

Хронические миелопролиферативные заболевания

ВОЗ –классификация опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани

- Миелопролиферативные заболевания
- Миелоидные и лимфоидные неоплазии с аномалиями PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания
- Миелодиспластический синдром
- Острая миелоидная лейкемия
- Зрелые В-клеточные неоплазии
- Лимфоидные неоплазии из клеток-предшественников
- Зрелые Т и НК-клеточные неоплазии
- Лимфома Ходжкина
- Лимпролиферативные заболевания, ассоциированные с иммунодефицитом
- Гистиоцитарные и дендритноклеточные неоплазии

Миелопролиферативные неоплазии

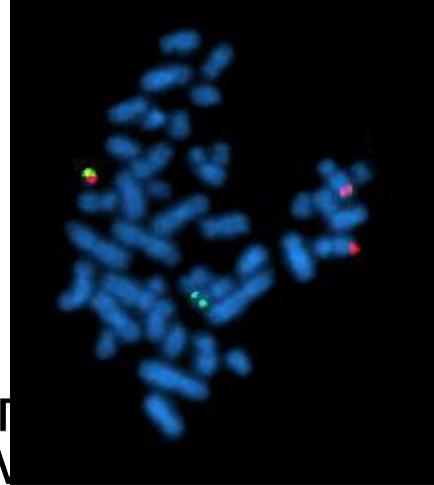
- Хронический миелолейкоз (BCR-ABL позитивный)
- Хроническая нейтрофильная лейкемия
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хроническая эозинофильная лейкемия
- Мастоцитоз
- Миелопролиферативная неоплазия неуточненная

- Миелопролиферативные заболевания (неоплазии) – нарушения гемопоэтической стволовой клетки, характеризующиеся пролиферацией в одной или более миелоидной линии (гранулоцитарной, эритроцитарной, мегакариоцитарной или тучных клеток)
- Заболеваемость- 6-10 на 100 000 населения в год
- Пик заболеваемости -50-70 лет, но встречаются случаи ХМЛ и ЭТ у детей

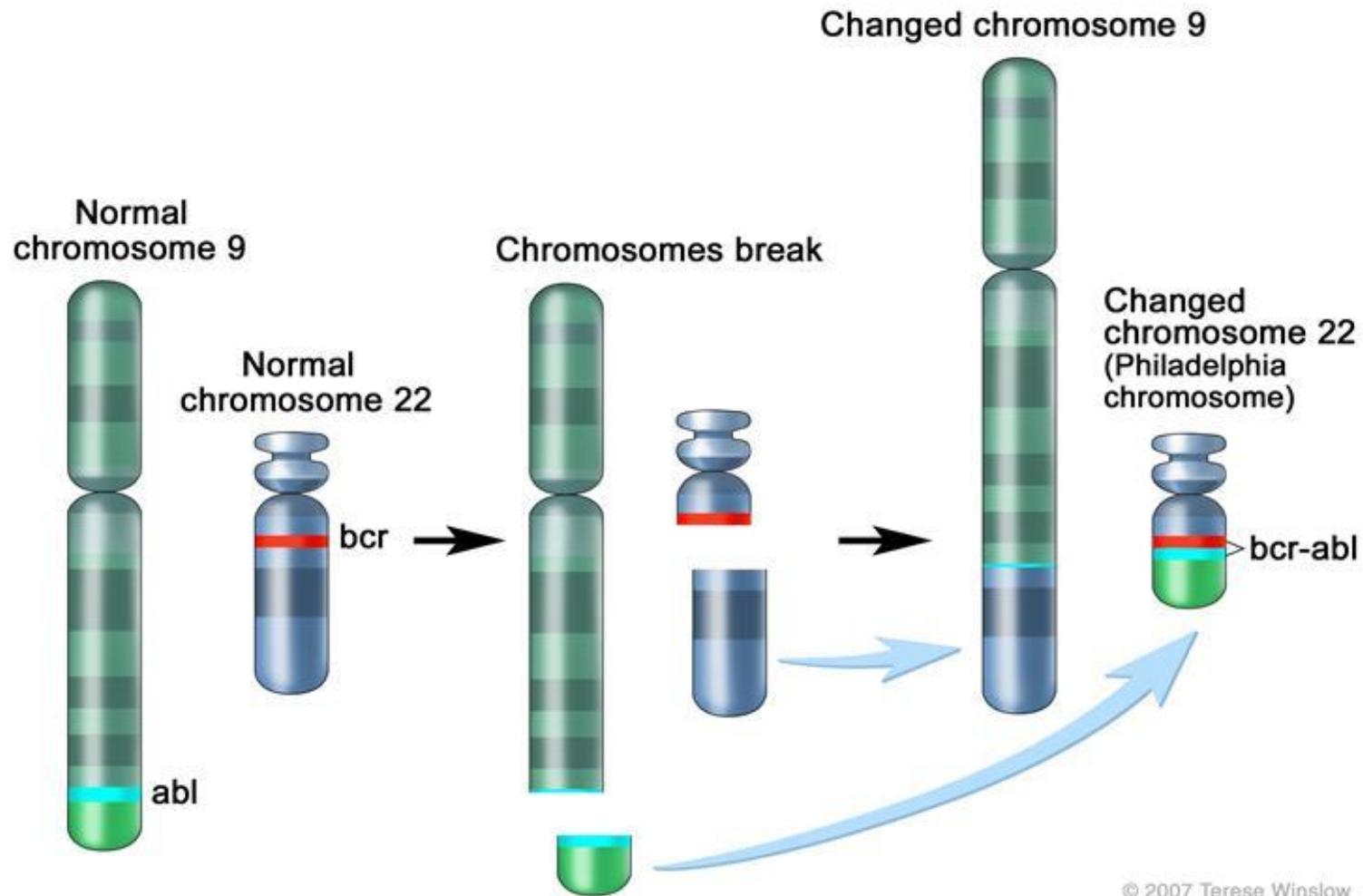
Общие характеристики миелопролиферативных заболеваний

- Гиперцеллюлярный костный мозг с созреванием с повышением количества гранулоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов в периферической крови
- Спленомегалия и гепатомегалия за счет экстрамедулярного кроветворения
- Терминальная фаза: развитие миелофиброза с неэффективным кроветворением; трансформация в фазу острого лейкоза (>20% бластов)

Хронический миелолейкоз (BCR-ABL1 ПОЗИТИВНЫЙ)



- На примере ХМЛ впервые была показана связь злокачественного заболевания с конкретной генетической аномалией. В случае ХМЛ такой характерной аномалией является хромосомная транслокация, которая проявляется присутствием в [кариотипе](#) так называемой филадельфийской хромосомы. Эта мутантная хромосома получила своё название по месту работы её первооткрывателей, Питера Ноуелла ([Пенсильванский университет](#)) и Дэвида Хангерфорда ([Онкологический центр Фокса Чейза](#)), которые впервые описали её в 1960 году в [Филадельфии](#) (штат [Пенсильвания](#), [США](#))^[1].
- При этой транслокации, участки [9-й](#) и [22-й хромосом](#) меняются местами. В результате, фрагмент гена BCR из хромосомы 22 и ген ABL из хромосомы 9 образуют единую [рамку считывания](#). Продуктами этого аномального слитого гена могут быть белки с [молекулярной массой](#) 210 (p210) или, реже, 185 [кДа](#) (p185). Так как в норме белок ABL содержит [тирозинкиназный домен](#), продукт мутантного гена также является тирозинкиназой^{[2][3]}.



