

Универзитет Св. Кирил и Методиј
Медицински Факултет- Скопје
ЈЗУУ Универзитетска Клиника за хематологија



хронична лимфоцитна леукемија

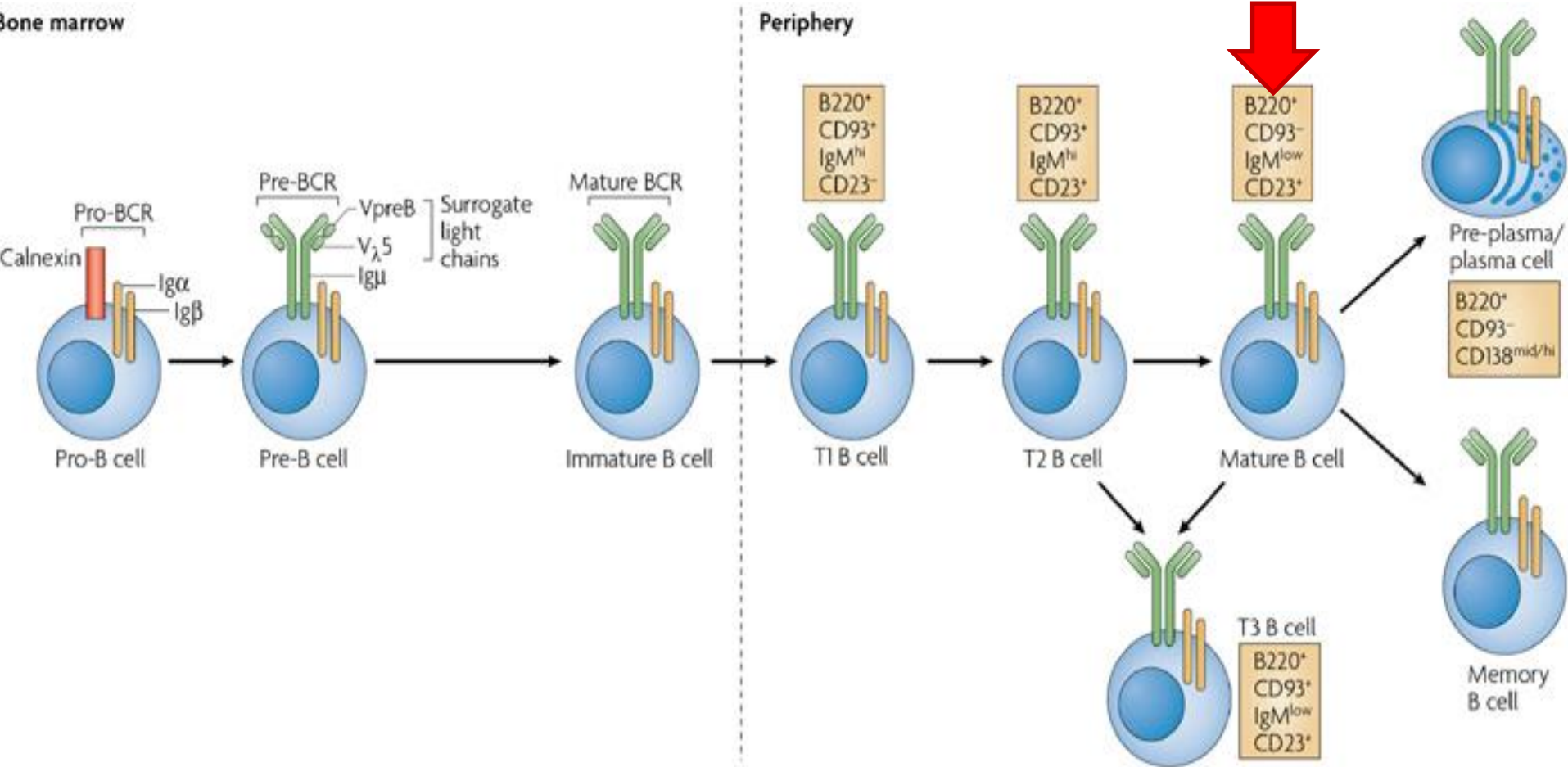
н.доц.д-р Сања Трајкова
Март, 2020г.

