



ГЕМОБЛАСТОЗЫ



Актуальность.

- Гемобластозы составляют 8% от всех злокачественных новообразований, входят в число 6 самых частых видов злокачественных опухолей.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ –

опухоли, возникающие из кроветворных клеток.

~~В основе гемобластозов лежит неконтролируемая~~
(безграничная) пролиферация клеток с нарушением способности их к дифференцировке и созреванию.

(греч. haima кровь,

blast - разрастание,

-os - патологический процесс)

Классификация гемобластозов.

- *Костномозгового происхождения (лейкозы):*
 1. острые — миелобластный, лимфобластный;
 2. Хронические - хр. миелолейкоз, хр. лимфолейкоз, эритремия, остеомиелофиброз;
 3. Парапротейнемические - миеломная болезнь

- *Внекостномозговые (гематосаркомы):*
 1. лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина),
 2. неходжкинские лимфомы

- *Острые, хронические*



Гемобластозы (лейкозы) – это системное

прогрессирующее разрастание незрелой опухолевой ткани в органах кроветворения, исходящее из родоначальных (стволовых) клеток кроветворения.

При лейкозах первично поражение костного мозга.

Характерна быстрая гематогенная диссеминация в другие органы и ткани, вследствие чего заболевание приобретает системный характер.



Этиологические факторы.

1. Вирусы.

-
1. Предполагают, что вирусы, которые вызывают лейкозы у животных, могут вызывать ее и у человека.
 2. Впервые было описано в Японии, что ретровирус (человеческий Т-лимфотропный вирус I типа [HTLV-I]) является причиной возникновения одного из типов Т-лимфолейкоза у человека.
 3. Доказано участие вируса Беркитта в развитии некоторых лимфом.



Этиологические факторы.

2. Ионизирующее излучение.

- Является причиной многочисленных случаев лейкозов у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки.
- При комбинированной лучевой и химиотерапии риск развития вторичных острых лейкозов составляет 10%.

Этиологические факторы.

3. Химические вещества.

- длительный профессиональный контакт с бензолом, летучими органическими растворителями (шоферы, работники обувной и кожевенной промышленности).

Этиологические факторы.

- 4. Химиотерапия** - мустарген, прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан. ломустин, тенипозид,этопозид.
- 5. Курение.** Считается, что существует дозозависимая связь между курением и развитием острых миелоидных лейкозов у пожилых пациентов.



Этиологические факторы.

6. Аплазия костного мозга

увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозов.

7. Иммунодефицитные состояния.

1. снижается иммунный надзор, что приводит к нарушению разрушения потенциально неопластических гемопоэтических клеток.

8. Генетический фактор.

Хромосомные нарушения выявляются у 70-80% больных с лейкозами.

2. Филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе.
3. У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкемией.

Мутационно-клоновая теория происхождения лейкозов

лейкозогенный фактор

(ионизирующая радиация, химическое вещество, вирус и др.)

мутация

(повреждение ДНК, нарушение генетического кода) одной из клеток-предшественников гемопоэза

нарушается информация деления и дифференцировки клеток

выход клеток из-под контроля регулирующих систем организма

безудержное размножение определенной разновидности клеток.



Классификация лейкозов.

1. Острые - опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания - субстрат опухоли бластные клетки

2. Хронические - опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости - субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки



Гемопозитическая
стволовая
клетка



Миелоидная
стволовая
клетка



Лимфоидная
стволовая
клетка



МИЕЛОБЛАСТ



ЛИМФОБЛАСТ



ЭРИТРОЦИТЫ



ТРОМБОЦИТЫ



ЛЕЙКОЦИТЫ



Острый лейкоз.

- Заболеваемость острыми лейкозами в среднем составляет 3-5 случаев на 100 тысяч населения. В 75% случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25% — у детей.
- Это заболевание, в основе которого лежит образование клона злокачественных (бластных) клеток, имеющих общую клетку-предшественницу.
- Бласты инфильтрируют костный мозг, вытесняя постепенно нормальные гемопоэтические клетки, что приводит к резкому угнетению кроветворения.
- Характерна бластная инфильтрация внутренних органов.

