

# ГЕМОБЛАСТОЗИ

# Пухлини кровотворної

# тканини

Клінічна лекція  
Київ - 2012 рік

# Поняття пухлини і місце гемобластозів серед інших типів пухлин

*Пухлина* - неконтрольоване організмом розростання клітин, що характеризується безперервним розмноженням, порушенням росту і диференціювання, що зумовлено змінами в генетичному апараті клітини.

*Особливості пухлинного росту:* автономність, неконтрольованість, анаплазія (втрата специф. функцій), метастазування, прогресія (набуття нових злоякісних ознак).

*Міжнародна гістологічна класифікація пухлин:* епітеліальні, органоспецифічні, мезенхімальні, з меланіноутворюючої тканини, з нервової тканини, гемобластози, тератоми.

# Гемобластози

- Усі пухлини кровотворної тканини об'єднуються загальною назвою гемобластози.
- Пухлини, що розвиваються з кровотворних клітин із дифузним або вогнищевим ростом, що не вражають кістковий мозок, називаються гематосаркомамаи.

# Гемобластози: етіологія

Етіологія гемобластозів, як і більшості пухлин, невідома. Але деякі закономірності впливу зовнішніх і внутрішніх факторів на їх появу існують (т.з. фактори ризику).

Виключення можуть становити хіба-що лімфома Беркітта, яка достовірно викликається вірусом Епштейна-Бар і Т-клітинний лейкоз, спричинений одноіменним вірусом.

# Гемобластози: етіологія

Дія різноманітних чинників призводить до незворотних структурних змін в хромосомному апараті клітини, що передаються наступним поколінням клітин. Вперше це було доведено на існуванні аномалії 21 пари хромосом (укорочення однієї із бранш), що було відкрито й описано Nowell і Hungerford у 1960 році у Філадельфії. Цю хромосому, що одержала назву філадельфійської, виявляють у 90-95% хворих на хронічний мієлолейкоз.

# Гемобластози: фактори ризику

- *генетичні фактори*: синдроми Дауна, Кляйнфельтера, Блума, Фанконі;
- *імунодефіцитні стани*: первинні (синдроми Віскотта-Олдріджа, атаксії-телеангіектазії або Луї-Бар) і вторинні (цитостатики, глюкокортикоїди, трансплантація органів, ВІЛ-інфекція);
- *фактори навколишнього середовища*: фізичні (іонізуюча радіація), хімічні (бензол), біологічні (вірусні інфекції).



# Гемобластози прийнято поділяти на лейкози і лімфоми

- *Лейкоз* (лейкемія) - системне захворювання коотворної тканини, з первинним ураженням кісткового мозку.
- *Лімфома* - регіонарне захворювання коотворної тканини, з первинним ураженням лімфатичних вузлів, селезінки, MALT.

# ЛЕЙКОЗИ

Системні пухлини кровотворної тканини



# Лейкоз (лейкемія)

- *Лейкоз* - захворювання, при якому спостерігається неконтрольована проліферація атипових, незрілих кровотворних клітин (лейкозних клітин) в кістковому мозку та іншій лімфоретикулярній тканині (лімфовузли, селезінка).
- Синонімом лейкозу, переважно поширеному в англomовній літературі, є термін лейкемія.
- Лейкозні клітини походять з попередників

# Клонова теорія походження лейкозів

- Однією з найбільше визнаних теорій виникнення лейкозів, що враховує їхню поліетіологічність, є клонова теорія.
- Відповідно до клонової теорії, у результаті мутації, що відбуває під впливом різних чинників (радіація, хімічні речовини, віруси і ін.) з'являється одна лейкозотрансформована клітина, а згодом, у результаті її неконтрольного аутохтонного розподілу, виникає велика кількість таких же клітин - так званий клон лейкозних клітин.
- Доброякісні пухлини - моноклонові (представлені однорідними клітинами з одного клону, тобто нащадок однієї клітини, що піддалася мутації), злоякісні -

# Загальна патофізіологічна характеристика лейкозів

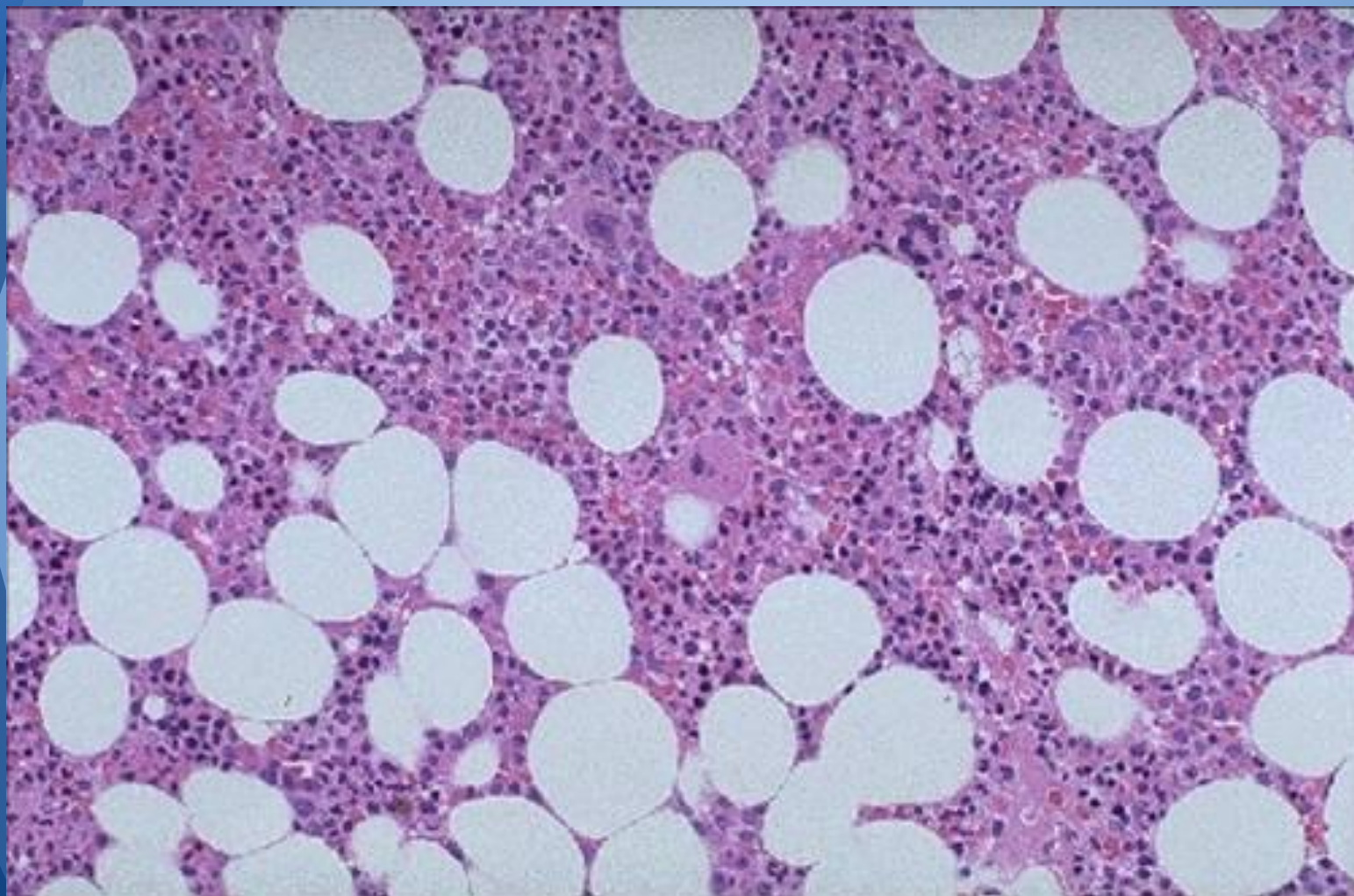
1. Лейкози характеризуються появою і проліферацією атипового клону гемопоетичних клітин у кістковому мозку (КМ), які заміщують нормальні клітини паренхіми.
2. Інфільтрація КМ лейкемічними клітинами призводить до його функціональної аплазії.
3. Лейкозні клітини можуть інфільтрувати будь-який орган і будь-яку тканину, але впершу чергу уражається КМ.
4. Лейкозні клітини не здатні до диференціювання в нормальні кровотворні клітини.

