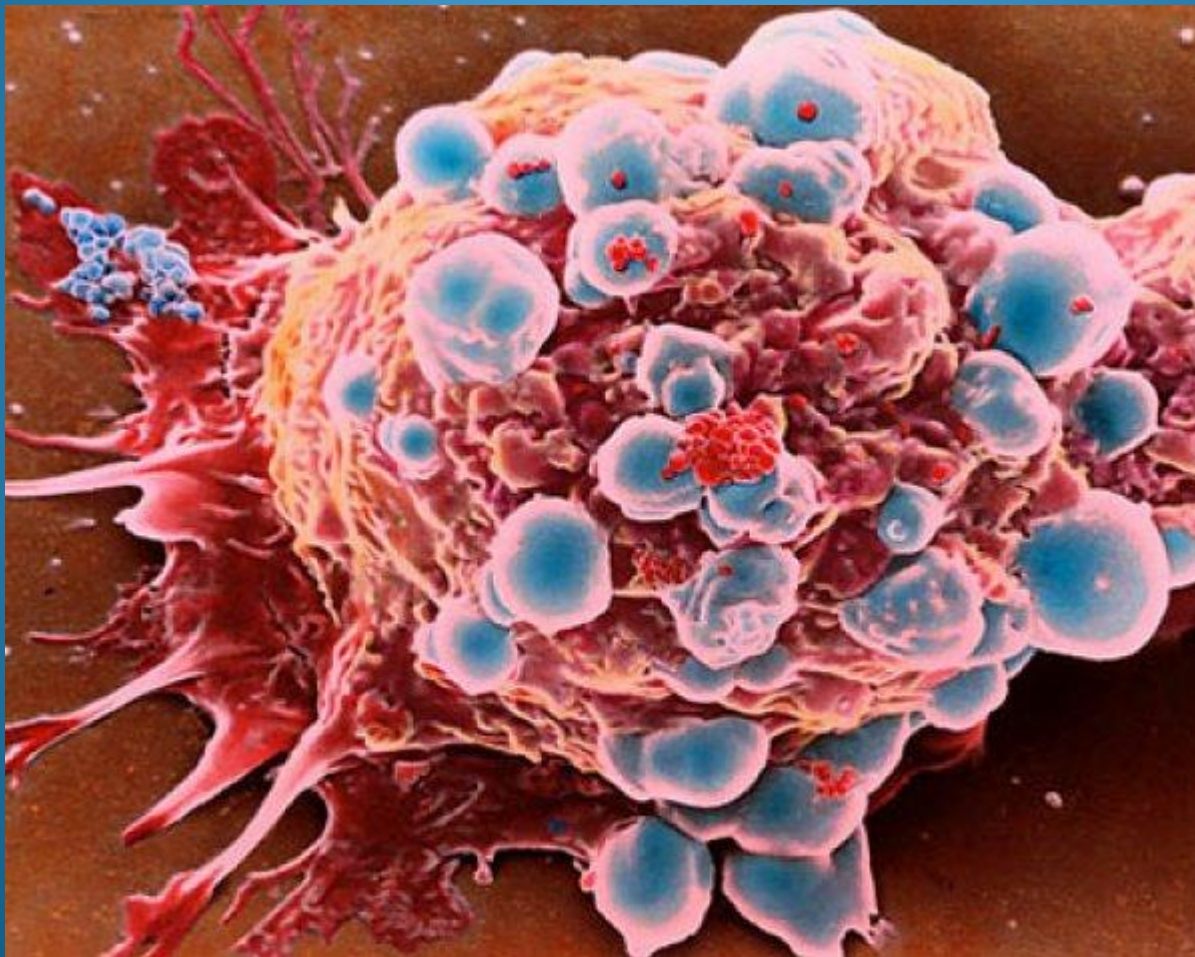


# Хронический лимфолейкоз



# Хронический лимфолейкоз



-индолентная лимфоидная опухоль В-клеточного происхождения, при которой происходит злокачественная пролиферация малых морфологически зрелых лимфоцитов с тенденцией к накоплению их в костной ткани, периферической крови, лимфоидной ткани.

# П а т о г е н е з



Лейкозные клетки при хроническом лимфолейкозе происходят из одной лимфоидной клетки в результате мутации, что подтверждается обнаружением в этих клетках трисомии 12-й пары хромосомы, как изолированно, так и в сочетании с другими хромосомными аномалиями.

По мере прогрессирования заболевания появляется клональная экспансия неопластических лимфоцитов, поэтому клеточный субстрат хронического лимфолейкоза представлен морфологически зрелыми лимфоцитами, преимущественно В-лимфоцитами у 95% больных, реже — Т-лимфоцитами.

