

Острые лимфобластные лейкозы

Классификация ОЛ

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

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.*

Лимфобластные лимфомы = ОЛЛ
по клеточному субстрату и
высокой эффективности лечения
по программам терапии ОЛЛ
(Нет поражения к/м или < 25% бластов => лимфома)

Т-клеточные > 90% (средостение, к/м, ЦНС, чаще М)

В-клеточные < 10% (кожа, кости, л/у, редко к/м, чаще Ж)

~ 2% всех лимфатических опухолей

Диагностика

- Морфологическая диагностика (обнаружение бластных клеток)
- Цитохимические исследования (МПО- отрицательная, PAS-реакция в гранулярном виде)
- Иммуногистохимия (сухой пунктат или отсутствие поражения костного мозга)
- Проточная цитометрия

Иммунофенотипирование бластных клеток

- Не является принципиальным методом диагностики ОМЛ, лишь подтверждает диагноз ОМЛ и позволяет определить aberrantный иммунофенотип для мониторинга МРБ
- Но ... M0 и M7-варианты ОМЛ можно установить только с помощью иммунофенотипирования
- Без ИФТ невозможно установить диагноз ОЛ с разнонаправленной дифференцировкой (смешанного фенотипа)
- 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

Некоторые ключевые ошибки при иммунофенотипировании

Руководитель:	Воробьев И. А.	
Оператор:	Худолесова О.А.	
Пациент:	Зудина В. Н.	Возраст:
Препарат:	костный мозг	

Data File :	5.03.13
Дата Ответа:	5.03.13

Антиген	%
CD45	95 low + 4 high
CD34	91
HLA-DR	61
CD13	-
CD33	69
CD14	-
CD15	-
CD117	74
CD19	-
CD20	-
CD10	-
IgM	-
CD22	-
CD3	4
CD7	99
CD5	4
CD2	4
CD4	2 low + 3 high
CD8	1
MPO	2
TdT	37
CD79a	-
Ki-67	8.1
cy IgM	-
cy CD22	-

Антигены	Коэкспрессия %
CD34/HLA-DR	61
CD117/CD34	74
CD13/CD33	-
CD33/CD15	-
CD34/CD19	-
CD10/CD19	-
CD19/CD20	-
IgM/CD22	-
CD4/CD3	3
CD8/CD3	1
CD2/CD7	4
CD5/CD2	4
CD5/CD7	4
MPO/Ki-67	0.4
cy CD79a /Ki-67	-
cy IgM/cy CD22	-

В исследованной пробе костного мозга полигон опухолевых клеток составляет 86% от всех просчитанных событий. В нем определяются клетки с иммунофенотипом CD45 low+/CD34+/HLA-DR+/-/CD117+/CD33+/CD7+/ MPO-/TdT+.

Уровень пролиферативной активности – 8.1%.

Общее содержание CD34 - положительных клеток – 78%.

Общее содержание CD117 - положительных клеток – 64%.

Заключение: Данный иммунофенотип в наибольшей степени соответствует острому миелобластному лейкозу, вариант M0.

Оператор:	Худолесова О.А.	
Пациент:	Косогорова Н. В.	Возраст: 38
Препарат:	костный мозг	

Data File :	04.09.12
Дата Ответа:	04.09.12

Антиген	%
CD45	97 low + 2 high
CD34	43
HLA-DR	44
CD13	87 ✓
CD33	95 ✓
CD14	-
CD15	1
CD117	14
GlyA	-
CD19	1
CD20	1
CD10	-
IgM	1
CD22	1
CD3	1
CD7	91
CD5	1
CD2	2
CD4	9 low + 0.6 high
CD8	0.3
MPO	3
TdT	-
CD79a	1
Ki-67	1.2
cy IgM	1
cy CD22	1

Антигены	Коэкспрессия %
CD34/HLA-DR	23
CD117/CD34	6
CD13/CD33	87
CD33/CD15	1
GlyA/CD45	-
CD34/CD19	-
CD10/CD19	-
CD19/CD20	1
IgM/CD22	1
CD4/CD3	0.6
CD8/CD3	0.3
CD2/CD7	2
CD5/CD2	1
CD5/CD7	1
MPO/Ki-67	0.2
cy CD79a /Ki-67	-
cy IgM/cy CD22	1

В исследованной пробе костного мозга полигон опухолевых клеток составляет 65% от всех просчитанных событий. В нем определяются клетки с иммунофенотипом CD45 low+/CD34+/-/HLA-DR+/-/CD117+/CD13+/CD33+/CD7+/MPO-.

Уровень пролиферативной активности – 1.2%.

Общее содержание CD34 - положительных клеток – 29%.

Общее содержание CD117 - положительных клеток – 9.2%.

Заключение: Данный иммунофенотип соответствует острому миелобластному лейкозу, вариант M0.

Некоторые ключевые ошибки при иммунофенотипировании

Руководитель:	Воробьев И. А.	
Оператор:	Худолесва О.А.	
Пациент:	Зудина В. Н.	Возраст:
Препарат:	костный мозг	

Data File :	5.03.13
Дата Ответа:	5.03.13

Антиген	%
CD45	95 low + 4 high
CD34	91
HLA-DR	61
CD13	-
CD33	69
CD14	-
CD15	-
CD117	74
CD19	-
CD20	-
CD10	-
IgM	-
CD22	-
CD3	4
CD7	99
CD5	4
CD2	4
CD4	2 low + 3 high
CD8	1
MPO	2
TdT	37
CD79a	-
Ki-67	8.1
cy IgM	-
cy CD22	-

Антигены	Коэкспрессия %
CD34/HLA-DR	61
CD117/CD34	74
CD13/CD33	-
CD33/CD15	-
CD34/CD19	-
CD10/CD19	-
CD19/CD20	-
IgM/CD22	-
CD4/CD3	3
CD8/CD3	1
CD2/CD7	4
CD5/CD2	4
CD5/CD7	4
MPO/Ki-67	0.4
cy CD79a /Ki-67	-
cy IgM/cy CD22	-

В исследованной пробе костного мозга полигон опухолевых клеток составляет 86% от всех просчитанных событий. В нем определяются клетки с иммунофенотипом CD45 low+/CD34+/HLA-DR+/-/CD117+/CD33+/CD7+/ MPO-/TdT+.
 Уровень пролиферативной активности – 8.1%.
 Общее содержание CD34 - положительных клеток – 78%.
 Общее содержание CD117 - поло

Заключение: Данный иммунофенотип соответствует острому миелобластному лейкозу, вариант M0.

cy CD32

ФНКУ => 12

Оператор:	Худолесва О.А.	
Пациент:	Косогорова Н. В.	Возраст:
Препарат:	костный мозг	

Data File :	04.09.12
Дата Ответа:	04.09.12

Антиген	%
CD45	97 low + 2 high
CD34	43
HLA-DR	44
CD13	87
CD33	95
CD14	-
CD15	1
CD117	14
GlyA	-
CD19	1
CD20	1
CD10	-
IgM	1
CD22	1
CD3	1
CD7	91
CD5	1
CD2	2
CD4	9 low + 0.6 high
CD8	0.3
MPO	3
TdT	-
CD79a	1
Ki-67	1.2
cy IgM	1
cy CD22	1

Антигены	Коэкспрессия %
CD34/HLA-DR	23
CD117/CD34	6
CD13/CD33	87
CD33/CD15	1
GlyA/CD45	-
CD34/CD19	-
CD10/CD19	-
CD19/CD20	1
IgM/CD22	1
CD4/CD3	0.6
CD8/CD3	0.3
CD2/CD7	2
CD5/CD2	1
CD5/CD7	1
MPO/Ki-67	0.2
cy CD79a /Ki-67	-
cy IgM/cy CD22	1

В исследованной пробе костного мозга полигон опухолевых клеток составляет 65% от всех просчитанных событий. В нем определяются клетки с иммунофенотипом CD45 low+/CD34+/HLA-DR+/-/CD117+/CD13+/CD33+/CD7+/MPO-.

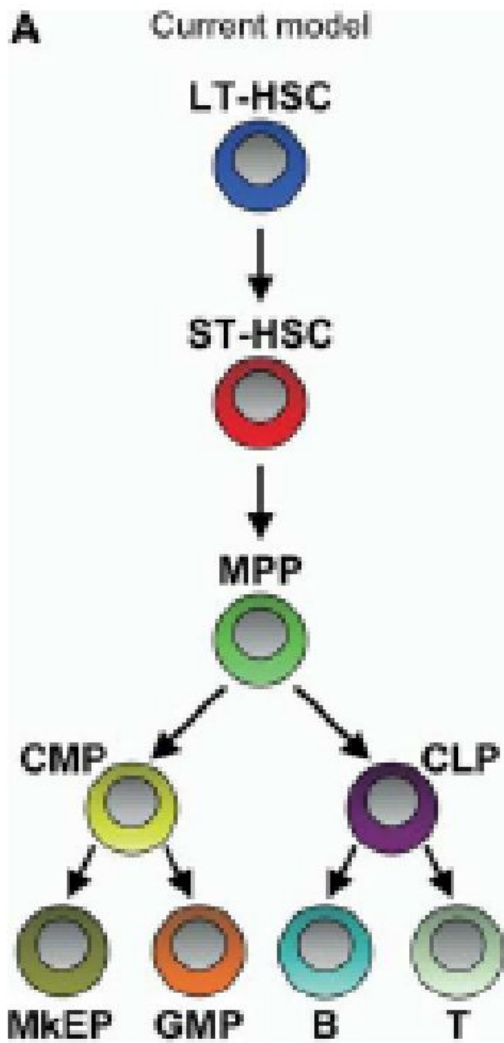
Заключение: Данный иммунофенотип соответствует острому миелобластному лейкозу, вариант M0.

