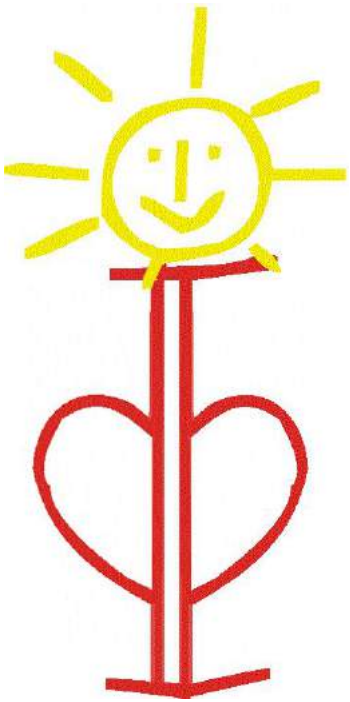
Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci
ALL

Alicja Chybicka

SEJM RP
POLSKIE TOWARZYSTWO PEDIATRYCZNE

KATEDRA I KLINIKA TRANSPLANTACJI SZPIKU, ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ
Uniwersytetu Medycznego
im. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU



fotopolska.eu

PRZYLĄDEK
NADZIEI

Śmierć jest największą tajemnicą naszego życia a zarazem jego ostatnim aktem godnym i podniosłym.
Kres jest tak niewidzialny ,jak i początek ….I tak przechodzą pokolenia do ziemi ,z której zostali wzięci"
Z prochu powstałeś i w proch się obrócisz"
To co było kształtne w bezkształtne.
To co było żywe – oto teraz martwe.
To co było piękne –oto teraz brzydota spustoszenia.
A przecież nie cały umieram, to co we mnie niezniszczalne trwa!

Jan Paweł II

„ Nikt kto nie jest matką lub ojcem, nikt komu jego dziecko nie umierało na rękach, nie jest w stanie zrozumieć jakie to potworne uczucie. To tak jakby gasło wszelkie światło na ziemi , jakby kończył się świat, jakby nie było już niczego „.

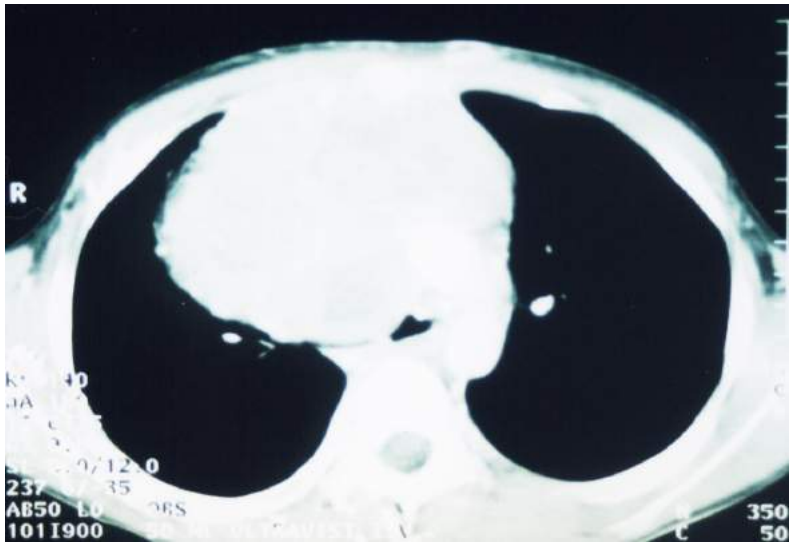
Co to jest białaczka?

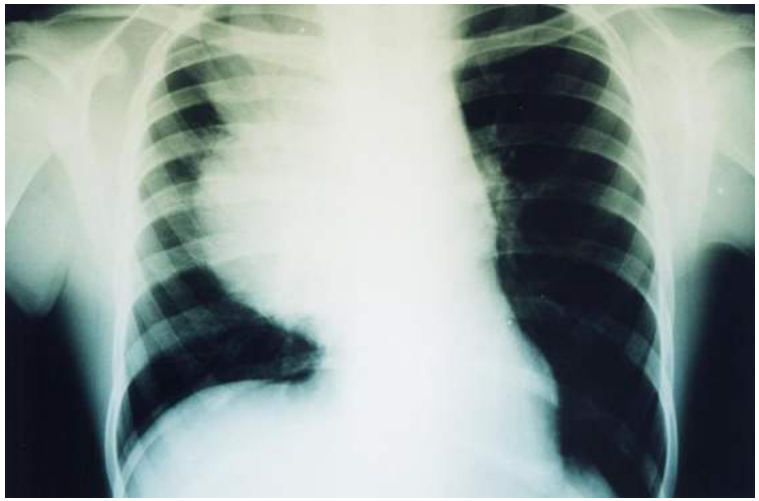
Są to własne komórki układu limfoblastycznego szpiku, które w skutek dewiacji genetycznej niekontrolowanie namnażają się.

Ryc. 5. Zmiany skórne u noworodka z wrodzoną białaczką

LAO Warszawa
2019

„Szybkie rozpoznanie i właściwa terapia decydują o wyleczeniu białaczki u dzieci”





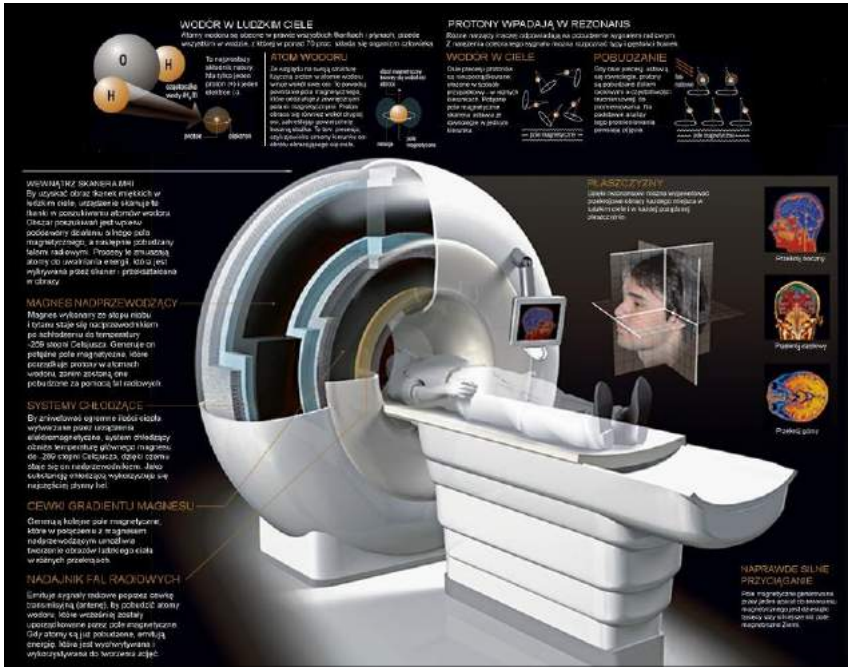
LAO Warszawa
2019

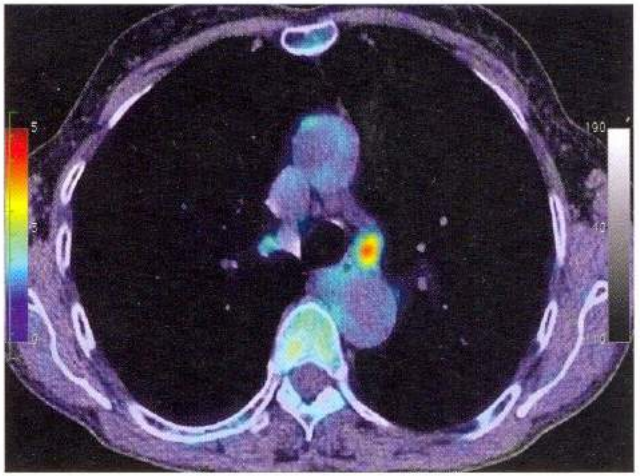
3.2. Ogólna diagnostyka choroby pozaszpikowej:

a) Badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub zmienionych węzłów chłonnych.

b) Wielkość wątroby, śledziony i jąder.

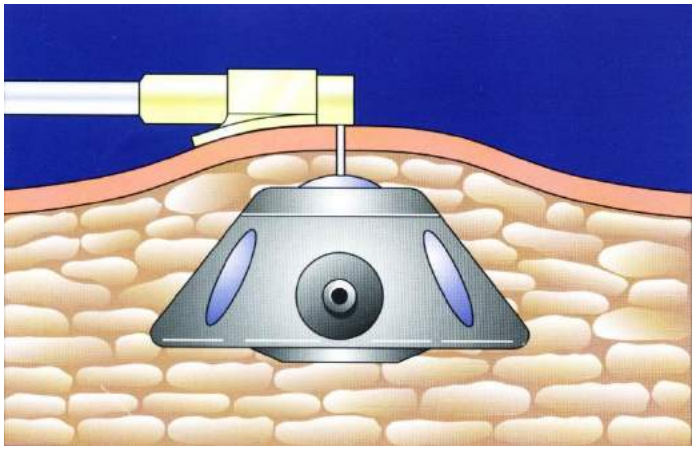
c) Punkcja lędźwiowa przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego i ocena płynu mózgowo-rdzeniowego.





Ryc. 4. Obraz fuzyjny PET-TK. Zajęty procesem rozrostowym węzeł chłonny przytchawiczy po lewej wykazujący wyraźnie pobudzenie metaboliczne, oś krótka węzła poniżej 10 mm – węzeł oceniony w TK jako normalny (ocena fałszywie ujemna w TK).

- **NOWOTWORY**
- **1/600 żywo urodzonych dzieci**
- **1200 zachorowań na nowotwór /rok**
- **Rozpoznanie grom z jasnego nieba**
- **1/2000 dor. osób w wywiadzie zach.**
- **nowotwór w każdym wieku**
- 85% wyleczeń
- **pierwszą wśród chorób przyczyną zgonów u dzieci umiera 15%**



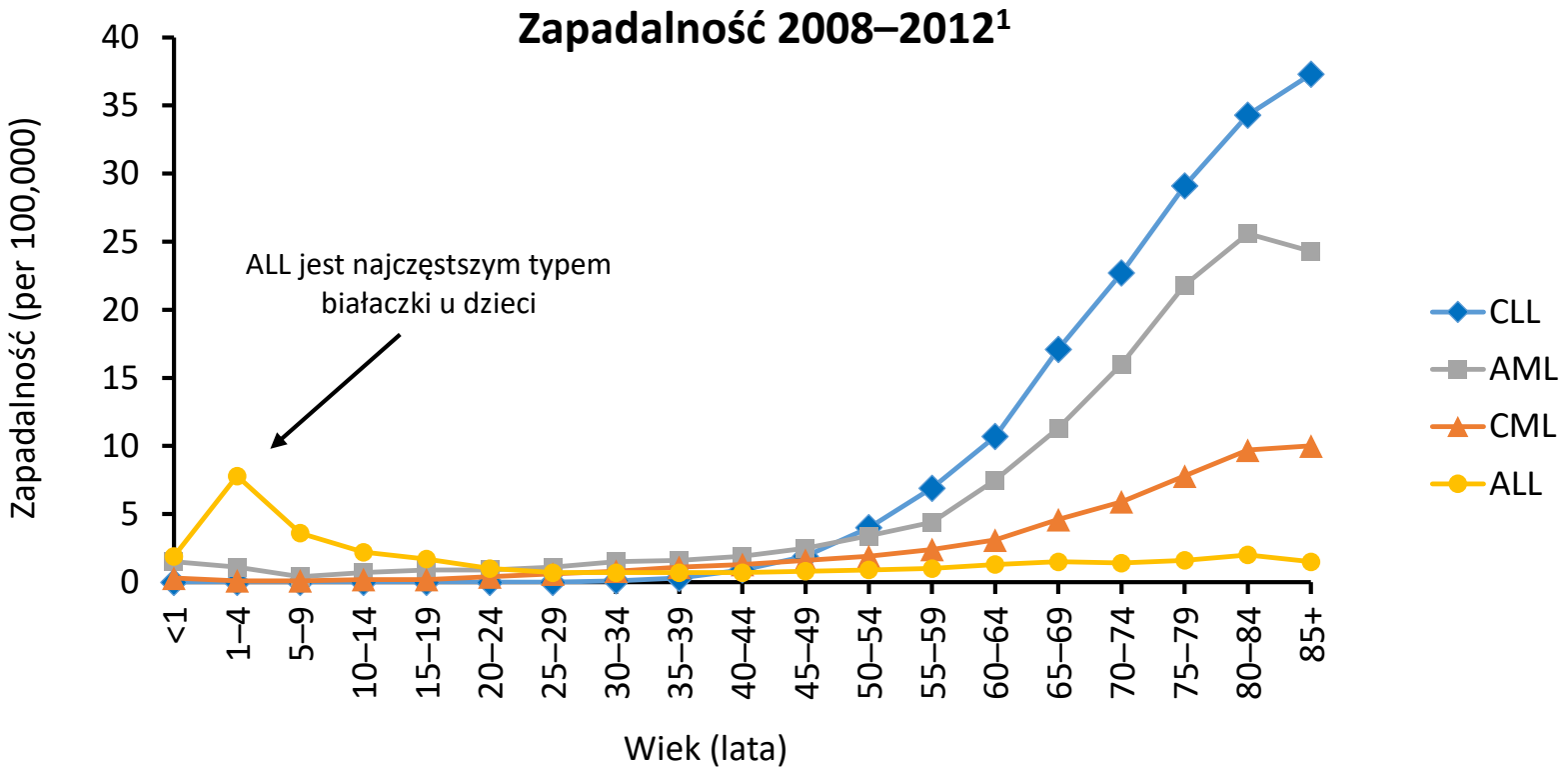
Białaczki stanowią około 25 % nowotworów u dzieci

