

Гродненский государственный
медицинский университет

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЗ

Пырочкин В.М.

Хронический миелолейкоз

- - **Хронический миелолейкоз** — злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты.
- - На долю его приходится около 20% среди всех лейкозов. В странах Европы по частоте ХМЛ занимает третье место после ОЛ и ХЛЛ. Ежегодная заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 на 100000 населения. Мужчины составляют 55-60% больных возраст — чаще между 30-40 годами.

Этиология

- Ионизирующая радиация
- Химические вещества – бензол и другие ароматические углеводороды
- Среди пострадавших от атомной бомбардировки японских городов Нагасаки и Хиросимы лейкоз развился через 11 лет в 30% случаев
- Среди лиц, получавших лучевую терапию по поводу анкилозирующего спондилита, ХМЛ развился в 20% случаев

Этиология

- Среди женщин, которые получали лучевую терапию по поводу рака матки, ХМЛ диагностирован через 9 лет в 30% случаев.
- Маркерами генетической предрасположенности к хроническому миелолейкозу является наличие НhА – антигенов СW3 и СW4.

ЭТИОЛОГИЯ

- Хронический МЛ является результатом злокачественной трансформации стволовой клетки, что доказывается:
- вовлечением в патологический процесс не только гранулопоэза, но и эритропоэза и тромбопоэза;
- наличием филадельфийской хромосомы (22q⁻) в эритроблестах, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, макрофагах и мегакариоцитах;
- наличием одного и того же изофермента глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы в перечисленных клетках, но не в фиброблестах и других соматических клетках у женщин с ХМЛ, которые являются гетерозиготами по изоферментам А и В.

Классификация ХМЛ

Клинические варианты

Типичная ХМЛ с филадельфийской хромосомой

Атипичная ХМЛ без филадельфийской хромосомы

Хронический МЛ у детей

Морфологические варианты

Хроническая эозинофильная лейкемия

Хроническая базофильная лейкемия

Хроническая моноцитарная лейкемия

Хроническая нейтрофильная лейкемия

Фазы клинического течения

Начальная фаза

Хроническая стабильная фаза

Фаза акселерации

Фаза бластного криза

Типичный ХМЛ

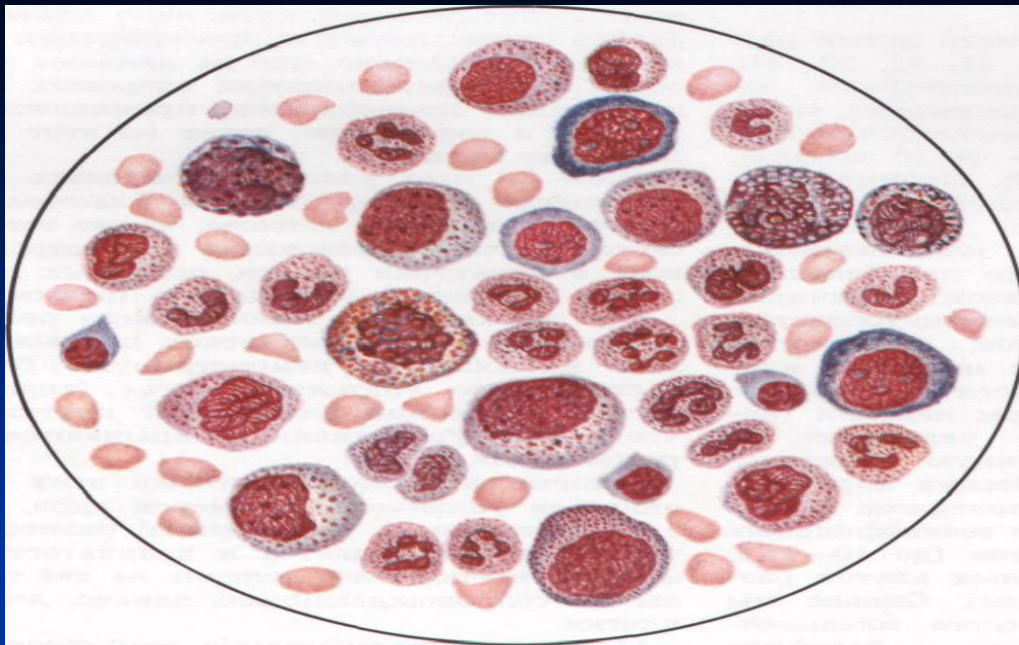
- **Начальная стадия** – характеризуется отсутствием патогномоничных симптомов. Но можно выявить: частые «простудные» заболевания немонтированную слабость, снижение работоспособности. Это симптоматика прогрессивно нарастает появляются боли в левом подреберье, небольшая потливость по ночам, снижение аппетита.

