

# Опухоли кроветворной ткани. Лейкозы.

Кафедра клинической лабораторной  
диагностики ФПК и ППС

Д.м.н. О.В. Ананьева

# Опухоль

- - типический патологический процесс, который характеризуется неконтролируемым и потенциально неограниченным размножением клеток в результате мутаций и других нарушений активности генов, регулирующих клеточное деление, что приводит к разрастанию ткани, не связанному с ее общей структурой и функциями.

# Классификация

- По характеру роста опухоли бывают доброкачественными и злокачественными.
- **Доброкачественные опухоли** характеризуются экспансивным ростом, при котором близлежащая здоровая ткань с ростом опухоли раздвигается.
- **Злокачественным опухолям** свойственен инфильтративный рост - опухолевые клетки прорастают между нормальными клетками, а также через базальные мембраны и сосудистую стенку.

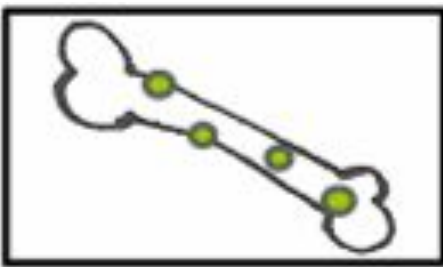
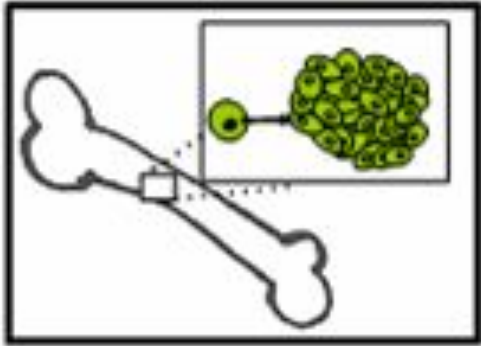
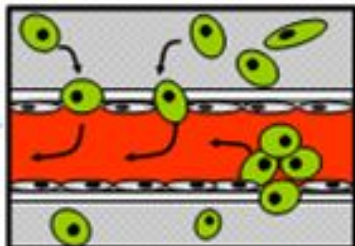
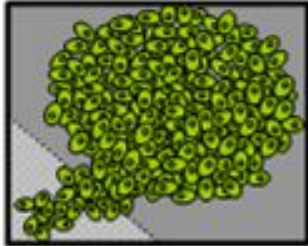
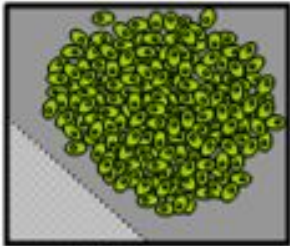
- **Попадая в лимфу или кровь, они переносятся в другие органы и могут образовывать новые очаги опухолевого роста - метастазы.**

# Схема метастазирования

Первичная опухоль

Внедрение опухолевой клетки

Перенос в другие органы



Онкогенез

метастазирование

# **По гистологическому строению:**

- **Злокачественные опухоли из эпителиальных клеток получили название рака (от лат. Cancer)**
- **злокачественные опухоли из соединительной ткани - саркомы (от лат. Sarcoma).**
- **В названиях опухолей используют также суффикс «ома», что означает «опухоль», например, лимфома**

# Опухоли из кроветворной ткани

# Гемобластозы -

- все опухоли системы крови, клеточным источником которых является стволовая кроветворная клетка или ее потомство.



# Гемобластозы

- **Лейкозы – гемобластозы, исходно поражающие костный мозг.**
- **Злокачественные неходжкинские лимфомы – опухоли лимфатической природы, имеющие первоначально внекостномозговую локализацию.**
- **Миелосаркомы – злокачественные внекостномозговые опухоли миелоидной природы.**

# Лейкозы

- **Острый лейкоз – клональная пролиферация незрелых гемопоэтических предшественников, которые на морфологическом уровне распознаются как бластные клетки.**
- **Хронические лейкозы – основной массой опухоли являются зрелые и созревающие клетки.**

**В России ежегодно регистрируют около 500 тысяч онкологических больных.**

**В структуре онкологической заболеваемости населения гемобластозы составляют до 3%, занимают первое место у детей, пятое - у мужчин, десятое - у женщин.**

# ***Острые лейкозы***

# Острые лейкозы

**ОЛЛ**

**ОНЛ**

**ОМЛ**

**< 1 %**

**Т-ОЛЛ**

**13-25% ОЛЛ**

**ТI**

**ТII**

**ТIII**

**ТIV**

**В-ОЛЛ**

**75-87%**

**ВI**

**ВII**

**ВIII**

**ВIV**

ОМЛ с возвратными генетическими аномалиями

ОМЛ с мультилинейной дисплазией

ОМЛ и МДС связанные с терапией

ОМЛ не входящий в перечисленные выше категории

ОМЛ неопределенной линии

**Соотношение ОМЛ и ОЛЛ – 6:1**

**На долю острых миелоидных лейкозов** приходится от 15 до 20% всех ОЛ у детей в возрасте до 15 лет и свыше 80% у взрослых, пик заболевания у которых регистрируется в 55 лет.

# **Острые лимфобластные лейкозы**

**регистрируются в 80% у детей в  
возрасте от 3 до 5 лет и  
в 20% у взрослых.**

**Заболеваемость приходится на  
периоды становления и угасания  
иммунитета.**

# Этиология

- **Наследственность**
- **Ионизирующая радиация**
- **Воздействие химических веществ**
- **Роль вирусов**
- **Нарушение репаративных процессов в ДНК**



## Заболевания и состояния, повышающие риск острых лейкозов

Врожденные заболевания	Приобретенные заболевания	Внешние факторы
Синдром Дауна	Апластическая анемия	Ионизирующее излучение
Синдром Клайнфельтера	Миеломная болезнь	Алкилирующие средства
Синдром Тернера	Сидеробластная анемия	Цитостатики
Моносомия по хромосоме 7	Соматические мутации	Пестециды
Анемия Фанкони	Транслокации	Органические растворители
Синдром Вискотта—Олдрича	Инверсии	
Нейрофиброматоз	Делеции	
Семейная апластическая анемия	Точечные мутации	
Двуйцовые близнецы	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	
Комбинированный иммунодефицит	Миелопролиферативные заболевания	
Анемия Даймонда- Блекфана		

# Основные факторы канцерогенеза

Генетические

Факторы окружающей  
среда

Другие факторы

Повреждения ДНК,  
наследственные генетические дефекты

Радиация,  
химические вещества,  
вирусы

Цитостатики,  
иммуносупрессоры

**Мутации стволовых клеток**



**Лейкозный клон**

# Патогенез

- **Воздействие лейкозогенных факторов → повреждение генома гемопоэтической клетки (мутации) – хромосомные aberrации (делеции, транслокации, инверсии), изменения ДНК → нарушается нормальная функция генов и кодируемых ими белков → блок дифференцировки и созревания, активная пролиферация → лейкозный клон.**
- **Нестабильность генома → новые субклоны → прогрессивность течения лейкозов, их уход из-под контроля цитостатиков, изменение места опухолевого роста (суть опухолевой прогрессии) → угнетается нормальное кроветворение.**

По правилам опухолевой  
прогрессии гемобластозы проходят  
две стадии:

**МОНОКЛОНОВУЮ**  
**(доброкачественную)** с монотонным  
течением опухолевого процесса;  
**ПОЛИКЛОНОВУЮ (злокачественную)**  
с выраженным клиническим  
динамизмом.

# Варианты ОМЛ

<b>M0</b>	<b>миелобластный с минимальной дифференцировкой</b>
<b>M1</b>	<b>миелобластный без созревания</b>
<b>M2</b> <b>M2 баз</b>	<b>миелобластный с созреванием,</b>
<b>M3</b>	<b>промиелоцитарный</b>
<b>M4</b>	<b>миеломонобластный</b>
<b>M5a</b> <b>M5б</b>	<b>монобластный без созревания,</b> <b>монобластный с созреванием</b>
<b>M6</b>	<b>эритромиелоз</b>
<b>M7</b>	<b>мегакариобластный</b>
	<b>базофильный</b>
	<b>панмиелоз</b>

# Острые лимфобластные лейкозы, (EGIL)

## 1. В-клеточные

Про-В-клеточный	(B-I)
Пре-пре-В-клеточный	(B-II, common)
Пре-В-клеточный	(B-III)
Зрелоклеточный ОЛЛ	(B-IV) (редко)

## 2. Т-клеточные

Про-Т-клеточный	(T-I)
Пре-Т-клеточный	(T-II)
Кортикальный	(T-III)
Зрелоклеточные $\alpha/\beta$ - и $\gamma/\delta$ -Т-ОЛЛ	(T-IV)

3. НК-клеточные – лейкозы/лимфомы (очень редко!)

4. С экспрессией миелоидных маркеров (?)

# Клинические проявления острых лейкозов



# Клиническая картина острого лейкоза

Патогенез	Симптомы
<b>Инфильтрация костного мозга</b>	
Нейтропения	Лихорадка, инфекции
Анемия	Бледность, одышка, сонливость
Тромбоцитопения	Кровотечения, петехии, экхимозы, внутричерепные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в конъюнктиву (редко)
Поражение костей	Боль и болезненность в костях, хромота, артралгия
<b>Инфильтрация других органов</b>	
Печень, селезенка, лимфоузлы, тимус	Увеличение
ЦНС	Неврологические нарушения: головокружение, головная боль, тошнота, нарушение психических функций
Десны	Гипертрофия и кровоточивость десен
Кожа	Поражение, гранулоцитарная саркома



# СТАДИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

1. Начальная - оценивается ретроспективно
2. Период развернутых клинических и гематологических проявлений:
  - первая атака;
  - рецидив болезни;
  - второй рецидив и т.д.
  - ремиссия

Признаки полной клинико-гематологической ремиссии:

нормализация общего состояния больного;  
в миелограмме не более 5% бластных клеток;  
в крови – лейкоциты - не менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоциты - не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;  
бластных элементов в периферической крови нет.

Выздоровление - полная клинико-гематологическая ремиссия на протяжении 5 и более лет

3. Терминальная - отсутствие эффекта от цитостатической терапии, угнетение нормального кроветворения.

# **Лечение лейкозов сопровождается развитием ремиссии**

- *Полная ремиссия*
- *Неполная ремиссия*
- *Минимальная остаточная болезнь*
- *Молекулярная ремиссия*
- *Выздоровление*

## □ Критерии неполной ремиссии

***В миелограмме бластов более 5% даже при нормальных показателях гемограммы.***

## **Минимальная остаточная болезнь**

**- специфическое состояние, при котором уровень бластных клеток ниже 5%, опухолевые клетки не выявляются обычными морфологическими методами исследования, но могут быть идентифицированы с помощью молекулярно-генетических и иммунологических методов (чувствительность  $10^{-3}$ – $10^{-6}$ )**

**Эти “неучтенные” бласты могут стать источником рецидива.**

- При невыявлении лейкозных клеток с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования говорят **о полной цитогенетической или молекулярно-генетической ремиссии заболевания.**

### **Выздоровление**

– При сохранении полной молекулярно-генетической ремиссии в течение 5 лет и более можно условно говорить о гематологическом выздоровлении от острого лейкоза, так как через 5-7 лет после достижения ремиссии рецидивы заболевания бывают крайне редкими.

## **Рецидив**

*– возврат активной стадии заболевания после полной ремиссии.*

**Рецидив может быть костномозговым или экстрамедуллярным при развитии лейкозной инфильтрации в любом органе.**

Совершенствование методов современной терапии лейкозов приводит к необходимости все более тонкой и точной лабораторной идентификации лейкозных клеток

## **1. Первый этап диагностики -**

**установление самого факта наличия у больного острого лейкоза с помощью цитологического исследования мазков крови и костного мозга.**

**При обнаружении в мазках крови или костного мозга  $\geq 20\%$  бластных клеток можно предположить наличие у больного острого лейкоза.**



## **2.Второй этап диагностики –**

**разделение острых лейкозов на две группы: острые нелимфобластные лейкозы и острые лимфобластные лейкозы.**

**С этой целью кроме цитологического осуществляется цитохимическое и иммунологическое исследование образцов костного мозга.**

**3. Третий этап диагностики –**  
подразделение острых лейкозов на  
формы, характеризующиеся  
определенным прогнозом и  
особенностями терапии.

Для этого используются  
цитогенетические, молекулярно-  
генетические,  
иммуногистохимические и  
некоторые другие методики.

*В общем анализе крови м.б.:*

- Панцитопения с относительным лимфоцитозом
- Лейкопения с относительным лимфоцитозом или норм. количество лейкоцитов с анемией и тромбоцитопенией. Бласты единичные или отсутствуют
- Умеренный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов.
- Гиперлейкоцитоз – реже (у 10% больных) с бластами, умеренной анемией, тромбоцитопенией, нормобластами.
- Нормобластоз при анемии, умеренном лейкоцитозе с бластозом.

- «Лейкемический провал» - в периферической крови присутствуют молодые клетки (бласты) и зрелые, промежуточных форм очень мало или отсутствуют.

Трепанобиопсия позволяет определить клеточность костного мозга, количество мегакариоцитов, степень и характер лейкемической инфильтрации и редукции нормальных ростков.

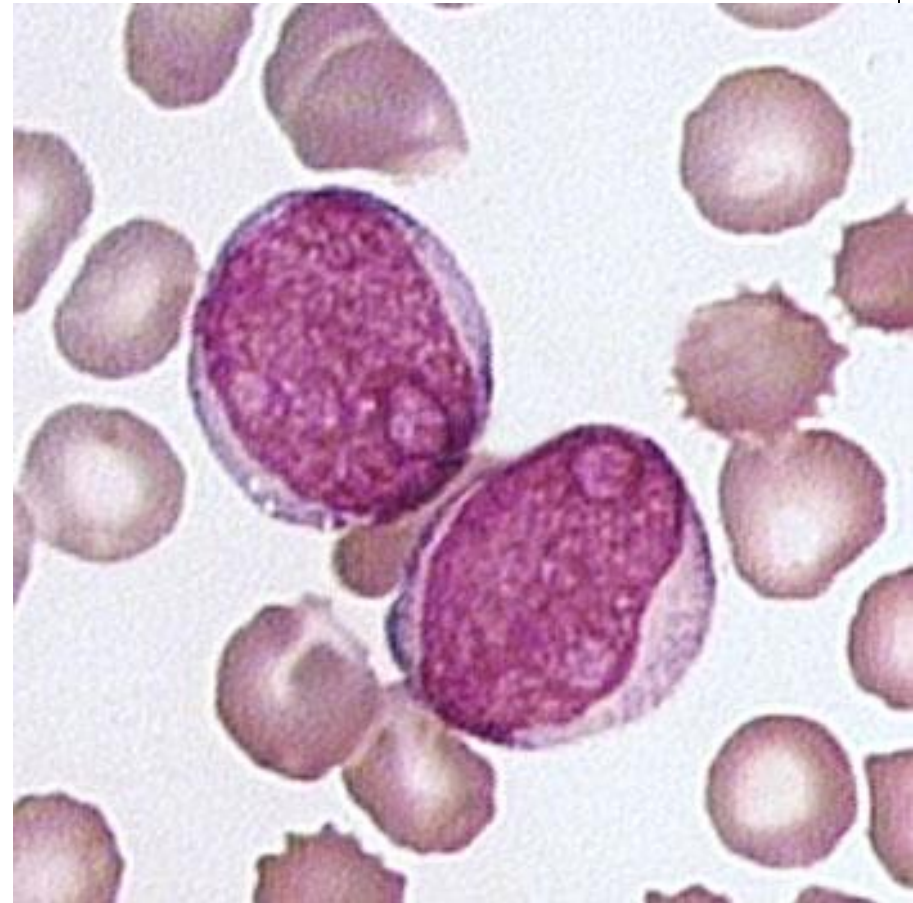
Спинномозговая пункция проводится с диагностической и лечебной целью. При цитозе более 5 клеток в 1 мкл и наличии бластов диагностируется нейролейкоз.

