

# Ранняя диагностика острого лейкоза у детей



*По данным мировой статистики ОЛ у детей занимают первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, на их долю приходится 25-30 % случаев*

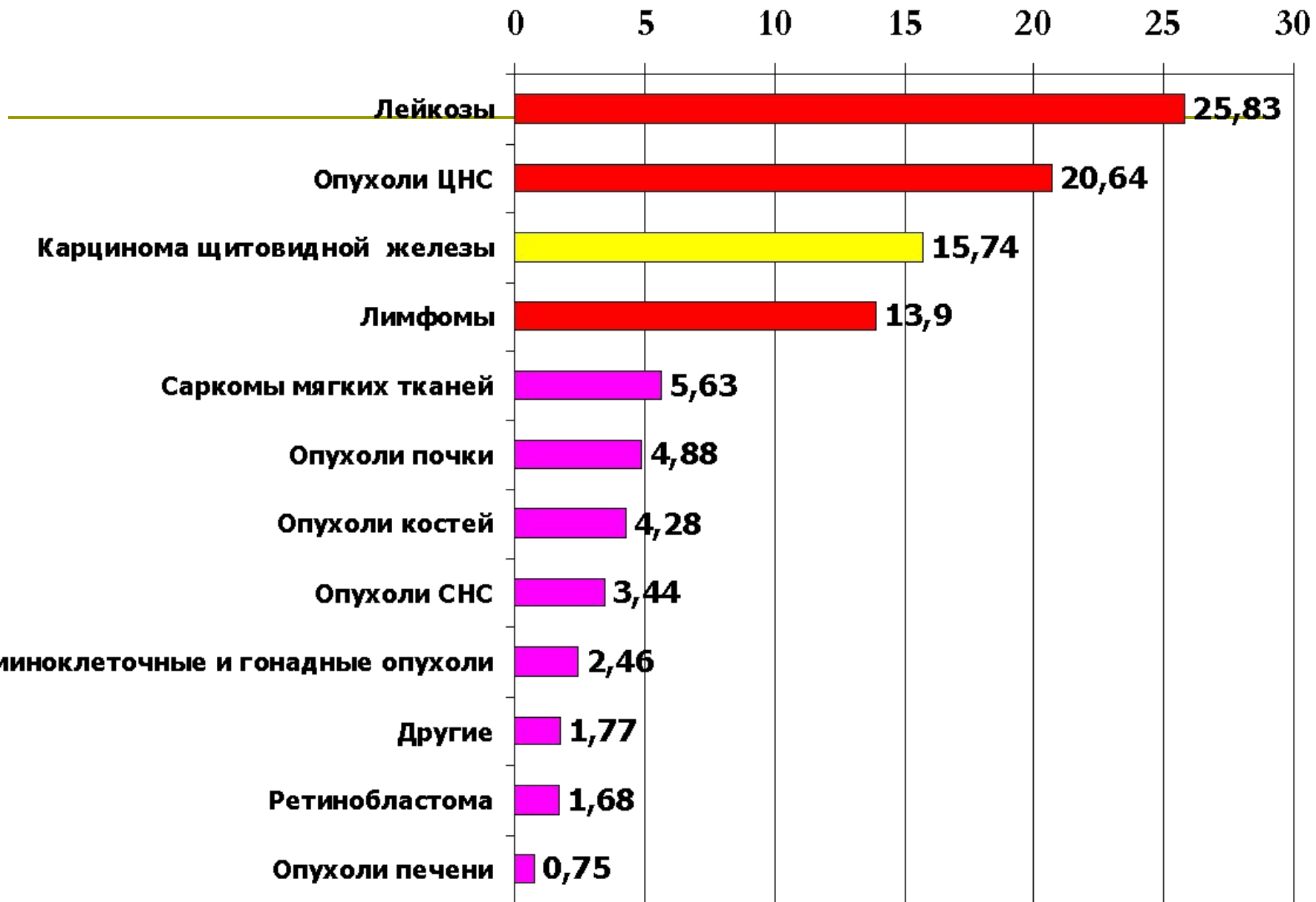
**Заболеваемость:**

страны западной Европы – **3,6 – 4,0** случая на 100 000 детского населения

США - **3,0 - 4,0** случая на 100 000 детского населения

РБ - **3,94** случая на 100 000 детского населения  
(стандартизованный показатель заболеваемости детей в возрасте 0-14 лет за 10-летний период)

# Структура детского рака в РБ 1989-2004 год, %



## ***Структура ОЛ у детей:***

ОЛЛ – около 80 %

---

(3,19 на 100 000 детского населения)

ОМЛ 14-19 %

(0,58 на 100 000 детского населения)

## ***Возраст***

пик заболеваемости у детей от 2 до 5 лет и постепенное уменьшение числа заболевших с возрастом

## ***Пол***

мальчики болеют ОЛ чаще,

соотношение м : д 1,4-1,5 : 1,0

эта закономерность в возрасте от 2 до 5 лет

к 10—13 годам заболеваемость ОЛ примерно одинакова среди детей разного пола

# Факторы риска для ОЛ у детей

## *Абсолютные*

*ОЛЛ*

*ОМЛ*

Мальчики

Возраст (2-5 лет)

Высокий соц. статус

Раса (белые > черные)

R-облучение в матке

Постнат. облучение

Раса (испанская)

ХТ (алкилирующие цитостатики)

Нейтропения Костмана

анемия Фанкони

Семейная моносомия 7

Атаксия телангиэктзия

Синдром Дауна

Нейрофиброматоз, тип I

Синдром Швахмана

# Факторы риска для ОЛ у детей

## *Возможные*

---

### *ОЛЛ*

Большой вес плода  
Выкидыши у матери

### *ОМЛ*

Алкоголизм матери  
Воздействие пестицидов  
Воздействие растворителей

### *Ограниченные*

Курение матери  
Диета  
Постнатальные инфекции  
Витамин К профилактика  
Алкоголизм матери во время беременности  
Электрические и магнитные поля  
Хлорамфеникол

Курение марихуаны  
Внешнее родоновое облучение  
Хлорамфеникол

**Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:**

---

***физические - ионизирующая радиация***

- отдаленные стохастические эффекты (не тяжесть, а вероятность возникновения эффекта рассматривается как функция дозы без порога)
- ↑ риск возникновения ОЛ в результате проведения радиационных терапевтических и диагностических процедур
- радиационно-индуцированный лейкоз при дозовой нагрузке свыше 1 Грей, а min доза, обладающая лейкозогенным эффектом, 0,1 Гр (Научный Комитет по действию атомной радиации и Международный Комитет Экспертов в области медицины и здравоохранения ВОЗ)
- хроническое действие малых доз радиации в отдаленные сроки связано с кумуляцией дозовых генетических изменений в популяции

### Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

---

#### *химические*

- бензин (ОМЛ);
- диметилбензантрацен, метилхолантрен и др. (индуцирован ОЛ у животных в эксперименте);
- метаболиты триптофана и тирозина (стимуляция лейкозогенеза в эксперименте)
- бензол и летучие органические растворители (↑ частота ОЛ у шоферов, работников кожевенной и обувной промышленности, маляров)
- условно - токсические и токсические природные элементы (никель, мышьяк, хром, кадмий, бериллий)



### Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом: лекарственные препараты

- алкилирующие агенты (Циклофосфан, Лейкеран, Мелфалан, Бусульфан, Тиотепа, Дакарбазин) – часты хромосомные поломки 5q- и -7 (ОМЛ, МДС)
- производные эпиподофиллотоксина (Вепезид, Таксаны: пакситаксел, доцетаксел) и антрациклины при врожденных ОЛ - часто хромосомная поломка 11q23 (*MLL*) -  $M_4$  и  $M_5$  ОМЛ
- фенилбутазон, хлорамфеникол (ОМЛ)

## ***Инфекционная теория***

пик ОЛЛ в возрасте 2-5 лет (CD10+ B-cell ALL) можно объяснить эпидемиологией часто встречающихся инфекций международные исследования подтверждают, что ОЛЛ у детей является исходом инфекций, когда иммунная система не подготовлена к встрече с инфекционным агентом, что приводит к патологическому иммунному ответу и ↑ риск развития ОЛ

## ***Вирусы***

трансформирующие вирусы (подобно HTLV-1)  
активация (под действием радиации и химических факторов)  
латентных лейкозогенных вирусов  
выделены несколько типов вирусов, вызывающих различные виды лейкозов у животных ( вирус Гросса (ХМЛ), вирус Граффи (ХЛЛ, НХЛ), вирус Френд (ОМЛ, М<sub>6</sub>), вирус Мазовенко (ХЛЛ, ОЛЛ), HTLV-1 (Т-ОЛЛ), ДНК-вирусы герпес-группы)

