

Острые лейкозы

«Гематология – это острые лейкозы»

Томас Бюхнер

Острые лейкозы

- Острые лейкозы (ОЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови - гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов и инфильтрацией ими различных тканей и органов.

Острые лейкозы

- Все острые лейкозы клональны, то есть возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, которая может относиться как к очень ранним, так и к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам-предшественницам.
- Принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения, степень их дифференцировки обуславливают клиническое течение острого лейкоза, терапию, эффективность проводимого лечения и, соответственно, прогноз заболевания

Традиционная схема кроветворения

Отдел тотипотентных клеток

ЭС
СКК

Отдел стволовых мультипотентных клеток

КРКМ-Д, КООб-28
КРКМ-К
КОЕ-с 12дн, КООб-7
КОЕ-с 8дн

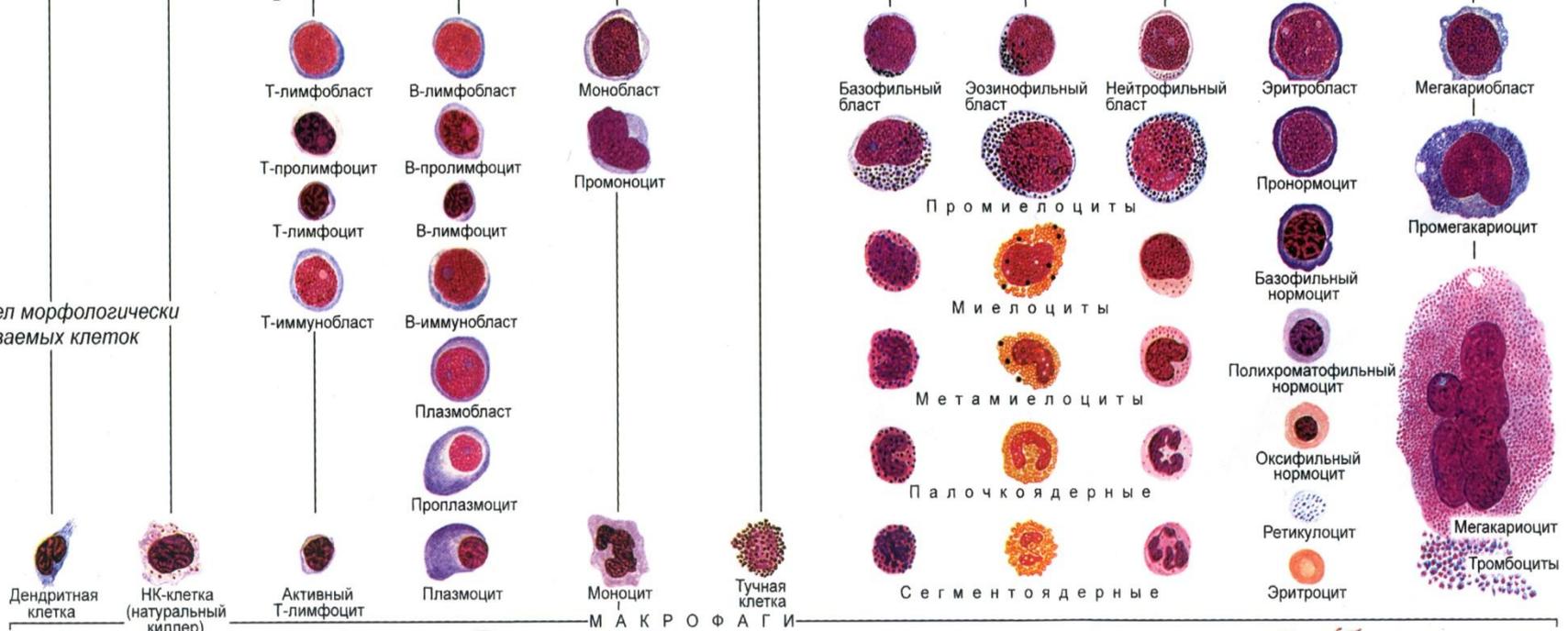
Отдел полиолигопотентных коммитированных предшественников

КОЕ-Бл, КОЕ-ВПП
КОЕ-ЭГММ
2-5 потентные КОЕ (в любом наборе)

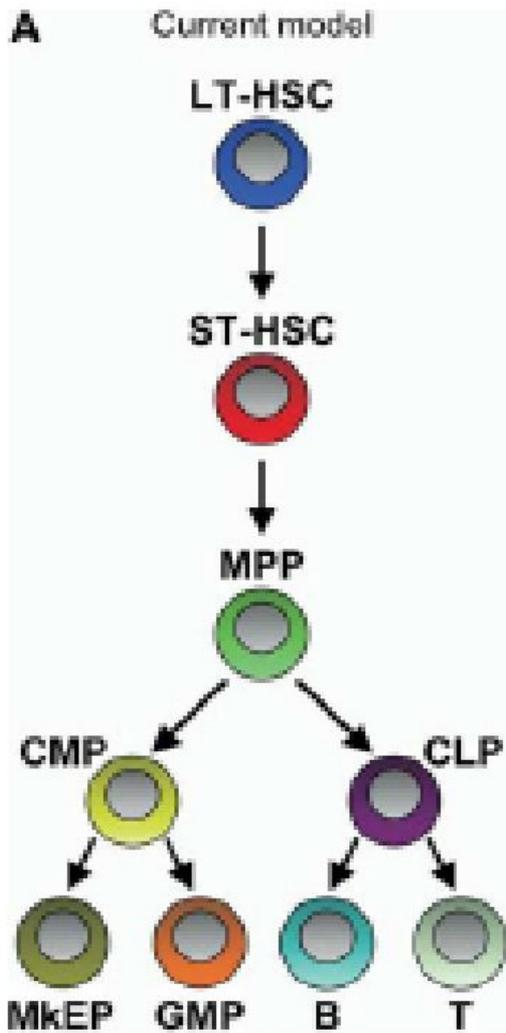
Отдел моноолигопотентных коммитированных предшественников

