

• **Лейкозы** – гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, развивающихся в результате злокачественной трансформации гемопоэтических клеток и характеризующихся:

- неконтролируемой пролиферацией,
- нарушением дифференцировки,
- накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток

- **Острые лейкозы (гемобластозы)** – опухоли, морфологическим субстратом которых являются бластные клетки;

### **ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ:**

- бластной инфильтрацией костного мозга,
- нарушением дифференцировки бластов в нормальные зрелые клетки крови

- **Хронические лейкозы** – опухоли кроветворной ткани, основным морфологическим субстратом которых

# Этиология лейкозов

1. Генетические факторы: лейкозы чаще, чем в среднем по популяции, возникают при мутациях, изменениях числа хромосом, наличии наследственных дефектов генома. Например, при следующих нарушениях:
- синдром Дауна (в 20 раз чаще острый миелолейкоз)
  - синдром Клайнфельтера
  - семейная апластическая анемия Фанкони
  - синдром Уискотта-Олдрича: лимфоцито- и тромбоцитопения (□ наследственный иммунный дефект, увеличение времени кровотечения, ретракции кровяного сгустка), увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов)
  - наследственная нейтропения
  - наследственная атаксия-телеангиэктазия
  - и др.

# Этиология лейкозов

## (продолжение)

2. Радиация. Связь с заболеваемостью лейкозами – дозозависимая при ОМЛ, ХМЛ, ОЛЛ (при ХЛЛ четкой зависимости от дозы не выявлено):

- Хиросима, Нагасаки
- радиационное загрязнение после аварии на Чернобыльской АЭС ( $\approx 60$  Хиросим)
- персонал, обслуживающий атомные реакторы и атомное оружие
- осложнения лучевой терапии (по поводу онкопатологии, лимфогранулематоза и др.)
- радиационные инциденты, нарушения техники безопасности.

# Этиология лейкозов (продолжение)

3. Химические вещества (химические мутагены): Наибольшее значение имеют ароматические соединения, имеющие в структуре бензольное кольцо.

## Производство:

- взрывчатых веществ
- лако-красочных покрытий и бытовой химии
- лекарств (в фармацевтической промышленности).

## Лекарства - возможны осложнения от лечения:

- цитостатиками (при лимфогранулематозе, лимфомах – описаны случаи нелимфобластных лейкозов)
- и др.

# Этиология лейкозов

## (продолжение)

4. Вирусы. Их роль возможна в связи со следующим:
- выделен ретровирус Т-клеточного лейкоза взрослых (зона эндемии ТЛВ – Карибский бассейн, центр Африки, Япония)
  - вирус Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз): ген вируса обнаруживают при лимфогранулематозе в 20—60 % биопсий,
  - установлена роль вируса Эпштейна-Барр в генезе лимфомы Беркитта (распространена на востоке Африки).
  - при лейкозах, лимфогранулематозе в 30% находят HBsAg

В настоящее время выявлены вирусные онкогены - гены, способные заставлять клетку непрерывно пролиферировать после встраивания в ее геном человека.

# Распространенность лейкозов:

- Лейкемии и лимфомы составляют 8% от всех злокачественных новообразований
- в США каждый год лейкомиями заболевает около 25000 человек
- в России выявляется от 8 до 8,5 тысяч случаев лейкозов в год, заболеваемость 13-14 случаев на 100000 населения (на острые лейкозы приходится около 40% случаев, на хронические - около 60%);

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Об опухолевой природе лейкозов свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли:

- нарушение способности клеток к дифференцировке;
- морфологическая и метаболическая дисплазия клеток;
- общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей

При злокачественной трансформации происходит сначала воспроизводство, а затем распространение трансформированного клона.