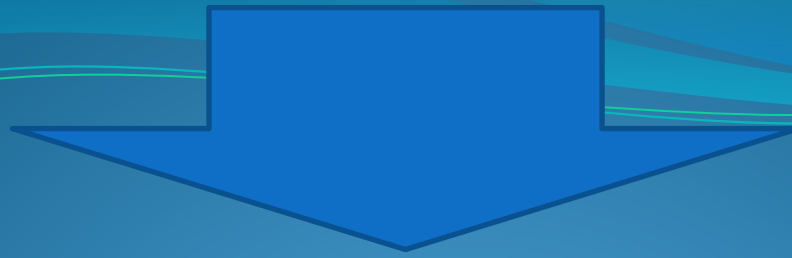
Характерной особенностью В-лимфоцитов является наличие моноклонального цитоплазматического иммуноглобулина, что подтверждает их раннюю стадию дифференцировки.

Накопление лимфоцитов начинается в лимфоузлах и распространяется на другие лимфоидные ткани. Развивается прогрессирующая инфильтрация костного мозга, что приводит к нарушению гемопоэза и проявляется анемией, агранулоцитозом и тромбоцитопенией. В периферической крови увеличивается количество лимфоцитов с морфологическими признаками зрелых клеток, однако с функциональной неполноценностью.

# Клинические стадии ХЛЛ.

## Начальная стадия.

- ✓ Чаще возникает бессимптомно.
- ✓ Выявление заболевания носит случайный характер, чаще по изменениям в общем анализе крови.
- ✓ Могут быть **жалобы** неспецифического характера: общая слабость, потливость, утомляемость, снижение трудоспособности.
- ✓ Возможно увеличение одного лимфоузла или группы лимфоузлов - лимфоузлы безболезненны, эластичны, подвижны, не спаяны между собой.



- ✓ **В гемограмме:** чаще лейкоцитоз умеренный ( $20-40 \cdot 10^9$  на л), за счет лимфоцитов (40-50%), при этом абсолютный лимфоцитоз должен быть не менее 5 на  $10^9$  /л. В крови появляются клетки лейколиза, тени Боткина-Гумпрехта.
- ✓ **В костном мозге** - лимфоидный росток составляет не менее 30% (30-40%) клеток, отмечается некоторое сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков.
- ✓ Начальная стадия может продолжаться от 2 до 8 и более лет.

# Клинические стадии ХЛЛ.

## Развернутая стадия.

- Отмечается дальнейший опухолевый рост, лимфоидная пролиферация.
- Появляется часто генерализованная лимфаденопатия,
- Гепатоспленомегалия, похудание, склонность к инфекциям.
- ▣ **В гемограмме** - нарастание лимфоцитарного лейкоцитоза. Степень лейкоцитоза может быть разной (от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $800-900 \times 10^9/\text{л}$ ), редко имеет место лейкопенический вариант.
- ▣ **В периферической крови** лимфоциты составляют 60-90%, появляются более ранние формы (лимфобласты, пролимфоциты). Часто выявляется анемия, тромбоцитопения, тени Боткина-Гумпрехта.

- При доброкачественной форме количество лейкоцитов нарастает медленно с долгосохраняющимся кроветворением.
- При опухолевой форме на фоне генерализованной лимфаденопатии одна группа лимфоузлов быстрее увеличивается, но лейкоцитоз при этой форме не высокий.
- При костномозговой форме нет выраженного гиперпластического синдрома, раньше появляется тяжелая анемия, тромбоцитопения, быстрее нарастает лимфоидная пролиферация в **костном мозге**.
- При волосатоклеточном ХЛЛ лимфоциты имеют волосоподобные выросты цитоплазмы, при этом варианте нет выраженной лимфаденопатии, чаще спленомегалия, лейкопенические формы.

# Клинические стадии ХЛЛ.

## Терминальная стадия.

1. Нарастает интоксикация, кахексия.
2. Характерно присоединение инфекций.
3. **В анализах крови** - развивается тяжелая цитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
4. Возможно появление бластного криза (увеличение количества лимфобластов более 20-30% в костном мозге).
5. Чаще больные погибают не от бластного криза, а от присоединения других более грозных заболеваний, которые могут появляться и в развернутую стадию (лимфосаркомы, раки - чаще кожи, бронхогенный рак и др.).



✓ Выделяют следующие клинические варианты ХЛЛ:

✓ **Доброкачественная форма** - незначительное увеличение числа лимфоцитов в крови, очаговый (не диффузный) рост лимфоидной ткани в КМ, невысокое содержание пролимфоцитов.

