



[www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

# Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – краткая информация

Copyright © 2011 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autor: Dipl. Biol. Maria Yiallourous, erstellt am 04.02.2010, Freigabe:  
Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, zuletzt bearbeitet: 20.04.2011



## Что такое острый лимфобластный лейкоз?

Острый лимфобластный лейкоз (далее в сокращении ОЛЛ) или острый лимфолейкоз - это злокачественное заболевание кровеносной системы. **Костный мозг**, в котором вырабатываются клетки крови, производит слишком большое количество незрелых белых кровяных телец.

В норме у человека все клетки крови растут и обновляются достаточно равномерно, происходит сложный процесс их созревания. Однако при возникновении ОЛЛ этот процесс выходит из-под контроля. Белые кровяные тельца не растут и вызревают, превращаясь в полноценные функциональные клетки, а начинают быстро и бесконтрольно делиться. Постоянно увеличиваясь, они вытесняют здоровые белые клетки крови (**лейкоциты**), красные клетки крови (**эритроциты**) и кровяные пластинки (**тромбоциты**). В результате развивается нехватка необходимого числа здоровых клеток.

Малокровие (**анемия**), **инфекции** и кровоточивость являются не только следствием острого лейкоза, но и его первыми симптомами. Изначально лейкозы не ограничиваются какой-то определённой частью организма. Распространяясь из костного мозга в кровь, поражается и лимфатическая ткань (**лимфатическая система**), и другие органы, и, как следствие, вся система органов. Поэтому, как и остальные лейкозы, ОЛЛ относится к системным злокачественным заболеваниям.

Течение ОЛЛ острое. Без лечения лейкоэмические клетки увеличиваются и поражают органы человека. Заболевание принимает тяжёлые формы, смерть наступает через несколько месяцев.



## Как часто встречаются ОЛЛ у детей?

Острые лимфолейкозы (ОЛЛ) – самая распространённая форма лейкоза у детей и подростков, почти 80%. Они составляют приблизительно одну треть от числа злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте.

В Германии по статистике Немецкого Регистра детской онкологии (г. Майнц) ежегодно ОЛЛ заболевают около 500 детей и подростков. А общее число пациентов в возрасте до полных 18 лет ежегодно составляет от 550 до 600 человек. ОЛЛ могут развиваться в любом возрасте, в том числе и во взрослом. Однако чаще всего они поражают детей от 1 до 5 лет, а мальчиков – немного чаще, чем девочек.



## Какие бывают формы ОЛЛ?

При ОЛЛ происходит злокачественное изменение (мутация) незрелых клеток – предшественников **лимфоцитов**. Мутация может происходить на различных стадиях развития клетки. А это значит, что поражаются не только различные подгруппы лимфоцитов, но и их родоначальники. Поэтому в ОЛЛ существует множество форм заболевания. Например, В-клеточная форма ОЛЛ называется так по имени клеток-предшественников **В-лимфоцитов**, Т-клеточные лейкозы указывают на происхождение от клеток-предшественников **Т-лимфоцитов**. Мутация клетки на её раннем этапе развития обозначается приставкой "пре". Различают следующие подтипы ОЛЛ:

- пре-пре-В-клеточный ОЛЛ (сегодня его называют, как правило, про-В-клеточный ОЛЛ)
- нуль-клеточный ОЛЛ (или "обычного" типа)
- пре-В-клеточный ОЛЛ
- (зрелоклеточный) В-ОЛЛ
- про- и пре- Т-клеточный ОЛЛ
- кортикальный Т-клеточный ОЛЛ
- Т-клеточный ОЛЛ.

Важно знать, что существуют разные формы или подварианты ОЛЛ. Они могут достаточно сильно отличаться друг от друга и в течении болезни, и в возможности излечиться (прогноз). Эти различия учитываются в выборе терапевтической стратегии.



## Почему дети заболевают ОЛЛ?

Никто точно не знает, почему возникают острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ). Известно, что болезнь развивается через злокачественное изменение клеток–предшественников **лимфоцитов**, и в наследственном материале клетки происходит мутация. Однако, в большинстве случаев остаётся невыясненным, почему происходят **генетические** изменения, и почему у одних детей они приводят к развитию заболевания, а у других - нет. Например, некоторые изменения в **генах**, характерные для ОЛЛ, можно обнаружить у новорожденных, правда они заболевают не сразу, а только через несколько лет, или вообще не заболевают. Это говорит о том, что на развитие болезни кроме генетических факторов также влияют внешние причины. По всей вероятности острые лимфолейкозы – многофакторное заболевание.