Классификация острых лейкозов (ФАБ, 1976) (морфологическая)

Миелоидные:

- M0 – наименее дифференцированные бласты
- M1 – без признаков созревания бластов
- M2 – с признаками созревания бластов
- M3 – промиелоцитарный лейкоз
- M4 – миеломоноцитарный лейкоз
- M5 – монобластный
- M6 – эритролейкоз
- M7 – мегакариобластный лейкоз

Лимфоидные

- L1, L2, L3



Клиника ОЛ. Синдромы:

- Анемический
- Инфекционный
- Геморрагический
- Интоксикационный
- Гиперпластический

Лабораторная диагностика:

Общий анализ крови:

- **Анемия**

- **Лейкоцитоз или лейкопения**
(кол-во лейкоцитов от 1,0 до $300,0 \cdot 10^9$)

- **Тромбоцитопения**

- **Бласты +/-**

Миелограмма:

- **Бласты более 20%**

Варианты:

ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: $L > 25 - 50 \cdot 10^9/\text{л}$, Б - много

**СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: $L > \text{нормы} < 25 \cdot 10^9/\text{л}$,
Б – много**

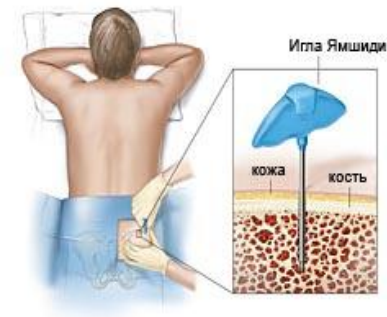
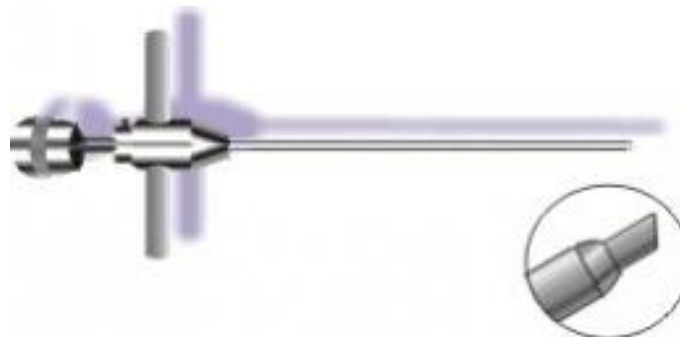
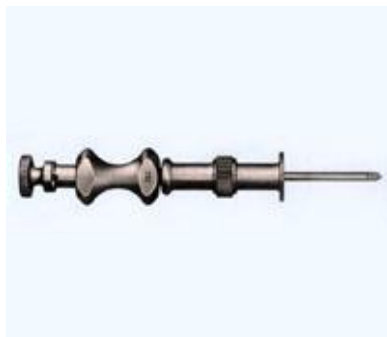
**ЛЕЙКОПЕНИЧЕСКИЕ: $L < \text{нормы}$,
Б - обнаруживаются**

**АЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ: $L = \text{норма}$,
Б - не обнаруживаются**

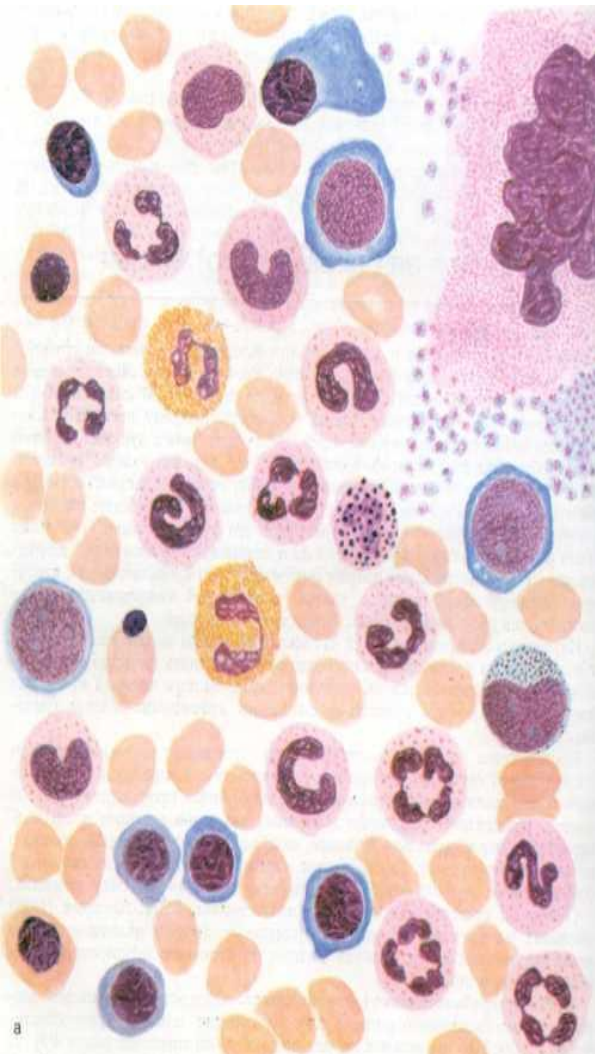
Диагностика острых лейкозов

Окончательный диагноз острого лейкоза ставится на основании исследования пунктата костного мозга.

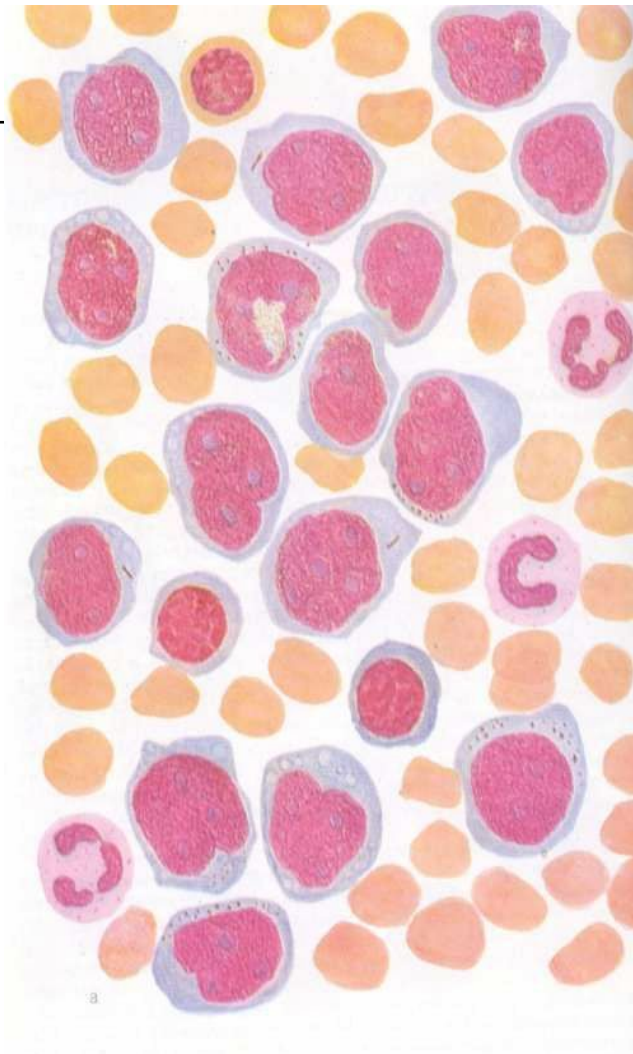
При этом основным диагностическим признаком является мономорфная картина костного мозга с преобладанием одноклеточных бластных клеток.



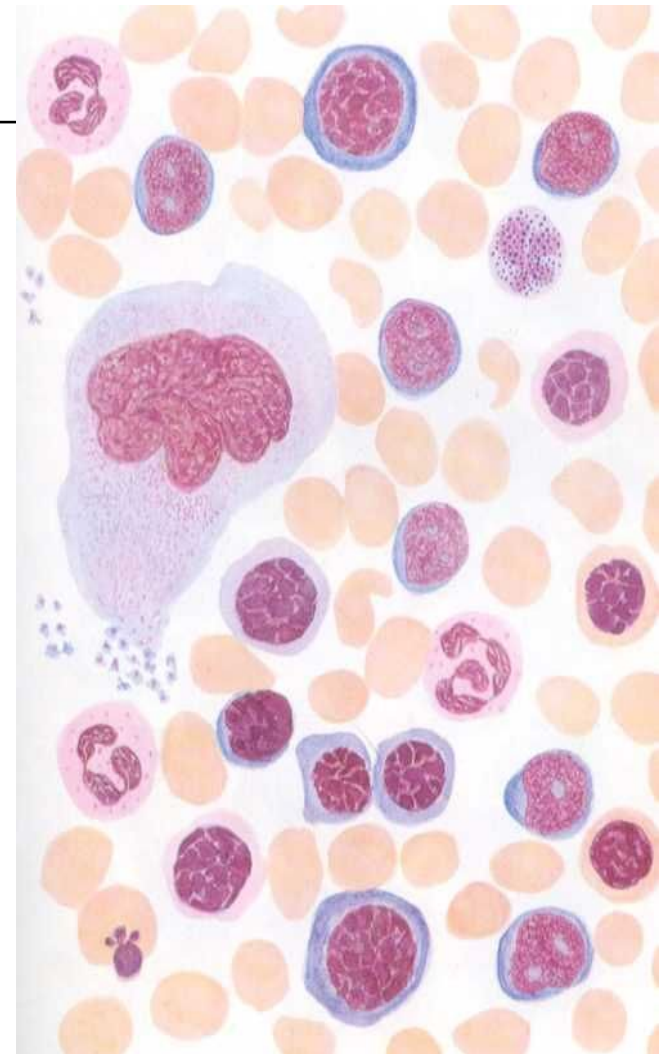
Сравнительная картина ККМ.



