

Современные подходы к
ранней диагностике
онкогематологических
заболеваний у детей
Лейкозы. Лимфогрануломатоз.

Доцент кафедры
педиатрии с детскими
инфекциями и детской
хирургией Башкатова Л.В.

Принципы онкологической настороженности

- знание первых признаков и протекания основных видов онкологических болезней у детей;
- тщательный осмотр ребенка при любом обращении родителей к врачу;
- необычное протекание любого заболевания, непонятность симптоматики при неясной клинической картине

Принцип - «при сомнении думай о раке», должен быть принят в педиатрии

- знание об организации онкологической службы и быстрое направление ребенка в случае необходимости в соответствующее специализированное отделение;
- обследование ребенка при подозрении на злокачественную опухоль необходимо проводить в максимально сжатые сроки с привлечением необходимых специалистов.

«Опухолевый симптомокомплекс»

- Интоксикационный и анемический синдромы: общая слабость, вялость, раздражительность; бледность; повышение температуры без признаков простуды; потливость, похудание без определенной причины; стойкое снижение аппетита, рвота.
- Геморрагический синдром: петехии, экхимозы, гематомы, кровотечения .

«Опухолевый симптомокомплекс»

- Прролиферативный синдром: безболезненное увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия, спленомегалия.
- головные боли; рвота; неустойчивая поступь; парезы; потеря сознания; судороги; боль (постоянная или периодическая); наличие опухоли/отека/деформации на любой части тела; увеличение размеров живота;

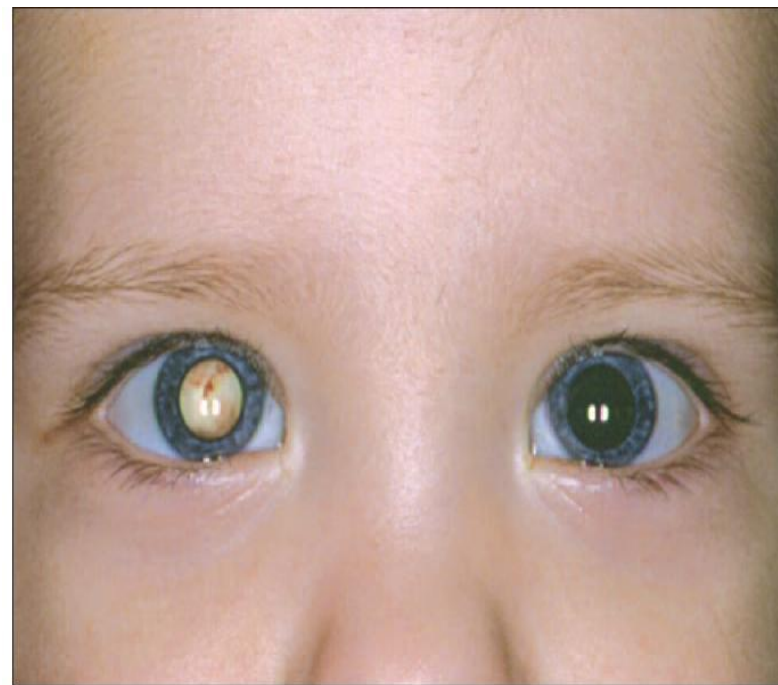
«Опухолевый симптомокомплекс»

- нарушение функции любого органа или конечности (например, прихрамывание, неустойчивая поступь, парезы, нарушения зрения признака раннего полового развития, вегетососудистая дистония); – необычное протекание любого заболевания; любые патологические выделения (кровь, гной, слизь и тому подобное в кале, моче, рвотной массе); – острая хирургическая проблема (абсцесс, серозит, острая боль, острая задержка мочи, непроходимость кишечника, внутриполостное кровотечение); – паралич или реаниматологическое состояние (потеря сознания, судороги, нарушения дыхания)

Наиболее характерные симптомы злокачественного процесса

- полисерозит;
- опухоль заднего средостения или забрюшинного пространства;
- профузная потливость;
- утренняя головная боль с рвотой; рвота без тошноты;
- лейкокория, симптом «кошачьего глаза» (белая крапинка в глазу; зрачок как будто светится);
- несахарный диабет;
- раннее половое развитие;
- «саво» синдром;
- острая задержка мочи.

