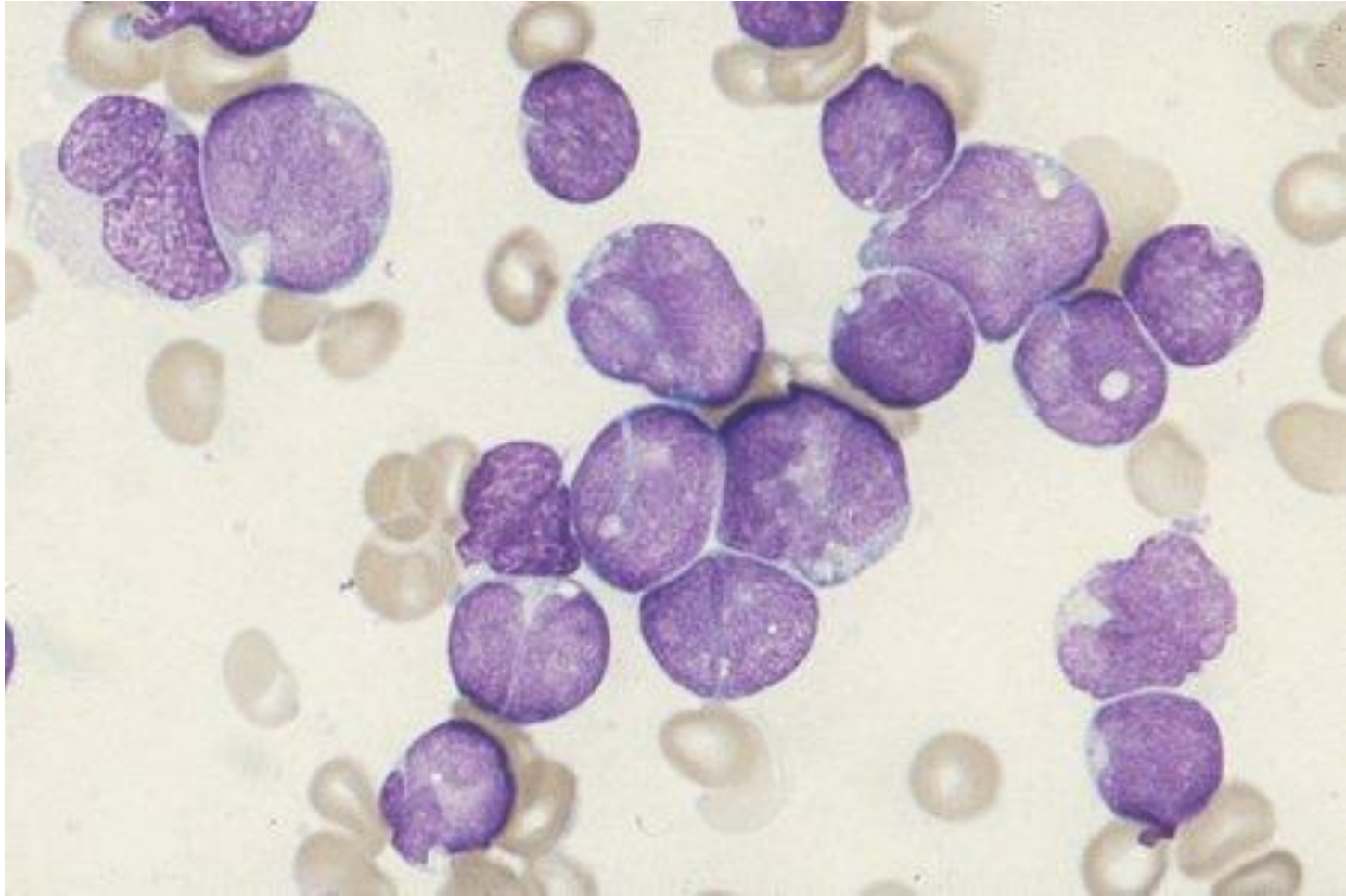


# Острые лейкозы



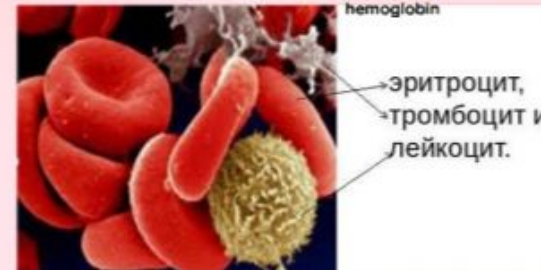
# Состав крови

## Плазма (50-60 % крови)

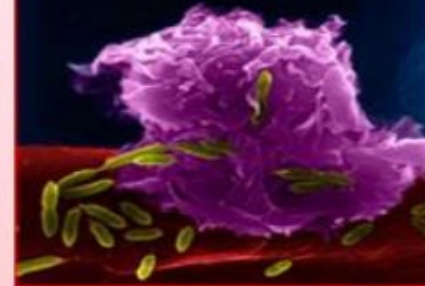
- ❖ Вода 90-92%
- ❖ Белки 7%
- ❖ Жиры 0,8%
- ❖ Глюкоза 0,12%
- ❖ Мин. Соли 0,9%
- ❖ Ферменты
- ❖ Гормоны
- ❖ Продукты жизнедеятельности

## Форменные элементы (50-40 % крови)

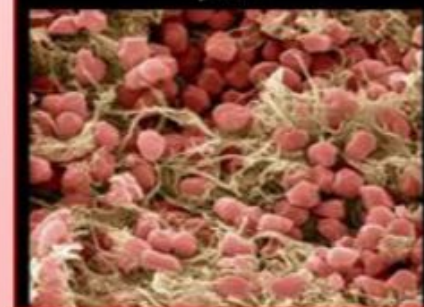
- ❖ Эритроциты
- ❖ Лейкоциты
- ❖ Тромбоциты



Лейкоцит против бактерий!



