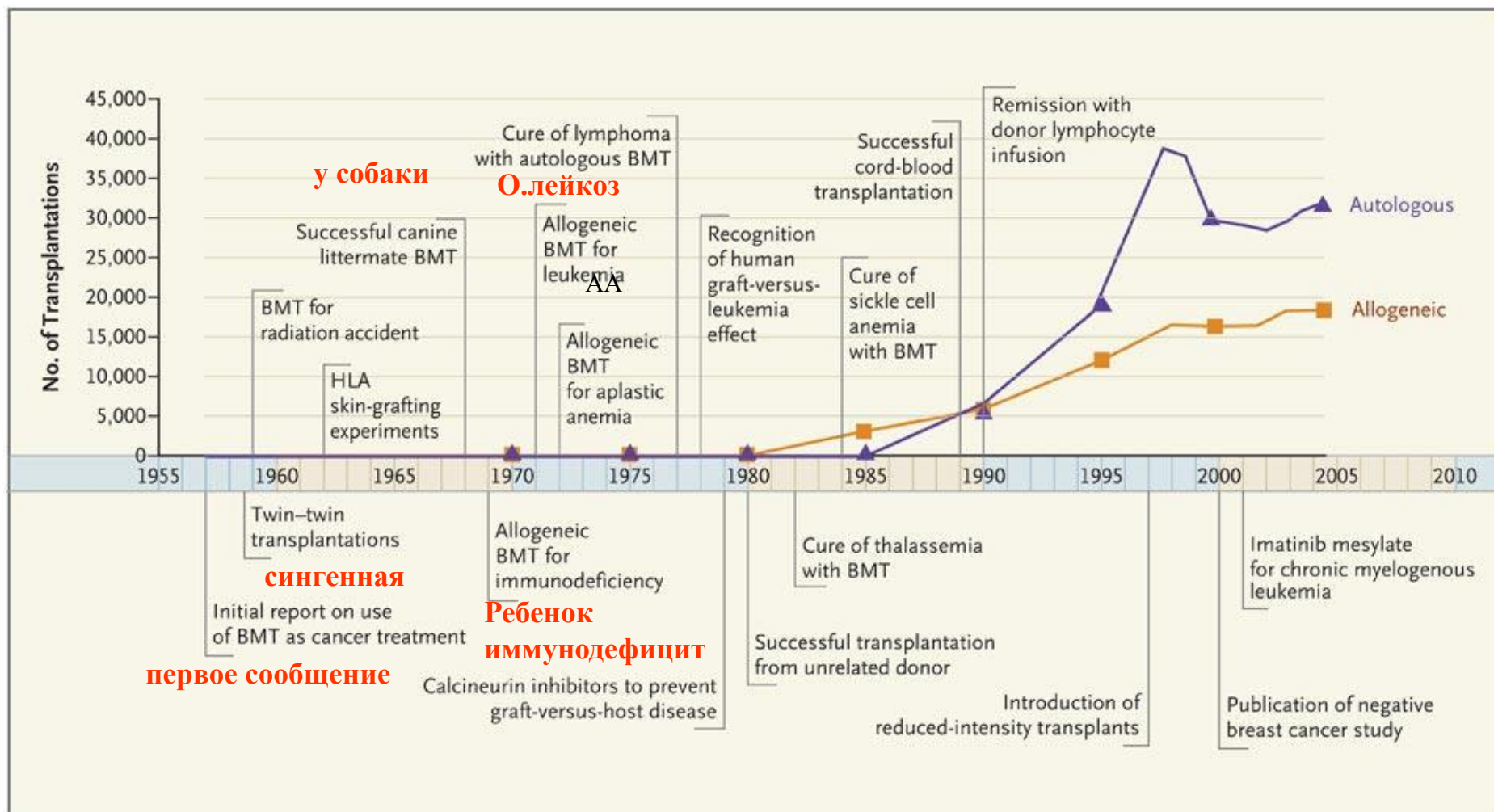
# Виды трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

- Аллогенная трансплантация
  - Родственная
  - Сингенная
  - Неродственная

В зависимости от степени совместимости по HLA-системе:

- Полностью совместимая по основным антигенам HLA-системе
- Частично (не)совместимая по антигенам HLA-системы (по 1, 2 антигенам)
- Гаплоидентичная

# История применения ТГСК



Timeline Showing Numbers of Bone Marrow Transplants and Advances in the Field, 1957–2006.

Кафедра факультетской терапии  
1-го Ленинградского медицинского института им.акад.  
И.П.Павлова



Ланг Г.Ф.  
(1975-1948)

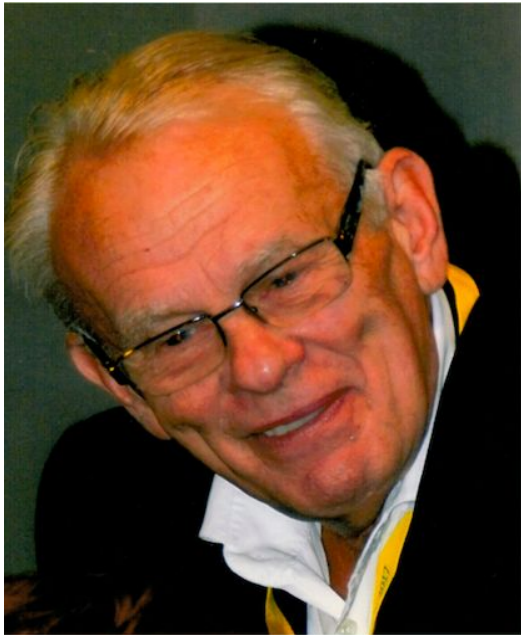


Истаманова Т.  
С.  
(1900-1986)



Алмазов В.  
А.  
(1931-2001)

# Профессор Афанасьев Борис Владимирович



28.08.1947 – 16.03.2020

## Направления исследований

- Изучение типов роста при бластном кризе ХМЛ
- Изучение дифференцировки и роста лейкозных клеток под действием цитостатиков
- Изучение In vitro культур клеток лейкоза у детей
- МДС у взрослых и детей
- Первичная и вторичная костномозговая недостаточность

ПРИМЕНЕНИЕ СЫВОРОТКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ  
ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК  
ЧЕЛОВЕКА В ПОЛУТВЕРДОЙ АГАРОВОЙ СРЕДЕ

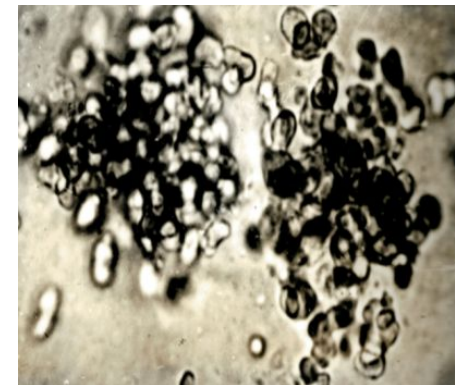
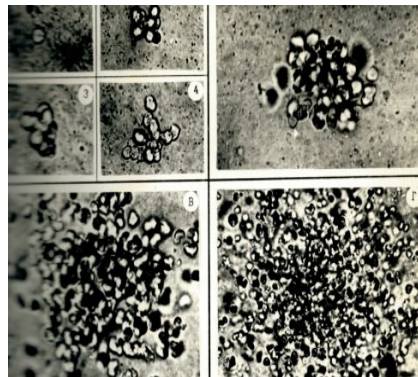
*Б. В. Афанасьев, А. Ю. Зарицкий, Т. С. Забелина*

*1 Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова, МЗ СССР*

КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ПОЛУТВЕРДОЙ  
АГАРОВОЙ СРЕДЕ

*Б. В. Афанасьев, А. Ю. Зарицкий, Т. С. Забелина*

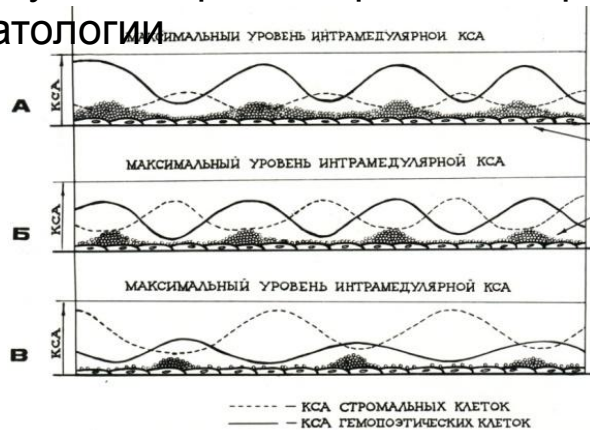
*1 Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова, МЗ СССР*



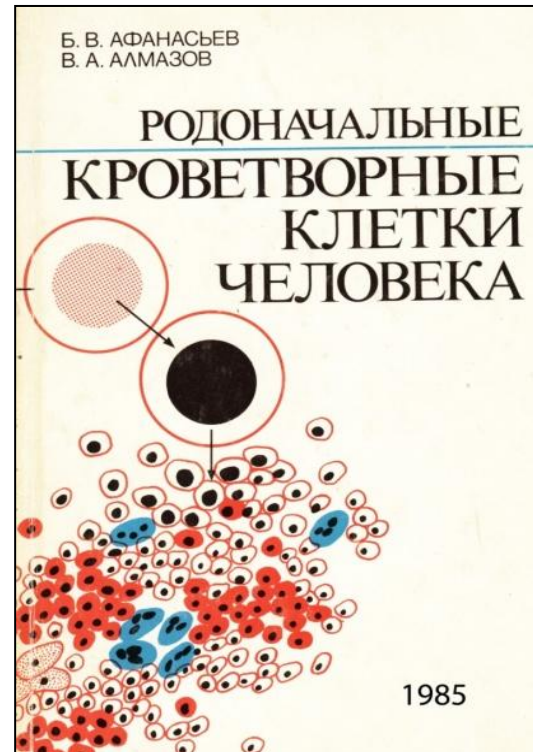
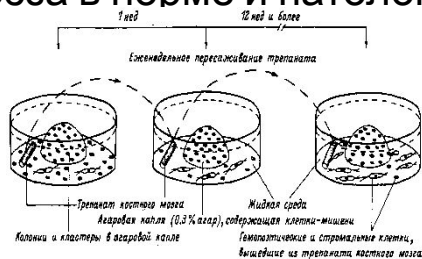
*С разрешения проф. Л.С.Зубаровской*

# Первая монография в мировой литературе, посвящённая стволовым (родоначальным) клеткам человека в норме и различных заболеваниях

Изучение интрамедуллярной регуляции кроветворения в норме и патологии



Гуморальная и стромальная регуляция гемопоэза в норме и патологии



Б.В.Афанасьев,  
В.А.Алмазов, 1985



Б.В.Афанасьев,  
Г.Вагемакер,  
Л.С.  
Зубаровская,  
2006



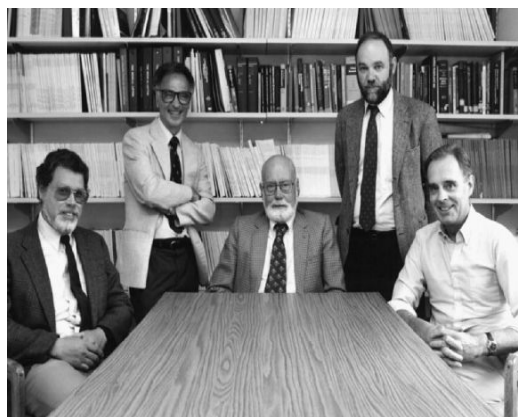
# Подготовка к началу программы по ТГСК в России: стажировка Б.В.Афанасьева (Ленинград) и В.Г.Савченко (Москва) в Раковом Центре Фрэда Хатчинсона (Сиэтл, США), 1986



1986



Лауреат Нобелевской премии 1990  
года  
за разработку метода  
трансплантации  
костного мозга Д.Томас (1920-2012)



Профессор Р.  
Хикман,  
изобретатель  
катетеров для  
центрального  
венозного  
доступа  
Сиэтл, 1986  
год

*С разрешения проф. Л.С.Зубаровской*

# Основные достижения проф.Афанасьева Б.В.

- 1980 – Первое применение циклофосфида у пациента с АА без алло-ТГСК
- 1982 – Первое исследование,подтвердившее МДС у детей
- 1983 – ХМЛ, варианты бластного криза (одно из первых исследований)
- 1985 – Монография «Родоначальные кроветворные клетки человека»
- 1990 – Первая ауто-ТГСК в России
- 1991 – Первая аллогенная ТГСК у ребёнка в России
- 1992 – Первая трансплантация периферический стволовых клеток в России
- 2000 – Открытие первой университетской клиники трансплантации в России
- 2000 – Первая регистрация алло-ТГСК от неродственного донора из России в EBMT
- 2002 – Первая аутологичная ТГСК у пациента с опухолью ЦНС в России
- 2003 – Открытие первой кафедры по подготовке специалистов в области ТГСК
- 2006 – Начало программы по трансплантации от гаплоидентичного жонора
- 2009 – Первый международный журнал “Cellular Therapy and Transplantation” в России
- 2009 – Первая алло-ТГСК у пациента с HIV в России
- 2012 – Новый этап программы по созданию Регистра неродственных доноров (registry)
- 2016 – Первая трансплантация ребенку после предимплантационной



Родственная аллогенная ТКМ выполнена 17.12.1991  
Диагноз: ОЛЛ, Ph(+), 3 рецидив (снимок сделан в 1999 г.)