cy CD32 1a

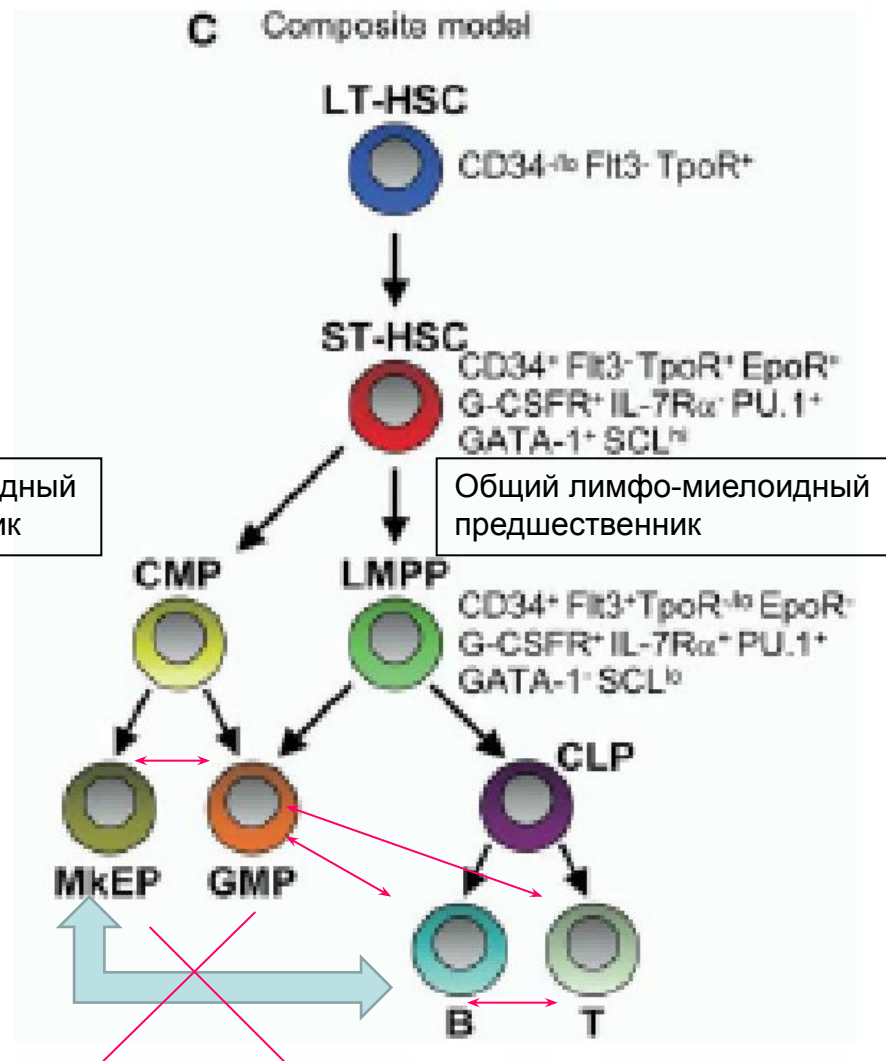
Не поставлены ключевые маркеры CD1a и cCD3!

%.
.2%.

Современная схема кроветворения

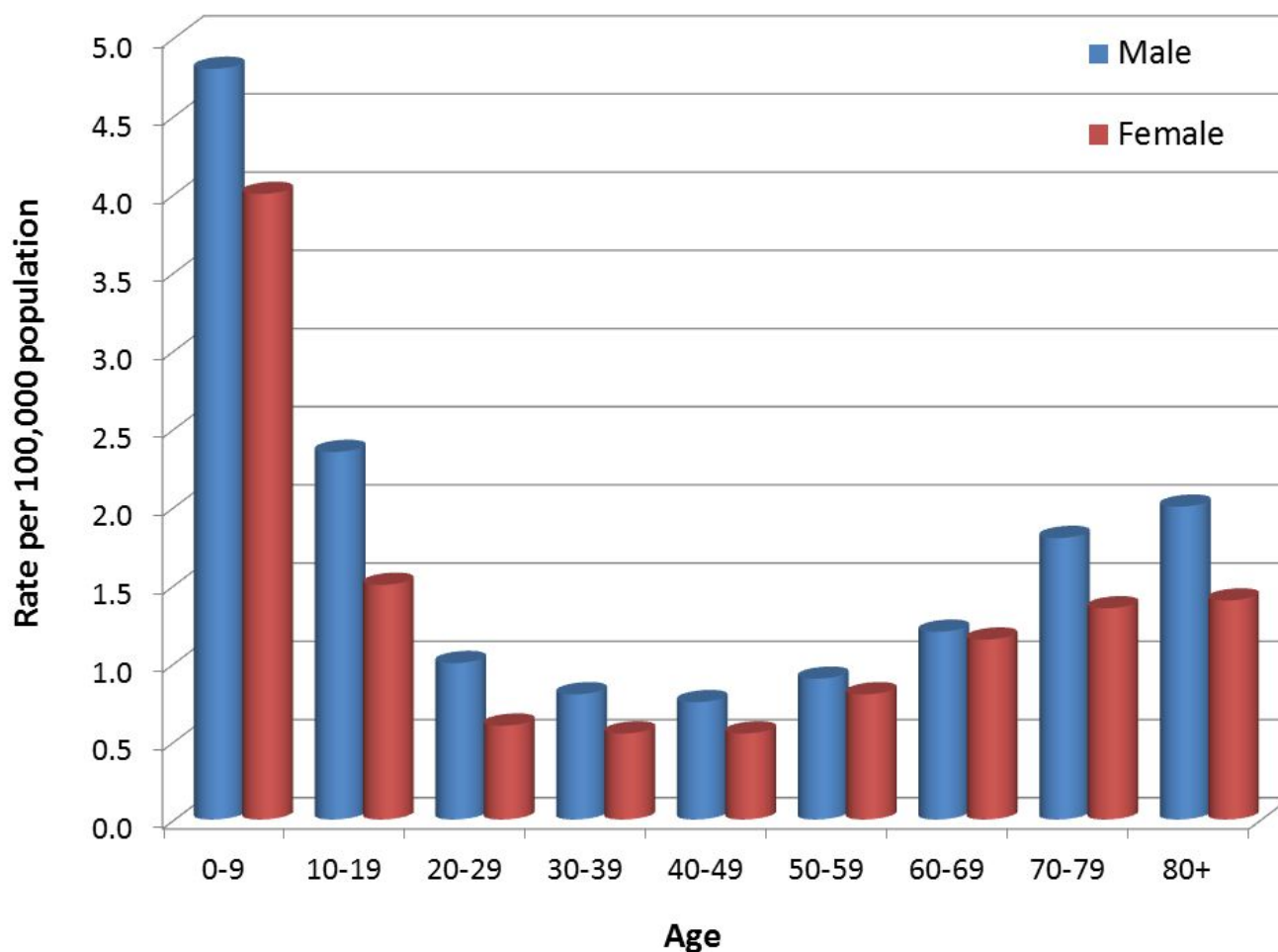


Общий миелоидный предшественник



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



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

Регистрационное исследование

(19 центров; 2006 – 2010; n=814)

Диагноз N больных (возраст, годы) %

ОЛЛ	158	(37, 15-82)	19.41
ОМЛ	562	(50, 16-89)	69.04
ОПЛ	59	(47, 18-77)	7.25
другие	35	(62, 18-81)	5.3

Включение в исследование?

Да	304	51%
Нет	292	49%



48 лет в Европе

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

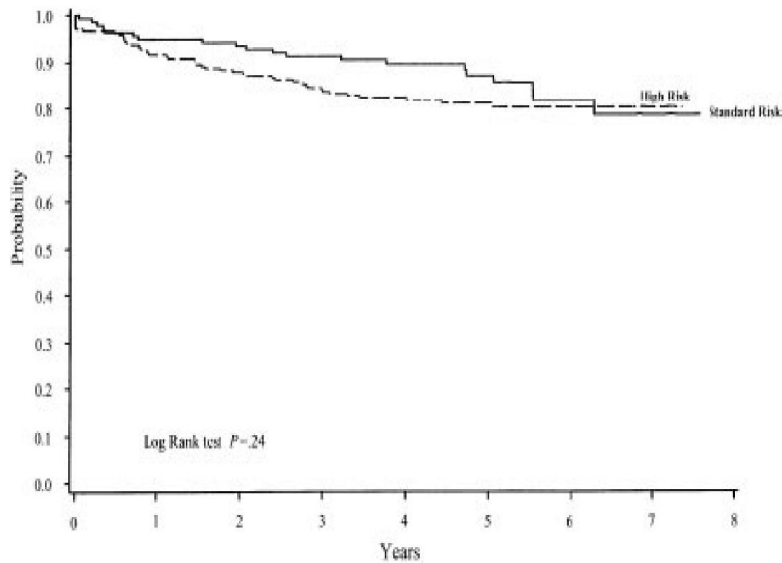
- Про-Т (Т I)
 - **CD7+**, **cCD3+**, CD2-, CD5-
- Пре-Т (Т II) (субкапсулярные тимоциты)
 - CD7+, cCD3+, **CD5+**, **± CD2+**
- Common-Т (Т III) **Тимический Т-ОЛЛ** (кортикальные тимоциты)
 - CD7+, CD5+, cCD3+, CD2+, **CD1a+**
- Т (Т IV) **Зрелый Т-ОЛЛ** (медуллярные тимоциты)
 - CD7+, CD5+, **cCD3+**,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

Характеристика ОЛЛ в зависимости от возраста

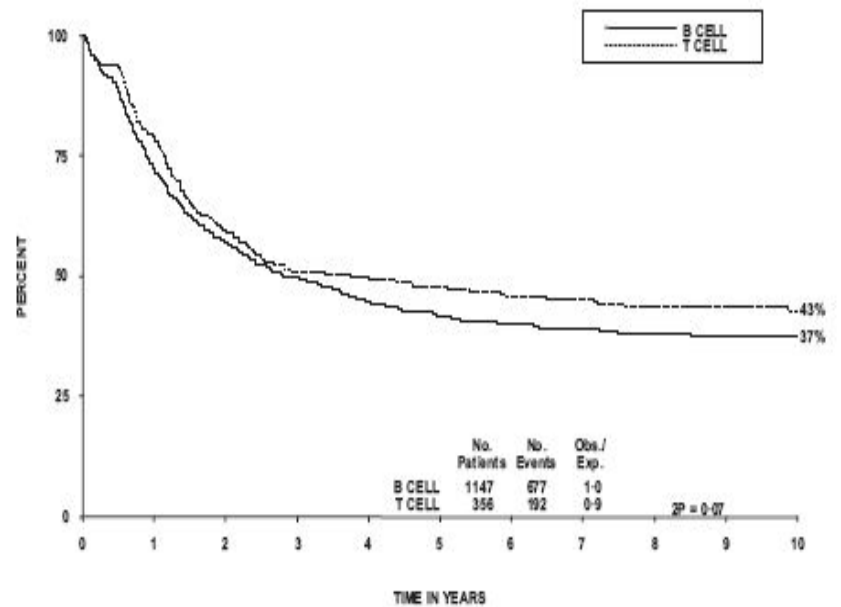
Возраст	Иммунофенотип			Генотип	
	T	про/пре B	B	Ph+	t(4;11)
< 1	-	-	-	-	42-66%
1-9	17,7%	82,3%		1,3%	1-3%
10-15	19,9%	80,1%		3,3%	
15-20	29,2%	66,6%	4,2%	3,5%-5%	3-10%
20-50	27,5%	62,7%	9,8%	25-30%	
>50	12,7%	75,3%	12%		