Красный костный мозг в
норме



ККМ при миелобластном
лейкозе



ККМ при лимфобластном
лейкозе

ЛЕЧЕНИЕ

- Антиметаболиты: пуринетол, тиогуанин, метотрексат, цитозар
-
- Антимитотические препараты: винкристин, винбластин
 - Алкилирующие препараты: циклофосфан, фопурин
 - Антибиотики-антрациклины: рубомицин, адриамицин
 - Ферменты: L- аспарагиназа
 - Эпиподофиллотоксины: этопозид
 - Антракиноиды: митоксантрон
 - Производные нитрозомочевины: кармустин, ломустин



Принципы ПХТ.

- Адекватные дозы
- Соблюдение интервалов
- Сочетание химиопрепаратов с различным механизмом действия
- Этапность



Этапы лечения ОЛ

- **Индукция ремиссии**
- **Консолидация ремиссии**
- **Профилактика нейролейкоза**
- **Поддерживающая терапия в ремиссии**
- **Постиндукционная терапия**

Лечение ОМЛ

7+3: цитозар 100 мг/м² в/в, п/к 7 дней
рубомидин 45 мг/м² в/в в 1-3 дни

5+2: цитозар 100 мг/м² в/в в 1-5 дни
рубомидин 45 мг/м² в/в в 1-2 дни

Лечение ОЛЛ

СНОР: адриабластин 50 мг/м², 1-й день
циклофосфан 750 мг/м², 1-й день
винкристин 2 мг/м², 1-й день
преднизолон 100 мг/м², 1-5 дни

СОАР: циклофосфан 50 мг/м², каждые 8
ч 4 дня
винкристин 2 мг 1 день в/в
цитозар 50 мг/м², каждые 8
преднизолон 60 мг/м² внутрь, каждые 4
дня



Колониестимулирующие факторы (КСФ)

- ✓ Филграстим (Нейпоген)
- ✓ Ленограстим
- ✓ Лейкомакс
- ✓ молграстим

Стадия полной ремиссии острого лейкоза:

А) Нормализация общего состояния больного;

Б) В пунктате костного мозга

1. не более 5% бластных клеток,
2. общее количество бластных и лимфоидных клеток в нем не превышает 40%;

В) В периферической крови

3. бластных клеток не должно быть,
4. в крови лейкоцитов не менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$;
5. тромбоцитов не менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$;

Г) Нормальный состав спинномозговой жидкости

Д) Отсутствие клинических признаков лейкозной пролиферации.




Прогноз.

Выживаемость зависит от типа лейкоза и возраста пациентов:

- ОЛЛ у детей - 65 - 75%;
- ОЛЛ у взрослых - 20 - 35%;
- ОМЛ у пациентов моложе 55 лет - 40 - 60%;
- ОМЛ у пациентов старше 55 лет - 20%.