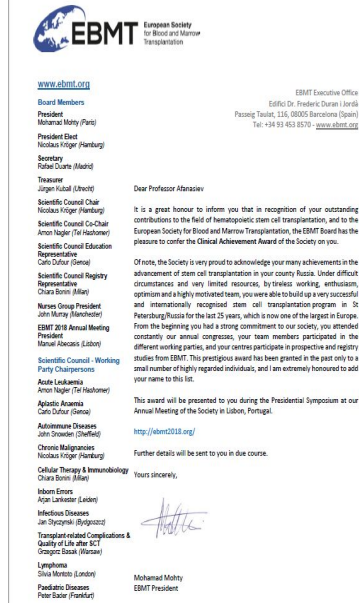


Проф.Бюхнер Т.  
Университет г.  
Мюнстера (Германия)  
1992

С разрешения проф. Л.С.Зубаровской

# Награды

Clinical Achievement Award EBMT, 2018  
**Премия «Высших Клинических достижений»,  
 EBMT, 2018**



Почетный доктор ПСПбГМУ  
 им.акад.И.П.Павлова,  
 10.12.2015



М.Мохти, Президент EBMT 2015-2018,  
 Афанасьев Б.В., М.Абекасис,  
 Президент 44<sup>th</sup> Annual EBMT Meeting,  
 Лиссабон, 2018  
 (слева направо)



- Отличник здравоохранения РФ(2000)
- Заслуженный врач РФ (2010)
- Медаль “За заслуги перед здравоохранением РФ” (2015)

С разрешения проф. Л.С.Зубаровской

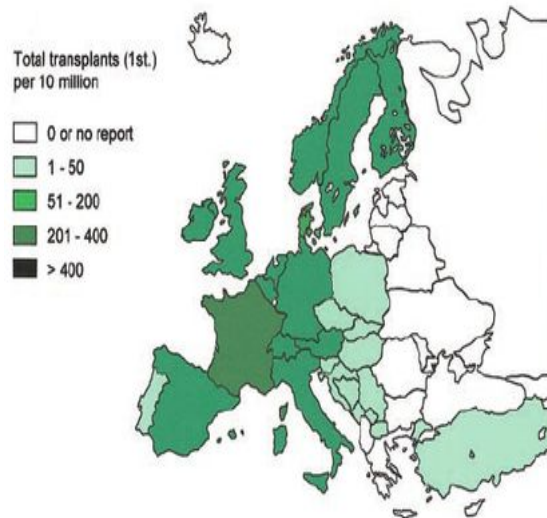
# НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Число алло-ТГСК в Европе  
(данные EBMT)



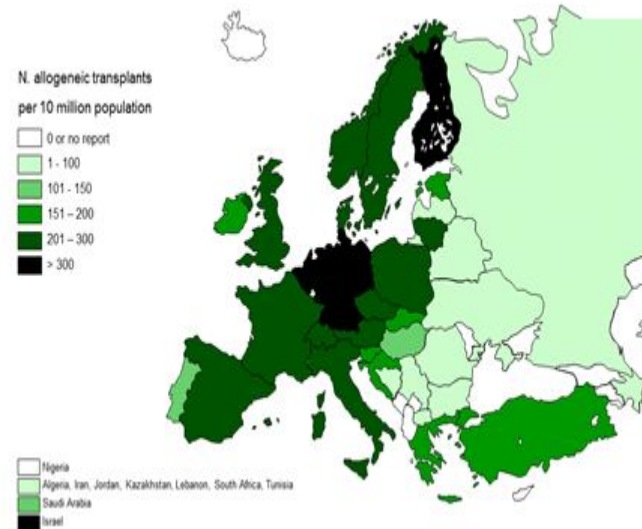
НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им. Р.М.Горбачевой (2008)

До 1990



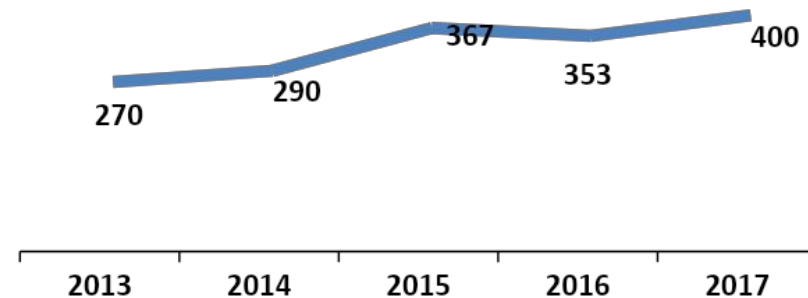
*Bone Marrow Transplant Vol 39: 71–87 (2007)*

2017



*Bone Marrow Transplant Vol 52: 811–817 (2017)*

Число ТГСК  
2013-2017



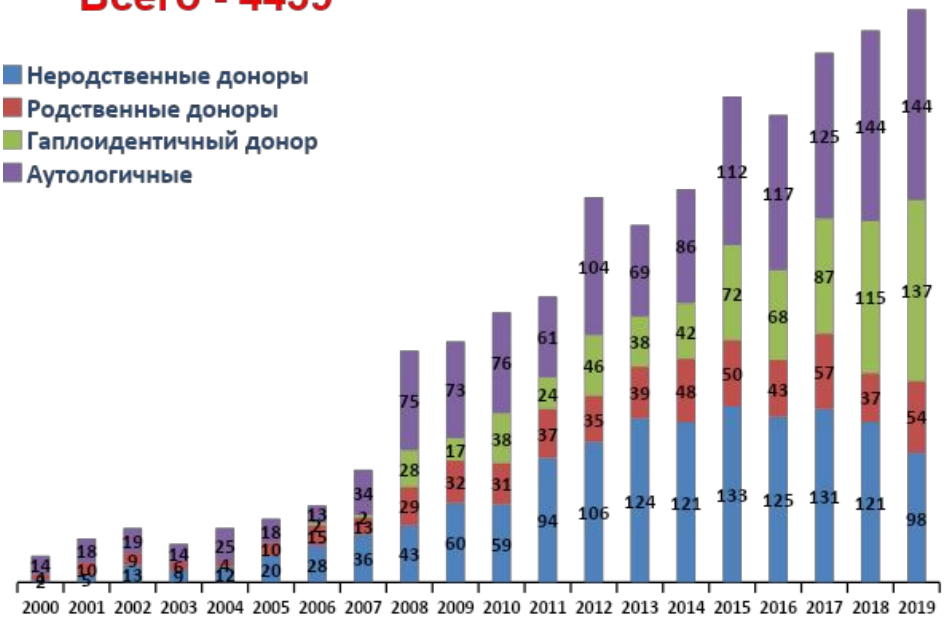
# Число трансплантаций

## Логистика пациентов



Число ТГСК (2000 – сентябрь 2020)  
**Всего - 4439**

- Неродственные доноры
- Родственные доноры
- Гаплоидентичный донор
- Аутологичные

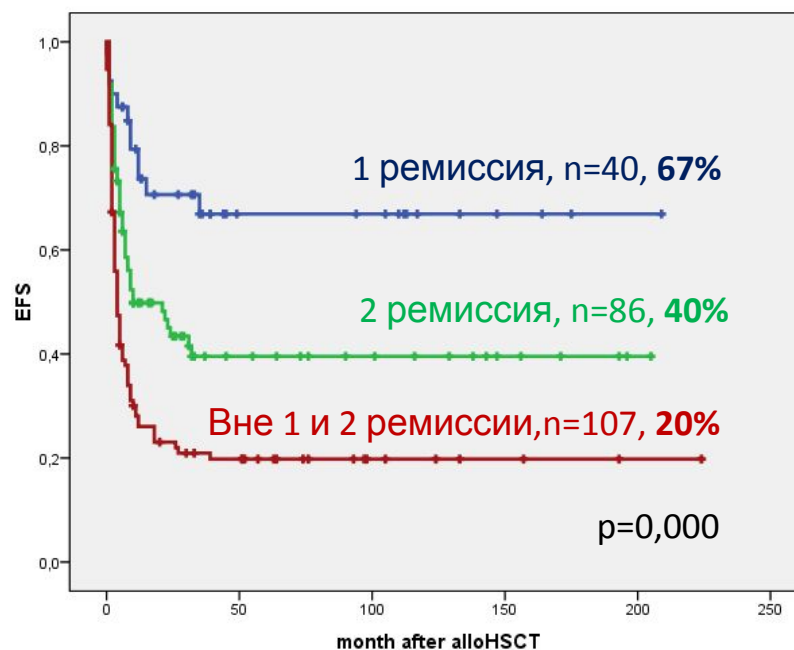
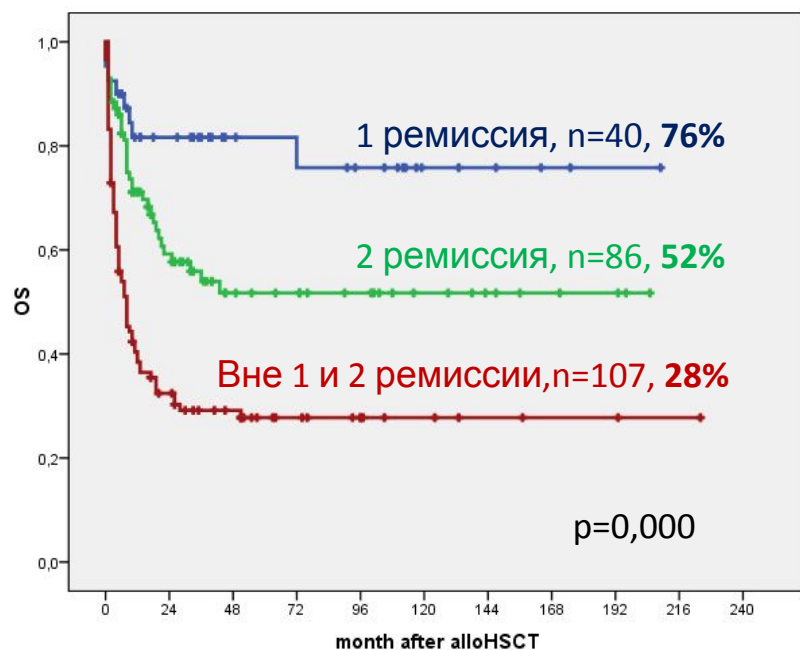


С разрешения проф. Л.С.Зубаровской

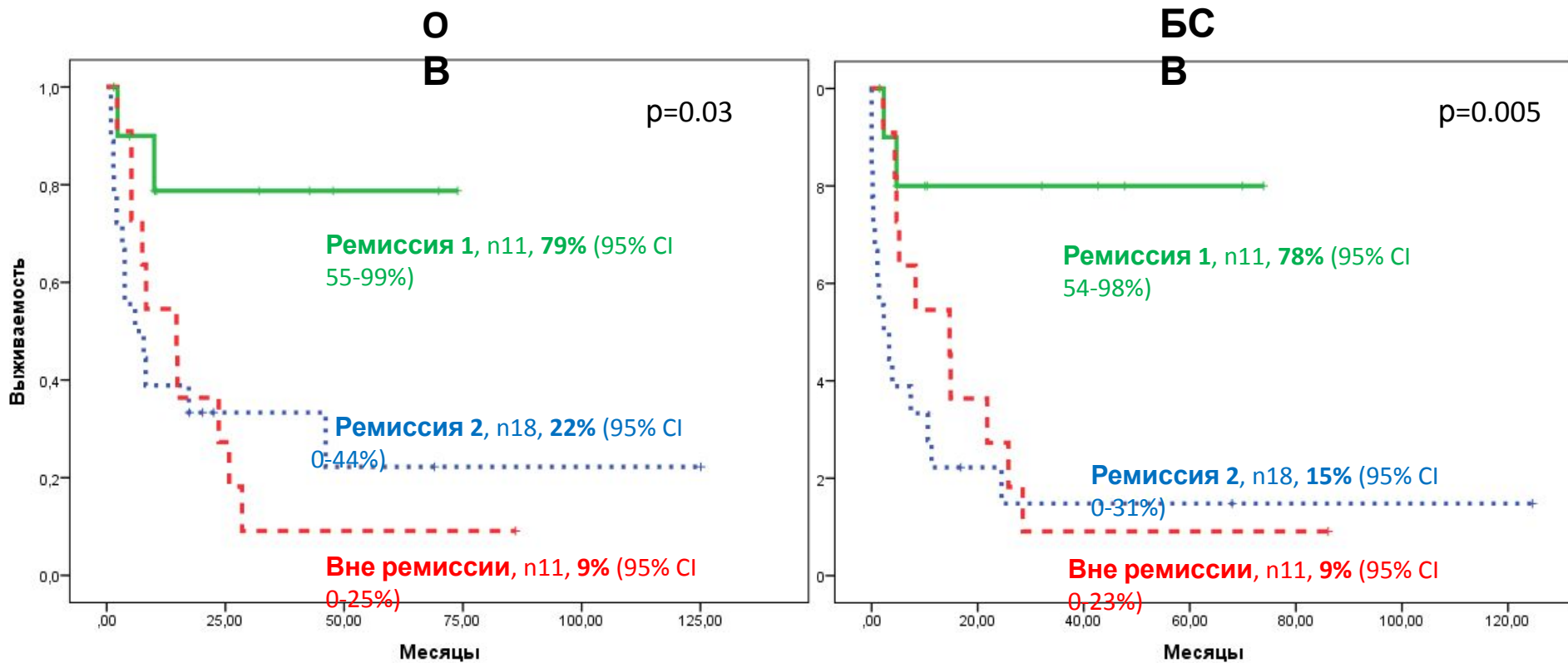
**4439 трансплантаций костного мозга, около 30% из них у детей**

# Общая и бессобытийная выживаемость детей (0-18 лет) с ОЛЛ(высокий риск) после алло-ТГСК

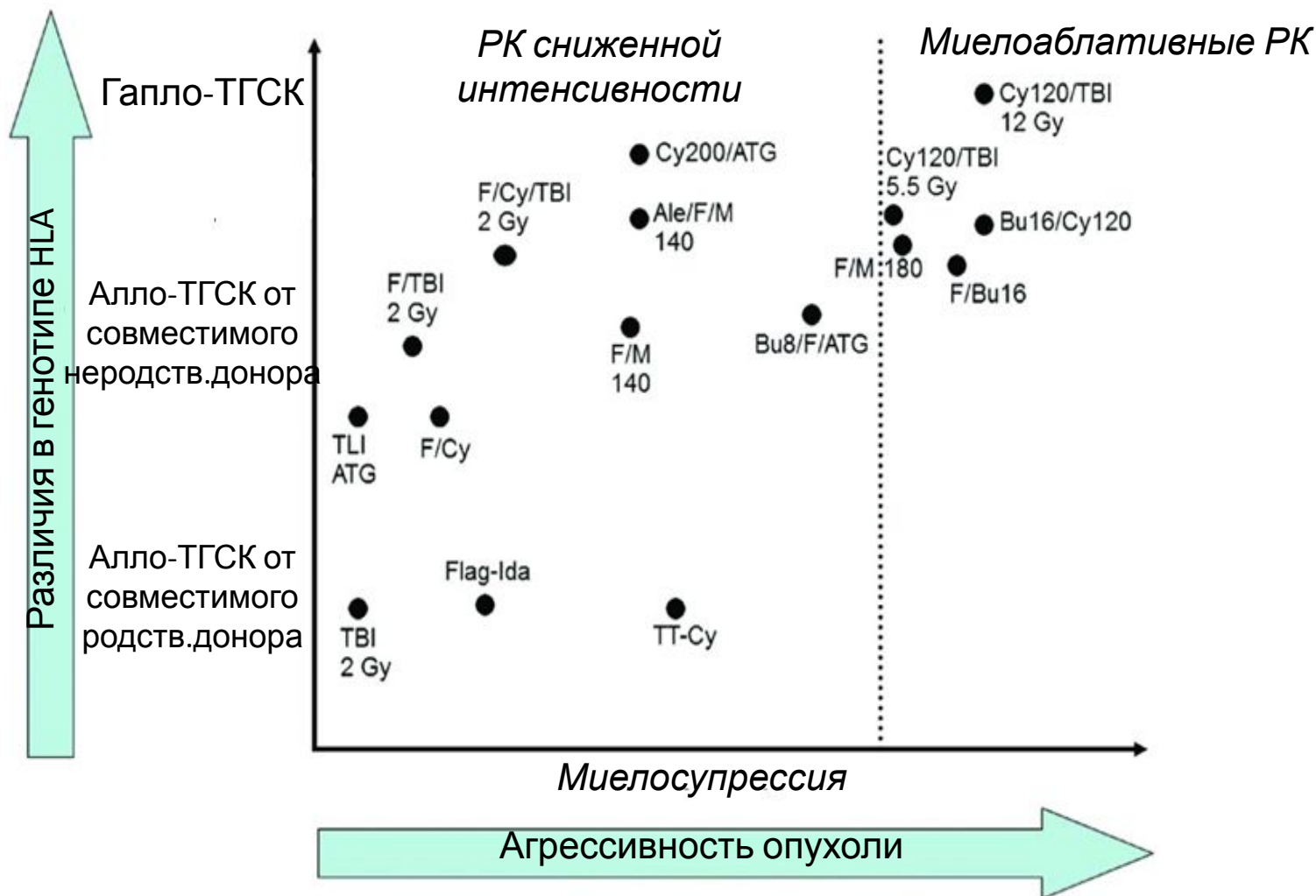
n=233



# Общая и бессобытийная выживаемость после аллоТГСК подростков (14-21 год) с ОМЛ в зависимости от ремиссионного статуса



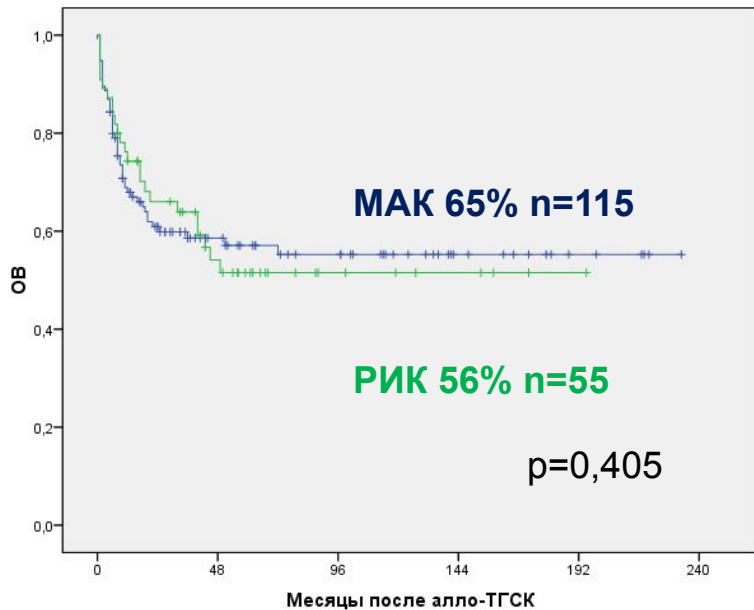
# Интенсивность режимов кондиционирования