Ostre i przewlekłe ,

Limfoblastyczne i szpikowe

najczęstsza jest ostra białaczka limfoblastyczna

ALL jest rzadkim hematologicznym nowotworem

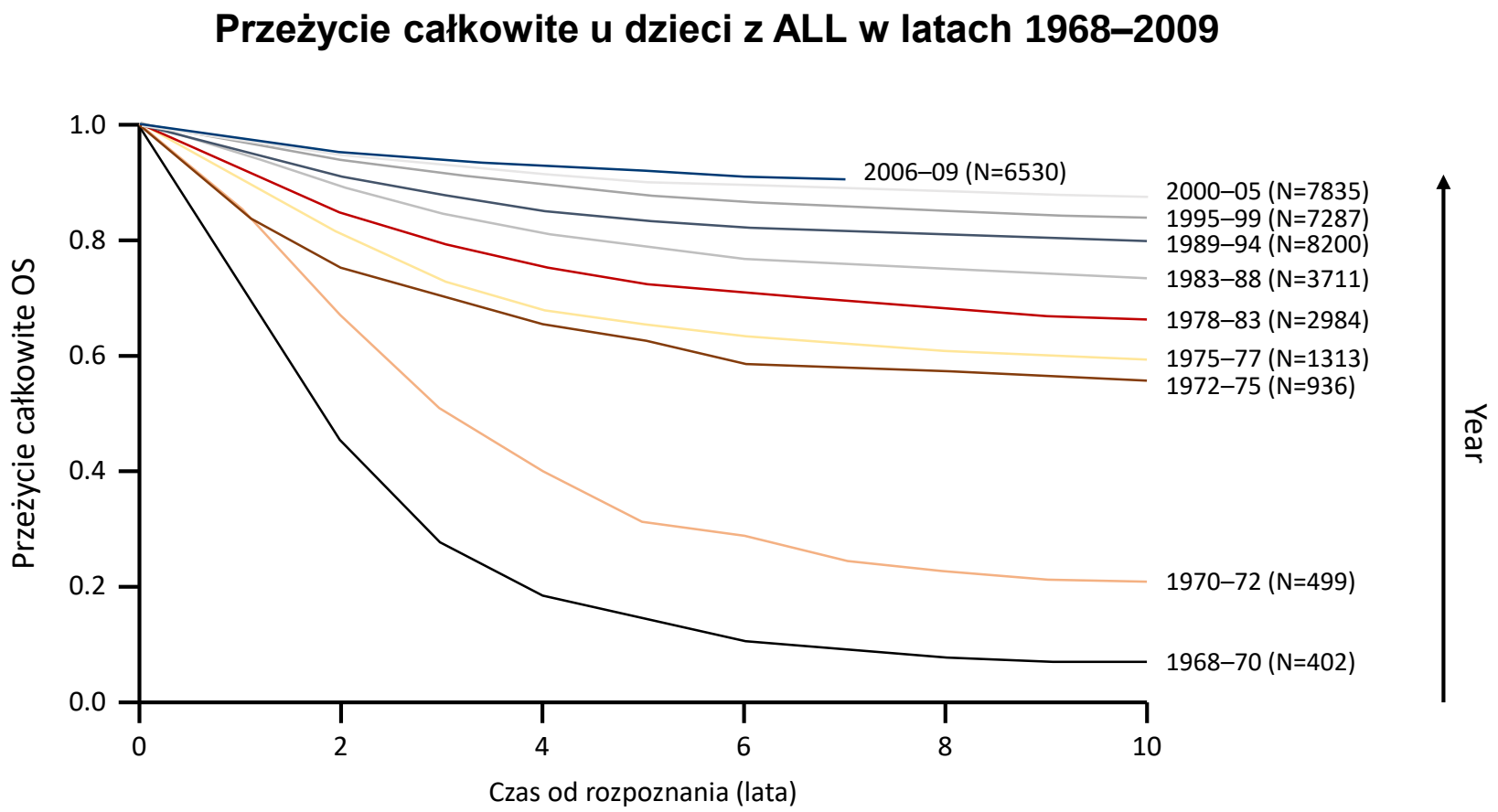


ALL jest najczęstszym nowotworem u dzieci, wskaźnik zapadalności 2,17–3,78 na 100,000 pacjentów/rok[2]

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.

1. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/results_merged/sect_13_leukemia.pdf (accessed November 2017);
2. Katz AJ, et al. *Cancer Causes Control* 2015;26:1627–42.

Poprawa wyników leczenia ALL u dzieci na przestrzeni lat



Wskaźnik przeżycia sięga 90% przy zastosowaniu nowoczesnych terapii u dzieci z ALL

CCG, Children's Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; OS, overall survival.

Adapted from Hunger SP, Mullighan CG. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52.

■,

Dziecko z białaczką

1.Powstanie białaczki

2.Rozpoznanie .

3.Leczenie

4.Zakończenie leczenia.

5.Niepowodzenie leczenia.

6.Opieka paliatywna.

Co może być przyczyną zachorowania na białaczkę?-

nieznana

- środowisko: powietrze, woda, pożywienie(karcynogeny: fizyczne,chemiczne, biologiczne)
- czynniki genetyczne rodzinne i nabyte

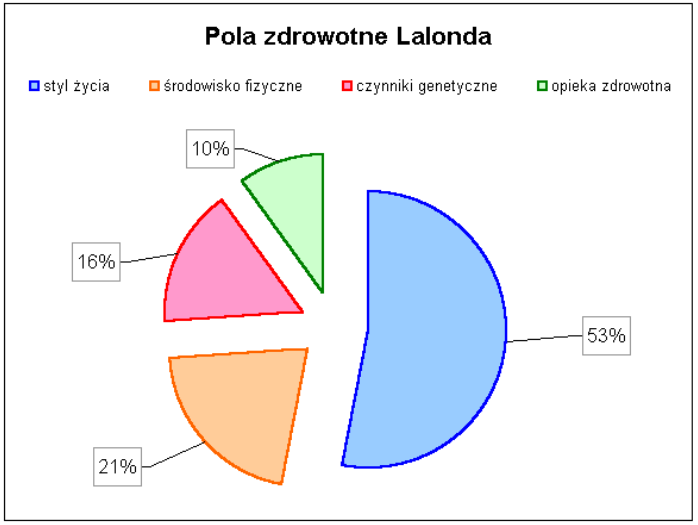
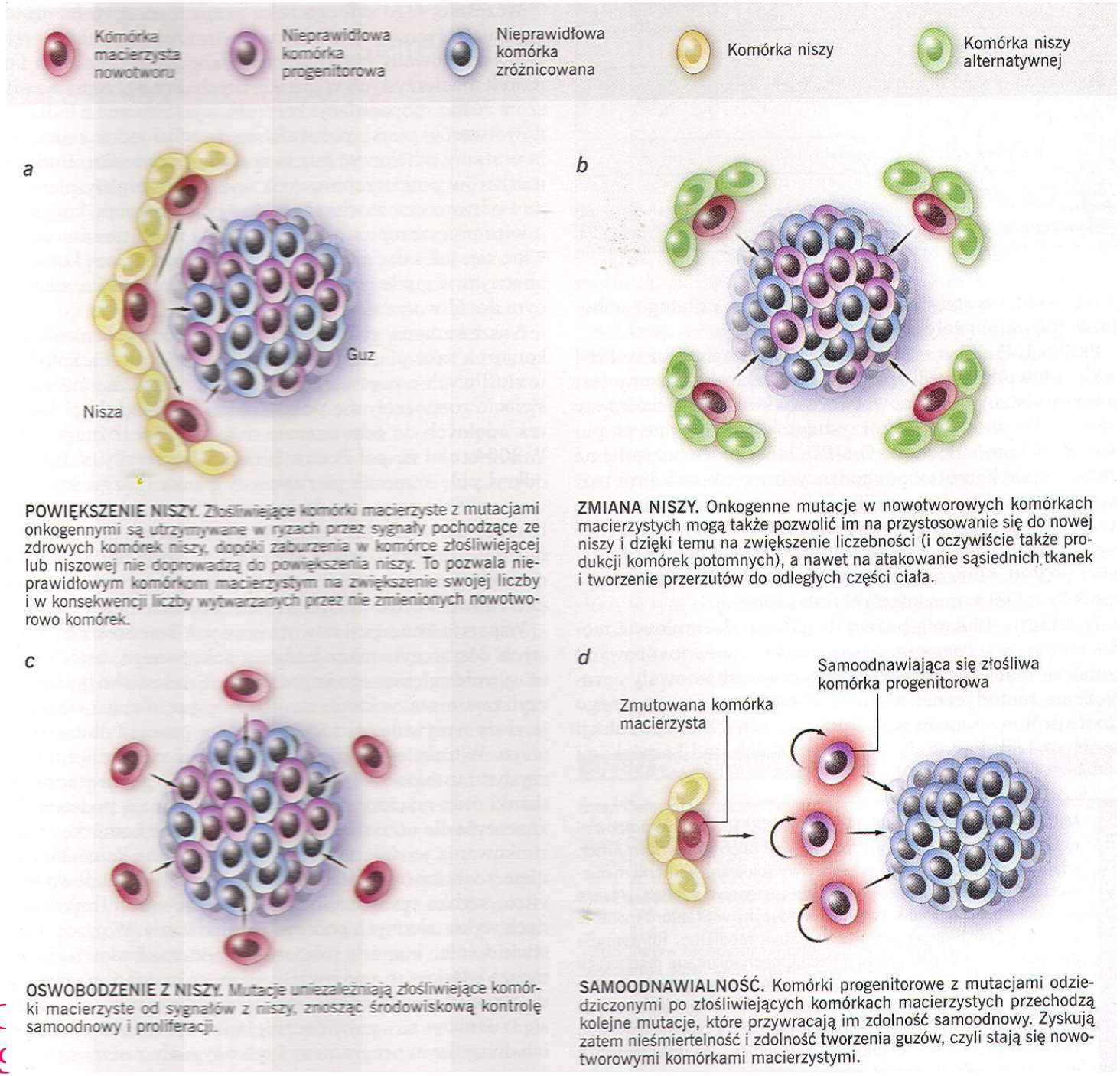


Table 1. CLASSIFICATION OF CHILDHOOD ALL SUBTYPES ON THE BASIS OF THEIR CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS.

Cytogenetic abnormality	Molecular genetic alteration	Associated features	Estimated 5-year event-free survival
t(12;21)(p12-13;q22)	*TEL-AML1* fusion	B-precursor phenotype; pseudodiploidy; favourable age between 1 and 10 years; excellent prognosis	80-90%
t(1;19)(q23;p13.3)	*E2A-PBX1* fusion	Pre-B phenotype; increased leukocyte count; improved outcome with intensive therapy	70-80%
t(4;11)(q21;q23) (and other 11q23 translocations)	*MLL-AF4* fusion (*MLL* rearrangements)	CD10⁻/CD15± B-precursor phenotype; predominant infant age group; hyperleukocytosis; dismal outcome with chemotherapy	20-30%
t(9;22)(q34;q11)	*BCR-ABL* fusion	Predominant B-precursor phenotype; older age; increased leukocyte count; dismal outcome with chemotherapy in the subgroup with a leukocyte count >25 x 10^9/L	20-35%
t(1;14)(p34;q11)and tal^d recombination	*TAL1(SCL)* rearrangement	CD10⁻ T-cell phenotype; male predominance; hyperleukocytosis	60-70%
t(8;14)(q24;q32.3), t(2;8)(q12;q24), or t(8;22)(q24;q11)	*MYC* (*IgH*, *IgK* or *Igλ*)	B-cell phenotype; L3 morphology; male predominance; favourable prognosis with short-term intensive therapy	70-85%
dic(9;12)(p11-12;?p12)	unknown	B-precursor phenotype; male predominance; excellent outcome with antimetabolite-based therapy	80-90%
Hyperdiploidy >50	unknown	Predominant B-precursor phenotype; favourable age between 1 and 10 years; decreased leukocyte count; favourable prognosis with antimetabolite-based therapy	80-90%



POWIĘKSZENIE NISZY. Złośliwiejące komórki macierzyste z mutacjami onkogennymi są utrzymywane w ryzach przez sygnały pochodzące ze zdrowych komórek niszy, dopóki zaburzenia w komórce złośliwiejącej lub niszowej nie doprowadzą do powiększenia niszy. To pozwala nieprawidłowym komórkom macierzystym na zwiększenie swojej liczby i w konsekwencji liczby wytwarzanych przez nie zmienionych nowotworowo komórek.

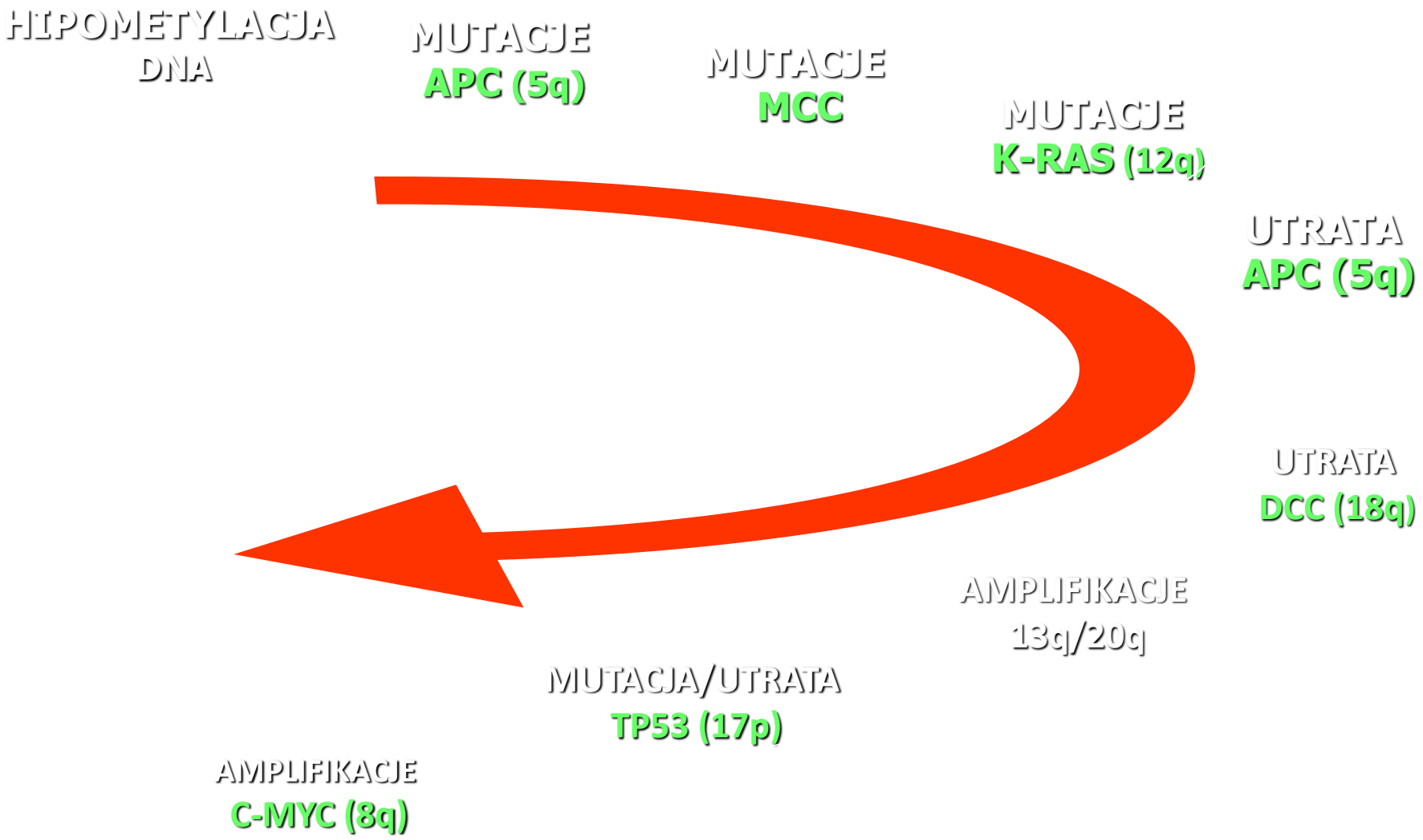
ZMIANA NISZY. Onkogenne mutacje w nowotworowych komórkach macierzystych mogą także pozwolić im na przystosowanie się do nowej niszy i dzięki temu na zwiększenie liczebności (i oczywiście także produkcji komórek potomnych), a nawet na atakowanie sąsiednich tkanek i tworzenie przerzutów do odległych części ciała.

