

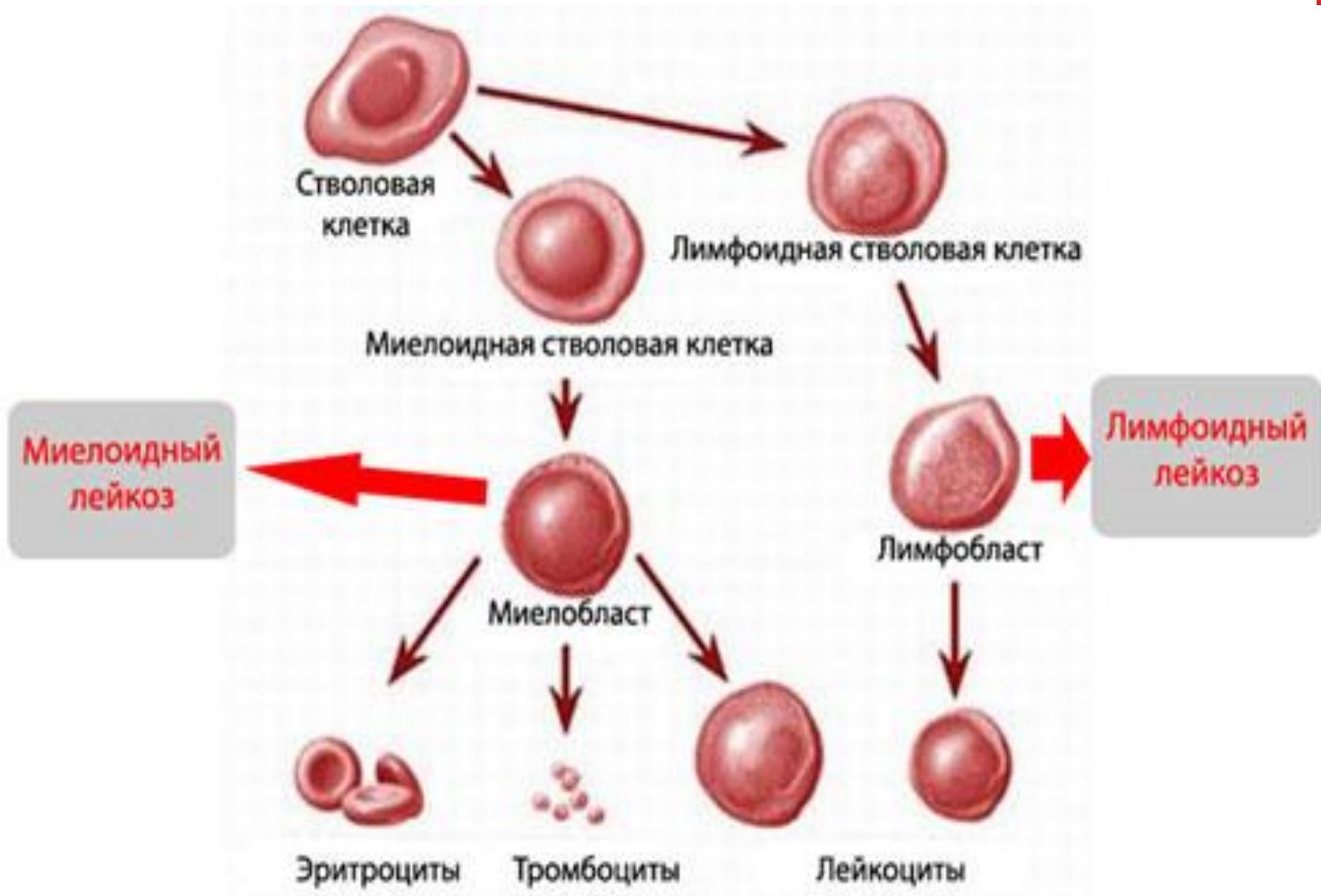
ЛЕКЦИЯ №3  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ  
НОВООБРАЗОВАНИЯ

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

```
graph TD; A[Влияние внешних факторов] --> B[Радиация]; A --> C[Химические вещества];
```

