

Лейкозы



- **Лейкозы** (1000-1400 детей в год в России, 3-10 человек на 100000 населения, мужчины чаще женщин в 1,5 раза) - опухоли, диффузно поражающие гемопоэтическую ткань костного мозга.

Для лейкозов характерно:

- Безграничный рост, неконтролируемое размножение клеток (гиперплазия)
- Морфологическая анаплазия - потеря способности клетки к дифференцировке, созреванию: степень омоложения клеток коррелирует со злокачественностью процесса.
- Угнетение нормального кроветворения за счет быстрого разрастания опухолевых элементов, "вытеснение" ими, замещение - метаплазия.
- При лейкозах поражение организма происходит на ранних этапах развития и дифференцировки клеток - предшественников гемопоэза.



Острый лейкоз (ОЛ) - злокачественная клональная пролиферация незрелых гемопоэтических предшественников, при которой основной субстрат опухолевых разрастаний находится в костном мозге, и клетки, циркулирующие в периферической крови, представлены низкодифференцированными, незрелыми элементами (бластными клетками, при развернутой клинической картине их более 40%) - субстрат опухоли.

В зависимости от преобладающего лейкозного клона ОЛ делятся на 7 групп по названию пораженного нормального предшественника опухолевых клеток: ОЛЛ, ОМЛ и др.



- **Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)** составляет 75-80% всех лейкозов детского возраста с максимальной частотой в возрасте 4 лет («младенческий пик») и 30% от всех неоплазм, чаще у мальчиков (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ).
- ОЛЛ - это группа гетерогенных злокачественных новообразований из клеток - лимфоидных предшественников (лимфобластов), имеющих определенные генетические и иммунофенотипические характеристики. Вторичные аномалии клеточной дифференцировки и/или пролиферации приводят к увеличению продукции и накоплению лимфобластов в костном мозгу и инфильтрации ими лимфатических узлов и паренхиматозных органов.



К предрасполагающим факторам для развития ОЛЛ относятся:

- возраст матери во время беременности,
- гибель плода в анамнезе матери (возможные неблагоприятные факторы среды или генетическая предрасположенность),
- большую массу тела ребенка при рождении (более 4000 г),
- пре- и постнатальную экспозицию к ионизирующей радиации,
- наличие онкологических заболеваний в семье или лейкемии у сиблинга,
- синдромы нестабильности хромосом: синдром Дауна, атаксия-телеангиэктазия, нейрофиброматоз, дефицит IgA, переменный иммунодефицит, синдром Швахмана, врожденная X-сцепленная агаммаглобулинемия, анемия Фанкони.



Этиологические факторы:

- **1. Экзогенные:**

- Ионизирующая радиация, УФО у детей до 10 лет;
- Солнечная радиация;
- Асбестовая пыль (внутри домов), канцерогены табачного дыма;
- Лекарственные препараты (диэтилстилбестрол, анаболические андрогены, иммунодепрессанты);
- Питание – избыток жирной пищи в рационе, алкоголь;
- Вирусы – РНК (ретровирусы), ДНК-содержащие (Эбштейна – Барр, папова-вирусы и др.). Вирус поражает стволовую клетку, встраивается в ее ДНК, приобретает способности к безграничному росту и размножению без дифференцировки с возникновением клона бластных клеток, которые вытесняют нормальные ростки кроветворения и вызывают лейкемоидную инфильтрацию органов.



- **2. Эндогенные:** генетические механизмы (онкогены, гены супрессии опухолей, антионкогены, нарушение ploидности хромосом, транслокации, трисомии). Генетическая предрасположенность к лейкозам определяется:
 - сниженной резистентностью хромосом к действию мутагенных агентов
 - недостаточной активностью ферментных систем репаративного синтеза нуклеиновых кислот
 - низкой активностью антиканцерогенных механизмов противоопухолевой резистентности организма.



Клиника:

Протекает в 3-х вариантах:

- лейкемический (значительное увеличение лейкоцитов);
- сублейкемический (умеренное увеличение);
- алейкемический (без заметного лейкемического сдвига или с понижением)



Синдромы недостаточности костного мозга:

- анемический синдром – бледность, одышка, сердцебиение, сонливость;
- склонность к инфекциям – как легкие (локальные) формы – кандидозные стоматиты, гингивиты, поражения слизистых оболочек герпетической этиологии, так и тяжелые (генерализованные) – пневмонии, сепсис;
- геморрагический синдром – петехии и экхимозы (самопроизвольные, в местах инъекций, механического трения), интенсивные носовые и тяжелые внутренние кровотечения (кровотечения из ЖКТ, кровоизлияния в мозг, метроррагии);
- ДВС-синдром – часто при промиелоцитарном лейкозе.



