

ЛЕЙКОЗЫ у детей

***Ожегов
Анатолий Михайлович***

***зав. кафедрой
педиатрии и
неонатологии ИГМА***

2013



Определение

Лейкозы – это злокачественные опухоли, возникающие из кроветворных клеток и поражающие прежде всего костный мозг

Распространенность

- ~ 1/3 среди ЗНО
- ~ 1/2 среди гемобластозов
- 2-5/100 000 детей
- 3,5/100 000 детей (УР)
- Пик заболеваемости в 3-5 лет (40%)
- Чаще страдают мальчики

Классификация

- *Острый лейкоз* (молодые незрелые бластные клетки) **C91-92**
- *Врожденный лейкоз* (до 1%) – в возрасте до 3 мес.
- *Хронический лейкоз* (более зрелые клетки гранулоцитарного ряда) – 2-5% (0,1/100 000) **C92.1**

Этиология

Лейкозогенные факторы:

- **Химические вещества (экзогенные и эндогенные)**
- **Ионизирующая радиация (Хиросима и Нагасаки, рентгеновское облучение беременных, у радиологов, применение радиоактивных *P* и *J*)**

Этиология

- **Вирусная теория** (у животных, онкогенные РНК-вирусы, лимфома Беркитта, вирусо-генетическая теория Зильбера)
- **Генетические факторы** (отягощенная наследственность, монозиготные близнецы, врожденный лейкоз)
- **Хромосомные заболевания** (болезнь Дауна, синдром Кляйнфельтера, Шерешевского-Тернера, анемия Фанкони)

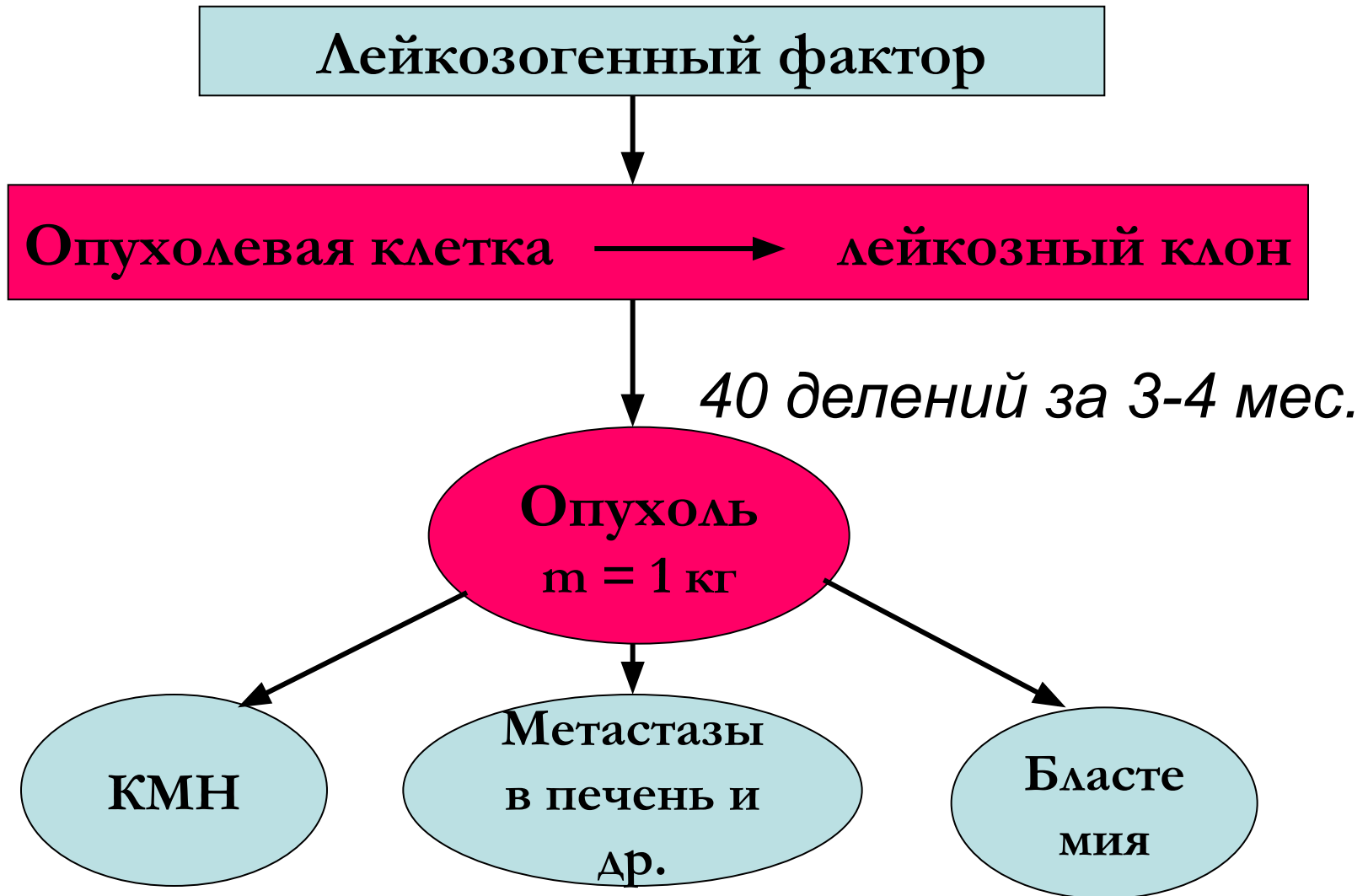
Этиология

Количественные (гипер- и гиподиплоидный) и структурные (транслокации, делеции) аномалии хромосом.

Rh'-хромосома (филадельфийская) – маркер ХМЛ

- **ИДС** (болезнь Брутона, агаммаглобулинемия, с-м Луи-Бар, Вискотта-Олдрича и др.)

Патогенез



Классификация ОЛ (FAB)

Форма	Вариант
ОЛЛ (80-85%)	<i>L1</i> – микрогенерация <i>L2</i> – мезогенерация <i>L3</i> – макрогенерация
ОМЛ (12-15%) – нелимфоид- ный	M0, M1, M2 – ОМЛ M3 – ОПЛ M4 – ОММОЛ M5 – ОМОЛ M6 – ОЭМ M7 – мегакариоцитарный

Классификация ОЛ

Иммунологические подварианты ОЛЛ	Период болезни
<p>В-клеточный:</p> <ul style="list-style-type: none">• про-В (VI)• пре-пре-В (<i>common</i>, VII)• пре-В (VIII)• зрелый В (IV) <p>Т-клеточный:</p> <ul style="list-style-type: none">• про-Т (TI)• пре-Т (TII)• кортикальный Т (TIII)• зрелый Т (TIV)	<ul style="list-style-type: none">• предлейкоз• начальный• разгара• ремиссия• рецидив• терминальный

Клиника

Предлейкозный период

- М.б. повышение Т, снижение аппетита, слабость, вялость
- Повышенная инфекционная заболеваемость
- Редко анемия, или гранулоцитопения, либо тромбоцитопения

Клиника

Начальный период

- Нет специфических симптомов
- Маски различных заболеваний
- Длительная Т реакция неясного генеза у ребенка с ОРВИ, астенизация, ↑ СОЭ
- Некротическая ангина и язвенный стоматит, рефрактерные к АБ
- Поражение сердца в сочетании с анемией

Клиника

Начальный период

- Артрит, оссалгии, болезненность при пальпации и перкуссии костей
- Прогрессирующая анемия на фоне ухудшения общего состояния ребенка
- Летучие боли в животе, понос и запор в чередовании

