

ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Росздрава



ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

доктор медицинских наук,
профессор Е.Н.Никитин
2012 г.

Гемобластозы

- гетерогенная группа опухолей, возникших из кроветворных клеток. Они делятся на лейкозы, представляющие собой внутрикостномозговые разрастания опухолевых клеток, и на опухоли внекостномозгового происхождения (гематосаркомы, лимфоцитомы).

Острые лейкозы (ОЛ) -

злокачественные опухоли крови костномозгового происхождения, возникающие в результате соматической мутации на уровне клеток-предшественников гемопоэза, характеризующиеся утратой способности опухолевых клеток к дифференцировке, наличием признаков опухолевой прогрессии и раннего системного метастазирования в кроветворные и некроветворные органы. Патоморфологическим субстратом ОЛ являются молодые лейкозные (бластные) клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

Хронические лейкозы (ХЛ) -

дифференцирующиеся опухоли системы крови, основной субстрат которых составляют морфологически зрелые и созревающие клетки различных линий дифференцировки.

Острые лейкозы

- Относительно редкое заболевание - 3% от всех злокачественных опухолей человека
- Заболеваемость в среднем 5 случаев на 100.000 населения в год. В возрасте 30-50 лет - 2:100.000, 50-75 лет - 15-20:100.000
- Взрослые - 75% всех случаев, дети - 25%
- Среднее соотношение миелоидных и лимфоидных форм - 6:1
- В детском возрасте 80-90% всех острых лейкозов - ОЛЛ, у взрослых (после 40 лет) - 80% составляют случаи ОНЛЛ(ОМЛ)
- Средний возраст при ОЛЛ - около 10 лет, при ОНЛЛ (ОМЛ) - 60-65 лет

Этиология гемобластозов

Факторы онкогенеза

- ❑ Ионизирующая радиация (доза и мощность облучения);
- ❑ Химические мутагены:
 - цитостатики (мустарген, циклофосфан, лейкеран, мелфалан, азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, этопозид, миелосан и др.);
 - органические растворители (бензол);
 - канцерогены загрязненной внешней среды;
- ❑ Вирусная инфекция (вирус Эпштейна–Барр, вирус HTLV-1);

Этиология гемобластозов

Факторы онкогенеза

Наследственность:

- ❑ наследственные болезни с хромосомными аномалиями (синдромы Дауна, Клайнфельтера, Фанкони, Шерешевского-Тернера) и дефектами иммунитета: атаксия-телеангиоэктазия (болезнь Луи-Барр), синдром Вискотта-Олдрича, болезнь Братона (агаммаглобулинемия);
- ❑ наследственная нейтропения;
- ❑ этнические особенности (высока заболеваемость ХЛЛ среди евреев и литовцев, низка среди китайцев, японцев и лиц тюркской этнической группы).
- ❑ **Наследуются не сами лейкозы, а генетические дефекты тех клеток, из которых развивается опухоль.**

Патогенез гемобластозов

Гемобластозы имеют клоновое происхождение: являются потомством одной первоначально мутировавшей клетки.

Доказательства клоновой природы опухолевой пролиферации:

- 1] Однородность опухолевых клеток по белковому синтезу при парапротеинемических гемобластозах;
- 2] Исследования П. Фиалковым типов фермента Г-6-ФД в клетках крови и фибробластах костного мозга и кожи у мулаток, больных хроническими миелопролиферативными опухолями и гетерозиготных по мутации ферменту.

Патогенез гемобластозов

- Кариотип опухолевых клеток обнаруживает у одного и того же больного идентичные хромосомные изменения: анеуплоидный и (или) псевдодиплоидный (структурные перестройки по типу транслокаций, делеций, инверсий и др.) набор хромосом. Например, выявление специфического маркера – филадельфийской хромосомы – **22q – [t (9;22)(q34;q11)]** в клетках крови больных ХМЛ; **[t (15;17)(q22;q21)]** при ОПЛ (M₃-ОМЛ); **[t (8;21)(q22;q22)]** при M₂-ОМЛ.

Генетические механизмы лейкозогенеза

- Ключевую роль в возникновении и развитии лейкозов играют хромосомные перестройки клеток, лежащие в основе изменений функций генов, продукты которых (белки) в норме осуществляют регулирование пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток.
- Характерные для гемобластозов хромосомные аномалии - **транслокации** – ведут к образованию химерных генов (например, **bcr/abl** при ХМЛ или **PML/RAR-альфа** при ОПЛ) и/или активации протоонкогенов (продукции активных онкопротеинов). Эти функционально измененные гены могут кодировать ростовые факторы, рецепторы ростовых факторов, сигнальные молекулы, протеинкиназы, транскрипционные факторы, нарушая жизненно важные процессы в клетке и способствуя формированию опухоли.
- Хромосомные **делеции** сопровождаются инактивацией генов-супрессоров опухолевого роста (в частности, **ген P53**).

Роль апоптоза в онкогенезе

- Срыв механизма апоптоза и нарастание степени злокачественности опухоли за счет появления мутантного по **гену Р53** субклона, не чувствительного к противоопухолевой терапии;
- Блокада клеточной гибели и придание мутировавшим клеткам «бессмертия» (повышение активности **гена bcl-2** в центрофоликулярной лимфоме с **t(14;18)**, активация **гена abl** в химерном **гене bcr-abl** при хроническом миелозе с **t(9;22)**).

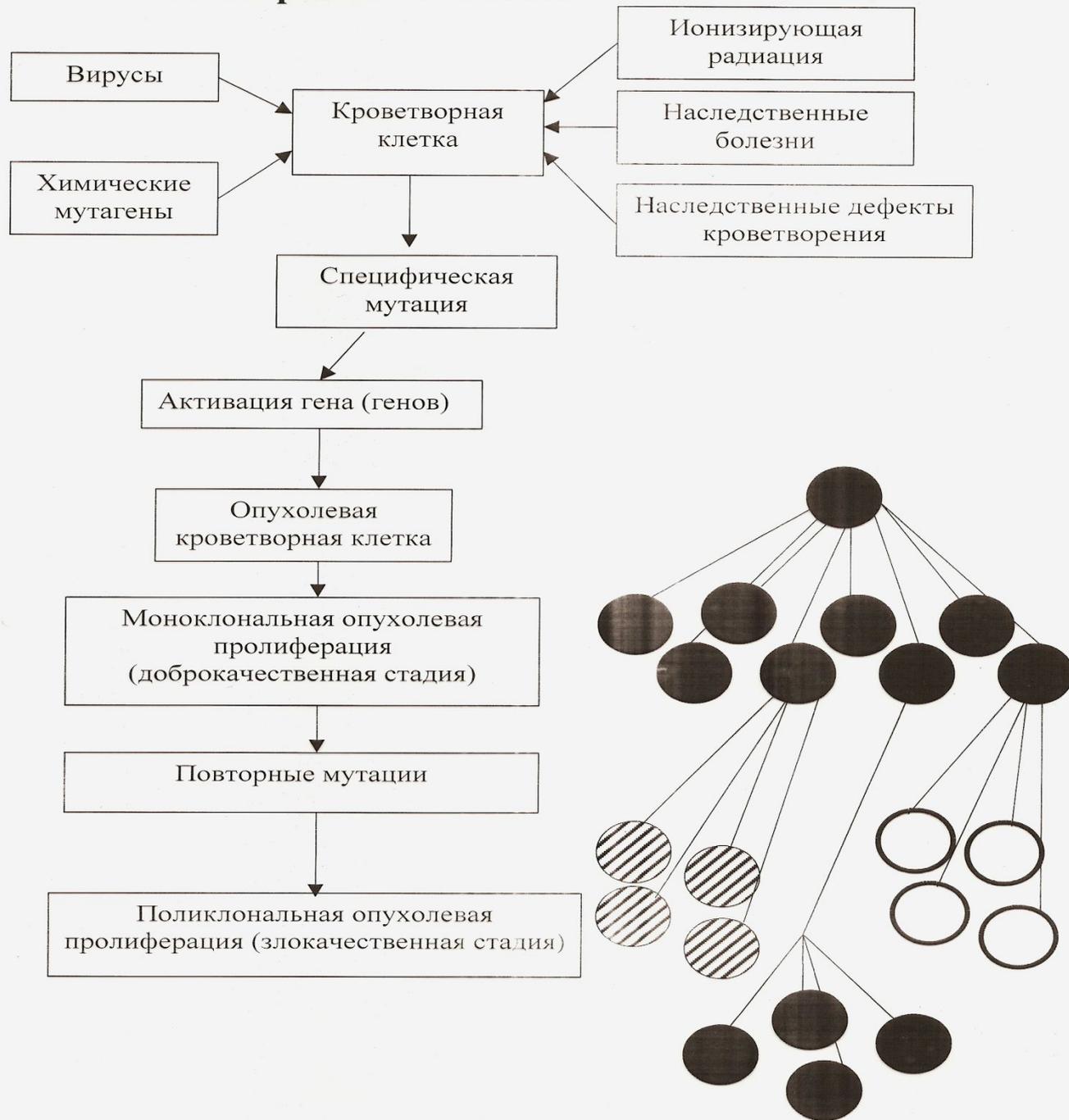
Общие закономерности опухолевой прогрессии (1)

