

Хронические лейкозы.

Хронические лейкозы

Морфологический субстрат хронических лейкозов - это относительно дифференцированные клетки кроветворной ткани. Больные могут жить без лечения в течение нескольких месяцев и лет. Хронические лейкозы нередко трансформируются в острые формы.

В группу хронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови, исходящие из костного мозга. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки.

Хронические лейкозы подразделяют на миелоидные (хронический миелолейкоз), лимфоидные (хронический лимфолейкоз и волосатоклеточный лейкоз), моноцитарные (миеломоноцитарные), эритроцитарные (истинная полицитемия) и мегакариоцитарные

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз—опухоль, возникающая из ранних клеток, предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм.

При хроническом миелолейкозе морфологическим субстратом опухоли являются активно пролиферирующие дифференцирующиеся и зрелые клетки гранулоцитарного ряда.

Хронический миелолейкоз

В структуре заболеваемости гемобластозами хронический миелолейкоз занимает пятое место (8,9% случаев). Нестандартизованный среднегодовой показатель заболеваемости на 100 000 населения составляет 1 случай. Он диагностируется редко в детском и юношеском возрасте, хронический миелолейкоз одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, болеют обычно люди в возрасте 30-70 лет, в детском и юношеском возрасте заболевание встречается редко. Возрастной пик приходится на 40-50 лет. Среди больных отмечено небольшое преобладание мужчин

Патогенез хронического миелолейкоза

В большинстве случаев (80-88%) хронического миелолейкоза выявляется хромосомный маркер опухолевого клона Ph'-хромосома, называемая филадельфийской, которая присутствует почти во всех клетках костного мозга гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах, в лимфоцитах ее нет. Эта аномалия часто сочетается с трисомией 8, 9, 19, 21, делецией 5 и с другими дефектами хромосом.

До 95% случаев хронический миелолейкоз-Ph-положительный и лишь 5-8% регистрируются как Ph-негативный. Иногда встречаются случаи Ph'-негативного варианта заболевания

Хотя возникновение заболевания связано с изменением хромосомного материала, семейной предрасположенности не выявлено, также не установлена ассоциация с HLA-генотипом

Клиническая картина ХМЛ (начальная стадия)

Клиническая картина зависит от стадии заболевания. Выделяют 3 стадии хронического миелолейкоза: начальную, развернутую и терминальную (ВОЗ 2001 г.).

- **В начальной стадии** хронический миелолейкоз практически не диагностируется или выявляется при случайном исследовании крови, поскольку симптоматика в этот период почти отсутствует.

Имеются жалобы на слабость, потливость, снижение аппетита, похудание, тошноту, повышение температуры тела, одышку, сердцебиение, боли в сердце, боли в костях, в левом или правом подреберье, увеличение периферических лимфатических узлов.

Уже в этой стадии увеличивается селезенка, что вызывает неприятные ощущения в левом подреберье, чувство тяжести, особенно после еды .

Практически эту стадию выделить не удастся. Ведущий клинический симптом - спленомегалия как следствие миелоидной метаплазии (инфильтрации) селезенки

Диагностика ХМЛ (начальная стадия)

В периферической крови: постоянный и немотивированный лейкоцитоз (40-70.10⁹/л) с нейтрофильным профилем, сдвигом влево до миелоцитов. Важным гематологическим признаком является увеличение количества базофилов и эозинофилов различной зрелости. Анемия в этот период не наблюдается. Отмечается тромбоцитоз до 600-1500.10⁹/л.

Костный мозг:

- гиперклеточный, Л/Э 10:1
- увеличение миелокариоцитов происходит за счет незрелых и зрелых форм гранулоцитов
- количество бластных клеток не превышает 5%
- изредка эритробластоз
- в 1/3 случаев - гиперплазия мегакариоцитов

Клиническая картина ХМЛ (развернутая стадия)

Болезнь, как правило, диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу, то есть в развернутой стадии.

Развернутая стадия характеризуется появлением клинических признаков заболевания, связанных с лейкемическим процессом.

При объективном исследовании почти постоянным признаком в этот период является увеличение селезенки, достигающей в ряде случаев значительных размеров. При пальпации селезенка остается безболезненной. Быстрый рост селезенки часто приводит к перисплениту и у половины больных инфарктам селезенки, проявляющиеся острыми болями в левом подреберье с иррадиацией в левый бок, левое плечо, усиливающейся при глубоком вдохе

Диагностика ХМЛ (развернутая стадия)

В периферической крови:

анемия имеет нормохромный характер, нередко выражен анизо- и пойкилоцитоз. В лейкоцитарной формуле представлен весь гранулоцитарный ряд включительно до миелобластов (бластные клетки 5-10%). Количество лейкоцитов достигает $250-500 \cdot 10^9/\text{л}$.