✓ **Прогрессирующая форма** - количество лимфоцитов в крови резко увеличено, в КМ имеется диффузная лимфоидная пролиферация.

В зависимости от особенностей клинической картины болезни выделяют следующие варианты ХЛЛ [Воробьев А.И.,]:

**опухолевый**  
(периферические лимфатические узлы резко увеличены, плотные, мало подвижные, резко выступают над поверхностью кожных покровов);

**селезеночный** — в клинической картине доминирует значительное увеличение селезенки, не свойственное ХЛЛ;

**костномозговой** — все изменения (лимфоидная гиперплазия) локализованы в костном мозге, лимфаденопатия и спленомегалия практически не выражены;

**«волосатоклеточный» ХЛЛ** — при микроскопическом исследовании определяются лимфоциты с отростками протоплазмы в виде нитей («волос»).

# RAI-классификация хронических лимфолейкозов



✓**0** стадия – изолированный лимфоцитоз (более **15,0** Г/л в периферической крови, более **40%** ✓ в костном мозге).

✓**I** стадия – лимфоцитоз и увеличение лимфатических узлов.

✓**II** стадия – лимфоцитоз и спленомегалия и/или гепатомегалия независимо от увеличения ✓ лимфатических узлов.

✓**III** стадия – лимфоцитоз, гемоглобин менее **110** г/л независимо от увеличения ✓ лимфатических узлов и органов.

✓**IV** стадия – лимфоцитоз, количество тромбоцитов менее **100,0** Г/л независимо от наличия ✓ анемии, увеличения лимфатических узлов и органов.

## Классификация по J.L Binnet



Стадия	Характеристика
A	Гемоглобин $>100$ г/л; тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л; менее 3 групп лимфатических узлов вовлечены в процесс
B	Гемоглобин $>100$ г/л; тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л; более 3 групп лимфатических узлов вовлечены в процесс
C	Гемоглобин $<100$ г/л и/или тромбоциты $<100,0 \times 10^9$ /л

# Клиника

В клинической картине выделяют два больших синдрома.

❖ **Лимфопролиферативный**, обусловленный лимфаденопатией, сплено-мегалией и лимфоидной пролиферацией костного мозга:

а) общие симптомы, обусловленные интоксикацией, разрастание миейкозных клеток в костном мозге, селезенке (кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, селезенке и печени);

б) увеличение селезенки и печени;

в) лейкемические инфильтраты в коже (лейкемиды);

г) симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентериальных);

д) характерные изменения в костном мозге и периферической крови.

❖ **Синдром осложнений:**

а) гнойно-воспалительных;

б) аутоиммунных (аутоиммунная гемолитическая анемия).

## Критерии диагностики.

1. Абсолютный лимфоцитоз в периферической крови более 5 Г/л; в мазке преобладают зрелые малые лимфоциты, процент их предшественников (лимфобластов и пролимфоцитов) не превышает 10.
2. В костном мозге 40% и более лимфоцитов.
3. Характерный иммунологический фенотип В-лимфоцитов (экспрессия  $CD5^+CD19^+CD20^+CD22^+CD24^+CD25^+sIg^+CD23^+$ ) и Т-лимфоцитов (экспрессия  $CD2^+CD3^+CD7^+CD5^+CD4^{+/-}CD8^{+/-}$ ).
4. Экспрессия легких цепей  $\kappa$  или  $\lambda$  с соотношением  $\kappa/\lambda$  или  $\lambda/\kappa > 3$ .

# Диагностика ХЛЛ

- 1. Осмотр и жалобы больного
- Кожные покровы бледной окраски,
- увеличенные лимфотические узлы (чаще шейные, подмышечные),



- тяжесть в левом подреберье
- Повышение температуры тела,
- потливость,
- снижение массы тела,
- носовые кровотечения, подкожные геморрагии