Хронический миелолейкоз (BCR-ABL ПОЗИТИВНЫЙ)

- **Эпидемиология**

В структуре заболеваемости гемобластозами хронический миелолейкоз занимает пятое место (8,9% случаев).

Нестандартизованный среднегодовой показатель заболеваемости на 100 000 населения составляет 1 случай. Хронический миелолейкоз одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, болеют обычно люди в возрасте 30—70 лет, в детском и юношеском возрасте заболевание встречается редко.

Течение заболевания

- Хроническая фаза
- Фаза акселерации
- Бластный криз (бластная фаза)

Хронический миелолейкоз (BCR-ABL1позитивный)

- Хроническая фаза

Периферическая кровь – лейкоцитоз ($12-1000 \cdot 10^9/\text{л}$)

Нейтрофилы различных стадий созревания с повышением процентного содержания миелоцитов и сегментированных форм

Бласты обычно менее 2%

Может быть базофилия и эозинофилия

Моноциты обычно менее 3% (при p190 BCR ABL1 изоформе может быть значительный моноцитоз)

Тромбоциты нормальные и повышенные

Миелограмма – клеточность резко повышена Преобладает гранулоцитарный росток с картиной созревания аналогичной периферической крови

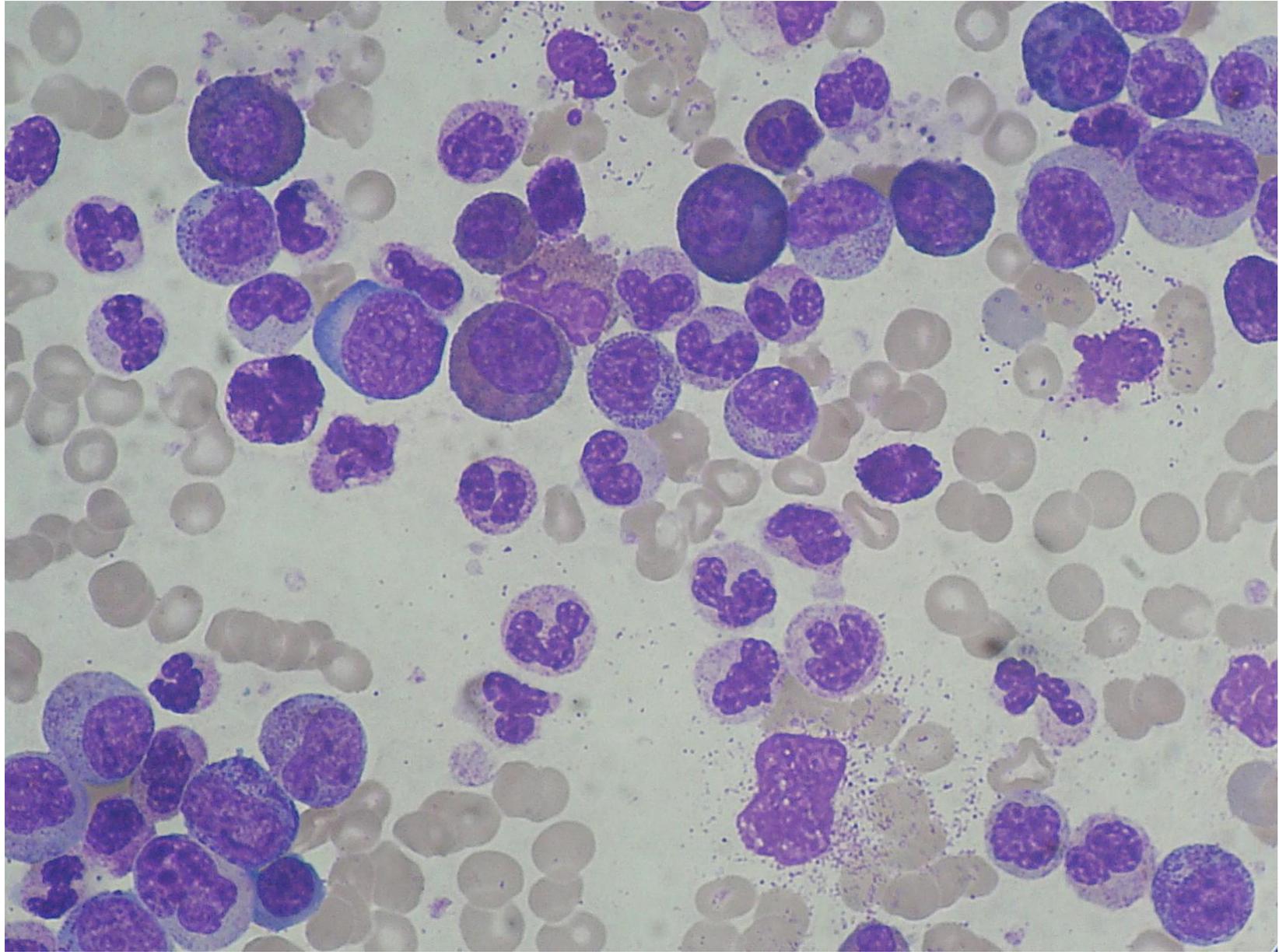
Бласты менее 10% (как правило менее 5%) Эритропоэз обычно сужен.