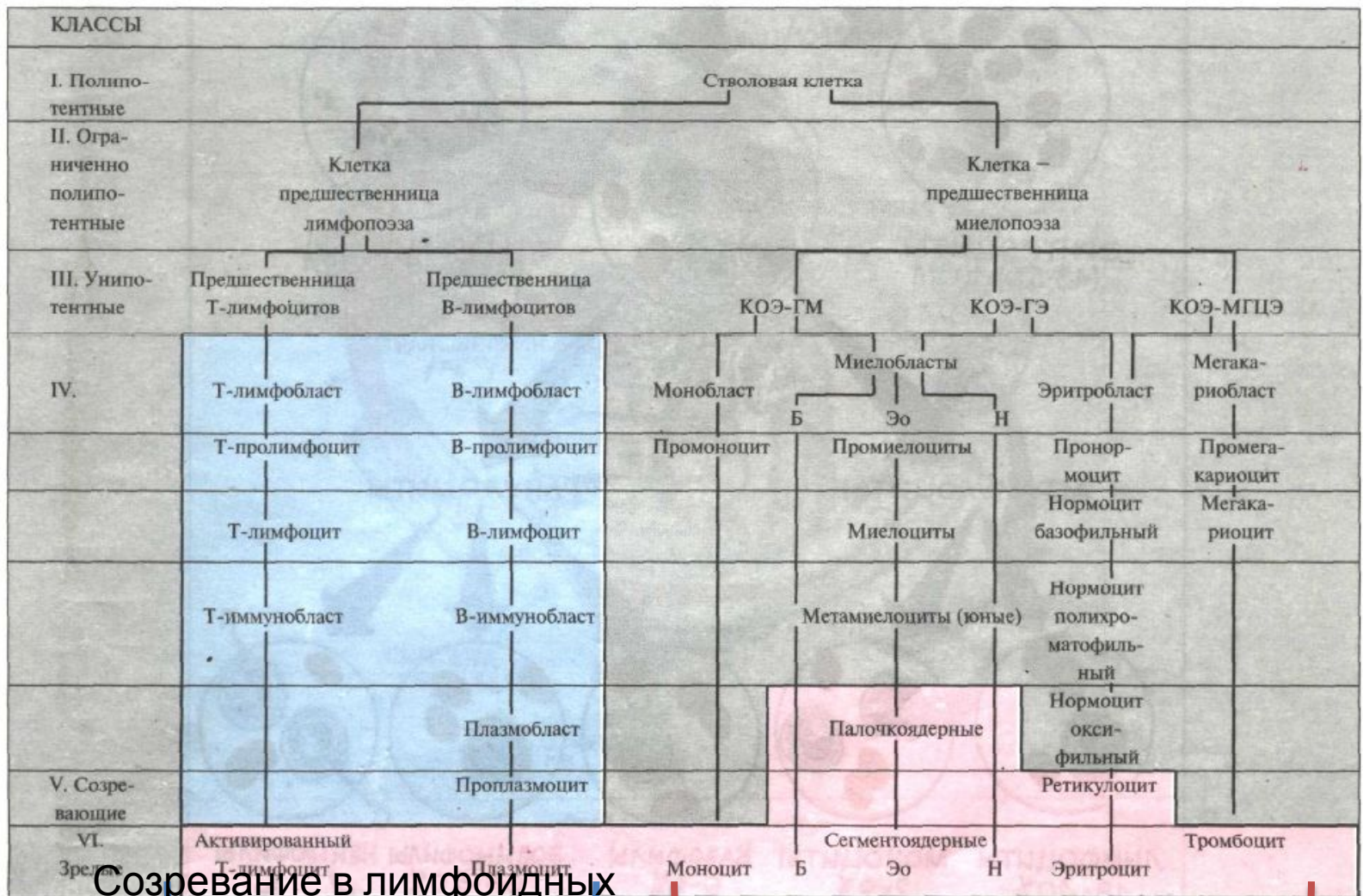
Тромб



Название клетки	Форма	Строение	Место образования	Функции
Эритроциты	Двояковогнутый диск	Нет ядра, содержит гемоглобин	Красный костный мозг, селезенка	Переносит O <sub>2</sub> и CO <sub>2</sub>
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.

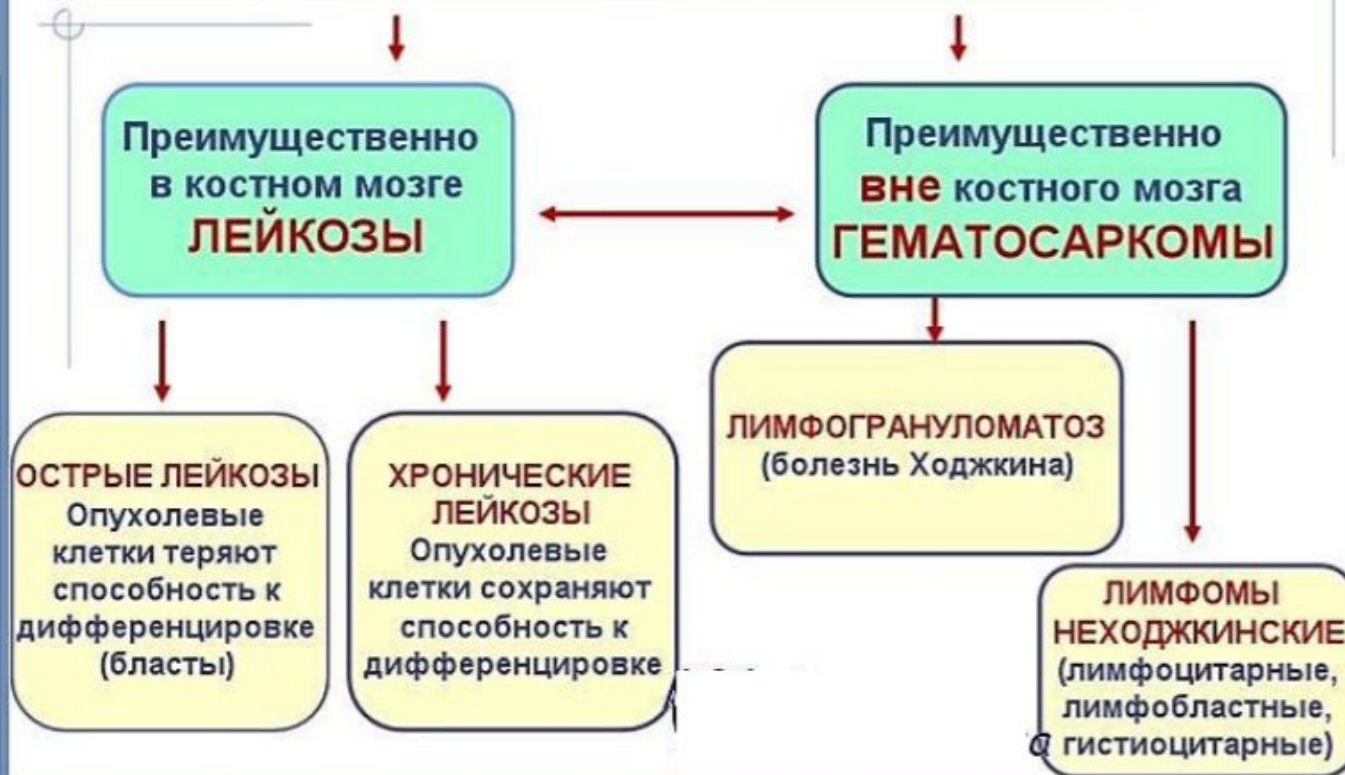
К острым относят опухоли, представленные бластными (незрелыми) клетками. Клеточный субстрат хронических лейкозов — зрелые дифференцированные клетки крови. Нелейкемические гемобластозы включают в себя большую группу внекостномозговых поражений лимфатической и нелимфатической природы, которые также могут 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 гемопоэтическими клетками без дифференциации их в зрелые клетки крови**

