

Хронические лейкозы

Схема гемопоэза

Стволовая клетка крови

Клетка предшественница
миелопоэза

Клетка предшественница
лимфопоэза

лейкопоэтин

эритропоэтин

тромбопоэтин

миелобласт

эритробласт

мегакариобласт

бласты

промиелоцит

проэритроцит

промегакариоцит

Созревающие
клетки

Сегментояд.
лейкоциты,
моноциты

ретикулоцит

эритроцит

мегакариоцит

тромбоциты

Зрелые клетки

Схема гемопоэза

Клетка предшественница
лимфопоэза

Клетка предшественница

Т-лимфоцитов

Клетка предшественница

В-лимфоцитов

Т-лимфобласт → Т-иммунобласт

В-лимфобласт → В-иммунобласт

Т-пролимфоцит

В-пролимфоцит

проплазмоцит

Т-лимфоцит

Активированный
Т-лимфоцит

В-лимфоцит

плазмоцит

Зрелые клетки

Хронические лейкозы

- -опухоли кроветворной ткани, основной субстрат которых составляют созревающие и зрелые клетки
- Миелопролиферативные
- Лимфопротиферативные

Хронические лейкозы

Острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический никогда не обостряется — термины «острый» и «хронический» используются только из-за удобства; значение этих терминов в гематологии отличается от значения в других медицинских дисциплинах.

Хронические лейкозы

При хроническом лейкозе опухолевые клетки напоминают нормальные, но отличаются от них. Они живут слишком долго и мешают образованию некоторых видов лейкоцитов.

Миелоидный и Лимфоцитарный лейкозы получили свое название в соответствии с клетками, из которых они возникли.

Как часто встречается хронический лейкоз у взрослых?

- Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) - 20% среди всех лейкозов. В странах Европы и Северной Америки ХМЛ занимает 3 место после острых лейкозов и ХЛЛ. Ежегодная заболеваемость составляет 1-1,5 на 100 тыс. населения (последние 50 лет).
- Мужчины заболевают чаще женщин, (55-60% больных). Половина пациентов заболевают в возрасте 30-50 лет, чаще к 30-40 годам. У детей ХМЛ встречается редко, не более 1-2% случаев детских лейкозов.

Как часто встречается хронический лейкоз у взрослых?

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ - лимфолейкоз) - распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки (30%- всех лейкозов).
- Ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3-3,5 на 100 тыс. населения, а старше 65 лет - до 20 на 100 тыс. населения.
- Около 70% - заболевают между 50 и 70 годами. Средний возраст - 55 лет. Менее 10% заболевают - моложе 40 лет.
- Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Причины возникновения хронического лейкоза

- высокие дозы радиации при взрыве атомной бомбы или аварии на атомном реакторе - риск хронического миелоидного лейкоза, но не хронического лимфоцитарного лейкоза.
- Длительный контакт с гербицидами или пестицидами среди сельских жителей - риск возникновения хронического лимфоцитарного лейкоза.
- высоковольтные линии передач- являются фактором риска развития лейкоза.
- курение табака- повышает риск возникновения лейкоза.

- **Ранней диагностики хронического лейкоза не существует.** При **появлении необычных симптомов** необходимо срочно обратиться к врачу.
- У 50% ХЛ **отсутствуют какие-либо симптомы** в момент выявления заболевания. Заболевание диагностируется по данным анализа крови, выполненного по другому поводу.
- **Общие симптомы ХЛ** - повышенная утомляемость, слабость, потеря веса, повышение температуры и боли в костях.
- **Анемия (малокровие)** - приводит к одышке, повышенной утомляемости и бледности кожи.
- **Снижение числа нормальных лейкоцитов** повышает риск инфекционных заболеваний.
- **Тромбоцитопения** сопровождается кровоизлияниями, кровотечениями из носа и десен.
- Распространение лейкоза в другие органы и центральную нервную систему может привести к головной боли, слабости, судорогам, рвоте, нарушению зрения.
- Лейкоз может сопровождаться увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки.

Классификация хронических лейкозов, так же как и острых, подчинена практическим целям.

Особенность ХЛ: **они длительно (за редким исключением) остаются на стадии моноклоновой доброкачественной опухоли.**

Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые составляют субстрат опухоли.