Эффективность лечения ОЛЛ в зависимости от возраста

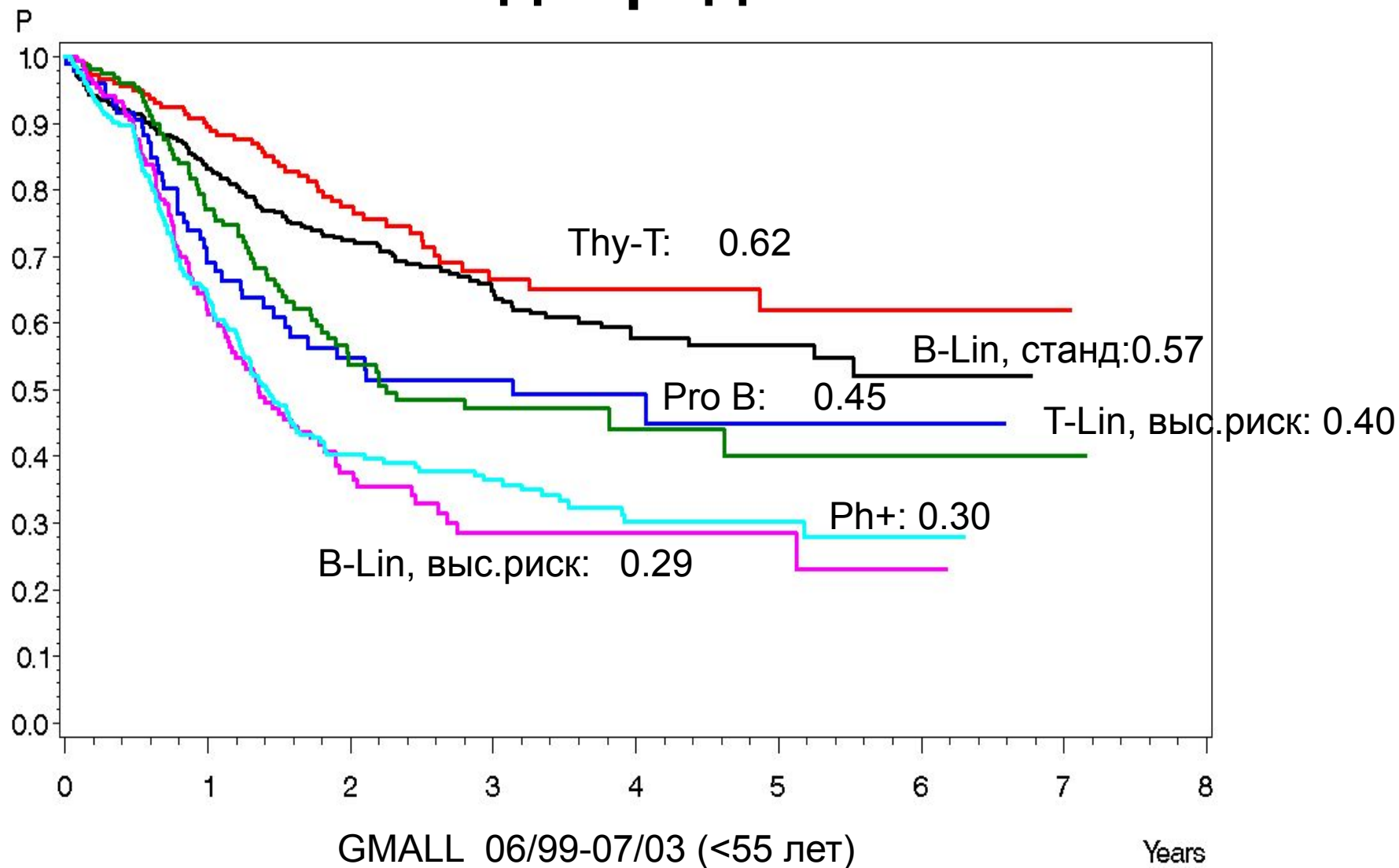
Дети



Взрослые



Общая выживаемость в зависимости от иммунофенотипа неоднородность ОЛЛ



Генетическая разнородность ОЛЛ

ОЛЛ у детей

ОЛЛ (возраст 0,1 – 91 год)

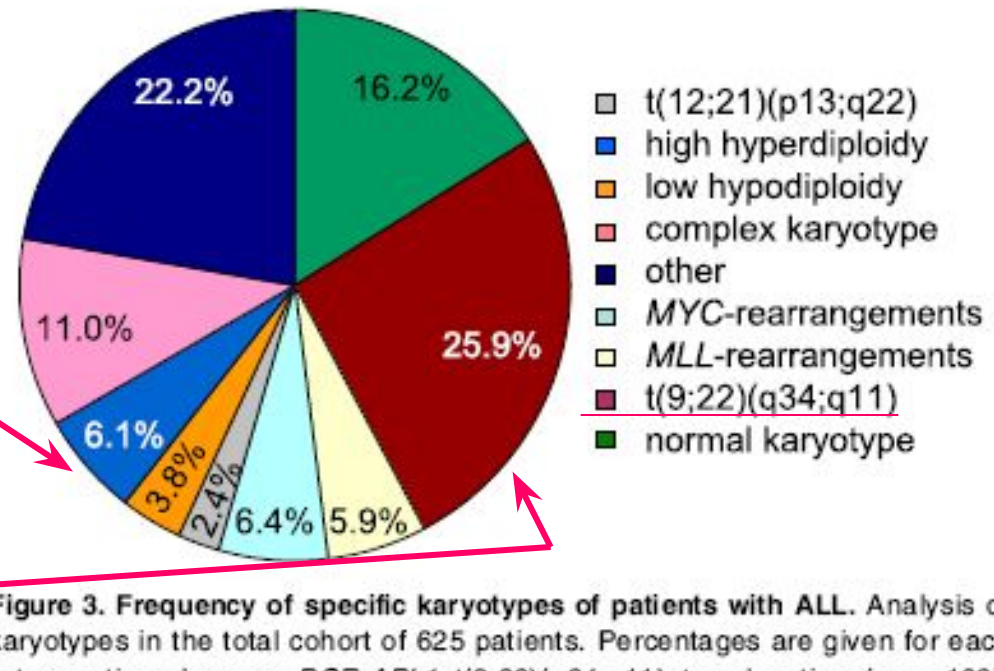
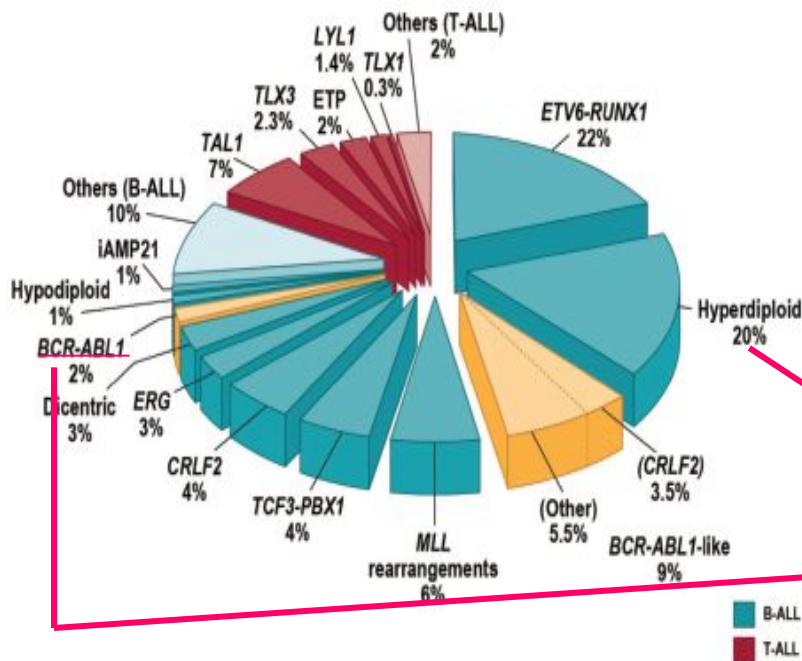


Figure 3. Frequency of specific karyotypes of patients with ALL. Analysis of karyotypes in the total cohort of 625 patients. Percentages are given for each cytogenetic subgroup. *BCR-ABL1* t(9;22)(q24;q11) translocation (n = 162), normal karyotype (n = 101), complex karyotype (≥ 4 aberrations) (n = 69), *MYC*-rearrangements (n = 40), high hyperdiploidy (51-68 chromosomes) (n = 38), *MLL*-rearrangements (n = 37), low hypodiploidy (<40 chromosomes) (n = 24), t(12;21)(p13;q22) (n = 15), and other cytogenetic abnormalities (n = 139).

Figure 1. Frequency of cytogenetic subtypes of pediatric ALL.

Новые четко очерченные варианты ОЛЛ

- *BCR-ABL1-like ALL* – острый лимфобластный лейкоз из В-предшественников, характеризующийся отсутствием химерного гена *BCR-ABL1*, но обладающий аналогичным молекулярно-генетическим профилем
- *Early T-precursor ALL (ETP-ALL)* – острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-предшественников

В-ОЛЛ

Перечень делеций, характерных для *BCR-ABL1-like* и *BCR-ABL1*-позитивных ОЛЛ

Gene	Chromosomal location	<i>BCR-ABL1-like</i>		<i>BCR-ABL1</i> -positive		B-other ¹	
		N	%	N	%	N	%
<i>IKAROS/IKZF1</i>	7p12.2	17/44	39	11/15	73	4/25	16
<i>E2A/TCF3</i>	19p13.3	3/44	7	0/15	0	0/25	0
<i>EBF1</i>	5q33.3	6/44	14	0/15	0	0/25	0
<i>PAX5</i>	9p13.2	16/44	36	6/15	40	3/25	12
<i>VPREB1</i>	22q11.22	15/44	34	6/15	40	6/25	24
Total²		36/44	82	12/15	80	9/25	36
		P=0.0002 [*]		P=0.0098 [*]			

