



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Дифференциальная диагностика при острых лейкозах

Дисциплина Госпитальная терапия

Специальность 31.05.01 Лечебное дело

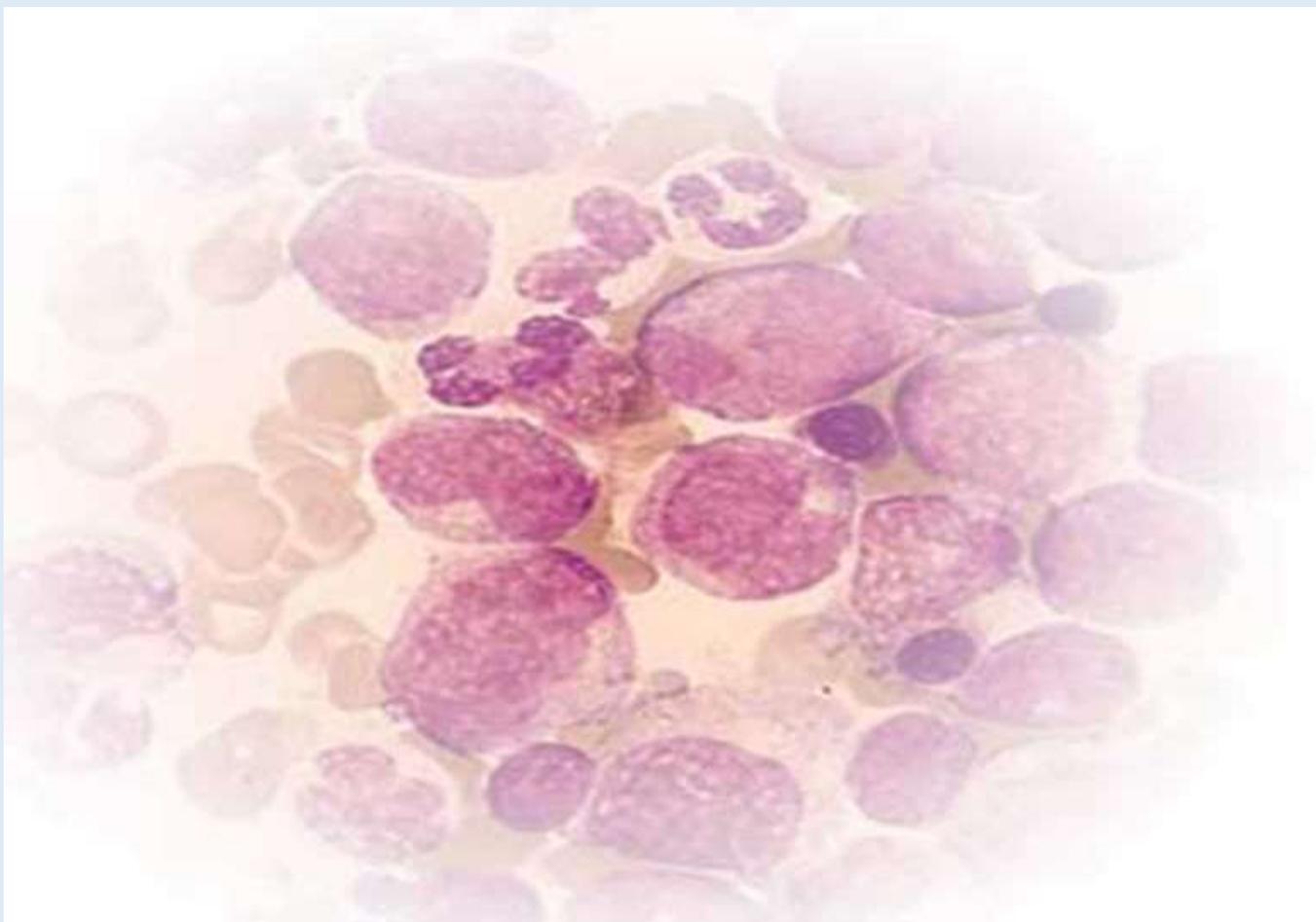
Лекция (2 часа)

О.В. Коробицына, к-т мед. наук, доцент
Кафедра госпитальной терапии
Южно-Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск, Россия

План

1. гемобластозы, определение и классификация
2. эпидемиология и клиника сотрых лейкозов
3. диагностика острого лейкоза
4. дифференциальная диагностика при остром лейкозе
5. принципы терапии ОМЛ
6. цитостатическая болезнь

Кроветворение в норме



гемобластоз -

Опухолевое заболевание кроветворной и лимфатической ткани

Гемобластозы подразделяют на системные — лейкозы, и регионарные - лимфомы

при лейкозах костный мозг поражается первично, а при лимфомах — вторично, в результате метастазирования

При лейкозах опухолевые клетки обнаруживаются в крови, поэтому используется также термин «лейкемия»

малигнизация нормальной клетки -

Результат накопления изменений в ее генетическом материале - мутации

ВИДЫ МУТАЦИЙ:

- спонтанные
- индуцированные

- высокого риска
- промежуточного риска
- низкого риска

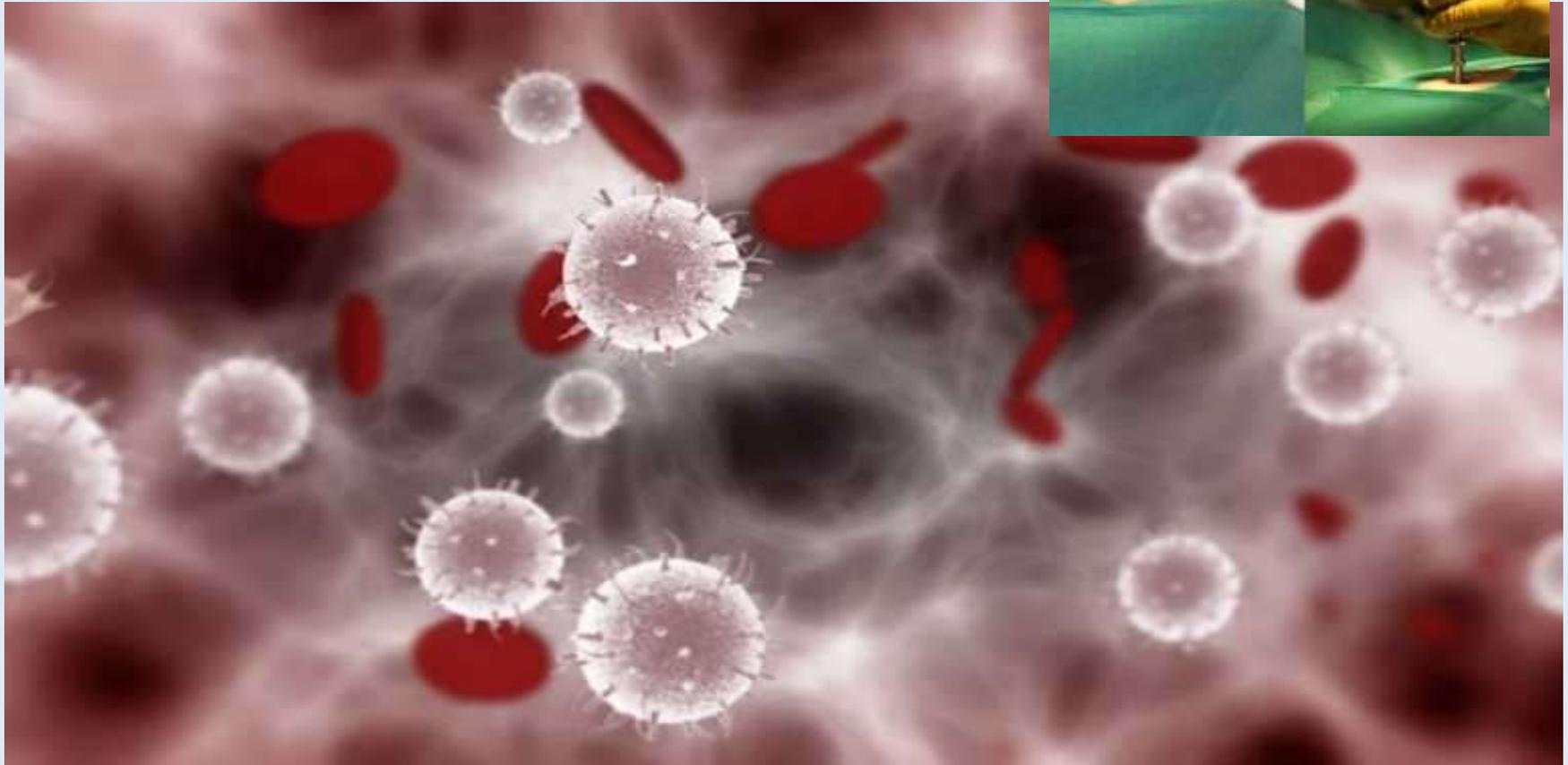
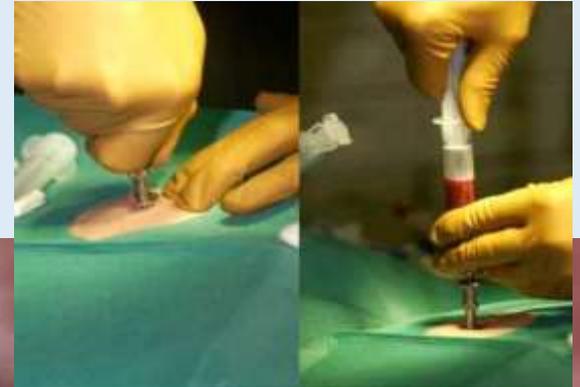


свойства злокачественной опухолевой клетки

1. Нарушение способности к дифференцировке
2. Утрата механизма апоптоза, неконтролируемая пролиферация
3. Способность к самоподдержанию (автономность)
4. Инфильтративный тип роста
5. Способность к метастазированию



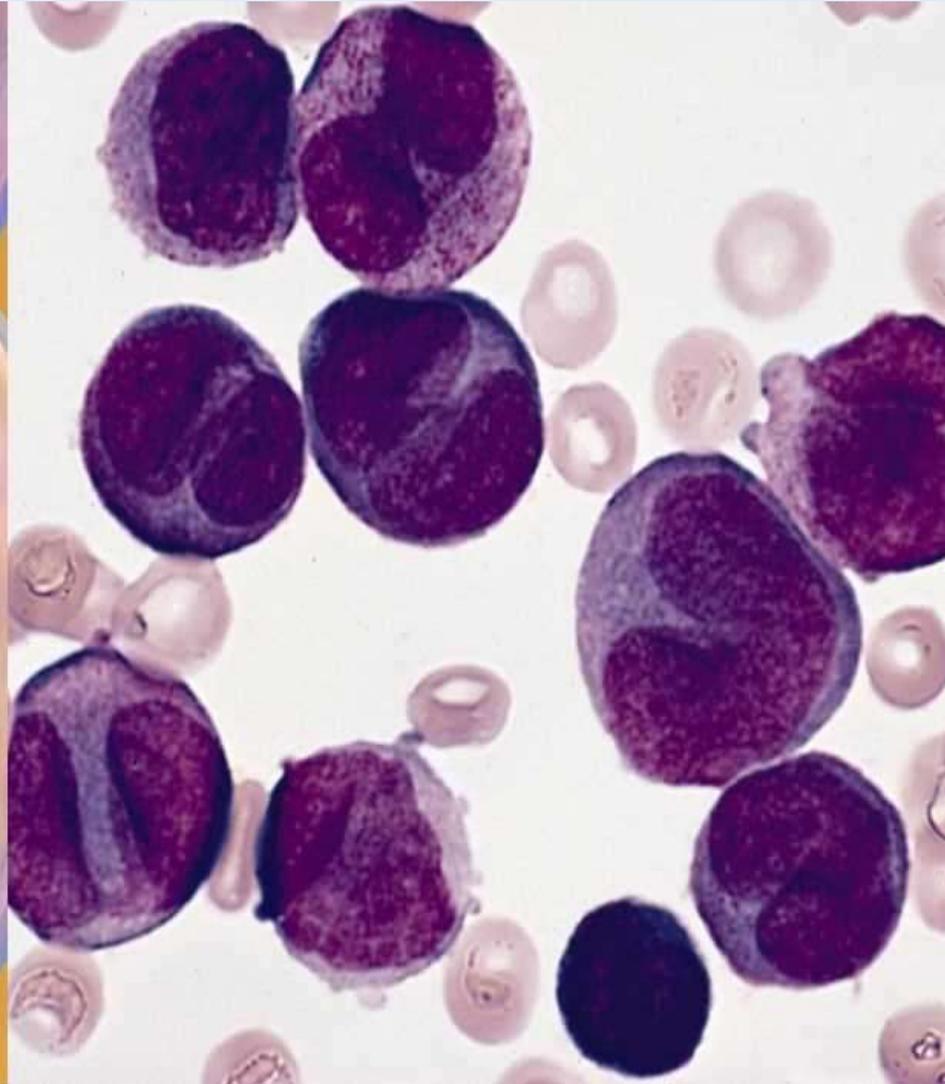
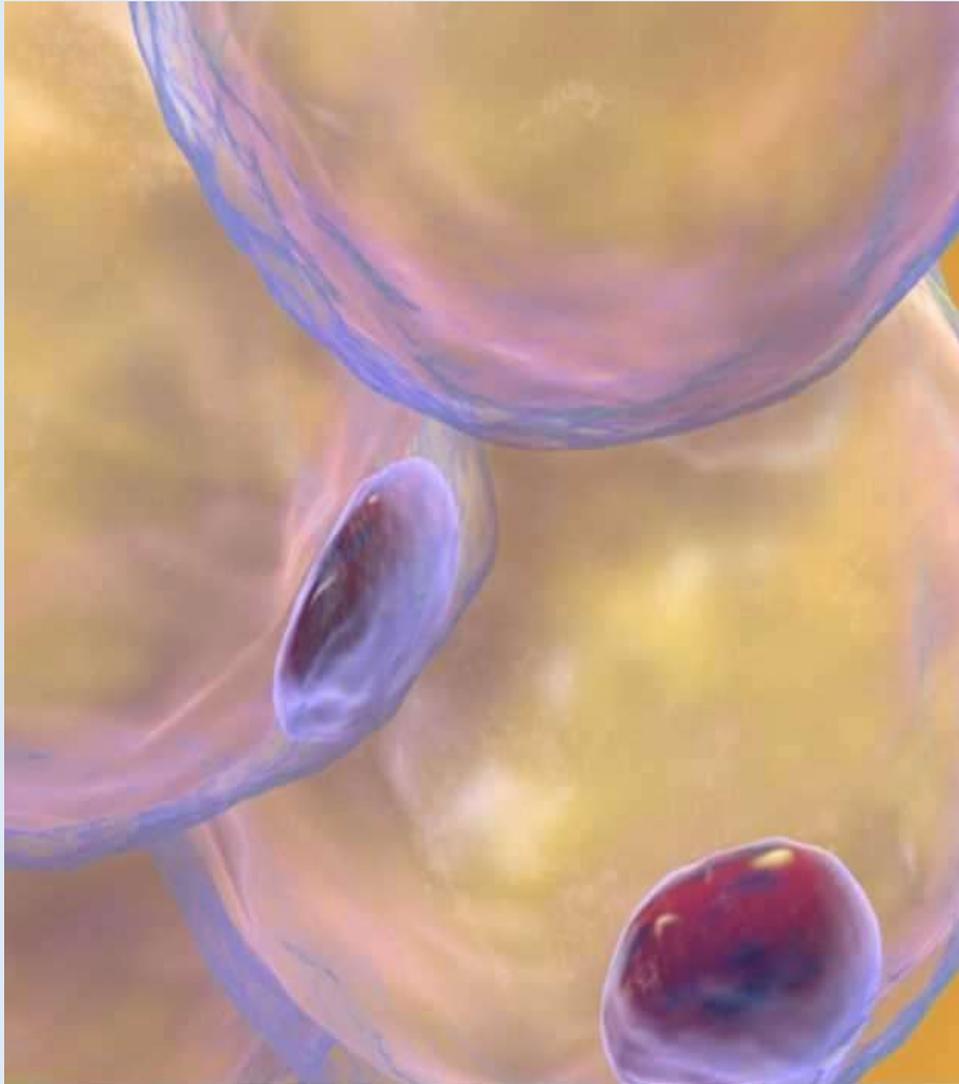
классификация лейкозов



