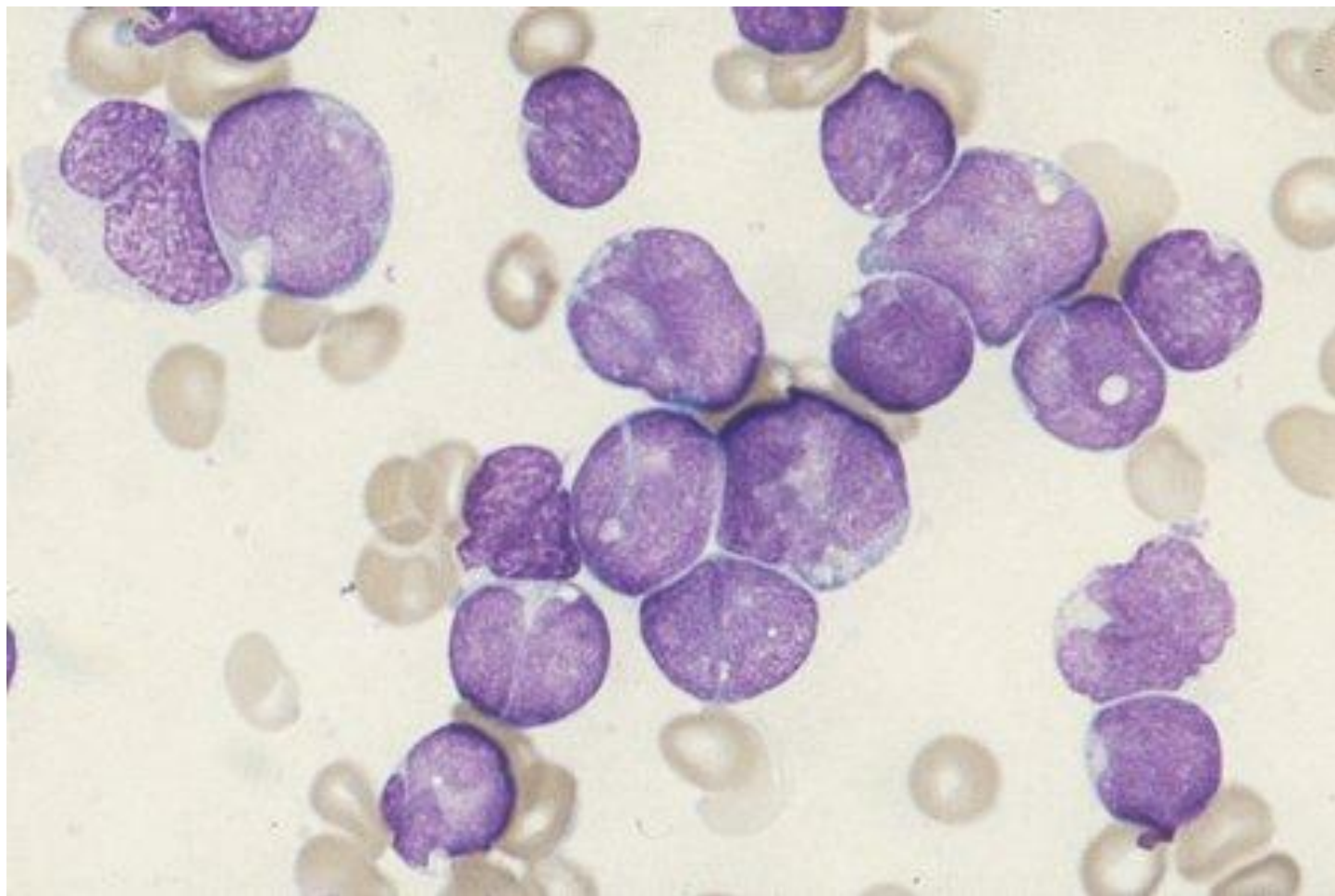


Острые лейкозы



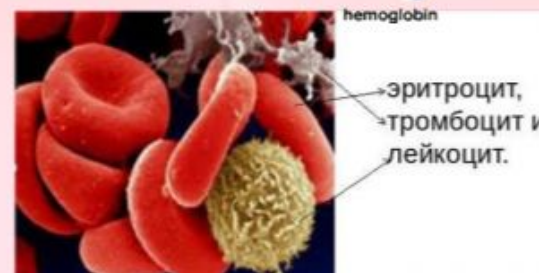
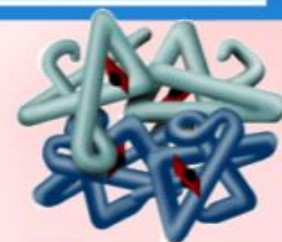
Состав крови

Плазма (50-60 % крови)