# Патологічна анатомія лейкозів

1. Лейкемічні інфільтрати в КМ, печінці, селезінці, лімфовузлах зі збільшенням цих органів, а також в інших органах і тканинах.
2. Геморагічний синдром.
3. Виразково-некротичні процеси у слизових (ШКТ, ДС, МС): некротична ангіна, стоматити, гінгівіти, виразки в шлунку, кишечнику і т.д.
4. Анемія.



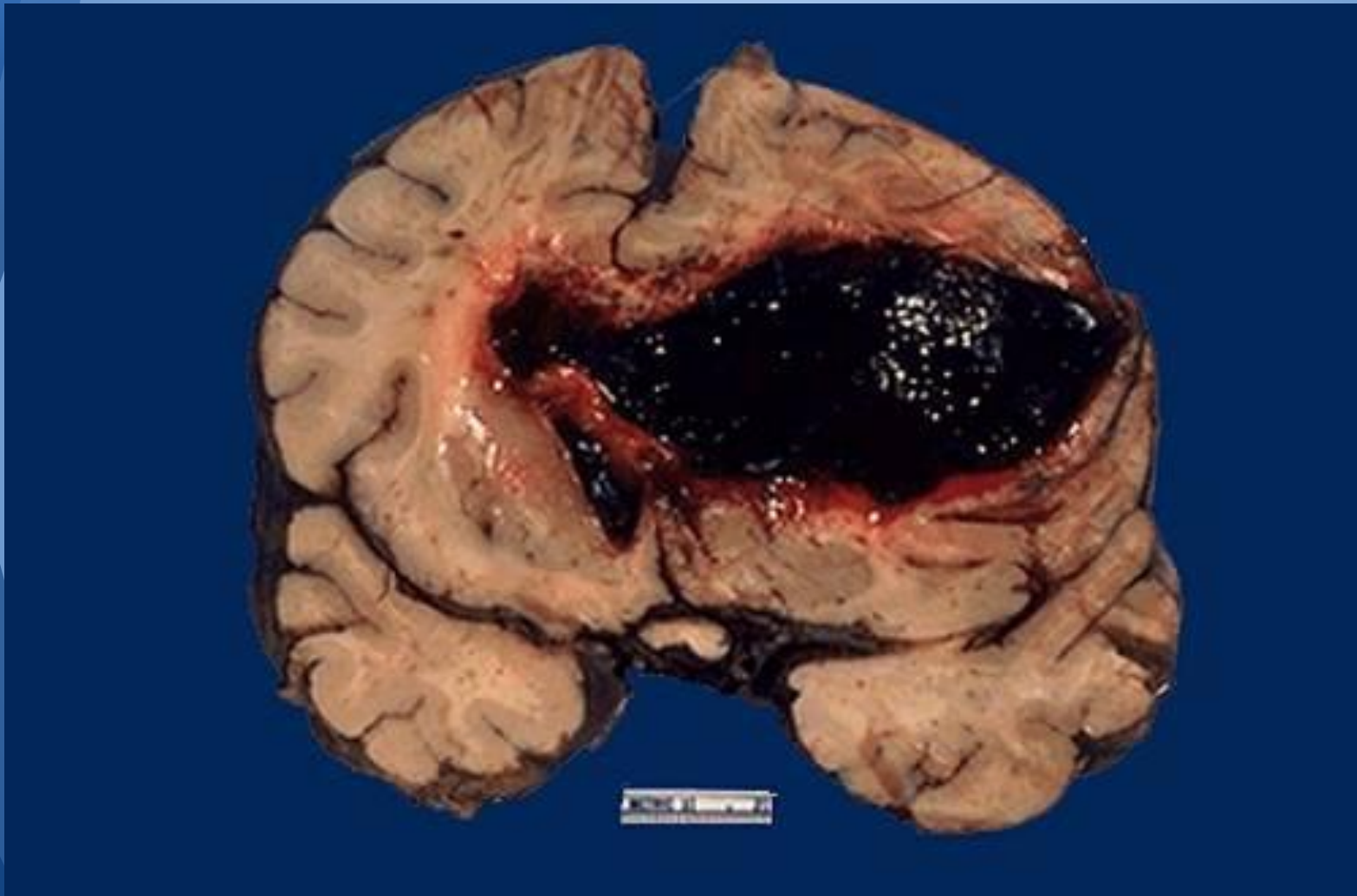
# Лейкозна інфільтрація кісткового мозку



# Геморагічна висипка при лейкозі

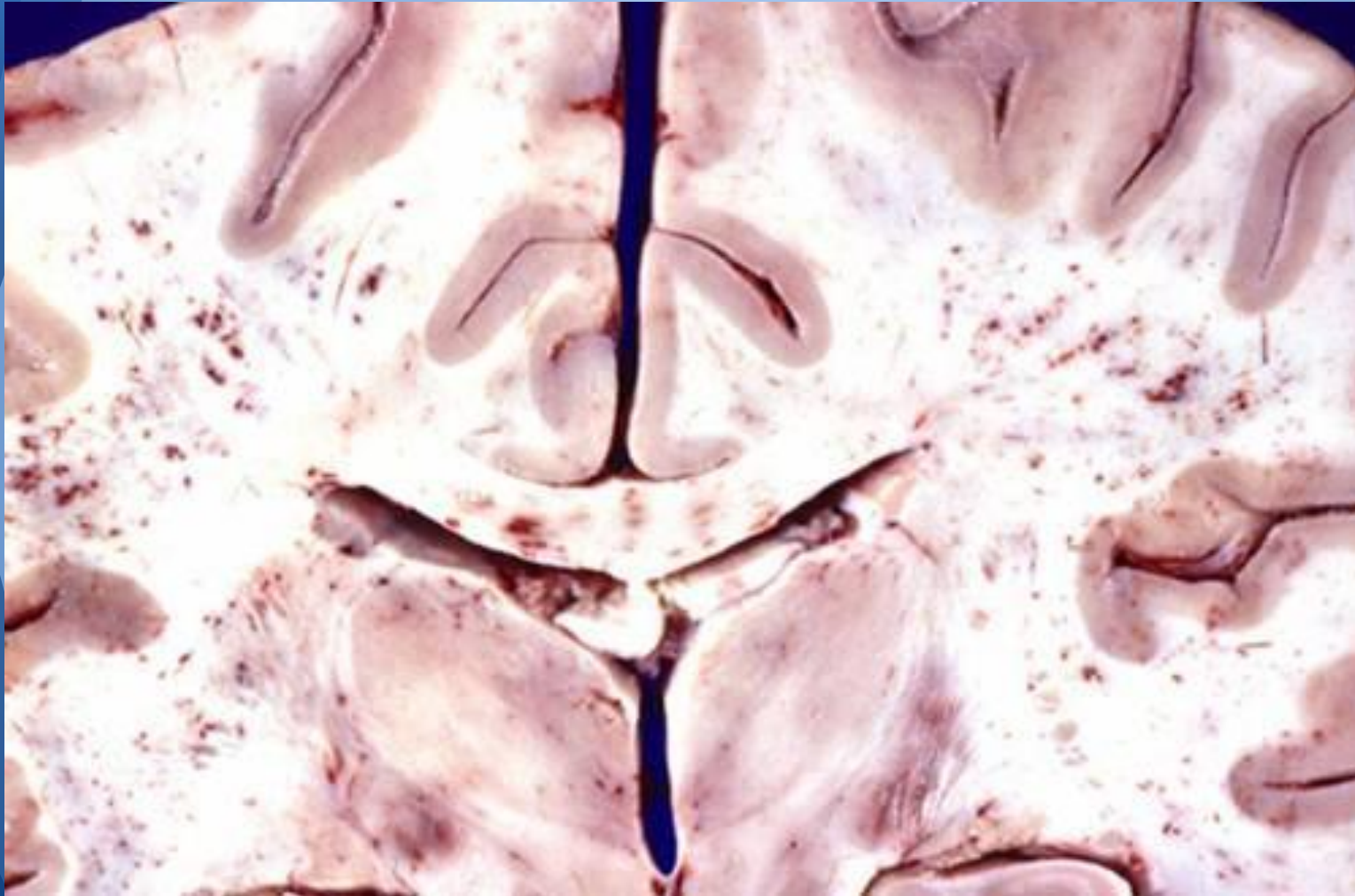


# Геморагічний інсульт, спричинений лейкозною інфільтрацією судин





# Дрібні крововиливи у тканинах при лейкозі



# Причини геморагічного синдрому при лейкозах

1. Ураження лейкозними клітинами стінок судин
2. Тромбоцитопенія і анемія
3. Гіпофібриногенемія

# КЛАСИФІКАЦІЯ ЛЕЙКОЗІВ

# Принципи класифікації лейкозів

1. За ступенем диференціювання клітин:  
гострий і хронічний.
  - *Гострий* - проліферація вкрай незрілих клітин-попередників (бластів).
  - *Хронічний* - проліферуючі клітини по зрілості нормальні або близькі до нормальних, проте процеси проліферації НЕ контролюються і аномальні клітинні лінії заповнюють весь кістковий мозок. Кількість бластів збільшена.

