

# Хронические лейкозы

# Классификация лейкозов

## 1. Острые:

- Миелоидные
- Лимфоидные

## 2. Хронические

# Результаты анализов

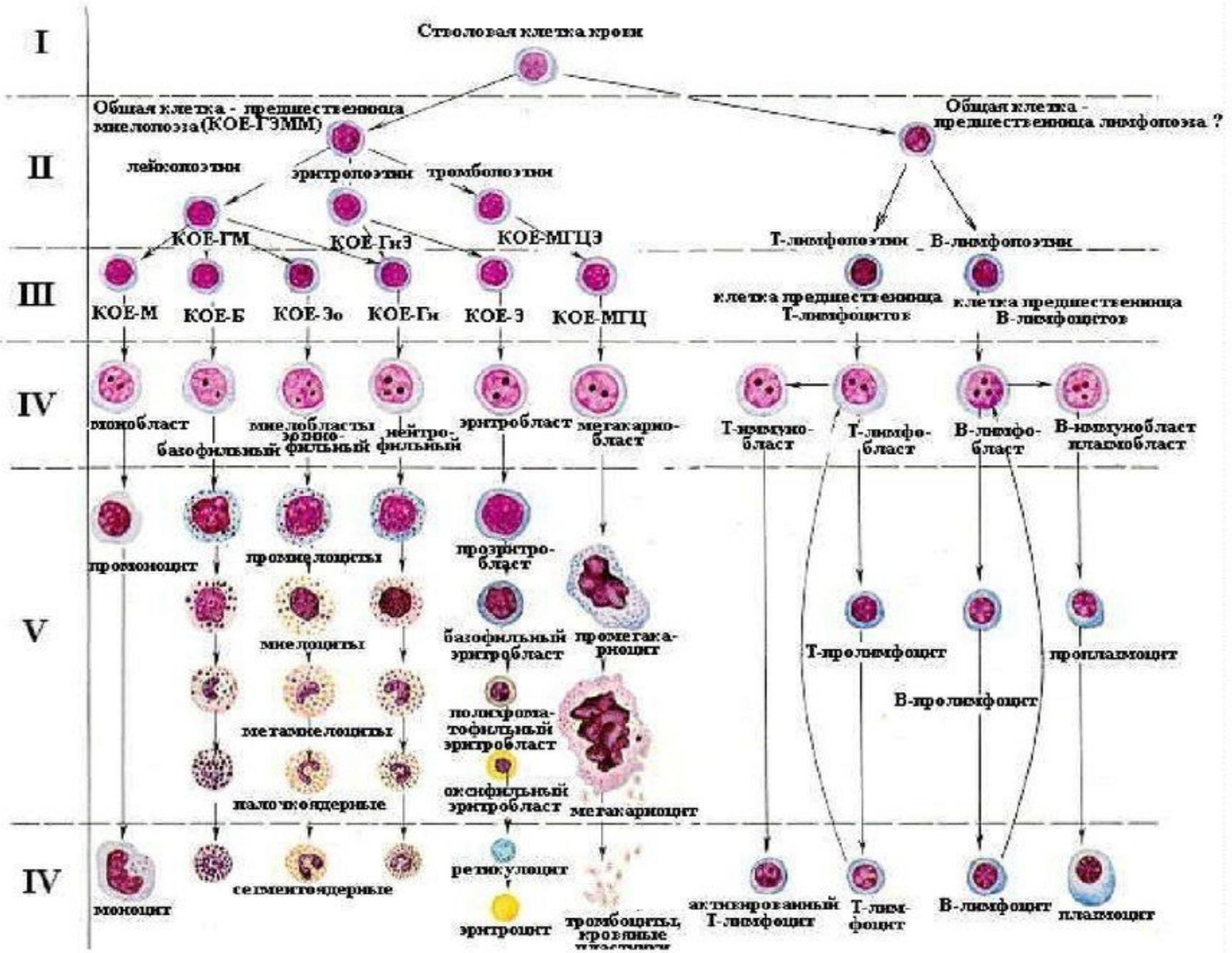
Лейкоциты (WBC)  $35 \times 10^9/\text{л}$

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
70%	-	-	-	-	10%	11%	9%		

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
3%	7%	15%	18	20%	25%	11%	9%	10%	9%

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
-	-	-	-	3%	10%	85%	2%	0	1

# Схема - постэмбриональный гемоцитопоз.



# Лейкозы

## 1. Хронические миелопролиферативные заболевания:

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Идиопатический миелофиброз
- Истинная полицитемия
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

# Лейкозы

## 2. Хронические лимфопролиферативные заболевания:

- Хронический лимфолейкоз
- Лимфома Ходжкина
- Неходжкинские лимфомы
- Парапротейнемические гемобластозы

## КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВОЗ, 2008 г.)

- Острый миелоидный лейкоз (AML)
- Миелодиспластический синдром (MDS)
- Миелопролиферативные неоплазии (MPN)
- МДС/МПН (MDS/MPN)
- Миелоидные и/или лимфоидные опухоли, ассоциированные с эозинофилией и PDGFR или FGFR1 перестройками

# Миелопролиферативные неоплазии

- Хронический миелолейкоз, BCR-ABL1 позитивный
- ***Хронический нейтрофильный лейкоз***
- Истинная полицитемия
- Первичный миелофиброз
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный иным образом
- Мастоцитоз
- Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

# Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования

- 
- *Атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ)*
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)
- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания неклассифицируемые