- Гемобластозы проходят 2 стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую (злокачественную)
- Угнетение нормальных ростков кроветворения
- Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль, при хронических лейкозах и лимфомах бластными клетками, определяющими развитие либо бластного (острого) лейкоза, либо лимфосаркомы
- Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией

Общие закономерности опухолевой прогрессии (2)

- ❑ Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.
- ❑ Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевают скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.
- ❑ Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкоцизировать, то есть метастазировать в костный мозг.
- ❑ Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона.
- ❑ Появление резистентности опухоли к ранее эффективному цитостатическому лечению означает качественно новый этап ее развития

Схема развития лейкоза



Диагностика острых лейкозов

- Гиперпластический синдром
- Синдром опухолевой интоксикации
- Анемический синдром
- Геморрагический синдром
- Гематологический синдром
- Обнаружение в костном мозге более 20% бластных клеток
- Верификация варианта острого лейкоза с применением цитохимических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов

Цитохимические исследования при острых лейкозах

Вариант ОЛ	Реакция					
	МПО (MPO)	ЛП (SBB)	ХАЭ (CAE)	АНЭ (NSE)	NaF	PAS
М0	-/+	-	-		-/+ дифф.	
М1	+	-/+	-/+	-		-
М2	++	++	-/+	-		-
М3	++	++	+	-		-
М4	+ / ++	+ / ++	+ / ++	++	под.	-
М5a	-/+	-	-	+++	под.	-
М5b	-	-	-/+	+++	под.	-/+ дифф.
М6	-/+	-/+	-	-		+++ дифф. или гран.
М7	-	-	-/+	-/+	под.	-/+ дифф.
ОЛЛ	-	-	-	-		+++ гран. или дифф.

Примечание: реакция расценивается как положит., если она определяется в 3% и более клеток.

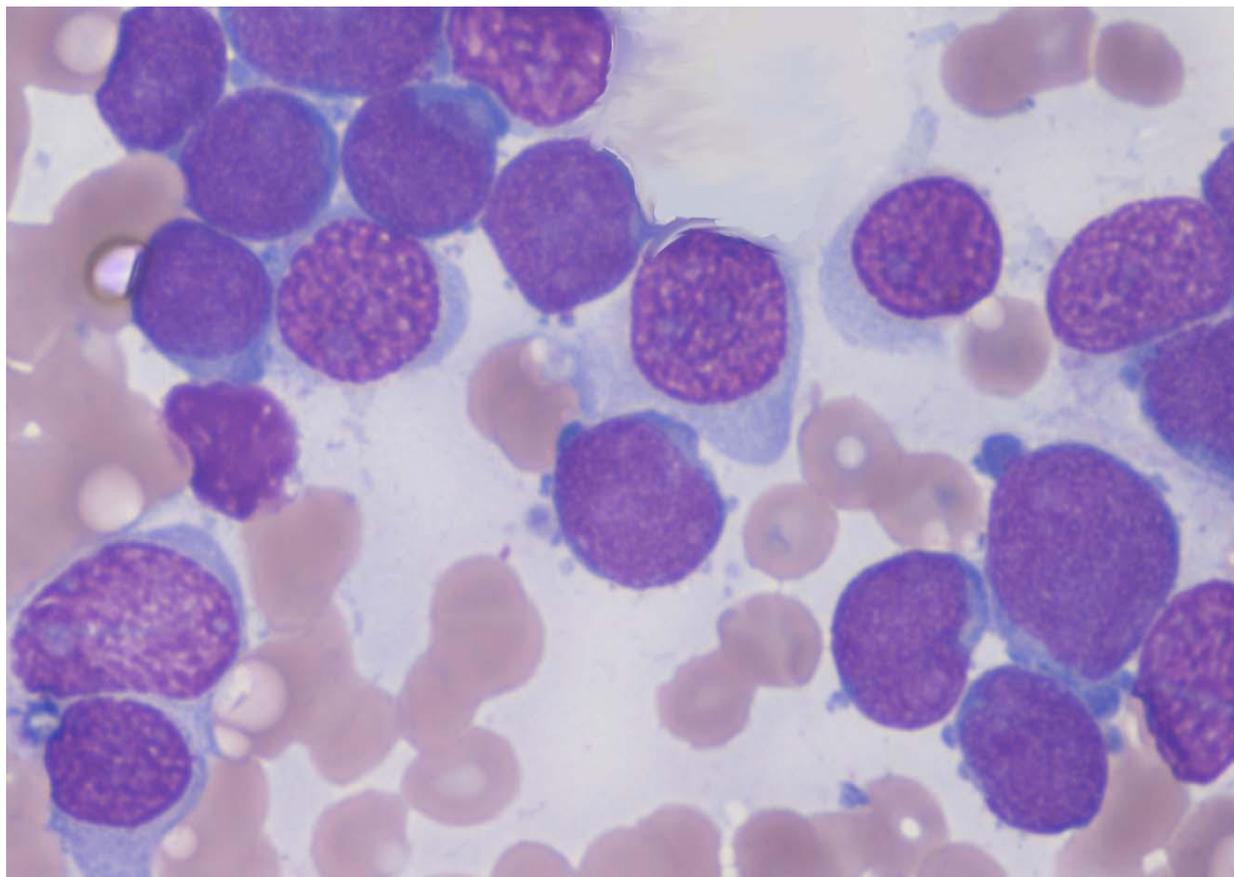
Обозначения: МПО (MPO) – миелопероксидаза, ЛП (SBB) - липиды (судан черный В), ХАЭ (CAE) – хлорацетатэстераза, АНЭ (NSE) - альфа-нафтилэстераза (неспецифическая эстераза), NaF- фторид натрия (подавляемость им АНЭ), PAS- гликогенположительный материал в гранулярной или диффузной форме, дифф. - диффузное окрашивание, гран. - окрашивание отдельных гранул.

