

# Медицинский университет г.Астана

## Методы диагностики острого лейкоза

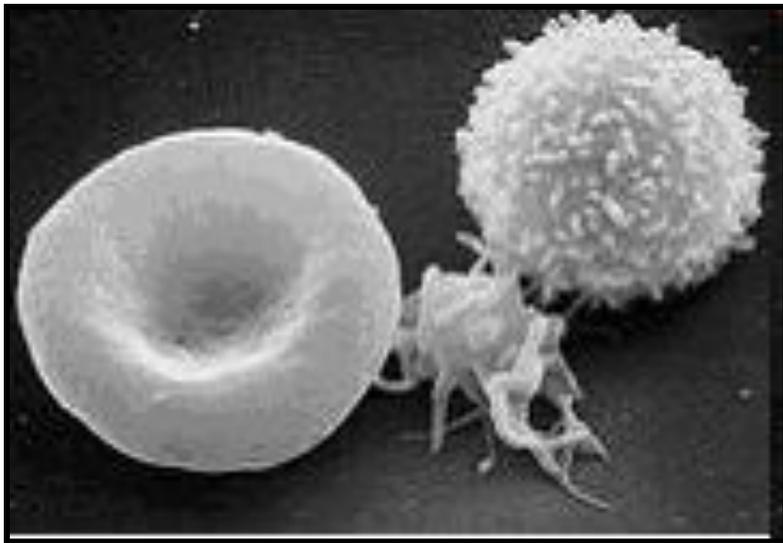
---

Проверила Ахмеджанова Ш.К.

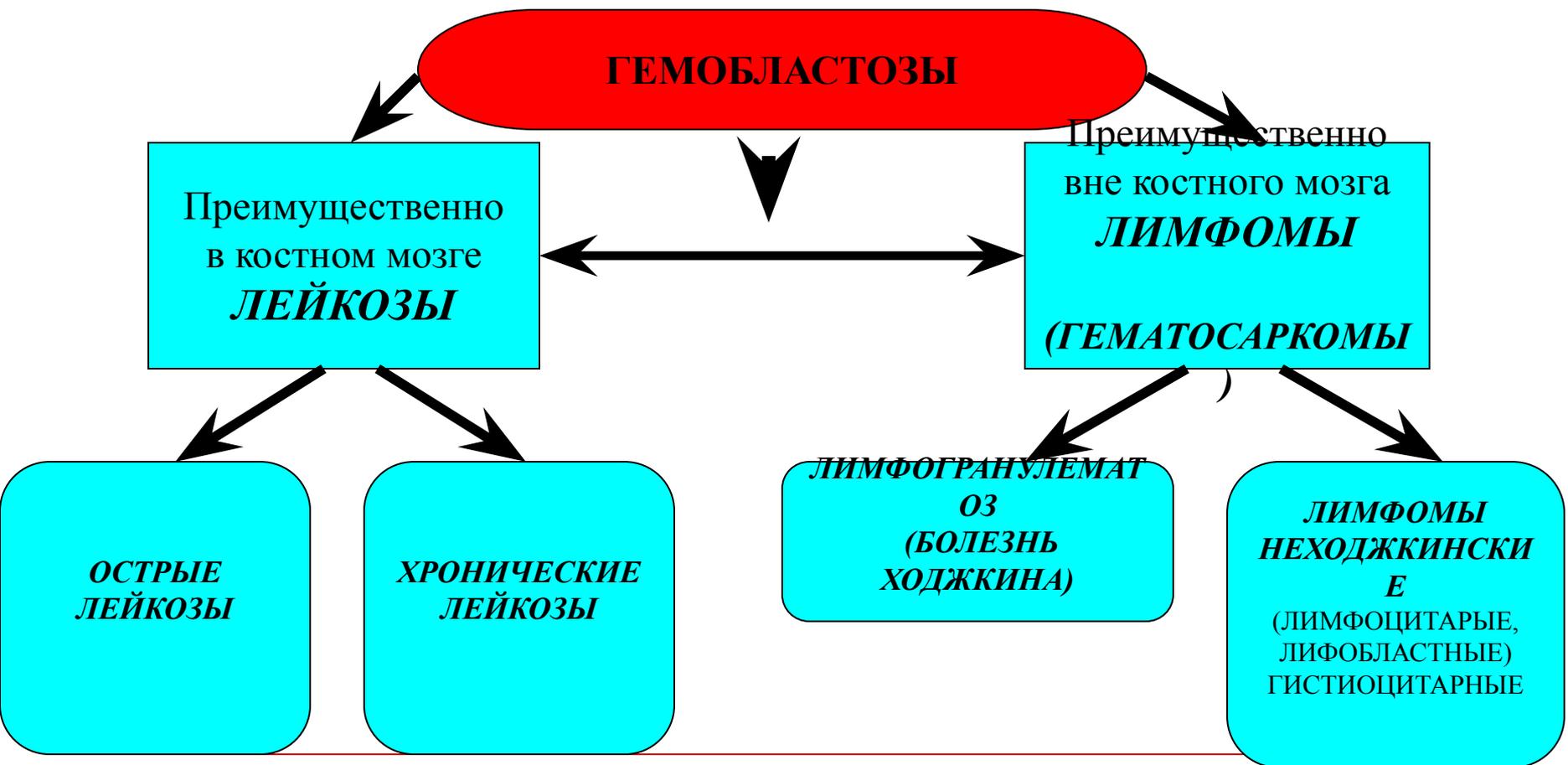
Выполнила: Ибрайханова У.М.

4 курс «Общая медицина»

468 ОМ



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

---

- Традиционно все лейкозы делятся на острые (ОЛ) и хронические (ХЛ)
- Выделение ОЛ и ХЛ основано на способности опухолевых клеток к дифференцировке (созреванию).
- **Хронический вариант** лейкемии диагностируется в случае, когда опухолевая клетка на определенном этапе болезни способна к дифференцировке.
- **Острый лейкоз** диагностируется в случае, когда первично мутировавшая гемопоэтическая клетка не способна к дифференцировке, а может лишь воспроизводить саму себя, что приводит к накоплению огромного количества незрелых бластных клеток и угнетение нормального кроветворения.



# ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

«В основе опухолевого роста всех гемобластозов лежит **клональность** – каждый лейкоз или гематосаркома всей массой своих клеток обязаны мутации в их родоначальной клетке»

---

(Воробьев А.И.)

# ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

- Ионизирующая радиация, лучевая терапия (20-40 рад)
  - Химические мутагены (цитостатические препараты: мустарген, циклофосфан и др.); например, вторичные лейкозы после лечения лимфогранулематоза комбинацией лучевой терапии и мустаргена
  - Вирусы (Эпштейн-Барр – лимфома Беркитта). Вирус – стимулятор.
  - Наследственность
-

# Этиология и эпидемиология лейкозов

*Риск лейкоза в отдельных популяционных группах (Миллер Д.Р., 1990)*

Группы риска	Установленный риск	Относительный риск по отношению к риску у здоровых детей
Здоровые дети	1 :23 750 до 15-летнего возраста	1,0
	1:28 000 до 10-летнего возраста	1,0
Братья, сестры ребенка, больного лейкозом	1 :21 800 до 15-летнего возраста	1,1
Идентичные близнецы ребенка, больного лейкозом	1:8 до 10-летнего возраста	350,0
Болезнь Дауна	1:74 до 10-летнего возраста	37,0
Анемия Фанкони	1:12 до возраста 21 год	1979,0
Синдром Блюма	1:8 до возраста 26 лет	2960,0
Синдром Луи-Бар	1 :8 до возраста 25 лет	2960,0
Лица, подвергшиеся облучению:		
Находившиеся в пределах 1 км от взрыва атомной бомбы	1:60 в течение 12 лет	47,0
После рентгенотерапии в связи с:		
анкилозирующим спондилезом	1:720 в течение 25 лет	33,0
полицитемией	1 :6 в течение 12 лет	457,0
Контакт с бензолом	11960 в течение 12 лет	2,9

# ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

- Клональность – излечение
  - Опухолевая прогрессия –  $10^3$  -  $10^6$  -  $10^{12}$ 
    - Гемобластозы проходят 2 стадии
      - Моноклоновую
      - Поликлоновую
    - ***Угнетение ростков кроветворения (особенно гомолога)***
    - Закономерно развитие бластного криза – смена зрелых клеток – бластными
    - Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизироваться
    - Метастазы лейкоза (нейролейкемия, гонады) – это другой субклон
    - Резистентность к терапии - это качественно новый этап развития опухоли
- 
- Апоптоз (p53, bcl – 2)

# ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ОЛ)

---

- Острый лейкоз выделен в отдельную нозологию в середине 19 века
  - Миелобласт описан в 1900 г. Нагели, он же разделил лейкозы на миелоидные и лимфоидные
  - Острый моноцитарный лейкоз описан в 1913 году Решадам
  - Острый промиелоцитарный лейкоз в 1957 Хильштадом
-

# АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

---

- Острый лейкоз заканчивается летально без лечения в 100%
  - До эры химиопрепаратов все больные погибали в течение 3 месяцев от инфекций либо геморрагий
  - За 50 лет достигнуты большие успехи в терапии лейкозов – 5 выживаемость – 70%, а в ряде случаев *выздоровление*.
  - Полихимиотерапия, пересадка костного мозга и таргетные препараты
-

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

---

- Острый лейкоз составляет 3% от всех злокачественных заболеваний
  - Заболеваемость 5 случаев на 100000
  - 75% случаев диагностируется у взрослых, соотношение миелоидных и лимфоидных у взрослых 6:1
  - У детей 80-90% всех лейкозов лимфоидные, средний возраст около 10 лет
  - Острые миелоидные лейкозы болезнь пожилых людей, средний возраст 60-65 лет.
-

# Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

- 1. Особенности клинической картины**
  - ***Интоксикационный синдром*** (более выражен при острых лейкозах)
  - ***Анемический*** (циркуляторно-гипоксический синдром)
  - ***Лимфопролиферативный синдром*** (лимфоаденопатия и спленомегалия - более характерны для лимфоидных лейкозов)
  - ***Геморрагический синдром***
  - ***Инфекционный синдром*** (лихорадка, некротические ангины, септическое состояние)
  - ***Поражение кожи*** (лейкемиды)
  - ***Нейролейкемия*** (параличи, парезы, комы неясного генеза) – чаще при лимфобластных лейкозах
  - ***Поражение гонад***

# Принципы клинико-лабораторной диагностики лейкозов

## 2. Изменения в периферической крови подозрительные на лейкоз:

- Гипоплазия 2-х ростков кроветворения (анемия и тромбоцитопения, лейкопения и тромбоцитопения, лейкопения и анемия)
- Лейкоцитоз свыше  $20 \times 10^9$  при отсутствии признаков явного инфекционного процесса
- Лимфоцитоз  $> 48 \%$
- Одновременно эритроцитоз, гемоглобинемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз

# Лабораторная диагностика ОЛЛ

(КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ)

- 1. Анемия** как правило нормохромная (снижение гемоглобина ниже 100 г/л) выявляется у 85% пациентов
- 2. Лейкопения** менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  - у 20%, а **лейкоцитоз** более  $10 \times 10^9/\text{л}$  - у 50% пациентов
- 3. Тромбоцитопения** менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  - у 80% пациентов.
- Практически у всех больных (98%) в периферической крови выявляются **бластные клетки**.
- Характерно, так называемое, "**лейкемическое зияние**": в лейкоцитарной формуле больного ОЛЛ регистрируются бластные формы и далее без наличия переходных форм (промиелоцитов и миелоцитов) имеются зрелые гранулоциты, число которых может быть значительно снижено за счет увеличения содержания лимфоцитов или бластных клеток.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ (FAB, 1976)