частота встречаемости лейкозов у взрослых



относительный риск развития лейкозов в зависимости от возраста



острый лейкоз -

Клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией к клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой является блок дифференцировки и неконтролируемая пролиферация незрелых миелоидных или лимфоидных клеток (БЛАСТОВ)



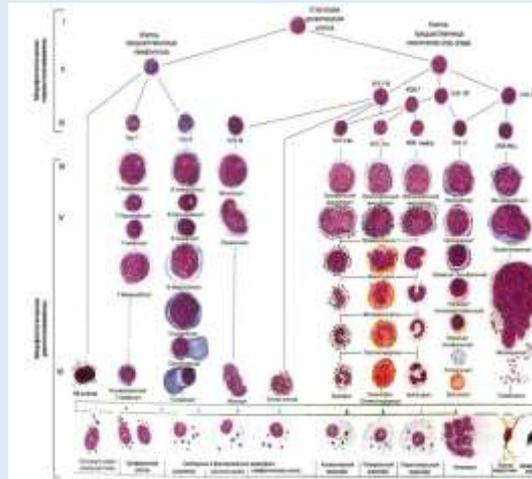
эпидемиология острых лейкозов -

У взрослых в подавляющем большинстве регистрируется острый миелобластный лейкоз:

12-20 случаев ОМЛ на 1млн нас./год

Пожилые: 40-60 случаев на 1млн нас./год

Средний возраст больных -65 лет



клиника острого лейкоза неспецифична

5 клинических синдромов:

1. интоксикационный

2. пролиферативный

3. анемический

4. геморрагический

5. синдром инфекционных осложнений

диагностика острого лейкоза: общий анализ крови

1. Бластемия

2. Симптом «провала»