### **Свойства клеток лейкозного клона:**

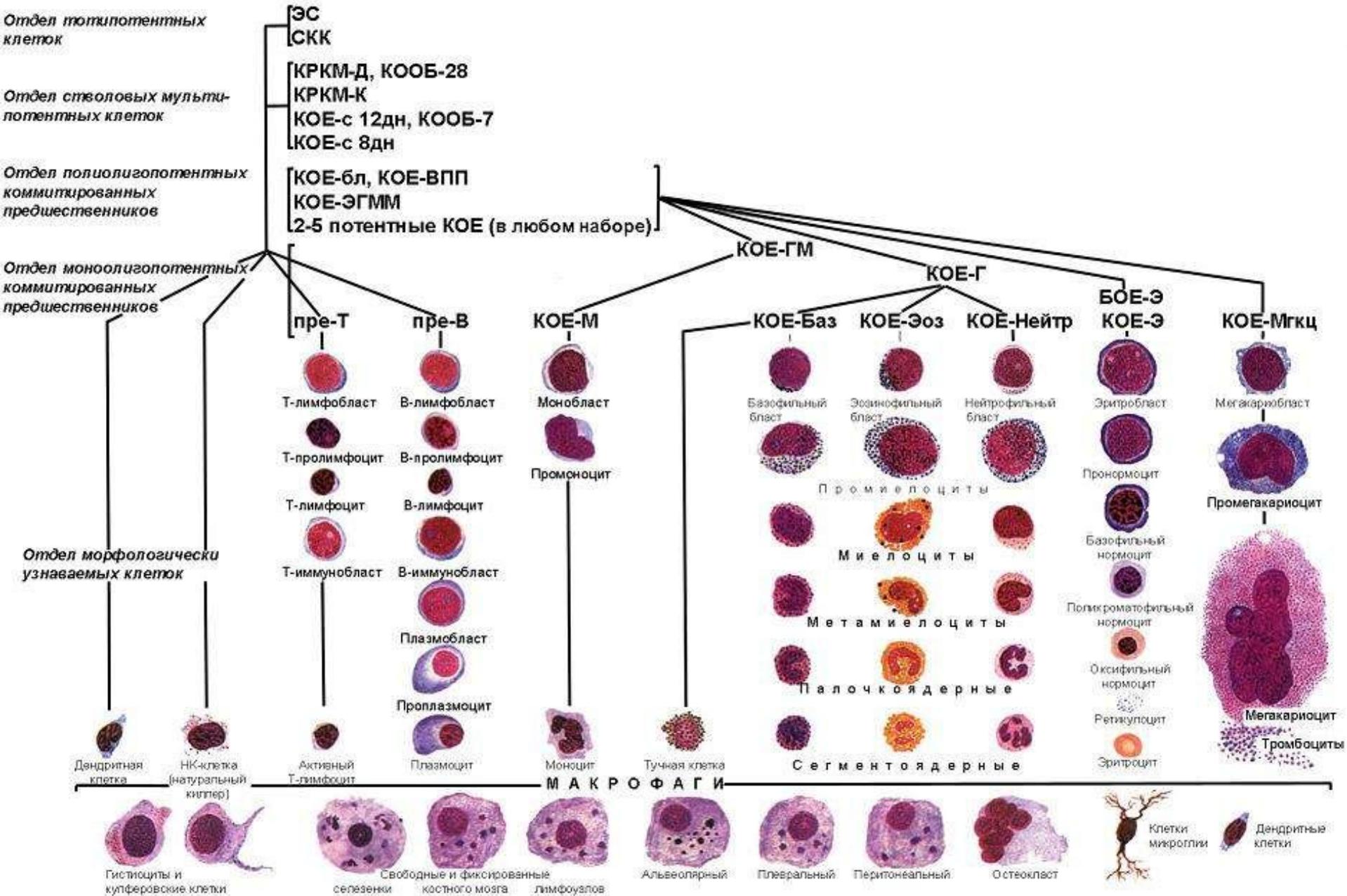
- приобретают очень высокий пролиферативный потенциал
- неспособны к дифференцировке (при ОМЛ выше уровня миелобластов и промиелоцитов, при ОЛЛ – выше уровня лимфобластов)

### **Последствия:**

- В геометрической прогрессии накапливается масса функционально незрелых клеток. Из костного мозга гематогенно происходит распространение (по сути – метастазирование), приводя к лейкозной инфильтрации и нарушению функций других органов и систем (кожа, лимфоузлы, ЦНС, печень, селезенка и др.)
- Недостаточность костного мозга и панцитопения. Причины:
  - простое замещение здоровых клеток-предшественников на клетки клона
  - нарушение лейкозными клетками стромы костного мозга
  - нарушение лейкозными клетками межклеточных взаимодействий

Нормальные стволовые клетки в костном мозге остаются; они способны к пролиферации и восстановлению нормального кроветворения, но только после эффективного уничтожения клеток лейкозного клона.