пре-Т пре-В КОЕ-М КОЕ-ГМ КОЕ-Г БОЭ-Э / КОЭ-Э КОЕ-Мгкц

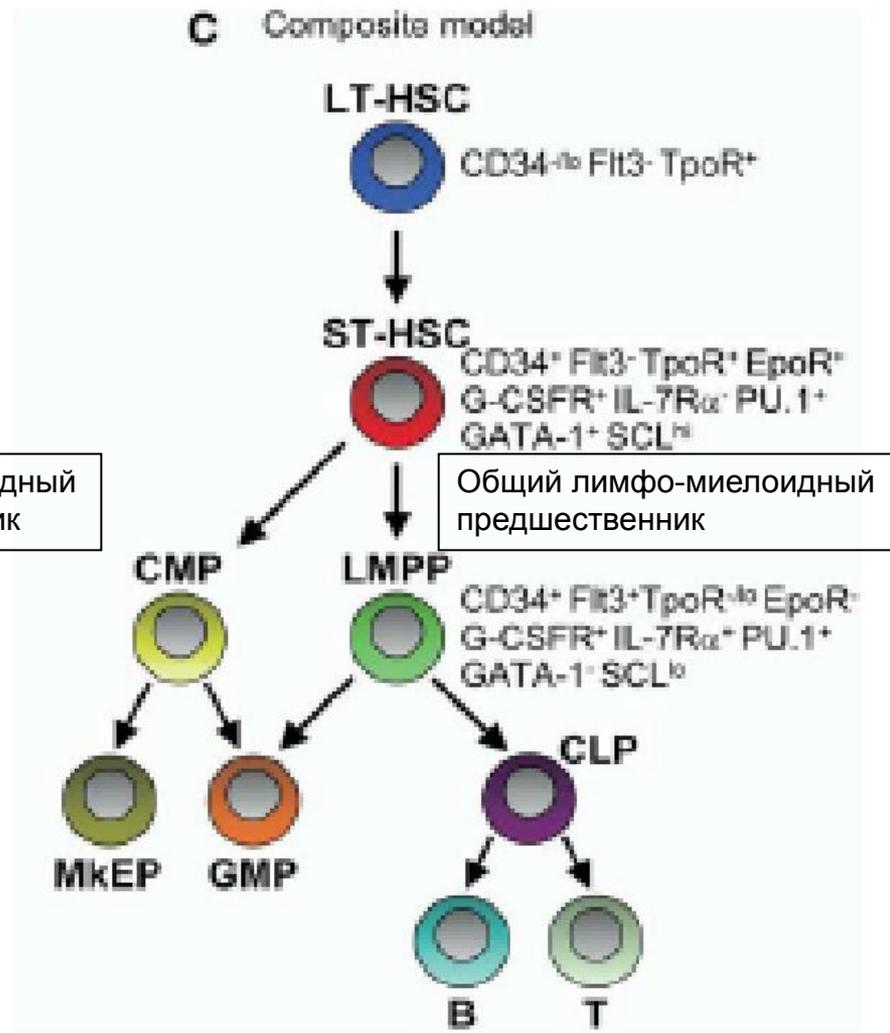
Отдел морфологически узнаваемых клеток



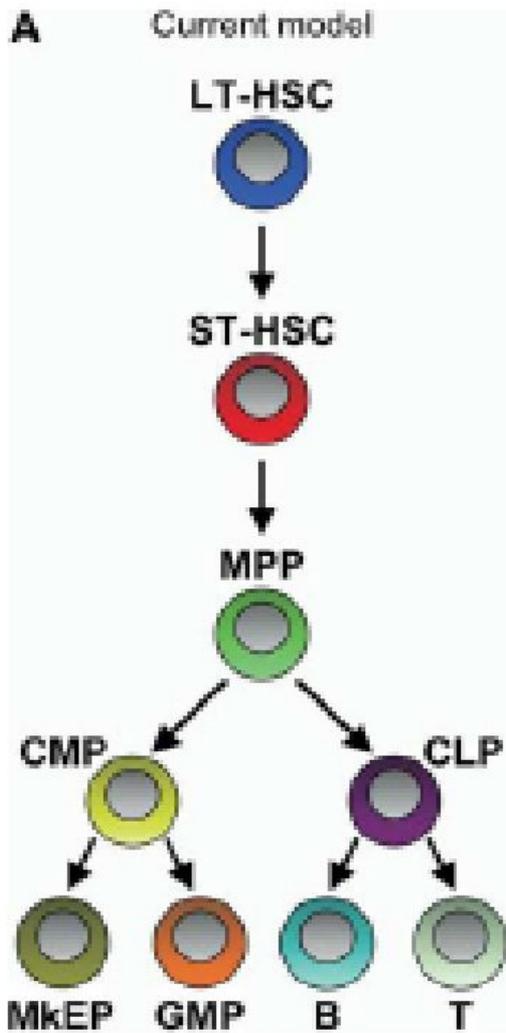
Современная схема кроветворения



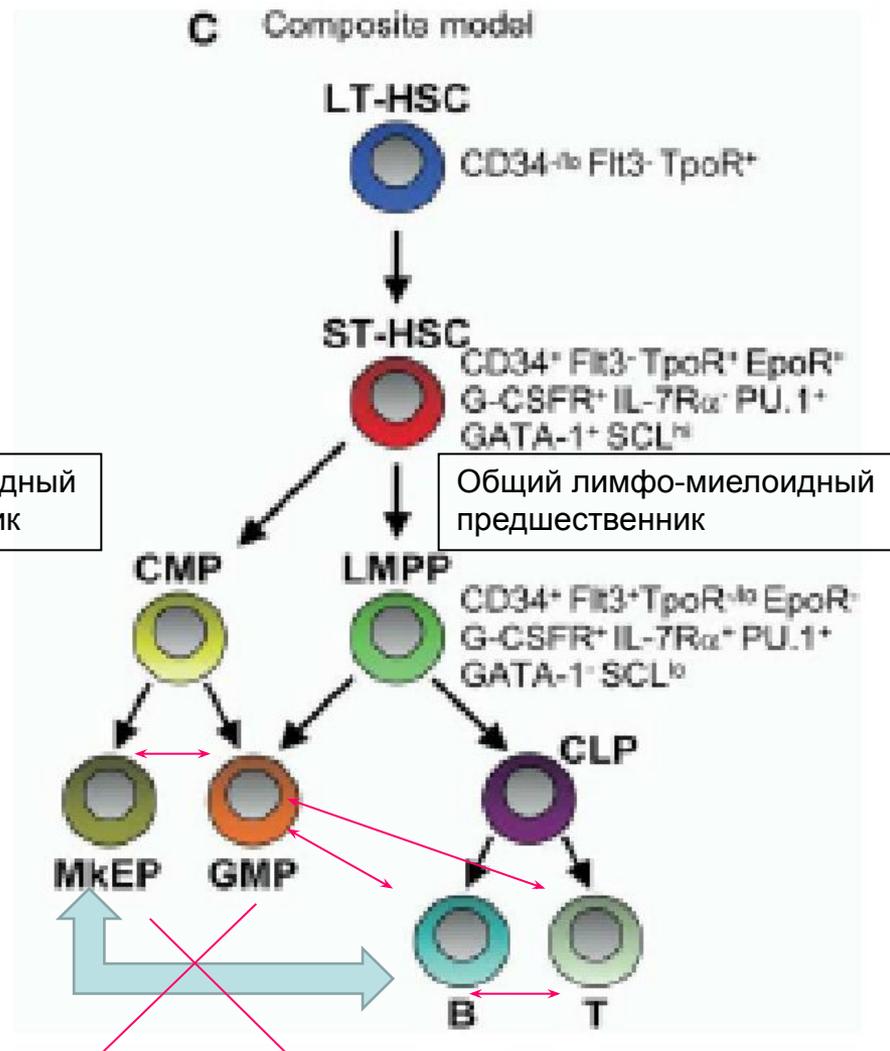
Общий миелоидный предшественник

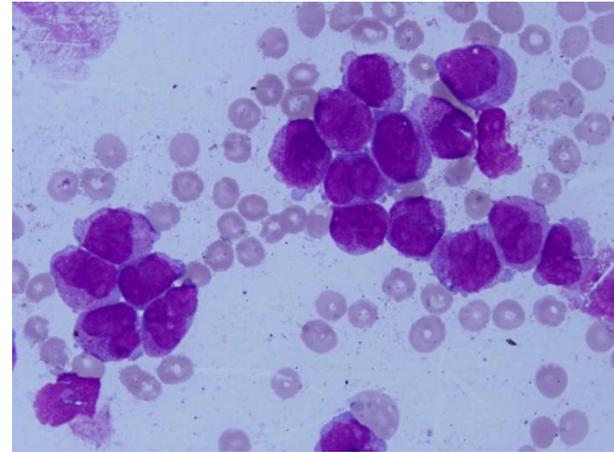
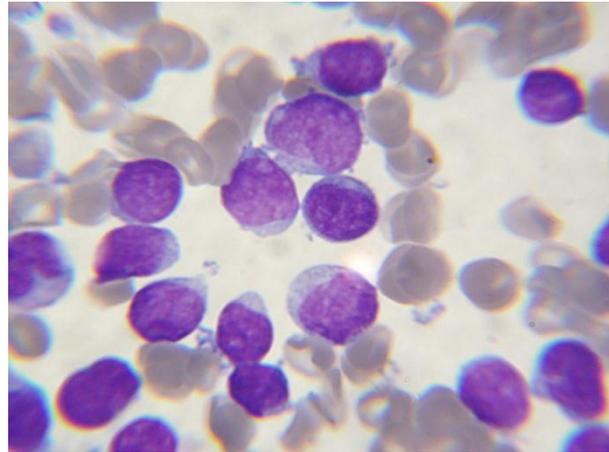
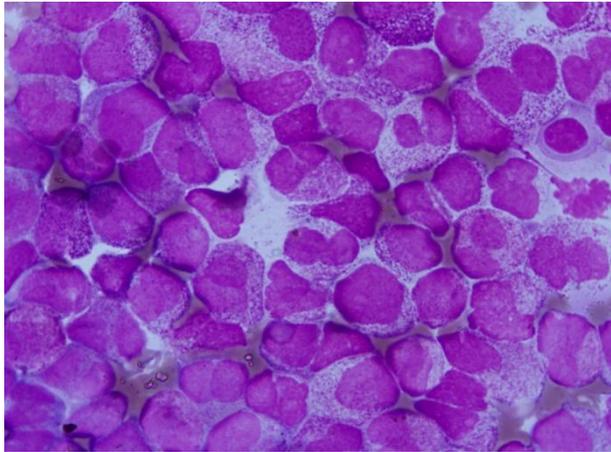
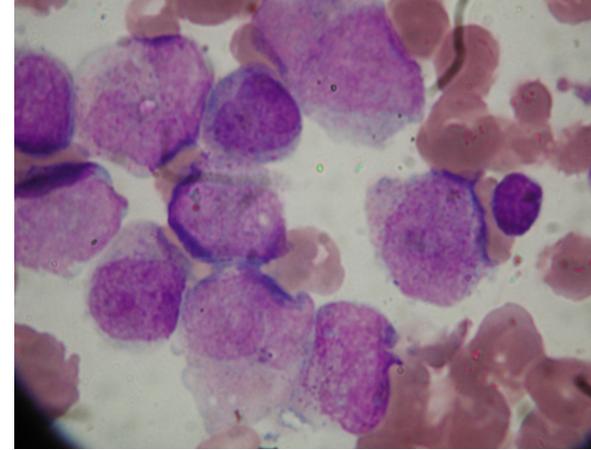
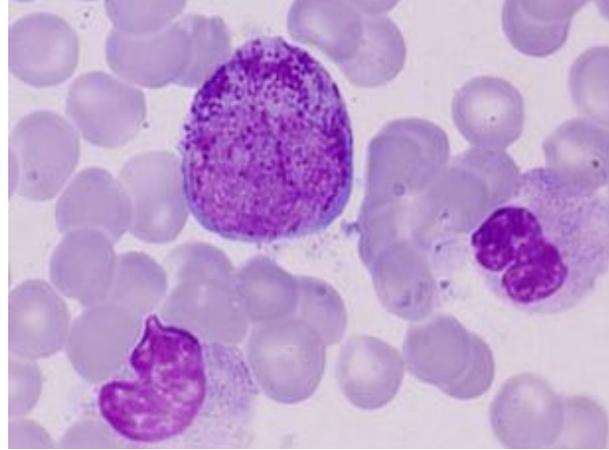
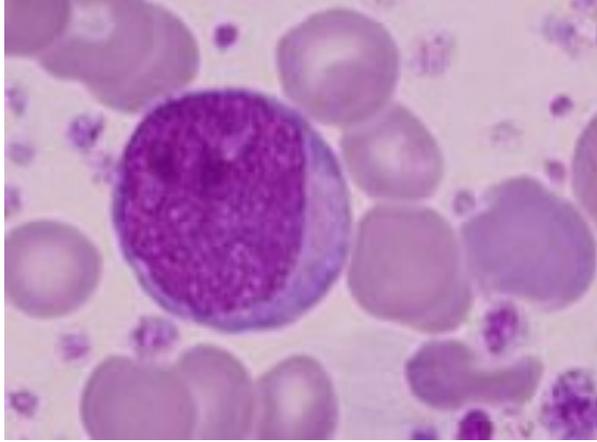


Современная схема кроветворения

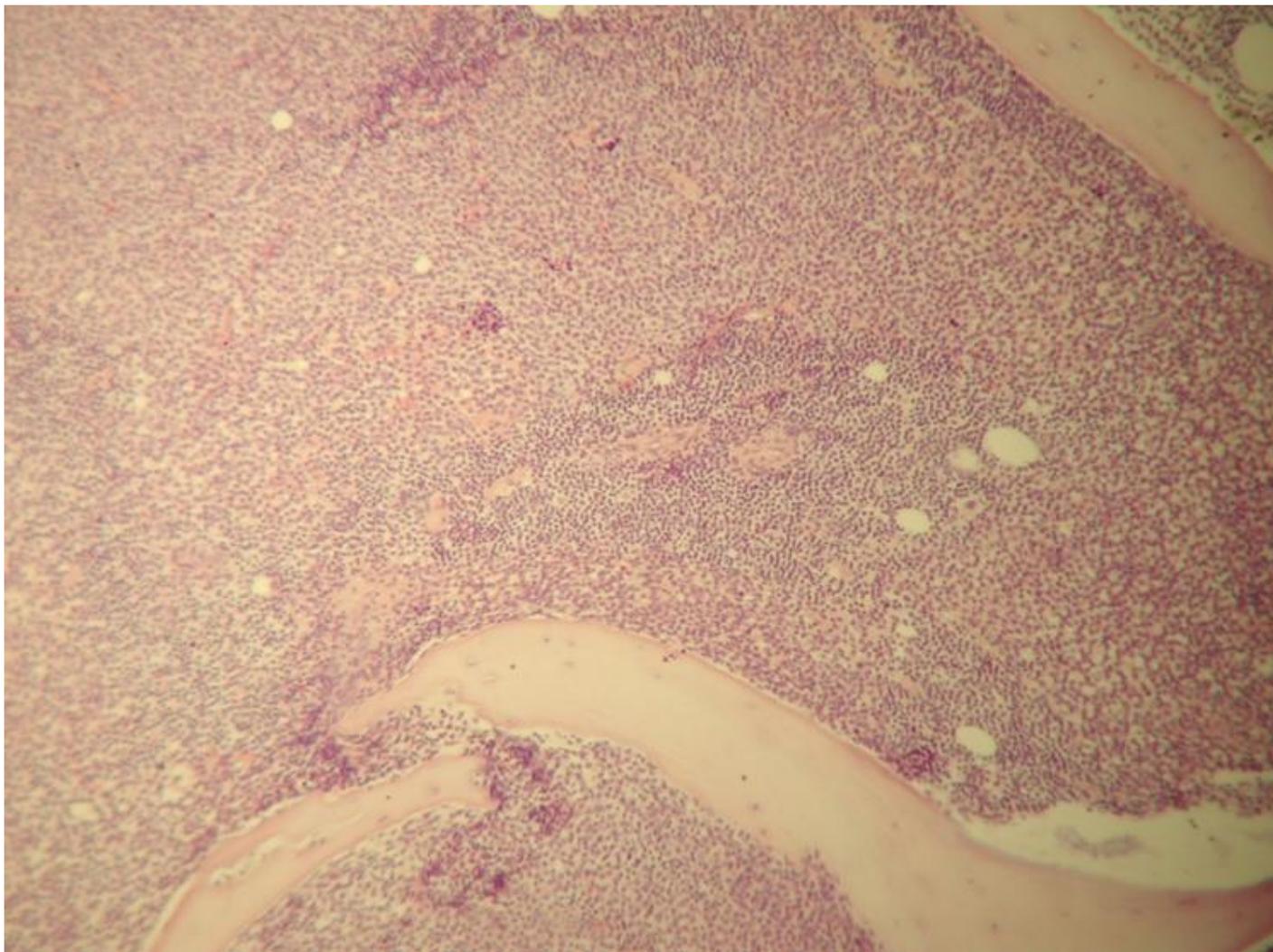


Общий миелоидный предшественник

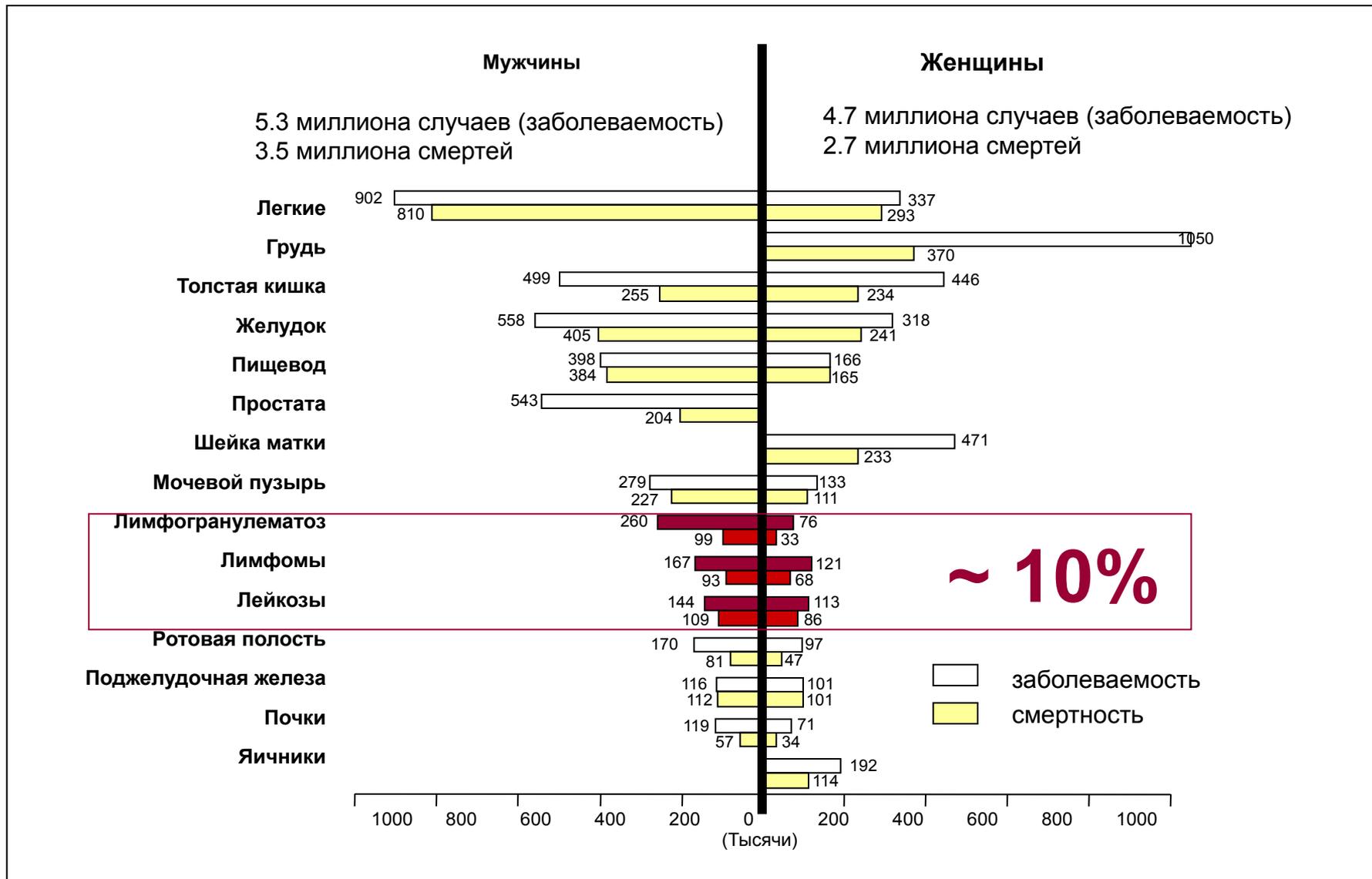




Трепанобиоптат (x10)



Гемобластозы составляют лишь 10%



Эпидемиология

- Острый лейкоз - довольно редкое заболевание и составляет лишь 3% злокачественных опухолей человека. Однако среди гемобластозов острые лейкозы занимают одно из первых мест по частоте встречаемости.
- Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения в год.
- 75% всех случаев диагностируется у взрослых, и среднее соотношение миелоидных лейкозов (ОМЛ) и лимфоидных составляет (ОЛЛ) 6:1.
- В детском возрасте 80-90% всех ОЛ составляют лимфобластные варианты, а после 40 лет наблюдается обратное соотношение - у 80% больных ОЛ выявляется миелоидный вариант заболевания.
- ОМЛ - это болезнь пожилых людей, и медиана возраста при этом заболевании составляет 60-65 лет. При ОЛЛ медиана возраста составляет 10 лет

- Подсчитано, что в США в 2013 году установлен диагноз ОМЛ у **14,590** больных (7,820 мужчин и 6,770 женщин), и
 - **10,370** больных погибли от этого заболевания
 - (заболеваемость ~ 3-4 на 100 тыс)
- Что же в России?

По данным Российского Ракового Регистра

- в 2009 году диагноз острого миелоидного лейкоза («острый миелолейкоз» по МКБ-10) установлен у 1 533 больных

Заболеваемость различных возрастно-половых групп населения злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани ("грубые" и стандартизованные показатели на 100 тыс. населения)

Пол: Оба пола

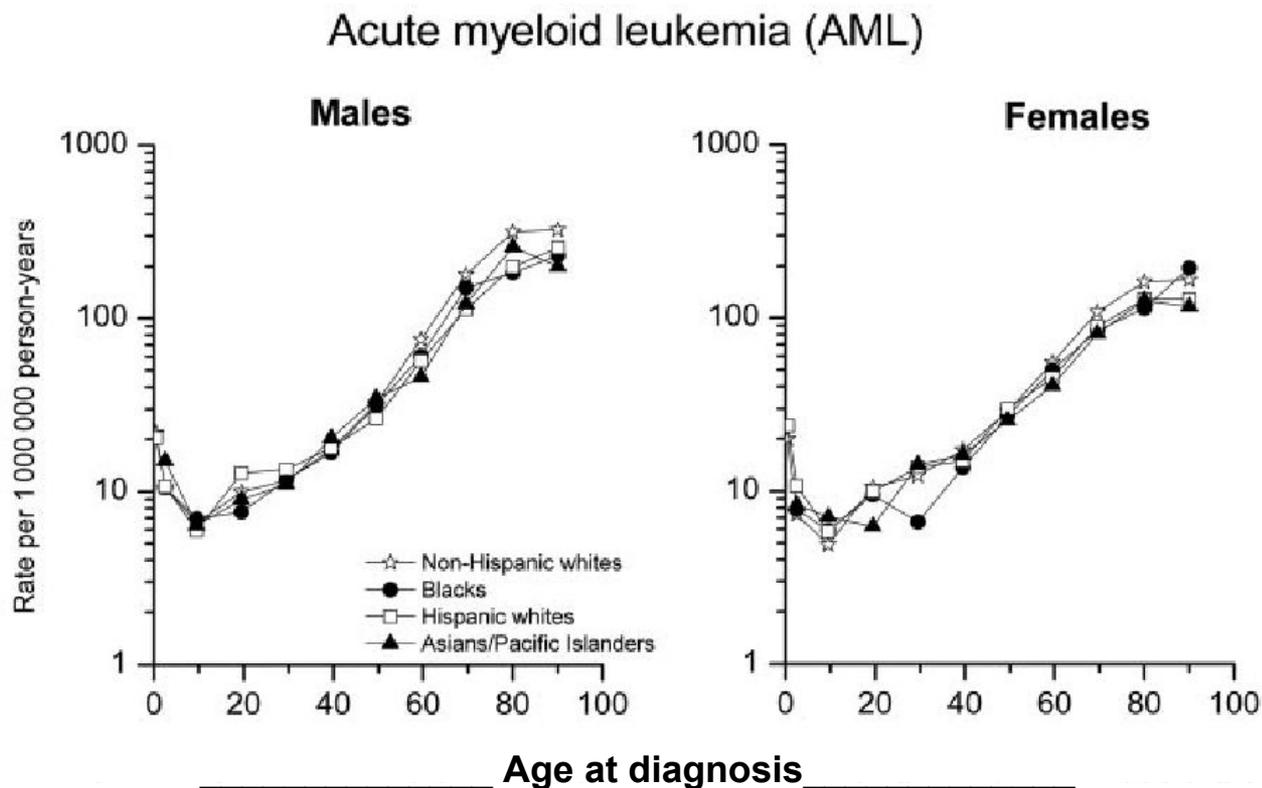
Год: 2009

Территория: РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Острый миелолейкоз	C92.0	0,84	0,02	Абс. число	1533
--------------------	-------	------	------	------------	------

- т.о., расчетный показатель заболеваемости в РФ составляет 0,84 случая на 100 тыс населения !!!???