**Диагноз ОЛ – исключительно морфологический, устанавливаемый при обнаружении в крови и/или костном мозге более 20% бластных клеток (WHO) при подсчете 200 клеток в гемограмме и 500 клеток в миелограмме**

**Подсчет бластов методом  
световой микроскопии остается  
ЗОЛОТЫМ стандартом.**

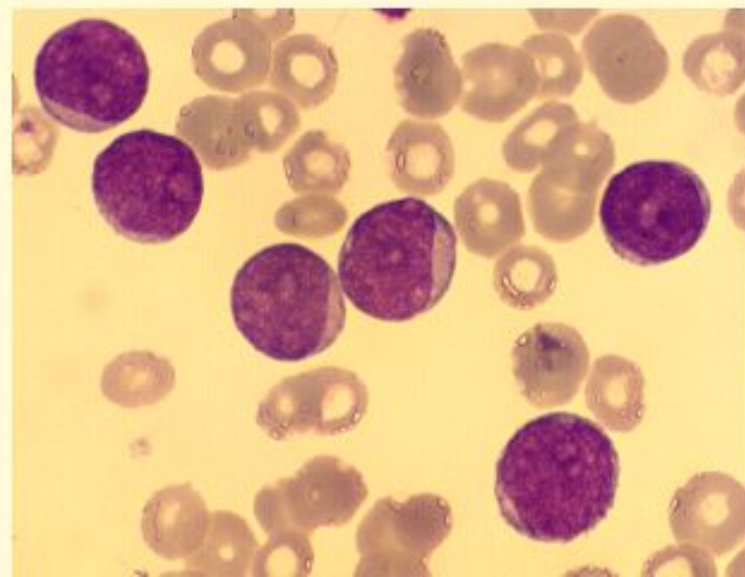
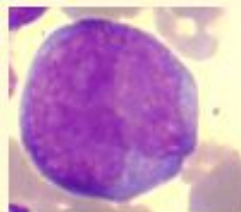
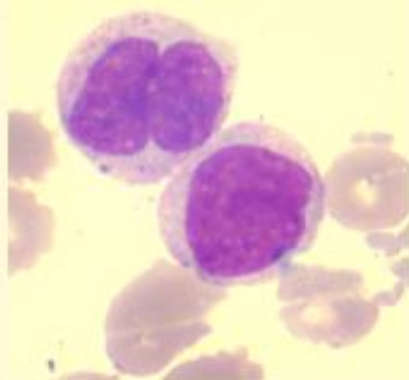
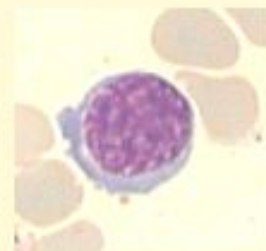
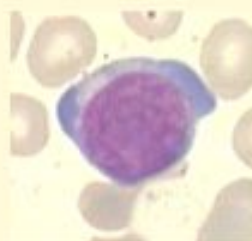
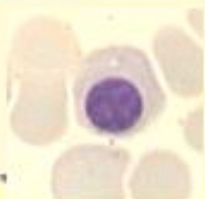
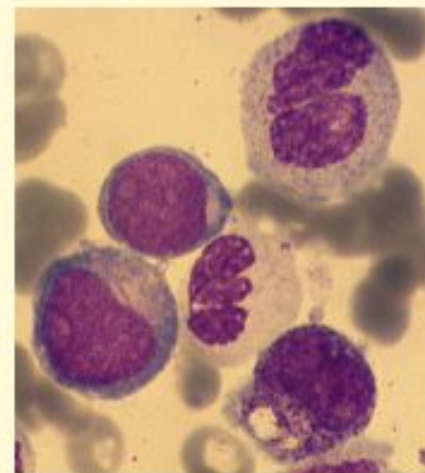
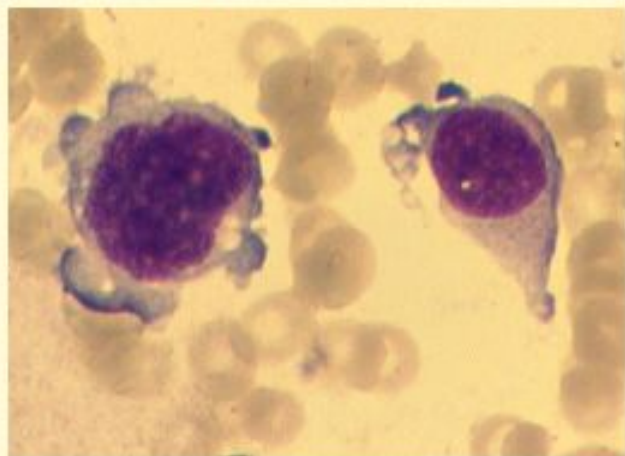
# Морфология бластных клеток

- Клетки среднего и крупного размера
- высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение
- Нежно-сетчатая структура хроматина с равномерной окраской и одинаковым калибром нитей хроматина
- Наличие нуклеол
- Базофильная цитоплазма
- Азурофильная зернистость (+\ -)
- Палочки Ауэра (+\ -)
- Вакуолизация цитоплазмы



# Морфология ОМЛ

(выраженная цитологическая гетерогенность)





# Цитохимические исследования

# Реакция определения активности миелопероксидазы (МПО)

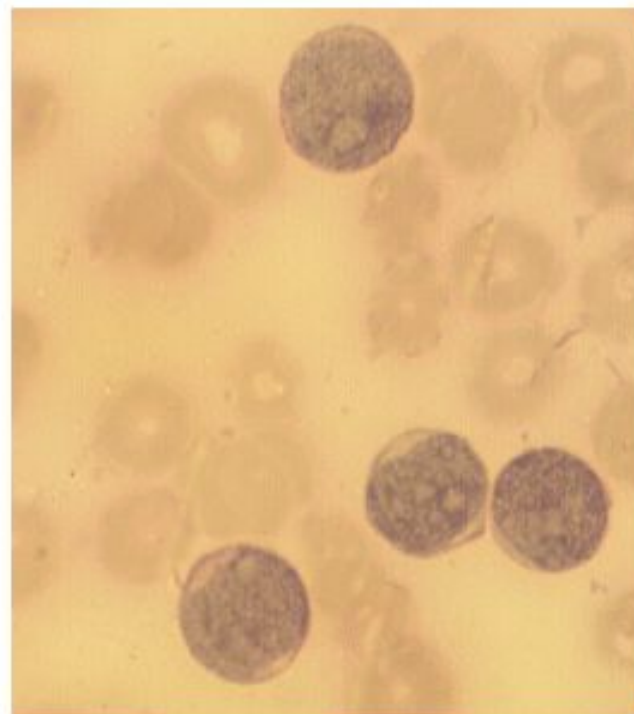
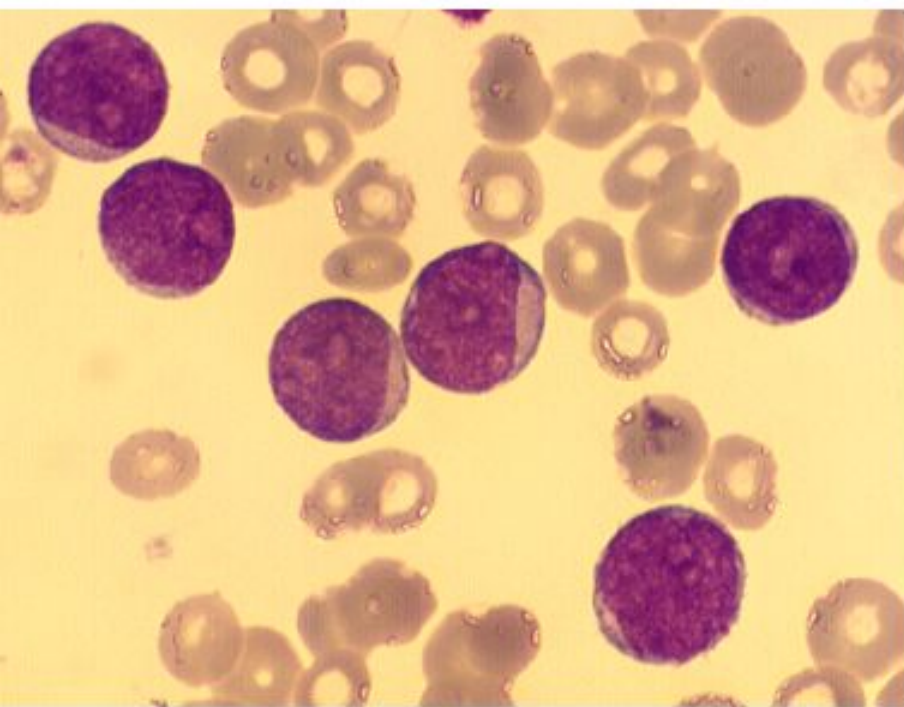
- Маркер клеток гранулоцитарного ряда со стадии миелобластов.
- Более слабая активность – в монобластах и моноцитах (+/-).
- (-) реакция – в клетках лимфоидного, эритробластического и мегакариоцитарного рядов.

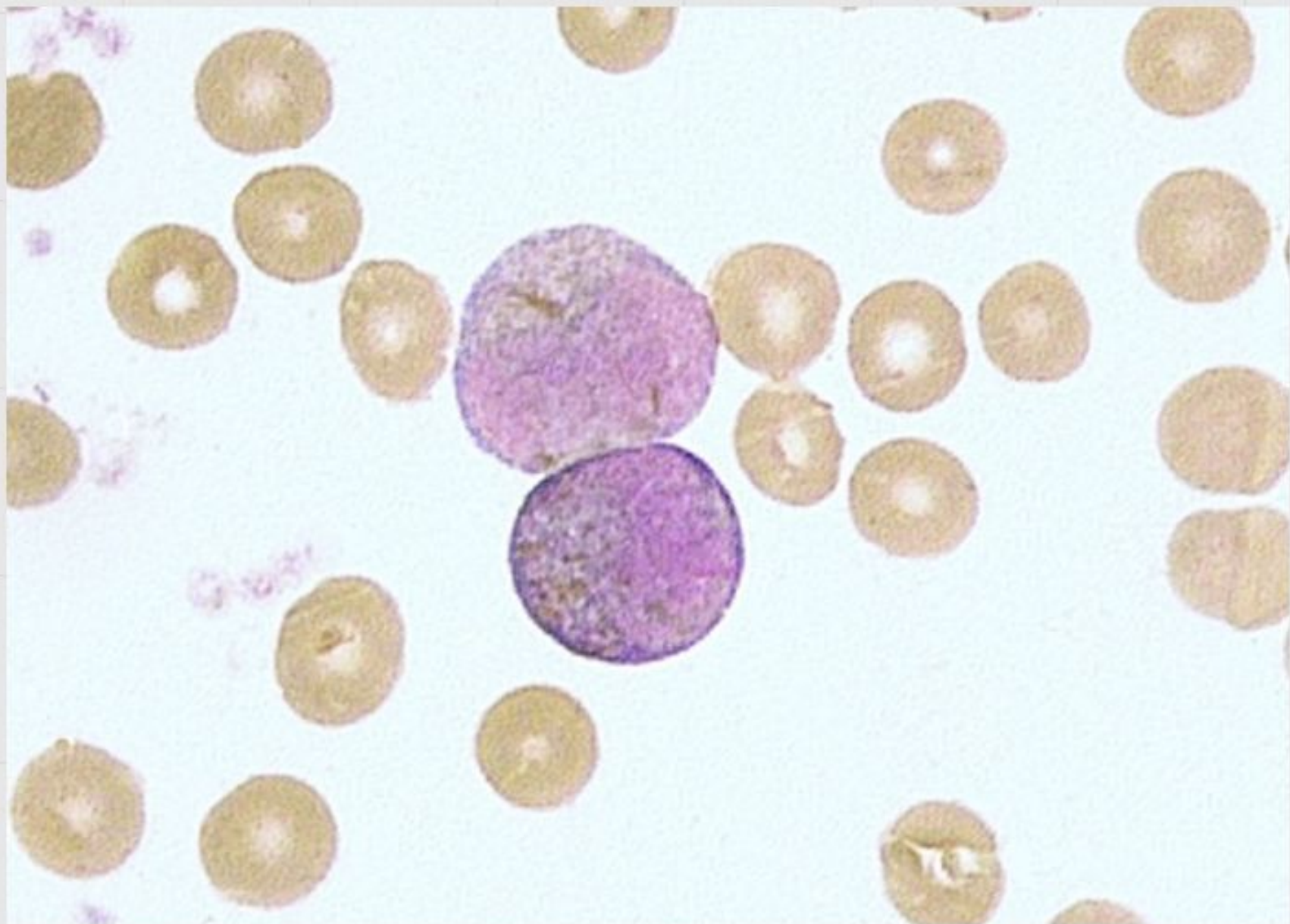
В местах локализации МПО в цитоплазме – гранулы желтовато-коричневого цвета.

**М0 ОМЛ**

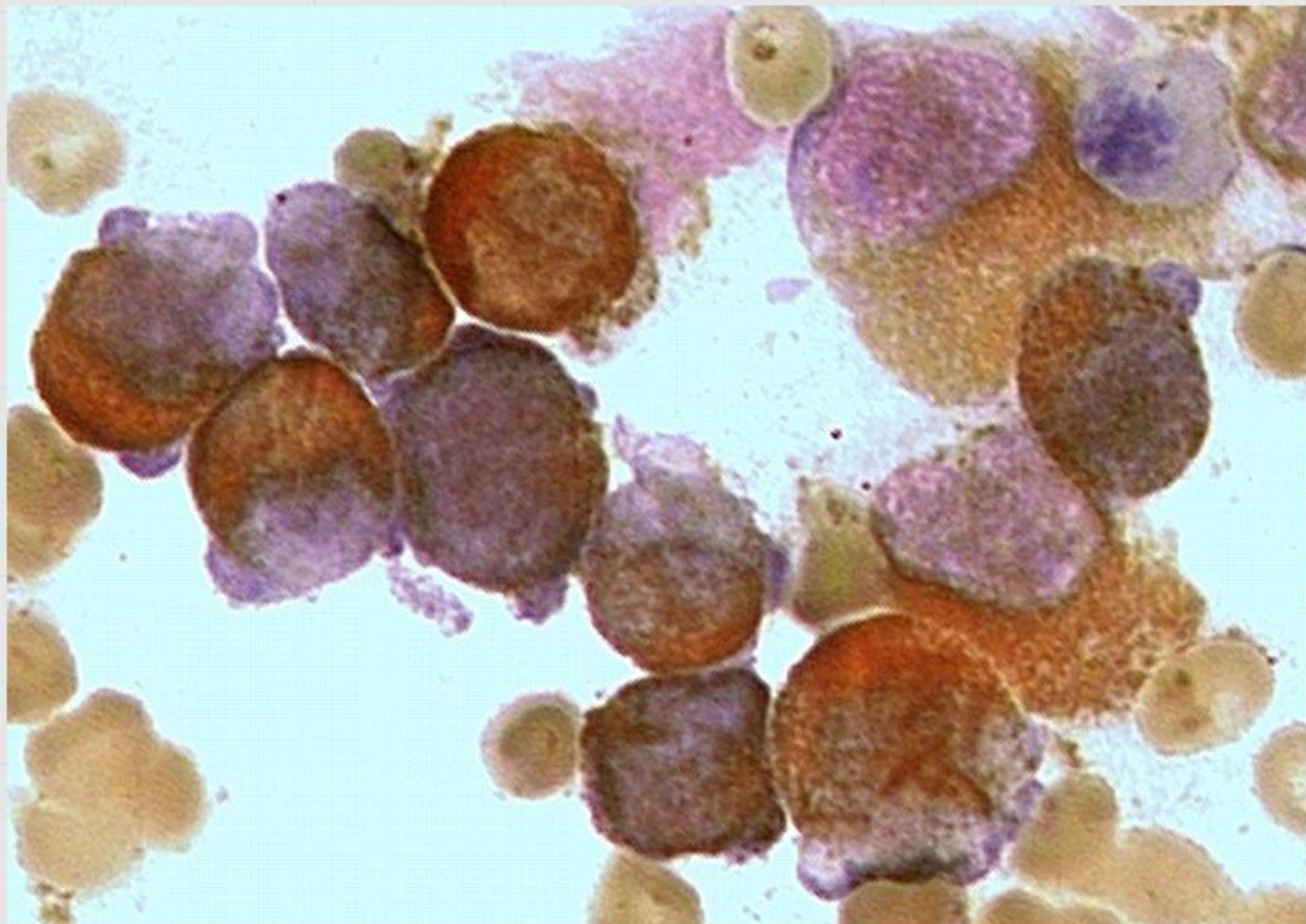
**лимфоидная морфология**

**МПО(-) липиды (-)**

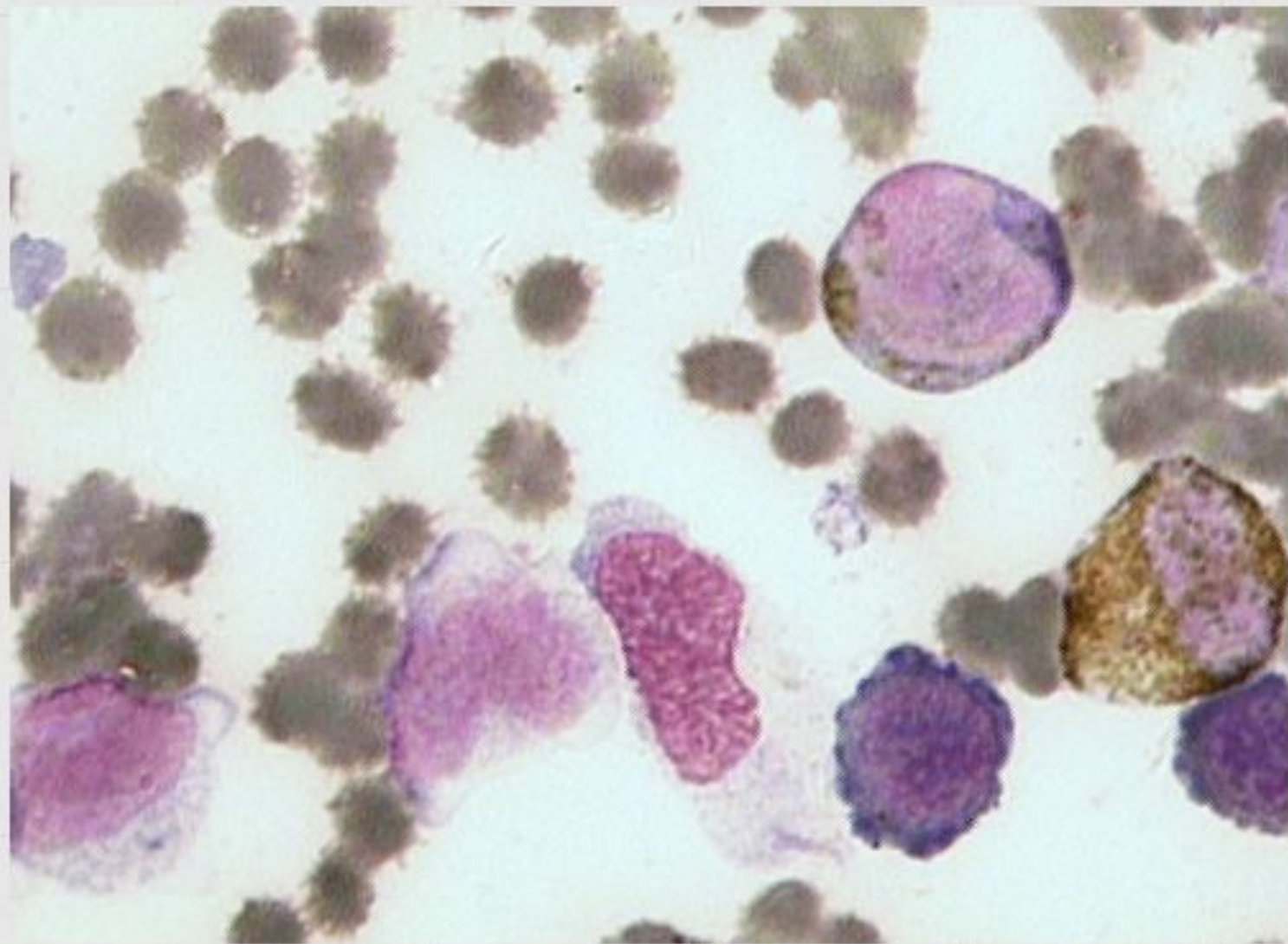




Периферическая кровь б-го Х.  
Положительная реакция на МПО в бластах, палочка Ауэра, резко положительная на МПО.