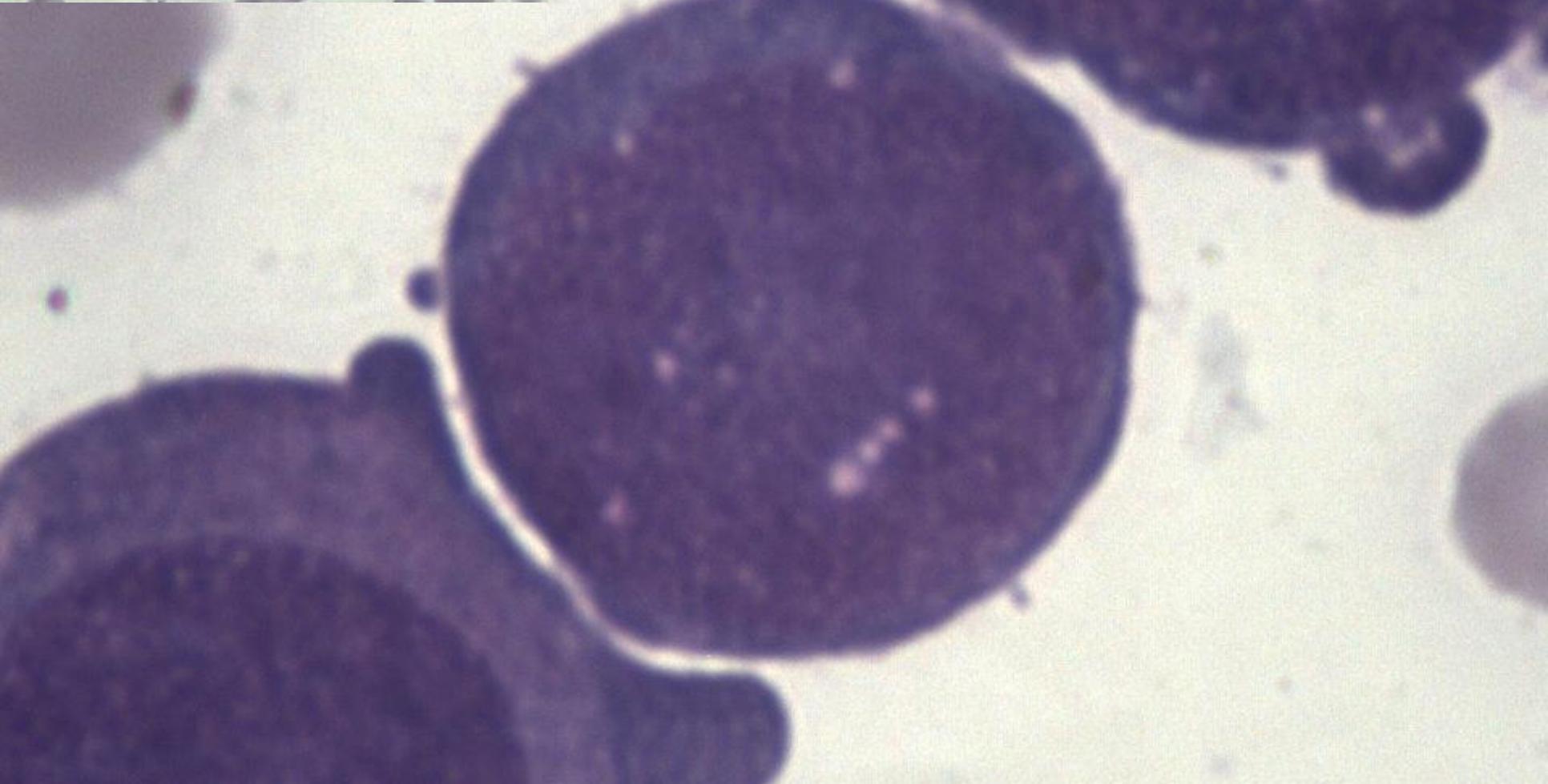
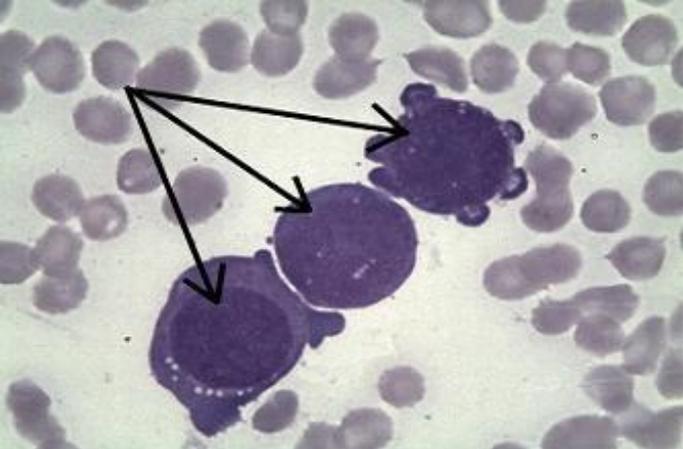
Иммунофенотипические варианты ОЛЛ (Ludwig W.D. et al., 1991)

Вариант ОЛЛ	%	Антигены							
		HLA-DR	TdT	CD10	CD19	CD20	CD22	cytig	Sig
Ни-Т-ОЛЛ									
- пре-пре-В (ранний пре-В)	10	+	+	-	+	-	-	-	-
- common	50	+	+	+	+	+/-	+/-	-	-
- пре-В	10	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
- зрелый В	<5	+	-	+/-	+	+	+	-	+
Т-ОЛЛ									
- пре-Т	5	+/-	+	+/-	-	+	-/cyt+	+	+
- зрелый Т	15	-	+	-	+	+	+/-cyt-	+	+

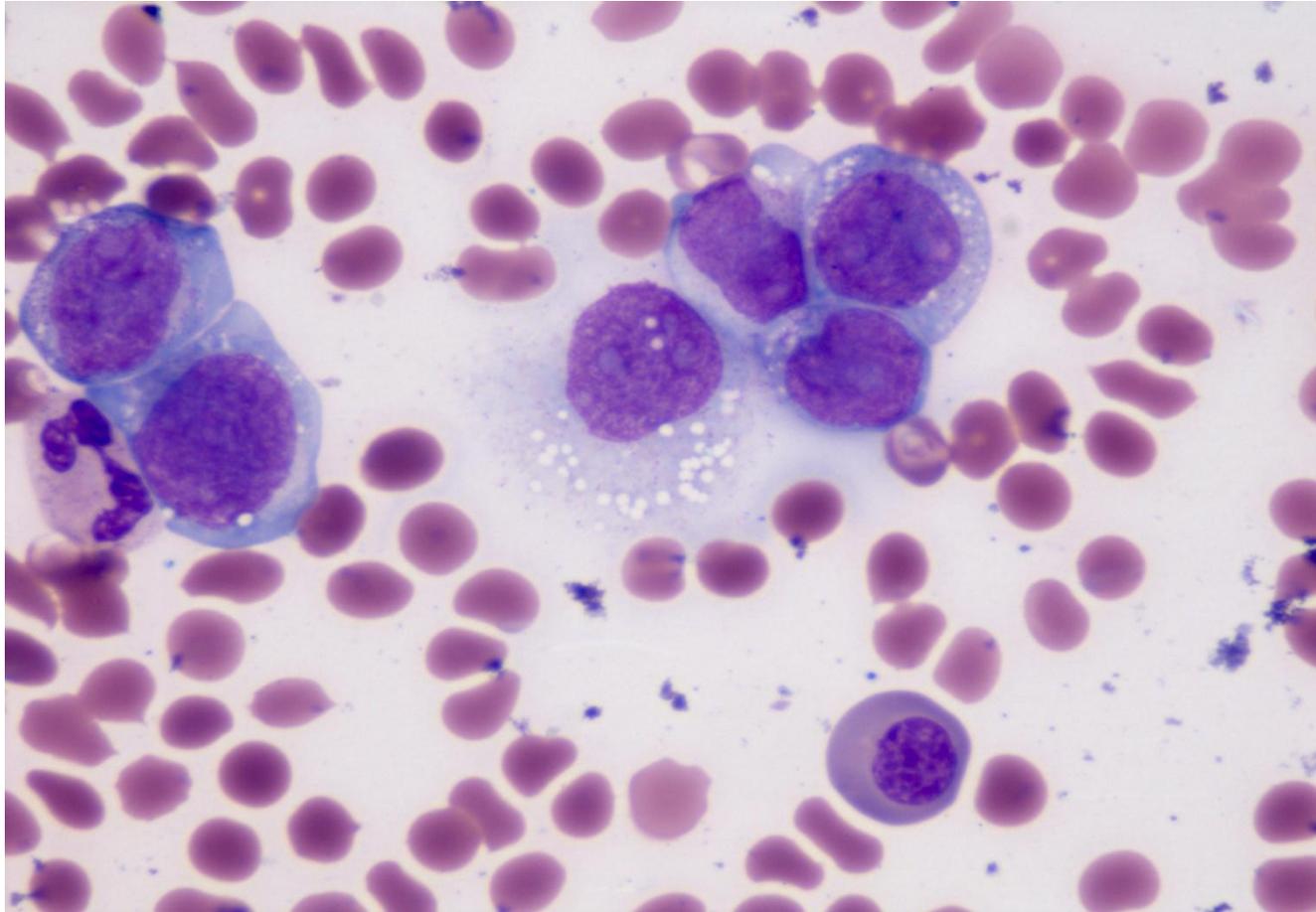
Обозначения: HLA-DR- человек. лейкоц. антиген DR; TdT- терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза; CD10- common-антиген ОЛЛ (CALLA); CD19- пан-В-антиген; CD20, CD22- антигены В-клеточной линии, где CD10 и CD20 определяют уровень клеточной дифференцировки; Cytig- цитоплазматический Ig; Sig- поверхностный Ig; CD2, CD5, CD7- пан-Т-антигены; CD1, CD3- антигены Т-клеточной линии, определяющие уровень клеточной дифференцировки; cyt- цитоплазма.

