

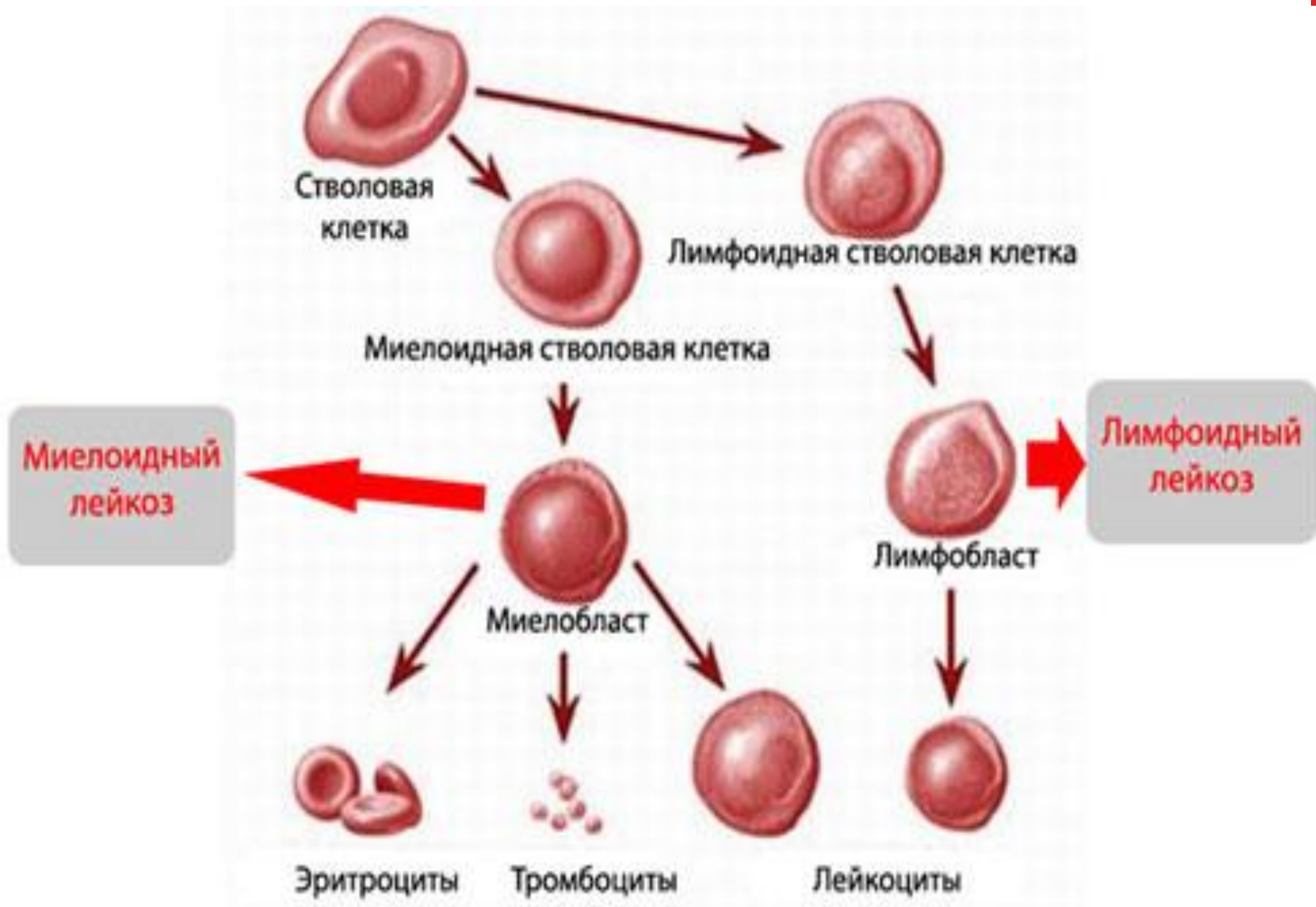
ЛЕКЦИЯ №3
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ

2020-2021 учебный год

ПЛАН ЛЕКЦИИ

**Классификация миелопролиферативных
новообразований**

Отдельные варианты МПН



МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (НОВООБРАЗОВАНИЯ)

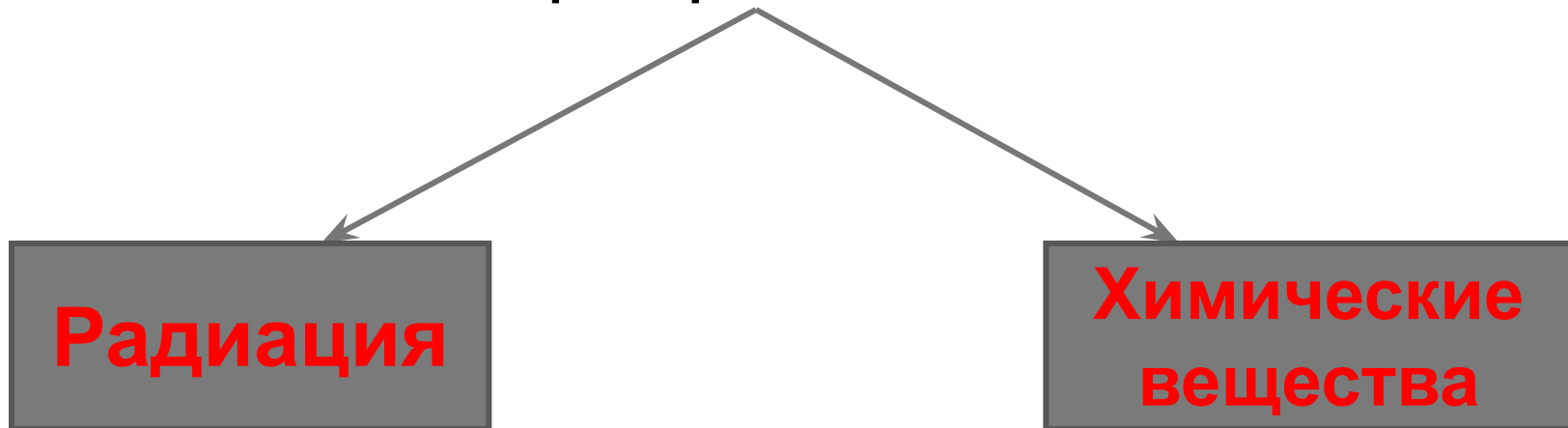
-группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга

Сохранена терминальная дифференцировка!

ГЕНЕЗ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Наследственная предрасположенность ??? (редкие
формы)

Влияние внешних факторов



КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ НОЗОЛОГИИ)

Хронический миелолейкоз

Хронический нейтрофильный лейкоз

Первичный миелофиброз

Истинная полицитемия

Эссенциальная тромбоцитемия

Хронический эозинофильный лейкоз

**Миелопролиферативное
новообразование
неклассифицируемое**

МПЗ

Общее

```
graph TD; A([Общее]) --> B[Пролиферация миелоидного роста]; A --> C[Развитие миелофиброза и очагов экстрамедуллярного кроветворения]; A --> D[Бластная трансформация];
```

Пролиферация
миелоидного
роста

Развитие
миелофиброза
и очагов
экстрамедуллярног
о
кроветворения

Бластная
трансформация

ЗНАЧИМОСТЬ ТЕМЫ ДЛЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАСТКОВОГО ВРАЧА ТЕРАПЕВТА

- 1. Дифференциальная диагностика лейкоцитозов, тромбоцитозов, эритроцитозов**
- 2. Определение показаний к направлению на консультацию гематолога пациентов с цитозами**
- 3. Динамическое наблюдение за пациентами с известными миелопролиферативными новообразованиями**
- 4. Коррекция осложнений МПЗ (тромбозы, кровотечения)**
- 5. Коррекция токсичности лекарственных препаратов у больных МПЗ**
- 6. Определения показаний к направлению на консультацию к гематологу больных МПЗ**

