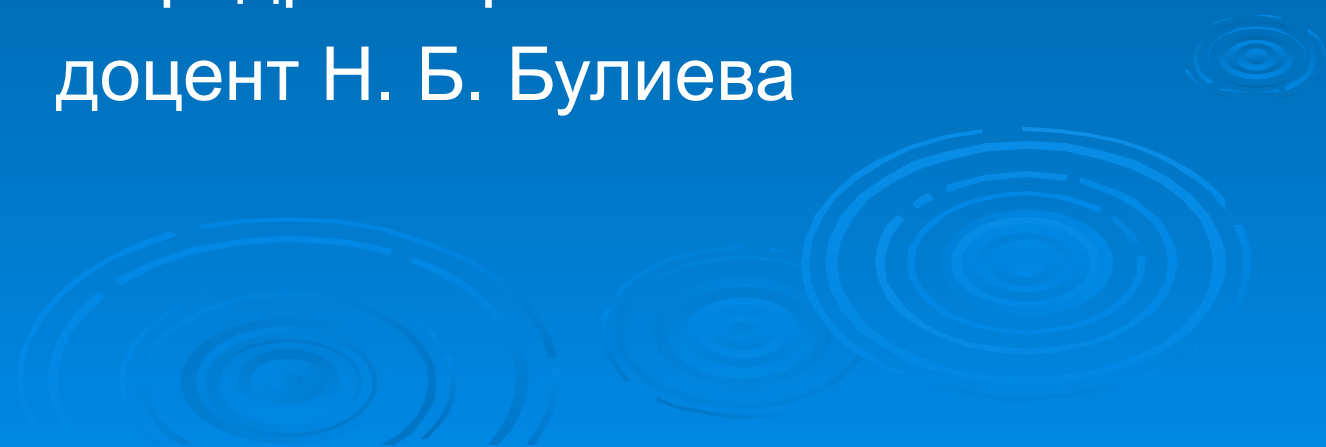


ЛЕЙКОЗЫ

кафедра терапии
доцент Н. Б. Булиева

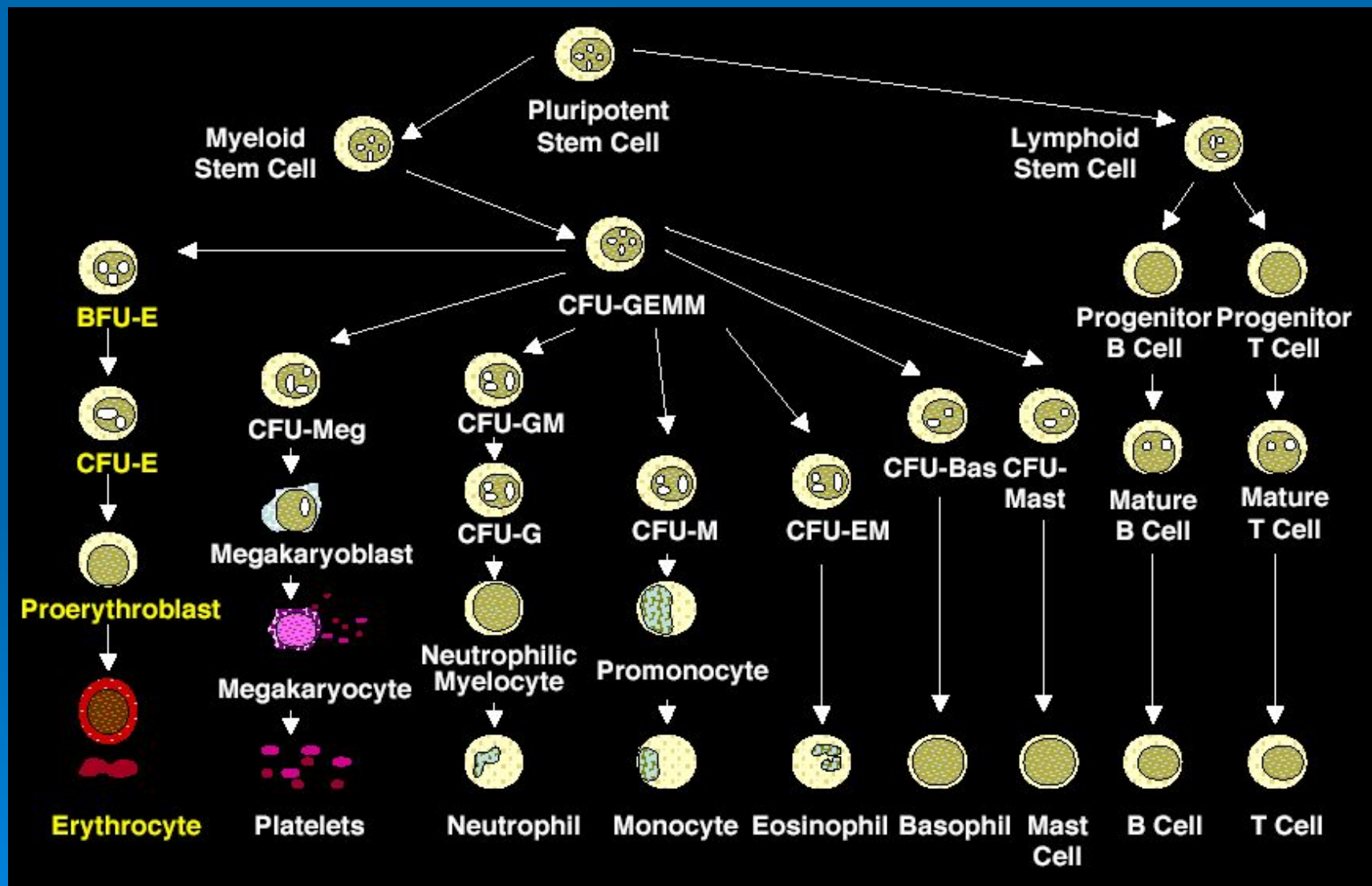


Лейкозы-

-опухолевые клональные
заболевания кроветворной
системы с первичным
поражением костного мозга.



СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ



ЭТИОЛОГИЯ

- *Хромосомные изменения* обнаруживают приблизительно у 60-70 % больных. Предполагается, что они возникают под влиянием неблагоприятных *факторов внешней среды*:
 - ионизирующего излучения
 - электромагнитного поля
 - химических веществ (бензин, пестициды, гербициды)
 - химио- и радиотерапии по поводу других опухолей

□ курение (Ряд исследователей предполагает, что около 20% ОМЛ являются следствием курения)

□ **Генетические заболевания:** синдром Дауна, анемия Фанкони, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, нейрофиброматоз, синдром Кляйнфельтера и другие.

По всей вероятности, существует комплекс причин, приводящих к развитию лейкоза.

Мишенью опухолевой трансформации являются клетки-предшественники, нарушения механизма нормальной дифференцировки и созревания клеток.

Классификация лейкозов.

1- Острые:

- а) лимфоидные (о. лимфобластный лейкоз и его субтипы);
- б) не лимфоидные (о. миелоидный лейкоз и его субтипы: 8 вариантов по FAB-) классификации

2. Хронические:

- а) лимфоидные (ХЛЛ, ЛГМ, неходжкинская лимфома, множественная миелома);
- б) миелоидные (ХМЛ, МДС, миелопролиферативные заболевания.).

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ-

- злокачественная опухоль системы крови с первичной локализацией в костном мозге, основным субстратом которой являются не дифференцированные бластные клетки.