Лейкокория



Лабораторно- инструментальные исследования

- повышение СОЭ до 50-70 мм/час;
- анемия 2-й или 3-й степени;
- повышение щелочной фосфатазы в несколько раз;
- гематурия;
- патологический перелом кости;
- визуализация опухолевидного новообразования при сонографии;
- поперечный перелом тел позвоночника;
- иглистый периостит; дефекты плоских костей с четкими пределами.

Структура онкозаболеваний у детей

- Лейкозы - 35-40%.
- Злокачественные новообразования с поражением головного мозга -15,4 %;
- Злокачественные лимфомы -12-15 % .
- Опухоли мочевыделительной системы -7,6%.
- Злокачественные новообразования суставных хрящей и костей -5,9 %.

Острый лейкоз у детей.

- **Лейкозы** - группа заболеваний, характеризующихся злокачественной клональной пролиферацией гемопоэтических клеток в определенном направлении с выселением из костного мозга и угнетением нормальных гемопоэтических ростков и пролиферацией, в основном в ретикулоэндотелиальных органах и центральной нервной системе.

Этиология

- Роль ионизирующего излучения,
- химических экзогенных факторов,
- онкогенных вирусов,
- значение наследственной предрасположенности к возникновению лейкоза.
- Сформулированы основные положения мутационной теории и клоновая концепция.

Патогенез

- Клоновая теория патогенеза лейкоза рассматривает заболевание как результат пролиферации неконтролируемого клона клеток, утративших способность к дифференцировке и созреванию, постепенно замещающего другие ростки кроветворения.

Классификация

- Острые лейкозы объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют бластные клетки (клетки-предшественники 2 и 3 класса с недифференцированной формой бластов, либо с морфологически распознаваемыми бластами – клетками 4 порядка)
- При хронических лейкозах субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки. У детей – только

Иммунологическая классификация ОЛЛ

- Типичная форма
- Т-клеточный вариант
- В-клеточный вариант
- О-форма

FAB-классификация острого лимфобластного лейкоза

- построена на критериях, полученных при морфологическом и цитохимическом изучении бластов.
- По морфологическим критериям бластных клеток острый лимфобластный лейкоз имеет 3 типа клеток: L1, L2, L3.

Клинические синдромы ОЛЛ

- интоксикационный;
- анемический;
- пролиферативный;
- геморрагический;
- костно-суставной;
- специфическое поражение яичников и яичек;
- поражение почек, ссс и дыхательной системы;
- поражение нервной системы (нейролейкоз) - менингеальная , энцефалитическая, диэнцефальная формы.

Стадии ОЛЛ

- развернутая стадия (первая атака) – в костном мозге бластных клеток 30% и более
- Стадия полной ремиссии – бластных клеток не более 5%
- Частичная ремиссия
- Рецидив ОЛ
- Терминальная стадия

Стадии ОЛЛ

- развернутая стадия (первая атака) – в костном мозге бластных клеток 30% и более
- Стадия полной ремиссии – бластных клеток не более 5%
- Частичная ремиссия
- Рецидив ОЛ
- Терминальная стадия

Анализ костного мозга

- ОЛЛ –уровень бластных клеток более 30% (в норме у здоровых людей не более 5%),
- «лейкемическое зияние» – отсутствие переходных форм между бластами и зрелыми клетками
- Спинномозговая пункция –
вариабельный цитоз до нескольких тысяч клеток в 1 мкл, повышение белка, снижение уровня глюкозы,