OSWOBODZENIE Z NISZY. Mutacje uniezależniają złośliwiejące komórki macierzyste od sygnałów z niszy, znosząc środowiskową kontrolę samoodnowy i proliferacji.

SAMOODNAWIALNOŚĆ. Komórki progenitorowe z mutacjami odziedziczonymi po złośliwiejących komórkach macierzystych przechodzą kolejne mutacje, które przywracają im zdolność samoodnowy. Zyskują zatem nieśmiertelność i zdolność tworzenia guzów, czyli stają się nowotworowymi komórkami macierzystymi.

LAC
2019

TOR MUTACYJNY



LAO Warszawa
2019

Co powinien zrobić lekarz I kontaktu?

- ***Zebrać dokładnie wywiad***
- ***Starannie zbadać dziecko***
- ***Zlecić konieczne badania diagnostyczne:*** RTG, morfologia krwi obwodowej, USG , RTG ,TK, MRI

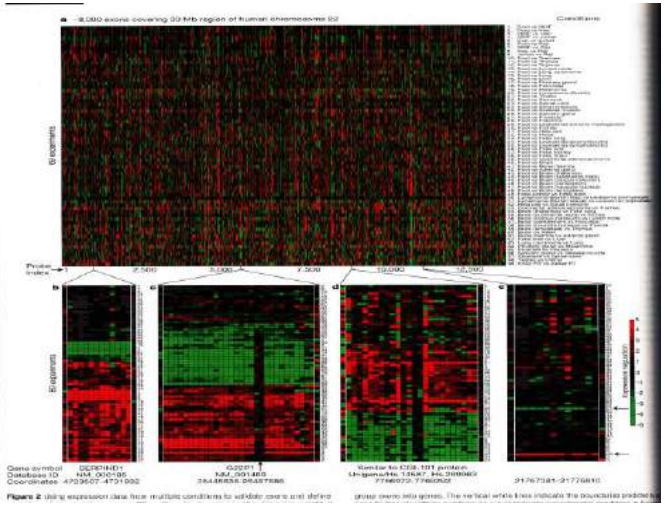
Jakie mogą być objawy białaczki?

Podstępna, często skąpoobjawowa lub bezobjawowa

LAO Warszawa
2019

Co nowego w diagnostyce białaczek?

- **geny**
- **badania molekularne**
- **szlaki sygnałowe**
- **diagnostyka komputerowa**
- **nowoczesne szpitale: szkło , i aluminium**
- **profilaktyka**



Mikromacierze DNA

automatyczna stacja hybrydyzacyjna HybArray 12

3. Badania laboratoryjne

3.1. Wstępne badania diagnostyczne:

a) Badanie morfologii krwi; badanie rozmazu krwi obwodowej.

b) Badanie rozmazu szpiku kostnego – przeprowadzane wyłącznie w specjalistycznym ośrodku onkologii i hematologii dziecięcej. Obejmuje ono:

— ocenę cytomorfologiczną,
— badanie cytochemiczne,
— określenie immunofenotypu,
— badanie cytogenetyczne,
— badania molekularne (zgodnie z obowiązującym stanem wiedzy).

W przypadku szpiku „pustego" należy przeprowadzić trepanobiopsję z oceną histopatologiczną i immunohistochemiczną.

2. Do objawów mogących wskazywać na obecność białaczki u dzieci w szczególności zalicza się objawy o niewyjaśnionej etiologii:
   2.1. Osłabienie.
   2.2. Brak łaknienia.
   2.3. Bladość skóry.
   2.4. Utrata masy ciała; gorączka i cechy infekcji utrzymującej się pomimo leczenia.
   2.5. Bóle kości lub utykanie bez wcześniejszego urazu.
   2.6. Bóle brzucha.
   2.7. Skaza krwotoczna.
   2.8. Krwawienia.
   2.9. Powiększenie wątroby i śledziony.
   2.10. Powiększenie węzłów chłonnych.
   2.11. Objawy wyparcia prawidłowych elementów w morfologii krwi (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość).

Figure 1

3. Zespół biorący udział w procesie diagnostyczno-terapeutycznym składa się z onkologa i hematologa dziecięcego, diagnosty laboratoryjnego, radiologa, immunologa, radioterapeuty, anestezjologa, rehabilitanta, dietetyka, psychologa i innych specjalistów w razie potrzeby. Pracą zespołu kieruje oraz koordynuje jego działania specjalista w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

2. Przedmiotowe badanie kliniczne obejmuje badanie pacjenta, uwzględniające w szczególności:

2.1. Ocenę stanu ogólnego pacjenta z chorobą nowotworową:

a) U dzieci do 12. roku życia – wg skali Lansky'ego.

b) U pacjentów od 12. roku życia – wg skali WHO (Karnofsky'ego).

2.2. Dane pomiarowe:

a) Ciepłota ciała.

b) Masa ciała.

c) Wzrost (długość).

d) Powierzchnia ciała mierzona wg diagramu lub na podstawie wzoru:

powierzchnia ciała = $\sqrt{}$(wzrost × masa ciała) : 3600 [11].

Jeśli nie wiesz co zrobić?

Skieruj dziecko do hematologa dziecięcego lub onkologa !

II. IDENTYFIKACJA CZYNNIKÓW RYZYKA

1. Do czynników podwyższonego ryzyka identyfikowanych na podstawie wywiadu, badania klinicznego i badań laboratoryjnych zalicza się następujące sytuacje kliniczne:

1.1. Zespoły niestabilności chromosomowej, w szczególności: zespół Blooma, zespół Nijmegen, niedokrwistość Fanconiego, zespół ataksja-teleangiektazja.

1.2. Wrodzone zaburzenia odporności, w szczególności: zespół Wiskotta-Aldricha, wrodzona hipogammaglobulinemia, ciężka wrodzona neutropenia.

1.3. Zespoły wrodzone, w szczególności: zespół Downa, nerwiakowłókniakowatość, zespół Shwachmana-Diamonda, zespół Li-Fraumeni.

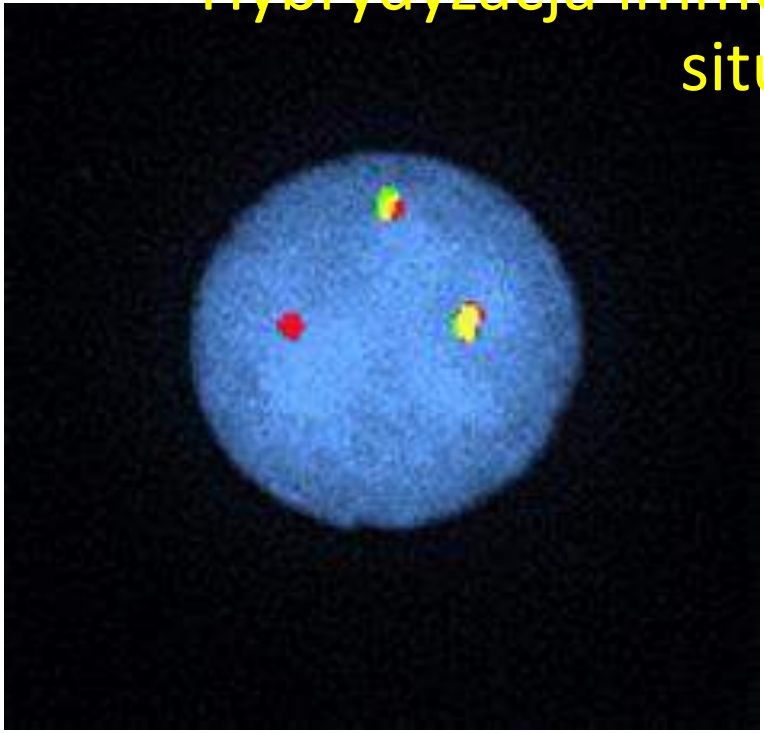
1.4. Wcześniejsze leczenie promieniowaniem jonizującym.

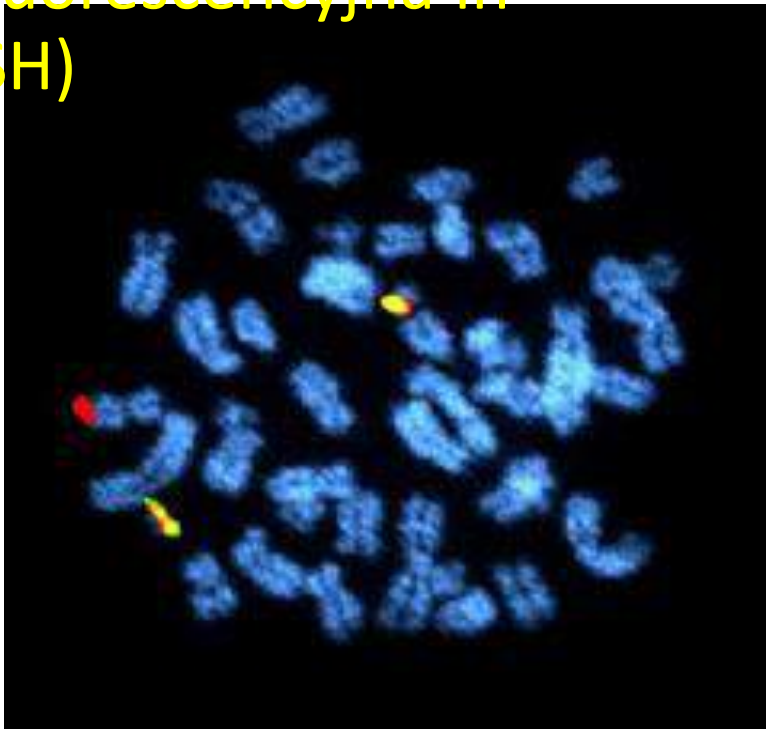
1.5. Zespoły mielodysplastyczne.

czynnika von Willebranda, lipoproteiny (a) i homocysteiny.

Wykrywanie BCR-ABL w chromosomie Ph metodami biologii molekularnej

Hybrydyzacja immunofluorescencyjna in situ (FISH)



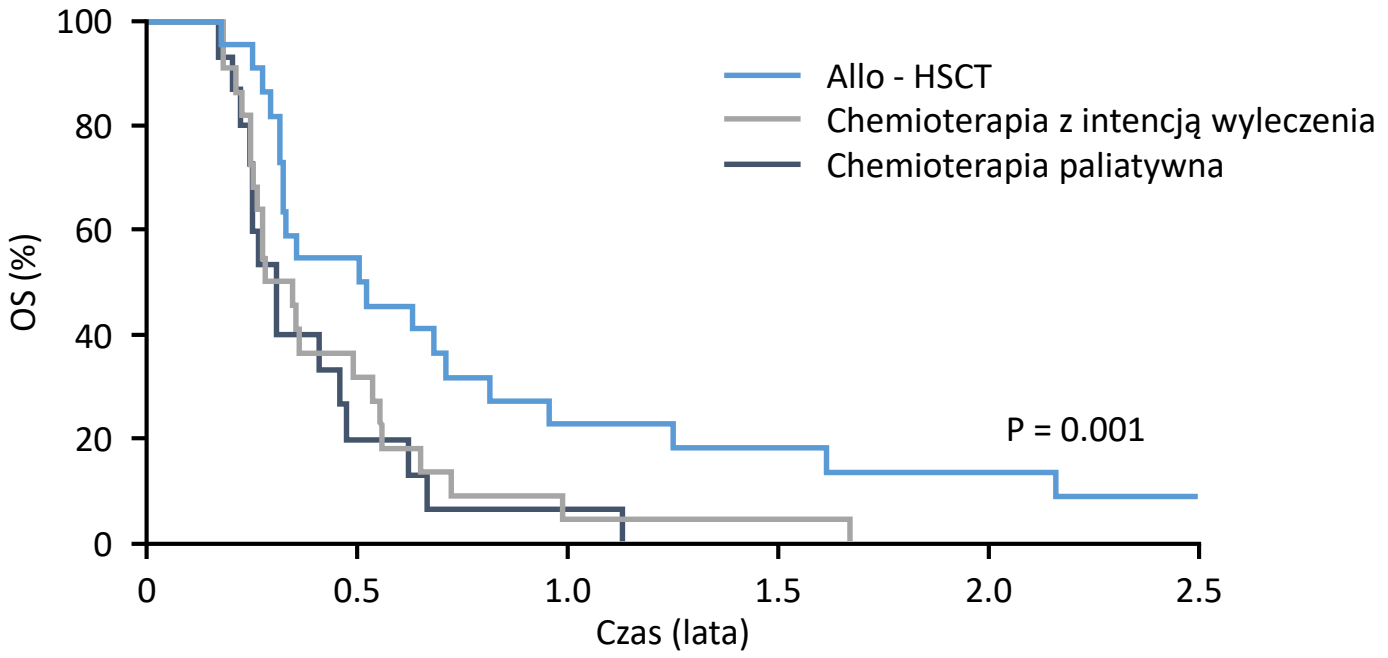


LAO Warszawa
2019

Dzieci z nawrotem ALL i opornością na terapię mają bardzo złe rokowania

- Mniej niż 1/3 pacjentów z opornością ma szanse na osiągnięcie remisji w dalszej terapii
  - Mediana OS: ~4 m-ce

OS u dzieci z oporną i nawrotową ALL,
w zależności od zastosowanej terapii (badanie ALL-REZ-BFM study)



von Stackelberg A, et al. *Eur J Cancer* 2011;47:90–7.

