

Запорізький державний медичний університет
Кафедра загальної практики - сімейної медицини



«Лейкемії і лімфоми»

Зав. кафедрою загальної практики - сімейної медицини,
д. мед. н., проф. Михайловська Н.С.

2016 рік

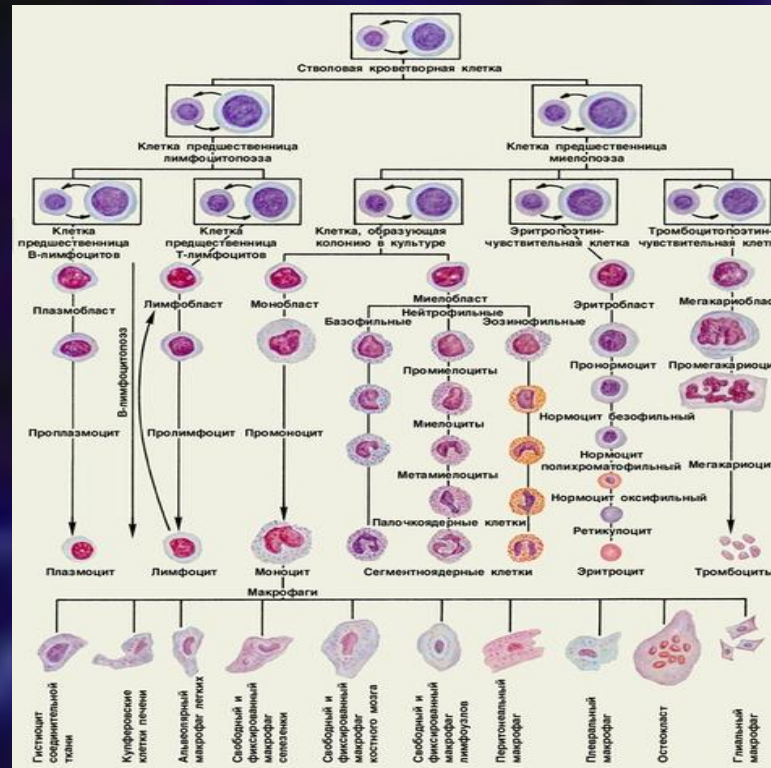
Гемобластози, або пухлини системи крові, ділять на дві групи:

лейкози (лейкемії) - системні пухлинні захворювання кровотворної тканини;

лімфоми - регіонарні пухлинні захворювання кровотворної та / або лімфоїдної тканини.

Лейкози (лейкемії)

- Гетерогенна група злоякісних пухлин, які походять з гемопоетичних (кровотворних) клітин.



ЛЕЙКОЗИ (ЛЕЙКЕМІЇ)

Теорії лейкозогенеза

→ Вірусна

→ Хімічна

→ Ендогенна (обмінна)

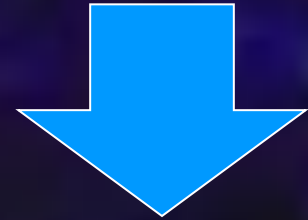
→ Променева

→ Генетична

Клінічна класифікація лейкозів:



ГОСТРІ



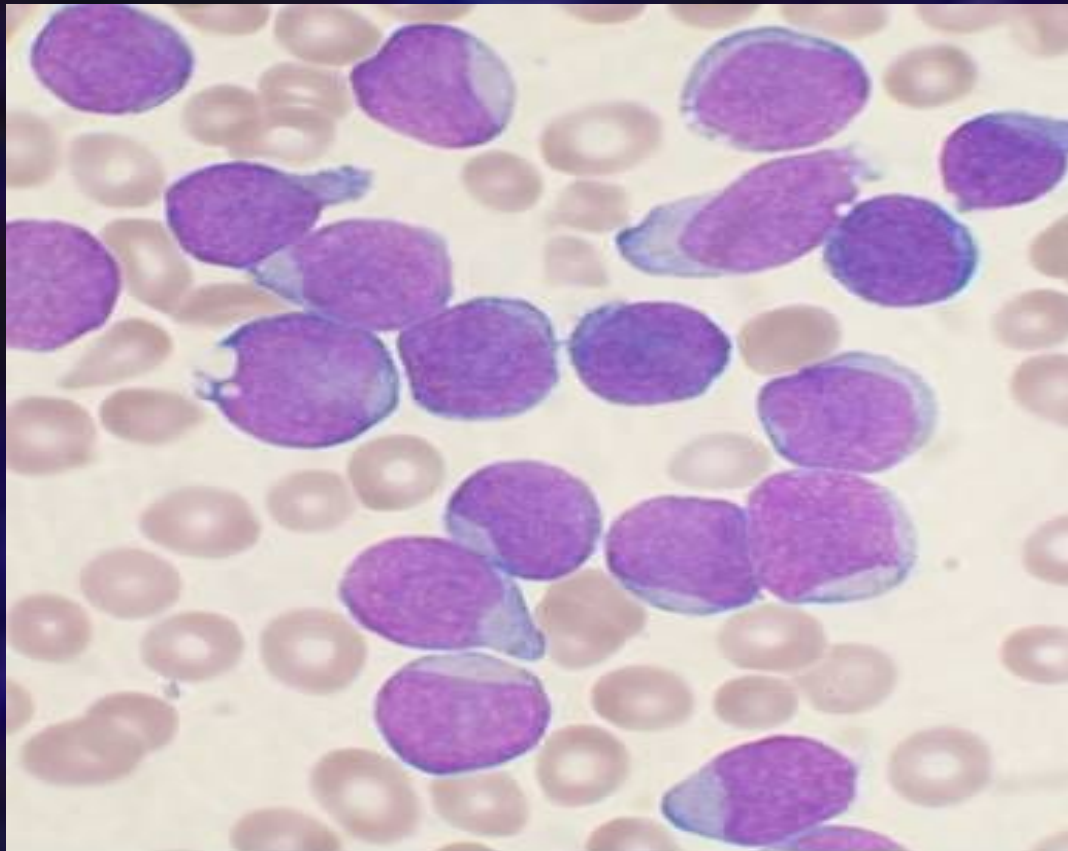
ХРОНІЧНІ

Класифікація за морфологічними і цитохімічними особливостями бластних клітин:

- **Франко-американо-британської групи (Fab, 1976);**
- **ВООЗ (1976).**

Гострий лейкоз.

- Швидкопрогресуюча форма лейкозу, що характеризується заміщенням нормального кісткового мозку незрілими гемопоетичними клітинами без диференціювання їх в нормальні зрілі клітини крові.



Класифікація

- Гострий лейкоз поділяють на **лімфобластний (ГЛЛ)** і **мієлобластний (ГМЛ)**. Відмінності між ОЛЛ і ГМЛ базуються на морфологічних, цитохімічних та імунологічних особливостях названих типів лейкозів. Точне визначення типу лейкозу має першорядне значення для терапії і прогнозу.
- Як ГЛЛ, так і ГМЛ в свою чергу поділяються на кілька **варіантів згідно FAB- класифікації** (French-American-British). Так, існують три варіанти ГЛЛ - L1, L2, L3 і сім варіантів ГМЛ.

Стадії розвитку

- 1) початкова.
- 2) розгорнутих клінічних проявів.
- 3) повна ремісія.
- 4) одужання.
- 5) рецидив гострого лейкозу.
- 6) термінальна стадія.

Клінічні синдроми

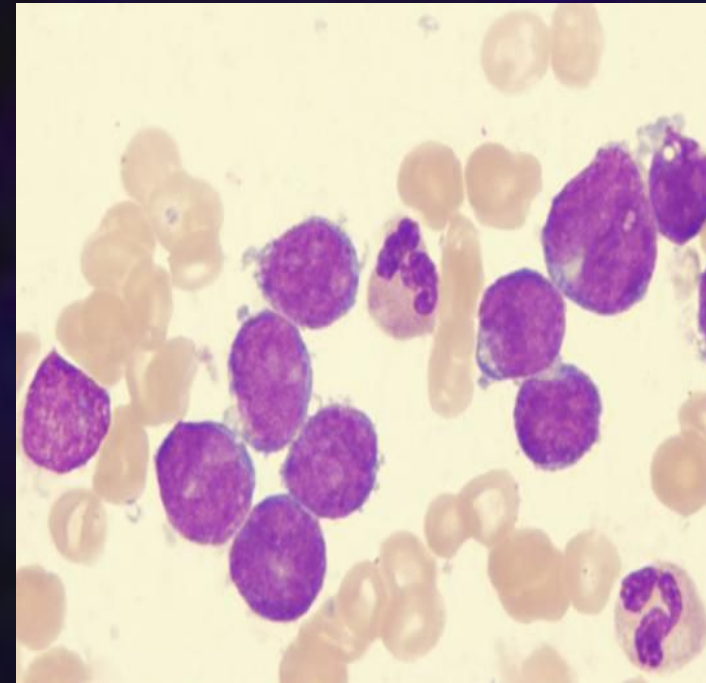
- Гіперпластичний (пухлинної проліферації)
- Пухлинної інтоксикації
- Анемічний
- Геморагічний
- Імунодефіцитний
- Нейролекемії