Бластные клетки при ОЛЛ, ув. X100 (микрофотография)

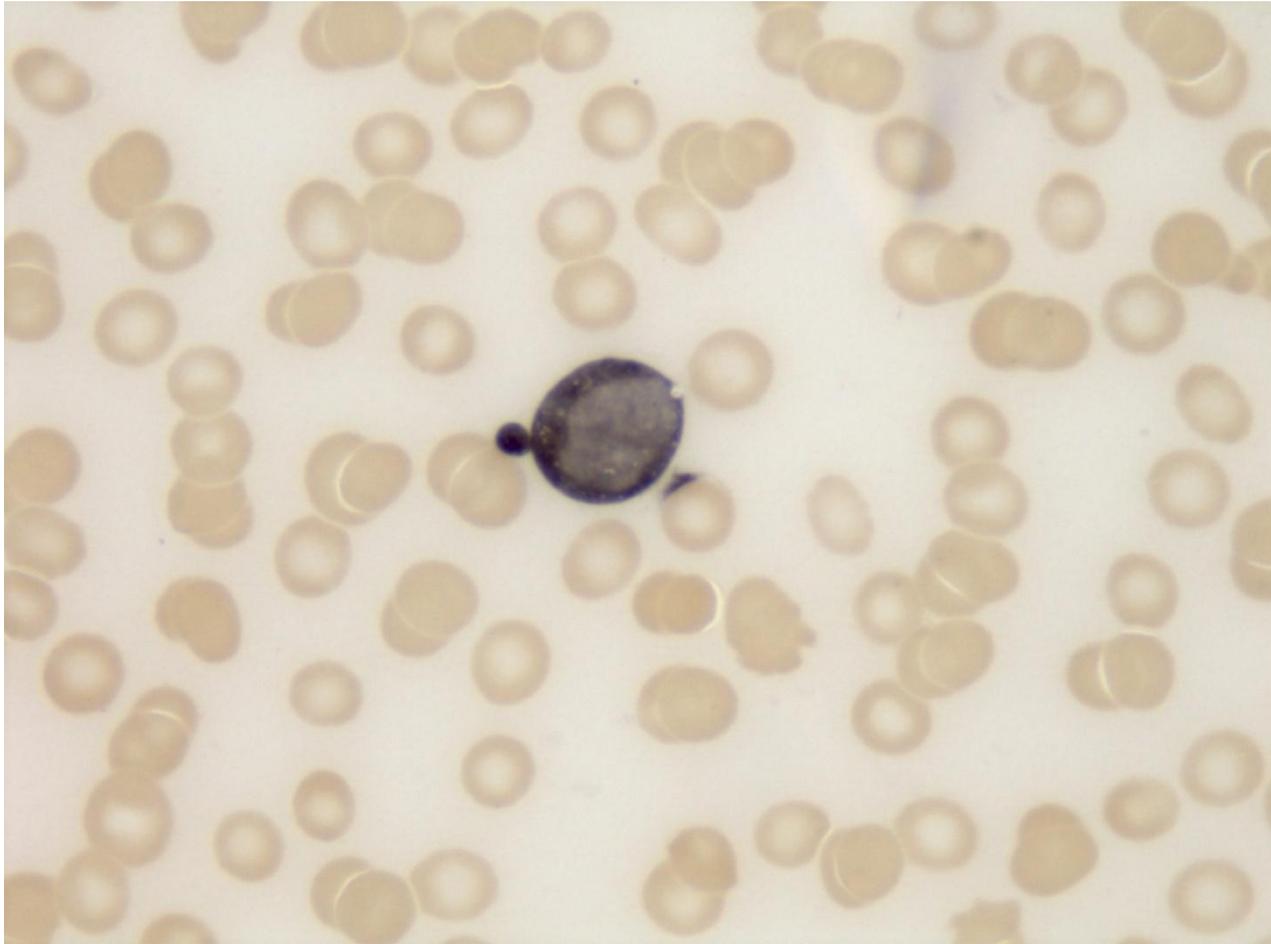




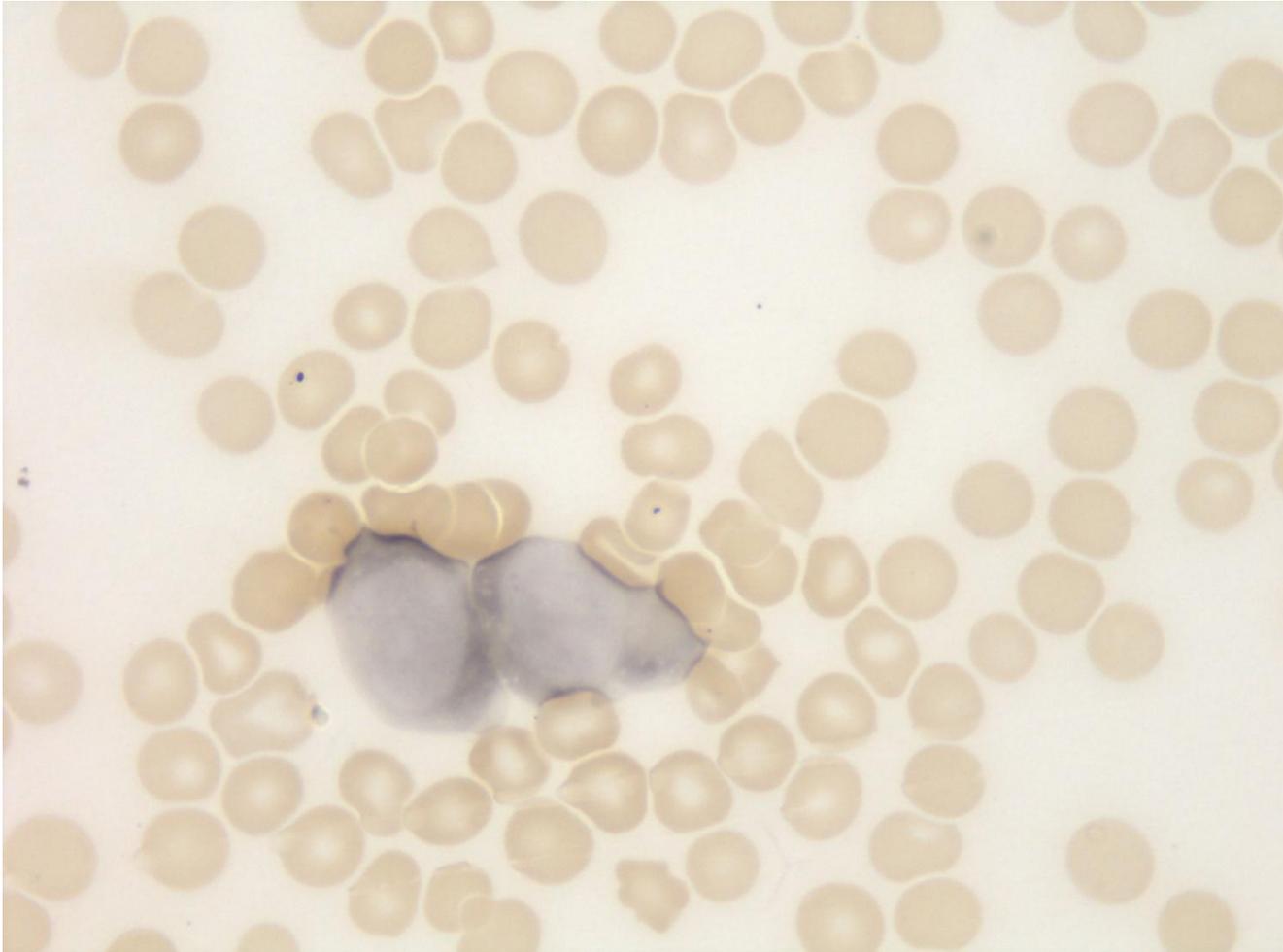
Микрофотография мазка крови при остром миеломонобластном лейкозе



