

Гемобластози у дітей

Зав. кафедри педіатрії №2
професор Дудник В.М.

Лейкоз

- Злоякісна пухлина кровотворної системи, патологічним субстратом якої є молоді, так звані «бластні клітини», з первинним ураженням кісткового мозку, подальшим їх виходом в периферичну кров, інфільтрацією лімфатичних вузлів та інших органів і систем

Етіологія та патогенез

- Лейкемія виникає внаслідок спонтанної мутації нормальних гемопоетичних клітин-попередників, після чого тригерні фактори (вірусні, генетичні, хімічні, фізичні, іонізуюче опромінення) приводять до злоякісної проліферації

Вірусно-генетична концепція виникнення лейкозів

- онкорнавируси (містять РНК) знаходяться в неактивному стані в організмі людини-загальмовані клітинними репресорами
- активація онкогенів під впливом тригерних факторів, зміна спадкового апарату (мутація) та малігнізація кровотворних клітин
- механічне витіснення нормальних ростків кровотворення, їх пригнічення продуктами життєдіяльності лейкозних клітин
- викид бластних клітин в периферійну кров, їх метастазування в різні органи та тканини організму (поява вогнищ екстрамедулярного патологічного кровотворення)

Класифікація лейкозів

- **Форма** (гострий, хронічний)
- **Періоди** (початковий, розпалу, ремісія, рецидив, термінальний)
- **За ураженням нервової системи** (менінгеальна, менінгоенцефалічна, енцефалічна, діенцефальна)

Морфологія бластних клітин (FAB- франко-американо-британська класифікація)

- Лімфобластний лейкоз – субтипи: L1, L2, L3
- Мієлобластний лейкоз – субтипи:
 - M1 - мієлобластний малодиференційований
 - M2 - мієлобластний диференційований
 - M3 - промієлоцитарний
 - M4 - мієломонобластний
 - M5 - монобластний
 - M6 - еритромієлоз
 - M7 - мегакаріобластний
 - M0 – недиференційований

Клініка початкового періоду лейкозу

- Немотивована тривала лихоманка
- Некротична ангіна, стоматит на фоні рефрактерності до антибіотиків
- Немотивоване блювання, проноси
- Болі в кістках, суглобах, хребті
- Ізольований геморагічний синдром
- Ураження дихальної системи (плеврит, пневмонія)
- Ураження ЦНС - парези, анізорефлексія, позитивні симптоми Керніга, Брудзинського
- Збільшення лімфатичних вузлів, слинних залоз (симптом Мікуліча)
- Рефрактерна анемія

Клініка розгорнутої стадії гострого лейкозу

- **Паранеопластична інтоксикація** (гіпертермія, в'ялість, анорексія)
- **Виразково-некротичний синдром** (ангіни, стоматити)
- **Геморагічний синдром** (петехії, екхімози, кровотечі з слизових оболонок - носові, ясневі, ниркові, маткові)
- **Проліферативний синдром** — системне збільшення всіх груп периферійних лімфатичних вузлів, печінки і селезінки, кістково-артритичні болі
- **Анемічний синдром** — анемія різних ступенів важкості (від легкої до важкої)

Нейролейкоз – специфічне ураження ЦНС

- **Менінгеальна форма** - дифузна інфільтрація оболонок кісткового мозку (головний біль, блювання, нудота, шум у вухах, порушення сна, гіперрефлексія, ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга, Брудзинського, застоїні диски зорового нерва. В лікворі цитоз більш 10 клітин в 1 мм³, збільшення білка, **бластні клітини**.
- **Енцефалітична** - вогнищева симптоматика ураження черепно-мозкових нервів - ністагм, девіація язика, втрата слуху, зору; розвиток пірамідної недостатності; мозочкові симптоми — атаксія, гіперкінези; судоми, порушення сна і мови.
- **Менінго-енцефалітична.**
- **Діенцефальна** — гіпертермія, полідіпсія, поліурія, булімія, ожиріння або кахексія.
- **Мієліт** — ураження спинного мозку, порушення функцій тазових органів, корінцеві симптоми, парези, паралічі. Полірадикулоневрит.

