



www.kinderkrebsinfo.de

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)- краткая информация

Copyright © 2011 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autor: Dipl. Biol. Maria Yiallouros, erstellt am 02.02.2010, Freigabe:
Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, zuletzt bearbeitet: 19.04.2011



Что такое острый миелоидный лейкоз?

Острый миелоидный лейкоз (далее в сокращении ОМЛ), его также называют острым нелимфобластным лейкозом, - это злокачественное заболевание кроветворной 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 ОМЛ этот процесс выходит из-под контроля. Белые кровяные тельца не растут и вызревают, превращаясь в полноценные функциональные клетки, а начинают быстро и бесконтрольно делиться. Они вытесняют здоровые клетки и занимают их место в костном мозге. Костный мозг больше не может производить 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, ОМЛ относится к системным злокачественным заболеваниям.

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



Как часто встречаются ОМЛ у детей?

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – вторая (после острых лимфолейкозов – ОЛЛ) распространённая форма **лейкоза** у детей и подростков, почти 20%. Они составляют приблизительно 5% от числа злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте.

В Германии по статистике Немецкого Регистра детской онкологии (г. Майнц) ежегодно ОМЛ заболевают около 90 детей и подростков в возрасте до 14 лет. А общее число пациентов в возрасте до полных 18 лет ежегодно составляет примерно 110 человек.

ОМЛ могут развиваться в любом возрасте, чаще всего они встречаются у пожилых людей. В детском и подростковом возрасте ОМЛ чаще всего поражают детей первых двух лет жизни. Мальчики болеют немного чаще девочек.



Какие бывают формы ОМЛ?

При ОМЛ происходит злокачественное изменение (мутация) незрелых миелоидных **клеток**. В системе кроветворения поражаются **стволовые клетки** (их называют **гемопоэтическими стволовыми клетками**). Из них в зависимости от типа клетки вырастают в процессе созревания определённые белые клетки крови (**гранулоциты, моноциты**), красные клетки крови или кровяные пластинки. При ОМЛ, как правило, происходит мутация незрелых клеток-предшественников гранулоцитов (миелобластов). Но мутировать могут и другие миелоидные клетки-предшественники, например, стволовые клетки, дающие начало моноцитам, красным клеткам крови и кровяным пластинкам, или же общие клетки-родоначальники.

Злокачественные изменения могут происходить и в различных типах клеток, и на разных стадиях их созревания. Поэтому в ОМЛ существует множество форм заболевания (например, миелобластный лейкоз, монобластный лейкоз, эритробластный лейкоз, мегакариоцитарные лейкозы, а также различные смешанные формы). До недавнего времени различали восемь основных форм ОМЛ – в зависимости от происхождения лейкемических клеток. Сегодня принцип классификации ОМЛ основывается на **генетических** изменениях, которые произошли в мутированных клетках.

Важно знать, что существуют разные формы или подварианты ОМЛ. 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 ОМЛ?

Никто точно не знает, почему возникают острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). Известно, что болезнь развивается через злокачественное изменение незрелых миелоидных **клеток** 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 ОМЛ, а у других - нет. По всей вероятности острые миелоидные лейкозы – многофакторное заболевание, которое провоцируют и внешние воздействия, и **генетические** факторы.

Известно, что некоторые наследуемые или приобретённые **дефекты иммунитета** (например, **синдром Дауна**, **анемия Фанкони**), или **хромосомные** нарушения увеличивают риск развития лейкоза у детей. Воздействие **радиации** и **рентгеновское излучение**, некоторые химические субстанции и медикаменты, вредные привычки родителей (курение или чрезмерное употребление алкоголя), а также, вероятно, некоторые **вирусы** могут влиять на возникновение болезни. Однако, у большинства детей так и не удаётся определить её точную причину.



Какие бывают симптомы болезни?

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

Поэтому у детей и подростков, заболевших ОМЛ, 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. злокачественные клетки могут проникнуть и в **мягкую мозговую оболочку**, поэтому появляются головные боли, паралич лицевого нерва, нарушение зрения, и/или рвота. А на коже и слизистых можно обнаружить изменённые участки, поражённые опухолью.

Симптомы ОМЛ 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 миелоидные лейкозы?