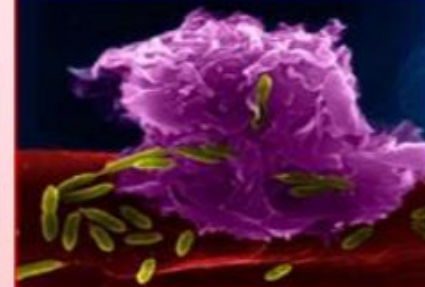
- ❖ Вода 90-92%
- ❖ Белки 7%
- ❖ Жиры 0,8%
- ❖ Глюкоза 0,12%
- ❖ Мин. Соли 0,9%
- ❖ Ферменты
- ❖ Гормоны
- ❖ Продукты жизнедеятельности

Форменные элементы (50-40 % крови)

- ❖ Эритроциты
- ❖ Лейкоциты
- ❖ Тромбоциты



Лейкоцит против бактерий!

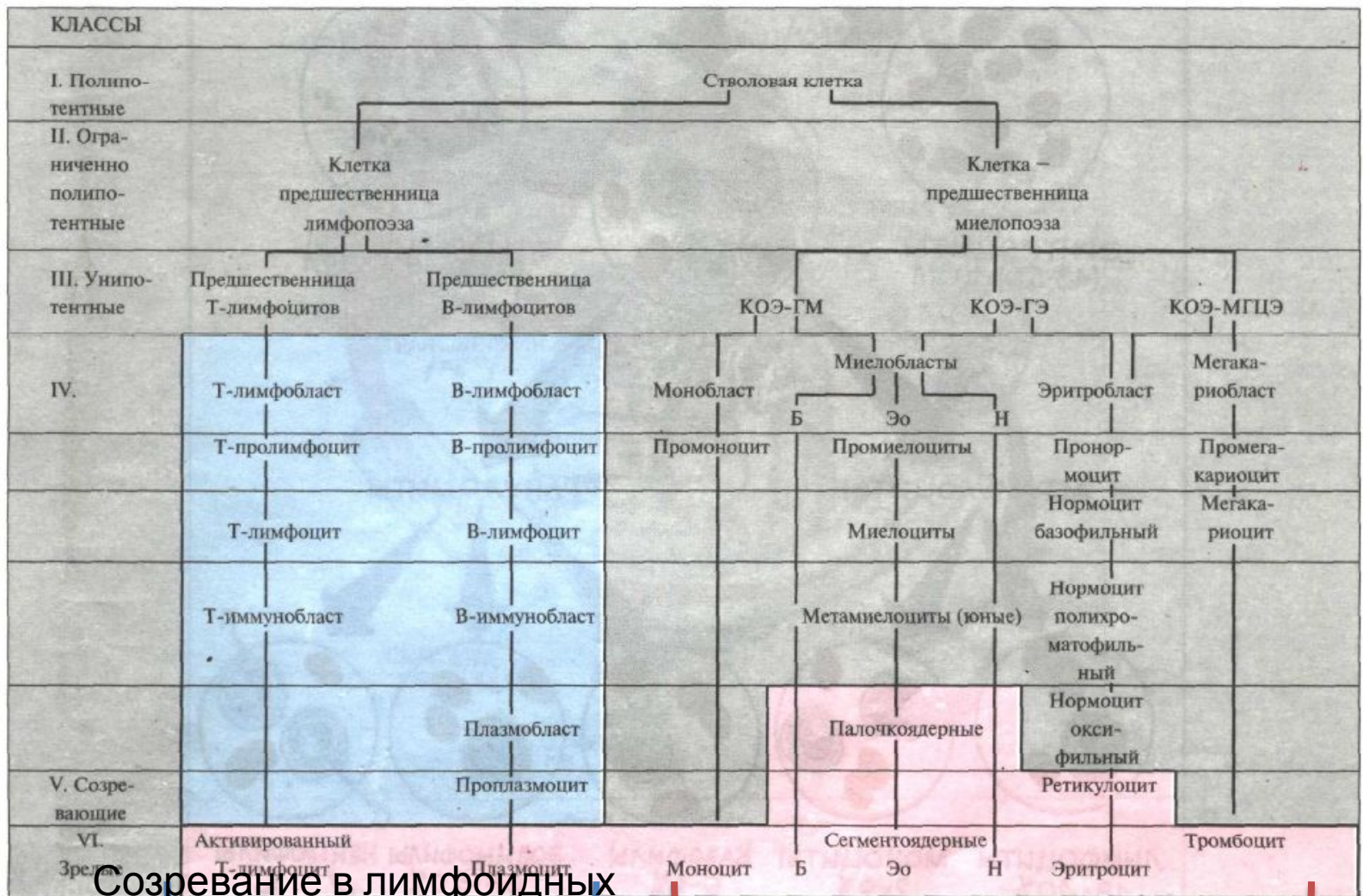


Тромб



Название клетки	Форма	Строение	Место образования	Функции
Эритроциты	Двояковогнутый диск	Нет ядра, содержит гемоглобин	Красный костный мозг, селезенка	Переносит O ₂ и CO ₂
Лейкоциты	Округлая	Бесцветная клетка, содержит ядро	Селезенка, лимфатические узлы, костный мозг	Защитная
Тромбоциты	Неправильная	Фрагменты крупных клеток костного мозга, без ядра	Красный костный мозг	Свертывание крови