Цитохимические маркерные реакции для идентификации варианта ОЛ

- на гликоген - ШИК-реакция, её гранулярная форма патогномонична для ОЛЛ;
- на липиды , характерна для острого миелобластного лейкоза;
- на пероксидазу, щелочную и кислую фосфатазы.
- Выделение различных цитоморфологических форм заболевания имеет большое значение

Основные направления терапии

- Специфическая химиотерапия, направленная на достижение и закрепление ремиссии заболевания.
- Сопроводительная поддерживающая терапия, проводимая для снижения интоксикации при лизисе опухолевого субстрата и уменьшения побочных токсических эффектов химиопрепаратов.
- Заместительная терапия, необходимая при угрожающей тромбоцитопении и тяжёлой анемии.
- Трансплантация красного костного мозга и стволовых кроветворных клеток.

Этапы лечения

- Индукция (достижение) ремиссии – протокол 1
- Консолидация (закрепление) ремиссии – протокол М
- Поддерживающая терапия – протокол 2

Протокол 1 – 1 блок

- Преднизолон – 60 мг/м² р.о. с 1 по 28 день с постепенным снижением дозы
- Винкристин - 1,5 мг/м² в/в на 8, 15, 22, 29-й день.
Рубомицин - 30 мг/м² в/в капельно в течении 1 часа на 8, 15, 22, 29-й день.
- L-Аспариназа (L-ASP) - 10000 ед/м² в/в капельно в течении 1 часа на 8, 15, 18, 21, 24, 30, 33-й день.

- Профилактика нейролейкоза проводится эндолюмбальными введениями метотрексата в возрастной дозировке 1 раз в 2 недели.

1 протокол -2 блок

- Циклофосфан (ЦФ) - 1000 мг/м² в/в капельно в течении часа на 36-й и 64-й день лечения.
- 6-Меркаптопурин (6-МП) - 60 мг/м² в сутки внутрь, 36-63-й дни лечения.
- Цитозар (АРА-С) - 75 мг/м² в сутки в/в в виде 4 дневных блоков; 38-41 дни, 45-48, 52-55, 59-62 дни.

Протокол М

- Через 2 недели после завершения 1 протокола
- 6-меркаптопурин 25мг/м² 8 недель
- Метотрексат эндолюмбально
- Лейковорин 15 мг/м² в/в и внутрь

Протокол 2

- Через 2 недели после протокола М.
- Дексаметазон
- Винкристин
- Адреобластин
- L-аспарагиназа
- 2 фаза –циклофосфан, тиогуанин, метотрексат эндолюмбально
- Облучение головы при средней степени риска

Поддерживающая терапия

- Проводится в течение 2 лет –
6-меркаптопурин 50 мг/м² внутрь
ежедневно, метотрексат 20 мг/м² внутрь
1 раз в неделю.

Лимфогрануломатоз (болезнь Ходжкина)

- злокачественная опухоль лимфоидной ткани с образованием гранулем, проявляющаяся поражением лимфатических узлов и внутренних органов.

ЭТИОЛОГИЯ ЛГМ

- Этиологический фактор ЛГМ неизвестен.
- Предполагается влияние различных вирусов — вируса Эпштейна — Барр (ЭБВ), входящего в геном клеток Березовского — Штернберга, ретровирусов, ВИЧ и др.

- Заболеваемость ЛГМ составляет 1,9 на 100 000 детского населения.
- У детей первого года жизни лимфогранулематоз не встречается.
- К 4–6 годам наблюдается первый пик заболеваемости, к 12–14 годам — второй.
- Мальчики в возрасте до 7 лет болеют в 3 раза чаще девочек, к 15–16 годам половое соотношение выравнивается.
- Наличие злокачественных опухолей у родственников (генетические маркеры – эритроцитарные антигены фенотипы SS и Fy^{a+b}).

Клинические критерии диагностики ЛГМ

1. Лимфаденопатия. Поражаются лимфатические узлы (шейные, надключичные) - безболезненные, плотно эластичные по консистенции, увеличение может наблюдаться длительное время, в течение нескольких недель, образуя опухолевый конгломерат, кожа над ними не изменена, не спаяны друг с другом и с окружающими тканями.