# Принципи класифікації лейкозів (продовження)

2. За походженням з відповідного клітинного ростка кісткового мозку: мієлоїдний, лімфоїдний і т.д.
3. За кількістю лейкоцитів у периферичній крові: лейкемічний, сублейкемічний, лейкопенічний, алейкемічний.



# Морфоцитохімічна класифікація лейкозів (ВООЗ)

## I. ГОСТРІ ЛЕЙКОЗИ

- Гострий мієлобластний лейкоз
- Гострий промієлоцитарний лейкоз
- Гострі монобластні і мієлобластні лейкози
- Гострий лімфобластний лейкоз
- Гострий еритромієлоз
- Гострий плазмобластний лейкоз

# Морфоцитохімічна класифікація лейкозів (ВООЗ)

## II. ХРОНІЧНІ ЛЕЙКОЗИ

1) Мієлопроліферативні хронічні  
лейкози:

- Хронічний мієлолейкоз
- Доброякісний сублейкемічний мієлоз  
(остеомієлофіброз)
- Хронічний еритромієлоз
- Еритремія (поліцитемія)



# Морфоцитохімічна класифікація лейкозів (ВООЗ)

## 2) Лімфопроліферативні хронічні лейкози:

- Хронічний лімфолейкоз
- Волосатоклітинний лейкоз
- Хвороба Сезарі (лімфолейкоз із ураженням шкіри)
- Хронічні моноцитарні і мієломоноцитарні лейкози
- Парапротейінемічні гемобластози (мієломна

# FAB-класифікація гострого мієлолейкозу

- M0 - з мінімальним диференціюванням (стійкий до лікування, 5-10%)
- M1 - без дозрівання - (10-20%, частіше у дорослих)
- M2 - з дозріванням (пацієнти різного віку, 35-40%)
- M3 - промієлоцитарний (4-30% у дітей, 5-10% у дорослих)
- M4 - мієломоноцитарний (пацієнти різного віку, 15-20%)
- M5 - моноцитарний (4-5%, діти, і до 25 років)
- M6 - еритромієлоз (5% для дітей не характерний)

# ГВВ-класифікація гострого лімфолейкозу

Розрізняють 3 форми:

- L1-дитячий тип (80-88%)
- L2 - дорослий тип (8-18%)
- L3 - типу Беркитта (1-3%)

Враховують імунологічну характеристику лімфоцитів (з Т або В-клітин):

- Т-клітинні - L1 і L2
- В-клітинні:
  - Ранній пре-В-клітинний L1 і L2 (пре-пре-В)
  - Пре-В-клітинний L1 і L3

# Діагностика лейкозу

- Діагноз лейкозу базується на цитологічних і морфологічних дослідженнях - знаходженні аномальних кровотворних клітин у периферичній крові та кістковому мозку.
- Наявність лейкемічних інфільтратів - основний морфологічний критерій лейкозу

# Діагностика лейкозу

- Прижиттєве дослідження кісткового мозку є одним з основних методів дослідження в гематології і проводиться шляхом пункції грудини голкою И.А.Кассирського по методу, запропонованому М.І. Аринкіним в 1927 році.
- У тих випадках, коли при пункції грудини не вдається одержати достатньої кількості кісткового мозку, що підтверджує навіність того або іншого патологічного процесу, вдаються до трепанобіопсії клубової кістки.

# Гострі лейкози

Найчастіше зустрічаються:

- Гострий мієлобластний (мієлоїдний) лейкоз
- Гострий лімфобластний (лімфоїдний) лейкоз



# Клініка гострого лейкозу

*Основні синдроми:*

- пухлинної інтоксикації;
- пухлинної проліферації;
- анемічний;
- геморагічний;
- виразково-некротичний;
- нейролейкемії



# Особливості перебігу гострих лейкозів

## *Гострий мієлолейкоз:*

- геморагічний синдром виражений;
- виразково некротичні процеси виражені;
- ремісії нестійкі, нетривалі, у дітей протікає м'якше.

## *Гострий лімфолейкоз:*

- геморагічний синдром виражений не завжди;
- ремісії більш стійкі та тривалі, у дітей виникають частіше, ніж у дорослих.

# Причини смерті при гострому лейкозі

- Крововиливи в життєво важливі органи.
- Ускладнення, пов'язані з некротично-виразковими процесами.
- Приєднання інфекції.
- Пригнічення функції кісткового мозку.
- Ускладнення терапії.

# Лікування гострих лейкозів

## 1. Антиметаболіти:

- антагоністи попередників нуклеїнових кислот (меркаптопурин, тіогуанін, метотрексат, цитозар);
- антимітотичні засоби - блокують мітоз в стадії метафази шляхом денатурації тубуліну (вінкристин, вінбластин);
- алкілюючі з'єднання - порушують синтез нуклеїнових кислот (циклофосфан, імфопуран).

## 1. Протипухлинні антибіотики-антрацикліни - пригнічують синтез ДНК і РНК (рубоміцин, епірубіцин, карміноміцин, адріаміцин).

## 2. Ферментні препарати (L-аспарагіназа).

## 3. Епіподофілотоксини - діють на G2-фазу мітозу (вепезид, теніпозид).

## 4. Антракіноїди (мітоксантрон, амсактрин)

## 5. Похідні нітрозосечовини (кармустін, ломустін, семустін).

# Хронічні лейкози

Найчастіше зустрічаються:

- хронічний мієлобластний лейкоз;
- хронічний лімфобластний лейкоз.

# Клініка і діагностика хронічного мієлолейкозу (початкова стадія)

- Зустрічається в зрілому віці, в початковій стадії клініка відсутня, в периферичній крові - помірний нейтрофільний лейкоцитоз із ядерним зсувом вліво до поодиноких метамієлоцитів, мієлоцитів.
- В мієлокаріocyтах уже виявляється Ph-хромосома (Ця хромосомна аномалія являє собою реципрокную транслокацію генетичного матеріалу між довгими плечами хромосом 22 і 9).
- На початковій стадії хвороба діагностується приблизно в 20% випадків і, як правило, випадково - на підставі лабораторного дослідження крові.

# Клініка і діагностика хронічного мієлолейкозу (початкова стадія)

- Перші клінічні симптоми у вигляді дискомфорту в лівому підребер'ї звичайно вже свідчать про мієлоїдну метаплазію селезінки і її збільшення.
- Діагноз ХМЛ установлюють за даними аналізу крові. Специфічною особливістю ХМЛ є невелика кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів при наявності мієлоцитів, промієлоцитів і навіть мієлобластів.
- Характерною ознакою ХМЛ є також еозинофільно-базофільна асоціація (одночасне збільшення числа еозинофілів і базофілів у крові). Але ця ознака виражена далеко не в усіх хворих.
- Анемія в цьому періоді хвороби відсутня, ШОЕ нормальна або незначно підвищена.



# Клініка і діагностика хронічного мієлолейкозу (розгорнута стадія)

У розгорнуту стадію проявляються:

- загальна слабкість;
- біль в кістках;
- пітливість;
- збільшені печінка і селезінка;
- ускладнення інфекційними процесами.



# Селезінка при ХЛЛ



# Печінка при ХМЛ



# Причини смерті при хронічному лейкозі

- Приєднання інфекції.
- Дисфункція органів при наявності в них масивних лейкемічних інфільтратів: гостра ниркова недостатність, печінкова недостатність, легенева і т.д.
- При пухлиноподібному збільшенні лімфовузлів - здавлення життєво важливих органів.
- Ускладнення стероїдної, цитостатичної

# Лікувальні підходи при хронічному мієлолейкозі

- Цитостатична терапія (монотерапія, поліхіміотерапія)
- Лікування альфа-інтерфероном
- Променева терапія
- Лейкоцитоферез
- Спленектомія
- Симптоматична терапія



# Терапія хронічного мієлолейкозу

- При помірному лейкоцитозі (20-30 Г/л) - мієлосан 2-4мг/добу, лейкоцитоз 100 Г/л - мієлосан 6-8мг/сут. При первинній резистентності до мієлосану - мієлобромол по 125-250 мг. Гидроксисечовина по 20-30мг/кг до 50 мг/кг, підтримуюча терапія 0,5-2 г/добу.
- При помірному лейкоцитозі і вираженій спленоомегалії - Допа по 6-8-10мг/добу або гексафосфамід по 20-30мг/добу, продімін 200-300мг/добу. Інтерферон (альфа - інгібує ріст колоній гранулоцитів і моноцитів, гамма - діє на стовбурові клітини).