Схема гемопоэза (по А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову)



Созревание в лимфоидных тканях

Созревание в ККМ

Примечание: Розовым цветом обозначены клетки, присутствующие в периферической крови, синим – в лимфоидных органах.

Б – базофилы,
Эо – эозинофилы,
Н – нейтрофилы.

Группы гемобластоз

Лейкозы (лейкемии) — опухоли с первичным поражением костного мозга, нелейкемические гемобластозы — опухоли, возникающие из клеток крови вне костного мозга с возможным дальнейшим метастазированием в последний.

К острым относят опухоли, представленные бластными (незрелыми) клетками. Клеточный субстрат хронических лейкозов — зрелые дифференцированные клетки крови. Нелейкемические гемобластозы включают в себя большую группу внекостномозговых поражений лимфатической и нелимфатической природы, которые также могут развиваться из бластных или зрелых дифференцированных клеток.

Гемобластозы — злокачественные новообразования, развивающиеся из клеток кроветворной ткани.

Гемобластозы

Мутация Клетки Кроветворной Системы

Развитие клона опухолевых клеток



Лейкозы –

**злокачественные опухоли
кровообразительной ткани с первичной
локализацией в костном мозге с
последующей диссеминацией в
периферической крови, селезенке,
лимфатических узлах и других
тканях**

Классификация лейкозов по составу периферической крови

острые

- 1) наличие большого количества бластных форм >50%,
- 2) отсутствие промежуточных форм лейкоцитов (лейкемический провал - hiatus leucaemicus)

хронические

- 1) мало бластных форм до 10%,
- 2) имеются все промежуточные формы лейкоцитов.