Клинические критерии диагностики ЛГМ

- Компрессионные симптомы – при резком увеличении медиастинальных л/у происходит сдавление верхней поллой вены. Характерно одутловатое лицо с цианозом, мучительный кашель, боли за грудиной, одышка, тахикардия.
- Спленомегалия
- Симптомы интоксикации нарастают по мере генерализации процесса (t волнообразная или гектическая, проливные ночные поты, потеря массы тела, редко зуд кожи).

Клинические критерии диагностики ЛГМ

- Экстранодальные проявления – поражаются все органы и ткани:
 - легкие и плевра,
 - печень,
 - кости поражаются вторично, в тех отделах скелета, к которым близко прилегают большие группы л/у,
 - костный мозг (угнетение костно-мозгового кровотока).

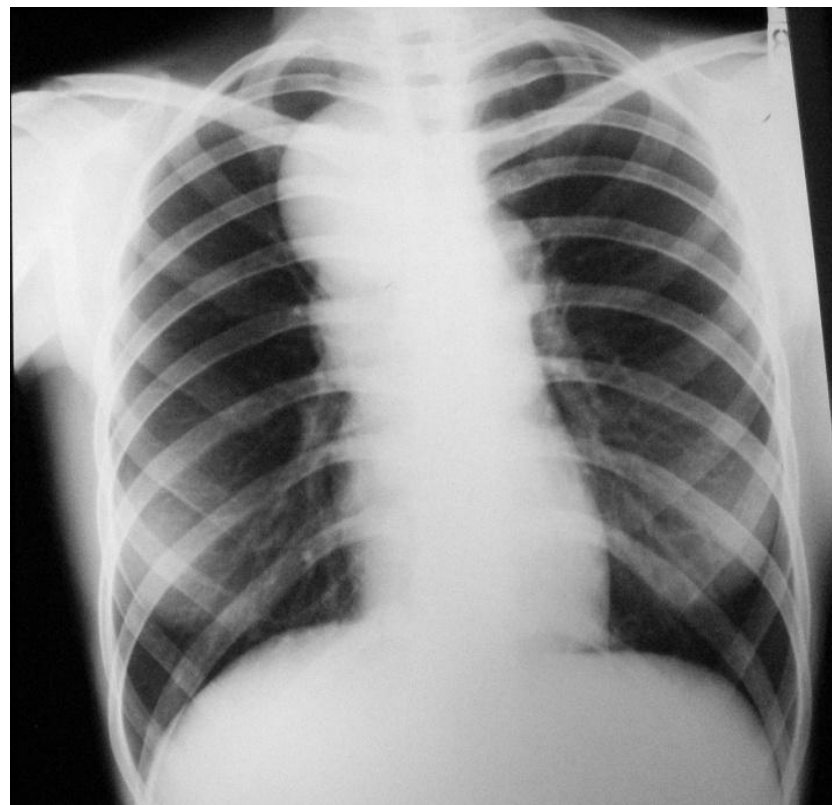
Параклинические критерии диагностики

- Общий анализ крови: абсолютный нейтрофилез со сдвигом влево, эозинофилия, лимфопения, ускоренная СОЭ. В запущенных случаях – признаки аутоиммунной анемии и тромбоцитопенической пурпуры.
- Биохимическое исследование – гаптоглобин > 1,5г/л, церулоплазмин >185ед/л, α_2 – глобулин >10г/л, фибриноген >4г/л, повышение щелочной фосфатазы

Параклинические критерии диагностики

- Морфологическое исследование пунктата и биоптата л/у: пролимфоциты, клеточный полиморфизм, эозинофилы, гигантские многоядерные клетки Березовского-Штернберга и их предшественники клетки Ходжкина.
- Рентгенологическое исследование ОГК – расширение тени средостения (с-м «дымящей заводской трубы» или «кулис»).