Известно, что некоторые наследуемые или приобретённые **дефекты иммунитета** и **хромосомные** нарушения (например, синдром Дауна или анемия Фанкони) увеличивают риск развития лейкоза у детей. Воздействие **радиации** и **рентгеновское излучение**, некоторые химические субстанции и медикаменты, **вирусы** могут повышать риск развития острого лимфолейкоза. Однако, у многих пациентов так и не удаётся определить точную причину его развития.



## Какие бывают симптомы болезни?

Симптомы, с которых начинается ОЛЛ, как правило, развиваются за несколько недель. Злокачественные клетки распространяются по **костному мозгу** и другим органам. Беспрепятственно размножаясь в костном мозге, лейкозные клетки не дают расти нормальным клеткам крови.

Поэтому у детей и подростков, заболевших ОЛЛ, сначала появляются общие симптомы болезненного состояния: вялость, отсутствие интереса к играм, бледность (**анемия**). Эти симптомы объясняются нехваткой красных кровяных телец, которые должны доставлять кислород для других клеток организма. Дефицит полноценных белых кровяных телец (например, **лимфоцитов** и **гранулоцитов**) приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые **инфекции** с высокой температурой. Из-за отсутствия тромбоцитов, ответственных за быстрое **свёртывание крови**, могут возникать точечные кровоизлияния на коже и кровотечения слизистых оболочек.

Распространяясь по организму, лейкемические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. У детей появляются боли в различных органах. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и костный мозг, то кости начинают болеть, прежде всего кости рук и ног. Боли становятся настолько сильными, что маленькие дети не могут ходить и просятся на руки. Злокачественные клетки заполняют печень, селезёнку и **лимфатические узлы**. Их отёк приводит к болям в животе. В принципе ни у одного из органов нет защиты от лейкемических клеток. У пациентов с ОЛЛ злокачественные клетки могут проникнуть и в **мягкую мозговую оболочку**, поэтому появляются головные боли, паралич лицевого нерва, нарушение зрения, и/или рвота.

Симптомы ОЛЛ могут сильно отличаться у разных людей. Один или даже несколько симптомов не обязательно указывают на то, что ребёнок заболел лейкемией. Многие из них появляются при сравнительно безобидных заболеваниях, не имеющих отношения к лейкозу. Однако, если появляются боли, мы рекомендуем немедленно обращаться к врачу, чтобы выяснить их природу. И если действительно поставлен диагноз острого лейкоза, его нужно срочно лечить.



## Как диагностируются острые лимфолейкозы?

Если в истории болезни (**анамнез**) или **данных осмотра** педиатр находит признаки острого лейкоза, пациент получает направление на развёрнутый анализ крови. Если определённые изменения в **гемограмме** (записи состава крови) подтверждают подозрения на лейкоз, то для окончательного диагноза необходимо получить клетки костного мозга (**костномозговая пункция**). Поэтому врач даёт пациенту направление на дальнейшее обследование в стационар, специализирующийся на болезнях крови и злокачественных заболеваниях у детей и подростков (клинику детской онкологии и гематологии).

По анализу крови и костного мозга можно точно определить наличие и вид лейкоза у пациента. Кроме того, современный **иммунологический** и **генетический** лабораторный анализ позволяет не только выделить ОЛЛ из других видов лейкоза, но и определить конкретный тип ОЛЛ. Это важное условие для планирования точной терапии, потому что различные типы ОЛЛ отличаются друг от друга на клеточном и **молекулярном** уровне, по разному протекает ход болезни, по разному оцениваются шансы на выздоровление (прогноз) и чувствительность к терапии.

Как только поставлен диагноз ОЛЛ, для плана лечения выясняют, поражены ли лейкоэмическими клетками другие органы, кроме костного мозга, например, головной мозг, печень, селезёнка, **лимфатические узлы** или кости. Диагноз определяется по изображению из различных исследований, таких как **ультразвуковое**, **рентгеновское**, **магниторезонансная** и **компьютерная томография**, **сцинтиграфия** костей скелета. Чтобы определить, поражена ли центральная нервная система, берут пробу спинномозговой жидкости (**люмбальная пункция**) и исследуют её на наличие лейкоэмических клеток.