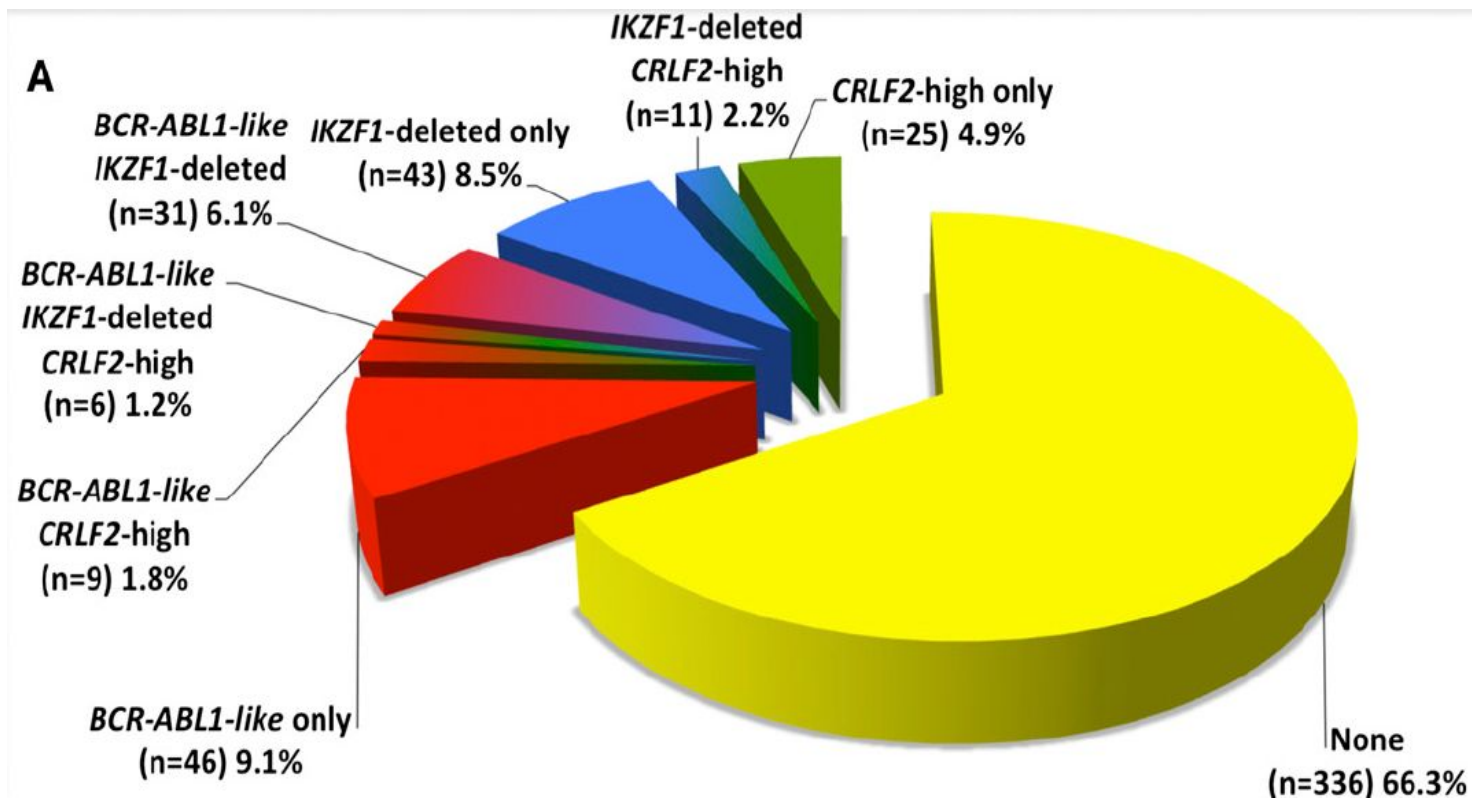
¹ precursor B-ALL cases excluding *BCR-ABL1-like*, *BCR-ABL1*-positive and hyperdiploid cases

² Patients can have more than one gene deleted, hence, the total sum of patients with deleted genes does not equal the sum of individual genes No aberrations were found in other transcription factors, including *PU.1*, *BCL11A*, *E2-2*, *FOXP1* and *LEF1*.

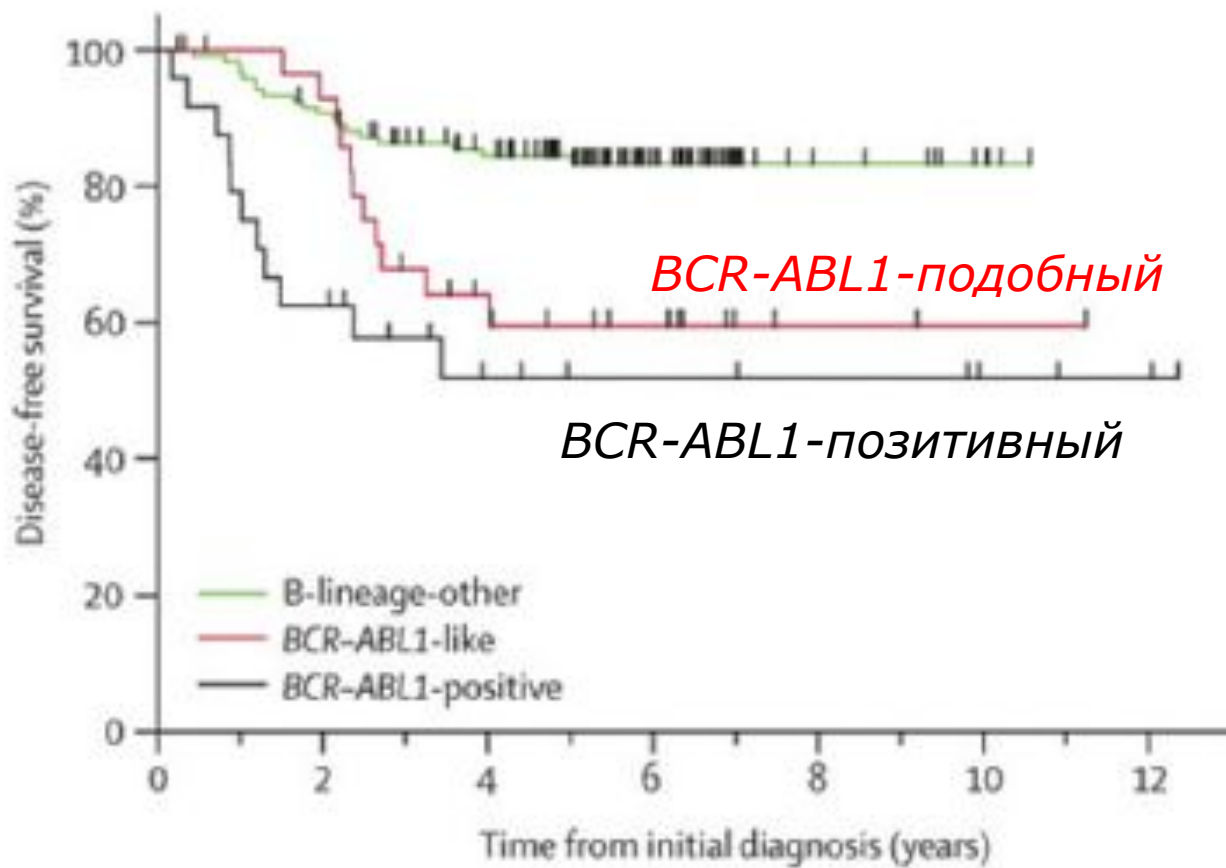
*

P-values compared to B-other group

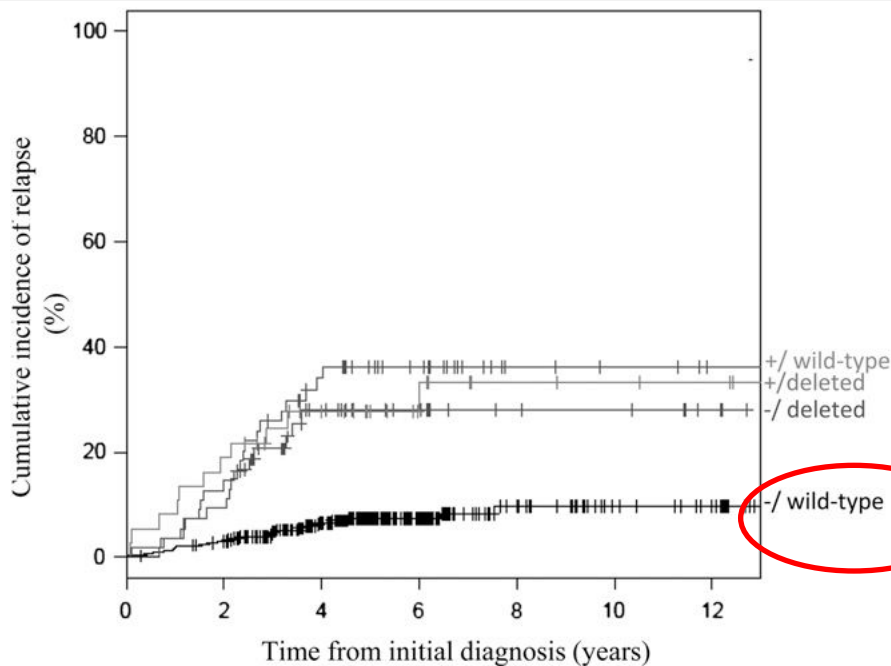
Частота определения мутаций у детей с В-ОЛЛ, исключая Ph+ и MLL-ОЛЛ: *BCR-ABL1-like*, *IKZF1* и *CRLF2*



Значимые отличия в безрецидивной выживаемости у детей с *BCR-ABL1-like* и *BCR-ABL1*-позитивными ОЛЛ



Вероятность развития рецидива в зависимости от наличия мутаций гена *IKZF1* у детей с *BCR-ABL1-like* и другими В-клеточными ОЛЛ



Риск развития рецидива значительно меньше у детей с **не *BCR-ABL1-like*** ОЛЛ и **без мутаций**

<i>BCR-ABL1-like</i>	<i>IKZF1</i>	n	5-year CIR	p-value
+	wild-type	55	36%	<0.001
+	deleted	37	27%	<0.001
-	deleted	54	28%	<0.001
-	wild-type	361	7%	-

BCR/ABL1-позитивные и ОЛЛ с перестройками гена *MLL* из анализа исключены

Good risk genetic abnormalities

Good risk cytogenetic abnormalities

- *ETV6-RUNX1/t(12;21)(p13;q22)*
- High Hyperdiploidy (51-65 chromosomes)

Good risk copy number alteration profiles

- No deletion of *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *PAR1*, *BTG1*, *EBF1*, *PAX5*, *ETV6* or *RB1*
- Isolated deletions of *ETV6*, *PAX5* or *BTG1*
- *ETV6* deletions with a single additional deletion of *BTG1*, *PAX5* or *CDKN2A/B*

Poor risk genetic abnormalities

High risk cytogenetic subgroups

- *t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1*
- *MLL/11q23* translocation
- Near haploidy (<30 chromosomes)
- Low hypodiploidy / near triploidy (30-39 / 60-78 chromosomes)
- Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (*iAMP21*)
- *t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF*

Intermediate and poor risk copy number alteration profiles

- Any deletion of *IKZF1*, *PAR1*, *EBF1* or *RB1*
- All other copy number alteration profiles not mentioned above.

Patients are classified hierarchically with cytogenetic abnormalities taking precedence over copy number alteration profiles.

Новая генетическая и молекулярно- генетическая классификация детских ОЛЛ из В-клеток предшественниц

Key Points

- Integrating cytogenetic and genomic data in pediatric ALL reveals 2 subgroups with different outcomes independent of other risk factors.
- A total of 75% of children on UKALL2003 had a good-risk genetic profile, which predicted an EFS and OS of 94% and 97% at 5 years.