Nowoczesne terapie w leczeniu dzieci z ALL

- Nowe leki, celujące specyficznie w ALL z komórek B lub komórek T – już zarejestrowane lub w rozwoju u dzieci z oporną lub nawrotową ALL
- Leczenia jest intensywnie personalizowane z wczesną stratyfikacją ryzyka i wczesnym stosowaniem terapii celowanych
- Biomarkery są coraz częściej używane dla indywidualnej oceny ryzyka i potencjalnej odpowiedzi na leczenie

Terapia oparta na immunofenotypie komórek nowotworowych

Antygen powierzchniowy	Występowanie na komórkach nowotworowych w ALL z komórek typu B
CD19	95–100%
CD20	22–41%
CD22	60–96%
CD33	23–26%
CD52	79%

Terapie celowane (skierowane na specyficzne antygeny powierzchniowe stanowią nowe podejście w leczeniu ALL u dzieci i dorosłych i mogą być:

- **Komplementarne do obowiązujących schematów chemioterapii**
- **Alternatywne do chemioterapii u chorych z chorobą oporną na wcześniejsze leczenie**

Hoelzer D. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:243–9.

Terapie celowane u dzieci z oporną i/lub nawrotową ALL z komórek B

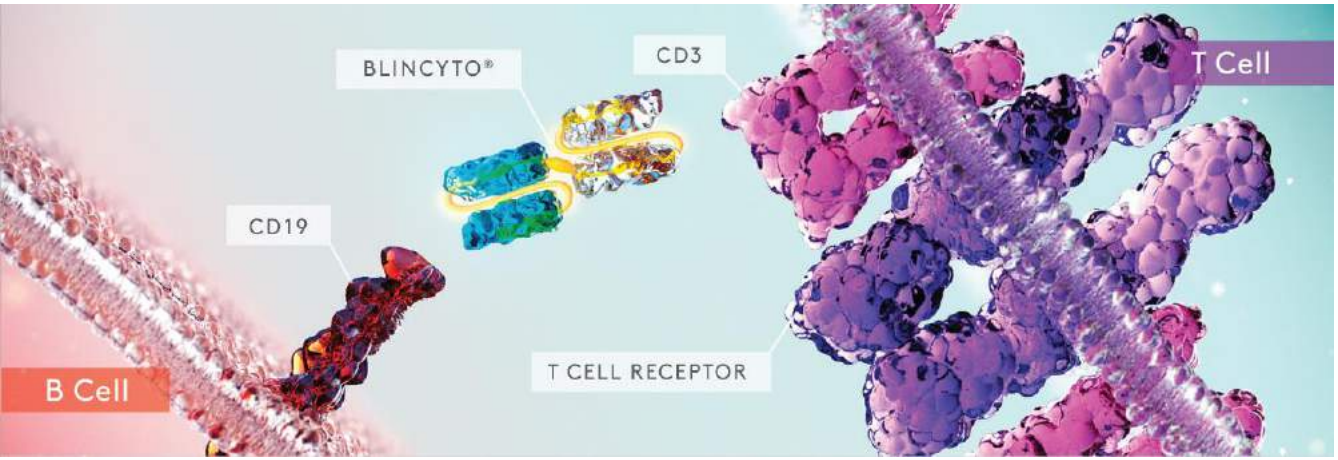
Klasa	Produkt	Cel
BiTE®	Blinatumomab▼[1]	CD19
CAR-T cells	Tisagenlecleucel (CTL019)[2]	CD19
Immunokoniugat	Inotuzumab ozogamicin[3]	CD22
Immunokoniugat	Moxetumomab pasudotox[4]	CD22
Immunokoniugat	Denintuzumab mafodotin[5]	CD19

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. All suspected adverse reactions should be reported;
*Blinatumomab is not licensed in the EU for use in children with ALL (approved in the US for children with r/r B-precursor ALL);
†Approved in the US for use in patients aged ≤25 years with ALL that is refractory or in ≥2nd relapse.[2]
BiTE®, Bispecific T-cell engager; CAR, chimeric antigen receptor.

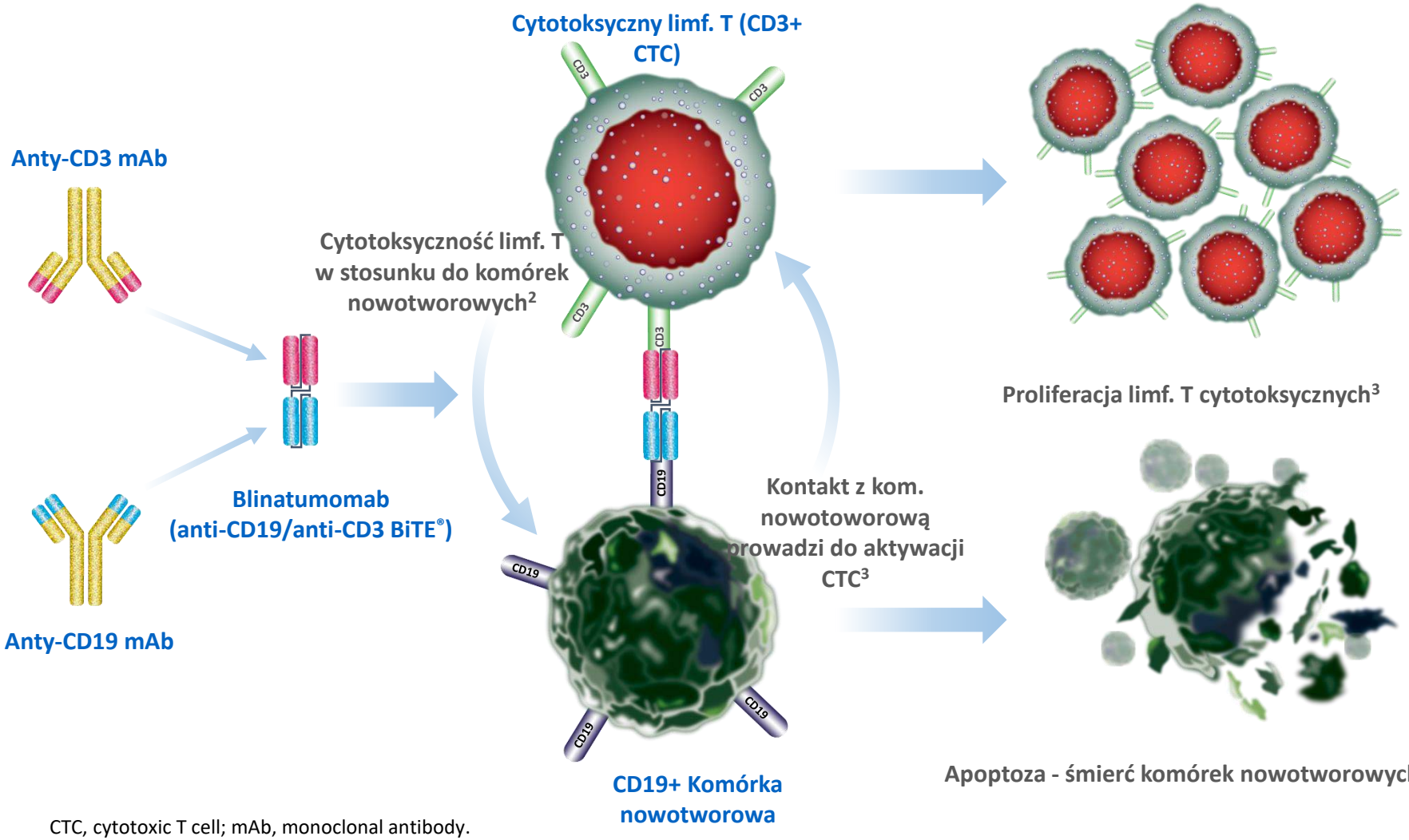
1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859 (accessed November 2017);
2. KYMRIAH® (tisagenlecleucel) Prescribing Information, Novartis Pharamaceuticals.
3. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02981628 (accessed November 2017);
4. Wayne AS, et al. *Blood* 2017;130:1620–7;
5. Fathi AT, et al. ASH 2015; Abstract 1328.

BiTE® Bispecific T-cell Engager

- przeciwciało bispecyficzne, aktywuje limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B
- uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytem T a komórką nowotworową – uwalniane są enzymy proteolityczne, które niszczą komórki docelowe



BiTE® : połączenie cytotoksycznego limfocytu T (CTC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję CD19[1]



CTC, cytotoxic T cell; mAb, monoclonal antibody.

1. Baeuerle PA, Reinhardt C. *Cancer Res* 2009;69:4941–4; 2. Bargou R, et al. *Science* 2008;321:974–7;
3. Klinger M, et al. *Blood* 2012;119:6226–33; 4. Hoffmann P, et al. *Int J Cancer* 2005;115:98–104.

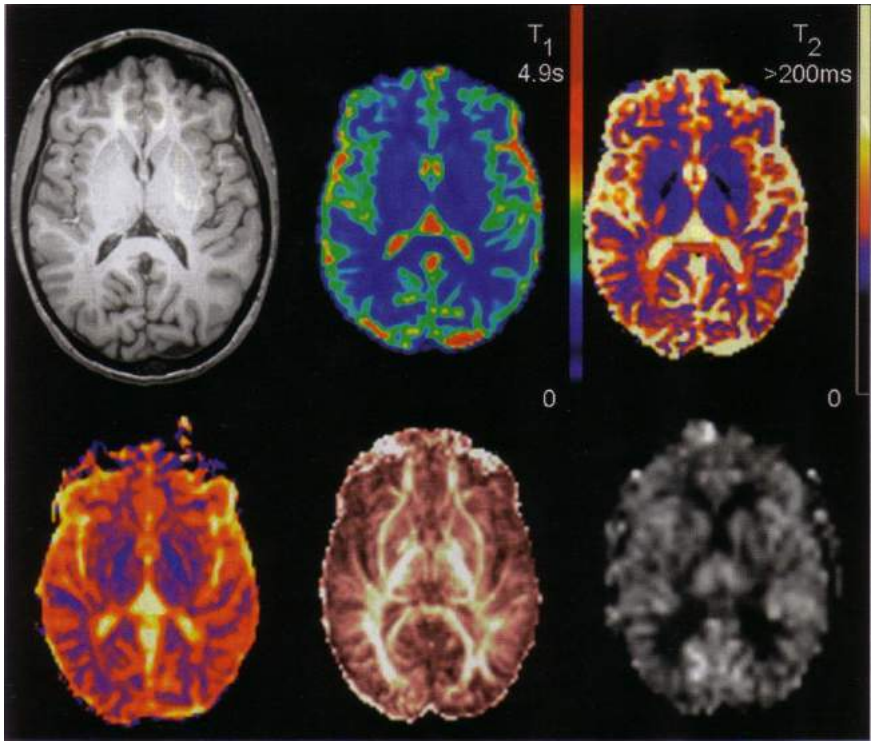
Blinatumomab u dzieci z oporna i/lub nawrotową ALL z komórek typu B

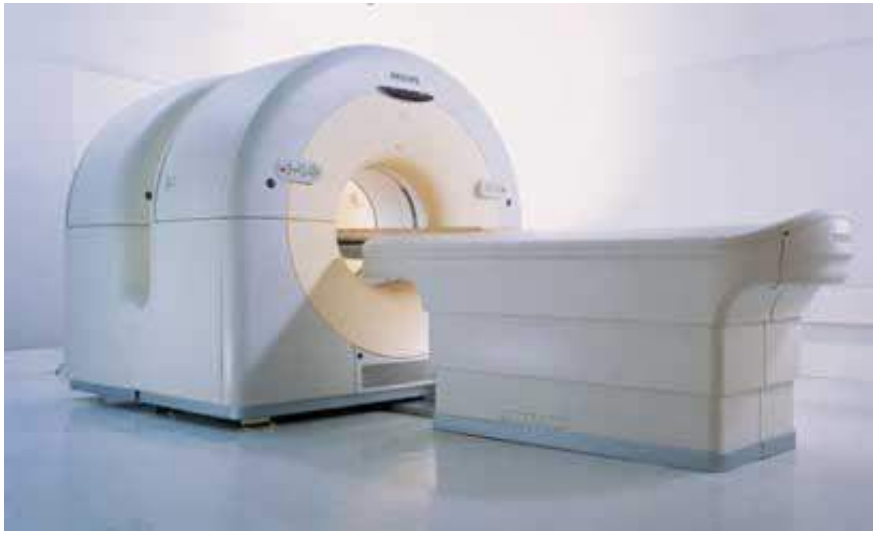
- Blinatumomab jest immunoterapią angażującą do walki z komórkami nowotworowymi (CD 19+) prawidłowe limfocyty T chorego pacjenta[1]
- Badanie otwarte, fazy 1/2 (N=70) z blinatumomabem u dzieci z ALL[2]
  - 39% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję po 2 cyklach terapii
  - W 52% przypadkach remisji choroba resztkowa była nieoznaczalna – tzw. *MRD negative disease*
  - 48% pacjentów z remisją całkowitą otrzymało allo-HSCT
- Program rozszerzonego dostępu (N=98) u dzieci z ALL (RIALTO)[3]
  - 60% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję w czasie 2 cykli terapii blinatumomabem
  - 80% pacjentów będących w remisji, osiągnęło negatywizację choroby resztkowej
  - Mediana OS – 13 m-cy
- Profil bezpieczeństwa:[2,3]
  - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z blinatumomabem obejmowały CRS (≤6% stopień 3.) i neurotoksyczność (≤8% stopień 3.)[2,3]

.

1. Topp MS, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66;
2. von Stackelberg A, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:4381–9;
3. Locatelli F, et al. ASCO 2018; Abstract 10530 and poster presentation.

CRS, cytokine release syndrome


T1
4.9s
T2
>200ms
0
0



Porównanie techniki klasycznych badań cytogenetycznych oraz badań molekularnych wykonywanych techniką mikromacierzy.

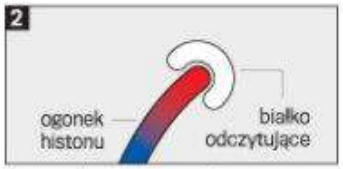
	Klasyczne badania cytogenetyczne	Badania molekularne - Mikromacierze kliniczne
Liczba wykrytych aberracji	1	3-5
Obszar diagnozy	Duże delecje i duplikacje	Cały genom (mikrodelecje i mikroduplikacje)
Precyzja badania	Mała rozdzielczość nie pozwala na wykrycie wszystkich zmian	Wysoka czułość badania
Czas trwania badania	Od kilku do kilkunastu dni	Ok 3 dni

CGM GENESIS rekomenduje wykonanie badań genetycznych z zastosowaniem mikromacierzy klinicznych.