ВОВЕД

- хетерогено, клонално лимфопрولیферативно заболување
- прогресивна акомулација на релативно зрели но инкомпетентни Б лимфоцити
- потекло од активирани Б лимфоцити
- Б лимфоцитна инфилтрација на периферната крв и коскената срцевина со варијабилна инфилтрација на лимфните жлезди, слезената останатите органи

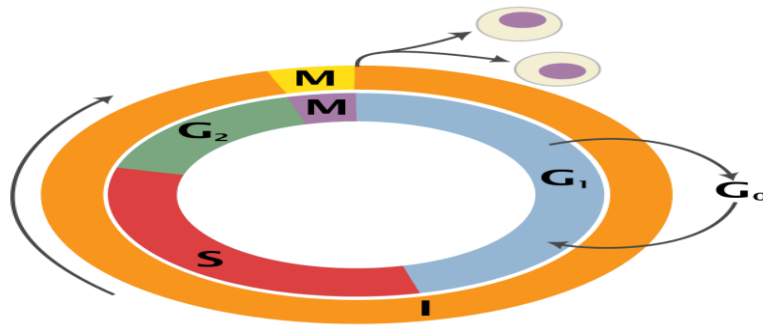
ВОВЕД

созревање на лимфоцитите



ВОВЕД

- ❁ Туморските клетки се заробени во G₀/G₁ стадиумот на клеточен циклус.



- ❁ Инциденца- највисока - Северна Америка(3,35-3,69 на 100 000 жители)/год. за мажи, 1,61-1,92 на 100 000 жители/год. за жени)
- ❁ ХЛЛ е болест на возрасна популација, инциденцата расте по четвртата деценија и расте експоненцијално со средна возраст 69,9години, повеќе од 80% од пациентите се >60години.

ЕТИОЛОГИЈА

- **Непозната**
- **Промена на геномот на клетката со неконтролирана клонална експанзија**
- **Хипотетичен модел – повеќефазен модел на леукемогенеза-промена на геномот во две фази**
- **првиот инзулт резултира со појава на клеточен клон кој има предност во растот и е генетски нестабилен**
- **второ оштетување доведува до малигни фенотип со видливи хромозомски аберации**