Классификация о. лейкозов.

1. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

2. Острые не лимфобластные лейкозы (ОНЛЛ).

Острый лимфобластный лейкоз

- Вариант L1;
- Вариант L2;
- Вариант L3.

(иммунофенотипическая классификация, основанная на выделении пре-B-клеток и T-клеток).

Острые не лимфобластные лейкозы (FAB- классификация).

- M0-ОМЛ без признаков созревания бластов;
- M1-ОМЛ с минимальным созреванием бластов;
- M2-ОМЛ с признаками созревания бластов;
- M3-ОПрЛ;
- M4-ОММЛ;
- M5a-ОМон.Л;
- M5b-ОМон.Л с признаками дифференцировки клеток моноцитарного ряда;
- M6-Острый эритролейкоз;
- M7-О мегакариобластный лейкоз.

Частота встречаемости.

- ОНЛЛ -15-20% у детей до 15 лет, 80% у взрослых.
- ОЛЛ регистрируются в 80% случаев у детей, 20% случаев у взрослых.

Этиология лейкозов.

Существует комплекс причин,
способствующих развитию ОЛ.

- 1- хромосомные нарушения-
транслокации хромосом
8,21,6,9,11,15,17 и др.
- 2- радиационная теория- мутагенное
воздействие ионизирующей радиации;

Этиология лейкозов.

- 4- химические вещества (бензол, циклофосфан, азатиоприн и др.)
- 5- вирусная природа- выявлены вирусные онкогены, вызывающие непрерывную пролиферацию опухолевых клеток.
- 6- наследственный фактор(генетическая неполноценность лейкопоэза, высок процент лейкозов у однояйцевых близнецов и т.д.).

клоновая теория- в основе лейкозов лежит клон первоначально мутировавшей клетки, которые прогрессируют и создают новые мутации и новые субклоны;

Факторы высокого риска

Факторы высокого риска при ОЛ по данным исследования ESOG 1993.

