

**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 ≥ 5 см из-под края реберной дуги;
- процент бластных клеток в крови $\geq 3\%$ и/или костном мозге $\geq 5\%$;
- уровень гемоглобина ≤ 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);
- α -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/м² в 1, 2 дни; цитарабин 100 мг/м² 1 раз в день 1-5 дни; винкристин 2 мг в/в 1 день; дексаметазон 10 мг/м² 1-5 дни внутрь).

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

Профилактика нейролейкемии:

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 ⁺ - 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_H-генов (медиана выживаемости около 8 лет), с мутациями вариабельного 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.

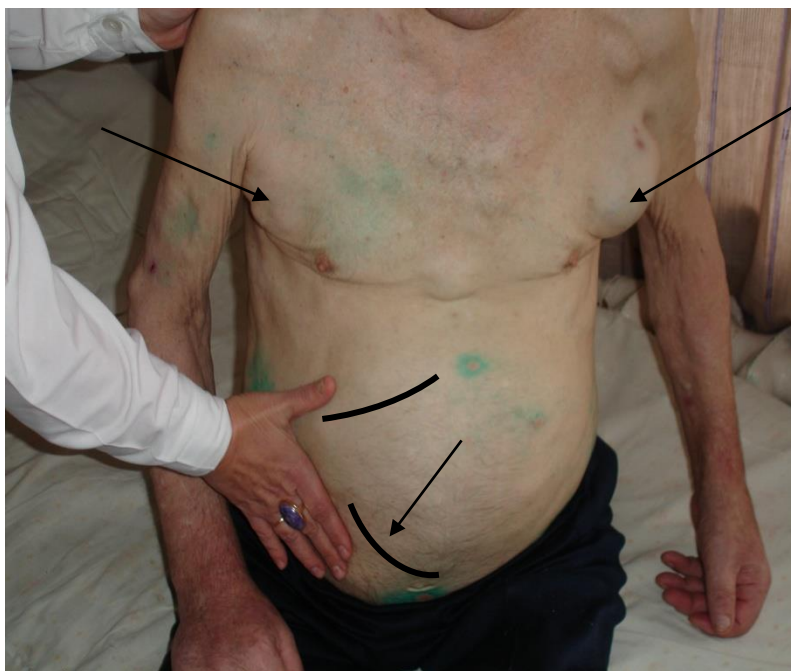


Рис 18-1. Увеличение селезенки и лимфатических узлов у больного ХЛЛ.

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 медиастанальных 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 β_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, лейкоран)**.

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 В₂-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.