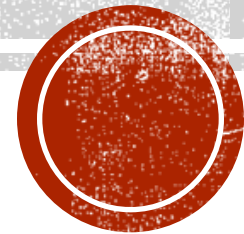


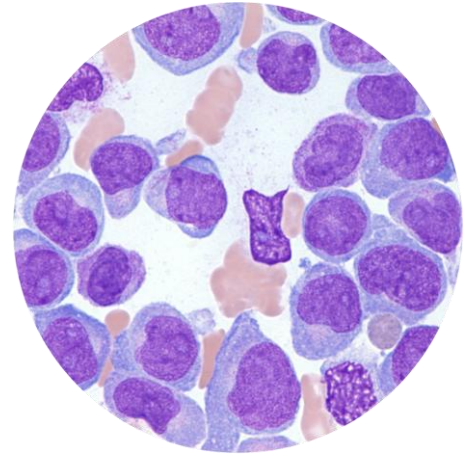
# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ



***Климкович Наталья Николаевна***  
заведующий кафедрой детской онкологии,  
гематологии и иммунологии БГМУ

Лейкоз (лейкемия) - клоновое заболевание гематopoэтической системы, возникающее вследствие мутаций в отдельной клетке-предшественнице, потомство которой имеет аналогичные повреждения

- Неконтролируемое распространение атипичных незрелых кроветворных клеток (бластов)
- Наиболее распространенный тип злокачественного новообразования у детей и подростков (~ 30%)
- Заболеваемость 3,6 – 4,0 случая на 100 000 детского населения
- Мальчики > девочки
- Пик заболеваемости 2-5 лет
- Факторы риска – генетические аномалии:
  - Синдром Дауна
  - Синдром Клайнфельтера
  - Нейрофиброматоз I тип
  - Анемия Фанкони
  - Иммунодефициты: синдромы Луи-Бар, Вискотта-Олдрича, Блума, Неймеген
- Воздействие химиотерапии или ионизирующего излучения в анамнезе



лейкозы могут быть:

**лимфоидного и миелоидного** происхождения

в зависимости от линии кроветворения

**острые и хронические**

в зависимости от морфологического субстрата опухоли



Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)  $\approx$  80 - 85%

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)  $\approx$  15 – 20 %

## эпидемиология

Структура ОЛ у детей:

резкое преобладание ОЛЛ (75—85 %)

Возраст

пик заболеваемости у детей от 2 до 5 лет и постепенное уменьшение числа заболевших с возрастом

Пол

мальчики болеют ОЛ чаще, соотношение м : д 1,4-1,5 : 1,0

эта закономерность в возрасте от 2 до 5 лет

к 10—13 годам заболеваемость ОЛ примерно

одинакова среди детей разного пола



## Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

### физические - ионизирующая радиация

- отдаленные стохастические эффекты (не тяжесть, а вероятность возникновения эффекта рассматривается как функция дозы без порога)
- ↑ риск возникновения ОЛ в результате проведения радиационных терапевтических и диагностических процедур
- радиационно-индуцированный лейкоз при дозовой нагрузке свыше 1 Грей, а min доза, обладающая лейкозогенным эффектом, 0,1 Гр (Научный Комитет по действию атомной радиации и Международный Комитет Экспертов в области медицины и здравоохранения ВОЗ)
- хроническое действие малых доз радиации в отдаленные сроки связано с кумуляцией дозовых генетических изменений в популяции



## Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

### химические

- бензин (ОМЛ);
- диметилбензантрацен, метилхолантрен и др. (индуцирован ОЛ у животных в эксперименте);
- метаболиты триптофана и тирозина (стимуляция лейкозогенеза в эксперименте)
- бензол и летучие органические растворители (↑ частота ОЛ у шоферов, работников кожевенной и обувной промышленности, маляров)
- условно - токсические и токсические природные элементы (никель, мышьяк, хром, кадмий, бериллий)



## Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

### лекарственные препараты

- алкилирующие агенты (Циклофосфан, Лейкеран, Мелфалан, Бусульфан, Тиотепа, Дакарбазин) – часты хромосомные поломки 5q- и -7 (ОМЛ, МДС)
- производные эпиподофиллотоксина (Вепезид, Таксаны: паклитаксел, доцетаксел) и антрациклины при врожденных ОЛ - часто хромосомная поломка 11q23 (*MLL*) -  $M_4$  и  $M_5$  ОМЛ
- фенилбутазон, хлорамфеникол (ОМЛ)



# Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

## Биологические факторы

### Инфекционная теория

пик ОЛЛ в возрасте 2-5 лет (CD10+ B-cell ALL) можно объяснить эпидемиологией часто встречающихся инфекций

международные исследования подтверждают, что ОЛЛ у детей является исходом инфекций, когда иммунная система не подготовлена к встрече с инфекционным агентом, что приводит к патологическому иммунному ответу и повышает риск лейкемической трансформации клеток

### Вирусы

трансформирующие вирусы (подобно HTLV-1)

активация (под действием радиации и химических факторов) латентных лейкозогенных вирусов

выделены несколько типов вирусов, вызывающих различные виды лейкозов у животных

вирус Гросса (ХМЛ), вирус Граффи (ХЛЛ, НХЛ),

вирус Френд (ОМЛ, М<sub>6</sub>), вирус Мазовенко (ХЛЛ, ОЛЛ),

HTLV-1 (Т-ОЛЛ), ДНК-вирусы герпес-группы)