<b>Нелимфобластные (миелоидные)</b>	<b>Лимфобластные</b>
M0 — острый миелобластный лейкоз без признаков созревания	<b>L1 лимфобласты</b> - типичные микролимфобласты со скудной цитоплазмой
M1 — острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками созревания	<b>L2 лимфобласты</b> - большие с избытком умеренно базофильной цитоплазмы, отчетливыми 1 - 3 ядрышками, большинство из которых неправильной формы
M2 — острый миелобластный лейкоз с созреванием	<b>L3 лимфобласты</b> - клетки с выраженной базофилией цитоплазмы и часто с ее вакуолизацией
M3 — острый промиелоцитарный лейкоз	
M4 — острый миеломонобластный лейкоз	
M5a — острый монобластный лейкоз без дифференцировки	
M5b — острый монобластный лейкоз с дифференцировкой	
M6 — острый эритролейкоз	
M7 — мегакариоцитарный лейкоз	

# ДИАГНОСТИКА ЛЕЙКОЗОВ

---

- Клинический анализ крови + морфология
- Морфология клеток костного мозга (пунктат костного мозга)

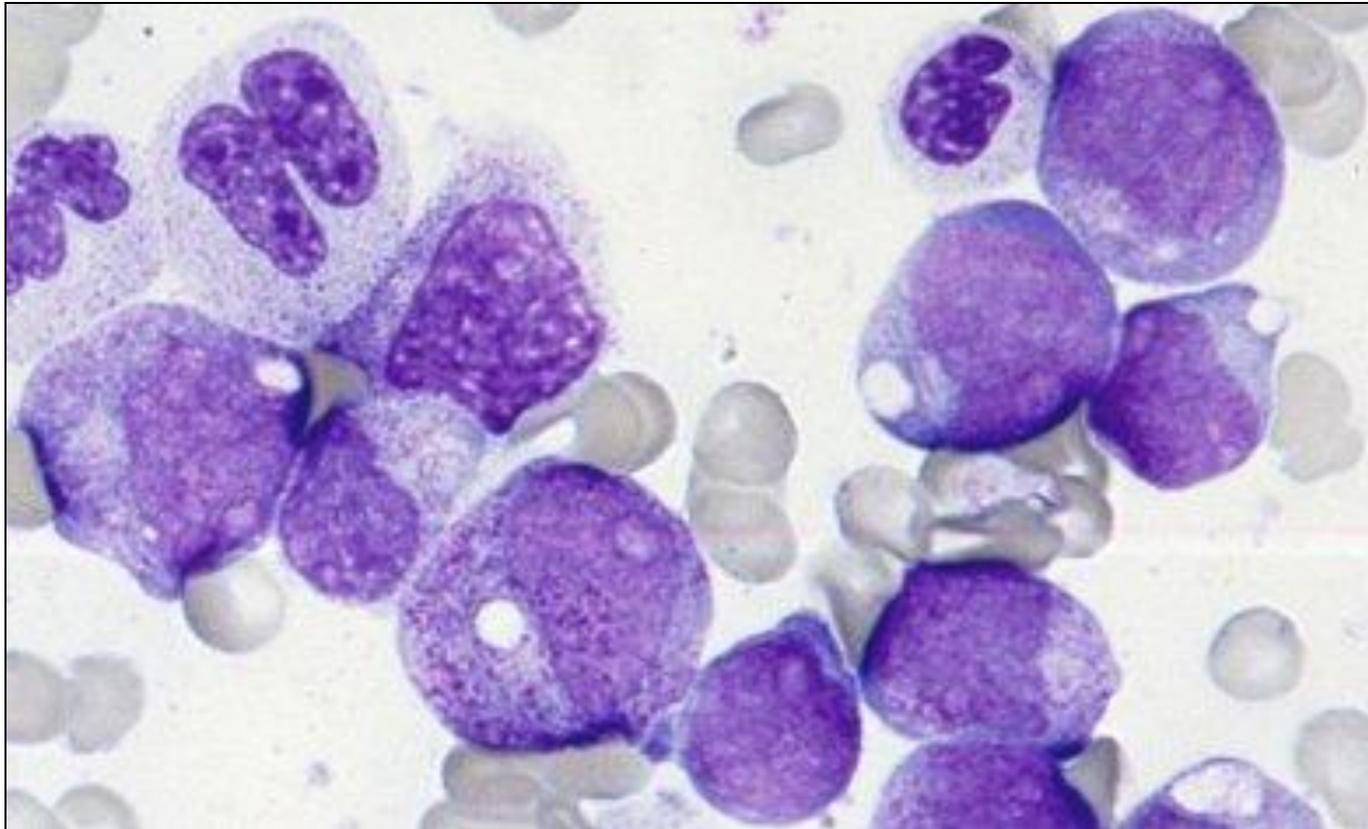
Диагноз острого лейкоза можно установить

только морфологически – по обнаружению *несомненно бластных опухолевых клеток* в крови или костном мозге – 20% бластов

- Гистологические исследования костного мозга (трепанобиопсия)
  - Иммуногистохимические исследования
-