# Этиология

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





# FAB - классификация острых лейкозов

## Миелоидные лейкозы

M<sub>0</sub> – с недифференцированными бластами

M<sub>1</sub> – ОМЛ без признаков созревания бластов

M<sub>2</sub> – ОМЛ с признаками созревания бластов

M<sub>3</sub> – промиелоцитарный лейкоз

M<sub>4</sub> – миеломоноцитарный лейкоз

M<sub>5</sub> – моноцитарный лейкоз

M<sub>6</sub> – острый эритролейкоз

M<sub>7</sub> – острый мегакариобластный лейкоз

## Лимфобластные лейкозы

L<sub>1</sub> – с малыми размерами бластов

L<sub>2</sub> – с крупными размерами бластов

L<sub>3</sub> – 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.

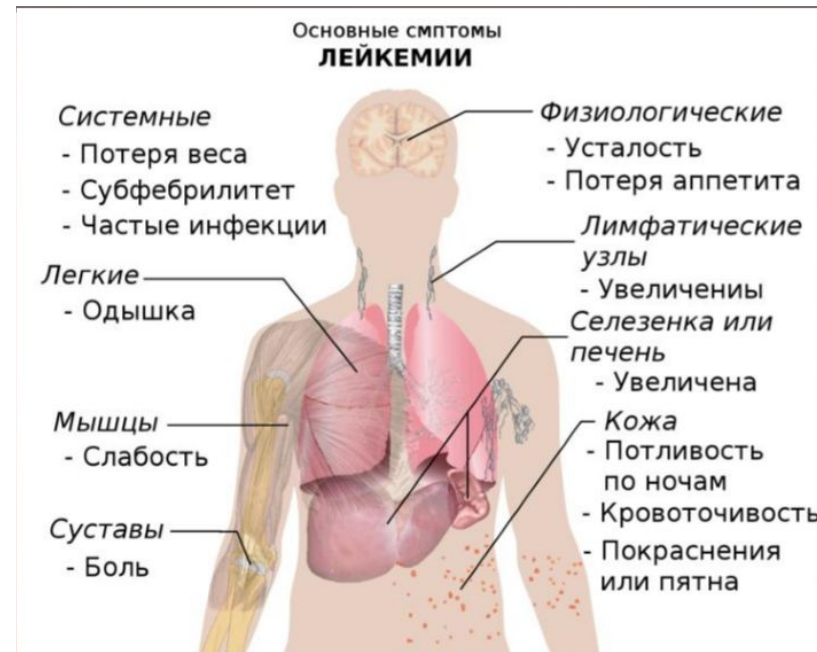
# Клиническая картина

## 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.



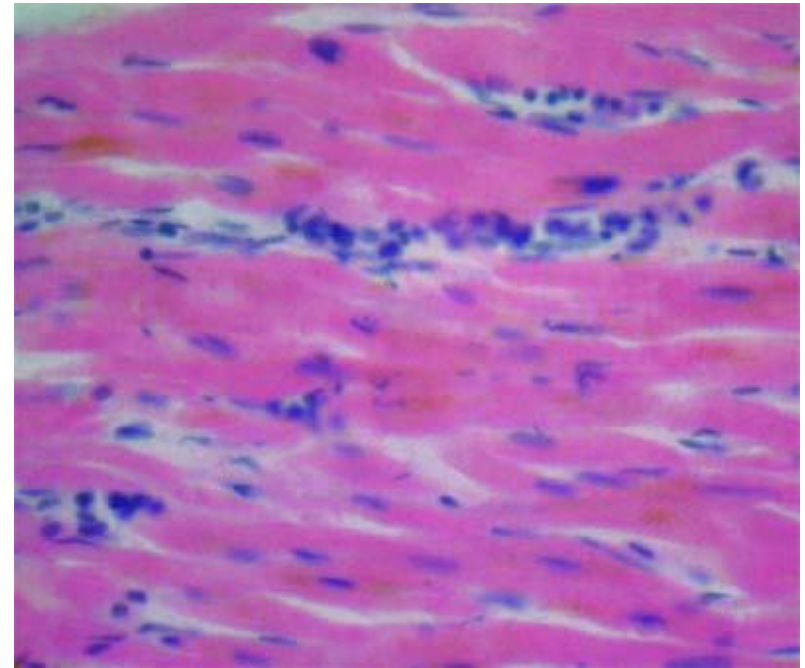
# Клинические проявления острого лейкоза