## **2. Исследование периферической крови**

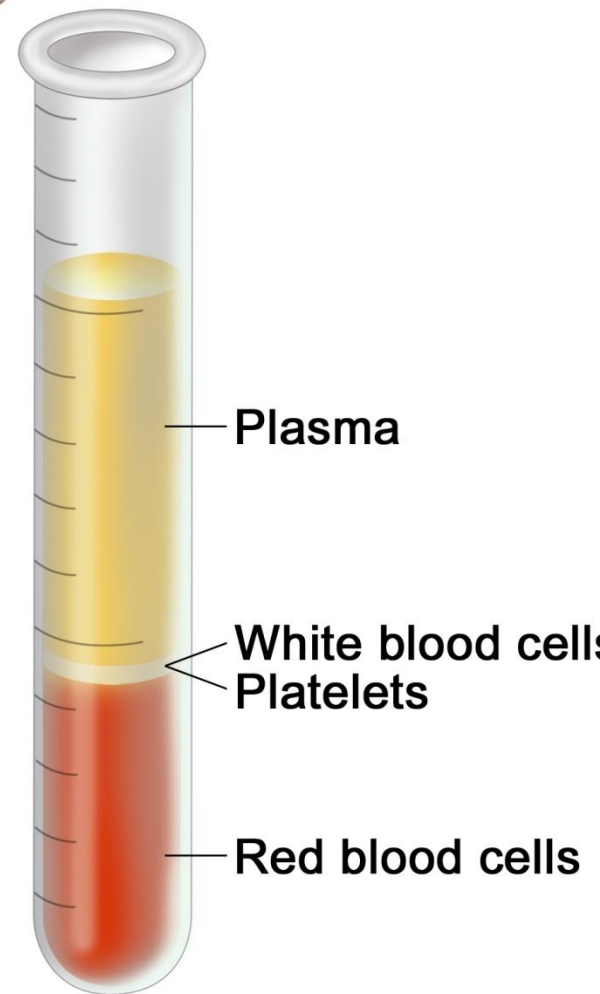
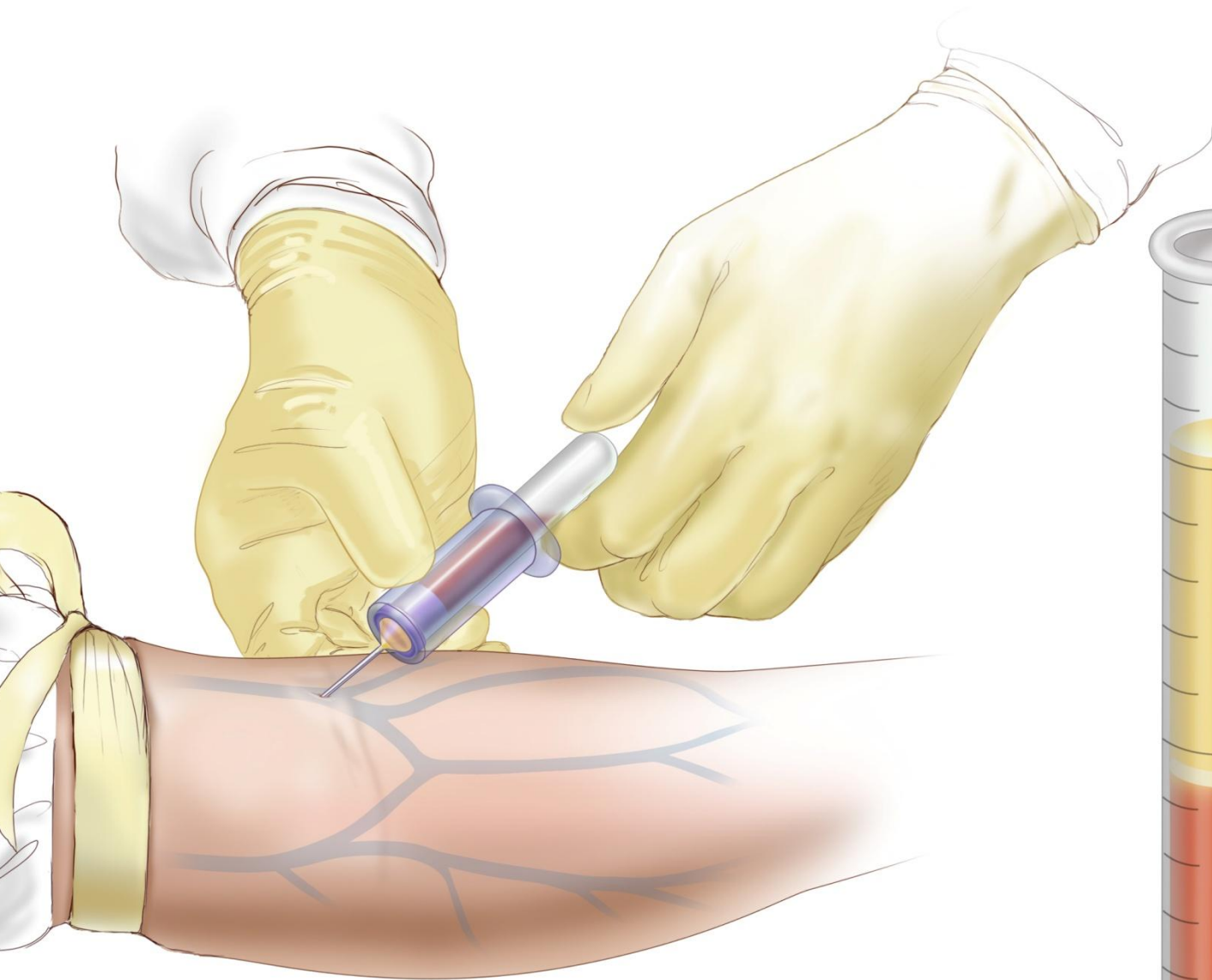
**Лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз.**