Хронический миелолейкоз

- Клеточный субстрат опухоли – преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы.
- Этиопатогенез – в 90-97% выявляются однотипные хромосомные изменения – филадельфийская хромосома (одна из хромосом 22 пары с отсутствием длинного плеча, транслоцированного на 9 хромосому). Данный дефект способствует появлению патологического клона гранулоцитов, с прогрессированием которого вытесняются клетки нормального кроветворения.

Лабораторно-морфологические изменения

- ОАК: лейкоцитоз (до $100 \cdot 10^9$ и более)
- Сдвиг формулы до миелоцитов
- Увеличение количества базофилов и эозинофилов различной зрелости
- Может быть увеличение тромбоцитов
- Костный мозг – преобладание миелоидного ростка, увеличение количества бластных форм.

Классификация ХМЛ

Хронического Миелоидного Лейкоза, согласно классификации ВОЗ, является наиболее характерным представителем миелопролиферативных болезней и обозначается как «хронический миелоидный лейкоз с филадельфийской хромосомой (Ph+) (t(9;22) qq34;q11), BCR/ABL)».

Клиническая картина

Характерным является увеличение размеров печени и селезенки среди полного благополучия больной начинать ощущать боль или тяжесть в левой половине живота, реже - в правой . Нередко ХМЛ выявляется случайно при заполнении санаторно-курортной карты или обследовании. В крови- **нейтрофильный лейкоцитоз**. УЗИ - увеличение размеров печени и селезенки у 90% больных ХМЛ уже в ранней хронической фазе.

Спленомегалия при ХМЛ объясняется несколькими факторами:

- -лейкозной инфильтрацией селезенки;
- -развитием миелофиброза параллельно с фиброзированием костного мозга;
- -вторичным повреждением селезенки, связанным с токсическим гепатитом, цирротическим перерождением печени и портальной гипертензией.

Стадии хронического миелолейкоза

Выделяют 3 стадии хронического
миелолейкоза:

- начальную;
- развернутую;
- терминальную (конечную).

В клиническом течении ХМЛ выделяют три фазы: хроническую, прогрессирующую (фазу акселерации) и бластный криз.

Критериями хронической фазы ХМЛ являются:

- -сочетанное или изолированное увеличение размеров селезенки и (или) печени;
- -содержание лейкоцитов в периферической крови $>80 \times 10^9/\text{л}$;
- -сдвиг в лейкоцитарной формуле влево с общим количеством миелобластов и промиелоцитов более 4%;
- -общая клеточность костного мозга $> 350 \times 10^9/\text{л}$;
- -общее количество бластов и промиелоцитов в костном мозге $>8\%$;
- -содержание клеток нейтрофильного ряда с учетом бластных форм в костном мозге $>85\%$;
- -общее количество клеток базофильного и эозинофильного ряда в костном мозге $>6,5\%$;
- -содержание клеток эритроидного ряда в костном мозге $< 5\%$;
- -активность щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови не более 20%, при коэффициенте не выше 0,25;
- -гиперплазия гемопоэтической ткани за счет клеток гранулоцитарного (часто в сочетании с мегакариоцитарным) ростка в трепанобиоптате костного мозга.

Прогрессирующая фаза (фаза акселерации) ХМЛ устанавливается при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- -содержание бластных клеток в периферической крови или костном мозге 10-29%;
- сумма бластов и промиелоцитов >30%;
- -содержание базофилов в периферической крови не менее 20%;
- -персистирующая тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) или персистирующий тромбоцитоз ($<1000 \times 10^9/\text{л}$), не поддающиеся терапии;
- -нарастающая спленомегалия и рост числа лейкоцитов, не отвечающие на лечение;
- -обнаружение дополнительных хромосомных аномалий.
- Средняя продолжительность фазы акселерации составляет 6-8 месяцев. У 20-30% больных отмечается крайне быстрое прогрессирование заболевания с развитием фазы бластного криза.

Критериями бластного криза

ХМЛ являются:

- -увеличение количества бластных клеток в периферической крови или костном мозге до 30% и более;
- -выявление экстрамедуллярных бластных пролифератов (кроме печени и селезенки) и крупных скоплений из бластных клеток в биоптатах костного мозга. Средняя продолжительность бластного криза 3-6 месяцев.