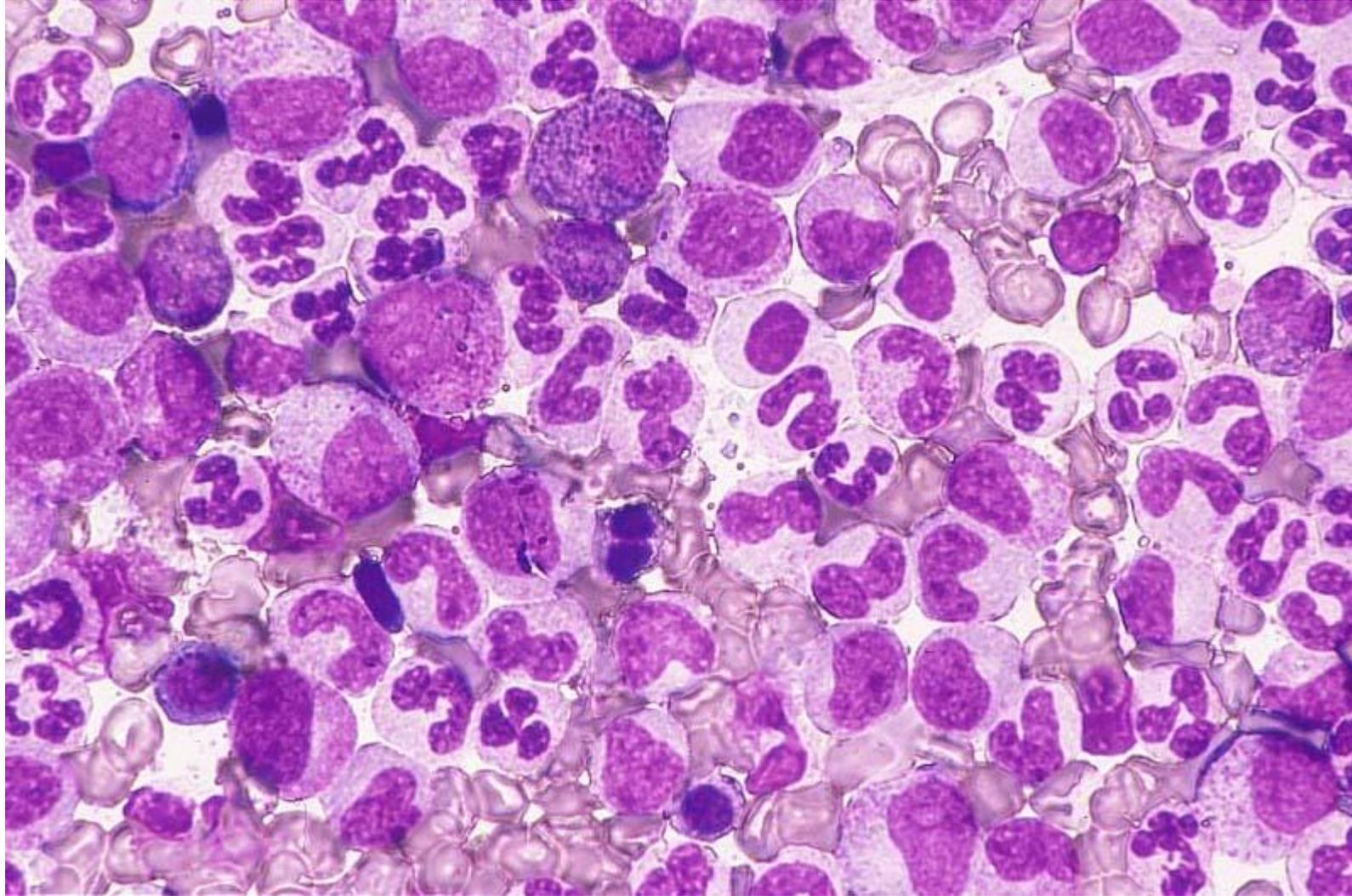
Мегакариоциты меньше по размеру, чем обычно, гиполобулярные(dwarf-карликовые), часто

повышенном количестве

Псевдо-Гоше клетки и макрофаги морской синевы

Значимых признаков дисплазии нет





Фаза акселерации

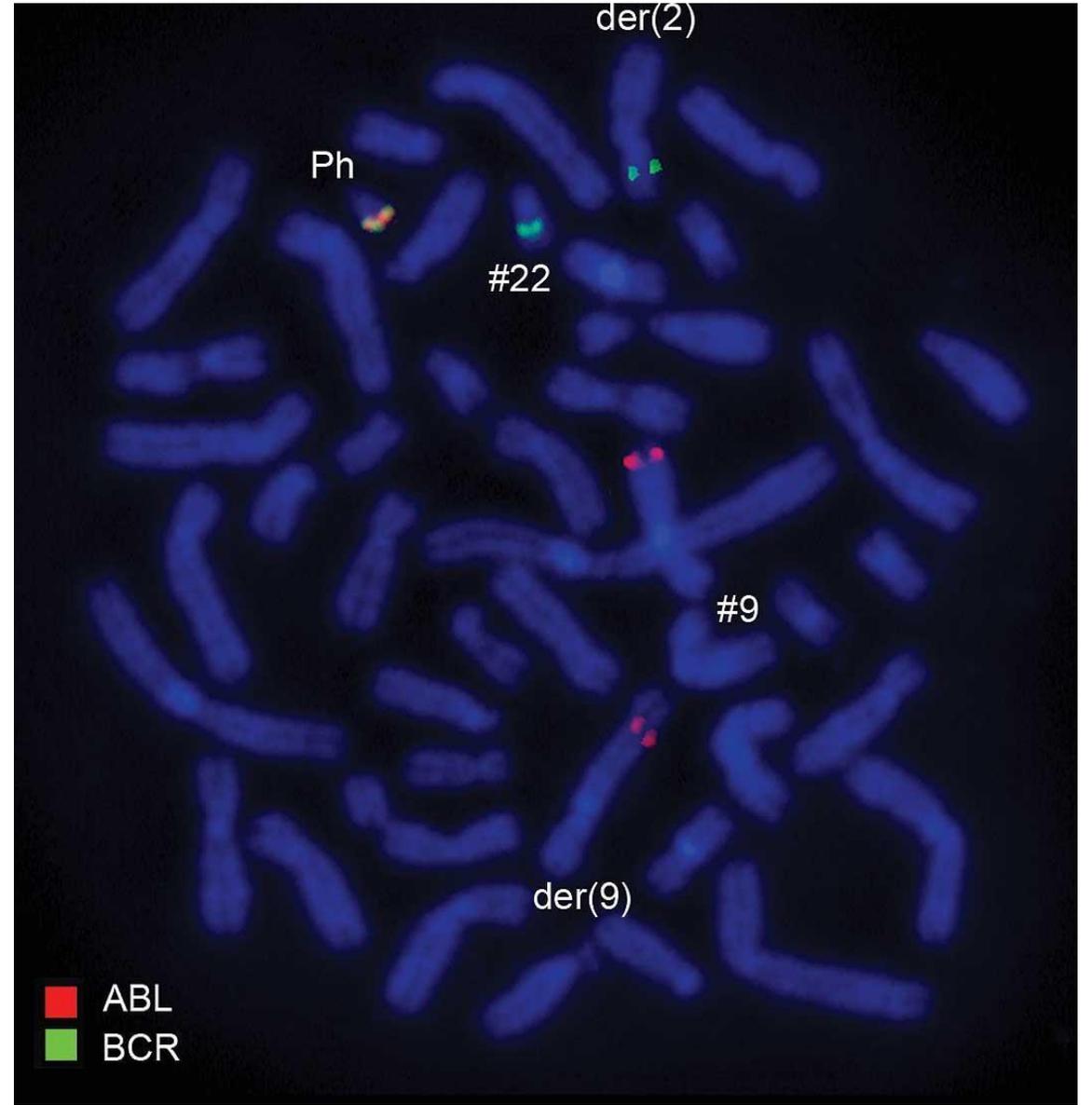
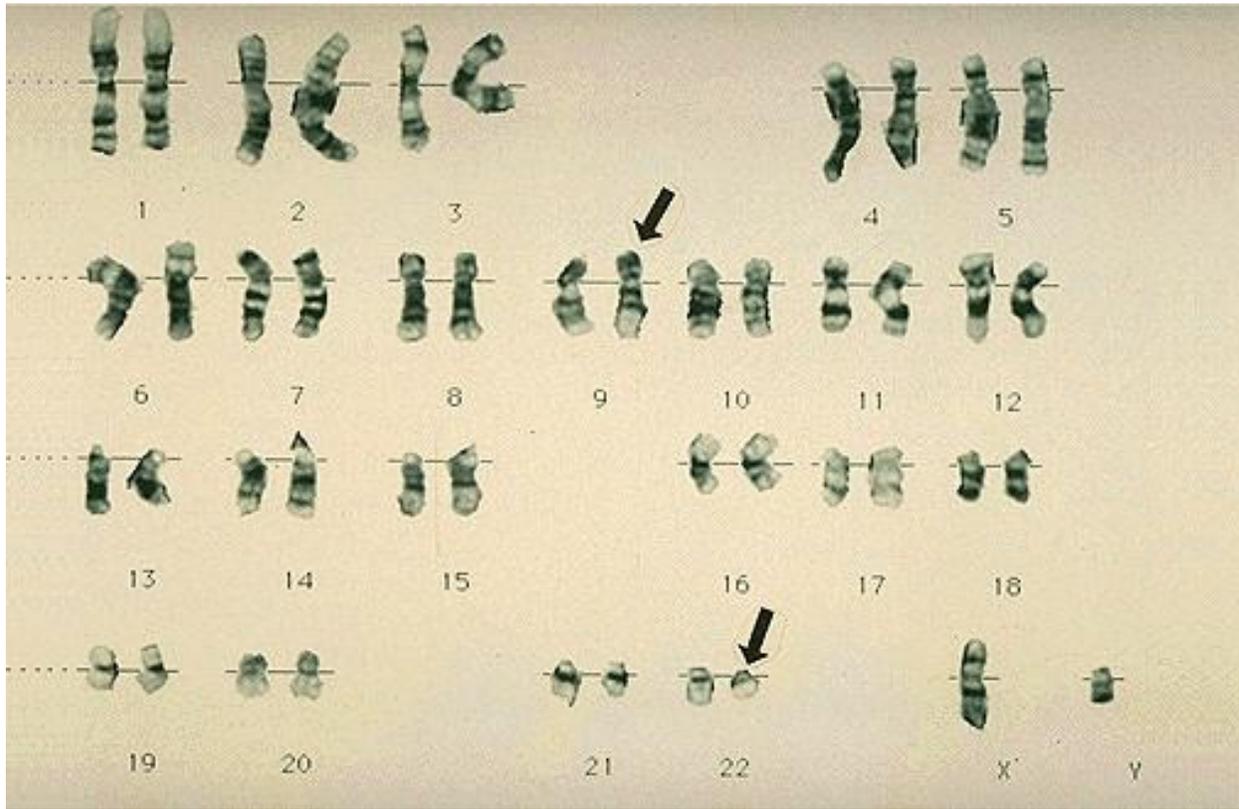
- Резистентный лейкоцитоз
- Резистентный тромбоцитоз или тромбоцитопения
- Базофилия >20% в крови
- 10-19% миелобластов в крови или костном мозге
- Могут появиться черты дисплазии
- Появление лимфобластов расценивается как бластный криз

