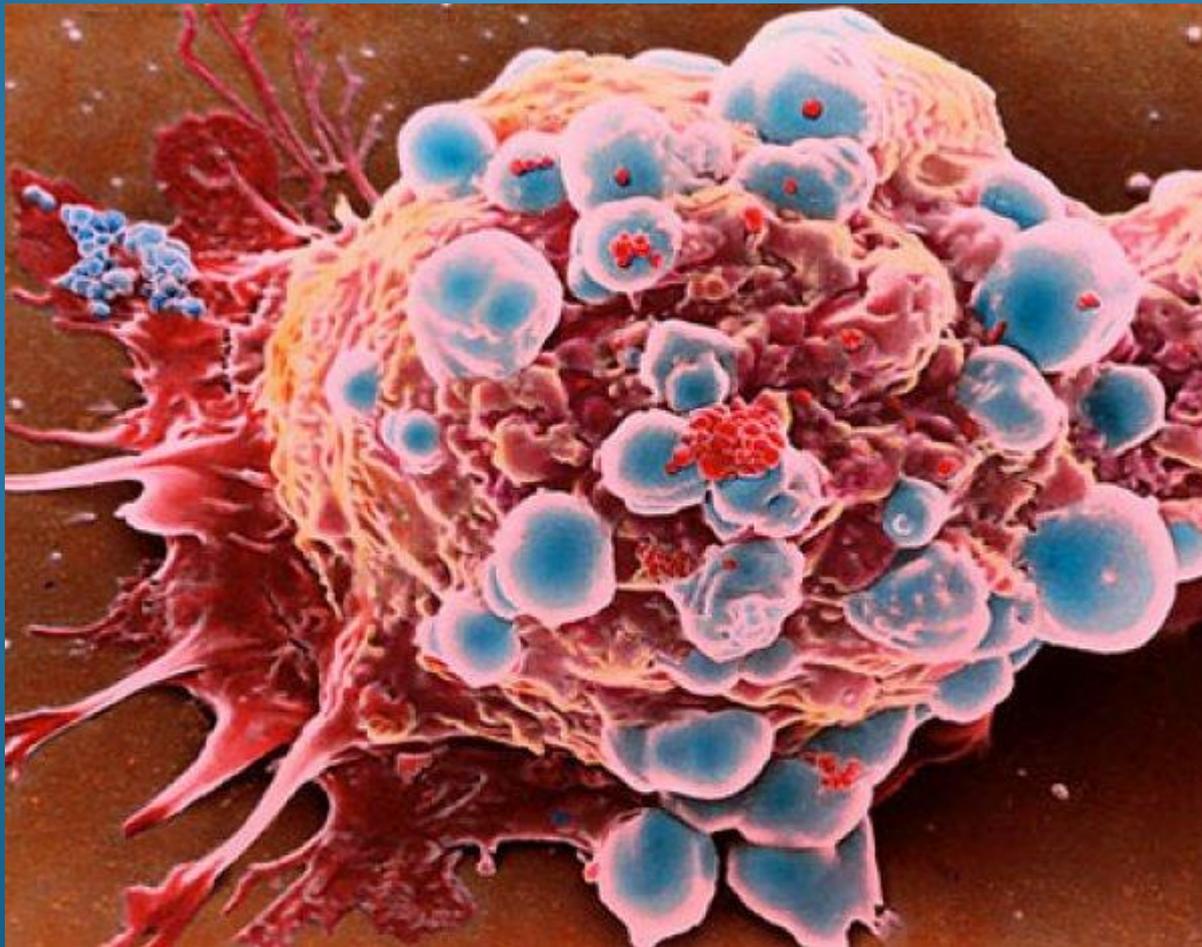


Хронический лимфолейкоз



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.

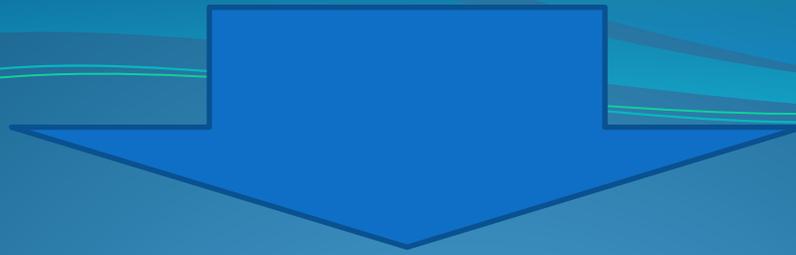
Характерной особенностью В-лимфоцитов является наличие моноклонального цитоплазматического иммуноглобулина, что подтверждает их раннюю стадию дифференцировки.