Ранние симптомы лейкоза неспецифичны:

- Анемический, астеновегетативный
- Септический, язвенно-некротический
- Геморрагический (связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом, особенно при гиперлейкоцитозе, и приводит к появлению петехий, экхимозов на коже и слизистых, кровоизлияниям, мелене, рвоте с кровью.
- Абдоминальный (болевым)
- Костно-суставной (болевым)
- Интоксикационный
- Проллиферативный или гиперпластический (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия)



Признаки специфического поражения.

- Интоксикация
- Болезненность костей (особенно трубчатых, позвоночника), арталгии
- Лимфаденопатия
- Печень и селезенка увеличены
- Нейролейкемия
- Гипертрофия десен
- Лейкемиды кожи (специфические узелки)
- Средостение
- Яички
- Почки
- Глаза



Диагностика .

Диагноз «острый лимфобластный лейкоз» ставят на основании данных анамнеза, физикального и параклинического обследования, а также лабораторных показателей.

1. Общий анализ крови.

- Уровень гемоглобина может быть нормальным или пониженным, количество эритроцитов, гематокрит, ретикулоциты, как правило, снижены.
- Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным, обнаруживаются бластные клетки.
- Характерным является «лейкемический провал»: наличие бластных клеток при отсутствии промежуточных форм созревания - миелоцитов и метамиелоцитов в формуле крови.
- Как правило, отмечается тромбоцитопения.



2. Миелограмма. Костномозговая пункция проводится минимум из двух точек, для забора достаточного объема диагностического материала (как правило, это задние и передние гребни подвздошных костей, у детей до 2 лет - пяточные кости или бугристости большеберцовых костей), желательно под общей анестезией. При морфологическом **цитологическом исследовании** обнаруживается, как правило, гиперклеточный костный мозг с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками: от 25% - достаточного количества для постановки диагноза «лейкоз» до тотального замещения ими костного мозга.



- **3. Спинномозговая пункция.** Обязательное диагностическое мероприятие, которое должно проводиться специалистом в условиях седации и при наличии в периферической крови тромбоцитов не менее 30 тыс. в 1 мкл (при необходимости – перед пункцией провести трансфузии тромбоцитов). Для приготовления цитопрепарата необходимо не менее 2 мл ликвора. При цитозе более 5 клеток в микролитре и наличии бластных клеток в цитопрепарате и/или симптомах поражения черепных нервов пациенту ставят диагноз «лейкемическое поражение ЦНС» - нейрорлейкоз.



4. **УЗИ брюшной полости** и забрюшинного пространства уточняет размеры инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и других областей, яичек, органов малого таза.
5. **Рентгенография грудной клетки** в двух проекциях необходима для выявления увеличения средостения. Рентгенографию костей и суставов проводят при наличии показаний.
6. **Биохимический анализ крови:** увеличение ЛДГ более 500 МЕ, возможные нарушения функции почек, печени, электролиты, Ig, титры антител, ЩФ;
7. **ЭКГ, ЭхоКГ** необходимы перед началом химиотерапии, **общий анализ мочи**, культуры и мазки на посев, коагуляционный профиль;



Прогностические факторы ОЛЛ.

Фактор риска	Благоприятный	Неблагоприятный
Возраст	Старше года и младше 9 лет	Младше года и старше 9 лет
Пол	Женский	Мужской
Лейкоцитоз в момент постановки диагноза	Менее 50 тыс. в 1 мкл	Больше или равно 50 тыс. в 1 мкл
ДНК-индекс	Больше 1,16	Меньше или равно 1,16
Количество хромосом в бластах	Более 50	Меньше 45, особенно 24-38
Ответ на 8-й день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС1*	ЦНС2** или ЦНС3***
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t[4;11], t[9;22]
Молекулярная генетика	TEL/AML1	Рearранжировка MLL
Иммунофенотип	В-предшественники	Т-клеточный

ЛЕЧЕНИЕ ОЛЛ

Основным принципом современной педиатрической онкогематологии является разделение пациентов на группы по интенсивности применяемой терапии, в зависимости от ожидаемого прогноза. Те, кто может быть вылечен с помощью умеренной химиотерапии, не должны получать более тяжелую и токсичную терапию, а для тех, чья вероятная выживаемость невысока, ее интенсификация может быть шансом на излечение.