# Факторы, обладающие лейкозогенным эффектом:

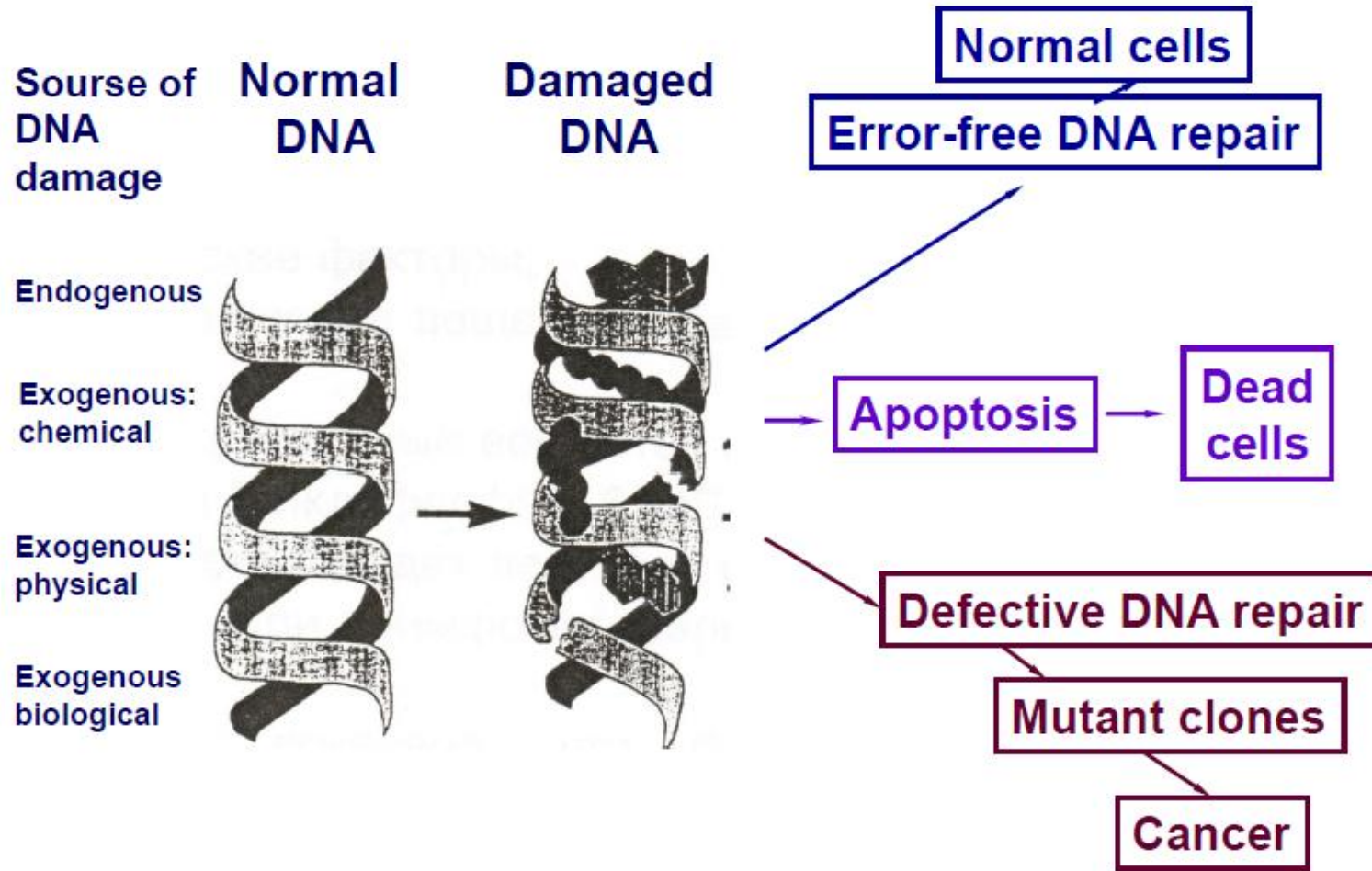
## Генетическая теория

- случаи семейных лейкозов
- этнические особенности в развитии ЛЛ
- к развитию ОЛ предрасполагают болезни, характеризующиеся спонтанными разрывами и повреждением соматических или половых хромосом

|                       | риск | возраст  |
|-----------------------|------|----------|
| <i>болезнь Дауна</i>  | 1:95 | < 10 лет |
| <i>синдром Блума</i>  | 1:8  | < 30 лет |
| <i>анемия Фанкони</i> | 1:12 | < 16 лет |



# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПУХОЛИ



Опухолевые клетки приобретают свои свойства в ходе многостадийного процесса – канцерогенеза –сопровождающегося накоплением мутаций и/или эпигенетических изменений, затрагивающих 3 возможные группы генов

возникновение, гистогенез, темпы роста опухоли и ее прогрессия обуславливаются изменениями структурных компонентов генома клетки:

- аберрации, закрепленные в геноме (наследуемые в поколениях)
- аберрации de novo, стимулирующие развитие опухолевого процесса

Трансформация (малигнизация) клетки - результат каскадного накопления определенных изменений в генетическом материале (не менее 7—10 генетических факторов)



## Группы генов, связанных с лейкозогенезом

**протоонкогены** - *BCR, ABL, MYC, AML1, KMT2A (ранее MLL), BCL-2, AF4*

нормальные клеточные гены, участвующие в регуляции роста, клеточного цикла, транскрипции, передаче сигнала  
в случае их структурных изменений или повышении уровня экспрессии нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки, что приводит к трансформации клетки

