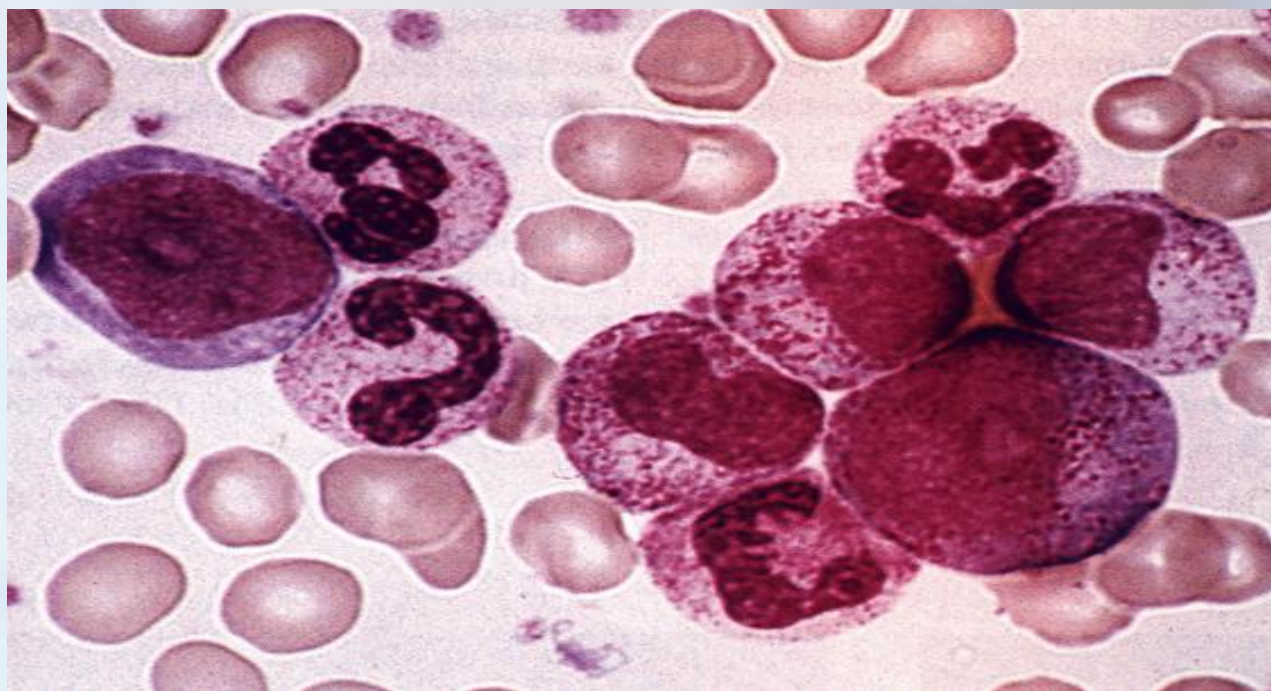




# ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ



Зав каф терапии и ОВП с курсом  
гериатрии ИДПО  
Проф Сафуанова Г.Ш  
**2020**



# Эпидемиология

**Описан более 150 лет назад**

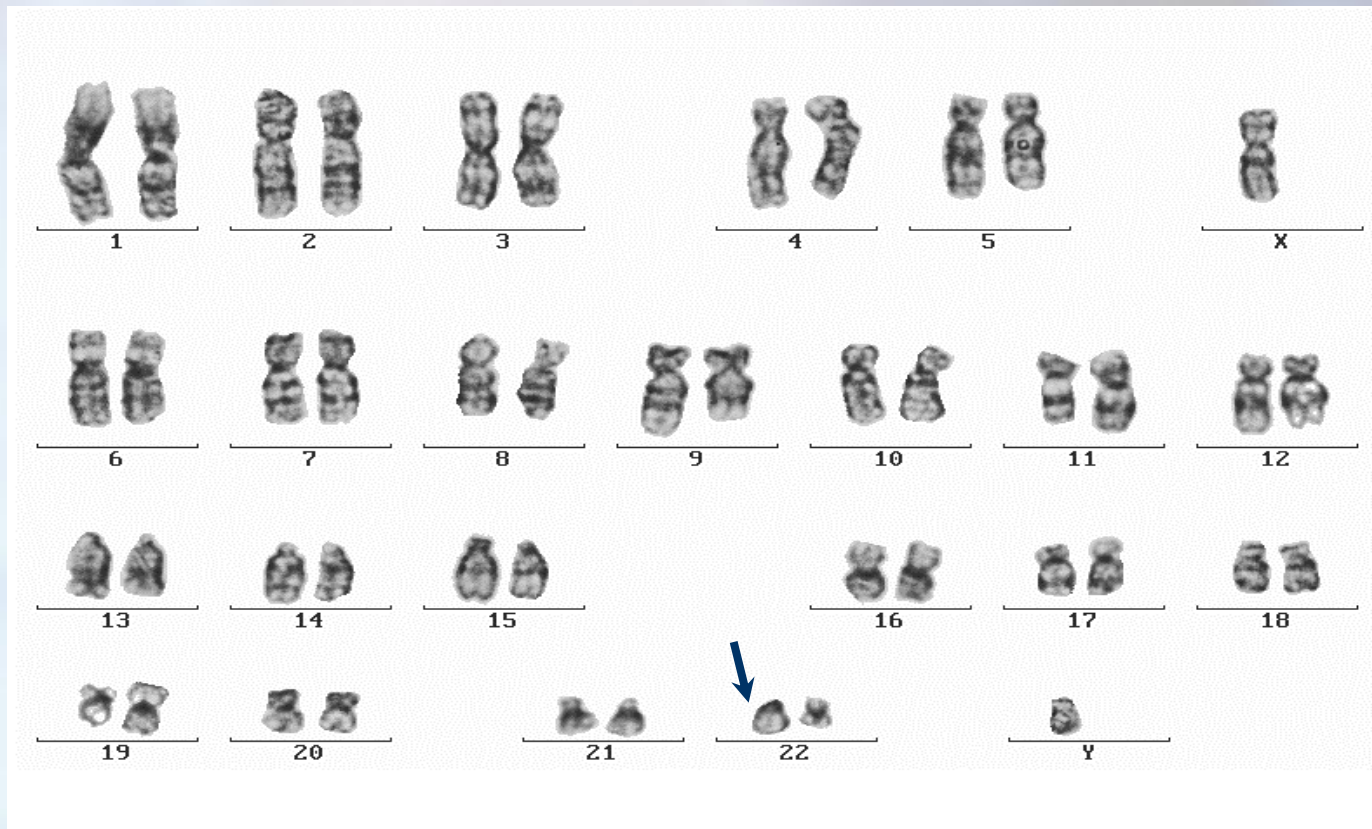
- ~ 25% лейкозов взрослых**
- ~ 2-3% от всех лейкозов у детей**
- ~ Медиана возраста 53 года (данные ГНЦ)**



**ХМЛ - клональное  
заболевание  
ассоциированное с Ph-  
хромосомой и/или слияния  
генов BCR/ABL**

# Первое онкологическое заболевание при котором найдена специфическая хромосомная поломка

(P.Nowell, D.Hungerford, 1960)