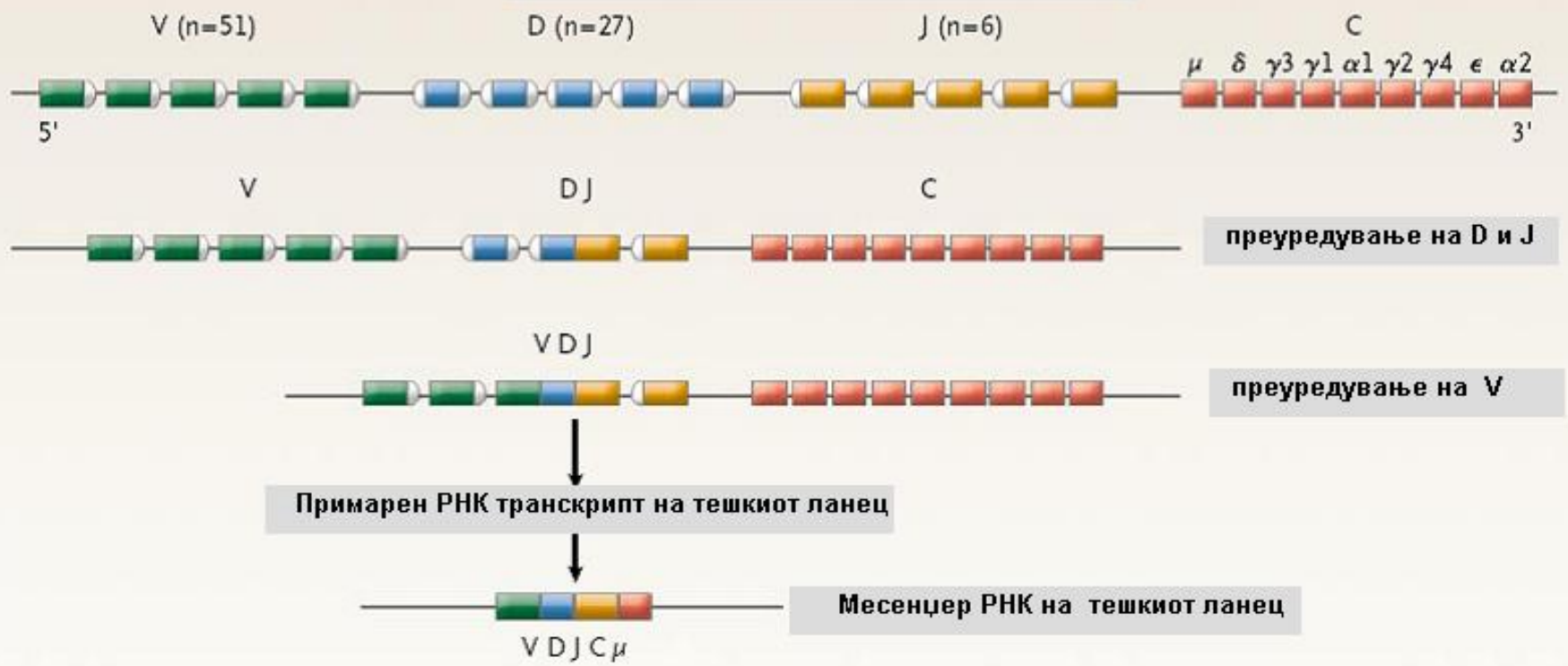
ЕТИОЛОГИЈА

- **Случајна грешка во процесот на преуредување на гените одговорни за продукција на имуноглобулини со што се активираат протоонкогените кои го регулираат растот на клетките**
- **Нарушена надзорна функција на Т-лимфоцитниот систем врз пролиферација на Б лимфоцитите**
- **Променетиот клон кој со мутација стекнал пролиферативна способност доведува до болест**
- **Наследни, генетски причинители**
- **Вродени и стекнати нарушувања на имунитетот**
- **Вируси**
- **Возраст**
- **пол**