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Клональное миелопролиферативное заболевание, развивающимся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках

Характеризуется усилением пролиферации гранулоцитарного ростка

Наличие характерной хромосомной аномалии (Филадельфийская хромосома)

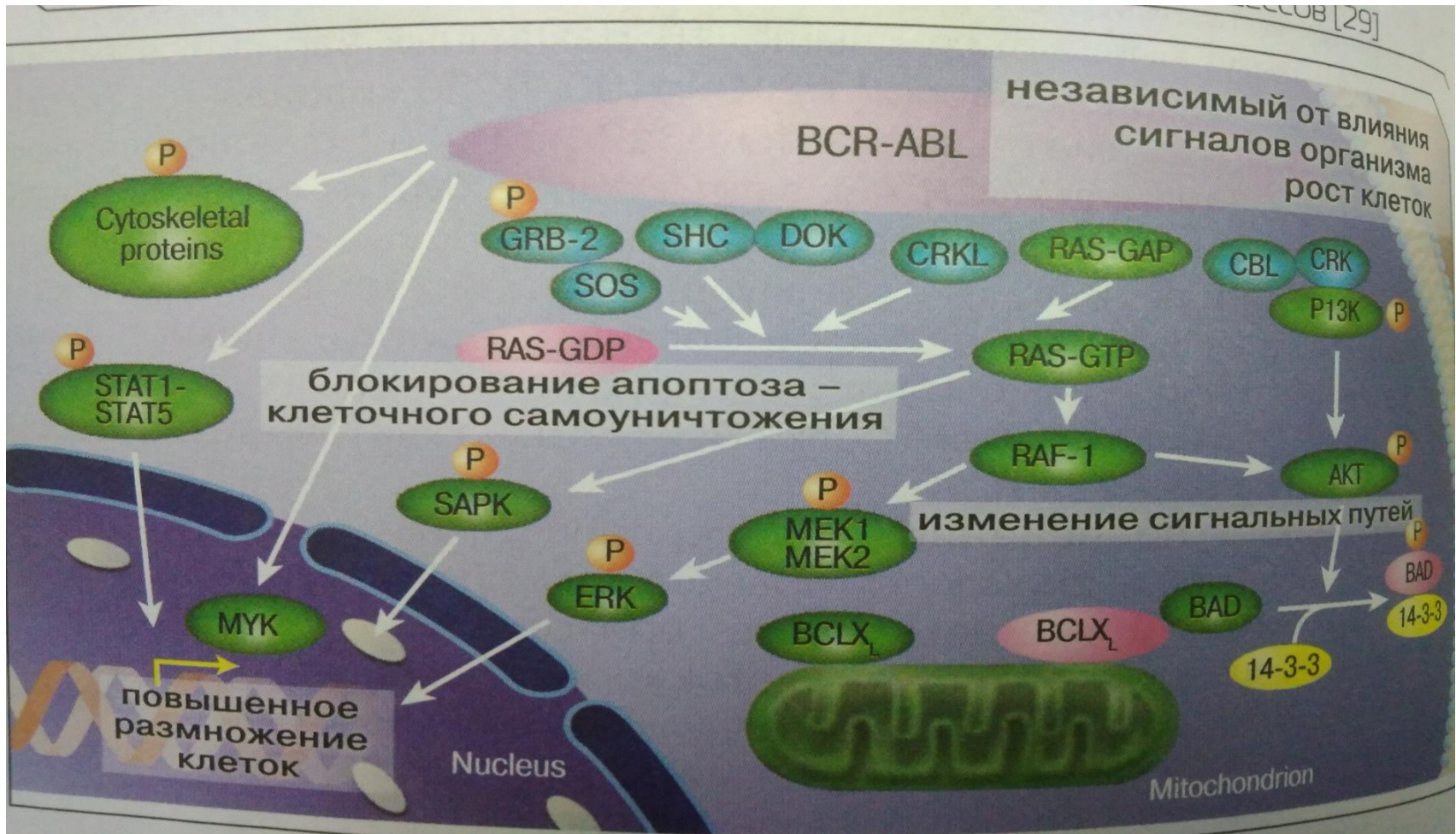
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХМЛ

- ◎ Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание.
- ◎ Выявляемость составляет приблизительно 1:100 000 взрослого населения.
- ◎ В России регистрируется 0,58 случаев на 100000 населения в год
- ◎ Болеют преимущественно люди среднего возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 30—50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет.
- ◎ В мире Ж:М=1:1
- ◎ В РФ Ж:М=1,5:1

ПАТОГЕНЕЗ



ВЛИЯНИЕ **BCR-ABL** НА РЕГУЛЯЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХМЛ

**синдром опухолевой
интоксикации**

**синдром опухолевой
пролиферации**

часто

анемический синдром

тромботические осложнения

геморрагический синдром



ДИАГНОЗ ХМЛ

- © на основании клинико-лабораторных данных
- © выявление Ph'-хромосомы либо гена ***BCR-ABL*** является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Пример ОАК больного ХМЛ

CON		#ImGr: 125 #BAND: 684 #SEG: 487		%ImGr: 20,4 %BAND: 11,1 %SEG: 79,3	
WBC	<i>22,8</i> $10^9 / L$		(4.0 - 9.0)		
NE	94,7 * [%]		(2.0 - 5.5 / 47.0 - 72.0)		
LY	1,9 * [%]		(1.2 - 3.0 / 19.0 - 40.0)		
MO	2,8 * [%]		(0.1 - 0.6 / 3.0 - 11.0)		
EO	0,4 * [%]		(0.0 - 0.3 / 0.5 - 5.0)		
BA	0,2 * [%]		(0.0 - 0.1 / 0.0 - 1.0)		
RBC	3,97 $[10^{12} / L]$		(3.80 - 5.00)		
HGB	126 * [g/L]		(120 - 164)		
HCT	34,4 L [%]		(36.0 - 50.0)		
MCV	86,6 [fL]		(80.0 - 100)		
MCH	31,7 [pg]		(27.0 - 32.0)		
MCHC	366 [g/L]		(320 - 370)		
RDW	14,9 H [%CV]		(10.0 - 14.5)		
PLT	465 C $[10^9 / L]$	<i>no</i>	(180 - 400)		
PCT	0,27 C [%]	<i>ф очко</i>	(0.10 - 1.00)		
MPV	5,7 C [fL]		(5.0 - 10.0)		
PDW	19,3 C [%]		(12.0 - 18.0)		

MANUAL DIFFERENTIAL			
BAND	<i>27</i>	MYBL	<i>2</i>
SEG	<i>47</i>	PrMY	<i>2</i> <i>мол</i>
LYMP	<i>1</i>	MYC	<i>17</i> <i>м.</i>
Moc	<i>1</i>	MMYC	<i>8</i> <i>но</i>
EOS	-	ALYMP	
BASO	<i>1</i>	OTHER	
TOTAL			
NRBC	<i>2/100</i>	TOTAL	
Comment:			