## *Генетическая теория*

---

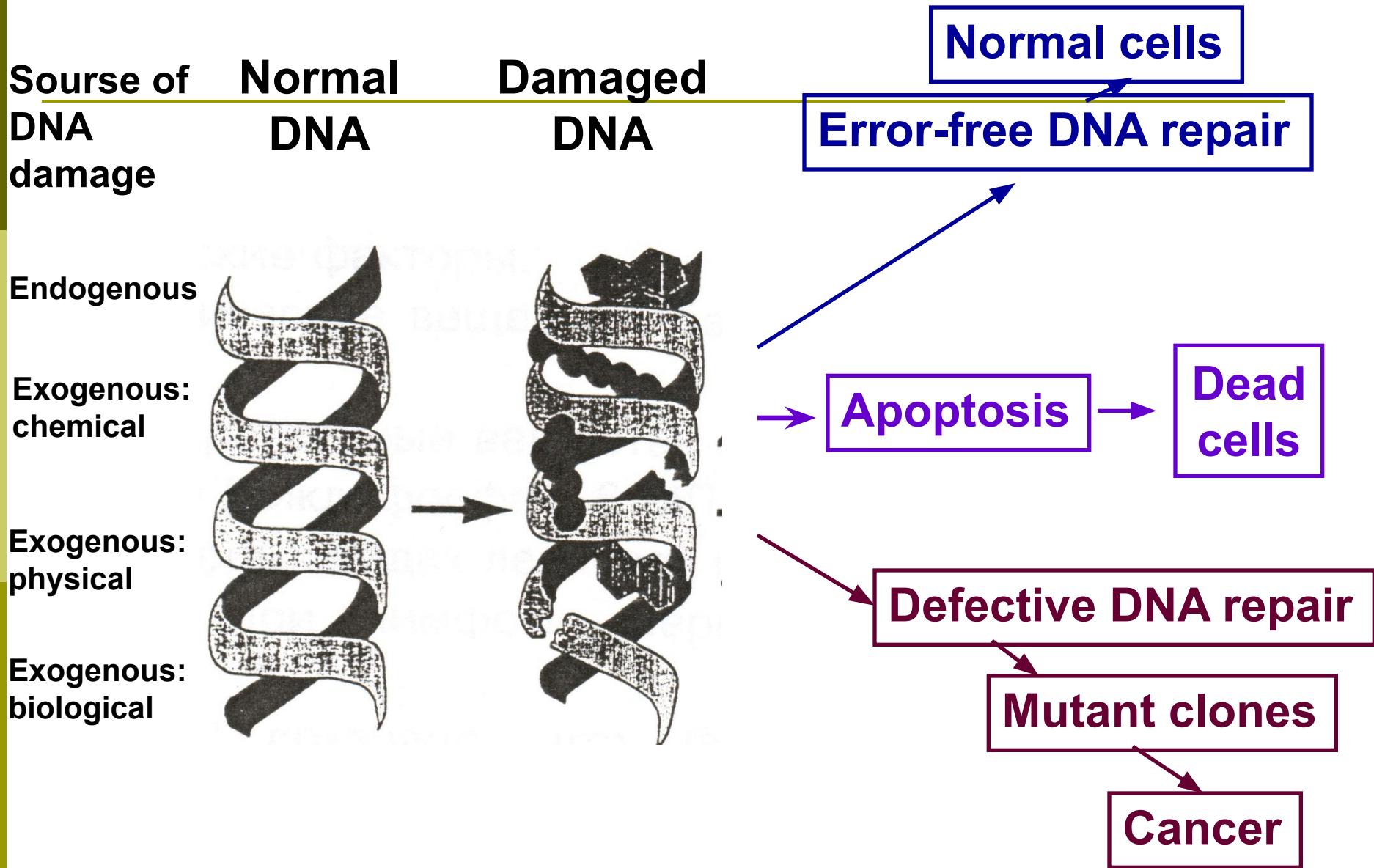
- случаи семейных лейкозов
- этнические особенности в развитии ЛЛ
- к развитию ОЛ предрасполагают болезни, характеризующиеся спонтанными разрывами и нерасхождением соматических или половых хромосом

		риск	возраст
болезнь Дауна	1:95	< 10 лет	
синдром Блюма	1:8	< 30 лет	
анемия Фанкони	1:12	< 16 лет	

## *Эндогенные факторы*

гормональные или иммунные нарушения

# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПУХОЛИ

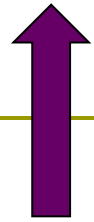


# свойства опухолевых клеток



# Патогенез лейкозов

**Пролиферация**

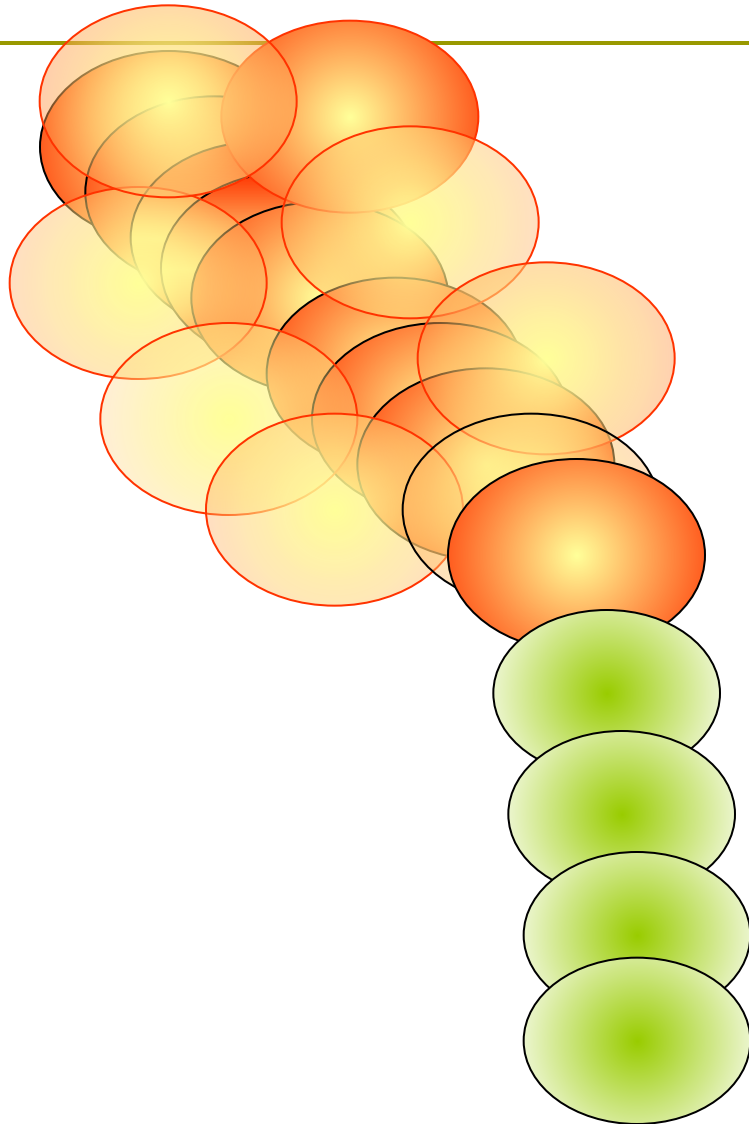
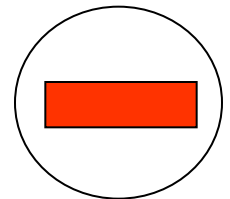


**Киназы  
BCR-ABL  
c-KIT  
FLT3**

**Дифференцировка**



**Транскрипция  
связывание с  
ядром  
MLL  
RAR $\alpha$**



## ***Морфологическая классификация острых лейкозов (FAB, 1976)***

Острые миелоидные (миелобластные) лейкозы- ОМЛ (M0 - M7)

Острые лимфобластные лейкозы ОЛЛ, ( $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ )

### ***3 морфологических варианта ОЛЛ :***

$L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$

дифференциальными признаками служат размер и форма ядер, структуры ядерного хроматина, выраженность нуклеол, ядерно - цитоплазматическое соотношение, вакуолизация цитоплазмы лейкемических клеток

## классификация

**Иммунологическая классификация острых лейкозов,**  
EGIL(Европейская группа по иммунологии лейкозов), 1995

В основе - характеристика каждого этапа дифференцировки клеток - предшественников гемопоэза по наличию на их мембране определенного набора рецепторов дифференцировки (CD - Cluster of differentiation)

<b>В – линейные:</b>	<b>Т – линейные</b>	<b>ОЛЛ с</b>
<b>В - I (про-В)</b>	<b>Т-I (про – Т)</b>	<b>экспрессии</b>
<b>В - II</b>	<b>Т-II (пре - Т)</b>	<b>одного</b>
<b>(common)</b>	<b>Т-III</b>	<b>или двух</b>
<b>В - III (пре – В)</b>	<b>(кортикальный)</b>	<b>миелоидн</b>
<b>В – IV (зрелый)</b>	<b>Т-IV (зрелый Т)</b>	<b>ых</b>
	<b>Т - α/β и γ/δ</b>	<b>маркеров</b>



## 4 основных синдрома:

*гиперпластический*

*анемический*

*геморрагический*

*интоксикационный*

## клиника гиперпластический синдром

Обусловлен инфильтрацией бластными клетками органов и тканей

- ЛАП (75%) регионарная или генерализованная, ЛУ увеличены, плотные, безболезненные, не спаяны между собой и окружающими тканями, чаще поражаются шейные и подчелюстные ЛУ, ЛУ средостения при Т-ОЛЛ
- гиперплазия миндалин, десен, язвенно-некротические изменения в полости рта обусловлены инфильтрацией бластными клетками подслизистого слоя
- лейкоиды – красновато- синеватые папулы = инфильтраты бластных клеток в дерме (10%)

# клиника гиперпластический синдром

- гепатомегалия
- спленомегалия
- костная инфильтрация (проявляется оссалгиями (25-79%) за счет инфильтрации бластных клеток в поднадкостницу и костно-мозговые полости с разрушением компактного вещества кости, в результате: остеопороз кортикальных и мозговых отделов; патологические переломы; субпериостальные костные образования)
- поражение почек (гематурия, гипертензия, почечная недостаточность)
- поражение сердца (инфильтрация бластами, но чаще кровоизлияния в миокард и перикард)
- поражение яичек и яичников

## клиника гиперпластический синдром

- нейрорлейкоз (поражение ЦНС) обусловлен диффузной инфильтрацией бластными клетками вещества и оболочек мозга