Общий анализ крови:

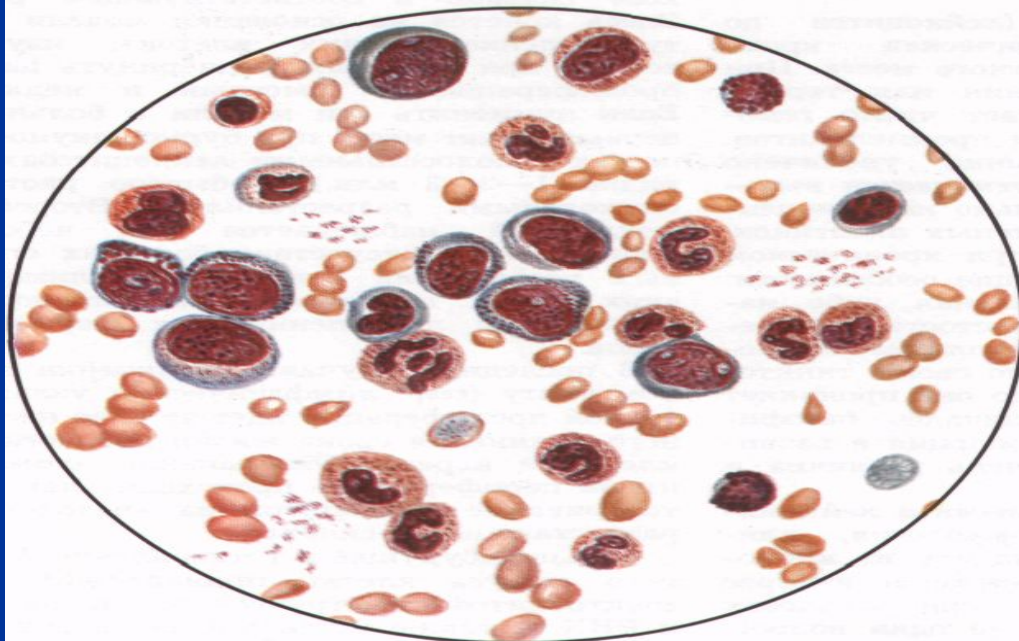
- Увеличение лейкоцитов до $15-20 \times 10^9 / \text{л}$;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево различной степени выраженности с появлением молодых форм гранулоцитов: промиелоцитов, миелоцитов;
- Содержание гранулоцитов до 85-95%;
- Характерно увеличение числа базофилов до 5-10%, нередко одновременным, увеличением числа эозинофилов до 5-8% (эозинофильно - базофильная ассоциация);
- Уменьшение числа лимфоцитов до 10-5%;
- Количество эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным или незначительно сниженным.

Исследование пунктата грудины

- В миелограмме выявляется увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда со сдвигом влево, увеличение мегакариоцитов. Количество бластов в миелограмме незначительно увеличено или остается на верхней границе нормы.

