

# Лейкозы в детском возрасте

к.м.н. Романова О. Н.  
ГУ «РНПЦДОГ»

БГМУ, кафедра детских болезней №1

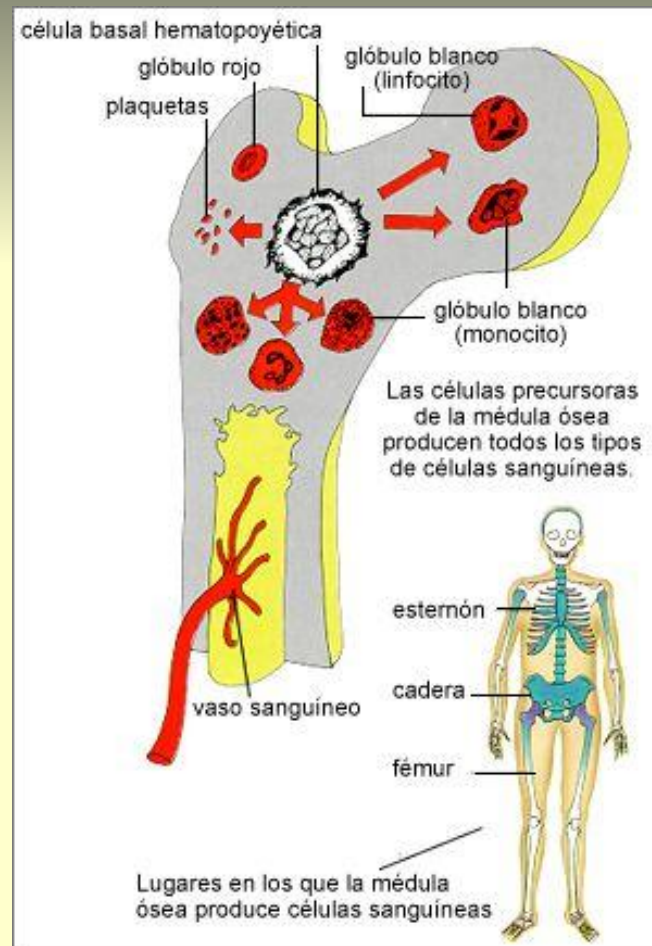
# Определение лейкозов

Опухоль, возникшая из клеток кроветворной системы с первичным обязательным поражением костного мозга.

Выделяют:

- острые лейкозы (97%)
- хронические лейкозы (3%)

# Кроветворение в организме



# Острые лейкозы

Злокачественная пролиферация кроветворных клеток, возникающая вследствие соматической мутации в одной стволовой клетке, потомки которой формируют лейкемический клон.

Необходимым условием развития лейкемического клона является расстройство процессов клеточной дифференцировки и пролиферации с накоплением незрелых форм кроветворных клеток.

# Этиология

- Ионизирующая радиация.
- Химические вещества — бензин, тяжелые металлы, нефтяные продукты в развитии ОМЛ.
- Лекарства — использование алкилирующих препаратов в сочетании с радиотерапией повышают риск развития ОМЛ.

# Этиология

- Генетические факторы:
  - монозиготный близнец имеет 20% риск развития ОЛ при возникновении лейкоза у его близнеца в первые 5 лет жизни;
  - Частота лейкоза у сибсов больных лейкозом в 4 раза выше, чем в общей популяции

# Этиология

- хромосомные аномалии — синдром Дауна риск развития лейкоза 1 на 95 (интервал времени менее 10 лет), синдром Блума — 1 на 8 (возраст до 30 лет), анемия Фанкони — 1 на 12 (возраст — до 16 лет). Кроме того, синдром Кляйнфлейтера и другие заболевания, связанные с изменением хромосом, характеризуются развитием ОМЛ.

# Этиология

Вирусная теория лейкозов: ВЭБ - лимфома Беркитта, Т-клеточный лейкоз взрослых; ретровирус типа С - Т - клеточный лейкоз взрослых;

Повышение частоты случаев лейкоза при следующих генетически обусловленных заболеваниях:

- наследственная аггаммаглобулинемия, синдром Швахман-Даймонда, Блекфана-Даймонда, Костманна, синдром семейной моносомии 7, семейный синдром множественного рака с острым лейкозом, нейрофиброматоз.



# Эпидемиология ОЛ

Частота наблюдения: 1 : 25 000 детского населения.

Уровень заболеваемости в год:

- среди белой расы - 42,1 : 1.000.000 детского населения;
- черной расы - 23,3 : 1.000.000.

В промышленно развитых странах чаще наблюдается «common B» у детей в возрасте 3 - 4 лет, в развивающихся - зрелый T- и B-клеточный у детей более старшего возраста.

# Эпидемиология ОЛ

Частота ОМЛ увеличивается с возрастом ребенка, достигая максимум у взрослых.

Пик заболеваемости ОЛ приходится на возраст 2 - 5 лет.

Лейкозы составляют 25 - 30% от всех злокачественных заболеваний в детском возрасте, в РБ – 24,44%.

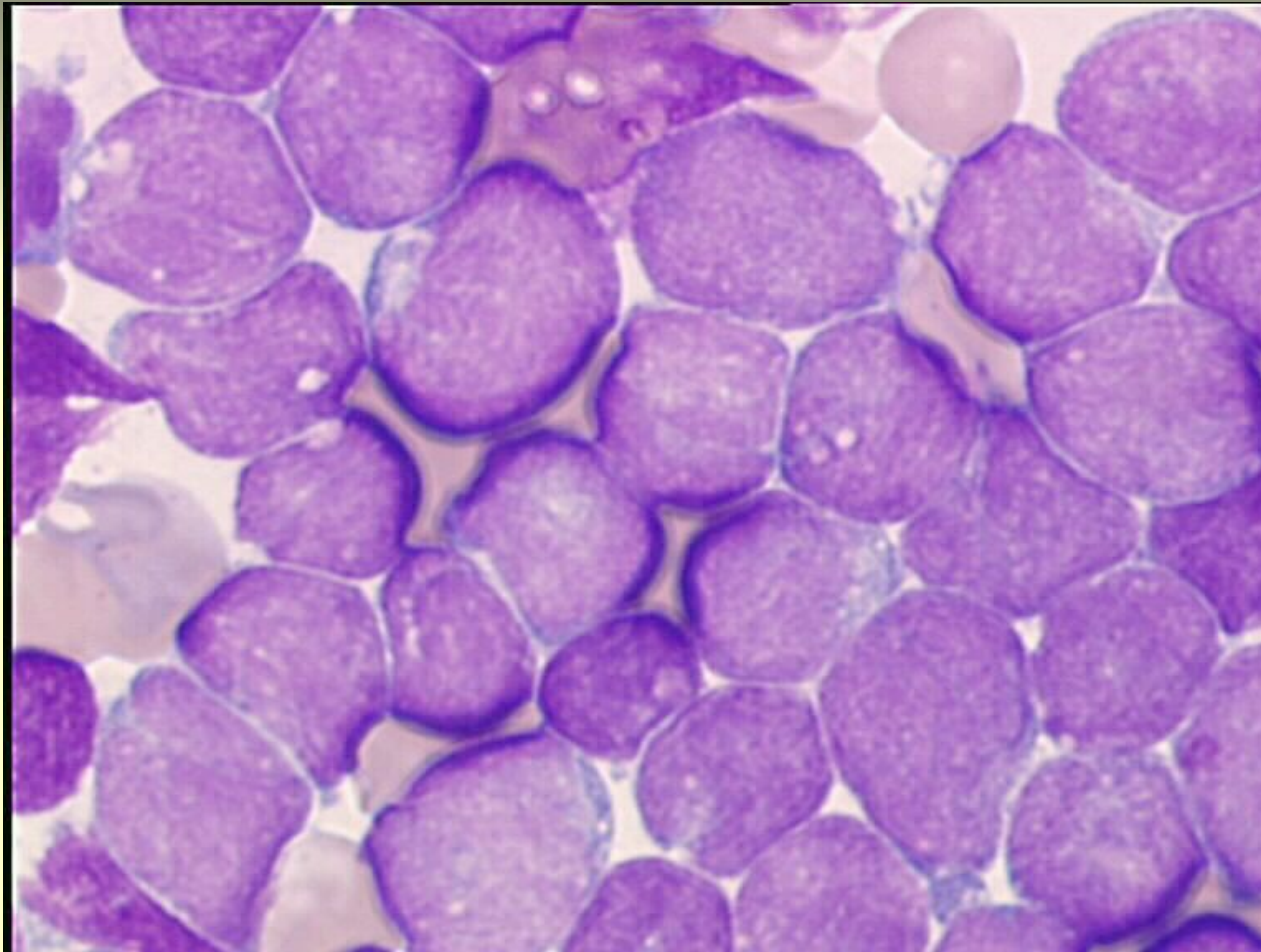
# Классификация лейкозов

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - 75%;  
острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - 20%;  
острый недифференцированный лейкоз (ОНДЛ) - менее 0,5%.