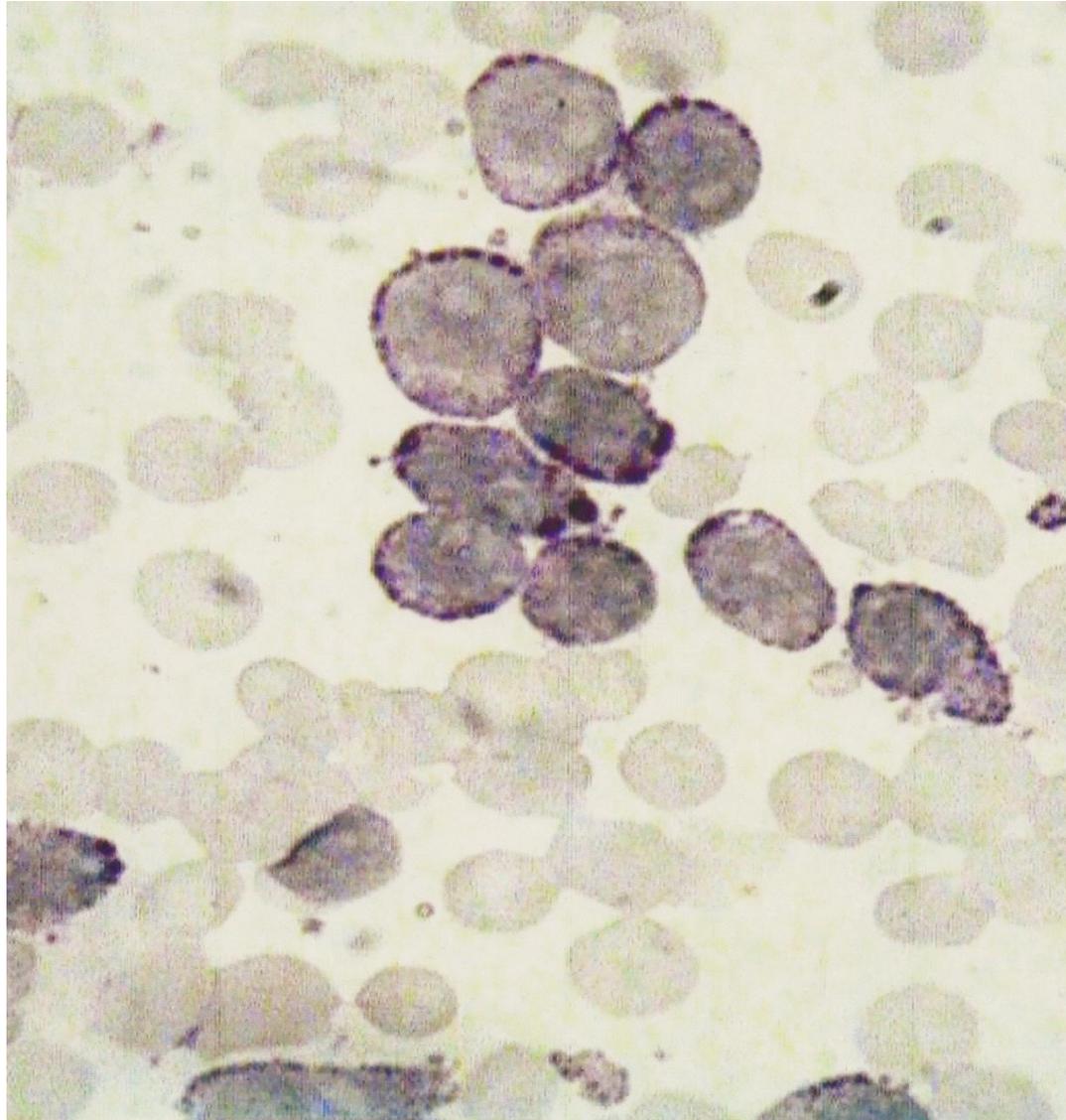
Показана резко положительная реакция на
нафтилацетатэстеразу в бластной клетке при
ОММнЛ



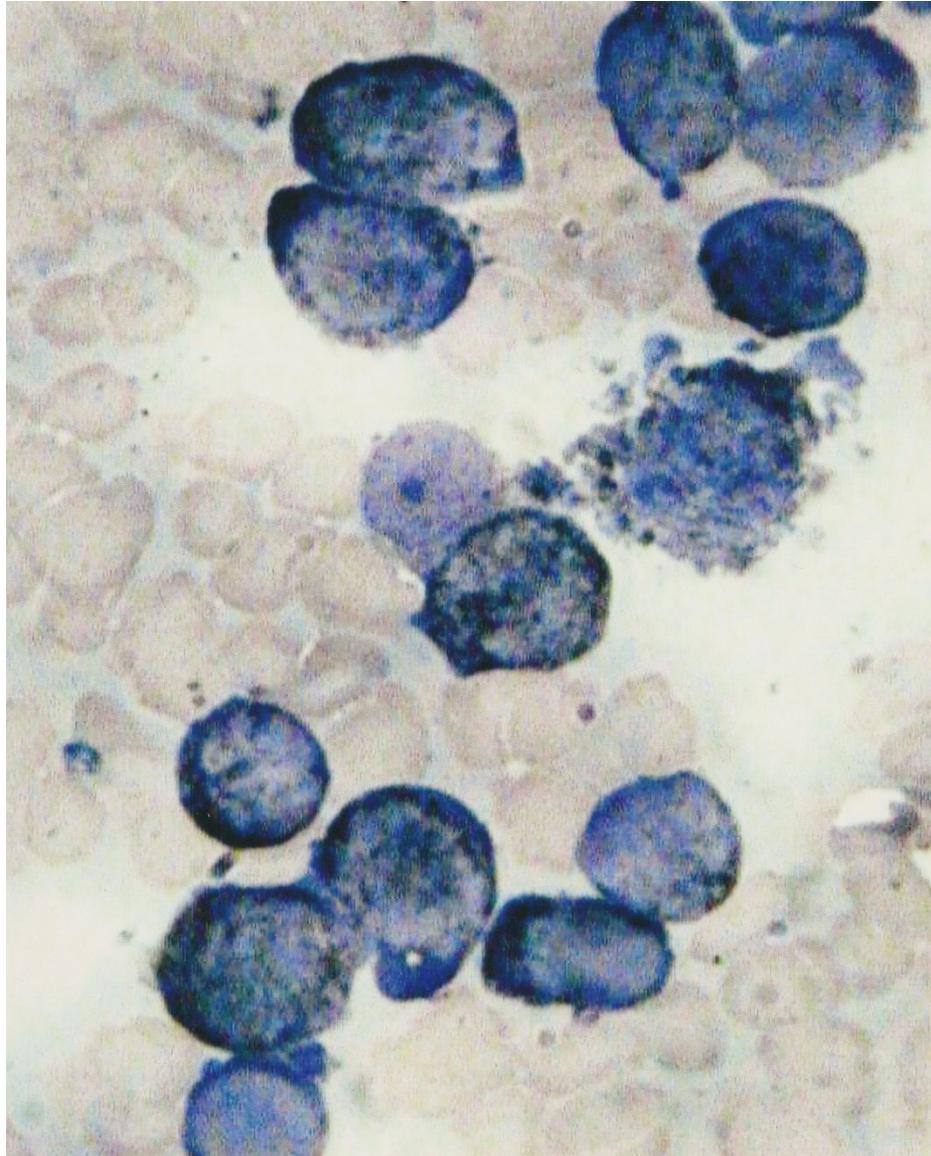
Положительная реакция на нафтил-
ацетатэстеразу, подавляемая фторидом натрия в
бластных клетках при ОММнЛ