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, благодаря **иммунологическому** и **генетическому** лабораторному анализу можно не только отличить ОМЛ от других видов лейкоза (например, от острого лимфобластного лейкоза, ОЛЛ), но и определить конкретный тип ОМЛ. Это важное условие для планирования точной терапии, потому что различные типы ОМЛ 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 ОМЛ, для плана лечения выясняют, поражены ли лейкоэмическими клетками другие органы, кроме костного мозга, например, головной мозг, печень, селезёнка, **лимфатические узлы**, кожа или сами 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 миелоидного лейкоза (ОМЛ) 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 усовершенствуемым планам терапии.

Какие методы лечения применяются?

Лечение пациентов с ОМЛ заключается в интенсивной **химиотерапии**. Для некоторых детей дополнительно требуется **облучение центральной нервной системы (ЦНС)** и/или **химиотерапия высокими дозами препаратов** с последующей **трансплантацией стволовых клеток**. Интенсивность и продолжительность терапии определяется для каждого пациента индивидуально, в зависимости от определённых факторов риска, которые влияют на течение болезни и шансы на излечение - прогноз (так называемая риск-адаптированная терапия).

Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всём организме, чтобы **костный мозг** вновь смог работать как кроветворный орган. Чтобы избежать осложнений в дополнение к основной терапии дети получают вспомогательное лечение (так называемая сопроводительная терапия). Сопроводительная терапия занимает важное место в комплексном лечении детей с диагнозом ОМЛ.



Как проводится лечение

Лечение детей с диагнозом ОМЛ делится на различные фазы терапии. Они отличаются друг от друга по продолжительности, по использованию комбинаций медикаментов, а также по целям лечения. Важными элементами терапии являются:

1. **Индукция:** этап **интенсивной химиотерапии**, его цель - уничтожить за короткое время максимальное число лейкозных клеток и достичь **ремиссии**.
2. **Консолидация и интенсивная терапия:** лечение проводится сразу после курса индукции и также состоит из интенсивной химиотерапии с частично новыми комбинациями препаратов и более высокими их дозировками. Цель этого этапа – продолжить уничтожение оставшихся в организме лейкемических клеток и свести риск возврата болезни к минимуму.
3. **Терапия ЦНС:** этот этап является превентивным (профилактическим) или терапевтическим лечением **центральной нервной системы (ЦНС)**. Его цель – помешать опухолевым клеткам попасть в **головной** или **спинной мозг**, либо не дать им дальше распространяться. Для этого в спинномозговой канал вводятся медикаменты (**интратекальная химиотерапия**). Если лейкемические клетки попали в центральную нервную систему, дополнительно назначается **лучевая терапия** (облучение головного мозга).
4. **Поддерживающее лечение или длительная терапия:** на этом этапе назначаются невысокие дозы химиопрепаратов, лечение продолжается в течение года и проводится в основном **амбулаторно**. Его цель - уничтожить все те лейкемические клетки, которые смогли выжить даже после интенсивной терапии.

У некоторых детей (с очень высоким количеством опухолевых клеток в крови или с выраженным поражением других органов) перед основным лечением проводится так называемая предварительная терапия. Для детей с **синдромом Дауна** и промиелоцитарным лейкозом (подвид ОМЛ) назначается особое лечение.

Общая продолжительность терапии у пациентов без **трансплантации стволовых клеток** составляет приблизительно полтора года в том случае, если по ходу лечения или после его окончания не происходит рецидива болезни.



Исследования оптимизации терапии

В Германии почти все дети и подростки с диагнозом ОМЛ 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.

Сегодня в Германии существуют следующие исследования и регистры по лечению ОМЛ у детей и подростков (как правило, с международным участием):