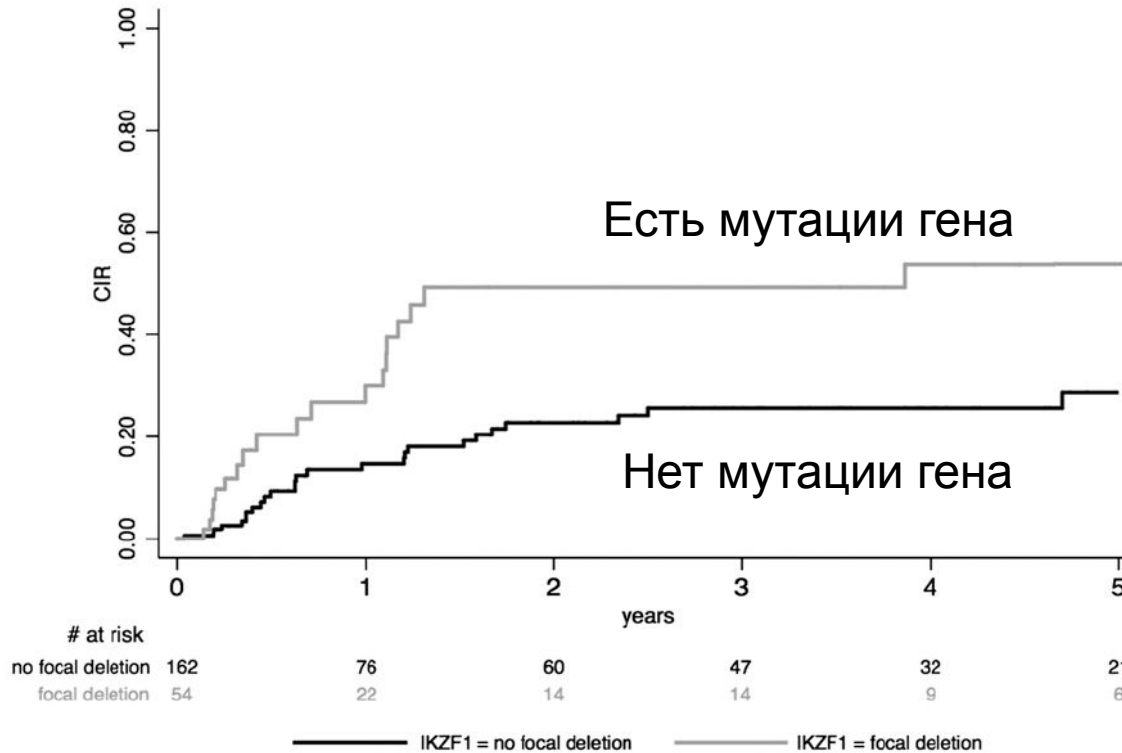
Figure 4. Definition of novel genetic risk groups for pediatric BCP-ALL.

Определение групп цитогенетического риска у взрослых

Cytogenetic risk group	MRC-ECOG (N=1366)*		SWOG (N=200)**	
	No. (%)	5-year OS probability	No. (%)	5-year OS probability
Favorable (OS >50%):				
del(9p)	71 (9)	0.58	3 (2)	
high hyperdiploid	77 (10)	0.53	1 (<1) ²	
low hyperdiploid	-	-	6 (4)	
tetraploid	15 (2)	0.65	-	
Intermediate (OS 40-50%):				0.52 ¹
t(10;14)	16 (2)	0.41	-	
abn 11q	29 (4)	0.48	-	
del(12p)	29 (4)	0.41	-	
del(13q)/-13	40 (5)	0.41	-	
normal	195 (25)	0.48	31 (22)	
other	-	-	32 (23)	
High (OS 30-40%):				0.47 ³
del(6q)	55 (7)	0.36	-	
-7	19 (2)	0.36	1 (<1)	
del(7p)	-	-	2 (1)	
del(17p)	40 (5)	0.36	-	
other 11q23	15 (2)	0.33	2 (1)	
t(1,19)	24 (3)	0.32	7 (5)	
other TCR	18 (2)	0.33	-	
14q32	45 (6)	0.35	-	
other	102 (13)	0.39	-	
Very high (OS <30%):				0.22
t(4;11)	54 (7)	0.24	6 (4)	
t(8;14)	16 (2)	0.13	-	
del(7p)	23 (3)	0.26	-	
+8	23 (3)	0.22	-	
+X	34 (4)	0.27	-	
complex	41 (5)	0.28	12 (9)	
low hypodiploid/near triploid	31 (4)	0.22	1 (<1)	

Вероятность развития рецидива в зависимости от наличия мутаций гена IKZF1 у взрослых больных В-ОЛЛ

(GRAAL 2003 and 2005)



T-OLL

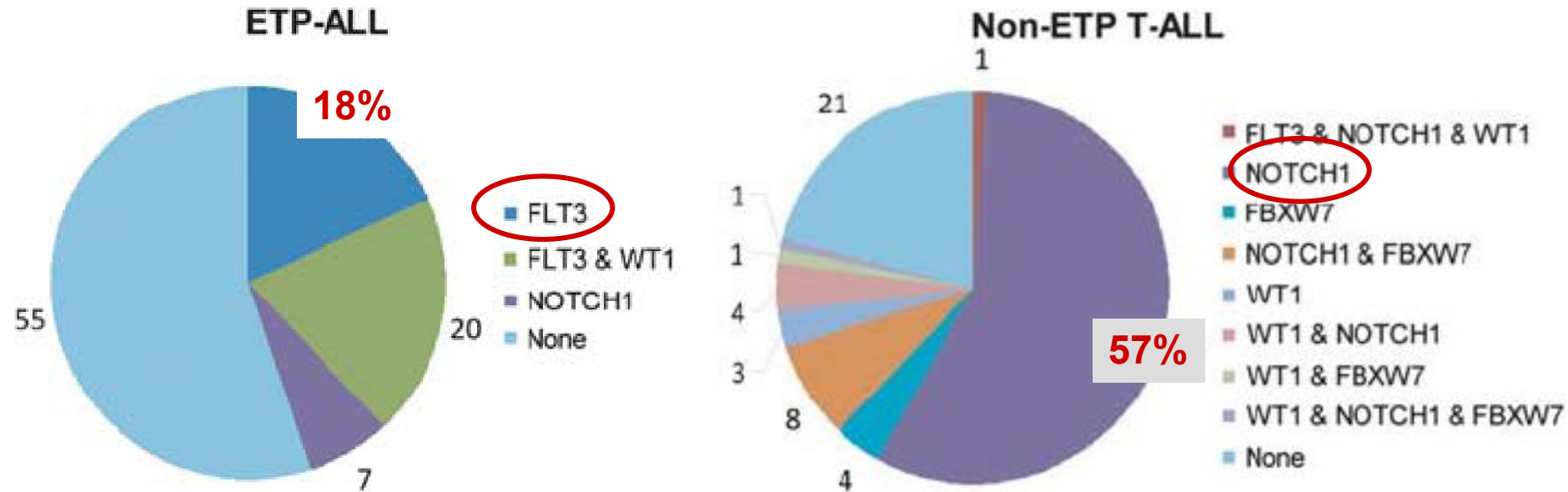
В педиатрических исследованиях стратификации больных Т-ОЛЛ по группам риска в зависимости от варианта Т-ОЛЛ не существовало

Italian national study Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) + St-Jude Children's hospital = 239 детей Т-ОЛЛ

**ETP-ALL =
CD1a-, CD8-, CD5weak +
coexpression of myeloid or
stem cell markers = 12,6%**

Недостижение ремиссии или рецидивы отмечены у больных с ETP-ALL значительно чаще, чем у остальных больных Т-ОЛЛ

Профиль экспрессии генов у взрослых больных ЕТР-ОЛЛ



Сравнительные характеристики ETP-ОЛЛ и остальных ранних Т-ОЛЛ

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the three GMALL study trials 05/93, 06/99 and 07/03 with the diagnosis of early T-ALL

	<i>ETP-ALL</i> (n = 57) (%)	<i>Non-ETP</i> <i>early T-ALL</i> (n = 121) (%)	P
<i>Sex</i>			
Male	47 (82.5)	84 (69.4)	0.07
Female	10 (17.5)	37 (30.6)	
<i>Age</i>			
15-35	27 (47.4)	68 (56.2)	0.27
36-65	30 (52.6)	53 (43.8)	
<i>WBC count (n = 163)</i>			
< 30/nl	32 (62.7)	71 (63.4)	0.94
> 30/nl	19 (37.3)	41 (36.6)	
<i>Mediastinal mass (n = 162)</i>			
No	37 (72.5)	59 (53.2)	0.02
Yes	14 (27.5)	52 (46.8)	
<i>CNS involvement (n = 150)</i>			
No	42 (91.3)	100 (96.2)	0.22
Yes	4 (8.7)	4 (3.8)	
<i>Response to induction</i>			
CR	42 (79.2)	93 (82.3)	0.65
PR/failure	5 (9.4)	12 (11.7)	
Death in induction	6 (11.3)	8 (7.8)	

Чаще отмечается
увеличение
средостения
с больных с просто
ранним Т-ОЛЛ

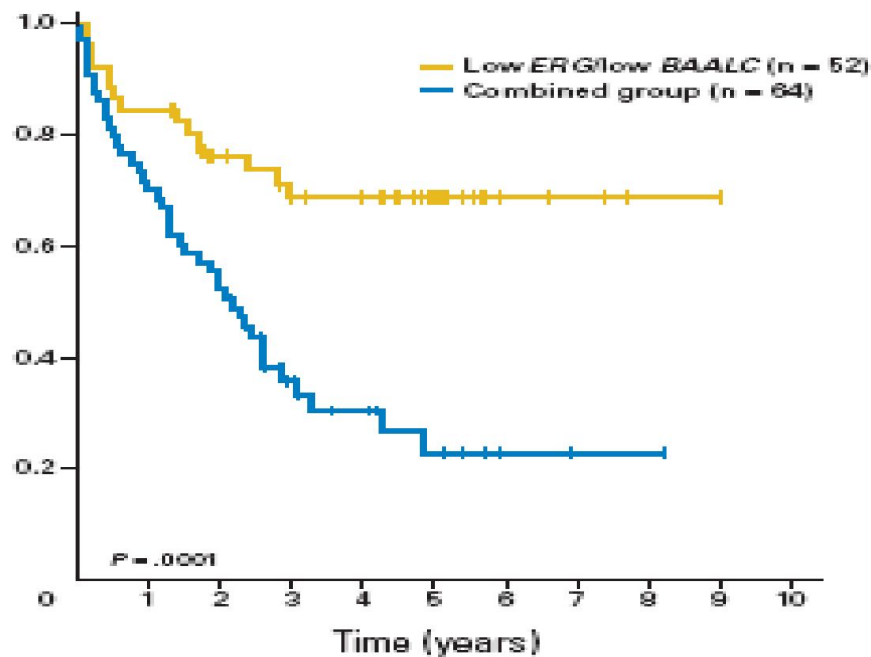
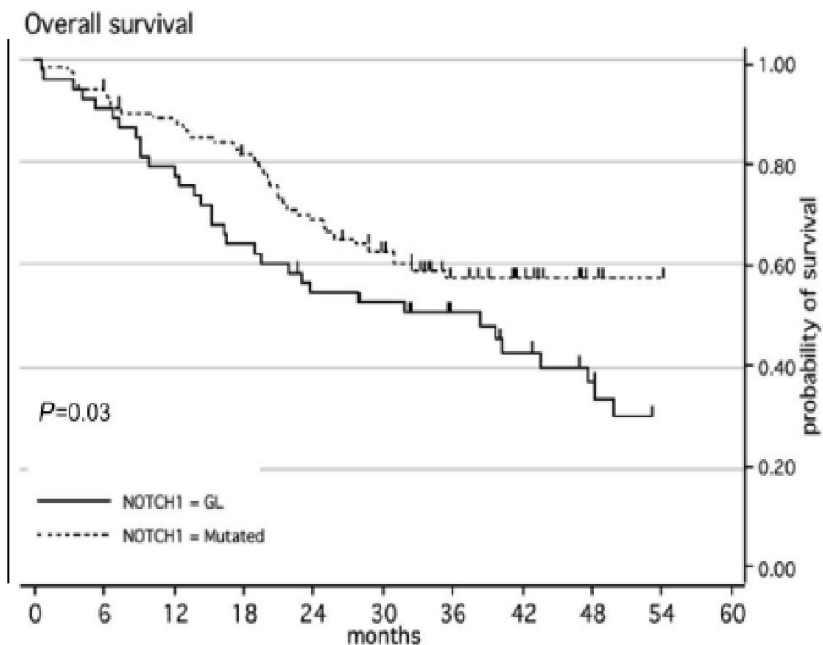
Факторы прогноза у взрослых больных ОЛЛ