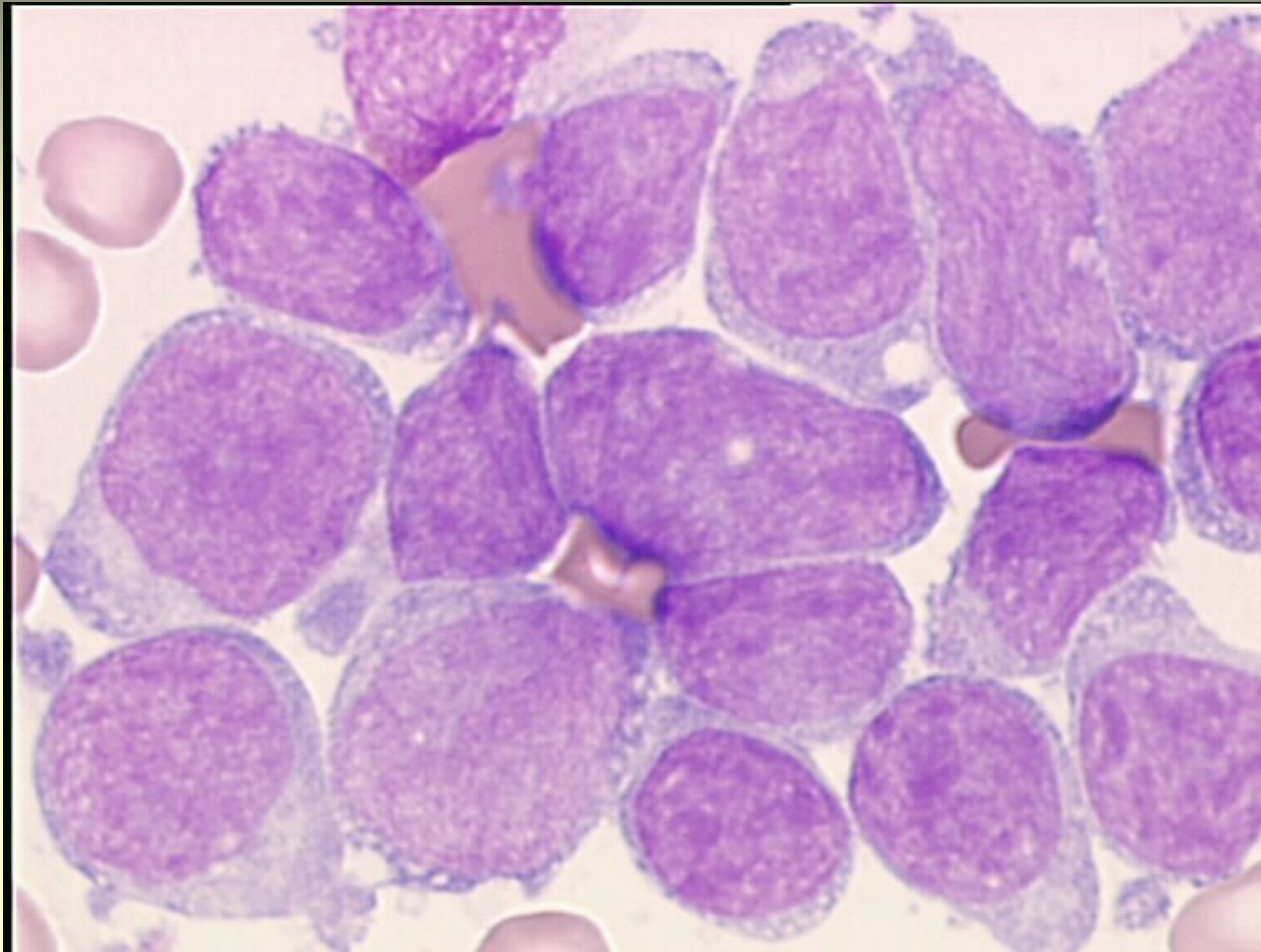
ОЛ смешанной линии:

- ОЛЛ с экспрессией 2 миелоидносвязанных Аг - 6% всех случаев ОЛЛ;
- ОМЛ с экспрессией 2 лимфоидносвязанных Аг - 17% всех случаев ОМЛ;