Костный мозг больной М. Высокая активность миелопероксидазы в бластах при остром промиелоцитарном лейкозе ( $M_3$ ).

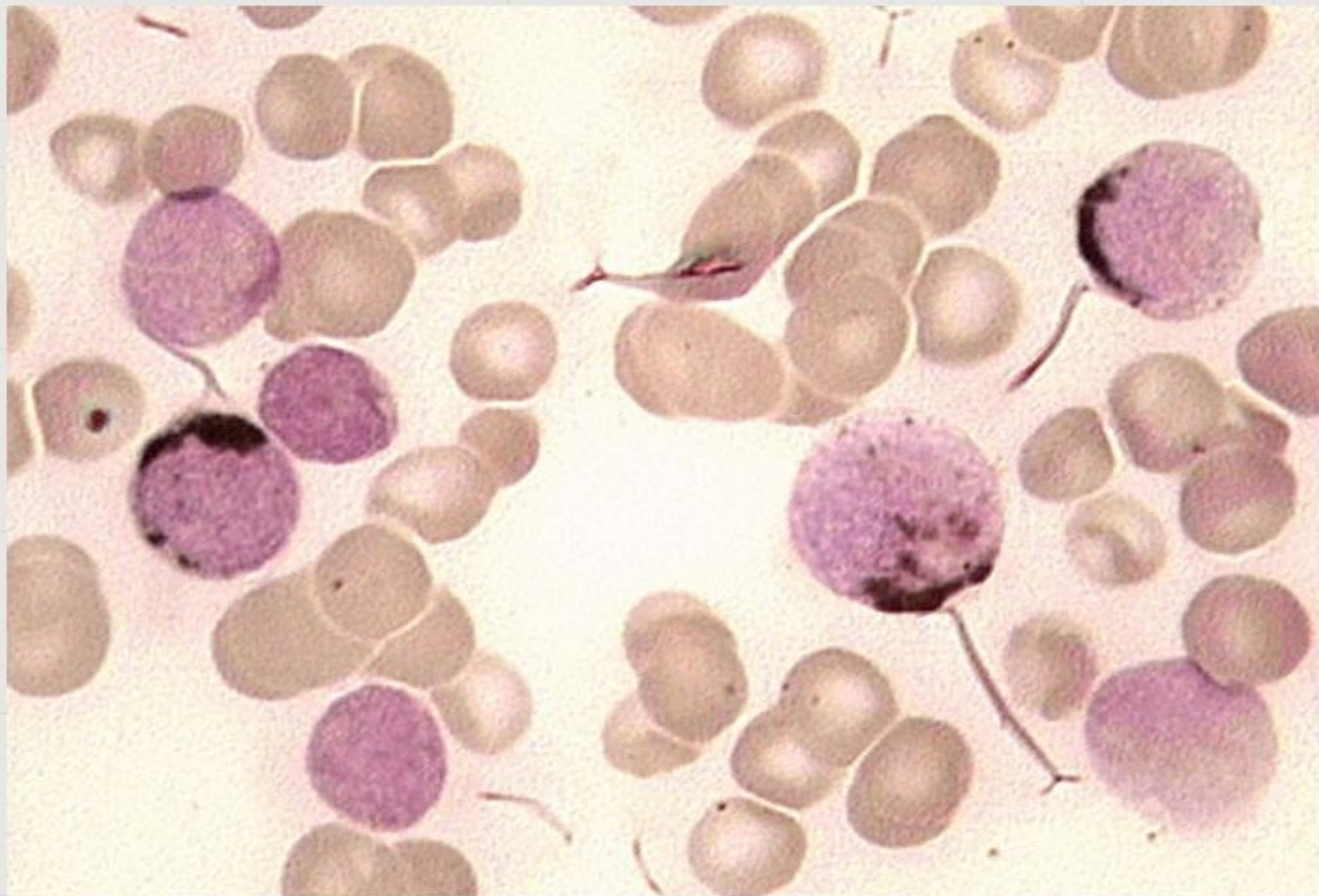


Костный мозг больной Р. МПО положительная в бласте и отрицательная в моноцитонидных клетках.

# Выявление липидов окраской суданом черным В

- Окрашивание липидов СЧВ, подобно МПО, - маркерный признак молодых, незрелых и зрелых клеток гранулоцит. ряда, накапливаются по мере созревания клеток (в базофилах – уменьшаются);
- (+/-) – в моноцитах;
- (-) – в лимфоидных клетках.

Обнаруживаются в виде серовато-черных и черных гранул в цитоплазме.



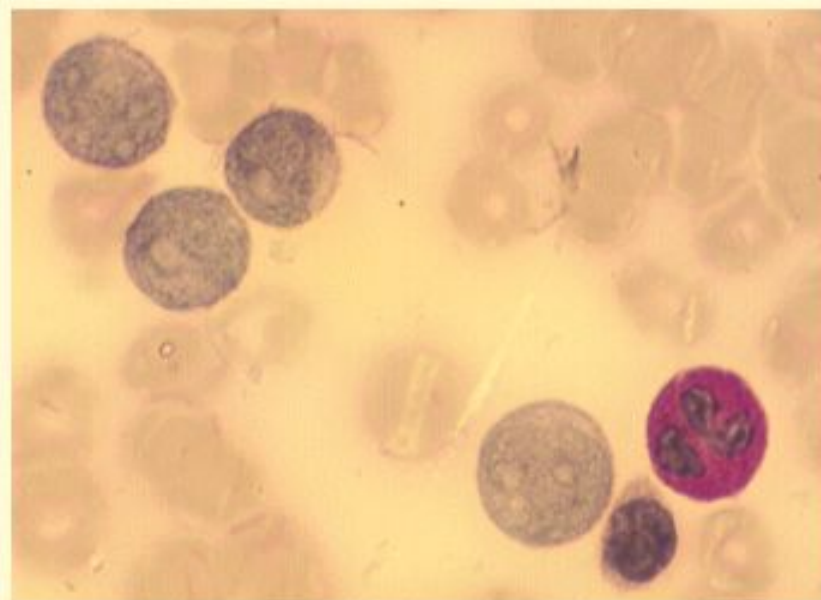
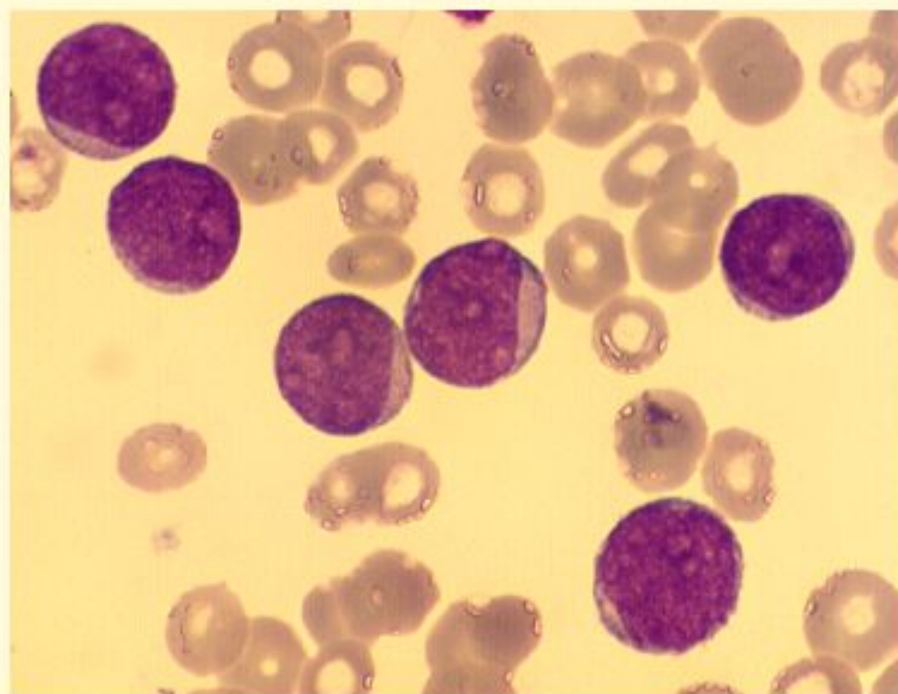
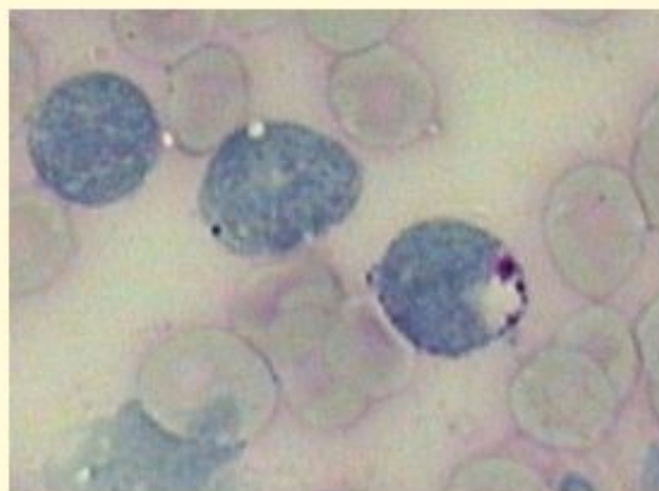
**Периферическая кровь б-ой А.  
Положительная реакция на липиды в бластах.**

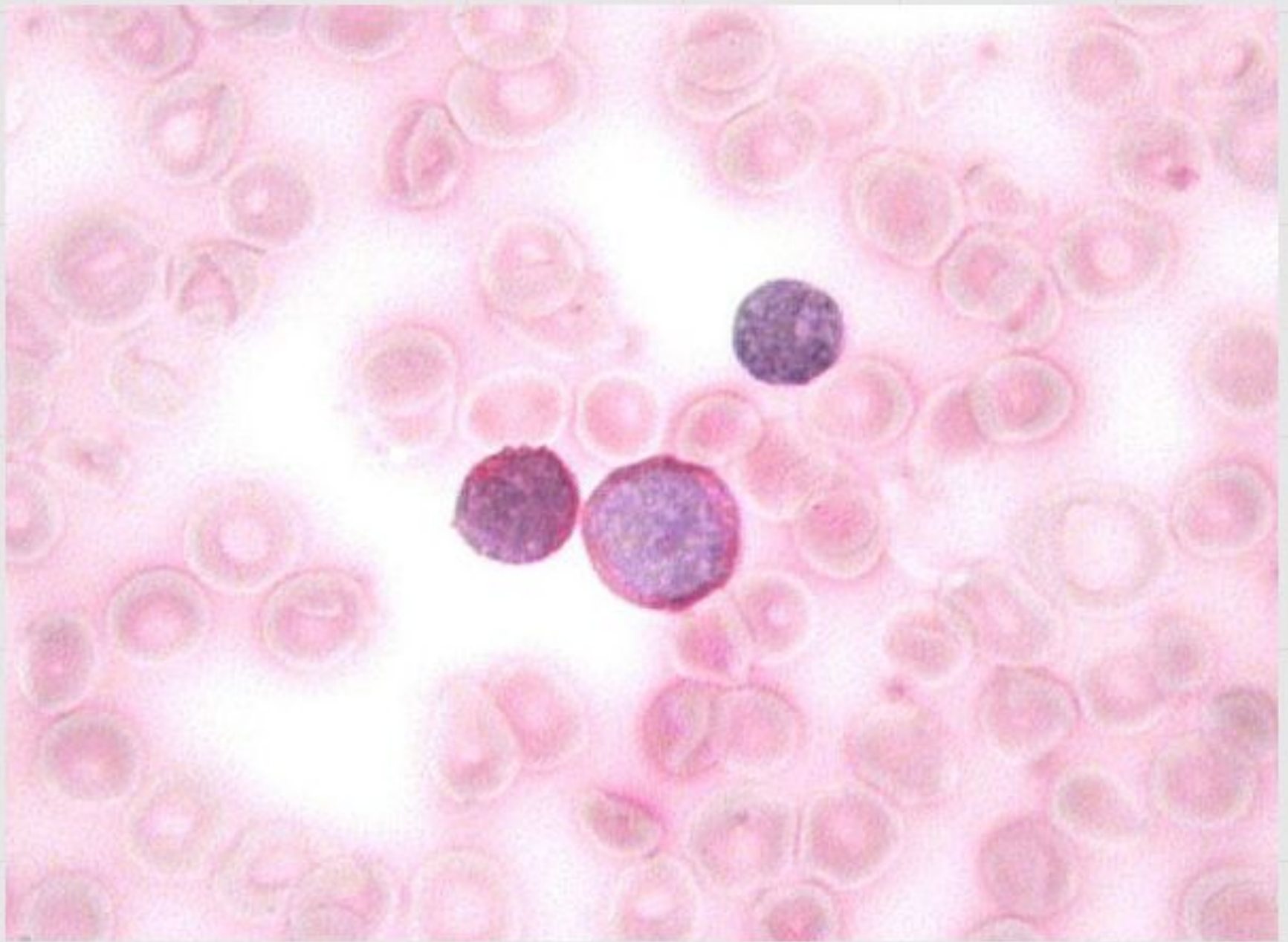


# Выявление гликогена – PAS- или ШИК-реакция

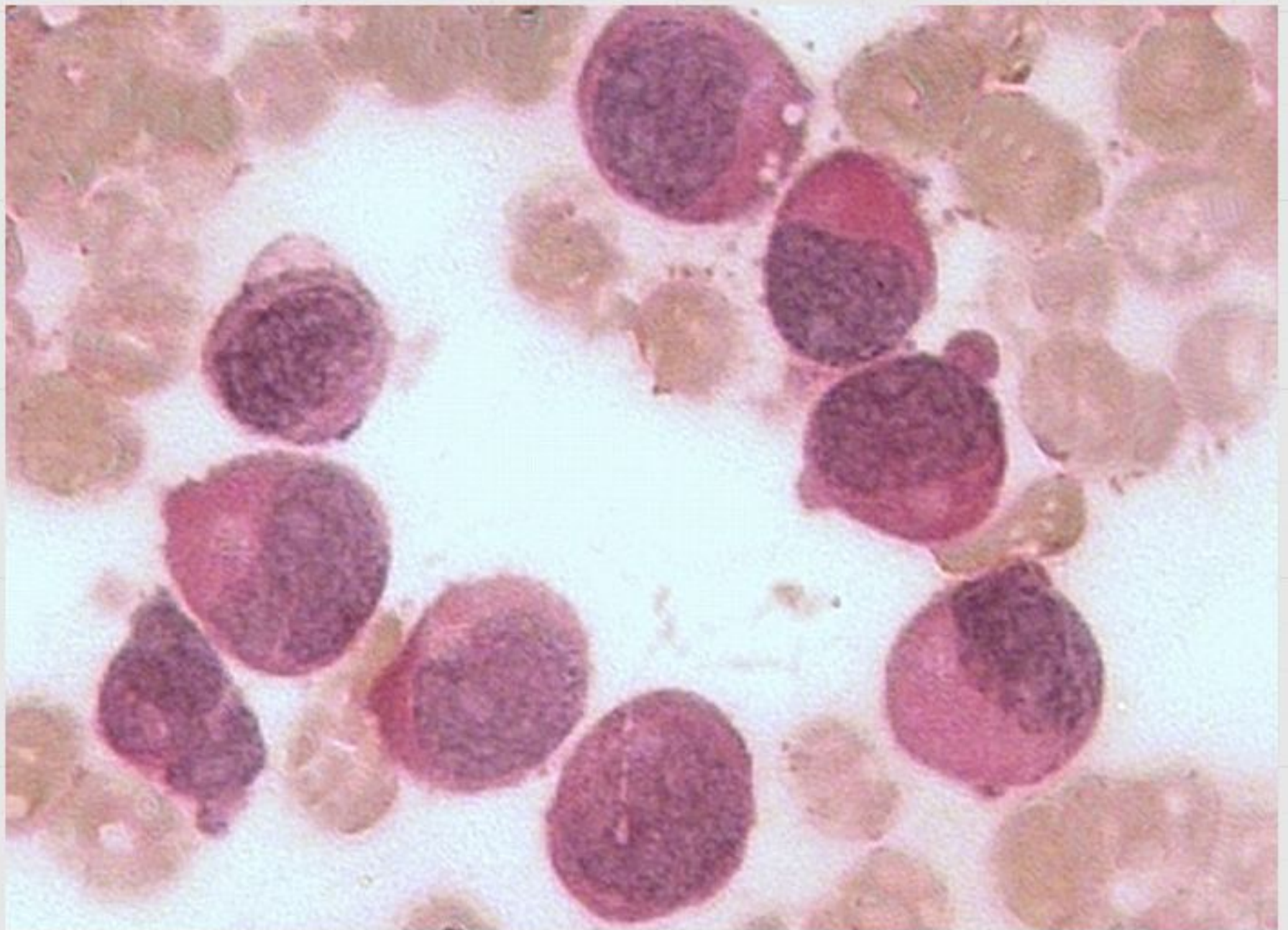
- Определяется во всех морфологически идентифицируемых клетках **гранулоцитарного** ряда, интенсивность повышается по мере созревания клеток – **в диффузной форме.**
- **Моноцитоподобные клетки** – в **диффузной** или **диффузно-гранулярной** форме (розовый фон и гранулы по периферии цитоплазмы как ожерелье).
- **Лимфоидные клетки** – в **гранулярной форме** (фон отсутствует)