Factor		Prognostic impact	Potential impact on targeted therapy
Age		Worse outcome with advancing age ^{84,85}	
White blood cell count at diagnosis	B: $>30 \times 10^9/L$ (B) T: $>100 \times 10^9/L$ (T)	High WBC associated with poor prognosis ^{84,85}	
Immunophenotype	CD20 expression	Conflicting data concerning prognosis ^{74,75}	Monoclonal antibodies
	T versus B	Independent prognostic significance (T-ALL with better prognosis) mainly in early studies ^{84,85}	Monoclonal antibodies bispecific T-cell engager nelarabine
Cytogenetics	t(9;22)/BCR-ABL	Poor prognosis ^{86,87}	TKI
	t(4;11)/MLL-AF4 t(8;14) Hypodiploidy* near triploidy Complex karyotype**	Poor prognosis ^{86,87}	
	t(1;19)	Conflicting data concerning prognosis ^{88,89}	
	High hyperdiploidy*** del(9p)	Better prognosis ⁸⁶	
Specific molecular alterations	JAK mutations	Emerging significance of poor prognosis ⁹⁰	JAK inhibitors
	IKZF Deletions/sequence mutations	Emerging significance of poor prognosis ^{91,92}	
	CRLF2 overexpression	Emerging significance (mainly childhood ALL) of poor prognosis ⁹²	CRLF2 antibodies
	ERG/BAALC expression	Conflicting data concerning prognosis ^{93,94}	
	NOTCH1 mutations	Conflicting data concerning prognosis ^{95,96}	NOTCH1 targeting

Некоторые молекулярные маркеры у взрослых больных ОЛЛ

Т-ОЛЛ:
Мутации *NOTCH1*

В-ОЛЛ:
Мутации *ERG/BAALC*



Мультивариантный анализ факторов риска у взрослых больных ОЛЛ, включенных во французское исследование GRAALL

	SCT censoring		No SCT censoring	
	Cause-specific HR (95% CI)	P value	Cause-specific HR (95% CI)	P value
BCP-ALL				
MRD1 level $\geq 10^{-4}$	3.21 (1.67-6.18)	<.001	2.49 (1.43-4.32)	.001
<i>IKZF1</i> gene deletion	2.43 (1.29-4.60)	.006	1.75 (1.0-3.05)	.05
<i>MLL</i> gene rearrangement (t[4;11] or other)	3.15 (1.13-8.80)	.028	1.73 (0.79-3.77)	.17
WBC $\geq 30 \times 10^9/L^*$	1.01 (0.46-2.24)	.98	1.37 (0.76-2.47)	.30
T-ALL				
High-risk <i>NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN</i> genetics	5.59 (1.82-17.19)	.003	4.39 (1.75-11.03)	.002
MRD1 level $\geq 10^{-4}$	2.50 (1.06-5.87)	.036	3.13 (1.51-6.50)	.002
WBC $\geq 100 \times 10^9/L$	1.34 (0.54-3.35)	.53	1.51 (0.70-3.26)	.29
CNS involvement*	2.49 (0.47-13.3)	.29	1.38 (0.51-3.74)	.53
Pro-T/mature-T ALL	1.01 (0.33-3.09)	.98	1.22 (0.53-2.80)	.63

К группе высокого риска относят больных ОЛЛ при условии обнаружения МРБ $\geq 10^{-4}$ после индукционной фазы и/или наличия неблагоприятных генетических маркеров:

- (1) транслокации t(4;11) или других перестроек гена MLL и/или делеций гена IKZF1 у больных с В-клеточными ОЛЛ;
- (2) отсутствие мутаций генов NOTCH1/FBXW7 и/или N/K-RAS и/или PTEN при Т-ОЛЛ

Определение факторов риска (EWALL)

Параметры	Факторы риска	
	Низкого	Высокого
Возраст	Моложе 35, 55 лет	Старше 35, 55 лет
Число лейкоцитов		
В-клеточные ОЛЛ	$< 30 \cdot 10^9/\text{л}$	$> 30 \cdot 10^9/\text{л}$
Т-клеточные ОЛЛ	$< 100 \cdot 10^9/\text{л}$	$> 100 \cdot 10^9/\text{л}$
Имунофенотип	Тимический Т-ОЛЛ	Ранний В-ОЛЛ Ранний и зрелый Т-ОЛЛ

Определение факторов риска (EWALL)

Параметры	Факторы риска	
	Низкого	Высокого
Цитогенетические маркеры	Гипердиплоидный	t(9;22) / BCR-ABL t (4;11) / MLL-AF4
Время достижения ПР	Менее 4 недель	Более 4 недель
Уровень МРБ* после индукции после консолидации	< 10^{-3} - 10^{-4} < 10^{-4} или отрицательный	> 10^{-3} - 10^{-4} > 10^{-4} или возрастающий

Наиболее характерные ассоциации между цитогенетическими аномалиями и вариантами ОЛЛ

Cytogenetics	Molecular genetics (rearrangement and involved genes)	ALL subset/additional features	Prognostic associations
B-lineage			
t(9;22)	BCR-ABL	Pre-B, CD10+, older adults	Extremely unfavorable
t(4;11)	MLL-AF4	Pro-B, My antigens, hyperleucocytic	Highly unfavorable
t(1;19)	PBX1-E2A	Pre-B, CD10+, CIg+	Intermediate/high-risk
t(8;14)(q24;q32) t(2;8) t(8;22)	c-myc-IgH c-myc-Igκ c-myc-Igλ	Mature B-ALL, Burkitt's type with L3 morphology	Highly aggressive, chemosensitive
t(12;21)	TEL-AML1	Pre-B, rare in adults	Better outcome in children
T-lineage			
t(1;14)	TAL1-TCRα	T-ALL	–
t(10;11)(q14-21)	CALM1-AF10	T-ALL γδ subtype	–
t(10,11)(q23)	MLL-AF10	T-ALL	–
t(8;14)(q24;q11)	–	T-ALL	Lymphoma-like presentation
t(10;14)	HOX11-TCRδ	T-ALL	Relatively better outcome
t(5;14)	RanBP17-HOX11L2	T-ALL, CD1a+	–

Лечение

Историческая справка

- 1948 год – метотрексат
- 1950 год – глюкокортикоиды и 6-МП
- 1955 год – первые кооперированные исследования по лечению ОЛЛ у детей
- 1961 год – винкристин
- 1967 год – «тотальная терапия ОЛЛ»
(многокомпонентная химиотерапия, поддерживающее лечение, профилактика нейрорлейкемии) =

50% (!) выздоровлений

Основные понятия

- **Полная ремиссия**

- Морфологическая
 - Цитогенетическая
 - Иммунологическая
 - Молекулярная

- **Резистентность**

- первичная
- вторичная

- **Рецидив**

- ранний
- поздний

гематологический
|
цитогенетический
|
молекулярный

Индукционная терапия ОЛЛ – какие препараты важны

Стероиды - Дексаметазон или Преднизолон?
(выше эффективность по профилактике
ЦНС поражений, но риск инфекций)

Винкристин - Больше - лучше?
Роль липосомальной формы? Не доказано

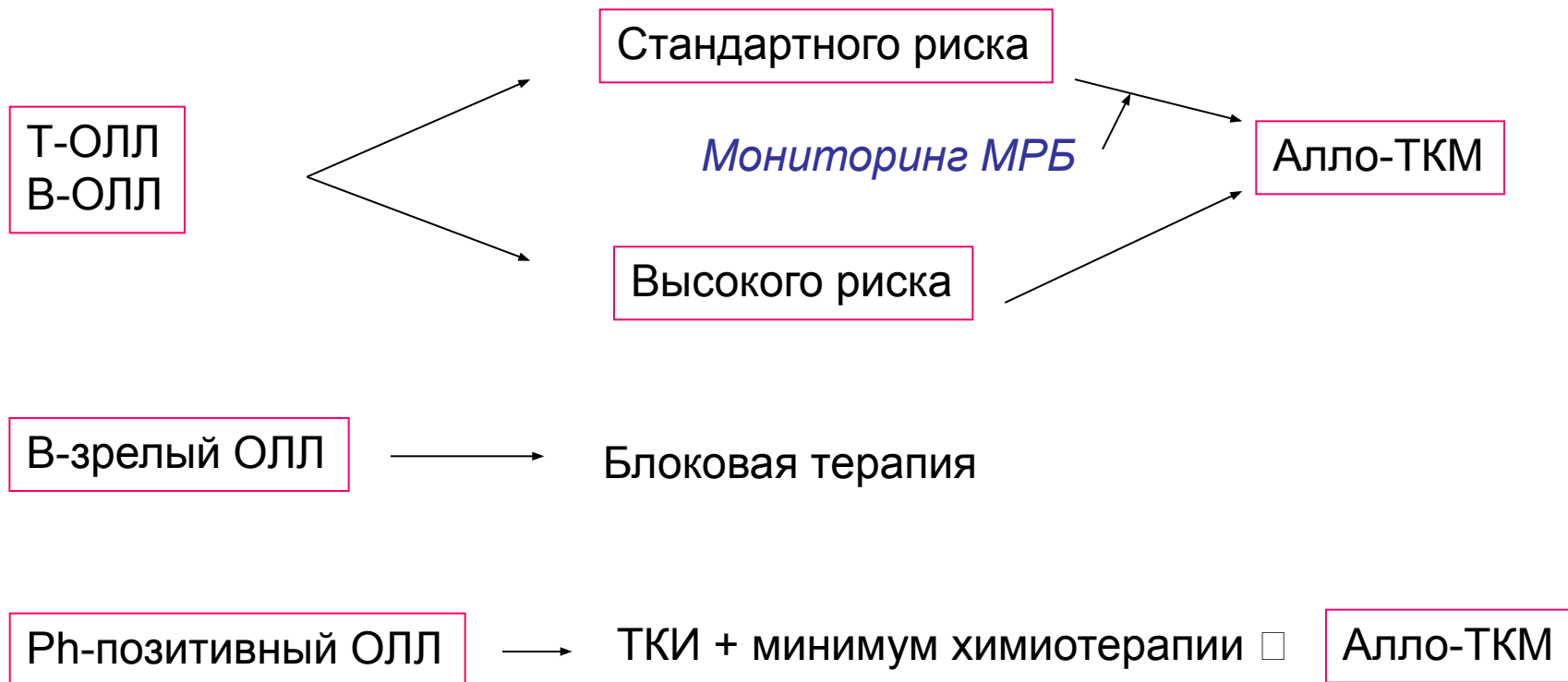
Антрациклины- Даунорубицин, доксорубицин У
идарубицина нет преимуществ
Митоксантрон? В рецидиве лучше, чем идарубицин