**ОЛЛ: L1- ОЛЛ L1 - малый лимфобласты с  
небольшим количеством цитоплазмы и  
нуклеолой (80% у детей);**

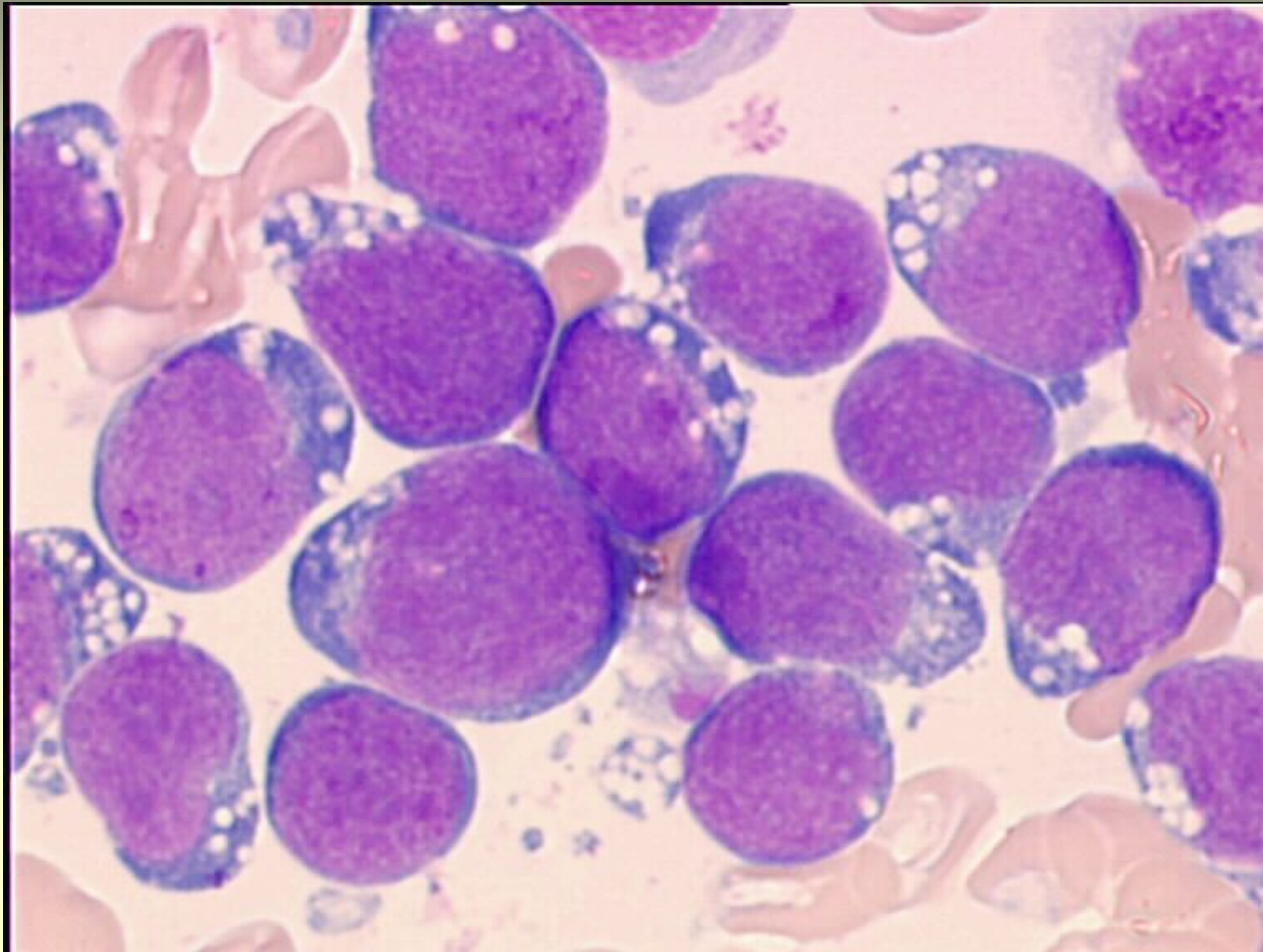


**ОЛЛ: L2- более крупный лимфобласт с преобладанием нуклеолой (14%);**

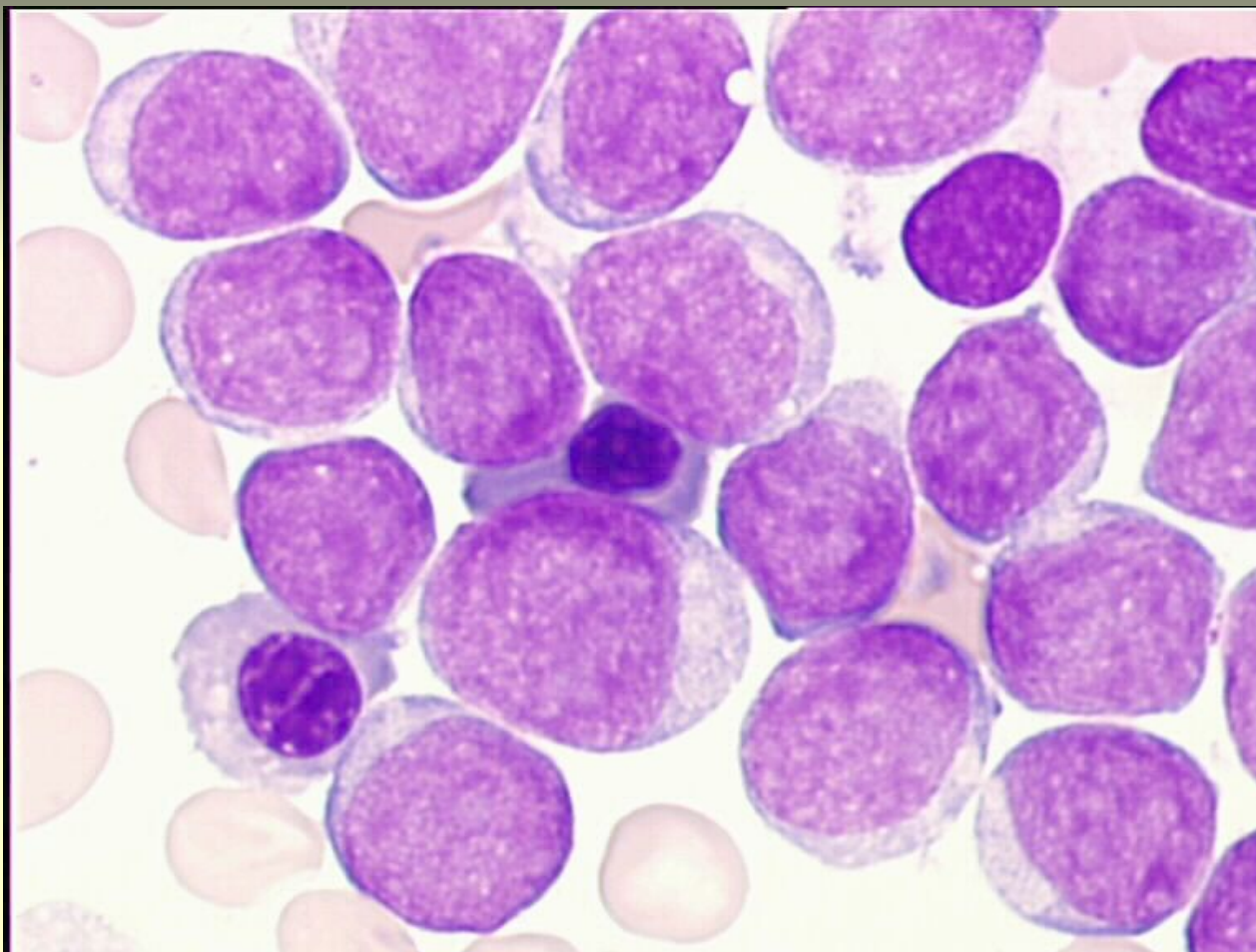




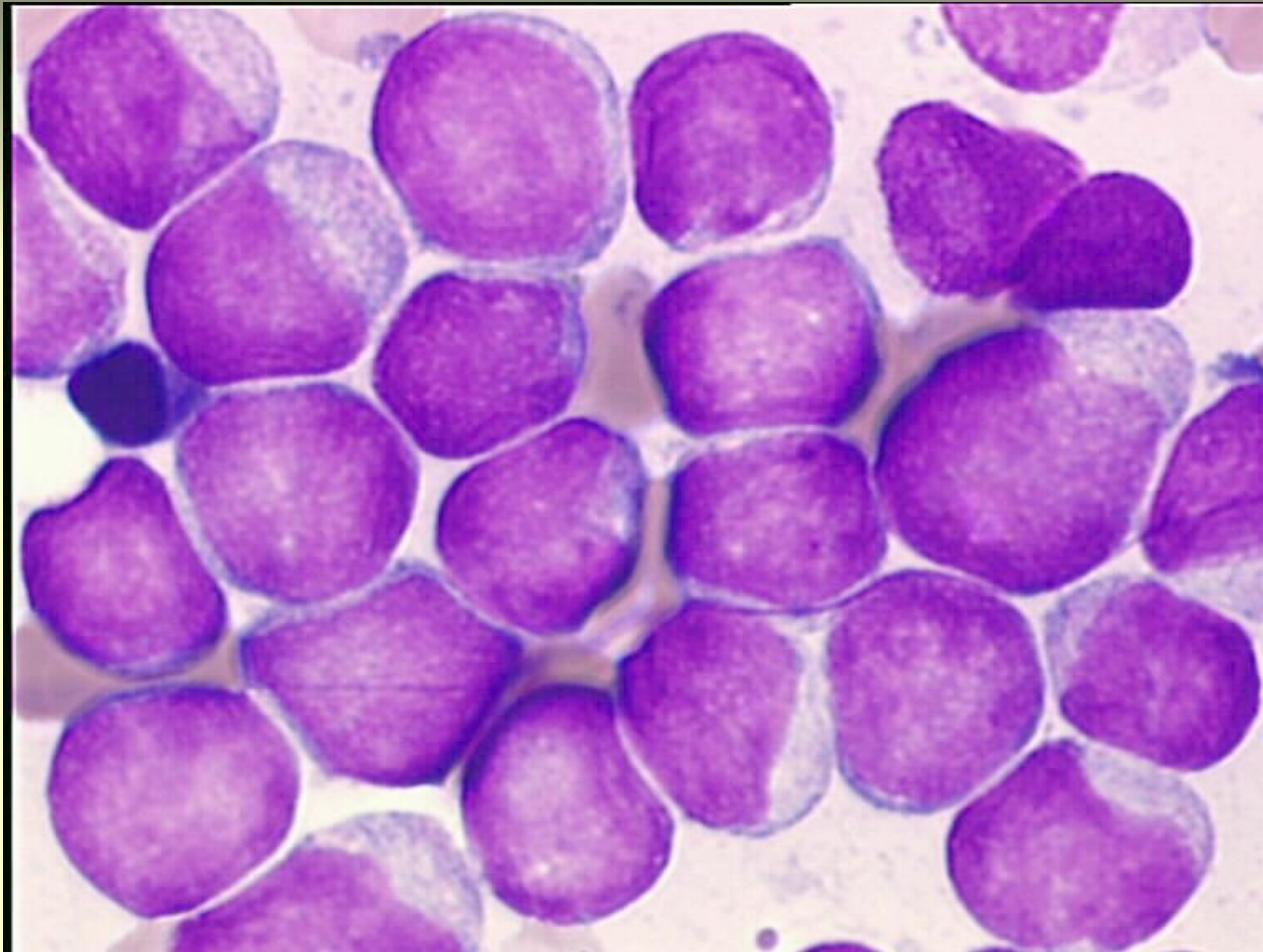
**ОЛЛ: L3 - лимфобласты с  
базофильной цитоплазмой (1%).**