**ОМЛ, МО**  
**РАS-реакция (-)**  
**в сравнении**  
**с ОЛЛ (+ гранулы)**

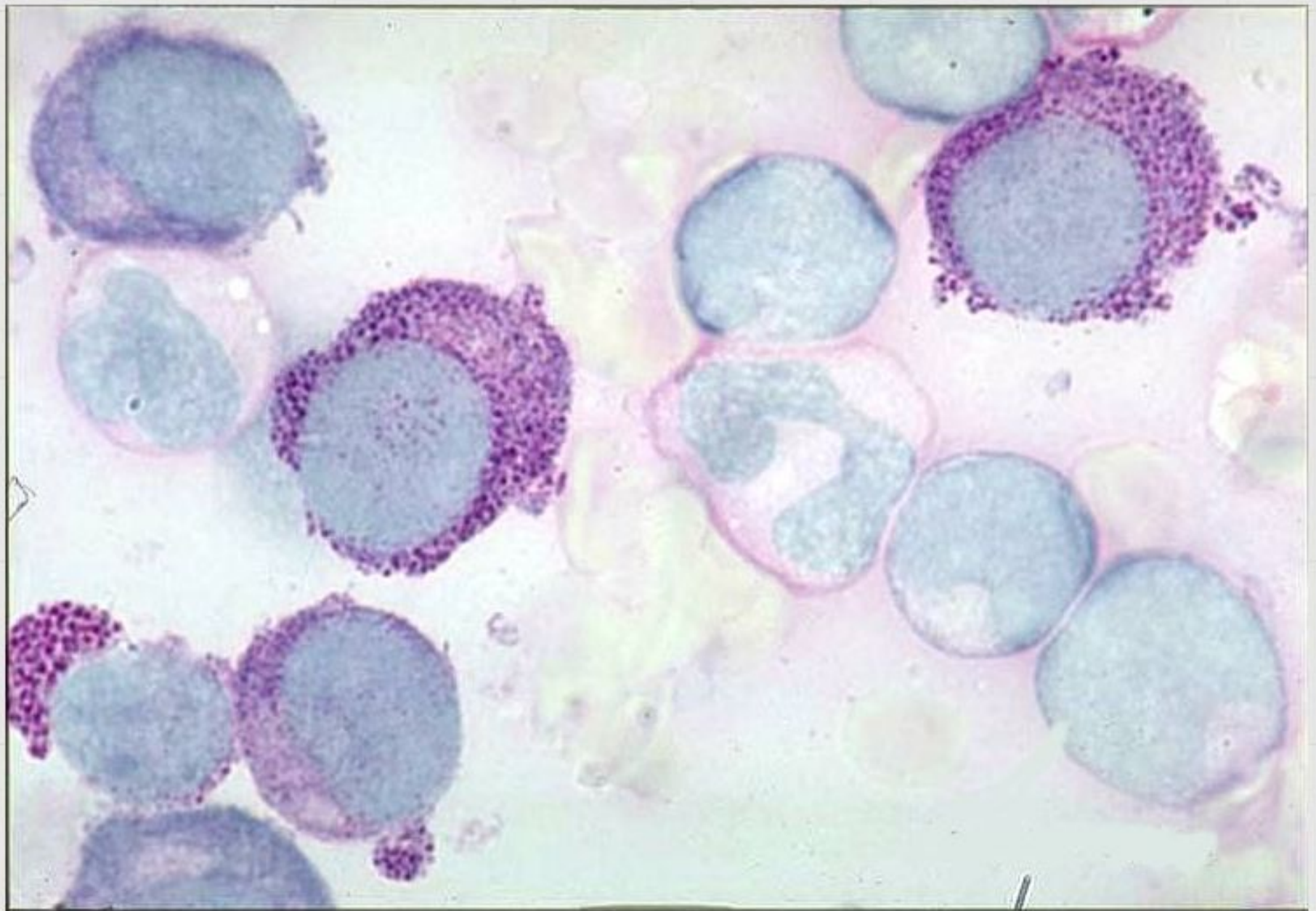




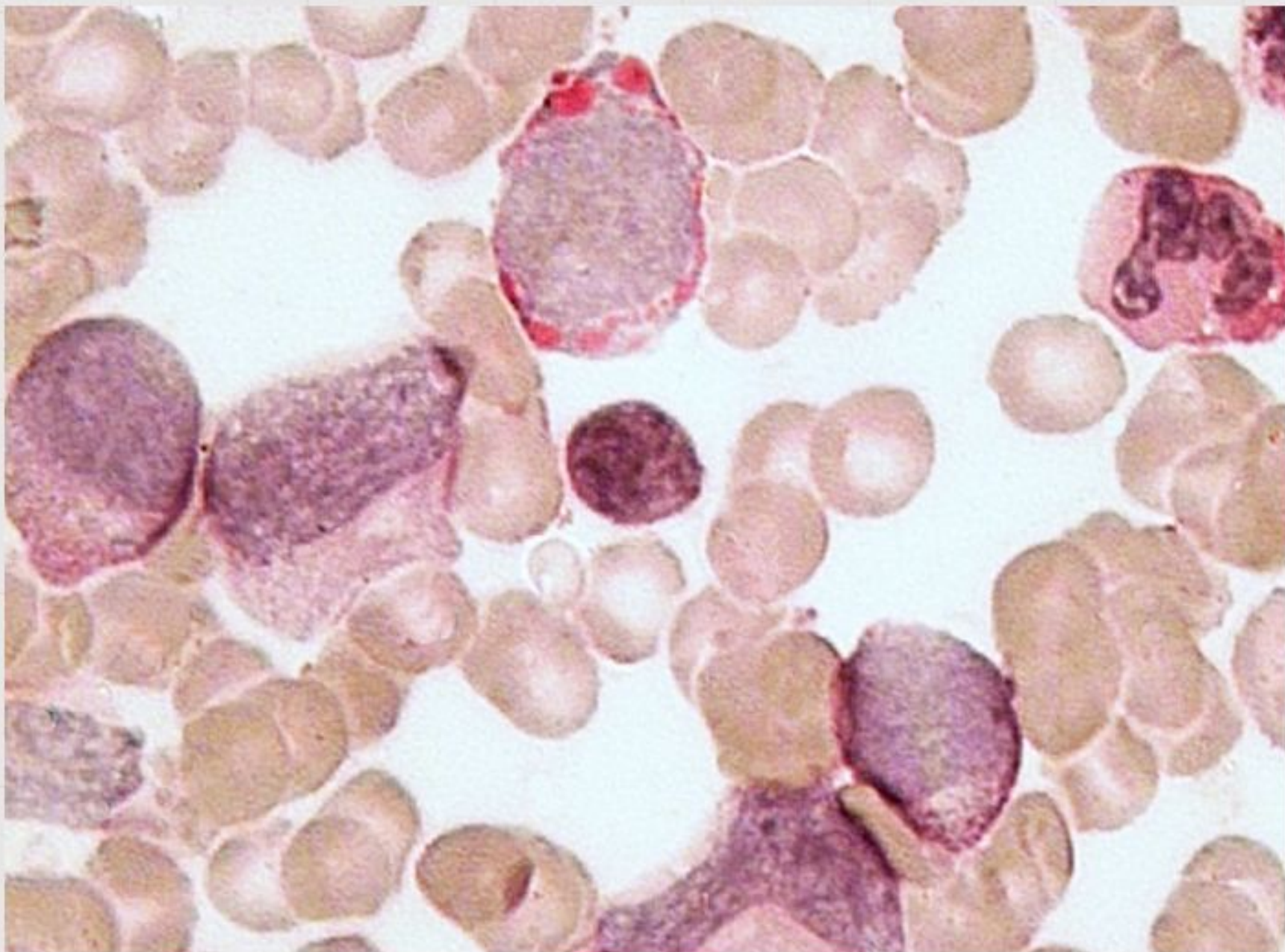
Периферическая кровь больной С. Положительная PAS – реакция в диффузной форме в бласте.



Костный мозг больной М. PAS-реакция в диффузной форме в бластах при остром промиелоцитарном лейкозе (M<sub>3</sub>).



Острый эритромиелоз (M<sub>6</sub>). Гранулярная PAS-реакция в нормобластах.



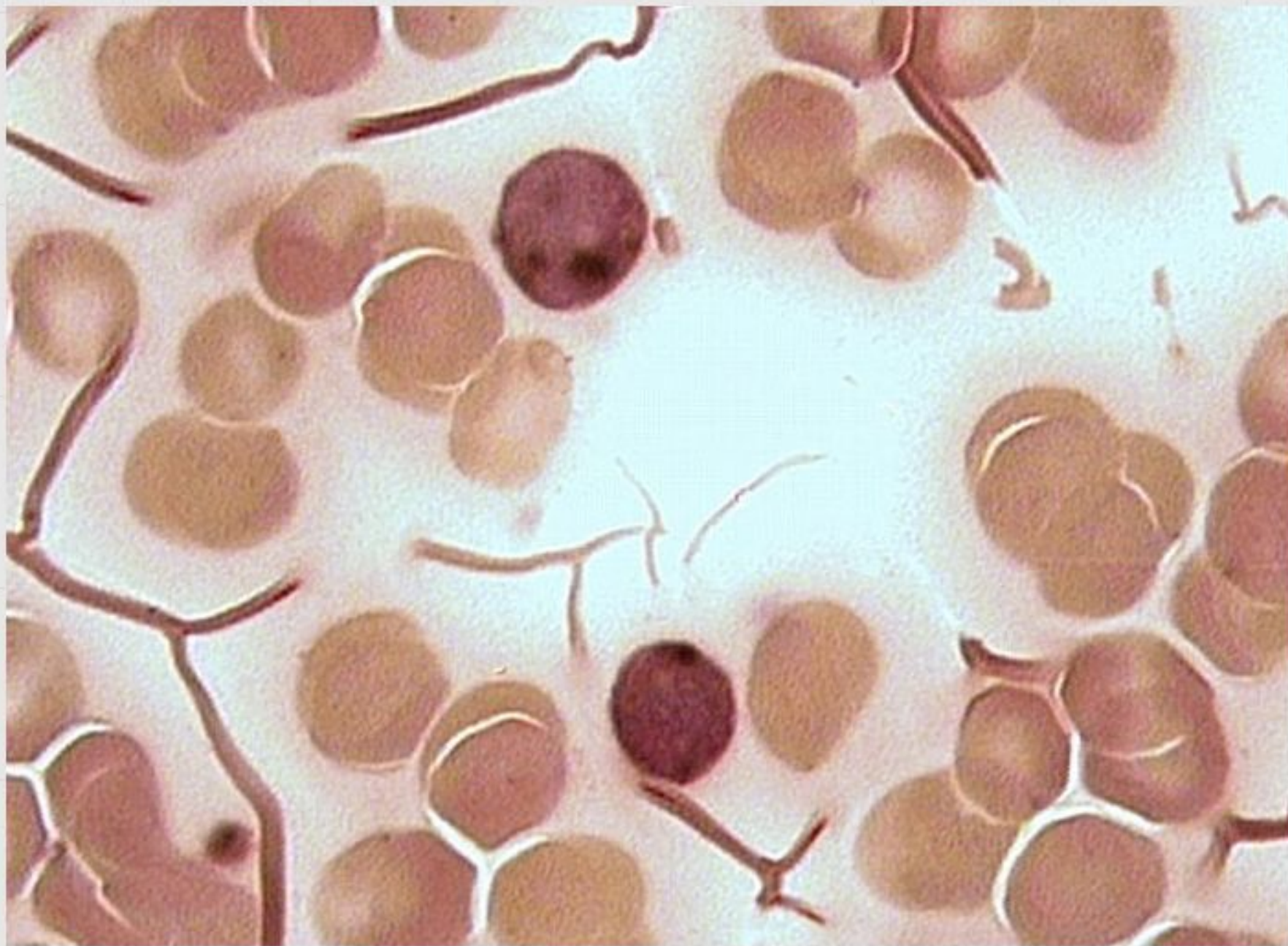
PAS-реакция в гранулярной форме в лимфобластах

# Неспецифические эстеразы – неоднородная группа лизосомальных ферментов

- **Цитохимический маркер клеток системы  
мононуклеарных фагоцитов (монобластов,  
промоноцитов, моноцитов, гистиоцитов-макрофагов).**

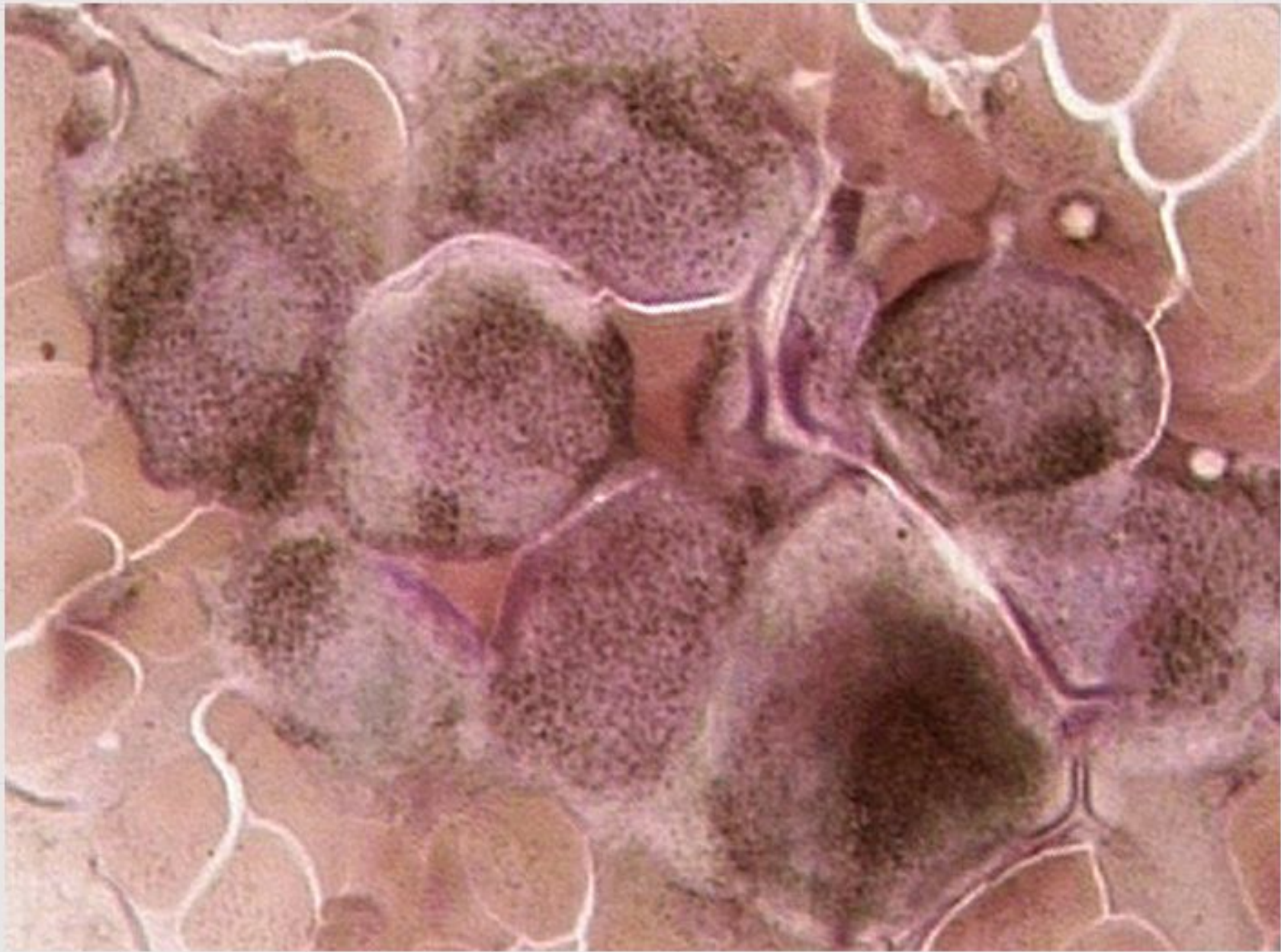
**Самая интенсивная реакция, но легко подавляется  
NaF.**