# Схема кроветворения



**По уровню поражения** (исходя из особенностей морфологической характеристики лейкозных клеток) лейкозы подразделяют:

**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

Хронические лейкозы могут перейти в острые (на более раннюю стадию) в результате бласт-трансформации (в клинике наблюдается «бластный криз»).

Острые лейкозы в хронические не переходят никогда.

## По картине периферической крови:

- I. Лейкемические**, которые характеризуются значительным увеличением количества лейкоцитов, в том числе и лейкозных клеток, в периферической крови (десятки и сотни тысяч, иногда до миллиона в 1 мкл крови). Это наиболее частая форма.
- II. Сублейкемические**, при которых количество лейкоцитов несколько выше нормы (15-25 тысяч в 1 мкл крови), но в крови определяются опухолевые клетки.

- III.** Алейкемические, при которых количество лейкоцитов в пределах нормы, в крови не определяются опухолевые клетки. Этот тип наблюдается редко, но он возникает обычно уже на ранних этапах заболевания. С целью диагностики используют трепанобиопсию крыла подвздошной кости или пунктат костного мозга грудины.
- IV.** Лейкопенические, при которых количество лейкоцитов ниже нормы, иногда может достигать одной тысячи, но могут быть качественные изменения, обусловленные появлением лейкозных клеток.

## По стадиям:

1. Начальная
2. Развернутый период (первая атака, рецидив)
3. Ремиссия

Признаки полной клинико-гематологической ремиссии:

- Нормализация общего состояния больного
  - В миелограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов
  - В крови лейкоцитов не менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$
  - Тромбоцитов не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$
  - Отсутствие бластных элементов в периферической крови
4. Выздоровление (полная клинико-гематологическая ремиссия в течение 5 лет и более)
  5. Рецидив острого лейкоза
  6. Терминальная стадия

# ФРАНКО-АМЕРИКАНО-БРИТАНСКАЯ (FAB) МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

## Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

(составляют 30% всех острых лейкозов)

**L1** - Клетки малых размеров - «гомогенные» лимфобласты (с гомогенным хроматином); иммунологически немаркируемые, но охватывающие несколько типов, включая простую ОЛЛ и пре-В ОЛЛ. Встречается у детей; имеет самый хороший прогноз.

**L2** - Смешанная группа: более крупные гетерогенные бластные клетки, ядра variabelны по форме и размерам; Т-клеточные; некоторые немаркируемые, L2 наблюдается обычно у взрослых и имеет плохой прогноз.

**L3** - Гомогенные базофильные бластные клетки (типа клеток при лимфоме Беркитта), лейкозный клон состоит из В-клеток с большим ядром; митотический индекс очень высокий; плохой прогноз.

L1 и L2-подварианты могут быть Т-клеточной формой или ни-В-ни-Т-клеточной формой, L3-подвариант В-клеточной формой.

От подварианта зависит курс проводимой терапии и прогноз для жизни больного

# ФРАНКО-АМЕРИКАНО-БРИТАНСКАЯ (FAB) МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

## Острый миелолейкоз (ОМЛ)

(составляют около 70% всех острых лейкозов)

- M0** Недифференцированный («Острый недифференцированный лейкоз»)
- M1** Состоит только из миелобластов без созревания («ОМЛ без созревания»)
- M2** Миелобласты с признаками созревания («ОМЛ с дифференцировкой»)
- M3** Острая промиелобластная лейкемия; промиелобласты имеют множество темных азурофильных цитоплазматических гранул («Острый промиелоцитарный лейкоз»)
- M4** Острая миеломонобластная лейкемия, развивающаяся из общих клеток-предшественников моноцитов и гранулоцитов («Острый миеломонобластный лейкоз»)
- M5** Острая монобластная лейкемия («Острый монобластный лейкоз»)
- M6** Эритролейкемия (синдром Ди Гульельмо); доминируют эритробласты при присутствии миелобластов («Острый эритролейкоз»)
- M7** Мегакариобластная лейкемия («Острый мегакариобластный лейкоз»)