Причины смерти:

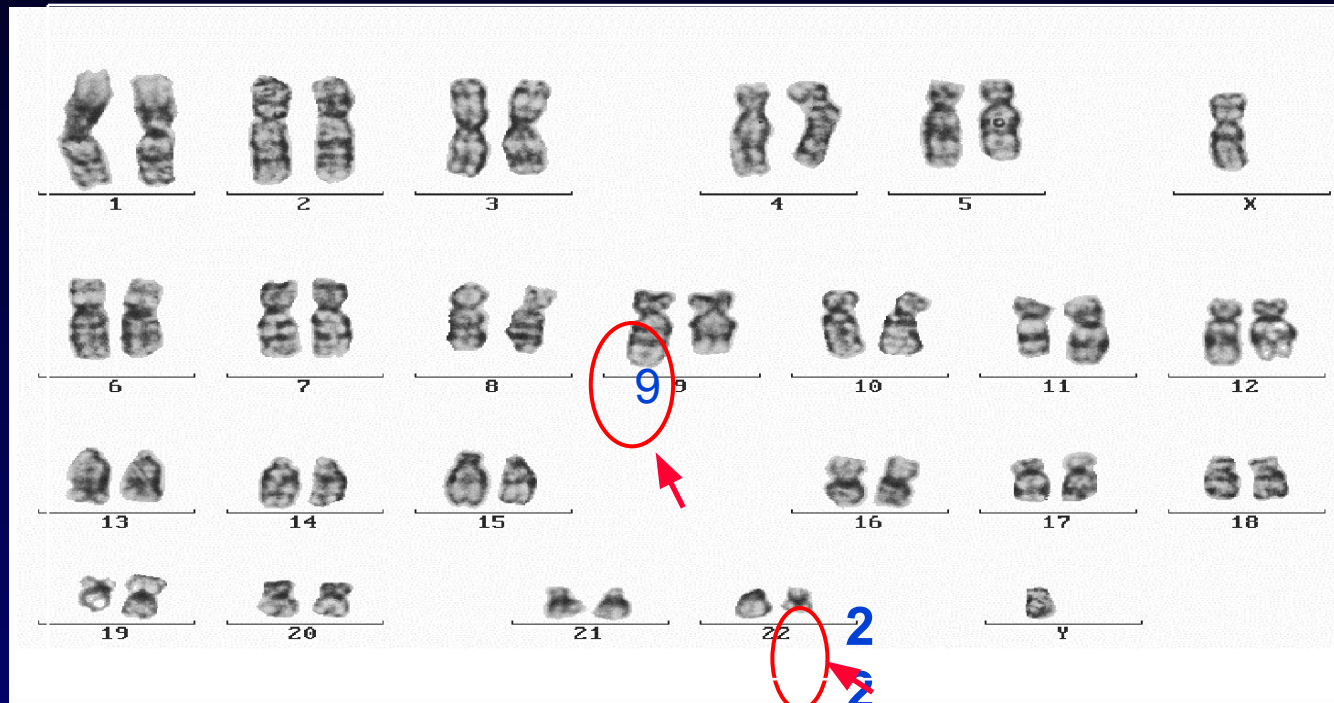
1. кровотечения;
2. интоксикация;
3. присоединение инфекций (сепсис) и др.



