Хронический миелоидный лейкоз

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C92.1 · Национальное общество детских гематологов, онкологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Хронический миелоидный лейкоз — клональное миелопролиферативное новообразование, связанное с транслокацией t(9;22) и химерным геном BCR::ABL1. Рекомендация описывает подтверждение диагноза, определение фазы и риска, длительную терапию ингибиторами тирозинкиназы, мониторинг ответа и показания к смене лечения или аллогенной ТГСК.

Главное

- Диагноз ХМЛ подтверждают только при выявлении t(9;22)(q34;q11) методом стандартного цитогенетического исследования и/или химерного гена BCR::ABL1 методами ПЦР или FISH.
- Фазу ХМЛ определяют при постановке диагноза, прогрессировании и смене терапии. ФА устанавливают при наличии хотя бы одного критерия: 15–29% бластов в крови или костном мозге, сумма бластов и промиелоцитов ≥30% при бластах <30%, базофилы в крови ≥20%, персистирующая тромбоцитопения <100×10⁹/л вне связи с лечением или ДХА высокого риска в Ph-положительных клетках. БК — при ≥30% бластов либо экстрамедуллярных бластных инфильтратах.
- После подтверждения ХМЛ ИТК назначают всем пациентам ежедневно, длительно и непрерывно; перерывы могут снижать эффективность лечения. Основная цель — достижение большого молекулярного ответа: BCR::ABL1/ABL1 ≤0,1% по международной шкале.
- При выборе ИТК учитывают фазу болезни, сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистый риск, лекарственные взаимодействия и мутации BCR::ABL1. Все ИТК применяют с осторожностью при удлинённом QT, сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка и аритмиях; следует избегать сочетания с индукторами и ингибиторами CYP3A и средствами, удлиняющими QT.
- Количественный BCR::ABL1 исследуют каждые 3 месяца до достижения БМО, затем постоянно не реже одного раза в 6 месяцев.
- Ориентиры оптимального ответа: BCR::ABL1 ≤10% через 3 месяца, ≤1% через 6 месяцев и ≤0,1% через 12 месяцев.
- При неудаче двух и более линий терапии рассматривают переход на другой ИТК, аллогенную ТГСК, включение пациента в клиническое исследование или программу раннего доступа к незарегистрированным ИТК третьего и последующих поколений.
- При мутации T315I используют понатиниб или асциминиб; при невозможности переключения на эти препараты или их неэффективности рассматривают аллогенную ТГСК.
- Первичная профилактика ХМЛ не разработана, поскольку этиологические факторы не установлены. После диагностики ключевы раннее начало ИТК, постоянный приём препаратов и диспансерное наблюдение: не реже одного раза в триместр в первый год и не реже одного раза в полугодие далее.

Диагностика

1. Собрать жалобы и анамнез: оценить симптомы интоксикации, проявления гепато- и спленомегалии, анемический, тромботический и геморрагический синдромы, неврологические симптомы, сопутствующие заболевания, принимаемые препараты и наличие сиблингов; общее состояние определить по ECOG. УУР С, УДД 5.
2. Провести осмотр кожи и слизистых, пальпацию периферических лимфоузлов, определить размеры печени и селезёнки перкуторно и пальпаторно. УУР С, УДД 5.
3. Выполнить УЗИ селезёнки для оценки её размеров. УУР С, УДД 5.
4. Выполнить развёрнутый общий анализ крови с лейкоформулой и тромбоцитами, биохимический анализ крови; при анемии дополнительно исследовать обмен железа, фолиевую кислоту и витамин B12. УУР С, УДД 5.

5. Исследовать костный мозг цитологически для определения фазы и провести цитогенетическое исследование с кариотипированием для выявления Ph-хромосомы; желательно анализировать не менее 20 метафаз. УУР С, УДД 5.
6. Определить тип транскрипта BCR::ABL1 методом ПЦР и количественно измерить BCR::ABL1 p210 для последующего мониторинга. При отсутствии типичного p210 исследовать p190 и p230 или использовать FISH. УУР В, УДД 3.
7. Рассчитать риск по Sokal и ELTS у пациента в ХФ до начала лечения.
8. При ФА или БК дополнительно по показаниям выполнить HLA-типирование, иммунофенотипирование бластов, цитохимию, трепанобиопсию; при БК — исследование ликвора.

Лечение

- При впервые выявленном Ph-положительном ХМЛ в ХФ препаратами первой линии могут быть иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут в два приёма, дазатиниб 100 мг/сут или бозутиниб 400 мг/сут — в монотерапии. Для иматиниба УУР А, УДД 1; для нилотиниба УУР А, УДД 2; для дазатиниба и бозутиниба УУР В, УДД 2.
- В ФА и БК иматиниб применяют в дозе 600 мг/сут; в БК — в монотерапии или вместе с другими противоопухолевыми препаратами. При токсичности дозу иматиниба снижают; для ХФ предусмотрены уровни 300, 400, 600 и 800 мг/сут, для ФА/БК — 400, 600 и 800 мг/сут.
- Во второй и последующих линиях в ХФ и ФА используют нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб; в БК — дазатиниб и бозутиниб. Дозы: нилотиниб 800 мг/сут в ХФ и ФА, дазатиниб 100 мг/сут в ХФ и 140 мг/сут в ФА и БК, бозутиниб 500 мг/сут. В БК дазатиниб и бозутиниб могут применяться в монотерапии или в комбинации с противоопухолевыми препаратами.
- Понатиниб назначают при резистентности или непереносимости ИТК2, а также при T315I: исходно 45 мг один раз в сутки; после достижения ПЦО дозу можно снизить до 15 мг/сут. При сердечно-сосудистом риске у пациента в ХФ без T315I начальную дозу можно снизить до 30 или 15 мг/сут.
- Асциминиб применяют при резистентности или непереносимости двух и более ИТК и при T315I. Без T315I доза составляет 80 мг/сут однократно или по 40 мг дважды в сутки; при T315I — 400 мг/сут по 200 мг дважды в сутки.
- До подтверждения диагноза и начала ИТК для уменьшения опухолевой массы можно использовать гидроксикарбамид 20–30 мг/кг/сут с еженедельным контролем гемограммы. Для профилактики осложнений лизиса опухоли применяют жидкость до 2–2,5 л/м² при отсутствии сердечной недостаточности и аллопуринол 300–600 мг/сут.
- При БК проводят полихимиотерапию по схемам острых лейкозов с учётом фенотипа бластов в сочетании с наиболее эффективным ИТК; монотерапия ИТК допустима, если комбинированное лечение невозможно. АллоТГСК выполняют после достижения гематологической ремиссии БК.
- При ХФ с нейтропенией и/или тромбоцитопенией 3–4 степени временно прекращают ИТК и еженедельно контролируют общий анализ крови; возобновляют лечение при АЧН >1,0×10⁹/л и тромбоцитах >50×10⁹/л. При длительной нейтропении возможно кратковременное применение филграстима 5 мкг/кг/сут подкожно.

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении на ХМЛ пациента направляют на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи или первичный гематологический кабинет; при невозможности выполнить обследование — в медицинскую организацию, оказывающую специализированную помощь при гематологических заболеваниях.
- Плановая госпитализация нужна для трансфузий при анемии или тромбоцитопении 3 степени, коррекции токсичности лечения, обследования для выбора тактики и проведения ИТК или цитостатической терапии при сложной сопутствующей патологии.
- Экстренная госпитализация показана при геморрагическом синдроме на фоне тромбоцитопении, анемии с гипоксическим синдромом, инфекционных осложнениях, токсичности терапии 3–4 степени и других жизнеугрожающих состояниях.
- АллоТГСК рассматривают при неудаче двух линий ИТК, неудаче ИТК2 в первой линии, затяжных рецидивирующих цитопениях, T315I при неэффективности понатиниба и/или асциминиба, а также при БК или прогрессировании в ФА после достижения второй ХФ.

Частые вопросы

Как окончательно подтвердить диагноз ХМЛ?

Нужно выявить t(9;22)(q34;q11) методом цитогенетического исследования и/или химерный ген BCR::ABL1 методом ПЦР или FISH. Одних изменений общего анализа крови для окончательной верификации недостаточно.

Какие критерии отличают хроническую фазу, фазу акселерации и бластный криз?

ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК. ФА — при 15–29% бластов, сумме бластов и промиелоцитов ≥30% при бластах <30%, базофилах ≥20%, персистирующей тромбоцитопении <100×10⁹/л, не связанной с терапией, или ДХА высокого риска; БК — при ≥30% бластов или экстрамедуллярных бластных инфильтратах.

Какой ИТК выбрать в первой линии при ХФ ХМЛ?

Возможны иматиниб, нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб в монотерапии. Выбор зависит от сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистого риска, переносимости и необходимости избегать специфической токсичности; например, нилотиниб противопоказан в первой линии при ишемической болезни сердца, цереброваскулярных и окклюзионных заболеваниях периферических артерий.

Когда считать ответ на ИТК недостаточным?

Неудачей считают, в частности, BCR::ABL1 >10%, подтверждённый повторно через 1–3 месяца, отсутствие полного гематологического ответа или Ph+ >95% через 3 месяца, BCR::ABL1 >10% через 6 месяцев и >1% через 12 месяцев. При неудаче иматиниба переходят на ИТК2 с учётом мутаций и переносимости.

Что делать при выявлении мутации T315I?

ИТК первого и второго поколений малоэффективны при T315I. Рекомендуются понатиниб или асциминиб; при невозможности их применения или неэффективности следует искать HLA-идентичного донора и рассматривать аллоТГСК.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/889-hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/889_1