1. Возраст старше 35 лет;
2. Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ для В-ОЛЛ и более $100 \times 10^9/\text{л}$ для Т-ОЛЛ;
3. Т-линейный вариант ОЛЛ (ранний и зрелый) и пре- В-ОЛЛ;
4. Уровень ЛДГ сыворотки крови более 1000 Е/л.
5. Наличие Ph – хромосомы.

Пациенты с Ph-негативными ОЛЛ, в целом, имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами, страдающими Ph- позитивными ОЛЛ.

Патогенез основных клинических симптомов острого лейкоза.



Стадии острого лейкоза.

- Начальная.
- Развернутая.
- Ремиссия.
- Рецидив.
- Терминальная или выздоровление.

Клиническая картина ОЛ.

Начальный период - «маски», связанные преимущественно с гиперпластическим поражением органов или с выраженным цитопеническим синдромом .

4 варианта этого периода:

А- Острое начало заболевания (приблизительно у 50 % больных) – высокая лихорадка, интоксикация, оссалгии, боли в горле, животе. 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.

Б - начало заболевания с выраженным геморрагическим синдромом: приблизительно у 10 % больных проявляется кровотечениями различной локализации: носовые, желудочно-кишечные, церебральные, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, склеры.

В - постепенное начало (приблизительно у 35-37 % больных) характеризуется неспецифическим симптомокомплексом: прогрессирующая слабость, снижение работоспособности, боли в костях, мышцах, суставах, увеличение лимфатических узлов, появление небольших геморрагий на коже.

В таких случаях правильный диагноз устанавливается лишь через 4-6 недель, ведущая роль принадлежит исследованию периферической крови.

Г- бессимптомное (скрытое) начало встречается редко. В этом случае общее состояние не нарушено, самочувствие может быть удовлетворительным. При объективном исследовании можно выявить незначительное увеличение лимфоузлов, печени и селезенки. Заболевание выявляется при случайном исследовании клинического анализа крови.

Клинические проявления.

- Анемический синдром (головокружение, адинамия, бледность кожных покровов и слизистых оболочек);
- Геморрагический синдром (кожные проявления в виде петехий, экхимозов, кровотечений различной природы);
- Гиперпластический синдром (увеличение периферических лимфоузлов, гепатомегалия, спленомегалия); кожные проявления в виде лейкомид.

Клинические проявления

- Синдром инфекционных осложнений.
- Гематологический синдром.















Диагностика лейкозов.

1. Оценка ECOG – статуса пациента.
2. Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов и ретикулоцитов.
3. Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма).

Критерием диагноза о.лейкоза является обнаружение 20% и более бластов в костном мозге.

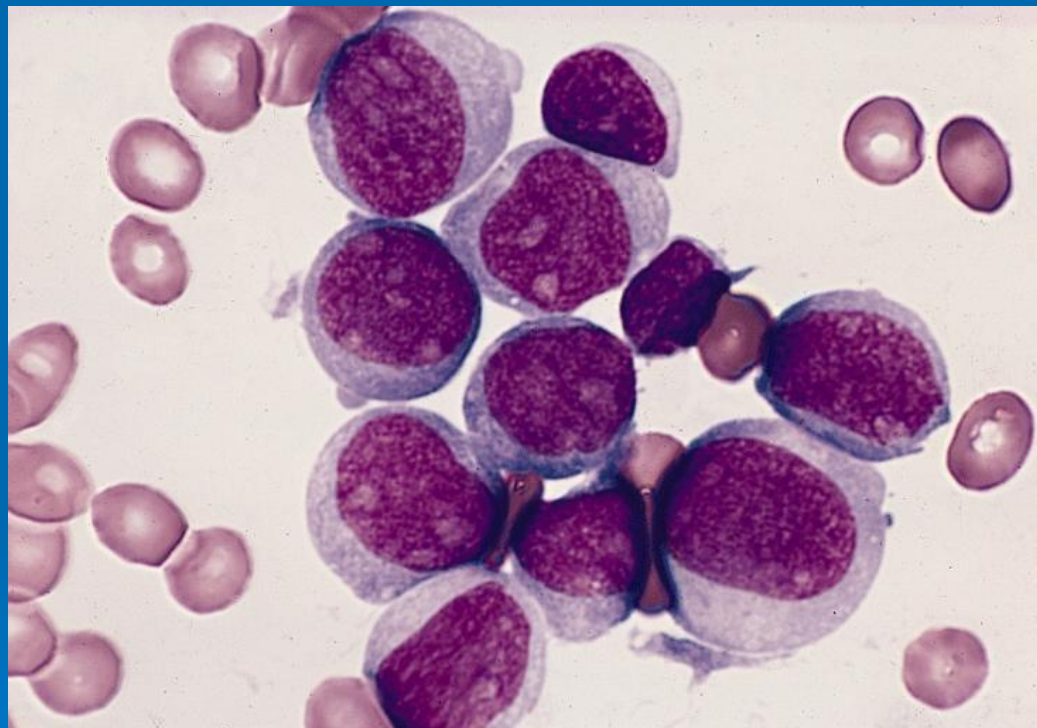
4. Исследование ликвора для исключения нейролейкемии
5. Цитохимическое исследование костного мозга.

6. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга.
7. Гистологическое исследование костного мозга при апластическом варианте ОЛЛ.
8. Иммунофенотипирование клеток костного мозга методом проточной цитометрии
9. Биохимический анализ крови
10. УЗИ органов брюшной полости
11. Эхо-кардиография по показаниям.
12. Тест на беременность у женщин фертильного возраста.
13. Рентгенография грудной клетки
14. КТ брюшной полости и грудной клетки, головного мозга по показаниям.
15. HLA-типирование пациента и родственных доноров (сиблингов) для решения вопроса о возможности проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Анализ периферической крови.

- Анемия- нормохромная, нормоцитарная;
- Цитопения от одно-двух-ростковой до панцитопении;
- Количество лейкоцитов- норма, или снижено (алейкемический вариант) или повышено (гиперлейкоцитоз).
- Бласты-либо отсутствуют, либо их мало (3-5%), либо тотальный бластоз.
- Лейкемическое зияние (провал)- отсутствие молодых форм клеток.

Мазок периферической крови при ОЛ

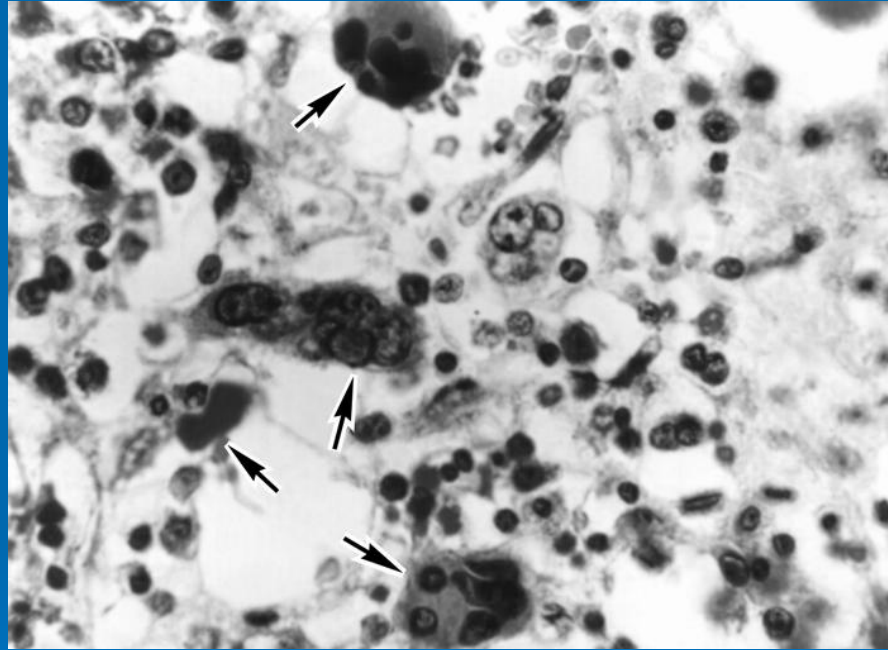


Миелограмма.