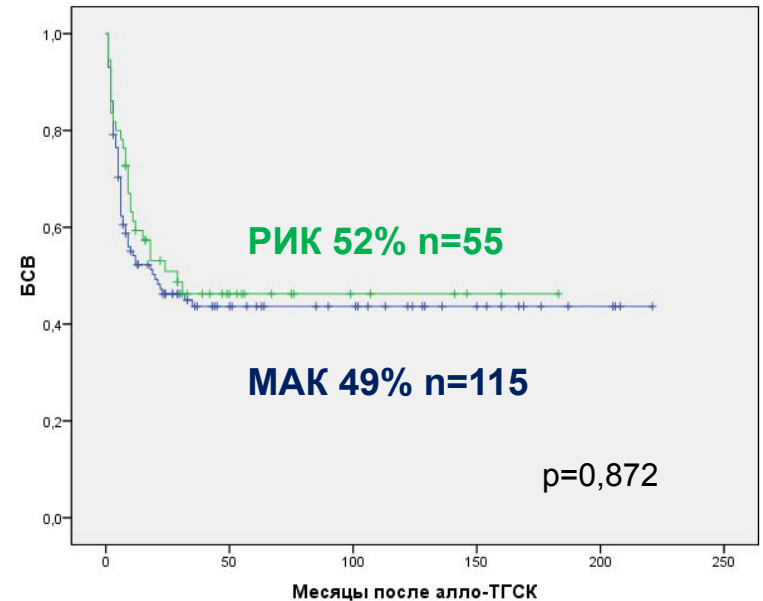


**Долгосрочные результаты:  
20-летняя выживаемость пациентов (0,5-18 лет) с  
ОЛЛ (рем)  
после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности  
режима кондиционирования  
**РИК vs МАК****

**Общая выживаемость**



**Бессобытийная  
выживаемость**



# Гаплоидентичная алло-ТГСК



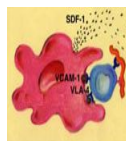
**Haploidentical donor HSCs**



**BM harvest,  
PBSC pheresis**



**CliniMac  
for T cell depletion**



**CD34+ stem cells**

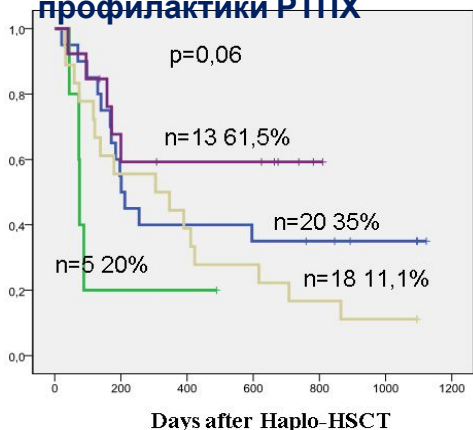


**Patient**

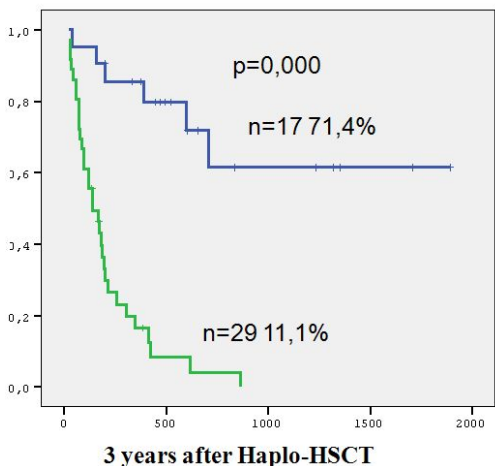
# Общая выживаемость у детей с продвинутыми стадиями

## Острых лейкозов после гаплоидентичной ТГСК

3-летняя ОВ в зависимости от режима кондиционирования и профилактики РТПХ

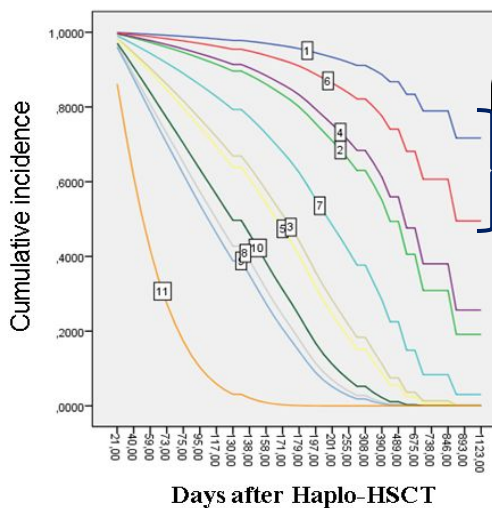


3-летняя ОВ в зависимости от посттрансплантационной поддерживающей терапии



Фактор	3-х ОВ	P
Общая группа	33,3%	-
<b>ОЛЛ</b> рецидив/прогрессирование краткая ремиссия 2-3	31,3%	нед ост.
<b>ОМЛ</b> рецидив/прогрессирование краткая ремиссия 2-3	37,5%	
Частота рецидивов Тр.Смертность	39%	нед ост.

Многофакторный анализ



Многофакторный анализ	
Возраст на момент ТГСК <9 лет	p=0,01
Приживление	p=0,01
Поддерживающая терапия после гапло-ТГСК	p=0,00
Лимфоциты (>0,3x10 <sup>9</sup> /л) на Д+30	p=0,02

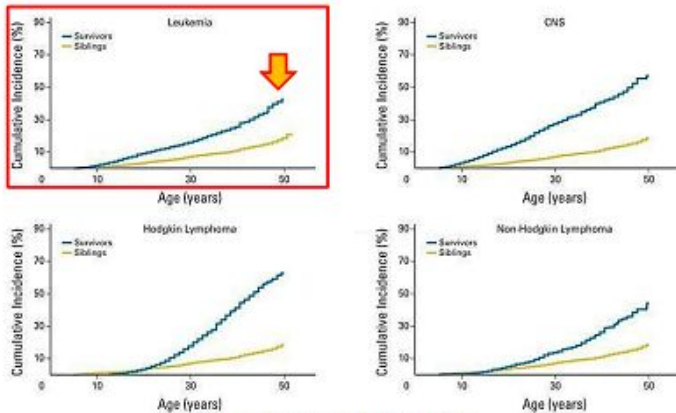
# Острые лейкозы у детей

## Перспективы

- Общая выживаемость достигла 90% при ОЛЛ и 65% при ОМЛ
- С 1990 годов значимых улучшений не было
- Интенсификация терапия не привела к улучшению эффективности, но значительно ухудшила качество жизни.

# Основные факторы, снижающие результаты терапии острых лейкозов

- 1. Рецидивы
- 2. Отдалённые осложнения



J Clin Oncol. 2014 April 20;32(12):1218-1227.

**Частота возникновения тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной лечением онкологических заболеваний, возникших в детском возрасте**

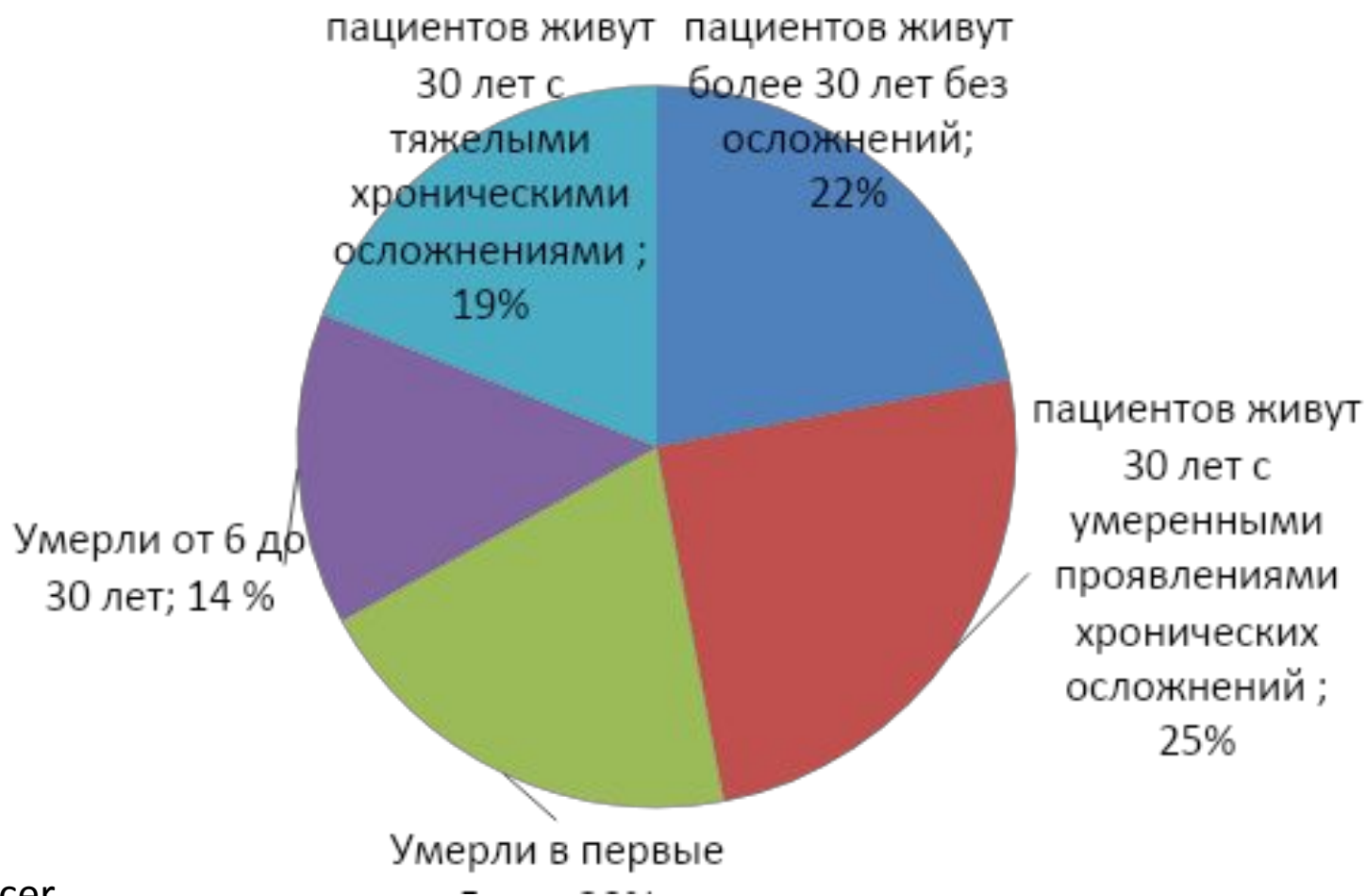


**Figure 2. Identical Twins at 26 Years of Age.**

The twin on the right was treated for childhood acute lymphoblastic leukemia at 4 years of age. She received many of the therapies that were described in the text, including 24 Gy of cranial radiation.

**Сестры-близнецы, 26 лет**  
**Одна из сестер в возрасте 4 лет лечилась от ОЛЛ (ХТ+лучевая терапия)**

# Результаты длительного наблюдения за пациентами, перенесшими онкологические заболевания в детском возрасте



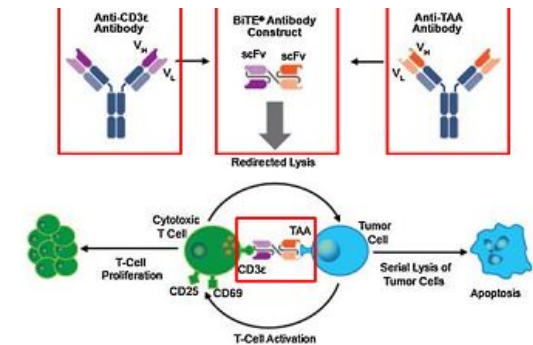
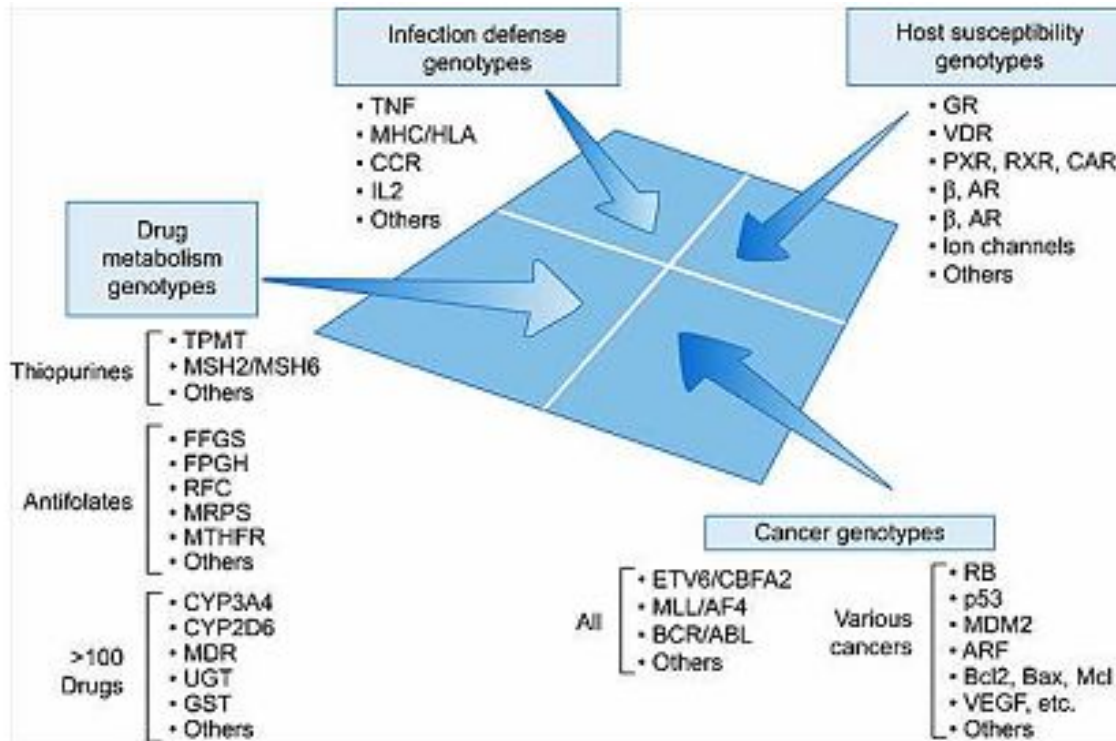
# Основные направления терапии