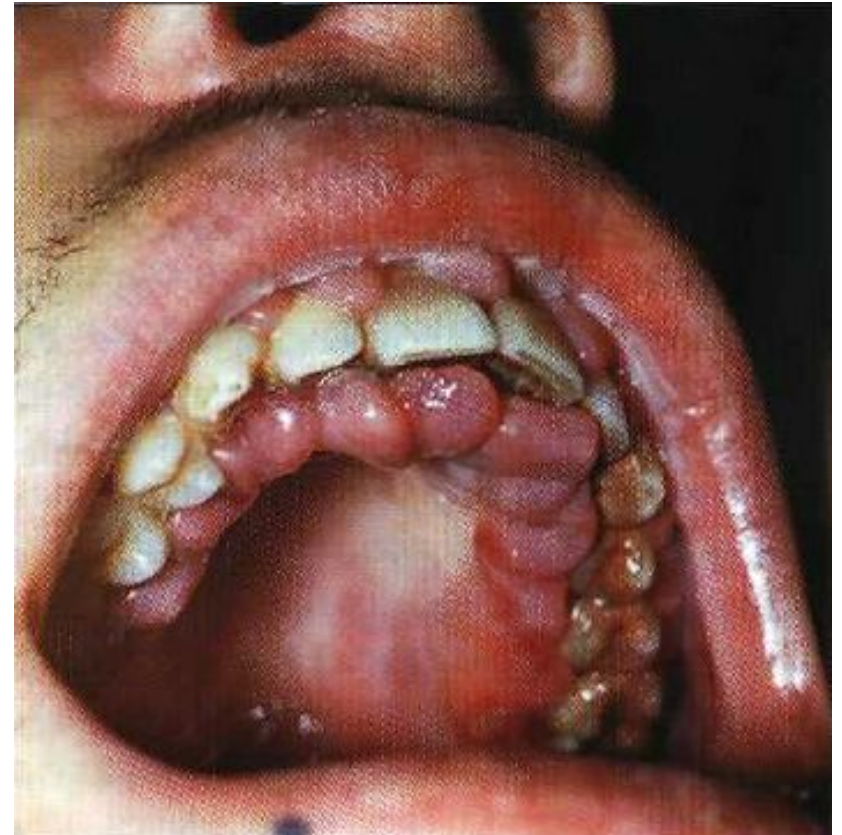
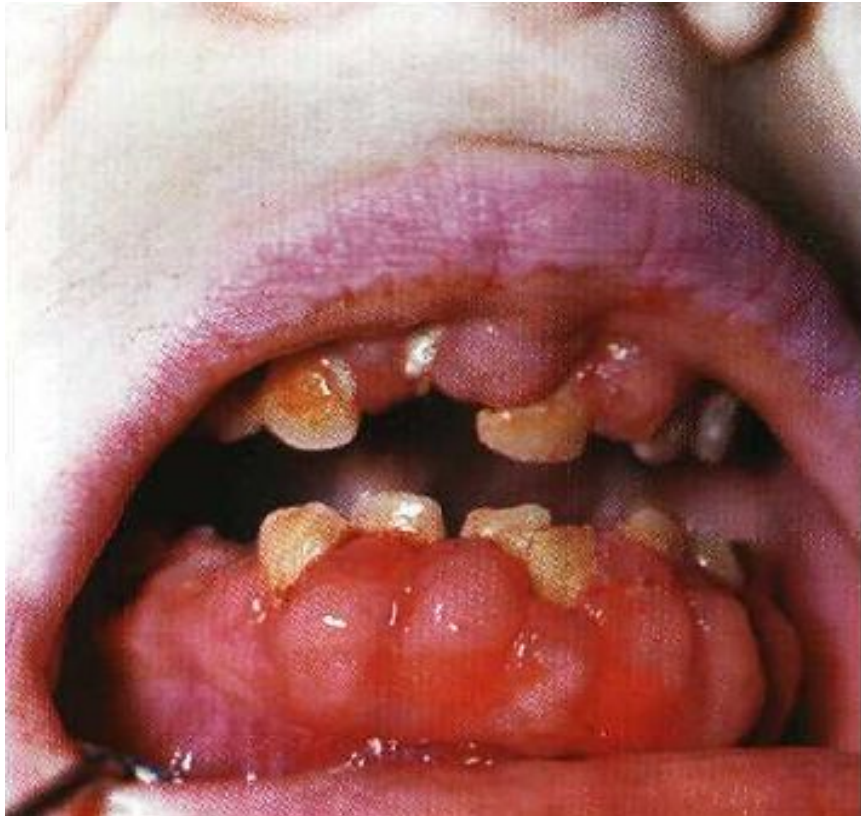
### Клинически:

головная боль, тошнота, рвота, ↑ АД, нарушение походки, зрения, слуха, головокружение, и т.п.

В зависимости от локализации и характера лейкозного поражения ЦНС:

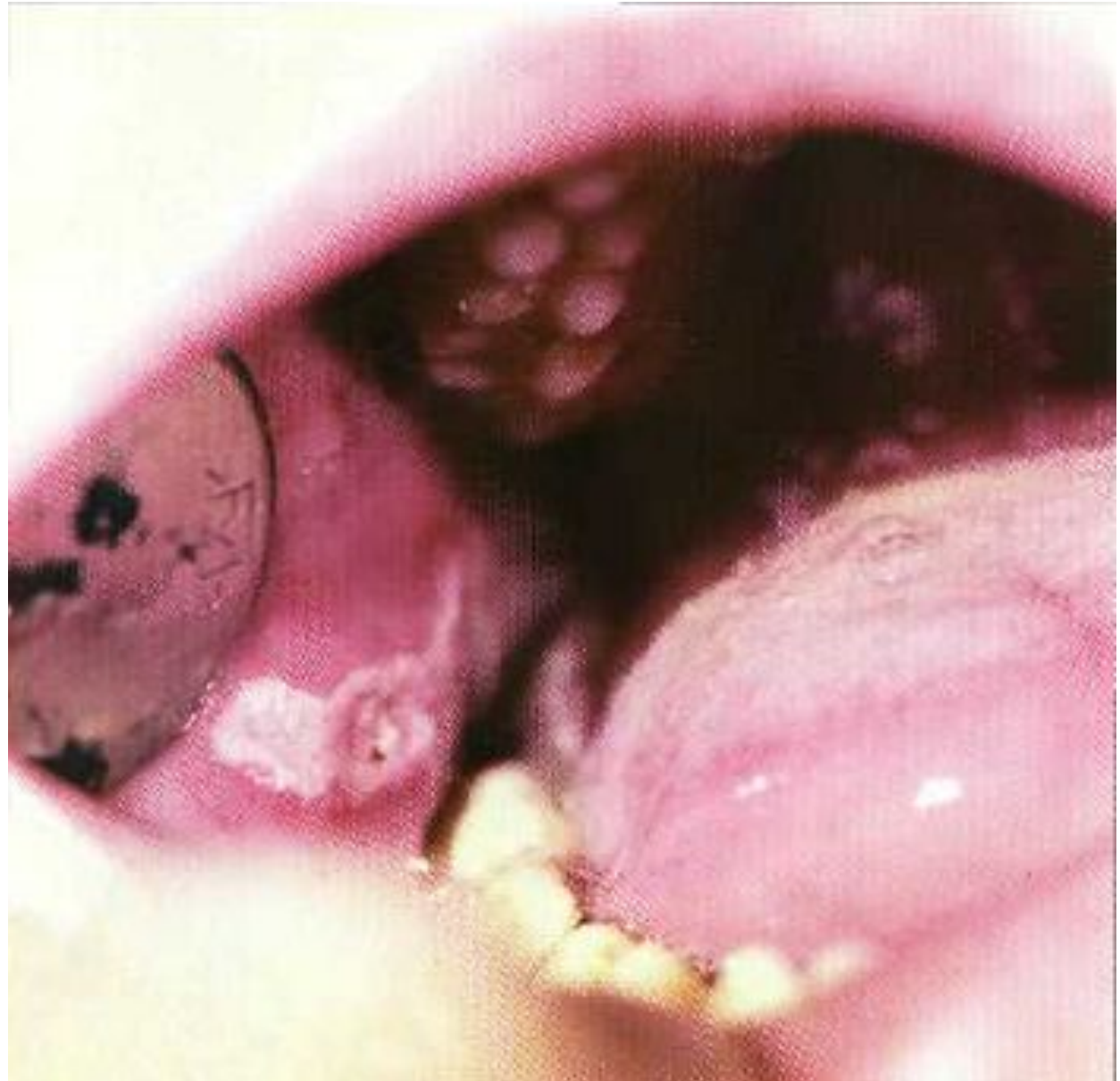
- менингоэнцефальный синдром (69%)
- расстройство функции ЧМН (22%)
- локальное поражение вещества ГМ (4,5%)
- полинейропатия (4,5%)

# гиперпластический синдром клиника



# гиперпластический синдром клиника

Некроз  
слизистой  
оболочки  
щеки по  
линии  
смыкания  
зубов



# гиперпластический синдром клиника



# клиника анемического синдрома

угнетение нормального кроветворения за счет лейкозной гиперплазии и инфильтрации костного мозга

- бледность кожи и слизистых
- повышенная утомляемость
- головокружение
- слабость
- систолический шум
- тахикардия
- анемия нормохромная нормоцитарная



# клиника геморрагический синдром

обусловлен угнетением мегакариоцитарного  
ростка, тромбоцитопенией в ПК и нарушением  
первичного гемостаза

петехеально-пятнистый тип кровоточивости:

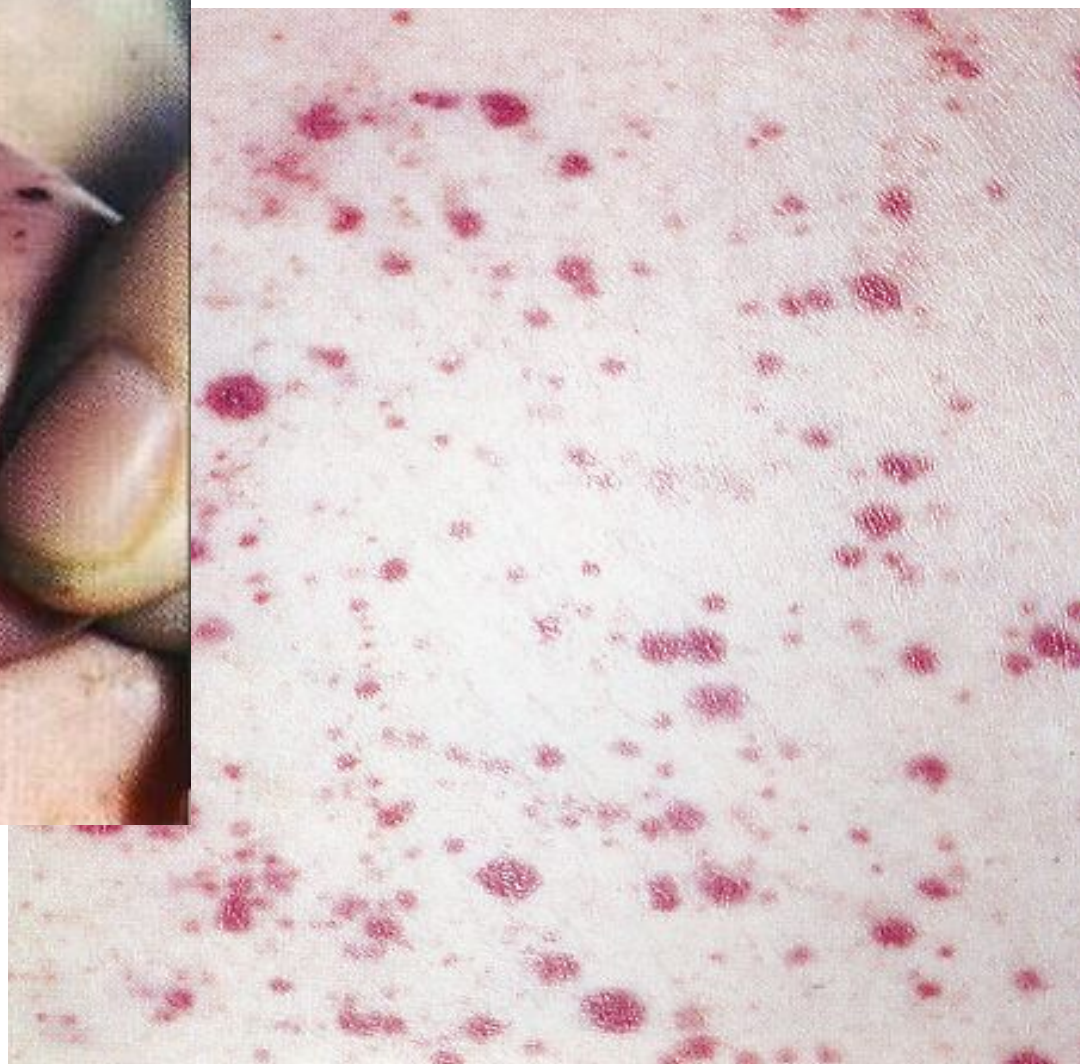
петехии

ЭКХИМОЗЫ

кровотечения (носовые, десневые, маточные и  
др.)