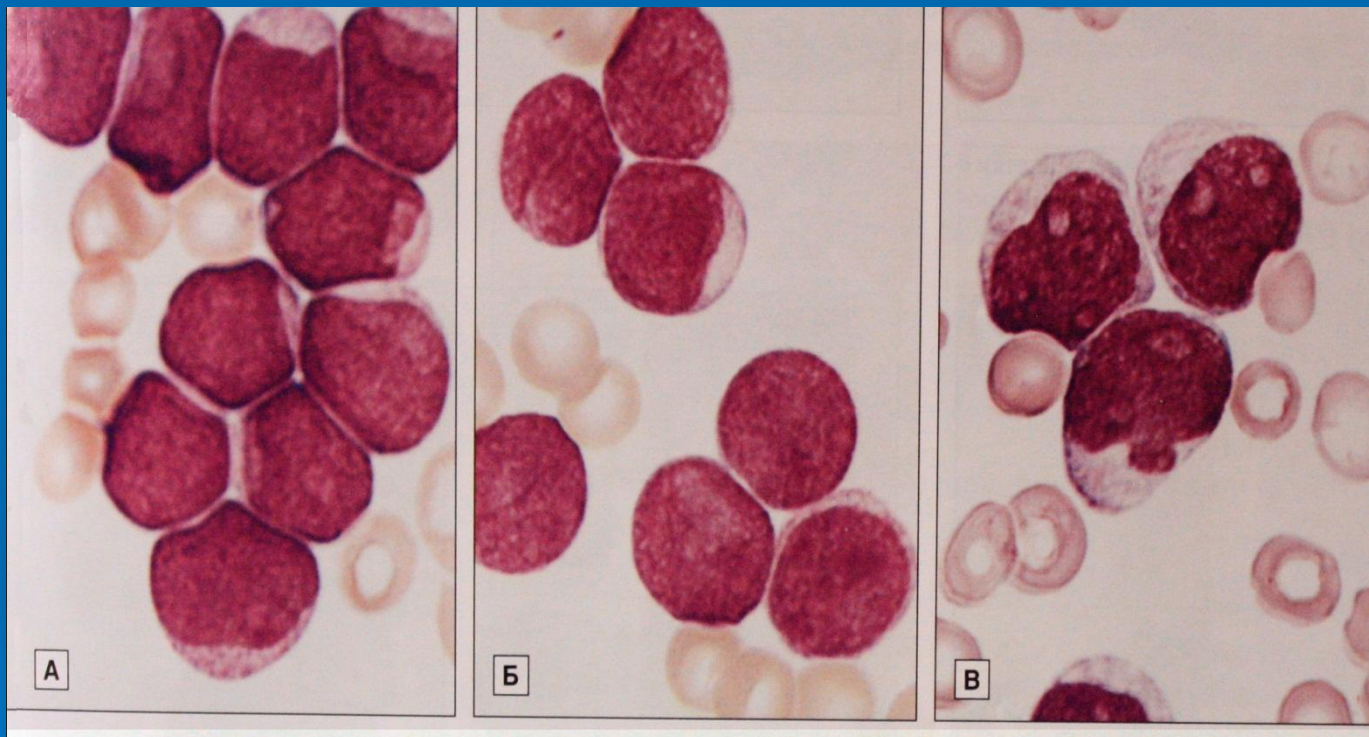
Наличие бластных клеток в костном мозге 20% и более.