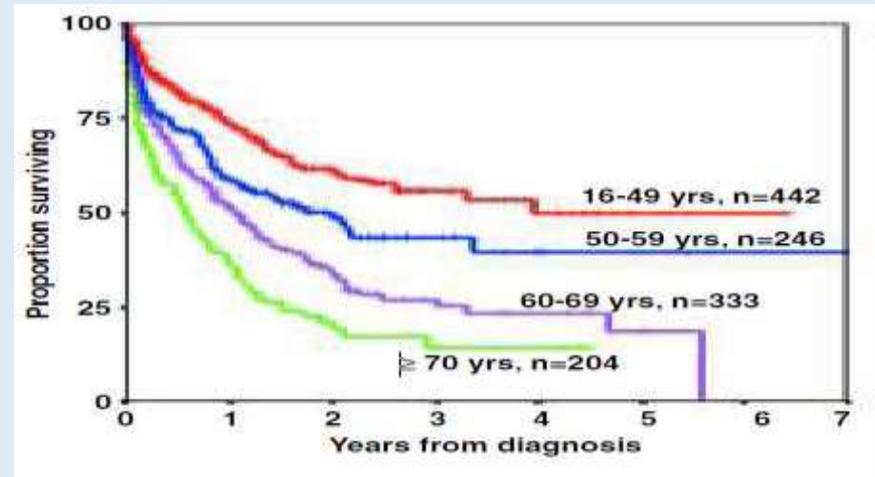
3. анемия

4. тромбоцитопения

5. лейкоцитоз или лейкопения

ОАК: нв-92г/л тц- $56 \cdot 10^9$ /л

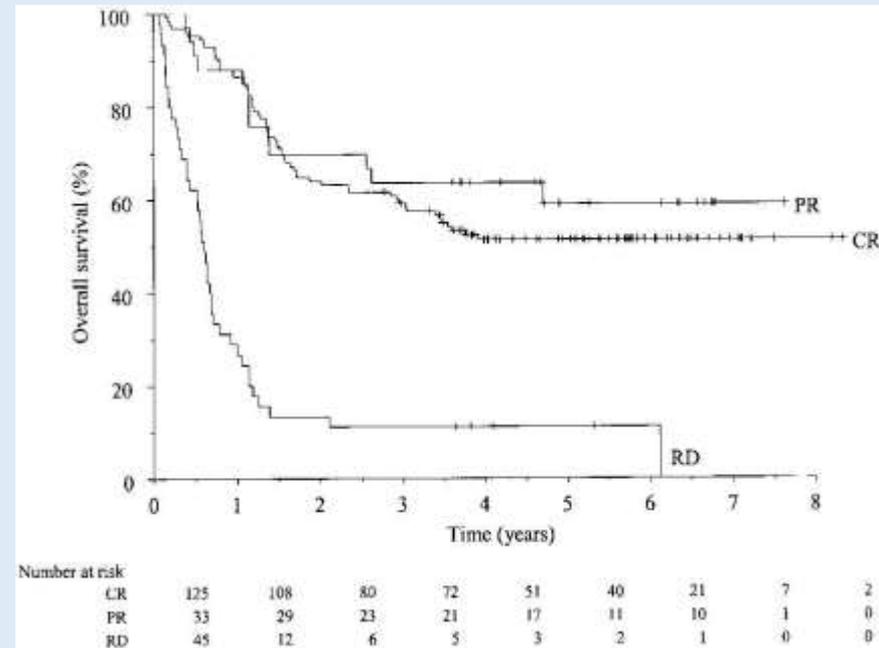
лц- $34,9 \cdot 10^9$ /л бласты-51% мц-0 ю-0 п-0 с-36% лф-8% м-5%



диагностика острого лейкоза: стернальная пункция

Risk Status Based on Cytogenetics and Molecular Abnormalities

Risk Status	Cytogenetics	Molecular Abnormalities
Better-risk	inv(16) ^q or t(16;16) ^q t(8;21) ^q t(15;17)	Normal cytogenetics: with NPM1 mutation or isolated CEBPA ^F mutation in the absence of FLT3-ITD
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +6 t(9;11) Other non-defined	t(8;21), inv(16), t(16;16): with c-KIT ^F mutation
Poor-risk	Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities) -5, -5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ^F	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation ^F



диагностика острого лейкоза: миелограмма

Диагноз острого лейкоза устанавливают при обнаружении в пунктате костного мозга (миелограмме) 20% и более **БЛАСТНЫХ** клеток

Factor	Age < 60 (n = 653)					Age ≥ 60 (n = 664)				
	CR		Median survival			CR		Median survival		
	N	N (%)	P*	Weeks	P†	N	N (%)	P*	Weeks	P†
Diagnosis to treatment interval, d										
1	102	76 (75)		81.0		76	47 (62)		26.0	
2	99	75 (76)		85.0		79	43 (54)		28.0	
3	97	71 (73)		100.0		82	48 (59)		34.0	
4	85	60 (71)		104.0		76	38 (50)		31.0	
5-6	93	60 (65)		69.0		95	52 (54)		35.0	
7-10	86	52 (60)		60.0		135	71 (53)		39.0	
> 10	91	45 (49)	< .001	50.0	.04	121	63 (52)	.19	35.0	.15
Treated as a continuous variable‡			< .001		< .001			.45		.19

план обследования пациента с острым лейкозом

Для подтверждения диагноза:

Общий анализ крови+ретикулоциты+СОЭ

Миелограмма

Для уточнения варианта лейкоза и группы риска:

- 1. иммунофенотипирование бластов костного мозга**
- 2. цитохимия бластов костного мозга**
- 3. молекулярно-генетическое исследование костного мозга**
- 4. стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование) костного мозга**
- 5. люмбальная пункция с анализом ликвора на наличие бластов**

план обследования пациента с острым лейкозом

Для определения массы опухоли:

Уровень ЛДГ сыворотки крови

УЗИ органов брюшной полости (размеры печени и селезенки, наличие лимфоузлов)

Прочее:

Рентгенография органов грудной клетки (по показаниям, лейкомоидная инфильтрация?)

ЭХО-КС (ФВ-?) перед началом курсовой химиотерапии

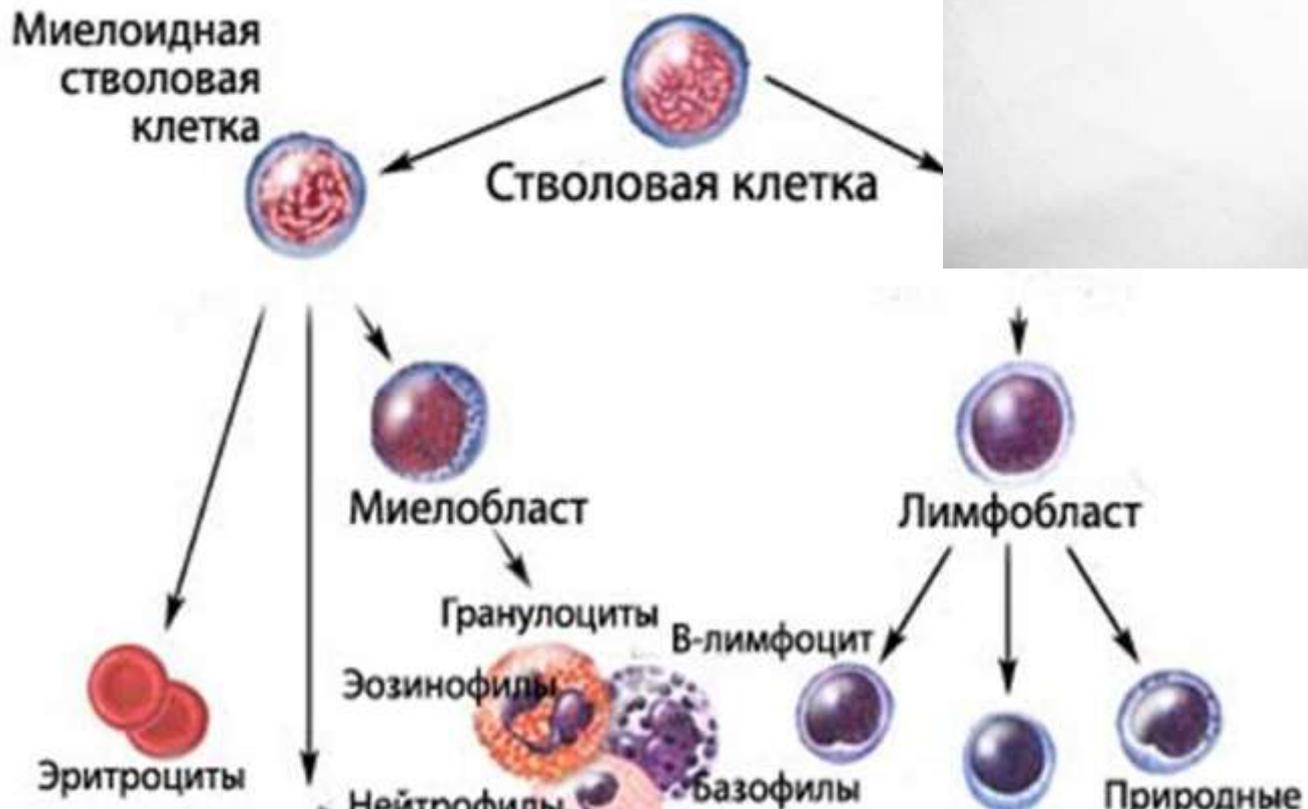
Оценка ECOG-статуса, индекса коморбидности