## 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**

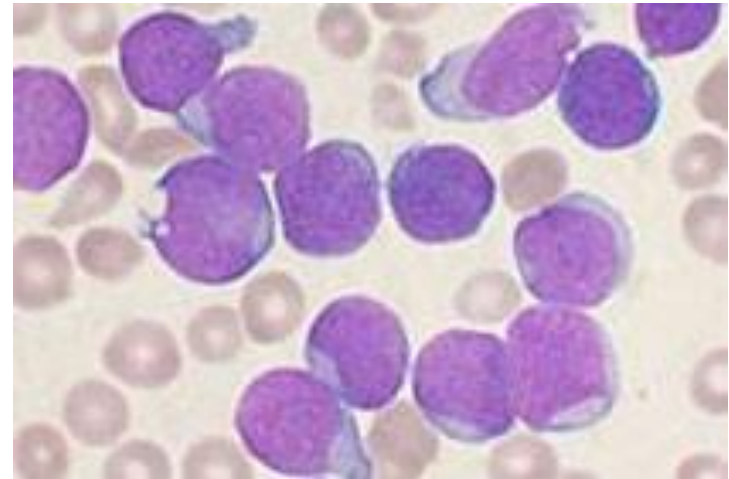


**Геморрагии в перикарде**

# 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

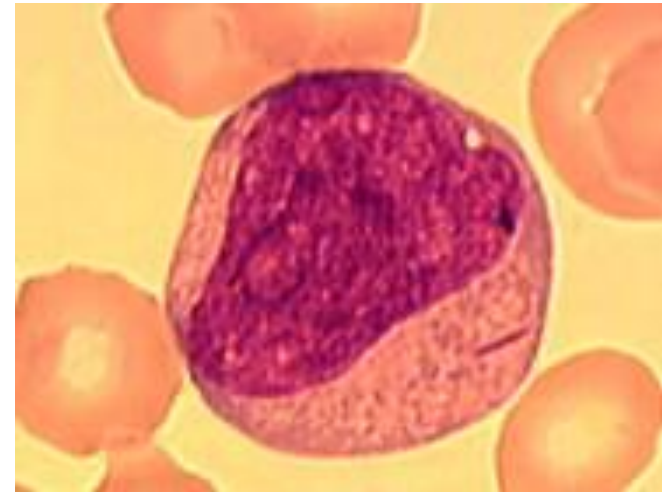
системы комплемента

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

# Диагностика

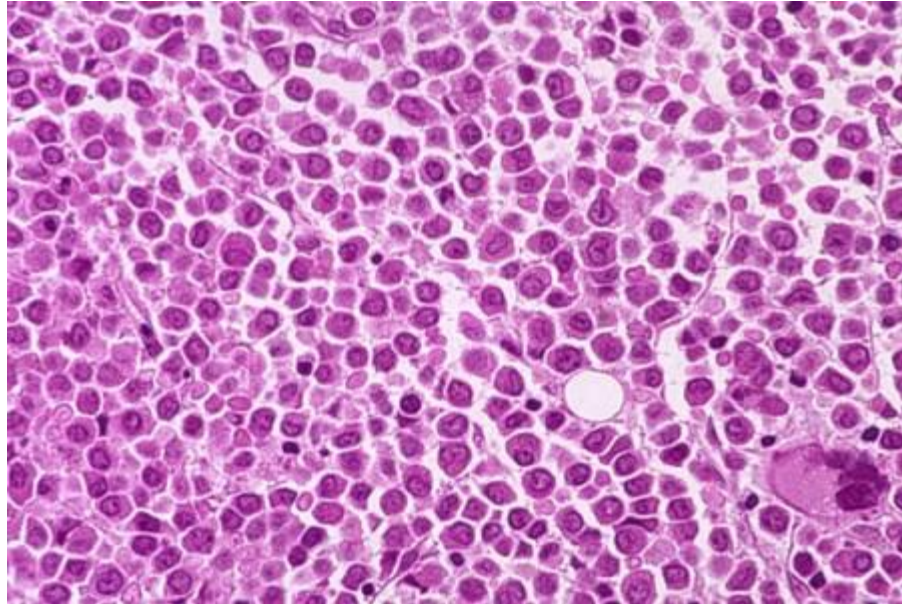
# Общий анализ крови

- 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
<b>М<sub>0</sub></b>	-	-	-	-	-	-
<b>М<sub>1</sub></b>	- / +	+	+	+	+	- / +
<b>М<sub>2</sub></b>	- / +	+	+	+	- / +	- / +
<b>М<sub>3</sub></b>	+ (-)	резко +	резко +	+	слабо +	резко +
<b>М<sub>4</sub></b>	слабо +	+	+	+	+	+
<b>М<sub>5</sub></b>	слабо +	-	-	+	резко +	слабо +
<b>М<sub>6</sub></b>	+	+ (-)	+ (-)	+	- (+)	-
<b>М<sub>7</sub></b>	+	-	-	+	+ (-)	-
<b>L</b>	+	-	-	+	-	-

# Иммунофенотипирование

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



# 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  $100 \times 10^9$  /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 + даунорубин**

**«5+2» – цитозар + рубомицин**

**ОАН – онковин + цитозар + преднизолон**

**ДАТ – цитарабин + даунорубин**

## *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/м<sup>2</sup> 1-7 дни

**Пункция КМ на 8 день**

**< 25% бластов**

**Индукция I фаза**

Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>  
8-28 дни + 7 дней отмены

Даунорубин 45 мг/м<sup>2</sup> 8, 15, 22 дни  
Винкристин 2 мг 8, 15, 22 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 29, 36 дни

**≥ 25% бластов**

**Индукция I фаза**

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>  
8-28 дни + 7 дней отмены

88

**Пункция КМ на 36 день**

**Индукция II фаза**

Меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup> 43-70 дни  
Циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> 43 день  
Цитарабин 75 мг/м<sup>2</sup> 45-48, 59-62 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 50, 57, 64 дни