**Количество лимфоцитов может превышать  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ , достигая  $600 \cdot 10^9/\text{л}$ .**

**Лимфоциты малые, округлой формы, цитоплазма узкая, слабобазофильная, ядро округлое, хроматин крупноглыбчатый.**

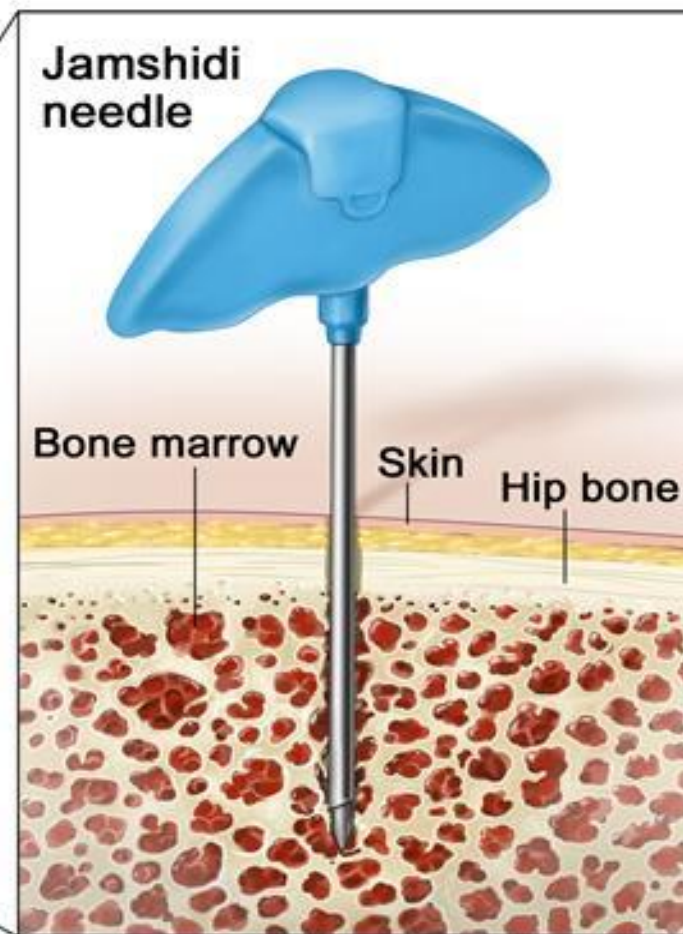
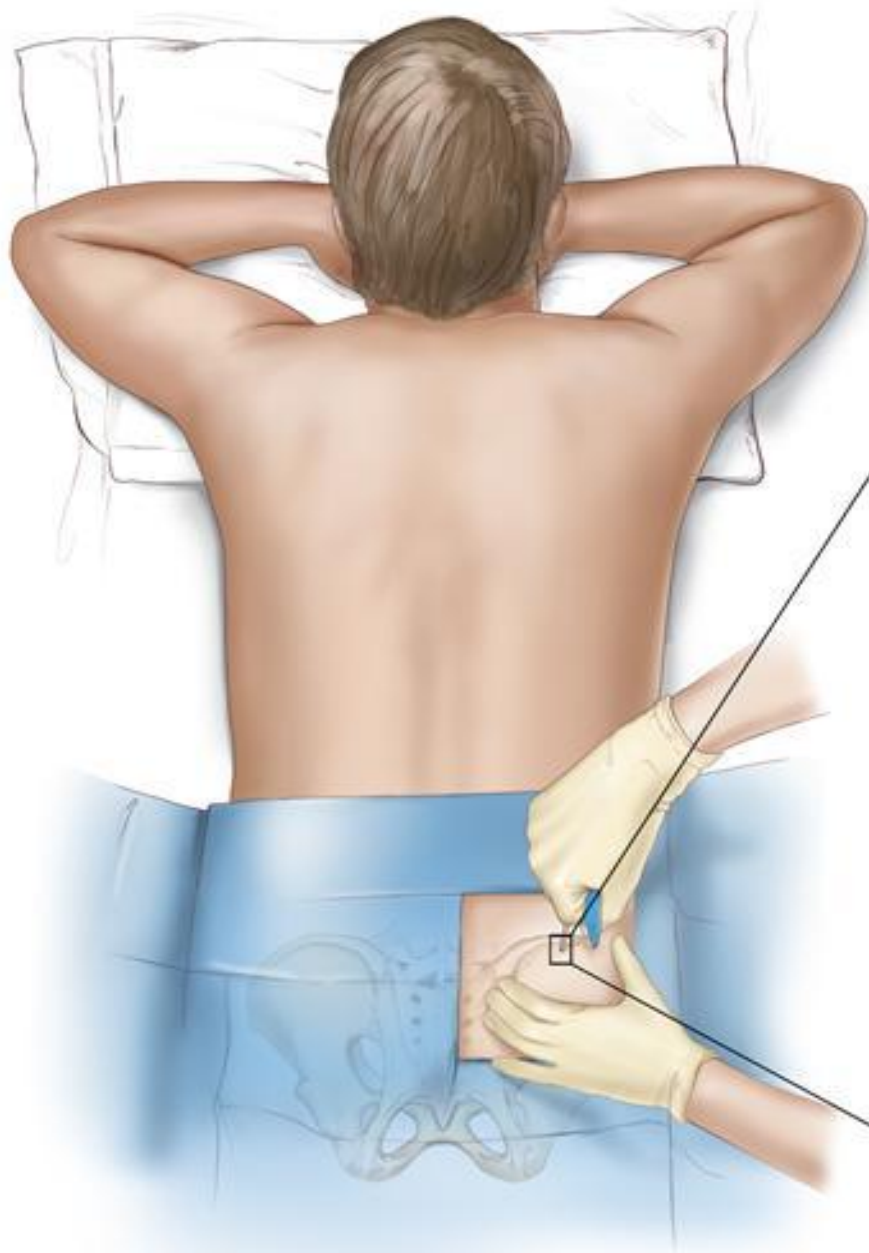
**Характерные признаки — тени Боткина—Гумпрехта (полуразрушенные ядра лейкозных лимфоцитов), нормоцитарная нормохромная анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения.**