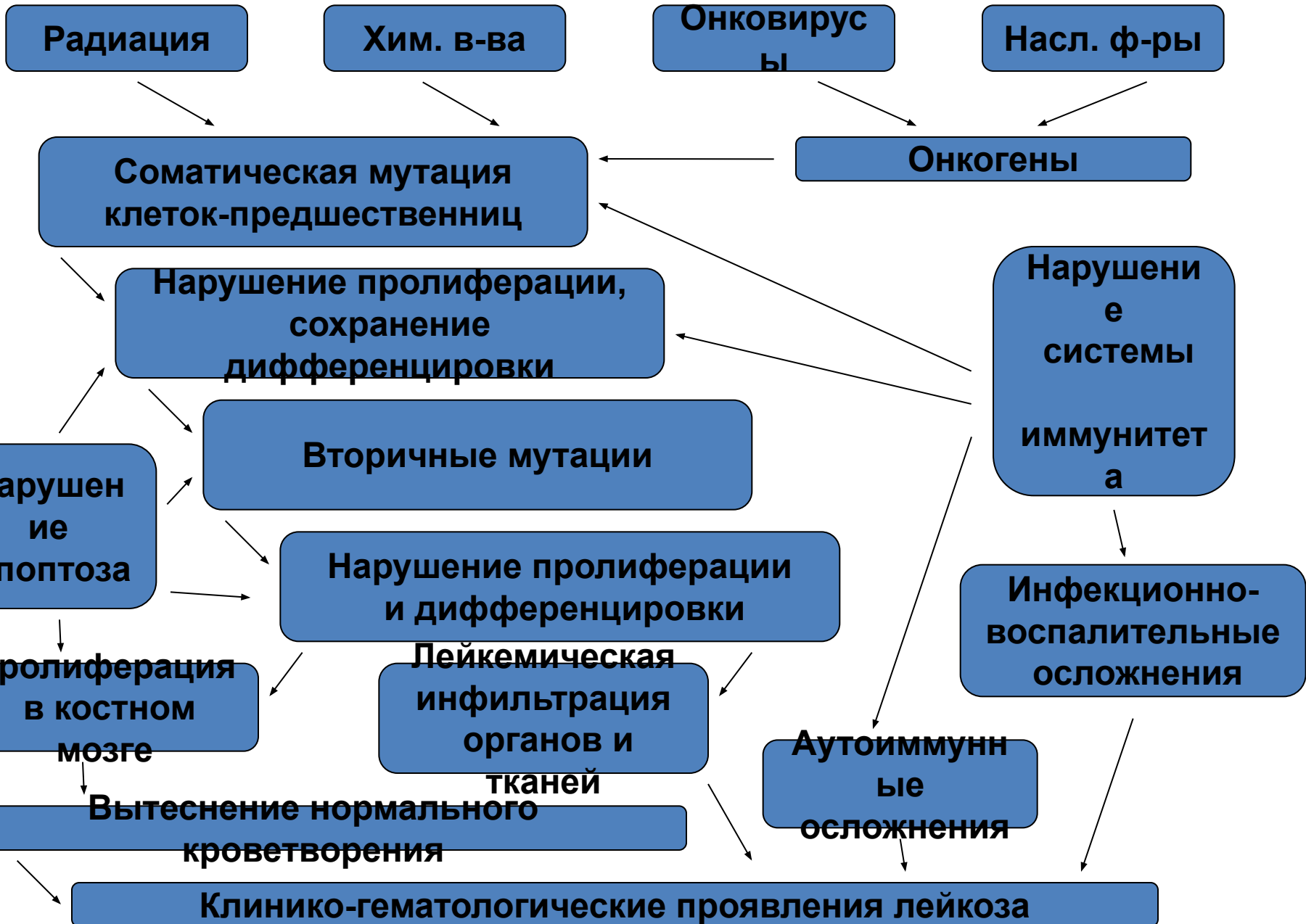
Острые лейкозы –

быстро прогрессирующие формы лейкоза, характеризующиеся замещением нормального костного мозга незрелыми бластными гемопозитическими клетками без дифференциации их в зрелые клетки крови

Этиология

- Ионизирующая радиация
- Химические вещества
- Лекарственные препараты
- Вирусная инфекция
- Генетические и наследственные факторы

Патогенез лейкоза



FAB - классификация острых лейкозов

Миелоидные лейкозы

M₀ – с недифференцированными бластами

M₁ – ОМЛ без признаков созревания бластов

M₂ – ОМЛ с признаками созревания бластов

M₃ – промиелоцитарный лейкоз

M₄ – миеломоноцитарный лейкоз

M₅ – моноцитарный лейкоз

M₆ – острый эритролейкоз

M₇ – острый мегакариобластный лейкоз

Лимфобластные лейкозы

L₁ – с малыми размерами бластов

L₂ – с крупными размерами бластов

L₃ – с бластными клетками типа клеток при лимфоме Беркитта

- ОЛЛ чаще наблюдается у детей до 15 лет, у взрослых на него приходится не более 15-20%.
- ОМЛ развивается преимущественно у взрослых (80%), у детей около 20%.

Клиническая картина

1. Начальная стадия. Различные варианты:

Острое начало — наблюдается у 50% больных и характеризуется высокой температурой тела (иногда с ознобами), выраженной слабостью, интоксикацией, болями в суставах, болями при глотании, болями в животе. Такое начало заболевания, как правило, трактуют как грипп, ангину, ревматизм, острое респираторное заболевание.

Начало заболевания с выраженными геморрагическими явлениями - наблюдается у 10% больных и характеризуется профузным кровотечением различной локализации (носовым, желудочно-кишечным, церебральным и др.).

Медленное начало характеризуется развитием неспецифического симптомокомплекса: нарастающей слабостью, прогрессирующим снижением работоспособности, выраженной усталостью, болями в костях, мышцах, суставах, незначительным увеличением лимфатических узлов, умеренными геморрагическими проявлениями и появлением небольших геморрагии на коже в виде «синяков».

Бессимптомное (скрытое) начало — наблюдается у 5% пациентов, общее состояние больных не нарушается, самочувствие вполне удовлетворительное. у некоторых больных целенаправленное исследование может выявить незначительное увеличение печени и селезенки. Заболевание выявляется при случайном исследовании периферической крови (при заполнении санаторнокурортной карты, прохождении медицинского осмотра при оформлении на работу и т.д.).

Клиническая картина

2. Стадия развернутой клинической картины

развивается вследствие интенсивной пролиферации, накопления злокачественных лейкозных клеток и выраженных внекостномозговых проявлений.

Больные жалуются на резко выраженную прогрессирующую слабость, быструю утомляемость, боли в костях и суставах, боли в области печени и селезенки, повышение температуры тела, головную боль.