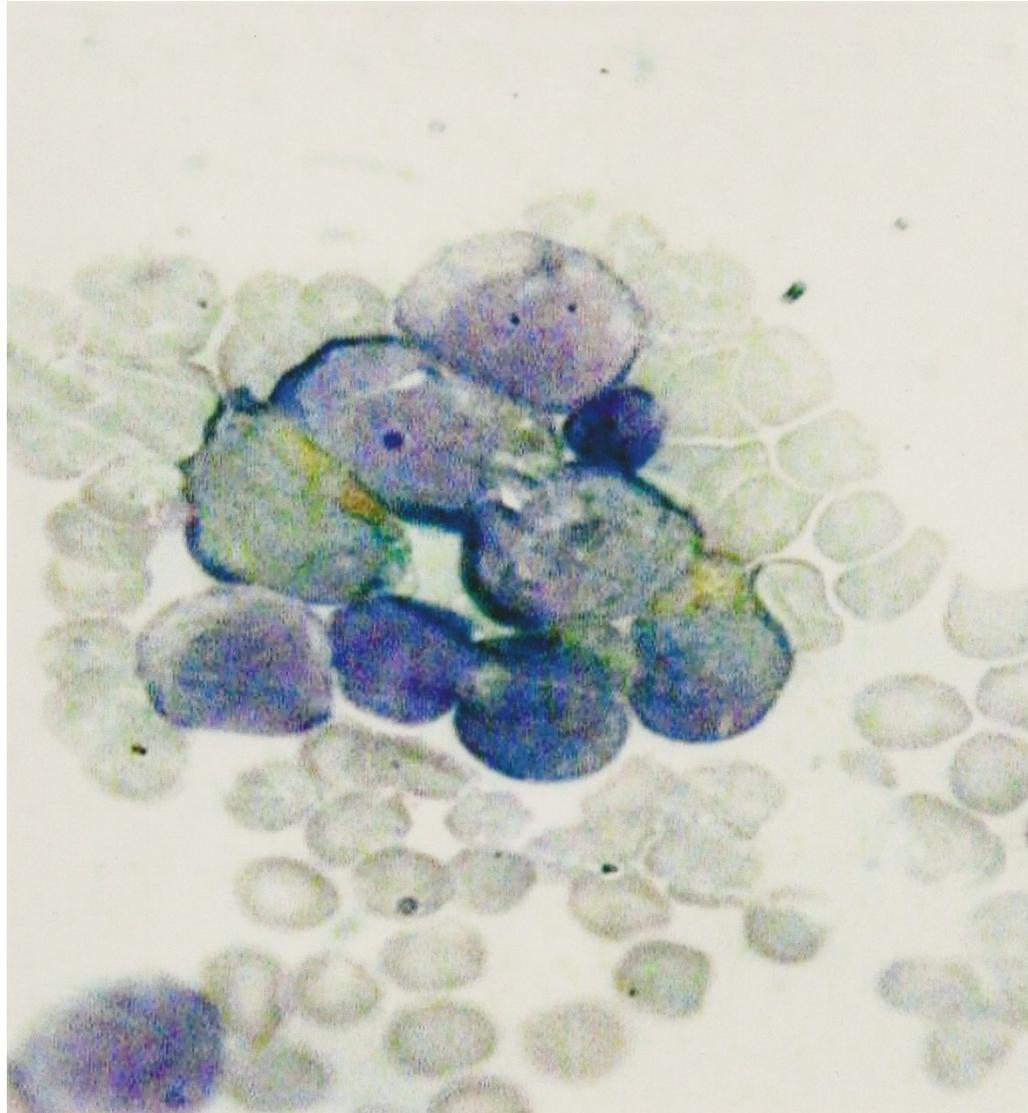
ШИК-реакция бластных клеток на гликоген при ОЛЛ



Цитохимическая окраска бластных клеток на липиды при ОМЛ



Цитохимическая окраска бластных клеток на миелопероксидазу при ОМЛ



Изменения кариотипа при ХМЛ

Гематол. и трансфузиол., 2007, т. 52, № 2

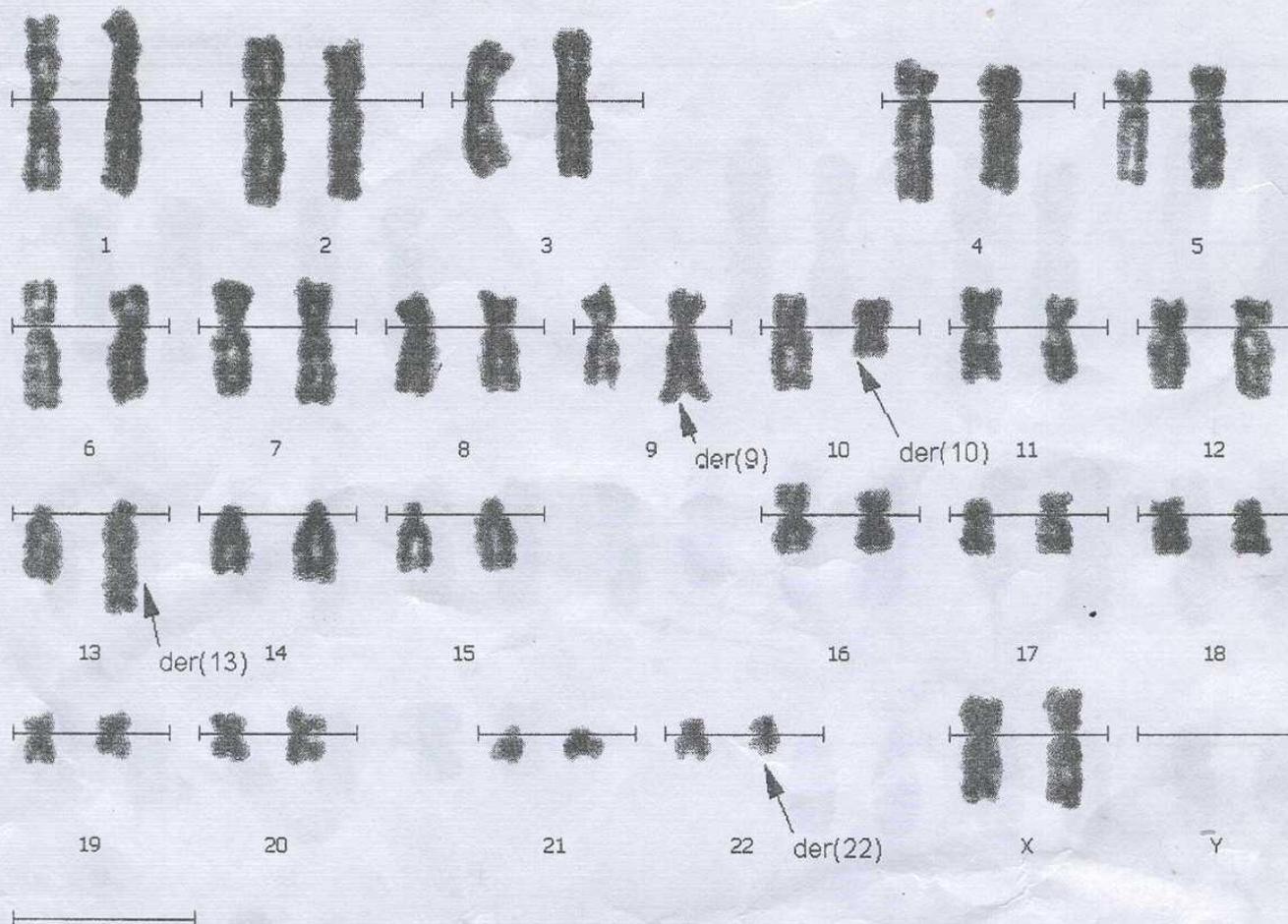


Рис. 1. Кариограмма больной Я.: 46, XX, t(9;22)(q34;q11), t(10;13)(q22;q34).