Дальнейшая подготовка к лечению заключается в проверке сердечной деятельности (**электрокардиография**, ЭКГ и **эхокардиография**, ЭхоКГ) и функционального состояния мозга (**ЭЭГ**). Изменения, которые могут произойти во время терапии, должны оцениваться на основании этих исходных данных. Комплексные лабораторные исследования помогают оценить общее состояние ребёнка и установить, есть ли нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов (например, почек или печени), возникших из-за лейкоза, что может быть особенно важно до или во время лечения. Для возможно необходимых **переливаний крови** следует установить **группу крови** пациента.



Не все исследования обязательны для каждого пациента. От медицинских работников Вы получите информацию о том, какие именно диагностические процедуры необходимы для планирования терапии Вашего ребёнка или Вас.



## Лечение

В случае подтверждения диагноза острого лимфолейкоза (ОЛЛ) ребёнка срочно направляют в детский онкодиспансер, где имеются и возможность наиболее современного и эффективного лечения, и узкие специалисты по раковым заболеваниям (врачи, медсёстры). Врачи специализированных отделений постоянно находятся в тесном рабочем контакте, лечение ребёнка проводится ими по совместно разработанным и систематично совершенствуемым планам терапии.

### Какие методы лечения применяются?

Центральное место в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) занимает **химиотерапия**. Химиотерапия - это лечение медикаментами, которые мешают росту клеток (цитостатики). У некоторых пациентов дополнительно **облучается центральная нервная система** (облучение головы). В некоторых случаях применяется **химиотерапия высокими дозами препаратов** с последующей **трансплантацией стволовых клеток**. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всём организме, чтобы **костный мозг** вновь смог работать как кроветворный орган. Интенсивность и продолжительность химиотерапии, необходимость облучения центральной нервной системы или трансплантации стволовых клеток, а также прогноз болезни зависят прежде всего от того, каким именно типом ОЛЛ болен ребёнок, насколько лейкемические клетки распространились по организму и как лейкоз реагирует на терапию.

Лечение зрелоклеточной В-формы ОЛЛ отличается от лечения всех остальных подтипов острого лимфолейкоза. Дети с таким диагнозом получают ту же терапию, что и пациенты с **неходжкинской лимфомой** из зрелых В-клеток. Поэтому следующая информация о ходе лечения к ним не относится. О лечении неходжкинской лимфомы Вы можете прочитать [здесь](#).



## Как проводится лечение

Лечение детей с диагнозом ОЛЛ (кроме зрелоклеточной В-формы ОЛЛ) подразделяется на 4 больших этапа. Четыре фазы терапии отличаются друг от друга по продолжительности, по использованию некоторых медикаментов, а также по интенсивности и целям лечения.

1. **Индукция:** этап интенсивной химиотерапии, его цель - уничтожить за короткое время максимальное число лейкозных клеток и достичь **ремиссии**. Лечение длится приблизительно от пяти до восьми недель.
2. **Консолидация и интенсивная терапия:** лечение проводится несколько месяцев (примерно от 2 до 4), его цель – с помощью новых комбинаций препаратов продолжить уничтожение лейкемических клеток и закрепить ремиссию. Важным элементом является профилактика поражения центральной нервной системы (превентивное лечение). Для этого в спинномозговой канал вводятся медикаменты и при необходимости дополнительно назначается **облучение** головного мозга (например, если имеются данные о поражении **центральной нервной системы**). Этот этап должен не допустить попадания лейкемических клеток в головной и спинной мозг, или, что бывает чаще, их размножения.
3. **Реиндукция:** лечение проводится как в период индукции, его цель - окончательно разрушить все лейкемические клетки и, тем самым, минимизировать риск возврата болезни. Общая продолжительность реиндукции может составлять от нескольких недель до месяцев, на этом этапе фазы интенсивного лечения чередуются с паузами в химиотерапии.
4. **Поддерживающее лечение или длительная терапия:** на этом этапе назначаются невысокие дозы химиопрепаратов. Особенность лечения заключается в том, что оно проводится длительное время, как правило, пока его общий срок не составит 2 года. Лечение происходит в основном **амбулаторно**, его цель - уничтожить все те лейкемические клетки, которые смогли выжить даже после интенсивной терапии.