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 лимфоаденопатия,
- 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.,]:

опухольевый
(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 κ или λ с соотношением κ/λ 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

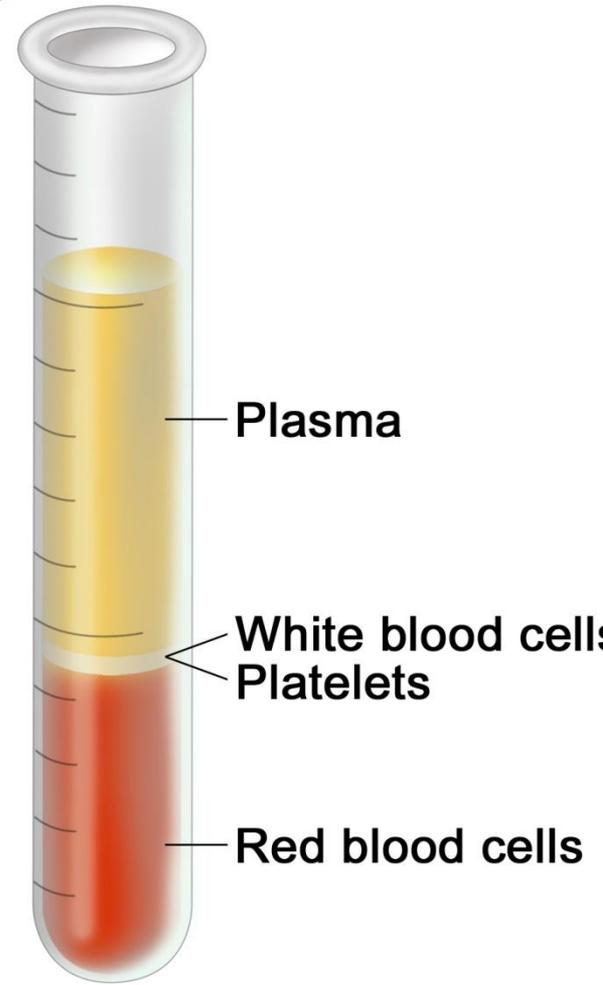
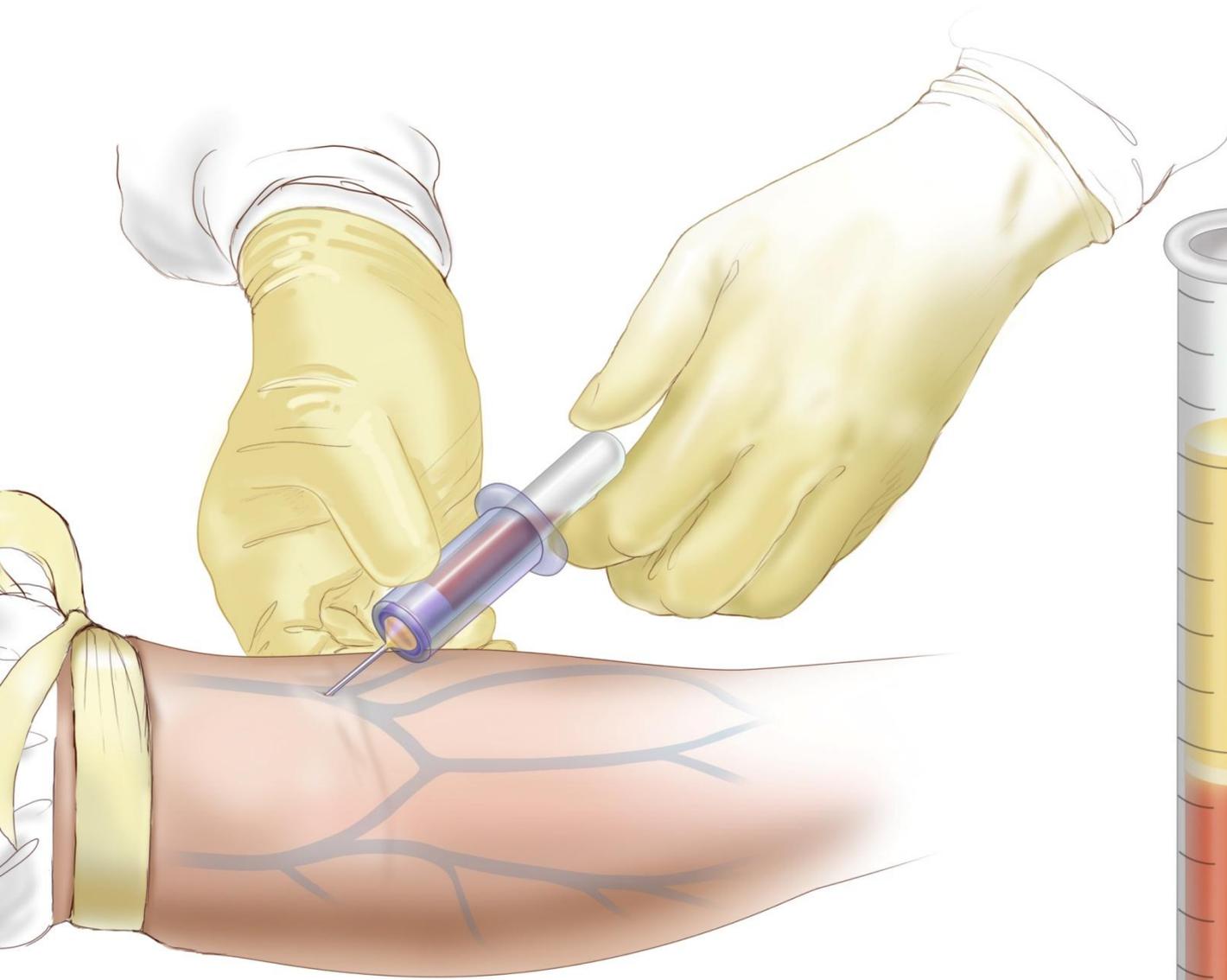
2. Исследование периферической крови

Лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз.

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

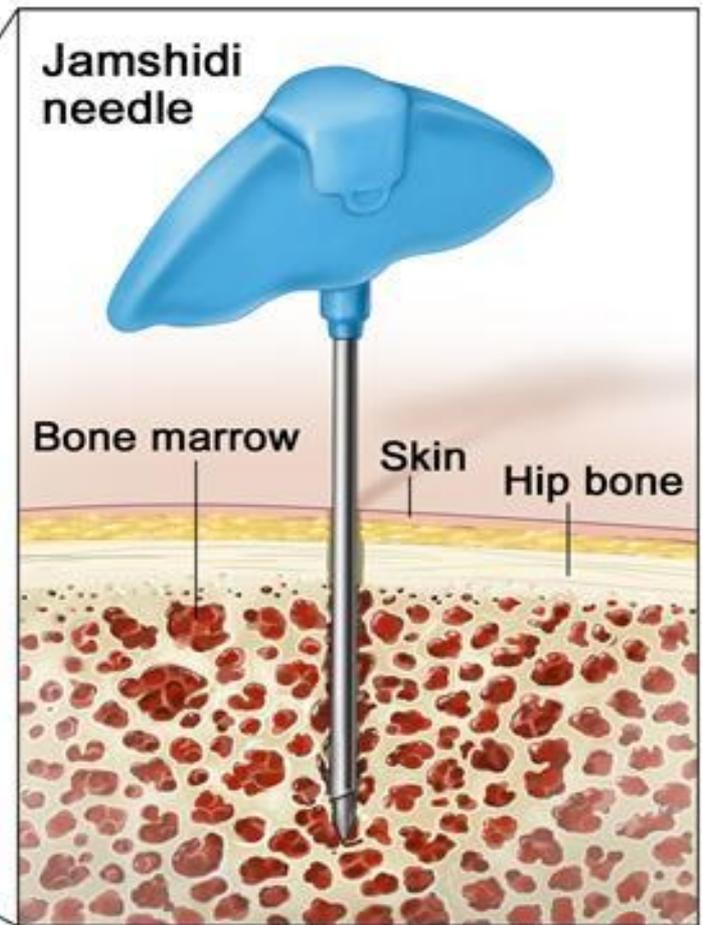
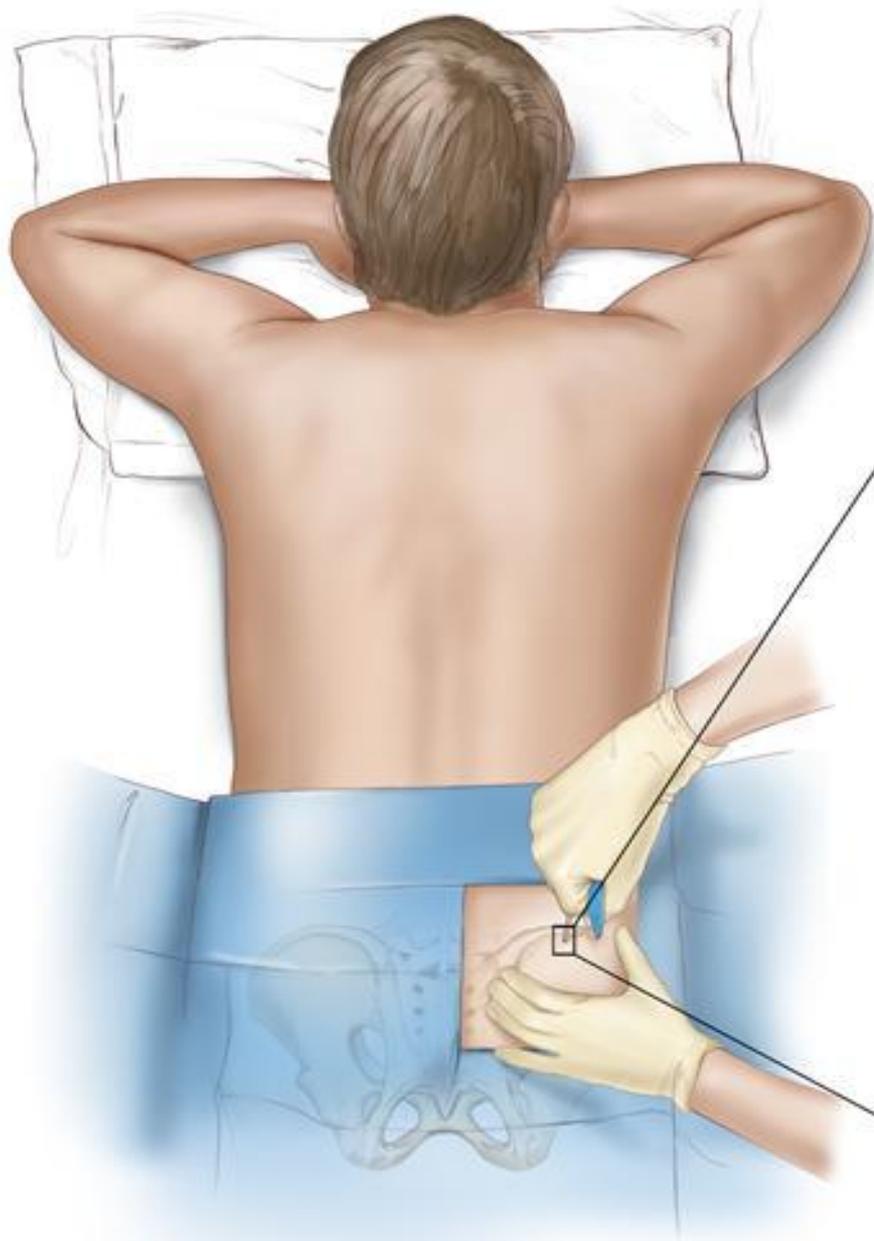
Лимфоциты малые, округлой формы, цитоплазма узкая, слабобазофильная, ядро округлое, хроматин крупноглыбчатый.

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



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



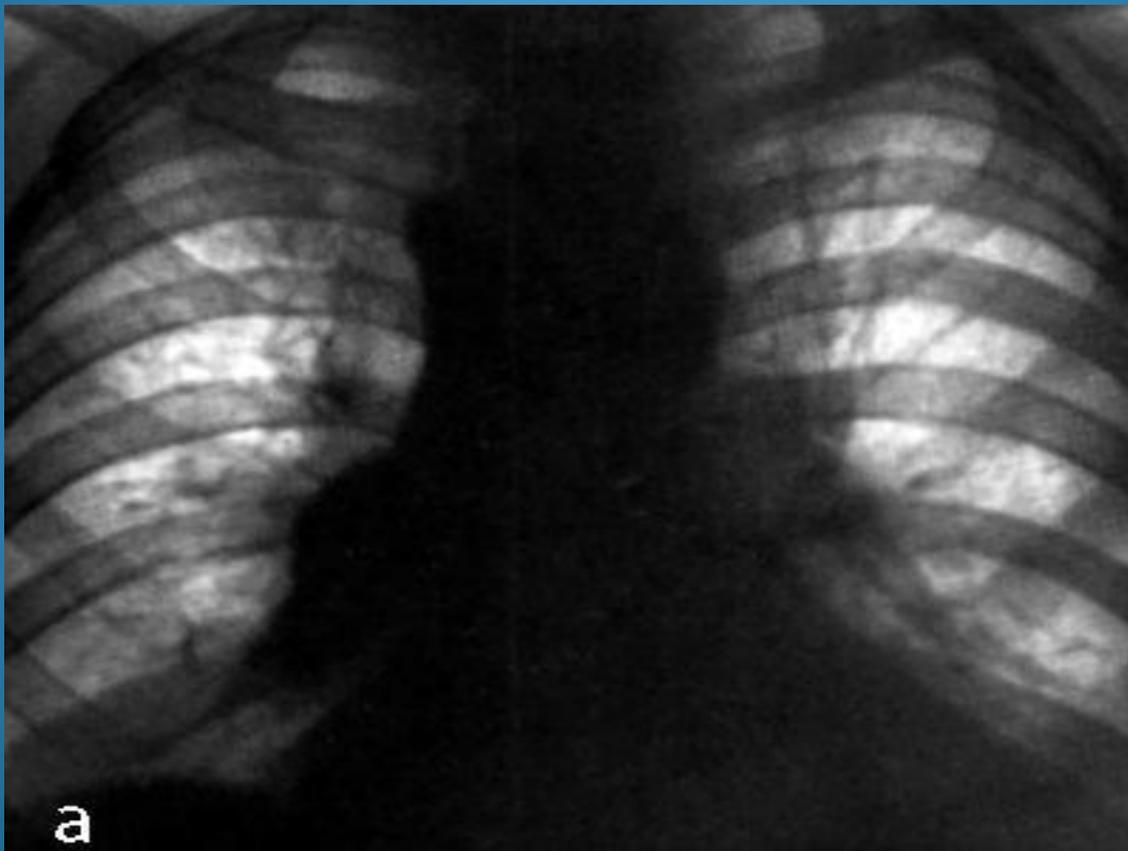
7. **Цитогенетический анализ**

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 оптически обнаружить 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—30·10⁹/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:

- о появление В-симптомов (лихорадка, похудание, потливость, в отличие от отсутствия этих признаков, что обозначается А-симптомами),
- о нарастание лейкоцитоза до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше,
- оувеличение лимфоузлов,
- о появление гепатоспленомегалии,
- о аутоиммунных феноменов,
- о учащение и тяжесть инфекционных осложнений,
- о 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/м²
(дни 1-3) в/в и циклофосфан
250 мг/м² (дни 1—3) — 35%
ПОЛНЫХ КЛИНИКО-
гематологических ремиссий и
88% ОБЩИХ ОТВЕТОВ

Схема: флюдарабин 25 мг/м²
в/в (дни 1-3), циклофосфан 250
мг/м² (дни 1-3 + мабтера 375
мг/м² (день 1)) — 77% полных
клинико-гематологических
ремиссий и 90% общих
ответов.

Моноterapia мабтерой (ритуксимаб)

— 375 мг/м² еженеделно 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/м² в/в в 1 день), винкристин (1,4 мг/м² в/в в 1
день), преднизолон в дозе 40 мг/м² внутрь в течение 5
дней.

Другие полихимиотерапевтические схемы

СVP (винбластин 10 мг/м²
вместо винкристина),

СНОР (СОР +
доксорубицин 50 мг/м²).

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

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 ...