**В гранулоцитарном ряду – не ингибируется NaF.**

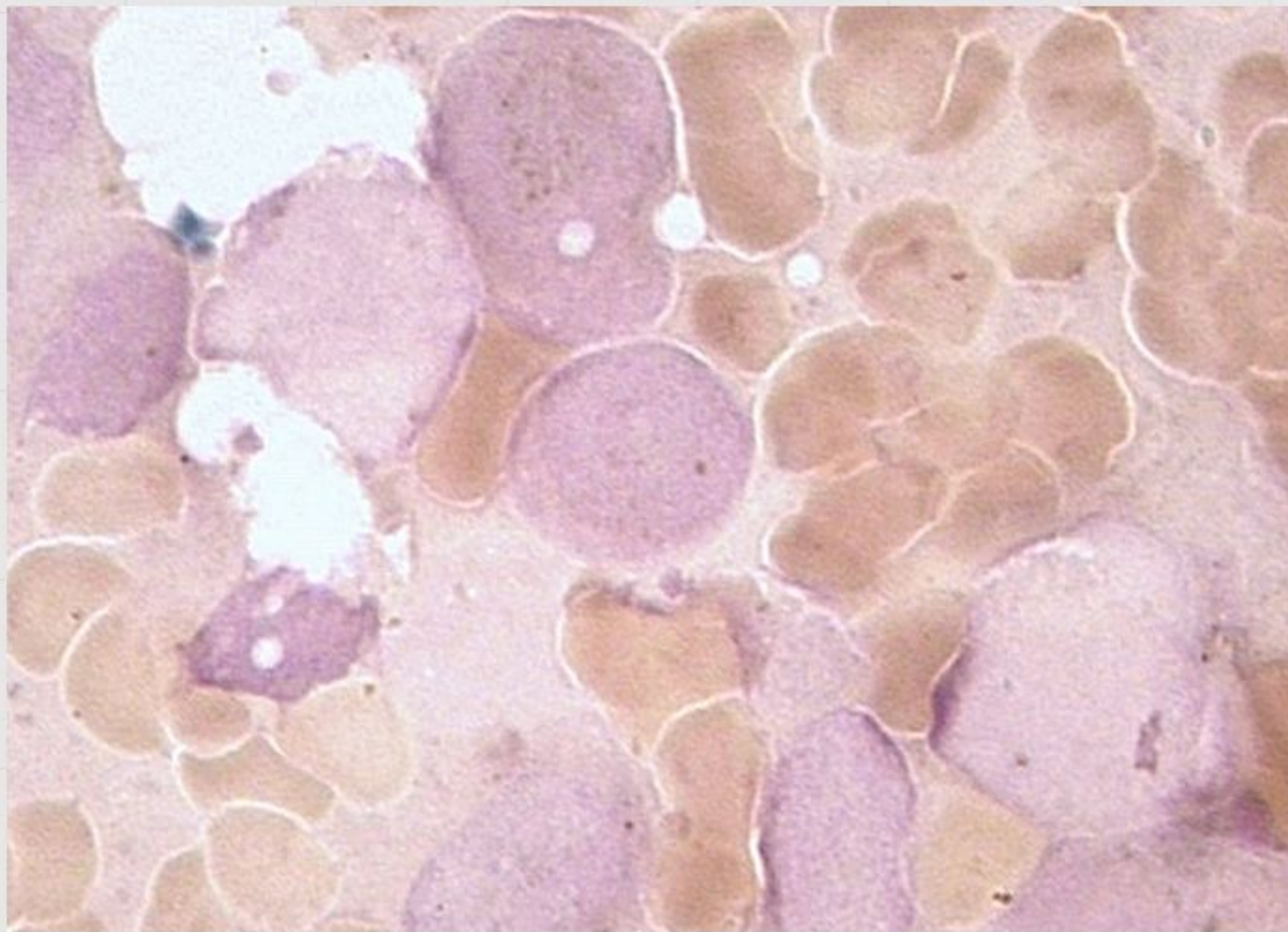


Периферическая кровь больной С. Неспецифическая эстераза, не подавляемая NaF, в бластах.





Костный мозг больного А.  
Высокая активность неспецифической эстеразы в бластных клетках.



Костный мозг больного А. Полное подавление NaF активности неспецифической эстеразы в бластных клетках.

# Иммунофенотипирование

- **Основы иммунодиагностики лейкозов были заложены в 70-х годах 20 века с появлением гибридной технологии получения моноклональных антител (МАТ), с помощью которых стало возможным определять антигенные клеточные структуры, объединенные общим термином «кластер дифференцировки – CD». Совокупность таких молекул отражает фенотип клетки и позволяет установить их линейную принадлежность, стадию дифференцировки, метаболическую и пролиферативную активность. Известно уже 367 антигенных структур**

# Иммунофенотипическая классификация

<b>Клеточный ряд</b>	<b>Маркеры</b>
<b>Полипотентная стволовая клетка</b>	<b>CD117, HLA-DR, CD34</b>
<b>Клетки миелоидного ряда</b>	<b>CD11b, CD13, CD33, CD15</b>
<b>Т-лимфоциты и их предшественники</b>	<b>CD1, CD2, CD3 , CD4, CD5, CD7, CD8, TdT</b>
<b>В-лимфоциты и их предшественники</b>	<b>CD10, CD19, CD20, CD21A, CD22, CD23, CD24, CD79a, TdT</b>
<b>Клетки эритроидного ряда</b>	<b>Гликофорин А</b>
<b>Клетки моноцитарного ряда</b>	<b>CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD36, CD64</b>
<b>Клетки мегакариоцитарного ряда</b>	<b>CD41, CD42, CD61</b>

миелоидная стволовая клетка      предшественник грануломоноцитопоза      миелобласт      промиелоцит      миелоцит      нейтрофил