## По гисто- (cito-)генезу, характеру дифференцировки разрастающихся клеток

### Среди **ОСТРЫХ** лейкозов выделяют:

- Недифференцированный (отрицательны все цитохимические реакции на острый лейкоз)
- Неклассифицируемый (реакции тоже отрицательны; особенно «уродливые» клетки)
- Миелобластный (спонтанный и индуцированный - M1, M2-FAB);
- Миеломонобластный (M4-FAB)
- Монобластный (M5-FAB)
- Промиелоцитарный (M3-FAB). Промиелоцитоподобные бласты выделяют большое кол-во протеиназ → резко повышается активность свертывающей системы → часто ДВС-синдром.
- Эритромиелоз (M6-FAB): острый эритролейкоз, острый эритромиелоз, острый эритромегакариобластный
- Мегакариобластный (M7-FAB)- основная форма(1) и форма с миелофиброзом(2)
- Малопроцентный (в костном мозге менее 30% бластов)
- Острый лимфолейкоз детей (Т-форма; В-форма, пре-Т-форма, пре-В-форма, ни-В-ни-Т-форма, ни-В-ни-Т-форма с Ph-хромосомой (Филадельфийская хромосома, с транслокацией с 9 на 22 хромосому)
- Острый лимфолейкоз взрослых (те же 7 форм, что и у детей, см. выше)

По гисто- (cito-)генезу, характеру дифференцировки разрастающихся клеток

## Среди **ХРОНИЧЕСКИХ** лейкозов выделяют

### **Лейкозы миелоцитарного происхождения:**

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия (истинная полицитемия Вакеза-Ослера)
- хронический мегакариоцитарный (эссенциальный тромбоцитоз)
- неклассифицируемые сублейкемические миелозы (вар-нт с базофилами)

### **Лейкозы лимфоцитарного происхождения:**

- хронический лимфоидный лейкоз;
- волосатоклеточный лейкоз
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- парапротеинемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

### **Лейкозы моноцитарного происхождения:**

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

# КЛИНИКА ЛЕЙКОЗОВ

1. Лихорадка (синдромы)
2. Интоксикация
3. Анемия
4. Геморрагический синдром
5. Тромбозы (ДВС), бластные окклюзии сосудов
6. Иммунодефицит
7. Синдром лейкозной инфильтрации
8. Желудочно-кишечный (гастро-интестинальный синдром
9. Поражение ЦНС (нейролейкемия)
10. Синдром иммунокомплексных поражений (возможен)

# Лабораторные данные:

## 1. Лейкоцитоз

> 100000 – лейкемический лейкоз

< N < 100000 – сублейкемический

< N - алейкемический (часто с панцитопенией)

При острых лейкозах часто отмечается «hiatus leukaemicus»

## 2. Часто гранулоцитопения

## 3. Анемия

4. В миелограмме бластов 20-90% (в среднем  $\approx$  50%)

5. Часто гиперурикемия (ураты из лейкозных клеток)

6. Лизоцим бластов повреждает канальцы в почках → часто гипо-К- и гипо-Na-емия

7. Возможны колебания глюкозы крови

# Дифференциальная диагностика лейкозов

- Реактивные лейкоцитозы
- Острый инфекционный лимфоцитоз (у детей)
- Лейкемоидные реакции (нейтрофильного и лимфатического типов)
- Алейкемические лейкозы дифференцируются с гиперспленизмом, гранулоцитопениями, тромбоцитопениями, апластическими анемиями
- Эритролейкоз дифференцируют с В12-дефицитной анемией (эритробласты похожи на мегалобласты)
- За лейкозное угнетение эритроидного ростка м.б. принята рефрактерная сидеробластная анемия

# Лечение острых лейкозов

Генеральная стратегия – полная ликвидация клеток лейкозного клона в организме, полное прекращение геометрической прогрессии патологического кроветворения

Современные цитостатики могут уничтожить до 99,9 - 99,999% лейкозных клеток. На момент диагностики лейкоза кол-во лейкозных клеток составляет 1-10 млрд. Если удастся в 1000 раз уменьшить кол-во клеток, то они уже не обнаруживаются ни в крови, ни в КМ, не обнаруживаются инфильтраты; т.е., наступает ремиссия. Но если лечение в этот момент прервать – вновь начнется пролиферация в геометрической прогрессии [рецидив.

Терапию начинают с мер, направленных на снижение числа бластов ниже определяемого.

