

Острый Лимфобластный лейкоз

Группа 2401

Острые лимфобластные лейкозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т или В-клетках- предшественницах

Острые лимфобластные лейкозы/лимфомы (ОЛЛ/лф) :

- гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови,
- происходят из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки
- характеризуются чаще поражением костного мозга, вытеснением нормального кроветворения и вовлечением различных органов и систем организма (ЦНС, яички, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической ткани без вовлечения костного мозга.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым
- является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30% всех злокачественных опухолей детского
- возраста.
- Пик заболеваемости 3-4(более 75%) года и 50-60 лет

ПАТОГЕНЕЗ

- образование злокачественного клона – группы клеток, обладающих способностью к неконтролируемому размножению.
- Происходит мутация стволовой кроветворной клетки, приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза.
- Клон образуется в результате хромосомных aberrаций:
транслокации,
делеции,
инверсии
Амплификации
- генетические нарушения возникают еще во внутриутробном периоде, но для завершения процесса формирования злокачественного клона требуются дополнительные внешние обстоятельства

ЭТИОЛОГИЯ

- лучевые воздействия
- инфекционными заболеваниями
- контакте матери с некоторыми токсическими веществами в период гестации
- генетических аномалиях (синдром Дауна, Клайнфельтера, Вискотта-Олдрича, нейрофиброматоз, целиакия, наследственно обусловленные иммунные нарушения)
- наличии онкологических заболеваний в семейном анамнезе
- прием цитостатиков

Классификация: опухоли из предшественников Т- и В-лимфоцитов:

- согласно ВОЗ:

1. ОЛЛ из В-клеток предшественников (ВП-ОЛЛ)
- без специфических характеристик и с поражением определенных цитогенетических подгрупп (повторяющимися хромосомными аномалиями)
2. ОЛЛ из Т-клеток предшественников (Т-ОЛЛ)
Из ранних предшественников Т-лимфобластный лейкоз/лимфома
НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома

Критерии установления диагноза/состояния:

- диагноз ОЛЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ)
- по морфологическим и цитохимическим признакам соответствующих лимфобластам.
- На основании определения иммунофенотипа бластных клеток устанавливают линейную принадлежность лимфобластов (Т-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ).

Клинические проявления

1. НЕЙТРОПЕНИЯ

- Повышение температуры
- Тяжелые, затяжные инфекции

2. АНЕМИЯ

- Тахикардия
- Бледность кожных покровов и слизистых
- Слабость
- Одышка

3. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Кровоизлияния в кожу и слизистые

4. ИНФИЛЬТРАЦИЯ ОРГАНОВ

- Гепато-/Спленомегалия
- Лимфаденопатия
- Гиперпластические гингивиты
- Лейкемиды

5. ОПУХОЛЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

- Слабость
- Ночные поты
- Похудание

6. ЛЕЙКОСТАЗ

- Нарушения зрения
- Неврологические нарушения
- Головная боль
- Дистресс синдром легких
- Приапизм

- Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфаденопатия и поражение ЦНС, кожи, яичек, лейкемическая инфильтрация сетчатки).
- **болевого синдром**, связан с поражением костей.

Лабораторные исследования

- **ОАК** (анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ и лейкоцитоз .Лимфобласты более15-20% от общего количества лейкоцитов. Количество нейтрофилов снижено. определяется выраженное угнетение эритроидного, нейтрофильного и тромбоцитарного ростка.)
- В **миелограмме** преобладают бластные клетки
- **Люмбальная пункция с исследованием ликвора.**(для исключения нейролейкоза)
- **Цитохимическое исследование** опухолевых клеток в бластных клетках отсутствует активность миелопероксидазы и неспецифической эстеразы как ключевых маркеров нелимфоидных клеток-предшественников)
- **цитогенетическое исследование** аспирата костного мозга – определение транслокаций, делеций, инверсий(дефектов хромосом).
- **биохимическое исследование** крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, глюкоза). Результаты выполненных анализов позволят определить объем опухолевого поражения, вероятность развития тумор-лизис синдрома.
- Коагулограмма

Инструментальная диагностика

- **УЗИ** органов брюшной полости (для оценки состояния паренхиматозных органов и лимфатических узлов)
- **ЭКГ** нарушения проводимости импульсов в сердечной мышце.
- **рентгенографии и/или КТ** органов грудной клетки, с целью выявления изменений легочной ткани и органов средостения.
- **Эхо-кардиографии** функционального состояния сердечной мышцы.

Лечение

- Цели лечения:
- - Эрадикация лейкомиического клона;
- - Восстановление нормального кроветворения;
- - Достижение длительной бессобытийной выжив

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз:

- **Индукция ремиссии** с помощью 4 и более агентов, вводимых в течение 4 - 6 недель, (цель-сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии)
- **мультиагентная Консолидация** ("закрепление") ремиссии (задача-еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкомиических клеток) длительность 4-6 месяцев
- **Поддерживающая терапия** антиметаболитами в течение 2 - 3 лет (Это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленая на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона)

Протоколы :

Взрослые

- o AALL0232, Borowitz с соавт., 2015
- o GRAALL, Beldjord K с соавт., 2014
- o PETHEMA ALL-AR-03, Ribera с соавт., 2014
- o ALL-REZ BFM 2002, Eckert с соавт., 2013
- o GMALL, Gokbuget с соавт., 2012
- o o NILG-ALL09/00, Bassan с соавт., 2009
- o AIEOP-BFM-ALL Basso с соавт., 2009

Детские

- o группы Москва–Берлин (**ALL-MB-2008** или **ALL-MB-2015**)
- o группы BFM (**ALL-BFM-95** или **ALL-BFM-2000**)

Фазы терапии ОЛЛ и используемые лекарственные препараты.

Фаза терапии	Набор лекарственных препаратов
Индукционная терапия	Преднизолон или дексаметазон, винкристин, даунорубицин аспарагиназа, циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин.
Консолидирующая терапия	Меркаптопурин, #метотрексат, аспарагиназа
Реиндукционная терапия	Дексаметазон, аспарагиназа, доксорубицин, винкристин, цитарабин , циклофосфамид
Поддерживающая терапия	Меркаптопурин, метотрексат

Критерии ответа на терапию у пациентов с ОЛЛ

Полная ремиссия

- Отсутствие экстрамедуллярных очагов ОЛЛ
- Трехростковое кроветворение
- <5% бластов (периферическая кровь, костный мозг)

Резистентность

- Отсутствие достижения полной ремиссии в конце индукции

Прогрессирование

- Повышение как минимум на 25% бластов в периферической крови и костном мозге или появление экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ

Рецидив

- Появление бластов в периферической крови костном мозге (>5%) или появление экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ после полной ремиссии