[WBC FLAG] — Blasts Left Shift
Immature Granulocyte Atypical Lymphocytes

[RBC FLAG] —

[PLT FLAG] — PLT Clumps

СТАНДАРТНОЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Признак	Нозология или группа состояний		
	ХМЛ	Реактивный лейкоцитоз	Ph-негативные МПН
Уровень лейкоцитов в периферической крови	Часто гиперлейкоцитоз (более $50 \times 10^9/\text{л}$)	Уровень лейкоцитов редко выше $50 \times 10^9/\text{л}$	Уровень лейкоцитов редко выше $50 \times 10^9/\text{л}$
Появление незрелых форм гранулоцитов	Характерно	Иногда	Может быть
Эозинофильно-базофильная ассоциация	Характерно	Редко	Редко
Гиперплазия ростков кроветворения	Преимущественно гранулоцитарный	Гранулоцитарный	Первичный миелофиброз гранулоцитарный мегакариоцитарный; Истинная полицитемия преимущественно эритроцитарный; Эссенциальная тромбоцитемия мегакариоцитарный
Симптомы интоксикации	При гиперлейкоцитозе	Да	Часто нет четкой связи с уровнем лейкоцитов
Наличие признаков инфекционного, аутоиммунного процессов, новообразований других органов и систем.	Нет	Да	Нет
Обнаружение в костном мозге Ph-хромосомы или BCR-ABL	Да	Нет	Нет
Обнаружение в крови мутаций генов JAK-2, CALR, MPL	Нет	Нет	Да
Фиброз в костном мозге по данным трепанобиопсии	Может быть в терминальной стадии, при длительном течении заболевания	Встречается при солидных опухолях, лимфомах и т.д.	При миелофиброзе

ФАЗЫ ХМЛ



ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ПО **ELN**)

Фазы ХМЛ	Характеристика по ELN
Хроническая	Отсутствие признаков фазы акселерации и бластного криза
Акселерация	15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); количество базофилов в крови $\geq 20\%$; тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не связанная с терапией
Бластный криз	наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток; появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток

ЦЕЛЬ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ХМЛ

максимальное подавление Ph'-положительного опухолевого клона, снижение риска прогрессии заболевания, достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией.

Достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ)

Механизм действия иматиниба



ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

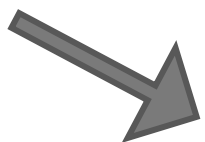
1 поколение ИМАТИНИБ **Регистр ВЗН**

2 поколение ДАЗАТИНИБ, НИЛОТИНИБ, БОЗУТИНИБ,
ПОНАТИНИБ



ИМАТИНИБ

400 мг



600 мг



800 мг

ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ИТК ПРИ ХМЛ

**Гематологический
ответ**

**Цитогенетический
ответ**

Молекулярный ответ



**Полный
гематологический
ответ:**

**Лейкоциты менее
 $10 \times 10^9/\text{л}$**

Базофилы менее 5%

**В гемограмме нет
клеток незрелого
гемопоэза**

**Тромбоциты менее
 $450 \times 10^9/\text{л}$**

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ИТК

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ	Определение
Полный (ПЦО)	Ph+ 0%
Частичный (ЧЦО)	Ph+ 1-35%
Малый (МЦО)	Ph+ 36-65%
Минимальный (МинЦО)	Ph+ 66-95%
Отсутствие (нет ЦО)	Ph+ > 95%

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ИТК

*Отношение BCR-ABL к ABL или другому контрольному
гену*

ПМО менее 0,01%

БМО менее 0,1%

ОПТИМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ В 1 ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Время от начала терапии ИТК	Критерии	Рекомендации по терапии
3 месяца	ПГО ЧЦО (Ph+ 1-35%)	Лечение в прежнем объеме
6 месяцев	ПЦО (Ph+ 0%) BCR-ABL <1%	Лечение в прежнем объеме
12 месяцев	ПЦО БМО	Лечение в прежнем объеме