# Лечение лейкозов

1. **ЛЕЙКОЦИТОФЕРЕЗ** (механическая элиминация бластов; особенно показан при лейкемических лейкозах)
2. **ХИМИОТЕРАПИЯ** (химиотерапевтическое уничтожение бластов). Этапы:
  - Интенсивная индукционная (вводная) химиотерапия, - индукция ремиссии
  - По достижении ремиссии – терапия консолидации или ранней интенсификации (для закрепления эффекта; в идеале – до полного уничтожения бластов)
  - На протяжении нескольких последующих лет назначают более низкие дозы цитостатиков – поддерживающая терапия.
  - Интенсивная терапия на протяжении более 6 мес после наступления ремиссии – поздняя интенсификация.
3. **РАДИОТЕРАПИЯ** (терапия ионизирующим излучением). Эффект основан на Законе Бергонье: «Радиочувствительность клетки тем выше, чем выше ее митотический потенциал и чем ниже степень дифференцировки».
4. **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ** (донорство и аутодонорство)
5. **ПОСИНДРОМНАЯ ТЕРАПИЯ**, борьба с осложнениями

# Лечение по этапам (на примере лейкомического лейкоза)

- Лейкоцитозферез (профилактика гипеурикемии от гибели бластов)
- Индукция ремиссии. Примеры схем 1 этапа при ОЛЛ:
  - RASOP: рубомицин —  $40 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1, 2, 3-й дни; цитозар —  $100 \text{ мг/м}^2$ , в/в каждые 12 ч с 1 по 7 дни; циклофосфан —  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в, с 1 по 7 дни и преднизолон — по  $40 \text{ мг/м}^2$  ежедневно. Далее перерыв 14 дней, затем идет курс консолидации.
  - СНОР: в 1-й день вводят: циклофосфан —  $750 \text{ мг/м}^2$ , адриамицин —  $50 \text{ мг/м}^2$ , онковин —  $2 \text{ мг}$  в/в и преднизолон —  $100 \text{ мг/м}^2$  (5 дней) (per os).
  - РОМР: 6-меркаптопурин  $500 \text{ мг/м}^2$ , с 1-го по 5 день; Винкристин (онковин)  $2 \text{ мг}$  в 1 день; метотрексат  $75 \text{ мг/м}^2$ , в/в, с 1 по 5 день; преднизолон  $200 \text{ мг}$ , с 1-го по 5 день.
- Пример схемы «7+3» 1 этапа при миелодисплазиях (ОНЛ, ОМЛ, ОММЛ):
  - цитозар в теч.7 дней непрерывно по  $200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  или 2 р/д каждые 12ч по  $200/\text{м}^2$  в теч. 2ч в/в
  - рубомицин в/в стр.  $45 \text{ мг/м}^2$  (лицам  $>60$  лет  $30 \text{ мг/м}^2$ ) в 1-й, 2-й и 3-й день курса.
  - к цитозару и рубомицину м/б добавлен 6-меркаптопурин ( $50 \text{ мг/м}^2$  2 раза в день); □ доза цитозара уменьшается до  $100 \text{ мг/м}^2$  (вводят каждые 12ч)- 8 дней, 6-меркаптопурин с 3 по 9 дни
- Заготовка аутотрансплантата (КМ, Эр./масса), перчинг (очистка от бластов)
- Химиотерапия консолидации (интенсивная—полными дозами цитостатиков) в/в и эндолюмбально + лучевая терапия □ (ауто)трансплантация.
- Поддерживающая терапия (реакция, через 5 лет непрерывной ремиссии)

# ПАРАПРОТЕИНОЗЫ:

Миеломная болезнь (плазмоцитома): пролиферация плазматических клеток одного клона

- Костная симптоматика - оссалгии, разрушения костей, патологические переломы (т.к. опухолевые клетки активизируют остеокласты)
- Гиперкальциемия (из костей)
- Гипер- и диспротеинемия (гипер-М-глобулинемия) (↓ зрение, ЦНС)
- Повышение вязкости крови (вследствие гиперпротеинемии)
- Почечные расстройства (синдром канальцевых нарушений Фанкони, протеинурия Бенс-Джонса, часто инфекции МПС и развитие ХПН)
- Анемия (метаплазия КМ, миелосупрессия, В12-дефицит, гемолизы)
- Иммунодефицит (несостоятельность защиты при гипер-М-глобулинемии)