# Острый миелоидный лейкоз

---

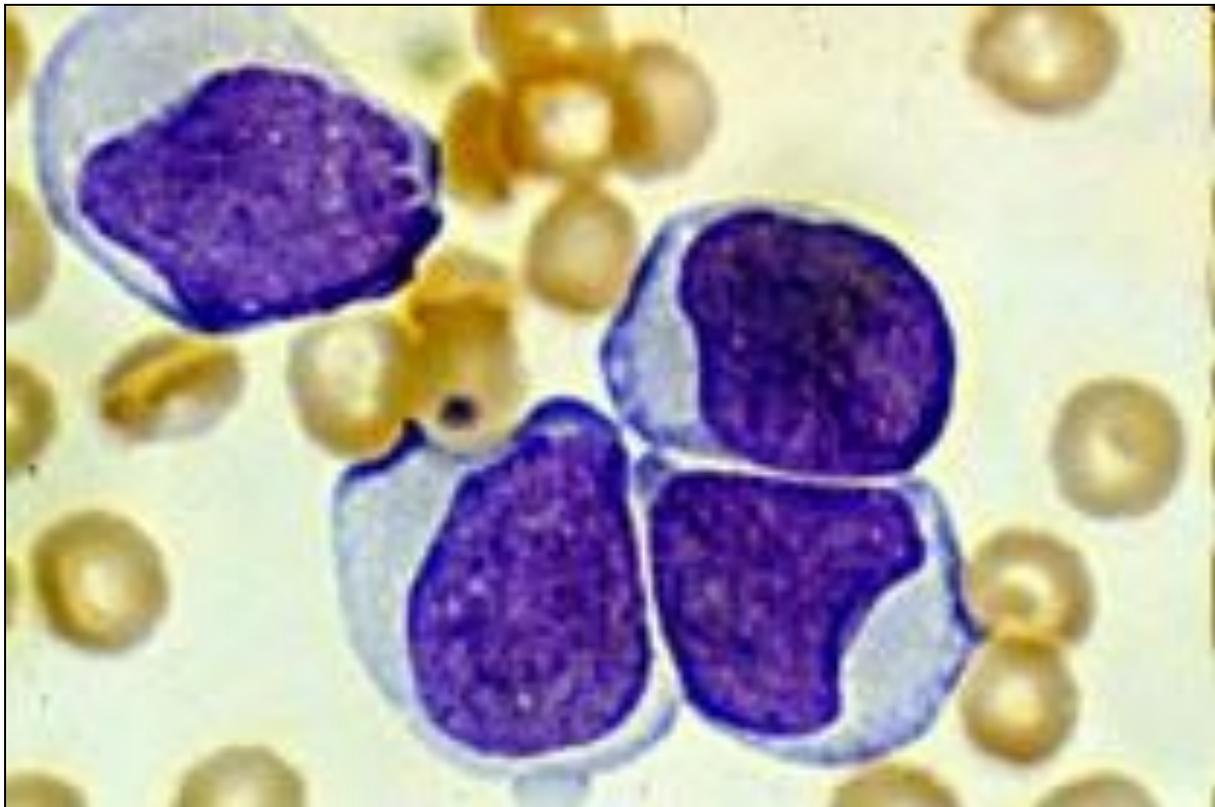


Костный мозг

---

# Острый лимфобластный лейкоз

---

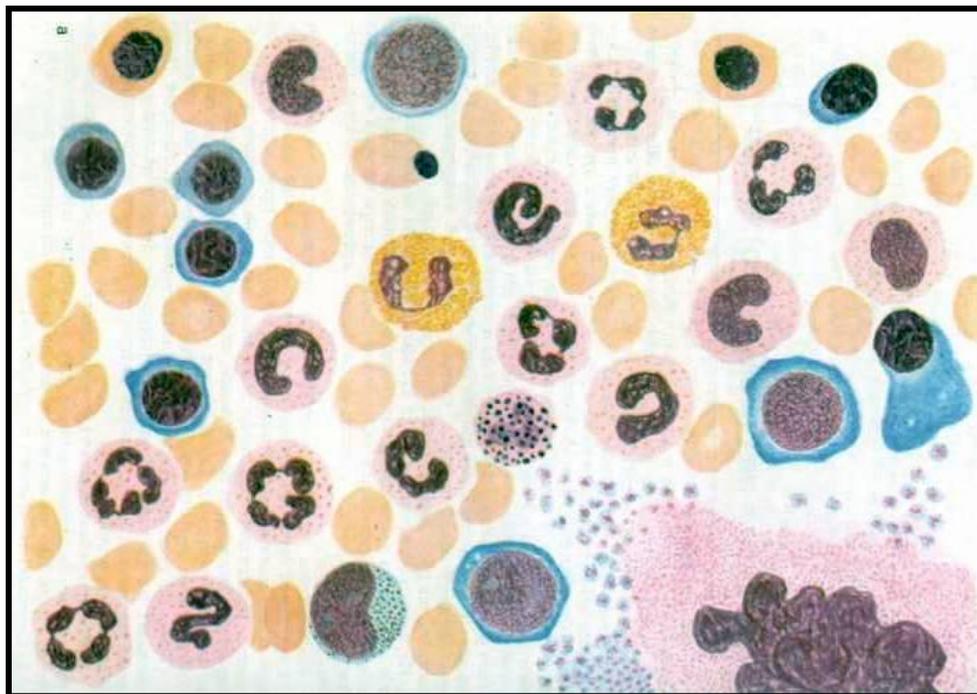