План обстеження хворого на лейкоз

- Гематологічний аналіз крові
- Біохімічний аналіз крові (функція нирок, печінки)
- Спинномозкова пункція (при необхідності комп'ютерна томографія головного мозку)
- УЗД ділянок збільшених лімфовузлів, органів черевної порожнини, позачеревного простору, яєчок, малого тазу
- Рентгенографія грудної клітини, ЕКГ, ЕхоКГ
- Огляд окуліста, невролога, ЛОР (очне дно, додаткові синуси носу, стан ЦНС)
- Мієлограма – пункція кісткового мозку

Зміни гемограми при гострому лейкозі

- **Червоний рісток** — нормохромна анемія арегенераторного характеру (без ретикулоцитозу)
- **Білий рісток** —
 1. Кількість лейкоцитів від лейкопенії до гіперлейкоцитозу
 2. В лейкоцитарній формулі - бласти, нейтропенія, лейкоемічний провал (hiatus leukemicus)
- **Тромбоцитарний рісток** — тромбоцитопенія
- **Різно прискорена ШОЕ**

Дослідження кісткового мозку

- **Цитологічне** дослідження
- **Цитохімічне** – визначення за допомогою цитохімічного фарбування приналежність клітин до певної лінії диференціювання (реакції на мієлопероксидазу, кислу фосфатазу, глікоген, судан чорний)
- **Імунофенотипування** – використання панелі моноклональних антитіл до кластерів диференціювання (Т чи В лінії лейкемічного клону)
- **Цитогенетичні і молекулярно-генетичні** методи – стан хромосомного апарату (кількість хромосом і їх структурні зміни - транслокації, інверсії, делеції)

Цитологічне дослідження мієлограми

- **Мієлокаріоцитоз** - це збільшення кількості кістково-мозкових клітин в одиниці об'єму кісткового мозку $>400 \times 10^9 / \text{л}$ (в нормі $90-400 \times 10^9 / \text{л}$), тобто кістковий мозок гіперцелюлярний, мономорфний, переважають однотипні бластні клітини.
- **Кількість бластних клітин** при лейкозі більше 20-30% (в нормі до 5-7%). При цьому різко звужені лейкоцитарний та мегакаріоцитарний ростки кровотворення. Мієлоїдно-еритроїдне співвідношення складає 30:1 (в нормі 3:1).

Принципи лікування лейкемії

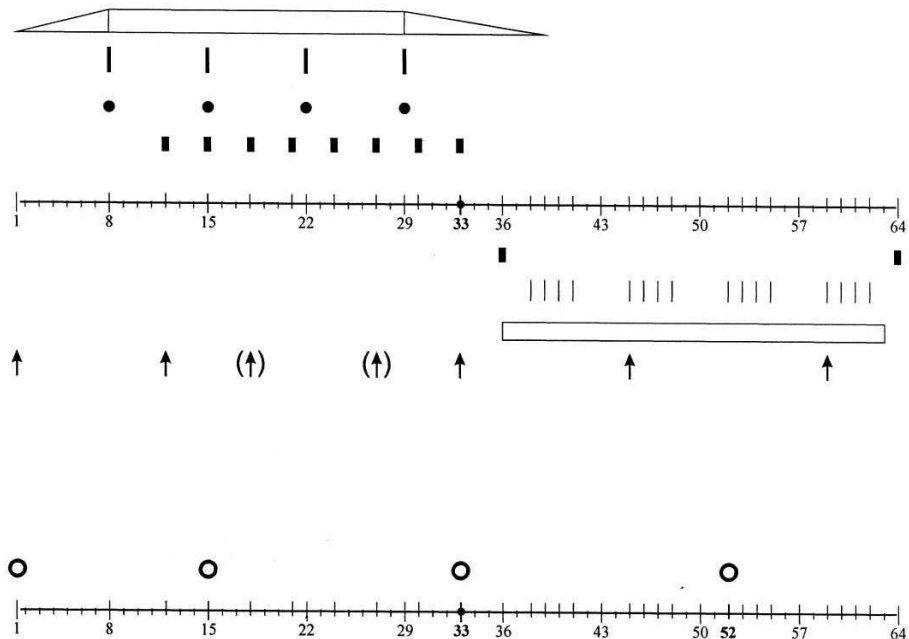
- **Індукція ремісії** (вінкрістін, преднізолон)
- **Консолідація** (“закріплення”) ремісії
аспарагіназа, цитозар, циклофосфамід)
- **Підтримуюча терапія** (метотрексат, 6-меркаптопурін)
- **Профілактика та лікування нейролейкемії**
(інтратекальне введення хіміопрепаратів – метотрексат, цитозар, преднізолон)

СХЕМА ЛІКУВАННЯ

гострого лімфобластного лейкозу у дітей

PRED *po*iv Преднізолон 60 мг/м²
VCR *iv* Вінкрістин 1,5 мг/м²
DNR *pi*(1h) Доксорубіцин 30 мг/м²
ASP *pi*(1h) L-аспарагіназа 5000 OD/м²

CPM *pi*(1h) Циклофосфан 1000 мг/м²
ARA-C *iv* Цитозар 75 мг/м²
6-MP *po* (28d) 6-Меркатпопурин 60 мг/м²
MTX *i.th.* Метатрексат ендоліумбально
 - до 1 р. — 6 мг
 - 1 р. — 8 мг
 - 2 р. — 10 мг
 - ≥ 3 р. — 12 мг