# Клініка і діагностика хронічного лімфолейкозу (початкова стадія)

- Діагноз звичайно ставиться на підставі результатів загальноклінічного обстеження хворого і морфологічного аналізу мазків периферичної крові.
- У початківій стадії ХЛЛ розвивається дуже повільно і непомітно, скарги носять в основному астеничний характер. У більшості хворих при об'єктивному дослідженні протягом тривалого часу відзначають тільки незначне збільшення шийних лімфовузлів.

# Клініка і діагностика хронічного лімфолейкозу (початкова стадія)

- Більш ніж у 25% випадків захворювання виявляється випадково при проведенні рутинного аналізу крові, коли при незначному лейкоцитозі виявляється збільшення відносної (40-50%) і абсолютної кількості лімфоцитів. Більшість клітин периферичної крові представлені дозрілими лімфоцитами.
- Виявляються поодинокі тіні Гумпрехта - напівзруйновані ядра лімфоцитів із рештками ядерця. Вони утворюються при нанесенні мазка крові на предметне скло, коли легко ранимі пухлинні лімфоцити розчавлюються, гублячи цитоплазму.

# Клініка і діагностика хронічного лімфолейкозу (розгорнута стадія)

- У розгорнутій стадії хвороби посилюються астеничні скарги, відбувається генералізоване ураження лімфовузлів в такій послідовності: спочатку шийні, потім пахові, потім з'являються конгломерати лімфовузлів у середостінні, у черевній і пахових ділянках.
- Лімфатичні вузли еластично-тістуватої консистенції, частіше безболісні, не спаяні між собою і зі шкірою і не нагноюються.
- Збільшуються печінка і селезінка.

# Клініка і діагностика хронічного лімфолейкозу (розгорнута стадія)

- Зміни в легенях виявляються частими банальними пневмоніями і специфічною зміною - лейкозною інфільтрацією.
- При дослідженні крові в розгорнутій стадії виявляється анемія, знижується кількість тромбоцитів, лейкоцитоз різко зростає, сягає в окремих випадках  $150-200 \times 10^9/\text{л}$ , а кількість лімфоцитів у лейкограмі досягає в легких випадках 80%, а у тяжких - 95-99%.

# Лікування хронічного лімфолейкозу

- У початковій стадії хвороби рекомендуються загальнотерапевтичні заходи: раціональний режим праці і відпочинку, повноцінне збалансоване харчування, збагачене вітамінами, ретельний догляд за порожниною рота, санація усіх осередків інфекції.
- Ефективність застосовуваних цитостатиків далека від бажаної і їх вплив на тривалість життя хворих дуже незначний. Проте при формі, що поволі прогресує при дотриманні відповідного режиму призначення цитостатиків хвороба може тривати довго.



# Показання для призначення цитостатичної терапії при ХЛЛ

- Погіршення загального стану, що супроводжується швидким збільшенням печінки, селезінки і лімфовузлів
- Поява гемолітичної анемії і цитопенії
- Лейкемічна інфільтрація нервових стовбурів і некроветворних органів із больовим синдромом або порушенням функції
- Неухильне наростання рівня лейкоцитів



# Показання до призначення поліхіміотерапії при ХЛЛ

- Пухлинний варіант ХЛЛ, пухлинна прогресія
- Синдром Ріхтера - швидке збільшення розмірів одного або декількох лімфовузлів і селезінки на фоні відносно спокійного або, навпаки, прогресуючого перебігу ХЛЛ
- Пролімфоцитарний варіант ХЛЛ

# Еритремія

- Мієлопроліферативне захворювання з відносно доброякісним перебігом.
- Субстрат - зрілі еритроцити, можуть бути підвищені гранулоцити і тромбоцити.



# Клініка еритремії

Високий еритроцитоз, збільшення ОЦК, підвищення в'язкості крові. Розвиток поступове, слабкість, важкість у голові, головний біль, безсоння, оніміння і нападоподібний біль у кінчиках пальців, почервоніння їх (ерітромелалгія), тромбози великих артерій, інфаркти міокарда, тромботичний інсульт, тромбофлебіт (уповільнення кровотоку, збільшення в'язкості крові), кровотечі ( переповнення судин кров'ю), функціональна неповноцінність тромбоцитів. Шкіра і слизові вишнево-червоні, кон'юнктива гіперемірована, підвищено АТ, очне дно - набряк зорового нерва, застійні звиті судини.

# Стадії еритремії

1. Початкова, безсимптомна: гіперемія шкіри і слизових, помірне підвищення еритроцитів і Hb.
2. Розгорнутих клінічних проявів (еритремічна):
  - 2а - безмієлоїдна метаплазія селезінки;
  - 2б - з мієлоїдною метаплазією селезінки, можливий дефіцит заліза.
1. Термінальна (анемічна) - розвиток вторинного мієлофіброзу, анемія,

# Лікування еритремії

- кровопускання по 500-700 мл з проміжками 3-4 дні з попереднім введенням реополіглюкіну 400мл і гепарину 5000 Од;
- дезагреганти;
- еритроцитозферез;
- при збільшенні печінки і селезінки - цитостатики (міелосан);
- в термінальній стадії - кортикостероїди;

# Порівняльна характеристика гострих (ГЛ) і хронічних (ХЛ) лейкозів

ГЛ:

1. Молодий вік, діти, хоча в даний час нерідко буває і у людей похилого віку.
2. Картина крові - лейкемічний провал.

ХЛ:

1. Середній та літній вік.
2. Картина крові - наявність всіх форм кровотворних клітин, але бласти перевищують норму.



# Порівняльна характеристика гострих (ГЛ) і хронічних (ХЛ) лейкозів (2)

ГЛ:

3. Геморагічний синдром. Виразково-некротичні процеси у слизових оболонках
4. Збільшення печінки, селезінки і лімфовузлів виражено не дуже значно.

ХЛ:

3. Геморагічний синдром і виразково-некротичні процеси - частіше при загостренні (бластний криз).
4. Значне збільшення печінки, селезінки, лімфовузлів.

# ЛІМФОМИ

Регіонарні пухлини кровотворної тканини

# Сучасна класифікація лімфом

## 1. Неходжкінські лімфоми (лімфосаркоми і лімфцитоми)

- В-клітинні. Варіанти:

- бластні форми (лімфосаркоми)
- цитарні форми (лімфцитоми)

- Т-клітинні. Варіанти:

- бластні форми (лімфосаркоми)
- цитарні форми (лімфцитоми)

# Сучасна класифікація лімфом (продовження)

## 2. Ходжкінські

- Некласичний варіант (з переважанням лімфоцитів)
- Класичний варіант (лімфогранулематоз або хвороба Ходжкіна). Варіанти:
  - лімфоцитарний
  - нодулярний склероз
  - змішаноклітинний
  - з пригніченням лімфоїдної тканини

# Відмінності ХЛ від НХЛ

1. При НХЛ одночасно в процес втягуються вузли різних локалізацій, при ХЛ - спочатку вузли (або вузол) одного регіону
2. При НХЛ клітинна популяція мономорфна, при ХЛ - поліморфна
3. Вік початку: ХЛ - частіше у дітей і молодих, НХЛ - частіше після 40 років
4. Прогноз: при ХЛ завжди краще (80% у дітей виліковується), при НХЛ - гірше.