Клиника

Период разгара

- **Интоксикационный синдром**
- **Костно-суставной** (оссалгии в трубчатых костях, арталгии, артрит, бревиспондилия)
- **Анемический** (бледность с восковидным оттенком)
- **Геморрагический** (микроциркуляторный тип кровоточивости)
- **Лимфопролиферативный** (ЛАП, увеличение печени и селезенки)

Клиника



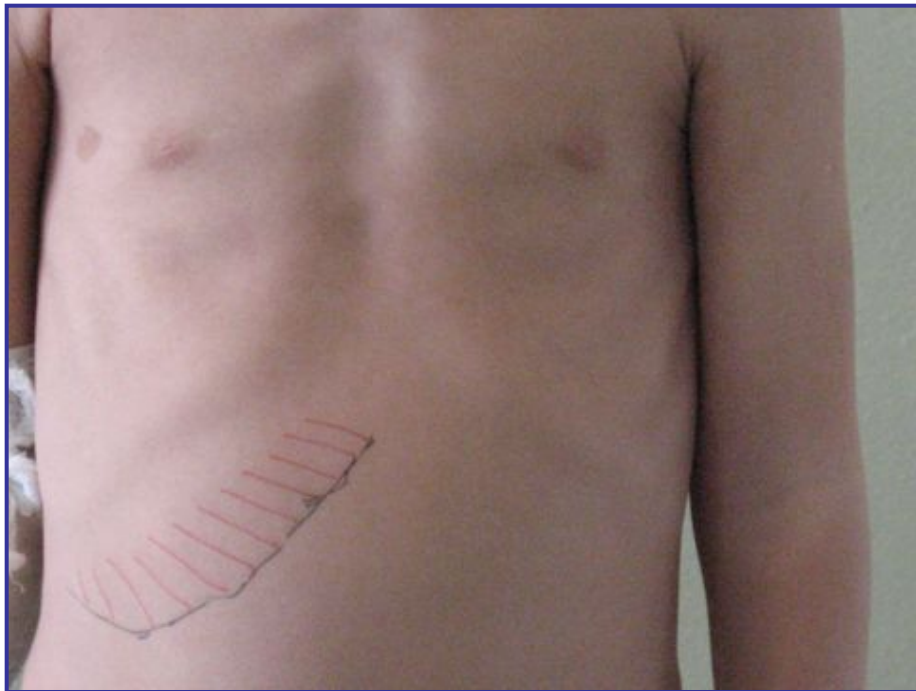
Клиника



Клиника



Клиника



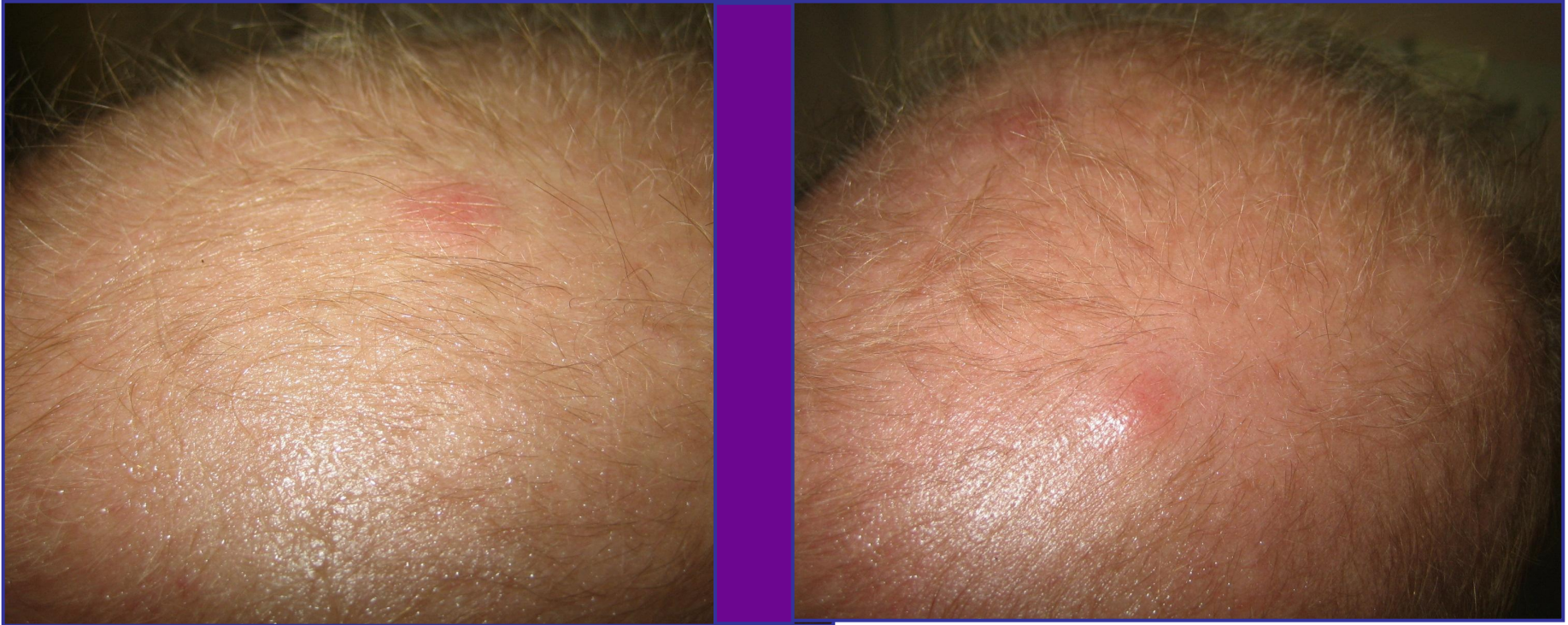
Клиника

Период разгара

Экстрамедуллярные поражения:

- **нейролейкемия**
- **лейкемиды**
- **гингивит, стоматит**
- **интерстициальная пневмония**
- **энтеропатия**
- **орхит и др.**

Клиника



Клиника



Нейролейкоз

Синдромы:

- **гипертензионный**
- **менингеальный**
- **менингоэнцефалитический (3, 4, 6, 7, 12)**
- **диэнцефальный**
- **доклинический**

Поражение ЧМН (парез п. *facialis*)



Клиника

- **ОЛ до 1 года** – все синдромы + экстрамедуллярные проявления (лейкемиды, экзофтальм, поражение мягких тканей, половых органов)
- **Врожденный лейкоз** – ОМЛ, выражены все синдромы + лейкемиды, поражение кишечника и легких

Лабораторная диагностика

Периферическая кровь

- **нормохромная анемия I-III степени**
- **тромбоцитопения**
- **количество лейкоцитов в норме, снижено или повышено (гиперлейкоцитоз), гранулоцитопения, лимфоцитоз**
- **бластемия, «лейкемический» провал, реже алейкемия**
- **СОЭ увеличена**