**гены-опухолевые супрессоры** - *p16, WT1, RB1, p14, p53, NF1, PTEN* и др.

кодируют ключевые регуляторные белки, потеря которых влечет за собой нарушения контроля пролиферации

**гены-модуляторы** (стабилизирующе геном клетки - гены системы репарации и гены теломеразного комплекса)

способствуют распространению опухоли в организме, но не определяют непосредственно злокачественную трансформацию клетки



## Результат активации протоонкогенов

- **экспрессия мутантного белка** вследствие делеций, инверсий и транслокаций (формируется химерный или слитой ген, белок которого обладает необычным для нормальных клеток сочетанием функциональных доменов, определяющим его лейкозогенный потенциал) или точечных мутаций (изменение АК состава белка, его структуры, конформации и свойств)
- **повышенная экспрессия белка** с сохранением структуры белка и гена, его кодирующего, в результате транслокации или амплификации гена (↑ количества его копий)
- **инактивация супрессорных генов** вследствие точечных мутаций, делеций (участки хромосом, нередко захватывающие несколько генов (*TEL* и *KIP*; *p14*, *p15* и *p16*) или гиперметилирования промоторных участков генов (*p15*, *p16*))



# НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИОБРЕТЕННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ПОЛОМКИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

## ОМЛ

t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A

t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM

## ОПЛ

t(15;17)(q22;q12); PML-RARA

## В-лимфобластный лейкоз

(v;11q23.3); KMT2A rearranged

t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1

t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH

t(1;19)(q23;p13.3); TCF3/PBX1



В основе патогенеза острых лейкозов лежит мутация стволовой клетки крови, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию

**I стадия — инициация (опухолевая трансформация)**

Мутагенное действие канцерогенов на стволовую или коммитированную кроветворную клетку костного мозга



Отключение антибластной программы с нарушением программ роста и дифференцировки мутированной кроветворной клетки



Трансформация кроветворной клетки в злокачественную стволовую клетку



**II стадия — промация**

Злокачественная стволовая клетка самореплицируется с формированием «бессмертного» лейкозного моноклона атипичных опухолевых лейкозных бластов



Лейкозные бласты не запрограммированы на клеточную смерть (апоптоз)



**III стадия — прогрессия**

Опухолевая прогрессия — перманентная дестабилизация генома трансформированных опухолевых бластов с гиперэкспрессией все новых онкогенов и супрессией антионкогенов



Образование более агрессивных субклонов с формированием олигоклоновой злокачественной лейкозной популяции

Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и довольно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз



## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Утрата способности лейкозных бластов к дифференцировке

Инфильтрация костного мозга атипичными лейкозными бластами

Диссеминация многочисленных пролиферирующих лейкозных бластов в периферическую кровь, ткани и органы

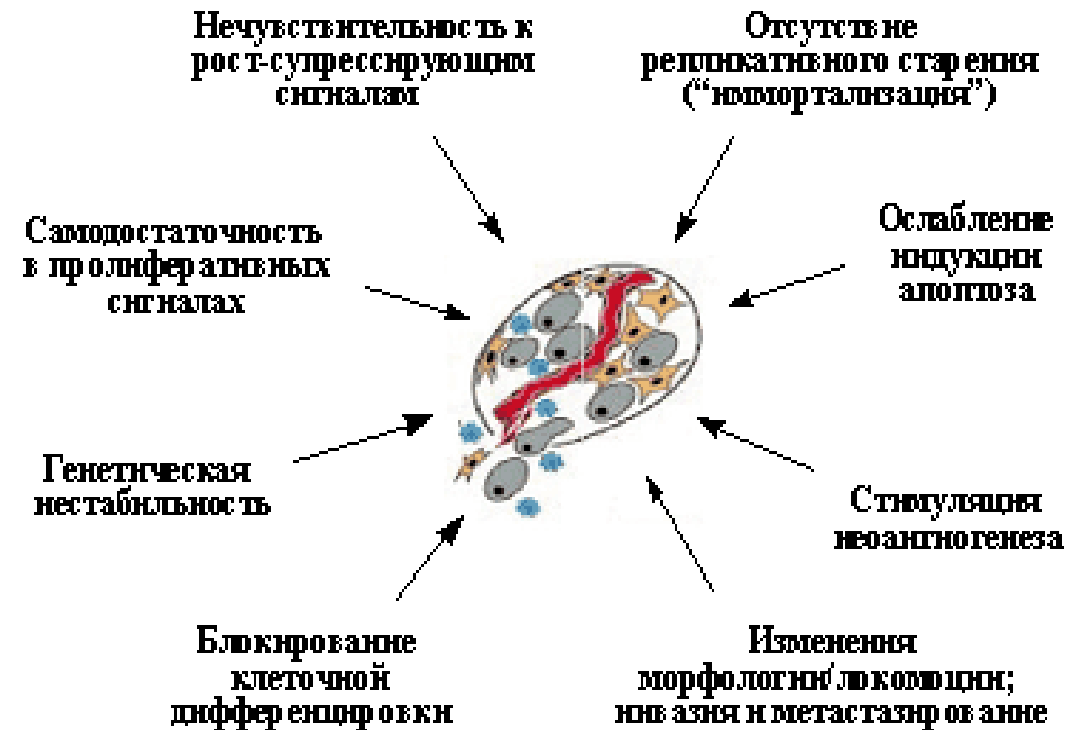
Накопление в организме активно пролиферирующих атипичных бластных форм