ТОКСИЧНОСТЬ ИТК

Гематологическая

Негематологическая



НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

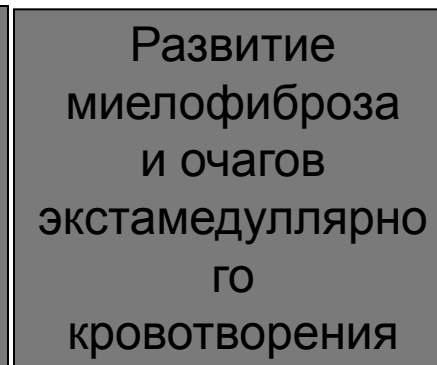
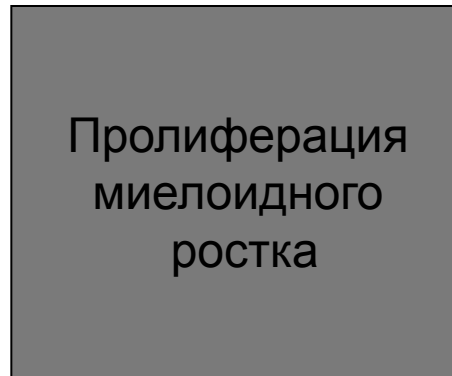
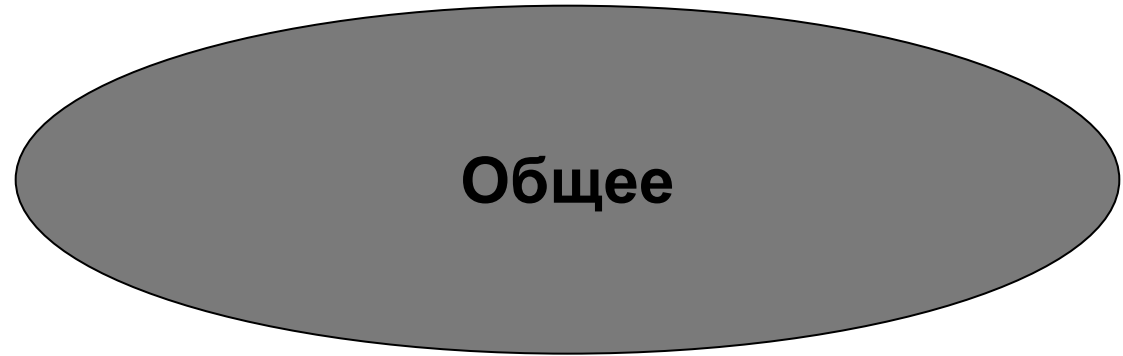
Клинические проявления	Степень токсичности	
	1	2
Слабость, n (%)	34 (33)	10 (10)
Отеки (периферические), n (%)	30 (29)	11(11)
Миалгии, n (%)	20 (19)	1 (1)
Тошнота, n (%)	18 (17)	1 (1)
Головная боль, n (%)	15 (14)	1 (1)
Артралгии, n (%)	9 (9)	2 (2)

КЛАССИЧЕСКИЕ **РН-** НЕГАТИВНЫЕ МПЗ

**Истинная
полицитемия**

**Идиопатический
миелофиброз**

**Эссенциальная
тромбоцитемия**



ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

(Болезнь Вакеза, эритремия)

Редкое (орфанное) заболевание

Эпидемиология 1-1,9:100000 населения

Мутации в генах JAK-2

Соотношение М:Ж=1,5-2,0

**Кумулятивный риск тромбозов составляет 14% при
длительности заболевания 10 лет**

СИНДРОМЫ ПРИ ИП

- 1. Плеторический синдром (обусловлен увеличением массы циркулирующих эритроцитов): головные боли, головокружения, эритромелалгии, тромбозы, слизистые оболочки багровые с синюшным оттенком**
- 2. Миелопролиферативный синдром (обусловлен гиперплазией всех ростков кроветворения): кожный зуд, слабость, боли в костях, нарушение уратового обмена**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИП

Плетора 85%

Головные боли 60%

Слабость 27%

Кожный зуд 21%

Боли в суставах 7%

Эритромелалгии 5%

Тромбозы 11%

Без симптомов 3%

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИП

1 стадия - начальная

IIА стадия – эритремическая без миелоидной метаплазии селезенки

IIБ стадия – эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки

III – постполицитемический миелофиброз

КРИТЕРИИ ИП ПО ВОЗ, 2016 ГОД

Большие критерии

1. Гемоглобин > 16,5 г / дл у мужчин

Гемоглобин > 16,0 г / дл у женщин

или,

Гематокрит > 49% у мужчин

Гематокрит > 48% у женщин

или,

увеличенная масса эритроцитов (RCM) (более чем на 25% выше среднего прогнозируемого значения)