ЛЮМБАЛЬНА ПУНКЦІЯ

33-й день — ремісія при ≤5% бластів

Прогноз лікування гострого лімфобластного лейкозу

Фактор ризику	Сприятливий	Несприятливий
Вік	Від 1 до 9 років	До 1 і старше 9
Стать	Дівчатка	Хлопчики
Початковий лейкоцитоз	До 50 000/мкл	Більше 50000/мкл
Відповідь на 8-й день лікування	Немає бластів в крові	Є бласти в крові
ЦНС-статус	Немає бластів в лікворі	Є бласти в лікворі
Цитогенетика	Трисомії 4 і 10	t [4:11], t [9:22]

Мінімальна резидуальна хвороба (МРХ)

- **МРХ** – наявність залишкових лейкемічних клітин у пацієнта в ремісії.
- **Методи визначення:**
 1. Цитогенетичний (визначення клітин з аномаліями каріотипу)
 2. Полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР (1 на 100 000)
 3. Проточна цитофлюорометрія (визначення клітин з аномальним фенотипом)

Основні проблеми в лікуванні лейкозів у дітей

- Поява пацієнтів з мутантними клонами пухлинних клітин, що є резистентними до хіміотерапії (неможливість стійкої ремісії, рецидиви лейкозу)
- Віддалені небажані наслідки хіміотерапії – затримка росту, нейроендокринні порушення, вторинні злоякісні пухлини
- Висока вартість лікування

Рецидиви гострого лейкозу

- **Зверхранні рецидиви** – до 6 місяців від постановки діагнозу (10% 10 – річного виживання)
 - **Ранні рецидиви** – до 18 місяців від постановки діагнозу (17% 10 – річного виживання)
 - **Пізні рецидиви** – понад 18 місяців від постановки діагнозу (38% 10 – річного виживання)
- Ізольовані і комбіновані** (кістковомозкові і екстремедулярні – ЦНС, тестікулярні, з інфільтрацією інших органів)

Комплексна ремісія

- Відсутність клінічних ознак лейкозу
- Відсутність бластів в периферичній крові
- Менше 5% бластів в кістковому мозку з ознаками відновлення нормального гемопоєзу

Лімфогрануломатоз у дітей

■ Історія описання

- В 1832р англійський лікар Томас Ходжкін описав семеро хворих, у яких спостерігалось збільшення лімфовузлів та селезінки, загальне виснаження та знесилення. У всіх випадках хвороба закінчувалась летально. Через 23 роки С. Уїлкс назвав такий стан хворобою Ходжкіна після того, як детально вивчив випадки, що описані Ходжкіним та додав до них 11 власних спостережень.

Сер Томас Ходжкін (1798-1866)