- **AML-BFM 2004:** международное мультицентровое исследование оптимизации терапии по лечению ОМЛ у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет (первичные пациенты). В исследовании принимают участие многочисленные детские онкодиспансеры и клиники Германии, а также Швейцарии, Австрии и Чешской Республики. Центральная немецкая исследовательская группа находится в отделении детской онкологии и гематологии медицинского Университета города Ганновера (руководители исследования – профессор, доктор медицины Урсула Кройтциг, профессор, доктор медицины Дирк Райнхардт).
- **AML SCT-BFM 2007:** международное мультицентровое исследование оптимизации терапии по лечению ОМЛ у детей, подростков и молодых взрослых, которым по определённым показателям (рецидив болезни, плохой ответ на стандартную терапию) должна проводиться трансплантация стволовых клеток. Исследование открыто для пациентов в возрасте от 0 до 21 года. В нём принимают участие многочисленные детские онкодиспансеры и клиники Германии, а также Австрии, Швейцарии и Чешской Республики. Центральная немецкая исследовательская группа находится в отделении детской онкологии и гематологии медицинского Университета города Ганновера (руководитель исследования – профессор, доктор медицины Мартин Зауэр, медицинский Университет города Ганновера).
- Сегодня для детей и подростков с рецидивом болезни или резистентной формой ОМЛ не проводится лечение по утверждённому протоколу (за исключением вышеназванного исследования по трансплантации стволовых клеток), однако существует международный регистр (**AML Relapsed 2009**). Все эти пациенты включены в данный регистр и получают лечение по терапевтическим рекомендациям из результатов предыдущего исследования (Relapsed AML 2001/01). Руководитель



регистра с немецкой стороны - профессор, доктор медицины Дирк Райнхардт, медицинский Университет города Ганновера.

- Дети и подростки с **синдромом Дауна** и ОМЛ включены в регистр **ML-DS 2006** и лечатся по соответствующим терапевтическим инструкциям. Другое исследование (**TMD Prävention 2007**) проводится для новорожденных с синдромом Дауна с диагнозом так называемого транзитарного миелопролиферативного синдрома (ТМД). Зачастую это заболевание постепенно развивается в миелоидный лейкоз. Цель исследования – снизить риск дальнейшего развития ОМЛ. Центральная немецкая исследовательская группа находится в медицинском Университете города Ганновера под руководством профессора, доктора медицины Дирка Райнхардта.



Какие шансы излечиться от ОМЛ?

Большой прогресс в терапии за последние три десятилетия значительно увеличил шансы детей излечиться от ОМЛ. Благодаря внедрению современных методов исследования и более эффективных стандартизированных протоколов комбинированной химиотерапии выздоравливают около 70 % детей и подростков, заболевших ОМЛ. Если ребёнок прожил после лечения 5 лет без рецидивов, он считается здоровым (пятилетняя выживаемость). Тем не менее это означает, что сегодня для почти 30% детей излечение невозможно. Одна из причин – плохой ответ на лечение с самого начала болезни. У около 10 % пациентов после начала лечения не наступает **ремиссия**.

Другая причина – высокий уровень возврата заболевания (рецидив). В Германии у 30 % из ежегодно заболевших ОМЛ 110 детей и подростков наблюдается возврат заболевания, то есть у каждого третьего пациента. В целом шансы на выздоровление значительно ниже, если болезнь возвращается до окончания года с момента первичной ремиссии. Повторная интенсивная химиотерапия (**химиотерапия высокими дозами препаратов**) с последующей **трансплантацией стволовых клеток** позволяют достичь продолжительной ремиссии лишь у трети пациентов.

Шансы на выздоровление и этой группы детей будут повышаться по мере усовершенствования современных и будущих **исследований оптимизации терапии**.

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

- CRE2006 Creutzig U, Reinhardt D
Akute myeloische Leukämien, in Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Springer-Verlag
2006
ISBN:3540037020
- CRE2006a Creutzig U
Relapsed acute myeloid leukemia, in Pui CH: Childhood Leukemias



Cambridge University Press 2. Aufl. 2006
[isbn:0521825199]

- CRE2005c Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G
Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials
Leukemia
2005, 19: 2030
pmid: 16304570
- CRE2003a Creutzig U
Treatment of acute myeloid leukemia in children, in Pui CH: Treatment of Acute Leukemias, New Directions for Clinical Research.
Totowa, NJ: Human Press Inc
2003:237-254
ISBN:0-89603-834-3
- CRE2003b Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H
Kreberkrankungen 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>]
- GRE2002
- HEN2004 Henze G
Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.
Deutscher Ärzte-Verlag Köln
5. Aufl. 2004:293-327
ISBN:3769104285
- 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/>
- 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>