2. Биопсия КМ, показывающая гиперклеточность с учетом возраста с ростом трех линий (панмиелоз), включая эритроидную, гранулоцитарную и мегакариоцитарную пролиферацию с плеоморфными, зрелыми мегакариоцитами (различия по размеру)

3. Наличие мутации JAK2V617F или JAK2 exon 12

Малый критерий

Субнормальный уровень эритропоэтина в сыворотке

3 больших критерия или 2 первых больших + 1 малый

ЦЕЛИ ТЕРАПИИ ИП

- 1. предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;**
- 2. контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение веса, потливость, лихорадка, зуд);**
- 3. сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и постполицитемического миелофиброза;**
- 4. предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.**

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИП

Профилактика тромботических осложнений

Механическое удаление избыточной клеточной массы

Циторедуктивная медикаментозная терапия

Таргетная терапия

Лечение осложнений

ПРОГНОЗ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ИП

Возраст старше 60 лет

Тромбозы в анамнезе

**Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
(курение, АГ, СД, дислипидемия, избыточная масса тела,
курение)**

Категории риска	Возраст старше 60 лет и /или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска.
Низкий	-	-
Промежуточный	-	+
Высокий	+	+/-

ЛЕЧЕНИЕ ВСЕХ БОЛЬНЫХ ИП

- 1. Эксфузионная терапия для поддержания гематокрита 40-45%;**
- 2. Препараты ацетилсалициловой кислоты (40-325 мг/сут)**
- 3. Купирование сердечно-сосудистых факторов риска**
- 4. Коррекция гиперурикемии**
- 5. Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации числа эритроцитов и тромбоцитов**

ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ТЕРАПИИ ПРИ ИП

1. Высокий и промежуточный риск

2. Низкий риск

-при плохой переносимости кровопусканий, эритроцитафереза;

-при частых кровопусканиях (при необходимости проведения гемозксфузий чаще, чем 1 раз в 3 месяца);

-при симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда-Киари);

-при признаках прогрессирования болезни (потеря веса, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).



ВЫБОР ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Возраст пациента, годы	1-я линия терапии	2-я линия терапии	3-я линия терапии
До 50 лет	Интерферон или гидроксикарбамид	Гидроксикарбамид	Руксолитиниб
50-70 лет	Гидроксикарбамид	Руксолитиниб или интерферон	Интерферон или руксолитиниб
Старше 70 лет	Гидроксикарбамид или бусульфан	Бусульфан или гидроксикарбамид	Руксолитиниб

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

хроническое клональное миелопролиферативное новообразование, проявляющееся гипертромбоцитозом выше $450 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с мегакариоцитарной гиперплазией костного мозга, при отсутствии эритроцитоза, нейтрофильного лейкоцитоза и заболеваний, проявляющихся реактивным тромбоцитозом.



Реактивный тромбоцитоз

- хронические неинфекционные воспалительные процессы;
- острая или хроническая инфекция;
- период восстановления после употребления алкоголя или голодания;
- острый стресс;
- послеоперационный период;
- злокачественные новообразования;
- спленэктомия;
- дефицит железа в организме.

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

**Эпидемиология 1.5-2.5 на 100000
населения в год**

**Пик заболевания у мужчин приходится на
возраст 50–60 лет, у женщин — на
возраст 30 лет.**

**До 30% трансформация в миелофиброз
по истечении 10 и более лет**

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ЭТ ПО ВОЗ, 2016

Большие критерии:

- 1. Длительный тромбоцитоз $>450,0 \times 10^9/\text{л}$.**
- 2. По данным биопсии костного мозга пролиферация преимущественно мегакариоцитарного ростка**
- 3. Отсутствие ВОЗ-критериев ИП, ПМФ, ХМЛ *BCRABL1+*, МДС или другого миелоидного новообразования.**
- 4. Наличие мутации *JAK2 V617F, CALR, MPL***

Малый критерий –отсутствие реактивного тромбоцитоза.