Аспаргиназа - ОЛЛ-специфический препарат
Высокая эффективность в педиатрических
исследованиях
Токсичность

Неларабин - специфический для Т-ОЛЛ, в рецидивах - мост
перед ТКМ, в первой линии - нет доказательств

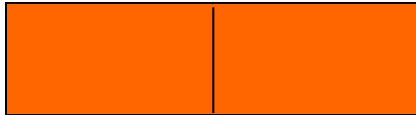
Ритуксимаб - обязателен в программах лечения В-зрелого ОЛЛ

Неоднородность ОЛЛ => дифференцированная терапия



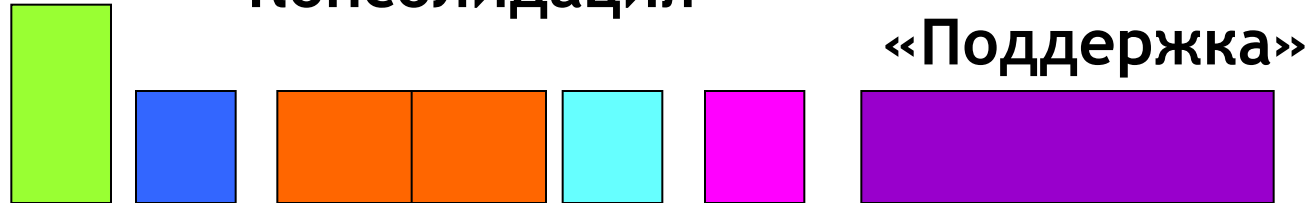
ОЛЛ - разные подходы

Индукция



Vincristine
Pred / Dexa
Dauno / Ida
L-Aspa

Консолидация



Cyclo
AraC
VM26 / VP16
HDMTX
HDaraC
L-Aspa

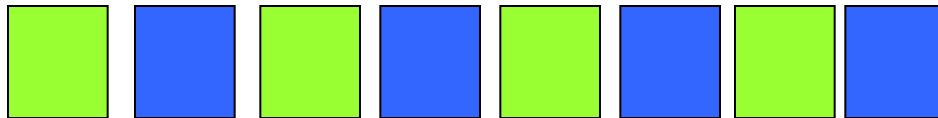
«Поддержка»



6-MP
MTX
L-Aspa

+ i.th MTX, AraC, Dexa/Pred

Индукция + консолидация



Vincristine
Dexa
Dauno

HDMTX
HDaraC
Dexa

без L-Aspa

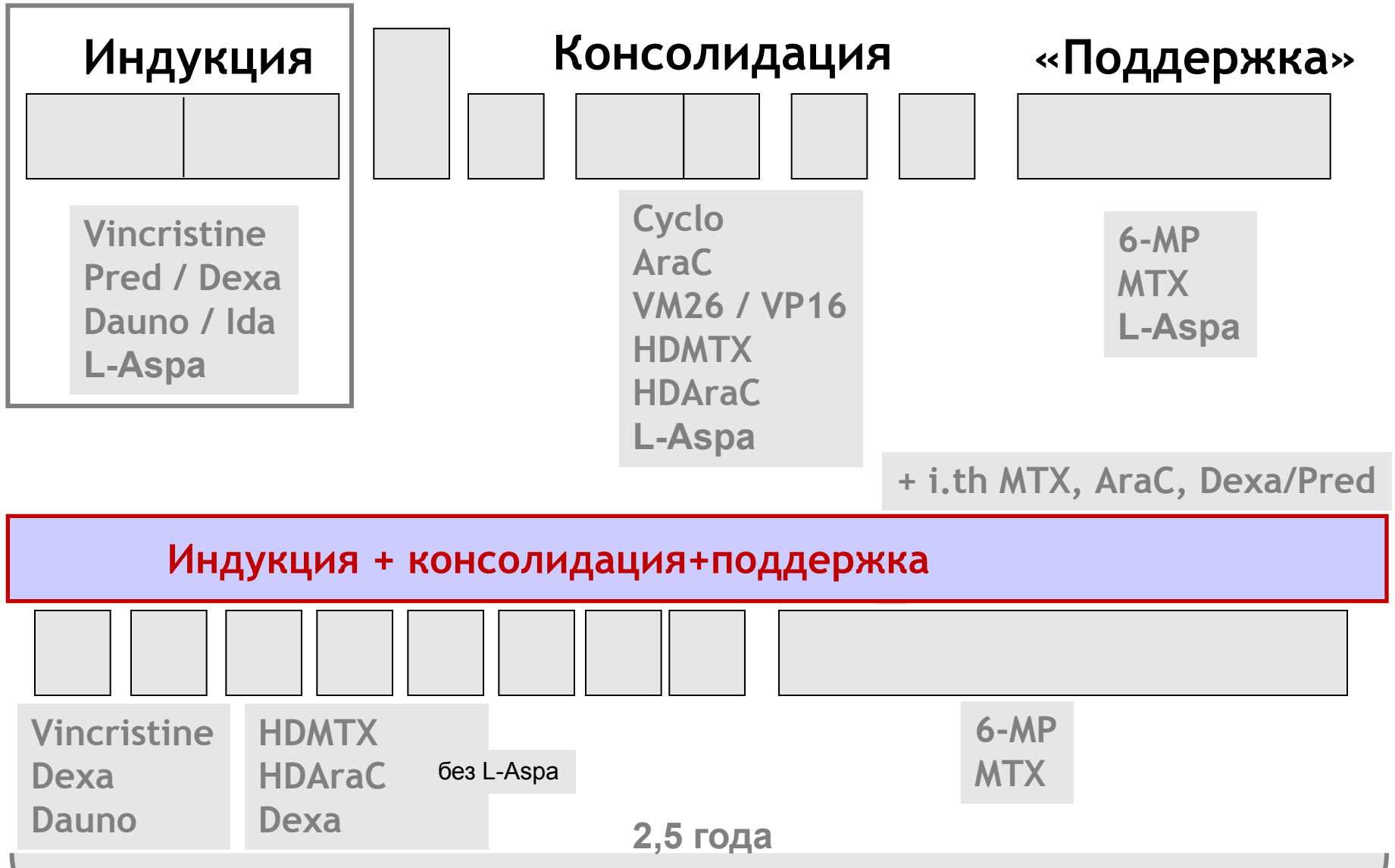
«Поддержка»



6-MP
MTX

2,5 года

ОЛЛ - разные подходы

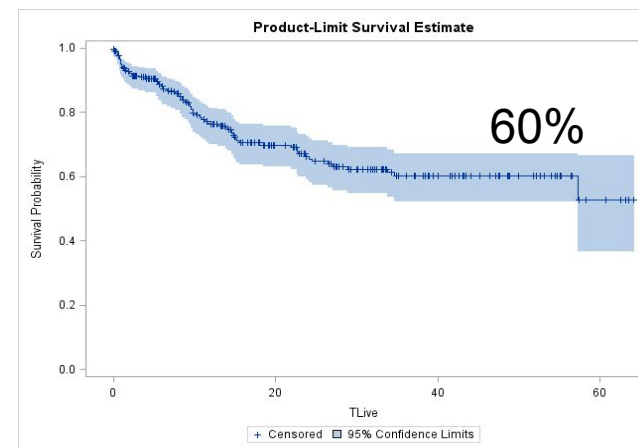
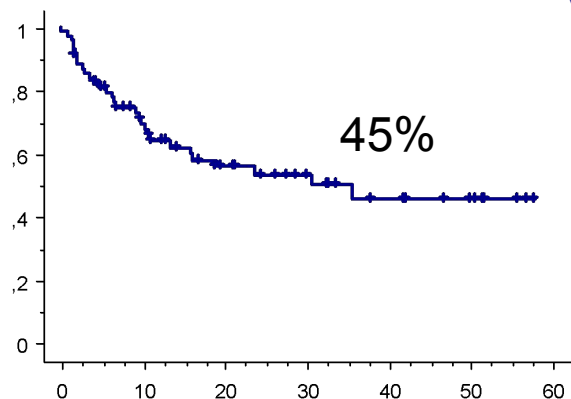


Как может изменить результаты лечения изменение принципа цитостатического воздействия

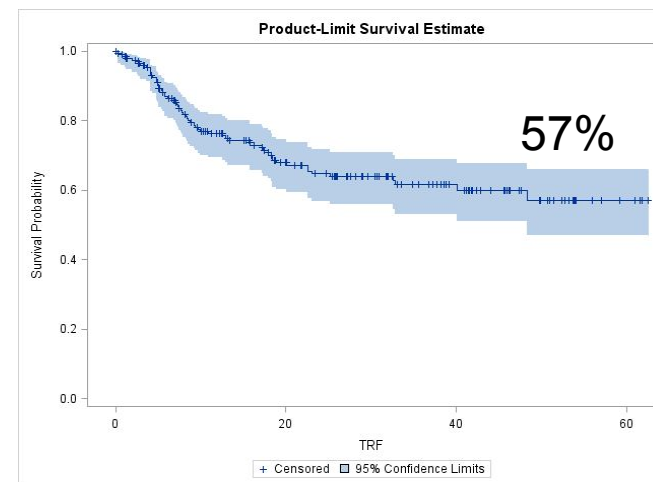
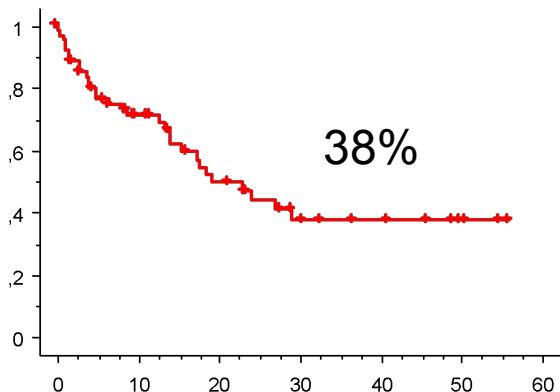
ОЛЛ-2005