JAK DZIAŁA EPIGENETYKA - DRUGI KOD NASZEGO ŻYCIA

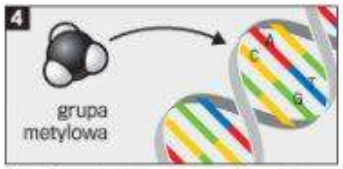
Epigenetyka to tzw. dziedziczność pozagenowa. Bada, w jaki sposób środowisko wpływa na aktywność genów. Zmiany epigenetyczne zachodzą na podstawie dwóch głównych procesów: modyfikacji histonów i metylacji DNA.

Geny mogą być włączane i wyłączane przez modyfikacje ogonków histonów, np. acetylację. Enzymy mogą dodawać do nich cząsteczki lub grupy chemiczne.

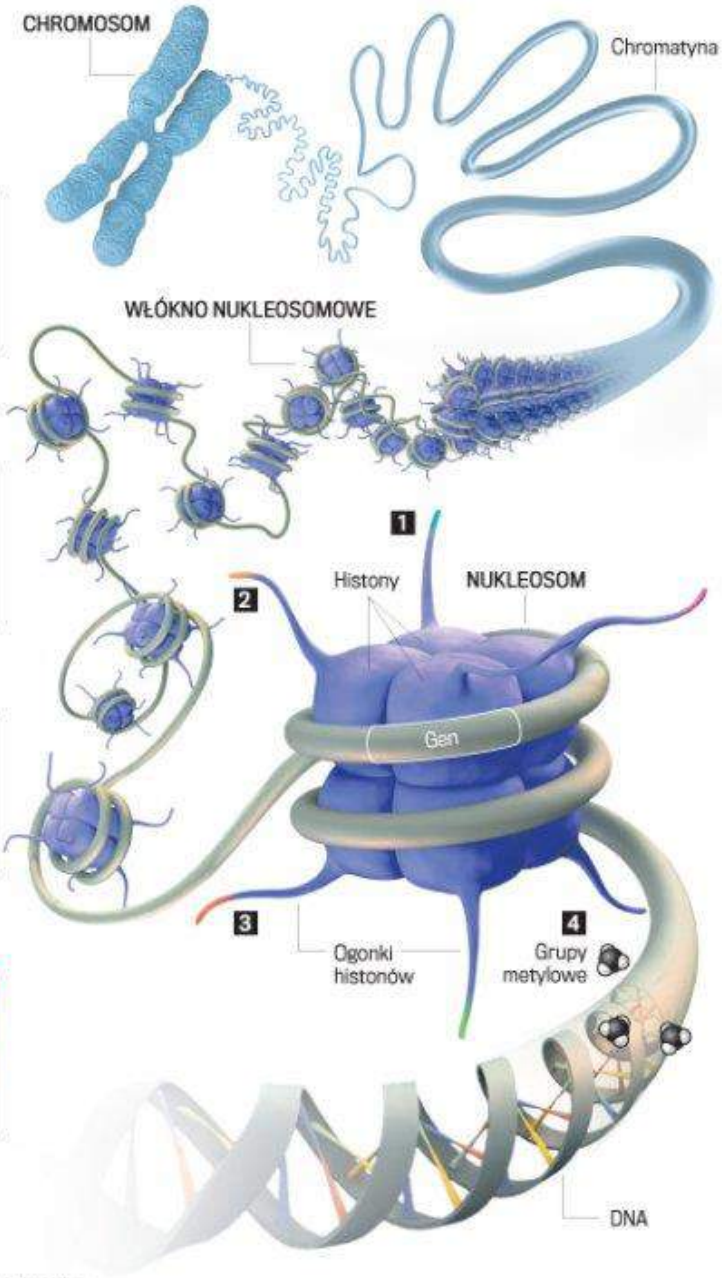


Do tego kompleksu przyłączają się inne białka tzw. odczytujące, które pozwalają na uaktywnienie genu.

Istnieją też enzymy odpowiedzialne za usuwanie wcześniejszych modyfikacji.



Przyłączenie się grup metylowych (CH_3) do nukleotydów w nici DNA też może promować lub hamować ekspresję genów i w związku z tym komórka produkuje lub nie określoną ilość danego białka.



© GAZETA WYBORCZA/INFOGRAFIKA: WAWRZYNIEC ŚWIĘCICKI

DIETY

BIAŁKO

- **Protifar** (białko mleka 1 miarka = 2,2 g białka)

WĘGLOWODANY

- **Fantomalt** (maltodekstryny 1 miarka = 4,3g = 17 kcal)

TŁUSZCZE

- **Olej MCT**

Asortyment diet dla dzieci

- Dla niemowląt: 0 – 18 m-c (do 8 kg)

INFATRINI

Dla dzieci: 1 – 6 lat (8 – 20 kg)

NUTRINI
1 kcal/ ml

NUTRINI ENERGY MULTI FIBRE
1,5 kcal/ml + błonnik

NUTRINI PEPTISORB
1 kcal/ml + peptydy + MCT

3.11. Badania w trakcie leczenia:

a) Minimalna choroba resztkowa (MRD) oceniana przy pomocy cytometrii przepływowej (co najmniej 8-kolorowej) i PCR w odpowiednich punktach czasowych.

b) Ostra białaczka limfoblastyczna – badanie szpiku w 15., 33. dobie oraz w 12. tygodniu leczenia.

c) Ostra białaczka szpikowa – badanie szpiku w 21-28., 42-56., 88., 112., 140. dobie i przed planowanym zakończeniem leczenia. Ponadto w zależności od stanu zdrowia pacjenta i decyzji lekarza opieki stacjonarnej.

d) Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – zgodnie z zaleceniami.

LAO Warszawa 2019

Szeroko pojęte innowacje

Energooszczędne , inteligentne szpitale

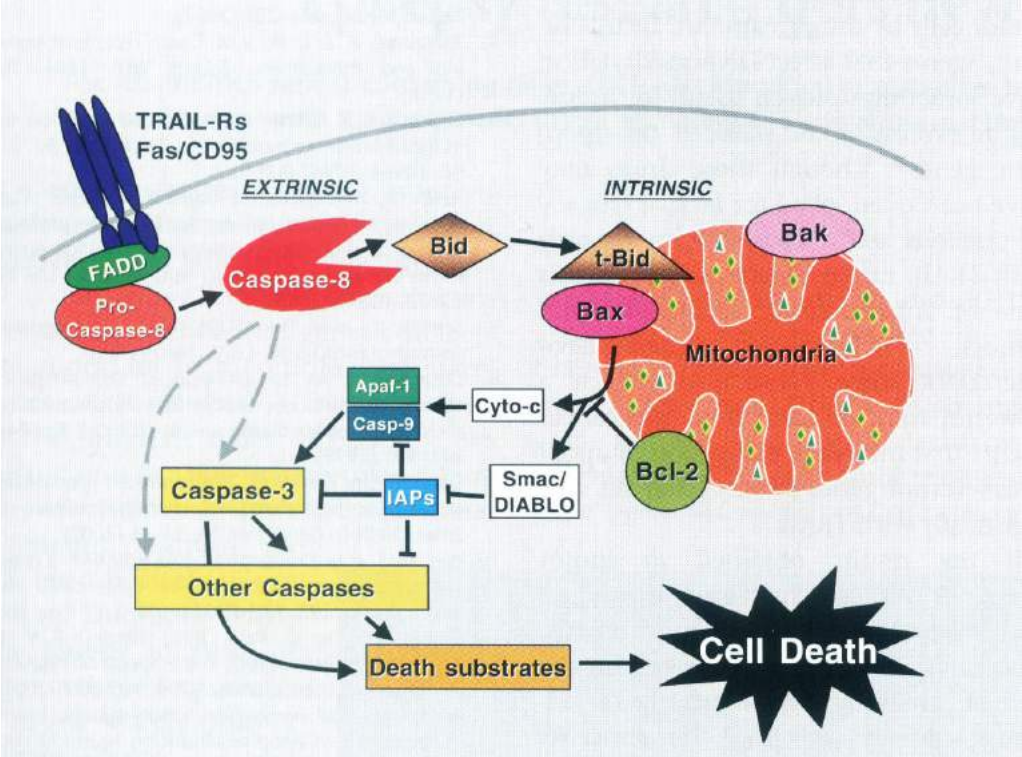
Opieka psychologów – klinika mentalna

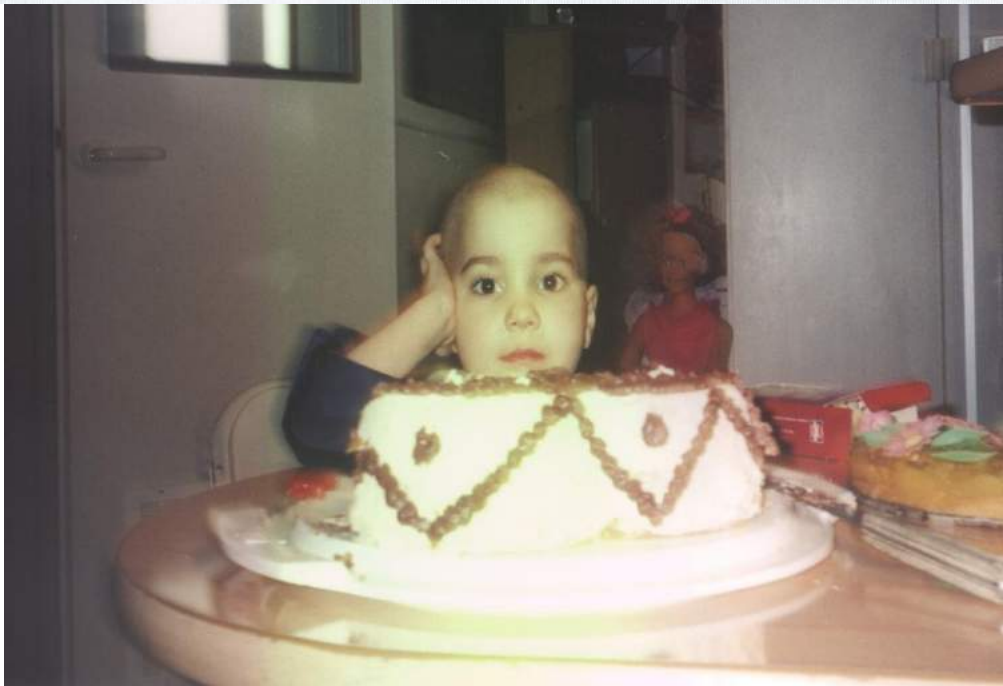
Opieka fizykoterapeutów

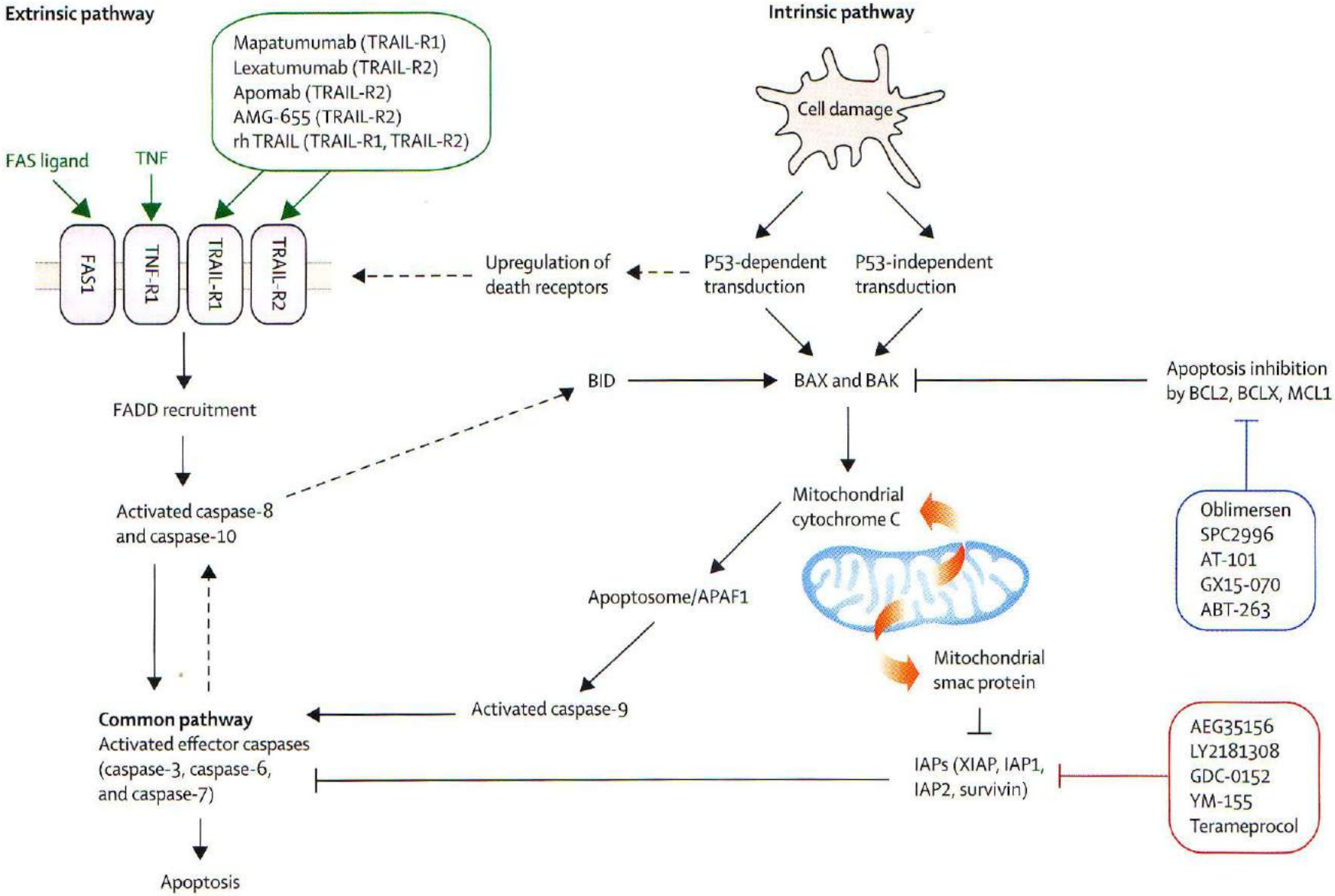
Szkoła przykliniczna

Szlaki sygnałowe

OCT-4
BMP
Janus familly kinase
Notch
Shn
Wnt






Extrinsic pathway
Intrinsic pathway
Mapatumumab (TRAIL-R1)
Lexatumumab (TRAIL-R2)
Apomab (TRAIL-R2)
AMG-655 (TRAIL-R2)
rh TRAIL (TRAIL-R1, TRAIL-R2)
FAS ligand
TNF
Cell damage
FAS1
TNF-R1
TRAIL-R1
TRAIL-R2
Upregulation of death receptors
P53-dependent transduction
P53-independent transduction
FADD recruitment
BID
BAX and BAK
Apoptosis inhibition by BCL2, BCLX, MCL1
Activated caspase-8 and caspase-10
Mitochondrial cytochrome C
Oblimersen
SPC2996
AT-101
GX15-070
ABT-263
Apoptosome/APAF1
Mitochondrial smac protein
Activated caspase-9
Common pathway
Activated effector caspases (caspase-3, caspase-6, and caspase-7)
IAPs (XIAP, IAP1, IAP2, survivin)
AEG35156
LY2181308
GDC-0152
YM-155
Terameprocol
Apoptosis

IV. POSTĘPOWANIE LECZNICZE

1. Leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z białaczkami zależy od typu białaczki i grupy rokowniczej. Dzieci z rozpoznaniem poszczególnych typów białaczki na podstawie specyficznych czynników ryzyka kwalifikowane są do terapeutycznych grup ryzyka według obowiązujących aktualnie programów terapeutycznych.