Бластная фаза(бластный криз)

- Количество бластов равно или более 20% в крови или костном мозге
- Экстрamedуллярная бластная пролиферация

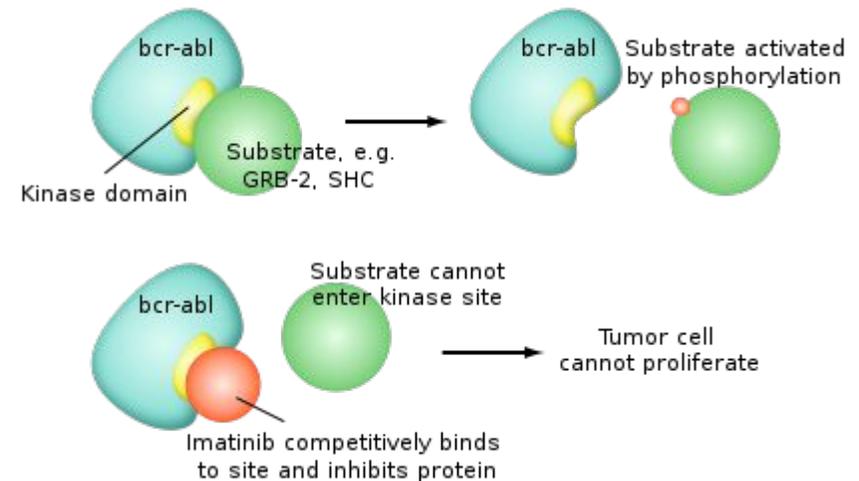
Лабораторное обследование

- Клинический анализ крови
- Миелограмма
- Трепанобиопсия
- Цитогенетика: FISH, стандартное кариотипирование
- Молекулярно-биологическое исследование – ПЦР и др.



Направления терапии

- Химиотерапия – бисульфан, гидреа – сдерживание пролиферации – выживаемость 2-3 года
- Ингибиторы тирозинкиназы- иматиниб (гливек)- полный цитогенетический ответ у 70-90% ; 5-летняя выживаемость -95%
- Интерферон
- Трансплантация



Первичный миелофиброз (идиопатической миелофиброз)

- ХМПЗ характеризуется пролиферацией преимущественно в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростке, реактивным разрастанием фиброзной ткани в костном мозге и экстрамедуллярным гемопоэзом
- Эпидемиология: 0.5 -1.5 на 100 000 населения в год с пиком от 60 до 70 лет.
- Различают префибротическую и фибротическую стадию