Лечение ХМЛ

- Назначается сразу после установления диагноза
- Если выраженный лейкоцитоз – лейкоцитозферез
- Основное лечение – цитостатики в виде монотерапии. Средством выбора, включая бластный криз является гидроксипурина, препарат, действующий преимущественно на пролиферирующие клетки. Доза 1600 мг/кг. При снижении лейкоцитов доза снижается.
- Если нет эффекта назначают миелосан. Препарат резерва – 6-меркаптопурин.
- В последнее время к лечению добавляют интерферон (интрон А) в комбинации с гидроксипурина

Методы терапии ХМЛ

Выбор метода терапии в ранней хронической стадии ХМЛ

I. Нетрансплантационные методы (расположены в порядке снижения эффективности):

- -Гливек (полный эффект у 90% больных);
- -интерферон альфа;
- -химиотерапия (миелосан/гидреа).

II. Трансплантация костного мозга.

- Все существующие методы лечения и препараты (Гливек, интерферон-альфа), химиотерапия, а также трансплантация аутологичного и аллогенного костного мозга максимально эффективны у пациентов с ранней хронической фазой ХМЛ (менее 12 месяцев от момента выявления заболевания).

Фаза обострения

- Применение гливека может привести к достижению ремиссии (отсутствию признаков болезни), однако период улучшения длится недолго. Использование интерферона также не позволяет получать длительные ремиссии. У 20% больных отмечается положительный ответ на химиотерапию, но он длится не более 6 месяцев.
- Приблизительно 15% больных в этой фазе ХМЛ живут в течение нескольких лет после трансплантации стволовых клеток. Эту процедуру лучше выполнять молодым больным после эффективной химиотерапии.



Лейкозная
инфильтрация
портальных
трактов при
хроническом
лимфолейкозе.

- Хронический лимфолейкоз.
Некроз кровеносных сосудов с выходом лейкозных элементов в ткань головного мозга

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза)

- Хронический лейкоз с пролиферацией всех ростков миелопоэза, но в первую очередь – красного.
- Источником опухолевого роста является клетка-предшественница миелопоэза, что приводит к увеличению эритроцитов, гемоглобина, массы и вязкости циркулирующей крови (в некоторых случаях повышаются лейкоциты и тромбоциты – отражая морфологическую сущность заболевания – полицитемия или панмиелоз)

Клиника

- -изменение цвета кожи – багрово-синюшная с преобладанием красного тона, инъецирование сосудов склер. Вишнево-красную окраску приобретает лицо, шея, верхняя часть туловища, кисти и стопы
- - часто кожный зуд (усиливающийся после ванны)
- -эритромелалгия – жгучие приступообразные боли в кончиках пальцев или небольших участках стоп и голеней.
- -у многих больных наблюдается высокое АД
- -по мере прогрессирования заболевания увеличивается селезенка

Картина крови

- Увеличиваются эритроциты, Нв, гематокрит, вязкость. СОЭ –резко замедлено.
- В последующем присоединяются лейкоцитоз, нейтрофилез, иногда эозинофилия, базофилия и тромбоцитоз.
- В терминальной стадии – анемия, тромбоцитопения
- В костном мозге - панмиелоз

Лечение эритремии

- В начальной стадии могут быть эффективны кровопускания – по 500 мл через день до снижения Нв и Нт
- Эритроцитозферез
- При неэффективности кровопусканий, сочетании эритремии с лейкоцитозом, тромбоцитозом и спленомегалией – показаны цитостатики – имифос 50 мг в/мышечно через день на курс 400-600 мг. Могут использоваться и другие препараты

Хронический лимфолейкоз

- Опухоль системы крови, морфологическим субстратом которой являются зрелые и созревающие лимфоциты
- 95% случаев – представлен В-лимфоцитами
- Относительно доброкачественный лейкоз, преимущественно у больных пожилого возраста (лишь 10% моложе 40 лет)

Лимфоидные формы хронического лейкоза

- *Хронический лимфолейкоз*
 - --лимфоцитарный
 - --Т-клеточный
 - --пролимфоцитарный
 - --волосатоклеточный
- *Парапротеинемические гемобластозы*
 - --миеломная болезнь
 - --макроглобулинемия Вальденстрема
 - --болезнь тяжелых цепей
 - --солитарная плазмоцитома
 - --острый плазмобластный лейкоз
 - --лимфомы с парапротеинемией

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ. ХЛЛ - лимфома из малых лимфоцитов- происходит тканевая инфильтрация (лимфоузлов, печени, селезенки) В-лимфоцитами.

Распространенность. ХЛЛ является наиболее часто встречающимся лейкозом в западных странах и составляет от 20 до 40% всех форм чаще в странах Европы и Северной Америки. Средняя заболеваемость ХЛЛ находится в пределах 3-3,5 случая на 100 тысяч человек, среди лиц старше 65 лет – в пределах 20 человек на 100 тысяч населения. ХЛЛ преобладает у лиц среднего и пожилого возраста. Средний возраст больных при диагностике заболевания – 64 года. Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин.