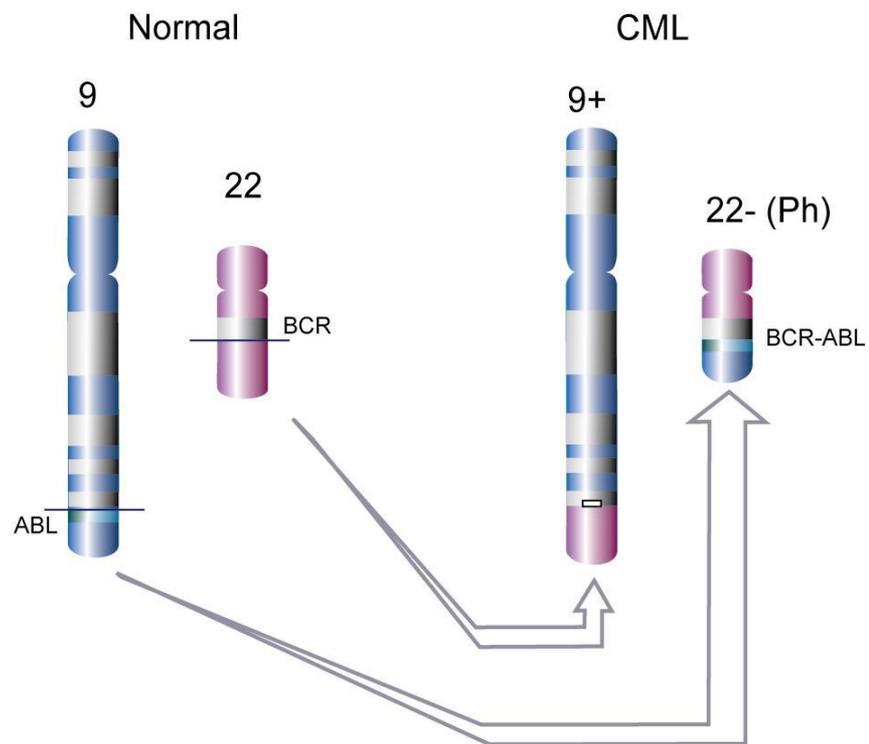
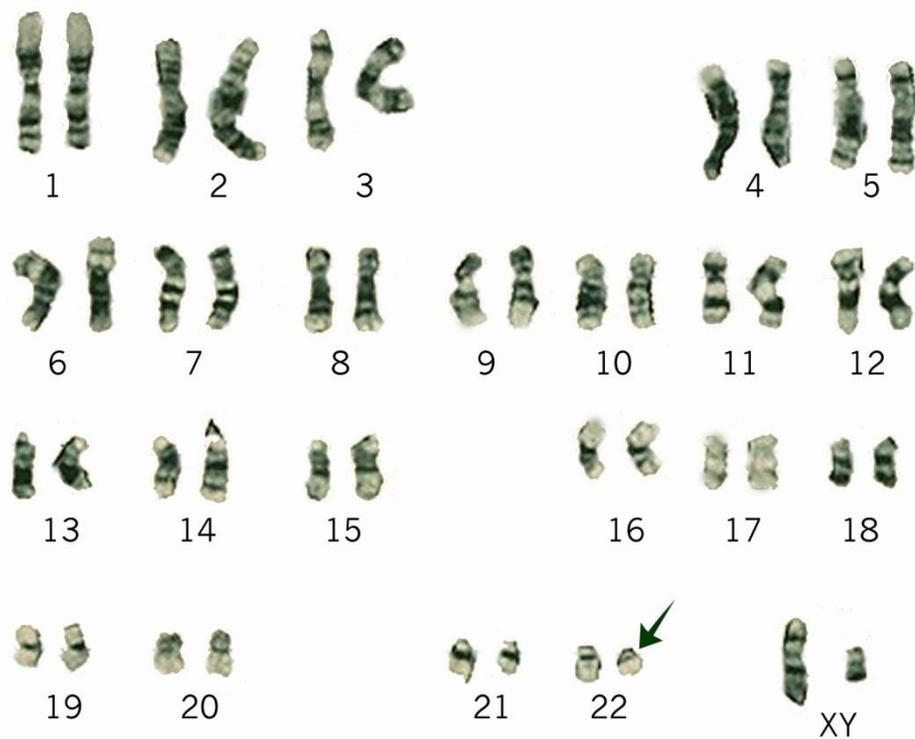
# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

- **ХМЛ**
- *пролиферативное заболевание, возникающее на уровне стволовой клетки гемопоэза*
- *характеризуется четкими клиническими характеристиками*
- **Филадельфийская (Ph) хромосома**
- *уникальная генетическая патология*
- **Bcr-Abl тирозин-киназа**
- *Молекулярная патология, ведущая к превращению клетки-предшественника гемопоэза в злокачественный клон*

# Эпидемиология ХМЛ

- Заболеваемость ХМЛ - 1,5 - 2 чел. на 100 000 населения
- Средний возраст заболевших - 53 года
- Заболеваемость возрастает с возрастом
  - 12-30% пациентов старше 60 лет
- Муж/жен = 1,3/1
- Выявление заболевания:
  - в 50% случаев обнаруживается при проведении обычного анализа крови
  - в 85% случаев диагностируется в хронической фазе

# Цитогенетическая патология ХМЛ: Ph-хромосома



# **BCR-ABL И c-ABL**

- **C-abl** - нормальная тирозин киназа регулирует пролиферацию и апоптоз
- *bcr - abl* - патологическая тирозин киназа приводит к:
  - нерегулируемой и непрерывной пролиферации
  - снижению апоптоза
  - снижению адгезии, благодаря чему незрелые клетки попадают из костного мозга в кровоток

# Клиническая картина ХМЛ

- **Симптомы**
  - Слабость
  - Потеря веса, анорексия
  - Тяжесть в животе
- **При осмотре**
  - пальпируется увеличенная селезенка
- **Лабораторные показатели**
  - Лейкоцитоз
  - Патологическая дифференцировка
  - Тромбоцитоз
  - Базофилия, эозинофилия
  - Анемия

# Клиническое течение: фазы ХМЛ

Хроническая фаза	Развернутая фаза	
	Фаза акселерации	Бластный криз



# Фаза акселерации

- **Критерии ВОЗ**

- •бласты в к/м или крови 10-19%
- •базофилы в крови > 20%
- •Тромбоцитопения, не связанная с терапией <  $100 \times 10^9/\text{л}$  или
- •Неконтролируемый тромбоцитоз >  $1000 \times 10^9/\text{л}$
- ДХА в Ph+клетках
- •Прогрессирующая спленомегалия и рост лейкоцитоза, неконтролируемые терапией