- **Увеличение дозы химиопрепаратов и лучевого воздействия не может рассматриваться в перспективе повышения результатов лечения**
- Разработка и внедрение новых препаратов – неларабин, клофорабин и др.
- Новые схемы лечения – ХТ + ИТК + G-CSF ( CLAG) 2-CDA+Ara-C+G-CSF
- Таргетная терапия – ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб), ингибиторы цитокиновых рецепторов FLT3/ITD, c-KIT: CEP-701 (Cephalon), MLN518 (Millenium), PKC412 (Novartis), ингибитор протеосом (бортезомиб), ингибитор m-TOR (сиролимус, эверолимус), Fms-like тирозин-киназы (лестауртиниб), NOTCH1 ингибиторы, JAK2 ингибитор (лестауртиниб)
- Эпигенетическая терапия: АТРА, гипометилирующие препараты (децитабин, азацитидин), ингибитора гистонацетилазы (вориностат, вальпроевая кистота)

**Иммунотерапия - не имеет перекрестной резистентности с цитостатической, лучевой и таргетной терапией**

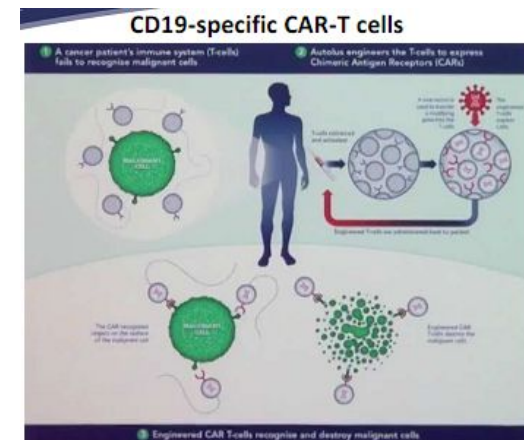
1. **Моноклональные антитела – epratuzumab, rituximab, alemtuzumab, Brentuximab Blinatumomab**
2. **CAR, CIK (индуцированные цитокинами NK), регуляторные T-cells, CAR NK, CAR CIK, дендритные клетки**
3. **Интерлейкины, цитокины, иммуномодуляторы (IL2, GM-CSF, interferon)**
4. **Вакцины**
5. **Алло-ТГСК с последующей иммуноадоптивной терапией**

# Персонализация терапии ОЛ



Molecular Immunology, Volume 57, Issue 2, Part A, 2015, 55-56

Имунноадоптивна терапия (алло-ТГСК)

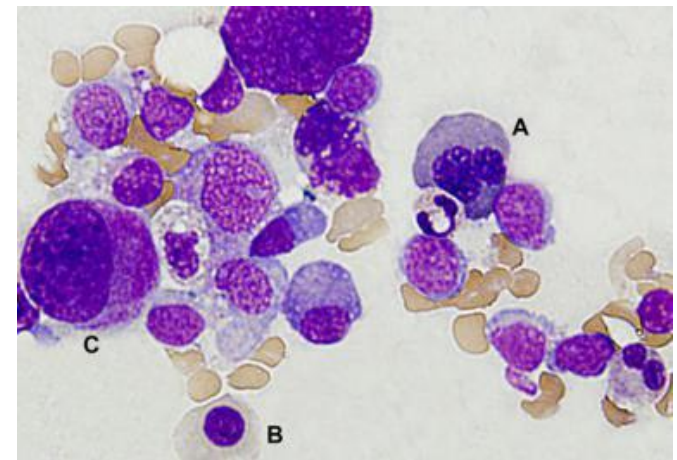
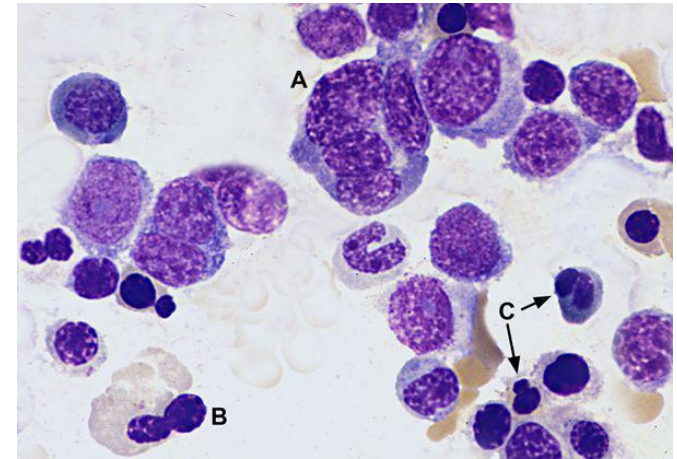


autolus.com/technology/



# МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МДС)

- МДС у детей составляет 5% от всех системных заболеваний крови.
- Первичный обычно на фоне наследственных заболеваний, вторичный после воздействия внешних факторов (химиотерапия, облучение)
- Клиническая картина: анемия (25%), нейтропения (50%), тромбоцитопения (90%) + гепатоспленомегалия
- Единственный эффективный метод лечения – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.



# Эпидемиология МДС



# МДС у детей

Первая публикация в мире, предположившая существование МДС у детей



The Preleukemic Syndromes (Hematopoietic Dysplasia) in Childhood\*

E. Kleihauer

Eur. J. Pediatr. 133, 5-10 (1980)

1982 – Первая публикация в России, подтвердившая существование МДС у детей

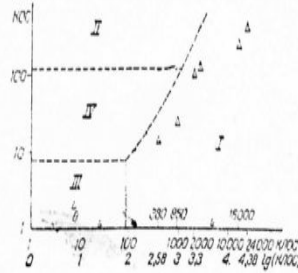


Рис. 1. Тип роста костного мозга больных с различными формами ГД в двухслойной агаровой системе. I – лейкоэмический тип роста, II – гиперпластический, III – гипопластический, IV – нормальный.

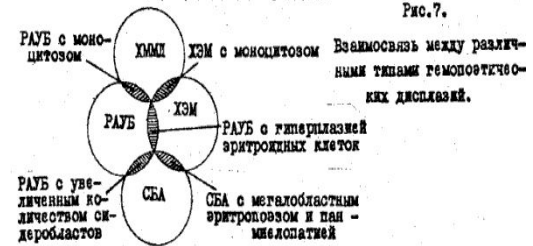
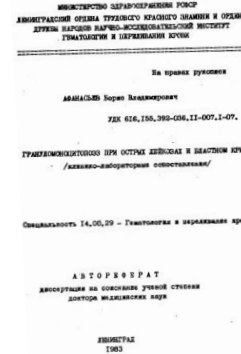
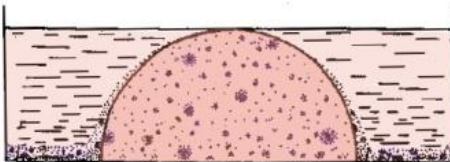


Рис. 7.

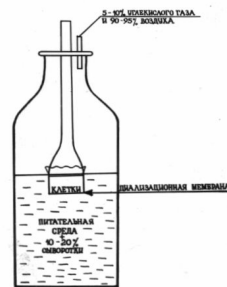
Взаимосвязь между различными типами гемопоэтических дисплазий.



Клонирование ГСК в двух-слойной агаровой системе (Pike&Robinson) и системе “агаровая капля-жидкая среда” (модификация Афанасьев Б.В., 1976, 1982)



Система Marbrook культивирования в жидкой среде (Golde&Cline, 1973, модификация Афанасьев Б.В., 1979)



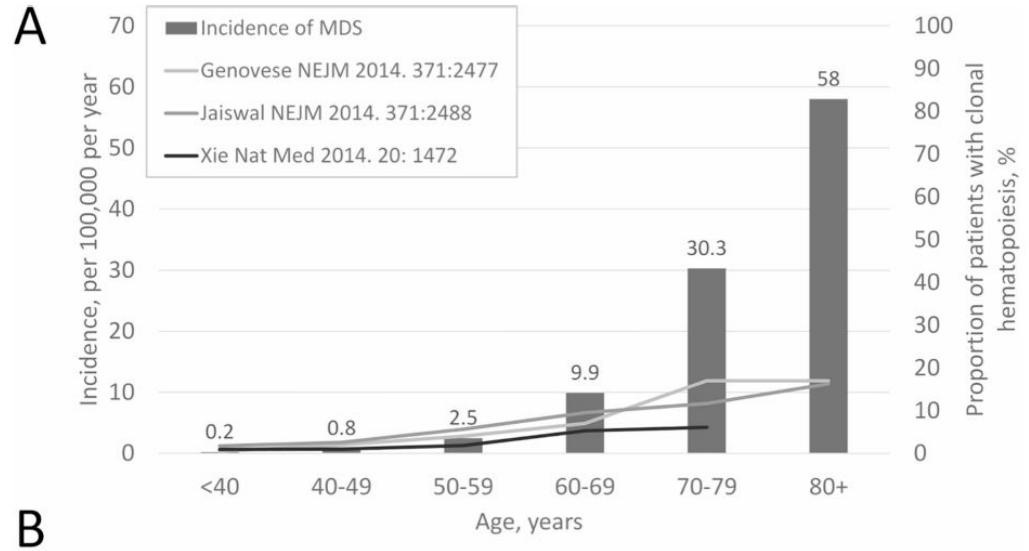
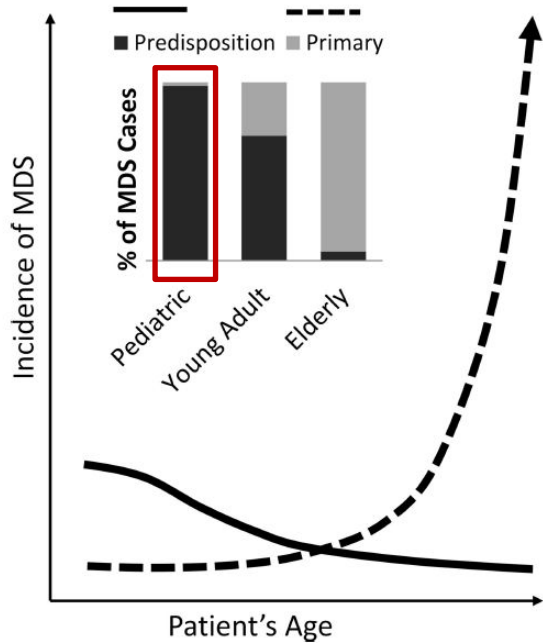
УДК 616.185.392.036.2-053.2

С. А. Тиранова, Н. А. Алексеев, Э. М. Петрова, А. Г. Пустовалова, А. Г. Бессонова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев  
К ВОПРОСУ О СУЩЕСТВОВАНИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ДИСПЛАЗИЙ (ПРЕЛЕЙКЕМИИ) У ДЕТЕЙ

Отделение гематологии детского возраста (руководитель — проф. Н. А. Алексеев), Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови (дир. — проф. В. Н. Шабалин), кафедры факультетской терапии (зав. — проф. В. А. Алмазов) I Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова

Терапевт. архив, 1982, № 8, 1—160

# Эпидемиология МДС



**Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults**

# Наследственные синдромы

## **Врожденные синдромы костно-мозговой недостаточности**

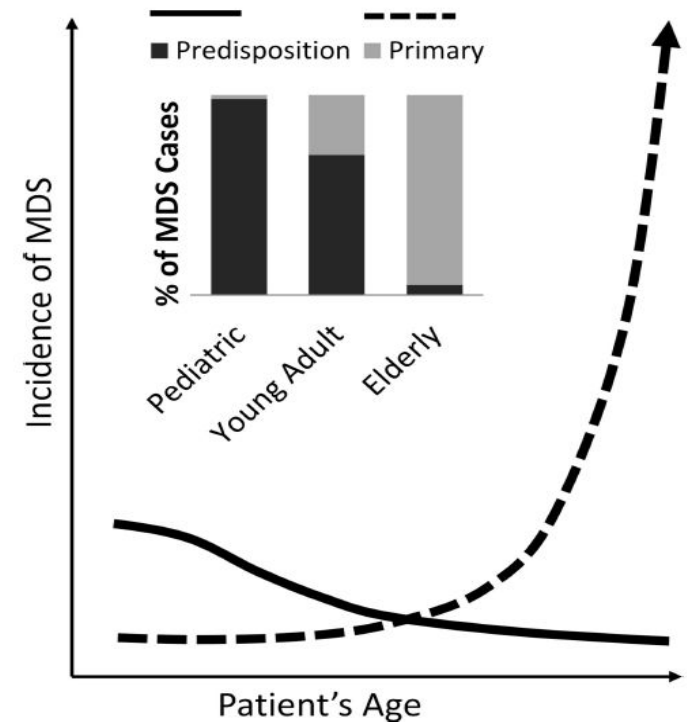
Анемия Фанкони  
Анемия Блекфана-Даймонда  
Синдром Швахмана-Даймонда  
Теломеропатии  
Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения  
Врожденные нейтропении

## **Наследственная предрасположенность к тромбоцитарным расстройствам**

Миелоидные неоплазии с зародышевой линией RUNX1 мутацией  
Миелоидные неоплазии с зародышевой линией ANKRD26 мутацией  
Миелоидные неоплазии с зародышевой линией ETV6 мутацией

## **Миелоидные неоплазии с наследственной предрасположенностью**

Миелоидные неоплазии с зародышевой линией GATA2 мутацией  
МДС с зародышевой линией SAMD9/SAMD9L мутацией



Babushok D., Bessler M. Best Pract Rec Clin Haematol. 2015; 28 (1), 55-68

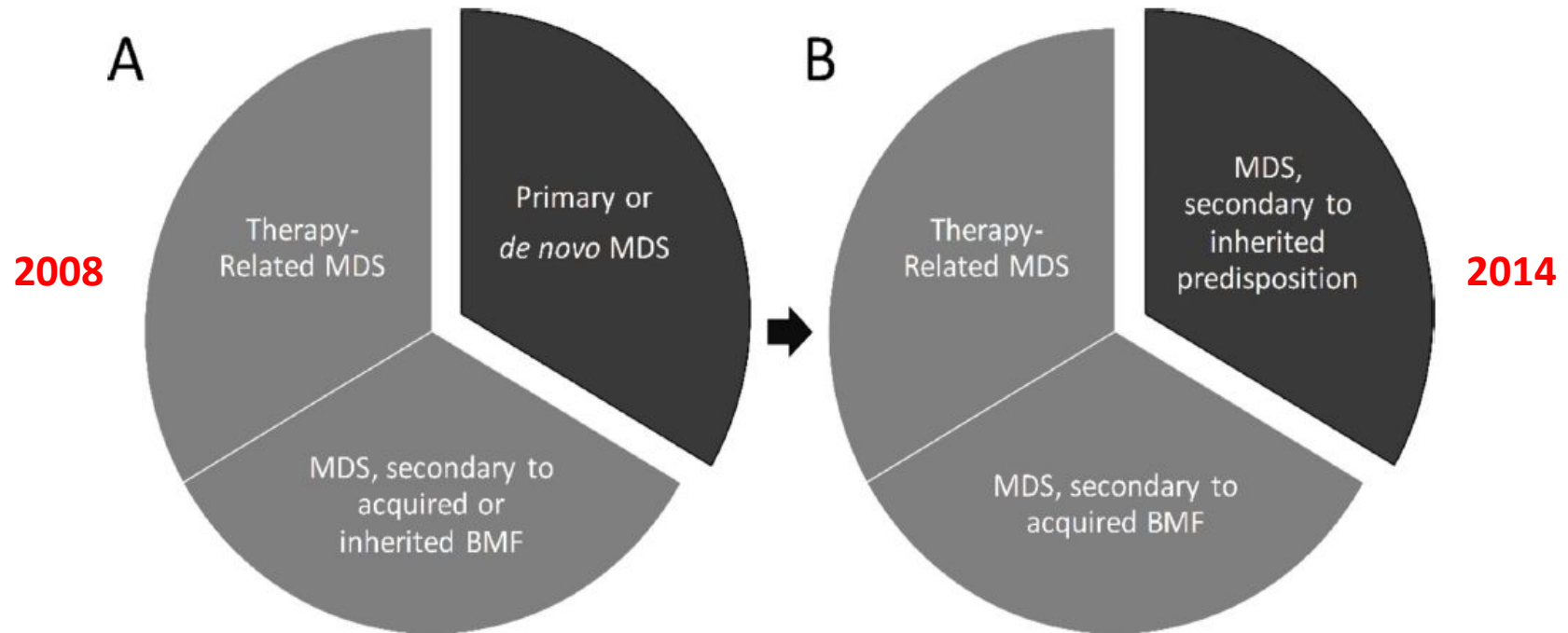
How I treat myelodysplastic syndromes of childhood  
Franco Locatelli and Brigitte Strahm.  
Blood 2018 131:1406-1414.