**геморрагический синдром**

**клиника**



# Инфекционно-токсический синдром клиника

обусловлен лизисом бластных клеток,  
нарушением функции пораженных органов,  
присоединением инфекционных осложнений на  
фоне иммунодефицита

- повышение температуры тела
- вялость
- снижение аппетита
- слабость
- артралгии
- потеря массы тела

## **Начальная (латентный период)**

нарастание опухолевой массы, от 3 до 6 мес  
клинической картины нет

В начальном периоде ОЛ протекает под видом заболеваний, «масок», связанных преимущественно с гиперпластическим поражением органов или с выраженным цитопеническим синдромом.

# Варианты начального периода

- **Острое начало заболевания ( 50 %):** лихорадка, проявления интоксикации, боли в суставах, животе, горле. Это состояние обычно трактуют как грипп, ангину, острую ревматическую лихорадку, аппендицит. В таких случаях правильный диагноз устанавливают лишь спустя 2-3 недели от появления первых симптомов.
- **Начало заболевания с выраженным геморрагическим синдромом (10 %):** кровотечения различной локализации: носовые, желудочно-кишечные, церебральные, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, склеры.
- **Постепенное начало (35-37%):** характеризуется неспецифическим симптомокомплексом: прогрессирующая слабость, снижение работоспособности, боли в костях, мышцах, суставах, увеличение лимфатических узлов, появление небольших геморагии на коже. В таких случаях правильный диагноз устанавливается лишь через 4-6 недель, ведущая роль принадлежит исследованию периферической крови.
- **Бессимптомное (скрытое) начало:** общее состояние не нарушено, самочувствие удовлетворительное. При объективном исследовании можно выявить незначительное увеличение лимфоузлов, печени и селезенки. Заболевание выявляется при случайном исследовании клинического анализа крови.

# «Маски» ОЛ

<i>Иниц. заболевание</i>	<i>Частота встречаемости</i>
ОРЗ	20%
пневмония	9%
ангина	12%
отит	4%
инфекционный мононуклеоз	5%
паротит	3%
лимфаденит	5%
гингивит, стоматит	5%
холецисто-холангит	6%
гепатит	5%
опухоли кожи, костей, яичек	2%
остеохондродистрофия, острый аппендицит, ревматизм, менингокок	един. случаи

# Инициальные клинические проявления при ОЛ у детей

<b>СИМПТОМЫ</b>	<b>частота встречаемости</b>
лихорадка	50%
субфебрилитет	33,3%
спленомегалия	58,3%
гепатомегалия	83,3%
лимфаденопатия	50%
боли в ногах	41,6%
геморрагический синдром	50%
катаральные явления со	25%

## СТАДИИ

**Стадия развернутых клинических проявлений**

**Стадия ремиссии**

**Стадия выздоровления**

состояние полной клинико-гематологической ремиссии на протяжении 5 лет и отсутствие МРБ

**Рецидив заболевания**

возврат опухолевого процесса в результате выхода остаточной лейкозной популяции в митотический цикл

**Терминальная стадия**

некурабельный этап лейкоза, характеризуется неэффективностью ПХТ, прогрессированием лейкоза, истощением нормального кроветворения



## ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ:

### 1. Изолированные

✓ КОСТНОМОЗГОВЫЕ

✓ ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫЕ:

нейролейкоз, тестикулярный

### 2. Комбинированные

сочетание поражения КМ с тестикулярным и/или нейролейкозом

## ПО ВРЕМЕНИ:

1. Очень ранние - в течение 18 месяцев от инициального диагноза ОЛЛ

2. Ранние - позже 18 месяцев от инициального диагноза ОЛЛ и до 6 месяцев от окончания первой линии лечения

3. Поздние - через 6 и более месяцев от окончания терапии первой линии

## Общий анализ крови

гематологические характеристики ОЛ разнообразны и неспецифичны:

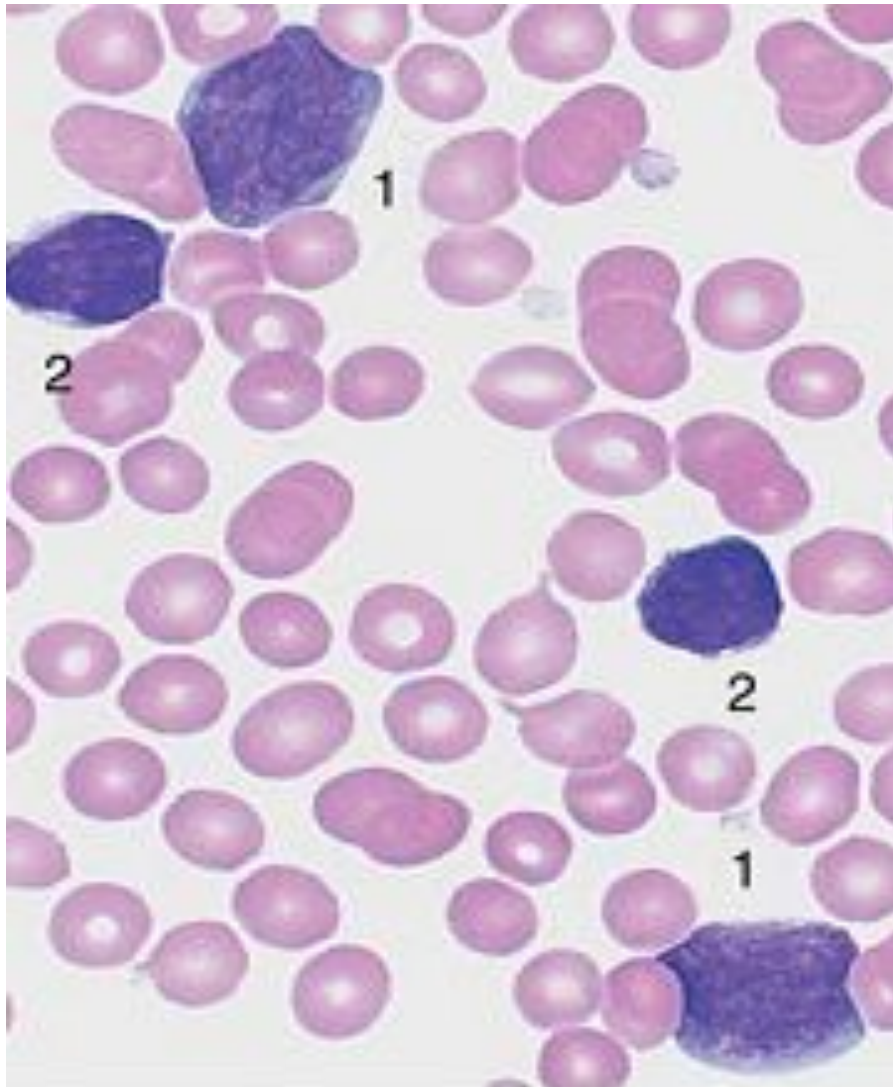
- нормохромная, нормоцитарная нормо-, гипорегенераторная анемия
- лейкопения или лейкоцитоз
- наличие бластных клеток (лейкемический вариант) в ПК
- Тромбоцитопения, в 1-2% случаев - тромбоцитоз

# Инициальные изменения в ПК при ОЛ у детей

Показатель ПК	Частота встречаемости
лейкоцитоз	50%
нормохромная нормоцит. анемия	83,3%
тромбоцитопения	66,7%
увел. СОЭ	91,7%
лимфоцитоз	83,3%
бласты	16,7%

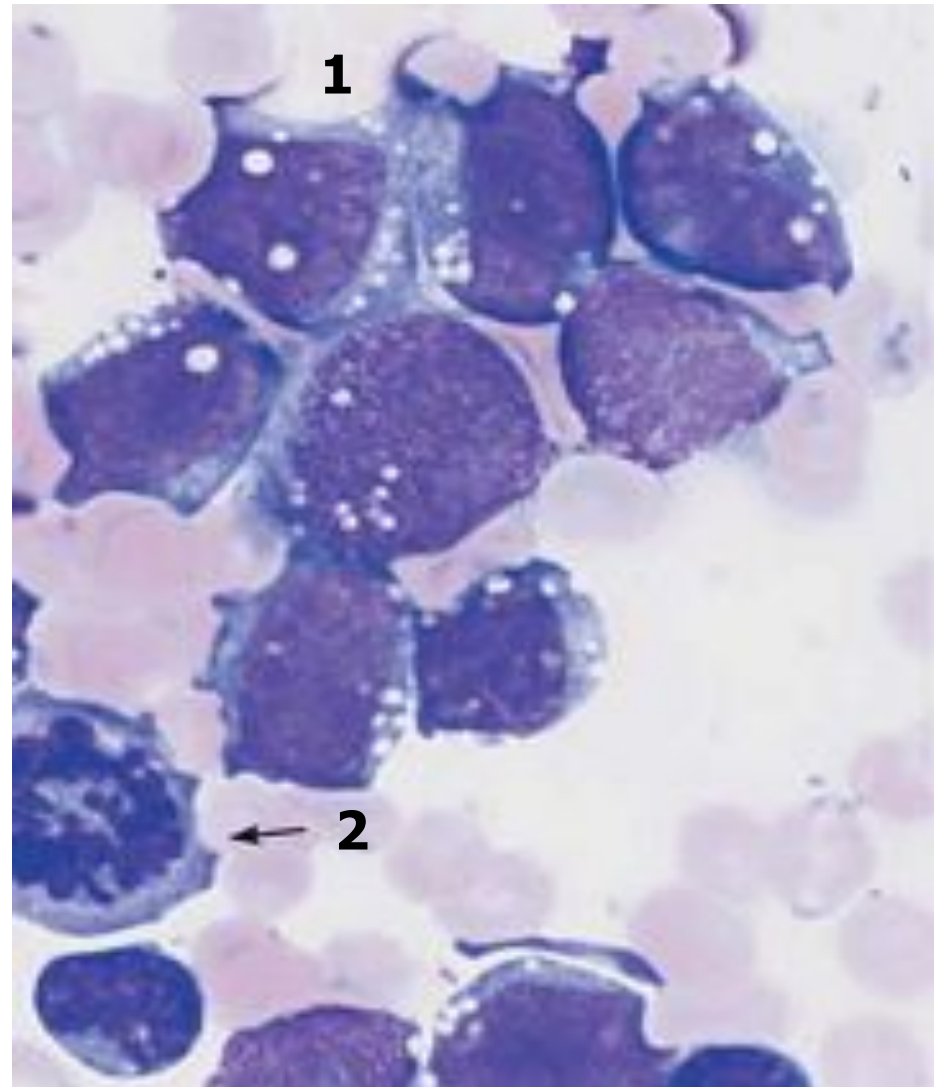
- Миелограмма
- *бластных клеток*  $\geq 25\%$
- количество миелокариоцитов варьиabelно
- соотношение L:Er в пользу лейкоцитраного ростка
- угнетение нормальных ростков гемопоэза