Костный мозг:

- гиперклеточный, Л/Э 20:1 и более
- число незрелых форм гранулоцитов повышается
- количество эритро-кариоцитов уменьшается
- содержание мегакариоцитов в норме

Продолжительность этой стадии без цитостатической терапии составляет 1,5-2,5 года. Клиническая картина при лечении заметно изменяется. Самочувствие больных длительно остается удовлетворительным, сохраняется работоспособность, количество лейкоцитов около $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$, прогрессирующего увеличения селезенки не наблюдается. Развернутая стадия у больных, принимающих цитостатики, длится 4-5 лет, а иногда и больше

Клиническая картина ХМЛ ХМЛ (терминальная стадия)

Опухолевый процесс в терминальной стадии начинает распространяться за пределы костного мозга: возникает лейкемическая инфильтрация нервных корешков, вызывающая радикулярные боли, образуются подкожные лейкемические инфильтраты (лейкемиды), наблюдается саркомный рост в лимфоузлах. Лейкемическая инфильтрация на слизистых оболочках способствует развитию в них кровоизлияний с последующим некрозом. В терминальной стадии больные склонны к развитию инфекционных осложнений, которые нередко являются причиной смерти

Клиническая картина ХМЛ

В течении хронического миелолейкоза может наблюдаться развитие бластного криза.

У больных отмечаются резкое ухудшение общего состояния, признаки интоксикации, лихорадка, боли в костях, метастазы в селезенку, печень, лимфатические узлы, кости, другие органы и ткани, анемия, геморрагии.

В гемограмме и/или в костном мозге обнаруживается значительное количество миелобластов. В единичных случаях выявляются лимфобласты, что свидетельствует о поражении кроветворения на уровне полипотентной стволовой клетки

Клиническая картина ХМЛ (криза)

Диагностические признаки бластного криза хронического миелолейкоза: увеличение суммарного количества бластных клеток, промиелоцитов в периферической крови или костном мозге до 20% и более.

С учетом морфологических, цитохимических, иммунофенотипических особенностей бластных клеток различают несколько вариантов бластного криза - миелобластный, лимфобластный, монобластный, миеломонобластный, промиелоцитарный, эритробластный, мегакариобластный

Диагноз ХМЛ

Стадия хронического миелолейкоза устанавливается на основании комплекса клинических данных и изменений со стороны кроветворения с учетом данных гемограммы, миелограммы, гистологического исследования. Иногда недостаточно явная клинико-гематологическая картина на начальном этапе заболевания не позволяет уверенно поставить диагноз хронического миелолейкоза. В этих случаях важное значение для диагностики имеет обнаружение Ph'-хромосомы в гранулоцитах, моноцитах, эритро- и мегакариоцитах костного мозга (следует помнить о вариантах хронического миелолейкоза без Ph'-хромосомы)

Лечение ХМЛ

Лечение хронического миелолейкоза определяется стадией заболевания. В случаях слабо выраженных клинико-гематологических проявлений хронической стадии рекомендуют общеукрепляющую терапию, полноценное питание, богатое витаминами, регулярное диспансерное наблюдение. Имеются сведения о благоприятном влиянии на течение заболевания α -интерферона.

Лечение хронического миелолейкоза в развернутой и терминальной стадии имеет свои отличия. В развернутой стадии терапия направлена на уменьшение массы опухолевых клеток и ставит своей целью сохранить как можно дольше соматическую компенсацию больных и отсрочить наступление бластного криза

Лечение ХМЛ

Цитостатическая терапия начинается с момента установления диагноза. применяют моно- и полихимиотерапию. Препараты:

- миелосан действует на стволовые кроветворные клетки, менее активен на клетки-предшественники отдельных ростков кроветворения и не действует на быстро пролиферирующие клетки,
- гидроксимочевина (гидреа) влияет на пролиферирующие клетки,
- интерфероны-«модификаторы биологического.
- гливек – противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы - аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой, подавляет пролиферацию, индуцируя их апоптоз,
- новые ингибиторы тирозинкиназ: нилотиниб, дисатиниб.

Лучевая терапия в качестве первичного лечения, особенно при спленомегалии,

Лимфоцитаферез при резистентности к цитостатической терапии

Лечение ХМЛ

Лечение в терминальной стадии хронического миелолейкоза при наличии бластных клеток в периферической крови проводят по схемам острого миелобластного лейкоза. ВАМП, ЦАМП, АВАМП, ЦОАП, сочетание винкристина с преднизолоном, цитозара с рубомицином.

Терапия направлена на продление жизни больного, так как получить ремиссию в этом периоде трудно.