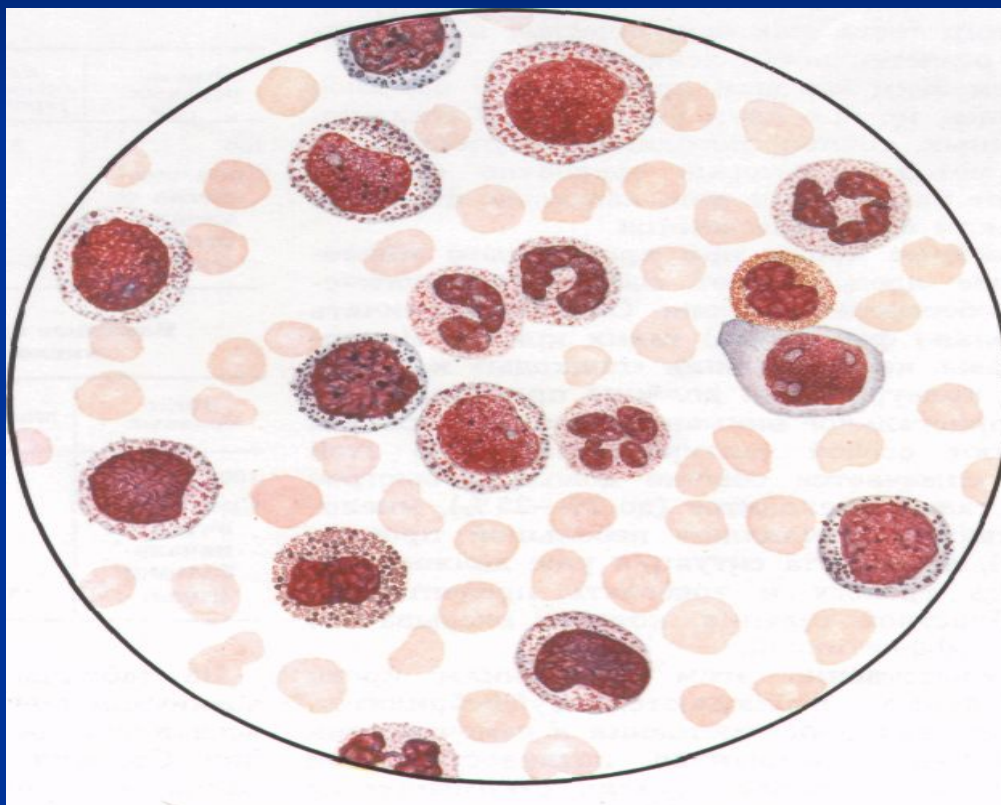


**Картина крови с
хроническим
миелолейкозом и
высоким
лейкоцитозом**



**Более «молодая» форма
с большим
содержанием про-
миелоцитов (крупные
базофильные клетки с
нежным ядром).**

Картина крови при хроническом миелолейкозе
Преобладают базофильные и нейтрофильные миелоциты;
на 7 часах — эозинофильный миелоцит



Хроническая стабильная фаза

В этой фазе имеется четкая клинико-гематологическая картина ХМЛ, стабильно протекающего.

Жалобы: слабость, ночная потливость, боли в левом подреберье, снижение массы тела, повышение температуры тела.

Осмотр: бледность кожи и слизистых, высыпание на коже (папулы, петехии), но не увеличены.

Сердечно-сосудистая система — проявления миокардиодистрофии.

Органы дыхания: склонность к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

Органы пищеварения: хронические гастриты со сниженной секреторной функцией, у 14% больных — язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки.

Хроническая стабильная фаза

Наиболее характерно: спленомегалия у 90-95% больных, сопровождается болевым синдромом. Увеличение печени у 50-60% больных обусловлено лейкемической инфильтрацией.

Поражение органов мочевого выделения – частое развитие пиелонефрита, мочекислый диатез (много уратов из-за распада лейкозных клеток) и развитие мочекаменной болезни. У мужчин – импотенция и приапизм.

Костно-мозговая система: артралгии, боли в костях, участки остеолиза, остеопатрофия.

Органы зрения: лейкозные полосы инфильтратов и кровоизлияние величины.

Поражение нервной системы – не имеет ярких клинических проявлений.

Общий анализ крови:

- Лейкоцитоз, лейкоцитов до $50-300 \times 10^9 / \text{л}$;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых форм гранулоцитов. Количество бластов 1-2%. Характерно: наличие всех переходных форм, гранулоцитарного ряда.
- Увеличение количества базофилов и эозинофилов, количество базофилов увеличивается до 10-15%;
- Снижено абсолютное количество лимфоцитов;
- Анемия нормохромная, гемоглобин не ниже 100г/л.

Миелограмма:

- мозг гиперклеточный, содержание миелокариоцитов и мегакариоцитов увеличено, повышено количество гранулоцитов, определяются все элементы гранулоцитарного ряда. Количество бластов не превышает 10% от числа всех клеток. Эритропоэз снижен. Соотношение гранулоциты/эритроциты 10:1-30:1 (норма 2:1-4:1)

Биохимический анализ крови:

- Повышенное содержание мочевой кислоты;
- Повышенное содержание витамина B_{12} и транскобаламина I и III за счет увеличения их продукции гранулоцитами;
- Повышение ЛДГ, K^+ , Ca^+ , особенно при резком обострении заболевания;
- Гипогликемия за счет утилизации глюкозы гранулоцитами;
- Снижение холестерина коррелирует с малой продолжительностью жизни

Критерии хронической фазы миелолейкоза

- Сочетанное или изолированное увеличение размеров селезенки и печени;
- Содержание лейкоцитов в периферической крови более $80 \times 10^9 / \text{л}$;
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с общим количеством миелобластов и промиелоцитов более 4%;
- Общая клеточность костного мозга более $350 \times 10^9 / \text{л}$;
- Общее количество бластов и промиелоцитов в костном мозге более 8%;
- Содержание клеток нейтрофильного ряда в костном мозге более 85%;

Критерии хронической фазы миелолейкоза

- Содержание клеток нейтрофильного ряда в костном мозге более 85%;
- Содержание клеток эритроидного ряда в костном мозге менее 5%;
- Общее количество клеток базофильного и эозинофильного рядов в костном мозге более 6,5%;
- Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови не более 20%;
- Гиперплазия гомопоэтической ткани за счет клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге.

Продолжительность фазы может колебаться от 2 до 10 лет.