- **Критерии ELN**

- Бласты в крови или к/м 15-29% или бласты+промиелоциты в крови или к/м > 30% при кол-ве бластов < 30%
- Базофилы в крови > 20%
- Тромбоциты <  $100 \times 10^9/\text{л}$
- ДХА в Ph+клетках

# Бластный криз

- ***Критерии ВОЗ***

- •Уровень бластных клеток в к/м или крови >20%
- •Экстрамедуллярные инфильтраты бластных клеток
- •Крупные скопления бластных клеток в костном мозге

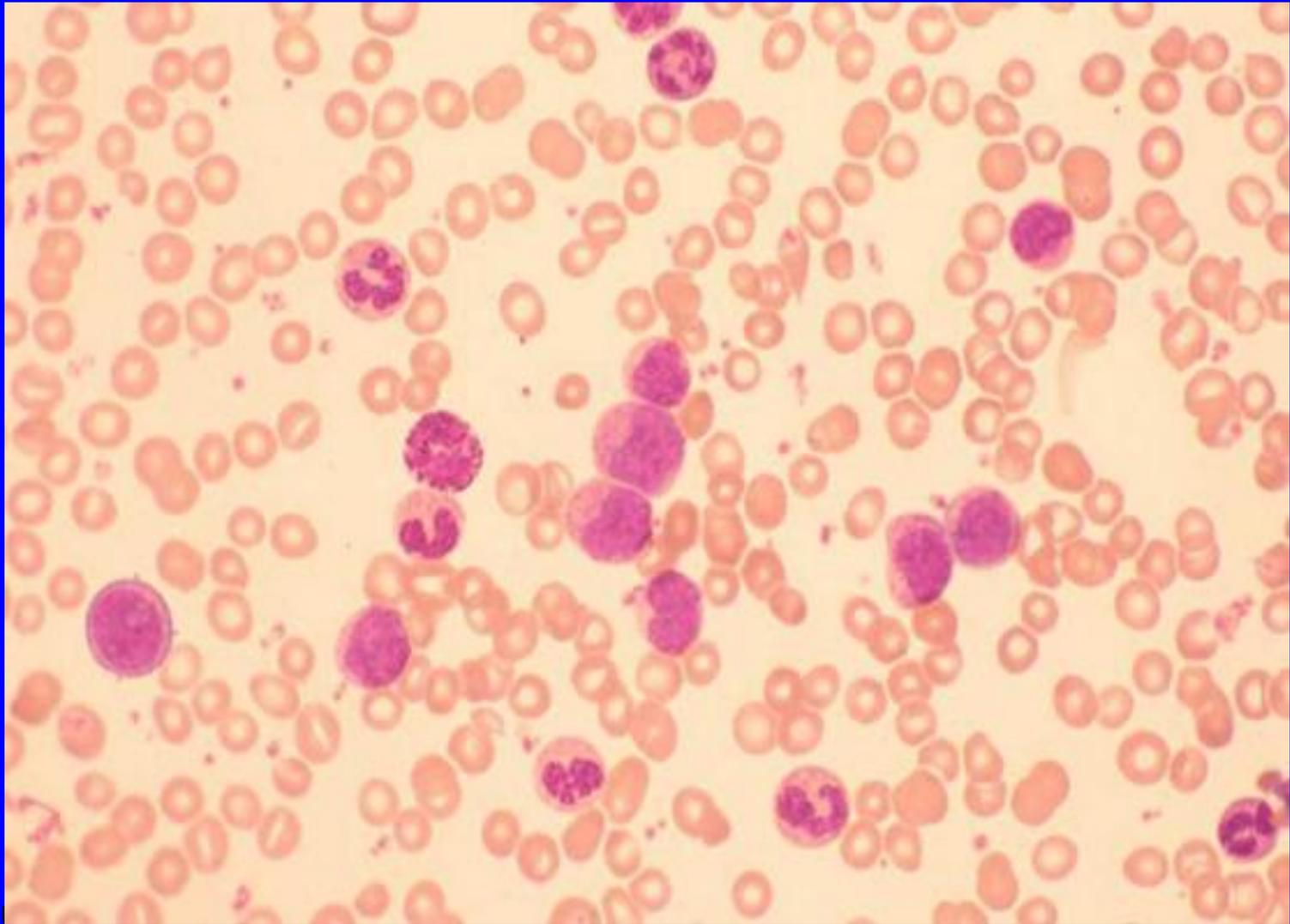
- ***Критерии ELN***

- •Уровень бластных клеток в к/м и/ или крови >30%
- •Экстрамедуллярные инфильтраты бластных клеток

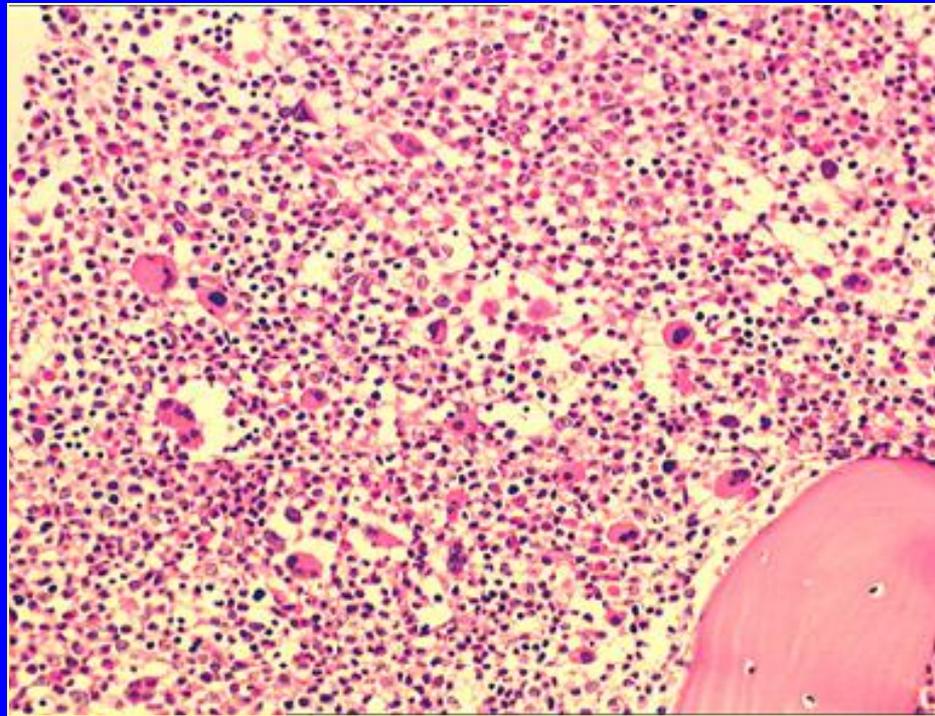
## Лабораторные параметры при различных фазах ХМЛ