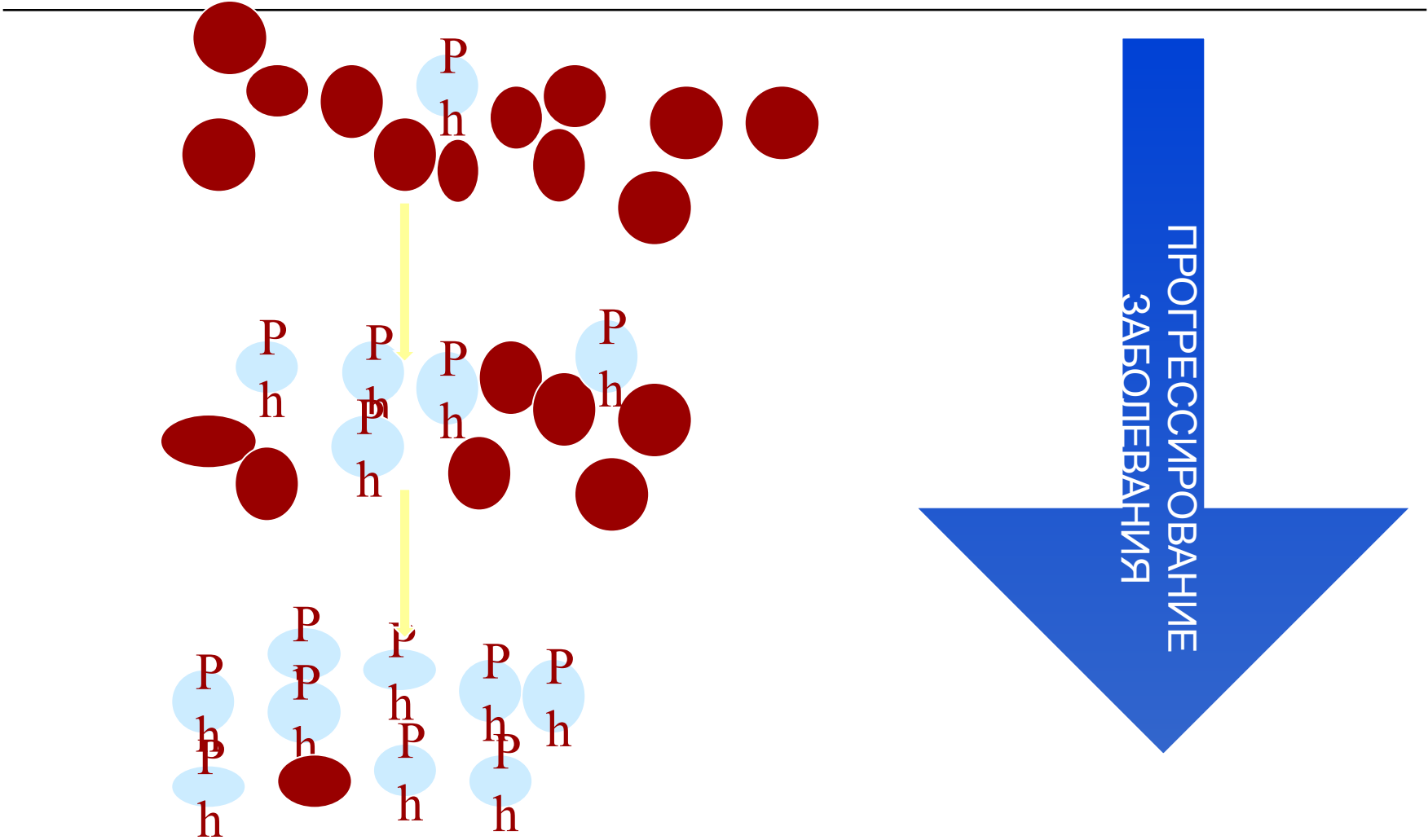
ХМЛ – клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках

Ph⁺ - хромосома – специфический маркер
опухолевых клеток

Филадельфийская хромосома (Ph'-хромосома): транслокация (обмен фрагментами) t(9;22)



46 XX t(9;22) [20]
46 XY t(9;22) [20]



Неблагоприятные признаки на момент начала терапии


- Селезенка > 5 см из-под ребра
 - $Hb \leq 100$ г/л
 - Бласты:
 - кровь $\geq 3\%$; костный мозг $\geq 5\%$
 - Эозинофилы в крови $> 4\%$
-
- Базофилы: кровь $\geq 7\%$; костный мозг $\geq 3\%$
Тромбоциты $\geq 500 \times 10^9$ /л



Хронический миелолейкоз

- Хроническая фаза (доброкачественная)
- Фаза акселерации (подострая)
- Терминальная (злокачественная)

85% случаев диагностируется в хронической фазе, в 50% случаев – при проведении ОАК

Хроническая фаза	Терминальная стадия	
	Фаза акселерации	Бластный криз
Средняя продолжительность 5-6 лет	Средняя продолжительность 5-6 мес.	Средняя выживаемость 3-6 мес.
		

Хроническая фаза:

Жалоб нет или могут быть слабость, потливость, умеренная потеря веса, дискомфорт в левом подреберье.

Клиника: может быть увеличение селезенки +2-3 см.

Диагностика:

- лейкоцитоз 15-20 тыс.со сдвигом влево и наличием переходных форм клеток (миелоцитов, юных, промиелоцитов),
- тромбоцитоз,
- «эозинофильно-базофильная ассоциация»

Хроническая фаза:

- гиперплазия гранулоцитарного ростка в миелограмме и гиперплазия гемопоэтической ткани с вытеснением жировой в трепанобиоптате,
- цитохимически- уменьшение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови,
- цитогенетически- t 9;22, Ph-хромосома (у 95% больных), молекулярно- химерный ген bcr-abl

Фаза акселерации: через 3-5 лет

Жалобы: повышение температуры, слабость, потеря веса, боль и тяжесть в левом подреберье.