Спленомегалия при тяжелой форме хронического миелолейкоза



Фаза миелопролиферативной акселерации

- Трактуются как фаза обострения болезни или прогрессирование. Развивается поликлоновый характер процесса. Течение становится злокачественным, резко увеличиваются все субъективные и объективные проявления заболевания. Отмечается экстрамедуллярный опухолевый рост (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки). Клиника напоминает проявления острого лейкоза.

Общий анализ крови:

Изменения схожи как и при стабильной фазе, однако, значительно более выражены. Наблюдается значительная анемия, резко увеличено количество лейкоцитов. Много молодых клеток гранулоцитов, одного ряда, увеличивается количество бластов до 15%, базофилов до 20% и более. Эозинофилов. Количество тромбоцитов разное ($\uparrow\downarrow$), появляются мегатромбоциты

Миелограмма:

- Увеличение промиелоцитов и бластных клеток до 10% и более;
- Возрастание базофилов и эозинофилов;
- Снижение мегакариоцитов;
- Большая редукция красного кровяного ростка.

Трепанобиопсия подвздошной кости:
возрастает количество гранулоцитов, бластов и промиелоцитов.

Критерии диагностики фазы акселерации ХМЛ:

- 15% и более бластных клеток в периферической крови;
- 30% и более бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови;
- 20% и более базофилов в периферической крови;
- менее 100×10^9 тромбоцитов;
- новые хромосомные аномалии;
- потребность в увеличении дозы цитостатиков для контроля над течением заболевания;

Критерии диагностики фазы акселерации ХМЛ:

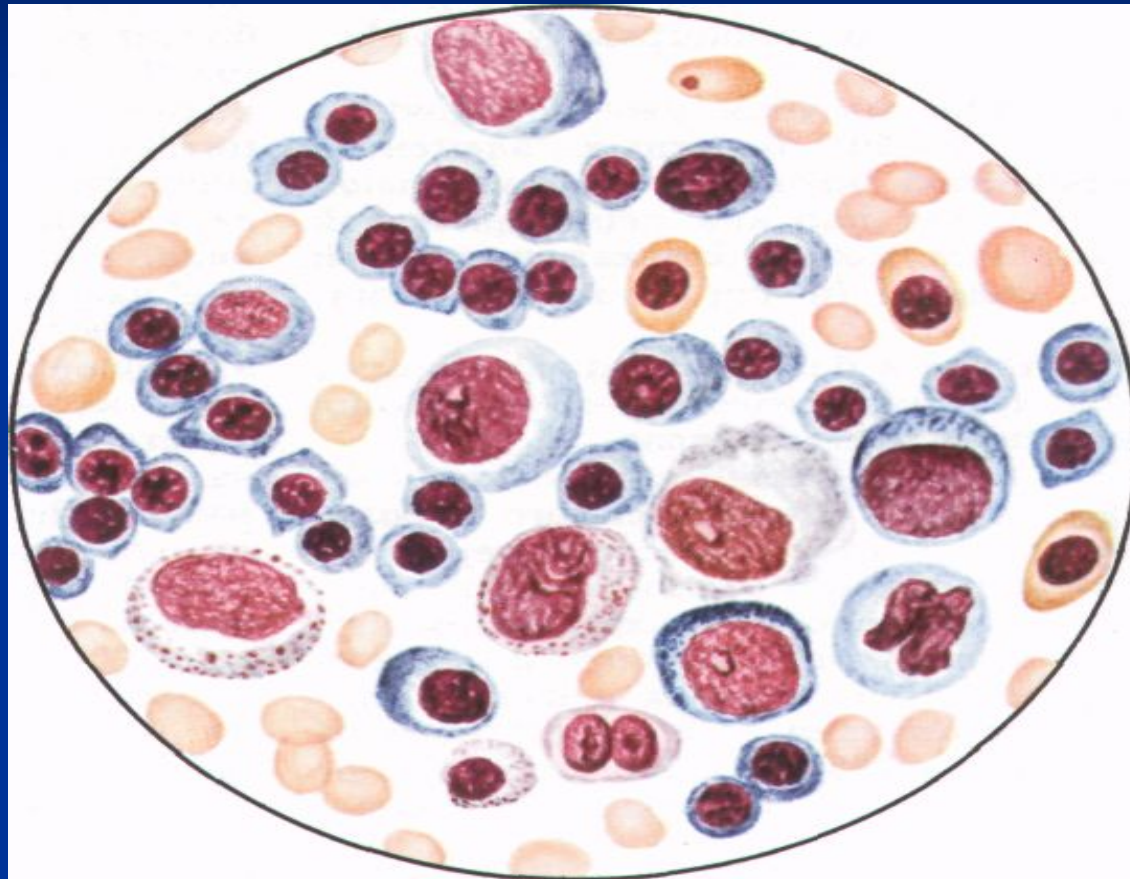
- спленомегалия, не контролируемая терапией;
- развитие фиброза костного мозга;
- 10% и более базофилов и эозинофилов в костном мозге;
- триада: лейкоциты $> 5 \times 10^9 / \text{л}$, Нt $< 25\%$.
Тромбоциты $< 100 \times 10^9 / \text{л}$, не контролируемые терапией;
- необъяснимая лихорадка и боли в костях.