Експресија на RAG1 и RAG2

Имуноглобулинско генско преуредување

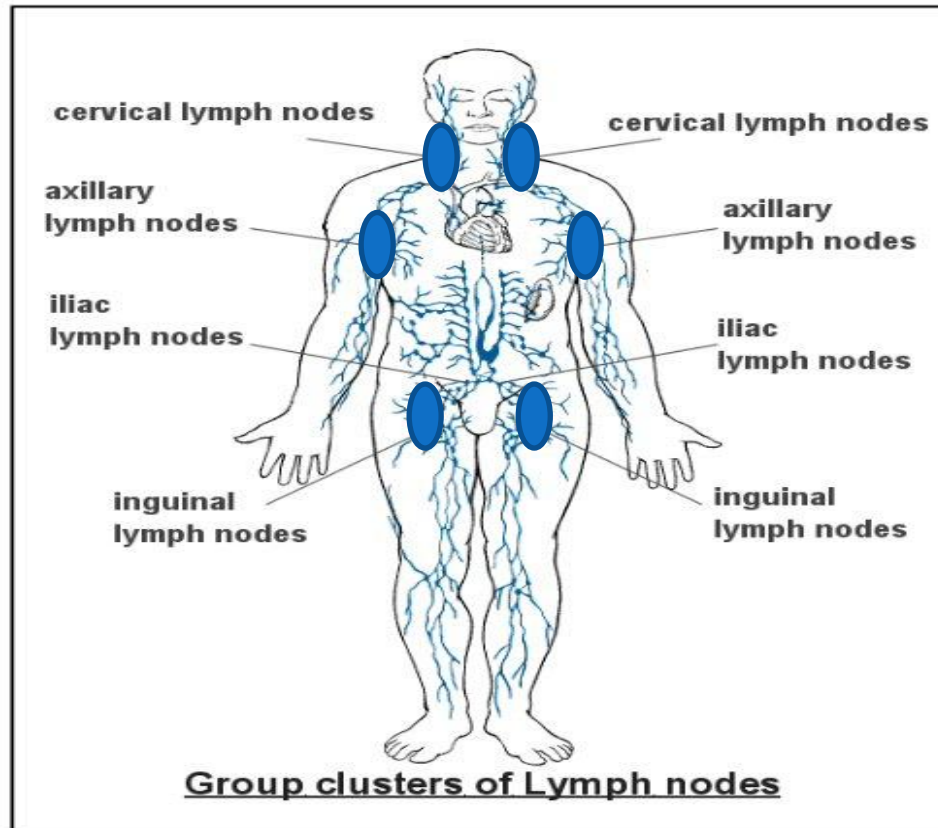


ПАТОГЕНЕЗА

- Неопластичните клетки ја инфилтрираат коскена срцевина со потиснување на миелопоезата (анемија, неутропенија и тромбоцитопенија)
- Имунопоетските клетки се убиквитарни - инфилтрација на сите ткива, органи – оштетена структура и нарушена функција на органите
- Инфилтрација на коскена срцевина: нодуларна, интерстицијална, мешана, дифузна
- Инфилтрација на лимфни јазли: псевдофоликуларни, дифузни, туморски
- Инфилтрација во слезена, црн дроб, било кој орган

КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА

- Случаен физикален/лабораториски наод
- Субјективни симптоми: +/-
- замор, бледило, зголемено потење, зголемена телесна температура
- Физикален преглед: зголемени лимфни јазли над 1см(во сите регии, средно тврда конзистенција, безболни на палпација), спленомегалија, хепатомегалија



ЛАБАРАТОРИСКА НАОДИ

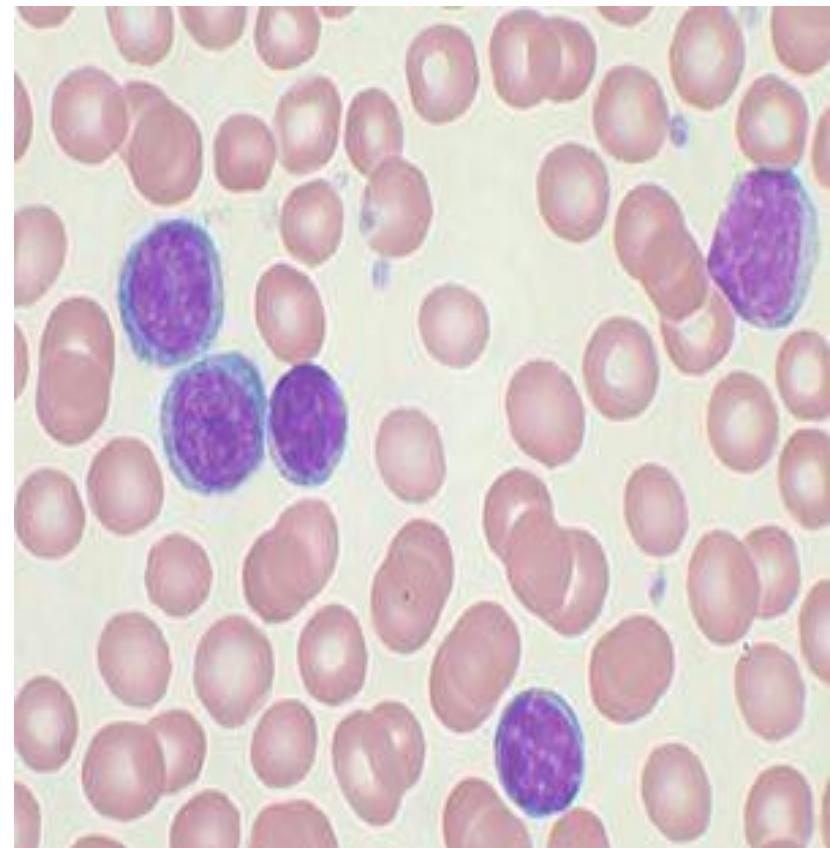
- зголемен број на Ле-2/3 од пациентите имаат Ле пониски од $30 \times 10^9/L$ со над 90% морфолошки зрели лимфоцити во периферната размаска
- анемија, тромбоцитопенија
- хипогамаглобулинемија