Лабораторная диагностика

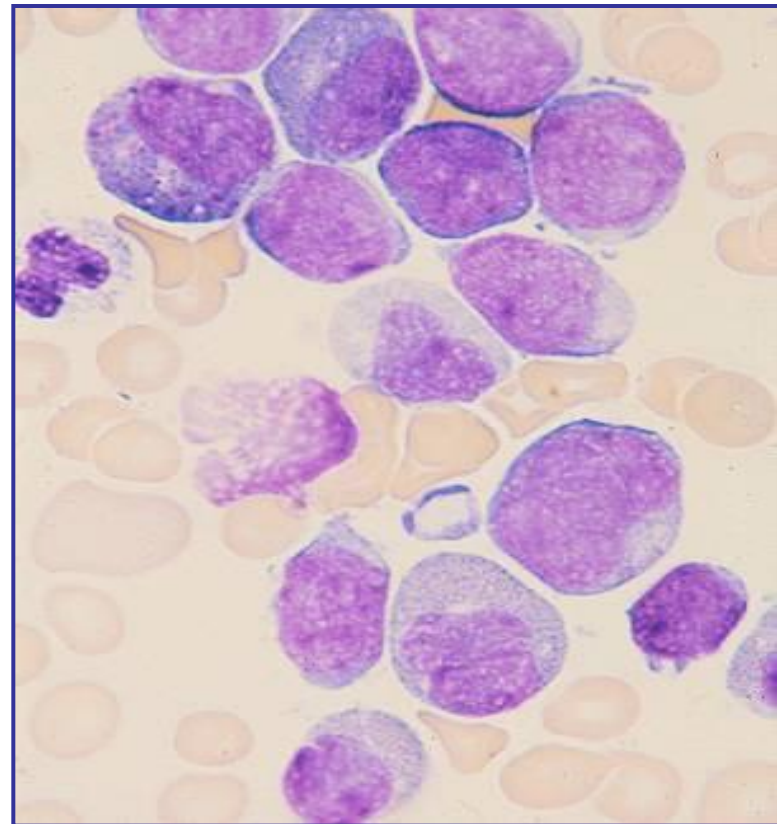
Костномозговая пункция

- **Цитологические (морфология, цитохимия)**
- **Иммунофенотипирование поверхностных и цитоплазматических маркеров бластов с помощью поли- и моноклональных АТ**
- **Цитогенетический анализ бластов**
- **Молекулярно-биологический анализ хромосомных аномалий**

Лабораторная диагностика

Морфология

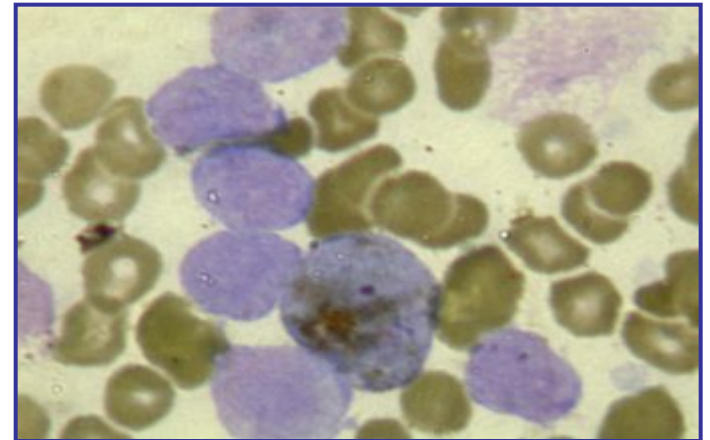
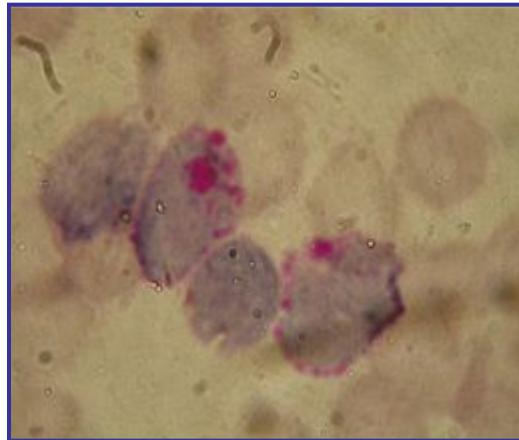
- **Бластная метаплазия**
- **Бластоз > 25-30%**
- **L1, L2, L3 (ОЛЛ)**
- **M0-7 (ОМЛ)**



Лабораторная диагностика

Цитохимический анализ

- **ОЛЛ** – ШИК (PAS) + (гликоген в виде гранул)



- **ОМЛ** – МПО +, с суданом черным на липиды +, эстераза +, PAS- реакция + (диффузная реакция на гликоген)

Лабораторная диагностика

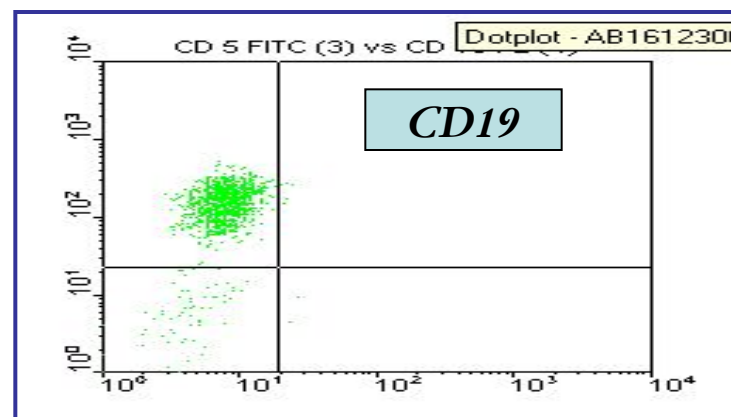
Имунофенотипирование

- **ОЛЛ** – лимфоидные маркеры (чаще пре-В или *common*)

В-линейные предшественники –
60-80%

В-ОЛЛ – 2-3%

Т-ОЛЛ – 13-15%

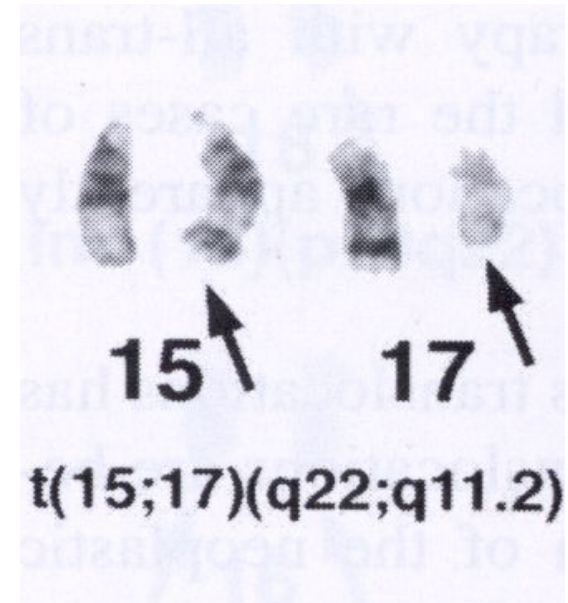


- **ОМЛ** – миелоидные маркеры

Лабораторная диагностика

Цитогенетика и молекулярно-биологический анализ

Исследование кариотипа лейкозных клеток с выявлением транслокаций или делеций хромосом



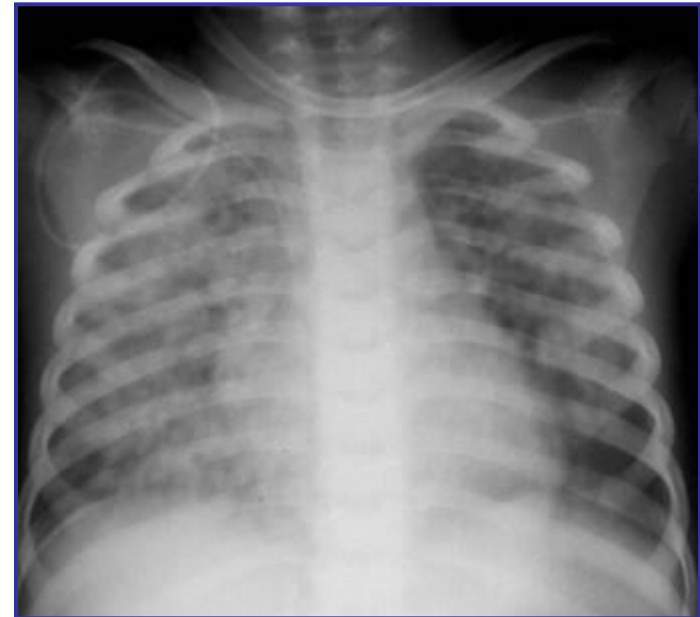
Цитогенетические аномалии

ОЛЛ

- Транслокации – t (4; 11) t (9; 22)
- Делеция длинного плеча хромосомы 6 и 14 (6q- и 14q-)
- Увеличение общего числа хромосом (51-65)

