

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия асс. кафедры госпитальной терапии и иммунологии, зав. отделением гематологии и химиотерапии Бахтиной Варвары Ивановны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Хронический лимфоцитарный лейкоз»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление недочетов и рекомендаций по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: тема раскрыта полностью, использована современная литература

Дата: 19/V.21.

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Махалина
Галанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
Хронический лимфоцитарный лейкоз

Выполнил: Ординатор 2 года
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Красноярск, 2021г.

Оглавление

1. Краткая информация	3
2 Диагностика	4
3 Лечение.....	7
4 Реабилитация	10
5 Профилактика	11
Список литературы.....	12

1. Краткая информация

1.1. Определение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) -это В-клеточные опухоли из мелких лимфоидных клеток. Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов биологически представляют собой одну опухоль. Отличие между ними в том, что при ХЛЛ в крови имеется значительный лимфоцитоз (5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ клинически манифестного лимфоцитоза нет, несмотря напоражение лимфатических узлов, селезенки, костного мозга.

1.2. Этиология и патогенез

Этиология ХЛЛ неизвестна, обсуждается роль ретровирусов и генетических факторов. ХЛЛ обусловлен пролиферацией клона трансформированных лимфоцитов, что приводит к увеличению лимфатических узлов, других лимфоидных органов, прогрессирующей лимфоидной инфильтрации костного мозга с вытеснением нормального кроветворения [1].

1.3. Эпидемиология

ХЛЛ - самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет > 30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах - 69 лет [2 - 5]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2016 г. заболеваемость составила 2,95:100 000 населения, медиана возраста на момент установления диагноза составила 68 лет [6].

1.4. Классификация

ХЛЛ может классифицироваться по стадиям, а также по группам риска [7].

Стадирование

Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J.L. Binet (табл. 1) [7]. Компьютерная томография, рентгеновское исследование и УЗИ для установления стадии не требуется. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и ориентирует в показаниях к терапии.

Таблица 1. Стадии ХЛЛ по Binet

Стадия	Характеристика
A	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 x 10 ⁹ /л, поражено < 3 лимфатических областей <*>

- Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 х 10⁹/л, поражено > 3
В лимфатических областей <*>
С Гемоглобин < 100 г/л или уровень тромбоцитов < 100 х 10⁹/л

1.5. Клиническая картина

Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться лимфаденопатией, увеличением миндалин, спленомегалией, гепатомегалией и неспецифическими симптомами, обусловленными анемией (устоляемость, недомогание), иммуносупрессией (например, лихорадка), интоксикацией (В-симптомы - лихорадка выше 38 °С более двух недель подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев).

2 Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном приеме рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [7].

2.2. Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнение визуального осмотра терапевтической, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [7]. При осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG, а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

ШКАЛА ОЦЕНКИ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

- 0- Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
- 1- Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу.
- 2- Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно.
- 3- Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в

кресле или постели более 50% времени бодрствования

4- Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

2.3. Лабораторная диагностика

- У всех пациентов с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнить развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, возможности проведения терапии и/или (в случае ранее проведенной терапии) - развития нежелательных явлений лечения [7].

В окрашенных препаратах периферической крови клетки ХЛЛ имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов - с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток - теней Гумпрехта. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарный лейкоз, вариант которого (В- или Т-клеточный) устанавливается при иммунофенотипировании.

- При подозрении на ХЛЛ у пациентов с лимфоцитозом более 5000 В-лимфоцитов в мкл рекомендуется выполнить иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови (ИФТ) методом проточной цитофлуориметрии с целью верификации диагноза [9].

Диагноз ХЛЛ устанавливают при выявлении в крови ≥ 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови, при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 месяцев. Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с "Т-клеточным" маркером CD5 и активационным - CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда).

У 3 - 5% пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В- крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление

крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

- Всем первичным пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнение анализа крови биохимического (ЛДГ, моченая кислота, мочеина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций, микроглобулин).

- Всем первичным пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуется выполнение коагулограммы для уточнения состояния пациента и выработки терапии.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением терапии анти-CD20 антителами или ибрутинибом, рекомендуется выполнение развернутого вирусологического обследования для выявления маркеров вируса гепатита В с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита.

Биопсия костного мозга является не обязательной, но желательной процедурой перед началом терапии. Хронический лимфолейкоз нередко сочетается с другими опухолями, которые могут метастазировать в костный мозг и выявляться только по биопсии и даже быть причиной цитопении.

2.4. Инструментальная диагностика

- Всем пациентам перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, перед началом терапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии (если в грудной клетке исходно имелись очаги болезни), а также при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется рассмотреть возможность и необходимость выполнения КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [7].

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ, либо с установленным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ, у которых имеются клинические признаки синдрома Рихтера, рекомендуется выполнить позитронную эмиссионную томографию всего для исключения трансформации либо для выявления зон с вероятной трансформацией.

2.5. Иная диагностика

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом первой и всех последующих линий терапии рекомендуется при наличии возможности проведение цитогенетического исследования методом FISH на делецию 17(p) и определение мутаций гена TP53 для определения прогностической группы и выработки тактики лечения [8].

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза рекомендуется определение мутацииIGHV (Мутации генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов) для уточнения прогноза заболевания [8].

3 Лечение

3.1. Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ рекомендуется начало специфической терапии только при наличии показаний.

Около 30% пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. Наличие такой группы пациентов делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии.

3.2. Первая линия лечения ХЛЛ

Цели лечения в первую очередь определяются возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний. Результаты крупных клинических исследований 2000 годов убедительно свидетельствуют о низкой эффективности иммунохимиотерапии у пациентов с делецией 17p.