Для женщин детородного возраста — тест на беременность

дифференциальная диагностика острого лейкоза

- 1. бластный криз хронического миелолейкоза**
- 2. миелодиспластический синдром**
- 3. инфекционный мононуклеоз**
- 4. неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности в стадии лейкемизации**
- 5. лейкомоидные реакции, выход из агранулоцитоза**

острый миелобластный лейкоз

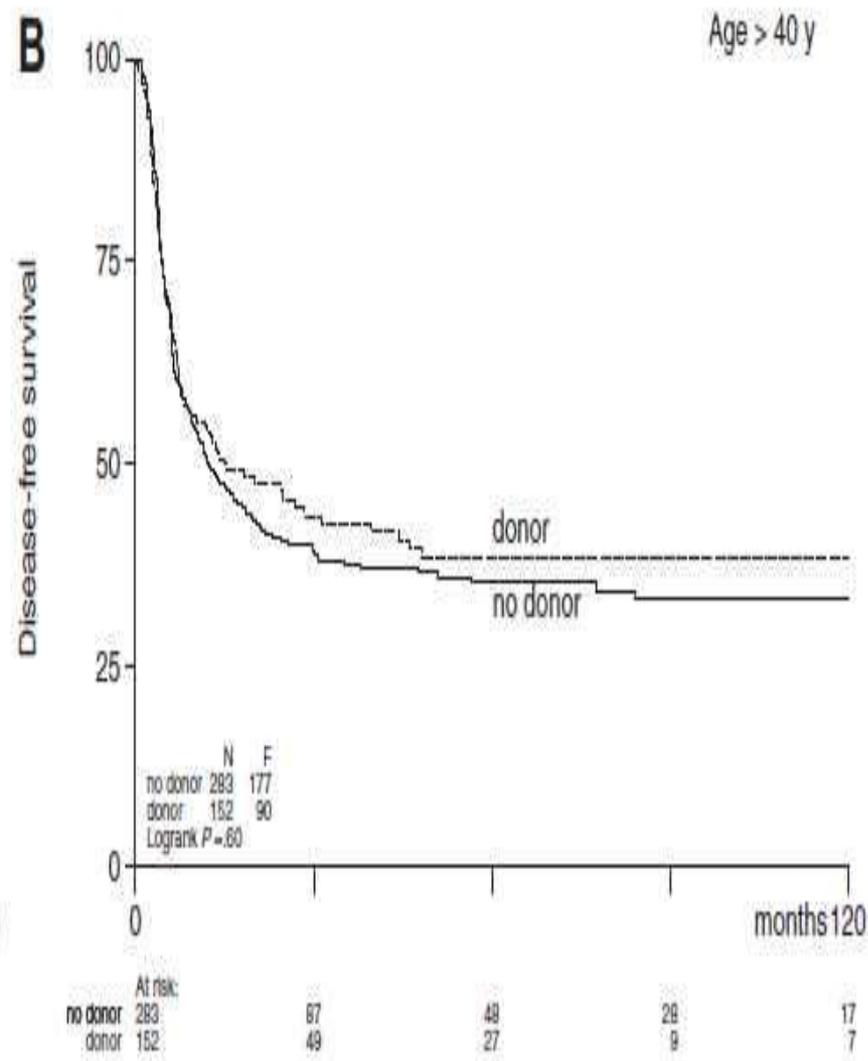
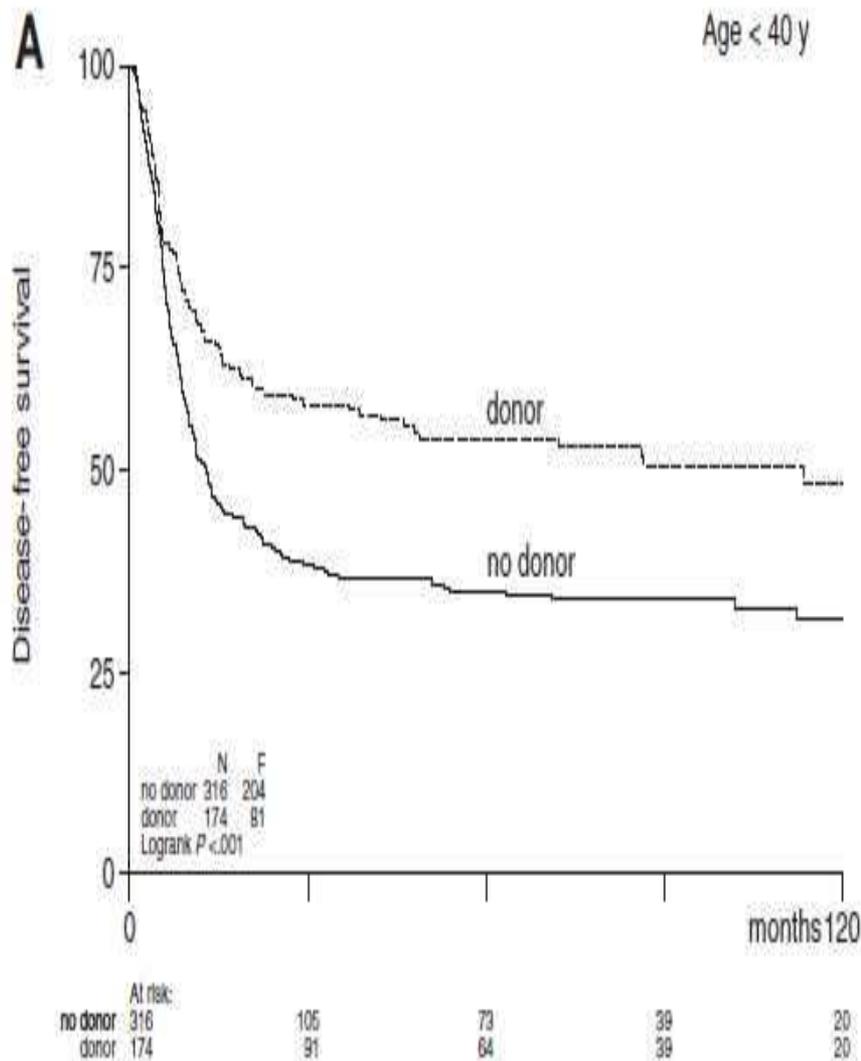