Параметры	Хроническая фаза	Фаза акселерации	Бластный криз
Бласты	< 15%	15-29%	$\geq 30\%$
Базофилы	< 20%	$\geq 20\%$	—
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$	$< 100 \times 10^9 / \text{л}$	↓
Бласты+ промиелоциты	< 30%	$\geq 30\%$	

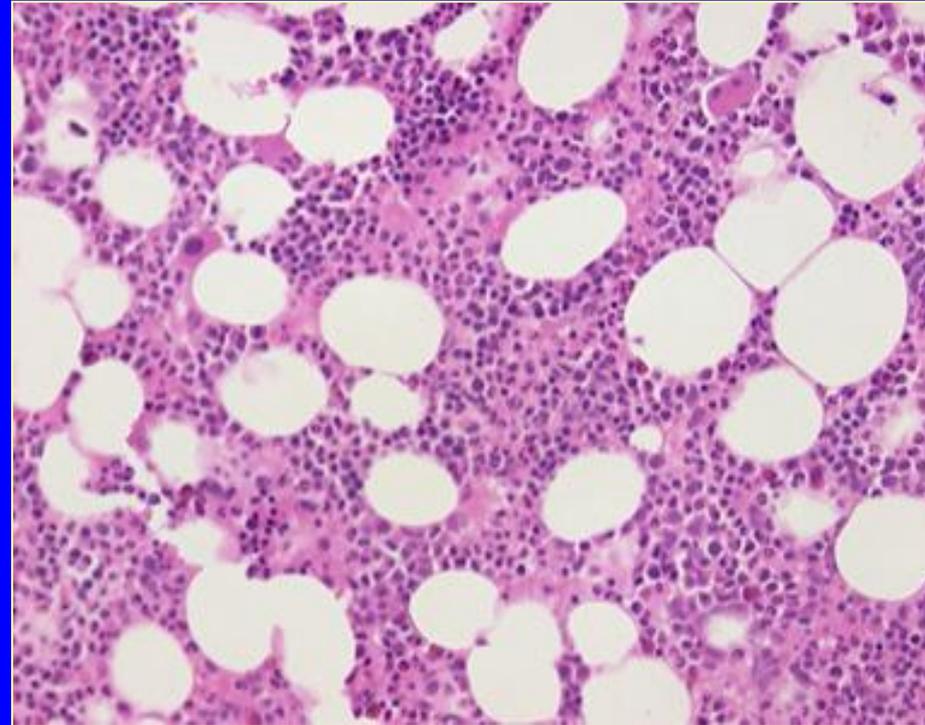
# ХМЛ: периферическая кровь



# Биопсия костного мозга



***ХМЛ***



***Норма***

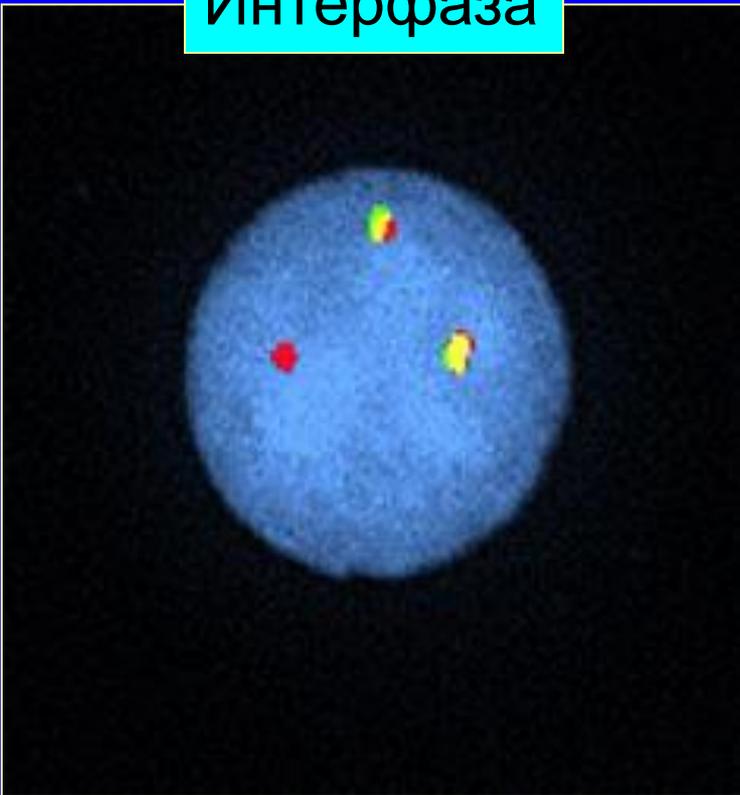
# Методы диагностики ХМЛ

- **Стандартная цитогенетика**
- **FISH**
- **PCR (Полимеразная цепная реакция)**