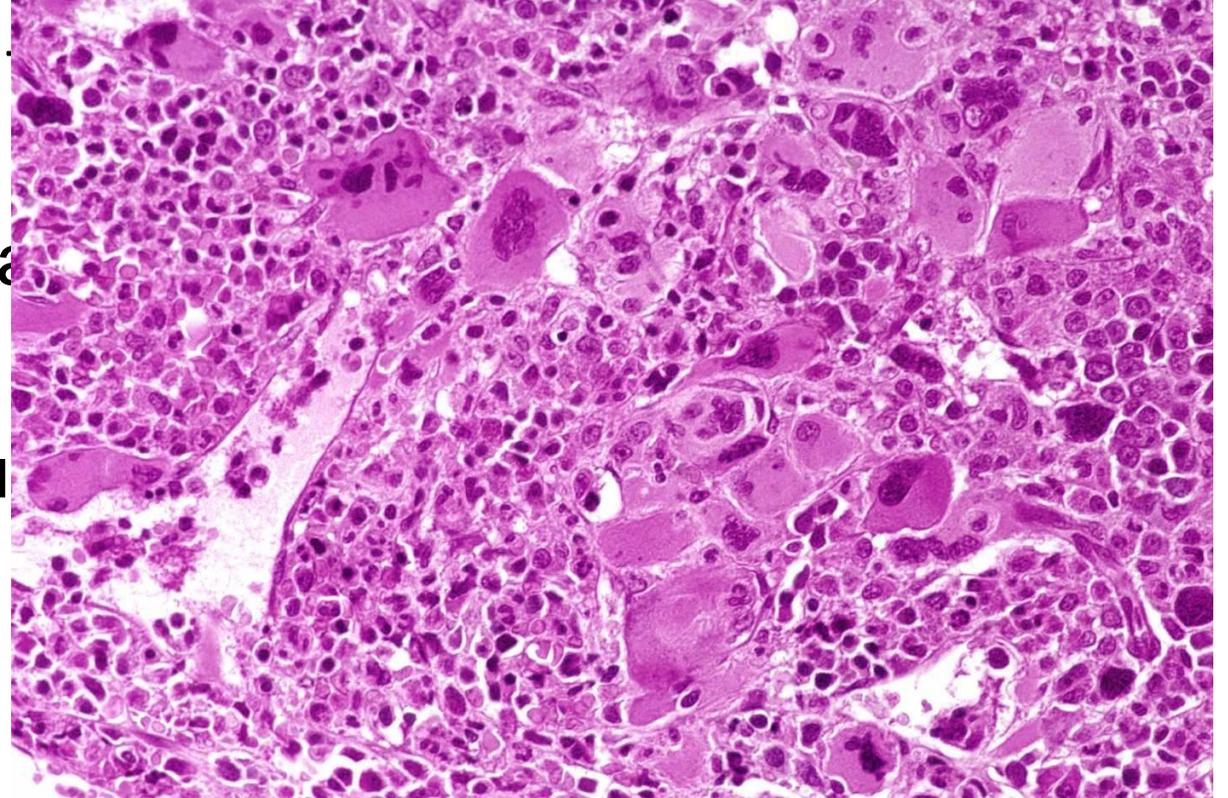
Лабораторное обследование

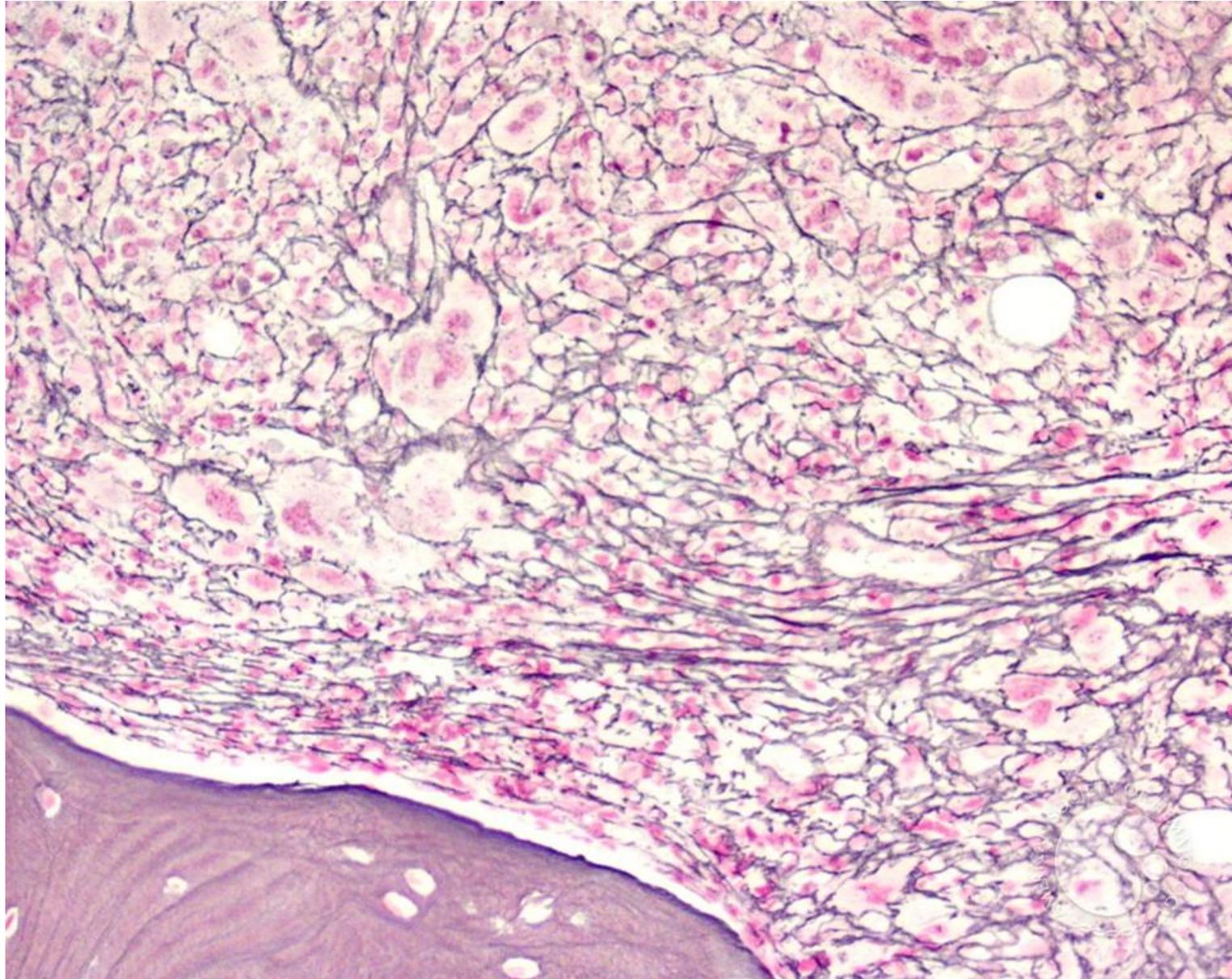
- Клинический анализ крови –
Лейкоцитоз со сдвигом влево
Анемия: выраженный
анизопойкилоцитоз
эритроцитов, каплевидные
эритроциты



КОСТНЫЙ МОЗГ

- На префибротической стадии гиперцеллюлярный
- С нарастанием миелофиброза сухой пунктат
- Обязательна трепанобиопсия
- Цитогетика
- МБИ – JAK2V617F мутация





Факторы прогноза

- На префибротической стадии – выживаемость 10-15 лет
- На стадии фиброза – 3-7 лет
- Осложнения – инфекции, геморрагии, тромбоемболии, сердечная недостаточность, трансформация в острый лейкоз (5-30%)

Истинная полицитемия

- ХМПЗ характеризуется повышением продукции эритроцитов, независимым от нормальной регуляции, а также пролиферацией в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ряду
- Мутация JAK2 – около 100%
- Эпидемиология – 0.7-2.6 на 100 000. Средний возраст - 60 лет

Фазы заболевания

1. Предполицитемическая стадия – пограничный или умеренный эритроцитоз
2. Развернутая полицитемическая стадия с постепенным нарастанием спленомегалии и фиброза
3. Фаза постполицитемического миелофиброза с цитопенией

Клинические проявления

- Плеторический синдром – красное лицо, кожный зуд, парэстезии
- Тромбозы в различных органах , головная боль
- Гипертензия

Критерии диагностики

- Большие критерии

- Гемоглобин больше 165 г/л у мужчин и больше 160 г/л у женщин

- или гематокрит >49% у мужчин и >48% у женщин

- Наличие JAK2 V617F или другие функционально схожие мутации JAK2

- Биопсия костного мозга демонстрирует гиперцеллюлярность по 3 росткам с выраженной эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной пролиферацией с плеоморфными зрелыми гранулоцитами