Диагностика

- **УЗИ органов живота, ЛУ**
- **Рентгенограмма грудной клетки, трубчатых костей, позвоночника и черепа – по показаниям**
- **Консультация окулиста, невролога – по показаниям**



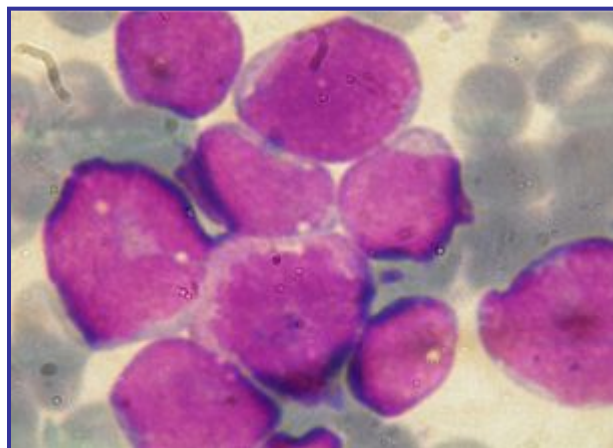
Диагностика

Спинномозговая пункция

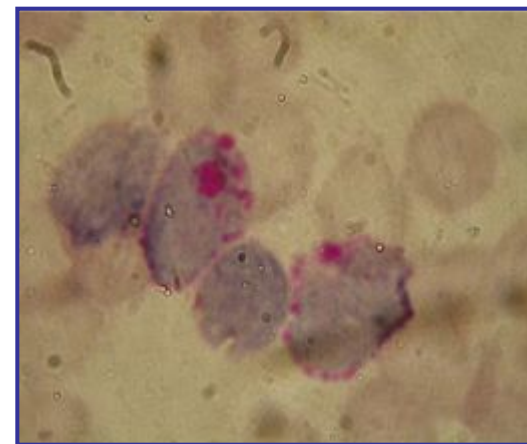
- **↑ давления ликвора > 120 мм водн. ст.**
- **цитоз, в частности, > 5-6 бластных клеток или лимфоцитов в 1 мкл**
- **↑ белка > 0,33 г/л**
- **↓ сахара < 60 мг%**

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

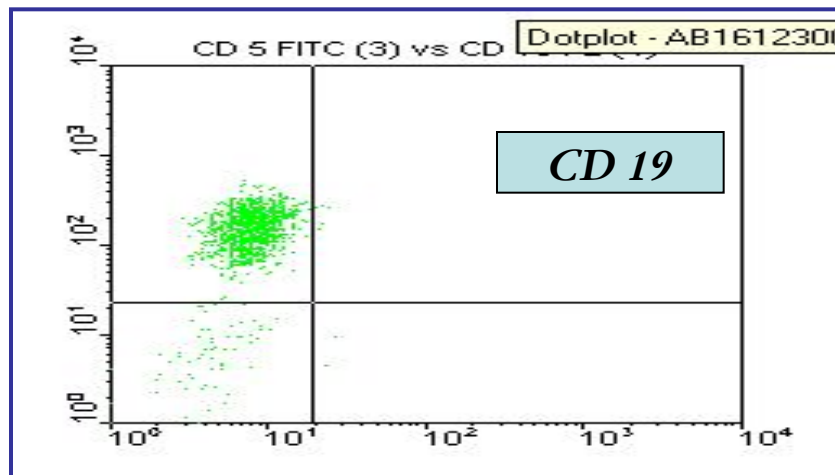
Пре-пре-B (CD19+CD34+/-CD20-CD10+)



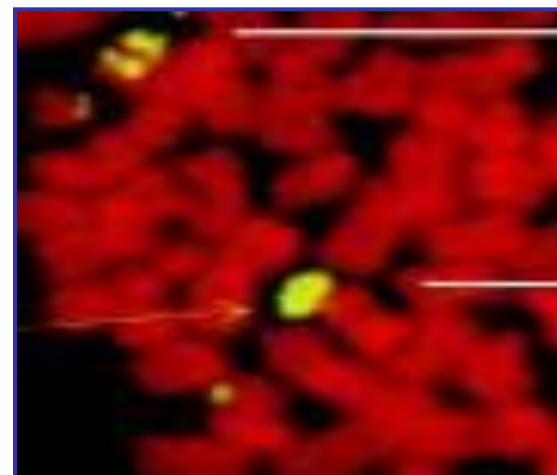
Морфология



Гранулярный гликоген



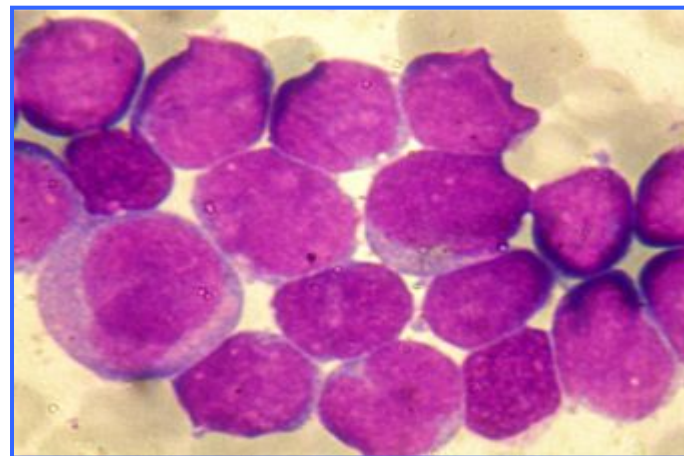
Экспрессия CD 19



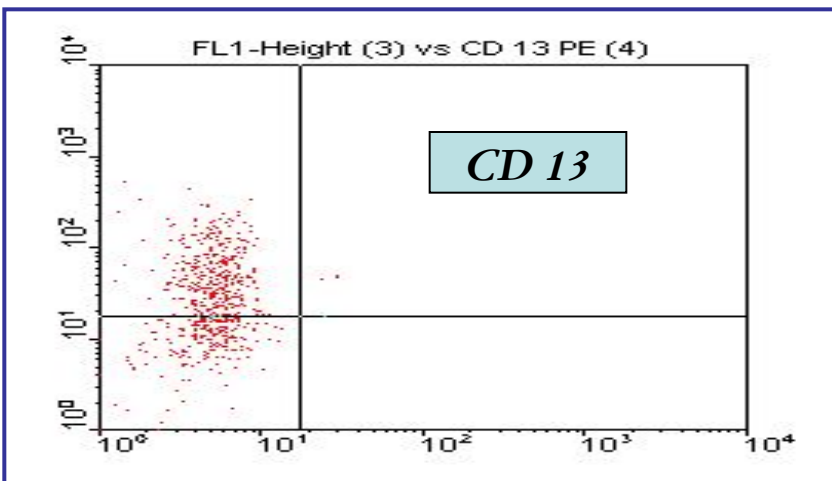
Цитогенетика

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

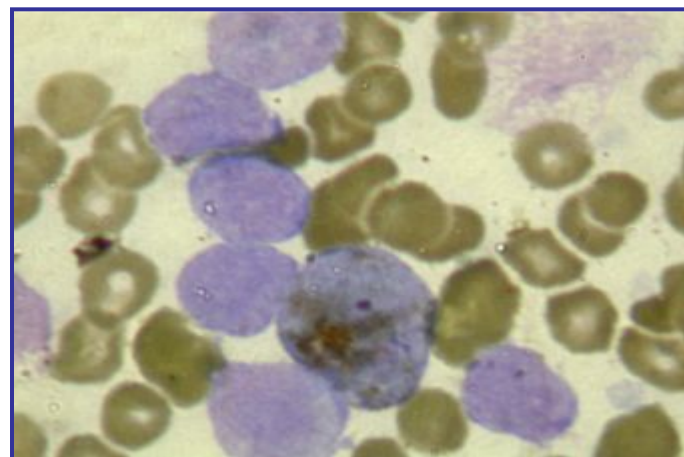
M2 (CD13+ CD33+ CD34+/- HLA-DR+/-)