# Лечение миеломной болезни

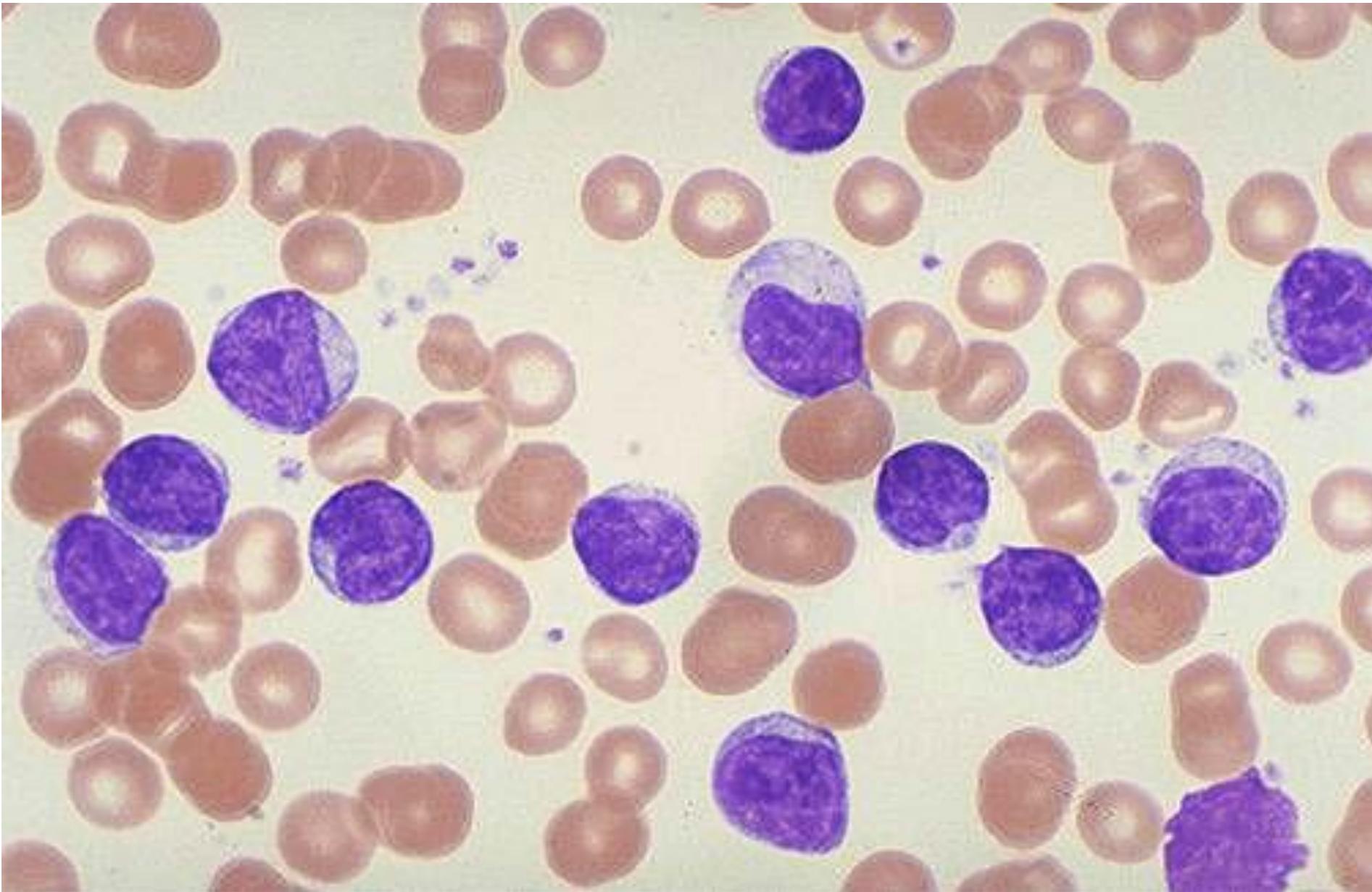
## 1. Систематическая химиотерапия:

- мелфалан (или циклофосфан, хлорбутин) с преднизолоном по 4-7 дней каждые 4-6 недель 1-2 года