# Классификация у детей и молодых взрослых

Daria V. Babushok<sup>1,2</sup>, Monica Bessler<sup>1,2</sup>, and Timothy S. Olson<sup>2,3</sup>

*Leuk Lymphoma*. 2016 March ; 57(3): 520–536

Page 22



Swerdlow, SH.; Campo, E.; Harris, NL.; Jaffe, ES.; Pileri, SA.; Stein, H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008

Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *The New England journal of medicine*. 2014; 371:2477–2487.

# Различия МДС у детей и взрослых

Характеристика	Дети	Взрослые
Встречаемость на 1,0 млн.	1-2	40
Наследственная генетическая предрасположенность	1/3	< 5%
Морфологические группы		
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	< 2%	25%
Гипопластический вариант МДС	Часто	Редко
МДС/МПН	ЮММЛ	ХММЛ
Цитогенетические изменения	60%	40%
-7 del(7q)	30-40%	10%
-5 del(5q)	1-2%	20%
Мутация в <i>RAS</i> гене	Редко (кроме ЮММЛ)	Часто
Гиперметилирование	>50%	>50%
Сплайсосомная генная аберрация	<2%	Часто
Цель лечения	Выздоровление	Часто паллиативное

Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative in childhood. Hematology, 2016, p.598-604.

# Клинический случай



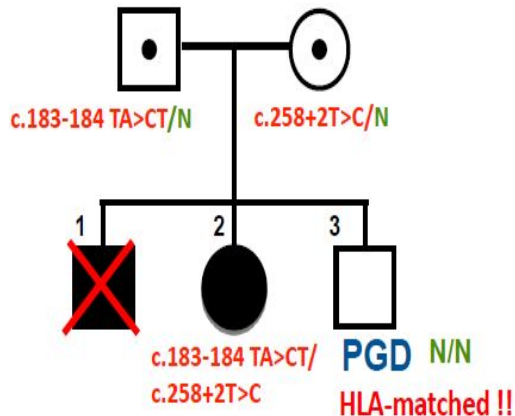
- Пациентка А., 7 лет
- В неонатальном периоде тяжелая анемия, нейтропения, экзема, задержка развития
- Брат перенес сепсис в 2 мес, умер от пневмонии в 4 года
- 2009 год: зафиксирована стеаторея, снижение сывороточного уровня панкреатических ферментов, в миелограмме гипоклеточный костный мозг с повышением количества бластов до 15%
- Выявление мутации гена SBDS с.183-184 TA>CT/с.258+2T>C
- 2010 год: нарастание тяжести цитопении, инфекционные осложнения
- Выполнена алло-ТГСК с немиелоаблативным РК от гаплоидентичного донора (отец); осложнения: оРТПХ, реактивация ЦМВ
- Отторжение трансплантата на Д+135 с восстановлением собственного гемопоэза
- Персистирующая цитопения, инфекции



# Клинический случай



ИНСТИТУТ  
СТВОЛОВЫХ  
КЛЕТОК  
ЧЕЛОВЕКА

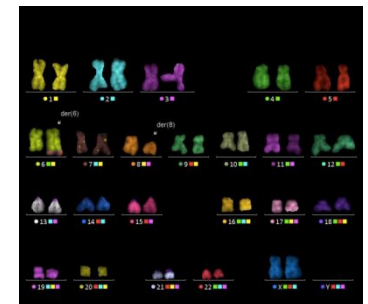
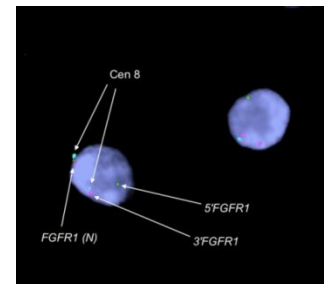
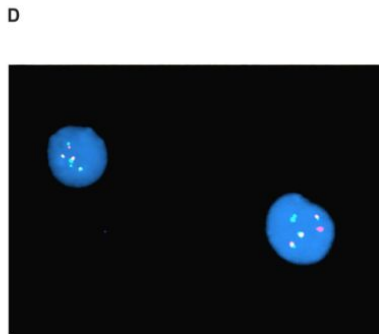
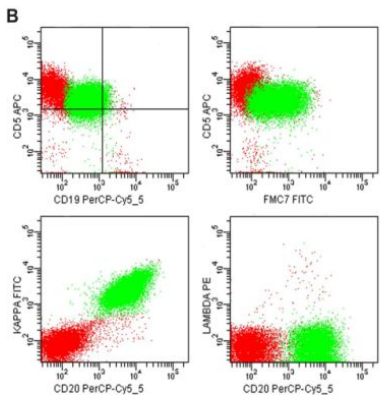
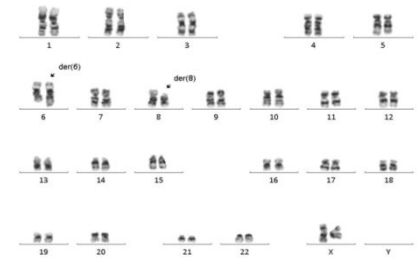
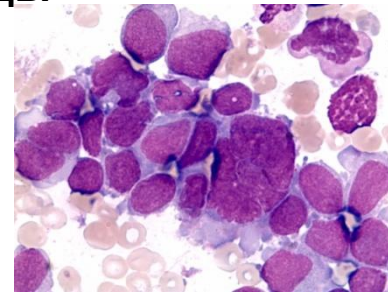
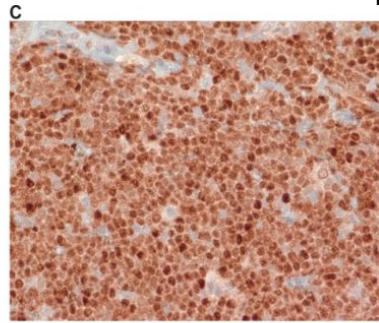
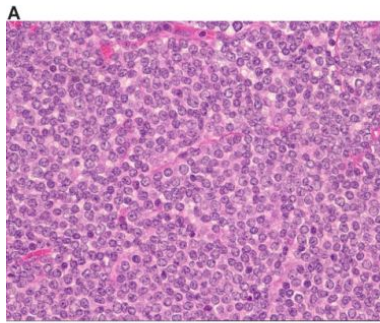


- 2016 год: алло-ТГСК от совместимого по HLA-системе брата, рожденного методом инвитро фетилизации-преимплантационной диагностики
- РК сниженной токсичности:  
Флюдарабин 150 мг/м<sup>2</sup> +  
Треосульфат 42 г/м<sup>2</sup> + Тиотепа 10 мг/кг
- Источник ГСК: Костный мозг + пуповинная кровь
- На Д+25 зафиксирован полный донорский химеризм
- Отсутствие значимой токсичности и признаков РТПХ

# Лаборатории НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им.Р.М. Горбачёвой



Методы диагностики: морфология, гистология, иммуногистохимия, стандартная цитогенетика, FISH, молекулярно-биологические методы



# Цитология: дисплазия в периферической крови и костном мозге согласно диагностическим критериям ВОЗ

## **Дизэритропоэз**

### Ядро

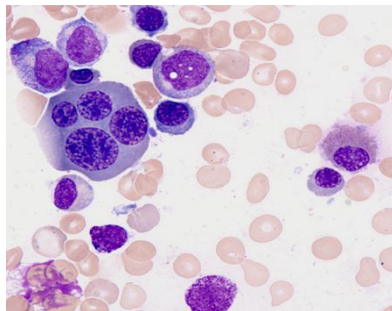
Межъядерные  
/цитоплазматич  
мостики

Кариорексис

Многоядерность

«budding»-формы

Мегалобластоидность  
хроматина



## **Дисгранулопоэз**

Маленькие или чрезмерно большие  
клетки

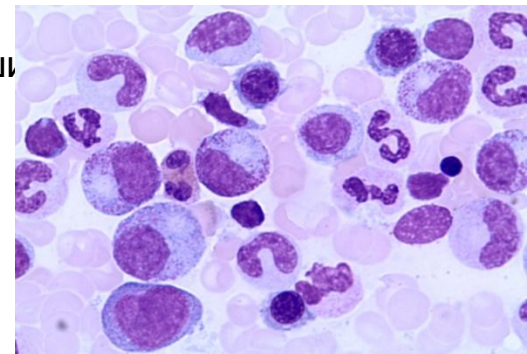
Гиполобулярность ядер с  
псевдопельгеровскими формами

Гиперсегментация

Гипо-/дегрануляция цитоплазмы

Гранулы псевдо Чедиака-Хагаса

Палочки Ауэра



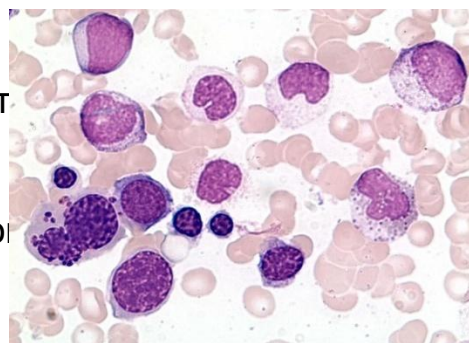
## Цитоплазма

Кольцевые сидеробласты

Вакуолизация

Позит. ПАС р-ция

с Шифф-йодной кислотой

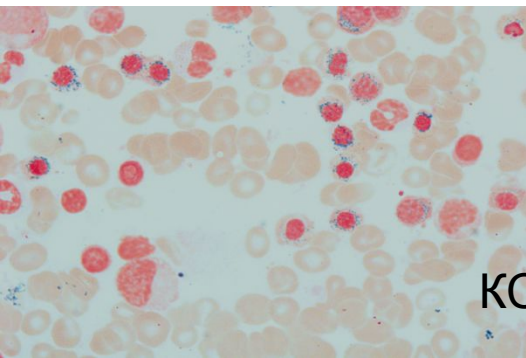
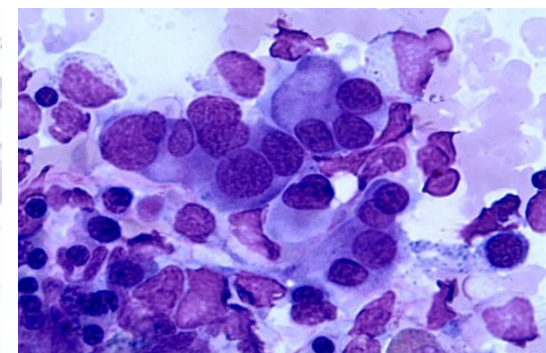
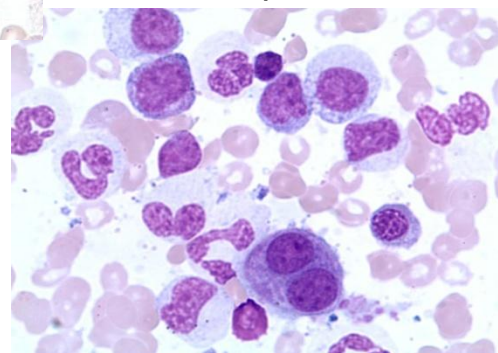
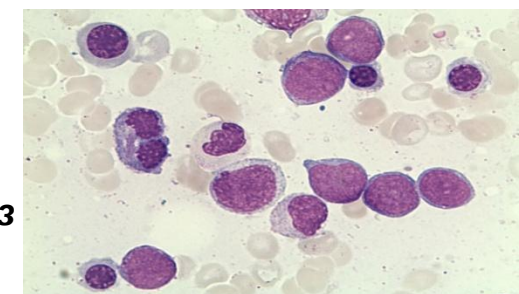


## **Дисмегакариоцитопоэз**

Микромегакариоциты

Гиполобулярные ядра

Многоядерность с полиплоидией



КС



## РЕЗУЛЬТАТ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФИО пациента: Войтенко О.В.

№. препарата: В206

Диагноз: ХММЛ

Возраст: 35 лет

Материал: костный мозг (культура 24 часа)

Дата взятия материала: 17.03.10

Стационар: СПбГМУ ИДГИТ

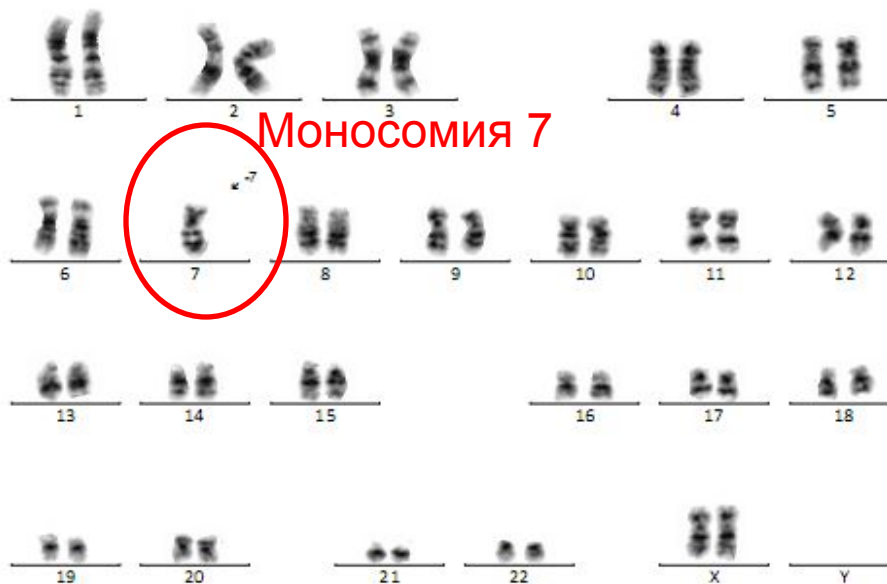
Отделение: ОТКМ

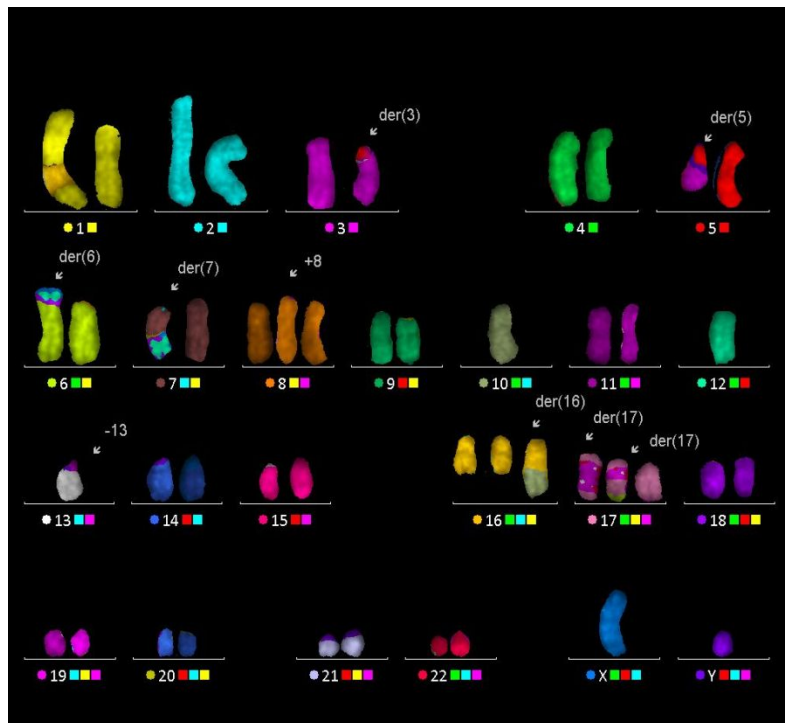
Палата:

ФИО леч. врача: Рудницкая Ю.В.