Мазок костного мозга при о. мегакариоцитарном лейкозе



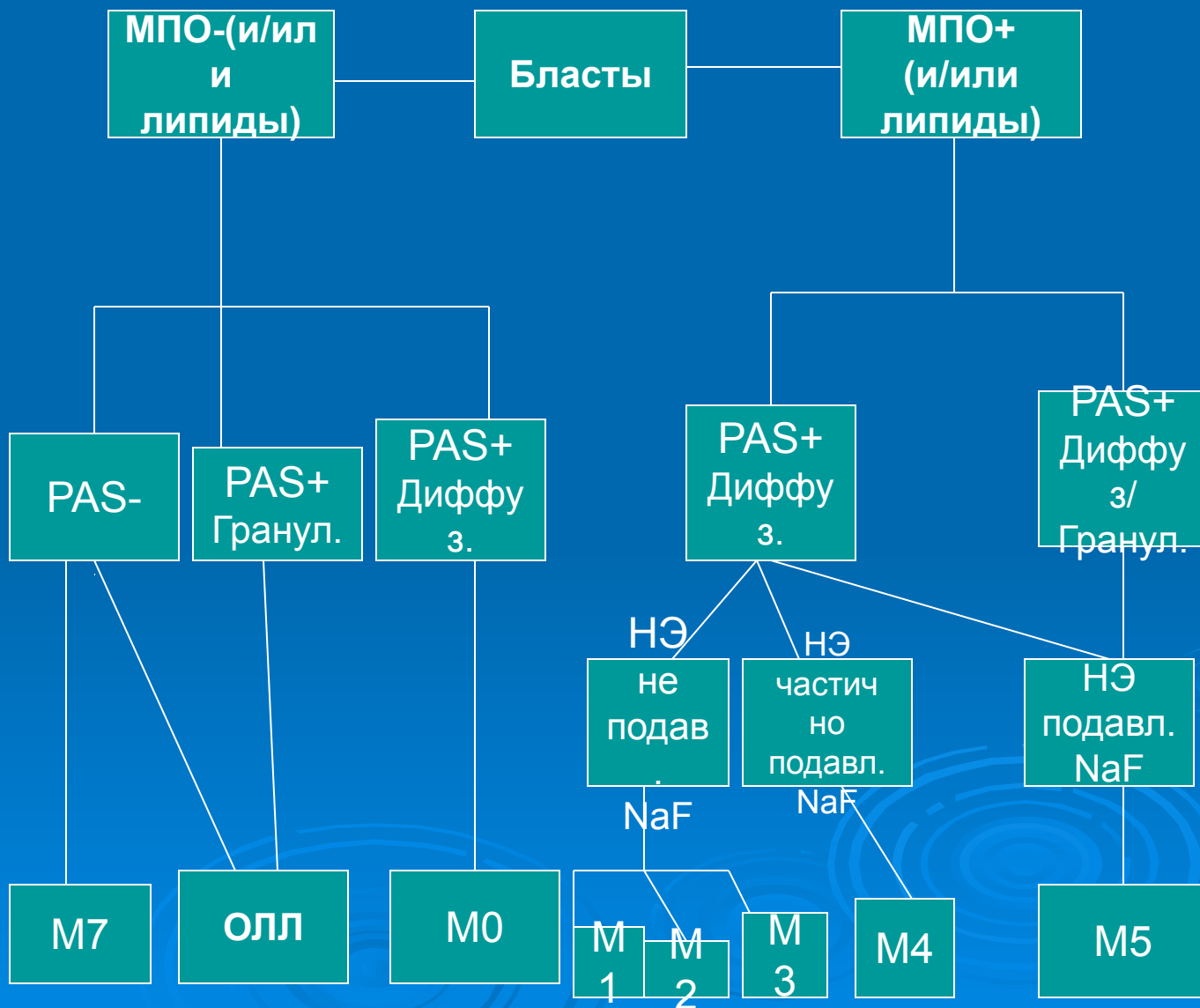
ОЛ, пунктат костного мозга



Цитохимическая характеристика бластов.

- Реакция бластов на миелопероксидазу;
- Реакция бластов на липиды;
- PAS-реакция;
- Неспецифическая эстераза с подавлением NaF.

Алгоритм цитохимической диагностики острых лейкозов.



Иммунофенотипическая характеристика ОЛ.

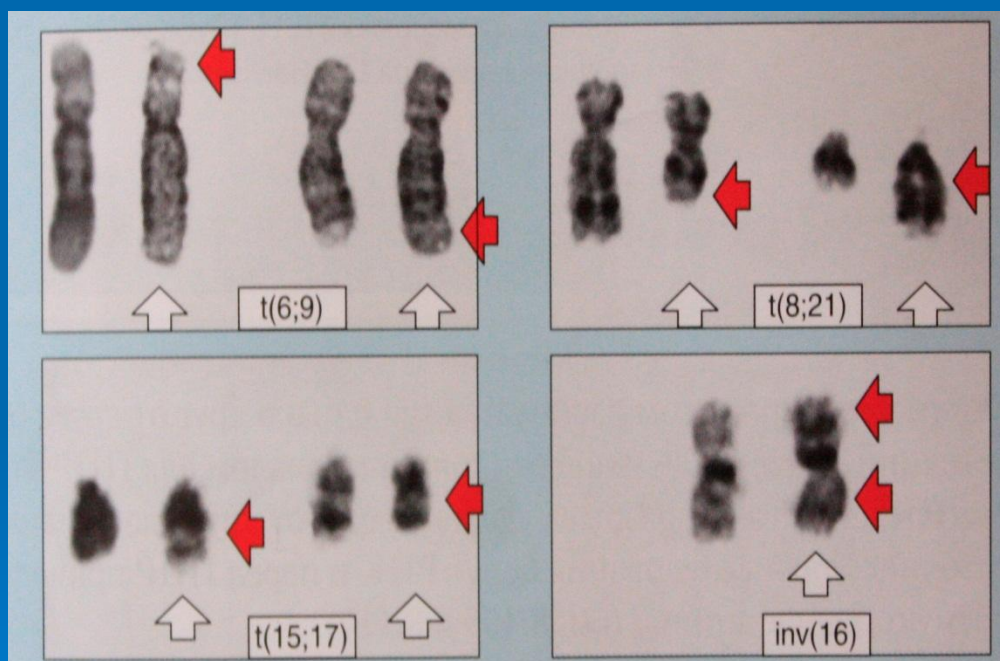
Выявление CD- маркеров,
характерных для лимфобластных и
нелимфобластных лейкозов.