ДИЈАГНОЗА

- Детална анамнеза и физикален преглед
- Лабораториски испитувања:
крвна слика

WBC	105.26 *	[10 ³ /uL]	(4.00 - 10.50)
RBC	5.77	[10 ⁶ /uL]	(4.00 - 6.00)
HGB	13.4	[g/dL]	(11.0 - 18.0)
HCT	41.0	[%]	(35.0 - 60.0)
MCV	71.1 -	[fL]	(80.0 - 97.0)
MCH	23.2 -	[pg]	(27.0 - 31.2)
MCHC	32.7 -	[g/dL]	(33.0 - 37.0)
PLT	348	[10 ³ /uL]	(150 - 450)
RDW-SD	40.9	[fL]	(37.0 - 54.0)
RDW-CV	16.7 +	[%]	(11.0 - 16.0)
PDW	9.5	[fL]	(9.0 - 17.0)
MPV	8.7	[fL]	(0.0 - 99.9)
P-LCR	16.0	[%]	(13.0 - 43.0)
PCT	0.30	[%]	(0.17 - 0.35)
NEUT	6.50 *	[10 ³ /uL]	(1.40 - 6.50) (42.2 - 75.2)
LYMPH	97.36 *	[10 ³ /uL]	(1.20 - 3.40) (20.5 - 50.0)
MONO	1.12 *	[10 ³ /uL]	(0.00 - 0.60) (0.0 - 12.0)
EO	0.05 *	[10 ³ /uL]	(0.00 - 0.70) (0.0 - 7.0)
BASO	0.23 *	[10 ³ /uL]	(0.00 - 0.20) (0.0 - 5.0)

периферна размаска



ДИЈАГНОЗА

- Биохемиски анализи
- Coombs- ов тест
- В2 микроглобулин
- Имуноглобулини ИгГ,ИгМ, ИгА
- Аспирација на коскена срцевина/БМБ
- Ртг на бели дробови, ЕХО на абдоминални органи
- Компјутеризирана томографија
- Имунофенотипизација –проточна цитометрија(CD5, CD19, CD23+),моноклоналност капа/ламбда
- Молекуларни анализи -мутационен статус:мутирани/немутирани Иг гени на тешкиот ланец
- Генетика (дел 11,дел17 р, дел 13q)

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- интернационалната работна група на ХЛЛ (IWCLL)- 2008г. ги обнови критериумите за дијагноза на ХЛЛ ⁽³⁾ напишани од работна група од Националниот Канцер Институтот(1996г) :
- бројот на Б лимфоцитите во периферната крв $>5 \times 10^9/\text{л}$
- $<55\%$ од клетките да бидат атипични, во период од 3 месеци
- клетките да имаат Б клеточен специфичен диференцирачки антиген(CD19, CD20, CD23), CD5 позитивитетот да не е асоциран со други Т клеточни маркери
- каппа /ламбда ланец површински имуноглобулини-моноклоналност
- коскена срцевина инфилтрирана со $>30\%$ зрели лимфоцити