Морфология



Экспрессия CD 13



МПО (+)

Прогностические факторы при ОЛЛ (НИИ ДГ, 2005)

Факторы	благоприятный	промежуточный	неблагоприятный
Возраст	1-10 лет	> 10 лет	< 1 года
Лейкоцитоз	$< 20 \times 10^9 / \text{л}$	$20 - 50 \times 10^9 / \text{л}$	$> 50 \times 10^9 / \text{л}$
Имунофенотип	<i>common</i>		T, B-варианты CD34 +
Цитогенетика	гиперплоидность		t (9;22), t (4;11)
Ответ на терапию	в течение 2 нед.	в течение 4 нед.	нет ремиссии к 33 дню

Б.А., 4 года

Поступил 17.02.09 г. с **жалобами** на слабость, вялость, отечность кистей рук, стоп, субфебрильную t° .

Ранний анамнез б/о. Наследственность не отягощена. 05.2008 – инфекционный мононуклеоз (РКИБ). 3.06 переведен в РДКБ с АА? Выставлен *DS*: ВЭБ-инфекция, иммунная цитопения. 21.11 – рецидивизирующая ВЭБ-инфекция, иммунная панцитопения. Получал ацикловир, преднизолон, грасальву, ВВИГ.

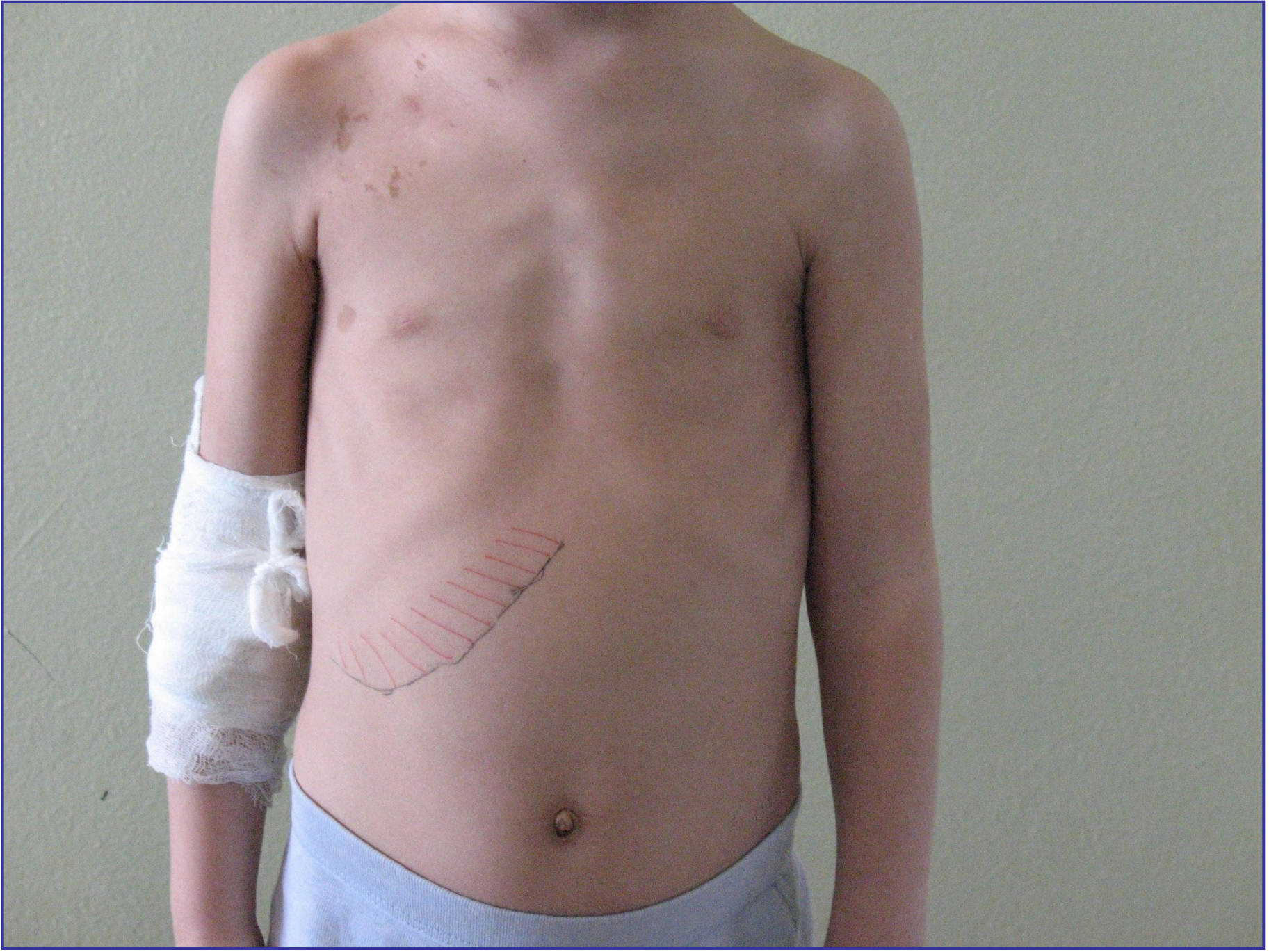
Состояние тяжелое. Вес 17 кг, рост 104 см. T $38,7^{\circ}$. Заднешейные, подчелюстные, подмышечные, паховые ЛУ 0,7-1,5 см, плотные, б/б. Отечность IV пальца левой кисти, отечность стоп, болезненность при пальпации.

Б.А., 4 года

Дыхание везикулярное, ЧД 24, тоны ритмичные, ЧСС 104. Печень + 2-3 см, селезенка + 3 см, органы плотные. Физиологические отправления б/о. Менингеальные знаки (-).

ПАК: эр. 4,77, Нв 122, л. 21,6, бл. 67, э. 1, п. 4, с. 10, л. 16, м. 2, СОЭ 17, тр. 165. Ликвор в норме.

Миелограмма: МСС 58 тыс., мегакариоциты 0, бл. 84%, мономорфные, средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. МПО (-), липиды (-), гликоген (+) в виде гранул в 80% бластных клеток.