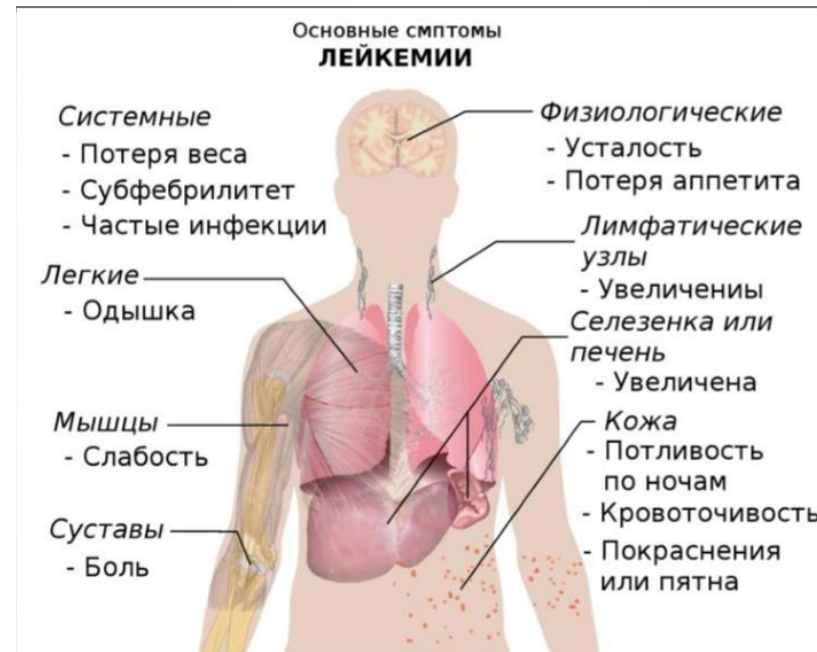
Клиническая картина

3. Терминальная стадия

— фаза заболевания, характеризующаяся тем, что терапевтические возможности контроля над лейкозным процессом полностью исчерпаны, и наступило необратимое тотальное угнетение нормального гемопоэза (кроветворение).

Отмечается:

- ❖ резкое ухудшение общего состояния; усиление потливости;
- ❖ стойкое немотивированное повышение температуры;
- ❖ появляются сильные боли в костях и суставах;
- ❖ важным признаком является появление рефрактерности (невосприимчивость) к проводимой терапии;
- ❖ значительно увеличена селезенка;
- ❖ нарастает анемия, тромбоцитопения.
- ❖ Геморрагический синдром, отсутствовавший в развернутой стадии, почти постоянно появляется в терминальном периоде.
- ❖ Опухолевый процесс в терминальной стадии начинает распространяться за пределы костного мозга.



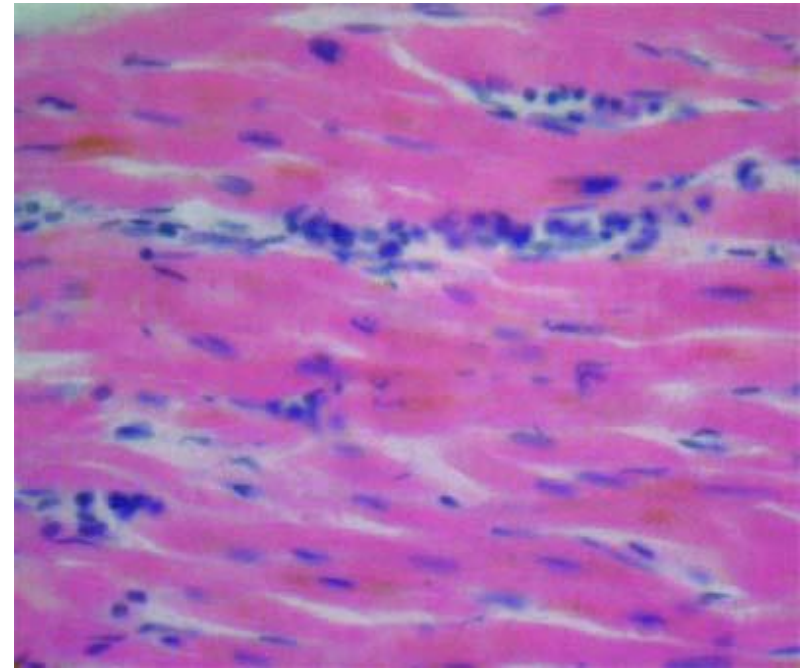
Клинические проявления острого лейкоза

Синдромы:

- гиперпластический
- геморрагический
- анемический
- интоксикационный
- иммунодефицитный

Гиперпластический синдром

лимфоаденопатия,
гепатоспленомегалия,
увеличение миндалин,
язвенно-некротический
стоматит,
болезненность
при перкуссии костей,
лейкемиды,
тестикулярный лейкоз,
нейролейкемия



Инфильтрация миокарда

Нейролейкемия

Встречается у 12-18%, резко ухудшает прогноз

Клинические формы:

- Энцефалитическая
- Менингоэнцефалитическая
- Диэнцефальная
- Менингомиелитическая
- Полирадикулоневритическая
- Менингеальная