Клиника: (критерии ВОЗ, 2000)

- лейкоцитоз,
- миелобласты 10-19% в крови и/или КМ,
- базофилия >20%,
- тромбоцитопения (<100 тыс.) либо тромбоцитоз (>1000 тыс.),
- гепатоспленомегалия, не поддающаяся терапии,
- цитогенетические аномалии.

Геморрагический синдром при хроническом миелолейкозе



Геморрагический синдром при хроническом миелолейкозе:



Бластный криз:

То же, что в фазу акселерации +

- бласты в крови и костном мозге – **20 %** и более,
- экстрамедуллярные (вне костного мозга) очаги кроветворения с пролиферацией бластных клеток,
- в трепанобиоптате- крупные очаги или скопления бластных клеток

Лечение ХМЛ

1. **гливек** (иматиниб)- ингибитор тирозинкиназы

400-800 мг/сут.

при потере ответа- перевод на следующее поколение ингибиторов тирозинкиназы- **тасигна** (нилотиниб) и **спрайсел** (дазатиниб)

2. **Гидреа** (гидроксикарбамид) 1-3 мг/сут.

(для снижения уровня лейкоцитов и сокращения размеров селезенки)- до получения гливека

3. **Интерферон-альфа** 3-5 млн.МЕ п/к ежедневно непрерывно 3-6 мес.

4. **Цитозар** 20-40 мг п/к курсами 10-20 дней

Ингибиторы тирозинкиназ: молекулярная мишень

BCR 22 хром.

ABL 9 хром.

BCR-ABL ген
b3a2 или b2a2

mPHK BCR-ABL

p210 bcr-abl онкопротеин

апто

3

пролиферация

адгези

я

ab

имати
ниб

Лечение ХМЛ

Фаза акселерации и бластный криз: лечение по программам ПХТ как для острых миелоидных лейкозов («7+3», идарубицин, винкристин, цитозар, ГКС)

У всех пациентов в ХФ моложе 55 лет необходимо обсуждать возможность выполнения трансплантации аллогенного костного мозга (от HLA-идентичного донора)



Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза)-

хроническое прогрессирующее
миелопролиферативное заболевание, в
основе которого лежит повышенная
продукция эритроцитов и в меньшей
степени тромбоцитов и нейтрофильных
гранулоцитов.



Стадии полицитемии.

1. Начальная
2. Развернутая (эритремическая)
3. Анемическая

Клинические критерии диагностики полицитемии:

- повышение уровня гемоглобина;
- эритроцитоз;
- эритромелалгия;
- спленомегалия;
- тромбоцитоз выше $400 \times 10^9/\text{л}$;
- лейкоцитоз выше $12 \times 10^9/\text{л}$;
- снижение СОЭ;
- панмиелоз в костном мозге.



Хронический лимфолейкоз -

злокачественное опухолевое заболевание лимфатической ткани с обязательным поражением костного мозга, при котором субстрат опухоли представлен зрелыми лимфоцитами.



Хронический лимфолейкоз. Варианты.

- с преобладающим поражением костного мозга (костно-мозговой)
- с преобладающим поражением лимфатических узлов(опухолевый)
- с преобладающим поражением селезенки (спленомегалический)
- в выраженными аутоиммунными осложнениями (анемия, тромбоцитопения)

Клиника.

- **повышенная слабость, потливость**
- **увеличение роста лимфоузлов (шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые)**
- **боли и тяжесть в левом подреберье**
- **Желтуха**
- **высыпания на коже, иногда геморрагического характера**
- **Геморрагический синдром различной локализации**



Особенности лимфоузлов при ХЛЛ:

- безболезненные
- мягко-эластической консистенции
- подвижные
- разного размера- от 1 см до значительных конгломератов(5-10см)