# Лімфогранулематоз

Діагностичні клітини:

1. Малі і великі клітини Ходжкіна
2. Клітини Березовського-Штернберга (БШ-клітини)

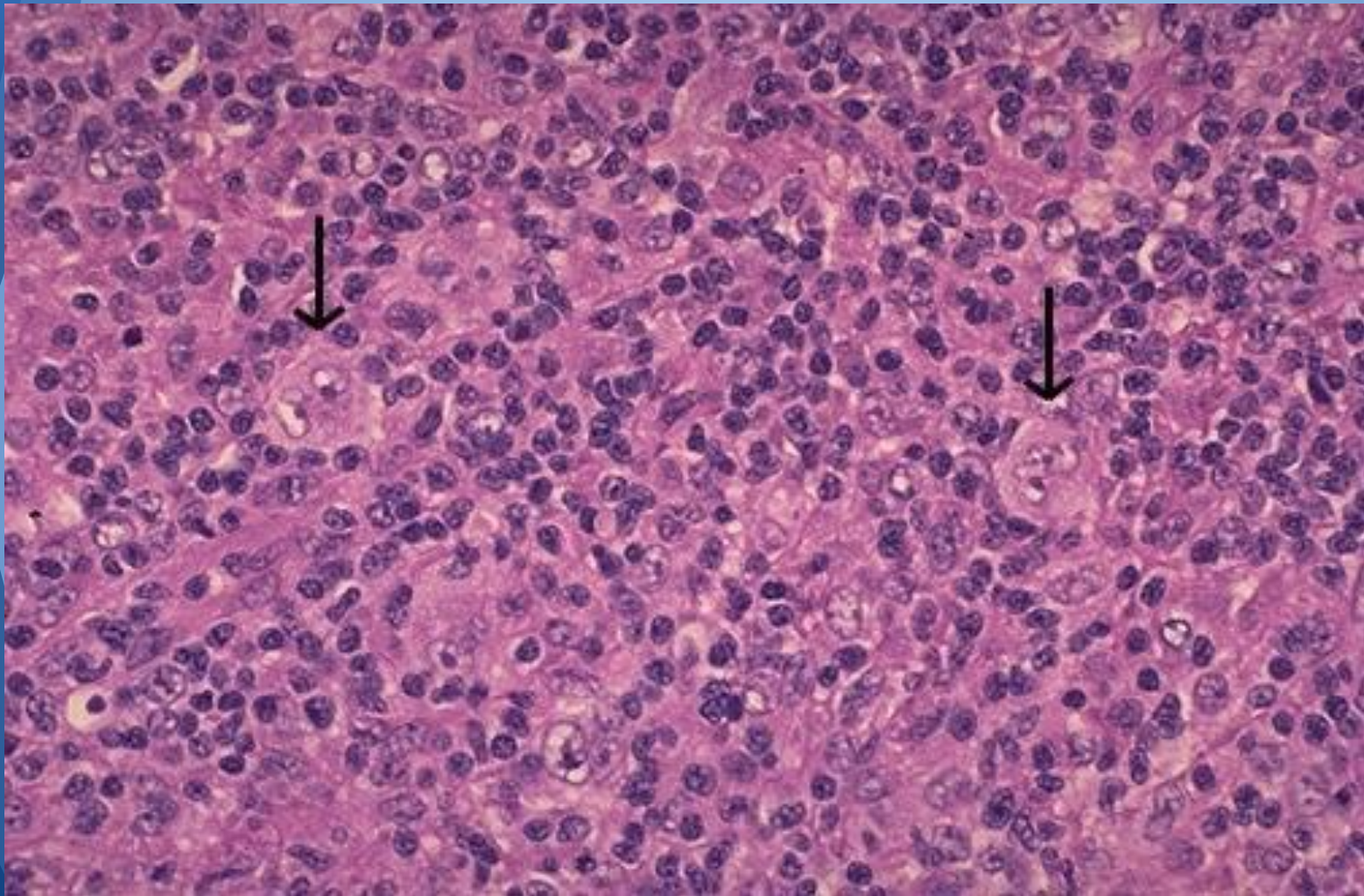


# Лімфогранулематоз

Гістологічні варіанти:

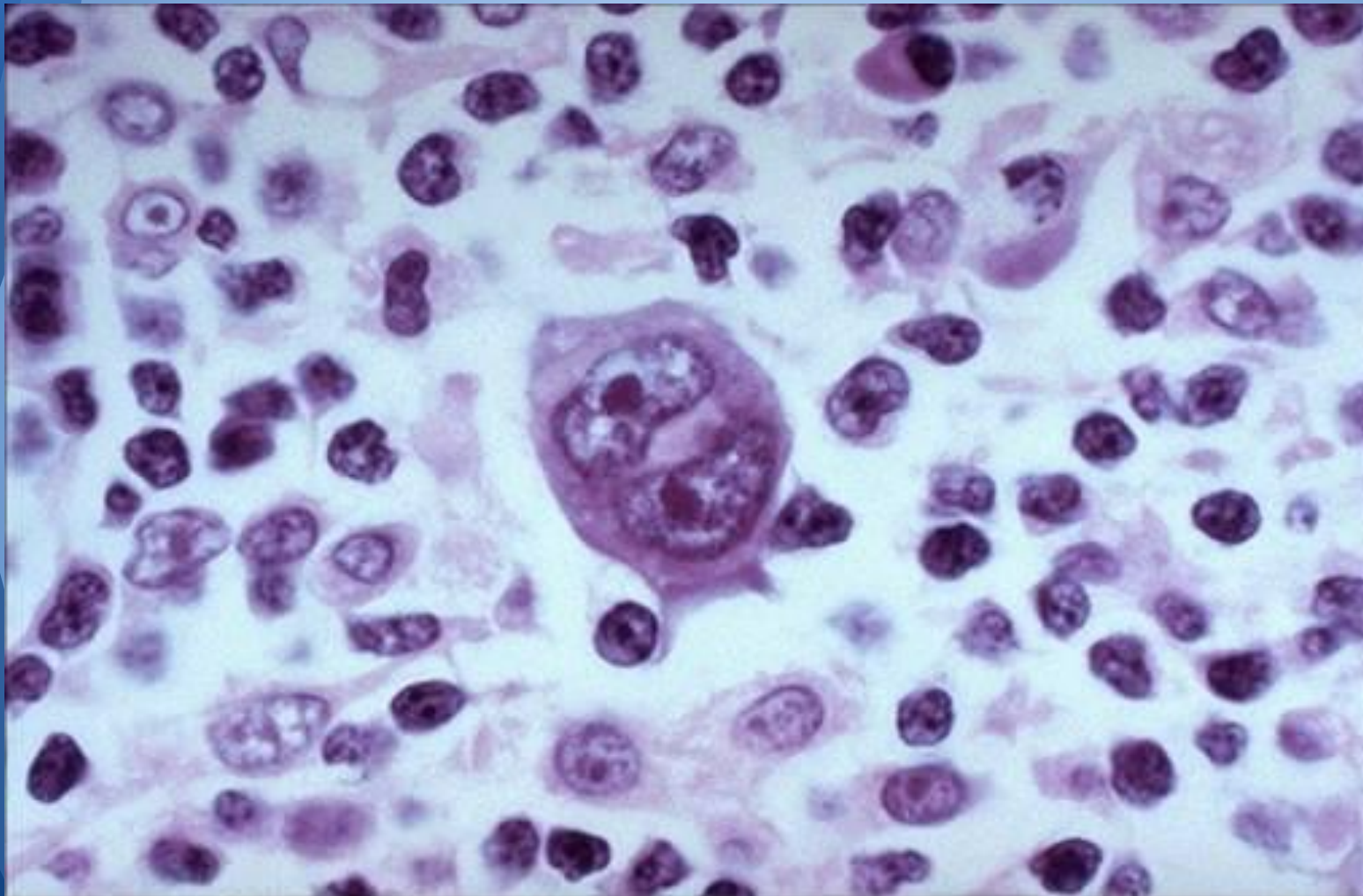
1. З переважанням лімфоїдної тканини.
2. Змішаноклітинний.
3. Нодулярний склероз.
4. З виснаженням (пригніченням) лімфоїдної тканини.

# Великі клітини Ходжкіна





# Великі клітини Ходжкіна



# Стадії захворювання лімфогранулематозом

У залежності від ступеня поширеності захворювання виділяють 4 стадії лімфогранулематозу (Енн-Арборська класифікація):

- 1 стадія - пухлина знаходиться в лімфатичних вузлах однієї області (I) або в одному органі за межами лімфатичних вузлів.
- 2 стадія - ураження лімфатичних вузлів у двох і більше областях по одну сторону діафрагми (вгорі, внизу) (II) або органу і лімфатичних вузлів по один бік діафрагми (IIЕ).

# Стадії захворювання лімфогранулематозом

3 стадія - ураження лімфатичних вузлів по обидві сторони діафрагми (III), що супроводжується чи ні ураженням органа (IIIЕ), або ураженням селезінки (IIIS), або все разом.

- Стадія III (1) - пухлинний процес локалізований у верхній частині черевної порожнини.
- Стадія III (2) - ураження лімфатичних вузлів, розташованих у порожнині тазу і уздовж аорти.