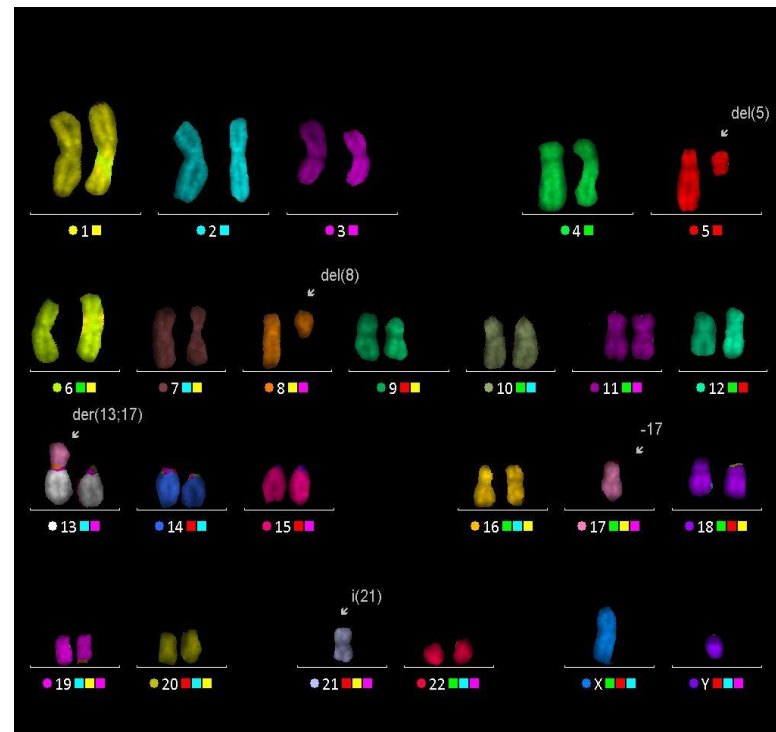
Кариотип: 45,XX,-7[20]

Заключение: Патологический клон с моносомией 7 хромосомы выявлен в 100% метафаз.





А. несбалансированные транслокации  $t(3;5)$ ,  $t(6;12)$ ,  $t(7;12)$ ,  $t(10;16)$ , трисомия 8, моносомия 13, два деривата 17 хромосомы с инсерциями 13 хромосомы



Б. делеция длинного плеча 5 хромосомы, делеция длинного плеча 8 хромосомы, несбалансированная транслокация  $t(13;17)$ , изохромосома 21 по длинному плечу  $i(21)$

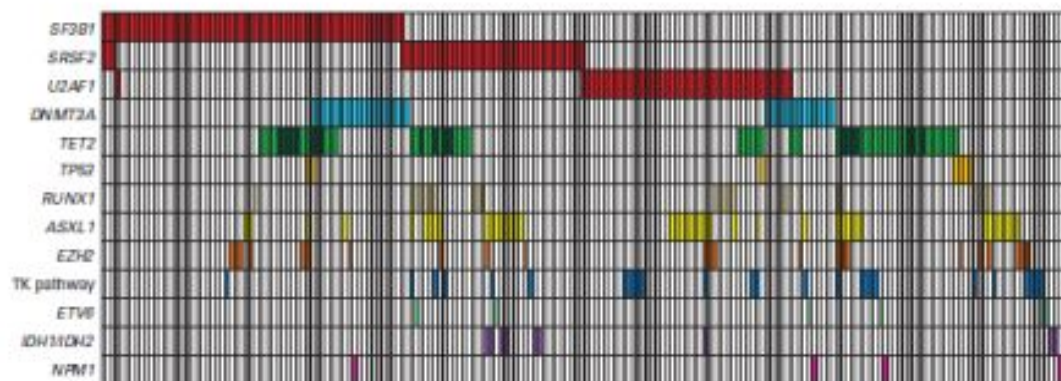
## Комплексные хромосомные аберрации у пациентов с РАИБ-т mFISH

Данные предоставлены к.м.н.Гиндиной Т. Л.

# Молекулярная генетика

Gene	N	%
<i>TET2</i>	90	21%
<i>ASXL1</i>	63	14%
<i>RUNX1</i>	38	9%
<i>TP53</i>	33	8%
<i>EZH2</i>	28	6%
<i>NRAS</i>	16	4%
<i>JAK2</i>	13	3%
<i>ETV6</i>	12	3%
<i>CBL</i>	10	2%
<i>IDH2</i>	9	2%
<i>NPM1</i>	8	2%
<i>IDH1</i>	6	1%
<i>KRAS</i>	4	1%
<i>GNAS</i>	3	
<i>PTPN11</i>	3	
<i>BRAF</i>	2	
<i>PTEN</i>	1	
<i>CDKN2A</i>	1	

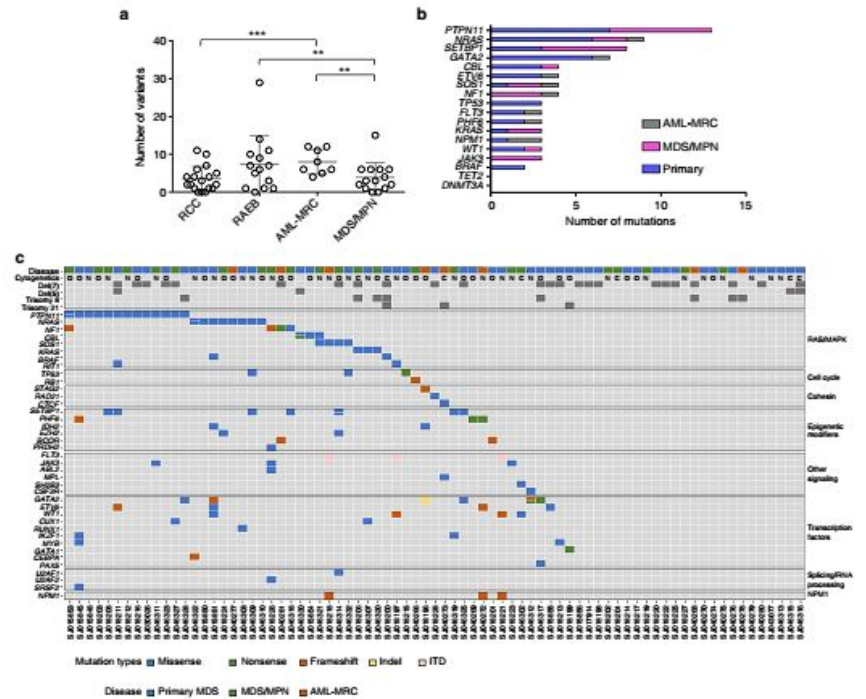
Определен ряд повторяющихся мутаций



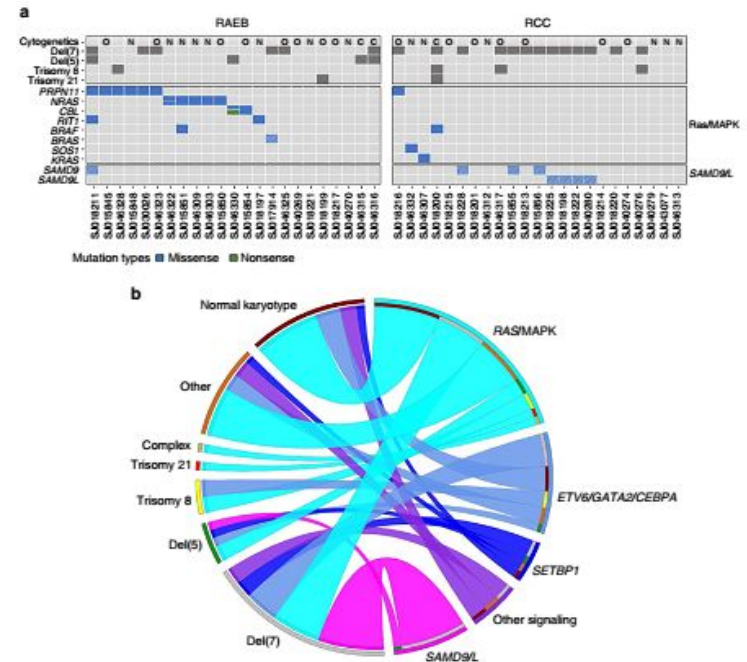
**51%** пациентов с МДС имеют хотя бы одну мутацию

**52%** пациентов с МДС с нормальным кариотипом имеют хотя бы одну мутацию

# Соматические мутации у детей с миелодиспластическим синдромом



**Fig. 2** Somatic mutations in pediatric MDS and related neoplasms. **a** Total number of somatic variants per patient in the 54 patients with WES data (includes silent, nonsense, missense, frame shifts, indels, ITD, and mutations within 3' and 5' UTR). \*\*:  $p = 0.02$ ; \*\*\*:  $p = 0.003$  (student's  $t$ -test). **b** The most common genes with somatic mutations in the full cohort of 77 patients (includes WES and targeted amplicon sequencing). Only somatic mutations with presumed functional consequences are shown. **c** Heat map showing the somatic mutational profile of the pediatric MDS cohort separated by gene functional groups. Only somatic mutations with presumed functional consequences are shown. Split cells indicate multiple mutations. O, other karyotype findings not listed separately; C, complex karyotype; N, normal karyotype



**Fig. 6** The genomic landscape of pediatric primary MDS. **a** Heat map indicating primary MDS patients, subdivided into RCC and RAEB categories, with somatic mutations, germline variants (cells with hatched lines), and transcript fusions. Ras/RAF mutations are enriched in the RAEB subgroup (65% vs 17%,  $p = 0.002$ , Fisher's exact test) **b** Ribbon plot showing associations between cytogenetic abnormalities and recurrent mutations in myeloid neoplasms. Data from WES and targeted amplicon sequencing of the primary MDS cohort ( $n = 46$ ) was used to build the plot. Associations between a cytogenetic abnormality and a mutation are connected by a ribbon, the width of which is proportional to the frequency of that association

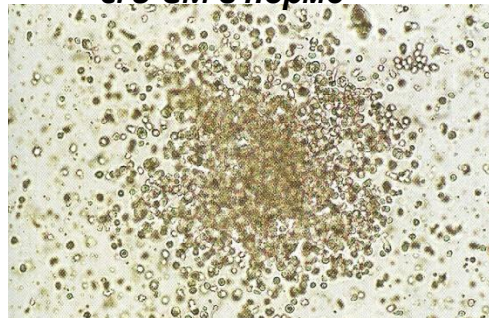
По мере повышения доступности молекулярной диагностики, в частности панелей для таргетного секвенирования генов, мутации в которых ассоциированы с предрасположенностью к онкогематологическим заболеваниям, появляется все больше пациентов и целых семей с лабораторным подтверждением

диагноза. Ряд мутаций вероятно ассоциирован с развитием

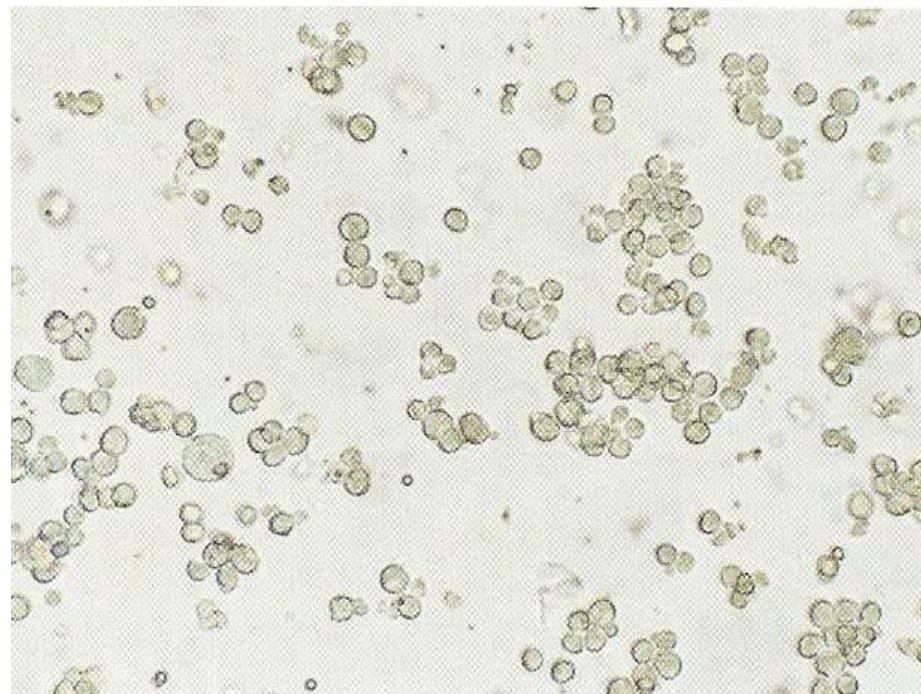
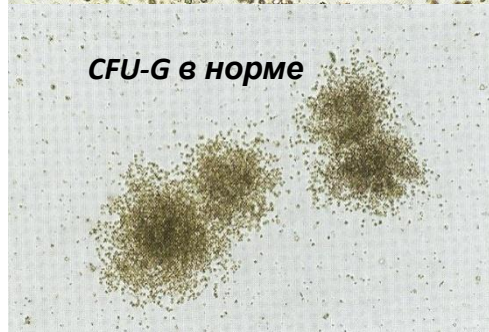
диагноза. Ряд мутаций вероятно ассоциирован с развитием