Бластный криз

Общий анализ крови:

- выраженная нормохромная анемия с исчезновением ретикулоцитов;
- лейкоцитоз (возможна лейкопения);
- нейтропения;
- значительное увеличение количество бластов до 30; и более;
- феномен «провала» в лейкоцитарной формуле, как при остром лейкозе;
- тромбоцитопения;
- увеличение базофилов зрелых или молодых форм.

**Картина крови при терминальном обострении базофильной формы хронического миелолейкоза.
Преобладают атипичные клетки с уродливым ядром и базофильной зернистостью.**



Бластный криз

Миелограмма:

1. Увеличение количества бластов до 30% и более;
2. Уменьшение количества зрелых гранулоцитов;
3. Значительное снижение мегакариоцитарного и эритроцитарного ростка;

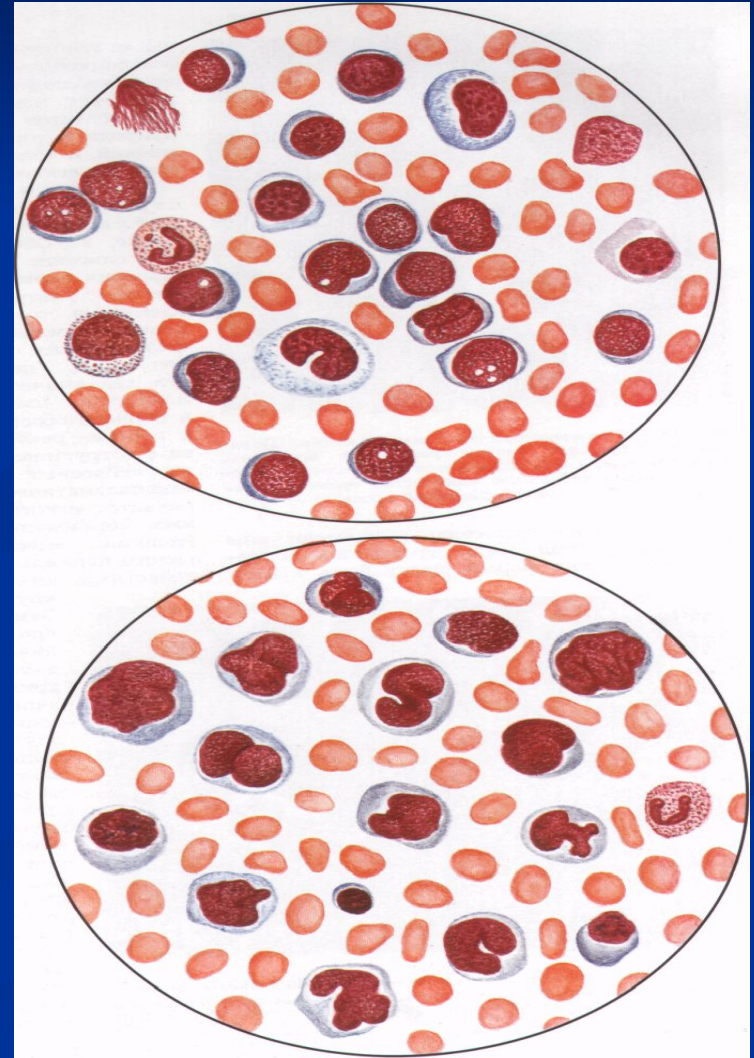
Морфология бластов

- Миелобластный;
- Лимфобластный;
- Промиелоцитарный;
- Миеломонобластный;
- Монобластный;
- Эритробластный;
- Мегакариобластный;
- Недифференцированный;
- Смешанный.