Діагностика

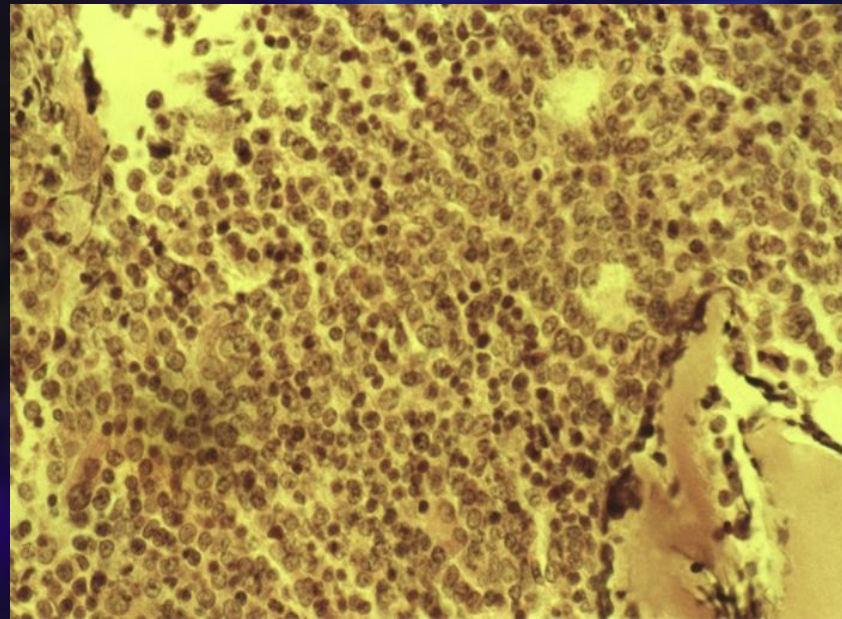
Загальний аналіз крові

- Бласти (ядро на всю клітину);
- Вміст лейкоцитів - від менш $1,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ до $200 \cdot 10^9 / \text{л}$, диференціювання їх порушене, присутні бласти.
- Лейкемічний провал (відсутність перехідних форм між бластами і зрілими нейтрофільними гранулоцитами);
- Відсутність еозинофілів і базофілів;
- Анемія;
- Тромбоцитопенія;
- Збільшення ШОЕ.



У кістномозговому пунктаті і в трепанобіоптаті клубової кістки:

- збільшення бластних клітин до 80-90% (норма - до 5%),
- редукція еритроїдного, мегакаріоцитарного і гранулоцитарного паростків кровотворення.



- Цитохімічні дослідження препаратів стернального пунктата - визначення варіантів ОЛ для вибору лікування;
- Цитогенетичні та молекулярні дослідження дозволяють виявляти хромосомні аномалії;
- Рентгенографія і томографія легень;
- ЕКГ;
- Ультразвукове дослідження серця, печінки, селезінки;
- Люмбальна пункція використовується для виявлення ураження центральної нервової системи (нейролейкоз).

Лікування:

- **Індукція ремісії** - за допомогою курсів поліхіміотерапії (комбінації препаратів, які діють на різні фази мітозу клітин);
- **Консолідація ремісії** - закріплення ремісії шляхом проведення поліхіміотерапії препаратами, які викликали ремісію;
- **Профілактика рецидиву** захворювання протягом 3-5 років.

Групи препаратів:

- **Антиметаболіти:** меркаптопурин, тіогуанін, метотрексат, цитозин-арабінозид;
- **Антимітотичні засоби:** вінкристин, вінбластин;
- **Алкілюючі засоби:** циклофосфан, фопурін;
- **Противухлинні антибіотики:** рубоміцин, карміноміцин, адриаміцин (адріабластин).
- **Ферментні препарати:** L-аспаргіназа;
- **Епіподофілотоксини:** етопозид, вепезід, Теніпозід;
- **Антракіноїди:** мітоксантрон, амсакрин;
- **Похідні нітрозосечовини:** кармустин, семустін, белюстін.