## Исследования оптимизации терапии

В Германии почти все дети и подростки с диагнозом ОЛЛ лечатся по плану **исследований оптимизации терапии**. Так называются клинические исследования: они контролируются, их цель – лечить пациентов по последним разработкам и одновременно развивать и усовершенствовать терапевтические возможности.

В настоящее время в Германии проводятся следующие исследования по лечению ОЛЛ у детей и подростков (как правило, с международным участием). Первые два из них разработаны для одной и той же группы пациентов (дети от одного года до 18 лет, первичные пациенты с диагнозом ОЛЛ). Клиника, в которой лечится ребёнок, сама выбирает, по какому из протоколов она работает. Обращаем внимание, что в этих исследованиях не учитываются дети со зрелоклеточной В-формой ОЛЛ, так как они получают такое же лечение, что и пациенты со зрелой В-клеточной **неходжкинской лимфомой**.

**AIEOP-BFM ALL 2009**: международное мультицентровое исследование оптимизации терапии по лечению ОЛЛ у детей и подростков от 1 года до 18 лет. В исследовании принимают участие многочисленные детские клиники Германии, а также Австрии, Швейцарии, Италии, Чешской Республики, Израиля и Австралии. Центральная немецкая исследовательская группа находится в Университетской клинике города Киль земли Шлезвиг-Гольштейн, руководитель исследования – профессор, доктор медицины М. Шраппе. Исследование по протоколу AIEOP-BFM ALL 2009 является продолжением исследования ALL-BFM 2000, которое завершилось в 2010 году.

**COALL-08-09** (COALL – сокращение от Cooperative ALL-Studie, т.е. кооперативное исследование ОЛЛ): мультицентровое исследование оптимизации терапии немецкого Общества детской гематологии и онкологии (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, **ГРОН**) для лечения ОЛЛ у детей и подростков от 1 года до 18 лет, оно началось 1 октября 2010 г. В исследовании принимают участие многочисленные детские клиники во всей Германии. Руководит исследованием профессор, доктор медицины М. Хорстманн в Университетской клинике Гамбурга.

**INTERFANT-06**, международное мультицентровое исследование по лечению младенцев первого года жизни с острым лимфолейкозом или бифенотипическим лейкозом (подгруппа ОЛЛ). Центральная немецкая исследовательская группа находится в Университетской клинике города Киль



земли Шлезвиг-Гольштейн, руководитель исследования – профессор, доктор медицины М. Шраппе.

**EsPhALL**, международное исследование по лечению пациентов с ОЛЛ, осложнённым филадельфийской хромосомой, которые лечатся по протоколам BFM, COALL или INTERFANT (руководитель исследования – профессор, доктор медицины М. Шраппе, Университетская клиника города Киля земли Шлезвиг-Гольштейн).

**ALL-SZT BFM 2003**, мультицентровое исследование терапии и её оптимизации у пациентов с ОЛЛ и **показаниями** к аллогенной трансплантации стволовых клеток [**аллогенная трансплантация стволовых клеток**]. Исследование открыто для пациентов, которые лечатся по протоколам ALL-BFM (или ALL-REZ-BFM), либо COALL. Центральная исследовательская группа находится в детском госпитале Св. Анны в Вене под руководством доцента Кристины Петерс.

**ALL-REZ BFM 2002**, мультицентровое исследование оптимизации терапии для лечения детей и подростков с рецидивом ОЛЛ. В нём принимают участие более 100 центров в Германии, Австрии и Швейцарии. Центральная исследовательская группа находится в клинике Шарите в Берлине, в отделении детской онкологии и гематологии (руководитель исследования – профессор, доктор медицины Гюнтер Хенце, координатор исследования – доктор Аренд фон Штакельберг).

Главная цель всех исследований – усовершенствовать терапию детей с диагнозом ОЛЛ и уменьшить побочные осложнения, связанные с лечением. Кроме того, исследования, сопровождающие интенсивную терапию, дают нам более глубокие знания о заболевании, которые закладываются в новые терапевтические разработки.