Однако это цитогенетическое нарушение выявляется до терапии первой линии только у 7% пациентов. Число пациентов с клинической рефрактерностью (прогрессия на фоне лечения или быстрый рецидив) приблизительно вдвое больше. В настоящее время благодаря методам глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53. Поэтому сегодня выполнения FISH на делецию 17p недостаточно. Для того, чтобы идентифицировать наибольшее число пациентов с устойчивостью к иммунохимиотерапии, необходимо также исследовать мутации TP53. Наличие мутации констатируется, если число клеток с мутацией превышает 10%.

Таким образом, при проведении терапии первой линии пациенты могут быть распределены на три группы.

1. Пациенты без делеции 17p и/или мутации TP53 с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии. Основой лечения пациентов этой группы являются курсовая иммунохимиотерапия. В подгруппе пациентов без мутаций VH-генов комбинация ибрутиниба и ритуксимаба оказалась значительно более эффективной и менее токсичной по сравнению с режимом FCR. У пациентов без мутаций VH-генов может рассматриваться терапия ибрутинибом.

2. Пациенты преклонного возраста (старше 65 лет) со множеством сопутствующих заболеваний. В этой группе нужно стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности.

Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать или применять в редуцированном виде.

3. Пациенты с делецией 17p и/или мутацией TP53, независимо от возраста и коморбидности. Выбором терапии у этих пациентов является ибрутиниб в монорежиме.

У молодых пациентов при возможности терапия ибрутинибом должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток.

У пациентов старческого возраста с органическими недостаточностями цель лечения паллиативная.

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом (кроме пациентов с del(17p) и/или мутацией TP53) является режим FCR (флударабин** циклофосфамид** ритуксимаб**).

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 - 70 лет без значимой коморбидности (физически активные, нет тяжелых сопутствующих заболеваний, нормальная функция почек) без делеции 17p или мутации TP53, которым не может быть проведен режим FCR; в качестве первой линии рекомендуется проведение иммунохимиотерапии по схеме BR (бендамустин** и ритуксимаб**).

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 - 70 лет без значимой коморбидности без мутаций VH-генов, при наличии возможности в качестве одной из опций первой линии терапии рекомендуется терапия ибрутинибом** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом**.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65 - 70 лет и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или с угнетением почечной функции без делеции 17p или мутации TP53 рекомендуется проведение первой линии терапии по одной из следующих схем, в зависимости от предпочтений и опыта центра и лечащего врача:

1 Хлорамбуцил** обинутузумаб**;²

Бендамустин** /- ритуксимаб**;³

Ибрутиниб** /- ритуксимаб**;

4 Режим FCR-Lite;

5 Хлорамбуцил** ритуксимаб**.

Обязательна адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминными препаратами и дексаметазоном в/в, введение первой дозы в два этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при первой инфузии обинутузумаба**, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за неделю.

3.3. Выбор терапии ХЛЛ второй и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

- терапия первой линии;
- время наступления рецидива;
- клиническая картина в рецидиве.

В терапии рецидива, как и в терапии 1 линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p и мутации TP53. Утрата функции TP53 в рецидиве наблюдается у 20% пациентов. При выявлении утраты TP53, как и в первой линии, наиболее оправданной является терапия ибрутинибом**, если он не применялся ранее.

- У пациентов с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после иммунохимиотерапии(> 24 мес. после последней терапии) при отсутствии делеции 17p/мутации TP53 рекомендуется один из следующих вариантов лечения:
- повтор иммунохимиотерапии 1 линии;
- альтернативный режим иммунохимиотерапии;

- ибрутиниб** /- BR;
- комбинация венетоклакса и ритуксимаба**.

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия

Пациентам с ХЛЛ на любом этапе лечения, у которых выявляется иммуноглобулина G менее 5 г/л и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, рекомендуется проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином для снижения риска инфекционных осложнений. Внутривенный иммуноглобулин назначается в виде разовых инъекций в дозе 200 - 400 мг/кг один раз в месяц в течение года. Цель терапии состоит в поддержании уровня IgG на уровне выше 5 г/л.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ после установления диагноза при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение вакцинации:
- сезонная вакцинация антигриппозной вакциной;
- вакцинация пневмококковой вакциной, при отсутствии противопоказаний.

3.5. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ рекомендуется оценка терапии по критериям iwCLL 2018 г. Максимальный ответ определяется как ответ, который не становится лучше в течение двух последних месяцев терапии. Ингибиторы сигнального пути В-клеточного рецептора вызывают перераспределительный лимфоцитоз. Однако при применении ибрутиниба лимфоцитоз может персистировать в течение 12 месяцев и более, что не влияет на прогноз пациента. У ряда пациентов уровень лимфоцитов никогда не возвращается к норме.

4 Реабилитация

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Поддерживающая терапия при необходимости проводится по месту жительства под наблюдением врача- гематолога или врача-онколога. Врач-гематолог или врач-онколог по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение.

5 Профилактика

Методов профилактики ХЛЛ/ЛМЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на протяжении всей жизни пациента - как в период лечения, так и вне лечения ХЛЛ, рекомендуется диспансерное наблюдение у гематолога [7].

В течение первого года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса терапии.
2. Завершение обследования.
3. Достижение ожидаемого эффекта от лечения.
4. В случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Список литературы:

1. "Клинические рекомендации "Хронический лимфолейкоз, лимфома из малых лимфоцитов" (утв. Минздравом России), 2018 г.
2. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 103 - 118.
3. Morton LM, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992 - 2001. *Blood.* 2006; 107(1): 265 - 76.
4. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European journal of haematology.* 2008; 81(4): 253 - 8.
5. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57(1): 43 -66.
6. Dores GM, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139(5): 809 - 19.
7. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2018 г.
8. Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745 - 60.