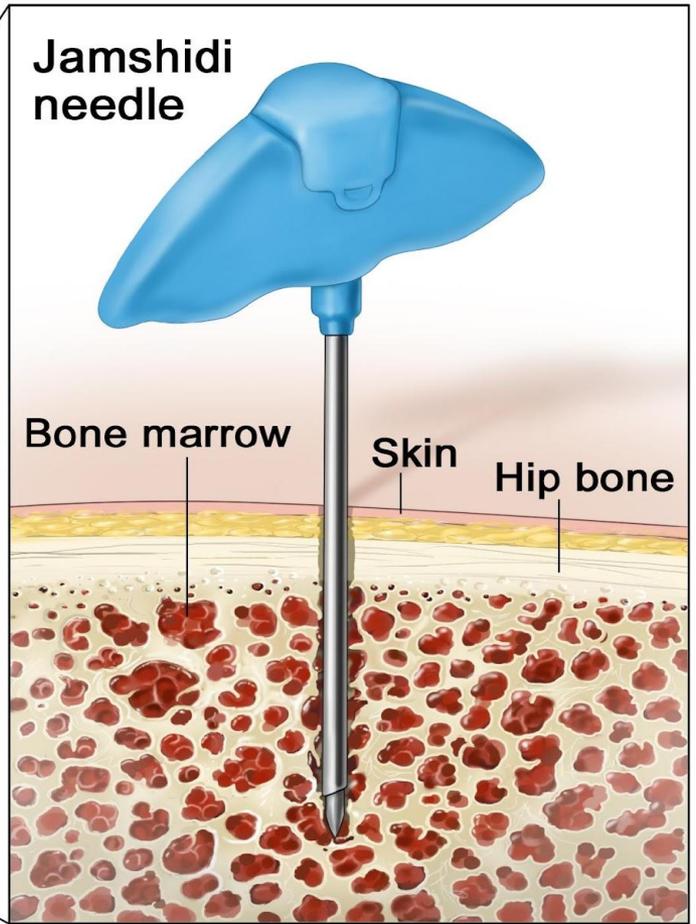
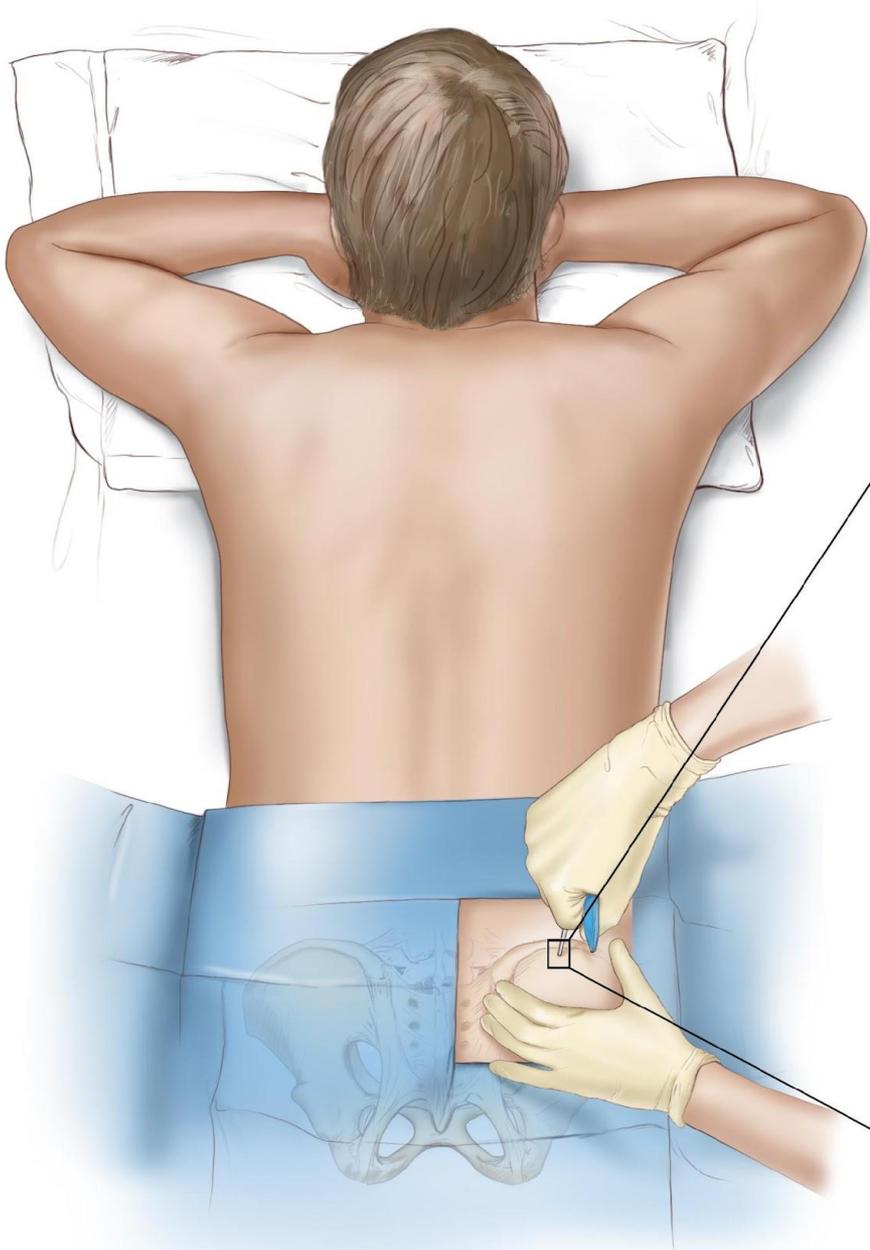
**ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ**