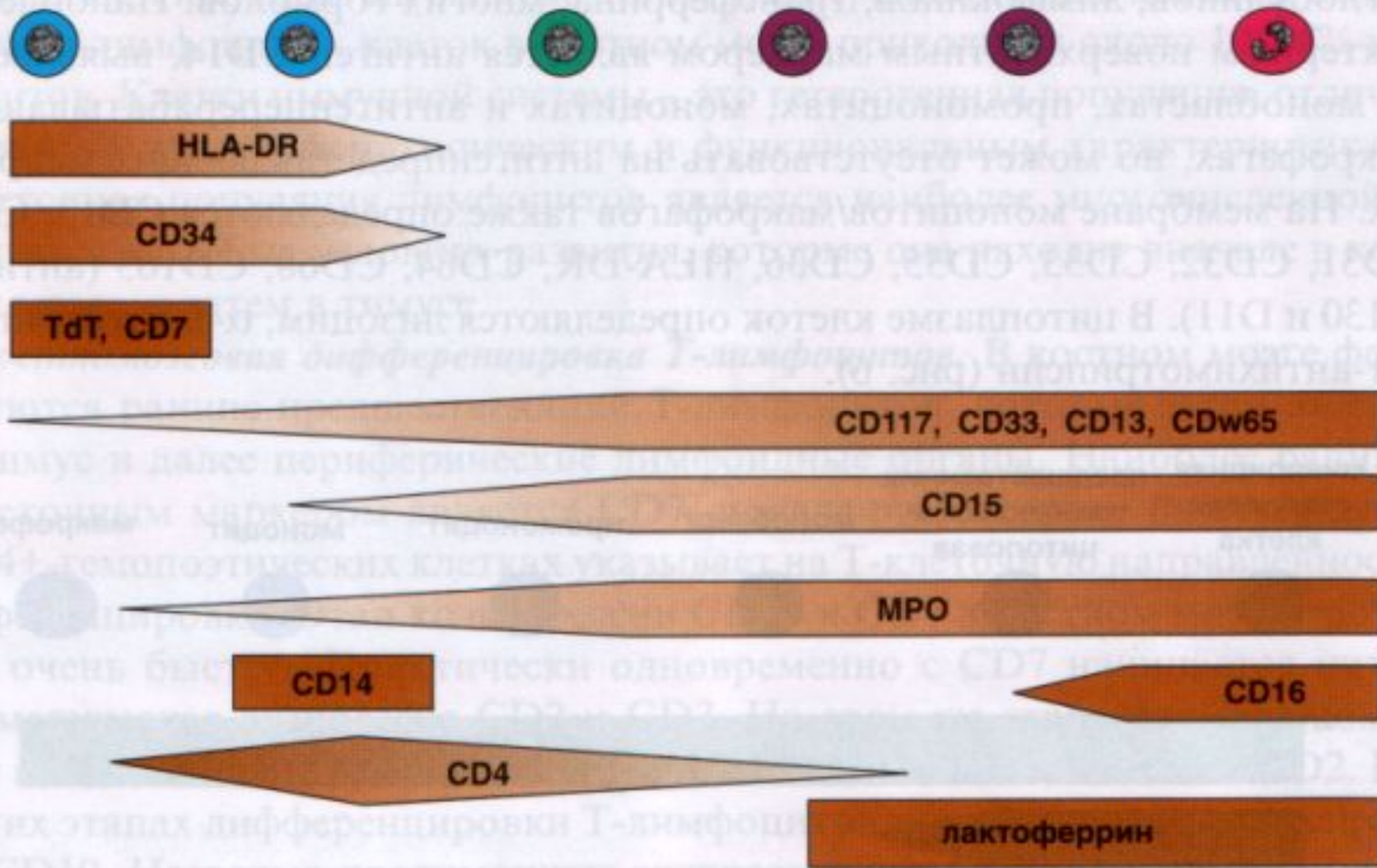


Рис. 5. Дифференцировка клеток гранулоцитарного ряда

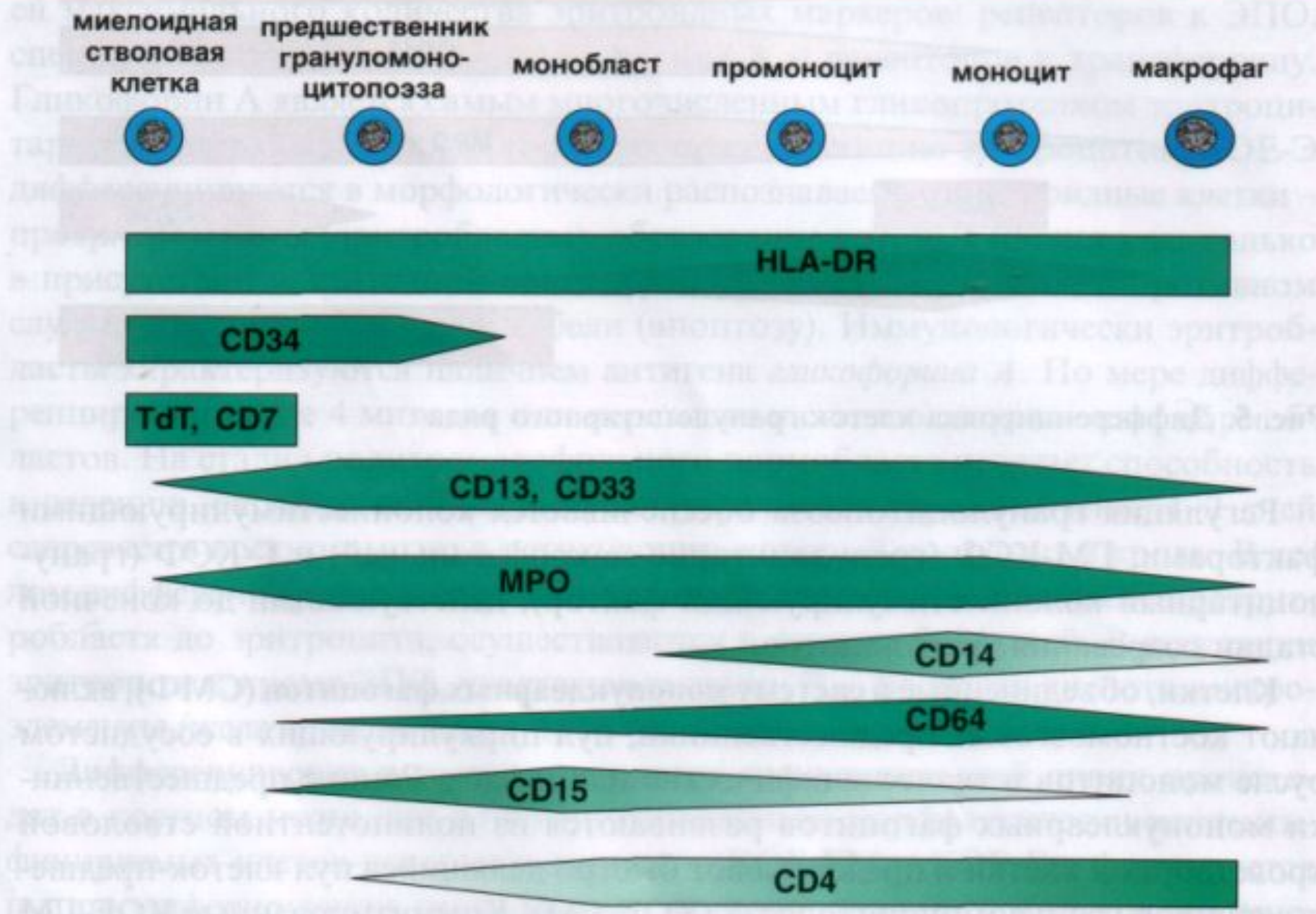


Рис. 6. Дифференцировка клеток моноцитарного ряда

Лимфоидная  
стволовая  
клетка

Про-В-  
лимфоцит

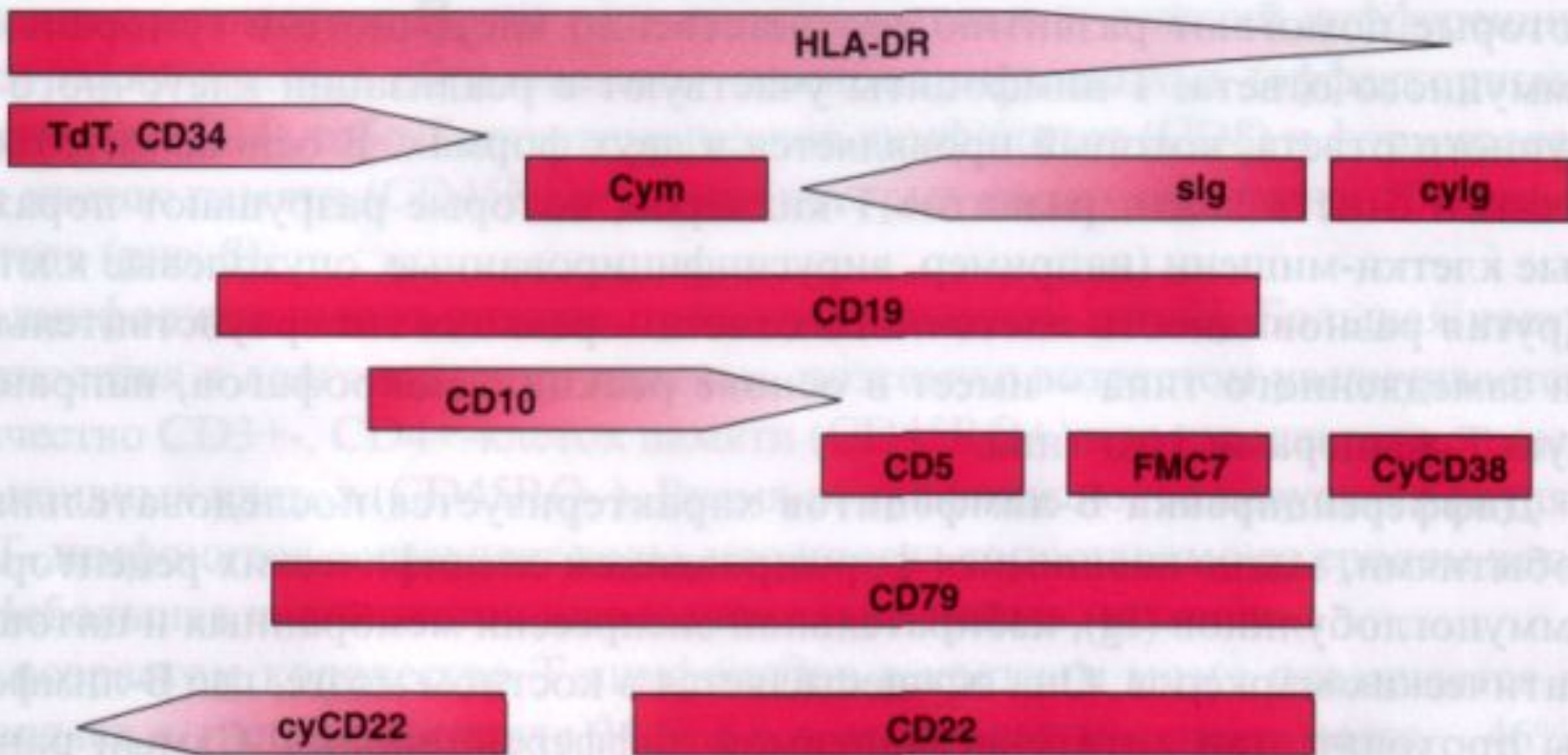
Пре-пре-  
В-клетка

Пре-В-  
клетка

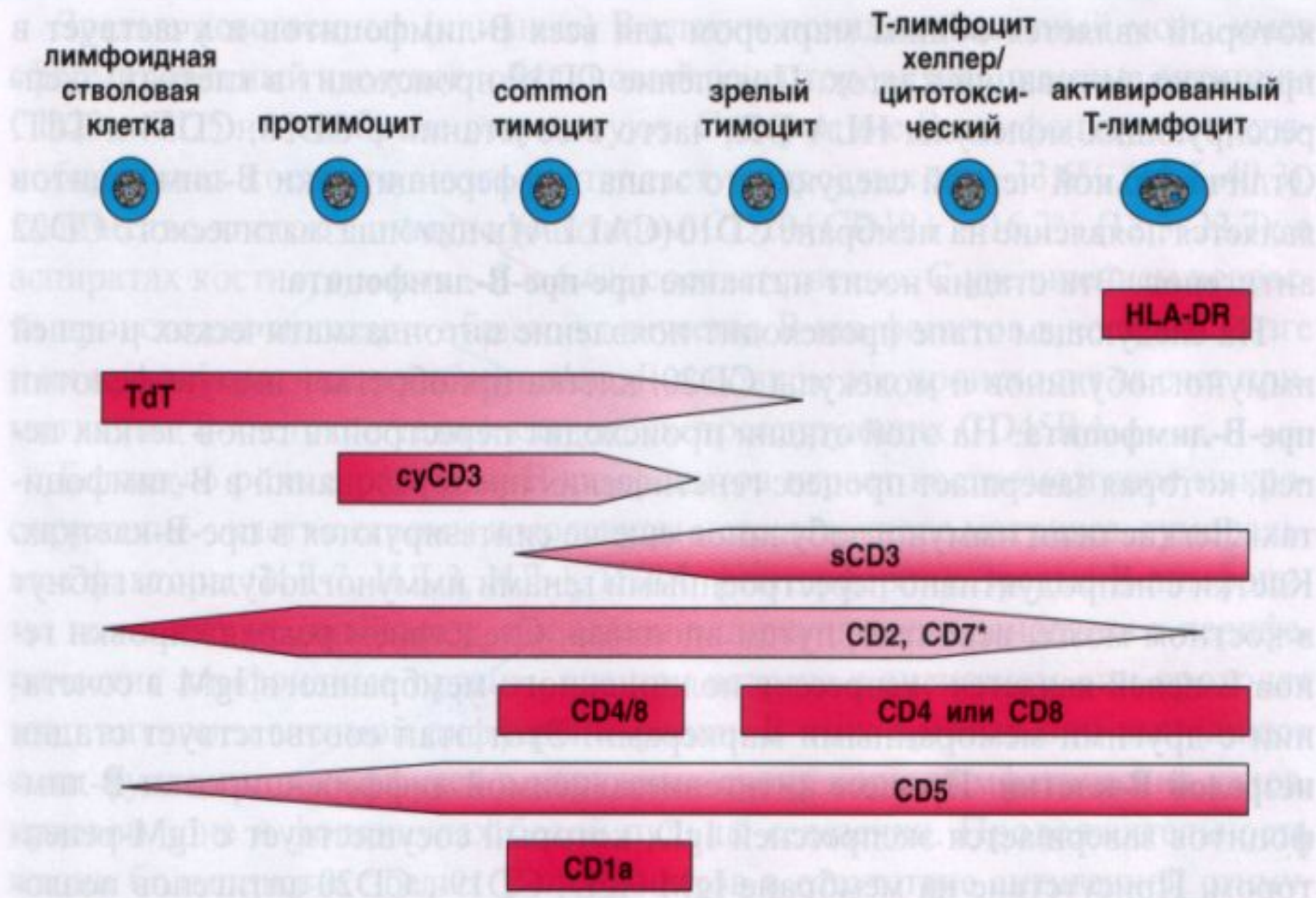
Промежуточная  
В-клетка

Зрелый  
В-лимфоцит

Плазмоцит



**Рис. 9.** Дифференцировка В-лимфоцитов: sIg – поверхностные иммуноглобулины, сyIg – цитоплазматические иммуноглобулины, с<sub>μ</sub> – цитоплазматическая тяжелая μ-цепь



**Рис. 8.** Дифференцировка Т-лимфоцитов; \* – CD7 теряется на поздних стадиях дифференцировки Т-лимфоцитов (клетках памяти)



**Стандартный цитогенетический анализ - исследуются хромосомы, зафиксированные на стадии метафазы митоза (не менее 20 метафаз), время анализа 2-3 недели.**

**Неизмененный кариотип не позволяет отвергать тот или иной предполагаемый диагноз, т.к. изменения м.б. вне пределов разрешающей способности светового микроскопа, в некоторых случаях их можно обнаружить с помощью молекулярных методов.**

**гибридизация и**

**ПЦР – полимеразная цепная реакция – эти методы высокоспецифичны, отвечают на конкретный вопрос о наличии или отсутствии той или иной перестройки, зонд или праймер на которую применяется в каждом изучаемом случае.**

**FISH позволяет метить и изучать конкретные участки ДНК и получать сведения о числовых и структурных перестройках кариотипа.**

**ПЦР – многократное копирование (амплификация) определенных участков ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы с использованием специальных молекулярных зондов (праймеров).  
Метод очень чувствителен, м. обнаружить аномальные клетки при их количестве не более  $1 \cdot 10^6$  в 6 степени.**

**При хронических лейкозах  
основной массой опухоли  
являются зрелые и  
созревающие клетки.**

## **Хронические миелопролиферативные заболевания –**

- - клональные опухоли, развивающиеся из СКК, характеризующиеся пролиферацией в к.м. одного или более ростков миелоидной линии (гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного). Пролиферация клеток сопровождается относительно нормальным созреванием (эффективным гемопоэзом), что приводит к повышению числа гранулоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов в периферической крови.**

Наиболее часто поражаются **печень** и **селезенка**, где отмечаются экстрamedуллярные очаги кроветво-рения, лейкозная инфильтрация и разрушение опухолевых клеток.

Все заболевания этой группы опухолей имеют этапность развития и трансформируются либо в бластный криз, либо отмечается развитие костномозговой недостаточности вследствие миелофиброза

# Хронический миелолейкоз

15-20% всех МПЗ

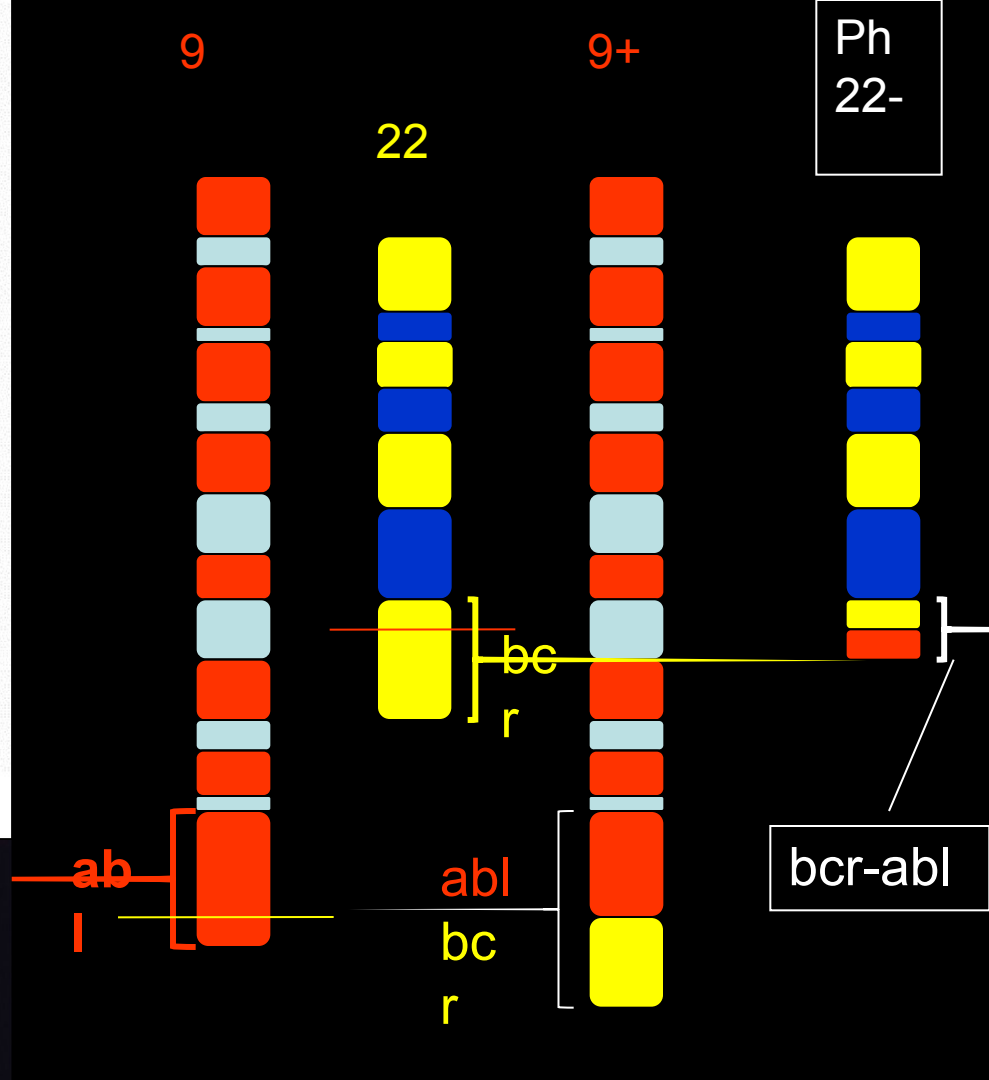
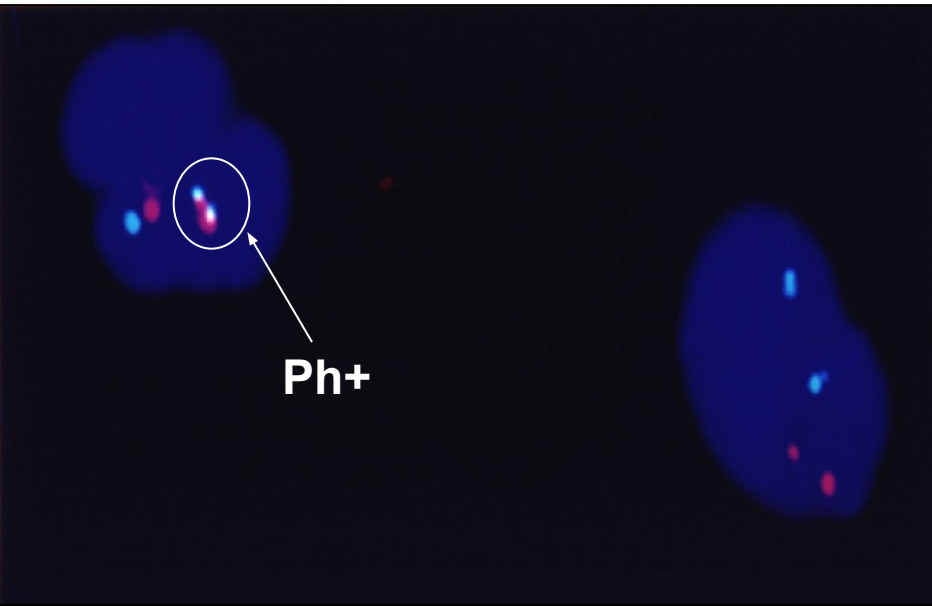
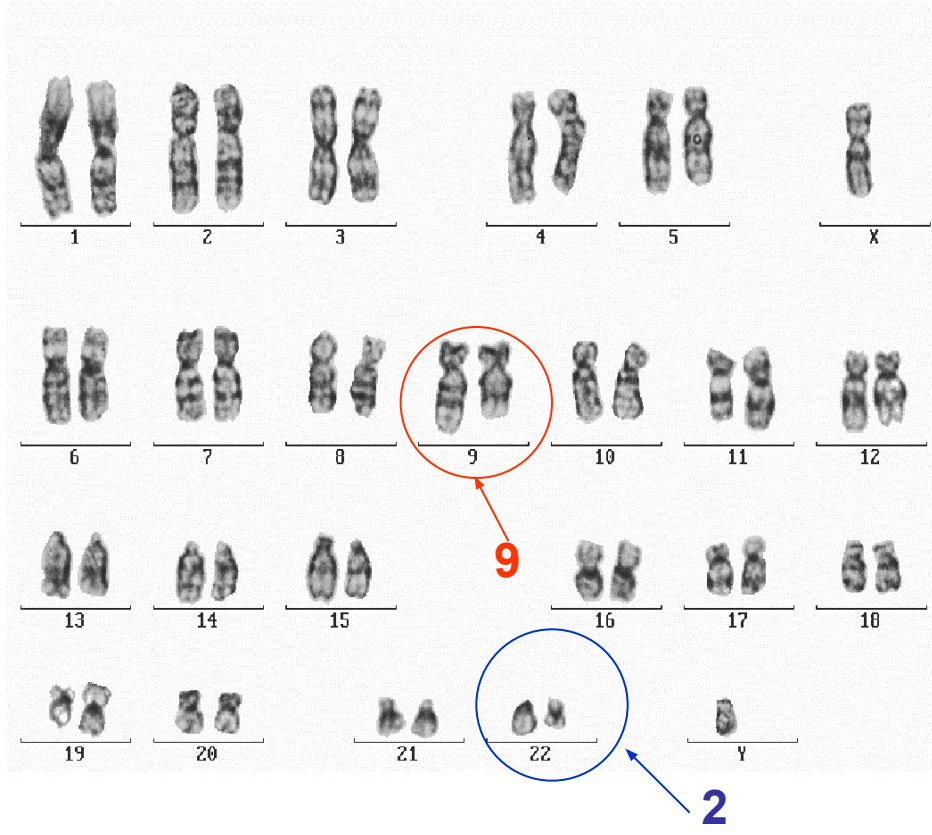
Встречается в любом возрасте,  
чаще – в среднем и пожилом.

Маркер опухоли – Ph-хромосома  
(филадельфийская хромосома):

t(9;22) -> химерный ген bcr/abl,  
продукт его – тирозинкиназа с повышенной  
ферментативной активностью.

95% случаев ХМЛ- Ph-позитивны,  
5 – 8% - Ph-негативны.





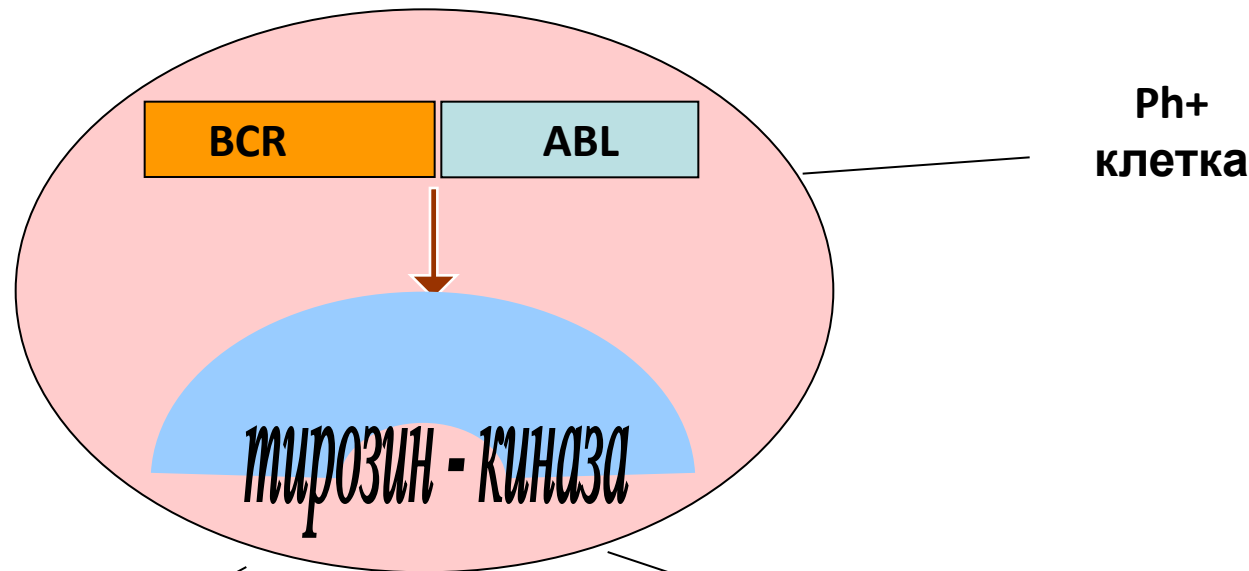
Ген BCR-синий сигнал

Ген ABL-красный сигнал

Ген BCR/ABL-белый сигнал

bcr-abl





**Бесконтрольное  
и быстрое  
размножение**

**Замедление  
процессов  
старения и  
гибели клетки**

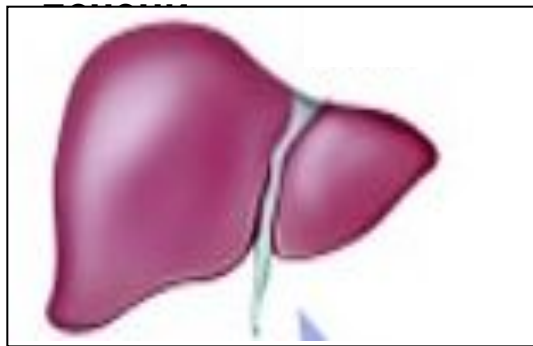
**Увеличение  
способности  
к выходу в  
кровь  
лейкозных  
клеток.**

**Накопление в организме лейкозных  
клеток**

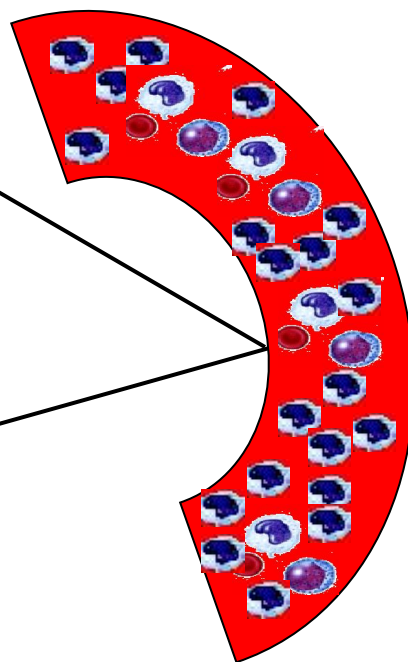
# Выделяют 3 стадии заболевания:

- Хроническая (развернутая) – 3–5 лет;
- Фаза акселерации (прогрессирующая) – несколько месяцев;
- Бластный криз.