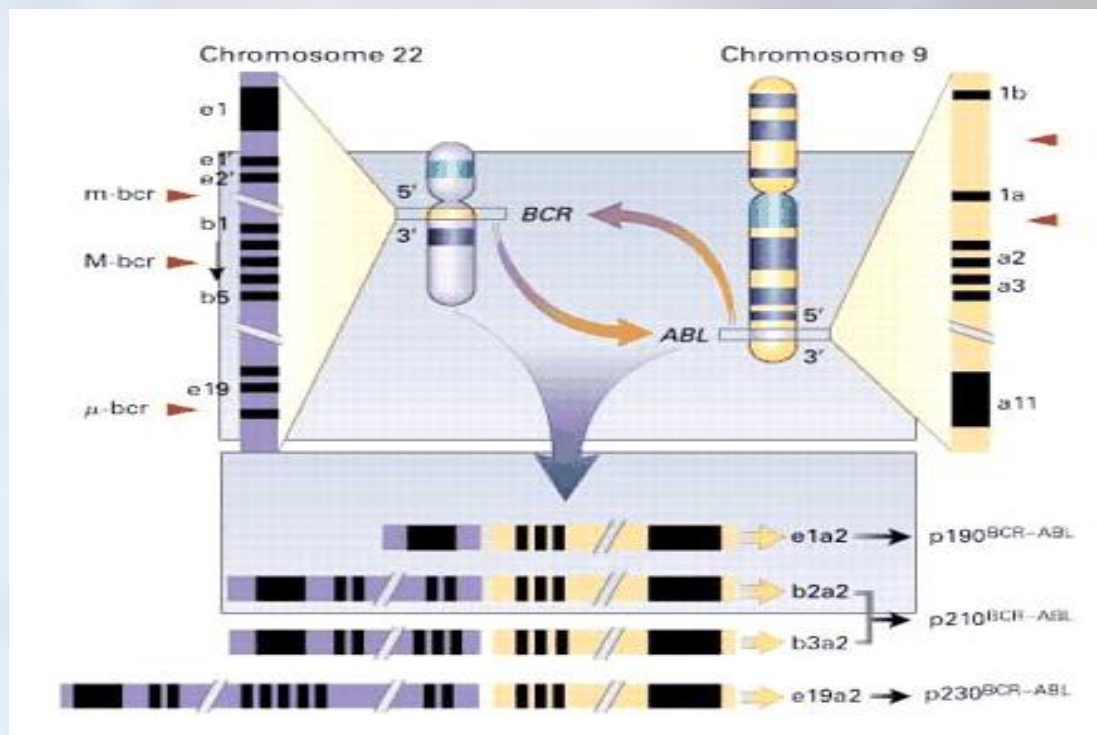
**Филадельфийская хромосома**





# Транслокация t(9;22) у всех больных с ХМЛ

J. Rowley, 1973: реципрокная транслокация t(9;22)



Химерный ген *bcr/abl* → белок *bcr/abl*



# ХМЛ

## Фазы заболевания





# ХМЛ

## Клиническая картина

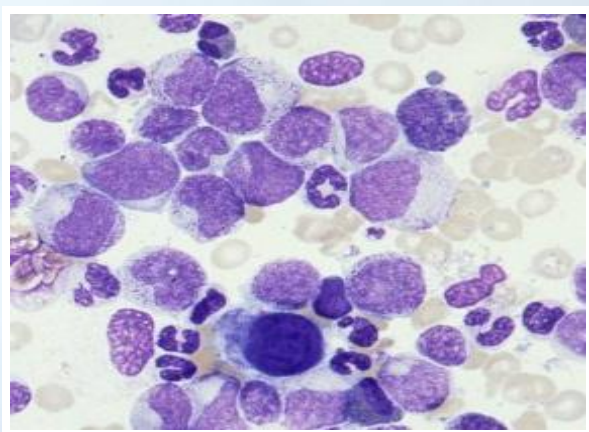
### Хроническая фаза

- Около 85% всех выявленных случаев
- Выявляется случайно у 30-50%
- Тяжесть в левом подреберье
- **Гепатоспленомегалия**
- Утомляемость, похудание, бледность
- **Гиперлейкоцитоз с «левым» сдвигом**
- **Базофилия**
- **Эозинофилия**
- Нет моноцитоза
- Гипертромбоцитоз
- **Анемия 30-50%**
- Бластоз в периферической крови < 5%
- Бластоз в к/м < 10%



# ХМЛ-фаза акселерации

- миелобластов в костном мозге 10-19 %
- базофилы в ОАК - 20 % или более
- тромбоцитоз или тромбоцитопения резистентная к терапии
- лейкоцитоз и спленомегалия резистентные к терапии
- клональная эволюция (изменения кроме  $t(9;22)$ )



<u><math>t(9;22)(q34;q11.2)</math></u>	Первичная аномалия
+8	Вторичные изменения
+del(22)(q11.2)	Вторичные изменения (extra Ph-хромосома)
<u><math>i(17q)</math></u>	Вторичные изменения





# ХМЛ – бластный криз

- Миелобласты в костном мозге 20 % или более
- Экстрамедулярная бластная пролиферация

70 % случаев миелоидные, 20-30 % лимфоидные



# ДИАГНОСТИКА ХМЛ

## Предположительный диагноз

- клиническая картина - спленомегалия
- гематологическая картина- лейкоцитоз со сдвигом влево

## Окончательный диагноз

- обнаружение  $t(9;22)$  и/или bcr-abl

**Без обнаружения  $t(9;22)$  и/или bcr-abl**

**диагноз ХМЛ не правомочен !**

**Окончательный диагноз ставит и лечение проводит гематолог**



# Методы терапии (в историческом порядке)

- Бусульфан
- Гидроксимочевина
- Интерферон- $\alpha$
- Аллогенная ТГСК
- **Иматиниб** (ингибитор тирозин киназы)
- Ингибиторы ТК 2-го поколения (**Нилотиниб, Дазатиниб, Босутиниб**)
- 3-линия: **Панатиниб**
- Экспериментальные виды терапии