4 стадія - захворювання розповсюджується крім лімфатичних вузлів на внутрішні органи: печінка, нирки, кишечник, мозок і ін. з їх дифузним ураженням



Для уточнення розташування використовують букви E, S і X.

Кожна стадія підрозділяється на категорію A і B відповідно до наведеного нижче.

Буква A - відсутність симптомів захворювання у пацієнта

Буква B - наявність одного або більше з наступного:

- безпричинна втрата маси тіла більше 10% від початкової в останні 6 місяців,
- лихоманка ( $t > 38 \text{ } ^\circ\text{C}$ ),
- проливні поти.

Буква E - пухлина поширюється на органи і тканини, розташовані поруч із ураженими групами крупних лімфатичних вузлів.

# Лімфогранулематоз

Локалізовані та генералізовані форми

- Локалізовані - ураження лімфовузлів або екстранодальна локалізація (шлунок, легені та ін).
- Генералізовані - ураження лімфовузлів, селезінки, печінки, кісткового мозку та ін органів.

Характерно поступове залучення лімфовузлів: шийні, середостіння, клубова область.

При НХЛ - одночасне залучення лімфовузлів.

# Лімфогранулематоз

Причини смерті:

1. Здавлення життєво важливих органів збільшеними лімфовузлами
2. Приєднання інфекції
3. Кахексія
4. Амілоїдоз
5. Дисфункція органів

# Лікування лімфогранулематозу

- При стадіях I і IIА лікування може проводитися методами променевої терапії ± хіміотерапія.
- У разі стадій IIВ і IIIА застосовують методи променевої терапії або хіміотерапії
- При поширених стадіях захворювання (стадії IIIВ-IV) проводиться 6-8 циклів стандартної хіміотерапії.
- При несприятливому перебігу лімфогранулематозу ефективним методом лікування є високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією

# Лікування лімфогранулематозу

- Для хіміотерапії в даний час використовується схема ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, Дакарбазин) циклами по 28 днів протягом, як мінімум, 6 місяців. Недоліком схеми MOPP (мехлоретамін, вінкристин (Oncovin), прокарбазин, преднізолон) є розвиток лейкозу у віддаленому майбутньому (через 5-10 років). Схема ChlVPP (хлорамбуціл, вінбластин, прокарбазин, преднізолон).
- Найбільш перспективним і ефективним методом лікування є комбінована хіміо-променева терапія, яка дозволяє отримати тривалі, 10-20-літні ремісії більш ніж у 90% хворих, що рівноцінно повному лікуванню.



# Неходжкінські лімфоми

Етіологія:

1. певні віруси (вірус Епстайна - Барр і деякі хімічні (фенотолін) речовини

2. Порушення імунорегуляторних механізмів:

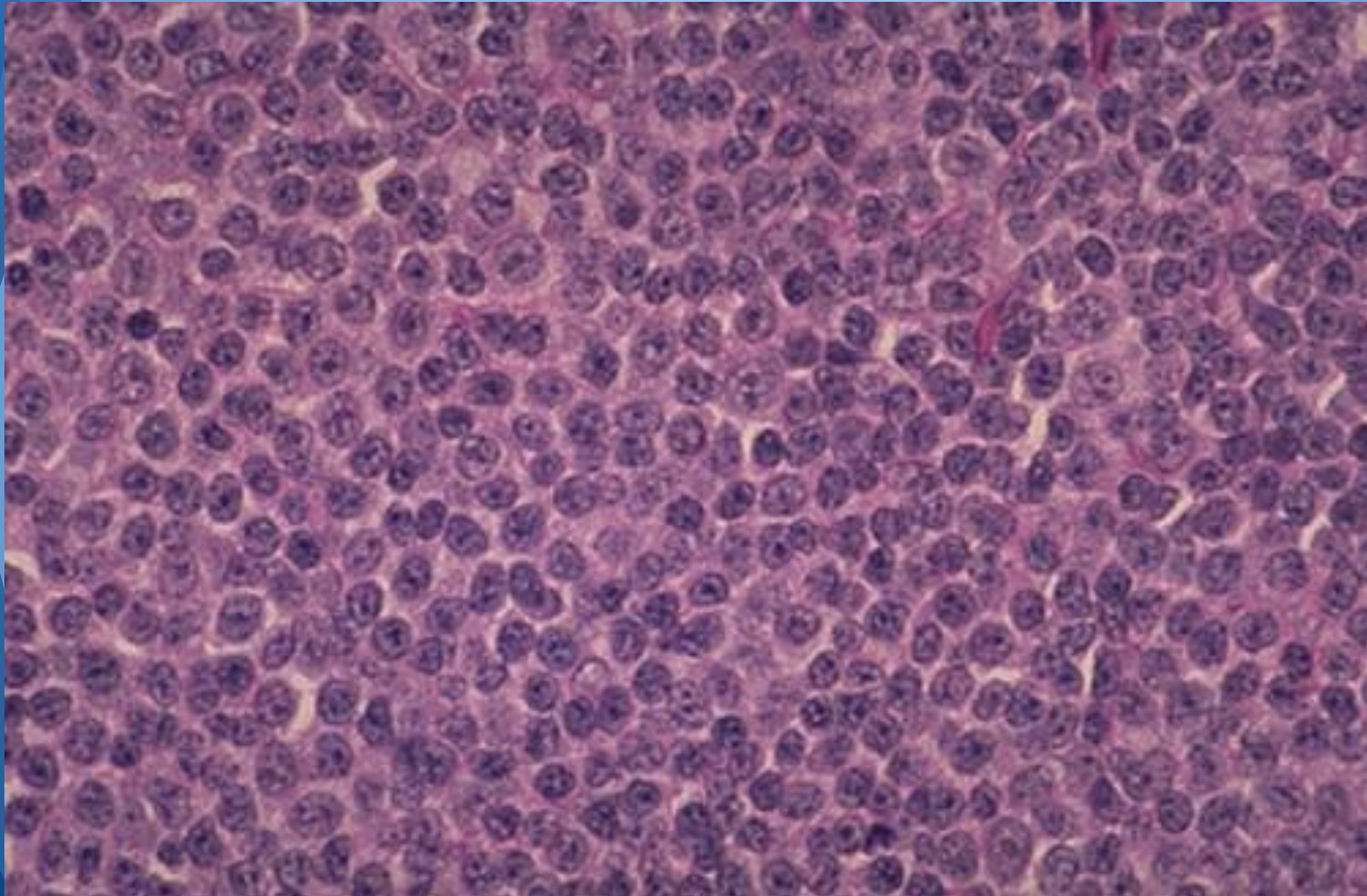
почастішання при вроджених (синдром Віскотта - Олдріча, атаксії-телеангіектазії) і придбаних (ВІЛ, ВКВ, зоб Хасімото та ін) імунодефіцитах

# Неходжкінські лімфоми (загальна характеристика)

1. часті інфекційні ускладнення
2. переважно злоякісні
3. більше 50% піддаються хіміотерапії
4. можуть лейкемізівуватися
5. уражаються лімфовузли або вибірково інші органи (екстранодальних форми)