Формирование экстрамедуллярных бластных инфильтратов в тканях и органах

Формирование в тканях и органах злокачественных новообразований — миелосарком, лимфобластных лимфом — с клеточным субстратом, аналогичным лейкозному

Подавление нормального кроветворения, нарушение жизнедеятельности организма

## свойства опухолевых клеток



# Морфологическая классификация острых лейкозов (FAB, 1976, 1992)

## Острые лимфобластные лейкозы

| Цитологические особенности | L <sub>1</sub>                                      | L <sub>2</sub>                                            | L <sub>3</sub>                           |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Размер клетки              | Преобладают малые клетки                            | Большие, вариабельные по размеру                          | Большие                                  |
| Ядерный хроматин           | Гомогенный во всех клетках                          | Вариабельный, гетерогенный                                | Тонкопетлистый и гомогенный              |
| Форма ядра                 | Правильная; иногда ядро расщепленное или вдавленное | Неправильная; как правило, ядро расщепленное и вдавленное | Овальная, правильная                     |
| Нуклеолы                   | Не видны или малы и непостоянны                     | Часто большие, одна и более                               | Глубокие, пузырьковидные, одна или более |
| Количество цитоплазмы      | Скудное                                             | Вариабельное                                              | Умеренно обильное                        |
| Базофилия цитоплазмы       | Слабая или умеренная, редко интенсивная             | Вариабельная, густая в некоторых случаях                  | Очень густая                             |
| Вакуолизация цитоплазмы    | Вариабельная                                        | Вариабельная                                              | Часто выраженная                         |

## Острые миелоидные лейкозы

| Обозначения   | Названия                                                    |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| M0            | Острый недифференцированный миелоидный лейкоз               |
| M1            | Острый миелобластный лейкоз без признаков созревания        |
| M2            | Острый миелобластный лейкоз с признаками созреванием        |
| M3            | Острый промиелоцитарный лейкоз                              |
| M3 подвариант | Острый промиелоцитарный лейкоз с гранулоцитарным поражением |
| M4            | Острый миеломоноцитарный лейкоз                             |
| M4 подвариант | Острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией              |
| M5            | Острый моноцитарный лейкоз                                  |
| M5a           | Острый моноцитарный лейкоз                                  |
| M5b           | Острый промоноцитарно-моноцитарный лейкоз                   |
| M6            | Острый эритробластный лейкоз                                |
| M7            | Острый мегакариоцитарный лейкоз                             |



## КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЛ, ВОЗ (2016)

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями

ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA

ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

*Предварительная подкатегория:*

ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным геном NPM1

ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным геном CEVPA

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)

Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой

Острый миелобластный лейкоз без созревания

Острый миелобластный лейкоз с созреванием

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Острый эритромиелоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый лейкоз из базофилов

Острый панмиелоз с миелофиброзом

Миелоидная саркома (экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома)

Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (транзиторное МПЗ)

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток

Острые лейкозы неясной линии дифференцировки

Острый недифференцированный лейкоз

Острый лейкоз смешанного фенотипа с

t(9;22)(q34;q11.2); BCRABL1

Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23); реарранжировка KMT2A

Острый лейкоз смешанного фенотипа, В/миелоидный, NOS

Острый лейкоз смешанного фенотипа, Т/миелоидный, NOS



## КЛАССИФИКАЦИЯ ОЛЛ, ВОЗ (2016)

- В- лимфобластный лейкоз/лимфома  
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified)  
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9:22) (q34;q11.2); BCR/ABL1
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3); KMT2A rearranged
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ)
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); TCF3/PBX1 – (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный)

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, BCR-ABL1-подобный (BCR-ABL1-like) – (ранее в классификации ВОЗ 2008 не представленный)
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21
- Т-лимфобластный лейкоз/лимфома
- Т -лимфобластный лейкоз/лимфома из ранних предшественников
- НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома



# Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по EGIL

Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов  
(European Group of Immunological Markers for Leukemias)

## В-линейные ОЛЛ

CD19 и/или CD79а и/или CD22cyt и несоответствие критериям Т-ОЛЛ, ОМЛ, МРАЛ

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| <b>VI</b> (про-В-ОЛЛ )   | CD10-ilg-Ig- |
| <b>VII</b> (common-ОЛЛ ) | CD10+ilg-Ig- |
| <b>VIII</b> (пре-В-ОЛЛ ) | ilg+Ig-      |
| <b>IV</b> (В-ОЛЛ )       | Ig+          |

## Т-линейные ОЛЛ

iCD3 и несоответствие критериям МРАЛ

|                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>TI</b> (про-Т-ОЛЛ )            | CD2- CD5- CD1a- CD3-TCR-          |
| <b>TII</b> (пре-Т-ОЛЛ )           | CD1a-, CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+ |
| <b>TIII</b> (кортикальный Т-ОЛЛ ) | CD1a+                             |
| <b>TIV</b> (зрелый Т-ОЛЛ )        | CD3++, CD1a-TCR+/-                |



# СТАДИИ

Начальная (латентный период)

нарастание опухолевой массы, от 3 до 6 мес

Стадия развернутых клинических проявлений

Стадия ремиссии

Стадия выздоровления

состояние полной клинико-гематологической  
ремиссии на протяжении 5 лет и отсутствие МОБ

Рецидив заболевания

возврат опухолевого процесса в результате выхода остаточной лейкозной  
популяции в митотический цикл

Терминальная стадия

некурабельный этап лейкоза, характеризуется  
неэффективностью ХТ,  
прогрессированием заболевания,  
истощением нормального кроветворения



# СТАДИИ

**Полная ремиссия** – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии  $\leq 5\%$  бластных клеток в КМ при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.