**Увеличение**



**Увеличение  
количества клеток  
В крови**



**Увеличение  
количества  
клеток  
В КОСТНОМ МОЗГЕ**



**Увеличен  
ие**

**селезенки**



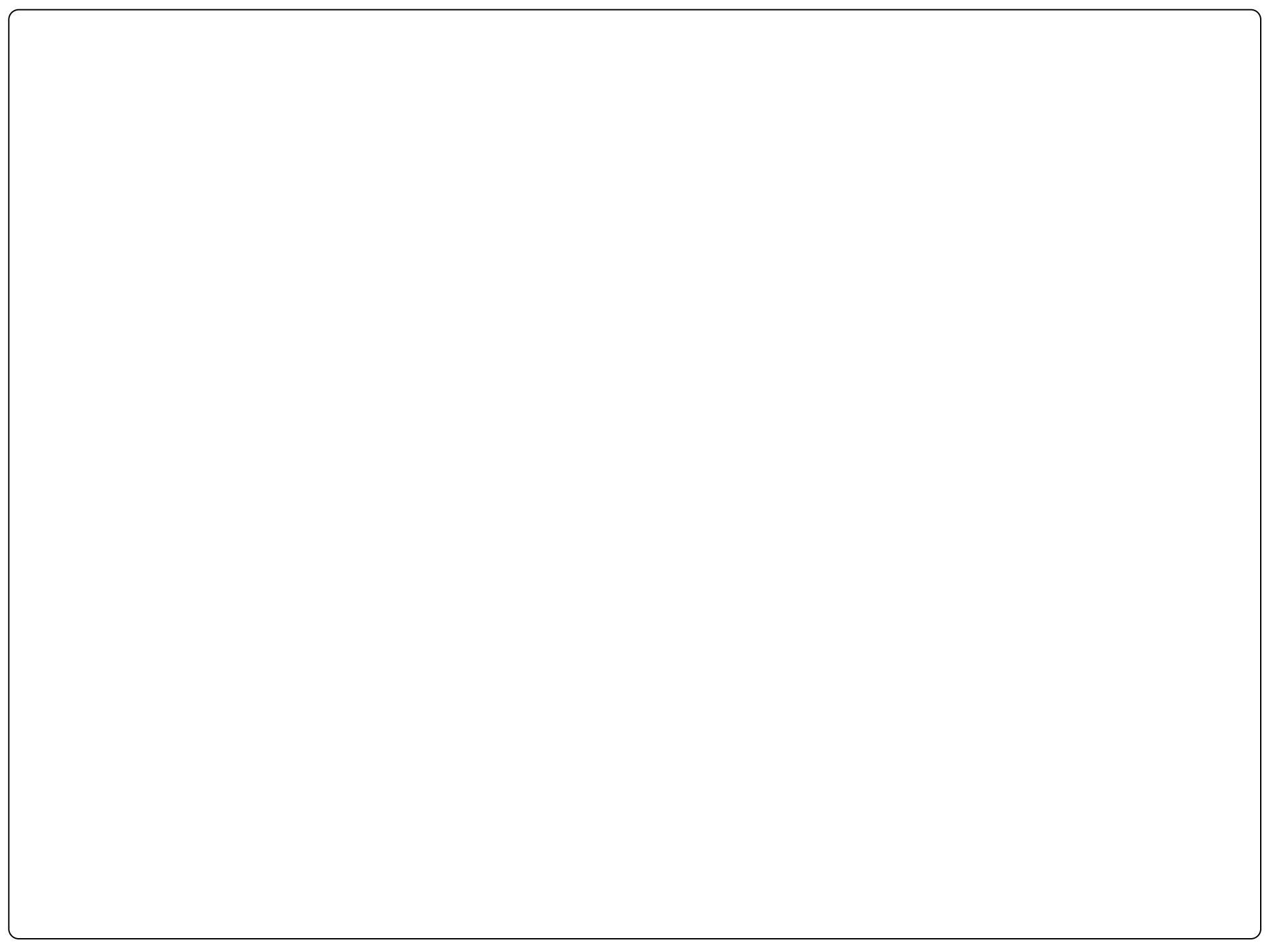


# Хроническая стадия ХМЛ:

- В периф. крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов;
- бласты – 1-3%, но не более 10%;
- часто – увеличение базофилов и/или эозинофилов;
- тромбоциты – норма или повышены, м.б. и более  $1000 \cdot 10^9$ /л;
- незначительная анемия.

# Хроническая стадия ХМЛ:

- Костный мозг – гиперклеточный, повторяет картину периф. крови;
- бласты – не более 5%;
- м.б. псевдо-Гоше-подобные клетки и голубые гистиоциты;
- Лейко : эритро = 10 :1 и 20 : 1
- **активность щелочной фосфатазы низкая или (-).**







## *Диагностические критерии фазы акселерации ХМЛ*

- Миелобласты 10-19% в крови и/или к.м. от числа всех ядерных клеток;
- базофилия в крови > 20%;
- персистирующая тромбоцитопения, не относящаяся к терапии, или тромбоцитоз ( $>1000 \cdot 10^9/\text{л}$ ), не поддающийся лечению;
- увеличение размеров селезенки и количества лейкоцитов, несмотря на проводимое лечение;
- Цитогенетическое доказательство клональной эволюции.
- Костный мозг гиперклеточный. Выраженные морфологические признаки дисгранулоцитопоза, дисмегакариоцитопоза.

## *Диагностические критерии бластного криза ХМЛ*

- Бласты  $>20\%$  в периф. крови или к.м. от числа всех ядерных клеток;
- экстрамедуллярные очаги кроветворения с пролиферацией бластных клеток;
- в трепанобиоптате костного мозга крупные очаги или скопления бластных клеток.
- Лейко : эритро = 30 :1 и 40 : 1
- Сужение Тр- ростка, появляются тромбобласты и голубые пластинки

Диагноз устанавливается при наличии одного и более из перечисленных критериев.

# *Иммунологические варианты бластного криза ХМЛ*

## **Дифференцировочные а/гены:**

**CD34, HLA-DR**

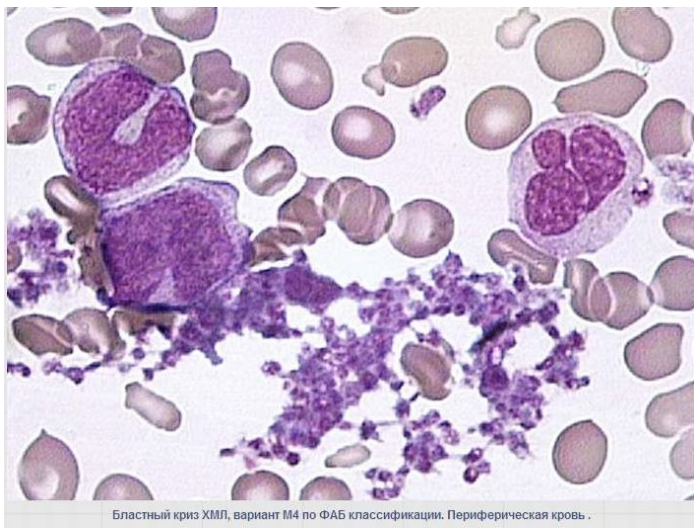
- Миелоидные и лимфоидные
- CD10, CD19, CD34, HLA-DR
- CD3, cCD3, CD7, TdT и др.
- CD13, CD33
- CD13, CD14, CD11b
- Гликофорин А
- CD41 или CD61

В 70% случаев ХМЛ бластный криз развивается по миелоидному,

## ***Вариант бластного криза:***

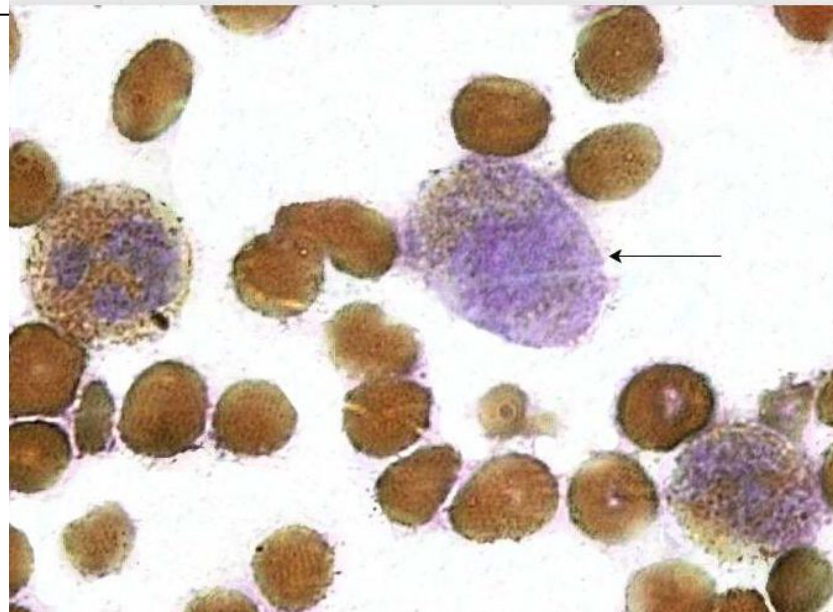
- Стволовоклеточный
- Смешанный
- Пре-В-лимфобластный
- Пре-Т-лимфобластный
- Миелобластный
- Миеломонобластный
- Эритробластный
- Мегакариобластный

в 20 – 30% - по лимфобластному типу.

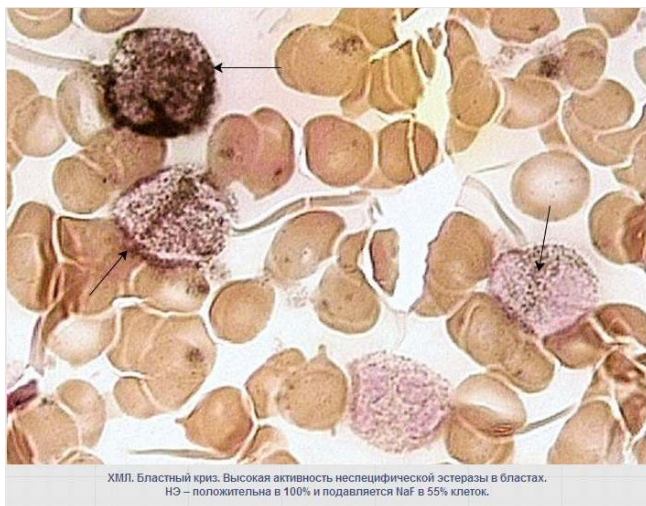


Бластный криз ХМЛ, вариант М4 по ФАБ классификации. Периферическая кровь .

**Бластный криз ХМЛ, вариант М4 по ФАБ классификации. Периферическая кровь**



**ХМЛ. Бластный криз.  
Положительная реакция на МПО  
в бласте.  
Цитохимия бластных клеток:  
МПО - положительная в 27%.**



ХМЛ. Бластный криз. Высокая активность неспецифической эстеразы в бластах.  
НЭ – положительна в 100% и подавляется NaF в 55% клеток.

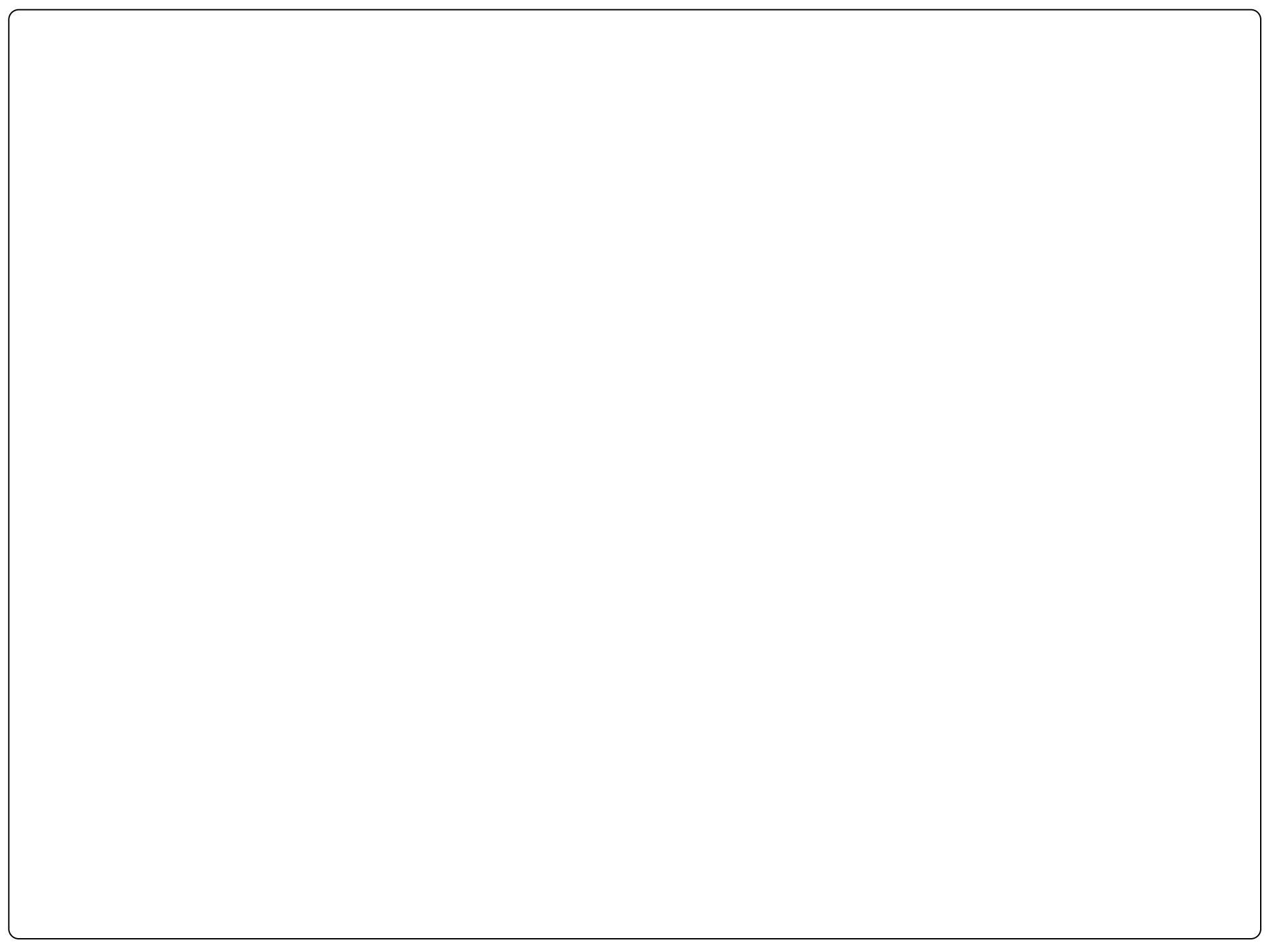
**ХМЛ. Бластный криз. Высокая активность неспецифической эстеразы в бластах.  
НЭ – положительна в 100% и подавляется NaF в 55% клеток.**

# Лимфопролиферативные заболевания

**Способность клеток лимфопоэза к опухолевой трансформации практически на всем пути клеточной дифференцировки определяет многообразие лимфопролиферативных заболеваний.**

**В большинстве случаев опухолевые клетки имеют нормальные клеточные аналоги, т.е. соотносятся с определенным этапом дифференцировки лимфоцитов.**

Классификация хронических лейкозов подчинена практическим целям. Будучи зрелоклеточными опухолями, ХЛ в основном обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые составляют субстрат опухоли.