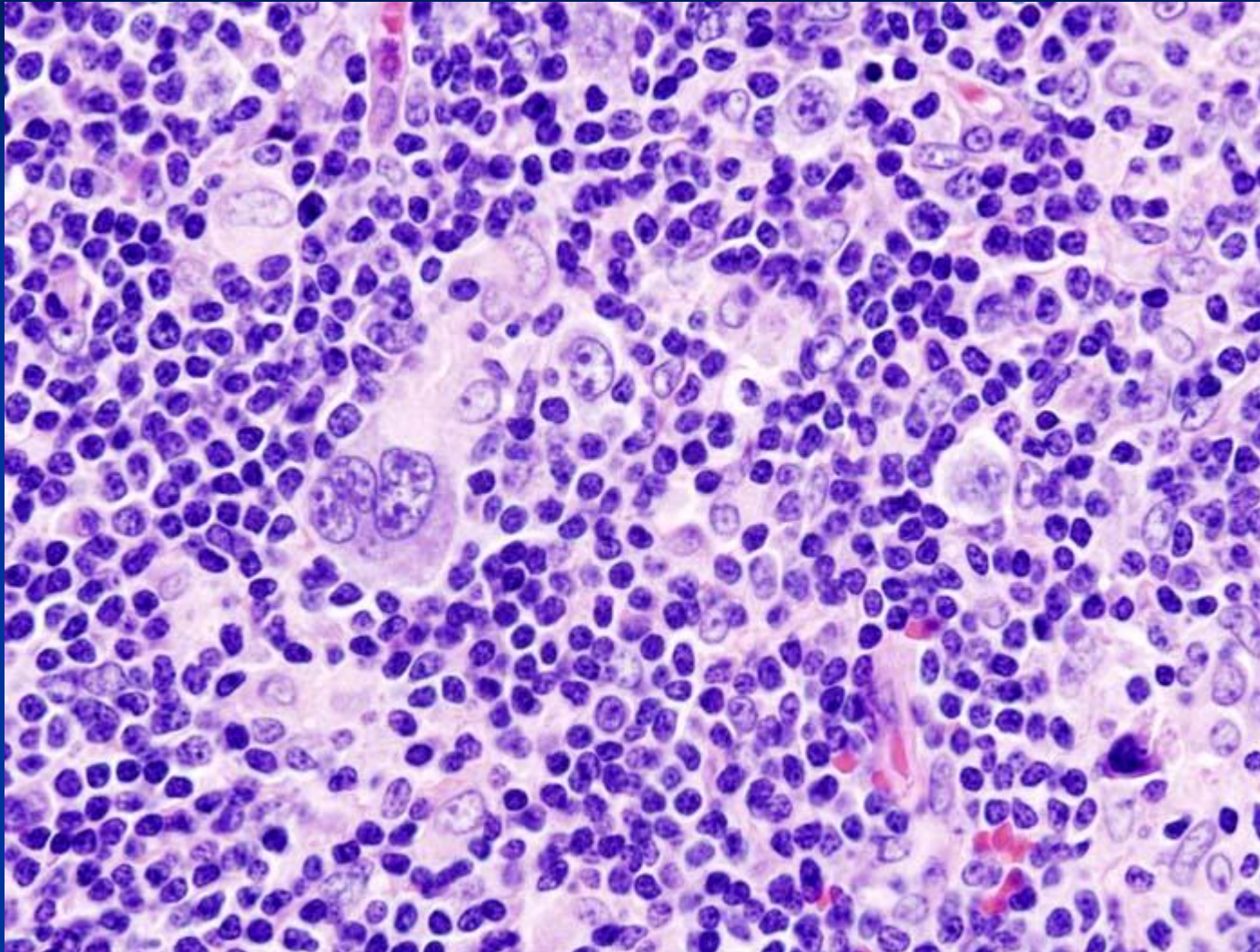
Визначення

- Лімфогрануломатоз (лімфома Ходжкіна) – злоякісна пухлина лімфоїдної тканини із специфічною гранульоматозною гістологічною структурою.
- на 5 місці серед злоякісних пухлин у дітей та 40% всіх лімфом дитячого віку
- частота 5-6 випадків на 1 млн. дитячого населення
 - до 7 років хлопчики хворіють в 3 рази частіше
 - віковий пік 4-6 років та 12-14 років

Лімфома Ходжкіна. Біологія.

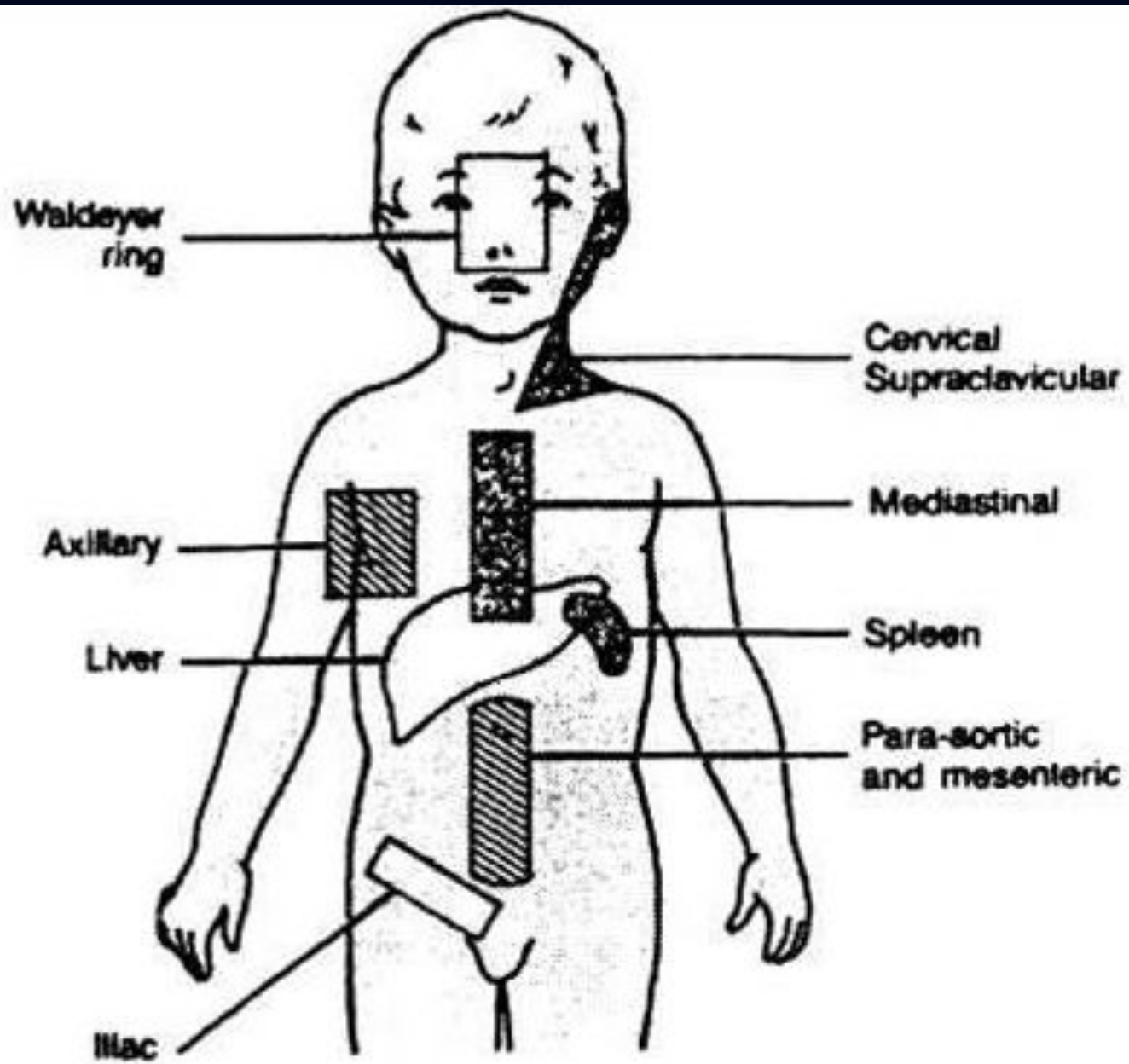
- **Етіологія невідома.** Обговорюється роль вірусу Епштейна-Бара, що був виявлений в пухлинних клітинах.
- **Гіпотеза патогенезу** –
 - мутація В-лімфоцитів
 - безконтрольна проліферація пухлинних клітин
 - блок запрограмованої клітинної смерті – апоптозу
- **Пухлинний субстрат** – гігантські 2-ядерні клітини Березовського-Штернберга-Рид виникають із зрілих В-клітин лімфатичних вузлів, одноядерні клітини Ходжкіна.