**Молекулярная ремиссия** – отсутствие в КМ исходно определявшихся молекулярных маркеров ОЛ.

**Рецидив** – появление бластных клеток с лейкозассоциированным иммунофенотипом после периода ремиссии.

## Морфологический

Костномозговой рецидив (25% и более опухолевых бластов в КМ без экстрамедуллярного поражения)

ЦНС-рецидив (нейрорецидив) – появление бластов в ликворе при цитологическом исследовании

Тестикулярный рецидив – изолированный рецидив яичка (одно- или двустороннее безболезненное увеличение яичка и повышение его плотности, требует гистологического подтверждения).

Комбинированный рецидив: сочетание двух и более поражений различной локализации; при этом КМ считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых бластов.

**Молекулярный** рецидив – появление исходно определявшихся молекулярных маркеров ОЛ в двух повторных анализах на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

## По времени:

Очень ранний (сверхранний) рецидив – развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии.

Ранний рецидив – зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии.

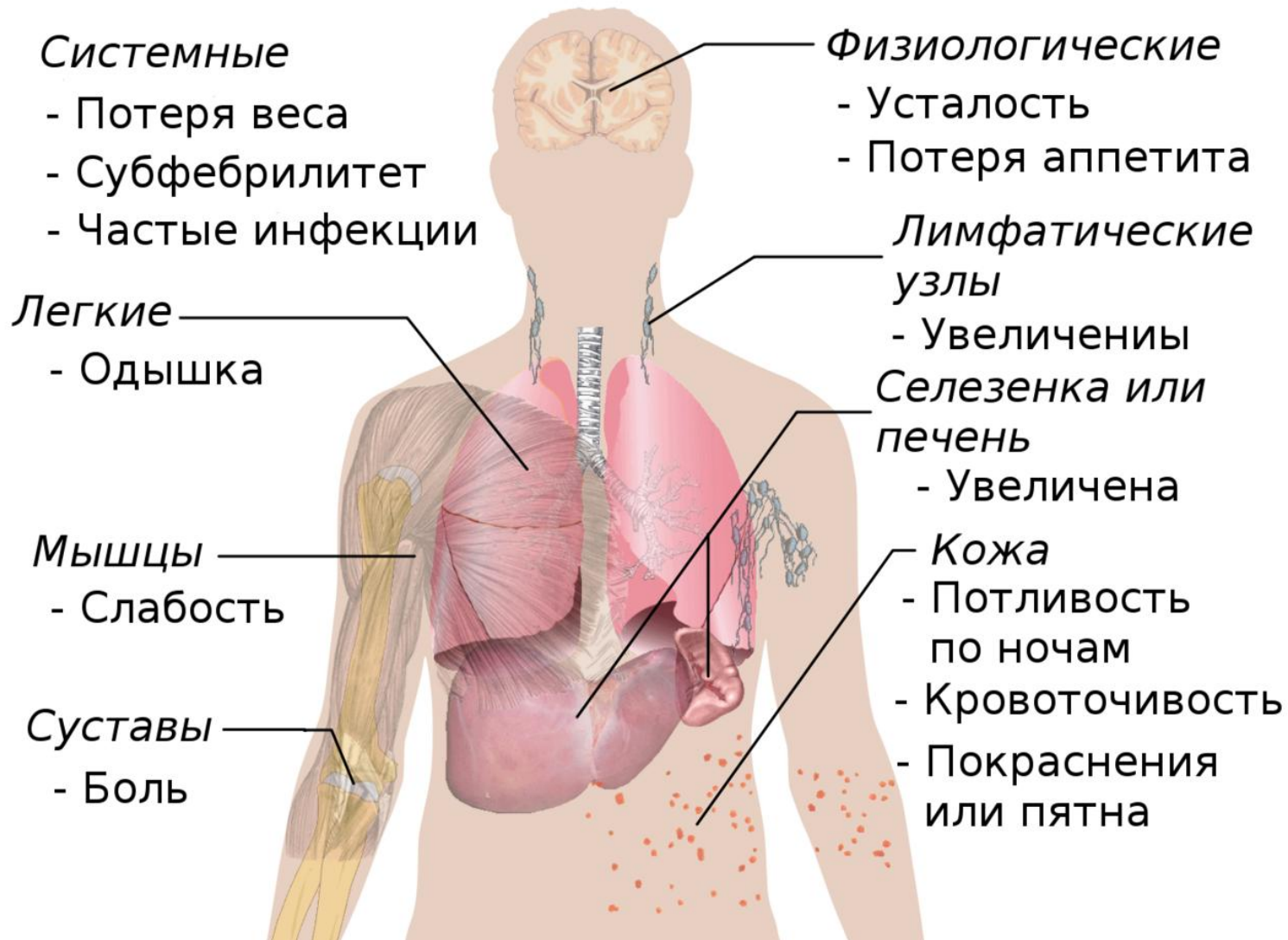
Поздний рецидив – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии.