**ОМЛ: М0 - минимально дифференцированный ОМЛ - 6% у детей;**

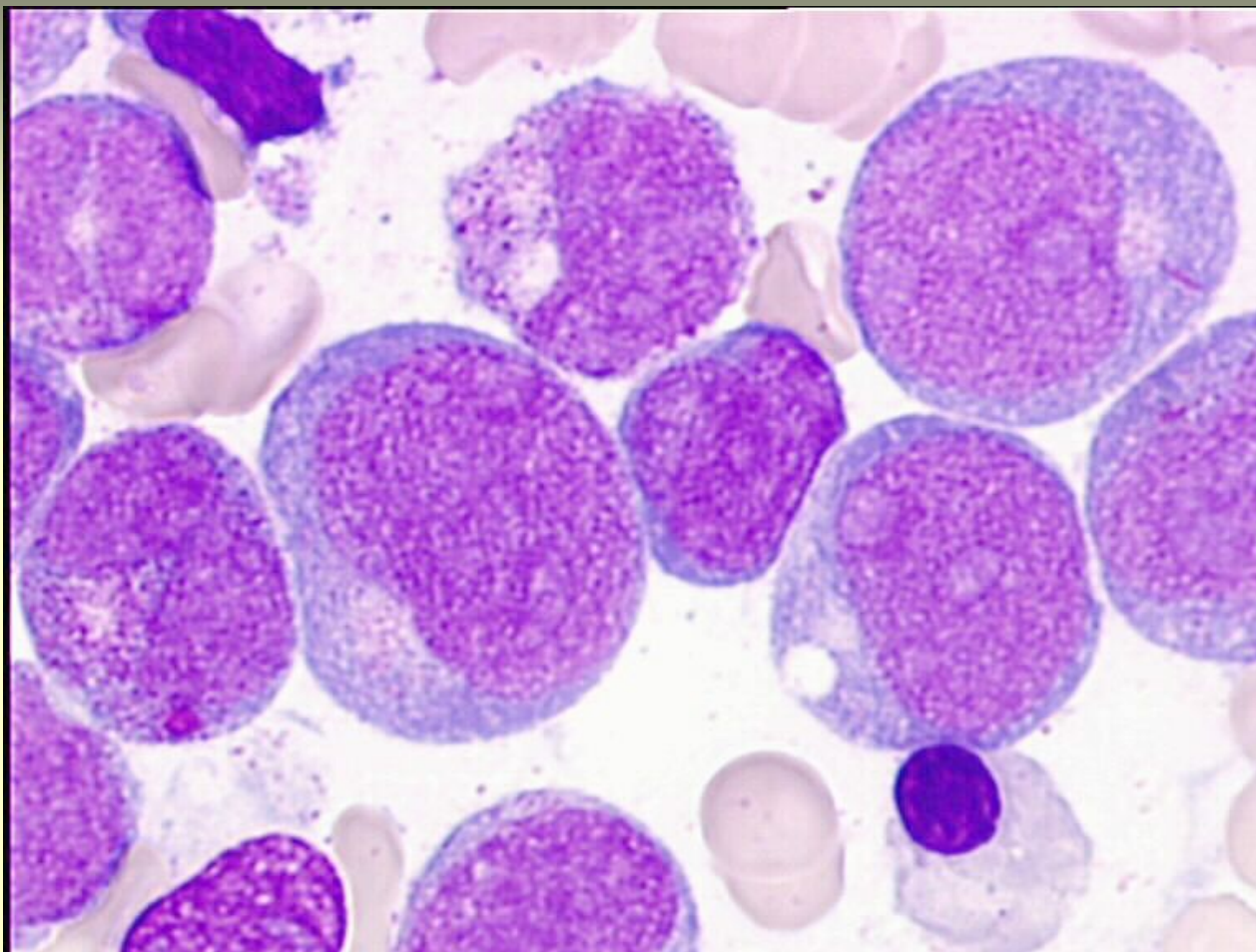


**ОМЛ: М1** –ОМЛ без созревания  
10%;

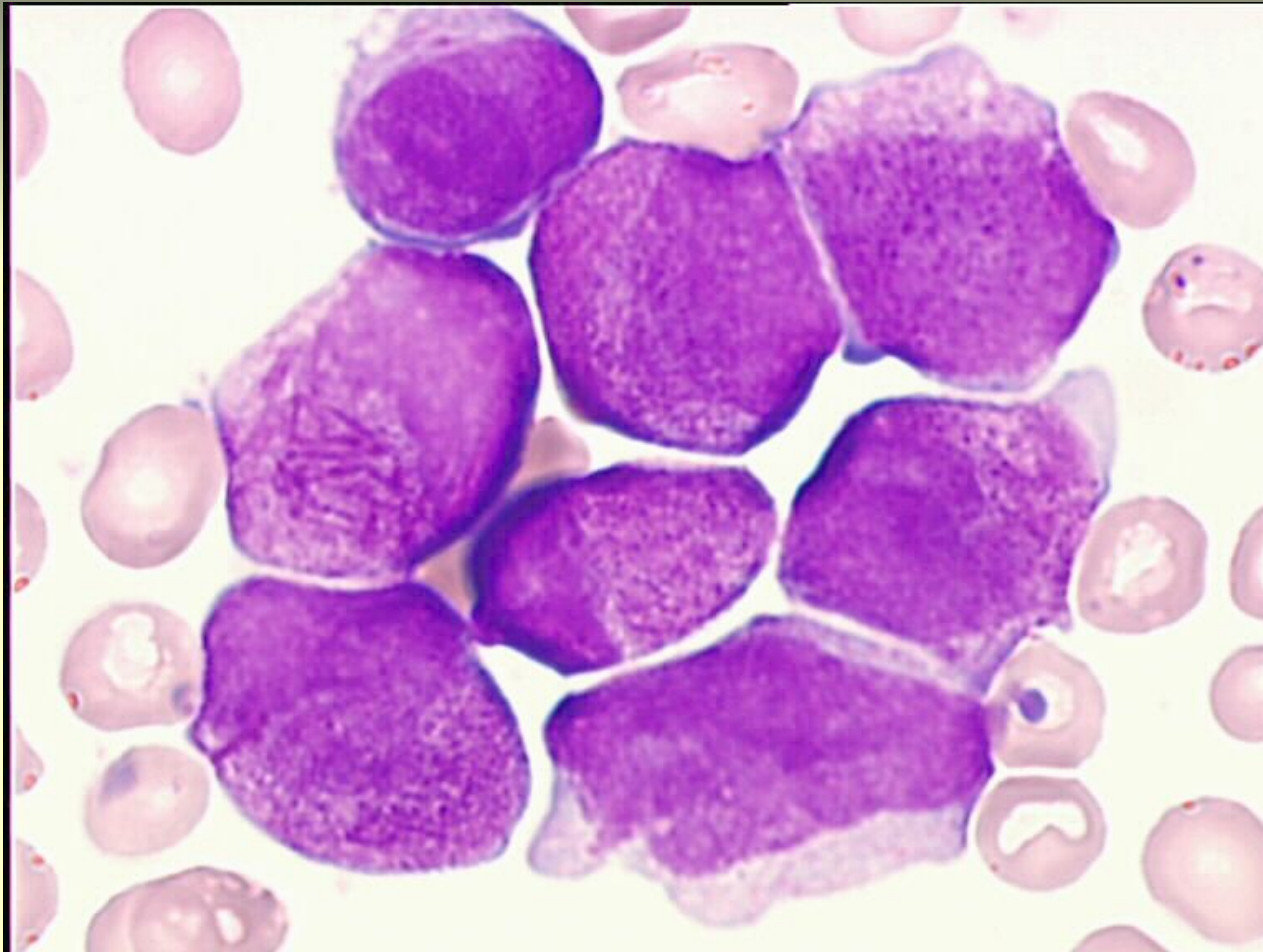




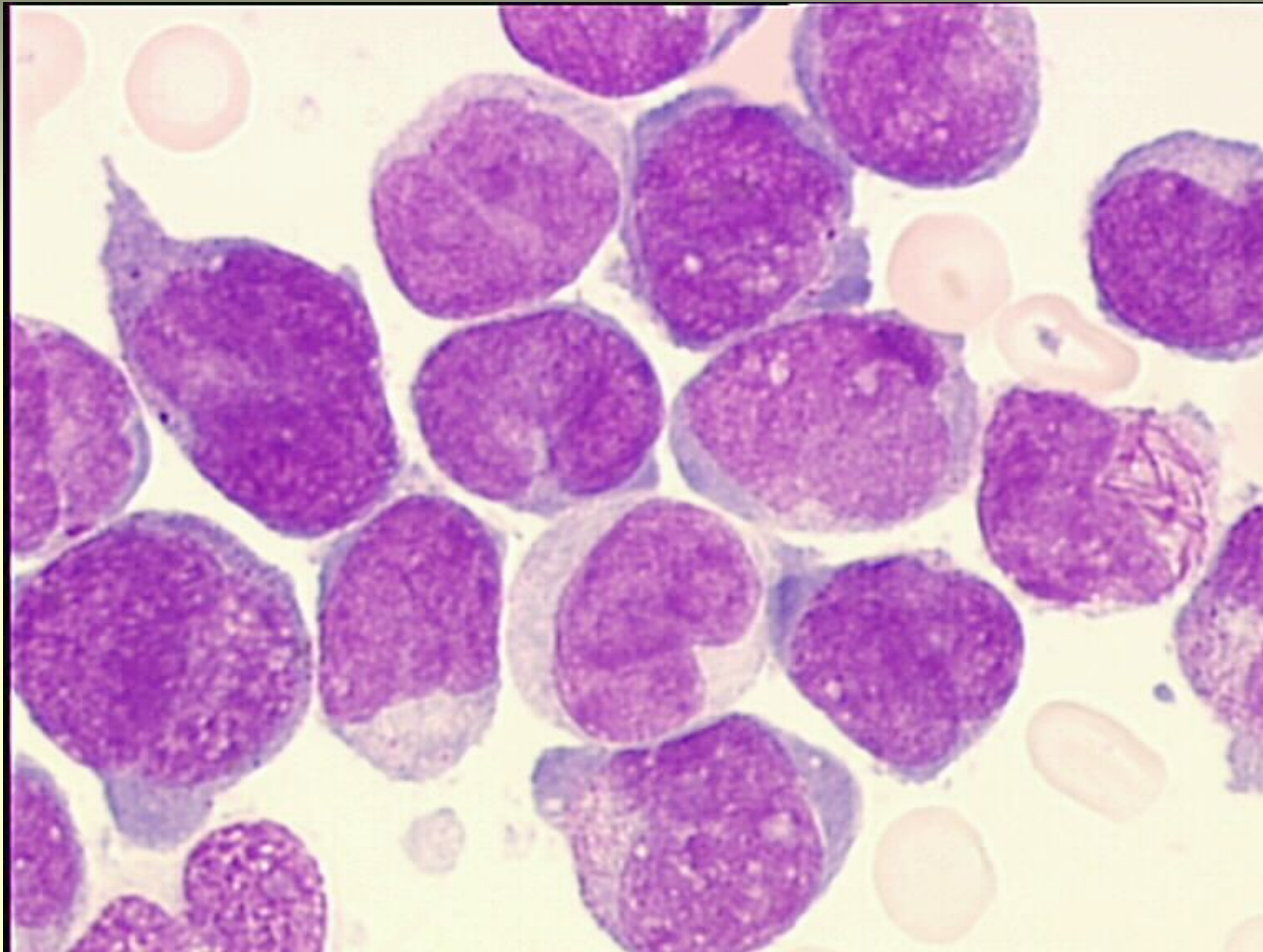
**ОМЛ: М2 - ОМЛ с созреванием  
27%;**