Диагностика

- Главный признак – абсолютный лимфоцитоз в периферической крови (10 и более $\cdot 10^9/\text{л}$ (60-90%)), является не только самым ранним, но иногда и единственным проявлением этой болезни.
- Клетки Боткина-Гумпрехта (полуразрушенные ядра лимфоцитов)
- Лимфоцитоз в костном мозге – 30% и более

Методы диагностики

- **Анализ крови.** У большинства больных хроническим лейкозом - повышенное количество лейкоцитов, снижение числа эритроцитов и тромбоцитов.
- **Биохимический анализ крови** – уточняют функцию почек и состав крови.
- **Исследование костного мозга** - возможность установить диагноз лейкоза и оценить эффективность лечения.
- **Спинно-мозговая пункция** - выявить опухолевые клетки в спинно-мозговой жидкости и провести лечение путем введения химиопрепаратов.
- Для уточнения **типа лейкоза** - специальные методы исследования: цитохимия, проточная цитометрия, иммуноцитохимия, цитогенетика и молекулярно-генетическое исследование.

Методы диагностики

- **Рентгенологические исследования** грудной клетки и костей - выявляют поражение лимфатических узлов средостения, костей и суставов.
- **Компьютерная томография (КТ)** - возможность обнаружить поражение лимфатических узлов в грудной полости и животе.
- **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** показана при исследовании головного и спинного мозга.
- **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** позволяет отличить опухолевые и кистозные образования, выявить поражение почек, печени и селезенки, лимфатических узлов.

Классификация ХЛЛ (по К.Р. Rai, 1975)

- Стадии Характеристика
- 0 Лимфоцитоз в периферической крови и костном мозге
- I Лимфоцитоз +увеличение лимфоузлов
- II Лимфоцитоз +спленомегалия и/или гепатомегалия
- III Лимфоцитоз +анемия (Hb< 100 г/л)
- IV Лимфоцитоз + тромбоцитопения (Tr.<100 x 10⁹/л)

Классификация ХЛЛ (по J.L. Binet, 1977)

- | Стадия | Характеристика |
|----------------------------|--|
| ■ А(выживаемость > 10 лет) | Лимфоцитоз + вовлечение менее 3 полей лимфоидной ткани (одно- или двухстороннее) |
| ■ В(выживаемость 5 лет) | Вовлечение более 3 полей лимфоидной ткани + гепато- или спленомегалия |
| ■ С(выживаемость 2 года) | Процесс характеризуется анемией и (или) тромбоцитопенией |

Этиопатогенез. Клиника и диагностика

- Морфологическим субстратом В- ХЛЛ являются малые В-лимфоциты.
- ХЛЛ- заболевание протекает бессимптомно, обнаруживается случайно, при исследовании крови, в которой обнаруживается лейкоцитоз в пределах $10-20 \times 10^9/\text{л}$ - (до 60%) лимфоциты с небольшим содержанием их переходных форм (лимфобластов, пролимфоцитов). Нет клинических признаков заболевания у 20-30% больных. При прогрессировании ХЛЛ- генерализованная лимфоаденопатия и спленомегалия .
- В миелограмме - инфильтрация лимфоцитами не менее 30%.
- **Дифференциальный диагноз** - с другими заболеваниями, протекающими с повышенным числом циркулирующих лимфоцитов, с помощью фенотипических характеристик клеток при ХЛЛ.
- Гипогаммаглобулинемия – ведущий признак при ХЛЛ.

Клиника и диагностика

- **Злокачественная трансформация (ЗТ)** регистрируется у 3-10% больных ХЛЛ, характеризующаяся выраженной лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, лихорадкой, болями в брюшной полости, потерей веса, прогрессирующей анемией и тромбоцитопенией, а также резким возрастанием числа лимфоцитов (синдром Рихтера). Гистологическая картина лимфоузла соответствует крупноклеточной лимфоме. Эффективность терапии ЗТ минимальна, средняя выживаемость – 4-5 месяцев.
- **Аутоиммунные осложнения.** Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения могут быть купированы кортикостероидами. При их неэффективности назначаются высокие дозы внутривенного иммуноглобулина. При неэффективности консервативных методов показано **СПЛЕНЭКТОМИИ.**