При развитии бластного криза проводится лечение по соответствующему протоколу, в зависимости от его варианта (лимфобластный или миелобластный)

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате опухолевой трансформации чаще В-лимфоцитов, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией.

Хронический лимфолейкоз - это онкологическое заболевание лимфатической ткани, при котором опухолевые лимфоциты накапливаются в периферической крови, костном мозге и лимфатических узлах. В отличие от острых лейкозов, опухоль растет достаточно медленно, вследствие чего нарушения кроветворения развиваются лишь в поздних стадиях развития заболевания.

Хронический лимфолейкоз представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз составляет 30% всех регистрируемых случаев лейкозов в Европе и Америке, значительно реже выявляется в Азии. Частота встречаемости заболевания 2,7-3,0 на 100 тысяч населения.

Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Заболеваемость хроническим лимфолейкозом наблюдается в 2 раза чаще у представителей белой расы, чем негроидной.

При хроническом лимфолейкозе субстратом опухоли являются зрелые В-лимфоциты, однако возможен и Т-лимфоцитарный лейкоз. Большинство случаев данного заболевания составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений, в основном регистрируемых в странах Азии

Патогенез ХЛЛ

При хроническом лимфолейкозе в опухолевый процесс вовлекаются разные клоны лимфоцитов. К настоящему времени кариологически подтверждена клональность Т- и В-форм хронического лимфолейкоза, также кариологические данные доказывают их мутационную природу. Опухолевая трансформация происходит на уровне ранних В-лимфоцитов с последующим блоком в их дальнейшей дифференцировке и пролиферацией клона опухолевых клеток. Накопление опухолевых клеток связано с нарушением процессов регуляции апоптоза. Доказана сверхэкспрессия генов семейства Bcl-2 в опухолевых В-лимфоцитах, блокирующих апоптоз, что способствует удлинению продолжительности жизни этих клеток

Клиническая картина ХЛЛ

Хронический лимфолейкоз - это медленно прогрессирующее заболевание. Опухоль постепенно вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что со временем приводит к развитию недостаточности костномозгового кроветворения. Пролиферация опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, реже в других органах (кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, легкие и др.) обуславливает клиническую картину заболевания. Чаще всего первым симптомом хронического лимфолейкоза является увеличение размеров лимфатических узлов. Вследствие увеличения селезенки, возможно возникновение ощущения тяжести в животе. Нередко больные испытывают значительную общую слабость, теряют вес, у них повышена частота развития инфекционных заболеваний. Симптомы развиваются постепенно, в течение длительного времени. Примерно в 25% случаев заболевание обнаруживают случайно при анализе крови, назначенном по другому поводу (диспансеризация, обследование по поводу негематологического заболевания)

ХЛЛ (классификация)

В классификации хронического лимфолейкоза имеются клинические формы, которые соответствуют классификации ВОЗ (2001 г.).

К ним относятся прогрессирующая, пролимфоцитарная и доброкачественная форма, как вариант течения)

ХМЛ

Доброкачественная форма. Об-но: лимфоузлы, селезенка могут быть нормальных размеров либо незначительно увеличены (чаще шейные узлы); консистенция эластическая. Величина узлов годами не меняется.

В анализах крови - очень медленное, заметное лишь на протяжении 2-3 лет (но не месяцев) нарастание лейкоцитоза, редко превышающего $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного лимфоцитоза.

Характерен очаговый тип роста опухоли в костном мозге (вспомогательный признак). Так как клетки составляющие «очаг» в костном мозге, более крупные и светлые, чем классические малые лимфоциты, нередко ставится диагноз «метастазы лимфосаркомы».

Отсутствие полиморфизма в гистологическом препарате и наличие «лимфоцитов лимфоцитомы» в цитологическом пунктате костного мозга позволяют установить правильный диагноз.

ХЛЛ

Прогрессирующая форма. Несмотря на сохраняющееся хорошее самочувствие, размеры лимфоузлов и лейкоцитоз нарастают по месяцам; последний может достигать 100-200.10⁹/л и выше. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, затем - подмышечные. Консистенция лимфоузлов тестоватая.

Селезенка вначале либо не пальпируется, либо незначительно увеличена, в дальнейшем ее размеры растут.

Пролимфоцитарная форма. Об-но: селезенка обычно увеличена, лимфоаденопатия умеренная.

В анализах крови невысокий лимфатический лейкоцитоз. В мазке крови преобладают пролимфоциты.

Пролимфоцитарной форме В-клеточного хронического лимфолейкоза иногда сопутствует моноклональная секреция (обычно-IgM). Иммунофенотип соответствует хроническому лимфолейкозу, но CD23 чаще отсутствует

ХЛЛ

В соответствии с современной системой стадирования хронического лимфолейкоза, предложенной Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу, выделяют три стадии:

- Стадия А - лимфоцитоз при поражении не более 2-х групп лимфатических узлов (или в отсутствие их поражения); тромбоцитопения и анемия отсутствуют.
- Стадия В - поражены 3 и более группы лимфатических узлов; тромбоцитопения и анемия отсутствуют.
- Стадия С - наличие тромбоцитопении или анемии независимо от числа пораженных групп лимфатических узлов

ХЛЛ

В зависимости от наличия тех или иных симптомов, к буквенному обозначению стадии хронического лимфолейкоза могут быть добавлены римские цифры:

I - при наличии лимфаденопатии

II - при увеличении селезенки (спленомегалии)

III - при наличии анемии

IV - при наличии тромбоцитопении

Согласно рекомендациям экспертов ФАБ группы диагноз хронического лимфолейкоза считается установленным при абсолютном количестве лимфоцитов в крови, превышающем $10 \cdot 10^9/\text{л}$, наличии более 30% лимфоцитов в костном мозге и иммунологическом подтверждении существования В-клеточного клона лейкоэмических клеток

Диагностика ХЛЛ

В периферической крови в начальной стадии заболевания отмечается нормальный или незначительно повышенный уровень лейкоцитов, абсолютный лимфоцитоз. Как правило, анемия и тромбоцитопения отсутствуют. В лейкоцитарной формуле процент морфологически зрелых лимфоцитов составляет от 45 до 95%, встречаются единичные пролимфоциты. Имеет место относительная или абсолютная нейтропения. Лимфоциты периферической крови характеризуются небольшими размерами (7-10 мкм), округлым ядром, грубым, тяжистым распределением хроматина (крупноглыбчатый), отсутствием нуклеол, узкой, слабобазофильного цвета, цитоплазмой. Встречаются клетки цитолиза. Характерные признаки - тени Боткина-Гумпрехта (полуразрушенные ядра лейкозных лимфоцитов)

Диагностика ХЛЛ

Примерно у 15% больных хроническим лимфолейкозом наблюдается развитие аутоиммунной гемолитической анемии, реже тромбоцитопении за счет образования аутоантител к эритроцитам или эритрокариоцитам костного мозга, тромбоцитам. Развитие анемии сопровождается раздражением красного ростка в костном мозге, ретикулоцитозом, появлением нормобластов в периферической крови, повышением содержания неконъюгированного (непрямого) билирубина в сыворотке крови. Аутоиммунный генез анемии подтверждается положительной прямой пробой Кумбса и другими тестами, выявляющими аутоантитела

Диагностика ХЛЛ

- **В миелограмме:** в зависимости от стадии заболевания костный мозг может быть нормо- или гиперклеточным. По данным трепанобиопсии поражение костного мозга носит очаговый или диффузный характер.
- Независимо от стадии заболевания диффузная инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками сочетается с малой продолжительностью жизни больных (менее 43 месяцев) по сравнению с очаговой инфильтрацией (100 месяцев).
- При исследовании костного мозга обнаруживается увеличение числа лимфоцитов до 40-60%. Со временем без лечения число лимфоцитов возрастает до 70-99%, вплоть до тотальной мономорфной лимфоидной инфильтрации.
- Уменьшение числа эритрокариоцитов при этом не всегда сопровождается развитием анемии, поскольку общий плацдарм эритроидного кроветворения оказывается еще достаточным. Возможно относительное уменьшение числа гранулоцитов в крови и в костном мозге, но абсолютное их число может быть нормальным или уменьшенным

Лечение ХЛЛ

В отличие от многих других опухолей, большинство ученых считают, что при хроническом лимфолейкозе не целесообразно проведение терапии в ранних стадиях заболевания. Это обусловлено тем, что у большинства пациентов в начальных стадиях хронического лимфолейкоза заболевание носит «тлеющий» характер, и больные могут долгое время обходиться без лечения, нормально себя чувствуя и сохраняя привычный образ жизни

Лечение ХМЛ

Химиотерапия:

- Ранее «золотым стандартом» считался хлорбутин,
- В настоящее время «золотой стандарт»:

СОР=циклофосфан+винкристин+преднизолон,

СНОР=циклофосфан+винкристин+адриабластин+преднизолон,

М-2=кармустин+циклофосфан+ винкристин+меофелан
(алкеран)+ преднизолон,

Иммунохимиотерапия, особенно режим FCR:

- флюдарабин,
- циклофосфамид,
- ритуксимаб,
- **алемтузумаб**

Лечение ХМЛ

Биоиммуноterapia с применением моноклональных антител, селективно уничтожают опухолевые клетки, не повреждая здоровые,
Высокодозная химиотерапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток,
лучевая терапия в качестве вспомогательного метода при наличии большой опухолевой массы,
Спленэктомия при значительном увеличении органа