Co warunkuje wyleczalność białaczki dziecka

Stadium zaawansowania (grupa ryzyka)- szybkie rozpoznanie ,

- **prawidłowa diagnostyka**
- **złośliwość komórki podtyp -**
- **markery genetyczne,**
  i biologiczne
- **Dostępność do leków**
- **Terapie nadziei:**

  nowe leki
  terapia celowana
  terapia genowa

LECZENIE-80% wyleczeń-tylko w wyspecjalizowanych centrach medycznych-onkologicznych

chemioterapia

chirurgia

radioterapia

megachemioterapia z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

leczenie wspomagające

Postęp

lepsza diagnostyka

lepsze leczenie:

nowe leki

terapia celowana

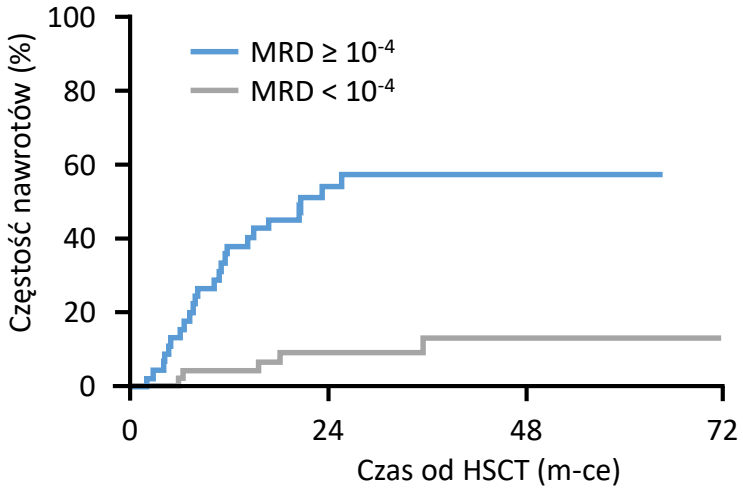
terapia genowa

Allo-transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku (allo-HSCT) u dzieci z ALL

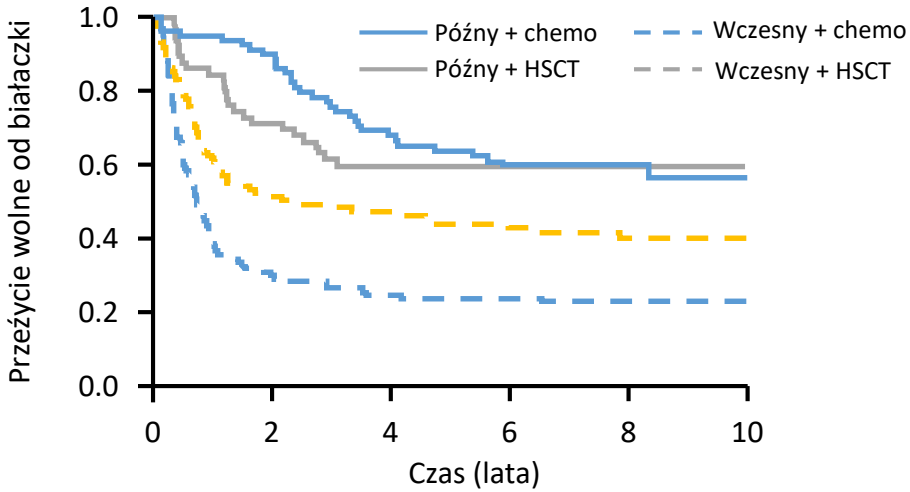
- Procedura allo-HSCT jest wykonywana u dzieci rzadziej niż u dorosłych[1]
  - u 5–10% dzieci w pierwszej remisji i u ≥50% dzieci z nawrotem ALL[1]

- Powodzenie leczenia przy zastosowaniu allo-HSCT zależy od:
  - Obecności lub nie choroby resztkowej (tzw. MRD –*minimal residua disease*)[2,3]
  - Wczesny vs późny nawrót[4]

Częstość nawrotów w zależności od MRD[3]



Allo- HSCT vs chemioterapia w zależności od wystąpienia wczesnego/późnego nawrotu[4]



1. Hunger SP, Mullighan CG. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52; 2. Leung W, et al. *Blood* 2012;120:468–72;
3. Bader P, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:377–84; 4. Eapen M, et al. *Blood* 2006;107:4961–7.

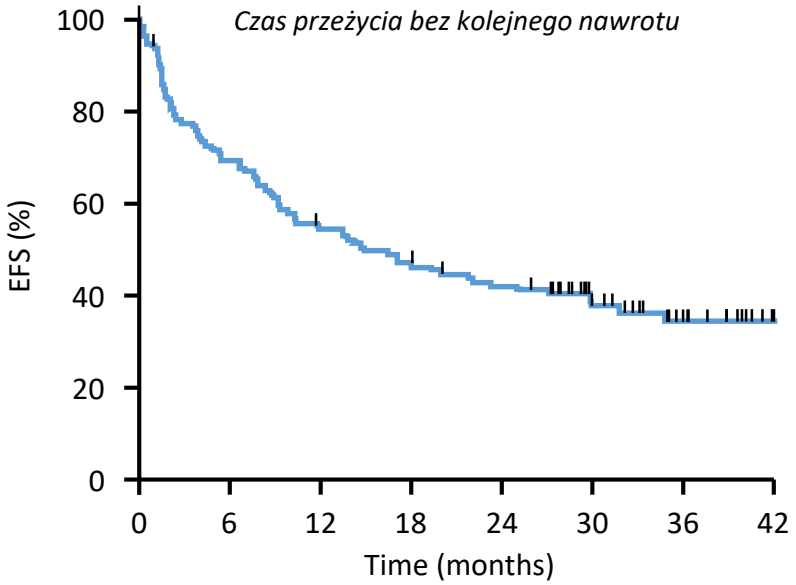
Dzieci z nawrotem ALL wyniki leczenia, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem są niezadawalające

- Nawrót choroby występuje u 15–20% dzieci z ALL[1]
  - Nawrót po zakończeniu pierwszej terapii: wyleczenie u ~50% chorych
  - Nawrót przed zakończeniem pierwszej terapii: wyleczenie u 20–30%

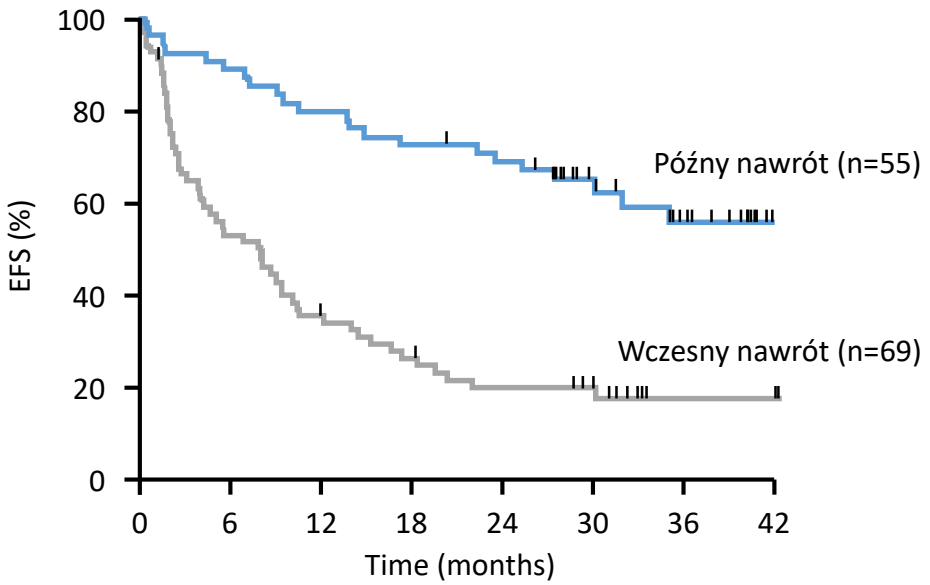
Badanie COG AALL01P2 u dzieci z pierwszym nawrotem ALL (N=124)[2]

EFS (wszyscy pacjenci)

Czas przeżycia bez kolejnego nawrotu



EFS w zależności od wczesnego/późnego nawrotu†



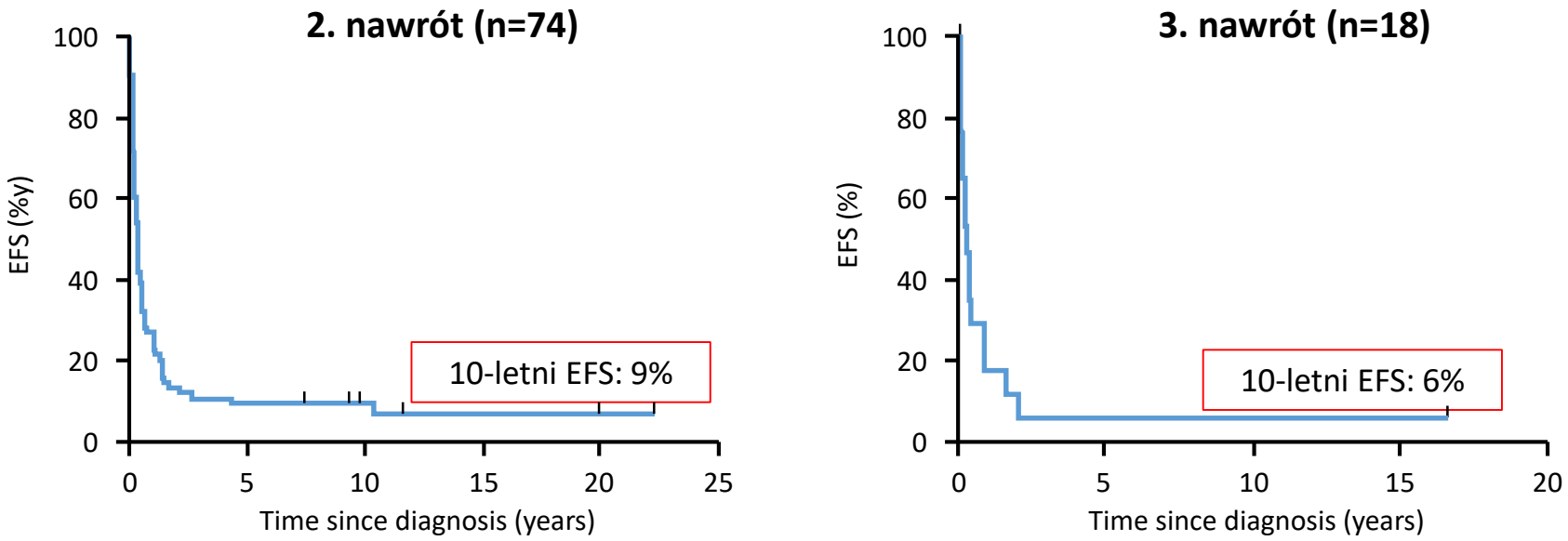
†Early relapse, <3 years after initial diagnosis; late relapse, ≥3 years after initial diagnosis.
CR, complete remission.

1. Hunger SP, Mullighan CG. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52;
2. Raetz EA, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3971–8.

Rokowanie u dzieci z ≥2. nawrotem jest niepomyślne

EFS u pacjentów z 2. lub 3. nawrotem ALL (badanie austriackiej grupy ALL-BFM)[2]

Przeżycie wolne od zdarzeń (nawrót, progresja, zgon)



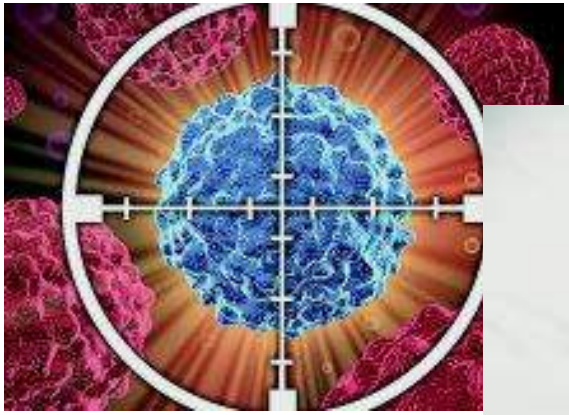
Nowe terapie są niezbędne dla uzyskania trwałych remisji u dzieci z kolejnymi nawrotami ALL[1,2]

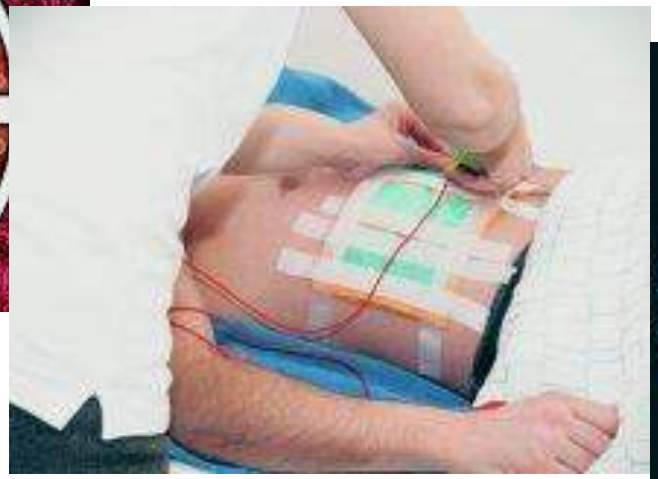
1. Locatelli F, et al. *Blood* 2012;120:2807–16;
2. Reismüller B, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e200–4.