Иммунофенотипирование ОЛ

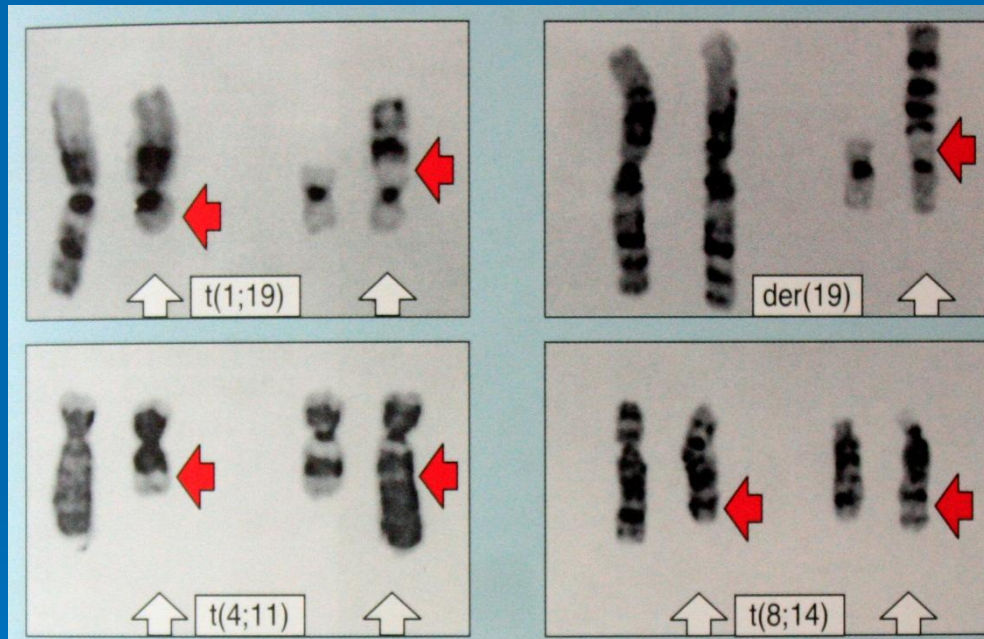
маркеры		Пре-В ОЛЛ	В ОЛЛ	Т ОЛЛ	ОМЛ
Стволовых клеток	TdT HLA-DR CD34	+ + +/-	+ + -	+ - -	- +/- +/-
В-клеточные	CD 10 Мембранный CD 19 CD 20 Цитоплазм. CD22 Цитоплазм. CD 79a Цитоплазмат. μ - цепи Мембранный Ig	+ (пре В) + + + + + (пре В) -	+/- + + + + + +	- - - - - - -	- - - - - - -
Т-клеточные	CD 2 Цитоплазмат CD 3 CD 5 CD 7	- - - -	- - - -	+ (пре Т; -) + + +	- - - -
Миелоидные/ моноцитарные	Миелопероксидаза CD 11 CD 13 CD 14 CD 33	- - - - -	- - - - -	- - - - -	+ + + + (особенно М4, М5) +
Мегакариобластные	CD 41 CD 42 CD 61	- - -	- - -	- - -	+ (М 7) + (М 7) + (М 7)
Эритроидные	Гликофорин А	-	-	-	+ (М 6)

Цитогенетическая диагностика

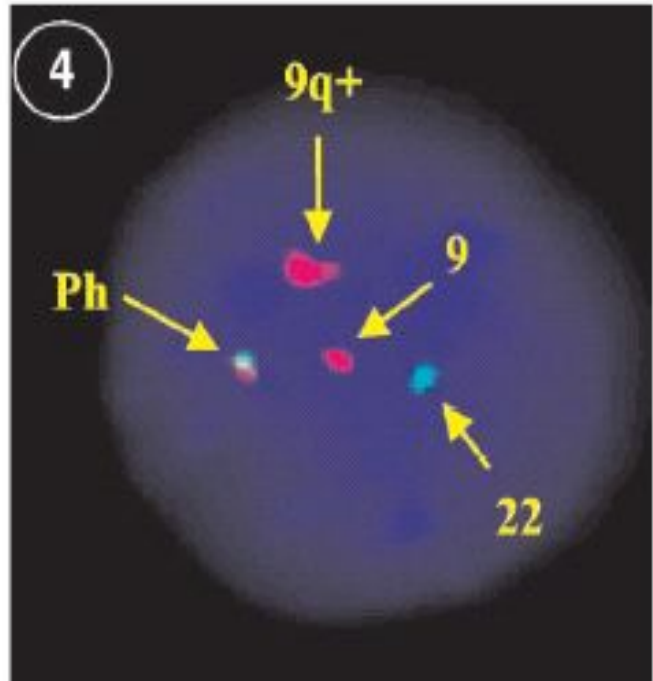
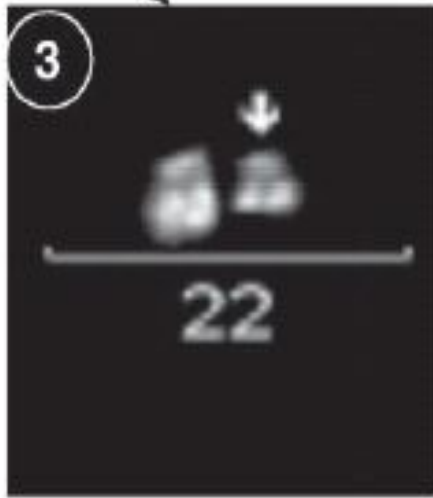
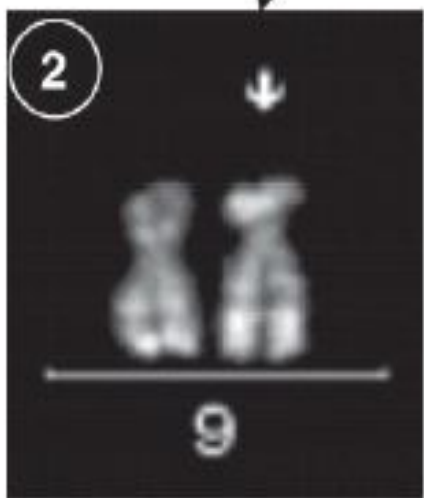
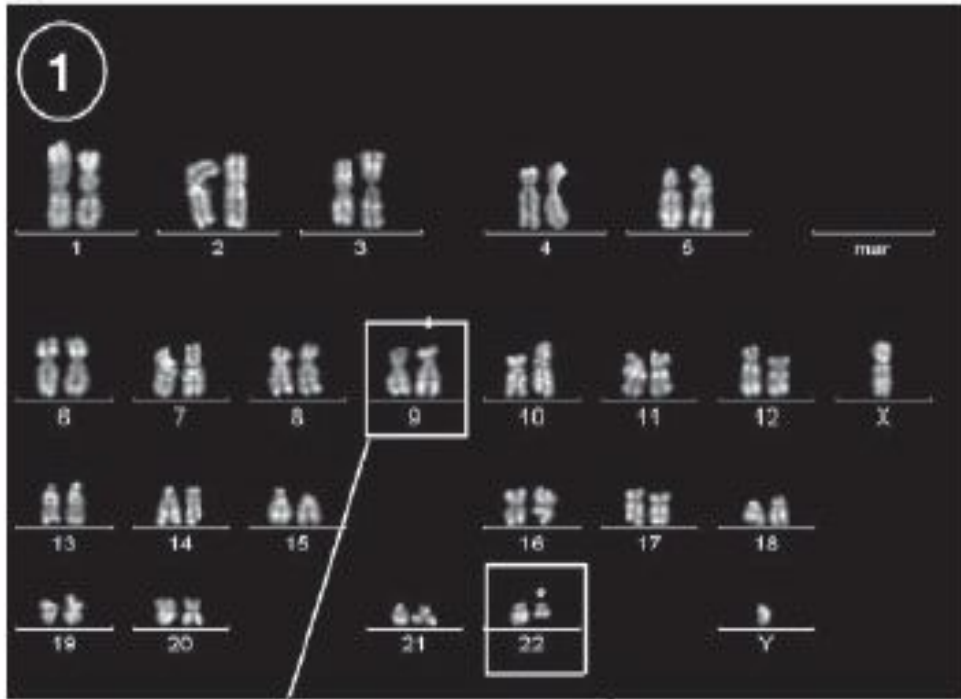
Хромосомные транслокации при ОМЛ