Радиация

Химические  
вещества

# 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)**

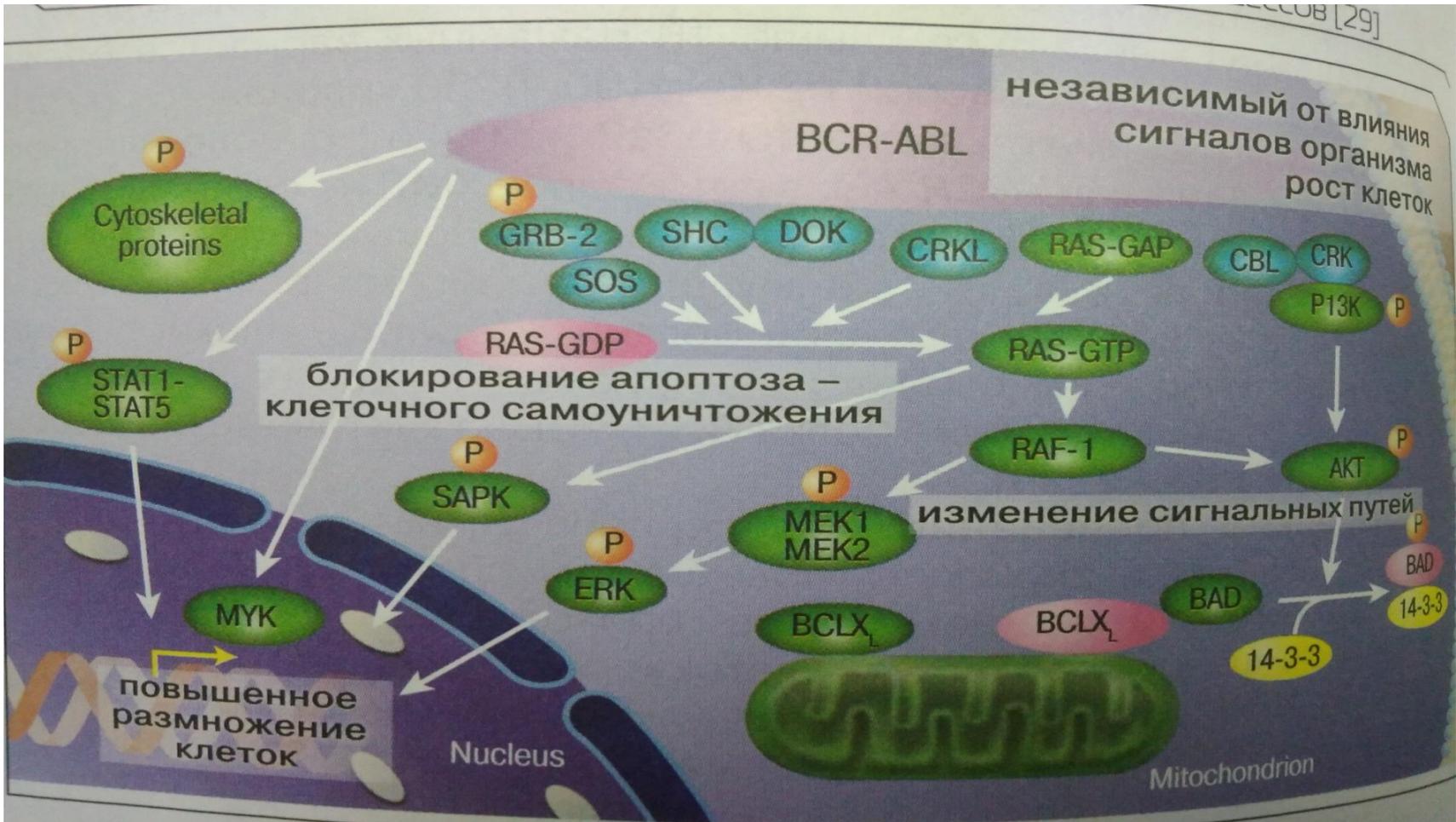
# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХМЛ

- ◎ 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	22,8 $10^9$ /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	no	( 180 - 400)		
PCT	0,27 C [%]	ф очко	( 0,10 - 1,00)		
MPV	5,7 C [fL]		( 5,0 - 10,0)		
PDW	19,3 C [%]		( 12,0 - 18,0)		