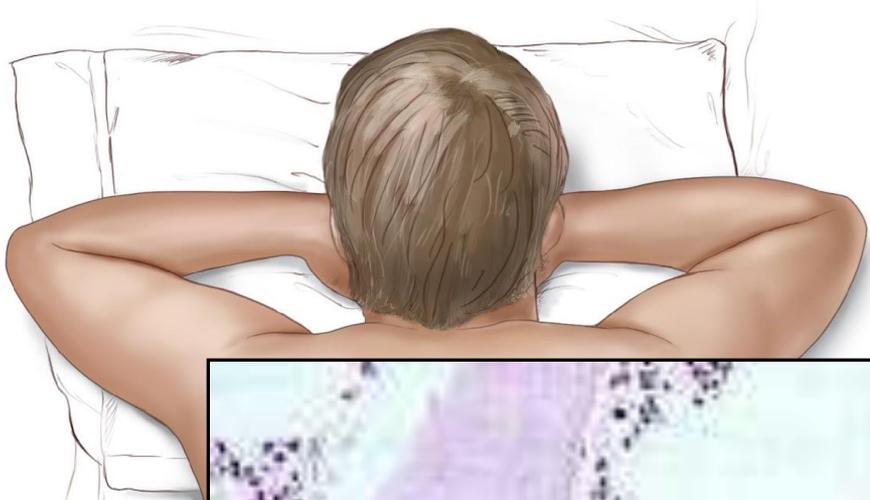
---

# РУТИННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

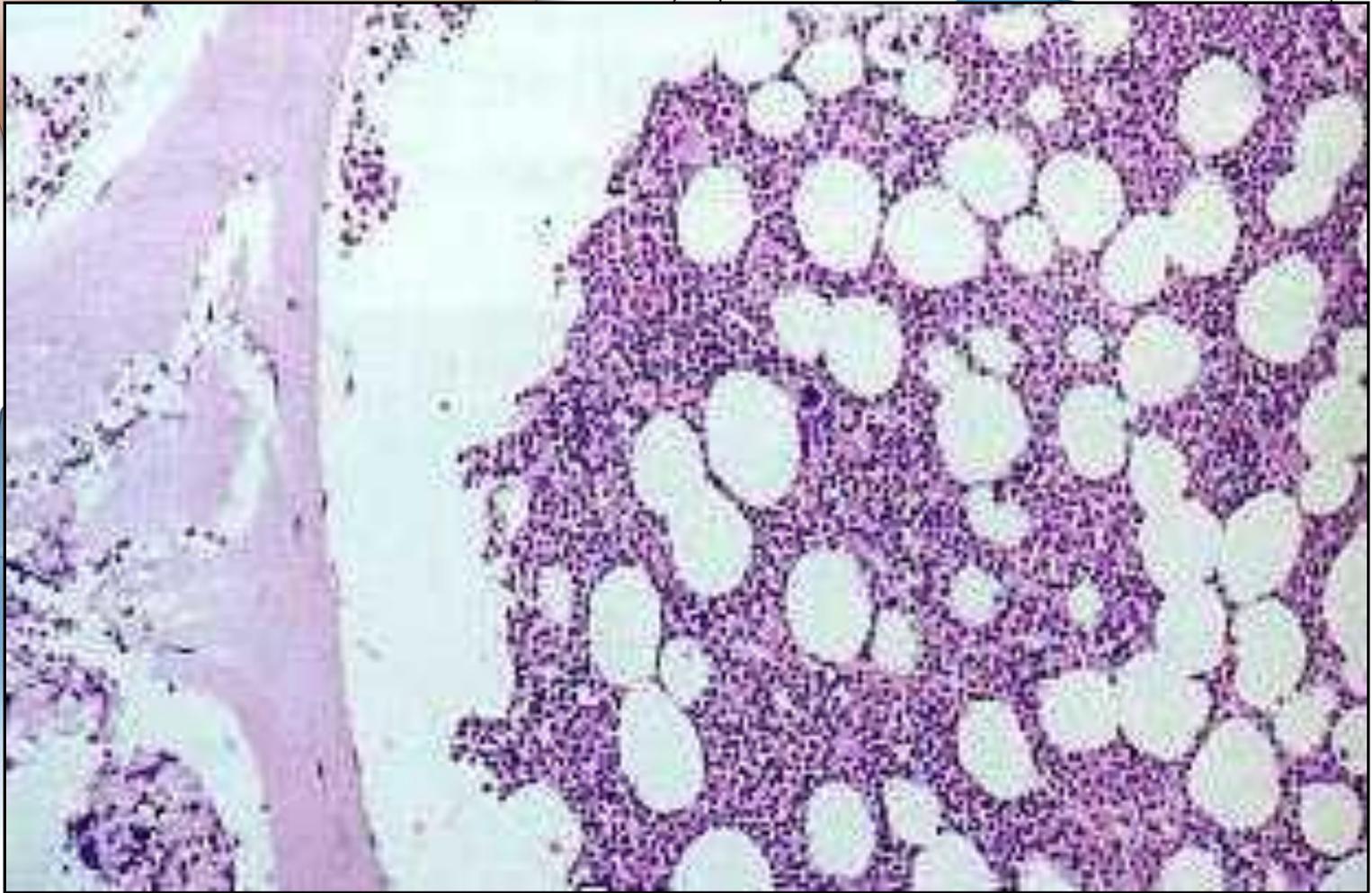
## Морфологическая оценка аспирата костного мозга (миелограмма)







Jamshidi



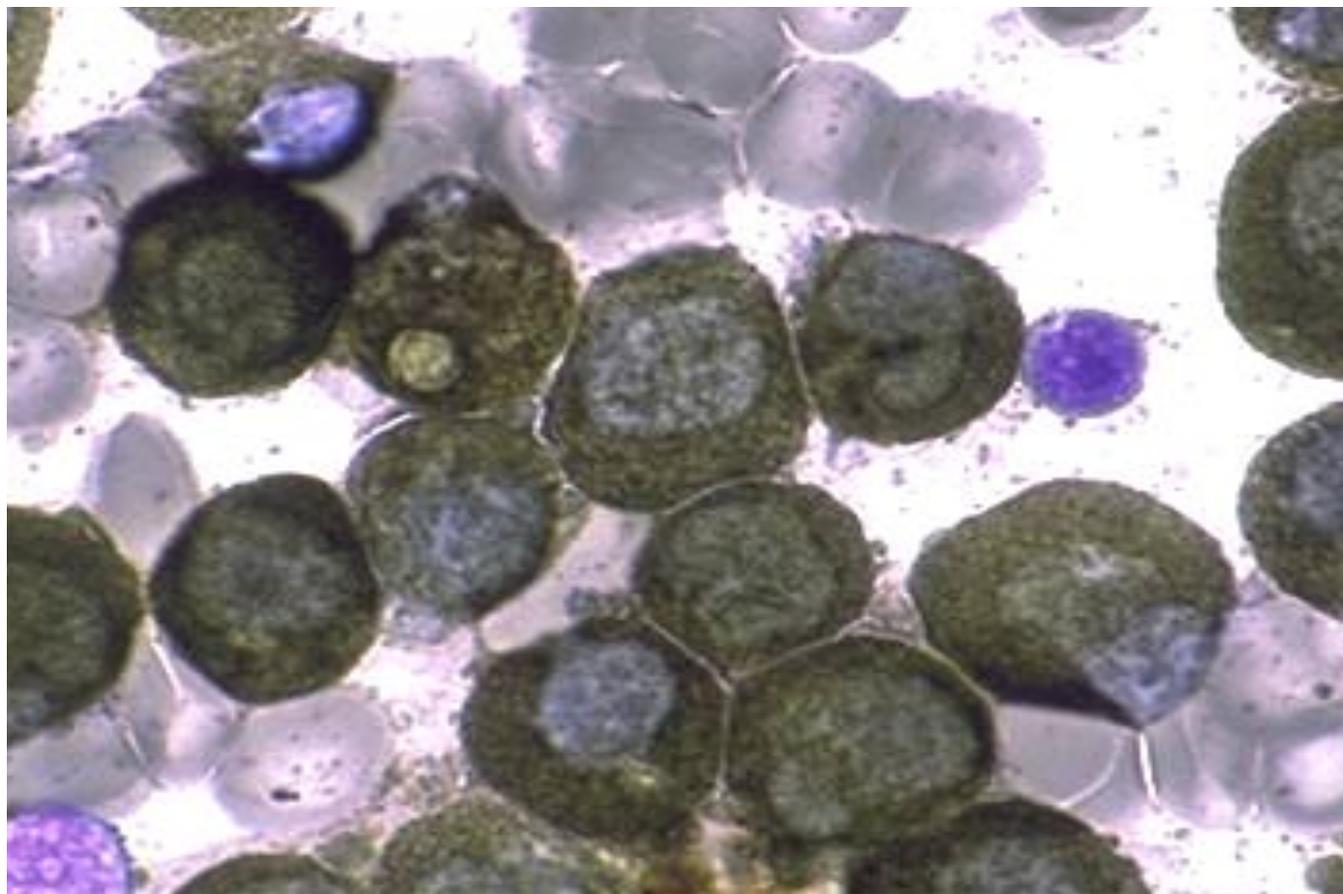
# Цитохимия острых лейкозов

---

1. При **острых лимфобластных лейкозах** определяется отрицательная реакция на пероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу.
2. При **острых миелобластных лейкозах** - положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного лейкоза.
3. Маркер моноцитарного ряда выраженная активность неспецифической эстеразы, ингибируемая NaF