4 или 3+1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭТ

Тромбозы

Геморрагические осложнения (тромбоцитемический парадокс)

Нарушение микроциркуляции: эритромелалгии, вторичный синдром Рейно, приапизм, ухудшение зрения, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ ПРИ ЭТ

Критерии	Балл
Возраст старше 60 лет	1
Тромбозы в анамнезе	2
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	1
JAК2V617F	2

К факторам риска сердечно сосудистых заболеваний отнесли сахарный диабет, артериальную гипертензию, курение.

0 или 1 балла – низкий риск

2 балла – промежуточный риск

3 балла и более – высокий риск

ЦЕЛИ ТЕРАПИИ ЭТ

- 1. предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;**
- 2. минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в посттромбоцитемический миелофиброз или острый лейкоз;**
- 3. контроль симптомов интоксикации;**
- 4. предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций.**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ЭТ

- 1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (устранение факторов риска);**
- 2. Препараты ацетилсалициловой кислоты или других дезагрегантов**
- 3. Плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей тромбоцитов**

ПОКАЗАНИЯ К ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

1. **Высокий и промежуточный риск**
2. **Низкий риск:**
 - тромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$;
 - перед плановыми оперативными вмешательствами;
 - прогрессирование болезни (увеличение количества тромбоцитов более чем на $300 \times 10^9/\text{л}$ за 3 месяца, появление спленомегалии или конституциональных симптомов);
 - осложнения (тромбоз, кровотечение)

Гидроксимочевина

Интерферон-альфа

Анагрелид

ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ (ПМФ)

Идиопатический (первичный)миелофиброз - хроническое клональное миелопролиферативное новообразование, характеризующееся пролиферацией в костном мозге преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов с разрастанием в финале болезни соединительной ткани и развитием экстрамедуллярного кроветворения

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПМФ

1. **Опухолевая интоксикация**
2. **Спленомегалия**
3. **Анемия**
4. **Инфекционные осложнения**
5. **Тромбоцитопения и геморрагический синдром**
6. **Очаги экстрамедуллярного кроветворения**
7. **Мочекислый диатез (вторичная подагра)**
8. **Вторичный гемосидероз**

КРИТЕРИИ ПМФ

Наличие всех трех больших и двух малых критериев.

Большие критерии:

1. Наличие мегакариоцитарной пролиферации и атипии, обычно сопровождающихся ретикулиновым и/или коллагено-вым фиброзом, или, при отсутствии значительного ретикулинового фиброза, мегакариоцитарные изменения должны сопровождаться гиперклеточным костным мозгом с гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропозом.
2. Отсутствие критериев истинной полицитемии, *BCRABL1+* ХМЛ, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.
3. Наличие *JAK2V617F* или других клональных маркеров (*MPN W151L/K*) или, при отсутствии клональных маркеров, отсутствие подтверждений, что фиброз или другие изменения вторичны по отношению к инфекциям, аутоиммунным или другим хроническим воспалительным заболеваниям, волосатоклеточному лейкозу или другим лимфопролиферативным новообразованиям, метастазам рака в костный мозг или токсической миелопатии.

Малые критерии:

1. Лейкоэритробластоз (наличие незрелых форм гранулоцитов и ядросодержащих эритроцитов, избыток ретикулоцитов) в периферической крови.
2. Анемия.
3. Повышение ЛДГ.
4. Спленомегалия.

ЛЕЧЕНИЕ ПМФ

1. Циторедуктивная терапия
2. Симптоматическая терапия (в том числе ГКС, эритропоэтины, заместительная гемотрансфузионная терапия)
3. Аллогенная трансплантация СКК
4. Хирургическое лечение
5. Ингибиторы JAK-2