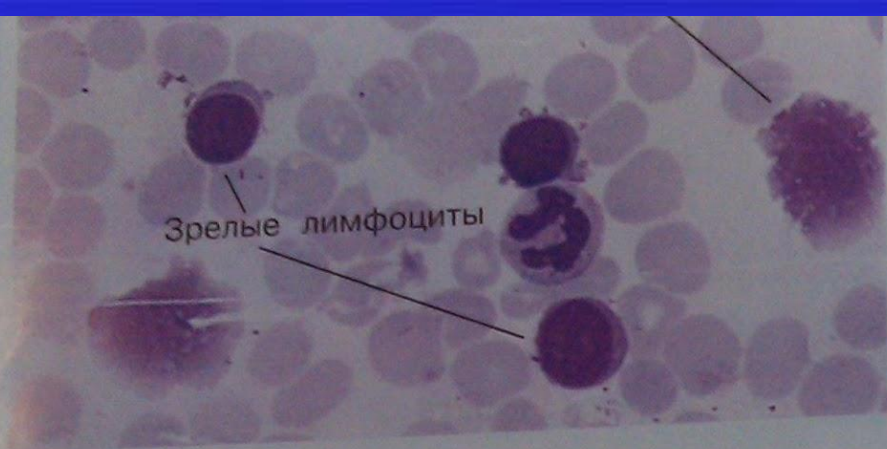


Рис. 66-8. Мазок периферической крови при хроническом лимфолейкозе. Видны скопления больших лимфоцитов, тени Гумпрехта.

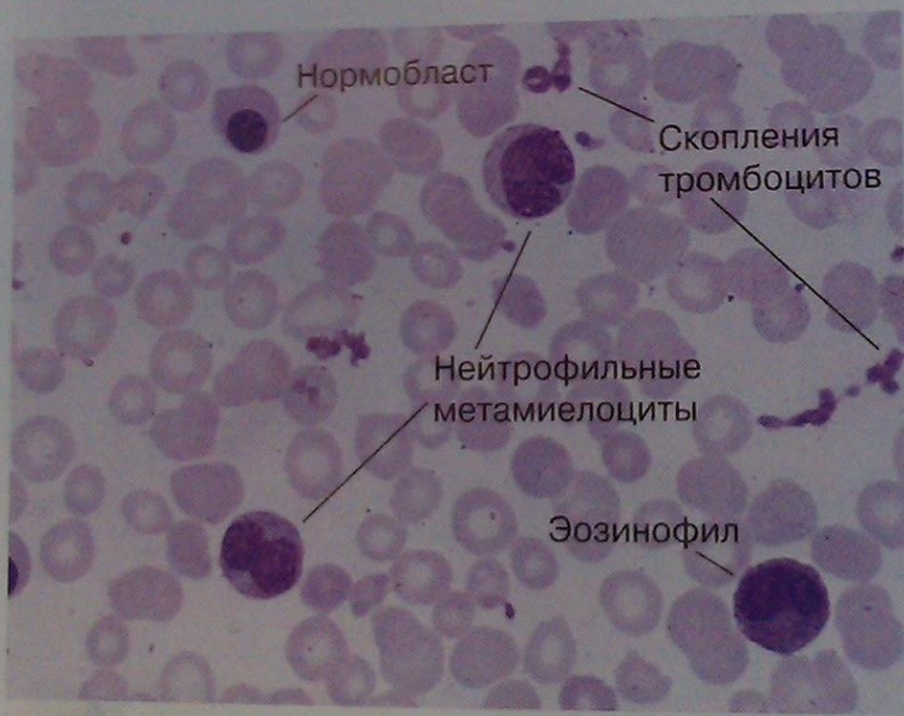


Рис. 66-9. Мазок периферической крови при хроническом миелолейкозе (I-II стадии).

Основные направления в лечении ХЛЛ

- Цитостатики
- Кортикостероиды
- Лучевая терапия
- А/бактериальная терапия
- Спленэктомия
- Лейкоферез
- Плазмоцитоферез
- Интерферонотерапия



Лечение хронического лимфолейкоза

- Лечение больных хроническим лейкозом зависит от типа заболевания и прогностических факторов.
- Лекарственный метод является основным при лечении хронического лейкоза.
- Лечение хронического лимфоцитарного лейкоза (лимфолейкоза) в зависимости от группы риска
- Выбор тактики лечения больных ХЛЛ зависит как от распространенности опухолевого процесса, от наличия определенных симптомов, клеточных и хромосомных изменений и подразделяются на группы риска.