**ОМЛ: МЗ- ОПЛ 5%(острый промиелоцитарный лейкоз)**

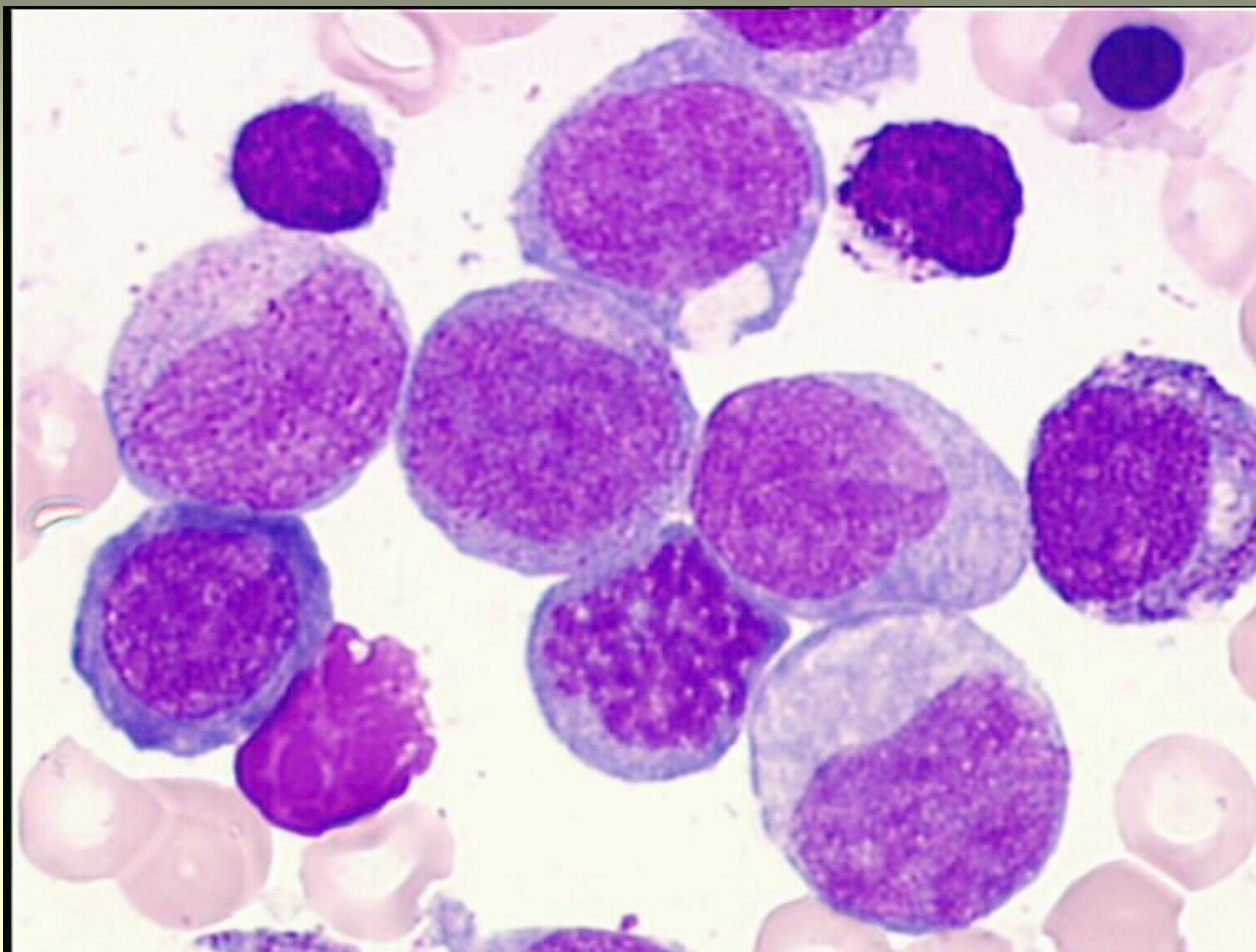


# МЗм - микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз

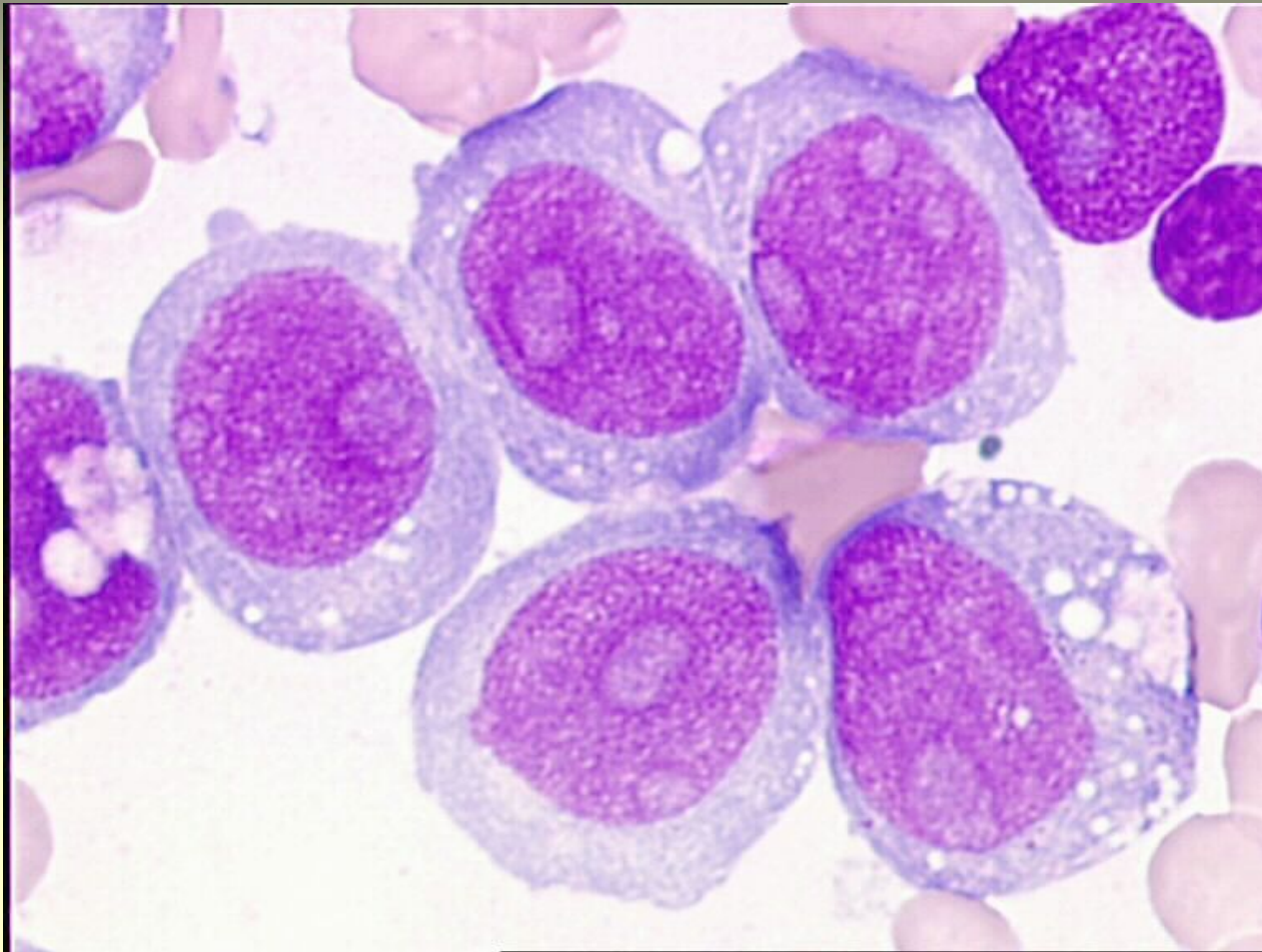




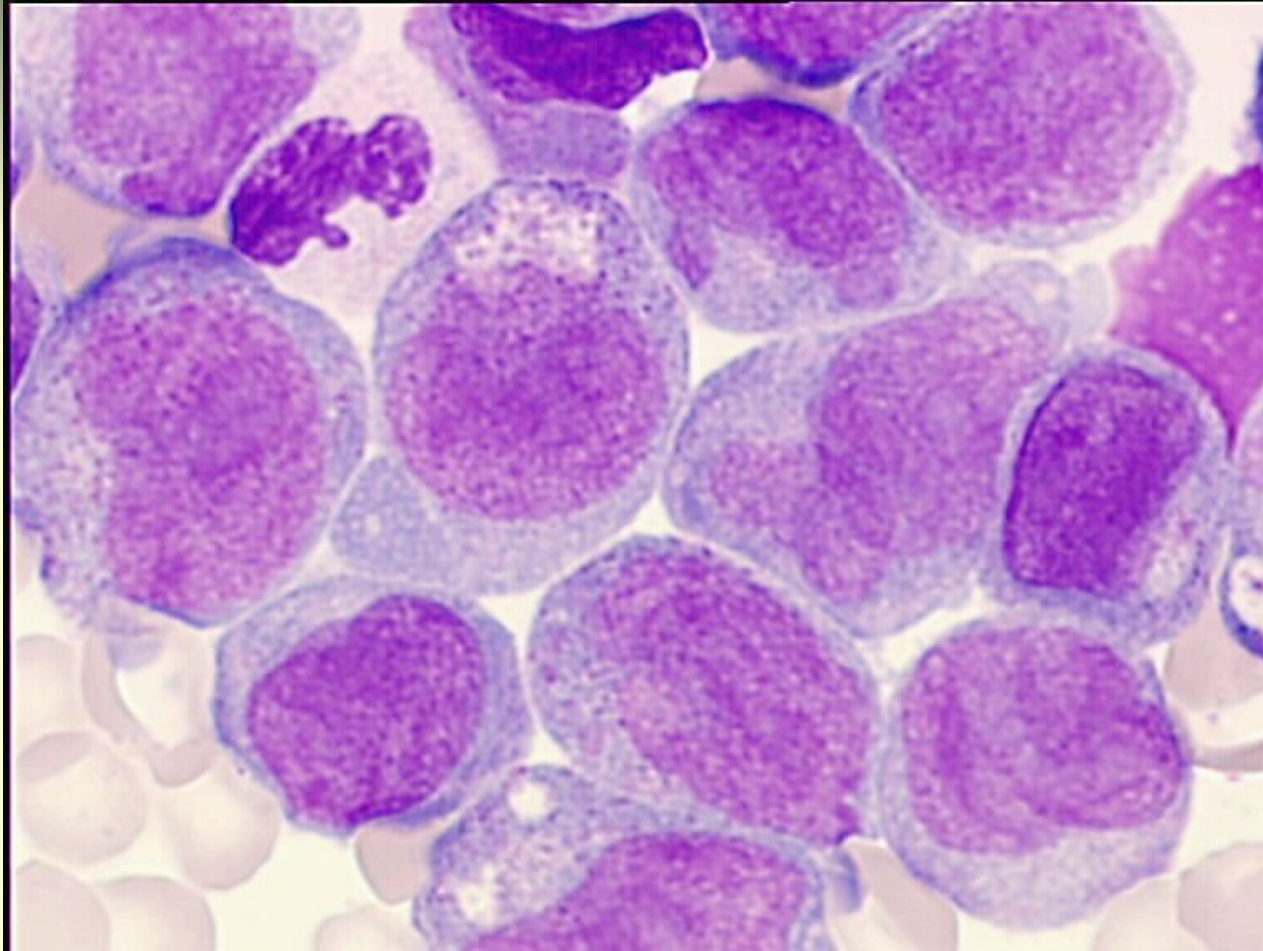
# ОМЛ: М4 - миеломоноцитарный лейкоз 21%;