**Мікропрепарат: біоптат лімфовузла.
Клітина Березовського-Штернберга-Рід**



Лімфома Ходжкіна. Клініка.

- Лімфовузли шиї (60-80%), над- і підключичні, аксиллярні, абдомінальні, пахові (збільшені, щільні, не болючі, рухливі, часто у вигляді конгломератів, без ознак запалення – “картопля в мішку” за професором Киселем)
- Середостіння (60%), з проростанням в плевру, легені, трахею, стравохід
- Спленомегалія (26%) з ураженням л/в воріт селезінки, парааортальних л/в
- Ураження ЦНС, кісток, кісткового мозку (5-10%)
- Ураженні екстранодальних структур може проявлятись у вигляді пухлини, випоту, болю, а також порушенням функцій внутрішніх органів



Класифікація лімфоми Ходжкіна Енн-Арбор (1971, 1993)

Стадія	Розповсюдженість процесу
I	Ураження однієї ділянки лімфатичної системи або 2 суміжних
II	Специфічні зміни в декількох несуміжних ділянках лімфатичної системи по один бік діафрагми
III	Ураження по обидві сторони діафрагми, однак обмежені змінами в лімфатичних вузлах, селезінці, вальдейєровим кільцем
IV	Дисеміноване ураження позалімфатичних органів або тканин

Класифікація лімфоми Ходжкіна Енн-Арбор (1971, 1993)

- Підгрупа А – відсутність ознак інтоксикації та активності пухлинного процесу
- Підгрупа В:
 - лихоманка понад 38С
 - профузні поти
 - свербіж шкіри і/або втрата ваги понад 10% за 6 місяців

Гістологічна класифікація лімфоми Ходжкіна

- Лімфоцитарне переважання
- Нодулярний склероз
- Змішаноклітинний варіант
- Лімфоцитарне виснаження

Імунофенотипування – CD15, CD20, CD320

- Специфічних цитогенетичних і молекулярних характеристик при лімфомі Ходжкіна не існує.