Стадирующие системы на основе классификации К. Rai и J. Binet

Стадирующая система	Стадия	Модифицированная трехстадийная система	Клинические признаки	Медина выживаемости (годы)
К. Rai	0	Низкий риск	Только лимфоцитоз (кровь и костный мозг)	>10
	I II	Промежуточный риск	Лимфоцитоз+лимфаденопатия	7
			Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия ± лимфаденопатия	7
	III IV	Высокий риск	Лимфоцитоз + анемия (гемоглобин<110г/л) ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	1,5
			Лимфоцитоз + тромбоцитопения (тромбоцитов<100x10 ⁹ /л) ± анемия ±лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	
J. Binet	A	Низкий риск	Увеличение лимфатических узлов менее чем в 3 областях	>10
	B	Промежуточный риск	Увеличение лимфатических узлов в 3-х и более областях лимфатических областях	5
	C	Высокий риск	Анемия и/или тромбоцитопения	2

Классификация стадий ХЛЛ

(по J. Binet, 1981)

- **А :** гемоглобин более 100 г/л
тромбоциты более $100,0 \cdot 10^9$ /л
л/у в 1-2 зонах
(медиана выживаемости более 10 лет)

- **В:** гемоглобин более 100 г\л
тромбоциты более $100,0 \cdot 10^9$ /л
л/у в 3 зонах (5 лет)

- **С:** гемоглобин менее 100 г/л
тромбоциты менее $100,0 \cdot 10^9$ /л
при любом количестве зон с
увеличенными л/у (2 года)

Диагностика.

анализ крови:

- лейкоцитоз периферической крови со значительным количеством малых зрелых лимфоцитов (до 95%)
- тени Боткина-Гумпрехта (ядра разрушенных клеток)
- - резкое снижение гранулоцитов
- нормохромная анемия
- тромбоцитопения различной степени
- умеренный ретикулоцитоз (при гемолизе)
- иммунофенотип лимфоидных клеток: CD19,CD20,CD23 и CD5

костный мозг:

**более 30% неопластических лимфоцитов,
сужение гранулоцитарного и эритроидного ростков**

Диагностика.

трепанобиоптат:

- инфильтрация костномозговых лакун зрелыми лимфоцитами
- увеличение объема гемопоэтической ткани и уменьшение жировой ткани

гистология лимфоузла:

диффузная инфильтрация зрелыми лимфоцитами, рисунок л/у стерт



Лечение ХЛЛ

- **Лейкеран (хлорбутин, хлорамбуцил)**
- **Циклофосфан**
- **Флудара (флударабин)**
- **Мабтера (ритуксимаб)**
- **Кэмпас (алемтузумаб)**

Лечение.

0 ст. не требует (наблюдение 2-4 р/г)

- При высоком лейкоцитозе- лейкеран (хлорамбуцил, хлорбутин) табл. 2 мг

Доза 2-10 мг/сут. курсы 4-6 недель, затем переход на поддерживающую терапию в меньшей дозе

- При невысоком лейкоцитозе и больших лимфоузлах – курсы СР, СОР, СНОР

(С- циклофосфан; О-онковин-винкристин; Р- преднизолон; Н- адриабластин-доксорубицин)

Курсы повторяются каждые 3-4 недели, всего 6-8 циклов

Лечение.

- флударабин (**флудара**)- цитостатик из группы пуриновых аналогов в виде монотерапии (25 мг/м² №3- 4-6 курсов) и в сочетании с циклофосфаном – ФС (циклофосфан 300 мг/м² №3) либо с препаратом
- ритуксимаб (**мабтера**)- моноклональное антитело антиCD20
375 мг/м² 1 раз в 3 недели
- **кэмпас** (алемтузумаб)- анти CD 52

Атипичные формы ХЛЛ

Волосатоклеточный лейкоз- кладрибин 10 мг ежедневно
№5-7 дн

Болезнь Сезари- т-клеточная форма ХЛЛ, протекающая с поражением кожи- местно лучевая терапия и малые дозы цитозара (10-20 мг/м²)

«Пролимфоцитарная» форма ХЛЛ- присутствуют клетки с чертами незрелости-высокая агрессивность и быстрый темп роста опухоли

Синдром Рихтера- бластный компонент –резистентность к любой терапии

Стоимость лечения больного с онкогематологической патологией

программное лечение ОЛЛ у взрослых стоит

10 000 долларов,

ЛГМ – 1 000 долларов,

острого промиелоцитарного лейкоза - 20 000 долларов,

острого миелобластного лейкоза обходится в 15-20 тысяч долларов.

хронического миелолейкоза – 54 000 долларов в год на одного больного, терапия должна быть пожизненной



Стоимость трансплантации костного мозга

в России составляет 64 000 долларов,
за рубежом - 170 000 евро.