## КЛИНИКА

### 4 основных синдрома:

**гиперпластический  
интоксикационный  
анемический  
геморрагический**



обусловлен лизисом бластных клеток и нарушением функции пораженных органов

**Гиперкальциемия:**

- абдоминальные боли
- запор
- тошнота
- вялость
- снижение аппетита
- аритмии
- ослабление мышечной силы и сухожильных рефлексов
- дефект поведения
- лихорадка неясного генеза
- артралгии
- потеря массы тела



## Лимфопролиферативный синдром

Связан с лейкозной инфильтрацией тканей

Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются шейные, паховые, подмышечные и лимфатические узлы средостения

Лимфатические узлы при пальпации плотные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями, подвижны, кожа над ними не изменена

При значительном увеличении лимфатических узлов средостения - синдром сдавления верхней полой вены (одышка, цианоз, одутловатость лица, пастозность век, выбухание шейных вен)



**Гепатомегалия**  
**Спленомегалия**



## инфильтрация бластными клетками надкостницы и костно-мозговых полостей с разрушением компактного вещества кости

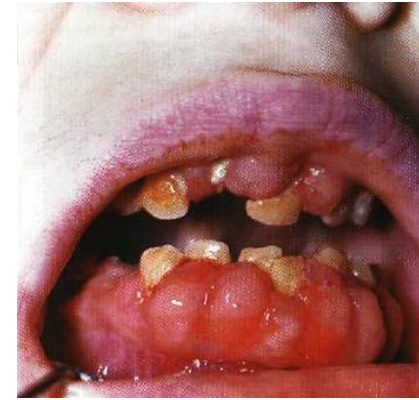
- преимущественно при В-клеточных ОЛЛ (54% случаев)
- часто является первым проявлением ОЛЛ у детей, максимальная частота в возрасте от 1 до 9 лет
- артралгии (16 – 18%)
- артриты (26 – 30%); отечность суставов, наличие выпота и нарушение функции пораженной конечности; чаще поражаются крупные суставы - коленные (10 – 15%), голеностопные (5- 9%), локтевые (4 – 5%), плечевые (3 – 5%)
- оссалгии и изменение походки (30-32%);
- мультифокальный остеомиелит
- остеоартрит - асимметричный олигоартрит, лихорадка, ночные боли, оссалгии
- полиморфизм рентгенологических проявлений: незначительная периостальная реакция, остеолиз, остеопения, остеосклероз, субпериостальные костные образования, патологические переломы, периостальные реакции и смешанные поражения в виде лизис-склероза
- несоответствие клинической симптоматики рентгенологическим данным
- сочетание гипертермии, интоксикационного и суставного синдромов  
- имитация септического артрита
- отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию
- некупируемые болевой и суставной синдромы



## Поражения слизистых оболочек

один из ранних симптомов ОЛ

язвенно-некротические изменения в полости рта -  
эритема, язвы, отек губ, языка, нёба и десен  
гиперплазия миндалин, десен



## Кожные проявления - лейкемиды

папулы, узелки (лейкозный инфильтрат с поражением кожи и подкожных тканей)  
локализация различна: волосистая область головы, участки кожи туловища,  
конечностей, наружного слухового прохода (диффузный наружный отит)



## Неврологическая симптоматика

нейролейкоз (поражение ЦНС) обусловлен диффузной инфильтрацией бластными клетками вещества и оболочек мозга

### Клинически:

головная боль, тошнота, рвота, артериальная гипертензия, нарушение походки, зрения, слуха, головокружение

В зависимости от локализации и характера лейкозного поражения ЦНС:

- менингоэнцефальный синдром (69%)
- поражение черепно-мозговых нервов (22%)
- локальное поражение вещества ГМ (4,5%)
- полинейропатия (4,5%)
  - поражение двигательной ветви тройничного нерва - тризм жевательной мускулатуры
  - поражение чувствительной ветви - сенсорная нейропатия (Numb chin syndrome)
  - изолированное поражение отводящего нерва с соответствующими глазодвигательными симптомами
  - паранеопластический неврологический синдром - острая мышечная слабость проксимальных мышц верхних и нижних конечностей



## Поражение мочеполовой системы

острая почечная недостаточность  
артериальная гипертензия  
нефромегалия  
ночной энурез

## Офтальмологические проявления

Полиморфны - кровоизлияния в сетчатку, субконъюнктивальные, при осмотре глазного дна - отек соска зрительного нерва и инфильтрация сосудов

## Абдоминальный синдром

Боли в животе неясной этиологии, чередование поносов и запоров  
«маска» острого панкреатита, тифлита

## Поражение легких

дыхательная недостаточность  
лейкемическая инфильтрация легочной ткани  
и/или кровоизлияния в нее



## **Анемический синдром**

бледность, головокружение, головная боль, одышка, тахикардия

## **Геморрагический синдром Тромбогеморрагический синдром**

тромбоцитопения, синдром ДВС

полиморфные кровоизлияния - от петехий до гематом различной локализации

кровотечения носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные, кровоизлияния

тромбозы

## **Вторичная иммунная недостаточность = Инфекционный синдром**

острая респираторная инфекция, инфекционный мононуклеоз, ангина, пневмония, эпидемический паротит



## общий клинический анализ крови

гематологические изменения при ОЛ не имеют четких закономерностей, часто их выраженность может не соответствовать клинической симптоматике, что указывает на необходимость комплексной оценки клинических и лабораторных данных

### *наиболее частые изменения в гемограмме:*

лейкоцитоз (количество лейкоцитов варьирует в широких пределах, связано с вариантом ОЛ – чаще всего гиперлейкоцитоз характеризует Т-варианты ОЛЛ, М4 и М5 варианты ОМЛ)

лейкопения

изменения лейкоцитарной формулы – лимфоцитоз, лимфопения, эозинофилия, нейтропения, нейтрофилез, моноцитоз

