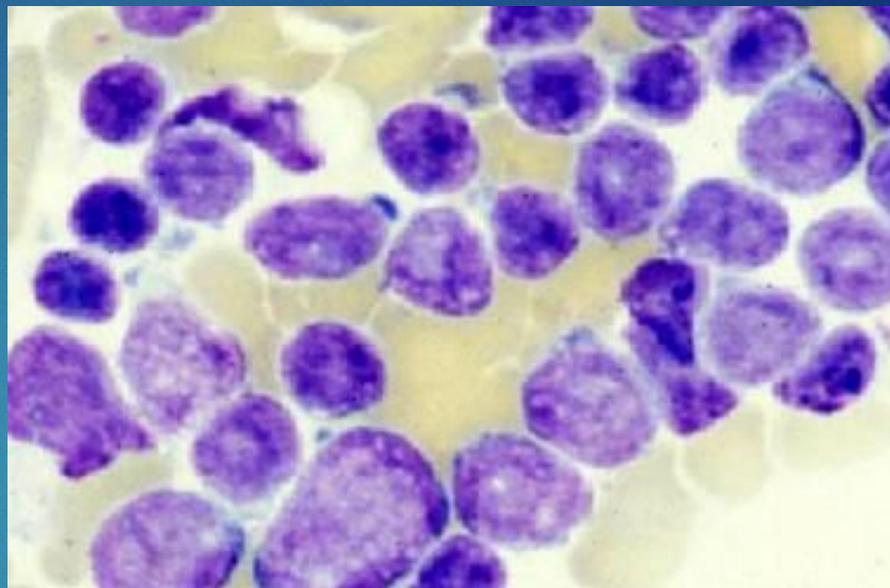


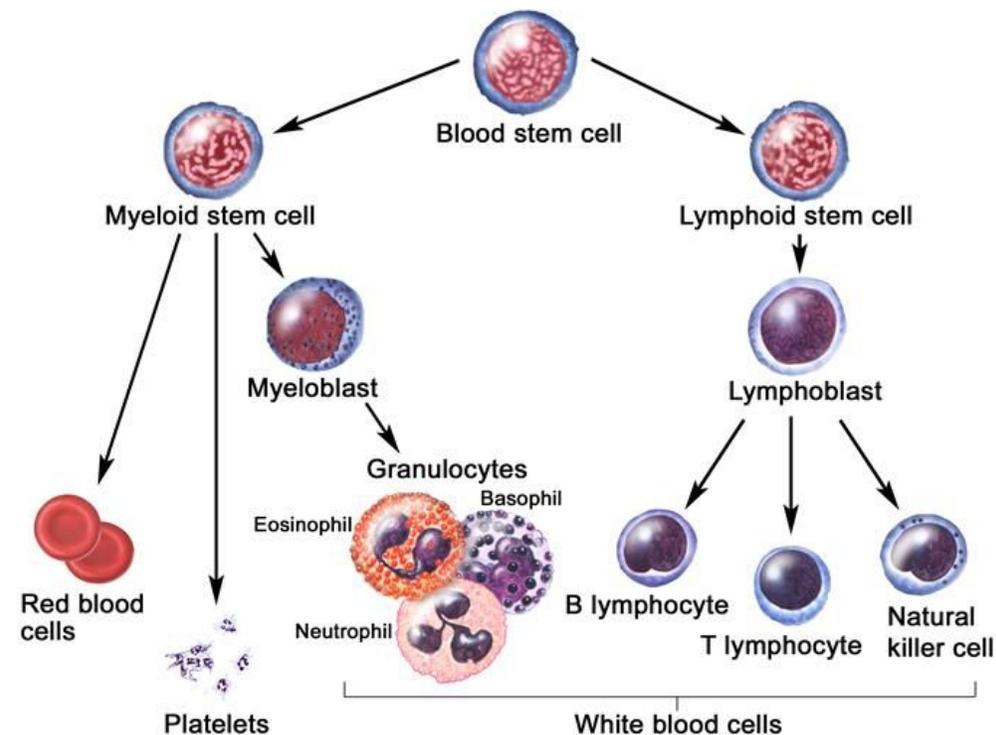
Острый лимфобластный лейкоз

ТРОФИМОВА ДАРЬЯ, 5 КУРС ЛФ, СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



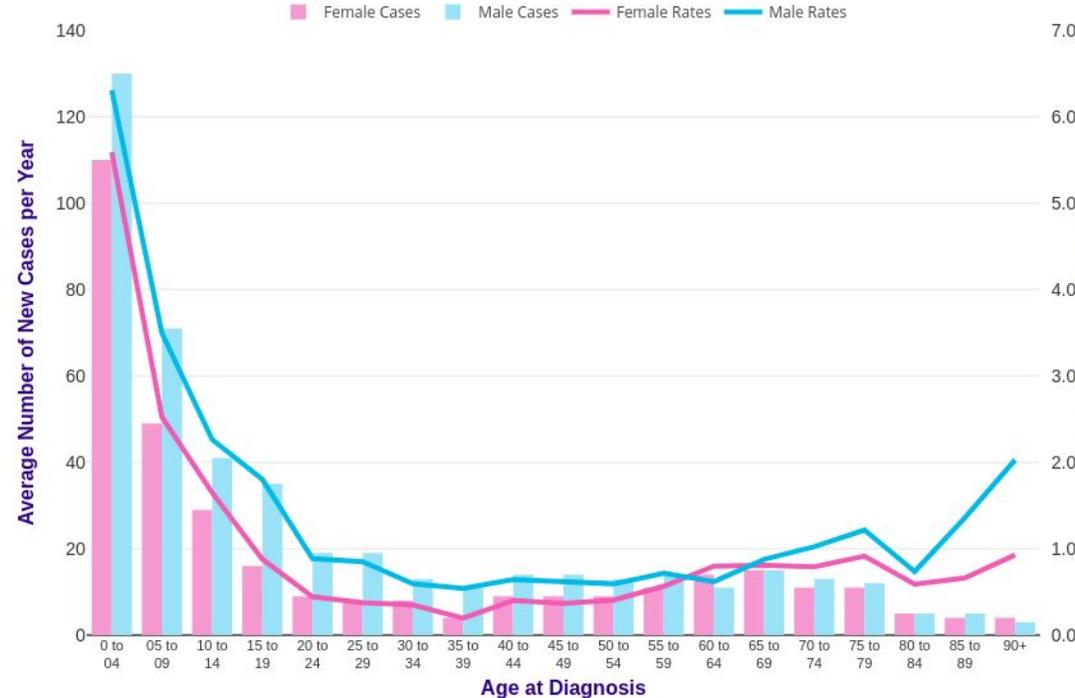
Определение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание кроветворной ткани, характеризующееся появлением в КМ опухолевого клона из клеток линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов. С последующим подавлением других ростков кроветворения, инфильтрацией других органов и тканей.



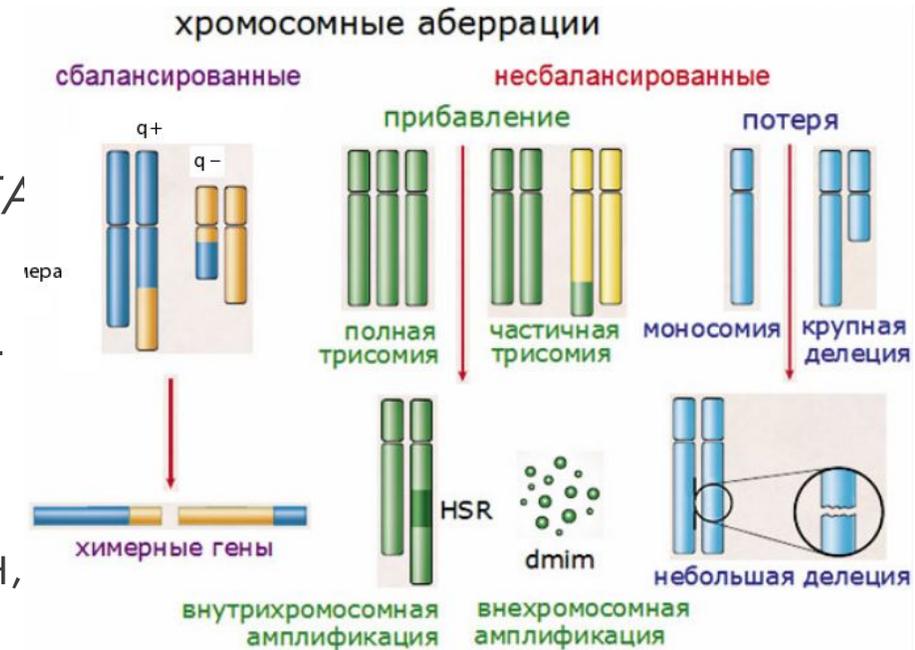
Статистика

- ▶ ОЛЛ – самое частое онкологическое заболевание детского возраста
- ▶ ОЛЛ составляет около 25% от всех злокачественных опухолей в возрасте до 18 лет
- ▶ Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения
- ▶ Пик заболеваемости у детей в 2 – 5 лет. 2-ой пик в 60 лет.
- ▶ Несколько чаще болеют мальчики 1,4:1.



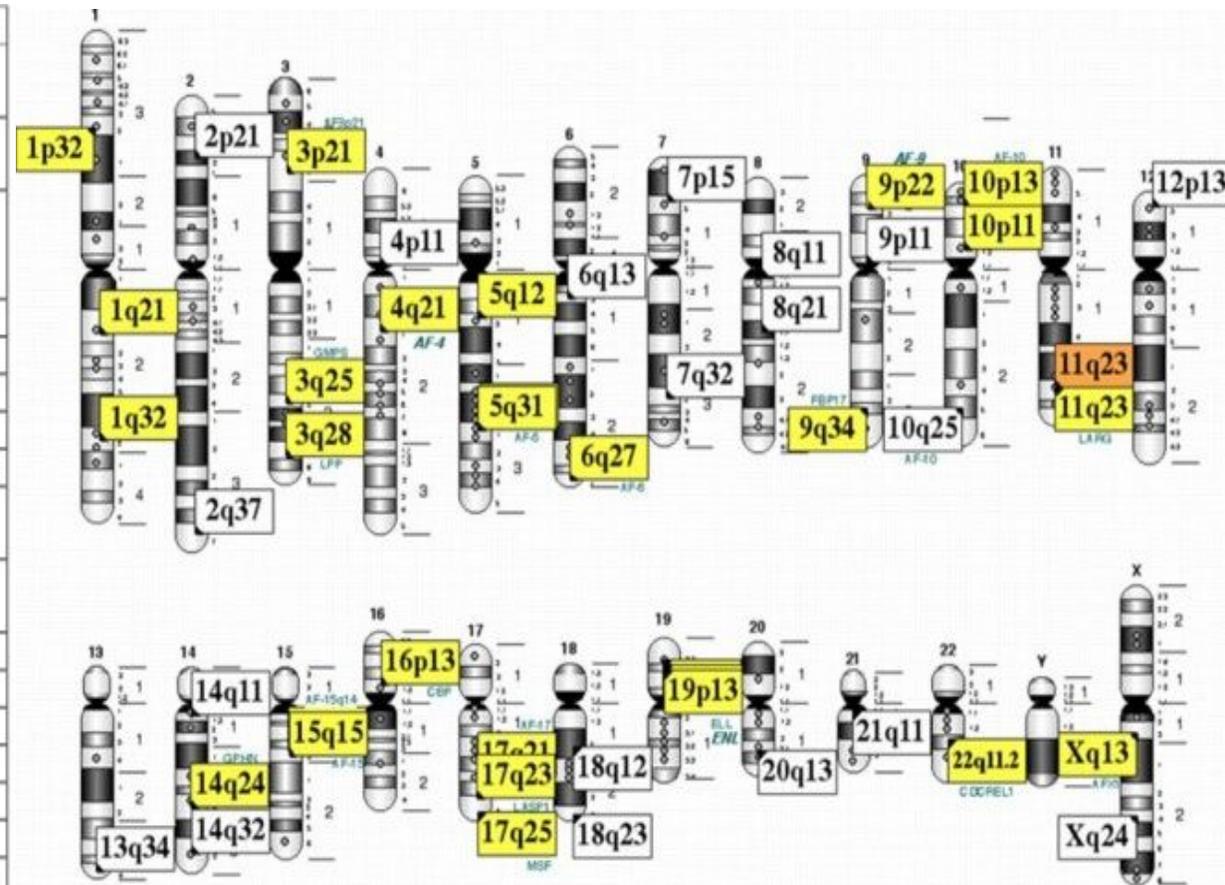
ЭТИОЛОГИЯ

- ▶ неизвестна
- ▶ накопление генетических аномалий:
 - ▶ хромосомные aberrации (транслокации, делеции, инверсии, амплификации) *ARID5B*, *CDKN2A/2B*, *CEBPE*, *IKZF1*, *GATA3*, *PIR4K2A*, *TP53*.
 - ▶ Геномные мутации (гиперплоидия в 25-30% случаев В-ОЛЛ/гипоплоидия)
 - ▶ Врожденные/ наследственные синдромы (синдром Дауна, нейрофиброматоз I типа, синдром Ниймеген, синдром Блума, синдром Швахмана-Даймонда)
- ▶ инфекции ?
- ▶ ионизирующее излучение?



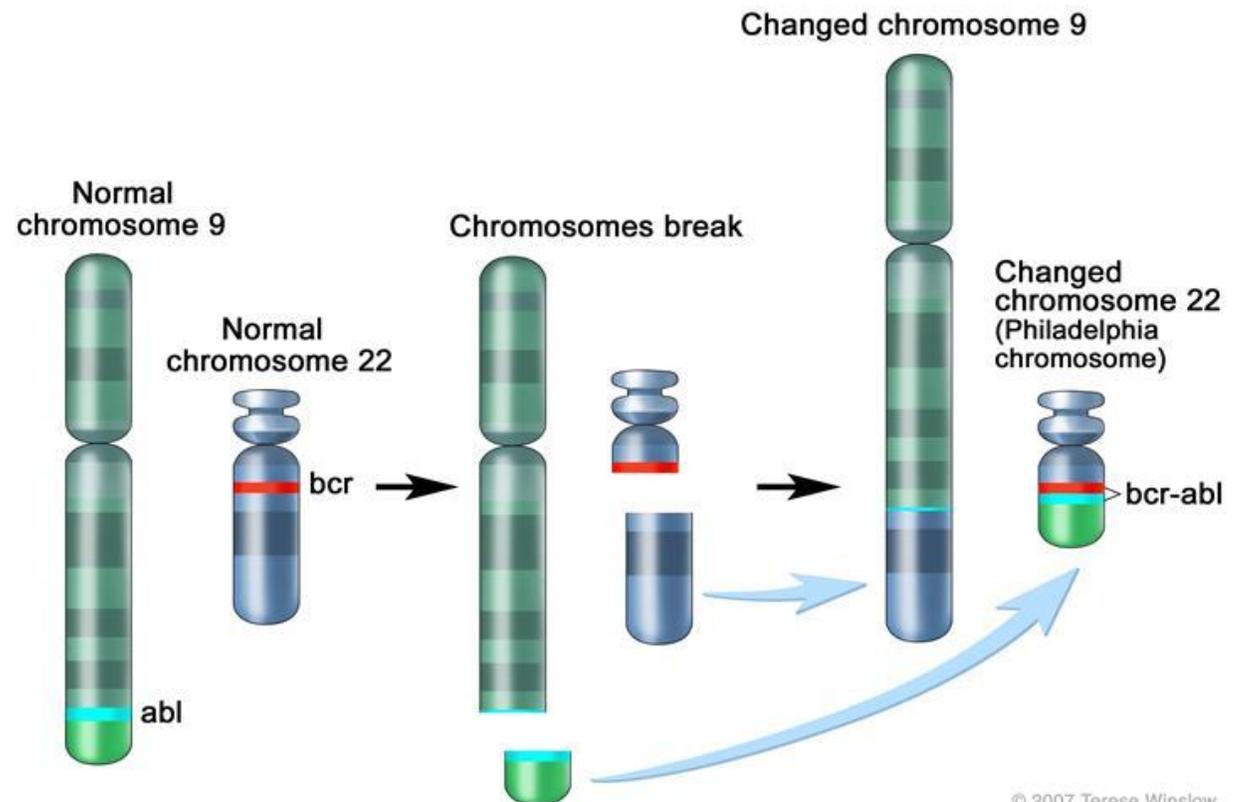
Основные хромосомные нарушения при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	РТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	РТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	РТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	РТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	РТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	РТ-ПЦР
	Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование	
Т-клеточный	t(10;14)(q24;q11)	HOX11 TCRα/β	Взрослые: 31 %	РТ-ПЦР
	t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCRP	Дети: 7 %	
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCRα/β	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	РТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCRα/β	1-3 %	РТ-ПЦР
	Нормальный 1p32	SIL TALI	9-30 %	РТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, РТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвенирование
Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвенирование	

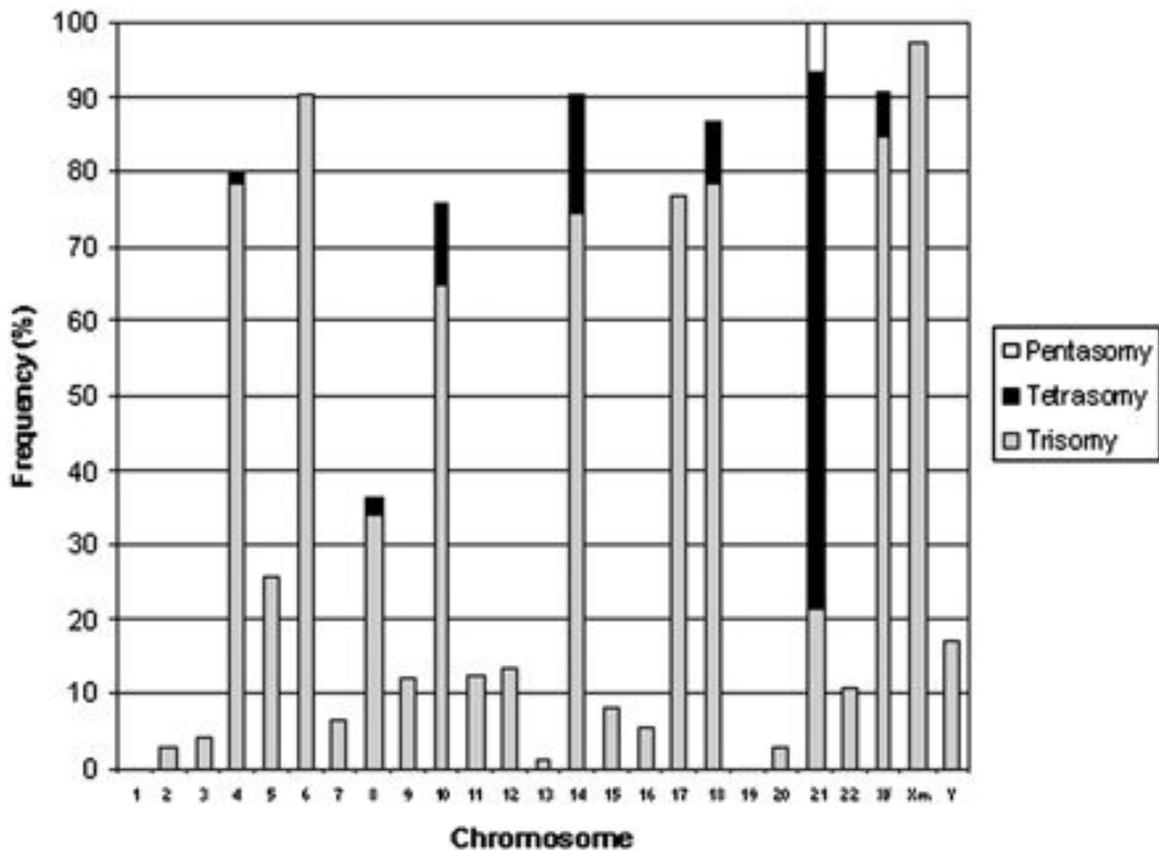
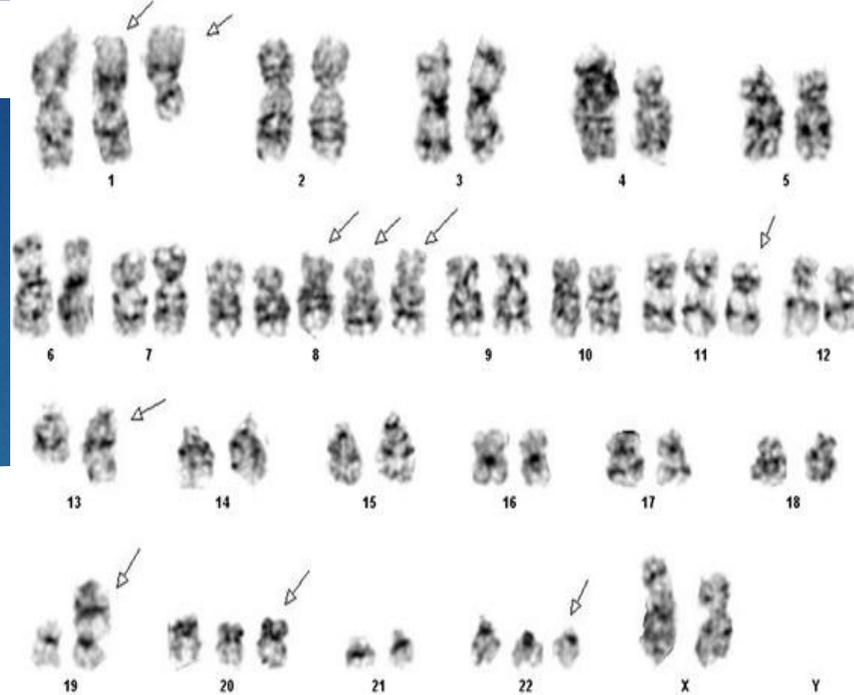


t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL1 при острых лейкозах

- 1,5% ОМЛ (M1 или M2);
- 25% ОЛЛ (L1 или L2) у взрослых
- 2-3% ОЛЛ у детей
- Образование филадельфийской хромосомы - очень плохой прогноз!



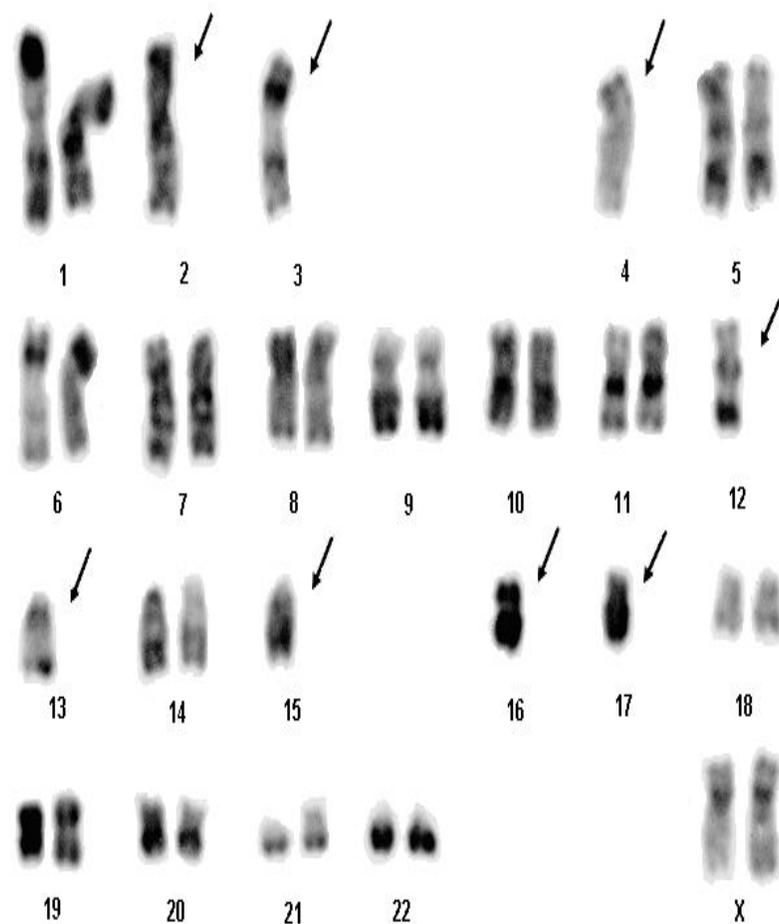
Гипердиплоидный кариотип

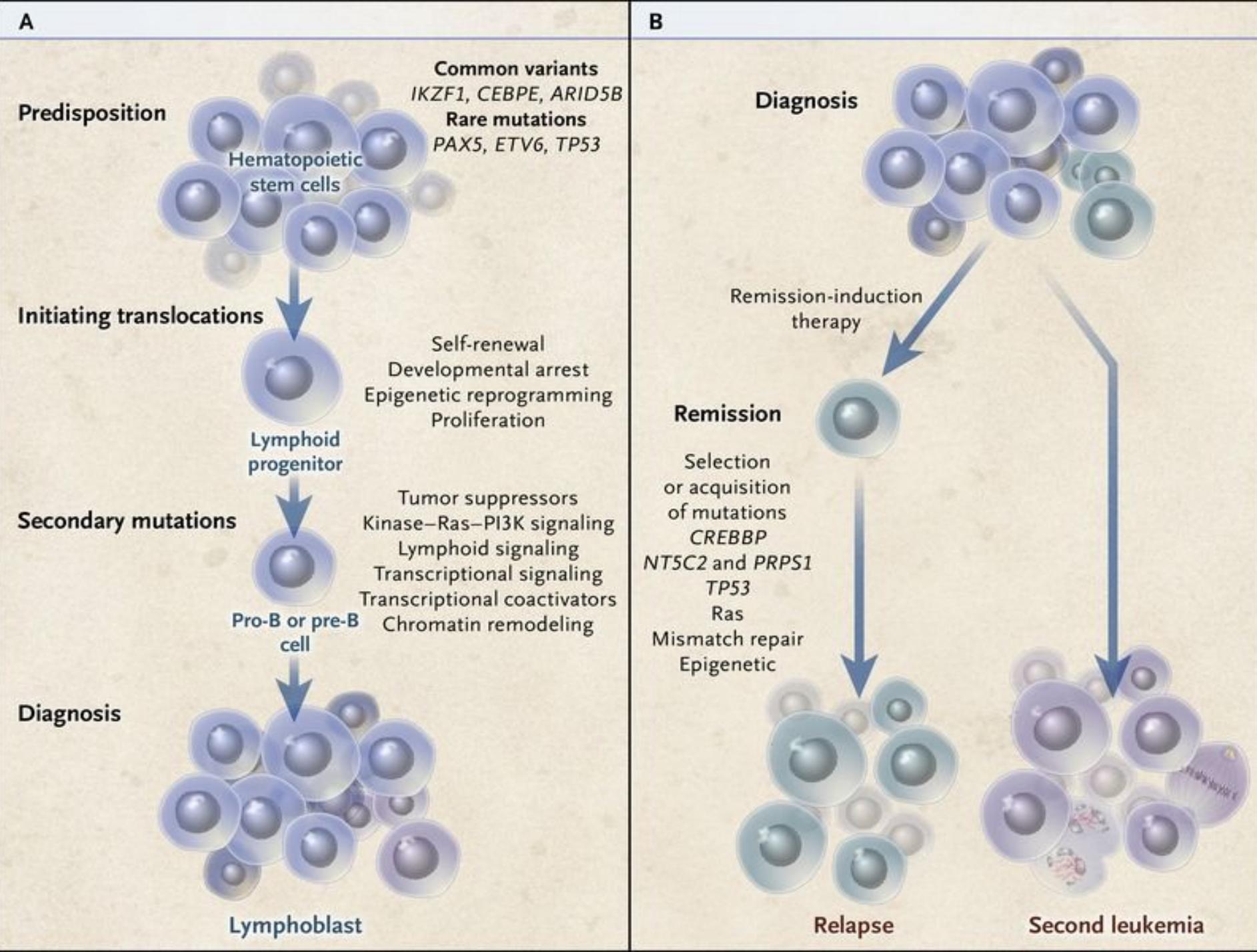


- Гипердиплоидный кариотип (52-56 хромосом) при В-ОЛЛ сопряжён с хорошим прогнозом
- Наиболее часто встречаются трисомии 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 и X
- В 20-30% ОЛЛ у детей и 5% у взрослых

Гиподиплоидный кариотип

- 5-8% от всех ОЛЛ
- Высокая гиподиплоидия 40-44 хромосом
- Низкая гиподиплоидия 31-39 хромосом
- Почти гаплоидия 25-30 хромосом
- Чаще всего происходит потеря хромосом из 2, 3, 12, 13, 15 и 16-й пар





Классификация по ВОЗ

В-лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (=острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток):

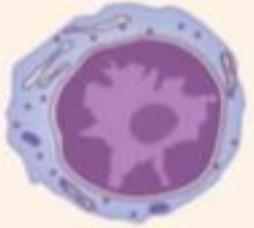
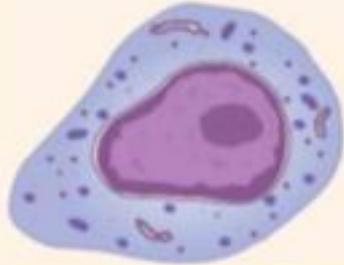
- ▶ В-лимфобластный лейкоз/лимфома без специфических характеристик
- ▶ В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22) (q34;q11.2); BCR/ABL1
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3); KMT2A rearranged
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ)
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); TCF3/PBX1
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома, BCR-ABL1-подобный (BCR-ABL1-like)
 - ▶ – В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21

T-лимфобластный лейкоз/лимфома из T-предшественников (=острый лимфобластный лейкоз из предшественников T-клеток):

- ▶ – из ранних предшественников T-лимфобластный лейкоз/лимфома
- ▶ –NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома

Морфологическая классификация (FAB)

Признаки	Баллы
Ядерно-цитоплазматическое отношение высокое более чем в 75% клеток*	+ 1
Ядерно-цитоплазматическое отношение низкое более чем в 25% клеток	- 1
Ядрышки отсутствуют или незаметны более чем в 75% клеток	+ 1
Ядрышки имеются более чем в 25% клеток	- 1
Ядерная мембрана неровная менее чем в 25% клеток	0
Ядерная мембрана неровная более чем в 25% клеток	- 1
Большие клетки составляют менее 50% от числа всех клеток**	0
Большие клетки составляют более 50% от числа всех клеток	- 1

	<p>L1 Small blasts, uniform size Scanty cytoplasm Round nucleus Small nucleolus</p>
	<p>L2 Large blasts, irregular size More cytoplasm Irregular nucleus Prominent nucleolus</p>
	<p>L3 Large blasts, uniform size Abundant cytoplasm Vacuoles Round nucleus Prominent nucleolus</p>

Иммунофенотипическая классификация

В-ОЛЛ

CD19⁺ и/или CD79α⁺ и/или CD22cyt⁺

Экспрессия не менее двух из трех пан-В-клеточных маркеров
Большинство случаев TdT⁺ и HLA-DR⁺, зрелый В-ОЛЛ часто TdT-

Про-В-ОЛЛ (BI)	Нет экспрессии других маркеров
«Common»-ОЛЛ (BII)	CD10 ⁺
Пре-В-ОЛЛ (BIII)	Цитоплазматические IgM ⁺
Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Цитоплазматические цепи каппа ⁺ или лямбда ⁺

T-ОЛЛ

CD3⁺ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: TdT⁺, HLA-DR⁻, CD34⁻, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации.

Про-T-ОЛЛ (TI)	CD7 ⁺
Пре-T-ОЛЛ (TII)	CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
Кортикальный T-ОЛЛ (TIII)	CD1α ⁺
Зрелый T-ОЛЛ (TIV)	CD3mem ⁺ , CD1α-
Альфа/бета ⁺ T-ОЛЛ (α)	TCRα/β ⁺
Гамма/дельта ⁺ T-ОЛЛ (β)	TCRγ/δ ⁺

Иммунофенотипическая классификация

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+**

Т-клеточные

Ранний Т-ОЛЛ

- 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+, sCD3+, **CD1a-**, CD4+ или CD8+

ТИМУС

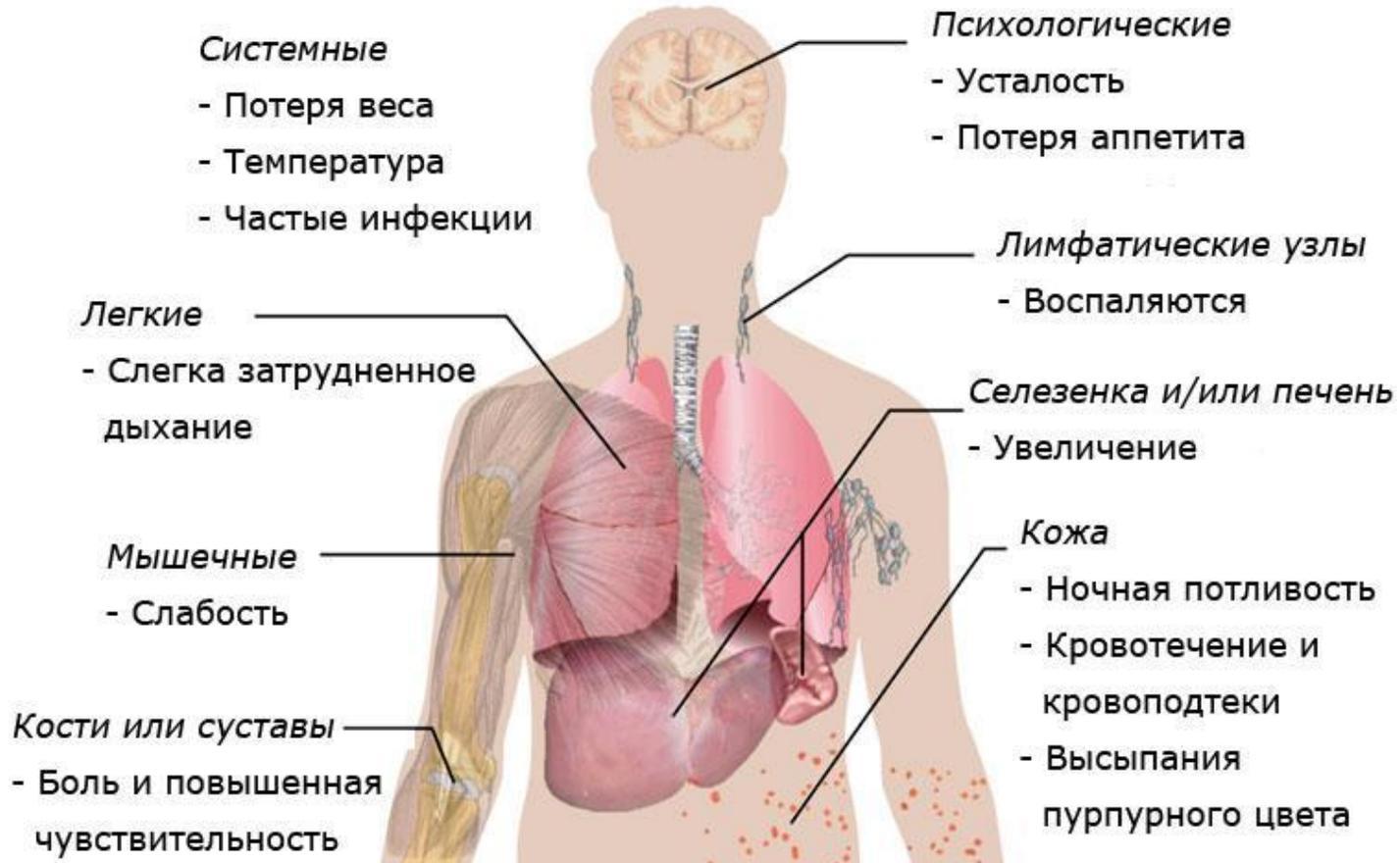
Цитохимическая характеристика

Цитохимические реакции				
МПО	Липиды	PAS	НЭ	Кислая фосфатаза
-	-	+	+/-	+/-

МПО – миелопероксидаза, **PAS** – ШИК-реакция, **НЭ** – неспецифическая эстераза

Клиническая картина

- ▶ Интоксикационный синдром (астения, лихорадка, кахексия)
- ▶ Анемический синдром (бледность, тахикардия, снижение толерантности к физической нагрузке)
- ▶ Геморрагический синдром мб как тромбоцитопения, так и коагулопатия (проявляется пурпурой, носовыми и ЖКТ кровотечениями).
- ▶ Проллиферативный синдром (Лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение кожи, легких, миндалин из-за инфильтрации лейкозными клетками)
- ▶ Частые инфекции;
- ▶ Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты кости и опухолевое увеличение объема костного мозга приводят к развитию болей в костях.



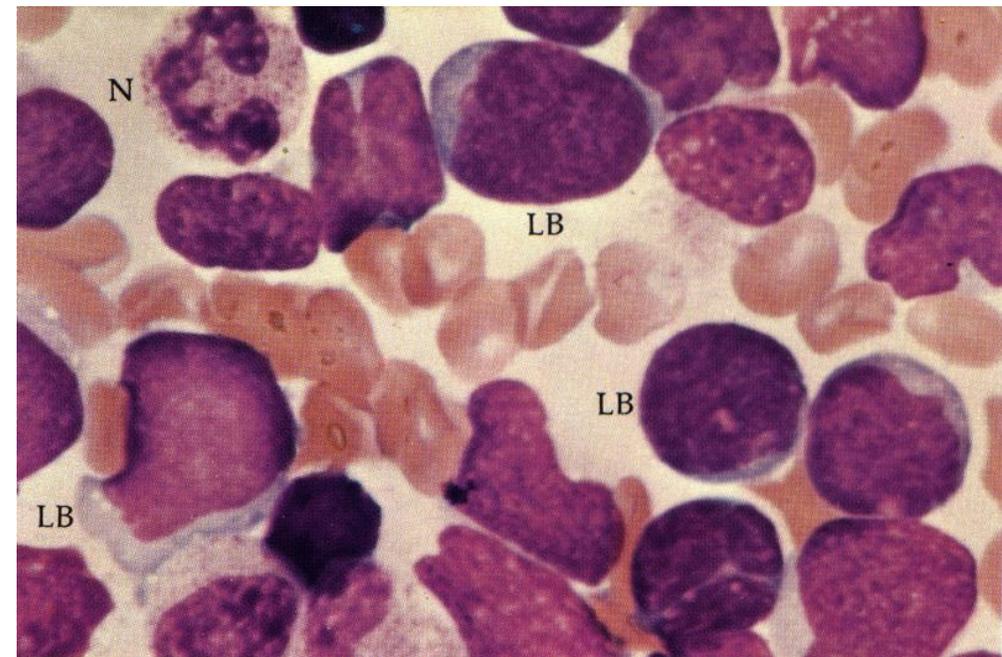
Диагностика

- ▶ Диагноз ОЛЛ устанавливается при обнаружении более 25% лимфобластов в костном мозге.
- ▶ Цитохимическое исследование выявляет PAS + клетки, МПО -, НЭ - .
- ▶ Проточная цитометрия – доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки бластных клеток.
- ▶ Цитогенетическое исследование - $t(9;22)(q34;q11)$ или BCR-ABL при B-линейном ОЛЛ и $t(4;11)(q21;q23)$
- ▶ Спинномозговая пункция. Нейролекоз при бластах в ликворе и/или парезе ЧМН при отсутствии других причин.



КМ при ОЛЛ

При лейкемии костный мозг отличается гиперклеточностью и обилием лимфобластов, плотные скопления которых замещают нормальные элементы костного мозга. Бластные клетки при всех ОЛ характеризуются **крупными размерами, большим ядром**, занимающим почти всю клетку и отличающимся **нежно-сетчатым строением хроматина с крупными единичными ядрышками**. Цитоплазма клеток в виде узкого ободка голубоватого или серо-голубого цвета, с единичными мелкими гранулами или без грануляции.



Дифференциальный диагноз

- ▶ С неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
- ▶ Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
- ▶ С инфекциями прежде всего вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус, а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии)
- ▶ Аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями (апластические анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)



Стратификация на группы риска в протоколах ALL-MB

Группа стандартного риска (SRG – “standard risk”).

- ▶ Инициальный лейкоцитоз менее 30.000/мкл.
- ▶ Отсутствие инициального поражения ЦНС.
- ▶ Отсутствие pre T/T-иммунологии и/или поражения средостения.
- ▶ Размеры селезенки <4 см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)
- ▶ Отсутствие критериев группы высокого риска

Группа промежуточного риска (ImRG – “intermediate risk”).

(Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо **отсутствие критериев высокой группы риска** и достаточно регистрации **одного** из перечисленных критериев:

- ▶ Инициальный лейкоцитоз 30.000/мкл и более.
- ▶ Инициальное поражение ЦНС.
- ▶ Pre T/T-иммунология ОЛЛ и/или увеличение средостения.
- ▶ Размеры селезенки ≥ 4 см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)

Группа высокого риска (HRG – “high risk”).

Для отнесения пациента в группу высокого риска достаточно наличия **одного** из перечисленных критериев:

- ▶ Отсутствие ремиссии на 36 сутки терапии.
- ▶ Транслокация (9;22) или PCR/ABL
- ▶ Транслокация (4;11) или MLL/AF4

Тактика лечения:

- ▶ зрелые В-ОЛЛ (Беркит-лейкоз/лимфомы):

мощного импульсного (блокового) короткого воздействия + анти-CD20-моноклональными антителами - ритуксимаб (90% пятилетняя безрецидивная выживаемость);

- ▶ для Ph- позитивных ОЛЛ

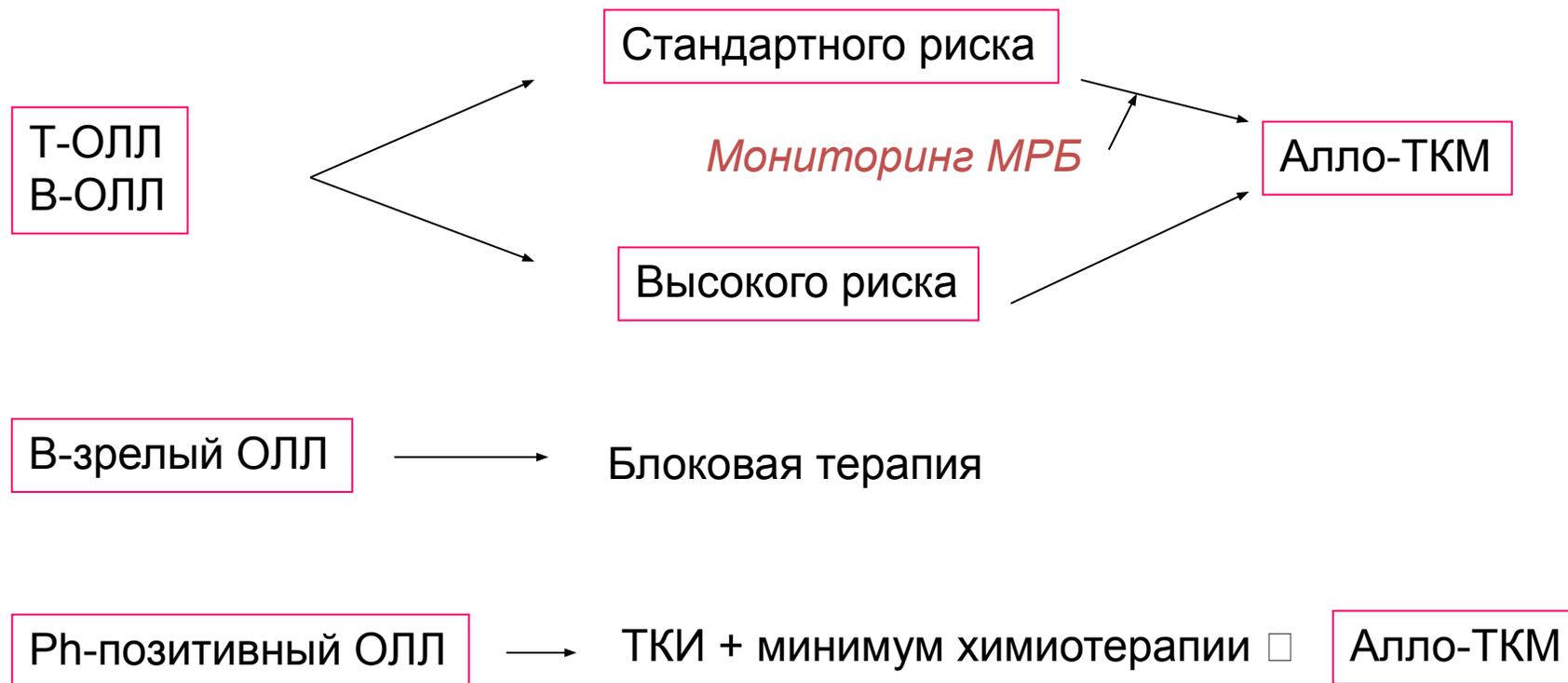
использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (ИТК) (80% трехлетняя выживаемость)+ПХТ

- ▶ персистенция минимальной МРБ

трансплантация аллогенного костного мозга.

При таком дифференцированном подходе долгосрочная выживаемость у взрослых больных ОЛЛ измеряется 50%.

Тактика лечения:



Основные этапы лечения:

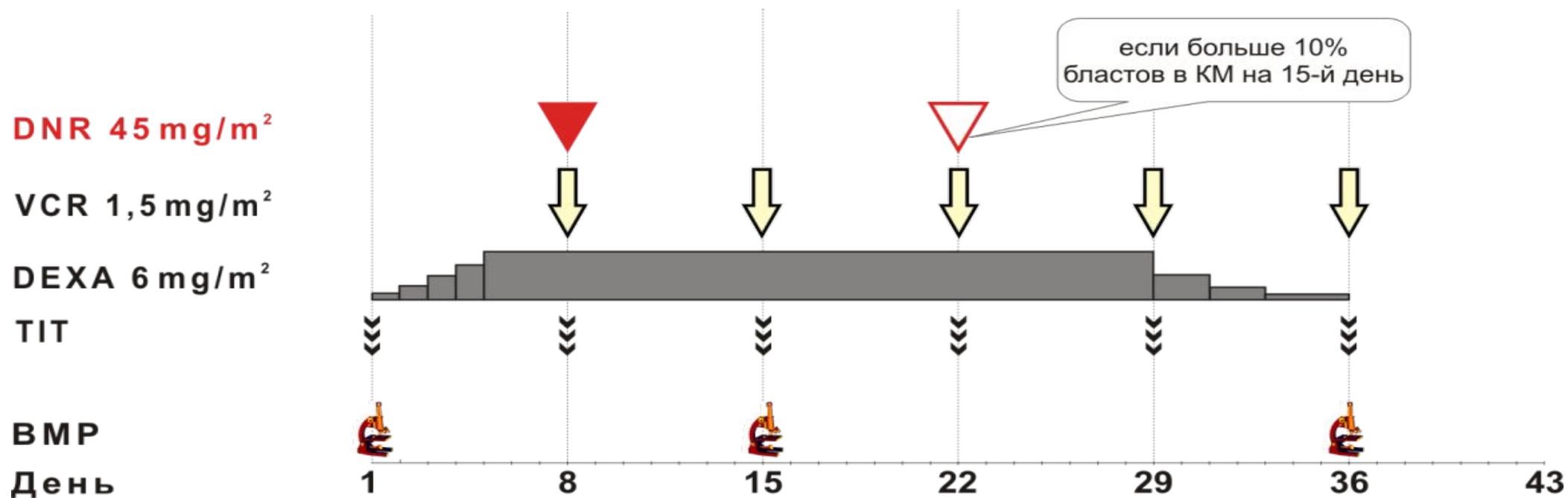
В России проводится лечение по протоколам группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL- BFM-2000) или группы Москва-Берлин (ALL-MB-2002 или ALL-MB-2008).

- ▶ 1).индукция ремиссии - 2 фазы по 4 недели каждая без перерыва
- ▶ 2).консолидация ремиссии – 5 этапов по 3-4 недели
- ▶ 3).поддерживающая терапия антиметаболитами в течение 2-3 лет
- ▶ профилактика (лечение) нейролейкемии – интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) и краниальное облучение в ранние сроки.

Элемент терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубин (DNR), аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CPM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP).
Консолидирующая терапия	6-MP, MTX, L-ASP
Реиндукционная терапия	DEXA, L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CPM,
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

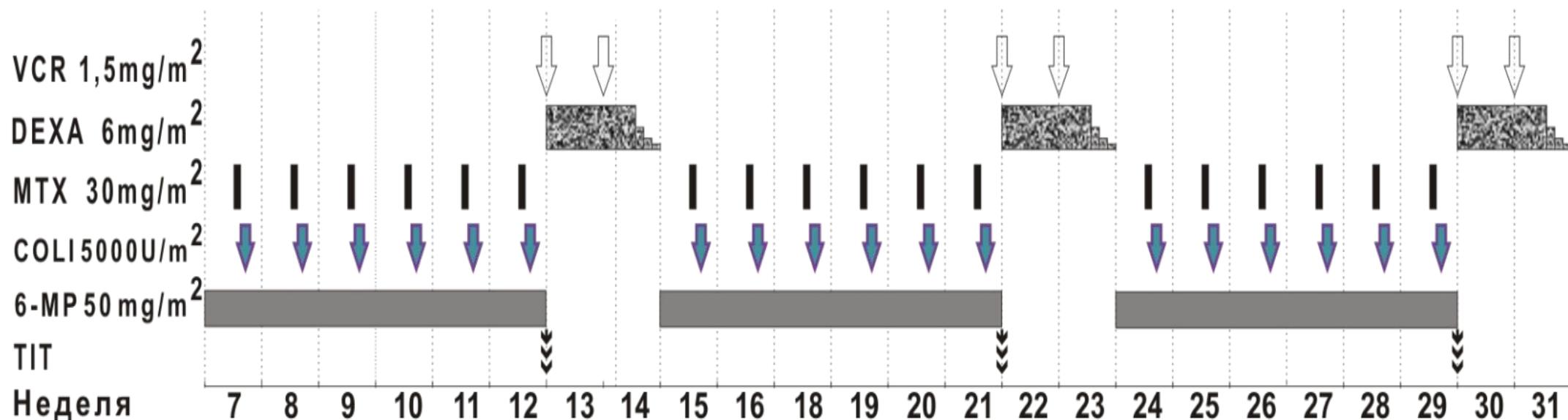
Индукция ремиссии по ALL-МВ 2002

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-МВ 2002. СТАНДАРТНАЯ ГРУППА РИСКА: ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ



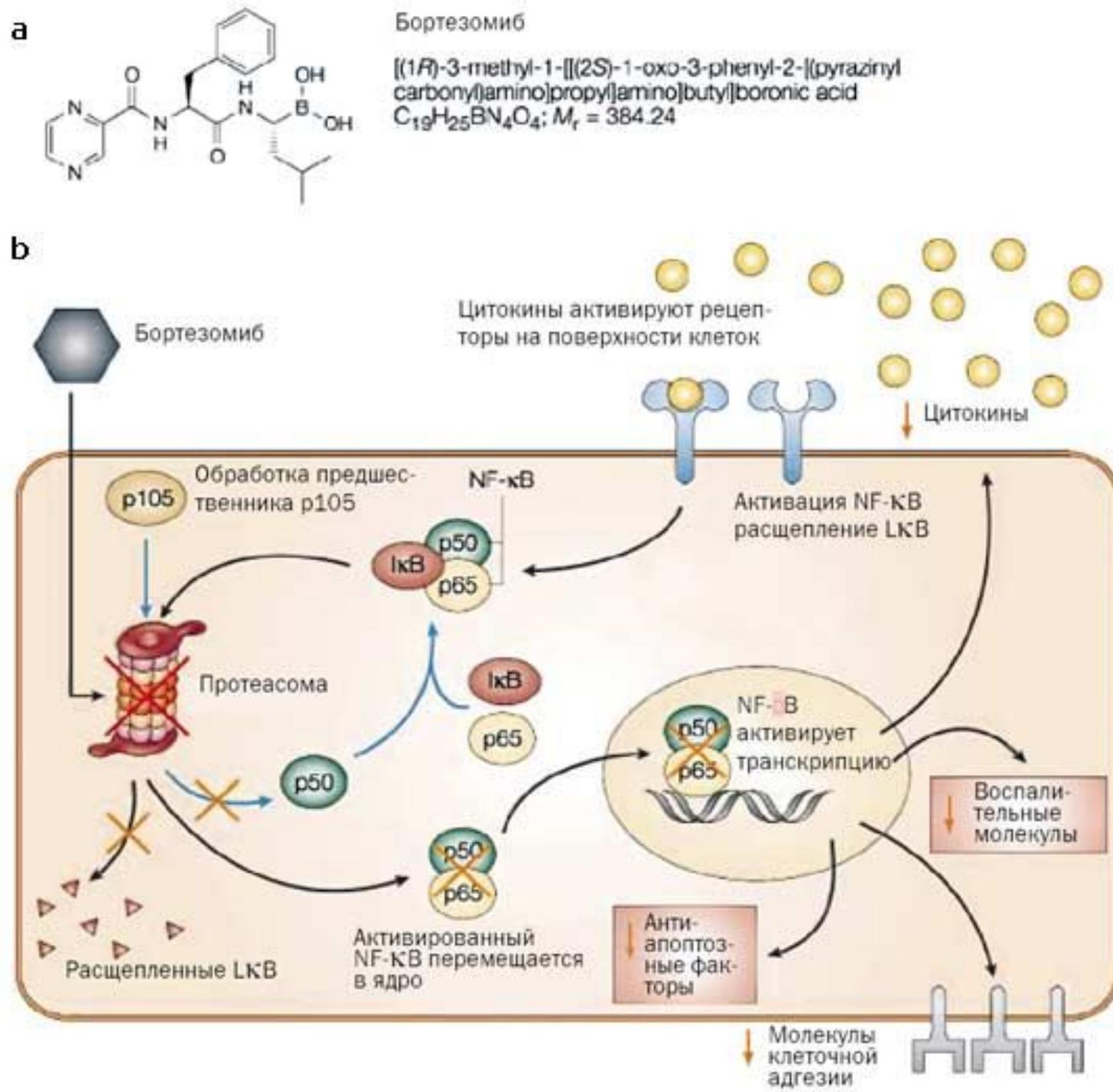
Консолидация по ALL-MB 2002

Исследование ALL-MB 2002. Стандартная группа риска: консолидация.



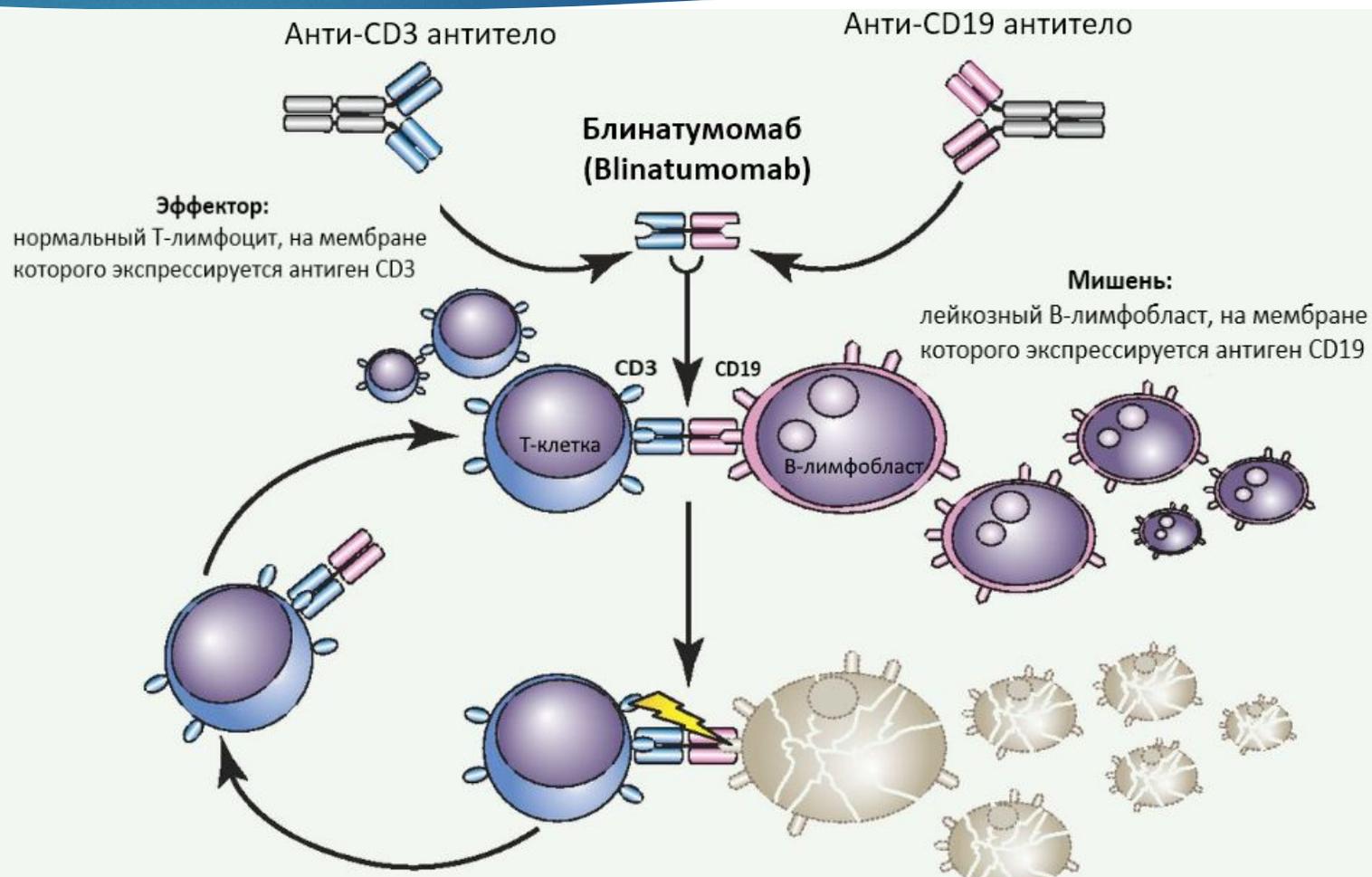
Ингибиторы

Бортезомиб - ингибирует активность ядерного фактора NF-κB (транскрипционного активатора антиапоптотическими свойствами).



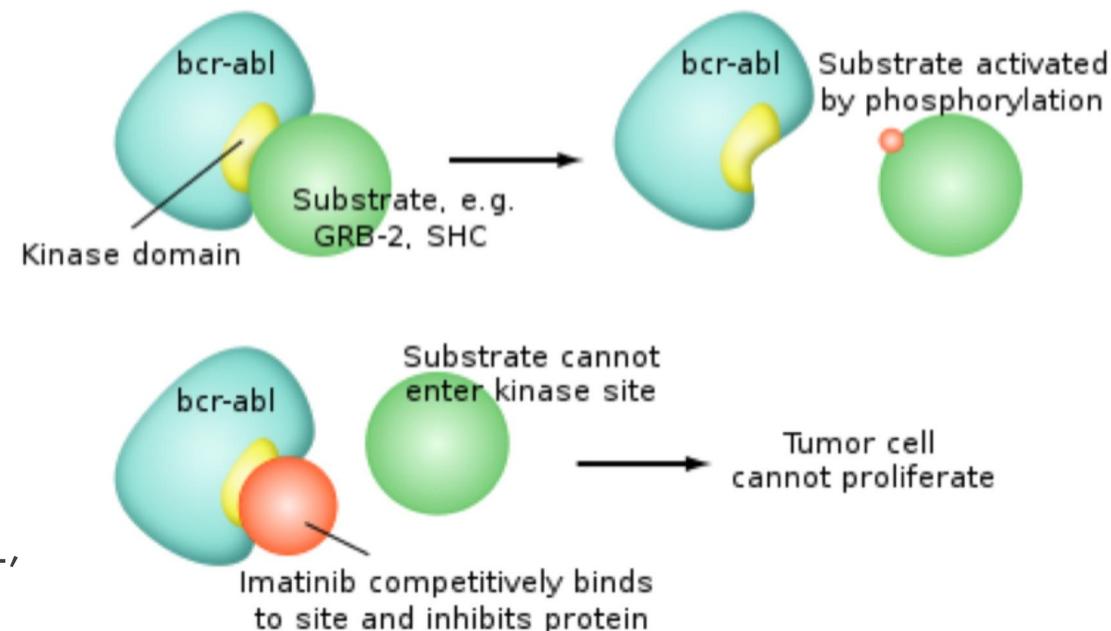
Блинатумумаб

Блинатумумаб является CD19/CD3 биспецифическим активизирующим антителом, которое связывается с CD3 T-клетками и локализует их с В-клетками CD 19+, активируя таким образом T-клетки и вызывая с помощью перфоринов гибель этих В-клеток

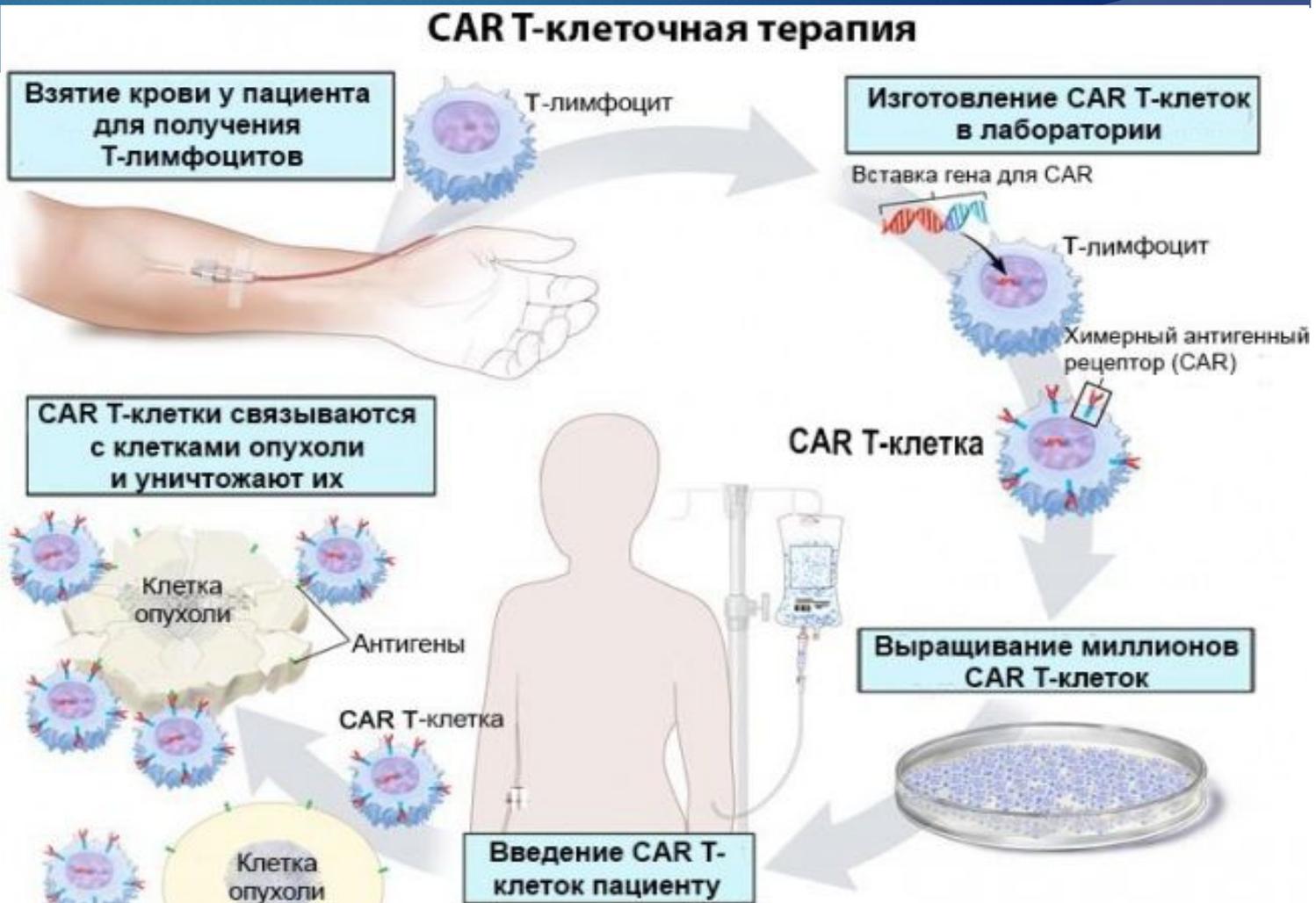
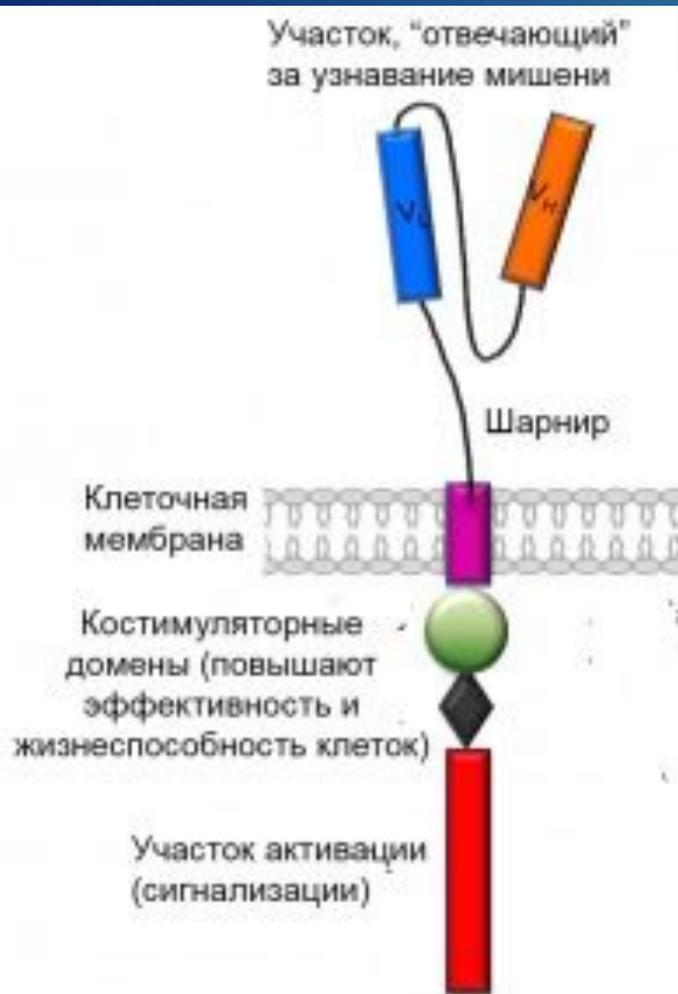


Ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы

- ▶ У пациентов с Ph+ОЛЛ ИТК – 1 линия терапии
- ▶ BCR-ABL – онкобелок, активная тирозинкиназа, ответственная за онкогенную трансформацию клетки. Является мишенью для фармакологической группы селективных ингибиторов
- ▶ Причина возможной резистентности – мутации в домене гена BCR/ABL, гиперэкспрессия. BCR/ABL, фармакокинетические факторы
- ▶ Иматиниб, Дазатиниб (лучше проникает в ЦНС)



CAR-T клеточная терапия



ТГСК

Абсолютные показания к трансплантации КМ при ОЛЛ:

- ▶ При первичном ОЛЛ:
 - ▶ Отсутствие ремиссии на 33/36 сутки индукционной терапии
 - ▶ Транслокация (9;22) или *BCR/ABL*
 - ▶ Транслокация (4;11) или *MLL/AF4*
- ▶ При возникновении рецидива болезни:
 - ▶ Ранние и очень ранние рецидивы любой локализации (группы S3 и S4)
 - ▶ Поздние изолированные костномозговые рецидивы (часть больных из группы S2)
 - ▶ Все рецидивы Т-клеточного ОЛЛ



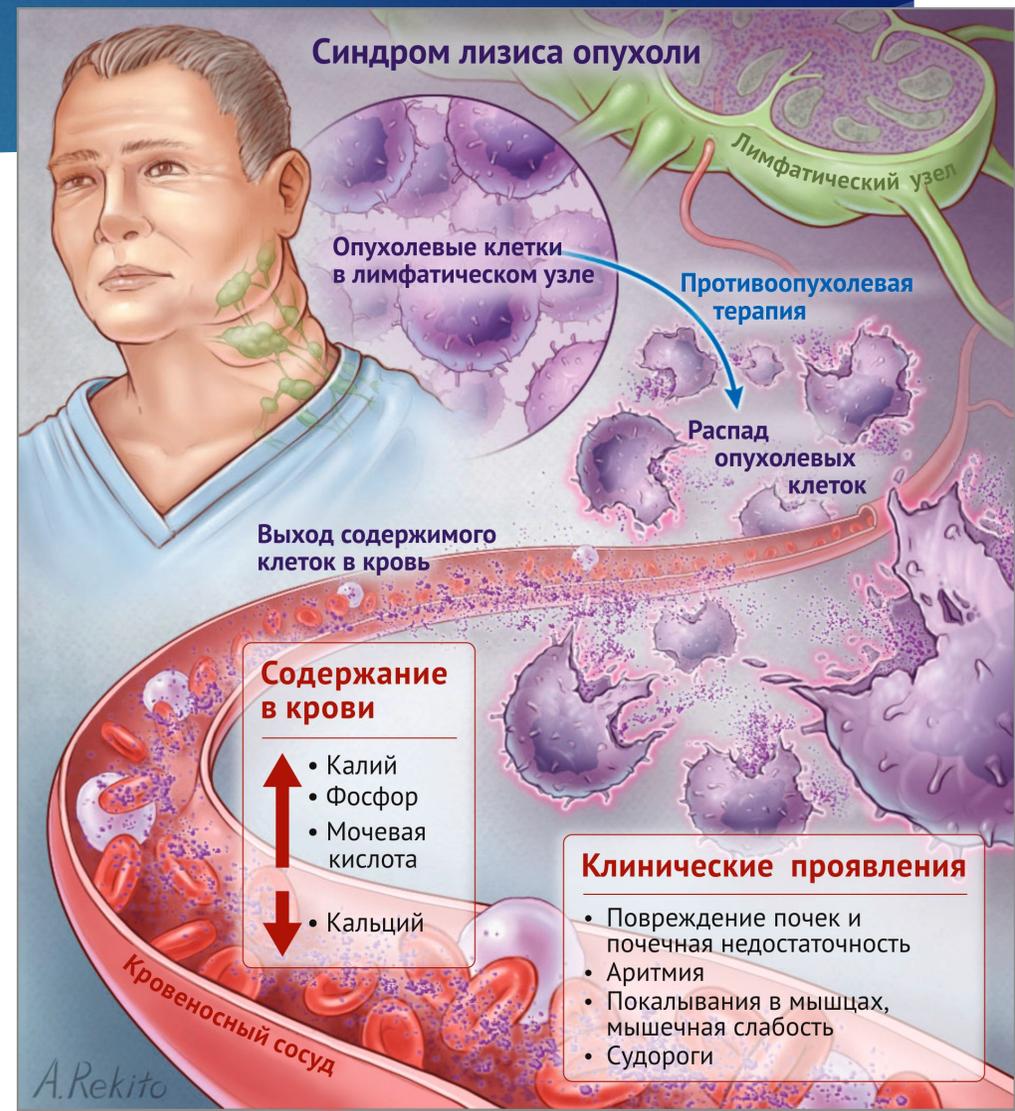
Лучевая терапия

У части больных (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола) по окончании консолидации проводится краниальное облучение, как правило, в дозе 12 Гр. Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника.



Сопутствующее лечение

- ▶ Профилактика синдрома лизиса опухоли.
- ▶ Своевременное замещение препаратами крови.
- ▶ Профилактика инфекций
- ▶ Адекватная интенсивная терапия развившейся инфекции.
- ▶ Адекватное питание, при необходимости – парентеральное.
- ▶ Тщательное соблюдение баланса жидкости (введенной – выведенной).
- ▶ Антиэметическая профилактика и терапия.
- ▶ Контроль и тщательный уход за ЦВК.



Прогноз лечения

Факторы	Прогноз		
	благоприятный	промежуточный	неблагоприятный
<i>Основные</i>			
Лейкоцитоз	$20 \cdot 10^9/\text{л}$	$20-200 \cdot 10^9/\text{л}$	$>200 \cdot 10^9/\text{л}$
Возраст (годы)	1-10	> 10	< 1
Иммунологический фенотип	Общий антиген-положительный		В-клеточные варианты
Цитогенетика	Гиперплоидность		t(9;22), t(4;11)
Поражение ЦНС	нет		есть
Ответ на терапию	Ответ на преднизолон + ответ на 15 день терапии	>15%, <25% в пунктате костного мозга на 15 день	Нет ремиссии к 33 дню лечения. Нет ответа на преднизолон, >25% бластов на 15 день

Ремиссия, рецидив:

Критерии достижения полной ремиссии:

- ▶ менее/равно 5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге;
- ▶ периферическая кровь с признаками регенерации, бластных клеток нет;
- ▶ отсутствие экстрамедуллярного поражения.

Рецидив ОЛЛ:

- ▶ КМ рецидив
- ▶ ЦНС-рецидив
- ▶ Тестикулярный рецидив
- ▶ Особые локализации рецидивов
- ▶ Комбинированные рецидивы

Минимальная остаточная болезнь

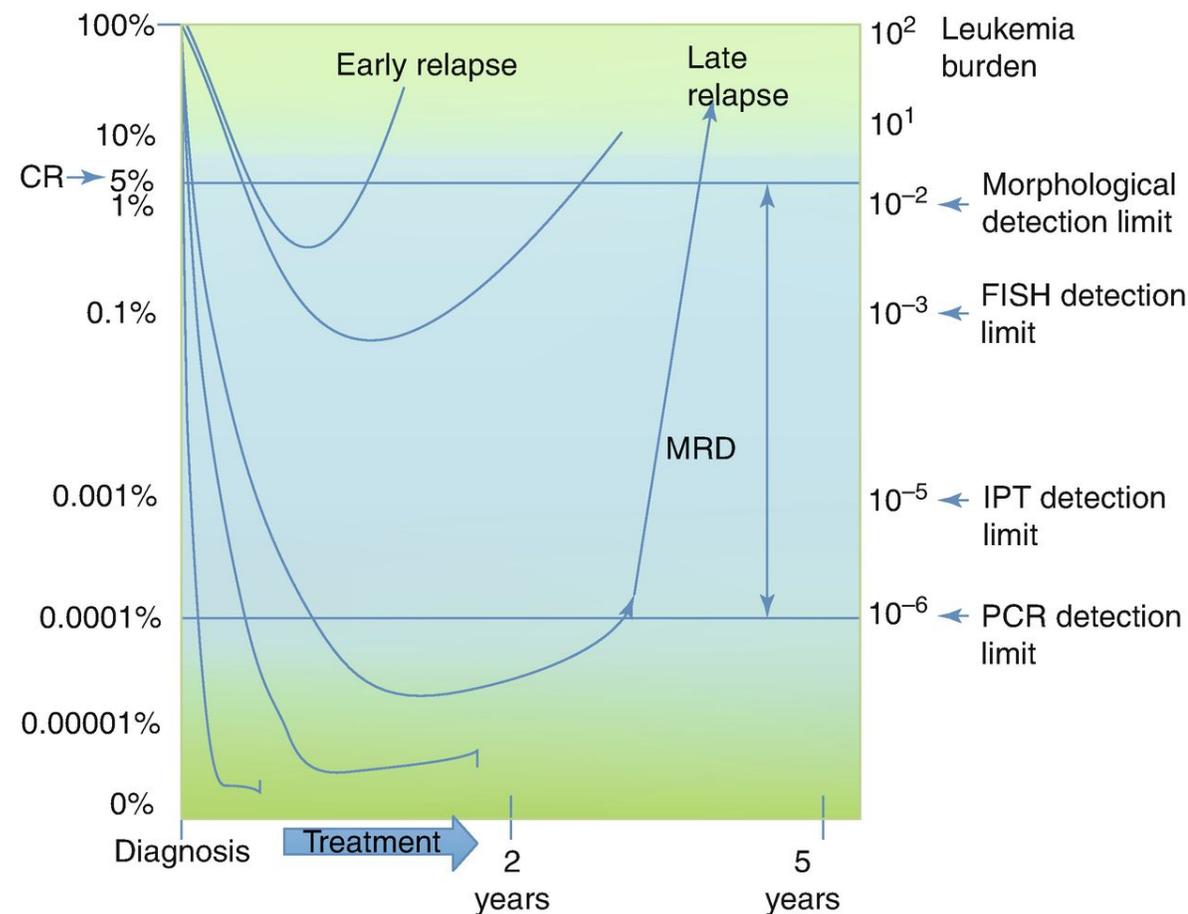
МОБ - популяция опухолевых клеток, персистирующая в организме после достижения клинико-гематологической ремиссии.

Материал исследования: КМ (при Т-ОЛЛ можно периферическую кровь).

Методы: проточная цитометрия (аберрантный иммунофенотип), молекулярно-генетическое методом ПЦР, цитогенетика.

Сроки исследования: по завершении 1 этапа терапии (4-6 нед), окончание индукции и далее.

Значение: оценка эффективности лечения, сравнение различных видов терапии, контроль за сохранением ремиссии и максимально раннее обнаружение рецидивов для своевременной коррекции тактики лечения.



Источники информации:

- ▶ Hematology in Clinical Practice fifth edition Robert S.Hillman, Kenneth A.Ault, Michel Leporrier, Henry M.Rinder
- ▶ Clinical Laboratory Hematology Third Edition McKenzie | Williams
- ▶ Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease - 9th Edition
- ▶ Acute lymphoblastic leukaemia *Hiroto Inaba, Mel Greaves, Charles G Mullighan Lancet* 2013; 381: 1943–55 March 22, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
- ▶ Review: Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update T Terwilliger¹ and M Abdul-Hay^{1,2} *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53;
- ▶ Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей Обзор литературы А.Г.Румянцев *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* No 2 Том 16: 62–74. 2017
- ▶ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ М.А. Масчан, Н.В. Мякова *Онкогематология Терапия.Химиотерапия* 2006

Спасибо за внимание!