# ОМЛ: М5 (М5а) - острый монобластный лейкоз

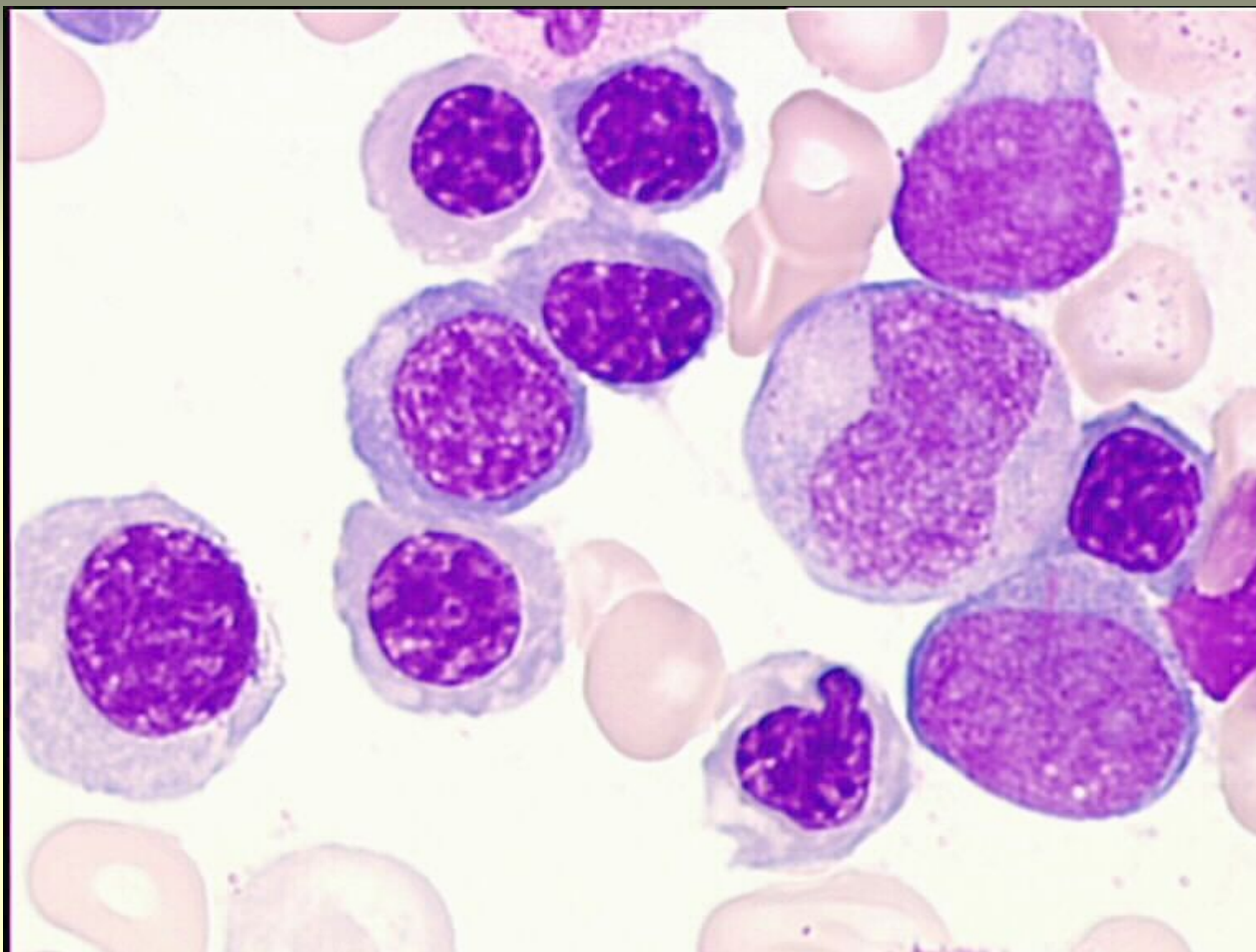


**ОМЛ: М5 (М5b)** - острый монобластный лейкоз  
М5b - 22% у детей;

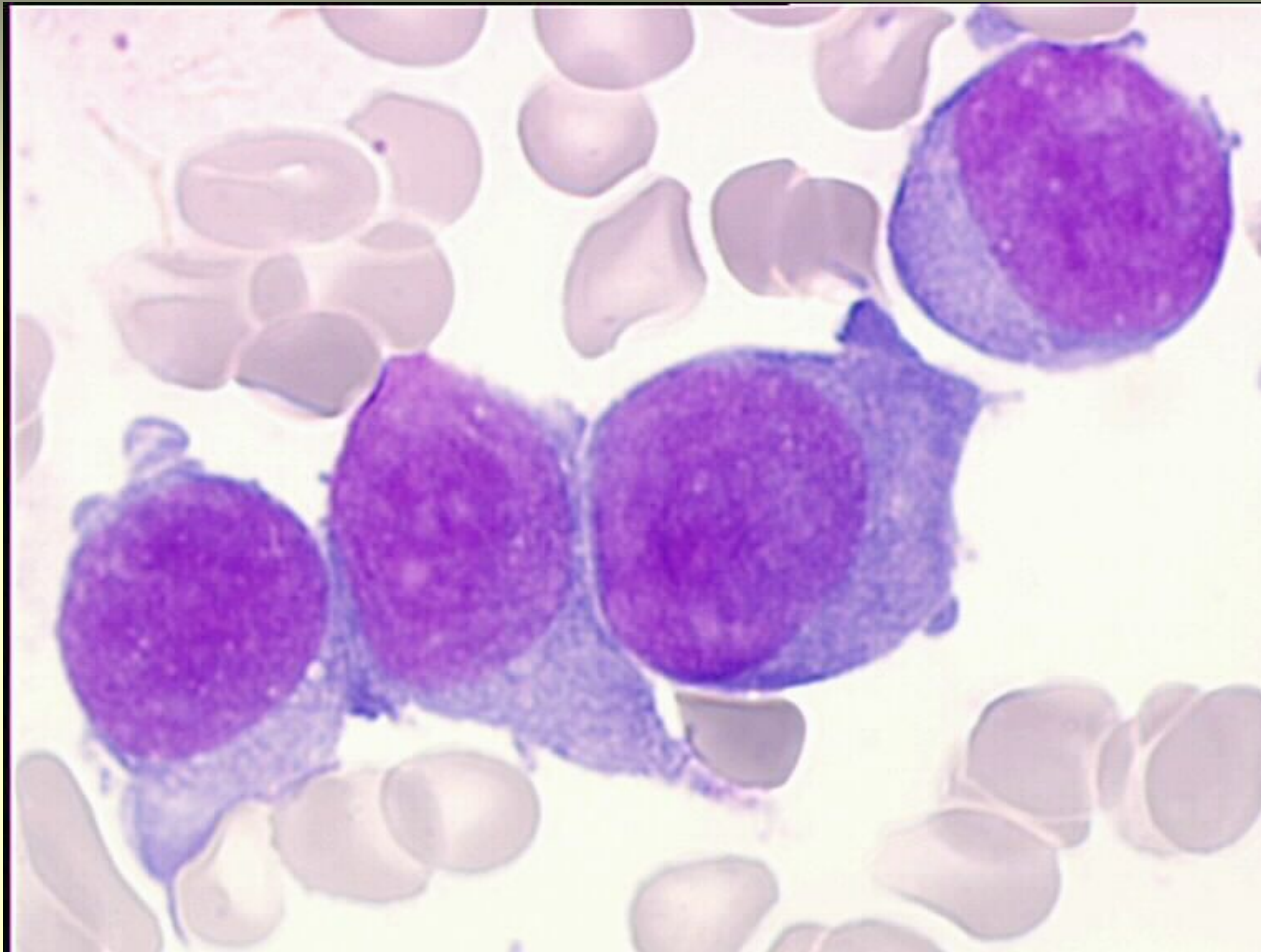




**ОМЛ: М6** - острая эритролейкемия - 3%;



**ОМЛ: М7** - острый  
мегакариобластный лейкоз - 6%.





# Классификация лейкозов

## Иммунологическая:

Для ОЛЛ:

- ранний пре-В - 54%
- пре - В - 25%
- транзиторный пре-В - 4%
- В -клеточный зрелый - 2%
- Т-клеточные - 15%

# Классификация лейкозов

## Иммунологическая:

Для ОМЛ: морфологическая и иммунологическая совпадают.

# Цитогенетика ОЛ

Для ОЛЛ:

- гиподиплоидный набор (менее 46 хромосом) - 7%;
- псевдодиплоидный - 40%;
- гипердиплоидный 47 - 50 хромосом - 13%;
- гипердиплоидный более 50 хромосом - 29%.

# Цитогенетика ОЛ

Среди структурных изменений кариотипа выделяют следующие:

- 1. Транслокацию (t) - обмен участками между хромосомами.
- 2. Делецию (del) - утрата хромосомной части своего материала.
- 3. Инверсию (inv)- поворот района в пределах одной хромосомы на 180.

# Цитогенетика ОЛ

- 4. Вставку (ins)- включение в хромосому нового материала.
- 5. Изохромосому (i)- хромосому, состоящую из двух одинаковых плеч.
- 6. Дериват (der)- измененную хромосому.

# Клиника ОЛ

## Общие симптомы включают:

- температура в 60% случаев;
- усталость — в 50%;
- бледность — в 40%.

# Симптомы, связанные с поражением костного мозга

- Анемия— бледность, утомляемость, тахикардия, диспноэ.
- Нейтропения — температура, язвенно-некротический стоматит, инфекция.
- Тромбоцитопения — петехии, пурпура, экхимозы, кровоточивость из слизистых, редко- кровоизлияние в мозг.

# Тромбоцитопения у больного с ОЛ

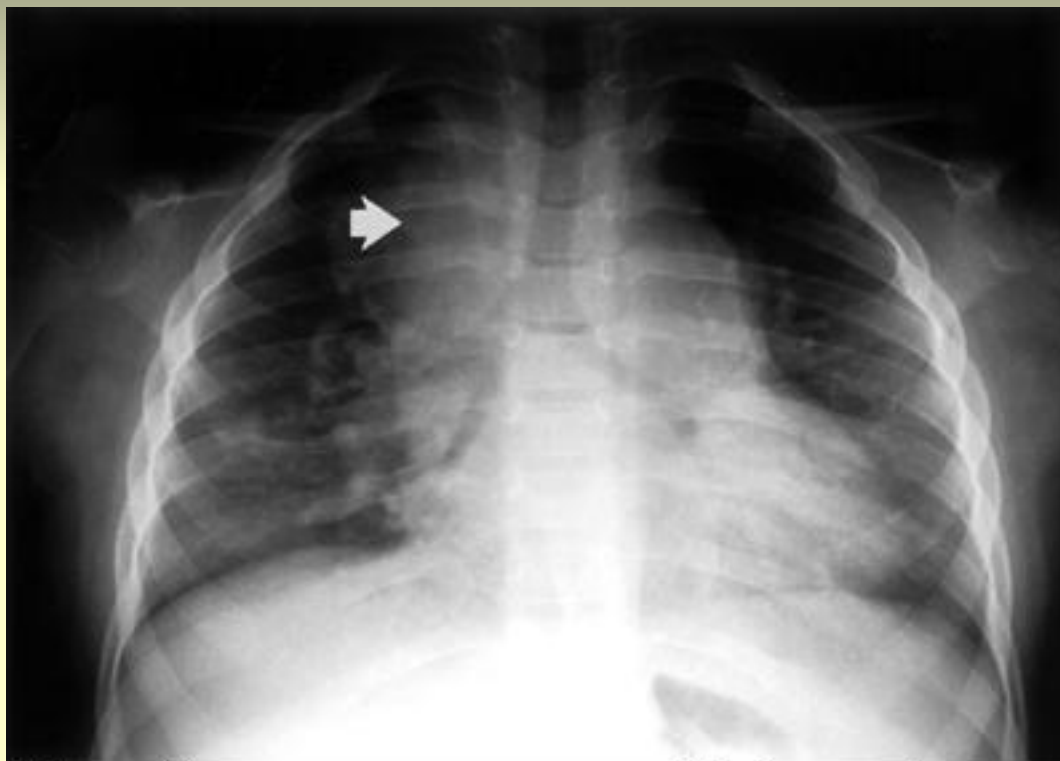




# Поражение лимфоидной системы

- Лимфааденопатия, редко поражение лимфоузлов средостения (синдром верхней полой вены).
- Спленомегалия.
- Гепатомегалия.

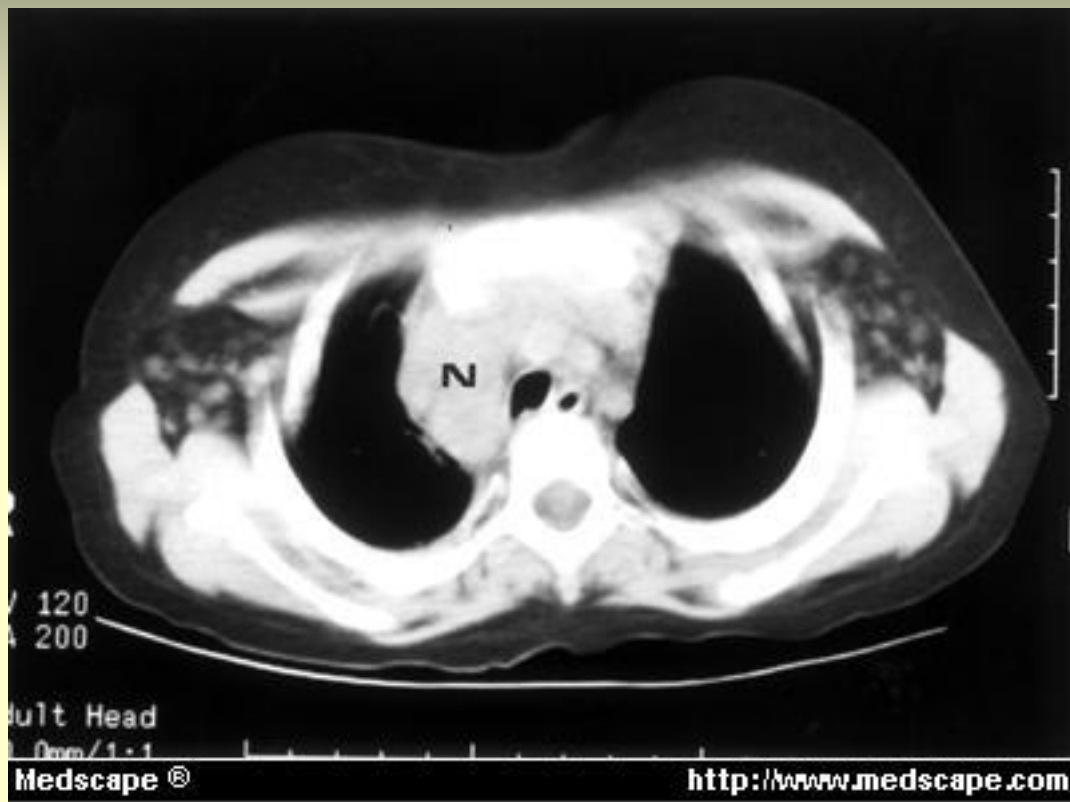
# Увеличение средостения



Medscape ©

<http://www.medscape.com>

# Расширение средостения на КТ



# Гепатоспленомегалия при ОЛ



# Экстрамедуллярное поражение (5 %)

- Признаки и симптомы повышения внутричерепного давления — утренняя головная боль, рвота.
- Признаки и симптомы вовлечения паренхимы мозга в патологический процесс — гемипарезы, параличи черепных нервов, судорги, при вовлечении головного мозга — атаксия, гипотония, гиперрефлексия.

# Экстрамедуллярное поражение (5 %).

- Гипоталамический синдром — полифагия с чрезмерной прибавкой в весе, нарушение поведения.
- Несахарный диабет (при вовлечении заднего гипофиза).
- Поражение спинного мозга - боли в спине, ногах, слабость, потеря чувствительности конечностей, проблемы сфинктеров мочевого пузыря, прямой кишки.

# Экстрамедуллярное поражение (5 %)

Кровоизлияние в ЦНС — осложнение, которое возникает чаще у пациентов с ОНДЛ, чем при ОЛЛ.

Причины:

- а) лейкостаз в сосудах головного мозга, ведущий к лейкотромбозу, инфарктам, геморрагиям;
- б) тромбоцитопения и коагулопатия потребления.