# Культивирование клеток костного мозга

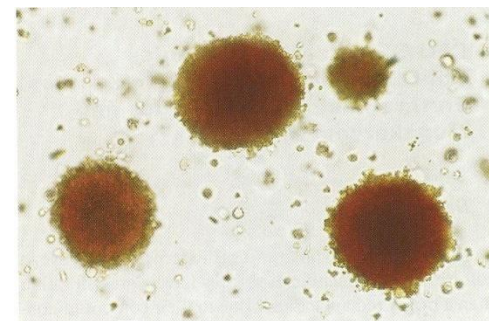
*CFU-GM в норме*



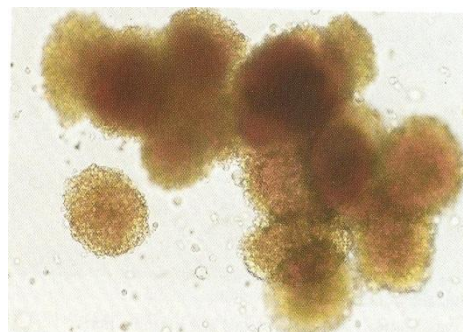
*CFU-G в норме*



*Лейкемический  
рост*



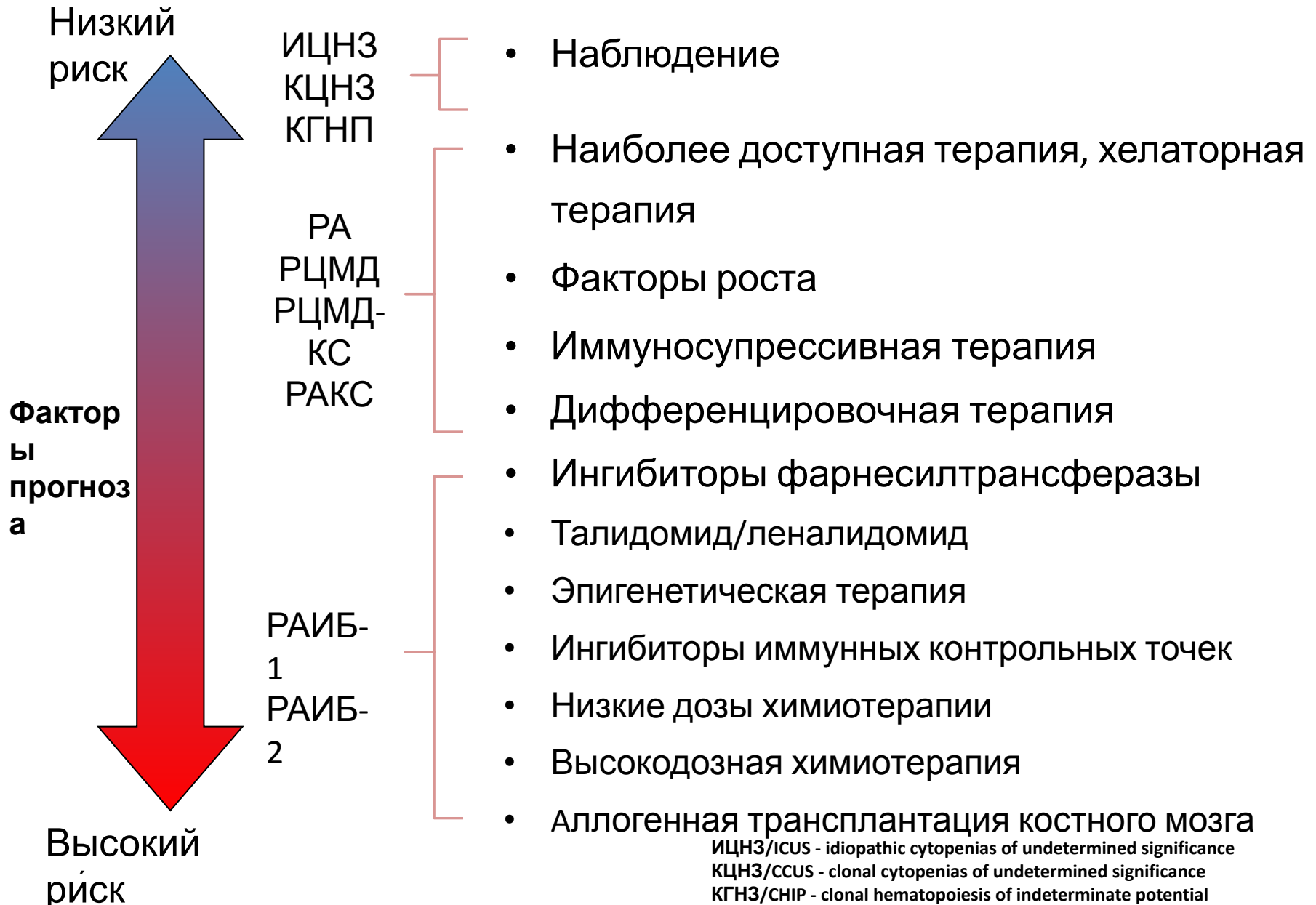
*BFU-Er в  
норме*



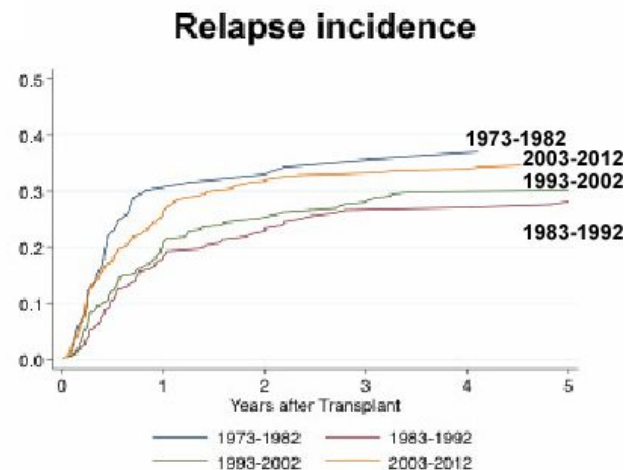
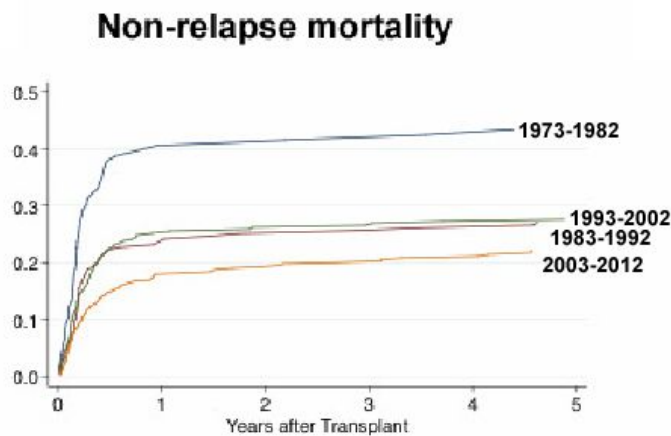
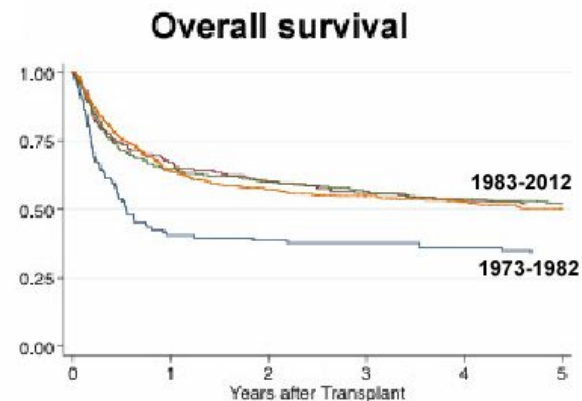
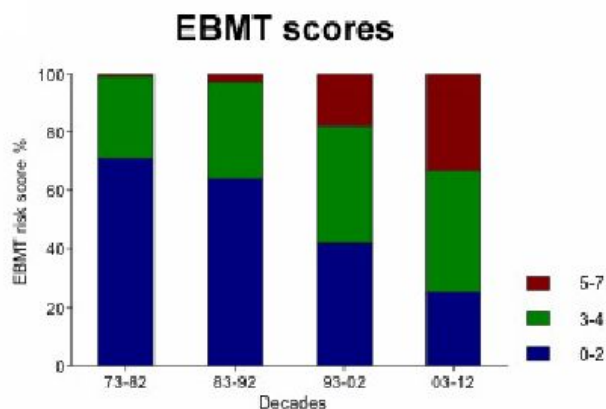
Данные предоставлены Бабенко  
Е. В.



# МДС. Варианты терапии



# Повышение общей выживаемости пациентов за 1973-2012 гг. связано со снижением летальности, связанной с алло-ТГСК



# Хронический миелолейкоз у детей

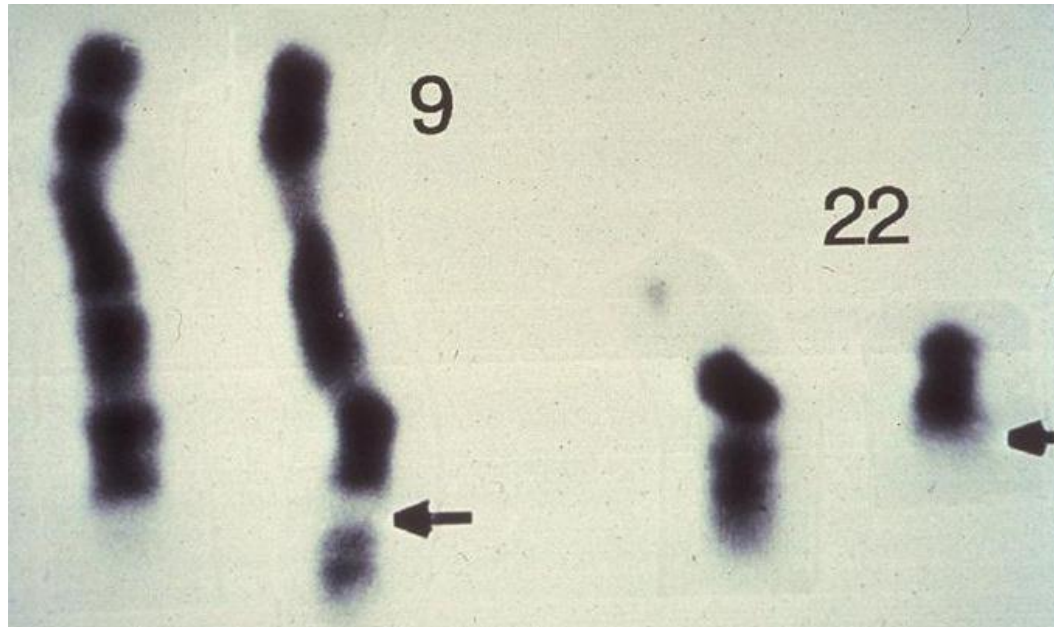
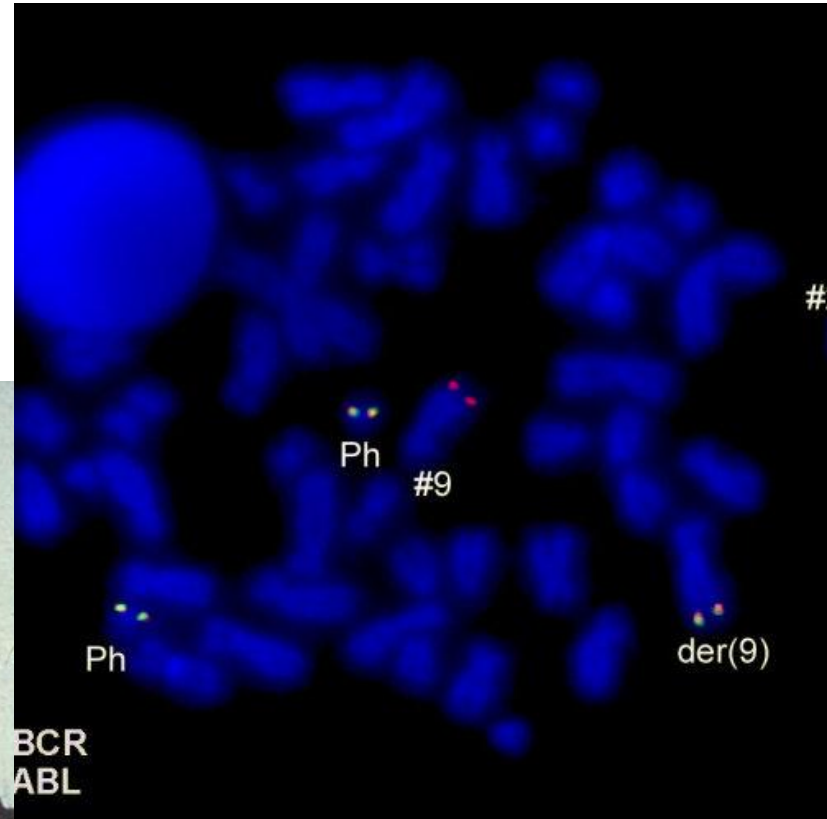
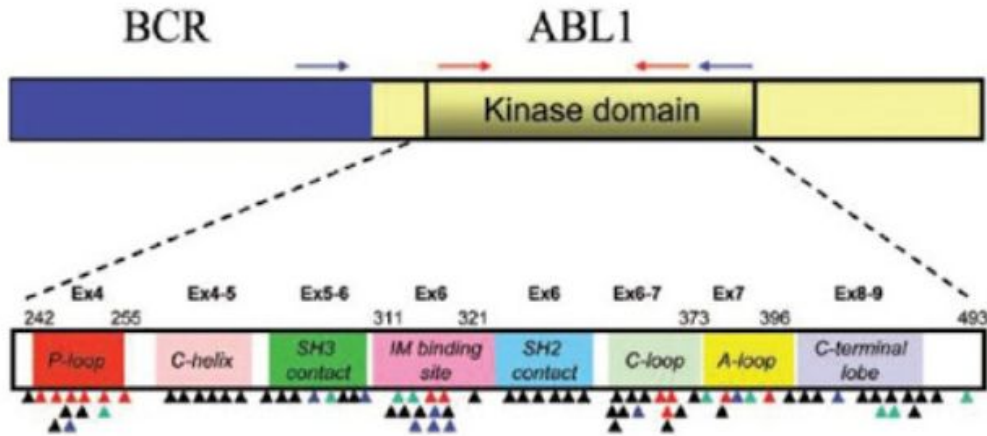
# Эпидемиология



- Менее 3% от детских лейкозов
- Заболеваемость 0,7 на 1 млн в возрасте до 14 лет, 1,2 на 1 млн в возрасте 14-18 лет
- Медиана возраста 11-13 лет

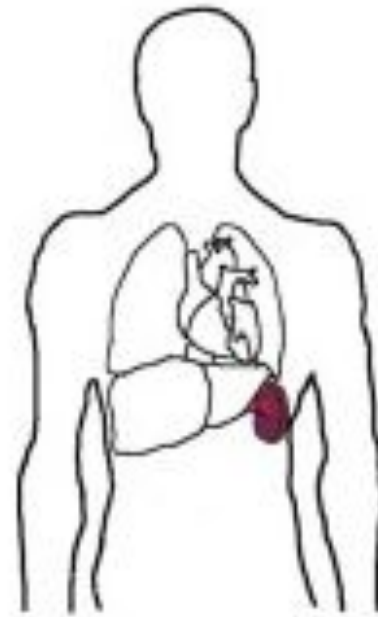
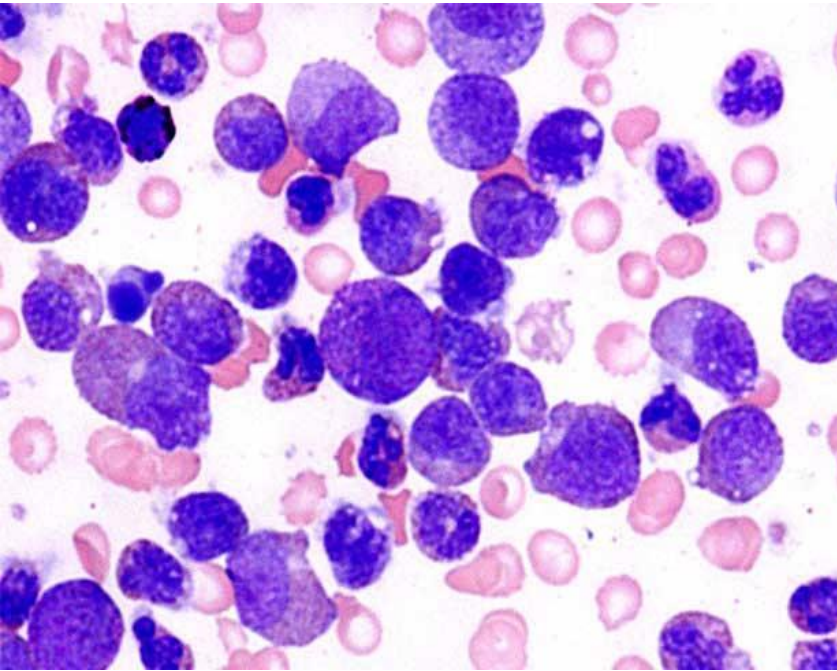
[www.euro.who.int/ENHIS](http://www.euro.who.int/ENHIS)