**Пункция КМ на 70 день**

**≤ 5% бластов**

**Консолидация I**

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> 71-84 дни + 7 дней отмены  
Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> 71, 85 дни  
Винкристин 2 мг 71, 85 дни

**> 5% бластов**

**программа  
лечения  
резистентных форм**

**Консолидация II**  
Меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> 92-105 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 92, 99 дни

**Консолидация III**  
Меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup> 106-133 дни  
Циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> 106 день  
Цитарабин 75 мг/м<sup>2</sup> 108-111, 122-125 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> (в течение 24 часов) 134 день  
Дексаметазон 30 мг/м<sup>2</sup> 134-136 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 136 день

**Консолидация V**  
Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> x 2 раза в день 148 день  
Дексаметазон 30 мг/м<sup>2</sup> 148-150 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 1-3 дни  
Меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> 4-28 дни  
Винкристин 2 мг 1 день  
Даунорубин 45 мг/м<sup>2</sup> 1 день  
Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> 2, 9, 16, 23 дни  
L-аспарагиназа 10000 ЕД/м<sup>2</sup> 3, 10 дни или  
ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м<sup>2</sup> 3 день

(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения третьего курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м<sup>2</sup> 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 <sup>9</sup> /л	более 100x10 <sup>9</sup> /л	100% дозы
от 1,0x10 <sup>9</sup> /л до 2,0x10 <sup>9</sup> /л	от 50x10 <sup>9</sup> /л до 100x10 <sup>9</sup> /л	50% от дозы
менее 1,0x10 <sup>9</sup> /л	менее 50x10 <sup>9</sup> /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 Аг 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%**