Геморрагический синдром

Наблюдается у 50-60% больных, обусловлен тромбоцитопенией, повышенной проницаемостью стенки сосудов, дефицитов факторов свертывания крови, усилением фибринолиза

**Внутрикожные
кровоизлияния,
носовые, желудочные,
кишечные, почечные,
легочные, маточные,
внутричерепральные
кровотечения**

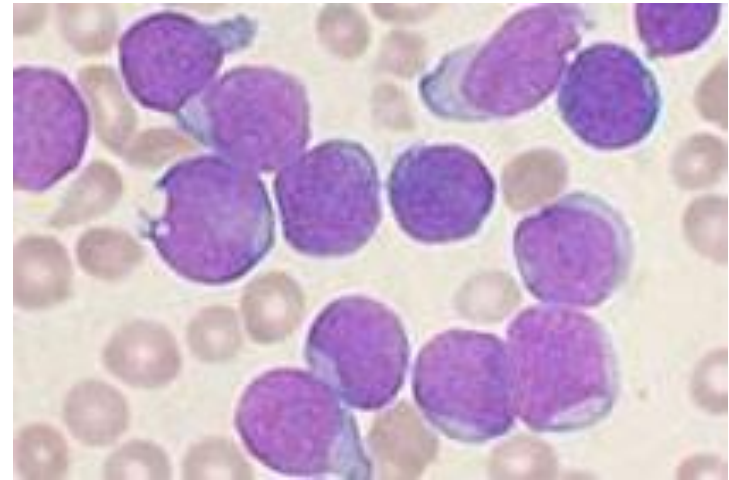


Геморрагии в перикарде

Анемический синдром

Развивается у 100% больных вследствие:

- Угнетения эритроидного ростка в костном мозге
- Интоксикации
- Кровотечений



Интоксикационный синдром

- Слабость
- Лихорадка
- Повышенное потоотделение
- Головная боль
- Отсутствие аппетита
- Снижение массы тела
- Оссалгии
- Тошнота, рвота

Иммунодефицитный синдром

Нарушения:

клеточного иммунитета

гуморального иммунитета

фагоцитоза

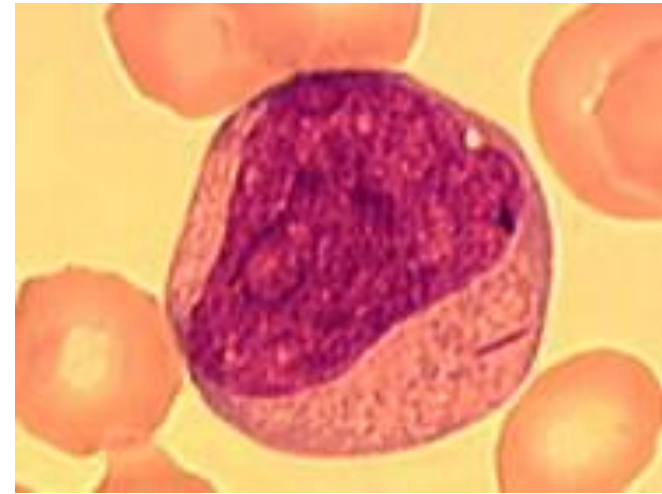
системы комплемента

приводят к развитию различных
инфекционно-воспалительных процессов,
в первую очередь, пневмоний

Диагностика

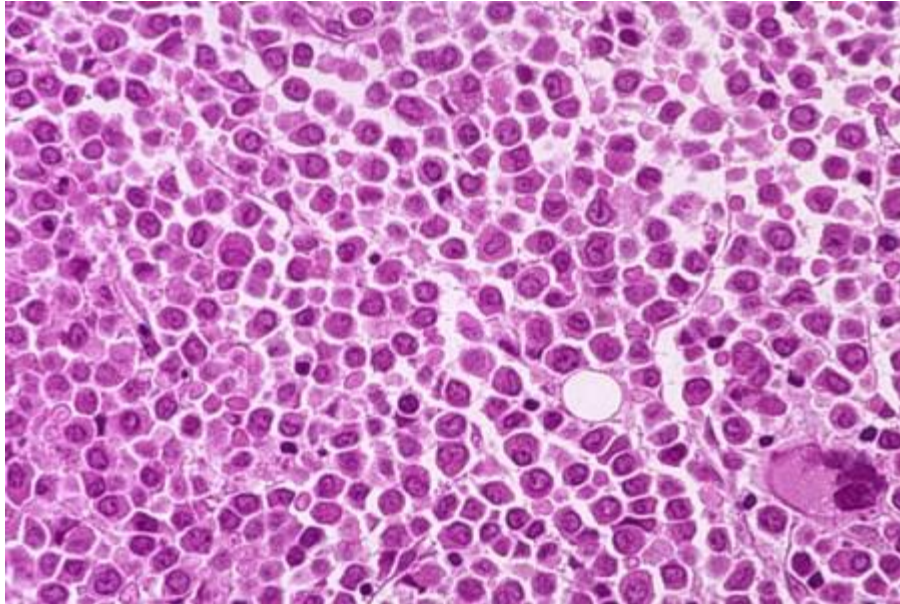
Общий анализ крови

- Анемия с ретикулоцитопенией
- Тромбоцитопения
- Изменение количества лейкоцитов:
 - лейкемическая форма
 - сублейкемическая форма
 - алейкемическая форма
- Бластемия
- Нейтропения
- Исчезновение эозинофилов, базофилов
- «Лейкемическое зияние»
- Увеличение СОЭ