Хромосомные транслокации при ОЛЛ



A



Ген BCR-синий сигнал

Ген ABL-красный сигнал

Ген BCR/ABL-белый сигнал

Лечение острых лейкозов.

- 1- индукция ремиссии.
- 2- консолидация ремиссии.
- 3- поддерживающая терапия.

Профилактика нейролейкемии с первого дня постановки диагноза.

Алгоритм терапевтической тактики при лейкозах.

- 1-ХТ по протоколам, соответствующим для конкретных вариантов лейкозов в соответствии с возрастом и иммунофенотипом опухолевых клеток.
- 2-Всем больным ОЛ. перед индукционной терапией обязательно устанавливают центральный венозный катетер;
- 3-До начала ХТ всем больным независимо от варианта ОЛ. назначают аллопуринол в дозе 300 мг/кв.м.
- 4-С первого дня курса увеличивают объем вводимой жидкости до 2-3 л. В сутки под контролем диуреза (соотношение глюкозы и физ.р-ра-1:1).
- 5- С первого дня курса – профилактика нейролейкемии.

Ремиссия.

- 1- полная- бластных клеток в костном мозге <5%, в периферической крови – Hb-100г/л и >, Tr-100,0 и >, лейкоцитов 3,0 и >, гранулоцитов >2 тыс, нет гиперпластического синдрома, отсутствуют признаки нейролейкемии, очаги лейкозного роста.
- 2-частичная – нет клинических проявлений болезни, но есть гематологические признаки.

Рецидив -

-обнаружение в к/м бластных клеток $>5\%$, наличие экстрамедулярных очагов, нейролейкемия.

1-ранний рецидив - после периода полной ремиссии, продолжающегося не менее 30 дней.

2- поздний рецидив- после периода полной ремиссии, продолжавшейся более 12 месяцев.

Снятие с лечения.

- Завершение лечения после 2х лет от момента достижения молекулярной ремиссии, после полного обследования (пункция костного мозга, трепанобиопсия, анализ периферической крови, УЗИ, спинномозговая пункция, определение МРБ) и при отсутствии данных за лейкемический процесс.

Наблюдение осуществляется не менее 5 лет после снятия с лечения.

*БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ*