- Малые критерии

- Уровень эритропоэтина ниже нормы

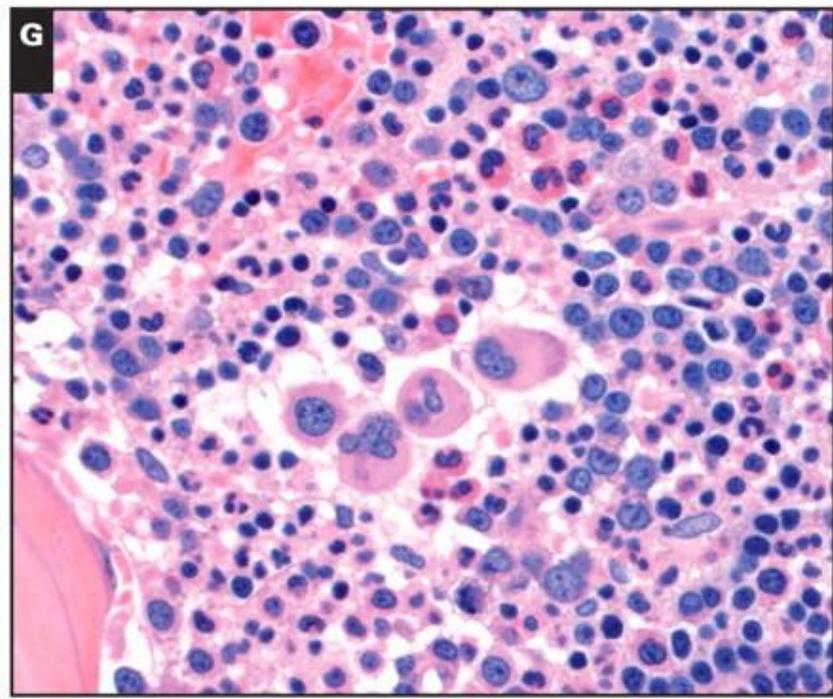
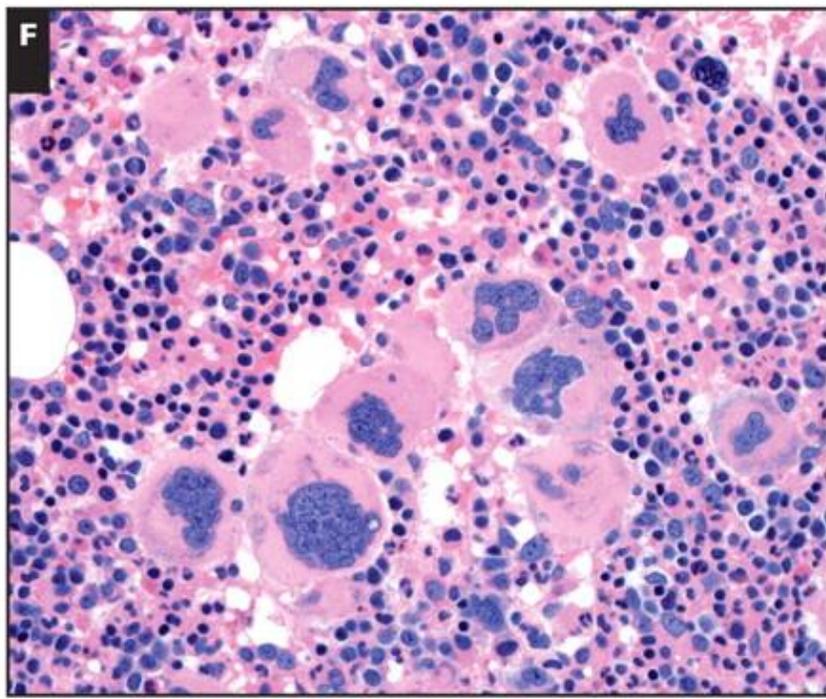
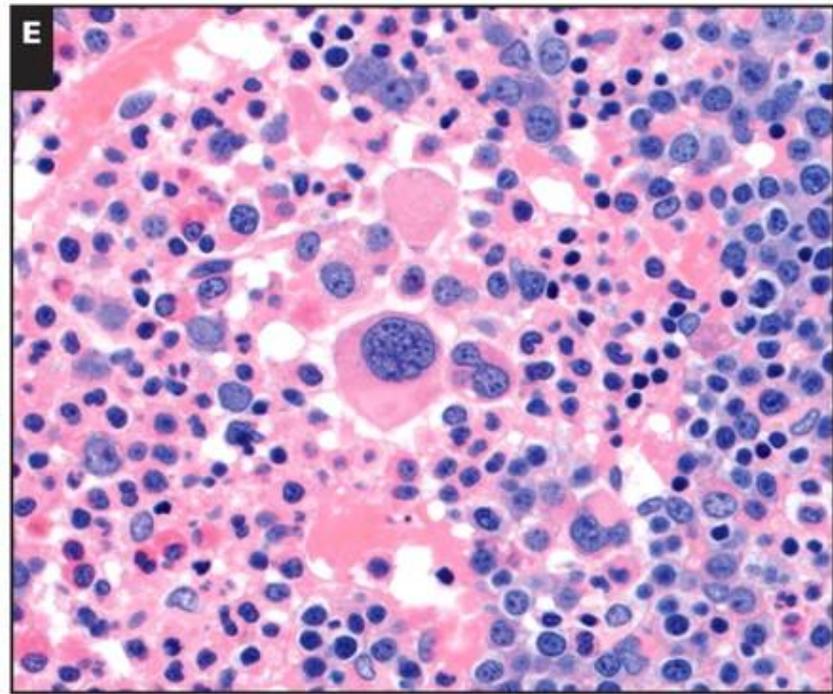
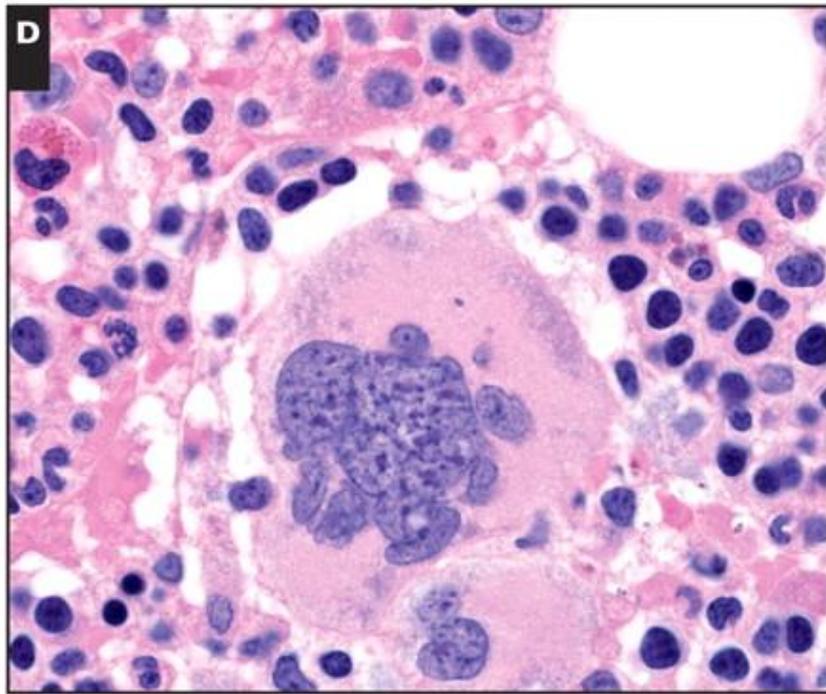
- Эндогенное формирование эритроидных колоний *in vitro*

Диагноз достоверен при выполнении 2 больших критериев и 1 малого или 3-х больших

- Критерий 2 (биопсия) может быть необязательным для постановки диагноза при уровне гемоглобина >185 г/л у мужчин и >165 г/л у женщин при выполнении всех остальных критериев

Лабораторная диагностика

- Клинический анализ крови – повышение уровня гемоглобина, умеренное повышение количества лейкоцитов, реже тромбоцитов - дифференциальная диагностика с вторичными эритроцитозами
- Определение уровня эритропоэтина
- Миелограмма, трепанобиопсия
- МБИ, цитогенетика