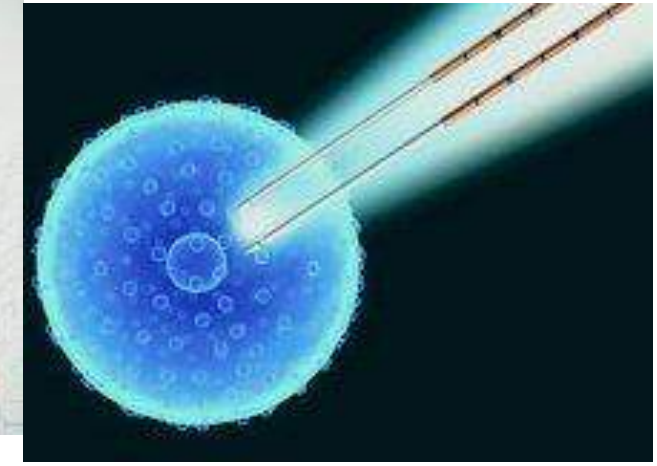
e) Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia reindukującego i konsolidującego powinno się ocenić uzyskaną odpowiedź na zastosowane dotąd leczenie i wykładniki toksyczności narządowej, wykonując:

— badanie podmiotowe i przedmiotowe,
— morfologię krwi obwodowej,
— biopsję aspiracyjną szpiku w punktach czasowych zależnych od protokołu leczenia – ocena cytologiczna, cytogenetyczna i cytofluorymetryczna szpiku (z centralną weryfikacją przez laboratorium referencyjne wyłonione przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej),
— punkcję lędźwiową – liczba komórek, stężenie białka, ocena mikroskopowa i ewentualnie cytofluorymetryczna płynu mózgowo-rdzeniowego,
— badania biochemiczne,
— EKG i echokardiografię.

Nowe terapie
Terapia celowana
Elektrochemioterapia
Nóż cybernetyczny
Nóż gamma
Nanotechnologie
Immunoterapia dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii
(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy)
Nóż nano
.







Innowacje 2018 roku

NanoKnife

Metoda ta z wykorzystaniem urządzenia o takiej samej nazwie polega na małoinwazyjnym zniszczeniu guza nowotworowego. Terapia odbywa się pod znieczuleniem ogólnym i kontrolą USG. Za pomocą igieł (lub metodą otwartą, jeśli nowotwór znajduje się głęboko) w okolice guza zostają doprowadzone dwie elektrody. Urządzenie NanoKnife wytwarza prąd wysokiej mocy- 1500-3000 V. Przesyłany w krótkich impulsach (100 mikrosekund) niszczy komórki rakowe i powoduje ich obumieranie, nie uszkadzając okolicznych zdrowych tkanek, naczyń i nerwów. Co ważne, nie da się tego uniknąć klasyczną metodą chirurgiczną. Poza tym wiąże się ona z minimalnym ryzykiem powikłań, krótkim okresem hospitalizacji po zabiegu oraz możliwością powtarzania zabiegu. Metoda wykorzystywana jest głównie w przypadku raka prostaty i trzustki, ale też wątroby, nerek, przy przerzutach i nawrotach choroby. Jest szczególnie polecana w przypadkach, gdy inna forma leczenia jest niemożliwa lub nieskuteczna. W Polsce terapii NanoKnife można poddać się w 5 placówkach:

w Centrum Onkologii w Bydgoszczy
w Centrum Medycznym KLARA w Częstochowie
w Szpitalu św. Elżbiety – Mokotowskie Centrum Medyczne – Warszawa
w Poznaniu – Prywatna Lecznica CERTUS
w Szpitalu Wojewódzkim w Łomży

CZŁOWIEK DO WYMIANY
KRTAŃ
Sztucznym organem zastępuje się organ zaatakowany np. przez raka. Urządzenie zasilane baterią mocowane jest przy gardle, wywołując wibracje, umożliwia chrapliwe mówienie
SERCE Po raz pierwszy sztuczne serce wszczepiono w 1969 r. Dziś stosowane jest urządzenie zwane Abio-Cor, pompa wykonana z plastiku i tytanu. Bateria zasilająca urządzenie znajduje się pod skórą, a ładowarka na barku. Sztuczne serce waży kilogram i jest wielkości grejpfruta. Wszczepiono je ośmiu osobom. Niestety, zamiast zapowiadanych pięciu lat, najdłużej pracowało tylko przez półtora roku.
STAWY
Biodrowy, kolanowy, barkowy, łokciowy, skokowy oraz chrząstki, elementy kręgosłupa, ścięgna i wiązadła stawowe
MIĘŚNIE I KOŚCI
Protezą żywy fragment zostają połączone mikrostymulatorami, które przekazują impulsy nerwowe do protezy. Najnowsze sztuczne kości dopasowują się do ludzkiego szkieletu. Sztuczna kość udowa zakładana dzieciom po amputacjach rozciąga się, a więc rośnie wraz z pacjentem dzięki wewnętrznym śrubom. Skonstruowano również sztuczne ramię, poruszane impulsami biegnącymi z układu nerwowego. Utraconą rękę może zastąpić robot podłączony do układu nerwowego
NOGA C-LEG to amerykański wynalazek wyposażony w czujniki analizujące położenie jej elementów i wywierane na nie naciski ze strony podłoża i ciała. Na podstawie tych analiz czujniki wysyłają sygnały – polecenia do urządzeń hydraulicznych poruszających kończyną
CZASZKA
Ubytki można zastąpić krążkami z włókien sztucznych
POWŁOKI BRZUSZNE
Coraz częściej polipropylenowe siateczki są stosowane podczas operacji przepukliny brzusznej
CZŁONEK
Mężczyźni cierpiący na zaburzenia erekcji, którym nie pomagają leki, decydują się na wszczepienie baloników regulowanych pompką
PĘCHERZ MOCZOWY
Może zostać wyhodowany z komórek umieszczonych na specjalnym rusztowaniu
ZASTAWKA
Jest ona bardzo trwała, ma jedną wadę – chory musi do końca życia przyjmować leki obniżające krzepliwość krwi
MÓZG
Możliwe jest wszczepienie chipów, które niwelują objawy choroby Parkinsona
PIERŚ
Woreczek wypełniony roztworem soli fizjologicznej lub silikonem
WĄTROBA
Od lat trwają prace nad sztuczną wątrobą, która miałaby pracować jedynie przez jakiś czas. Tak aby prawdziwy organ miał czas na regenerację
KRĘGOSŁUP
Możliwe jest wszczepienie tytanowej płytki, która usztywni rozchwiane kręgi, bolesnie uciskające nerwy. Tytan jest trwały, a organizm dobrze go toleruje. Inną metodą jest proteza zaatakowanego przez nowotwór dysku
SZTUCZNA SKÓRA
To siateczka wykonana z fibryny (włókna są tysiąc razy cieńsze niż włosy), czyli białka, na którym osadzają się cząsteczki krwi. Proces ten przyspiesza powstawanie strupa, a tym samym zabliźnianie się rany
OKO Dzięki mikroprocesorowi obraz z minikamery umieszczonej w okularach przekazywany jest do kory mózgowej. Pacjent widzi na tyle dobrze, że może samodzielnie poruszać się w nieznanym otoczeniu. Tę nowatorską operację przeprowadzono jedynie u kilku osób na świecie. Od dwóch lat możliwe jest również zamontowanie sztucznej, silikonowej siatkówki oka
UCHO Utraconą zdolność słyszenia można odzyskać dzięki implantowi ślimakowemu, to on przesyła impuls do zakończeń nerwu słuchowego. W Polsce wszczepiane są od kilkunastu lat. Natomiast implant pniowy jest najnowszej wszczepialną protezą: nad uchem chorego umieszcza się mikrofon z procesorem przesyłającym przetwarzane dźwięki do pnia mózgu
NERKA Aparaty do dializy są zastępowane urządzeniami biologiczno-mechanicznymi. Ciągle najpopularniejsze jest podłączanie chorego do cyklera, później do sztucznej nerki, która oczyszcza krew z mocznika, kreatyniny, związku azotowego i innych produktów przemiany materii
RĘKA Dextra to elektroniczna proteza ręki poruszająca palcami dzięki czujnikom ruchów mięśni. To one przekazują sygnały elektryczne do protezy dłoni i jej palców
NACZYNIA KRWIONOŚNE
Stworzono je z elastycznej nici poliestrowej używanej m.in. do szycia żagli. Nadaje się tylko do zastępowania dużych tętnic, które nie kurczą się zbyt szybko
4

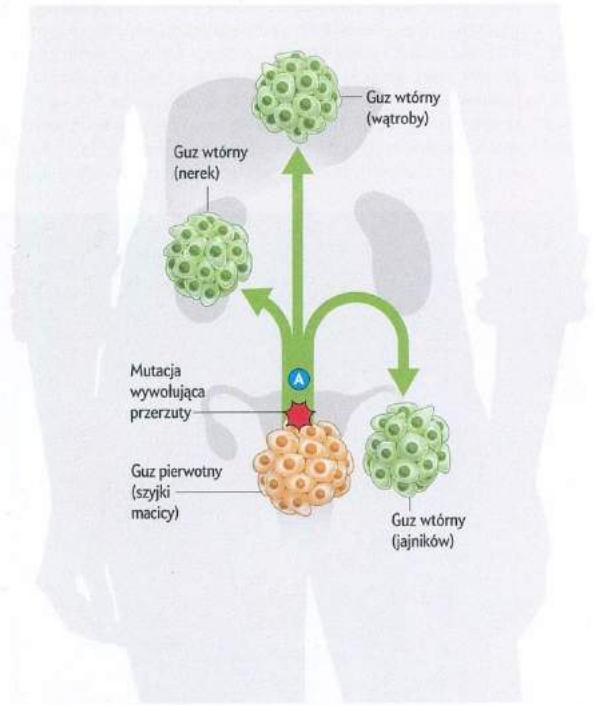
Immunoterapia w leczeniu nowotworów.

Celem **immunoterapii jest** pobudzenie układu odpornościowego do walki z nowotworem.

1. sztuczna modulacja- pobudzenie(**immunostymulacja**)
2.obniżenie (**immunosupresja**)
3. odbudowie (**immunorekonstrukcja**)

Immunoterapia znalazła zastosowanie w zapobieganiu rozwojowi licznych chorób (szczepienia ochronne) i w leczeniu przyczynowym alergii (odczulanie). Ponadto wykorzystuje się ją w leczeniu chorób zakaźnych, np. błonicy, tężca (seroterapia), schorzeń autoimmunologicznych (w przebiegu których organizm atakuje sam siebie) i przy przeszczepach.

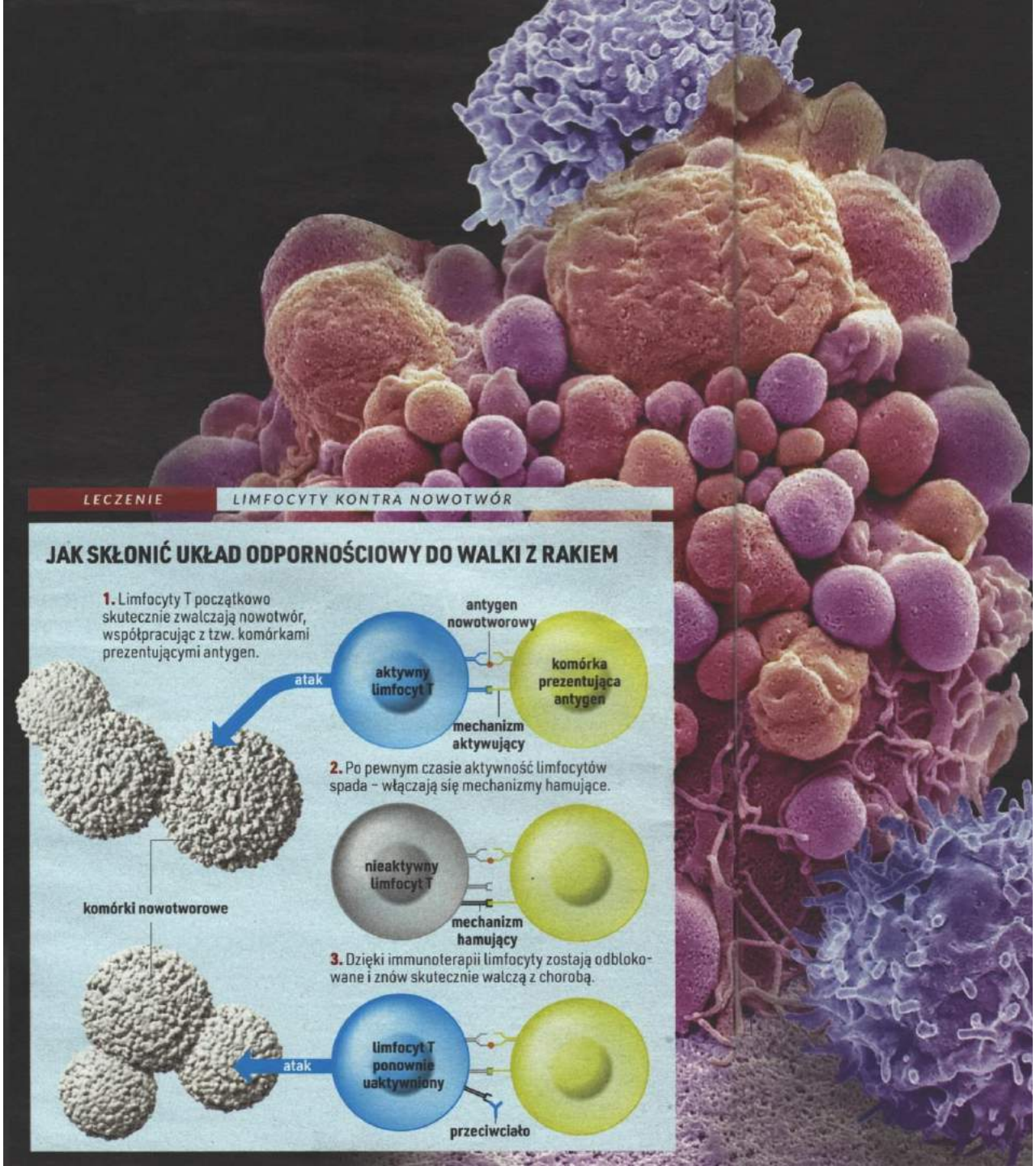
4. W nowotworach pobudzenie układu odprnosciowego do walki rakiem