# Положительная реакция на миелопероксидазу при ОМЛ

---



# Цитогенетические исследования

---

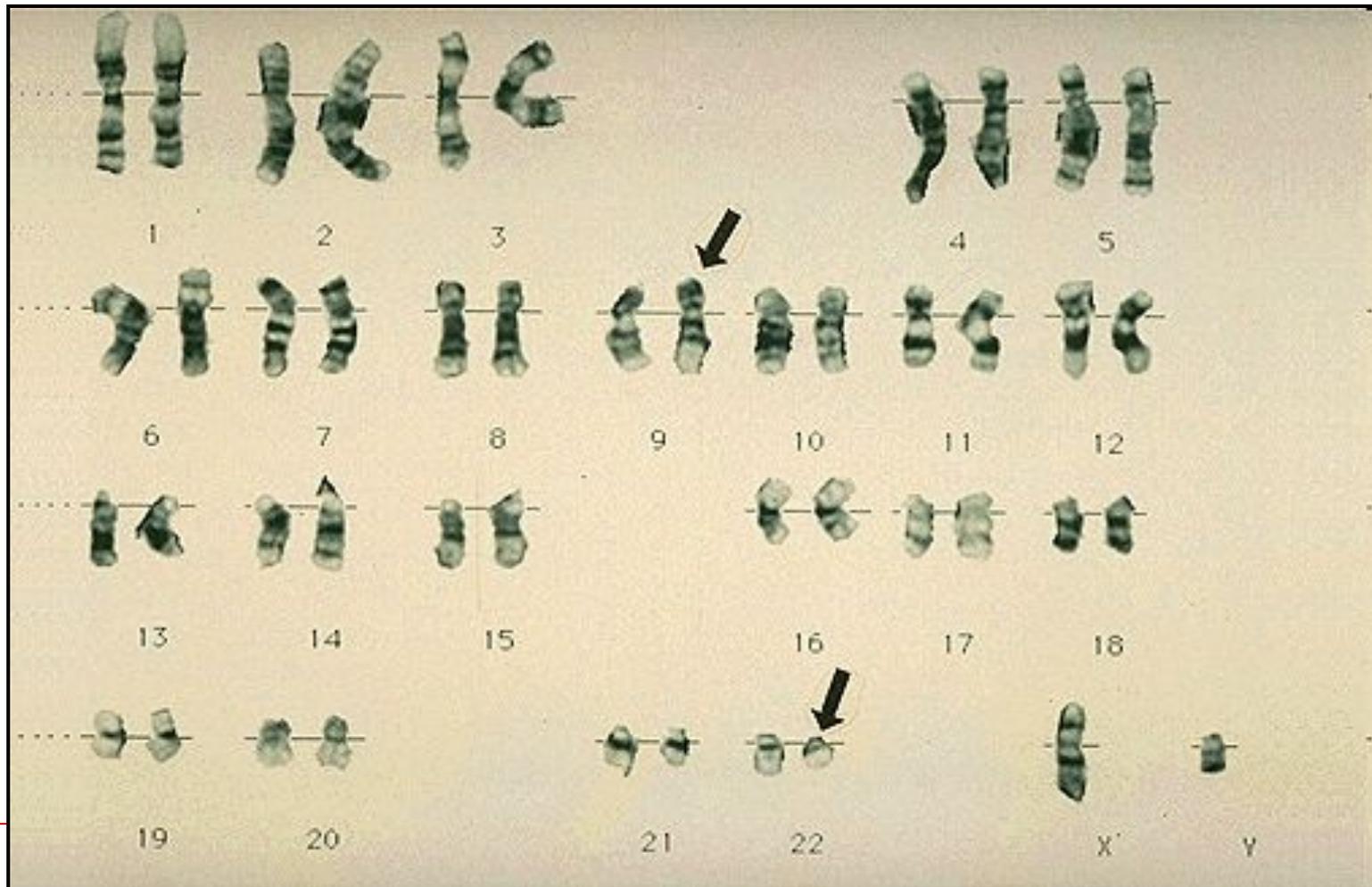
- G-бенд
  - FISH – метод
  - ПЦР
  - Транслокации
  - Делеции
  - Инверсии
-

# Диагностические и прогностические мутации

---

- Миелоидные лейкозы
    - $t(8;21)$  – AML-ETO – M2
    - $t(15;17)$  – PML-RAR $\alpha$  – M3
    - Inv (16) – M4
    - $t(1;22)$  – M7
  - Лимфобластные лейкозы
    - $t(9;22)$  – p190
    - $t(4;11)$
    - $t(1;19)$
-