- Найбільш ефективним методом лікування є **ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН** (термін «трансплантація кісткового мозку» є застарілим)



Хронічний мієлоїдний лейкоз

- злоякісна пухлина кровотворної тканини, що виникає з клітини-попередника **мієлопоезу**, загальної для гранулоцитарного, еритроцитарного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення.
- Основний проліферуючий паросток при даному захворюванні - **гранулоцитарний**
- Підтвердженням ХМЛ є знаходження **аномальної Ph1 (філадельфійської) хромосоми** у всіх клітинах мієлопоезу (гранулоцитах, моноцитах, мегакаріоцитах, еритроцитах)

Етіологія хронічного мієлолейкозу

- Причини розвитку ХМЛ є загальними для всіх лейкозів;
- Найбільш імовірна і доведена роль іонізуючого випромінювання як етіологічного фактора в розвитку захворювання.

Патогенез хронічного мієлолейкозу

- Розвивається **клональна мієлопроліферація**, спостерігається надмірне утворення **гранулоцитів** не тільки в кістковому мозку, але і екстрамедулярно (в печінці, селезінці та інших органах і тканинах).

Класифікація за стадіями (Воробйов А. І., Діамант М. Д., 2001)

- I - початкова (доклінічна).
- II - розгорнутих клініко-гематологічних проявів (моноклонова).
- III - прискорення (перехідний період, фаза акселерації).
- IV - термінальна (бластний криз, поліклонова).

Клінічна картина

Доклінічна (початкова стадія)

- Захворювання спостерігається переважно в зрілому віці (20-50 років).
- Початкова стадія діагностується досить рідко.
- Іноді діагноз встановлюють випадково під час профілактичного огляду.
- Підтвердити діагноз на цій стадії можливо за допомогою цитогенетичного аналізу.

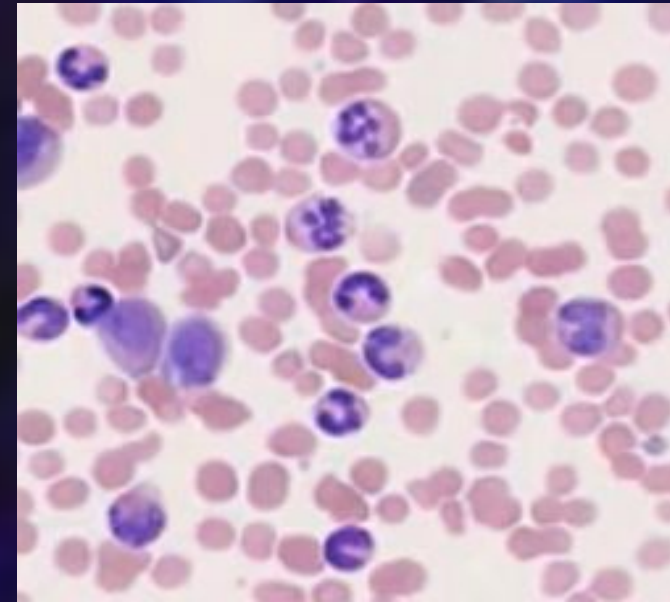
Стадія розгорнутих клініко-гематологічних проявів

- Супроводжується фізичною втомою, болем у кістках, пітливістю, втратою апетиту, субфебрилітетом, підвищеною кровоточивістю після екстракції зубів, збільшенням печінки і **селезінки**. Захворювання часто ускладнюється інфекційними процесами.
- У клінічному аналізі крові - високий лейкоцитоз, наявність незрілих форм гранулоцитів (промиелоцитів, мієлоцитів, метамиелоцитів), зменшення кількості зрілих форм нейтрофільного ряду, базофільно-еозинофільна асоціація.
- В пунктаті кісткового мозку - гіперплазія гранулоцитарного паростка.





- **Фаза акселерації:** приєднуються блідість шкіри, схуднення, виражена гепато- і спленомегаля, підвищення температури тіла до фебрильних цифр, анемія і тромбоцитопенія. Хворі резистентні до лікування.
- **В термінальній стадії** процес набуває злоякісний характер (ознаки гострого лейкозу) - моноклонова пухлина перетворюється в поліклонову.

Лабораторна діагностика

- В загальному аналізі крові:
- Нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво;
- Збільшення бластних клітин;
- Наявність всіх перехідних форм: від бластних клітин до зрілих;
- Базофільно-еозинофільна асоціація;
- Анемія;
- Тромбоцитопенія.



У миєлограмі:

-  Гіперплазія гранулоцитарного ряду з вираженим зсувом вліво;
-  Редукція еритроїдного паростка;
-  Базофільно-еозинофільна асоціація;
-  Наявність філадельфійської хромосоми

Лікування

- Режим - залежно від стадії захворювання;
- Дієта - залежно від ураження внутрішніх органів;
- Трансплантація стовбурових клітин;
- Лікування іматинібом (Глівек) - модифікатор біологічних реакцій;
- Лікування α -2-інтерфероном;
- Цитостатична монотерапія (гідроксісечовина, миєлосан, мієлобромол, цитозар);
- Променева терапія - за наявності екстрамедулярних утворень;
- Спленектомія - в термінальній стадії при загрозі розриву;
- Лейкоцітаферез - для зменшення маси лейкозних клітин;
- Симптоматичне лікування.

Хронічний лімфолейкоз

- клональне пухлинне лімфопроліферативне захворювання, субстратом якого є переважно зрілі лімфоїдні елементи, які походять з В- і Т-лімфоцитів і вражають кістковий мозок і вторинні лімфоїдні органи.

Етіологія

- Найбільш доведена роль **вірусної інфекції** (ретровірусів) у генетично схильних до цього захворювання осіб.
- **Хромосомні аномалії:**
 - Делеція довгого плеча хромосоми 13 (13q-)
 - Трисомія хромосоми 12 (12q-) 3;
 - Делеція довгого плеча хромосоми 11 (11q -);
 - Делеція короткого плеча хромосоми 17 (17p-).

Клініка

- збільшення **лімфатичних вузлів**: еластичні, тістоподібні, болючі, що не покриваються виразками, що не гниють, не спаяні між собою і оточуючими тканинами, розміром від горошини до курячого яйця;
- ураження шкіри (гіперемія, сухість, свербіж і лущення);
- ураження носоглотки (часті ангіни, ГРВІ);
- ураження органів дихання (бронхіти, пневмонії, плеврити);
- ураження шлунково-кишкового тракту (диспепсія, порушення стільця);
- збільшення печінки і селезінки;
- прояви анемічного і геморагічного синдромів в пізній стадії захворювання.

Діагностика

- абсолютний лімфоцитоз в крові (до 80-90%);
- наявність тіней Боткіна-Гумпрехта в мазку периферичної крові - напівзруйнованих ядер лімфоцитів;
- в миєлограмі - лімфоїдна метаплазія кісткового мозку (більш 30% лімфоцитів);
- рентгенографія: збільшення лімфатичних вузлів кореня легень (внаслідок стиснення трахеї, стравоходу, порожнинної вени з'являється відповідна симптоматика).

Принципи лікування

- 1. Режим - залежно від стадії захворювання.
- 2. Дієта - залежно від ураження внутрішніх органів.
- 3. Медикаментозна терапія - залежить від стадії захворювання і клініко-гематологічної картини: моно- або поліхіміотерапія

Нові напрямки в лікуванні ХЛЛ

- Пуринові аналоги: флюдарабін, пентостатин, кладрибін;
- Моноклональні антитіла (викликають комплемент-залежний лізис клітин): Rituximab (Mabthera), Campath-1H;
- Радіоіммуноterapia - препарат Zevalin (IDEC-Y2B8);
- Генна терапия;
- Створення вакцин.

Лімфоми

- це різновид зрілоклітинних злоякісних пухлин, що вражають лімфатичну систему.

Етіологія

- Вірус Епштейна-Барра;
- Онкогени (bc1-2 про-онкоген);
- Аномалії хромосомного апарату клітини (генетичного матеріалу);
- Аутоімунні і імунодефіцитні стани;
- Іонізуюча радіація, хімічні канцерогени;
- Комбінація декількох факторів.

Класифікація лімфом



Стадії неходжкінських лімфом та лімфоми Ходжкіна

Стадія I: Ураження лімфовузлів в одній області.

Стадія II: Ураження лімфовузлів двох і більше областей по один бік діафрагми.

Стадія III: Ураження лімфовузлів по обидві боки діафрагми з наявністю одного екстралімфоїдного вогнища або селезінки.

Стадія IV: Дифузне або дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфоїдних органів або тканин.

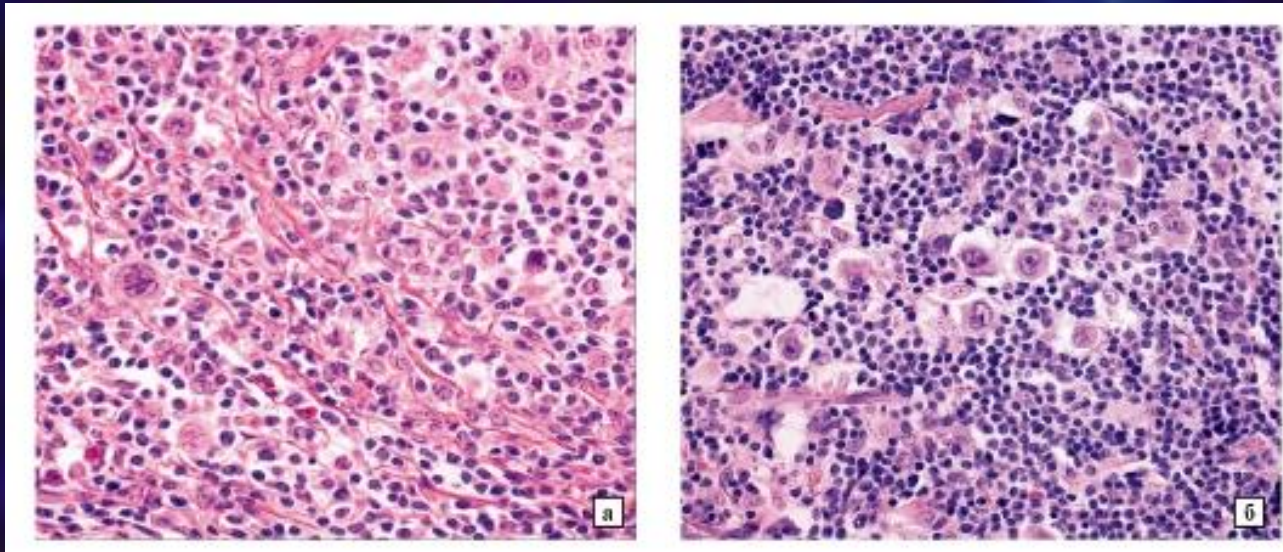
Кожна стадія поділяється на **категорії A і B**: при стадії B є виражені симптоми інтоксикації, при A – немає.

Лімфома Ходжкіна (лімфогранулематоз)

- це злоякісна лімфома, яка характеризується наявністю клітин Рід-Березовського-Штернберга в ураженій тканині, хронічним, рецидивуючим (рідше гострим) перебігом з переважним розвитком пухлинної тканини в лімфатичних вузлах.
- **Етіологія:** вірусна інфекція, іонізуюча радіація, імуносупресивні стани, генетичні чинники.

Патоморфологія

- Виникнення поліморфних гранульом, що містять специфічні клітини Рід-Березовського-Штернберга і клітини Ходжкіна



Розрізняють два варіанти хвороби Ходжкіна:

- ізольований, або локальний з ураженням однієї групи лімфатичних вузлів;
- генералізований, при якому розростання пухлинної тканини виявляють не тільки в лімфатичних вузлах, а й в селезінці, печінці, легенях, шлунку, шкіри.

Клінічна картина

- Збільшення лімфовузлів (шийні, надключичні, середостіння, парааортальні);
- Симптоми інтоксикації;
- Ураження лімфоїдних органів (селезінка, мигдалики);
- Вторинне ураження внутрішніх органів (легенів і плеври, кісток, печінки, нирок, кісткового мозку, центральної нервової системи);
- Зуд шкіри;
- Лихоманка;
- Проливний нічний піт;
- Зміни в ЗАК неспецифічні: анемія, лейкоцитоз, лімфоцитопенія, збільшення ШОЕ;
- У біоптаті лімфотичного вузла - клітини Березовського-Штернберга.

Лікування:

- Хіміотерапія;
- Променева терапія;
- Імунобіологічні методи лікування (моноклональні антитіла, цитокіни і вакцини);
- Трансплантація стовбурових клітин;
- Комбінована терапія.

НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ

є гетерогенною групою неопластичних захворювань, що походять зі зрілих клітин лімфатичної (імунної) системи.

Клінічна картина:

- збільшення розмірів лімфатичних вузлів (шийних, пахвових, пахових);
- Симптоми здавлення збільшеними лімфовузлами внутрішніх органів;
- Інтоксикаційний синдром

- **Діагноз лімфоми** ґрунтується на дослідженні морфологічного субстрату, отриманого при біопсії ліфатичного вузла з його гістологічним дослідженням, проведенням імунофенотипових, цитохімічних, цитогенетичних і молекулярних досліджень пухлинних клітин.

Лікування

- Поліхіміотерапія (хлорбутин, флударабин, циклофосфан, вінкрисдин, ритуксимаб);
- Променева терапія;
- Трансплантація стовбурових клітин;