Группа низкого риска

- Прогноз (исход) заболевания у пациентов этой группы **благоприятный**. Средняя выживаемость составляет 20-25 лет. Обычно лечение не назначается, а рекомендуется тщательное наблюдение. Лишь в случае дальнейшего развития болезни или появления неприятных симптомов применяется лечение.

Группа промежуточного и высокого риска

При отсутствии симптомов от лечения можно воздержаться. При появлении рекомендована терапия.

- **Химиотерапия** - хлорамбуцил – можно (циклофосфамид). Иногда - стероидные препараты (преднизон), комбинированная - химиотерапия с включением циклофосфамида, доксорубицина, винкристина. Флюдарабин - при рецидиве (возврате). Молодым - в самом начале лечения. При увеличении селезенки или лимфатических узлов - назначение **лучевой терапии в низких дозах**. При значительном увеличении селезенки- **удаление селезенки**.

При выраженном лейкоцитозе, до химиотерапии - **лейкоферез** (удаление избытка лейкоцитов, включая опухолевые клетки). Эффект быстрый, но временный.

- Редко - **трансплантация стволовых клеток**, однако эффективность не доказана.

Лечение.

Критерии оценки ответа на терапию Международного рабочего совещания по ХЛЛ (1989): 1) полная ремиссия , 2) частичная ремиссия , 3) стабилизация , 4) прогрессирование

Прогноз. Для определения выживаемости больных ХЛЛ используются как клинические, так и лабораторные данные. Выделена группа больных с благоприятным прогнозом, с длительно текущей формой ХЛЛ, не имеющих признаков прогрессирования заболевания и не нуждающихся в лечении.

- **Редкие варианты хронического лимфолейкоза - пролимфоцитарный лейкоз (ПЛЛ):** - выражена потеря веса, спленомегалия, высокое число лейкоцитов и умеренная лимфоаденопатия, плохой ответ на моно- и полихимиотерапию, редко полная ремиссия (не > 25%)
- **Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)** – хронический В-клеточный лейкоз, спленомегалией, панцитопенией и редко – лимфоаденопатией. (< 2% всех лейкозов), в основном у пожилых людей мужского пола, характерно наличие клеток с ворсинчатой цитоплазмой, тромбоцитопении, анемии, нейтропении.
- **Лечение.** Показанием к лечению служит прогрессирующая спленомегалия с нарастающей цитопенией, рецидивирующая инфекция и высокий уровень волосатых клеток в периферической крови (более $20 \times 10^9/\text{л}$) или лимфоаденопатия.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

- **Осложнения** включают цитопению, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, гипогаммаглобулинемию, инфекции, эволюцию в лимфому (синдром Рихтера).

Многие больные не нуждаются в лечении;

- некоторым требуется назначение алкилирующих средств, глюкокортикоидов, инфузии иммуноглобулина.
- Новейшие препараты: диоксикоформицин, 2-хлордиоксиаденозин и флуда-рабин.

Миеломная болезнь (множественная миелома, болезнь Рустицкого-Калера, генерализованная плазмоцитома)

- Миеломная болезнь – это бесконтрольная злокачественная пролиферация плазматических клеток, продуцирующих повышенное количество моноклонального иммуноглобулина (G, A, D, E) или белка Бенс-Джонса (свободных моноклональных легких цепей каппа или лямбда).
- Болеют пожилые, раннее начало не характерно. Чаще у мужчин.

Клиника

- Синдром миеломно-клеточной пролиферации.
- Синдром поражения костей
- Синдром белковой патологии

- Диагностика МБ основана на морфологическом подтверждении опухолевого процесса плазмноклеточной природы и выявлении парапротеина.
- У 55% больных плазмоцитомы вырабатывает IgG и у 20% - IgA; у 40% этих больных в моче содержится белок Бенс-Джонса. У 15-20% больных плазматические клетки синтезируют только белок Бенс-Джонса (выявляется только при электрофорезе белков мочи)
- Дополнительную роль играет рентгенологический метод костных изменений

Лечение миеломной болезни

- Полихимиотерапия (сарколизин, циклофосфан, преднизолон)
- Локальная лучевая терапия (при локальной костной патологии)
- Плазмаферез (синдром повышенной вязкости)
- Интерферон (поддержка ремиссии)
- Аллогенная трансплантация костного мозга

Спасибо за внимание!