**ПК**

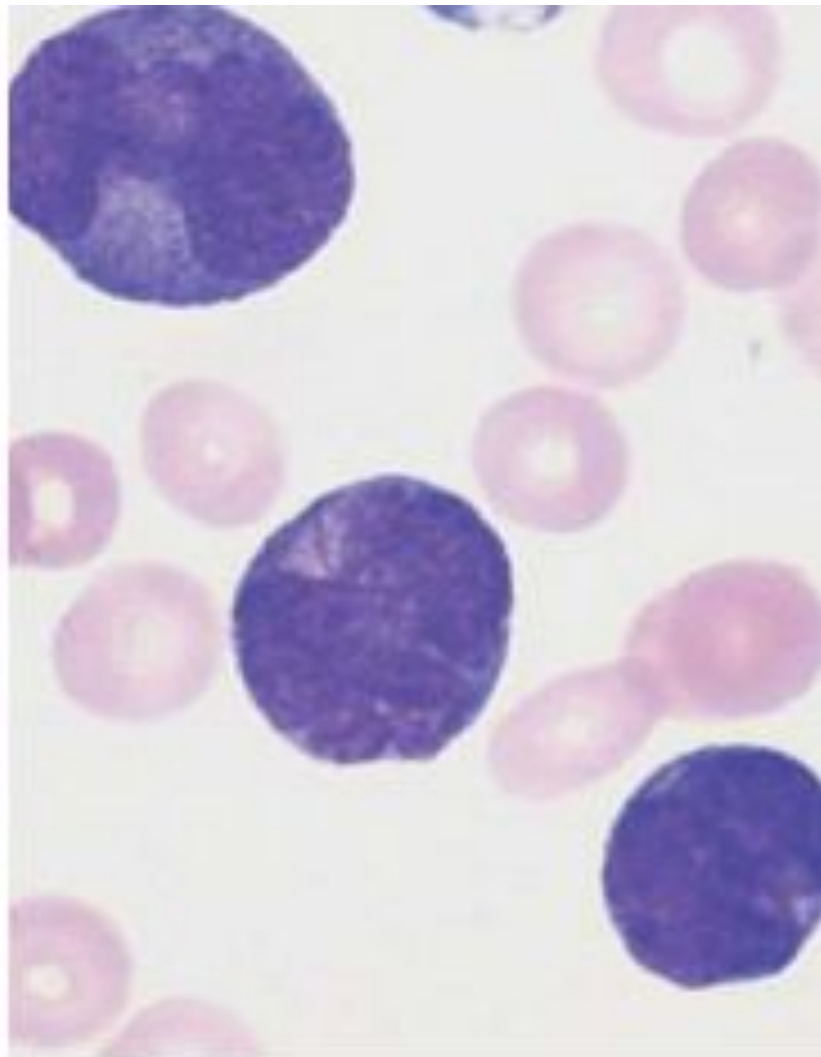
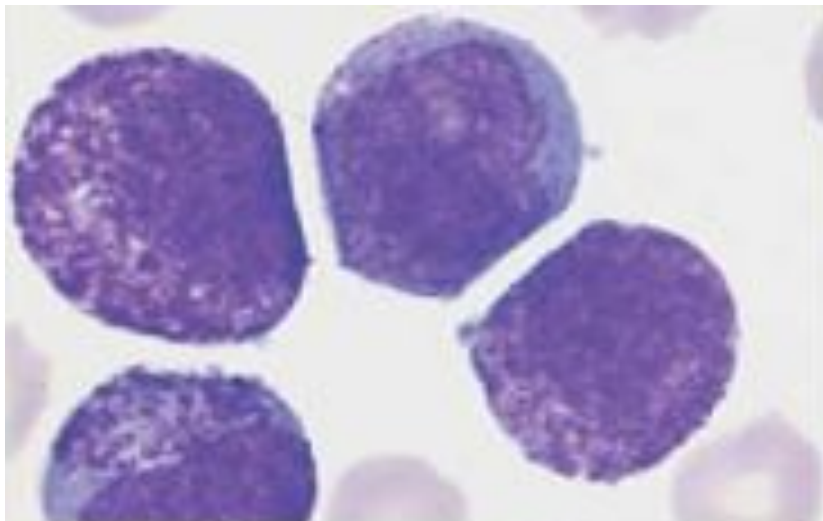


**1 - лимфобласты  
2 - лимфоциты**

**КМ**



**1 - лимфобласты  
2 – дисплазированный  
пронормобласт**



**палочки Ауэра**

**Вариант  $M_3$**

**расщепленные ядра**

## Цитохимические исследования

химический анализ лейкозных клеток, выявляющий определенные субстанции в зависимости от особенностей метаболизма

**для ОЛЛ характерно:**

гранулярная реакция на гликоген (ШИК- или PAS-реакция)