Гістологічна характеристика лімфоми Ходжкіна

■ Лімфоцитарне переважання

дифузна/вогнищева проліферація лімфоцитів, незначна кількість еозинофілів, плазмоцитів, гістіоцитів, клітини Березовського-Штернберга у невеликій кількості, найбільш сприятливий перебіг

■ Нодулярний склероз

розвиток тяжів сполучної тканини, що ділять пухлину на вузлики (нодулі) з великою кількістю кл. Березовського-Штернберга, лімфоцитами, еозинофілами, вогнищами некрозу

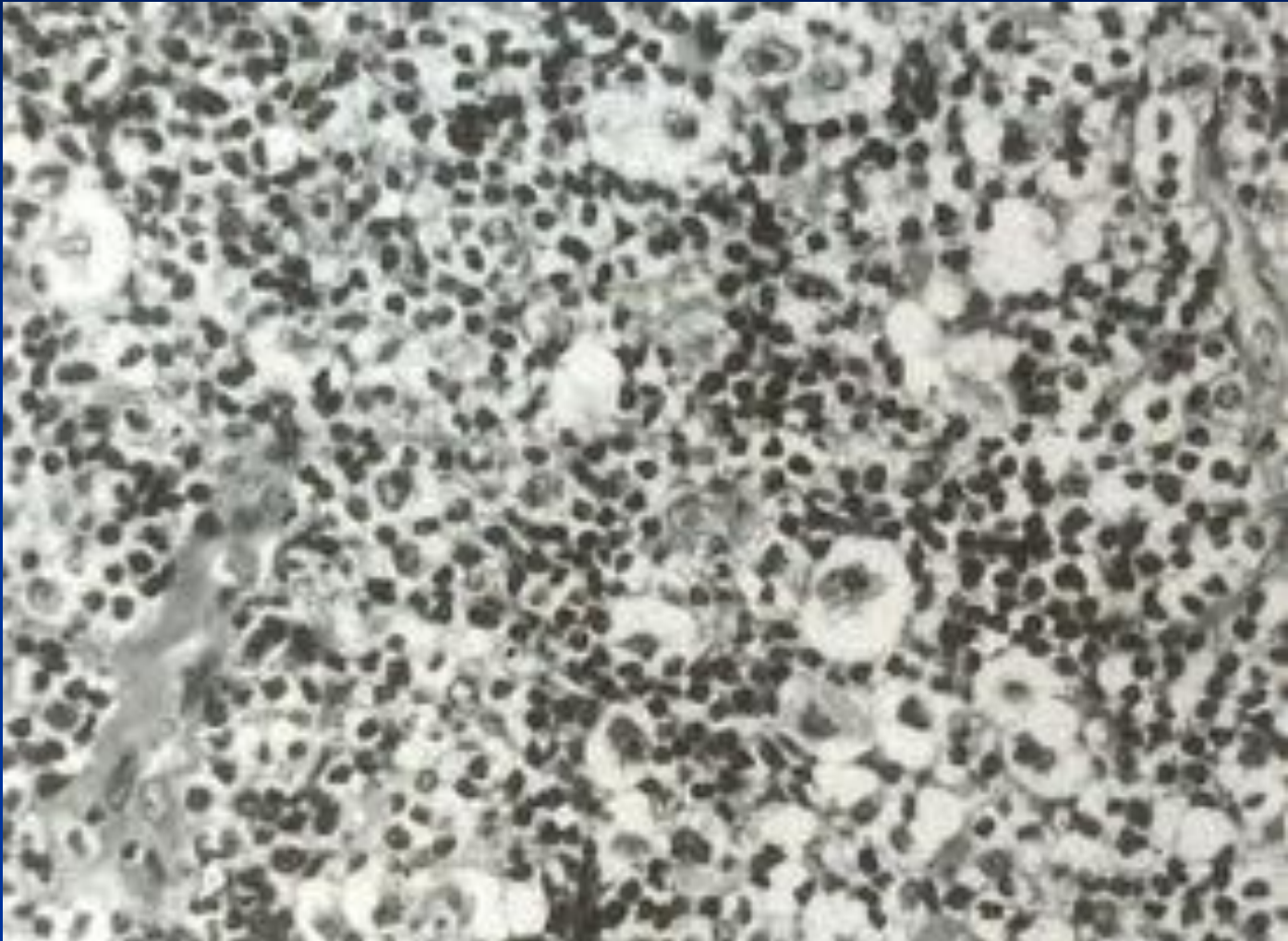
■ Змішаноклітинний варіант

клітинний поліморфізм, багато кл. Березовського-Штернберга, полів фіброзу та некрозу

■ Лімфоцитарне виснаження

різке зменшення лімфоцитів до їх зникнення, фіброз та некроз, багато кл. Березовського-Штернберга, кл. Ходжкіна. Несприятливий варіант, як правило IV ст.

Лімфома Ходжкіна. Нодулярний склероз. Лакунарні клітини.



Лімфома Ходжкіна. Протокол діагностики (наказ МОЗ України 20.07.2005 № 364).