СТАДИУМ

- Binet (број на инволвирани регии, ниво на хемоглобин, број на тромбоцити)-А,Б,С
- Rai (лимфоцити $> 15 \times 10^9/\text{л}$, $> 30\%$ инфилтрација на коскена срцевина со лимфоцити, лимфаденопатија, спленомегалија, анемија, тромбоцитопенија)- 0, I, II, III, IV
- Модифициран Rai - 3 стадиуми
- низок ризик - лимфоцитоза со наод на леукемични клетки во периферна крв/коскена срцевина (инфилтрација со $> 30\%$ лимфоцити (Rai 0)-преживување ($30\% > 10\text{г}$)
- среден ризик- лимфоцитоза, зголемени лимфни јазли во сите регии, спленомегалија, хепатомегалија (Rai I/II)- преживување (61% 7-9г)
- висок ризик- анемија врзана за ХЛЛ со $\text{Хгб} < 110\text{гр/л}$ (порано означуван како Rai III) и тромбоцитопенија со $\text{Тр} < 100$ (порано означуван како IV стадиум) преживување (1-1,5г)
- стадиумот на болеста неможе да идентификува дали текот на болеста ќе биде индолентен или прогресивен

Прогностички фактори:

- 1. морфологија на леукемични клетки-класична ХЛЛ со $>90\%$ од клетките се мали, ХЛЛ/ПЛЛ со 11-54% од клетките се пролимфоцити, атипична ХЛЛ со $>15\%$ од лимфоцитите се плазмоидни со 10% пролимфоцити
- 2. инфилтрацијата на коскената срцевина-интерстициелна, нодуларна, мешана, дифузна
- 3. возраст, пол
- 4. време на дуплирање на бројот на лимфоцитите <6 месеци/ >6 месеци
- 5. број на леукоцити

- **хромозомски абнормалности - делеција 13, делеција 11, тризомија 12, делеција 17**
- **IgVH генски мутацион статус**
- **ниво ЛДХ, бета2-микроглобулин во крв**

Диференцијална дијагноза

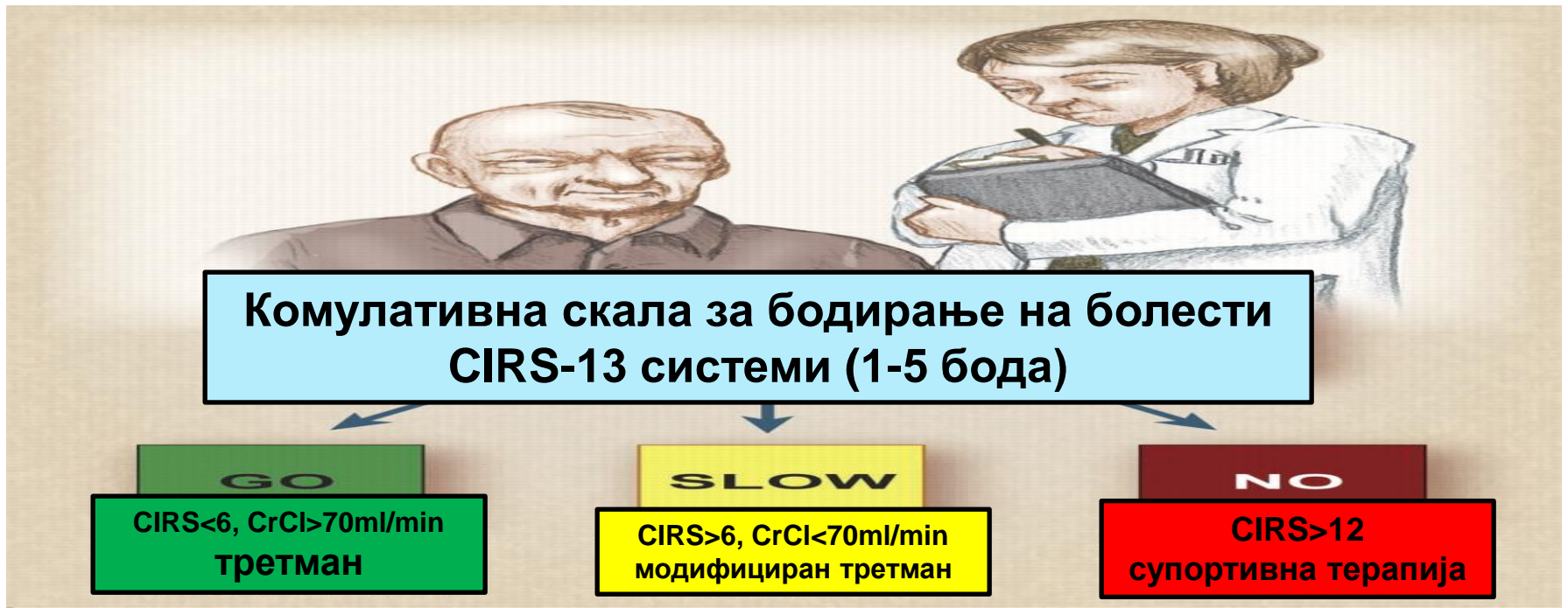
- Моноклонална Б лимфоцитоза
- Лимфопролиферативни заболувања (Неходчкин лимфоми-mantle cell, small lymphocytic lymphoma, hairy cell, splenic lymphoma)