Медиана возраста диагностики ОМЛ составляет 65 лет

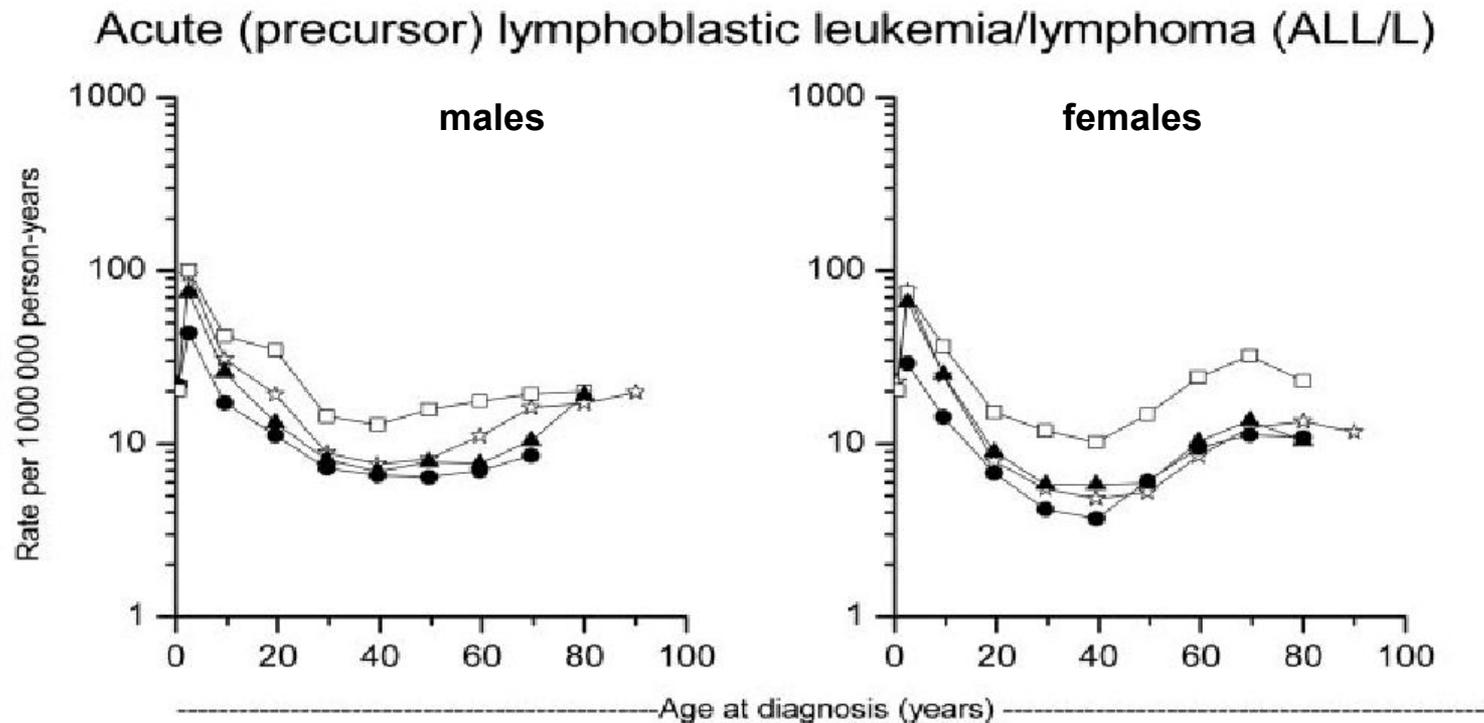


- По расчетам в США в 2013
 - у **6,070** человек (3,350 мужчин и 2,720 женщин) установлен диагноз ОЛЛ, и
 - **1,430** человек погибли от ОЛЛ

Заболеваемость ОЛЛ в общей популяции составляет 1.6 случаев на 100,000.

60% ОЛЛ диагностируют у больных моложе 20 лет.

Заболеваемость ОЛЛ в детском возрасте составляет 2.3-2.7 случая на 100,000



Результаты регистрационного исследования (с апреля 2013)

Регион	Взрослое население (10 ⁶)			Зарегистрированные случаи			Время регистрации	Заболеваемость		
	все	М	Ж	все	М	Ж	(годы)	все	М	Ж
Киров	1.15	0.52	0.63	41	19	22	1.96	1.82	1.87	1.78
Мордовия	0.72	0.33	0.40	44	20	24	1.88	3.24	3.26	3.22
Рязань	1.01	0.45	0.56	37	23	14	1.48	2.48	3.45	1.69
Калуга	0.88	0.39	0.48	19	13	6	0.87	2.50	3.80	1.44
Тамбов	0.95	0.43	0.52	27	19	8	1.56	1.82	2.85	0.98

Течение заболевания

- До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения ОЛ был быстро прогрессирующим и фатальным во всех случаях заболеванием со средней продолжительностью жизни пациентов 2,5-3 месяца.
- У большинства больных причиной смерти являлись тяжелые инфекционные осложнения из-за агранулоцитоза и геморрагического синдрома вследствие тромбоцитопении, причиной которых являются вытеснение нормального кроветворения опухолевым

Этиология

- В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остается неизвестной.
- При ряде врожденных заболеваний за счет повышенной хромосомной нестабильности определяется высокая вероятность развития острого лейкоза:
 - синдром Дауна = вероятность возникновения острого лейкоза в 20 раз выше, чем в здоровой популяции, т.е. изменения, связанные с 21-й парой хромосом, могут приводить к развитию лейкоза.
 - врожденный агранулоцитоз, синдром Эллиса-ван Кревелда, синдром Блюма, целиакия, анемия Фанкони, синдром Вискотта-Олдриджа, Клайнфельтера, нейрофиброматоз Реклингаузена и т.д.

Этиология

- Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении некоторых видов животных (коровы, приматы и т.д.).
- Прямое доказательство вирусного происхождения ОЛ у взрослых получено лишь для Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых. Это заболевание встречается у населения Японии и жителей Карибского бассейна. Причиной развития болезни является вирус HTLV-I, причем от момента инфицирования до манифестации болезни происходит иногда несколько лет.

Этиология

- Четко доказана взаимосвязь между ионизирующей радиацией при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапией по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения острых лейкозов.

Частота возникновения ОМЛ после атомной бомбардировки Нагасаки

INCIDENCE OF LEUKAEMIA IN RESIDENTS OF NAGASAKI AT TIME OF ONSET BY AGE, DISTANCE FROM HYPOCENTRE AND TYPE, 1947-59

Type of leukaemia	Age at time of bomb (years)	Distance from hypocentre					
		Under 1 500 m			1 500 m and over		
		Cases	Population ^a	Rate ^b	Cases	Population ^a	Rate ^b
Acute leukaemia	0-19	16	24 450	65.3	13	499 212	2.6
	20-39	4	12 933	30.9	8	248 044	3.2
	40-59	3	8 088	37.1	13	244 716	5.3
	60 and over	0	1 068	—	0	55 455	—

Этиология

- Впервые взаимосвязь между предшествующей химиотерапией, лучевым лечением каких-либо других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфогранулематоза. При использовании облучения в сочетании с программами, включавшими применение мустаргена, риск заболеть острым лейкозом составляет 10%. Кроме мустаргена, мутагенным эффектом обладают прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан, ломустин, тенипозид, этопозид.
- Риск заболеть ОЛ был выше у рентгенологов, пациентов, которым проводили облучение по поводу

Этиология

- При еженедельном использовании эпиподофиллотоксинов - этопозиды или тенипозиды - в программах поддерживающего лечения детских ОЛЛ риск развития вторичного ОМЛ возрос до 13 %. В отношении этих препаратов доказано, что не столько кумулятивная доза, сколько интенсивность дозового воздействия обуславливает повышение частоты заболеваемости ОМЛ
- Риск развития вторичного ОМЛ наиболее высок в период от 2 до 9 лет после завершения предшествующей химиотерапии. В 85% случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения

Этиология

- Доказано, что между курением и риском развития острого лейкоза существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна для лиц старше 60 лет. Ряд исследователей предполагает, что около 20% ОМЛ являются следствием курения

Этиология

- Бензол при длительном воздействии на организм человека дает лейкемогенный эффект, но при небольших концентрациях этого вещества, с которыми чаще всего сталкиваются люди на производстве, не доказана взаимосвязь с повышенным риском возникновения ОЛ.

Развитие ОЛ -

- следствие повреждения - мутации - в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходит нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков.
- Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток.
- Тот факт, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, подтверждается обнаружением различных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.) практически у всех больных ОЛ

Развитие ОЛ -

Эпигенетические воздействия

- следствие повреждения - мутации - в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходит нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков.
- Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток.
- Тот факт, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, подтверждается обнаружением различных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.) практически у всех больных ОЛ

Диагностика

- Диагностика острых лейкозов базируется на оценке морфологических особенностей клеток костного мозга и периферической крови.
- Диагноз устанавливают лишь при обнаружении **20%** и более **бластных** клеток, характеризующихся нежносетчатой структурой ядерного хроматина, в костном мозге или периферической крови.
- Для точного определения варианта ОЛ необходимы иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое, молекулярно-биологическое исследования.

Иммунофенотипирование бластных клеток

- Не является принципиальным методом для ОМЛ, лишь подтверждает диагноз ОЛ и позволяет определить aberrantный иммунофенотип для мониторинга МРБ
- Лишь в случае M0 и M7 использование иммунофенотипирования позволяет достоверно установить диагноз
- Без ИФТ невозможно установить диагноз ОЛ с разнонаправленной дифференцировкой
- Ключевой метод диагностики острых лимфобластных лейкозов

Ключевые маркеры, определяющие принадлежность бластных клеток к той или иной линии дифференцировки

Миелоидная линия

Миелопероксидаза (проточная цитометрия, иммуногистохимия или цитохимия) *или*

Моноцитарная дифференцировка (по крайней мере 2 признака из двух: NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozym)

T- лимфоидная линия

Цитоплазматический CD3 *или*

Поверхностный CD3 (редко при смешанноклеточном фенотипе)

B-лимфоидная линия

Сильная экспрессия CD19 и по крайней мере еще один маркер с сильной экспрессией: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10, *или*

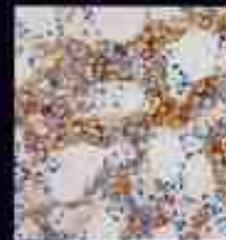
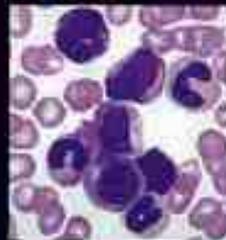
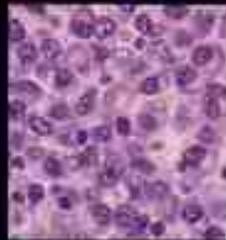
Слабая экспрессия CD19 и еще два маркера с сильной экспрессией: CD79a, цитоплазматический CD22, CD10

Классификация ОЛ

- Наиболее распространенной морфологической классификацией острых лейкозов была предложенная франко-американо-британской группой в 1976 году FAB-классификация, пересмотренная и дополненная в 1991 году.
- В 2001 году международной группой экспертов была создана новая классификация гематологических опухолей – классификация ВОЗ. FAB-классификация стала ее составной частью.
- В 2008 году ВОЗ-классификация была дополнена и

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



Классификация ОЛ

- Острые миелоидные лейкозы и опухоли из миелоидных предшественников
- Острые лейкозы с «разнонаправленной» дифференцировкой
- Опухоли из лимфоидных предшественников

ОМЛ и опухоли из миелоидных предшественников

- ОМЛ подразделяется на :
 - 1) ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми генетическими аномалиями;
 - 2) ОМЛ с изменениями, характерными для миелодисплазии;
 - 3) миелоидные опухоли, ассоциированные с предшествующей химио- и/или радиотерапией;
 - 4) ОМЛ неспецифицируемый (собственно ФАБ-классификация).
- Опухоли из миелоидных предшественников

ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми генетическими аномалиями

- ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ и химерным транскриптом $RUNX1-RUNX1T1$ (AML1/ETO);
- ОМЛ с инверсией $16(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;1q22)$; CBFbeta/MYH1
- Острые промиелоцитарные лейкозы с $t(15;17)(q22;q12)$; *PML/RAR α*
- ОМЛ с $t(9;11)(p22;q23)$; *MLLT3-MLL*
- ОМЛ с $t(6;9)(p23;q34)$; *DEK-NUP214*
- ОМЛ с $inv3(q21;q26.1)$ или с $t(3;3)(p23;q34)$ *RPN-EVI1*
- ОМЛ с $t(1;12)(p13;q13)$; *RBM15-MKL-1*

- *ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным NPM1 - геном*
- *ОМЛ с нормальным кариотипом и мутированным CEVPA- геном*

ОМЛ с изменениями, характерными для миелодисплазии

- ОМЛ, которые морфологически характеризуются мультилинейной дисплазией костного мозга
- которые развились либо на фоне предшествующего миелодиспластического синдрома, либо миелопролиферативного заболевания
- при которых выявляются МДС-ассоциированные цитогенетические аномалии (-7/7q-, -5/5q-, 11q-, 9q-, t(17p);-13/13q-, -12p/t(12p); t(11;16); t(3;21);t(3;5) и др.)

NB. В анамнезе не должно быть радио-химиотерапии. Не определяются стабильно выявляемые хромосомные aberrации

Миелоидные опухоли, ассоциированные с предшествующей химиотерапии

- ОМЛ или МДС или МДС или МПЗ,
развившиеся как позднее осложнение
цитостатической терапии и/или лучевого
воздействия (tAML, tMDS, tMDS/MPN)

ОМЛ неспецифицируемый (ФАБ-классификация)

- M0 - острый миелобластный лейкоз минимально дифференцированный,
- M1 - миелобластный без созревания,
- M2 – миелобластный с созреванием,
- *M3 – промиелоцитарный (в первой категории)*
- M4- миеломонобластный,
- M5 – монобластный и моноцитарный,
- M6 – эритробластный,
- M7 – мегакариобластный,
- острый базофильный лейкоз,
- острый панмиелоз с миелофиброзом

Опухоли из миелоидных предшественников

- Миелоидная саркома
- Пролиферации миелоидных предшественников, ассоциированная с синдромом Дауна
 - транзиторный аномальный миелопоэз
 - ОМЛ
- Бластные плазмоцитоидные дендритноклеточные опухоли

Бифенотипические лейкозы

- Диагноз **бифенотипического острого лейкоза** устанавливается в тех ситуациях, когда цитохимически и морфологически не представляется возможным определить принадлежность клеток к той или иной линии кроветворения, а при иммунофенотипировании на мембране этих клеток экспрессируются линейно-специфические маркеры как лимфоидные, так и миелоидные.
- Реже наблюдаются случаи, когда сосуществуют две популяции бластных клеток, иммунофенотипически принадлежащих к различным линиям кроветворения. Этот вариант острого лейкоза называют **билинейным**.

Острые лейкозы с «разнонаправленной» дифференцировкой

Острый недифференцируемый лейкоз

ОЛ смешанного фенотипа с $t(9;22)(q34;q11.2)$; BCR-ABL1

ОЛ смешанного фенотипа с $t(v;11q23)$; реарранжировка гена MLL

ОЛ смешанного фенотипа, В-лф/миелоидный

ОЛ смешанного фенотипа, Т-лф/миелоидный

ОЛ смешанного фенотипа, редкие фенотипы

Другие острые лейкозы разнонаправленной дифференцировки

Лимфобластный лейкоз/лимфома из натуральных киллеров

Острые лимфобластные лейкозы

в новой ВОЗ-классификации рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов

- 1) лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток – синоним);
- 2) лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток – синоним).
- *Возможно равноценное использование описанных определений, и авторы классификации лишь полагают, что при проценте бластных клеток в костном мозге 25 и более целесообразно говорить об остром лейкозе, а менее 25% - о лимфобластной лимфоме. Но чаще всего эти терминологические сложности умозрительны, поскольку терапия одинакова.*

Опухоли из лимфоидных предшественников

В-лимфобластный лейкоз/лимфома

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома , NOS
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22) (q34;q11.2); *BCR/ABL*
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23); *MLL* rearranged
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21) (p13;q22); *TEL/AML1(ETV6-RUNX1)*
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ)
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31;q32)(*IL3-IGH*)
 - В -лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1;TCF3/PBX1*

Т -лимфобластный лейкоз/лимфома

Иммунологические маркеры бластных клеток ОЛЛ

В-клеточные

- Про-В (В I)
 - CD19+, **CD10-**, clg-, slg-
- Common-В (В II)
 - CD19+, **CD10+**, clg-, slg-
- Пре-В (В III)
 - CD19+, CD10+, **clg+**, slg-
- В (В IV)
 - CD19+, CD10+/-, clg-, **slg+**

ТИМУС

Т-клеточные

- Про-Т (Т I)
 - **CD7+**, **cCD3+**, CD2-, CD5-
- Пре-Т (Т II) (субкапсулярные тимоциты)
 - CD7+, cCD3+, **CD5+**, **± CD2+**
- Common-Т (Т III) **Тимический Т-ОЛЛ** (кортикальные тимоциты)
 - CD7+, CD5+, cCD3+, CD2+, **CD1a+**
- Т (Т IV) **Зрелый Т-ОЛЛ** (медуллярные тимоциты)
 - CD7+, CD5+, **cCD3+**, **CD1a-**, **CD4+** или **CD8+**

- Иммунофенотипирование опухолевых клеток,
- хромосомный анализ,
- молекулярно-биологический анализ
стали ключевыми методами и диагностики, и мониторинга результатов терапии острых лейкозов

При использовании этих методов было доказано, что

- 1) острые лейкозы клональны;
- 2) лейкозные клетки часто несут на своей поверхности маркеры, характеризующие определенные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток;
- 3) на нормальных клетках гемопоэза никогда не определяется аберрантная экспрессия антигенов;
- 4) существует группа ОЛ, клетки которых несут маркеры разных линий кроветворения (миелопоэза и лимфопоэза) или уровня дифференцировки (так называемые ранние и поздние маркеры);
- 5) в период морфологически доказанной ремиссии можно обнаружить клетки с характерным лейкемическим иммунофенотипом или генотипом;
- 6) молекулярные маркеры при некоторых формах острых лейкозов могут определяться в течение длительного времени после прекращения терапии вне связи с рецидивом заболевания.

- Эти положения позволили внедрить в лейкозологию такие понятия как клональная ремиссия, минимальная остаточная болезнь, цитогенетическая и молекулярная ремиссия, молекулярный и цитогенетический рецидив

Клинические проявления

- Проявления ОЛ довольно сходны при различных формах. В основном они связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), инфильтрацией ими различных органов и продукцией различных цитокинов.
- Дебют ОЛ может быть острым со значительным повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями.
- Однако нередко диагноз устанавливают случайно при профилактическом осмотре или в случае госпитализации по другой причине. У пожилых больных нередко на фоне анемии появляется или усугубляется стенокардия, возникают нарушения ритма, в связи

При объективном обследовании

- может не наблюдаться никаких симптомов
- увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки (наиболее характерно для острых лимфобластных лейкозов, но может быть при моно- и миеломонобластном лейкозе),
- гиперплазия десен (при миеломоно- и монобластных вариантах),
- инфильтрация кожи (при лимфобластных, миеломоно- и монобластных вариантах),
- геморрагический синдром различной степени тяжести - от петехиальных высыпаний до тяжелых кровотечений (особенно при промиелоцитарном лейкозе),
- боли в костях, артралгии,
- неврологическая симптоматика (менингеальные знаки - головная боль, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, парез лицевого, глазодвигательного и других нервов, парезы нижних конечностей и т.д.) (чаще при острых лимфобластных лейкозах).

Лабораторные показатели

- В анализах крови могут быть неспецифические изменения: трехростковая цитопения, или анемия, или только лейкопения или лейкоцитоз, или тромбоцитопения.
- Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови и, наоборот, составлять 90-95% всех лейкоцитов.
- Количество лейкоцитов также варьирует от менее 0,1 до $500,0 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Примерно в 15% случаев в дебюте заболевания определяется более $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Дифференциальная диагностика

- Проста, поскольку, если есть бластные клетки в пунктате или в периферической крови, диагноз ОЛ очевиден.
- Трудности возникают на первых этапах - при анализе мазков периферической крови, когда бластных клеток нет, или обнаруживают так называемые «омоложенные» или «моноцитоподобные» клетки .

Дифференциальная диагностика

- Увеличение числа лейкоцитов со сдвигом формулы влево при различных инфекционных процессах может вызывать сомнения в диагнозе ОЛ, но в таких случаях никогда не обнаруживаются типичные бластные клетки.
- Увеличение числа лейкоцитов при тяжелых инфекциях, сепсисе (например, менингококковом) может сопровождаться снижением числа тромбоцитов, анемией, геморрагическим синдромом, тем не менее, никогда не выявляются характерные бластные клетки.

Дифференциальная диагностика

- Инфекционный мононуклеоз и некоторые другие вирусные инфекции (клиническая симптоматика - повышение температуры тела, боли в горле, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки - может напоминать таковую при ОЛ). **НО:** характерно обнаружение мононуклеаров с широкой фиолетовой цитоплазмой с перинуклеарным просветлением. Помочь в диагностике может выявление IgM-антител или увеличение выше 1000 титра IgG-антител к EBV

Дифференциальная диагностика

- РАИБ-2
- Бластный криз хронического миелолейкоза (t(9;22) может обнаруживаться и при ОЛ)
- Лимфома из клеток мантийной зоны

Экстрамедуллярные поражения

- **Нейролейкемия**

- Ее возникновение обусловлено метастазированием лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга.
- В ряде случаев наблюдается лейкозная инфильтрация периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями, или обнаруживается очаговое поражение вещества головного мозга.

Нейролейкемия

- характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромом: отмечается постоянная головная боль, возможна рвота, вялость, выявляется отек дисков зрительных нервов, может быть нистагм, косоглазие, другие признаки поражения черепно-мозговых нервов, выявляется ригидность затылочных мышц, симптом Кернига.
- В цереброспинальной жидкости при этом обычно наблюдается цитоз (15/3 и более, что составляет 5 и более клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости), и морфологически эти клетки являются бластами (их часто

Нейролейкемия

- Наиболее часто нейролейкемия возникает при острых лимфобластных лейкозах. Если не осуществлять ее профилактику, она может проявиться у 30-50% больных.
- При миелоидных лейкозах нейролейкемия довольно редка в дебюте болезни, тем не менее встречается при миеломоно- и монобластных вариантах, особенно при тех формах лейкозов, когда обнаруживают поломку 16 хромосомы – inv(16) (у 30% таких больных при отсутствии профилактики возникает нейролейкемия).

Экстрamedуллярные поражения

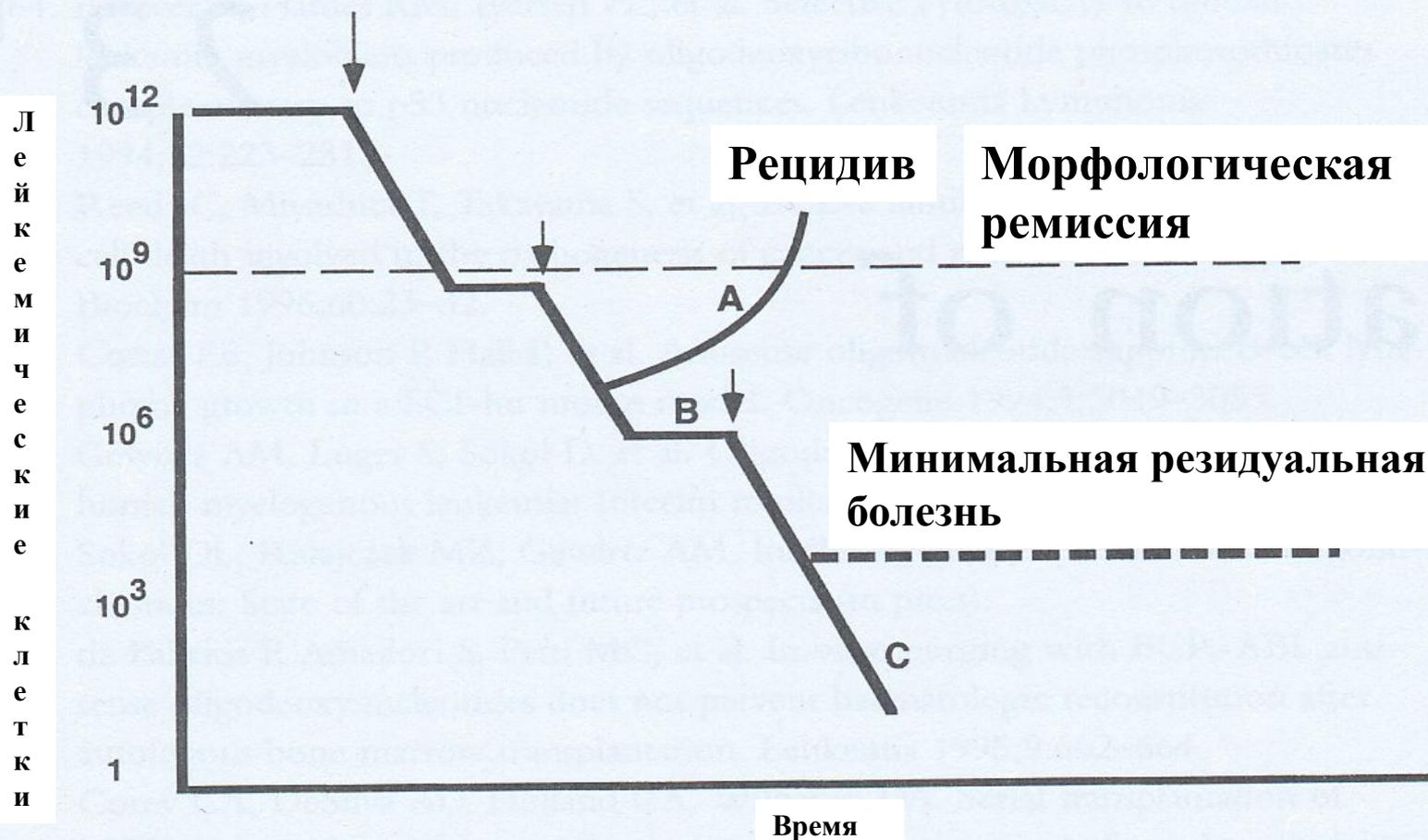
- Лейкемиды (инфильтрация кожи)
- Поражение сетчатки, десен, яичек, яичников
- Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, мочеточников.
- При острых миелоидных лейкозах экстармедуллярные поражения мягких тканей ранее называли “хлоромой”. В настоящее время для обозначения поражения мягких тканей и органов используют термин **миелоидная или гранулоцитарная саркома**

Периоды заболевания (на фоне терапии)

- В течении острых лейкозов выделяют:
 - первый острый период (дебют или манифестация);
 - резистентное течение;
 - ремиссию ;
 - рецидив.

Клиническая манифестация опухоли происходит, когда ее масса составляет 10^{12} клеток

Динамика объема опухоли в процессе лечения острых лейкозов



Основополагающими принципами химиотерапии всех злокачественных опухолей человека, в том числе острых лейкозов, являются:

- 1) принцип дозы-интенсивности, то есть необходимости использования адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с четким соблюдением временных межкурсовых интервалов;
- 2) принцип использования сочетаний цитостатических средств с целью получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития лекарственной резистентности;
- 3) принцип этапности терапии

- Адекватность цитостатического воздействия

- дозы цитостатических препаратов
- способ и кратность их введения
- сочетание препаратов
- временные интервалы

- Специфичность воздействия

- цитостатические препараты
- «таргетные» препараты

Ключевые ожидаемые побочные эффекты

- миелосупрессия = анемия+ нейтропения
(длительность и глубина) + тромбоцитопения
- повреждение эндотелия
(тромбогенность, дистресс-синдром)
- коагуляционные нарушения
- повреждение слизистых (объем поражения)
- иммунодефицит (Т-клеточный дисбаланс, блокада макрофагального звена, фагоцитоза, гуморальный иммунодефицит)

Что происходит с программной химиотерапией вследствие развития осложнений:

- Удлинение интервалов между курсами
- Уменьшение доз цитостатических препаратов
- Прекращение протокольного лечения и переход на пациент-ориентированную терапию



- Нарушение закона «дозы-интенсивности»

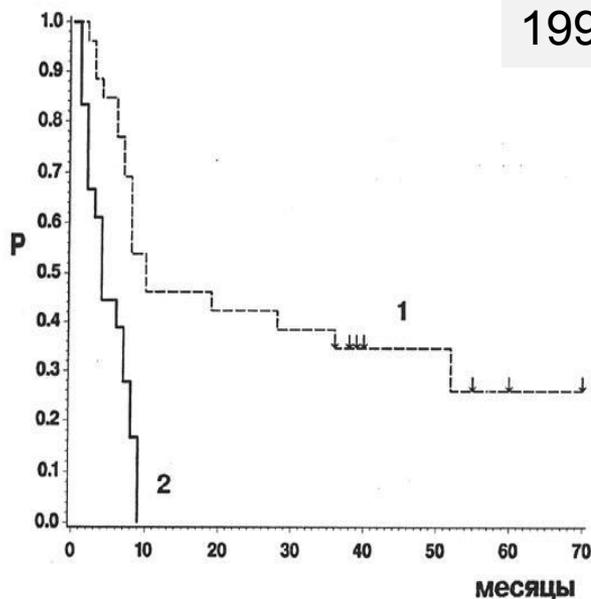
Доза -интенсивность

- Как в эксперименте, так и в результате клинических исследований было доказано, что снижение дозы препаратов на 20% в программах химиотерапии ведет к уменьшению эффективности лечения на 50%
- Увеличение дозы в 2 раза при лечении опухолей с высокой фракцией роста сопровождается 10-кратным увеличением гибели опухолевых клеток (но! токсичность).
- Использование сочетаний цитостатических препаратов еще более повышает процент гибели опухолевых клеток. Например, число детей, излеченных от острого лимфобластного лейкоза, увеличивалось в линейной зависимости по мере изменения числа используемых цитостатических препаратов с 3 до 7.

Неадекватное цитостатическое воздействие – неоспоримый и значимый фактор риска (меньше летальность на первых этапах = гибель **всех** пациентов на поздних)

Безрецидивная выживаемость 44 больных ОМЛ

1990 год

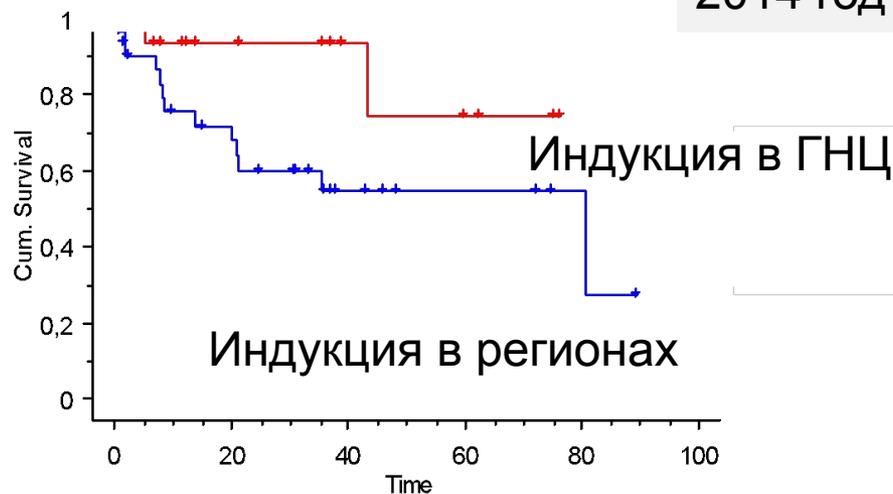


1 - Стандартная терапия (26 больных)

2 - Нестандартная терапия (18 больных)

Безрецидивная выживаемость после алло-ТКМ

2014 год



Индукция в ГНЦ

Индукция в регионах

При этом, даже аллогенная ТКМ не
«исправляет» нарушенного на ранних
этапах принципа «доза-интенсивность»

- Лечение острых лейкозов должно осуществляться только в специализированных гематологических отделениях!!!
- Ни в коем случае не вводить никакие цитостатические средства (преднизолон, цитарабин и т.д.) на этапах диагностики и перевода в специализированное отделение = > неадекватная предлеченность – национальный фактор риска
- Эффективное лечение острых лейкозов –

Подготовка к химиотерапии

- Следует подчеркнуть, что практически никогда нет необходимости в день поступления пациента начинать индукционное лечение
- Прежде всего, следует установить как можно более точный диагноз (не только лимфобластный или миелоидный вариант острого лейкоза, но и их морфологические подтипы, обязательно получить материал для иммунофенотипирования, цитогенетического и молекулярного исследования)

Подготовка к химиотерапии

- Подготовить пациента к проведению индукционной терапии (купировать анемию, инфекционные, геморрагические осложнения, электролитные нарушения, обеспечить водную нагрузку, профилактировать тумор-лизис аллопуринолом и т.д.) .
- Как правило, на предварительные этапы обследования и подготовки уходит 1-3 дня. Но ни в коем случае не рекомендуется откладывать начало химиотерапии на более долгий срок.

Основной целью лечения ОЛ-

является эрадикация лейкемического клона, восстановление нормального кроветворения и в результате этого - достижение длительной безрецидивной выживаемости больных

- *Это достигается за счет использования миелотоксических противоопухолевых препаратов, которые быстро уменьшают объем опухолевой массы, вызывая глубокую аплазию костного мозга. Именно в период аплазии возникает так называемое состояние клональной конкуренции, когда пролиферативное преимущество получают клетки нормального кроветворного клона, которые и восстанавливают здоровое поликлональное кроветворение.*

Основные этапы терапии ОЛ

- индукция ремиссии,
- консолидация ремиссии,
- поддерживающая терапия
- профилактика нейрорлейкемии (для некоторых вариантов ОЛ)

Индукция ремиссии

- Это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, (обычно 1-2 курса).
- Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается на 95-99.9% (на 2-3 порядка), т.е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5% опухолевых клеток.

Консолидация ремиссии

- является вторым этапом терапии острых лейкозов, если достигнута полная ремиссия, то есть закреплением достигнутого противоопухолевого эффекта.
- В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом при лечении острых лейкозов.
- Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

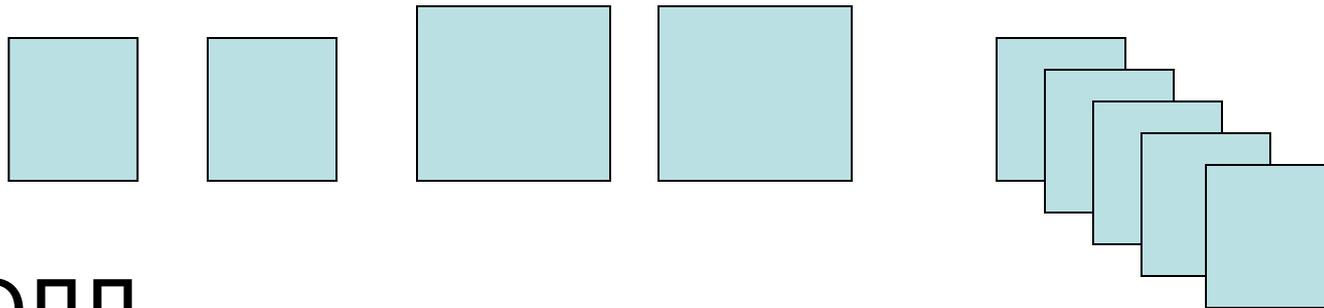
Период поддерживающего лечения

- начинается после консолидации
- при разных вариантах острых лейкозах длительность и интенсивность поддерживающей терапии различны, но принцип ее одинаков для всех видов ОЛ - продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

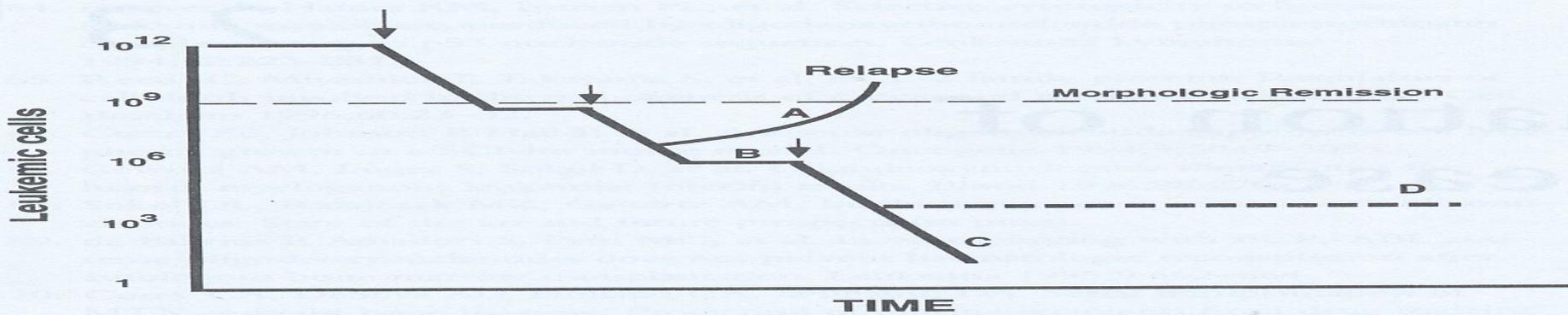
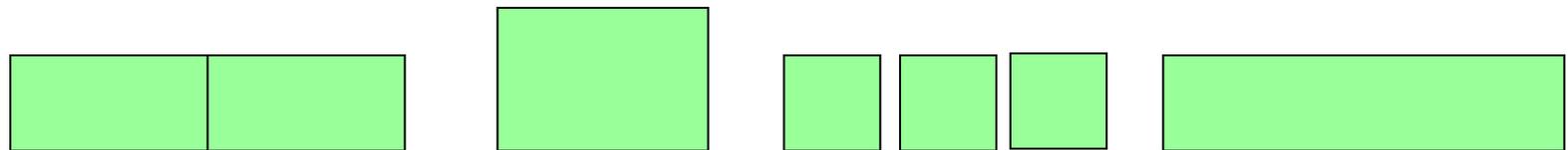
- Принципиальным этапом при лечении некоторых вариантов ОЛ (лимфобластных, промиелоцитарных, миеломоно- и монобластных) являются **профилактика** или при необходимости **лечение нейролейкемии**. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения - индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

Схематическое изображение программ химиотерапии

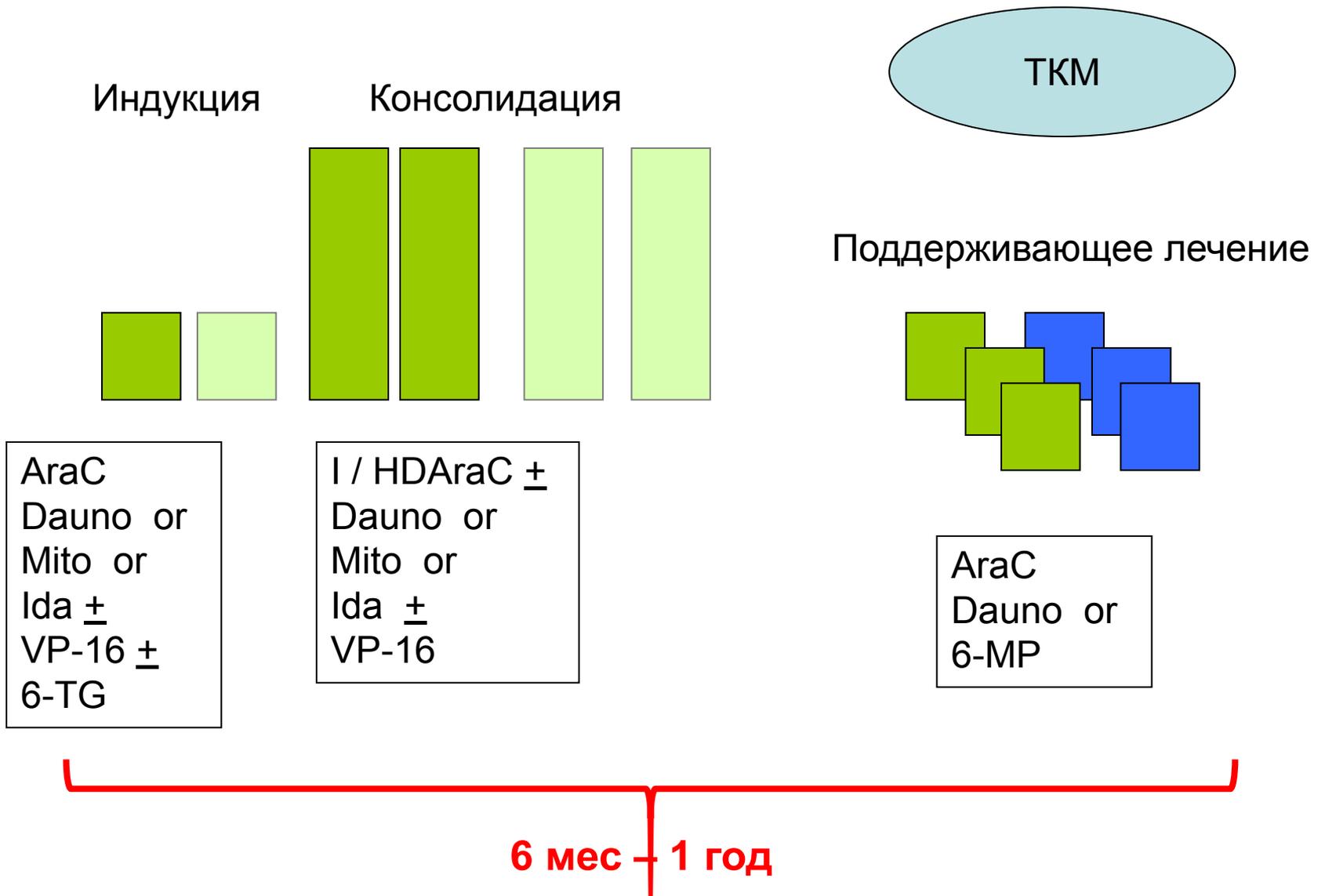
- ОМЛ



- ОЛЛ

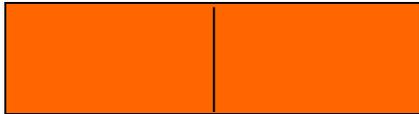


Острые миелоидные лейкозы



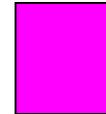
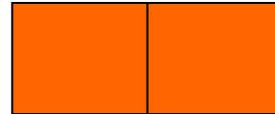
ОЛЛ - разные подходы

Индукция



Vincristine
Pred / Dexa
Dauno / Ida
L-Aspa

Консолидация



Cyclo
AraC
VM26 / VP16
HDMTX
HDaraC
L-Aspa

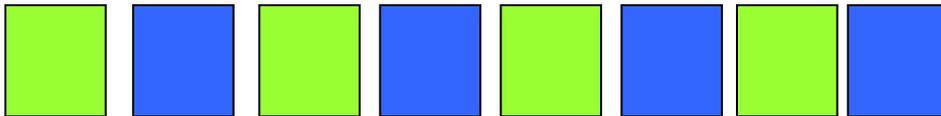
«Поддержка»



6-MP
MTX
L-Aspa

+ i.th MTX, AraC, Dexa/Pred

Индукция + консолидация



Vincristine
Dexa
Dauno

HDMTX
HDaraC
Dexa

без L-Aspa

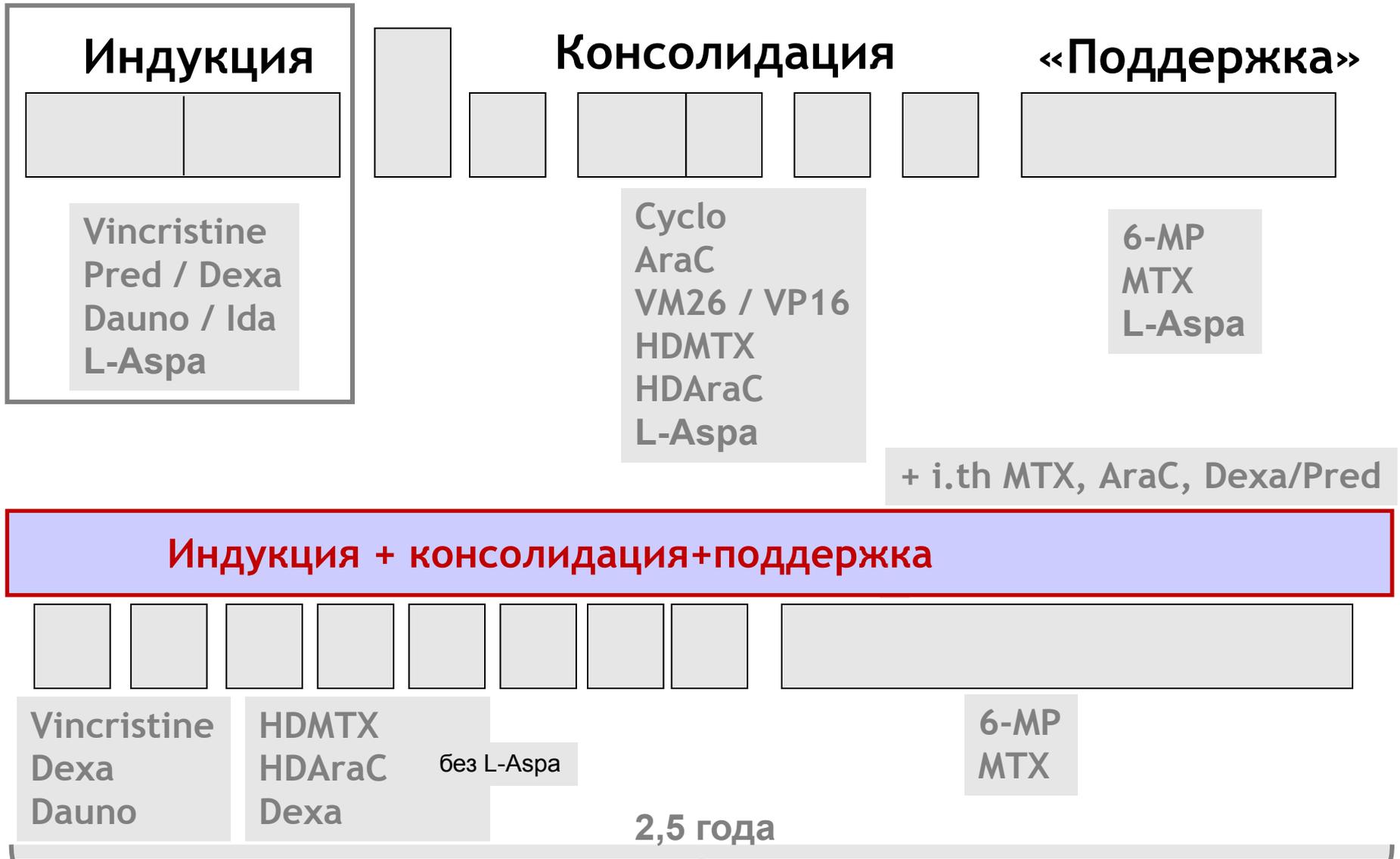
«Поддержка»



6-MP
MTX

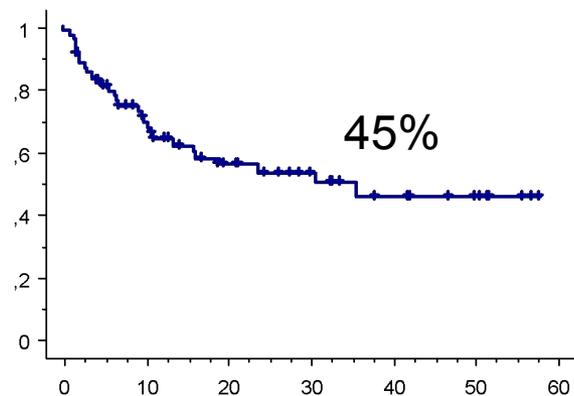
2,5 года

ОЛЛ - разные подходы



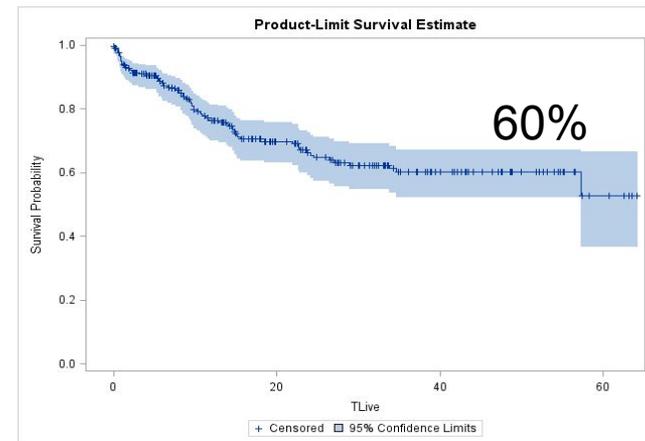
Как может изменить результаты лечения изменение принципа цитостатического воздействия

ОЛЛ-2005

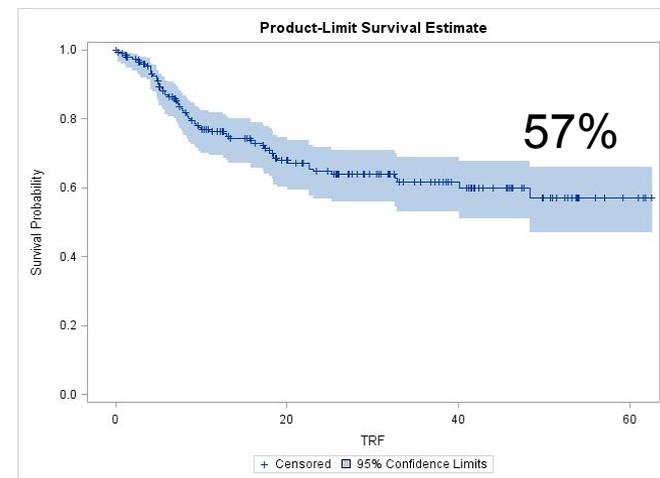
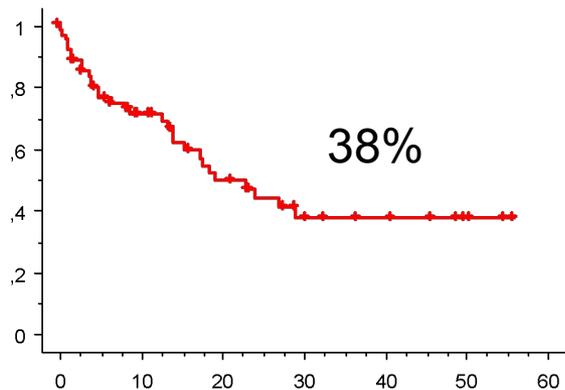


Общая выживаемость

ОЛЛ-2009



Безрецидивная выживаемость



Основные понятия

- **Полная ремиссия**

- Морфологическая

- Цитогенетическая

- Молекулярная

- с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$

- **Резистентность**

- первичная

- вторичная

- **Рецидив**

- ранний

- поздний

гематологический

цитогенетический

молекулярный

Полная ремиссия

- то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \cdot 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

Указанные показатели должны сохраняться в стабильном состоянии в течение 1 месяца и более.

Резистентная форма ОЛ

- констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения индукционной терапии (обычно это два курса химиотерапии при ОМЛ и две фазы индукции при ОЛЛ).

- по международным критериям резистентность при ОМЛ можно оценивать лишь через 7 дней после завершения курса полихимиотерапии. Если больной погибает в течение курса химиотерапии и в течение 7 дней после него, определить, резистентная у него форма лейкоза или нет, нельзя, и больных относят к категории неудач в лечении как неопределенный исход.

Ранняя смерть – смерть больного в период индукционной терапии (1-2 курса индукции для ОМЛ и 1-2 фазы индукции для ОЛЛ).

- Этот критерий является обобщающим для понятия гибели больного в процессе индукционной терапии и объединяет два понятия:
 - 1. Смерть в аплазии - смерть больного, пережившего после окончания курса 7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, доказанной пункцией костного мозга;
 - 2. Неопределенность эффекта
 - 1) смерть больного в течение 7 дней после завершения химиотерапии;
 - 2) смерть больного в период проведения курса химиотерапии;
 - 3) смерть больного, пережившего после окончания курса химиотерапии 7 дней, у которого в периферической крови не выявляются бластные клетки, но пункция костного мозга не выполнена.

Рецидив ОЛ

- Констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток.
- Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т.д.) даже при отсутствии изменений крови и костного мозга.

Успех в лечении ОЛ определяется

- прецизионностью диагноза
- целенаправленностью воздействия
- четкостью выполнения современных протоколов, включая ТКМ как этап лечения, в рамках кооперативного взаимодействия
- адекватностью сопроводительного лечения
- мониторингом МРБ
- опытом команды
- научными исследованиями

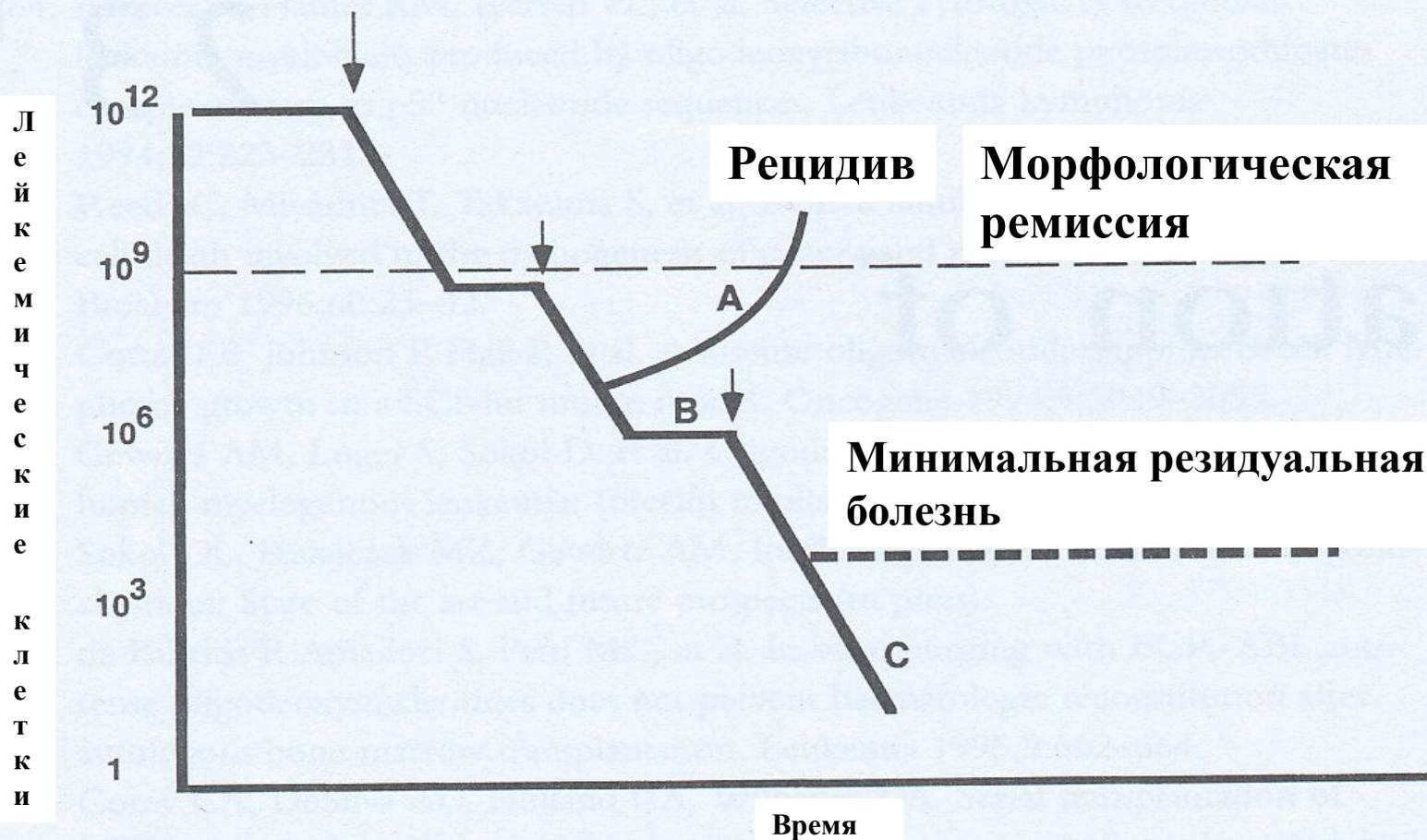
Прецизионность диагностики даже уже в рамках определенного диагноза ОЛ позволяет определить адекватную терапевтическую тактику

- Всегда (!) –
 - перестройки 11q23 или мутаций MLL-гена
 - перестройки 3q26 (EVI1 ген)
 - моносомный кариотип
 - комплексный кариотип
- в программу лечения необходимо включать трансплантацию аллогенного костного мозга

Целенаправленность воздействия

- Острые промиелоцитарные лейкозы
 - полностью транс-ретиноевая кислота
 - триоксид мышьяка
- Ph-позитивные острые лейкозы – ингибиторы тирозинкиназ

Мониторинг минимальной резидуальной болезни



10⁻⁴

15 Inches

Inches 15

14

14

13

13

12

12

11

11

10

10

9

9

8

8

7

7

6

6

5

5

4

4

3

3

2

2

1

1



Персистенция МОБ является основной причиной рецидива

18

Безрецидивная выживаемость
в зависимости от количества
резидуальных клеток

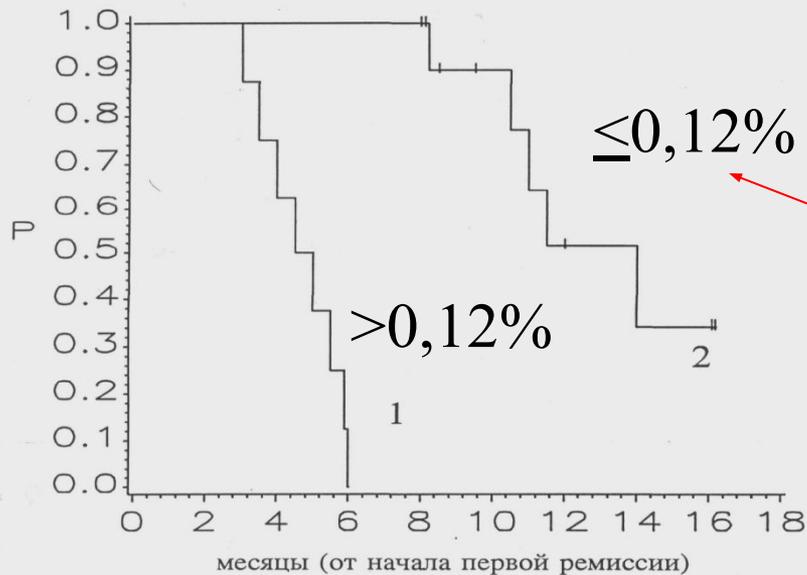


Рис.3

Группы больных в зависимости от
количества резидуальных клеток:

- 1 - резидуальных клеток > 0.12 %
- 2 - резидуальных клеток ≤ 0.12 %

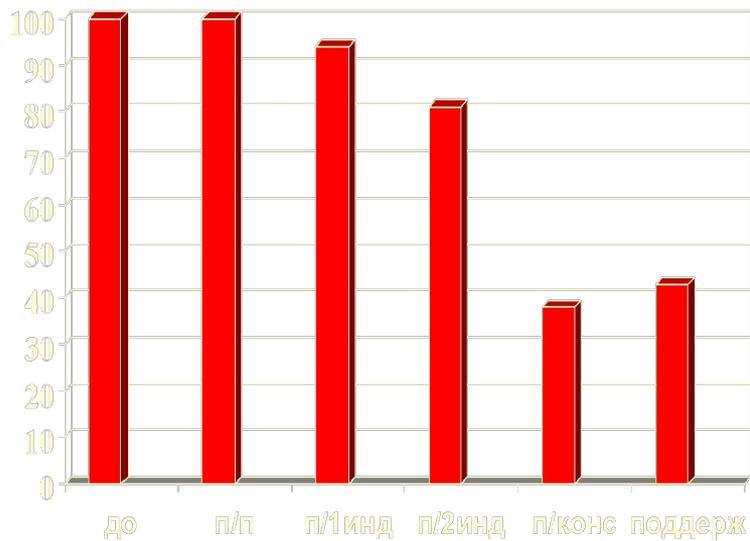
P < 0.0001

Результат оценки порогового значения резидуальных
клеток методом максимизации функции
правдоподобия.



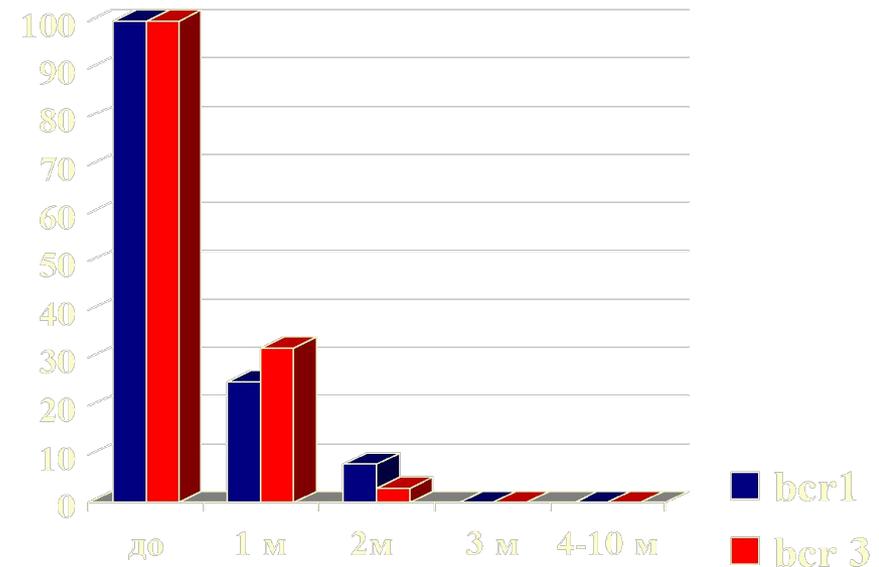
Различный клиренс опухоли при разных острых лейкозах

ОЛЛ

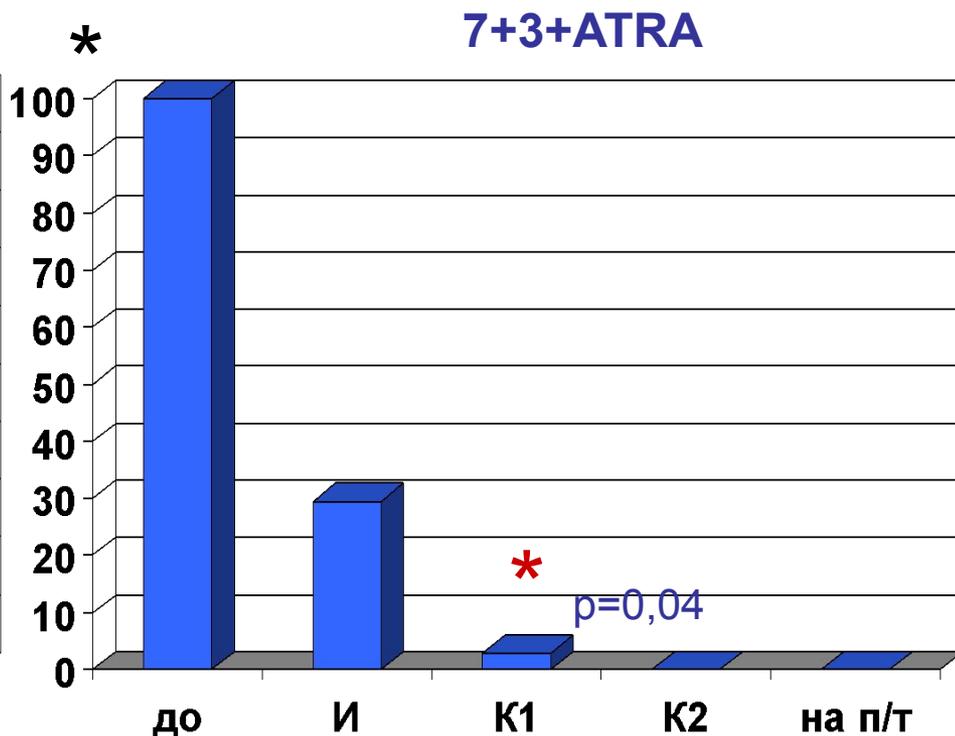
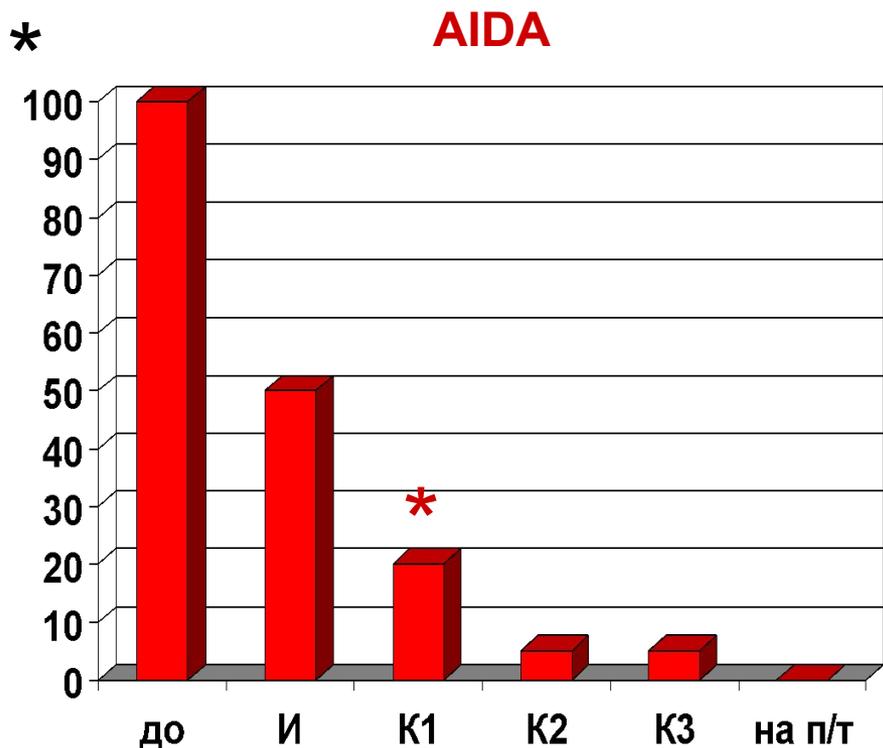


IgH/TCR

ОПЛ

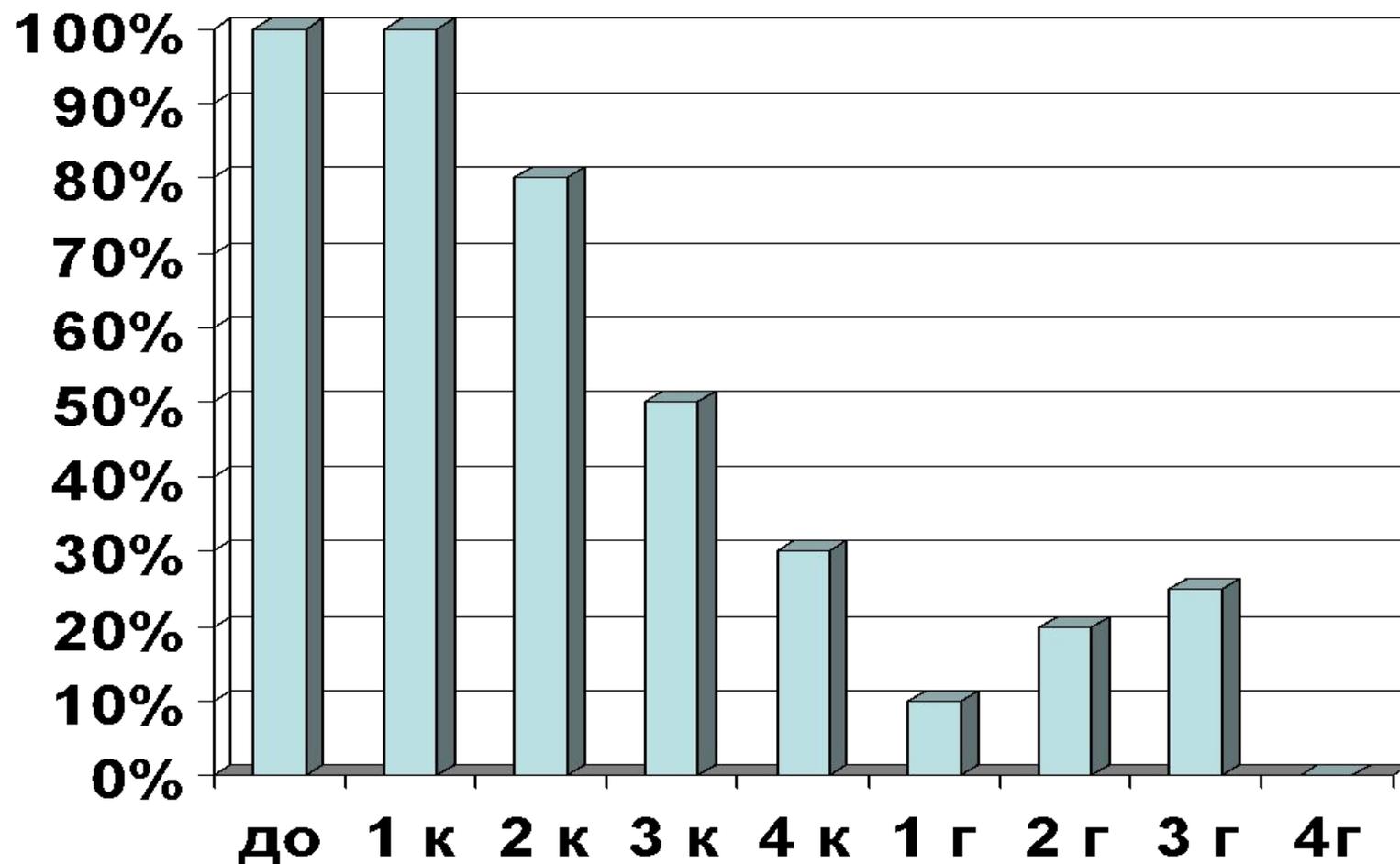


Клиренс опухолевого клона на протоколе AIDA значительно медленней, чем на 7+3+ATRA



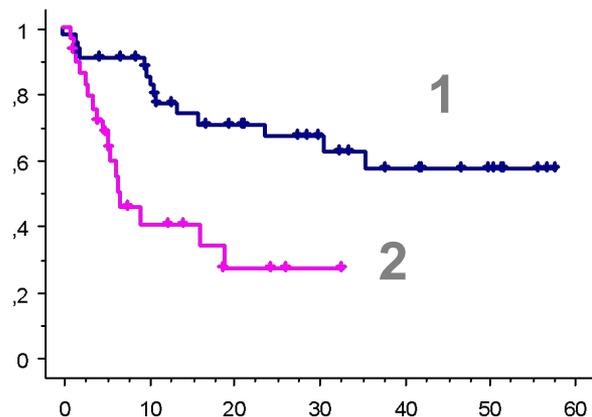
* Процент больных, у которых определялся химерный транскрипт PML/RAR α в костном мозге после курсов химиотерапии

СВФ-ОМЛ

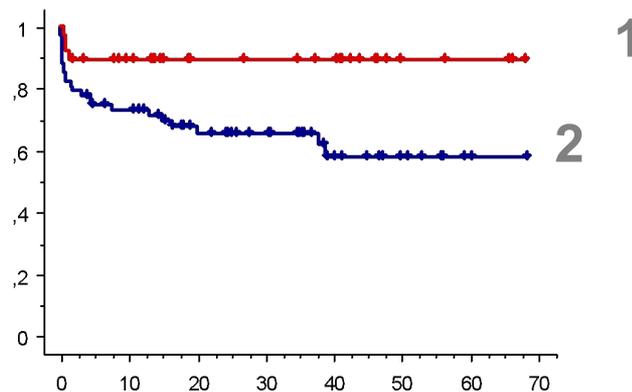


Результаты лечения ОЛ напрямую зависят от опыта команды

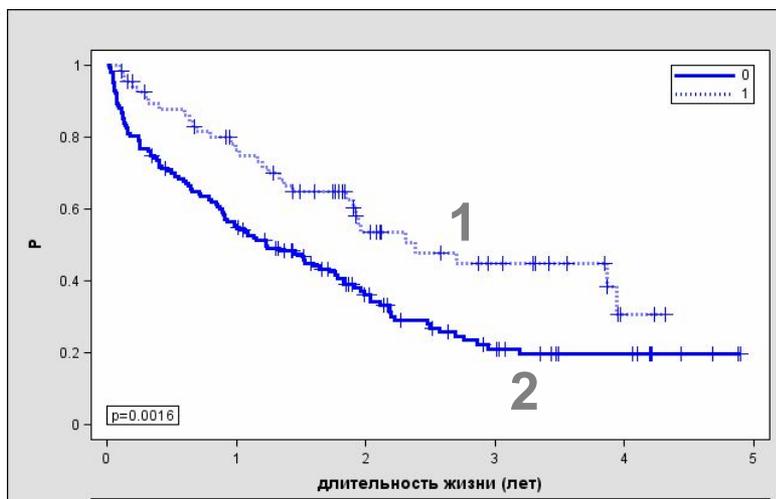
ОЛЛ-2005



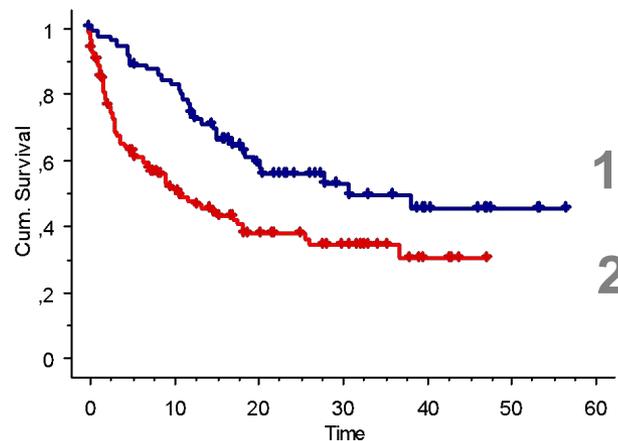
ОПЛ-2001

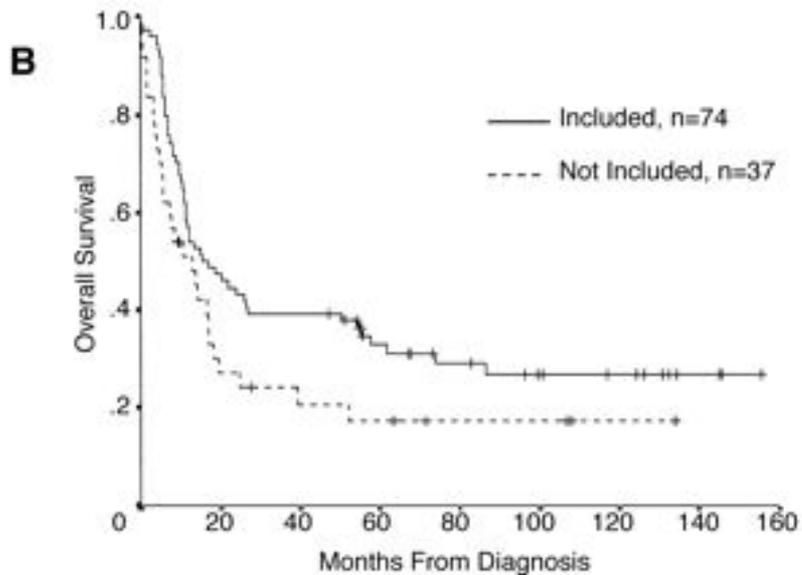
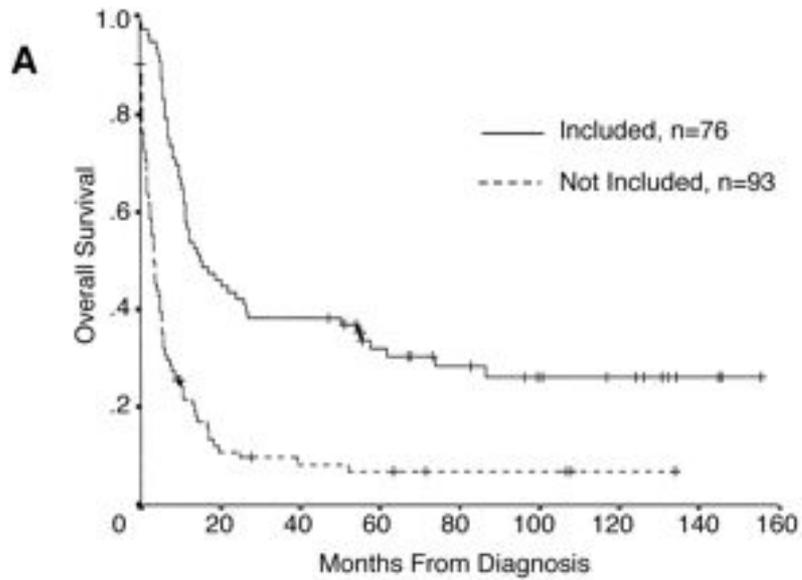


ОМЛ-2006

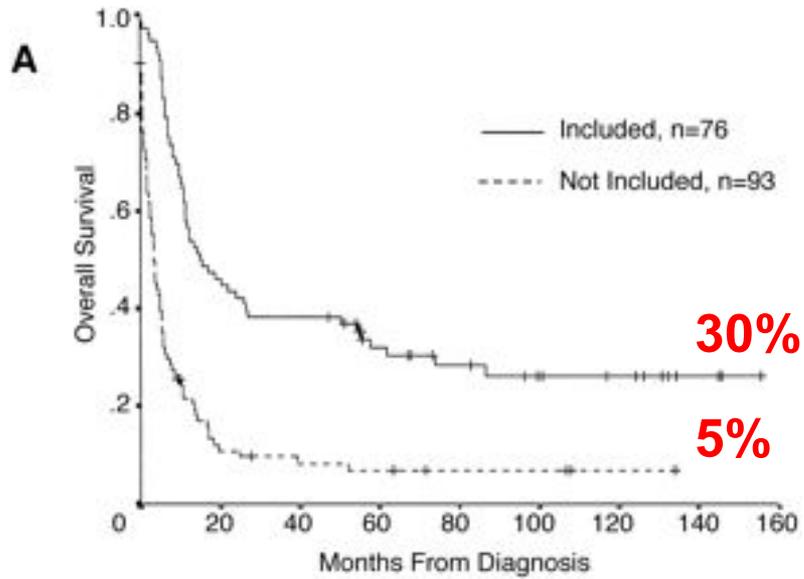


ОМЛ-10

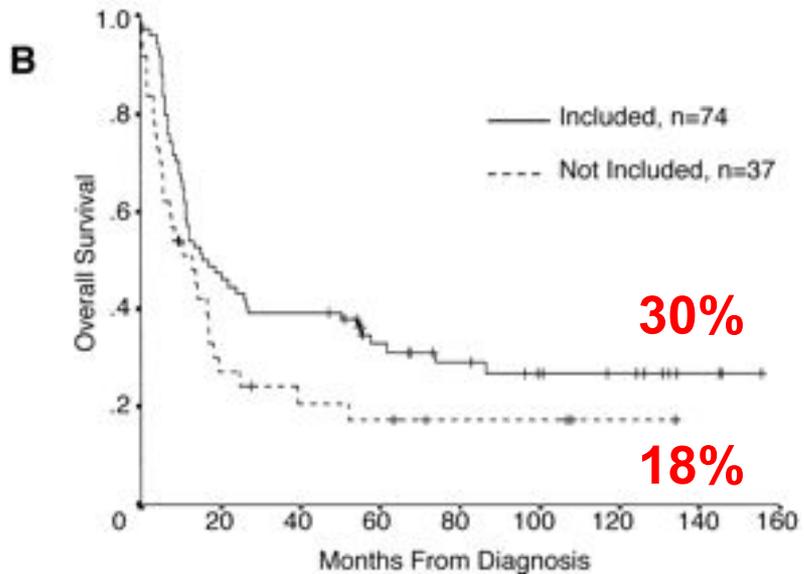




**Включение больных
в клиническое
исследование –
благоприятный
прогностический
фактор**



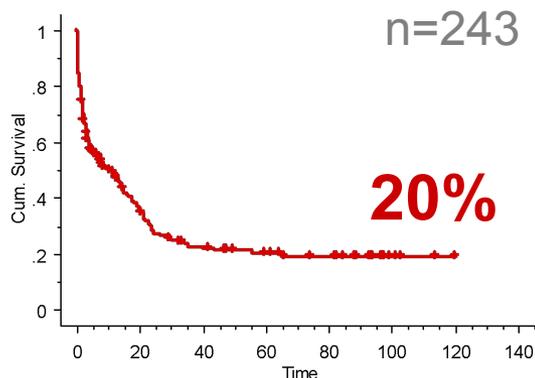
Общая выживаемость больных ОМЛ, включенных в клинические исследования, в **несколько раз выше**, чем у больных пролеченных вне исследований (Швейцария, Берн)



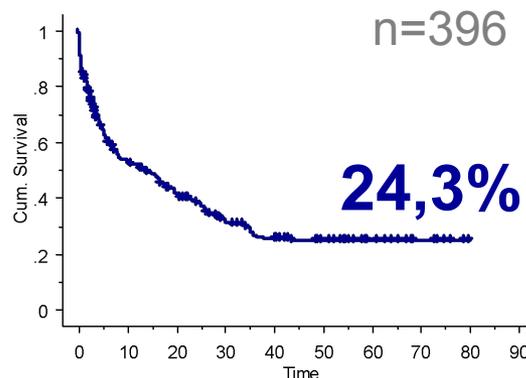
Общая выживаемость больных ОМЛ, кому проводили интенсивную химиотерапию в рамках клинического исследования, в **2 раза выше**, чем вне его

Общая выживаемость больных ОМЛ, включенных в Российские многоцентровые исследования

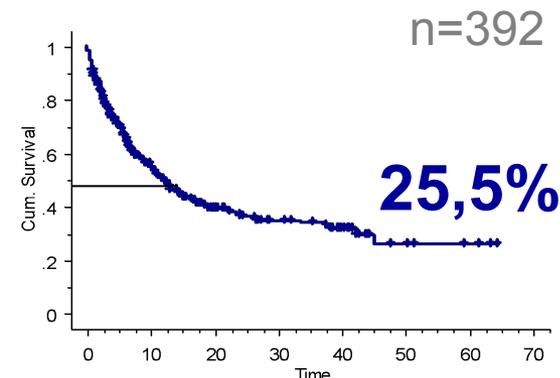
ОМЛ-92



ОМЛ-95

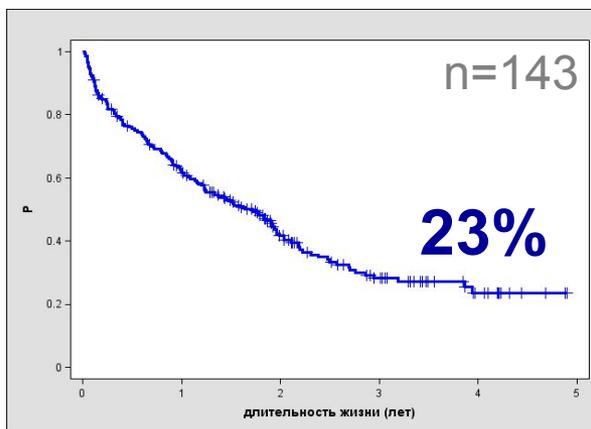


ОМЛ-01

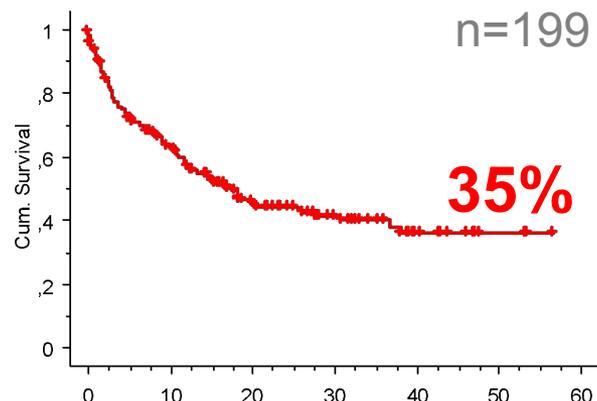


мед.в.=
38 лет

ОМЛ-06



ОМЛ-10

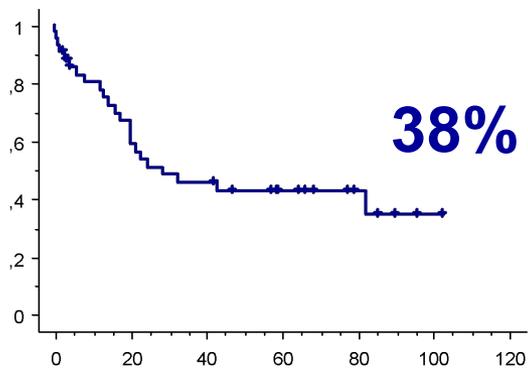


мед.в.=
45 лет

Общая выживаемость больных ОЛЛ, включенных в Российские многоцентровые исследования

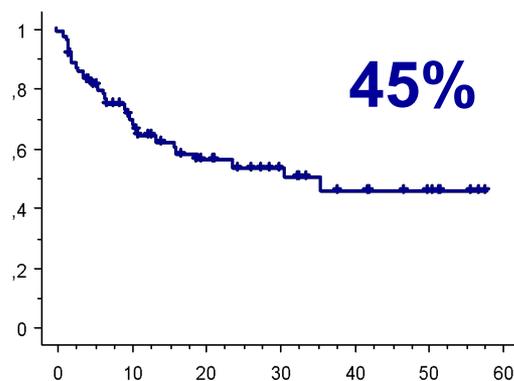
1995

n=42



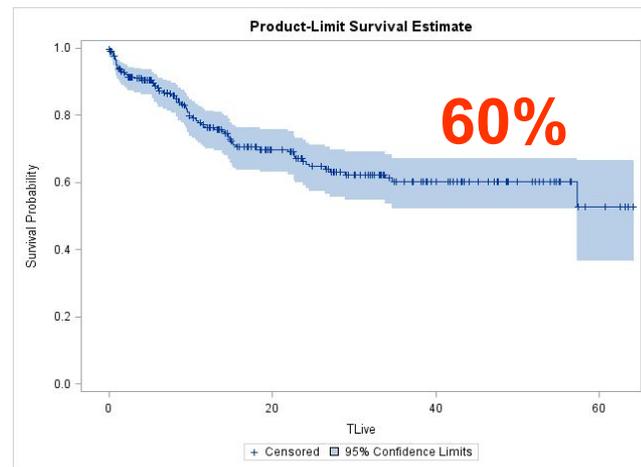
2005

n=71



2009

n=266



**Добро
пожаловать
в
КОМАНДУ!**