- Загальний аналіз крові – анемія, нейтрофільоз, прискорена ШОЕ, еозинофілія
- Відкрита біопсія уражених лімфатичних вузлів
- Цитологічне дослідження відбитків лімфовузлів
- Гістологічне дослідження
- Імуногістохімічне дослідження біоптатів
- Аспіраційна біопсія кісткового мозку, трепанобіопсія

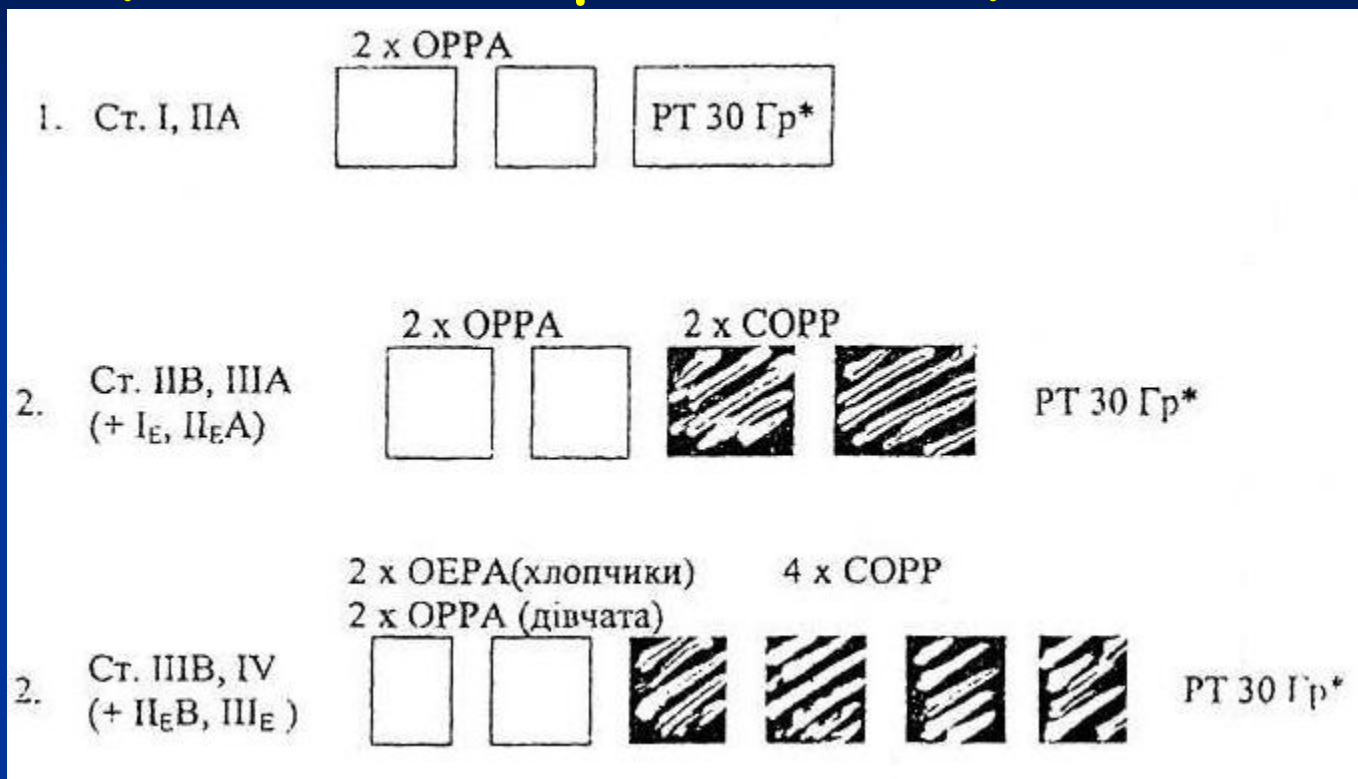
Лімфома Ходжкіна. Діагностика.

- Пункційна біопсія не є достатньою для встановлення діагнозу лімфогранулематозу.
- Вивчення цитологічних препаратів, отриманих під час пункції кісткового мозку або іншого нелімфоїдного органу не є достатнім для визначення їх ураження (для встановлення IV стадії захворювання внаслідок ураження кісткового мозку абсолютно необхідним є здійснення **трепанобіопсії**).

Лімфома Ходжкіна. Терапевтичне стадіювання (наказ МОЗ України 20.07.2005 № 364).

- ретельна документація усіх визначених пальпаторно уражених лімфатичних вузлів (включно з їх розмірами), розмірів печінки і селезінки, обстеження носоглотки (кільця Вальдейера)
- УЗД органів черевної порожнини та периферичних лімфовузлів
- рентгенівське дослідження ОГК у двох проєкціях
- комп'ютерна томографія грудної клітини (обов'язково з технікою дослідження легенів та м'яких тканин)
- комп'ютерна або магніторезонансна томографія усіх клінічно або сонографічно зареєстрованих як уражені регіонів (для планування променевої терапії та оцінки відповіді на лікування)
- загальний аналіз крові, коагулограма, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамма-ГТ, лужна фосфатаза (ЛФ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинін сироватки крові
- серологічне дослідження вірусів (вірус Епштейн-Бар (ЕБВ), цитомегаловірус (ЦМВ), герпесу простого, варіцелли, ВІА), токсоплазмозу, кандід, аспергілли
- електрокардіографія (ЕКГ), сонокардіографія.