Миелограмма

- Количество бластов более 20%



- Редукция эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков

Цитохимические особенности бластов

Вариант ОЛ	Цитохимические реакции					
	Гликоген (ШИК)	Липиды	Миело-пероксид аза	Кислая фосфата за	анафтил ацетат эстераза	Хлор ацетат эстераза
М₀	-	-	-	-	-	-
М₁	- / +	+	+	+	+	- / +
М₂	- / +	+	+	+	- / +	- / +
М₃	+ (-)	резко +	резко +	+	слабо +	резко +
М₄	слабо +	+	+	+	+	+
М₅	слабо +	-	-	+	резко +	слабо +
М₆	+	+ (-)	+ (-)	+	- (+)	-
М₇	+	-	-	+	+ (-)	-
L	+	-	-	+	-	-

Иммунофенотипирование

Морфологические типы ОМЛ	Иммунологические фенотипы
М0 (недифференцируемый)	CD13, CD33, CD34, CD14, CD15
М1, М2 (миелобластный)	HLA-DR, CD11, 13, 15, 32, 33
М3 (промиелоцитарный)	CD13, CD33, CD11, CD15
М4 (миеломоноцитарный)	HLA-DR, CD11, 13, 14, 15, 32, 33
М5 (монобластный)	HLA-DR, CD11, 13, 14, 33
М6 (эритролейкоз)	HLA-DR, гликофорин А, АВН, спектрин, CD13, CD33
М7 (мегакариобластный)	Гликопротеин Ib, IIb/IIIa, ФВб, CD13, CD33, CD41, CD42, CD61
В-клеточный ОЛЛ	Т-клеточный ОЛЛ
0-ОЛЛ (нуль-клеточный)	Т1-ОЛЛ
Common-ОЛЛ («общего типа»)	Т2-ОЛЛ
Пре-пре-В-ОЛЛ	Т3-ОЛЛ
Пре-В-ОЛЛ	
В-ОЛЛ	

Дополнительные методы исследования

- Рентгенография
- УЗИ
- Люмбальная пункция
- Компьютерная томография
- Электрокардиография

Клинико-гематологические стадии острого лейкоза

- Первый острый период (I атака)
- Ремиссия
- Рецидив
- Терминальная стадия
- Выздоровление

Полная клинико-гематологическая ремиссия:

- Нормализация клинического статуса
- Нормализация гемограммы:
 - гемоглобин не ниже 110 г/л
 - гранулоциты более $1,5 \times 10^9$ /л
 - тромбоциты более 100×10^9 /л
- Показатели миелограммы:
 - бласты менее 5%
 - сумма бластов с лимфоцитами менее 20%

Неполная клинико-гематологическая ремиссия:

- Нормализация клинического статуса
- Нормализация гемограммы
- В миелограмме не более 20% бластов

Лечение

Задачи цитостатической терапии острых лейкозов:

- **Индукция ремиссии**
- **Консолидация ремиссии**
- **Профилактика нейролейкемии**
- **Лечение в ремиссию**
- **Постиндукционная терапия**

Группы цитостатиков

- Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)
- Антиметаболиты (метотрексат, 6-тиогуанин, цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурин)
- Растительные алкалоиды (винкристин, винбластин)
- Алкилирующие средства (циклофосфан)
- Производные мочевины (нитромочевина, гидреа)
- Противоопухолевые антибиотики (даунорубицин, рубомицин, адренамицин)
- Ферменты (L-аспарагиназа, этапозид)
- Анракиноины (митоксантрон, амсакрин)

Основные схемы лечения

Острого миелобластного лейкоза:

«7+3» – цитарабин + даунорубицин

«5+2» – цитозар + рубомицин

ОАН – онковин + цитозар + преднизолон

ДАТ – цитарабин + даунорубицин

Острого лимфобластного лейкоза:

ВНР – винкристин + рубомицин + преднизолон

**ЛА-ВНР – L-аспарагиназа + винкристин + рубомицин
+ преднизолон**

**СНОР – адриабластин + циклофосфан + онковин
+ преднизолон**

**СОАР – циклофосфан + винкристин + цитозар
+ преднизолон**

**ПРОТОКОЛ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ДЛЯ РН-
НЕГАТИВНЫХ ОЛЛ В ВОЗРАСТЕ МОЛОЖЕ 55 ЛЕТ - ОЛЛ 2009.**

Схема протокола «ALL-2009»

Предфаза: Преднизолон 60 мг/м² 1-7 дни

Пункция КМ на 8 день

< 25% бластов

Индукция I фаза

Преднизолон 60 мг/м²
8-28 дни + 7 дней отмены

Даунорубин 45 мг/м² 8, 15, 22 дни
Винкристин 2 мг 8, 15, 22 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 29, 36 дни

≥ 25% бластов

Индукция I фаза

Дексаметазон 10 мг/м²
8-28 дни + 7 дней отмены

88

Пункция КМ на 36 день

Индукция II фаза

Меркаптопурин 25 мг/м² 43-70 дни
Циклофосфан 1000 мг/м² 43 день
Цитарабин 75 мг/м² 45-48, 59-62 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 50, 57, 64 дни

Пункция КМ на 70 день

≤ 5% бластов

Консолидация I

Дексаметазон 10 мг/м² 71-84 дни + 7 дней отмены
Доксорубин 30 мг/м² 71, 85 дни
Винкристин 2 мг 71, 85 дни

> 5% бластов

**программа
лечения
резистентных форм**

Консолидация II
Меркаптопурин 50 мг/м² 92-105 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 92, 99 дни

Консолидация III
Меркаптопурин 25 мг/м² 106-133 дни
Циклофосфан 1000 мг/м² 106 день
Цитарабин 75 мг/м² 108-111, 122-125 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 113, 127 дни

(для больных с Т-ОЛЛ осуществляется сбор СКК, аутологичная ТКМ выполняется после/вместо IV и V консолидации)

Консолидация IV
Метотрексат 1,5 г/м² (в течение 24 часов) 134 день
Дексаметазон 30 мг/м² 134-136 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 136 день

Консолидация V
Цитарабин 2 г/м² x 2 раза в день 148 день
Дексаметазон 30 мг/м² 148-150 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 150 день

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, циклы №3 (1-3)

89

Дексаметазон 10 мг/м² 1-3 дни
Меркаптопурин 50 мг/м² 4-28 дни
Винкристин 2 мг 1 день
Даунорубин 45 мг/м² 1 день
Метотрексат 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м² 3, 10 дни или
ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м² 3 день

(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения третьего курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м² в расчете на Даунорубин)

Поддерживающая терапия, циклы №21 (4-24)

Модификация дозы меркаптопурина в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

число лейкоцитов	число тромбоцитов	доза меркаптопурина
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л до 2,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л до 100x10 ⁹ /л	50% от дозы
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10 ⁹ /л	0%

Модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Трансплантация костного мозга

- Проводится только при полной клинико-гематологической ремиссии
- Перед операцией – химиотерапия в сверхвысоких дозах, иногда в сочетании с лучевой терапией
- Оптимальный донор – однояйцевый близнец или сибс, чаще – доноры с 35% совпадением по Ag HLA
- При отсутствии доноров – аутотрансплантация костного мозга, взятого в период ремиссии
- Главное осложнение – реакция трансплантат против хозяина



Вспомогательная терапия:

Профилактика нейрорлейкемии:

Облучение головы, эндолюмбальное введение метотрексата, цитозара, циклофосфана

Трансфузионная заместительная терапия:

Эритроцитарная, тромбоцитарная масса

Гемостатическая терапия:

Аминокапроновая кислота, дицинон, плазма

Дезинтоксикационное лечение:

Гемодез, альбумин, реополиглюкин, солевые растворы, гемосорбция, плазмоферез, плазмасорбция, бластоферез

Иммунотерапия:

Иммуноглобулин, лейкоцитарная масса, препараты интерферона, моноклональные антитела

Лечение инфекционных осложнений:

Антибиотики широкого спектра действия, противовирусные и фунгицидные препараты

Прогноз заболевания

- **Для острого миелобластного лейкоза:**
 - ✓ риск рецидива после химиотерапии - 60-90%
 - ✓ пятилетняя выживаемость после химиотерапии - 10-50%
 - ✓ пятилетняя выживаемость у лиц моложе 20 лет после трансплантации КМ - 40-60%
 - ✓ безрецидивные ремиссии более 5 лет - **15-20%**
- ✓ **Для острого лимфобластного лейкоза:**
 - ✓ полная ремиссия после химиотерапии у детей - 90%
 - ✓ полная ремиссия после химиотерапии у взрослых - 70-80%
 - ✓ безрецидивные ремиссии более 5 лет - **30-40%**