прогностические факторы ОМЛ

А. Факторы, связанные с пациентом:

- 1. возраст старше 60 лет**
- 2. наличие сопутствующих заболеваний**

общая выживаемость пациентов с ОМЛ в разных возрастных группах



прогностические факторы ОМЛ

Б. Факторы, связанные с заболеванием:

1. наличие хромосомных aberrаций высокого/низкого риска
2. лейкоцитоз свыше $100 \cdot 10^9/\text{л}$
3. удлинение сроков от момента диагностики заболевания до начала терапии
4. персистенция бластных клеток в периферической крови к моменту окончания индукционного курса
5. отсутствие ремиссии после первого индукционного курса химиотерапии

прогностические факторы ОМЛ, цитогенетика и молекулярная генетика

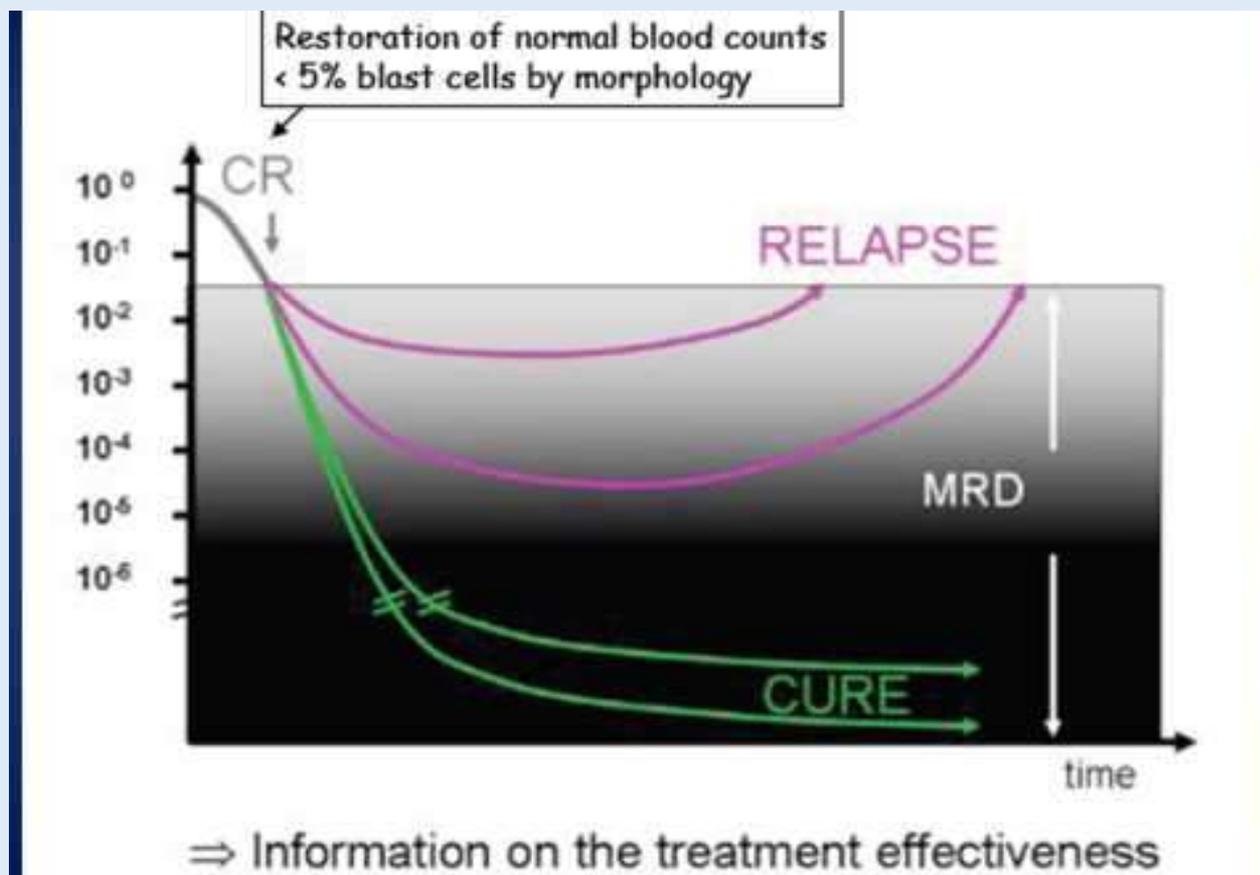


Сравнительная цитогенетическая характеристика ОМЛ пожилых и молодых

характеристика	пожилые	молодые
Встречаемость в популяции	17,6	1,8
Вторичный ОМЛ	25%-56%	8%
TRM на индукционном курсе	25%-30%	5%-10%
CR	36%-62%	65%-73%
FLT3- мутация	34%	20%
MDR1 экспрессия	71%	35%
<i>Низкий ЦГ риск</i>		
t(8;21)	2%	9%
inv 16 или t(16;16)	1%-3%	10%

прогностические факторы ОМЛ: прогностическое значение ответа на первый индукционный курс

Отсутствие ответа на первую индукцию является критерием высокой вероятности резистентности заболевания:



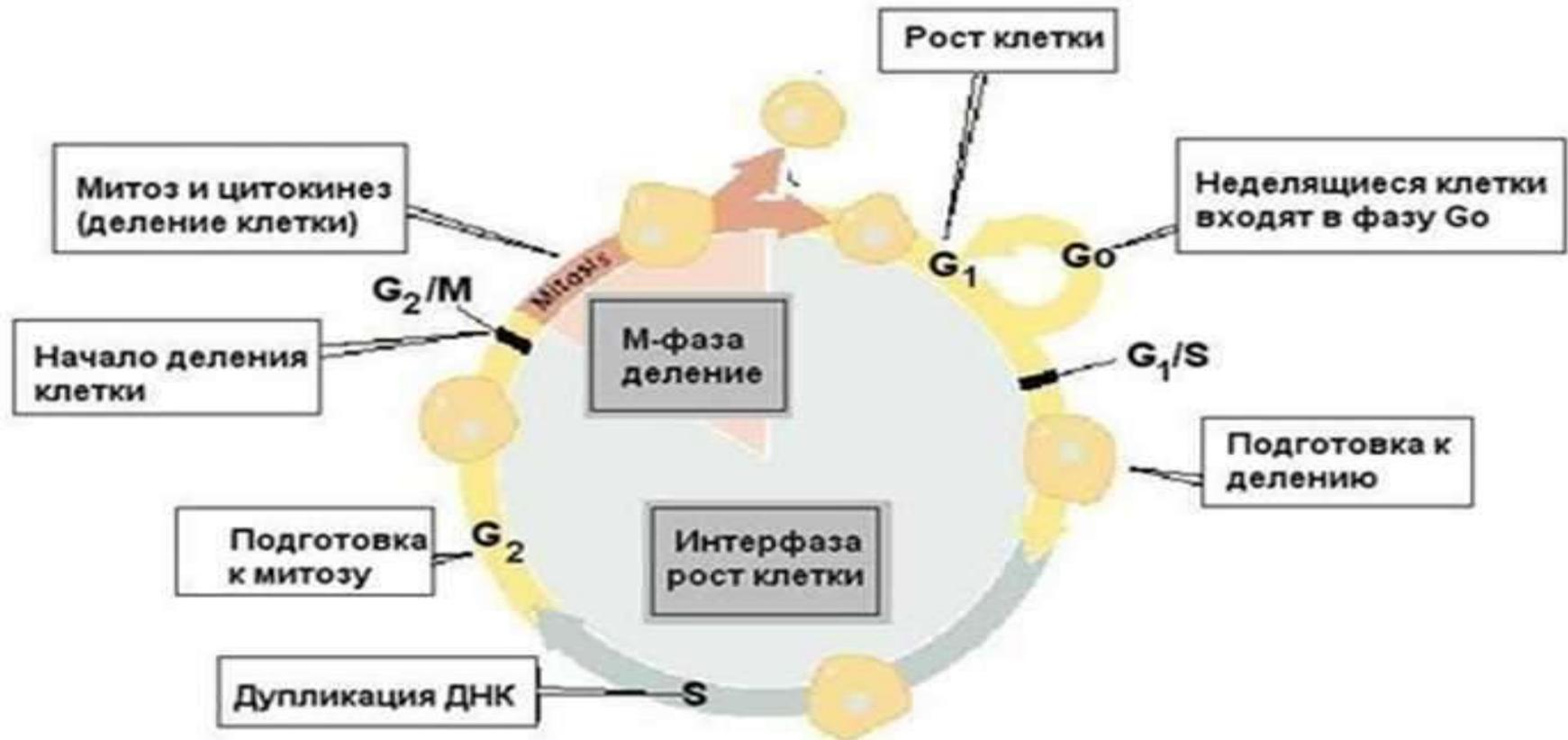
прогностические факторы ОМЛ

Б. Факторы, связанные с неадекватно проведенным лечением:

- 1. уменьшение расчетных доз цитостатических препаратов**
- 2. значительное удлинение интервалов между курсами ХТ**
- 3. неадекватная предлеченность**

(!) Все факторы прогноза могут быть значимыми лишь при условии адекватного цитостатического воздействия

общая выживаемость и достижение полной ремиссии в зависимости от сроков начала ХТ



Клеточный цикл

клинические факторы неблагоприятного прогноза ОМЛ

- 1. вторичный ОМЛ**
- 2. старший возраст (40-60 лет), для inv16 старше 35 лет**
- 3. гиперлейкоцитоз более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, для t(8;21) более $20 \cdot 10^9/\text{л}$**
- 4. M-0 вариант по ФАБ**
- 5. экспрессия CD34 на бластных клетках**
- 6. экстрамедуллярные поражения (особенно кожа)**
- 7. отсутствие ремиссии после первого курса**
- 8. персистенция маркеров МРБ.**

клинические факторы неблагоприятного прогноза ОМЛ

- 1. вторичный ОМЛ**
- 2. старший возраст (40-60 лет), для inv16 старше 35 лет**
- 3. гиперлейкоцитоз более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, для t(8;21) более $20 \cdot 10^9/\text{л}$**
- 4. M-0 вариант по ФАБ**
- 5. экспрессия CD34 на бластных клетках**
- 6. экстрамедуллярные поражения (особенно кожа)**
- 7. отсутствие ремиссии после первого курса**
- 8. персистенция маркеров МРБ.**

этапы химиотерапии



1. Индукция ремиссии:

цель- максимально быстрая и существенная редукция лейкемического клона, нормализация костномозгового кроветворения и достижение полной ремиссии.

В момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5% бластных клеток

2. Консолидация ремиссии.

Общая выживаемость увеличивается в 2 раза по сравнению с больными, которым после достижения ремиссии не проводилось никакого лечения

3. поддерживающая терапия.

Потенциально воздействует на опухолевые клетки, пережившие предыдущие этапы лечения

4. профилактика нейролейкоза

?трансплантация костного мозга?

показания к аллогенной трансплантации костного мозга/стволовых клеток крови

- 1. Группа высокого цитогенетического риска в первой ремиссии**
- 2. Группа низкого и промежуточного риска во второй ремиссии**

Условия выполнения:

- наличие полной ремиссии**
- отсутствие сопутствующей патологии**
- наличие HLA-совместимого донора (родственного или неродственного)**
- ЦМВ-негативность**
- информированное согласие пациента**

алло ТКМ/ХТ в первой ремиссии

4-летняя	Донор	Без донора	P
OS	61%	49%	0,015
DFS	55%	37%	<0,001
Рецидив	28%	58%	<0,001
TRM	17%	5%	0,002
Пациенты \leq 40 лет TRM	17%	5%	0,002
Пациенты $>$ 40 лет TRM	25%	4%	<0,001



рецидив -



Обнаружение в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток

Рецидив принципиально отличается от дебюта заболевания и рассматривается как появление нового, устойчивого в проводимой терапии, опухолевого клона

минимальная резидуальная болезнь (МРБ) -

Небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована при помощи светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования

Постремиссионная терапия ОЛ (консолидация, поддерживающая терапия) направлена на лечение МРБ.



принципы химиотерапии

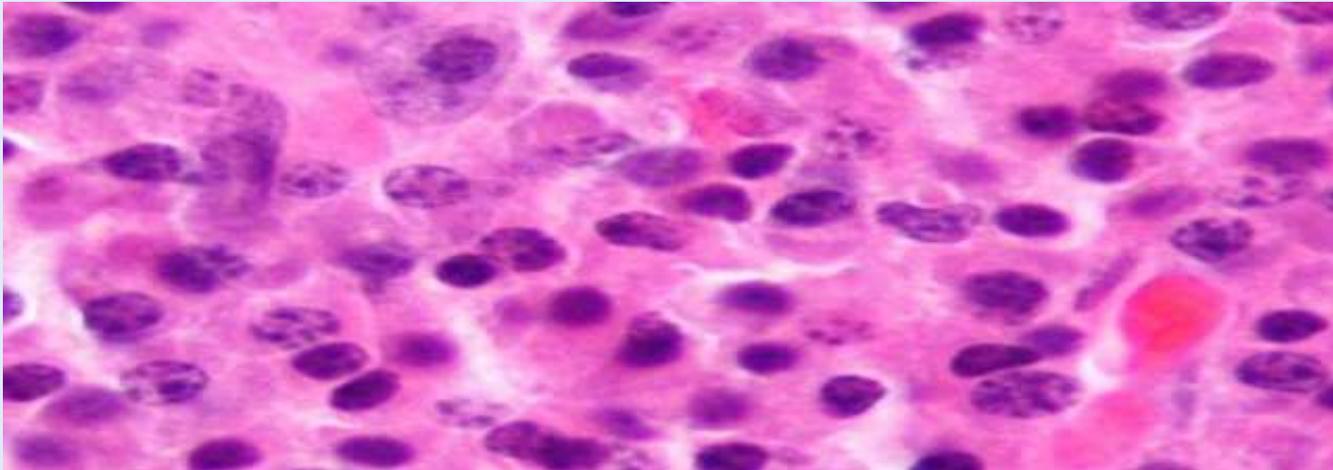
1. дозы-интенсивности (индивидуальный расчет доз препаратов на площадь поверхности тела)
2. комбинированности (сочетания нескольких препаратов)
3. последовательности (повторение курсов химиотерапии)