**3. В пунктате костного мозга выявляется увеличенное содержание лимфоцитов (более 30 %). Этот признак является патогномоничным для ХЛЛ.**

**4. В пунктате селезенки и лимфатического узла 95—100 % клеток составляют лимфоциты, имеются единичные пролимфоциты и лимфобласты**



© 2007 Terese Winslow  
U.S. Govt. has certain rights

**5. Иммунофенотипирование клеток КМ и периферической крови выявляет специфические иммунологические маркеры, характерные для опухолевых клеток.**



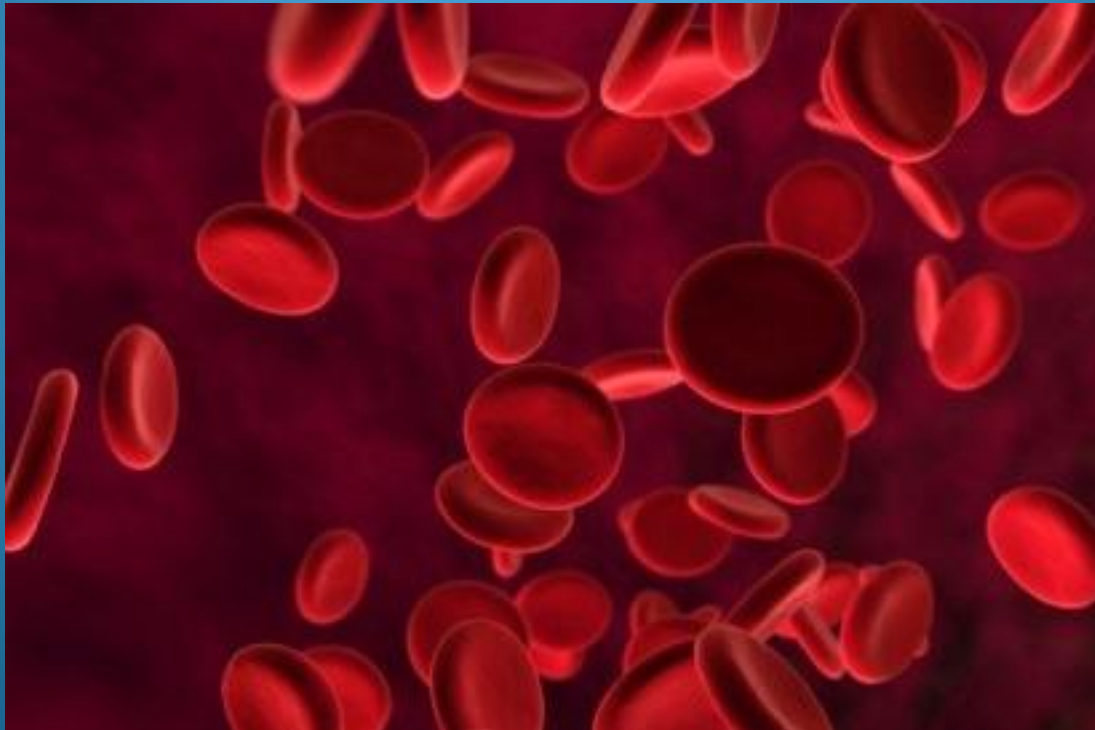
Помимо общих Аг В-лимфоцитов (CD79a, CD 19, CD20 и CD22) опухолевые клетки при ХЛЛ экспрессируют Аг CD5 и CD23. Характерна слабая экспрессия поверхностного IgM, sIgD+/- . Аг CD 10 при ХЛЛ не экспрессируются.