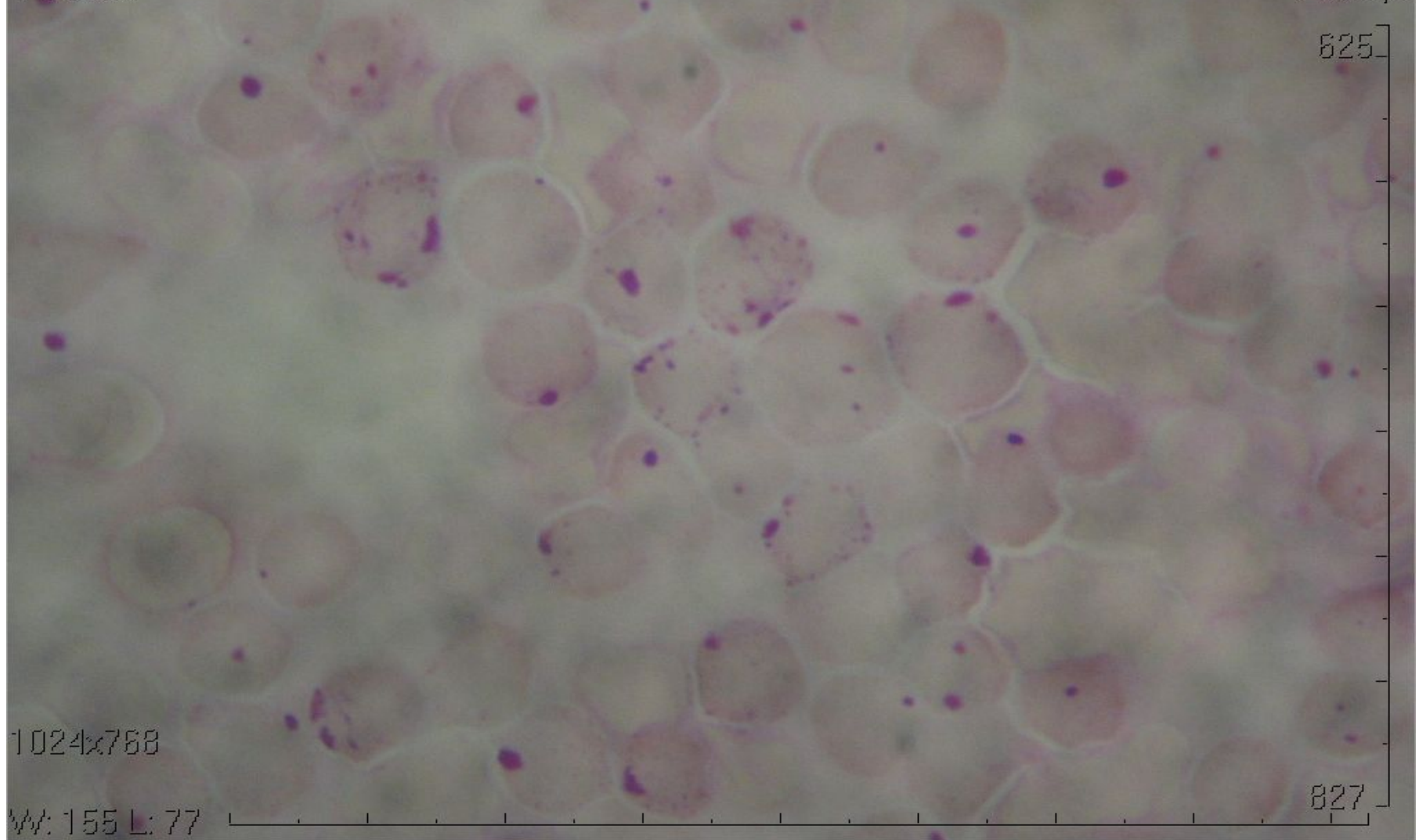
отрицательная реакция на МПО и липиды

+ реакция на кислую фосфатазу при Т - ОЛЛ

# гранулярная реакция на гликоген в лимфобластах

1/12  
27.09.07  
14:46:53

Гасымова Л. Э.  
21.02.04  
14517/1



825

1024x768

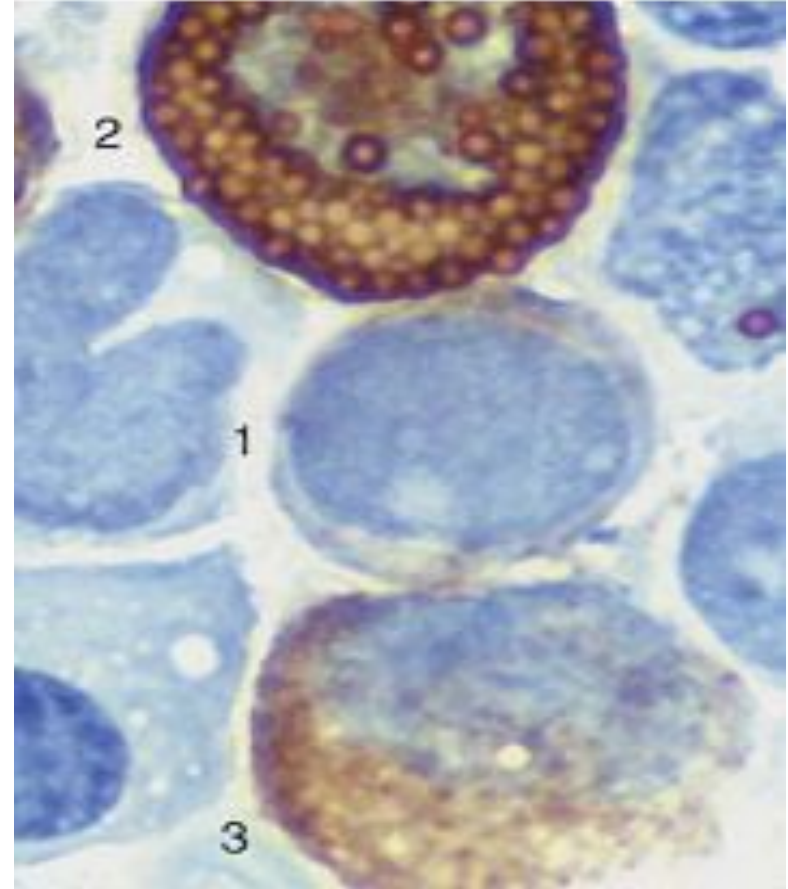
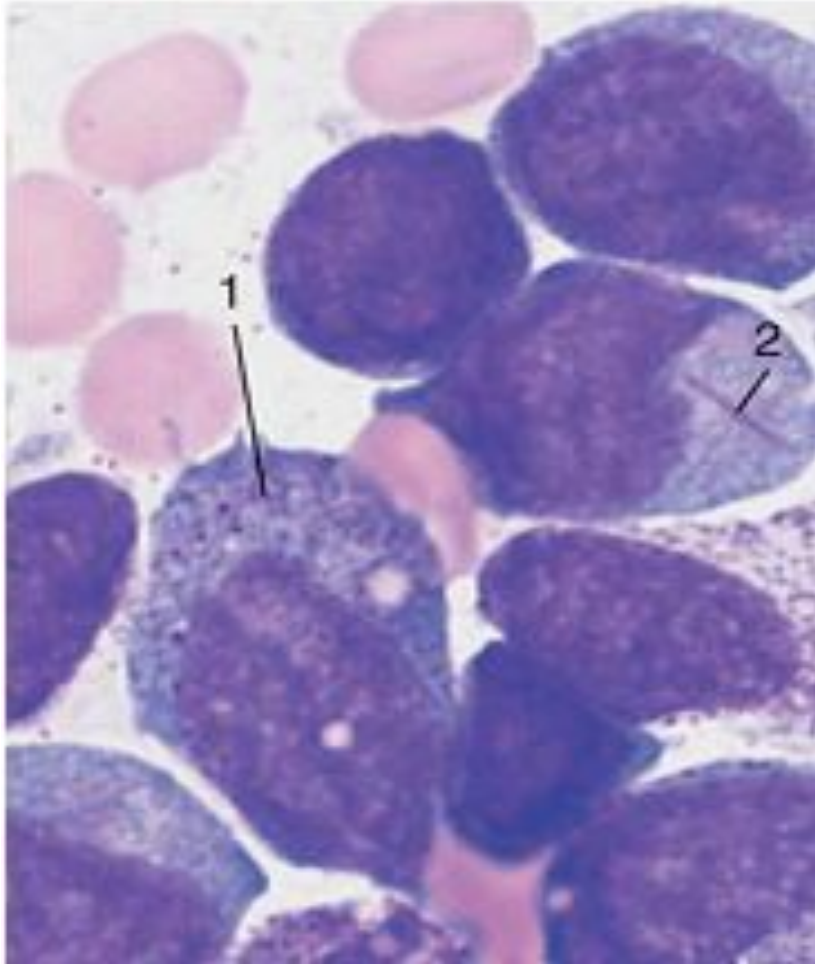
W: 155 L: 77

827



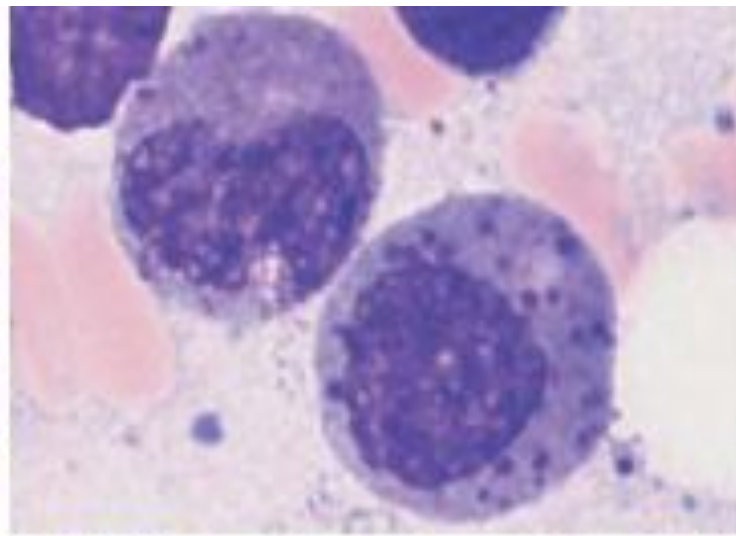
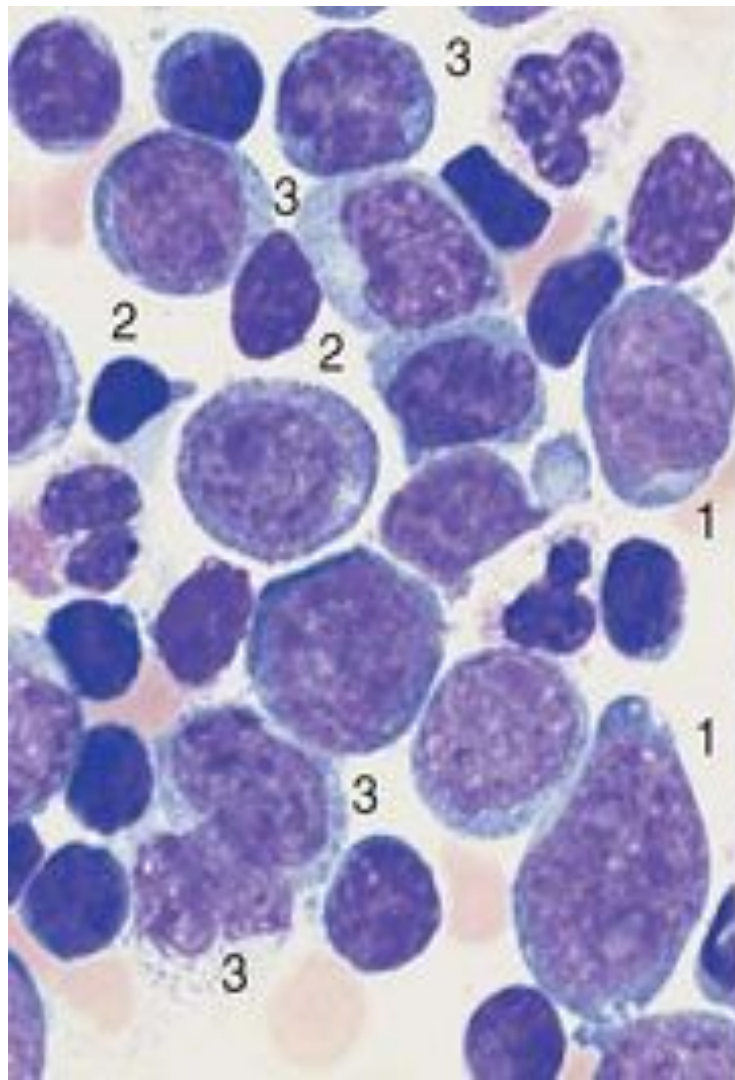
# Цитохимическая характеристика ОЛ

Цитохимически е реакции	ОЛЛ	M <sub>1</sub> -M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>PAS</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>±</b>	<b>±</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Судановый черный</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Пероксидаза</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>α-нафтил- эстераза</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+*</b>	<b>+*</b>	<b>-</b>	<b>±*</b>
<b>Кислая фосфатаза</b>	<b>+/-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>* - ингибируемая α-нафтил-эстераза</b>						