Пациент: Балибалов Артур
 Возраст: 4 года
 Дата исследования: 19.02.2009
 Отделение: г. Ижевск
 Материал: периферическая кровь
 Диагноз: ОЛ

Результаты иммунофенотипирования

Исследуемая область бластов – 50,6 %

<u>В-линейные</u>		<u>Т-линейные</u>		<u>Миелоидные</u>	
Маркер	%	Маркер	%	Маркер	%
CD19	99,4	CD7	<1	CD13	<1
CD22	99,4	CD2		CD33	<1
CD20	<1	CD5		CD14	
CD10	93,7	CD3 cyt	<1	CD15	
CD79a cyt	93,1	CD4		CD61	
IgM s/cyt	<1/<1	CD8		MPO	<1
Кappa s/cyt	<1/<1	TCRα/β		GPA	
Lambda s/cyt	<1/<1	CD16+56			

Маркеры предшественников

Маркер	%
CD34	99,9
TdT	<1
CD133	
CD117	<1

Линейно неограниченные

Маркер	%
CD99	99,0
CD58	98,3
CD38	
CD45	99,9

Фенотип опухолевых клеток:

CD19+CD22+CD10+CD79acyt+CD34+CD99+CD58+CD45+

Б.А., 4 года

**Клинический диагноз: ОЛЛ, ВІІ
вариант, период разгара,
промежуточная группа риска**

Лечение по протоколу *ALL-BFM-2002*

**4.03 (через 2 недели от начала
лечения) в КМ 0,4% бластных клеток
(костномозговая ремиссия)**

ПРОТОКОЛ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК

ВII/ВIII-ALL

Материал:

BM PB

Этап лечения:

15-й день 33-й день 78-й день

Протокол терапии:

'ALL' MB 2008 ALL-BFM 2002

Проточный цитометр: BD FACS Aria

Пациент: Балибалов

Возраст: 4 года

Дата анализа: 24.03.2009

FTC	PE	ECD	PerCP	PE-Cy7	APC	Аlexa700	APC-Cy7	AmCyan	Количество клеток	В-линейная регенерация
CD58	CD11a	CD34	CD38	CD10	CD19	CD11b	CD20	CD45	140859	/

Количество опухолевых бластов: / % от NC

В-линейная регенерация: / % от NC

Критерии ремиссии

- **Отсутствие клинических проявлений болезни**
- ***Hb* > 100 г/л, Л. не < 3×10^9 /л, Тр. > 100×10^9 /л**
- **КМ – бластные клетки не > 5%, лимфоциты не > 30%**
- **Ремиссия более 5 лет - выздоровление**

Рецидивы

по локализации

- **КОСТНОМОЗГОВОЙ**
- **экстрamedулярный**
- **смешанный**

по времени

- **ранний**
- **поздний**

Терминальный период

Причины смерти:

- «лейкозная» интоксикация
- кровоизлияния в жизненно важные органы
- вторичная инфекция (пневмония, сепсис, язвенно-некротический энтероколит, вирусная и грибковая инфекция)

Дифференциальный диагноз

- **Инфекционный мононуклеоз**
- **Тяжелая вирусная инфекция с реактивной ЛАП**
- **Лейкемоидные реакции лимфатического типа**
- **Анемии (апластическая, мегалобластная, гемолитическая)**
- **ИТП**
- **Сепсис**
- **Другие гемобластозы (ЛХ, НХЛ, гистиоцитозы)**
- **Бластный криз ХМЛ**

Лечение

Цель – максимальная эрадикация
лейкозных клеток

Методы

- ПХТ, краниальное облучение, СТ

Этапы

- Индукция ремиссии
- Консолидация ремиссии
- Поддерживающая терапия

Лечение ОЛЛ

ALL-BFM-90m, МБ-91, ALL-BFM-2002m

- **Высокодозная, дифференцированная ПХТ в зависимости группы риска**
- **Лечение блоками с постоянной сменой препаратов (протоколы I, M, II), краниальная ЛТ**
- **Индукция + консолидация = 6 мес.**
- **Поддерживающая терапия – 1,5-2 года**
- **Длительность лечения – 2-2,5 года**
- **Высокая выживаемость**

Лечение ОМЛ

AML-BFM-83, ОМЛ-91

- **Индукция 7 дней, консолидация 2 мес.**
- **Поддерживающая терапия (до 2-х лет)**

Лечение

Сопроводительная терапия

- Максимальный психологический комфорт для больного и родителей
- Санитарно-гигиенический режим
- Массивная инфузионная терапия (I, M)
- Профилактика и лечение инфекций (АБ, противогрибковые и противовирусные средства, ВВИГ)

Лечение

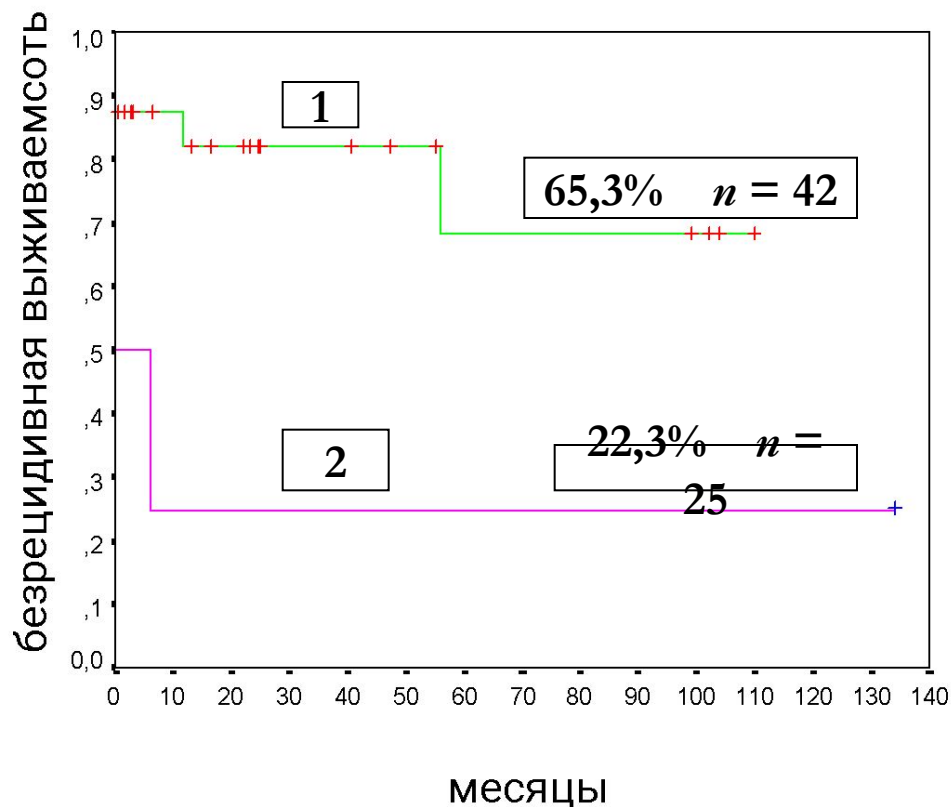
- Антидотная терапия (МТХ+СФ, Ц+М)
- Противорвотная терапия (зофран, китрил)
- Борьба с болью
- Заместительная терапия (ЭМ, ТК, СЗП)
- КСФ (нейпоген, грасальва, лейкостим, граноцит)
- Парентеральное питание
- Симптоматическая терапия