## 6. **Определение уровня иммуноглобулинов**

При ХЛЛ характерна слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов (чаще sIgM, реже IgM+IgD с одинаковыми легкими цепями).

Наблюдается гипогаммаглобулинемия со снижением концентрации нормальных иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), что отражает нарушение гуморального иммунитета и повышает чувствительность больных ХЛЛ к инфекциям

Можно обнаружить белок Бенс-Джонса в моче, значительно реже встречается моноклональный иммуноглобулин в сыворотке крови



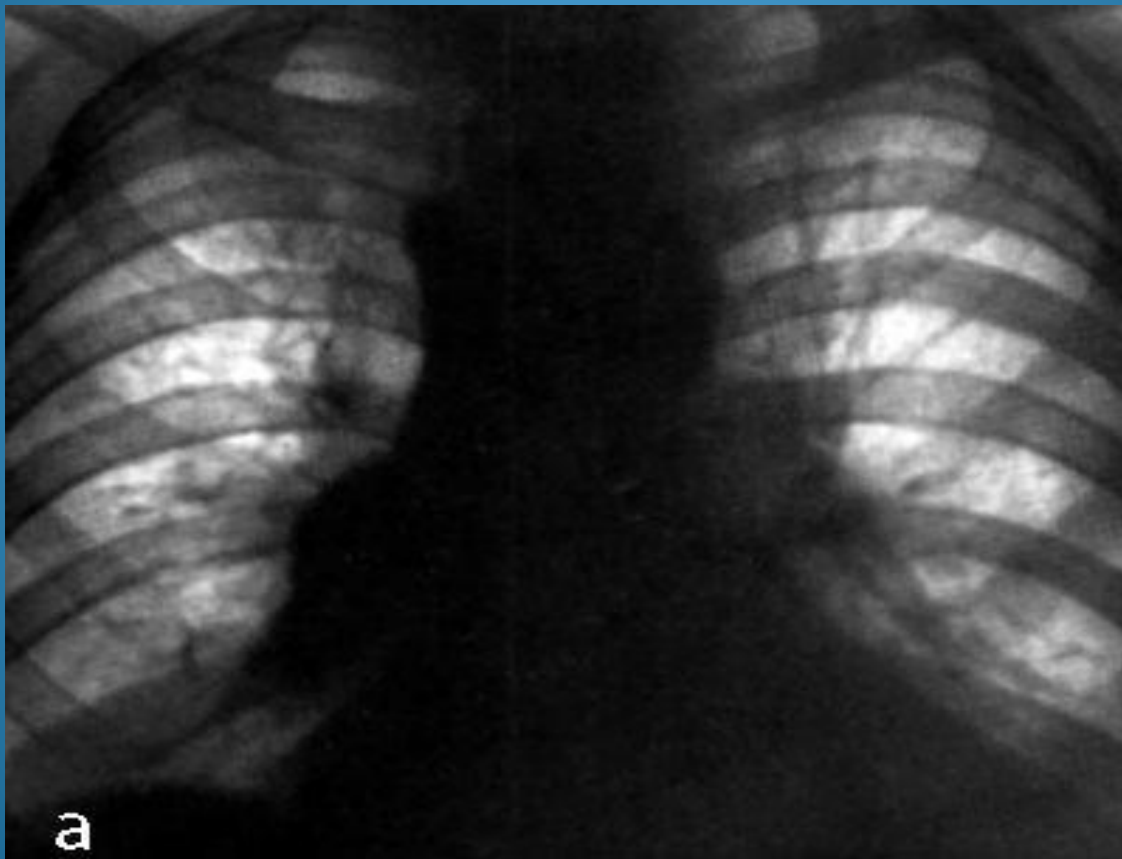
## 7. **Цитогенетический анализ**

Цитогенетический анализ позволяет получить данные о характеристике опухолевых клеток, которое имеет прогностическое значение. У 50-60 % больных хроническим лимфолейкозом обнаруживаются клональные хромосомные aberrации. Наиболее часто - трисомия 12, структурные дефекты в 13, 14 хромосомах.