анемия (чаще нормоцитарная нормохромная)

тромбоцитопения

бластемия



## Тактика на догоспитальном этапе

оценка инфекционного статуса, инфекционного анамнеза, неврологического

статуса, размеры печени и селезёнки

общий клинический анализ крови

биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, ферритин)

общий анализ мочи

рентгенография грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости, периферических ЛУ

обеспечение венозного доступа

Наличие инфекции и/или лихорадки

антибактериальная терапия ЛС широкого спектра действия, противогрибковая терапия

**НЕ ВВОДИТЬ СТЕРОИДЫ!**



### Миелограмма

- бластных клеток  $\geq 25\%$
- количество миелокариоцитов вариабельно
- соотношение L:Er в пользу лейкоцитраного ростка
- угнетение нормальных ростков гемопоэза

### Цитохимические исследования

химический анализ лейкозных клеток, выявляющий определенные субстанции в зависимости от особенностей метаболизма

для ОЛЛ характерно:

гранулярная реакция на гликоген (ШИК- или PAS-реакция)

отрицательная реакция на МПО и липиды

+ реакция на кислую фосфатазу при Т - ОЛЛ

### Иммунофенотипирование

иммунологическое типирование вида и стадии

дифференцировки клетки по поверхностным

дифференцировочным антигенам

и внутриклеточным маркерам



# Цитогенетические исследования

## Молекулярно-биологические исследования

| <i>Translocation</i>  | <i>Genes involved</i> |   | <i>Function</i>                | <i>Frequency</i>      |
|-----------------------|-----------------------|---|--------------------------------|-----------------------|
| t(9;22)<br>(q34;q11)  | <i>BCR</i>            | ↓ | Unknown                        | Adults 20–30%         |
|                       | <i>ABL</i>            |   | Tyrosine kinase                | Children 5%           |
| t(1;19)<br>(q23;p13)  | <i>E2A</i>            |   | bHLH transcription factor      | Adults 2%             |
|                       | <i>PBX1</i>           |   | Homeotic                       | Children 5%           |
| t(11;v)               | <i>MLL</i>            | ↓ | Trithorax-like                 | 3–7% (75% in infants) |
| (q23;v)               | Variable              |   | Variable                       |                       |
| t(12;21)<br>(p13;q22) | <i>TEL</i>            | ↑ | Ets-like transcription factor  | Adults 3%             |
|                       | <i>AML1</i>           |   | Runt-like transcription factor | Children 25%          |
| t(17;19)<br>(q22;p13) | <i>E2A</i>            |   | bHLH transcription factor      | <1%                   |
|                       | <i>HLF</i>            |   | bZIP transcription factor      |                       |
| t(8;14)<br>(q24;q32)  | <i>MYC</i>            |   | bHLH transcription factor      | 2–5%                  |
|                       | <i>IgH</i>            |   | Immunoglobulin enhancer        |                       |
| t(8;14)<br>(q24;q11)  | <i>MYC</i>            | ↑ | bHLH transcription factor      | <1%                   |
|                       | <i>TCRα</i>           |   | T-cell receptor enhancer       |                       |
| t(1;14)<br>(p32;q11)  | <i>TAL1/SCL</i>       | ↑ | bHLH transcription factor      | <1%                   |
|                       | <i>TCRδ</i>           |   | T-cell receptor enhancer       |                       |
| t(11;14)<br>(p15;q11) | <i>TTG2</i>           | ↑ | LIM protein                    | 1%                    |
|                       | <i>TCRδ</i>           |   | T-cell receptor enhancer       |                       |
| t(7;9)<br>(q34;q34)   | <i>TAN1</i>           |   | Notch-like                     | <1%                   |
|                       | <i>TCRβ</i>           |   | T-cell receptor enhancer       |                       |

↑, Prognostically favorable; ↓, prognostically unfavorable.



### Исследование ликвора

#### диагностика нейролейкоза

CNS1 – пункция не травматичная (менее 10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкемических клеток

CNS2 – пункция не травматична, менее 10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкемических клеток

CNS3 – пункция не травматична, более/равно лейкоцитов/мкл, наличие лейкемических клеток после цитоцентрифугирования

TLP – травматичная пункция с примесью лейкемических клеток

TLP – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкемических клеток

### Для оценки соматического статуса

Биохимический анализ крови (мочевая кислота, Са, К, фосфаты, мочевины, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ)

коагулограмма

Р-графия органов грудной клетки

УЗИ органов брюшной полости и сердца

ЭКГ

серологические исследования (гормоны, вирусная нагрузка)

бактериологические исследования

общий анализ мочи



**Интенсивность терапии** - цикличное применение ударных доз на протяжении длительного времени

**Комбинирование химиопрепаратов** позволяет максимально воздействовать на опухолевые клетки в различных фазах митотического цикла, а соблюдение интервалов между курсами ПХТ - восстановить нормальный гемопоэз и выйти лейкозным клеткам из фазы  $G_0$  в митотический цикл

### Этапы ХТ

**Индукция** – период начального лечения, цель - максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы, достижение полной ремиссии

**Консолидация** – направлена на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта; цель - еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток

**Поддерживающая терапия** – длительная цитостатическая терапия, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона



Точка приложения цитостатического действия химиопрепаратов - внутриклеточный обмен лейкозной клетки, а также нарушение или прекращение синтеза клеточных субстанций

### **основные правила химиотерапии:**

- назначение цитостатических средств, действующих на разные фазы клеточного цикла
- сочетание препаратов, приводящих клетку к гибели в одной и той же фазе митотического цикла, но обладающих различным биохимическим механизмом
- введение нескольких препаратов, не оказывающих одинакового побочного действия, во избежание усиления токсического эффекта

### **группы химиотерапевтических препаратов в зависимости от действия на клеточную кинетику:**

**циклоспецифичные** (цитозар, 6-MP, винкристин) - специфически действуют на одну или несколько фаз клеточного цикла, активны в отношении пролиферирующих клеток: и др.