лечение ОМЛ

Курс индукционной терапии «7+3» является стандартным индукционным лечением:

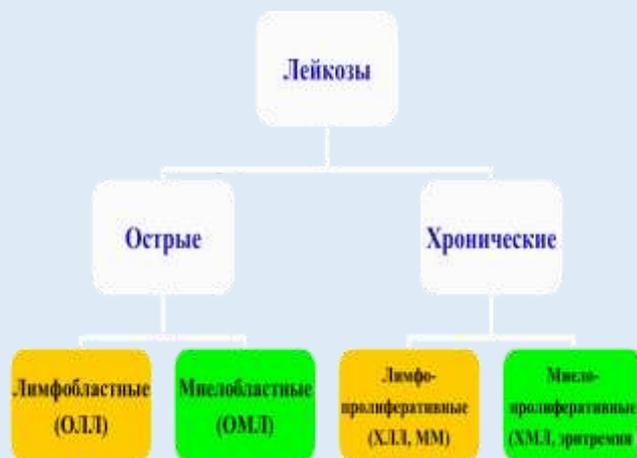
Цитарабин 100мг/м² 24-инфузия в течение 7 дней и даунорубицин 60мг/м² в течение 10 минут в течение первых 3 дней.



цитостатическая болезнь -

Комплекс синдромов, связанный с острым возникновением дефицита быстроделющихся клеток вследствие воздействия цитостатиков

Основной «мишенью» цитостатической болезни являются быстроделющиеся ткани: кроветворная и эпителиальная



цитостатическая болезнь, клиника и лечение

1. Миелотоксический агранулоцитоз и фебрильная нейтропения

Агранулоцитоз: снижение количества лц в ОАК менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или нф менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$

Фебрильная нейтропения: повышение температуры тела более 38град у пациента с нейтропенией/агранулоцитозом, продолжительностью более 1 часа, не связанное с гемотрансфузией или аллергической реакцией

Тактика при агранулоцитозе:

- изоляция
- обработка кожи и слизистых раствором антисептиков

Тактика при фебрильной нейтропении:

- эмпирическая антибактериальная терапия в/в в течение 2 часов от момента возникновения, независимо от наличия очагов инфекции

цитостатическая болезнь, клиника и лечение

2. Мукозит — язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки полости рта и глотки

Тактика:

- обезболивание
- парентеральное питание
- обработка слизистых антисептиками
- антибактериальная терапия (метронидазол)



цитостатическая болезнь, клиника и лечение

3. Энтеропатия — язвенно-некротическое поражение слизистой кишечника

Клиника:

- диарея
- боли в животе

Тактика:

- голод, парентеральное питание
- антибактериальная терапия (ванкомицин, метронидазол)
- коррекция водных и электролитных расстройств

цитостатическая болезнь, клиника и лечение

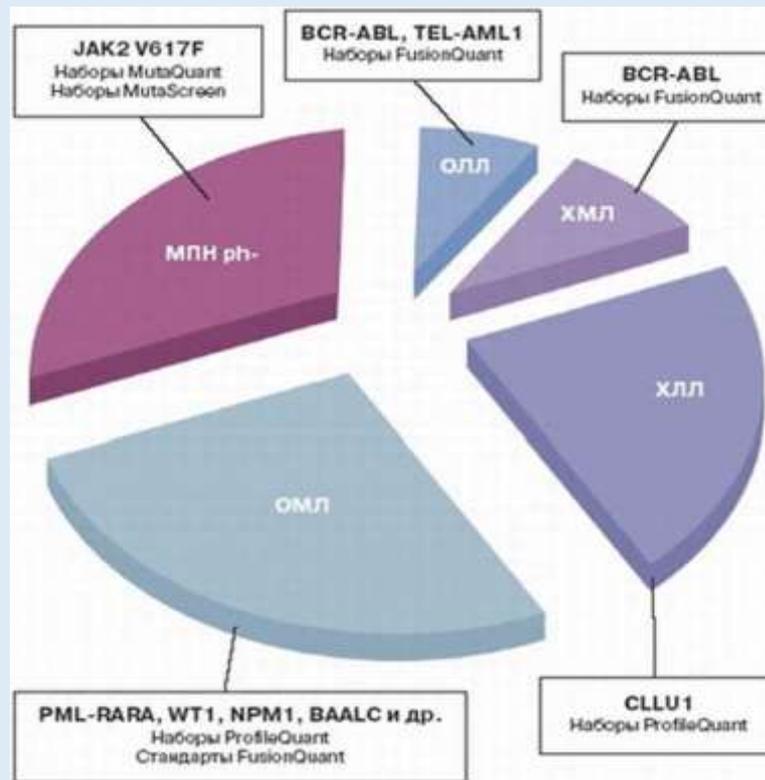
4. Диспепсия (тошнота, рвота)

Тактика:

- голод, парентеральное питание
- назначение антиэметиков центрального действия (ондансетрон и т.п.)
- коррекция водных и электролитных расстройств

цитостатическая болезнь, клиника и лечение

5. Алоpecia (обратимая)



Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите основные клинические проявления острого лейкоза
2. Перечислите диагностические критерии острого лейкоза
3. Укажите основные заболевания для дифференциальной диагностики острого лейкоза
4. Укажите принципы химиотерапии при ОМЛ
5. Перечислите показания к проведению трансплантации костного мозга
5. Перечислите основные симптомы цитостатической болезни

Литература

1. Гематология. Национальное руководство [Текст] : рук. / под ред. О. А. Рукавицына. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 776 с.
2. Гематология и трансфузиология [Электронный ресурс]: журнал / глав. ред. Воробьева А. И. - № 1 - М. : Медицина, 2015. - <http://www.studentlibrary.ru/book/0234-57301.html>
3. Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>
4. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство [Электронный ресурс] / И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, Р. К. Хайретдинов [и др.] - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427255.html>
5. Основы внутренней медицины [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев ; под. ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427729.html>
6. Болезни крови в амбулаторной практике [Текст] : рук. / под ред. И. Л. Давыдкина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 192 с. - (Б-ка врача-специалиста. Гематология)
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий, 2017г.