Лімфома Ходжкіна. Протокол лікування дітей до 15 років у відповідності до стадії (наказ МОЗ України № 364)



* при значній резидуальній пухлині доза опромінення підвищується до 35 Гр.

Дози і тип введення препаратів в циклі ОРРА

Назва препарату	Дні	Дози
Доксорубіцин	1, 15	40 мг/м ² в/в інфузією за 2 години
Вінкристин	1, 8, 15	1,5 мг/м ² в ін'єкцію (максимальна одноразова доза 2 мг)
Прокарбазин	1 до 15	100 мг/м ² р.о. за 2-3 прийоми
Преднізолон	з 1 до 15	60 мг/м ² р.о. за 3 прийоми

Дози і тип введення препаратів в циклі ОЕРА

Назва препарату	Дні	Дози
Доксорубіцин	1, 15	40 мг/м ² в/в інфузією за 2 години
Вінкристин	1, 8, 15	1,5 мг/м ² в ін'єкцію (максимальна одноразова доза 2 мг)
Етопозид	з 3 до 6	125 мг/м ² в/в за 120 хвилин
Преднизолон	з 1 до 15	60 мг/м ² р.о. за 3 прийоми

Дози і тип введення препаратів в циклі COPP

Назва препарату	Дні	Дози
Циклофосфамід (200 мг/м ² MESNA в 0, 4, 8 г)	1, 8	500 мг/м ² в/в за 30 – 60 хв
Вінкристін	1, 8	1,5 мг/м ² в/в ін'єкцією (до 2 мг)
Прокарбазин	1 до 15	100 мг/м ² р.о. 2-3 рази
Преднізолон	1 до 15	40 мг/м ² р.о. за 3 рази

Схема блоку ВЕАСОРР + Г-КСФ ("підсилений")(від 15 років)

Препарат	Дні	Введення	Дози
Циклофосфамід	1	в/в	650 mg/m ²
Уромітексан	1	в/в 0,4,8 год	650 mg/m ²
Доксорубіцин	1	в/в	25 mg/m ²
VP-16	1 – 3	в/в	100 mg/m ²
Прокарбазин	1 – 7	per os	100 mg/m ²
Преднізолон	1-14	per os	40 mg/m ²
Вінкристин	8	в/в	1,4 mg/m ² (max 2 mg)
Блеоміцин	8	в/в	10 mg/m ²

Ризик-фактори

- а – велика (bulky) медіастинальна пухлина ($>1/3$ максимального поперечного діаметру грудної клітини)
- в – ураження екстралімфатичних зон
- с – ШОЕ ≥ 50 мм/год для „А”-стадій та ≥ 30 мм/год для „В”-стадій
- d - 3 або більше уражених лімфатичних зон (не плутати з „лімфатичними регіонами” за класифікацією “Ann Arbor”!)

Супроводжуче лікування

- Мінімізація можливих інфекційних ускладнень (на фоні нейтропенії), значним ступенем імуносупресії, що зберігається протягом 6 місяців від закінчення лікування, а при опроміненні селезінки – більш ніж 1-1,5 роки після його проведення
- **Обов'язково!**
 - оральний ко-тримоксазол
 - протигрибкові препарати
 - бактеріальна деконтамінація (при загрозі нейтропенії)
 - профілактичне вживання ацикловіру при зниженні абсолютного рівня лімфоцитів (<300/мкл)
 - ретельне дотримання правил гігієни ротової порожнини, інших слизових

Оцінка відповіді на лікування

- Пальпація, повторні рентгенографічні, сонографічні, КТ і ЯМРТ-дослідження первинно уражених хворобою регіонів **після кожних 1-2 циклів ПХТ**
- Ремісія констатується після нормалізації розміру ініціально збільшених груп лімфатичних вузлів, печінки, селезінки.
- Моніторинг первинно уражених зон здійснюється **кожні 3 місяці протягом перших двох років** після закінчення лікування, кожні 6 місяців на 3-му і 4-му році, а потім – при виникненні підозри на рецидив захворювання
- При підозрі на рецидив лімфогранулематозу його діагноз **обов'язково мусить бути підтвердженим гістологічно**, тобто повинна бути здійснена біопсія підозрілої на специфічне ураження тканини/органу

Лімфома Ходжкіна. Рецидиви.

- **Ранній рецидив** – на першому році захворювання (прогноз несприятливий без ТКМ)
- **Пізній рецидив** (прогноз сприятливий 80% при застосування “Salvage” - терапії)