ТЕРАПИЈА

- **Watch and Wait**
- **Индикации за третман- симптоматска болест со појава на:**
 - **губиток на телесна тежина повеќе од 10% за 6 месеци;**
 - **слабост;**
 - **зголемена тел.температура врзана за леукемија подолга од 2 недели;**
 - **ноќно потење подолго од 1 месец**
 - **прогресивно зафаќање на коскена срцевина со појава на анемија и тромбоцитопенија**
 - **автоимуна анемија и тромбоцитопенија кои не реагираат на кортикостероидна терапија**
 - **прогресивна или симптоматска спленомегалија**
 - **масивна или симптоматска лимфаденопатија**
 - **прогресивна лимфоцитоза дефинирана како зголемување за 50% во период од 2 месеца или дуплирачко време пократко од 6 месеци**

ТЕРАПИЈА

- Ниско ризична група на пациенти (Раи 0, Бинет А) - не се кандидати за терапија-WW
- Интермедиерна ризична група на пациенти (Раи I, II, Бинет В) и високоризична група на пациенти (Раи III, IV, Бинет С) - хетерогена група, идентификација на пациенти кои имаат индикација за третман:



ТЕРАПИЈА

- **no go- супортивна терапија**
- **slow go-Chlorambucil –дневен распоред-0,1-0,2мг/кгТТ со редукција на дозата за 50% кога лимфоцитите ќе се намалат за 50%; или интермитентен распоред-0,8мг/кгТТ 4дена секои 3-4 недели или 0,4мг/кгТТ секои 2 недели со редукција на 0,1мг/кгТТ кога ќе се појави токсичност**

ТЕРАПИЈА

- **slow go-Bendamustine/Rituximab(BR), Fludarabine/Rituximab(FR), Chorambucil/Rituximab**
- **go-go- Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab(FCR),Obinutuzumab/Bendamustine, Obinutuzumab/ Fludarabine Cyclophosphamide**
- **Второлиниска терапија: релапс по 2 години се повторува иницијалната терапија или CVP, CHOP, MP/R,алогена трансплантација, лекови кон БКР(Ibrutinib, Idelalisib),BCL2 инхибитор,Lenalidomide, Lenalidomide/Rituximab**

СУПОРТИВНА ТЕРАПИЈА

- Трансфузија на ДЕР при Хгб под 70гр/л
- Трансфузија на Тромбоцитна маса при Тр под 10 000 и појава на хеморагичен синдром
 - Г-КСФ при намален број на Ле(под 1,5)
- Автоимуни феномени –кортикостероиди 60-100мг/кгТТ
- Иг
- Антибиотска, антимикотична, антивирусна , антипаразитска терапија

ПРОГНОЗА И КОМПЛИКАЦИИ

- **1/3 од пациентите со ХЛЛ откриени во ран стадиум никогаш немаат потреба од терапија и имаат исто преживување како останата популација**
- **10% пролимфоцитна трансформација**
- **трансформација во крупно клеточен Б лимфом**
- **секундарни карциноми -10-20% од пациентите(меланом, колоректален карциним, карцином на бели дробови)**
- **инфекции од Грам- бактерии, габични инфекции**

**БЛАГОДАРАМ НА
ВНИМАНИЕТО**