Симптомы ЛГМ



Классификация ЛГМ

- 1 стадия (CS I или KS I) (локализованная)- поражение одной группой л/у или одним экстралимфатическим органом (1E).
- 2 стадия (CS I или KS I) (регионарная) - поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (2) или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа и одной и более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (2E).
- 3 стадия (CS I или KS I) (генерализованная) - поражение лимфатических областей по обе стороны диафрагмы (3), которое может сопровождаться локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа (3E), или вовлечением селезенки (3C), или того и другого (3EC).
- 4 стадия (диссеминированная) - диссеминированное поражение одного или более экстралимфатического органа или тканей с поражением (или без поражения) лимфатических узлов.

- Подстадия А – отсутствие симптомов интоксикации
- Подстадия Б – наличие хотя бы одного из 3 симптомов интоксикации (потеря массы тела более 10% в течении 6 мес., лихорадка выше 38⁰С, проливные ночные поты)

Группы по биологической активности процесса

- а –отсутствие или наличие одного признака
- б – наличие двух или более признаков
- сывороточного гаптоглобина более 1,5 г/л;
- церулоплазмина более 185 Е/л;
- фибриногена более 0,4 г/л;
- СОЭ более 30 мм/час;
- лактатдегидрогеназы более 300 Ед/л.

Гистологические варианты ЛГМ

- 1. Лимфоидное преобладание.
- 2. Смешанно-клеточный вариант.
- 3. Нодулярный склероз.
- 4. Лимфоидное истощение:
 - а) по типу диффузного фиброза;
 - б) по ретикулярному типу.
- Гистологические варианты отражают морфологические фазы развития ЛГМ — переход от стадии преобладания лимфоцитов к стадии лимфоидного истощения.

Патоморфологическая стадия (PS или ПС)

- Наличие или отсутствие гистологических изменений внутренних органов и тканей: -внутрибрюшные или забрюшинные л/у N(+) или N(-), печень H(+) или H(-), селезенка S(+) или S(-), легкие L(+) или L(-), костный мозг M(+) или M(-), плевра P(+) или P(-),кости O(+) или O(-), кожа D(+) или D(-)
- Пример диагноза: ЛГМ CS I A₆ – PS s(-) n(-) n (-) м (-), смешанно-клеточный вариант.

Диф. диагноз неспецифического лимфаденита и ЛГМ

| Признак | Неспецифический лимфаденит | ЛГМ |
|----------------------------|--|---|
| Анамнез | Воспалительные заболевания носо- и ротоглотки, полости рта | На фоне полного здоровья |
| Клиническая характеристика | Л\у болезненные, плотно эластичной консистенции, часто спаянные с гиперемированной кожей | Конгломерат л/у, цепочка л/у, которая опускается в надключичную область. Б/б, плотные, окружены отеком промежуточной тканью |
| Общие симптомы | Повышение t | Лихорадка, ночная потливость, потеря веса |
| Динамика лечения А/Б | Положительный эффект | Незначительная положительная динамика |
| УВЧ | Положительный | Рост конгломерата |

Этапное лечение ЛГМ

| Этап лечения | Клиническая стадия заболевания | Методы лечения |
|-----------------------|--|--|
| Индукция ремиссии | <p>IA_a IA_б IIA_a IIA_б</p> <p>IIБ_б IIIA_a IIIБ_б IV A_a IVА_б IVБ_б</p> | <p>3 цикла полиохимиотерапии по 2 недели каждый с интервалами между циклами по 2 недели</p> <p>6 циклов ПХТ по 2 недели с интервалами в 2 недели</p> |
| Консолидация ремиссии | Все стадии | Регионарно-локальное облучение очагов поражения |

Схема ЦОПП

- Циклофосфан 600 мг/м² в/в в 1 и 8 дни цикла
- Онковин (винкристин) 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни цикла
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь с 1 по 14 дни
- Преднизолон 20 -30 мг/м² внутрь с 1 по 14 дни цикла

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