# Филадельфийская хромосома

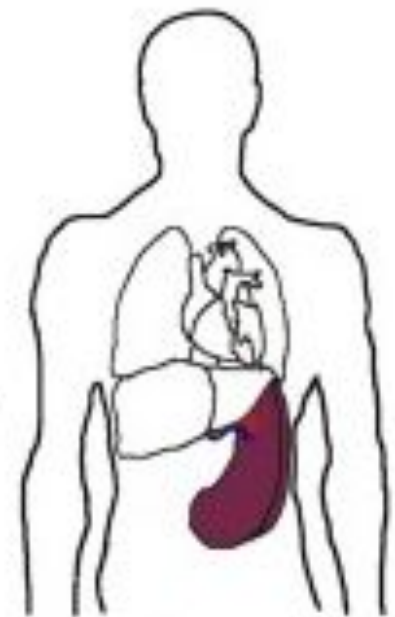


BCR  
ABL

# Клинические проявления



Normal



'Massive' Splenomegaly

# Фазы ХМЛ

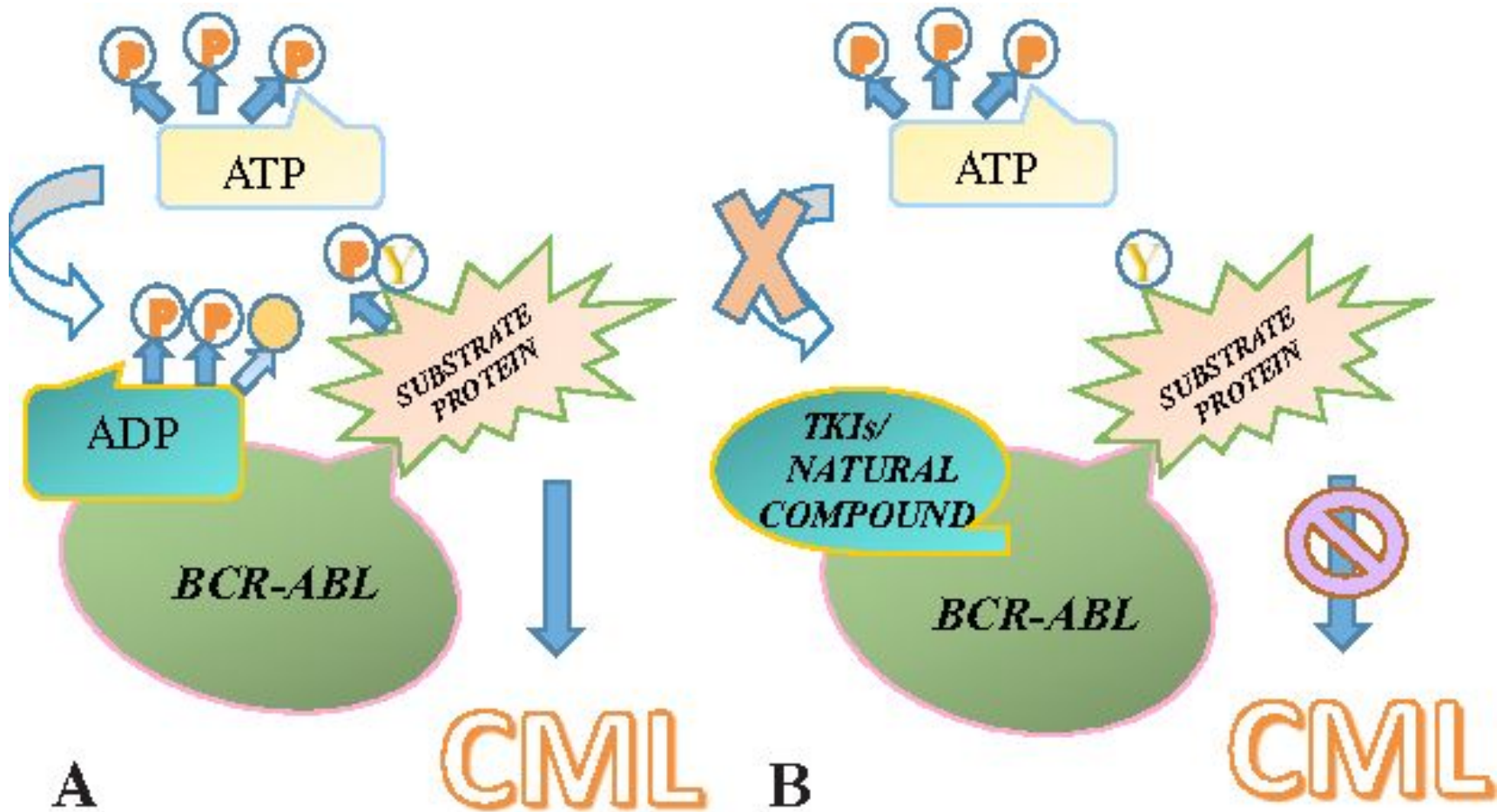
ХМЛ-ХФ	ХМЛ-ФА	ХМЛ-БК
Диагноз устанавливают при наличии всех критериев	Диагноз устанавливают при наличии 1 или более критериев	Диагноз устанавливают при наличии 1 или более критериев
Обнаружение t (9;22) или химерный ген Bcr-Abl	10–19 % бластных клеток в периферической крови или костном мозге	Наличие в периферической крови и/или в костном мозге $\geq 20$ % бластных клеток
Бласты в периферической крови или костном мозге $< 10\%$	Количество базофилов в крови $\geq 20$ %	Экстрamedуллярные инфильтраты бластных клеток
Отсутствие критериев ФА или БК	Персистирующая тромбоцитопения с числом тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , не связанная с терапией или не отвечающая на терапию Увеличение размеров селезенки, лейкоцитоз Клональные цитогенетические аномалии в Ph-позитивных клетках на фоне лечения Ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге	Крупные скопления бластных клеток в костном мозге

# Особенности клинического течения у детей

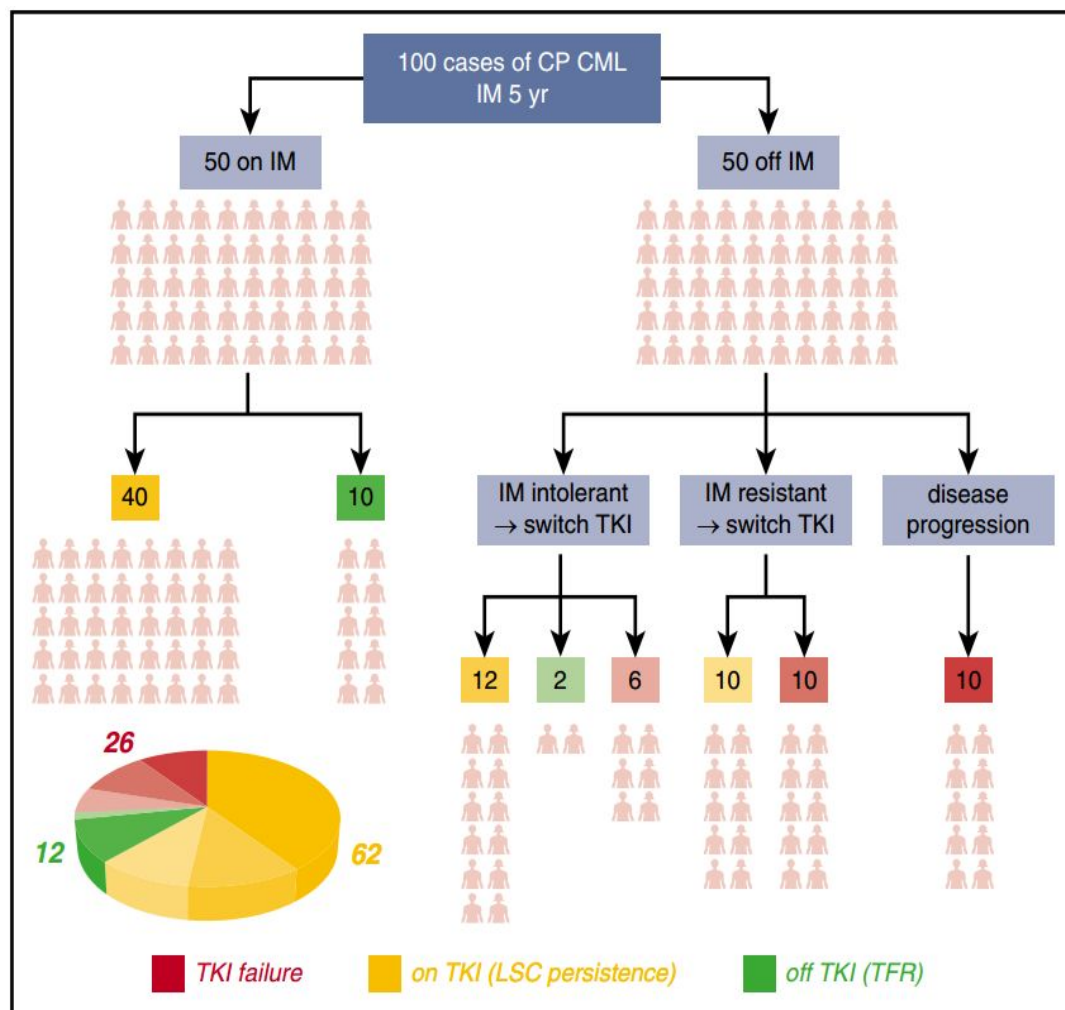
- Более агрессивное клиническое течение
- Чаще диагностируется на «продвинутых» стадиях
- Более выраженная спленомегалия
- Более выраженный лейкоцитоз (средний  $250 \times 10^9$ )



# Ингибиторы тирозинкиназ



# Прогноз пациентов с ХМЛ



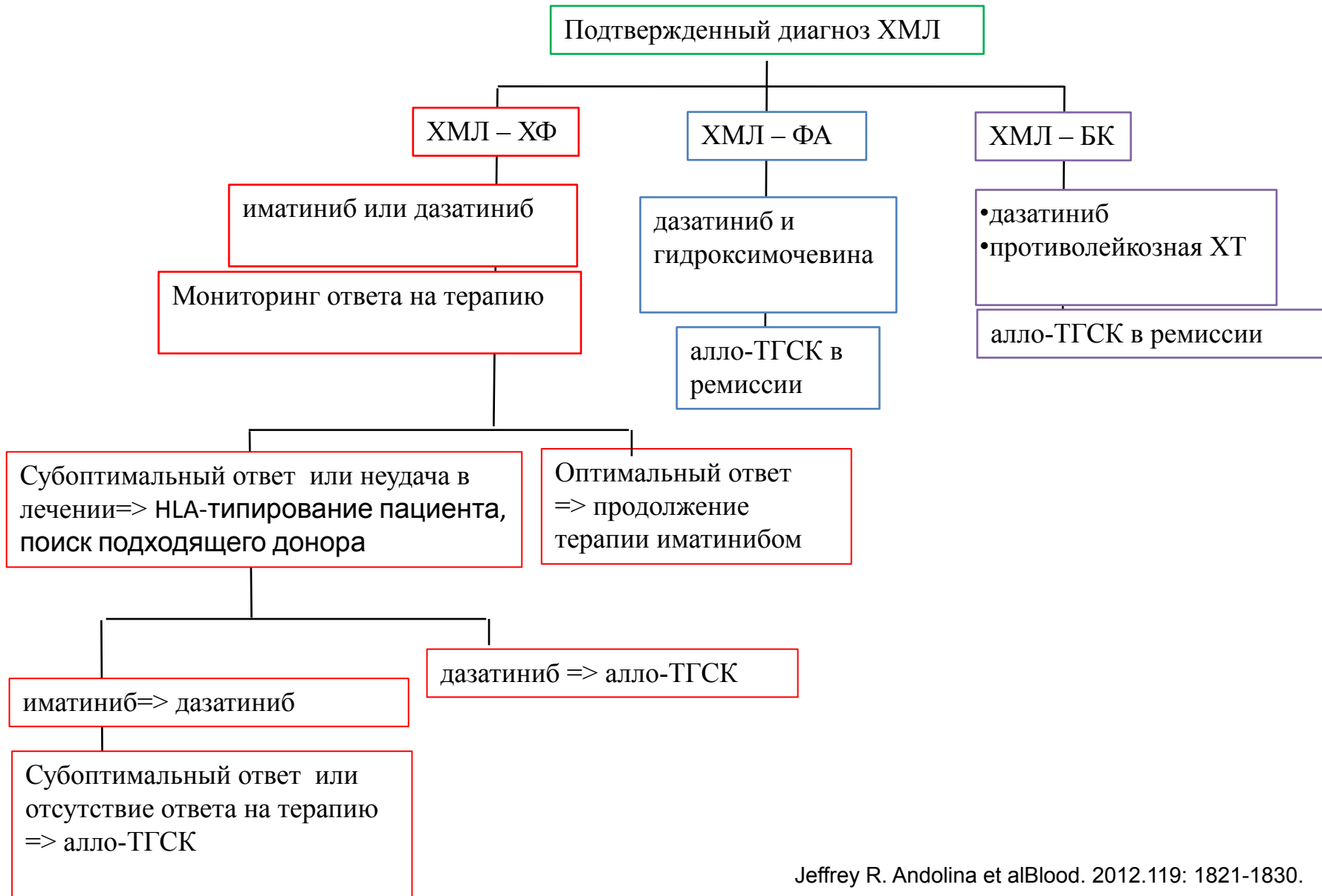
Пятилетнее течение заболевания в условной группе из 100 пациентов в ХФ ХМЛ : ответ на терапию иматинибом, возможность отмены терапии, возможные причины перехода на терапию ИТК второго поколения.

Как правило, через 5 лет с момента начала терапии терапию ИТК можно отменить у 12 пациентов из 100 (зеленый сегмент диаграммы).

Терапия окажется неэффективной у 26/100 пациентов (красный сегмент диаграммы) даже при переходе на следующие линии терапии

В большинстве случаев (62/100, оранжевый сегмент диаграммы) требуется длительная терапия ИТК в связи с персистенцией ЛСК в костном мозге ХМЛ.

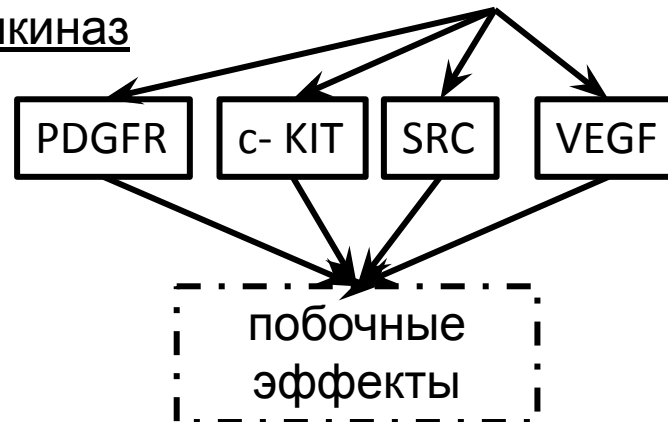
# Тактика у пациентов с ХМЛ



# Проблема долгосрочных побочных эффектов

Основная терапевтическая мишень ИТК -> белок p210<sup>BCR-ABL</sup>

Постоянная ингибция физиологически активных тирозинкиназ



эндокринопатии:

- Задержка роста, нарушение метаболизма и минерализации костной ткани;
- дисфункция щитовидной железы;
- нарушение полового созревания и фертильности



Спасибо за внимание!