Лечение

ТГСК

- **Ауто трансплантация**
- **Родственная или неродственная аллотрансплантация**

5-летняя безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ

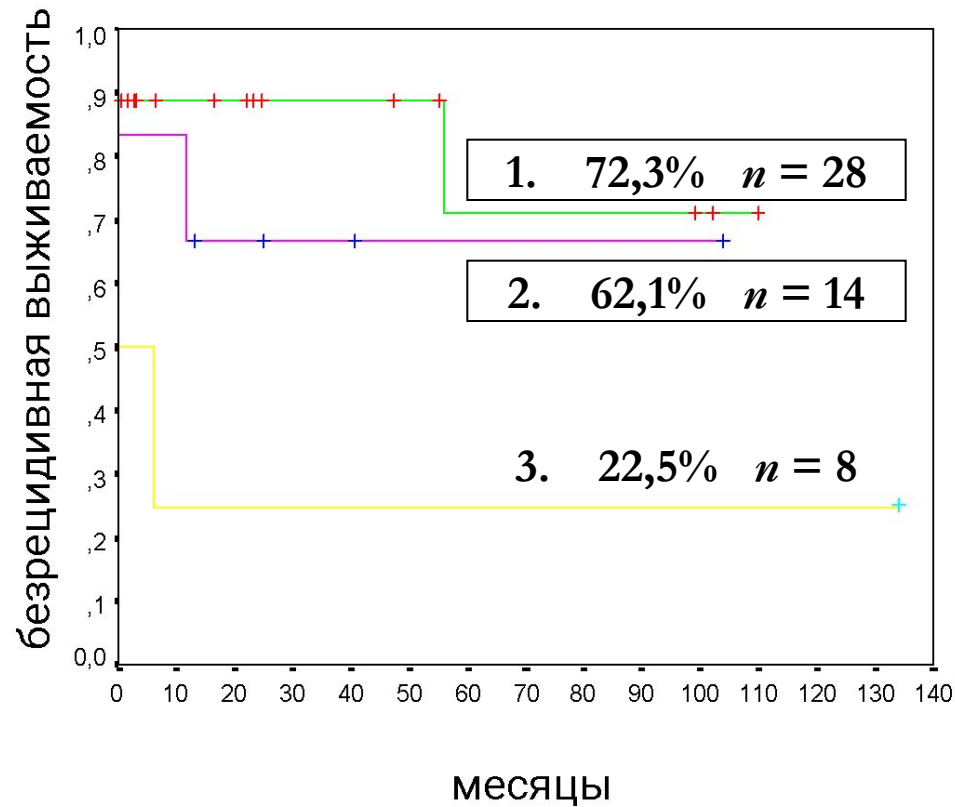


1 – Программное лечение

2 – Непрограммное лечение

5-летняя безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ

протокол ALL-BFM-90m



1 - Стандартный риск 2 - Средний риск 3 - Высокий риск

ОМЛ

протоколы AML -91 и AML-2000



**Первичная ремиссия достигнута у 84,5%
5-летняя выживаемость – 40% (с 1995 г.)**

Противорецидивное лечение детей с ОЛЛ



протокол *ALL-REZ-BFM-96*
ремиссия – 64,3%



Аллогенная неродственная
ТГСК – 4 детей

ХМЛ

**приобретенное клоновое
миелопролиферативное
заболевание, возникающее из ранних
предшественников миелопоэза,
морфологическим субстратом
которого являются преимущественно
созревающие и зрелые
гранулоциты**

Патогенез

Мутация СКК

Ph'-хромосома *t* (9;22)

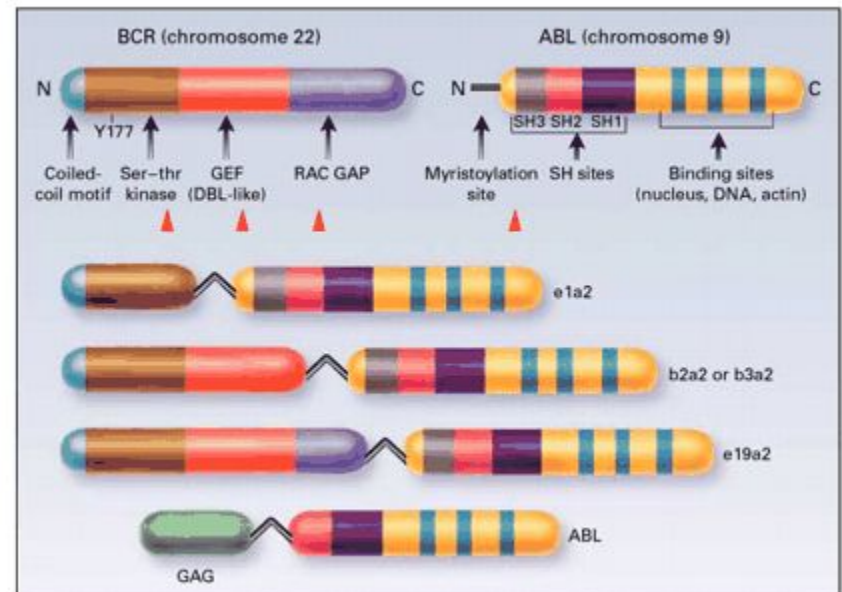
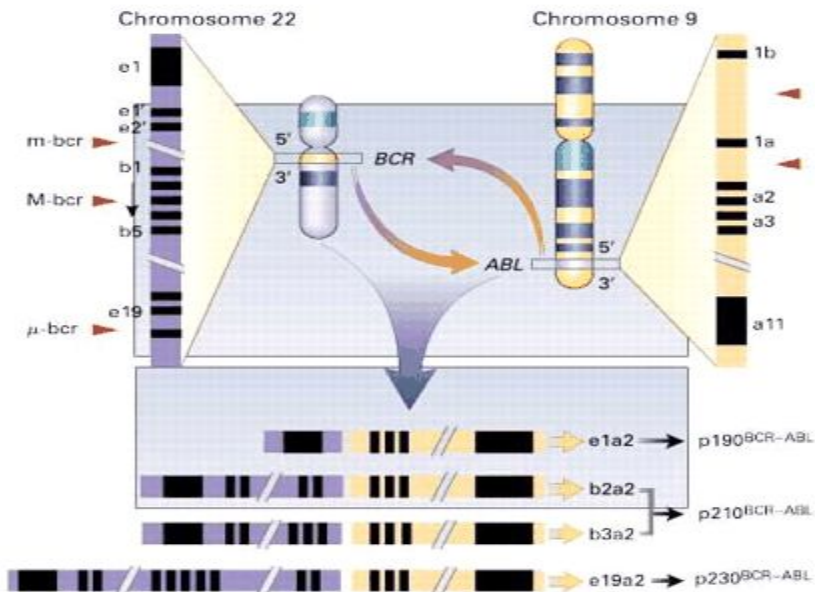
Химерный ген *bcr/abl*