# ХМЛ - терапия

- Иматиниб (ГЛИВЕК , филохромин, имоглив, неопакс и др.)
- селективный ингибитор аномального белка bcr/abl тирозин киназы.
- Вызывает гибель клеток содержащих Ph транслокацию.
- с полной гематологической и цитогенетической ремиссией на фоне минимальной токсичности





# Дозирование «Иматиниба»

- Хроническая фаза ХМЛ – 400 мг/день
- Фаза акселерации ХМЛ – 600 мг/день
- Фаза бластного криза ХМЛ – 800 мг/день



## Гиперлейкоцитоз

- лечение «Иматинибом» начинается при любом количестве лейкоцитов;
- сочетанный прием ИТК 1л + Гидреа (1-3 недели) с постепенной отменой Гидреа при снижении числа лейкоцитов;
- обильное питье;
- аллопуринол



# Осложнения терапии

1. Гематологические:
  - Нейтропения
  - Тромбоцитопения
2. Не гематологические



# Не гематологическая ТОКСИЧНОСТЬ

- ✓ Тошнота -43%
- ✓ Миалгия – 41%
- ✓ Отеки – 39%
- ✓ Диарея -39%
- ✓ Сыпь, судороги мышц -26-50%
- ✓ Боль в костях – 32-43%
- ✓ Головокружение – 10%





# Анализы

1-й месяц – еженедельно

Plt  $< 100 \times 10^9 / \text{л}$

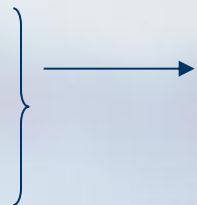
нейтрофилы  $< 1,5 \times 10^9 / \text{л}$



еженедельно

Plt  $> 100 \times 10^9 / \text{л}$

недели



каждые 2

нейтрофилы  $> 1,5 \times 10^9 / \text{л}$

Биохимический анализ;

трансаминазы печени  
мес.

2 раза в течении 1

затем ежемесячно.



# Перерыв и возобновление терапии

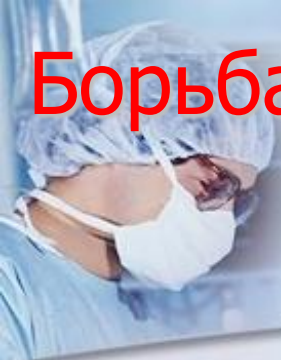
Перерыв в терапии - развитие токсичности 3-4 ст.

- гранулоциты  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоциты  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ;
- повышение трансаминаз выше нормы 5 раз;

Возобновление терапии :

- гранулоциты  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоциты  $> 75 \times 10^9/\text{л}$ ;
- снижение трансаминаз менее 2,5 норм и
- билирубина менее 1,5 норм (сниженная доза ИТК).

# Борьба с не гематологическими осложнениями



*Отеки* – мочегонные, при отеках 2-4 ст. токсичности перерыв в лечении до купирования симптомов;

*Тошнота* – прием препарата во время обеда, запивая большим количеством воды/разбить дозу на 2 порции

*Судороги в мышцах* – дополнительный прием  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{+}$ , хинина.

*Боль в костях и суставах* – анальгетики, НПВС при  $\text{Plt} > 100 \times 10^9/\text{л}$ .

*Кожные высыпания* – если базофилы  $> 30\%$  -антигистаминные, кортикостероиды – 0.5-1.0 мг/кг.

*Диарея* – симптоматические средства, подавляющие перистальтику.

*Увеличение массы тела* – за счет задержки жидкости, низкокалорийная диета, повышение физических нагрузок.

*Повышенная утомляемость* – за счет умеренной анемии, восстановление Hb г/л в течении первых месяцев лечения.

*Нарушение функциональных проб печени* – повышение трансаминаз более в 2,5-5 раз перерыв в лечении.