Факторы	<i>Группа стандартного риска (SRG)</i>	<i>Группа высокого риска (RG)</i>
<i>Возраст</i>	2-10 лет (более 1 года)	Менее 2 и более 10
<i>Пол</i>	Девочки	Мальчики
<i>Количество лейкоцитов в момент установления диагноза</i>	Менее 50 000 мкл	Более 50 000 мкл
<i>Увеличение лимфоузлов</i>	Отсутствует, умеренное	Выраженное
<i>Инициальное поражение ЦНС</i>	Отсутствует	Присутствует
<i>Гепатоспленомегалия</i>	Отсутствует, умеренная	Выраженная (более 3 см)
<i>Медиастенальные массы</i>	Отсутствуют	Присутствуют
<i>Тромбоциты</i>	Более 100000 в мкл	Менее 100000 в мкл
<i>Морфология</i>	L1	L2, L3
<i>Иммунологический вариант</i> <i>Поверхностные маркеры</i>	В-клеточный	T-, пре-T-клеточный
<i>Иммуноглобулины</i>	Нормальный уровень IgG, IgA, IgM	Низкий уровень IgG, IgA, IgM
<i>Ответ на терапию</i>	Бласты костного мозга в ответ на терапию на 14 день менее 5%	Бласты костного мозга на 14 день терапии 25%



Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз:

- индукция ремиссии с помощью 3 агентов и более, вводимых в течение 4-6 недель,
- мультиагентная консолидация ("закрепление») ремиссии
- поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами, в течение 2-3 лет.

В ряде случаев терапия ОЛЛ включает облучение всего тела и пересадку костного мозга.



Предварительная фаза лечения

- Дексаметазон 6 мг/м² в течение недели

Индукция ремиссии (4-6 недель)

- Интенсивная эрадикационная терапия на всех этапах заболевания.
- Основой всех индукционных протоколов является комбинация:
- Винкристин 1,5 мг/м² 1 раз в неделю в/в
- Дексаметазон ежедневно в дозе 6 мг/м² - из голландского протокола ALL-V1

- Даунорубицин (рубомицин) 45 мг/м² - одно инициальное введение
- L-аспарагиназа 10 000 ЕД/м² в сутки в/м 2 раза в неделю (из протокола США) на 5-й и 6-й нед. индукции
- Еженедельно эндолюмбальное введение метотрексата, цитозинарабинозида и дексаметазона.
- Больные высокого риска получают еще дополнительное введение рубомицина на 22-е сутки индукции.
- *В ряде случаев для больных группы высокого риска добавляют циклофосфамид 1000 мг/м² 2 раза через 34 дня, рубомицин 30 мг/м² 1 раз в неделю*



Консолидация ремиссии

- Ежедневно L-аспарагиназа 10 000 ЕД/м² в сутки в/м
- Ежедневно метотрексат 30 мг/м² в/м
- Ежедневно внутрь 6-меркаптопурин в дозе 50 мг/м²
- Этот комплекс прерывается **реиндукционными курсами:**
- Винкристин в той же дозе каждую 8 неделю
- Дексаметазон курсами по 4 недели через 16 недель
- Для групп высокого риска – добавляют 5 инъекций рубомицина в дозе 30 мг/м² и краниальное облучение в дозе 18 Грей.



Поддерживающая терапия

- 6-меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно внутрь
- метотрексат 30 мг/м² 1 раз в неделю в/м
- Этот комплекс прерывается каждые 6 недель **курсами реиндукции** в виде винкристина и дексаметазона с эндолюмбальным введением препаратов. Инtrateкальное введение препаратов продолжается до 61-й недели терапии (до конца 1 года).
- Больные группы высокого риска инtrateкально не получают метотрексат из-за предшествующего облучения черепа.
- Общая продолжительность терапии составляет 2 года.



Осложнения терапии, требующие коррекции

- Фосфатная нефропатия (повышенное содержание мочевой кислоты из-за распада бластов) – ограничение фосфатов в пище, аллопуринол, форсированный диурез
- Дисфункция печени
- Инфекционно-токсический шок, инфекции – антибиотики в/в (первый признак – пиурия)
- Тромбоцитопения, анемия – переливание тромбоцитарной массы, отмытых эритроцитов.

Сопроводительная терапия позволяет предупредить и лечить многие осложнения, связанные с иммуносупрессией и индуцированной цитопенией.



Критерии ремиссии

1. В нормоклеточном костном мозге не более 5% бластов
2. Лимфоидные клетки составляют не более 40% в аспирате костного мозга
3. В крови лейкоцитов не менее 1,5 тыс в 1 мкл, тромбоцитов не менее 10 тыс в 1 мкл
4. Отсутствуют внекостномозговые очаги пролиферации

Состояние ремиссии определяется как отсутствие бластных клеток в крови, менее 5% бластов в костном мозгу с признаками восстановления нормального гемопоэза и менее 5 мононуклеаров в микролитре в спинномозговой жидкости. Быстрое достижение ремиссии обязательно для успеха терапии. У 90% пациентов лейкемические клетки высокочувствительны к химиотерапии, и ремиссия достигается в 85-90% случаев, что означает уничтожение 99,9% клеток.