Прямая проба Кумбса и ELISA: при аутоиммунном гемолизе — положительная проба Кумбса, выявление антиэритроцитарных IgG на эритроцитах. При сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопении — наличие антитромбоцитарных АТ.

*8. Рентгенологические исследования грудной клетки и костей позволяют выявить поражение лимфатических узлов средостения, костей и суставов.*



**Компьютерная томография (КТ) дает возможность обнаружить поражение лимфатических узлов в грудной полости и животе.**

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) особенно показана при исследовании головного и спинного мозга.**

**Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет отличить опухолевые и кистозные образования, выявить поражение почек, печени и селезенки, лимфатических узлов**



# Л е ч е н и е

На ранней стадии болезни при стабильном лейкоцитозе (не превышающем 20—30·10<sup>9</sup>/л) лечение не проводят. Показано наблюдение, периодический (раз в 3—6 мес) контроль анализа крови. Критерий «спокойного» течения болезни (**практика «wait and watch» — терапия «ждать и наблюдать»**) — длительный период удвоения лейкоцитов, отсутствие лимфаденопатии.

## Показания к началу лечения:

- появление В-симптомов (лихорадка, похудание, потливость, в отличие от отсутствия этих признаков, что обозначается А-симптомами),
- нарастание лейкоцитоза до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  и выше,
- увеличение лимфоузлов,
- появление гепатоспленомегалии,
- аутоиммунных феноменов,
- учащение и тяжесть инфекционных осложнений,
- трансформация в злокачественную лимфоидную опухоль.

# Специфическая химиотерапия.

1

## Глюкокортикостероиды.

Монотерапия ГКС при ХЛЛ показана только в случаях аутоиммунных осложнений, поскольку они усугубляют имеющийся иммунодефицит и могут стать причиной фатальных септических осложнений.

Применяют преднизолон в дозе 60—90 мг/сут.

## 2

**Алкилирующие химиотерапевтические средства (хлорамбуцил, циклофосфамид) с или без преднизолона.**

Терапия алкилирующими препаратами не вызывает полных ремиссий и рекомендована в качестве первой линии терапии только для пациентов с наличием противопоказаний к флюдарабину.

Кладрибин (2CdA) с преднизолоном — большая частота полных ремиссий и время безрецидивной выживаемости по сравнению с хлорбутином + преднизолон.

# 1 линия терапии

**Схема:** флюдарабин 25 мг/м<sup>2</sup>  
(дни 1-3) в/в и циклофосфан  
250 мг/м<sup>2</sup> (дни 1—3) — 35%  
ПОЛНЫХ КЛИНИКО-  
гематологических ремиссий и  
88% ОБЩИХ ОТВЕТОВ

**Схема:** флюдарабин 25 мг/м<sup>2</sup>  
в/в (дни 1-3), циклофосфан 250  
мг/м<sup>2</sup> (дни 1-3 + мабтера 375  
мг/м<sup>2</sup> (день 1)) — 77% полных  
клинико-гематологических  
ремиссий и 90% общих  
ответов.

## Монотерапия мабтерой (ритуксимаб)

— 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 8 нед рекомендована в качестве первой линии у пациентов с ранними стадиями В-ХЛЛ.

**Для резистентных к терапии флюдарабином пациентов** — Campath 30 мг, два раза в нед x 12 нед  
в/в.

Частота полных ремиссий — 19%, частичных ремиссий  
— 68%.

**При устойчивости к алкилирующим средствам** также  
назначают комбинацию препаратов **ПО**

**программе COP**, включающую циклофосфамид  
(750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день), винкристин (1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1  
день), преднизолон в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 5  
дней.



## Другие полихимиотерапевтические схемы

CVР (винбластин 10 мг/м<sup>2</sup>  
вместо винкристина),

СНОР (СОР +  
доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>).

Биоиммуноterapia с применением моноклональных антител, селективно уничтожают опухолевые клетки, не повреждая здоровые,

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток,

**Л**учевая терапия в качестве вспомогательного метода при наличии большой опухолевой массы,

Спленэктомия при значительном увеличении органа

# Исход ХЛЛ

Средняя продолжительность жизни больных с хромосомными аномалиями значительно короче (7,7 лет), чем без таковых (до 15 лет).

Возможные результаты лечения с учетом:

- полная ремиссия,
- частичная ремиссия,
- стабильное состояние
- прогрессирующее заболевание

Ба-а-а-альшее спасибо !!!



Мяу...

мурррр ...