**нециклоспецифичные** (противоопухолевые антибиотики, алкилирующие соединения) – действие проявляется независимо от клеточного цикла, вызывают гибель опухолевых клеток в фазе покоя G<sub>0</sub>

**таргетные** (блокируют рост и распространение опухолевых клеток, посредством воздействия на специфические молекулы, которые участвуют в росте и развитии опухолевой клетки), «молекулярно-прицельная» терапия



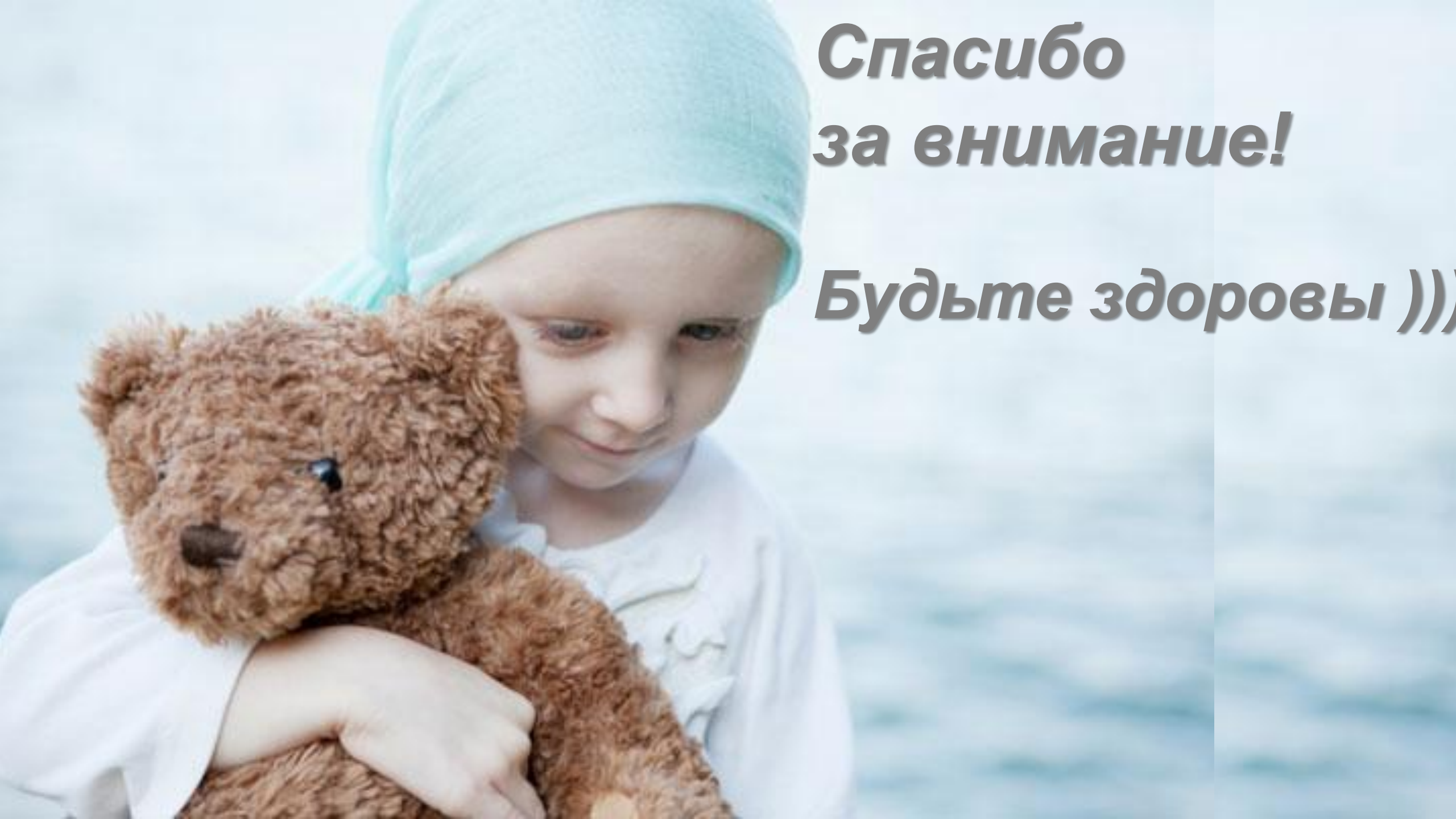
## Мониторинг эффективности лечения ОЛ

### Морфологический (миелограмма)

**Минимальная остаточная болезнь (МОБ)** - мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток с помощью проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов

- высокая чувствительность (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 10 нормальных гемопоэтических клеток)
- сохранение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики
- точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются в различных терапевтических протоколах и для разных методов
- обязательное условие использования результатов определения МОБ для выбора тактики лечения - выполнение исследования в одной из лабораторий, являющейся референсной для конкретного терапевтического протокола





**Спасибо  
за внимание!**

**Будьте здоровы )))**