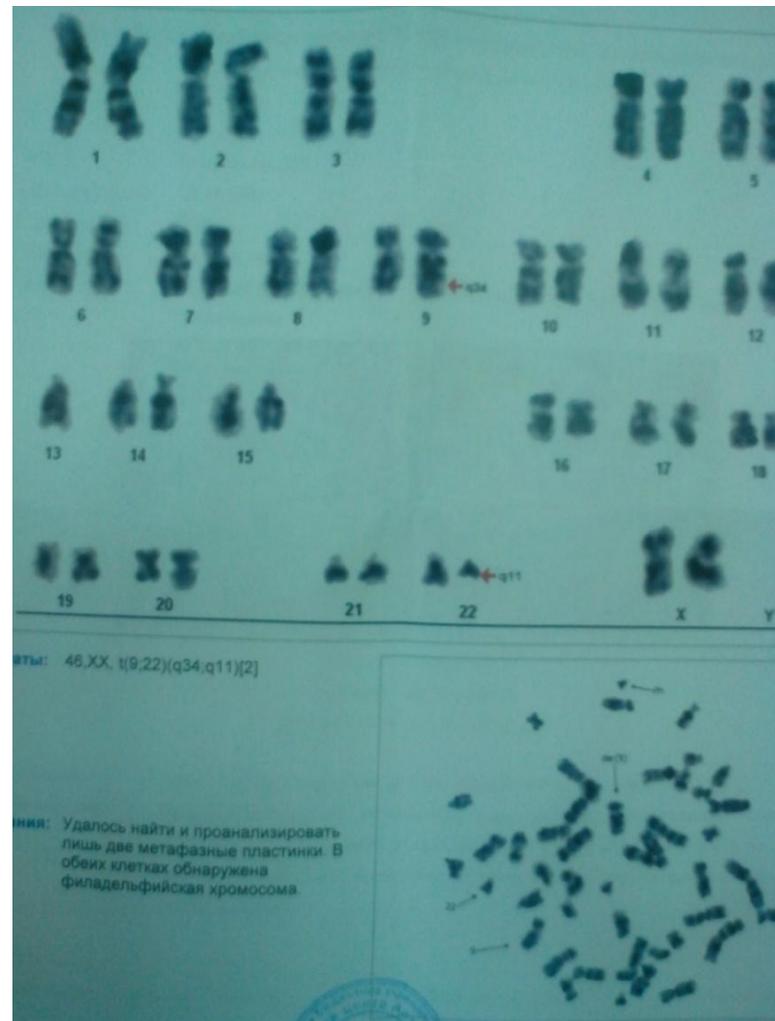
MANUAL DIFFERENTIAL			
BAND	27	MYBL	2
SEG	47	PrMY	2
LYMP	1	MYC	17
Moc	1	MMYC	8
EOS	-	ALYMP	
BASO	1	OTHER	
TOTAL			
NRBC	2/100	TOTAL	
Comment:			

[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



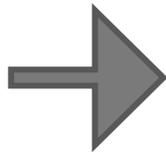
800 мг

# 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

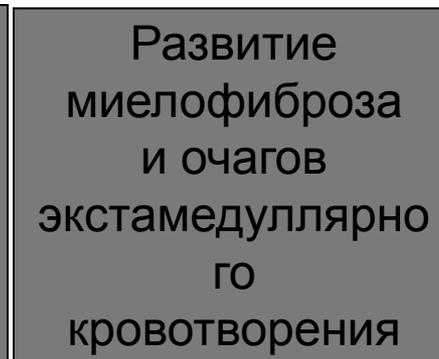
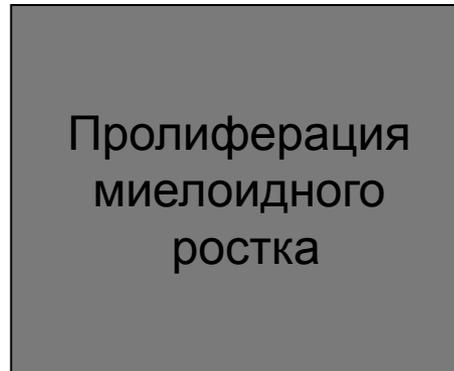
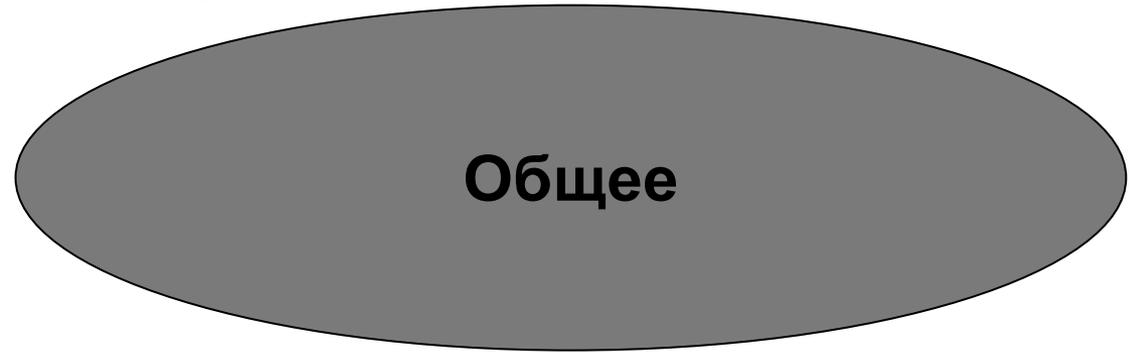
Клинические проявления	Степень токсичности	
	1	2
Слабость, n (%)	34 (33)	10 (10)
Отеки (периферические), n (%)	30 (29)	11(11)
Миалгии, n (%)	20 (19)	1 (1)
Тошнота, n (%)	18 (17)	1 (1)
Головная боль, n (%)	15 (14)	1 (1)
Артралгии, n (%)	9 (9)	2 (2)

# 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