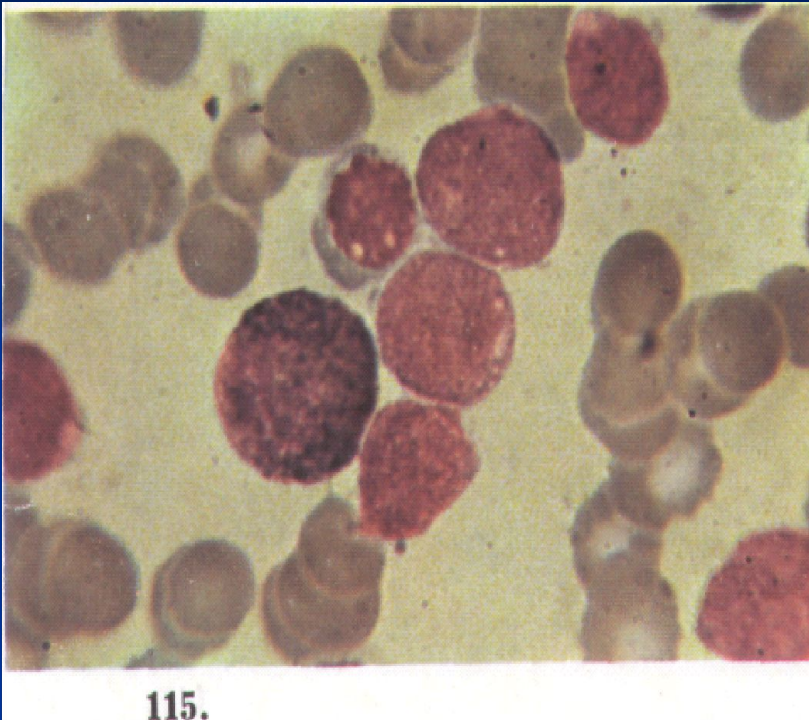
Пунктат костного мозга

Гемоцитобластная метаплазия костного мозга. Такая же картина периферической крови. В препарате почти сплошь гемоцитобласты.

В костном мозгу (пунктат) отмечаются атипичные гемоцитобласты (парагенерации).



Бластные клетки



Пунктат костного мозга
ребенка 7 лет с острым
лимфобластным лейкозом

Прогноз при ХМЛ

Неблагоприятные прогностические признаки ХМЛ:

- Возраст > 60 лет;
- Симптомы интоксикации (слабость, потливость, потеря веса);
- Гепатомегалия 4 см;
- Спленомегалия ≥ 5 см;
- Анемия ≤ 100 г/л;
- Увеличение количества бластов в крови $> 3\%$, костном мозге $\geq 5\%$;
- Увеличение количества базофилов в крови $\geq 7\%$;
- Увеличение количество эозинофилов в крови $\geq 4\%$;
- Тромбоцитоз $> 500 \times 10^9 / \text{л}$;
- Лейкоцитоз $> 100 \times 10^9 / \text{л}$.

Лечение ХМЛ

■ Миелосан

При невысоком лейкоцитозе ($15,0-30 \cdot 10^9/\text{л}$) и не увеличенной или незначительно увеличенной селезенке доза миелосана 2 мг 2-3 раза в неделю оказывается достаточной для снижения лейкоцитов до $8,0-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

С высоким лейкоцитозом ($100,0-500,0 \cdot 10^9/\text{л}$), больших размерах селезенки назначают 6-8 г препарата ежедневно в течение 2-4 месяцев удается добиться желаемого эффекта снижения лейкоцитоза.

При снижении количества лейкоцитов до $7,0-15,0 \cdot 10^9/\text{л}$, больного переводят на поддерживающее лечение с дозами миелосана 2 мг 1-3 раза в неделю.

Больным с высоким лейкоцитозом назначается одновременно аллопуринол в дозах 600-800 мг в сутки.

Лечение ХМЛ

В 1996 году появилось первое сообщение о применении при лечении ХМЛ **гидроксимочевины**, которая влияет на более зрелые клетки, обеспечивая быстрое, но кратковременное снижение количества лейкоцитов. Выпускается в капсулах по 500 мг. Назначают 40 мг/кг в сутки с уменьшением дозы до 2 г при снижении лейкоцитов

Лечение ХМЛ

Рекомбинатный интерферон - ежедневные дозы 2-4 МИ/м², (МИ – 1000000ЕД) вызывали снижение лейкоцитов до $9,0 \times 10^9$ /л у 31-38% больных.

Предложены следующие схемы: лечение ХМЛ следует начинать с цитостатического препарата, лучше всего гидроксимочевины. Может быть использован и миелосан. При снижении количества лейкоцитов до $10,0 \times 10,9$ /л показано лечение λ -интерференом.

Применяется рекомбинатный интерферон в сочетании с малыми дозами цитобарина

Лечение ХМЛ

- В последние годы стали применять препарат **Гливек** - ингибитор VCr-Abl тирозиновой кислоты.
- Вторая линия – дазанитиб – ингибитор киназ
- Нилотиниб – деривант амидопиридина
- Применяется аллогенная трансплантация костного мозга, стволовых клеток.