## Ответ на терапию -Критерии ответа

- **Полный гематологический ответ (ПГО)**
- Тромбоциты  $< 450 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоциты  $< 10 \times 10^9/\text{л}$
- Отсутствие в крови миелоцитов,  
■ промиелоцитов, бластов
- $< 5\%$  базофилов в крови
- Селезенка не пальпируется





# Цитогенетический ответ:

- **полный (ПЦО)** Филадельфийская хромосома в клетках не выявляется (Ph+ 0%)
- **частичный (ЧЦО)** Филадельфийская хромосома выявляется не более чем в 35% клеток (Ph+ 1-35%)
- **Малый** Филадельфийская хромосома выявляется в 36-65% клеток (Ph+ 36-65%)
- **Минимальный** Филадельфийская хромосома выявляется в 66-95% клеток (Ph+ 66-95%)
- **Нет** Филадельфийская хромосома выявляется более чем в 95% клеток (Ph+ > 95%)



# Молекулярный ответ:

## ■ глубокий (ГМО)

Транскрипт bcr-abl не выявляется  
в двух последовательных анализах  
(при чувствительности  $> 10^4$ )

Снижение bcr-abl/abl  $< 0,001$  %

## ■ большой (БМО)

Снижение bcr-abl/abl  $< 0,1$  %

по международной шкале (IS)



# ПРОГНОЗ

- О благоприятном прогнозе для пациента можно судить по оптимальному ответу на лечение в следующие сроки:
- гематологический ответ через 1 месяц,
- ЦГО – через 3 месяца
- БМО – через 6-12 месяцев,
- Чем раньше достигнут БМО и ПГО, тем лучше прогноз.



## **Непреложные правила терапии ХМЛ**

**Необходим длительный, постоянный прием гливека даже у больных с полным цитогенетическим ответом!  
Стоп терапия через 3-4 года ГМО!?**



**Наличие у больного ХМЛ минимального количества Ph+ клеток может быть причиной цитогенетического рецидива и/или источником возникновения резистентных клонов- 16%**



# ИТК – 2-3 поколения

- **нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб (Bristol-Myers Squibb).**
- Они подавляют активность клеток - носительниц большинства известных мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы, кроме одной - **T315I.**
- Панатиниб, единственный преодолевает резистентность к мутации BCR-ABL- T315I.





- У больного р., 48 лет, Жалобы на слабость, тяжесть в области левого подреберья. При объективном исследовании отмечается увеличение селезенки.
- Анализ периферической крови: WBC –  $44,4 \times 10^9/\text{л}$ , RBC –  $3,45 \times 10^{12}$ ,
- Hb – 79 г/ л, MCV – 75,4 фл, MCH- 22,9 пг, MCHC – 304 г/л, PLT –  $1434 \times 10^9/\text{л}$ .
- Лейкоцитарная формула: бласты – 9%, миелоцит- 27%, метамиелоциты- 10%, палочкоядерные нейтрофилы- 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 30%, базофилы- 5%, эозинофилы- 1%, моноциты- 4%, лимфоциты – 3%.
- Какому заболеванию соответствуют лабораторные данные?
- 
- А. Острый лимфобластный лейкоз
- Б. Хронический миелолейкоз (хроническая стадия)
- В. Хронический миелолейкоз (бластный криз)
- Г. Хронический лимфолейкоз





- Больной С., 62 года. В клинической картине наблюдается гепатоспленомегалия, снижение массы тела.
- Анализ периферической крови: WBC –  $85,3 \times 10^9/\text{л}$ , RBC –  $2,52 \times 10^{12}$ ,
- Hb – 82 г/л, MCV – 95,6 фл, MCH- 32,5 пг, MCHC – 340 г/л, PLT –  $336 \times 10^9/\text{л}$ .
- Лейкоцитарная формула: бласты – 35%, промиелоциты – 2%, миелоциты- 2%, метамиелоциты- 1%, палочкоядерные нейтрофилы- 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 19%, базофилы- 33%, эозинофилы- 4%, лимфоциты – 2%.
- Какому заболеванию соответствуют лабораторные данные?
- 
- А. Острый лимфобластный лейкоз
- Б. Хронический миелолейкоз (хроническая стадия)
- В. Хронический миелолейкоз (бластный криз)
- Г. Хронический лимфолейкоз



- Эритроциты  $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$  гемоглобин 135 г/ л, цветовой показатель 0,9, тромбоциты  $220 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $14 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы 0%, базофилы 0 %, метамиелоциты 7%, палочкоядерные нейтрофилы 23%, сегментоядерные нейтрофилы 49%, лимфоциты 14%, моноциты 7%, СОЭ 47 мм/ ч. Токсическая зернистость цитоплазмы нейтрофилов. Какому состоянию соответствует данная гемограмма?
- 
- А. Нормальная гемограмма
- Б. Апластическая анемия
- В. Кровь при воспалительной реакции
- Г. Хронический лимфолейкоз
-