## 2. Симптоматическая терапия:

- ГКС (позволяют снизить  $Ca^{2+}$ )
- Аллопуринол + обильное питье (борьба с уратной нефропатией)
- Борьба с инфекциями (АБТ)
- Плазмаферез (↓вязкости, против иммунокомплексных осложнений)
- В12, фолаты (стимуляция Эр-поэза)
- Посиндромная терапия

**ИЛЛЮСТРАЦИИ:**













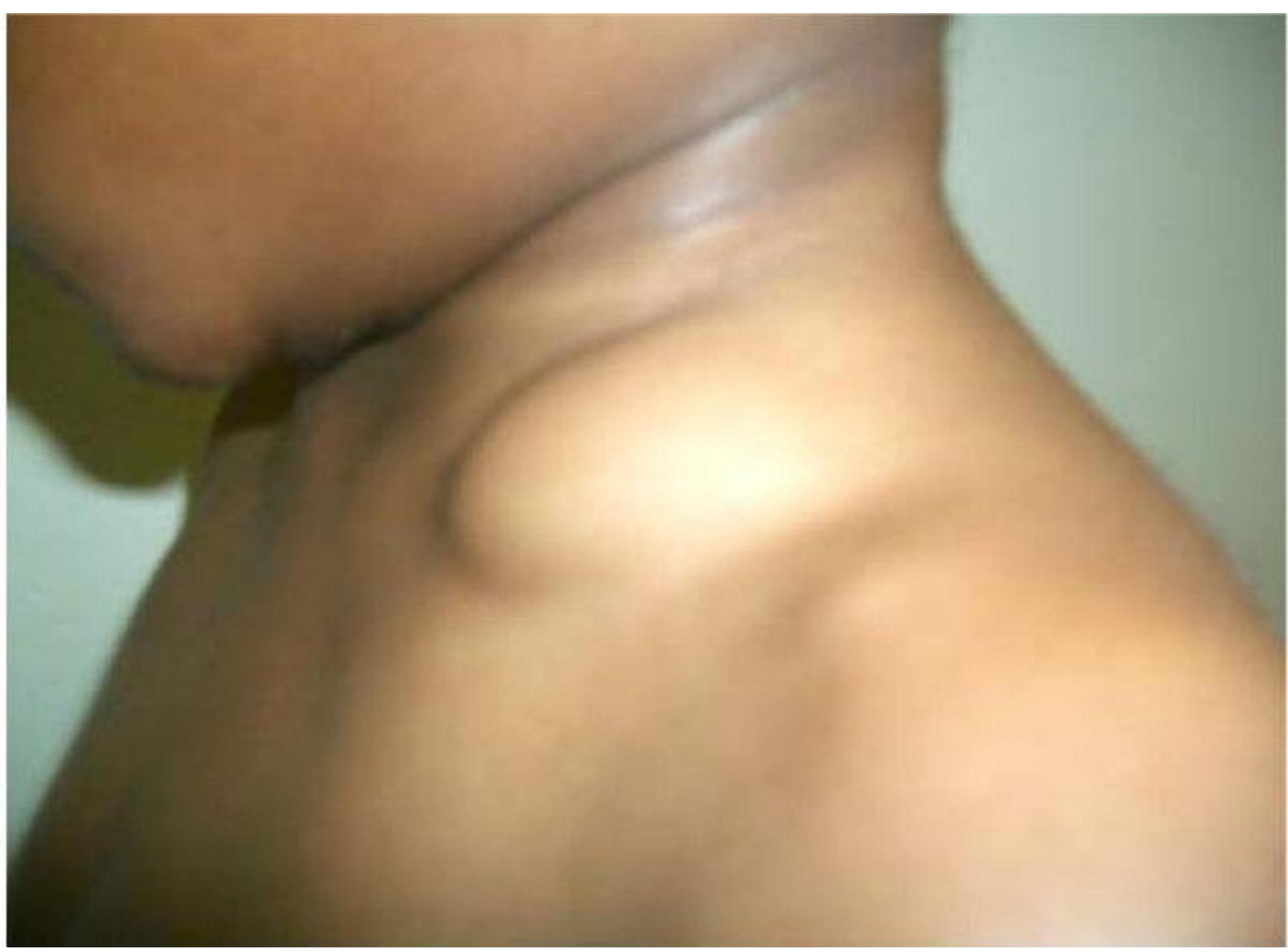














⑤



⑥