Синтез *p* 210 с высокой тирозиназной активностью

Опухолевый
КЛОН

ХМЛ

Транслокация t(9;22) и bcr/abl

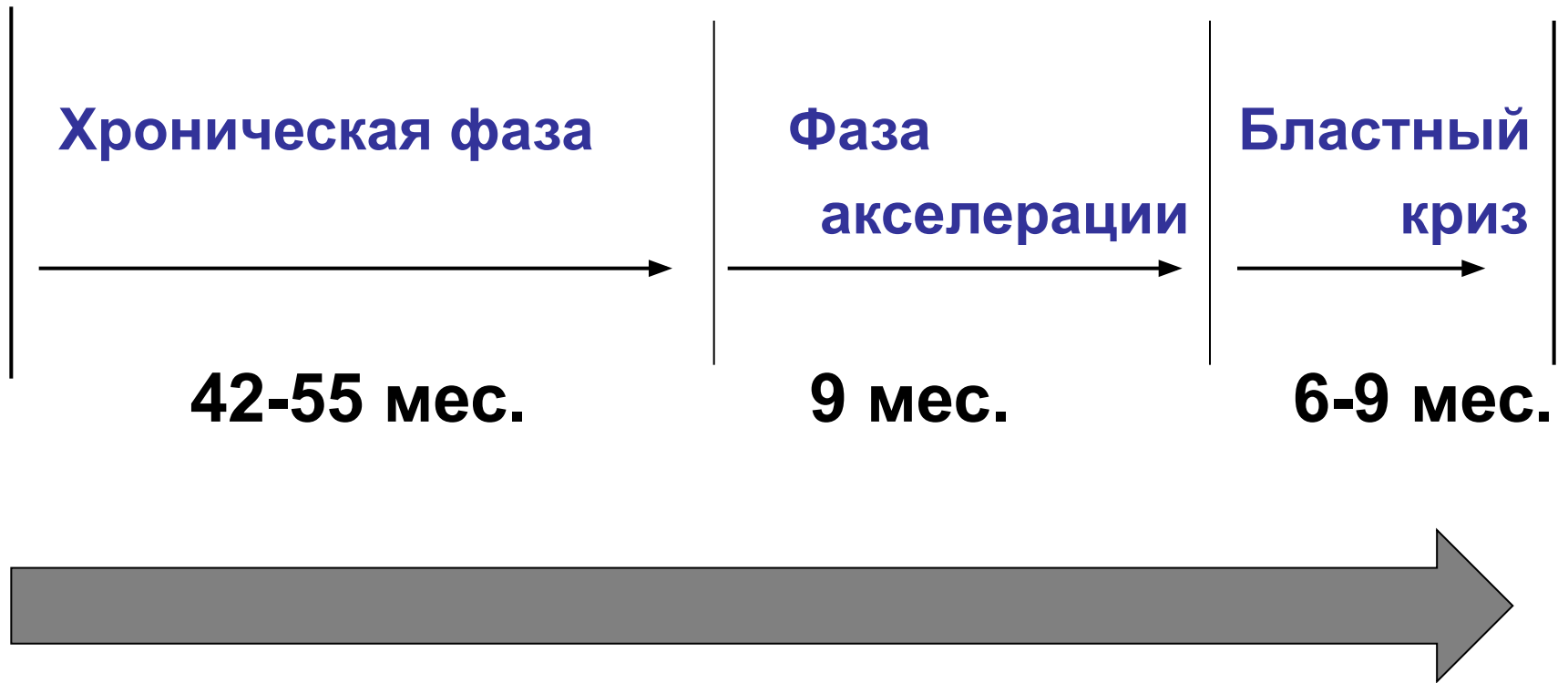


Классификация

Тип	Фаза
<ul style="list-style-type: none">• взрослый (Ph^+-положительный)• ювенильный (Ph^+-отрицательный)	<ul style="list-style-type: none">• хроническая• акселерации• бластный криз

ХМЛ

Фазы болезни



Взрослый тип ХМЛ (Ph⁺)

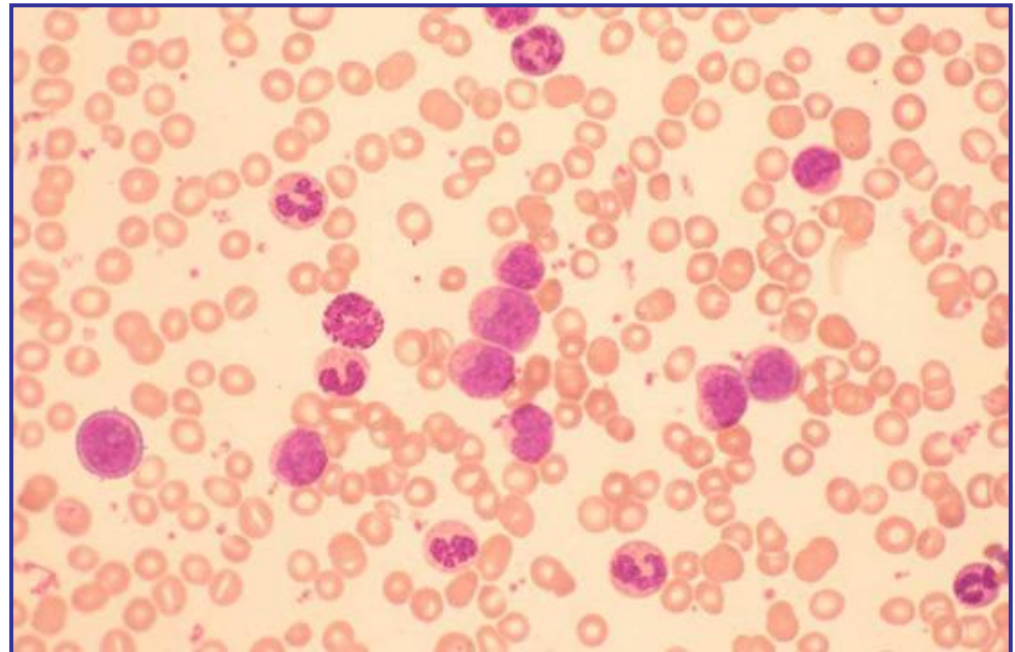
Хроническая фаза

- постепенное начало, ↑ печени, селезенки
- случайно выявленный гиперлейкоцитоз с преобладанием незрелых клеток
- эозинофильно-базофильная ассоциация
- нормохромная анемия, СОЭ ↑
- тромбоциты в норме или ↑
- в КМ ↑ МСС за счет клеток гранулоцитарного ряда, ↑ эозинофилов и базофилов

Взрослый тип ХМЛ (Ph⁺ +)

Фаза акселерации

- **нарастает интоксикация и клиническая симптоматика**
- **рост лейкоцитоза, промиелоцитов и базофилов**
- **анемия и тромбоцитопения**



Взрослый тип ХМЛ (Ph⁺)

Терминальная, острая фаза

- Клиника острого бластного криза (миелоидный или лимфоидный)
- Бластные клетки > 20-30%

Ч.О., 14 лет

Поступила 17.11.04 г. с **жалобами** на слабость, похудание, увеличение живота, субфебрильную t° .

Развитие болезни. Повышение t° до 38° с 29.10. Лечилась по поводу ОРВИ. 16.11 – УЗИ живота (селезенка 230x118 мм, печень - правая доля 142, левая – 64 мм, эхогенность обычная, увеличение ЛУ в воротах селезенки и вдоль брюшного отдела аорты). Направлена к гематологу.

Ч.О., 14 лет

Состояние тяжелое. Бледная. Конгломерат паховых ЛУ, эластической консистенции, б/б, 10х6 мм. Дыхание везикулярное. Тоны ритмичные. Печень + 2 см, селезенка + 20 см, плотные.

ПАК: эр. $2,77 \times 10^{12}$ /л, Hb 104 г/л, лейкоц. 320×10^9 /л, бл. 6, промиел. 15, миел. 13, ю. 3, п. 20, с. 16, л. 4, м. 4, э. 12, баз. 6, СОЭ 10 мм/ч, тр. 561×10^9 /л.

Ч.О., 14 лет

Миелограмма: костный мозг полиморфный, гиперклеточный, представлен в основном клетками миелоидного ряда, базофильно-эозинофильная ассоциация. Бл. 6,8%. Гипермегакариоцитоз.

Клинический диагноз: ХМЛ, взрослый вариант, фаза акселерации.

Ювенильный тип ХМЛ (Ph⁻ -)

- **Чаще у детей < 2 лет**
- **Скоротечное развитие болезни**
- **Клиника ОЛ**
- **Гиперлейкоцитоз (промиелоциты, миелобласты, моноциты)**
- **Анемия, ТП, ↑ СОЭ, ↑ Hb F**
- **КМ – ↑ МСС, бластные клетки и моноциты**

Лечение

- **ТГСК**
- **Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб=гливек, дазатиниб, нилотиниб)**
- **Гидроксимочевина**
- **Препараты ИФ- α 2в (роферон А, пегасис)**
- **Лечение бластного криза – сложная задача**

Диспансерный учет

- V группа
- Педиатр, гематолог
- III группа учета после 5 лет ремиссии
- Профилактические прививки по индивидуальному графику

***Спасибо
за внимание!***