## **Диагностика лимфопролиферативных заболеваний:**

- выявление морфологического субстрата опухоли;**
- определение иммунофенотипа опухолевых клеток (иммуногистохимия, проточная цитофлюориметрия);**
- установление степени распространенности опухоли (стадии заболевания);**
- выявление молекулярно-генетических изменений.**



# **В-клеточный хронический лейкоз /лимфома из малых лимфоцитов**

- Около 30% всех случаев лейкозов**
- Частота – 3 : 100 000**
- Возраст – старше 55 лет, муж : жен – 2 :1**
- 2 варианта: 1) ХЛЛ из наивных («девственных», прегерминальных) без соматических мутаций вариабельного региона Ig-нов (IgVmut-)**
  - 2) ХЛЛ из клеток памяти с соматическими мутациями (IgVmut+)**
- Иммунофенотип – CD19, CD5, CD23, CD20, рестрикция легких цепей ( $\kappa : \lambda - > 2 : 1$ ), низкая плотность поверхностных иммуноглобулинов.**

# Этиология

- **Причина неизвестна**
- **Радиация не увеличивает частоту заболевания**
- **Не отмечено ассоциации между ХЛЛ и контактом с растворителями, пестицидами и инсоляцией**
- **Фактором риска является семейный анамнез: у 1 из 10 пациентов с ХЛЛ есть родственники с ЛПЗ**
- **30-кратное увеличения риска развития ХЛЛ у родственников первой линии**
- **У пациентов с семейной предрасположенностью заболевание начинается примерно на 10 лет раньше**

# Терминальная стадия

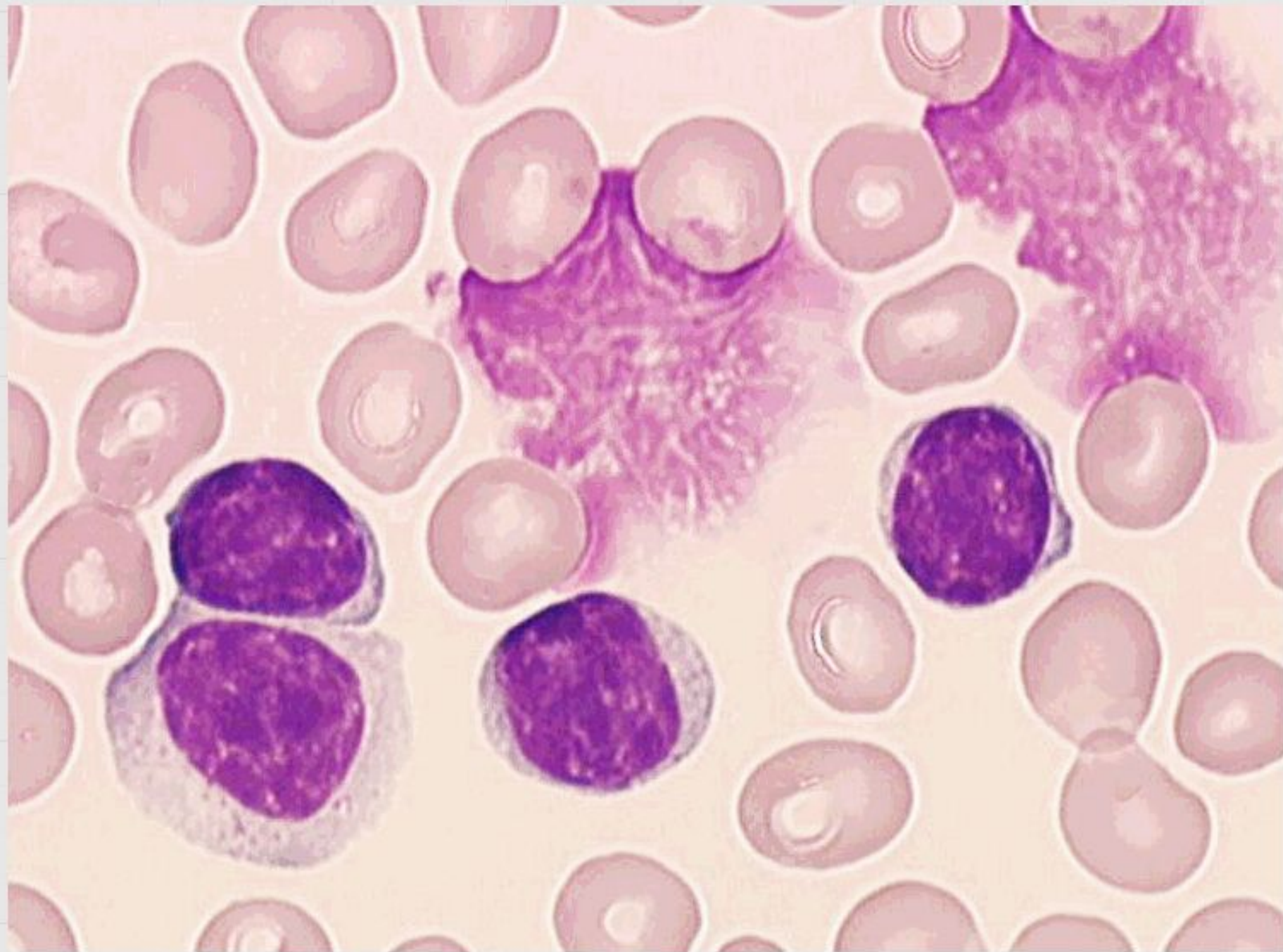
● Трансформация в:

- синдром Рихтера (ДВККЛ)
- пролимфоцитарный лейкоз
- острый лимфобластный лейкоз

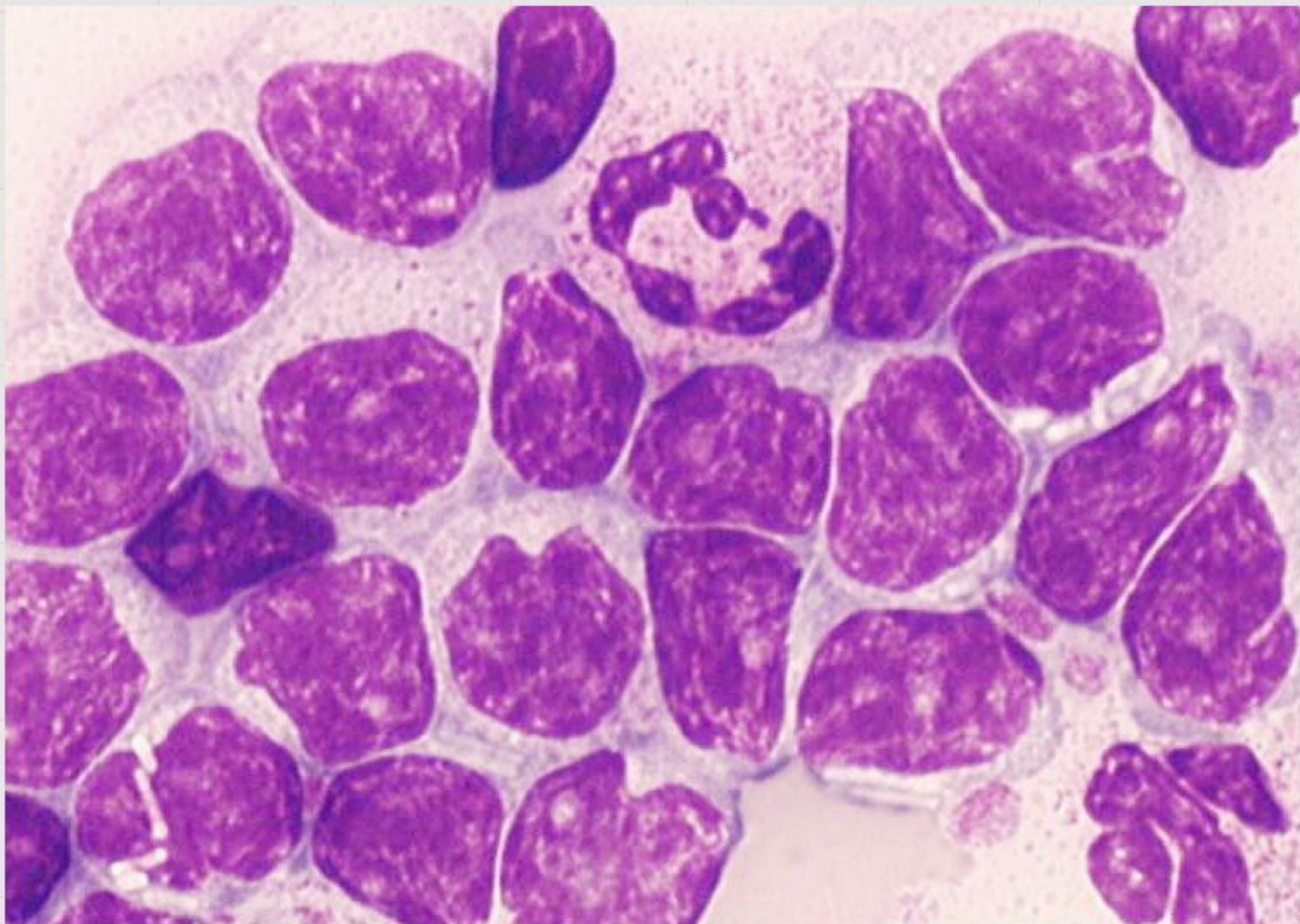
**Увеличен риск развития рака кожи и кишечника**

# Факторы прогноза и выбор терапии при ХЛЛ

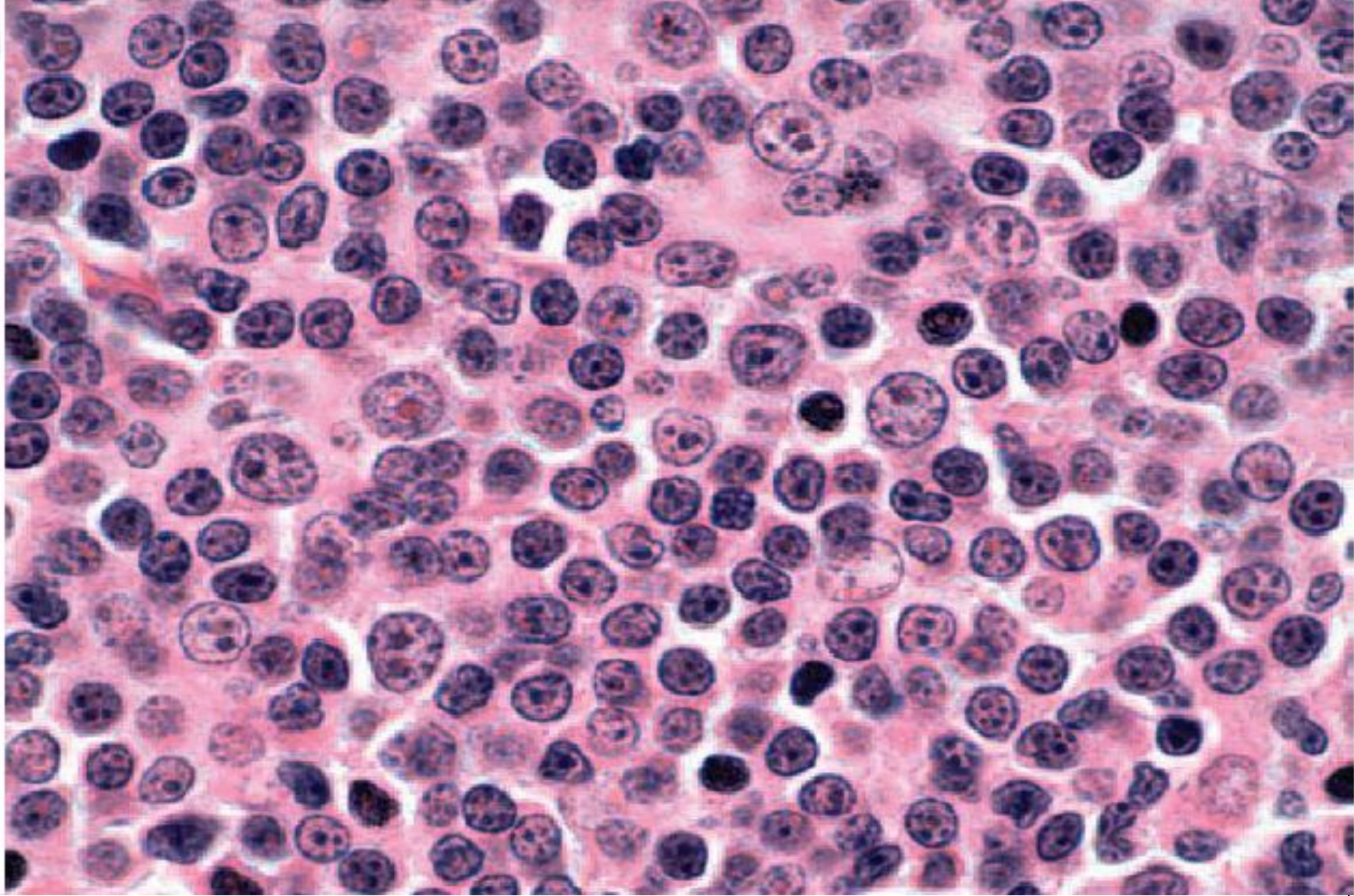
Прогностические факторы	Клинический риск	
	НИЗКИЙ	ВЫСОКИЙ
Пол Клиническая стадия	Женский Binet A, Rai 0, 1	Мужской Binet B или C, Rai II, III, IV
Тип инфильтрации костного мозга Морфология лимфоцитов Время удвоения лимфоцитов, мес Экспрессия CD38 Генетические повреждения	Недиффузный Типичная > 12 месяцев < 20-30% Единичная del 13q	Диффузный Атипичная < 12 месяцев > 20-30% Del 11q23, p53, tris 13, Del 17p
Уровень тимидинкиназы в сыворотке Статус IgVH Экспрессия ZAP-70 (тирозинкиназа) $\beta$ -2-микроглобулин Уровень растворимого CD23	Низкий Есть мутация Низкий Низкий Низкий	Высокий Нет мутации высокий Высокий Высокий
Терапия	минимальная токсичность	режимы с включением пуриновых аналогов
	Ритуксимаб Хлорамбуцил флударабин	ТТКС Миелоаблативный и немиелоаблативный режимы



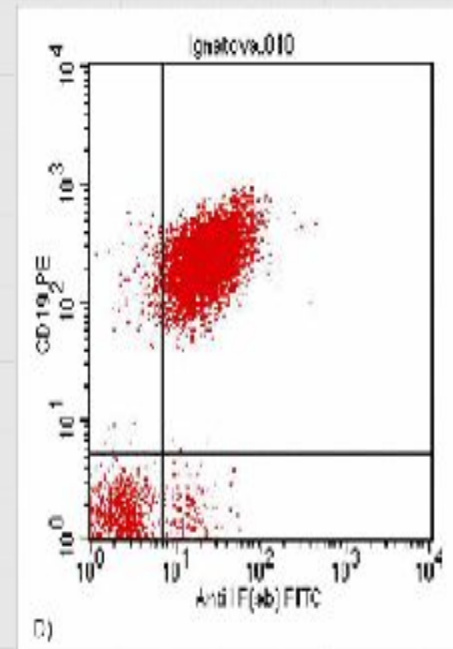
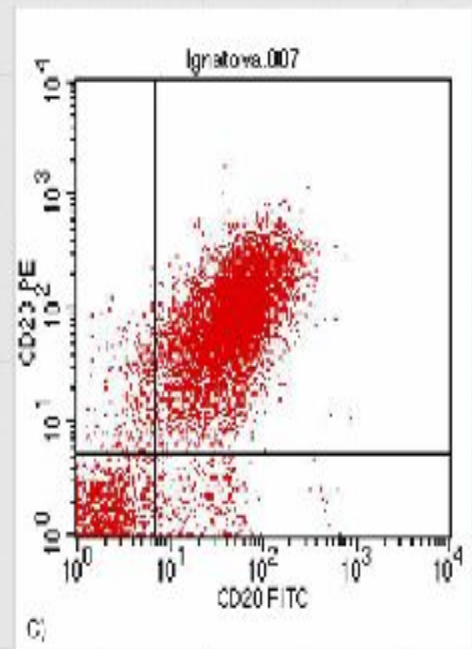
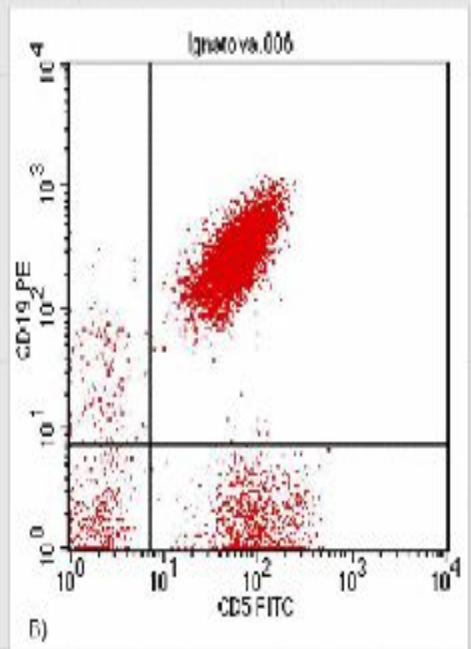
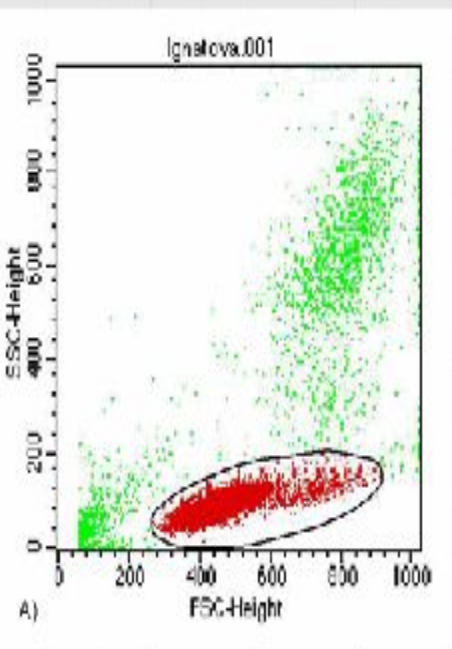
Периферическая кровь. Хронический лимфолейкоз. Зрелые лимфоциты, клетки цитолита.



Костный мозг. Лимфоидная инфильтрация при хроническом лимфолейкозе.



Гистологический срез лимфоузла (В – ХЛЛ)



**Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови.**

**Иммунофенотип опухолевых клеток:  
CD19 $\lambda$ + / CD5+ CD23+ CD20+**



Спасибо за внимание !