Изменения кариотипа при ХМЛ

Гематол. и трансфузиол., 2007, т. 52, № 2

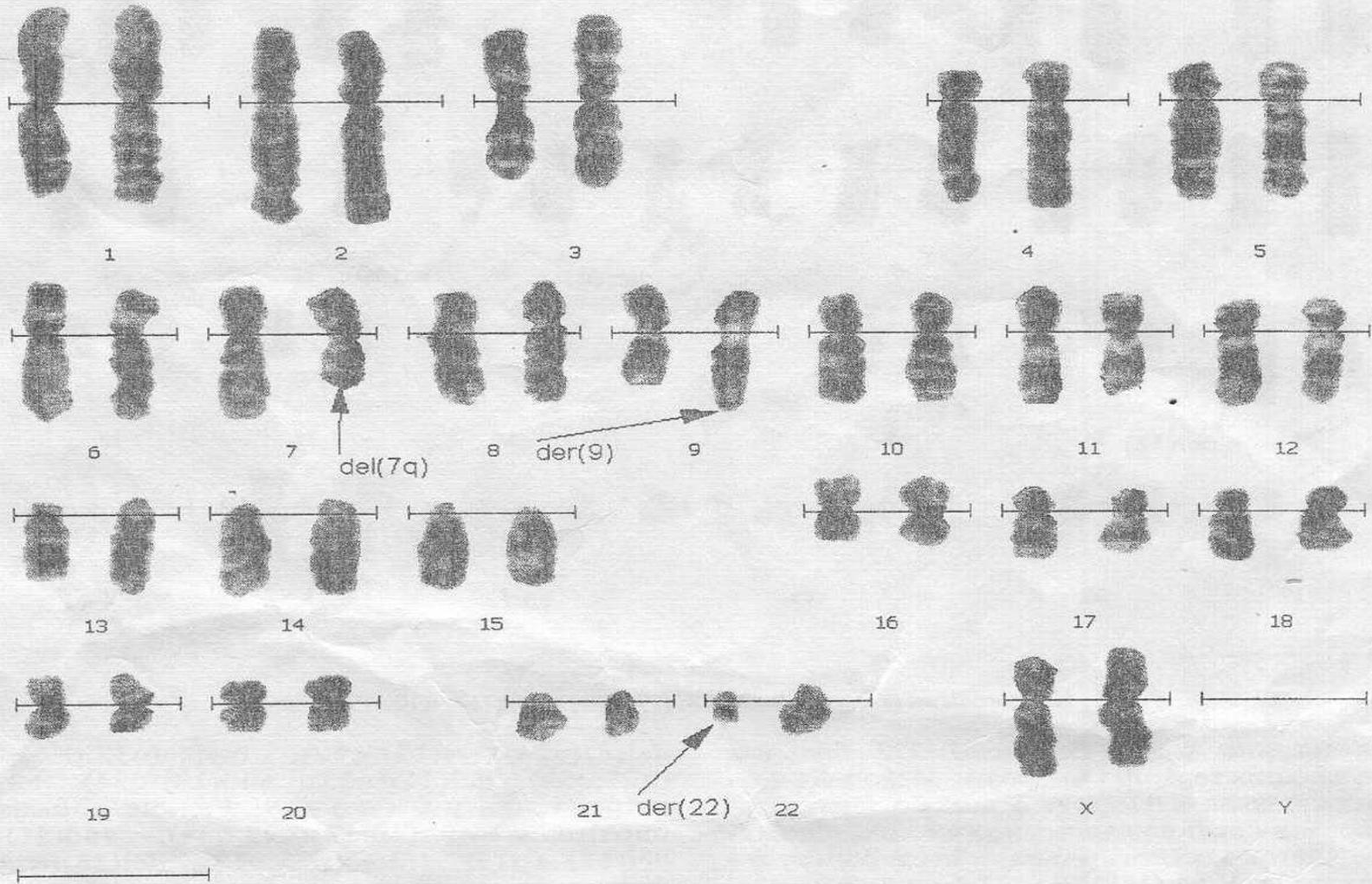


Рис. 2. Кариограмма больной Б.: 46, XX, t(9;22)(q34;q11), del(7)(q32).

Стадии острого лейкоза

- 1 Первый острый период (развернутая стадия болезни)
- 2 Полная ремиссия
- 3 Выздоровление
- 4 Неполная ремиссия
- 5 Рецидив (первый или повторный), его локализация
- 6 Терминальная стадия

Критерии полной клинико-морфологической ремиссии

- ❑ В костном мозге бластных клеток не более 5%, лимфоцитов - 30%, соотношение прочих ростков - в норме, мегакариоциты обнаруживаются;
- ❑ В крови гемоглобин - не менее 100 г/л, нейтрофилов - не менее $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов - не менее 100×10^9 /л, бласты не обнаруживаются;
- ❑ Отсутствие внекостномозговых лейкозных пролифератов, нормальные размеры лимфоузлов, печени, селезенки, яичек и др. органов;
- ❑ Нет клинических признаков нейролейкемии и нормальный состав ликвора.

Выздоровлением от острого лейкоза считается стойкая полная ремиссия на протяжении 5 лет и более.

Острый лейкоз: течение заболевания и прогноз (1)

При естественном течении и отсутствии лечения - летальный исход в течение нескольких недель (2-3 мес.).

✓ Острый миелобластный лейкоз:

- средний возраст больных 50-55 лет;
- ремиссии удается достичь у 60-70% больных. Прогноз ухудшается с возрастом: ремиссии достигают у 55-70% в возрасте до 60 лет, а старше 60 лет - только в 33-65%. Средняя продолжительность ремиссии - 1 год, средняя ожидаемая продолжительность жизни около 2 лет;
- 15-20% больных удается вылечить химиотерапией. ОПЛ излечивают у 60% пациентов при быстрой правильной диагностике и своевременном лечении.

Острый лейкоз: течение заболевания и прогноз (2)

✓ Острый лимфобластный лейкоз:

- средний возраст больных моложе, чем при ОМЛ (40-45 лет);
- ремиссии удается получить у 75-80% больных, средняя продолжительность ремиссии - 18-24 мес.;
- выздоровление при химиотерапии отмечается у 20-25% больных;
- прогноз значительно лучше при проведении аллогенной и аутологичной трансплантации костного мозга у больных во время второй и более ремиссии.

Программное лечение острых лейкозов

Установление диагноза острого лейкоза с идентификацией его варианта требует немедленной активной **программной терапии** (за исключением малопроцентного лейкоза и эритромиелоза).

Цель терапии - излечение или достижение длительной безрецидивной выживаемости больных.

Задачи:

1. Поэтапная полная эрадикация лейкозного клона и восстановление нормального поликлонального гемопоэза;
2. Предупреждение и активное лечение проявлений и осложнений цитостатической болезни (желудочно-кишечных, кожных, гематологических).

Лечение острых лейкозов

Основные этапы лечения:

1. Индукция ремиссии;
2. Консолидация (закрепление) ремиссии;
3. Профилактика нейролейкемии;
4. Терапия поддержания ремиссии.