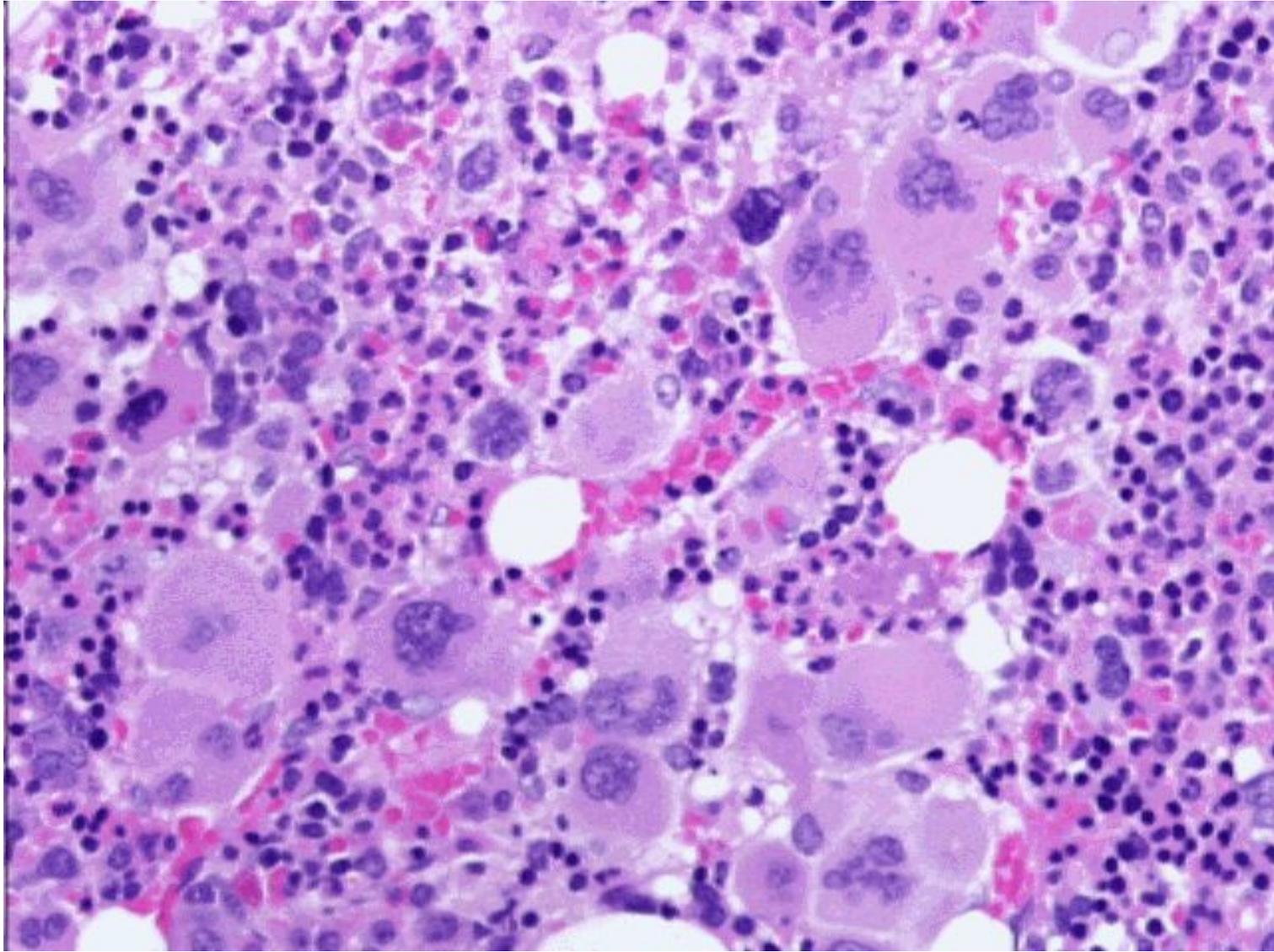


Факторы прогноза

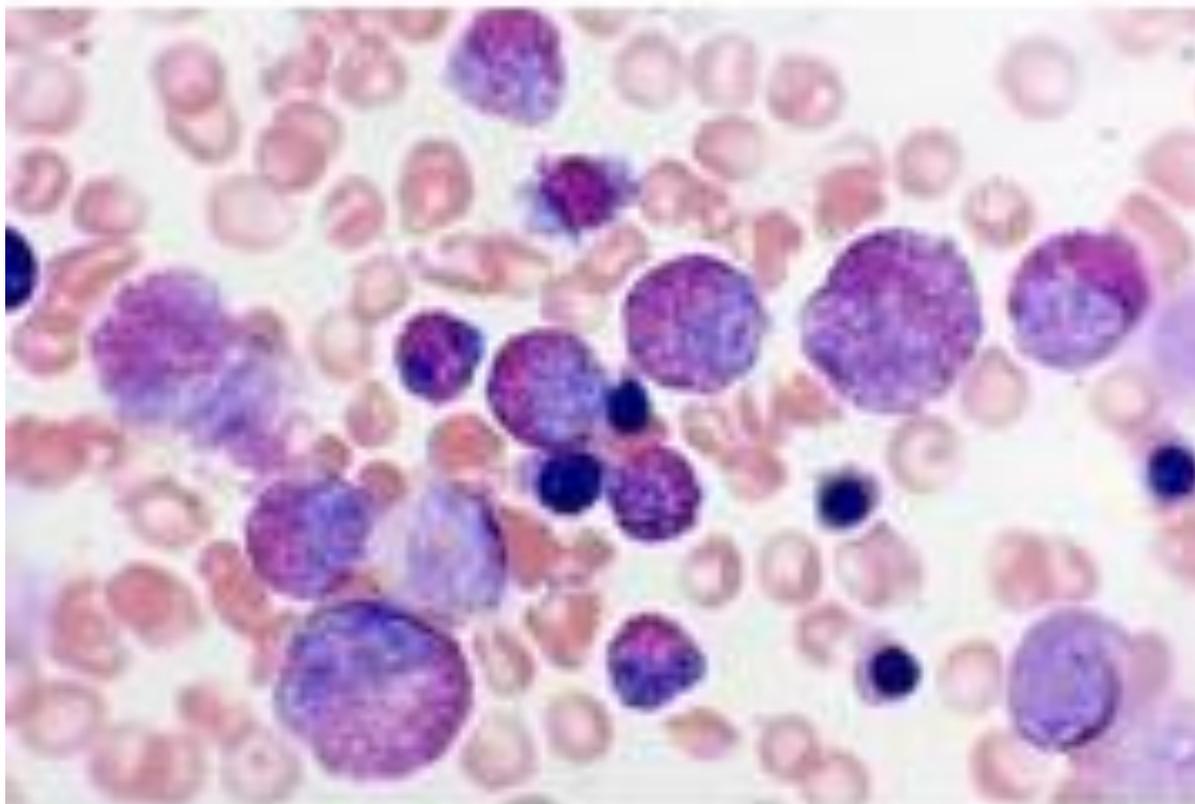
- Высокий уровень 10-летней выживаемости
- Осложнения – тромбозы и геморрагии
- 20% - трансформация в миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз

Эссенциальная тромбоцитемия

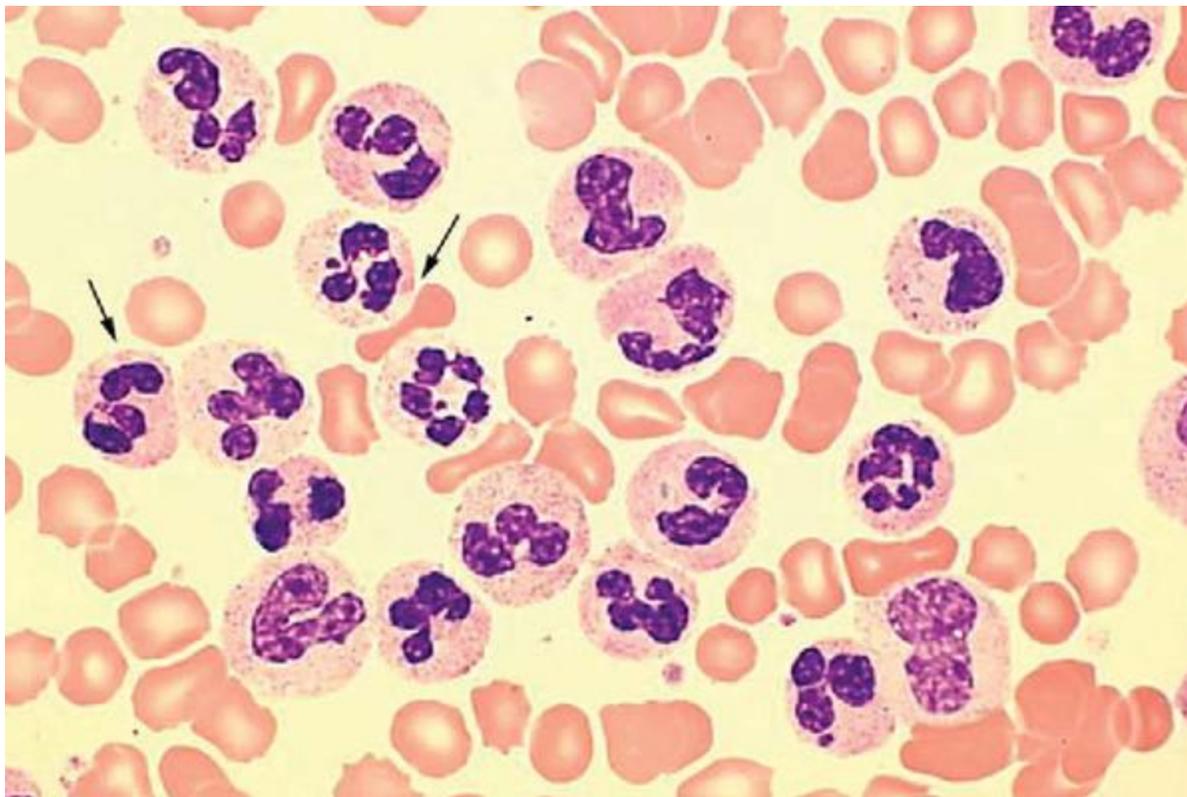
- ХМПЗ, характеризующееся вовлечением мегакариоцитарного ростка, наличием тромбоцитоза $>450 \cdot 10^9/\text{л}$ в периферической крови, эпизодами тромбоза и геморрагии
- Заболеваемость 1 на 100 000 населения в год (возраст 50-60лет)
- 40-50% - JAK2 мутация
- Средняя выживаемость -15 лет



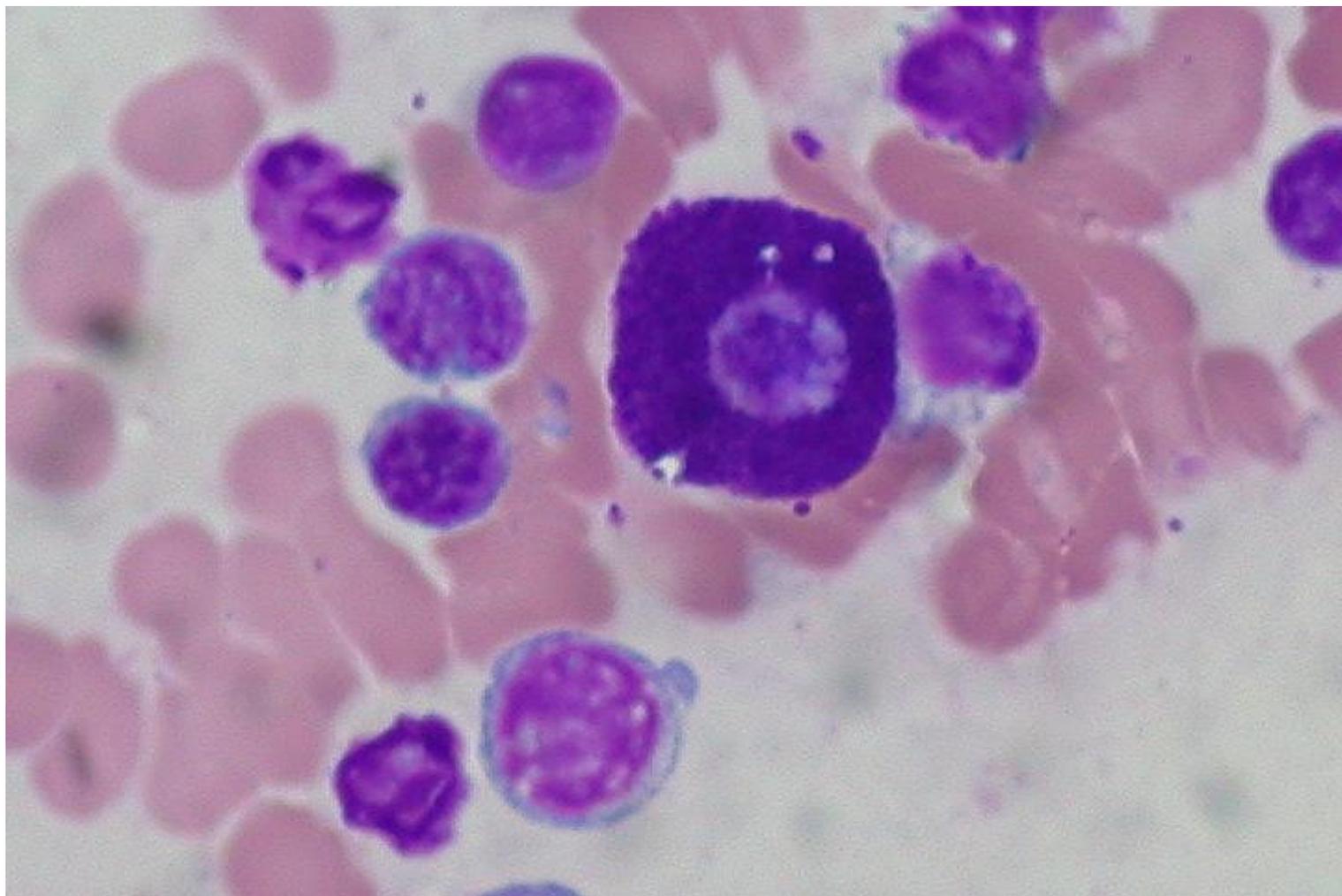
Хроническая эозинофильная лейкемия



Хроническая нейтрофильная лейкемия



Мастоцитоз



Спасибо за внимание !