Хронический лимфолейкоз

- Клональное лимфопротиферативное неопластическое заболевание, характеризующееся пролиферацией и увеличением в периферической крови количества зрелых лимфоцитов на фоне лимфоцитарной инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов.
- Клеточный субстрат – морфологически зрелые лимфоциты (β-лимфоциты ~ 95%, Т-лимфоциты – 5%). В странах Европы на долю его приходится 30% среди всех лейкозов. Ежегодная заболеваемость составляет в этих странах 3-3,5 на 100000 населения, а среди лиц старше 65 лет – до 20 на 1000000 населения. Около 70% заболевают между 50 и 70 годами.

Клиническая картина

Формы:

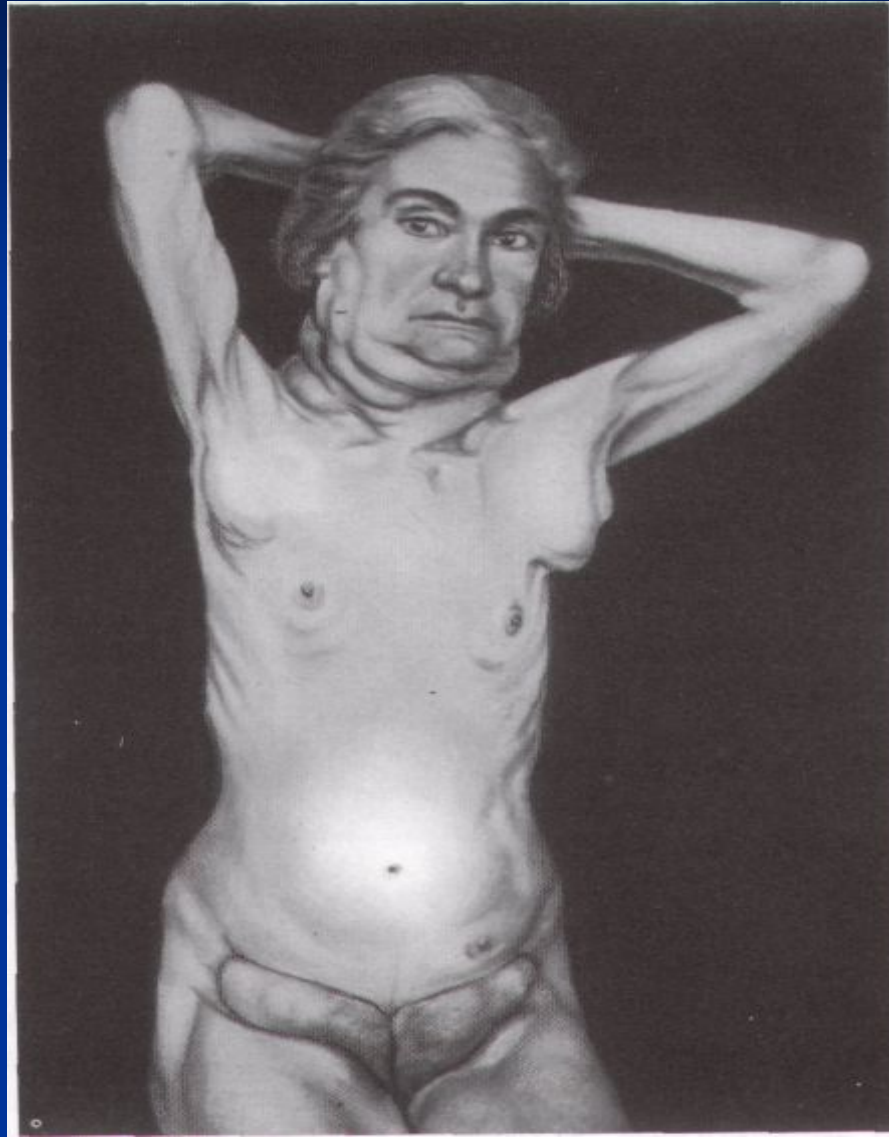
- доброкачественная;
- прогрессирующая;
- спленомегалическая;
- абдоминальная;
- опухолевая;
- костномозговая;
- пролимфоцитарная.

Периоды заболевания

Начальный период

- Начало доброкачественного и прогрессирующего вариантов типичной формы практически одинаково, без особых проявлений.
- Основными клиническими проявлениями ХЛЛ являются на этой стадии увеличение лимфатических узлов, лейкоцитоз и лимфоцитоз.
- Второй характерный признак ХЛЛ в начальном периоде – лейкоцитоз ($10-30 \times 10^9 / \text{л}$) и увеличение количества лимфоцитов до 60-80%.