Лечение острых лейкозов

- Первый этап лечения - **индукция ремиссии** - начинается сразу же после установления диагноза по программам, соответствующим форме лейкоза, и заканчивается подтверждением ремиссии с помощью пункции костного мозга и спинальной пункции. В этот период происходит максимально быстрое и существенное сокращение на 2-3 порядка опухолевой массы (на 99,0-99,9%)
- Цитостатическое лечение в стадии ремиссии, включающее **курсы консолидации и терапии поддержания**, проводится с целью полного уничтожения остаточных бластных клеток и достижения выздоровления.
- **Режим:** Индукционная химиотерапия осуществляется в стационаре, лечение в стадии ремиссии, как правило, амбулаторное. Для проведения люмбальной пункции - обязательная госпитализация на сутки.

Принципы лечения острого лейкоза

- ✓ Применение цитостатических препаратов в адекватной дозе и за определенный промежуток времени для более полного уничтожения лейкозного клона;
- ✓ Терапия вспомогательная («выхаживания») больных в период аплазии кроветворения, цитостатической болезни.

Наиболее важные препараты для лечения ОМЛ - **цитарабин**, **антрациклины**, **вепезид**, аналоги пуринов (**6-меркаптопурин**, **тиогуанин** и др.). ОПЛ лечат ретиноидом **АТРА** и **антрациклинами с цитозаром**. Для лечения ОЛЛ используют алкалоиды, выделенные из растения *Vinca rosea* L. (**винкристин**, **онковин**) и **преднизолон**, а также **циклофосфамид**, **аспарагиназа**, **антрациклины**.

Профилактика нейролейкемии (1)

- ❑ Профилактика нейролейкемии распределяется на все этапы лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.
- ❑ Первая диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением **метотрексата** в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 15 мг) осуществляется до индукционного курса или в первые дни его проведения до развития цитопении.
- ❑ При нормальном цитозе ликвора (не более 10 клеток в 1 мкл, бласты отсутствуют) последующие люмбальные пункции производятся с введением трех цитостатических препаратов:
 - ✓ **Метотрексат** в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 15 мг из расчета 1,5 мг на 1 мл дист. воды);
 - ✓ **Цитозар** в дозе 20 мг/м^2 (из расчета 5 мг препарата на 1 мл дист. воды);
 - ✓ **Преднизолон** (30 мг) или дексаметазон (4 мг).

Профилактика нейролейкемии (2)

- Основной этап профилактики нейролейкемии (5 интратекальных введений с интервалов в 1 нед.) **при ОЛЛ** осуществляется во время индукционного лечения. Следующие люмбальные пункции (второй этап профилактики) производятся перед каждым курсом консолидации, реиндукции, а затем 1 раз в 2-3 мес. на протяжении всего периода поддерживающего лечения (2,5-3 года)
- При **ОНЛЛ** основной этап осуществляется за период первых 2-3 курсов индукции/консолидации, все последующие профилактические пункции - 1 раз в 3 мес. в течение 1 года терапии

Профилактика нейролейкемии (3)

- Альтернативным вариантом профилактики нейролейкемии является **облучение головы** в дозе 24 Гр за 15-18 сеансов по 1,5 Гр каждый (у больных старше 50 лет и в случае осложнений или тяжелой непереносимости люмбальных пункций). Параллельно краниальному облучению вводится 4 дозы метотрексата по 15 мг интралюмбально. При **ОНЛЛ** облучение головы не сопровождается профилактическими люмбальными пункциями
- В ряде программ химиотерапии профилактики нейролейкемии осуществляется за счет **высоких доз метотрексата** (в/в от 500 мг до 5 г/м²) и **цитозина арабинозида** (в/в от 1 до 3 г/м²)

Лечение нейролейкемии

Осуществляется по следующей программе:

- совместное интралюмбальное введение метотрексата, цитозара и преднизолона с кратностью 2 раза в нед.;
- метотрексат, цитозар и преднизолон интратекально в сочетании с облучением головы в дозе 2,4 Гр (если больной не получал лучевой профилактики по выше указанной методике);
- метотрексат в/в в высоких дозах (300-500 мг/м² или 300-500 мг/кг).
- Интралюмбальное введение метотрексата, цитозара и преднизолона прекращают после нормализации ликвора в трех последовательных пункциях. В дальнейшем показано профилактическое введение этих препаратов интралюмбально каждые 1,5-2 мес. (в дозе 15,30 и 30 мг соответственно) в течение года, а затем 1 раз в 3 мес. до окончания всей терапии.

Компонентная гемотерапия

- ✓ При падении уровня **тромбоцитов** (самая уязвимая часть цитостатической терапии) ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ до и после лечения цитостатиками необходимо сопровождать цитостатическую терапию повторными (1-2 раза в нед.) переливаниями тромбоцитарной массы в объеме не менее 4 доз ($2-4 \times 10^{11}/\text{клеток}$), полученных от одного донора.
- ✓ Переливание **эритроцитов** - по общим показаниям (падение их уровня ниже $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$ или гемоглобина ниже 80 г/л), появление гемодинамических нарушений - одышки, тахикардии, обморочного состояния.
- ✓ **Лейкоциты** при агранулоцитозе не переливаются.
- ✓ Все переливаемые компоненты крови подлежат предварительному облучению в дозе 1500 рад для предупреждения реакции «трансплантат против хозяина».

Трансплантация костного мозга

- ✓ **Аллогенная** - от здорового донора (чаще от близких родственников) больному;
- ✓ **Аутологичная** - пересадка больному его собственных миелокариоцитов, заготовленных в период полной клинико-гематологической ремиссии и сохраняющихся при ультранизких температурах (в жидком азоте).

Аутологичная трансплантация ГСК(1)

Этапы:

- Отбор пациентов
 - Показания
 - Противопоказания
- Выбор источника ГСК
 - КМ
 - СКТТК
- Заготовка ГСК (получение и криоконсервирование)
 - Эксфузия КМ
 - Мобилизация СКТТК и лейкоферезы
 - После химиотерапии
 - В стабильной фазе гемопоэза

Аутологичная трансплантация ГСК(2)

Этапы:

- Выбор и выполнение режима высокодозной подготовки (кондиционирования)
 - Миелоаблативное
 - Немиелоаблативное (типа BEAM)
- Собственно переливание ГСК (минуты)
- Посттрансплантационная интенсивная сопроводительная терапия
- Оценка отдаленных результатов

Лечение и профилактика инфекционных осложнений (1)

- ✓ Изоляция больного в отдельную палату и бокс, обработка полости рта, санитарно-гигиенические мероприятия;
- ✓ Антибиотики широкого спектра действия;
- ✓ Противовирусные препараты
- ✓ Противогрибковые препараты (флюконазол 200-400 мг/сут, итраконазол 100-200 мг/сут, амфоглюкамин 200 мг/сут, амфотерицин В, нистатин);
- ✓ Иммуноглобулины (октагам, биавен);

Лечение и профилактика инфекционных осложнений (2)

- ✓ Переливание плазмы, дезинтоксикационных средств;
- ✓ Селективная деконтаминация («стерилизация») кишечника неабсорбируемыми антибиотиками (канамицин 1,5 г/сут или полимиксин В или М (0,5 г 4 раза в день) или гентамицин (200 мг/сут), бисептол по 960 мг 2 раза в сут., ципрофлоксацин (по 250 мг 2 раза в сут.);
- ✓ Ростовые гемопозитические факторы (молграмостим - лейкомакс, филграстим - нейпоген, ленограстим - граноцит).

Лечение геморрагического синдрома (включая ДВС-синдром)

- ✓ Свежезамороженная плазма 400-600 мл и более струйно 1-2 раза в день (при ее отсутствии применяют антигемофильную или нативную плазму);
- ✓ Тромбоконцентрат в дозе $2-4 \times 10^{11}$ клеток от одного донора 2-3 раза в нед.;
- ✓ Контрикал в большой дозе - 400-500 тыс. ЕД в сут. в/в капельно.

Санаторно-курортное лечение -

в привычном для больного климате или в средней полосе, без инсоляции вне периода цитопении не противопоказано.

Спасибо за
внимание!