# Признаки поражения моче-половой системы

- поражение яичек - у 10-23% больных мужского пола;
- безболезненны;
- скрытое поражение диагностируется у 10-33% пациентов, определяется у многих пациентов с помощью УЗИ;
- иногда может проявляться гематурией, гипертензией или острой почечной недостаточностью.



# Признаки поражения ЖКТ

- ЖКТ очень часто поражается при ОЛЛ.
- Наиболее частым проявлением является кровотечение из ЖКТ.
- Не имеет клинических проявлений, при терминальной стадии лейкоза возникает некротическая энтеропатия. Часто поражается толстый отдел кишечника - тифлит.

# Признаки поражения костей и суставов

- Костные боли — это наиболее частый признак поражение костей и наблюдается у 25% пациентов. Результат поражения лейкозным инфильтратом костей — периостит, инфаркты костей, замещение костных полостей бластными клетками.

# Признаки поражения кожи

- Поражение кожи часто возникает у больных неонатального периода при остром нелимфобластном лейкозе.



# Признаки поражения ссс

- 2/3 пациентов имеют признаки вовлечения сердечно-сосудистой системы в лейкозный процесс и диагностируются чаще на аутопсии, клинические признаки поражения ссс имеют место менее чем у 5% больных.

# Признаки поражения легких

- Являются признаками лейкозной инфильтрации и кровоизлияния.

# Диагностика ОЛ

## Клинические проявления

- периферическая кровь:
  - нормоцитарная, нормохромная анемия.
- число лейкоцитов:
  - снижено, нормальное или повышено.
- формула крови:
  - бластоз, лимфоцитоз.
- тромбоцитопения 92% пациентов.



# Диагностика ОЛ

- Серьезные кровотечения возникают при уровне тромбоцитов  $< 25\ 000$ .
- Морфологическое исследование костного мозга (костно-мозговая пункция).
- Цитохимическое исследование костного мозга: миелопероксидаза, липиды, гликоген, неспецифические эстеразы (альфа-нафтилацетатэстераза и альфа - нафтилбутиратэстераза).

# Диагностика ОЛ

- Иммунофенотипирование бластных клеток.
- Молекулярно-биологическое исследование на протоонкогены (ПЦР).
- Цитогенетическое исследование. ММТ - тест (на чувствительность к цитостатикам).
- Исследование на апоптоз.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Скелеттограмма (при необходимости).
- КТГ (органов грудной полости, брюшной полости, головы).

# Диагностика ОЛ.

- Биохимические исследования: электролиты, мочевины, мочевая кислота, печеночные пробы, билирубин и др.
- Исследование ликвора: биохимический состав и клетки. Спинномозговая жидкость имеет диагностическое значение при диагностике нейролейкоза.
- Гемостазиограмма: снижение факторов коагуляции часто наблюдается при ОМЛ, включает гипофибриногнессию, факторы V, IX, X.

# Диагностика ОЛ.

- Исследование функции ссс: ЭКГ и УЗИ сердца.
- Исследование иммунологии: уровень сывороточных иммуноглобулинов, уровень С 3 и С4.
- Исследование вирусологического профиля: титр АТ к вирусу ветряной оспы, ЦМВ, АТ к вирусу простого герпеса, скрининг АТ гепатитов ( HBV, HCV, HBV+HDV, HGV, HFV, HXV).

# Стратегия лечения ОМЛ

- Терапия ОЛ за последнее время изменилась с паллиативной на радикальную.
- Низкий фактор риска;
- Стандартный фактор риска;
- Высокий.

# Стратегия лечения ОЛЛ

Группа с низким риском:

- 1) по иммунофенотипированию незрелый В-клеточный ОЛЛ;
- 2) с гипердиплоидией (более 50 хромосом);
- 3) транслокацией 12;21;
- 4) возрастом старше 1 года до 9 лет;
- 5) числом лейкоцитов менее чем 50.000 на мм<sup>3</sup>.



# Стратегия лечения ОЛЛ

Группа среднего риска:

- 1) все пациенты с Т-ОЛЛ, исключая тех, у которых диагностирована ремиссия в индукционную фазу терапии;
- 2) пациенты с Т - ОЛЛ по иммунофенотипированию протимоциты (CD7+, CD 2-, CD5-) имеют худший прогноз, чем пациенты с более зрелым Т - фенотипом.

# Стратегия лечения ОМЛ

Группа высокого риска;

- 1) лейкозы В-клеточной линии при наличии гена BCR-ABL, трансл. (9; 22);
- 2) гиперлейкоцитоз;
- 3) плохой ответ на преднизолоновую профазу;
- 4) транслокация 4,11; 11,19;1,11 (у детей до года);
- 5) отсутствие ответа на индукционную терапию.

# Лечение

Современная химиотерапия - это комбинированное, интенсивное лечение, которое проводится определенными циклами с интервалами различной продолжительности.

# Лечение

В программном лечении злокачественными опухолями кроветворной и лимфоидной ткани выделяют следующие этапы:

- 1) индукция ремиссии,
- 2) консолидация,
- 3) поддерживающее лечение в периоде ремиссии (для ОЛЛ).

# Классификация противоопухолевых лекарственных средств

Группа препаратов	Подгруппа препаратов	Препарат
1.Алкилирующие соединения	А.Хлорэтиламины	Эмбихин, хлорбутин, циклофосфан
	Б.Этиленимины	Тиофосфамид, бензотеф
	В.Производные нитрозомочевины	Гидреа, нимистин
	Г.Производные платины	Карбоплатин, цисплатин
	Д.Производные метансульфоновой кислоты	Бисульфан
2.Антиметаболиты	А.Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат
	Б.Антагонисты пурина	Меркаптопурин, теогуанин
	В.Антагонисты пиримидина	Цитарабин, флударабин
	Г.Ингибиторы тимидилатсинтетазы	Ралтитрексед

# Классификация противоопухолевых лекарственных средств (продолжение)

Группа препаратов	Подгруппа препаратов	Препарат
3. Ретиноиды		АТРА
4. Средства растительного происхождения	А. Алкалоиды	Везепид(этопозид), винбластин, виндезин, винкрестин, тенипозид
	Б. Таксоиды	Доцетаксел, паклитаксел
5. Противоопухолевые антибиотики	А. Антрациклины	Даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин
	Б. Антрацендионы	Митоксантрон
	В. Актиномицины	Дактиноцин
	Г. Мутазаны	Митомицин
	Д. Высокомолекулярные белковые соединения	Блеомицин
6. Ферменты		L-аспарагиназа
7. Гормональные препараты		Преднизолон, дексаметазон



# Митотический клеточный цикл



**M** - митоз, **S** - период синтеза ДНК,  **$G_1$**  - постмитотический период, во время которого происходит синтез РНК,  **$G_2$**  – премитотический период, во время которого происходит синтез белков митотического веретена и синтез РНК,  **$G_0$**  - период временного покоя.

# Лечение

При остром лейкозе оценка эффективности терапии проводится:

1. по динамике клинических проявлений,
2. темпам нормализации показателей периферической крови и костного мозга.

# Лечение

Основными принципами ПХТ злокачественных опухолей считаются:

1. Максимально раннее начало комплексного лечения с момента установления точного диагноза.
2. Проведение лечения в специализированных детских онкологических стационарах.
3. Использование комбинаций цитостатических препаратов в адекватных дозах и режимах как в остром периоде, так и в ремиссии (лечение по протоколам).

# Лечение

4. Проведение адекватного симптоматического лечения с применением гемотрансфузионной (тромбоконцентрат, масса). компонентов терапии эритроцитарная

# Лечение

Цитостатический эффект препарата определяется тремя факторами:

- фармакокинетикой препарата;
- временем генерации опухолевых клеток;
- влиянием препарата на переход клеток из одной фазы клеточного цикла в другую.

# Лечение

Задачей индукционной терапии является максимально полное удаление лейкозных клеток, а поддерживающей терапии - контроль за входением в митотический цикл и делением покоящихся бластных клеток.

# Лечение

Этапу индуктивной терапии предшествует недельная циторедуктивная фаза, целью которой является уменьшение объема опухолевой массы, предупреждение острого лизиса опухолевых клеток, определение чувствительности опухолевых клеток к ГКС.



# Лечение

Использование трех препаратов (винкристина, преднизолона, L-аспарагиназы) позволяет достигать полной ремиссии у 85-95% детей. Добавление к ним антарциклинов практически удваивает длительную безрецидивную выживаемость с 39% до 64%.

У детей плохого питания выживаемость составляет - 26% по сравнению с 83% у детей с нормальными массой тела и питанием.

# Лечение

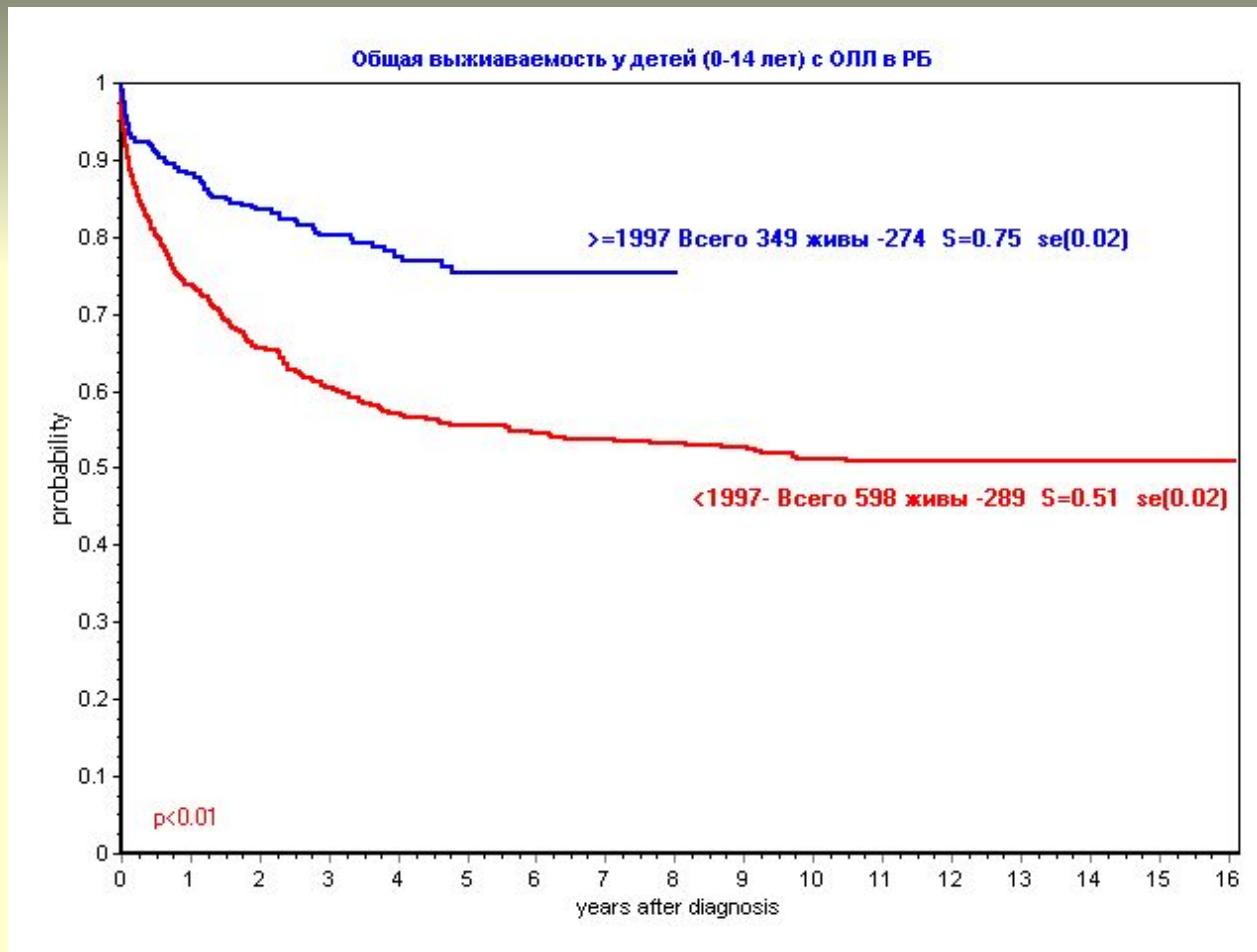
При лечении ОЛЛ высокодозонными блоками ПХТ к лечению добавляют Г-КСФ. Присоединение Г-КСФ к лечению не влияет на пролиферацию опухолевых клеток; не уменьшает процент достижения ремиссии; достоверно сокращает длительность аплазии и число инфекционных осложнений.