Неходжкінська лімфома

# Неходжкінська лімфома



# Лімфома Беркітта

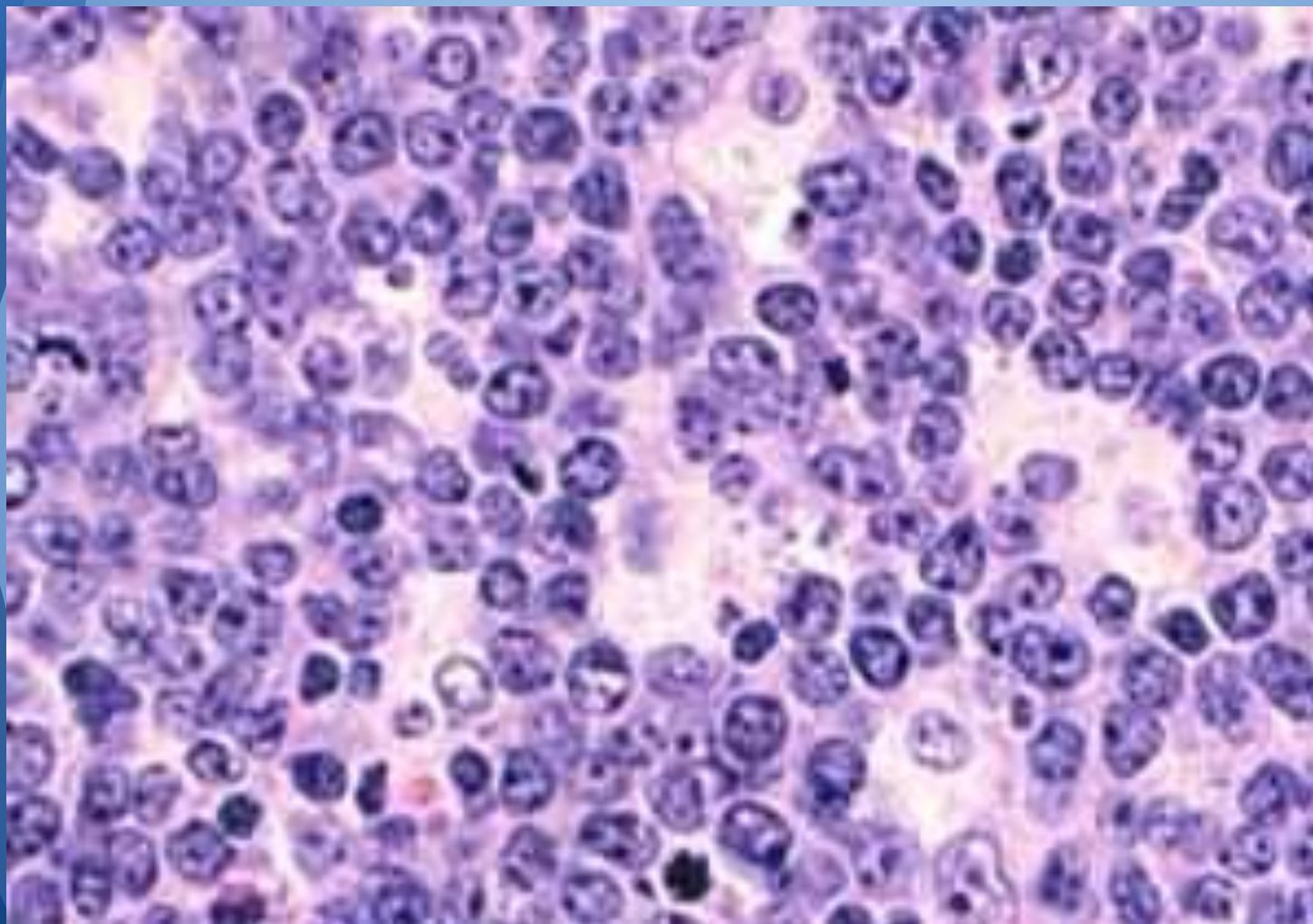
Високозлоякісний В-клітинний лімфом, що має ендемічний і спорадичний варіанти.

*Ендемічна лімфома Беркітта:* лімфома, що виникає у дітей переважно в екваторіальній Африці, суворо асоційована з вірусом Епштейна - Барр і характерною транслокацією гена MYC.

*Спорадична лімфома Беркітта:* лімфома, що виникає у більш старших пацієнтів по всьому світу, також асоційована з транслокацією гена MYC, але менше з вірусом Епштейна-Барр.



# Лімфома Беркіта



# Лікування НХЛ

Спосіб лікування неходжкінської лімфоми залежить від:

- Стадії захворювання
- Виду лімфоми.
- Типу лімфоми В-клітинна або Т-клітинна лімфома, швидкозростаюча або повільнозростаюча.
- Розміру пухлини (пухлина більше 10 см. чи ні).
- Місця локалізації лімфоми та ураженого органу.
- Загального стану здоров'я.
- Наявності лімфоми в минулому (рецидив захворювання).

Розвиток рецидивуючої лімфоми можна контролювати з допомогою лікування, але дуже часто така лімфома



# Лікування НХЛ

Період очікування (спостереження). Період спостереження при певних видах лімфом дає хороші або навіть кращі результати, ніж агресивне лікування. При наявності запущеної лімфоми низького ступеня злоякісності (індолентной) лікар повинен обговорити доцільність періоду спостереження з пацієнтом. Для пацієнтів з агресивною лімфомою або лімфомою, яка не занадто агресивна, але збільшується в розмірах і викликає певний ряд симптомів, періоду спостереження немає.

# Лікування НХЛ

Променева терапія. Променева терапія часто застосовується для лікування індолентних типів неходжкінських лімфом на ранніх стадіях. Лікування неходжкінської лімфоми запущеної форми може складатися з однієї променевої терапії або променевої терапії в поєднанні з іншими способами лікування.

Лікарські препарати. Лікарські препарати, наприклад, хіміотерапевтичні або терапія моноклональними антитілами, також часто застосовуються для лікування неходжкінської лімфоми. Навіть якщо повне виліковування неможливе, лікування лікарськими препаратами допоможе контролювати перебіг хвороби і людина може прожити довше без прояву симптомів.

# Парапротеїнемічні лейкози

- Мієломна хвороба (хвороба Рустицького-Калера)
- Первинна макроглобулінемія Вальденстрема
- Хвороба важких ланцюгів Франкліна

# Загальні ознаки парапротеїнемічних лейкозів

1. Амілоїдоз (AL-амілоїдоз).
2. Відкладення в тканинах амілоїдних і кристалічних речовин.
3. Парапротеїнемічний набряк (парапротеїноз міокарда, легень, парапротеїнемічний нефроз).
4. Синдром підвищеної в'язкості крові - парапротеїнемічна кома.

# Мієломна хвороба

Парапротеїнемічний гемобластоз.

*Етіологія.* Генетична схильність, радіаційні та хімічні впливи, хронічна антигенна стимуляція, недостатність Т-супресорів в регуляції клонів В-клітин, здатних до необмеженої проліферації.

*Патогенез.* Пухлинна трансформація на рівні В-клітин, які зберігають здатність до диференціювання. Клон продукує однорідні за імунохімічних ознаками імуноглобуліни (парапротеїнів), що належать до G, A, M, D класам. Оскільки синтез легких і важких ланцюгів кодується незалежними системами генів, синтезуються вільні легкі ланцюги або тільки важкі.

# Мієломна хвороба

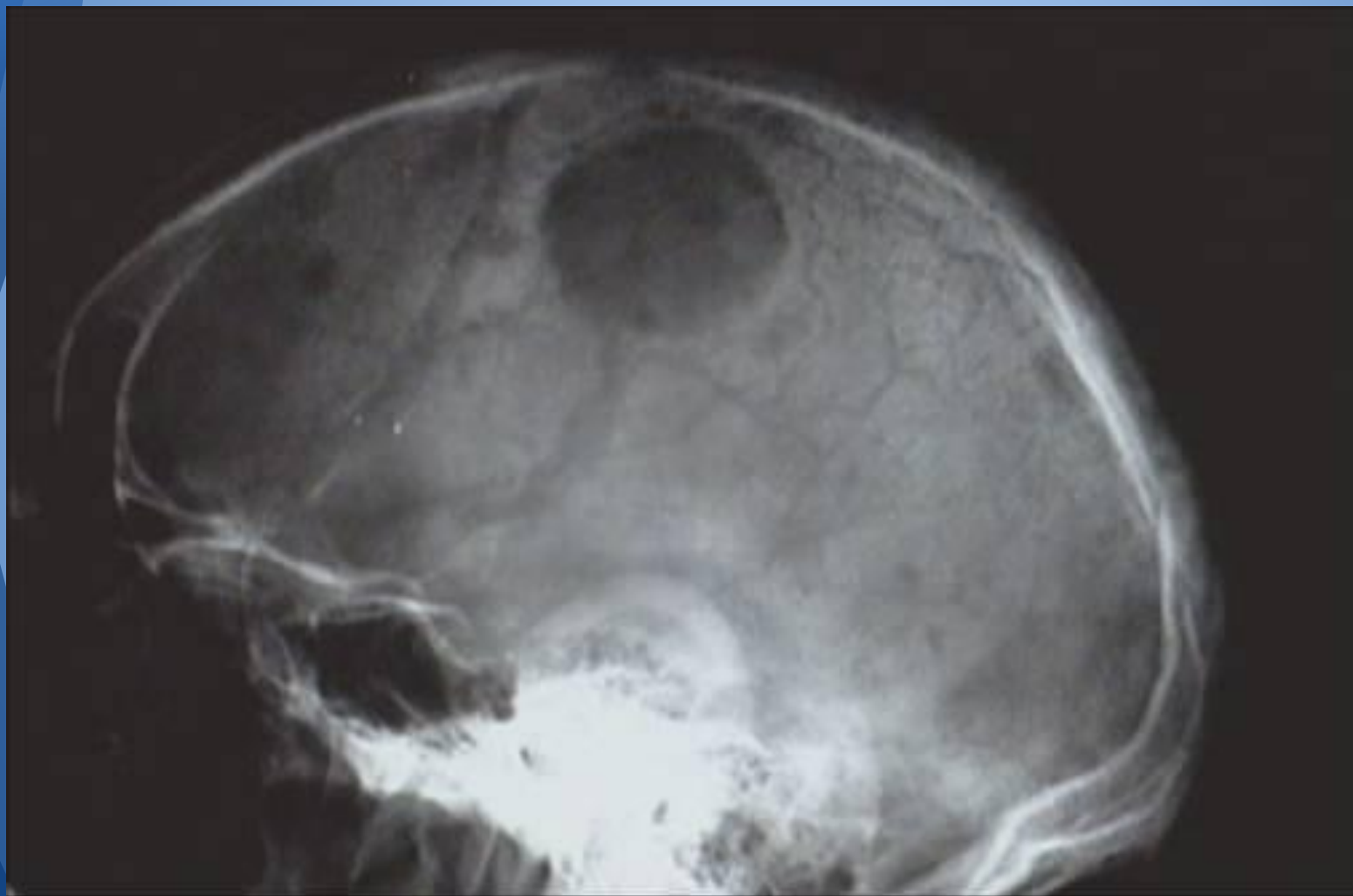
- В основі - розростання пухлинних клітин лімфоплазмоцитарного ряду - мієломних клітин в кістковому мозку і поза ним.
- Мієломні клітини секретують парапротеїни, які виявляються в крові та сечі (білок Бенс-Джонса)
- Форми в залежності від характеру мієломних клітин: плазмоцитарна, плазмобластна, поліморфно-клітинна, дрібноклітинна мієломи.