1. Ofatumumab Arzerra CD20; ludzkie IgG1 przewlekła białaczka limfocytarna 2009
2. Tositumomab-I131 Bexxar CD20; mysie IgG2a chłoniak nieziarniczy 2003
3. Ibritumomab-tiuxetan Zevalin CD20; mysie IgG1 chłoniak nieziarniczy 2002
4. Rituximab Rituxan CD20; chimeryczne IgG1 chłoniak nieziarniczy 1997
5. Gemtuzumab ozogamicin Mylotarg CD33; humanizowane IgG4 ostra białaczka szpikowa 2000*
6. Alemtuzumab Campath-1H CD52; humanizowane IgG1 ostra białaczka szpikowa 2001
7. Panitumumab Vectibix EGFR; ludzkie IgG2 rak jelita 2006
8. Cetuximab Erbitux EGFR; chimeryczne IgG1 rak jelita 2004
9. Trastuzumab Herceptin HER2; humanizowane IgG1 rak piersi 1998
10. Bevacizumab Avastin VEGF; humanizowane IgG1 rak jelita 2004
11. Eculizumab Soliris C5; humanizowane IgG2/4 napadowa nocna hemoglobinuria 2007
12. Muromonab-CD3 Orthoclone OKT3 CD3; mysie IgG2a profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu 1986*
13. Basiliximab Simulect IL2R; chimeryczne IgG1 profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu 1998

Przeciwciała monoklonalne

1. Ofatumumab Arzerra CD20; ludzkie IgG1 przewlekła białaczka limfocytarna 2009 Daclizumab Zenapax IL2R; humanizowane IgG1 profilaktyka reakcji odrzucenia przeszczepu 1997*
2. Efalizumab Raptiva CD11a; humanizowane IgG1 łuszczyca plackowata 2003*
3. Tocilizumab Actemra IL6R; humanizowane IgG1 reumatoidalne zapalenie stawów 2010 Ustekinumab Stelara IL12/23; ludzkie IgG1 łuszczyca plackowata 2009
4. Omalizumab Xolair IgE; humanizowane IgG1 astma 2003 Natalizumab Tysabri a4 integryna; humanizowane IgG4 stwardnienie rozsiane 2004
5. Golimumab Simponi TNF; ludzkie IgG1 reumatoidalne i łuszczycowe zapalenie stawów, ZZSK 2009
6. Certolizumab pegol Cimzia TNF; humanizowane Fab' pegylowane choroba Crohna 2008
7. Adalimumab Humira TNF; ludzkie IgG1 reumatoidalne zapalenie stawów 2002
8. Infliximab Remicade TNF; chimeryczne IgG1 choroba Crohna 1998
9. Abciximab Reopro GPIIb/IIIa; chimeryczne IgG1 Fab' prewencja zakrzepów po zabiegach rewaskularyzacyjnych 1994
10. Denosumab Prolia RANK-L; humanizowane IgG2 osteoporoza 2010 Palivizumab Synagis RSV; humanizowane IgG1 zakażenia RSV 1998
11. Ranibizumab Lucentis VEGF; humanizowane IgG1 Fab' AMD 2006 T


LECZENIE
LIMFOCYTY KONTRA NOWOTWÓR
JAK SKŁONIĆ UKŁAD ODPORNOŚCIOWY DO WALKI Z RAKIEM
1. Limfocyty T początkowo skutecznie zwalczają nowotwór, współpracując z tzw. komórkami prezentującymi antygen.
antygen nowotworowy
aktywny limfocyt T
komórka prezentująca antygen
atak
mechanizm aktywujący
2. Po pewnym czasie aktywność limfocytów spada – włączają się mechanizmy hamujące.
nieaktywny limfocyt T
mechanizm hamujący
komórki nowotworowe
3. Dzięki immunoterapii limfocyty zostają odblokowane i znów skutecznie walczą z chorobą.
limfocyt T ponownie uaktywniony
atak
przeciwciało

Radioterapia spiralna Tomotherapy

Tomoterapia czyli aparat terapeutyczny połączony z funkcją spiralnej tomografii komputerowej z wykorzystaniem wiązki megawoltowej służy precyzyjnemu napromienianiu chorych. Innowacyjność tego aparatu polega na możliwości wykonania badania tomografii komputerowej bezpośrednio na aparacie terapeutycznym. Uzyskany obraz tomograficzny służy weryfikacji ułożenia chorego względem pozycji zaplanowanej a w przypadku wystąpienia różnic wykonanie korekty ułożenia przy wykorzystaniu stołu terapeutycznego. W niektórych przypadkach istnieje możliwość wykonania planu leczenia na podstawie tomografii komputerowej (MVCT) wykonanej z wykorzystaniem Tomoterapii.

Aparat ten może być wykorzystywany do napromieniania zmian nowotworowych znajdujących się w wielu lokalizacjach. Kwalifikacja do leczenia z zastosowaniem tego urządzenia podejmowana jest indywidualnie, zgodnie ze wskazaniami, w trakcie konsultacji lekarskiej.

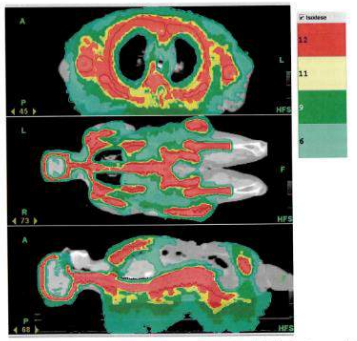


Fig. 2. Color wash of helical tomotherapy total marrow irradiation (TMI) dose distribution in patient treated to 12 Gy. Dose extended beyond patient because dose was calculated to all pixels, including air and table.

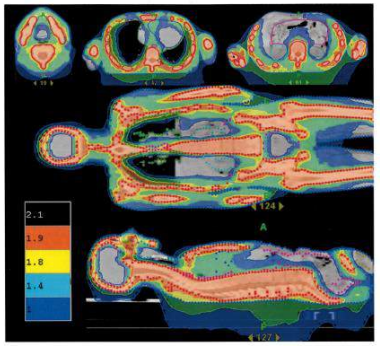


Fig. 3. Sectional views of TMI dose painting shown in a patient with relapsed acute leukemia.

Radioterapia spiralna Tomotherapy

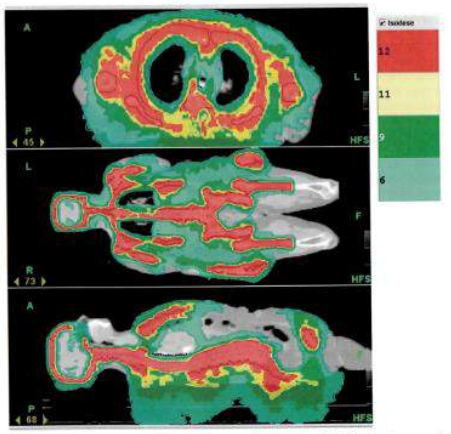


Fig. 2. Color wash of helical tomotherapy total marrow irradiation (TMI) dose distribution in patient treated to 12 Gy. Dose extended beyond patient because dose was calculated to all pixels, including air and table.

Tomoterapia czyli aparat terapeutyczny połączony z funkcją spiralnej tomografii komputerowej z wykorzystaniem wiązki megawoltowej służy precyzyjnemu napromienianiu chorych. Innowacyjność tego aparatu polega na możliwości wykonania badania tomografii komputerowej bezpośrednio na aparacie terapeutycznym. Uzyskany obraz tomograficzny służy weryfikacji ułożenia chorego względem pozycji zaplanowanej a w przypadku wystąpienia różnic wykonanie korekty ułożenia przy wykorzystaniu stołu terapeutycznego. W niektórych przypadkach istnieje możliwość wykonania planu leczenia na podstawie tomografii komputerowej (MVCT) wykonanej z wykorzystaniem Tomoterapii.

Aparat ten może być wykorzystywany do napromieniania zmian nowotworowych znajdujących się w wielu lokalizacjach. Kwalifikacja do leczenia z zastosowaniem tego urządzenia podejmowana jest indywidualnie, zgodnie ze wskazaniami, w trakcie konsultacji lekarskiej.

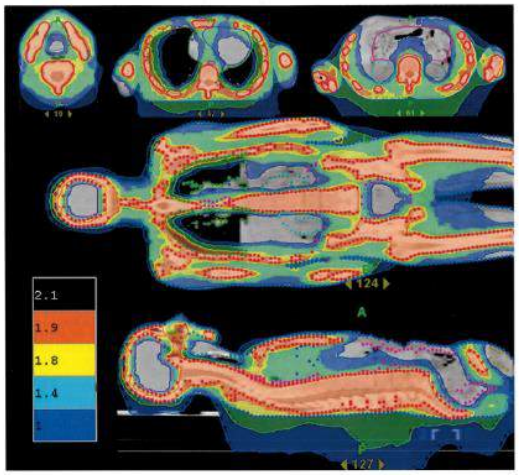


Fig. 1. Sectional views of TMI dose painting shown in a patient with relapsed acute leukemia.

Immunoterapia

To odmiana terapii celowanej wykorzystująca głównie tzw. przeciwciała monoklonalne. Ich zadaniem jest pobudzenie układu odpornościowego do walki z rakiem. Ostatnie miesiące przyniosły kilka spektakularnych sukcesów immunoterapii. W USA w ramach tzw. terapii przełomowej zarejestrowano np. pembrolizumab, który jest w stanie zniszczyć guz u około 24 proc. pacjentów z zaawansowanym, dającym już mnogie przerzuty czerniakiem złośliwym. Celem tego leku jest białkowy receptor o nazwie PD-1 znajdujący się na powierzchni limfocytów typu T. Naukowcy odkryli bowiem, że czerniak jest w stanie zneutralizować te limfocyty, przyłączając do PD-1 inne białko - PD-L. Po połączeniu się obu protein limfocyt nie jest w stanie efektywnie niszczyć raka. Gdy jednak pembrolizumab zablokuje to połączenie, limfocyty zaczynają o wiele skuteczniej rozpoznawać komórki czerniaka i je niszczyć.

Immunoterapie należą do bardzo drogich metod, ich wprowadzanie w Polsce jest problematyczne. W czerwcu resort zdrowia odmówił finansowania leczenia innym przeciwciałem monoklonalnym - pertuzumabem, skutecznym w zaawansowanym raku piersi.

O czym musi pamiętać każdy pediatra aby nie przeoczyć białaczki!

1. O nietypowych objawach białaczek
2. O wykonywaniu morfologii krwi obwodowej kiedy z dzieckiem dzieje się coś złego.
3. O wysłaniu dziecka do hematologa dziecięcego przy jakichkolwiek wątpliwościach
4. O tym ze białaczka ostra u dzieci przebiega jak burza i szybko może zabić dziecko, każdy dzień opóźnienia może odebrać szansę na przeżycie

O czym musi pamiętać każdy pediatra kiedy staje przed nim dziecko w trakcie 3 letniego leczenia białaczki!

1. O tym że dziecko jest w ciężkiej immunosupresji i reakcja na każde zakażenie musi być zdecydowana (antybiotyk)
2. O wykonywaniu morfologii krwi obwodowej kiedy z dzieckiem dzieje się coś złego i szybkiej reakcji na jej wyniki(transfuzja płytek, erytrocytów , leukocytów)
3. O wysłaniu dziecka do kliniki onkologii i hematologii dziecięcej przy braku poprawy na zastosowane przez siebie leczenie lub jakichkolwiek wątpliwościach(telefon !)
4. O tym ,że zakażenie u dzieci z białaczką szybko może doprowadzić do posocznicy ,która zagrozi jego życiu
5. Dbać o duże wkłucie dziecka

Podsumowanie

- ALL u dzieci, jest w większości przypadków chorobą uleczalną
- U 15-20% chorych występuje nawrót choroby
- Pacjenci z nawrotem lub opornością na standardową chemioterapię mają niepomyślne rokowanie
- Nowe terapie, takie jak immunoterapie angażujące limfocyty T są bardzo potrzebne w walce z chorobą, szczególnie u chorych z opornością lub kolejnym nawrotem choroby

Bardzo ważna jest dobra opieka nad dzieckiem - pacjentem

Dobra energia potrzebna jest do prawidłowej współpracy pracowników ochrony zdrowia (lekarze, pielęgniarki, farmaceuci i organizacji ochrony zdrowia (dyrektorzy placówek medycznych urzędnicy NFZ i MZ

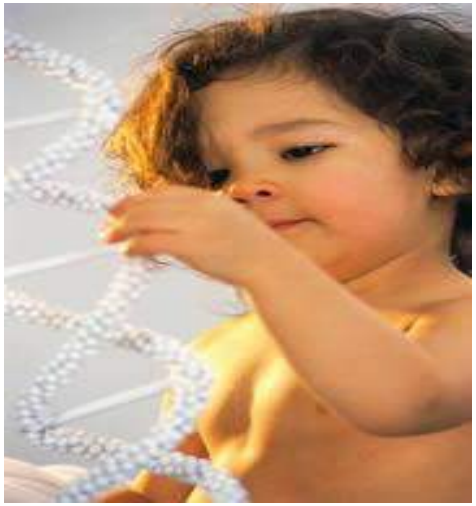
Pielęgnując chore dziecko należy nie tylko podawać mu leki i robić okłady ale również dostarczyć świeże powietrze, światło, zapewnić czystość, spokój, właściwą dietę, okazywać życzliwość i zainteresowanie oraz podchodzić indywidualnie do każdego pacjenta.

JAK ZATRZYMAĆ POZYTYWNĄ ENERGIĘ W DOMU I SZPITALU

Postaw mosiężną rzeźbę na biurku

Na biurku możemy postawić małą rzeźbę, najlepiej srebrną i mosiężną, która aktywizuje pozytywną energię i sprzyja interesom.

Zobacz także: Jak przyciągnąć pieniądze przy pomocy magii?



Zadbaj o czysty portfel

Jeśli chcemy mieć fortunę zadbajmy o „czysty" portfel, bez paragonów itp. Ważne by był czerwony. Ten kolor przyciąga pieniądze.

Zawieś witraż w oknie

Zaleca się powieszenie witrażów w oknie, bo mają one magiczną moc. Są symbolem dobrobytu, szczęścia i bogactwa. Światło, które przez nie przenika ożywia **barwy** i wytwarza specjalny nastrój.

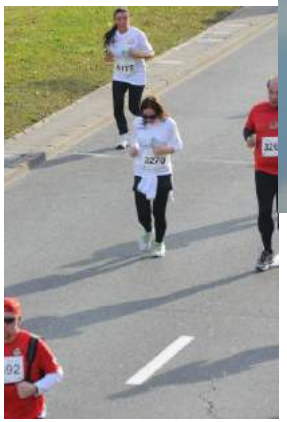
Miej tylko jedne drzwi do domu

Dom powinien mieć jedną parę drzwi wejściowych. Według Chińczyków w domu, który ma dwoje lub więcej drzwi, mieszkają kłótliwi i nieodpowiedzialni ludzie.

LAO Warszawa 2019

LAC

szpiKNAszczyt.pl
Kilimandżaro 2014



MOUNT KILIMANJARO
CONGRATULATIONS
Parlament na szczyt dla dzieci

Dziękuję za uwagę ☺