# Лечение

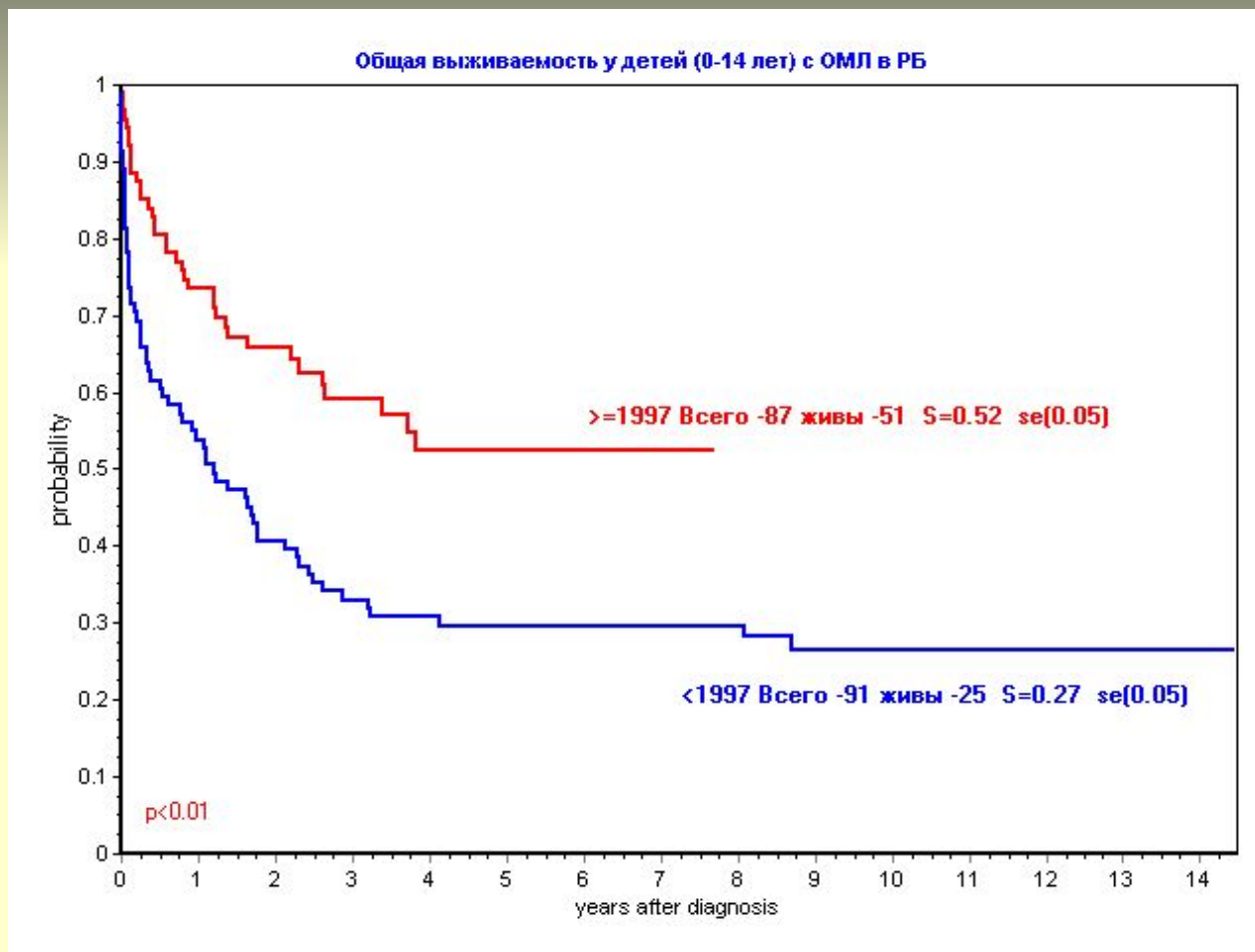
ТКМ не используется у детей с ОЛЛ и стандартным риском. В этой группе ТКМ проводится при рецидиве или при резистентной форме.

Аллогенная ТКМ показана у больных с высоким риском - t (9;22), t (4;11). 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с ОТКМ в первой ремиссии составляет 54%.

# Общая выживаемость с ОЛЛ у детей в РБ



# Общая выживаемость с ОМЛ в РБ



# Хронический миелоидный лейкоз

ХМЛ - клоновое миелопролиферативное заболевание, возникающее из ранних предшественников миелопоэза, морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы.

# Распространенность

У детей ХМЛ встречается с частотой 1-3% от случаев детских лейкозов.

Первое гистологическое описание ХМЛ было дано Вирховым в 1845 году.

Заболеваемость на 100 000 детского населения составляет 0,12.



# Этиология

1. Ионизирующая радиация.
2. Некоторые химические агенты.

# Патогенез

ХМЛ возникает в результате соматической мутации в стволовой гемопоэтической клетке, приводящей к образованию хромосомного маркера - Ph-хромосомы и гена *bcr-abl*, продуцирующего белок p-210, обладающий тирозинкиназной активностью, которая и обуславливает характерный для миелолейкоза нарастающий лейкоцитоз.

# Клиника

Выделяют 3 фазы:

- хроническую;
- переходную (акселерации);
- бластный криз.

# Клиника

Хроническая фаза: редко потливость, слабость, оссалгии. Часто выявляют при профосмотрах - спленомегалия и гиперлейкоцитоз. Иногда развивается потеря аппетита, боли в животе. Пальпируется плотная селезенка от 2 до 12 см ниже края реберной дуги.

# Клиника

В периферической крови - гиперлейкоцитоз с преобладанием незрелых клеток гранулоцитарного ряда: промиелоцитов и миелоцитов, юных, единичных миелобластов, увеличением палочкоядерных и сегментоядерных, а также базофилов и эозинофилов (базофильно-эозинофильная ассоциация), ускорено СОЭ.

# Клиника

Нормохромная анемия:

- уровень тромбоцитов нормальный, у части - гипертромбоцитоз.

Пунктат костного мозга:

- увеличение миелокариоцитов за счет пролиферирующего пула клеток гранулоцитарного ряда;
- увеличение базофилов и эозинофилов.

# Клиника

Снижение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах, что является важным диагностическим признаком ХМЛ, особенно на его ранних стадиях.

Во время бластного криза отмечается резкое увеличение уровня фермента.

Повышение фетального гемоглобина является признаком ювенильной формы.

# Клиника

Фаза акселерации характеризуется нарастанием количества незрелых гранулоцитов (чаще промиелоцитов), базофилов, увеличением количества лейкоцитов, несмотря на повышение дозы химиопрепаратов. Отмечается снижение тромбоцитов, гемоглобина и эритроцитов.



# Клиника

Бластный криз характеризуется увеличением количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге. Пограничным считается увеличение бластов более 20%.

Клинико-гематологическая картина бластного криза зависит от цитологии бластных клеток.

# Прогностические признаки

1. Размер селезенки.
2. Процент бластов в гемограмме 3% и выше и 5% и выше - в костном мозге.
3. Процент базофилов в гемограмме 7% и 3% костном мозге.
4. Возраст больного на момент установления диагноза.
5. Число тромбоцитов в гемограмме свыше 700.000.

# Лечение

Первые попытки лечения ХМЛ были предприняты в 1865 г. - раствор мышьяка, что привело к сокращению размеров селезенки и улучшению состояния.

В 1903 г. - облучение селезенки (средняя продолжительность жизни больного 30-42 месяца).

# Лечение

Появление миелосана ознаменовало новую эру в терапии ХМЛ, который на протяжении 40 лет оставался единственным методом лечения. Миелосан улучшил качество жизни больных, способствовал увеличению продолжительности жизни (42-51 месяц).

В 70-е годы - спленэктомия.

# Лечение

В 1966 г. - первые сообщения о применении гидроксимочевины, доза 30-40 мг/кг/сутки, медиана выживаемости - 56 месяцев.

В 80-е г. - альфа-интерфероны в дозе 3-9 млн МЕ, цитогенетическая ремиссия у 41% больных. В настоящее время оптимальной является доза 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> в день, ежедневно.

# Лечение

В настоящее время схема лечения ХМЛ: литалир в дозе 30-40 мг/кг/сутки и при снижении уровня лейкоцитов до 10.000 - альфа-интерфероны.

Также используется схема: гидроксимочевина 40-50мг/кг/сутки и при снижении лейкоцитов до 10.000 добавляют интерферон в дозе 5 млн. МЕ/м<sup>2</sup> в сутки до получения гематологической ремиссии, затем после 2-х недельного перерыва назначают интерферон в прежней дозе и цитозар в дозе 10-20 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 10 дней каждого месяца.

# Лечение

В настоящее время современным препаратом для лечения ХМЛ у детей является гливек (ингибитор протеинтирозинкиназы). По данным клинических исследований при применении гливека полный цитогенетический ответ был достигнут у 30% больных в хронической фазе, у 14% - в фазу акселерации и у 5%-бластный криз по миелоидному типу.

Доза препарата 400 мг/сутки в хроническую фазу, 600 мг/сутки - акселерацию и бл. криз

# ХМЛ

- Иматиниб – препарат нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, вызывающего трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкемические.