

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное  
Учреждение Высшего Образования «Северо-Осетинская  
государственная медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

---

**Кафедра внутренних болезней №4**

**Хронические лейкозы**

**учебное пособие**

**Владикавказ 2022г.**

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФО - И МИЕЛОЛЕЙКОЗЫ

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ)** - клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее из ранних предшественников миелопоэза, морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы, характеризующиеся реципрокной хромосомной транслокацией t(9;22)(q34;q11.2), которая приводит к образованию филадельфийской хромосомы (Ph) и химерного гена BCR-ABL.

Заболеваемость составляет 1-1,5 случая на 100 000 населения в год (15-20% от всех случаев гемобластозов у взрослых). Пик заболеваемости: возраст 30-50 лет, 30% составляют больные старше 60 лет. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (соотношение 1:1,5).

### ***Возможные этиологические факторы.***

Ионизирующая радиация.

Спорный вопрос:

1. Малые дозы радиации.
2. Слабые электромагнитные излучения.
3. Гербициды, инсектициды и т.д.
4. Химические агенты – бензол.

### **Патогенетические аспекты ХМЛ**

*Главное патогенетическое событие* - соматическая мутация, возникающая в плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетке.

При возникновении филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) происходит обмен генетическим материалом между хромосомами 9 и 22, в результате чего на 22 хромосоме образуется слитный ген BCR-ABL, продукт которого – белок p 210 – является тирозинкиназой с повышенной активностью (тирозинкиназы – ферменты, катализирующие перенос фосфата от АТФ к тирозину на специфических клеточных белках, участвующих в передаче регулирующих сигналов к ядру клетки).

*Биологический эффект химерного гена BCR-ABL* в гемопоэтических предшественниках:

- нарушение нормального функционирования клетки;
- злокачественная трансформация;
- нарушение контроля над пролиферацией, адгезией и апоптозом;
- вытеснение нормальных стволовых клеток.

***В течении ХМЛ выделяют 3 фазы:*** хроническую, акселерации (переходную), терминальную или фазу бластной трансформации (бластный криз).

### **Методы диагностики ХМЛ.**

Морфологическое исследование крови и пунктата костного мозга.

Кариологическое исследование костного мозга (стандартное цитогенетическое исследование и метод флуоресцентной гибридизации in situ-FISH).

ПЦР – для диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни в процессе терапии (выявление химерного BCR-ABL транскрипта).

### **Клиническая картина**

Симптомы ранней *хронической фазы ХМЛ* не специфичны и случайны. *Жалобы* на слабость, потливость, субфебрильную температуру, боли в левом подреберье (как правило, обусловленные спленомегалией), появляются лишь при развернутой клинической картине заболевания сначала лишь при физической нагрузке, позже и в покое.

При выраженной спленомегалии обычно увеличена и печень, но всегда в меньшей степени.

В *стадии акселерации* нет характерных клинических симптомов (состояние пациентов остается удовлетворительным) – небольшие немотивированные подъемы температуры; усталость при выполнении обычной физической нагрузки; снижение веса; можно прощупать селезенку, которую ранее не удавалось пальпировать; склонность к инфекционным простудным заболеваниям.

В *терминальной стадии* (бластный криз) – внезапное изменение клинической картины: быстрый рост селезенки (инфаркты селезенки) – острые боли в левом подреберье, нередко с иррадиацией в спину, повышение температуры тела до 37,5-38,5°C, иногда – тошнота, рвота; высокая лихорадка (при исключении очагов инфекции); сильные боли в костях, суставах; геморрагического синдрома; развитие плотных очагов саркомного роста в коже, лимфатических узлах (чаще наблюдается увеличение лимфатических узлов одной группы). Очаги саркомного роста могут возникать в любом органе, вызывая нарушения его функции, а также в костной ткани.

Все эти новые проявления болезни в терминальной стадии связаны с возникновением новых мутантных субклонов в рамках основного опухолевого клона, неспособных к дифференцировке, но непрерывно пролиферирующих, вытесняющих исходный дифференцирующийся клон клеток.

### **Диагностические критерии хронической фазы ХМЛ**

- Сочетанное или изолированное увеличение размеров селезенки и/или печени.

- Содержание лейкоцитов в периферической крови более  $80 \times 10^9/\text{л}$ .

- Сдвиг в лейкоцитарной формуле влево с общим количеством миелобластов и промиелоцитов более 4%.

- Общее количество бластов и промиелоцитов в костном мозге более 8%.

- В стерильном пунктате: костный мозг богат клеточными элементами, много миело- и мегакариоцитов. Красный росток сужен, белый расширен. Соотношение лейко/эритро достигает 10:1, 20:1 и более в результате увеличения гранулоцитов. Обычно увеличено количество базофилов и эозинофилов.

*Неблагоприятными признаками для прогнозирования выживаемости больных в хронической фазе ХМЛ являются:*

- размеры селезенки  $\geq 5$  см из-под края реберной дуги;
- процент бластных клеток в крови  $\geq 3\%$  и/или костном мозге  $\geq 5\%$ ;
- уровень гемоглобина  $\leq 100$  г/л;
- процент эозинофилов в крови  $\geq 4\%$ .

***Признаки прогрессирования заболевания (фазы акселерации)***

(Н. Kantarjian et al):

- резистентное к терапии увеличение количества лейкоцитов;
- рефрактерная анемия или тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9$ /л, не связанная с терапией;
- медленное, но неуклонное увеличение селезенки в процессе терапии (более, чем на 10 см);
- обнаружение дополнительных хромосомных аномалий (трисомия 8 пары, изохромосома 17, дополнительная Ph-хромосома);
- количество базофилов в крови  $\geq 20\%$ ;
- наличие в периферической крови, костном мозге бластных клеток до 10-29%;
- сумма бластов и промиелоцитов  $\geq 30\%$  в периферической крови и/или костном мозге.

***Диагноз бластного криза*** устанавливается при наличии в периферической крови или в костном мозге бластных клеток более 30% или при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения (кроме печени и селезенки).

***Дифференциальный диагноз***

***Идиопатический миелофиброз (ИМ) (сублейкемический миелоз)*** возникает в результате пролиферации мутантного клона, происходящего из стволовой кроветворной клетки, способной дифференцироваться в направлении эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет. Ведущим клиническим проявлением ИМ является спленомегалия, которая определяется у 100% больных. Уже на 1-2 году заболевания наблюдается быстрый рост размеров селезенки, нижний полюс которой пальпируется на 10 см и более ниже края реберной дуги. Постоянный признак ИМ - нормобластоз.

Стернальная пункция при ИМ зачастую оказывается неудачной, «сухой» или дает скудный пунктат с низким содержанием миелокариоцитов.

Решающее значение имеют данные *трепанобиопсии*: гиперплазия трех ростков миелоидного кроветворения.

***Острый лейкоз.*** Опорные пункты дифференциальной диагностики ОЛ и хронической фазы ХМЛ: наличие при ХМЛ в лейкограмме «промежуточных форм», в то время как для ОЛ характерно лейкемическое «зияние», к тому же в хроническую фазу ХМЛ бластные клетки единичны; наличие эозинофильно-базофильной ассоциации при ХМЛ, при ОЛ – эозинофильно-базофильная диссоциация; количество тромбоцитов при ХМЛ либо нормальное, либо повышенное, между тем, при ОЛ уже с самого

начала регистрируется тромбоцитопения. В костном мозге при ОЛ обнаруживается высокое число бластных клеток (>20%), пониженное количество мегакариоцитов или их отсутствие.

*Лейкемоидные реакции миелоидного типа* (изменения в крови, напоминающие лейкоз, но не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую похожи). Развитие реакций большей частью обусловлено инфекционными и токсическими причинами, менее выраженный «левый» сдвиг в лейкоцитарной формуле, появление токсической зернистости в нейтрофилах, после купирования основного процесса, вызвавшего лейкомоидные реакции, все проявления исчезают.

### **Лечение.**

*Выбор метода терапии в хронической стадии ХМЛ.*

Нетрансплантационные методы лечения:

- гливек (ингибитор путей передачи сигналов);
- $\alpha$ -интерферон (восстановление интегринзависимой адгезии клетки);
- химиотерапия (гидреа).

Трансплантация костного мозга.

*Ингибитор тирозинкиназы Гливек* (иматиниб) – наиболее эффективный препарат, который является стандартом в лечении ХМЛ. Механизм действия Гливека: блокирование активности белка p210-BCR-ABL-тирозинкиназы, играющей ключевую роль в патогенезе ХМЛ. Молекула Гливека по своей структуре соответствует АТФ-связывающему участку тирозинкиназы, ответственной за фосфорилирование многочисленных эффекторных белков и передачу сигналов в клетке. Присоединяясь к этому активному участку вместо АТФ, Гливек нарушает функционирование клетки, что приводит к индукции апоптоза в клетках, содержащих BCR-ABL-тирозинкиназу, и их гибели.

*Терапевтические подходы в фазу акселерации.*

- Гливек, 6-меркаптопурин, малые дозы цитозара, метотрексат, преднизолон.

*Лечебная тактика в терминальной стадии.*

- Протокол «7+3», «7+3»+вепезид.  
- Протокол «5+2» (цитозар+рубомидин или идарубицин).  
- СОАР (циклофосфан, винкристин, цитарабин, преднизолон).  
- RASOP (даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2 дни; цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день 1-5 дни; винкристин 2 мг в/в 1 день; дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни внутрь).

- СОМР (циклофосфан, винкристин, метотрексат, преднизолон).

*Профилактика нейрорлейкемии:*

интратекально: метотрексат, цитарабин, дексаметазон.

Критерии ответа на терапию при ХМЛ представлены в таблице 18-1.

**Критерии ответа на терапию при ХМЛ**

Гематологическая ремиссия	Количество лейкоцитов	Спленомегалия	Тромбоциты
Полная	$< 9 \times 10^9/\text{л}$ , нормализация формулы	Отсутствует	$< 350 \times 10^9/\text{л}$
Частичная	$\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ , единичные миелоциты	Персистирование	$< 450 \times 10^9/\text{л}$
Отсутствие ответа	$20 \times 10^9/\text{л}$ , миелоцитарный сдвиг $> 3\%$	Спленомегалия	$\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
Цитогенетический ответ	% Ph <sup>+</sup> - клеток в костном мозге		
Полный	0-34%		
Частичный	$< 35$		
Минимальный	35 - 90		
Отсутствие	$> 90$		

Полный молекулярный ответ – BCR-ABL – транскрипт выявить не удается. Большой молекулярный ответ (по данным IRIS) – это снижение уровня BCR-ABL – транскрипта в 1000 раз (т.е. на 3 log и более) по сравнению со стандартизированным базальным уровнем (начальный уровень экспрессии BCR-ABL до начала терапии), либо соотношение BCR-ABL/ABL менее 0,05%.

*Перспективные подходы к терапии.*

Тирозинкиназы II поколения: нилотиниб, дазатиниб (**спрайсел**).

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)** – это В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого является клон лимфоцитов, имеющих размеры и морфологию нормального зрелого лимфоцита и иммунофенотип, соответствующий иммунофенотипу В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки.

Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени.

В США и Европе у 95-98% больных ХЛЛ - это В-клеточная опухоль, в то время как в азиатских странах преобладает Т-клеточный фенотип.

История изучения ХЛЛ начинается с 1856 года, когда R. Virchow впервые связал увеличение лимфатических узлов и селезенки с лимфоцитозом периферической крови; в 1903 году W. Jurk дал детальное описание клинической картины.

ХЛЛ – наиболее частый вид лейкоза, которым болеют представители белой расы в западном полушарии и насчитывает 25-30% всех лейкозов, в восточном полушарии заболеваемость ХЛЛ менее 5%.

Медиана возраста ХЛЛ на момент диагностики составляет 65 лет, однако, у 10-15% больных средний возраст до 50 лет.

Мужчины чаще болеют, чем женщины: 3,9 и 2,0 на 100 000 мужчин и женщин соответственно.

### Этиология

Причина ХЛЛ до настоящего времени остается неизвестной.

**К возможным этиологическим факторам относится** генетический компонент заболевания – ХЛЛ превалирует у родственников первой степени родства (фактор риска), возникает у следующего поколения в более молодом возрасте и нарастает по тяжести в каждом следующем поколении.

### Патогенез

Основные признаки ХЛЛ – лимфатический лейкоцитоз, увеличение лимфоузлов, селезенки и печени – обусловлены разрастанием зрелых лимфоцитов, принадлежащих к малой субпопуляции CD 5+ лимфоцитов.

Выделяют два варианта ХЛЛ: без мутаций V<sub>H</sub>-генов (медиана выживаемости около 8 лет), с мутациями варибельного региона иммуноглобулинов (медиана выживаемости 15 лет).

Прогностические факторы: мутационный статус, экспрессия сигнальной молекулы ZAP-70 (неблагоприятный прогноз).

**Классификация хронического лимфолейкоза:** начальная стадия, развернутая стадия, терминальная стадия.

**Формы болезни:** быстро прогрессирующая, «застывшая»

**Классификация стадий по К. Rai.**

*Низкий риск:*

0 - лимфоцитоз: более  $15 \times 10^9/\text{л}$  в крови, более 40% в костном мозге (продолжительность жизни как в популяции);

*Промежуточный риск:*

I - лимфоцитоз + увеличение лимфатических узлов (продолжительность жизни 9 лет);

II - лимфоцитоз + увеличение печени и/или селезенки независимо от увеличения лимфатических узлов (л/у) (продолжительность жизни 6 лет).

*Высокий риск:*

III - лимфоцитоз + анемия (гемоглобин  $<110$  г/л) независимо от увеличения л/у и органов (продолжительность жизни 1,5 года);

IV - лимфоцитоз + тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , независимо от наличия анемии, увеличения л/у и органов (медиана выживаемости 1,5 года).

**Классификация стадий по J. Binet.**

Стадия А – содержание Hb более 100 г/л, тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение лимфатических узлов в 1-2 областях (продолжительность жизни как в популяции).

Стадия В – Hb более 100 г/л, тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение лимфатических узлов в 3 и более областях (медиана выживаемости 7 лет).

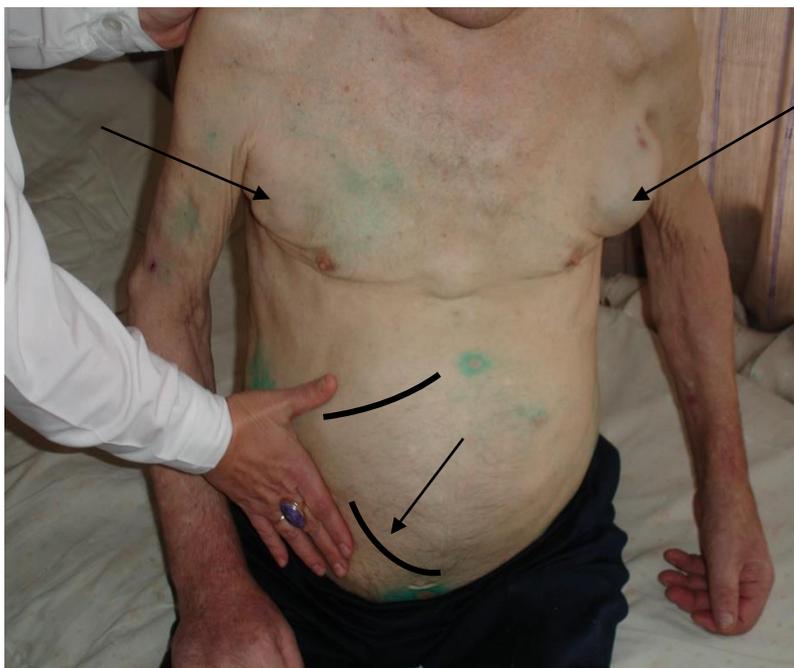
Стадия С - Нв менее 100 г/л, тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  при любом количестве зон с увеличенными лимфатическими узлами и независимо от увеличения органов (медиана выживаемости 2 года).

### Клиническая картина

ХЛЛ чаще всего начинается исподволь. Обычно компенсированные больные обнаруживаются случайно. Жалобы обычно отсутствуют. С течением времени появляются жалобы на повышенную утомляемость, слабость, резкую потливость, особенно в жаркое время года, снижение работоспособности. Размеры лимфатических узлов у разных больных могут изменяться в широких пределах от 1,5-2 см до 10-15 см в диаметре. Узлы мягкие, подвижные, тестоватой консистенции не спаянные между собой и окружающими тканями (чаще всего это шейные, над- и подключичные, подмышечные).

*В развернутой стадии ХЛЛ наблюдается генерализованное увеличение лимфатических узлов (рис. 18-1). Они не спаяны между собой, плотные, подвижные, безболезненные - исключение составляют лимфатические узлы, расположенные у сплетений (например, плечевого).*

У большинства больных селезенка увеличивается позже, чем появляется увеличение лимфатических узлов. Только у некоторых больных размеры селезенки оказываются значительными. Увеличение печени наблюдается нечасто и обычно позже, чем увеличение селезенки.



**Рис 18-1.** Увеличение селезенки и лимфатических узлов у больного ХЛЛ.

*Биохимический анализ:* гипопропротеинемия и гипогаммаглобулинемия.

У 60 % больных определяется моноклоновый иммуноглобулин, обычно Ig M, в сыворотке крови и моче.

### ***Терминальная (кахектическая) стадия.***

Выраженный анемический, геморрагический, интоксикационный синдромы, синдром инфекционных осложнений. Увеличенные лимфатические узлы приобретают каменистую плотность (рис. 18-2), инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, вызывая отек и болевой синдром (саркомный рост). Возможно развитие нейрорлейкемии. Может быть появление бластов в периферической крови, бластный криз или саркоматизация лимфатических узлов.

Кахексия, снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, повышенная инфекциозность.



**Рис. 18-2.** Увеличение лимфоузлов у больной ХЛЛ.

### **Формы ХЛЛ**

***Доброкачественная форма*** (в классификации ВОЗ, 2001, не выделена, но описана в качестве варианта течения) – характеризуется лимфоцитозом в крови параллельно с ростом числа лейкоцитов, редко превышающего  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении 2-3 лет, медленным ростом лимфатических узлов (чаще поражаются шейные).

***Генерализованная, (прогрессирующая) форма*** или типичный клинический вариант - изменения нарастают быстро от месяца к месяцу (количество лейкоцитов до  $100\text{-}200 \times 10^9/\text{л}$  и величина лимфоузлов). Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, затем - подмышечные. Консистенция лимфатических узлов может быть тестоватой, мягкой или слегка эластичной. Селезенка незначительно увеличена, затем размеры ее растут.

***Спленомегалическая форма*** (в классификации ВОЗ, 2001, не выделена). Нет значительного увеличения лимфатических узлов, незначительный лейкоцитоз в периферической крови, большая плотная селезенка (занимает почти всю левую половину брюшной полости).

Ведущие синдромы: анемический, геморрагический, инфекционных осложнений.

**Опухолевая форма** (в классификации ВОЗ, 2001, не выделена) - быстрый рост и значительное увеличение лимфатических узлов (консистенция их плотная) при невысоком лейкоцитозе. Гипертрофия миндалин, умеренная спленомегалия. Преобладание симптомов сдавления органов в связи с поражением медиастинальных и мезентериальных лимфатических узлов. Количество лейкоцитов в периферической крови, как правило, не превышает 100 тысяч, в пунктате 20-40%, но может быть и тотальное поражение.

**Костномозговая форма** (в классификации ВОЗ, 2001, не выделена) - характеризуется отсутствием гепатоспленомегалии, нет больших лимфатических узлов и большого количества лейкоцитов. Однако течение тяжелое. Ведущий синдром – анемический; может быть геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией. Возможен сепсис, частые инфекции.

Характерна быстро прогрессирующая панцитопения, тотальное или частичное замещение костного мозга зрелыми лимфоцитами.

**Пролимфоцитарная форма** - 15% и более клеток представлены пролимфоцитами. Характерны высокие цифры лейкоцитов (до 300-800 тыс.). Резко увеличена селезенка. Течение тяжелое, быстро прогрессирующее. Картина крови включает лейкоцитоз различной выраженности, нейтропению, анемию.

*С течением времени одна форма ХЛЛ может переходить в другую.*

**Осложнения ХЛЛ.** Аутоиммунная гемолитическая анемия без значительного повышения ретикулоцитов и снижения тромбоцитов; иммунная тромбоцитопения; инфекционные осложнения; развитие вторых опухолей (рак кожи, гортани и легких, желудка, мочевого пузыря и др.).

#### **Критерии диагностики ХЛЛ.**

Абсолютный лимфоцитоз в крови более  $5 \times 10^9/\text{л}$ . Стернальная пункция (метод верификации диагноза) не менее 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга.

Иммунологическое подтверждение наличия клонового В-клеточного характера лимфоцитов.

Увеличение селезенки и печени - необязательный признак.

Вспомогательный диагностический признак лимфатической опухолевой пролиферации - клетки Боткина-Гумпрехта в мазке крови (клетки лейколиза представляют собой артефакт: в жидкой крови их нет, они образуются в процессе приготовления мазка)

Имунофенотипирование опухолевых клеток при ХЛЛ: CD – 5, 19, 23.

Трепанобиопсия (диффузная лимфатическая гиперплазия) и флоуцитометрия (определение протеина ZAP-70) позволяют определить В-клеточную инфильтрацию и провести дифференциальную диагностику с лимфомами.

#### **Прогностические факторы.**

Отсутствие мутаций JgVh – генов лимфоцитов.

Экспрессия Zap – 70 и CD 38.

Высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина, лактатдегидрогеназы и тимидинкиназы, растворимой молекулы CD23.

Выраженная экспрессия BCL-2.

Хромосомные aberrации – 11q, 17p.

### **Лечение.**

*В начальной стадии:*

- диспансерное наблюдение;
- запрещены инсоляция, переохлаждение;
- нельзя применять анальгетики, сульфаниламиды, барбитураты;
- щадящий режим;
- ограничение физических нагрузок.

*Начало цитостатической терапии решается индивидуально.*

Среди препаратов первой линии наиболее важное место занимают аналог пуриновых нуклеозидов – **флударабин (флудара)** и представитель алкилирующих препаратов **хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран)**.

### **Показания к лечению цитостатиками:**

- наличие «общих» симптомов: усталость, потливость, снижение массы тела;
- анемия или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга, лейкоэмическими клетками;
- аутоиммунная анемия или тромбоцитопения;
- массивная лимфаденопатия или спленомегалия, создающая компрессионные проблемы;
- лимфоцитоз более  $150 \times 10^9/\text{л}$ ;
- удвоение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее, чем за 12 месяцев;
- повышенная подверженность бактериальной инфекции;
- лимфоцитоз в костном мозге более 80%;
- комплексные хромосомные aberrации;
- стадия болезни: С по Vinet, III-IV по Rai.

**«Золотой стандарт» лечения ХЛЛ – ПХТ по протоколу COP** (циклофосфан + винкристин + преднизолон) (ПХТ – полихимиотерапия).

Схема **FCP** (флударабин + циклофосфан + преднизолон).

**CHOP** (циклофосфан + преднизолон + винкристин + гидроксидриамицин или адриабластин).

**R-CHOP + ритуксимаб (МАБТЕРА).**

Интервалы между циклами составляют 21-28 дней в зависимости от показателей крови.

При симптомах сдавления органов лимфатическими узлами - лучевая терапия.

Эритроцитарная масса, тромбоконцентрат - по показаниям.

При интоксикационном синдроме - плазмаферез.

При наличии инфекции - антибактериальная терапия как можно раньше в высоких терапевтических дозах.

Гемолитические и иные цитолитические кризы – стероидные гормоны, комбинация их с винкристином (программа VAMP).

Показания к трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у больных ХЛЛ: быстрое удвоение числа лимфоцитов, высокий уровень В<sub>2</sub>-микроглобулина; наличие хромосомных aberrаций 11q - или 17p -, получение эффекта при терапии флударабином не ранее 3 курса.

***Новые стратегии.***

Рибомустин (бендамустин). Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочных и двухцепочной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушаются матричная функция ДНК и ее синтез.