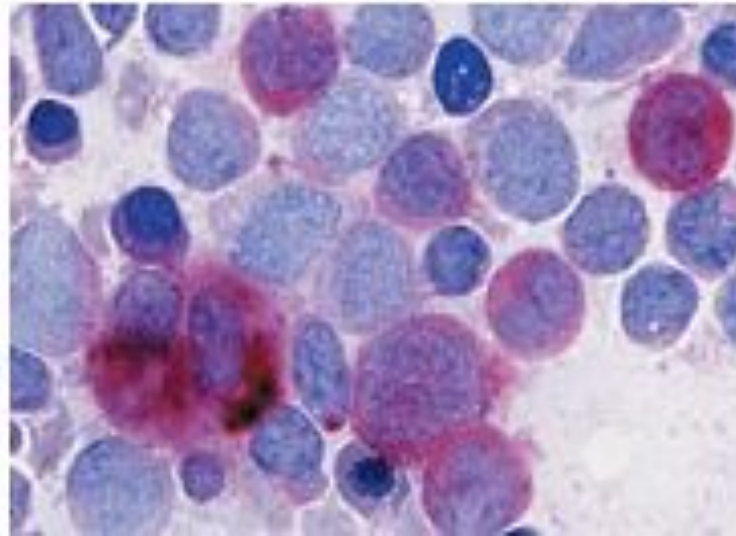


**вариант  $M_2'$   
палочки Ауэра**

**Реакция на пероксидазу  
1 - миелобласт  
2 - эозинофил  
3 - миелоцит**

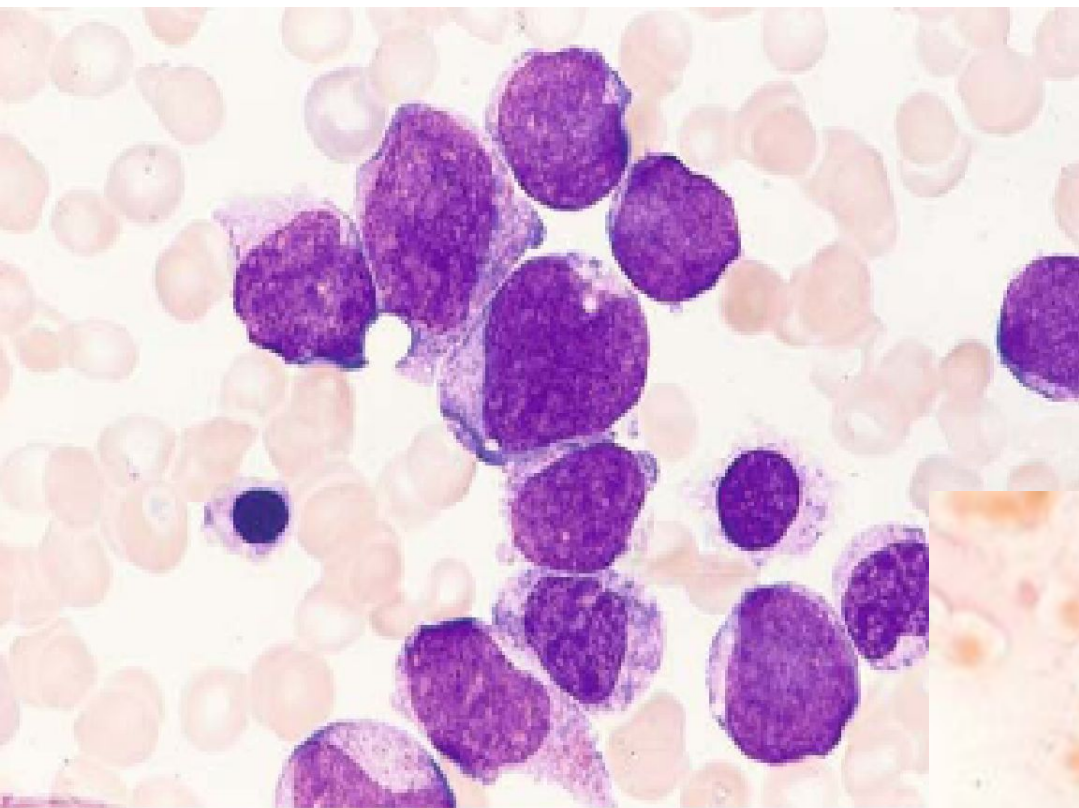


**M<sub>4</sub> с эозин.  
гранулами**

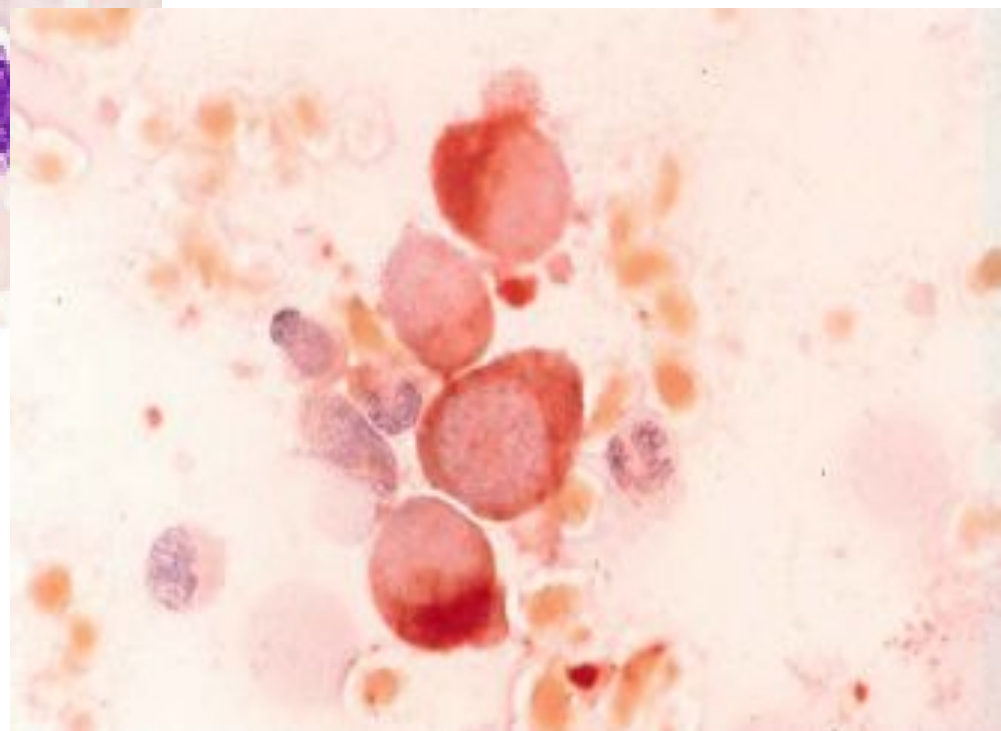


**Вариант М4**  
**1- миелобласт**  
**2- промиелоцит**  
**3- атипичный моноцит**

**Реакция на эстеразу**



**M<sub>7</sub> вариант**



**Реакция на α-NAE**

# диагностика

- **Иммунофенотипирование**
- иммунологическое типирование вида и стадии дифференцировки клетки по поверхностным дифференцировочным антигенам и внутриклеточным маркерам

# Иммунологическая характеристика ОЛЛ

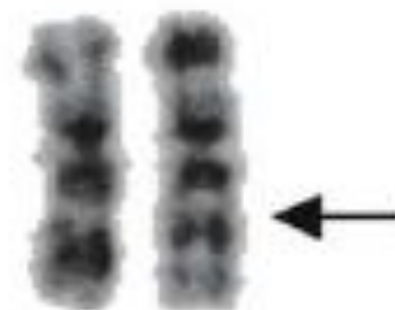
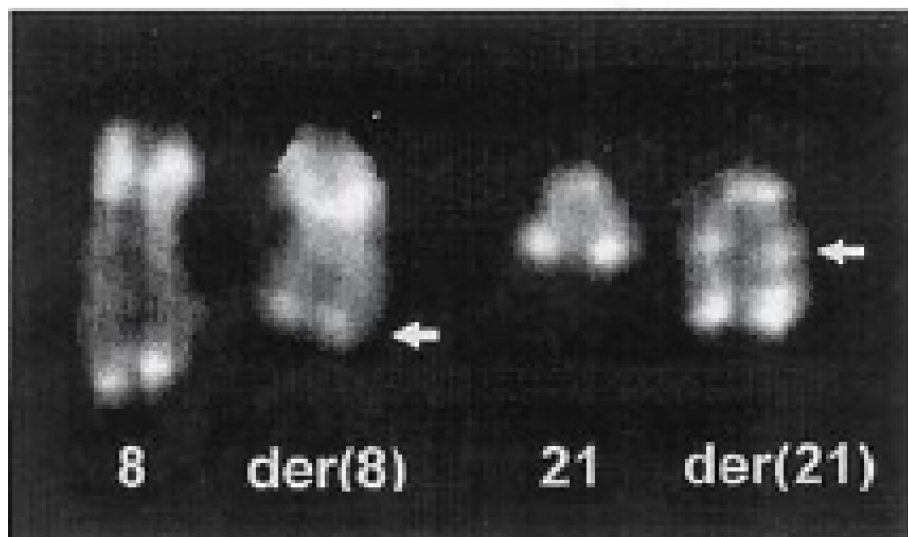
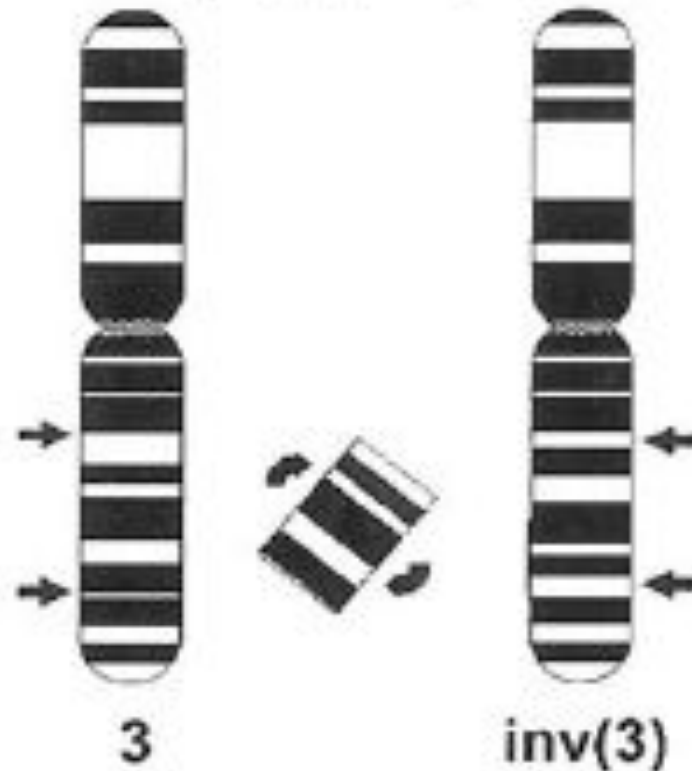
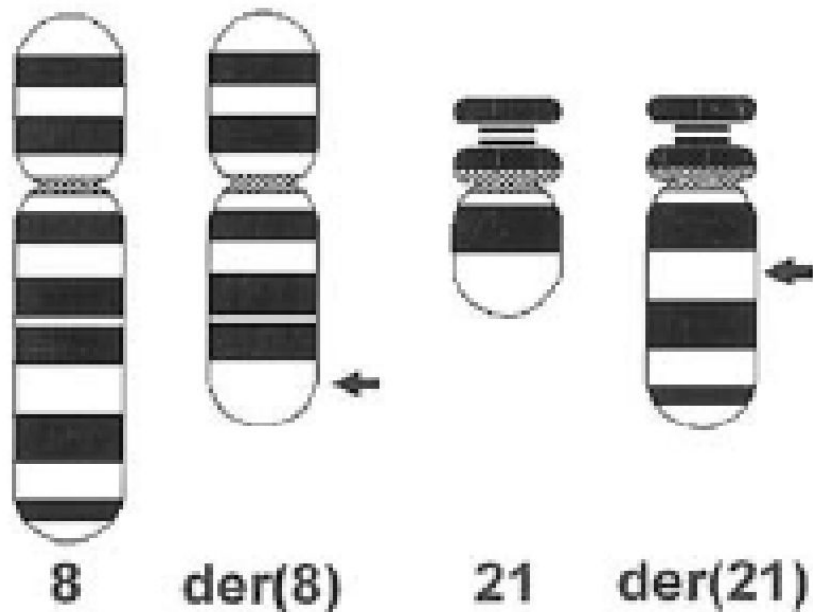
<i>Type of ALL</i>	<i>HLA-DR</i>	<i>TdT</i>	<i>CD10</i>	<i>CD19<sup>a</sup></i>	<i>CyIg</i>	<i>SIg</i>	<i>CD7</i>	<i>CyCD3</i>
Pro-B-ALL	+	+	0	+	0	0	0	0
Common ALL	+	+	+	+	0	0	0	0
Pre-B-ALL	+	+	+	+	+	0	0	0
B-ALL	+	0	+/-	+	+/-	++	0	0
Early T-ALL	0	+	0/+	0	0	0	+	+
T-ALL <sup>b</sup>	0	+	0/+	0	0	0	+	+

(+CD1a, CD2, CD3)