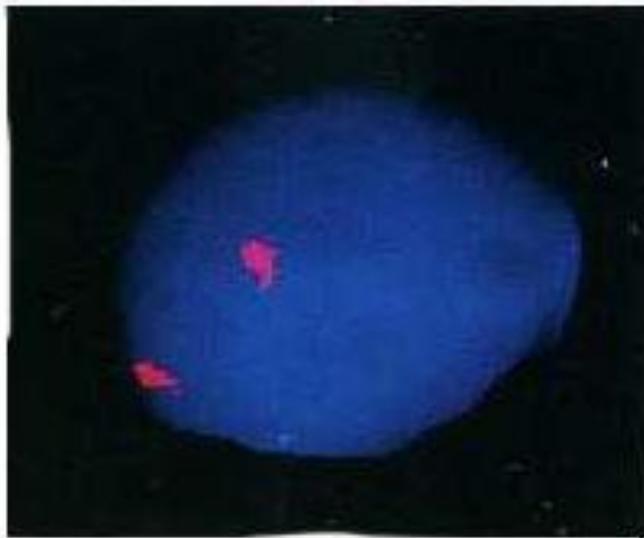
# Филадельфийская хромосома



# FISH- МЕТОД (ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU)

---

Флуоресцентная гибридизация in situ. На срезах цитогенетического образца была проведена гибридизация ДНК с фрагментами этой нуклеиновой кислоты, мечеными флуоресцентными метками. Метили гены хромосомы 7. (а) Здоровый донор - видны два флуоресцентных сигнала. (б) Пациент с миелодисплазией - обнаружена моносомия по хромосоме 7.



# Иммунофенотипирование

---

- Клетки крови обрабатываются моноклональными антителами с флюоресцирующей меткой и направляются с потоком жидкости в капилляр освещенный лазером. Методика чрезвычайно эффективна в диагностике лейкозов.
- Характеристика лейкоemий с помощью иммунофенотипирования особенно полезна, когда морфологию лейкозных клеток трудно интерпретировать.

# Иммунофенотипирование

---

- Для подтверждения миелоидной природы лейкоза применяют МАТ к антигенам CD11, CD13, CD15, CD33, CDw65 и MPO
  - Коэкспрессия CD14 и CD64 характерна для меломоно-и монобластных лейкозов
  - M7- CD41, CD42, CD61
  - M6-гликофорин А
  - Лимфобластные – CD22, CD19
-

# СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

---

- Полихимиотерапия
  - Сопроводительная терапия
  - Аллогенная трансплантация  
костного мозга
  - Аутологичная трансплантация  
костного мозга
-

# ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

---

- Индукция ремиссии   $10^{12}$  →  $10^6$
  - Консолидация ремиссии
  - Поддерживающая терапия
  - Профилактика нейролейкемии
-

# ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

---

□ Индукция ремиссии

$10^{12}$



$10^6$

□ Консолидация ремиссии



~~$10^6$~~

□ Поддерживающая терапия

□ Профилактика нейролейкемии

---

# Классификация химиопрепаратов

---

- Алкилирующие агенты (лейкеран, мелфолан, циклофосфан)
  - Антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, меркаптопурин)
  - Противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митоксантрол)
  - Препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин)
  - Другие (ферменты, гормоны)
-

# Принципы химиотерапии

---

- Учет конкретной формы лейкозы
  - Комбинация химиопрепаратов
  - Расчет дозы химиопрепаратов на  $m^2$
  - Четкое соблюдение интервалов между курсами
  - Т.Е. полное и четкое выполнение протокола лечения.
  - Адекватная сопроводительная терапия
-

# Программа лечения ОМЛ

(ГемЦентр РАМН (Савченко В.Г., Паровичникова Е.  
Н.-2008 г.)



- **7+3 – Цитарабин** 100 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день каждые 12 часов внутривенно струйно на 50 мл физ. раствора в 1-7 день цикла + **Даунорубицин** – 45 мг/м<sup>2</sup> быстрая инфузия на 50 мл физ. Раствора в 1-3 день курса, через 2 часа после введения цитарабина
- **HAM – Цитарабин** 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно капельно на 400 мл физ. раствора в течение 3 часов в 1-3 день курса + Митоксантрол 10 мг/кг в/в короткая (не более 10 мин) инфузия на 50 мл физ. Раствора в 3-5 дни курса, через 2 часа после введения цитарабина
- **HiDAC – Цитарабин** 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно капельно на 400 мл физ. раствора в течение 3 часов в 1,3,5дни курса.

# Осложнения химиотерапии (ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

---

- Миелотоксический агранулоцитоз  
(всегда)- через неделю после курса
  - Инфекции
    - Сепсис
    - Пневмония
    - Стоматит
    - Проктит
  - Некротическая энтеропатия
-

# СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

---

- ❑ **Стерильный блок!!**
  - ❑ **Современные антибиотики и противогрибковые препараты**
  - ❑ **Тромбоцитарная масса**
  - ❑ **Эритроцитарная масса**
  - ❑ **Свежезамороженная плазма**
    - ❑ Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
    - ❑ Профилактика тошноты и рвоты
-

# СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОЗОВ

---

- ❑ **Стерильный блок!!**
- ❑ **Современные антибиотики  
противогрибковые препараты**
- ❑ **Тромбоцитарная масса**
- ❑ **Эритроцитарная масса**
- ❑ **Свежезамороженная плазма**
  - ❑ Профилактика синдрома лизиса опухоли – адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
  - ❑ Профилактика тошноты и рвоты

**В/М!!**

**Адекватный сосудистый доступ –  
препараты только в/в (центральный катетер)**

# Результаты адекватной химиотерапии

---

- 70-80% - ремиссия
  - 30-40% - пятилетняя выживаемость
  - 10-20% - пятилетняя безрецидивная выживаемость (приравнивается в выздоровлению)
-

# КРИТЕРИИ РЕМИССИИ

---

- Клинико-лабораторная ремиссии – менее 5% бластов в костном мозге
  - Цитогенетическая ремиссия – исчезновение патологического клона
  - Молекулярная ремиссия – отсутствие химерного белка
  - Минимальная остаточная болезнь – остаточная популяция лейкемических клеток выявляемая только высокочувствительными методами
-

# АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

СК (селекция – возраст, сомат. статус и др.)

---

- HLA – идентичный сиблинг (типирование родственников)
  - Проводится в ремиссию (т.е. после курса химиотерапии), у больных с неблаг. прогнозом
  - В/в капельное введение CD34+ - клеток донора
  - Результаты существенно лучше в 1 ремиссию
  - Болезнь «трансплантат против хозяина»
  - Позитивный эффект «трансплантат против лейкоза» - переливание лимфоцитов донора
  - 70-80% - 5 летняя выживаемость (реальный шанс на выздоровление)
-