Лимфатические узлы



При Т-клеточном варианте ХЛЛ наблюдаются неспецифические проявления кожи: экзема, псориаз, крапивница, нейродермит, грибковые поражения кожи, герпес зостер



Клинические проявления

- **Селезенка и печень:** спленомегалия может способствовать тромбоцитопении. При значительном увеличении лимфоузлов в области воротной вены может развиваться портальная гипертензия.
- **Желудочно-кишечный тракт:** лейкемическая инфильтрация слизистой оболочки ЖКТ – язвенное поражение слизистой желудка, развитие синдрома мальабсорбции.
- **Легкие:** лейкемическая инфильтрация легких, плевры.
- **Сердце:** миокардиодистрофия.
- **Почки:** лейкемическая инфильтрация.
- **ЦНС:** поражение бывает редко выраженным.

Общий анализ крови:

лейкоцитоз, общее количество превышает $50 \times 10^9 / \text{л}$, резкое увеличение лимфоузлов. Достоверное увеличение лейкоцитов $10 \times 10^9 / \text{л}$. характерный признак ХЛЛ – появление клеток Боткина-Гумпрехта – полуразрушенных ядер лимфоцитов. У 50% больных обнаруживается нормохромная анемия, обусловленная:

1. лейкозной инфильтрацией костного мозга;
2. появление антител класса IgG к эритроцитам;
3. повышенным разрушением эритроцитов в селезенке

Лабораторные данные

- **Миелограмма:** лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты составляют 30% и более, до 60%. Значительное уменьшение гранулоцитов.
- **Трепанобиопсия:** применяется редко, только с целью дифференциальной диагностики.
- **Пункция лимфоузлов:** зрелые лимфоциты, их пролиферация.
- **Пункция селезенки:** пролиферация лимфоцитов до 90-98%.
- **Общий анализ мочи:** протеинурия, микрогематурия.
- **Биохимический анализ крови:** повышение активности ферментов печени и билирубина.
- **Иммунологический анализ крови:** типичная β -клеточная форма. Снижение Т-лимфоцитов хелперов, повышение Т-супрессоров.
- **Появление аутоиммунных нарушений:** анемии, тромбоцитопении.

Терминальная стадия

Может трансформироваться в:

1. **В синдром Рихтера** – переход ХЛЛ в диффузную, агрессивную крупноклеточную иммунобластную лимфосаркому, состоящую из крупных лимфоцитов. Продолжительность жизни составляет 6-12 месяцев.
2. **В пролимфоцитарный лейкоз до 15%**, характерна прогрессирующая спленомегалия с продолжительностью жизни 9 месяцев.
3. **В острый лейкоз до 2%**.

Прогноз болезни: выздоровление не наблюдается. Средняя продолжительность жизни от нескольких месяцев до 20 лет. После начала химиотерапии (при прогрессировании заболевания) 4-6 лет.

ЛЕЧЕНИЕ ХМЛ

Наибольшее распространение в 70-80-х годах получили схемы СОР, СИОР, САР.

СОР:

Циклофосфан 400 мг/м^2 в сутки в/в с 1 по 5 день;

Винкристин – $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1 день;

Преднизолон – 60 мг/м^2 с 1 по 5 день внутрь.

САР:

Циклофосфан - 500 мг/м^2 в/в в сутки в 1 день;

Адриамицин - 50 мг/м^2 1 день в/в;

Преднизолон - 60 мг/м^2 внутрь с 1 по 5 день.

ЛЕЧЕНИЕ ХЛЛ

- Изучено влияние **флюдобарина** показана его эффективность, считают этот препарат средством «терапии спасения». Назначают 25 мг/м^2 5 дней подряд каждые 28 дней.
- Применяют пентостатин, бендамустин, аботокласт
- Больным моложе 60 лет показана трансплантация костного мозга или стволовых клеток, если неэффективен флюдобарин.
- Используют лейкоцитолиз
- В последние годы применяются моноклональные антитела (ритуксимаб, алектумаб) при ХЛЛ.
- При увеличении отдельных групп лимфоузлов и селезенки применяют лучевую терапию.
- Показана малая эффективность λ -интерферона

Производят спленэктомию при:

- Спленомегалии, не поддающейся влиянию цитостатической и лучевой терапии;
- Частых инфарктах селезенки;
- Аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, не поддающейся лечению глюкокортикоидами;
- Варианте с преимущественной спленомегалией.

Глюкокартикоиды используют при

- Аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении;
- Когда невозможно использовать лучевую и цитостатическую терапию;
- Цитопении, вследствие лечения цитостатиками;
- Проведении курсов полихимиотерапии, включающий преднизолон.

Для лечения инфекционно-воспалительных процессов назначают антибиотики широкого спектра действия.

Спасибо за внимание