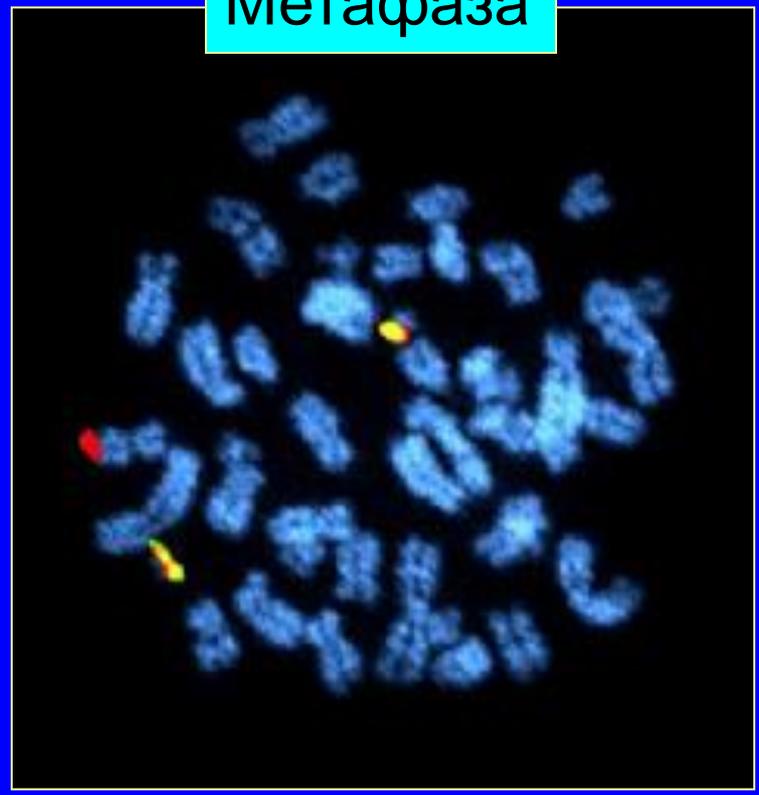
# Молекулярные методы выявления **bcr-abl** в **Ph** хромосоме

**FISH** (fluorescence in situ hybridisation)

Интерфаза



Метафаза



Courtesy of Charles Sawyers, UCLA.

# Исходные прогностические факторы

- Sokal and al (1984):  $0,0116 \times (\text{возраст в годах} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{селезенка} - 7,51) + 0,1888 \times [(\text{число тромбоцитов} + 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{бластные клетки} - 2,1)$
- Риск:
  - < 0,8 – низкий;
  - 0,8 – 1,2 – промежуточный;
  - > 1,2 – высокий;

# Исходные прогностические факторы

- Hasford at al (1998)/EURO:  $0,666$ , если возраст  $\geq 50$  лет +  $(0,042 \times \text{селезенка}) + 1,0956$ , если число тромбоцитов  $> 1500 \times 10^9/\text{л}$  +  $(0,0584 \times \text{бласты}) + 0,20399$ , если число базофилов  $> 3\%$  +  $(0,0413 \times \text{эозинофилы}) \times 100$ .

- Риск:

$< 780$  – низкий;

$781 - 1480$  – промежуточный;

$> 1480$  – высокий;

«селезенка» – размер селезенки в сантиметрах ниже края реберной дуги; бласты, базофилы в % от содержания в крови.

# Исходные прогностические факторы

- EUTOS (2011): 4х (селезенка)+ 7х базофилы.

- Риск:

  - < 87 – низкий;

  - > 87 – высокий;

«селезенка» – размер селезенки в сантиметрах ниже края реберной дуги; базофилы в % от содержания в крови.

# Задачи терапии ХМЛ и критерии ответа на терапию

- Гематологический ответ
- Цитогенетический ответ (%Ph+ клеток)
  - отсутствие (более 95%)
  - минимальный (66 – 95%)
  - малый (36 – 65%)
  - частичный (1 – 35%)
  - полный (0%)
  - большой (полный+частичный)
- Молекулярный ответ
  - отсутствие (экспрессия BCR-ABL более 0,1%)
  - большой
  - ранее - полный (0%)

# Молекулярный ответ

Большой молекулярный ответ (БМО): BCR-ABL  
 $\leq 0.1\%^{IS}$  (по международной шкале)

- ПМО (ELN 2009) – неопределяемость BCR-ABL mRNA методом ПЦР в режиме реального времени в 2х последовательно взятых образцах адекватного качества (чувствительность более  $10^4$ )
- *Molecular indetectible leukemia (ELN 2013)*
- $MO^4 \leq 0,01\%$
- $MO^{4.5} \leq 0,0032\%$
- $MO^5 \leq 0,001\%$

# Лечение ХМЛ

- **Химиотерапия**  
(гидроксимочевина, бусульфан)
- **Интерферон-альфа**
- **Аллогенная трансплантация стволовых клеток**
- **Ингибитор тирозинкиназ 1-го поколения**  
(иматиниб)
- **Ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения**  
(нилотиниб, дазатиниб)

# Рекомендации по лечению

- 1я линия терапии:

- -иматиниб (гливек, филахромин, гемфатиниб)  
400 мг в сутки
- - нилотиниб (тасигна) 300 мг x 2 p/д
- -дазатиниб (спрайсел) 100 мг в сутки

- 2я и последующие линии терапии:

- - иматиниб 400 мг x2 p/д
- - нилотиниб 400 мг x 2 p/д
- - дазатиниб 140 мг в сутки
- -босутиниб 500 мг в сутки
- -понатиниб 45 мг в сутки

# ELN 2009 : критерии ответа

	Оптимальный	Субоптимальный	Неудача
<b>Исходный показатель</b>	NA	NA	NA
<b>Через 3 мес</b>	- ПГО и - не менее малого ЦО (Ph+ ≤ 65%)	- Нет ЦО (Ph+ > 95%)	- Менее ПГО
<b>Через 6 мес</b>	- Не менее ЧЦО (Ph+ < 35%)	- Менее ЧЦО (Ph+ > 35%)	- Нет ЦО (Ph+ > 95%)
<b>Через 12 мес</b>	- ПЦО	- ЧЦО (Ph+ ≤ 35%)	- Менее ЧЦО (Ph+ > 35%)
<b>Через 18 мес</b>	- БМО	- Менее БМО	- Менее ПЦО
<b>В любое время</b>	Стабильный или улучшающийся БМО	- Потеря БМО - Мутации*	- Потеря ПГО - Потеря ПЦО - Мутации** - ССА/Ph+