# Патологічна анатомія мієломної хвороби

- Характерне утворення дифузних або вогнищевих (плазмоцитома, мієломи) мієломних інфільтратів. В залежності від характеру їх розрізняють дифузну, дифузно-вузлувату і множинно-вузлувату форми.
- Локалізація пухлин:
- плоскі кістки (ребра, кістки черепа)
- хребет, рідше - трубчасті кістки
- внутрішні органи - селезінка, лімфовузли, печінка, легені та ін
- В кістках - остеопороз і остеолізис
- Мієломна нефропатія - причина смерті 1/3 хворих (мієломна зморщена нирка)

# Мієломна хвороба (рентгенограма черепа)

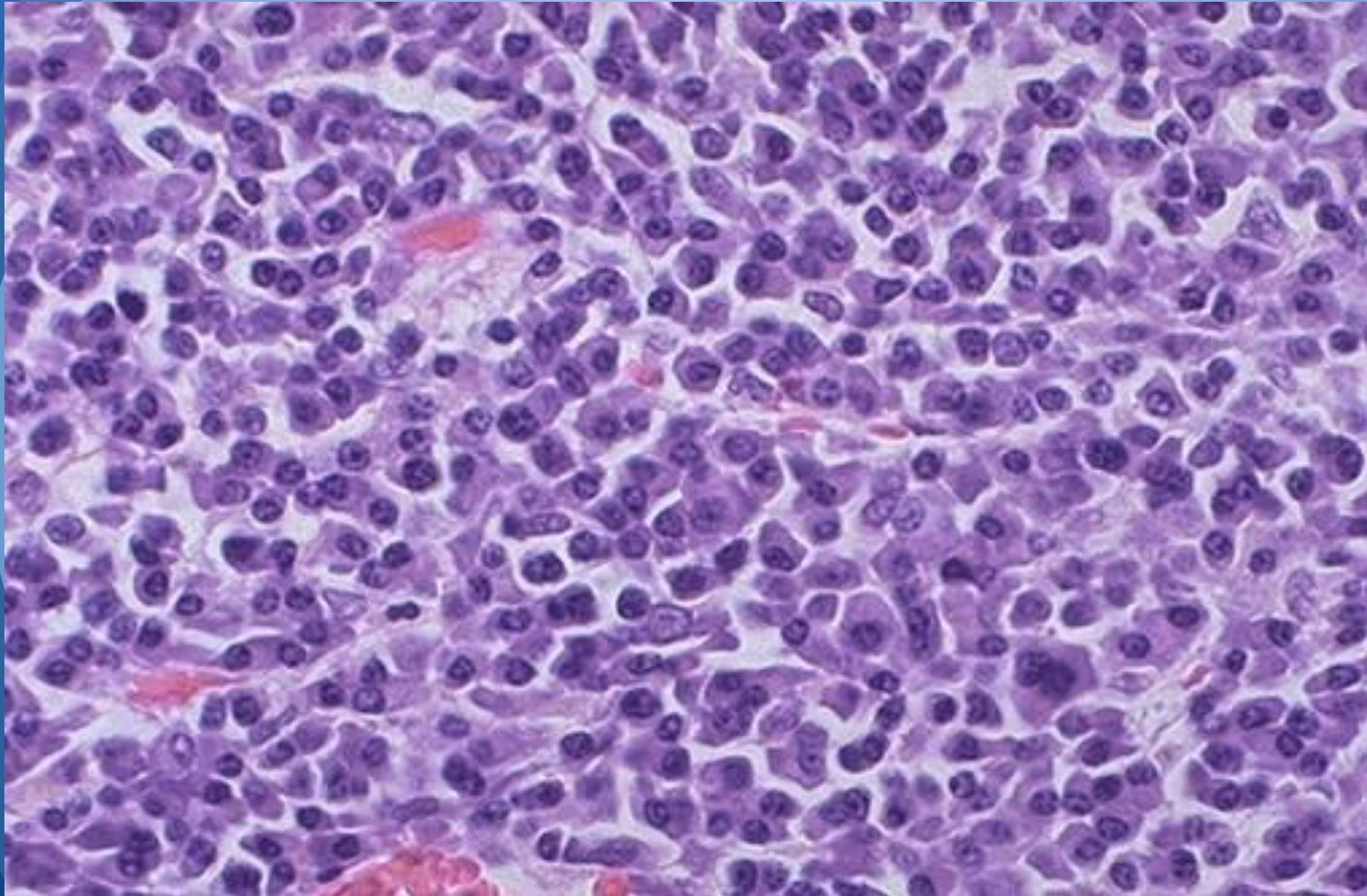


# Мієломна хвороба (череп хворого)





# Мієломна хвороба (гістологічна картина)



# Лікування мієломної хвороби

Мієломна хвороба в початковій стадії, "тліюча" або "уповільнена" мієлома, найчастіше не вимагають негайної терапії. Показаннями до початку лікування є поява симптомів захворювання, пов'язаних із збільшенням вмісту парапротеїну, гіпервіскозним і геморагічним синдромом, прогресією остеолітичних уражень (кістковий біль, компресія хребта і спинного мозку, переломи кісток), гіперкальціємією, порушенням функції нирок, амілоїдозом, розвитком вираженого анемічного синдрому, появою інфекційних ускладнень.



# Лікування мієломної хвороби

При множинній мієломі променева терапія є паліативним методом лікування локальних кісткових уражень, особливо з вираженим больовим синдромом. Доза опромінення не перевищує, як правило, 20-24 Гр (5-7 сеансів протягом одного-півтора тижнів). Великі сумарні дози (35-50 Гр) можуть бути виправданими лише для лікування солітарної плазмоцитоми (кісткової або м'яких тканин). Спеціальними показаннями для променевої терапії служать ураження кісток лицьового черепа і його основи.

# Лікування мієломної хвороби

Основним методом лікування хворих множинною мієломою, у яких не планується проведення високодозової терапії, є цитостатична терапія циклонеспецифічними засобами, особливо алкілюючими агентами (мелфаланом, циклофосфамідом) в поєднанні з кортикостероїдними гормонами. Слід пам'ятати, що віддаленим наслідком побічної дії алкілюючих препаратів може бути виникнення вторинної гострої мієлолейкемії або мієлодиспластичного синдрому, а також накопичення токсичної дії на кістковий мозок з порушенням продукції стовбурових клітин, що в подальшому може стати перешкодою на шляху до проведення аутологічної трансплантації.

# Лейкемоїдні реакції

- Лейкемоїдні реакції - зміни в периферичній крові подібні з лейкемічними, але лейкемічні інфільтрати в органах відсутні.

Причини:

- Хронічні інфекції (туберкульоз)
- Ревматичні хвороби
- Сепсис
- Метастази злоякісних пухлин в кістковий мозок