## Какие шансы излечиться от ОЛЛ?

Большой прогресс в терапии за последние три десятилетия значительно увеличил шансы детей излечиться от ОЛЛ. Благодаря внедрению современных методов исследования и более эффективных стандартизированных протоколов комбинированной химиотерапии выздоравливают около 87 % детей и подростков, заболевших ОЛЛ. Если ребёнок прожил после лечения 5 лет без рецидивов, он считается здоровым (пятилетняя выживаемость).

Даже при более интенсивном лечении у детей с "худшим" прогнозом, т. е. из группы высокого риска (например, плохой ответ на лечение, наличие неблагоприятного подвида ОЛЛ, высокое содержание лейкоцитов) шансы на выздоровление значительно ниже 87 %.

В Германии у 90 из ежегодно болеющих острыми лимфолейкозами 550-600 детей и подростков наблюдается возврат заболевания (рецидив), то есть у каждого седьмого пациента. Как правило, рецидив наступает в первые два-три года после установления диагноза и в крайне редких случаях - после пяти лет. В целом шансы выздороветь - значительно ниже, чем при первичном заболевании, хотя у некоторых заболевших повторное лечение достигает хорошего результата. У детей, повторно заболевших ОЛЛ, они составляют сегодня примерно 35-40 % (если ребёнок прожил после рецидива 5 лет, он считается здоровым). Их шансы на выздоровление будут повышаться по мере совершенствования современных и будущих исследований оптимизации терапии.

**Необходимое замечание:** названные проценты выздоровевших являются статистическими показателями. Они точно и достоверно описывают лишь совокупность заболевших острым лейкозом. Статистика не может предсказать, выздоровеет ребёнок, или нет. Лейкозы даже при самых благоприятных или неблагоприятных условиях могут протекать абсолютно непредсказуемо.

- BRE2001 Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J  
Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium  
Cancer 2001, 92: 1977-83  
[pmid:11745273]
- CRE2003b Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H  
Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren.



- Deutsches Ärzteblatt 2003, 100:A842  
[uri:<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=36271>]
- CRE2002c Creutzig U, Bielack S, Henze G, Jürgens H, Herold R, Kaatsch P, Klussmann J-H, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M  
Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder  
WIR-Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 3/2002  
[uri:[http://www.kinderkrebsstiftung.de/pdf/wir2002\\_3/optimierungsstudien.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/pdf/wir2002_3/optimierungsstudien.pdf)]
- GRE2002
- HEN2004 Henze G  
Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.  
Deutscher Ärzte-Verlag Köln  
5. Aufl. 2004:293-327  
ISBN:3769104285
- HEN2004a 20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM)  
WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 3/2004  
[uri:[http://www.kinderkrebsstiftung.de/pdf/wir2004\\_3/ALL-REZ.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/pdf/wir2004_3/ALL-REZ.pdf)]
- KAA2008a Kaatsch P, Spix C  
German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2008 (Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters)  
Technischer Bericht, Universität Mainz 2008  
uri: <http://www.kinderkrebsregister.de/>
- MOE2009 Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M  
Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000  
Leukemia 2009  
[pmid: 20010625]
- MOE2008 Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M, Loning L, Beier R, Ludwig WD, Rätei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M  
Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95  
Blood 111: 4477-89, 2008  
[pmid: 18285545]
- PUI2004a Pui CH  
Recent advances in childhood acute lymphoblastic leukemia  
J Formos Med Assoc 2004, 103: 85  
[pmid:15083238]



- REI2000c Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H  
Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma  
Blood 2000, 95: 416  
[pmid:10627444]
- SCH2008a Schrappe M, Creutzig U  
Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter.  
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
2008  
uri:<http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/025-014.html>
- SCH2000c Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H  
Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster  
Leukemia 2000, 14: 2205  
[pmid:11187912]
- SCH2000e Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H  
Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group  
Blood 2000, 95: 3310  
[pmid:10828010]
- SCH1998j Schrappe M, Reiter A, Henze G, Niemeyer C, Bode U, Kuhl J, Gadner H, Havers W, Pluss H, Kornhuber B, Zintl F, Ritter J, Urban C, Niethammer D, Riehm H  
Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: results with reduced radiotherapy combined with CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM trials  
Klin Pädiatr 1998, 210: 192  
[pmid:9743952]