# ELN 2013 :

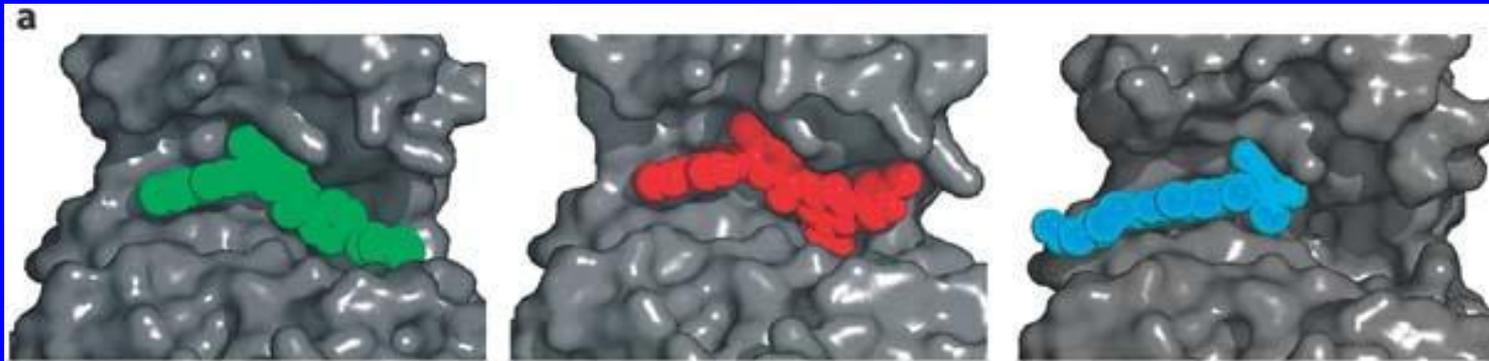
## Определение ответов на ИТК в 1й линии терапии

	Оптимальный	Предостережение	Неудача
Исходный показатель	NA	Высокий риск или ДХА/Ph+	NA
Через 3 мес	BCR-ABL $\leq$ 10% и/или Ph+ $\leq$ 35%	-BCR-ABL $>$ 10% и/ил Ph+ 36-95%	- нет ПГО и/или Ph+ $>$ 95%
Через 6 мес	- BCR-ABL $<$ 1% и/или Ph+ $\leq$ 0	- BCR-ABL $>$ 1-10% и/ил Ph+ 1-35%	-BCR-ABL $>$ 10% и/или Ph+ $>$ 35%
Через 12 мес	- BCR-ABL $\leq$ 0.1%	-BCR-ABL 0,1-1%	- BCR-ABL $>$ 1% и/или Ph+ $>$ 0%
В любое время	BCR-ABL $\leq$ 0,1%	ДХА/Ph-(-7,7q-)	Потеря ПГО - Потеря ПЦО - Потвержденная потеря БМО - Мутации** - ССА/Ph+

# ELN 2013: рекомендации по лечению (хроническая фаза)

Первая линия	Иматиниб 400 мг или нилотиниб 300 мгx2 или дазатиниб 100 мг HLA-типирование в случае высокого риска и/или ДХА/Ph+
Вторая линия	<i>Непереносимость</i> : перевод на другой ИТК 1й линии (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб)
	<i>Неудача на иматинибе</i> : дазатиниб или нилотиниб или босутиниб или понатиниб; HLA-типирование
	<i>Неудача на нилотинибе</i> : дазатиниб или босутиниб или понатиниб; HLA-типирование, поиск донора
	<i>Неудача на дазатинибе</i> : нилотиниб или босутиниб или понатиниб; HLA-типирование, поиск донора
Третья линия	ИТК; АллоТСК
T315I	Понатиниб АллоТСК

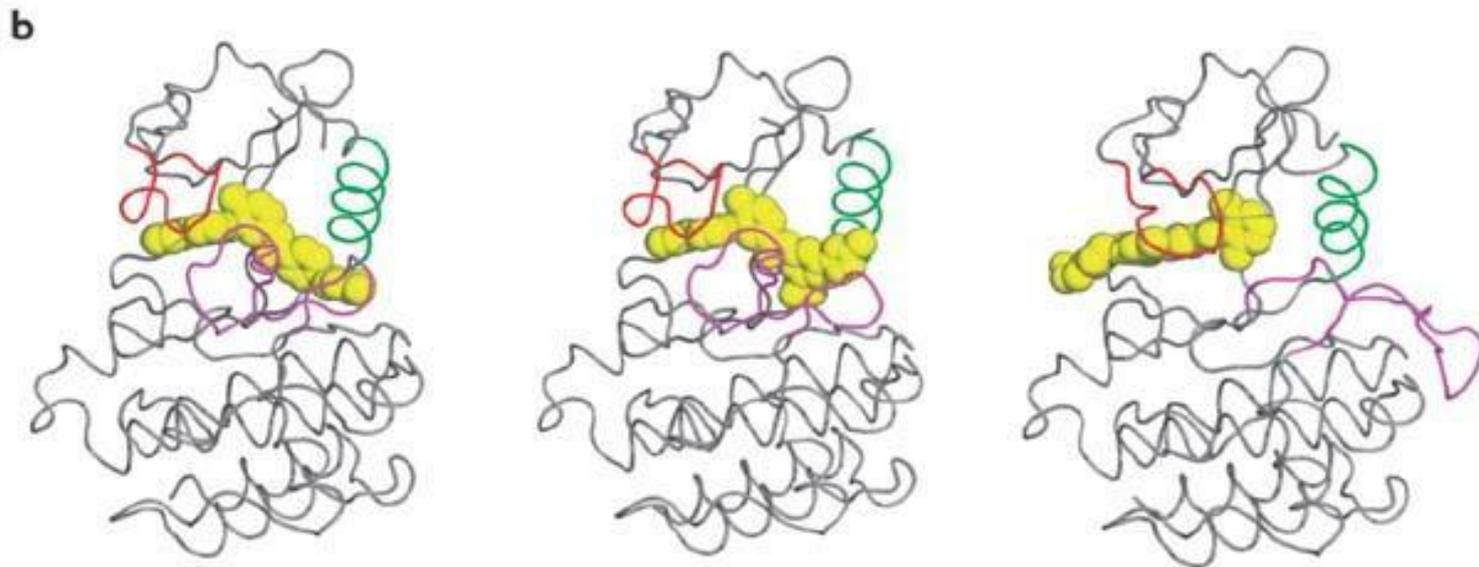
# Разный характер связывания с **bcr/abl**- тирозинкиназой



Imatinib

Nilotinib

Dasatinib



Imatinib

Nilotinib

Dasatinib

# Второе поколение ингибиторов тирозинкиназ

## ПУТИ СОЗДАНИЯ



- Высокая селективность в отношении bcr/abl
- Более прочная связь с белком, меньшая зависимость от замен отдельных амк

НИЛОТИНИБ



- Блокирование дополнительных путей передачи сигналов в клетке
- Возможность связывания с активной формой тирозинкиназ

ДАЗАТИНИБ

БОЗУТИНИБ

## Рекомендованные дозы иматиниба

- Хроническая фаза: 400 мг в сутки
- Фаза акселерации, бластный криз: 600-800 мг в сутки

# Рекомендованные дозы нилотиниба

- Хроническая фаза, фаза акселерации:

400 мг х 2 р/д, за 1 час до еды или через 2 часа после

- В первой линии терапии  
300 мг х 2 р/д

# Рекомендованные дозы дазатиниба

- Хроническая фаза:



- ФА, БК, Ph+ ОЛЛ:



# Выбор ИТК

- Фаза ХМЛ
- Сопутствующая патология и риск развития побочных эффектов в процессе терапии:
- Спектр мутаций гена *bcr- abl*:
  - - F317L/V, T315A, V299L-терапия нилотинибом
  - - Y253H, E255K/V, F359V/C – терапия дазатинибом

# Выбор ИТК

Сопутствующая патология (факторы риска):

при терапии нитроглицероном:

- - панкреатит в анамнезе, декомпенсированный сахарный диабет, окклюзионная болезнь периферических артерий и ишемические поражения сосудов

при терапии дазатинобом:

- -АГ, ХОБЛ, бронхиальная астма, травма грудной клетки
- -Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, прием дезагрегантов
- -Аутоиммунные нарушения

## Прекращение приема

- *Франция*: 66 пациентов; ПМО или МО<sup>4.5</sup> стабильный в течение 2х лет
- Вероятность БМО – 63%, ПМО – 25%
  
- *Австралия*: 40 пациентов с ПМО, стабильным в течение 2х лет – 3 года наблюдения, 18 пациентов в стабильном ПМО
- 22 рецидива: 20 в ПМО, 2 в БМО

## Прекращение приема

- *Корея*: 40 пациентов с ПМО, стабильным в течение 2х лет, 16 пациентов после ТСК
- 11 молекулярных рецидивов (из них 11 – потеря ПМО, 11 - потеря МО<sup>4.5</sup>, 9 – потеря БМО)
- Пациенты после ТСК – никто не потерял БМО (1-МО<sup>4.5</sup>, 1 – ПМО). Пролонгированный иммунологический эффект ТСК
- Параметры, ассоциированные со стабильным МО: предшествующая ТСК, длительность ПМО, продолжительность приема иматиниба

# Диагноз ХЛЛ

- Абсолютный лимфоцитоз в крови более  $10 \times 10^9/\text{л}$
- Наличие в костно-мозговом пунктате более 30% лимфоцитов
- Иммунологическое подтверждение клонового В-клеточного характера лимфоцитоза (CD19+, CD20+, CD5+, CD23+)

# Классификация по Rai

- 0 ст. – только лимфоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$
- 1 ст. – лимфоцитоз +увеличение л/узлов
- II ст. – лимфоцитоз+сплено/гепатомегалия
- III ст.- лимфоцитоз +Hb<110 г/л
- IV ст. – лимфоцитоз +тромбоциты  
< $100 \times 10^9/\text{л}$

# Классификация по Binet

- Стадия А - увеличение лимфоузлов в 1-2 областях, Hb более 100 г/л, тромбоциты более  $100 \times 10^9$ /л
- Стадия В – увеличение лимфоузлов в 3х и более областях, Hb более 100 г/л, тромбоциты более  $100 \times 10^9$ /л
- Стадия С – Hb < 100 г, тромбоциты <  $100 \times 10^9$ /л при любом количестве зон с увеличенными лимфоузлами

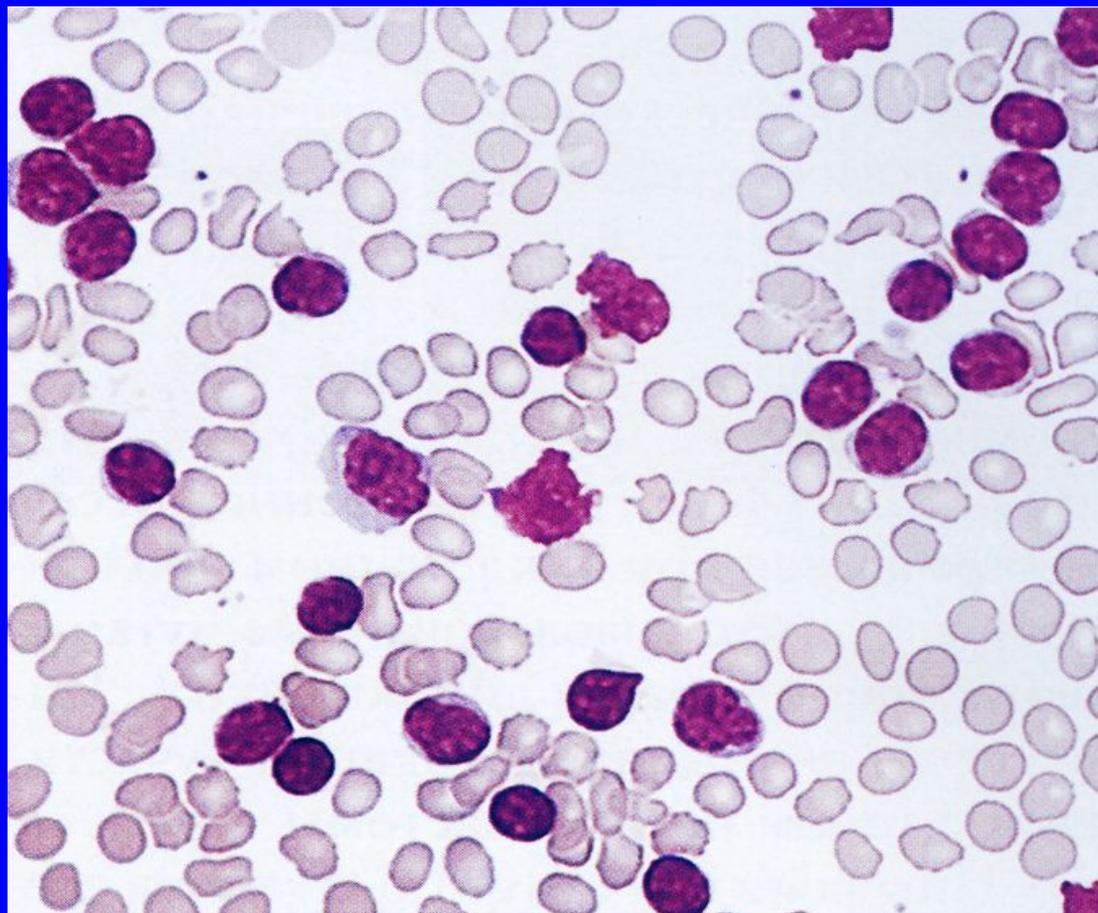
# Клинические проявления ХЛЛ



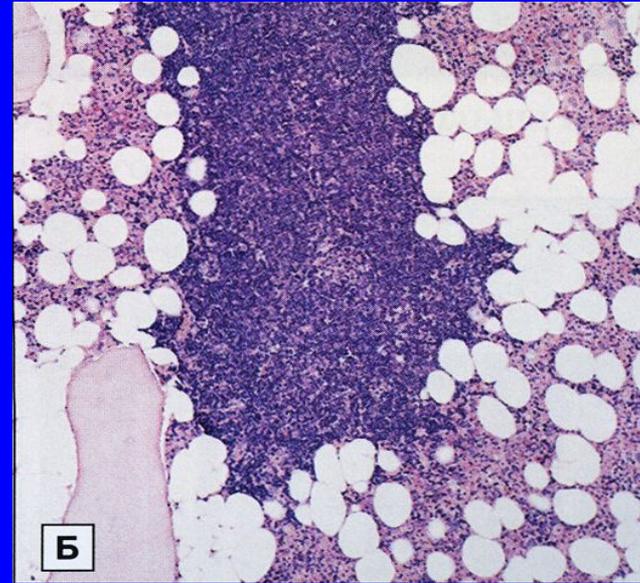
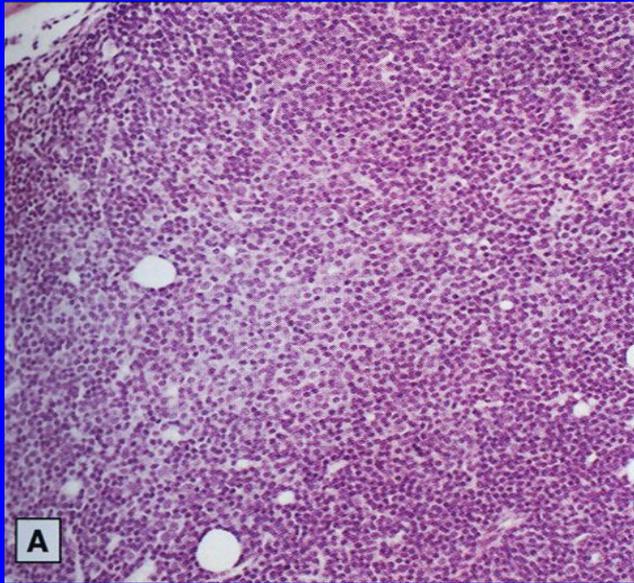
# Клинические проявления ХЛЛ



# Периферическая кровь при ХЛЛ



# Поражение костного мозга при ХЛЛ



# Лечение ХЛЛ

- Глюкокортикоиды
- Алкилирующие препараты (хлорамбуцил, циклофосфан)
- Схемы ПХТ (СНОР – циклофосфан + доксорубин + винкристин + преднизолон; СОР)
- Флударабин ; схема FC - флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дни + циклофосфан 250 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дни

# Лечение ХЛЛ

- *Моноклональные антитела:*
  - Ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м<sup>2</sup>; схема RFS*
  - Офатумумаб*
  - Обинутузумаб (газива)*
- *Рибомустин (бендамустин)*
- *Ингибиторы брутонкиназы: ибрутиниб (имбрувика)*
- **Высокодозная терапия с последующей ауто- или аллотрансплантацией стволовых клеток крови или костного мозга**

# Результаты анализов

Лейкоциты (WBC)  $35 \times 10^9/\text{л}$

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
70%	-	-	-	-	10%	11%	9%		

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
3%	7%	15%	18	20%	25%	11%	9%	10%	9%

Бласты	пром иел	мета миел	миел оц	п/яд	с/яд	лимф	мон	баз	эоз
-	-	-	-	3%	10%	85%	2%	0	1