# Цитогенетические исследования диагностика Молекулярно-биологические исследования

<i>Translocation</i>	<i>Genes involved</i>		<i>Function</i>	<i>Frequency</i>
t(9;22) (q34;q11)	<i>BCR</i> <i>ABL</i>	↓	Unknown Tyrosine kinase	Adults 20–30% Children 5%
t(1;19) (q23;p13)	<i>E2A</i> <i>PBX1</i>		bHLH transcription factor Homeotic	Adults 2% Children 5%
t(11;v) (q23;v)	<i>MLL</i> Variable	↓	Trithorax-like Variable	3–7% (75% in infants)
t(12;21) (p13;q22)	<i>TEL</i> <i>AML1</i>	↑	Ets-like transcription factor Runt-like transcription factor	Adults 3% Children 25%
t(17;19) (q22;p13)	<i>E2A</i> <i>HLF</i>		bHLH transcription factor bZIP transcription factor	<1%
t(8;14) (q24;q32)	<i>MYC</i> <i>IgH</i>		bHLH transcription factor Immunoglobulin enhancer	2–5%
t(8;14) (q24;q11)	<i>MYC</i> <i>TCRα</i>	↑	bHLH transcription factor T-cell receptor enhancer	<1%
t(1;14) (p32;q11)	<i>TALI/SCL</i> <i>TCRδ</i>	↑	bHLH transcription factor T-cell receptor enhancer	<1%
t(11;14) (p15;q11)	<i>TTG2</i> <i>TCRδ</i>	↑	LIM protein T-cell receptor enhancer	1%
t(7;9) (q34;q34)	<i>TANI</i> <i>TCRβ</i>		Notch-like T-cell receptor enhancer	<1%

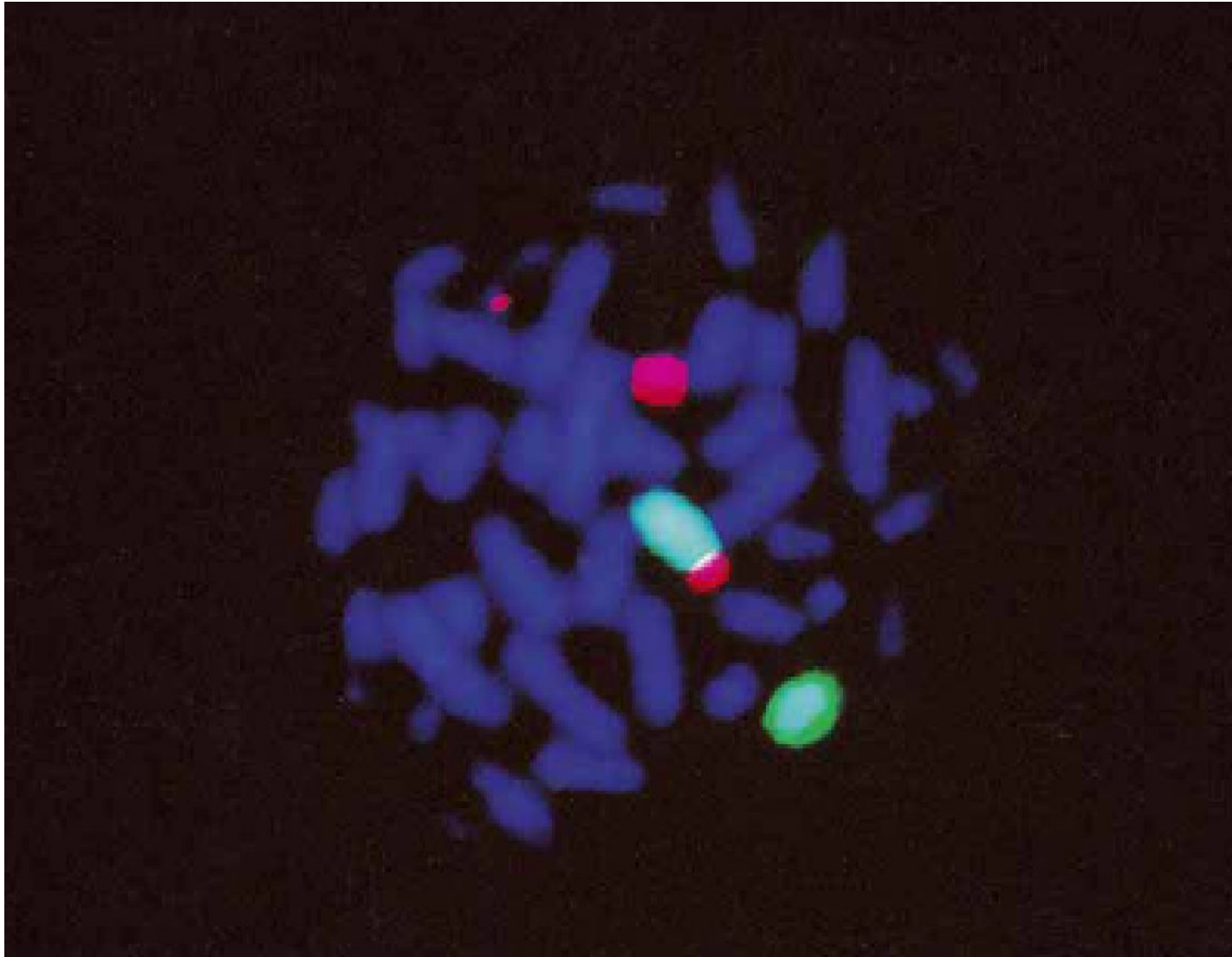
↑, Prognostically favorable; ↓, prognostically unfavorable.



**t (8;21) (q22;q22)**  
**при M<sub>2</sub> варианте ОМЛ**

**inv 13 (q21;q26)**  
**при ОМЛ**





**t (5;17) при ОМЛ**

## **Исследование ликвора**

диагностика нейролейкоза

## **Биохимический анализ крови**

мочевая кислота, Са, К, фосфаты, мочеви́на, АСТ,АЛТ, ЛДГ, ЩФ)

## **Для оценки соматического статуса**

коагулограмма

Р-графия органов грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости и сердца

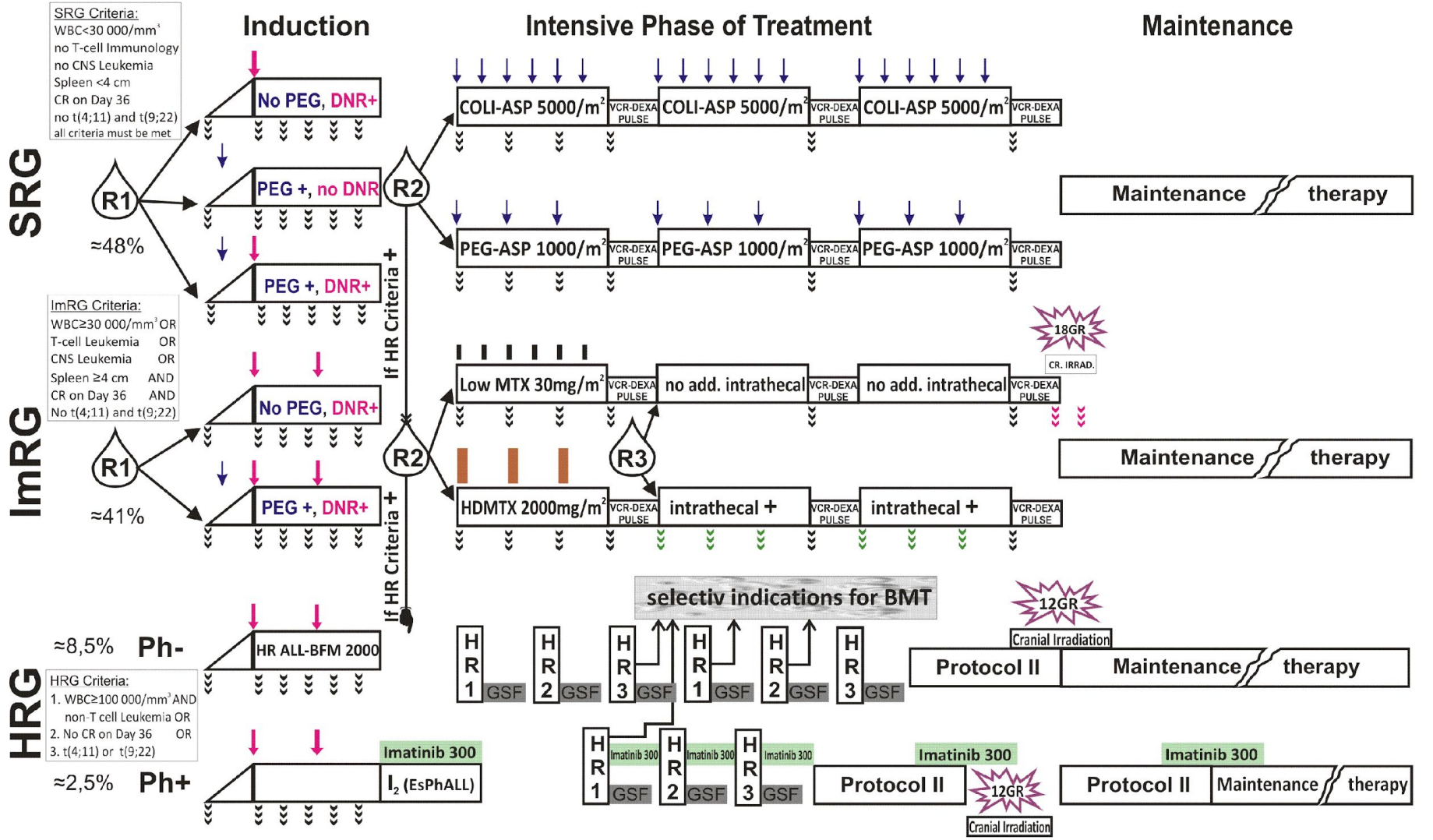
ЭКГ

серологические исследования (гормоны, АТ к вирусам (ВГ, CMV, HSV, EBV и т.п.), микроорганизмам)

общий анализ мочи

микробиологическое исследование (мазки и бак посе́вы биол.сред)

# ALL-MB 2008: Treatment Plan



## Age < 1 Year → ALL-MLL BABY EKATERINBURG



↓ - Daunorubicin   ↓ - PEG-asparaginase 1000U/m<sup>2</sup>   ↓ - COLI-asparaginase 5000U/m<sup>2</sup>   ▮ - HDMTX 2000mg/m<sup>2</sup>   ▮ - Low MTX 30mg/m<sup>2</sup>   ⚡ - i.th. triple therapy

# ***Результаты терапии ОЛ***

- Выход в ремиссию – до 90%
- Выздоровление – до 75-85 %

***БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ***