ОЛЛ-2009

Общая выживаемость



Безрецидивная выживаемость



Российские клинические исследования по лечению ОЛЛ

Прототип GMALL-89

исследования	n	возраст, М	ПР, %	3-БрВ, %
ОЛЛ-95	42	18	76%	40%
ОЛЛ-99	74	29	77%	22%
ОЛЛ-2005	71	27	90%	38%

Российские клинические исследования по лечению ОЛЛ

Прототип GMALL-89

исследования	n	возраст, М	ПР, %	3-БрВ, %
ОЛЛ-95	42	18	76%	40%
ОЛЛ-99	74	29	77%	22%
ОЛЛ-2005	71	27	90%	38%

Высокодозное импульсное воздействие

Российские клинические исследования по лечению ОЛЛ

Прототип GMALL-89

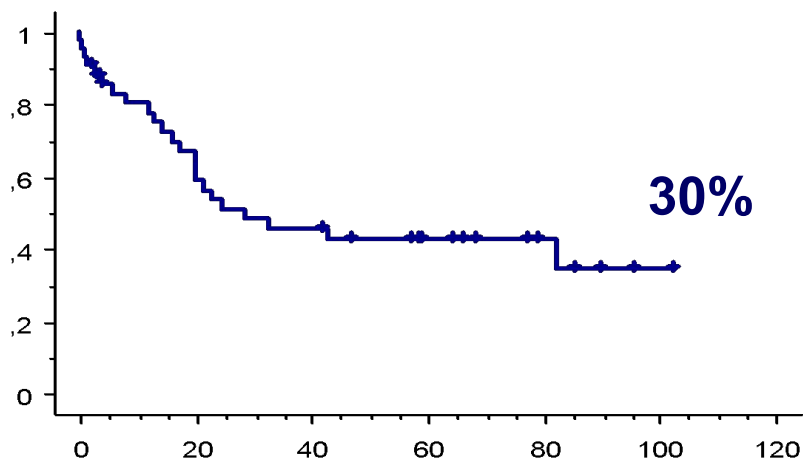
исследования	n	возраст, М	ПР, %	3-БрВ, %
ОЛЛ-95	42	18	76%	40%
ОЛЛ-99	74	29	77%	22%
ОЛЛ-2005	71	27	90%	38%

Высокодозное импульсное воздействие

Предфаза, чувствительность к преднизолону □ декса, ауто-ТКМ для Т-ОЛЛ, доведение аспарагиназы на постиндукционных этапах

Острые лимфобластные лейкозы взрослых (n=42, медиана возраста =18)

Унифицированное лечение, 1995-1999



Ph+ 15%
t(9;22)



В-зрелый=
5%



возраст = 62%



подростки= 18%

Первое в РФ исследование по лечению ОЛЛ у взрослых

(нерандомизированное, многоцентровое)

3x3 (1999)

n=74,

возраст = 24

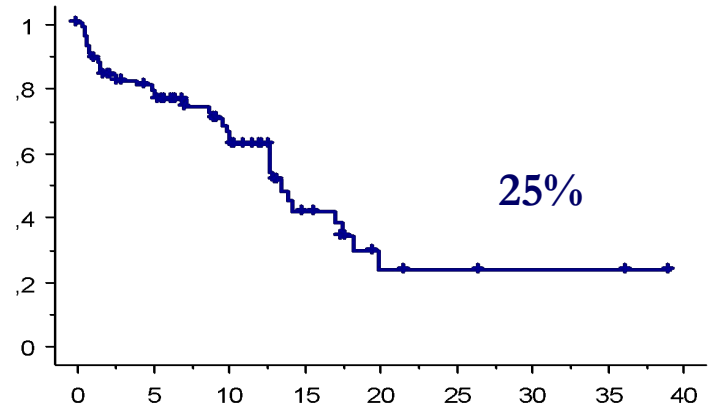
(краткосрочное,

высокодозное,

импульсное

воздействие)

Общая выживаемость



Безрецидивная

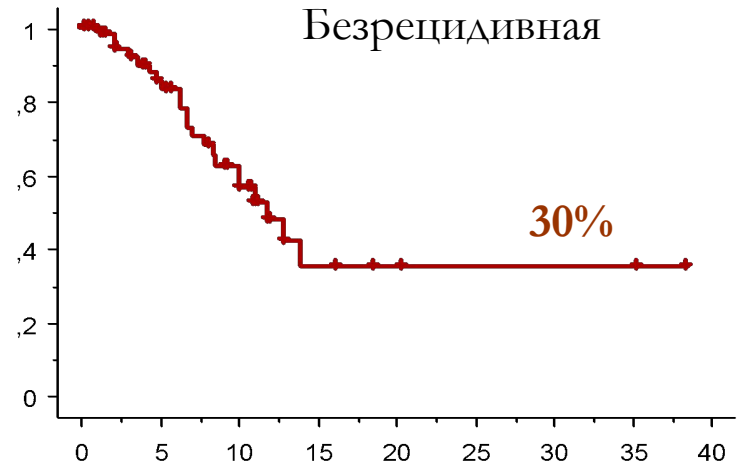
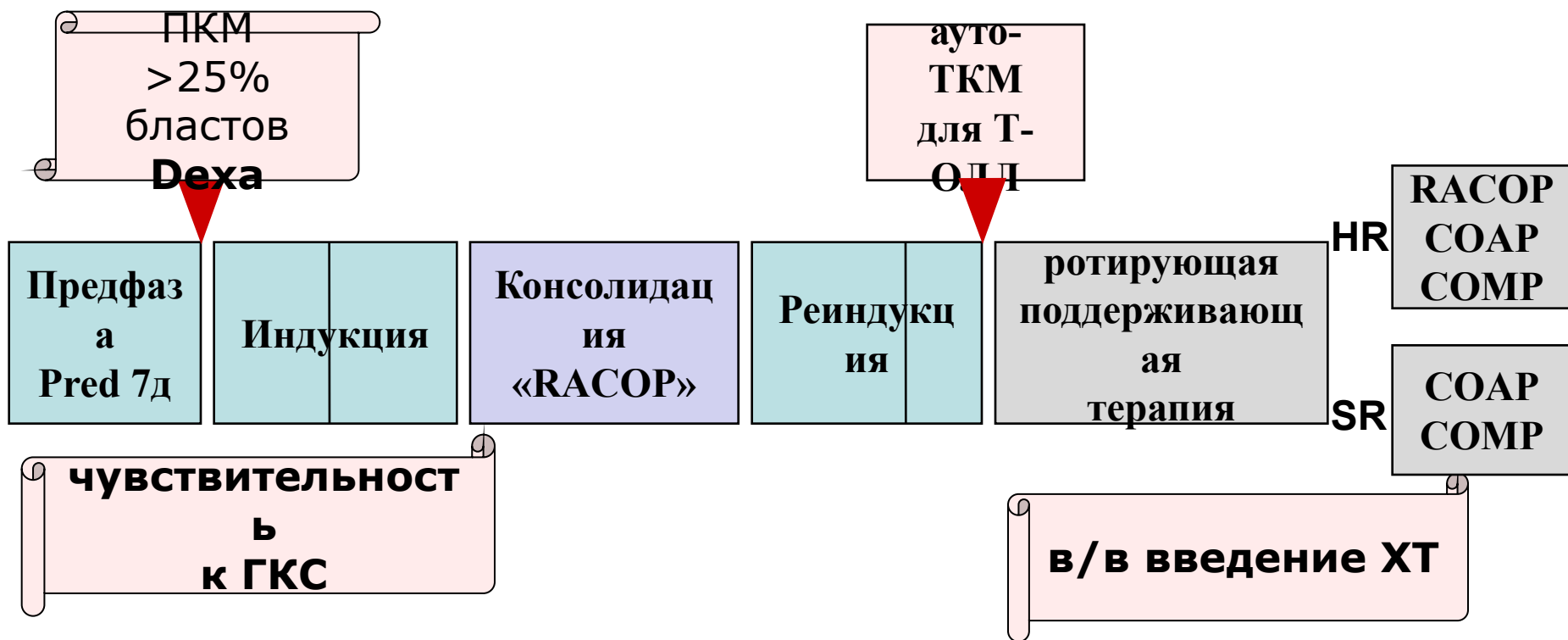


Схема протокола «ОЛЛ-2005»

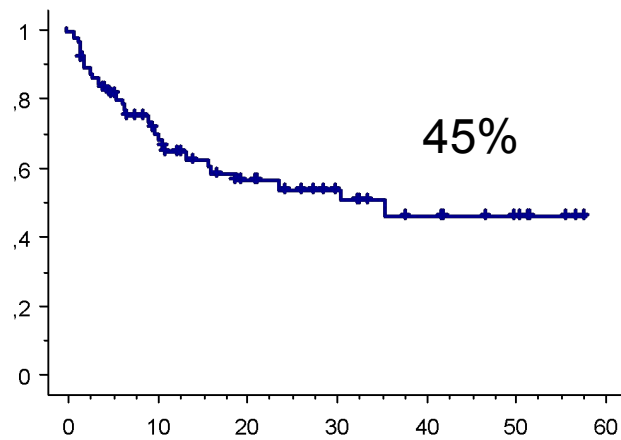


Результаты терапии ОЛЛ по протоколам ОЛЛ-2005 в ГНЦ РАМН и регионах и по протоколу МВ-2002 в ГНЦ РАМН

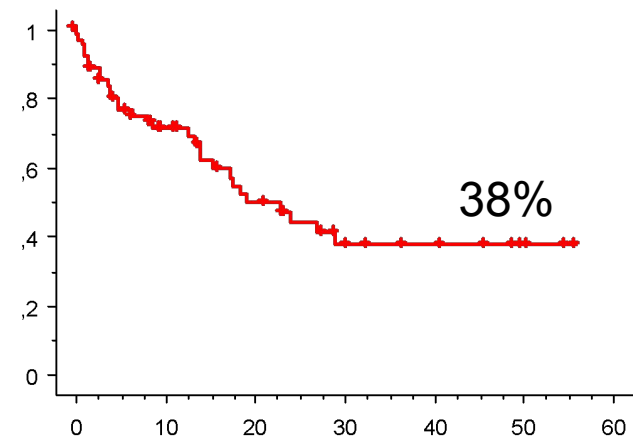
ПР	Ран.л.	Рез-ть	Смерть в ПР	
• ОЛЛ-2005 Г (n=42)	38(90%)	2(5%)	2(5%)	4 (11%)
• ОЛЛ-2005 Р (n=29)	26(90%)	2(7%)	1 (3%)	10 (40%)!!!
• МВ-2002 (n=16)	16 (100%)	0	0	0

Долгосрочные результаты ОЛЛ-2005

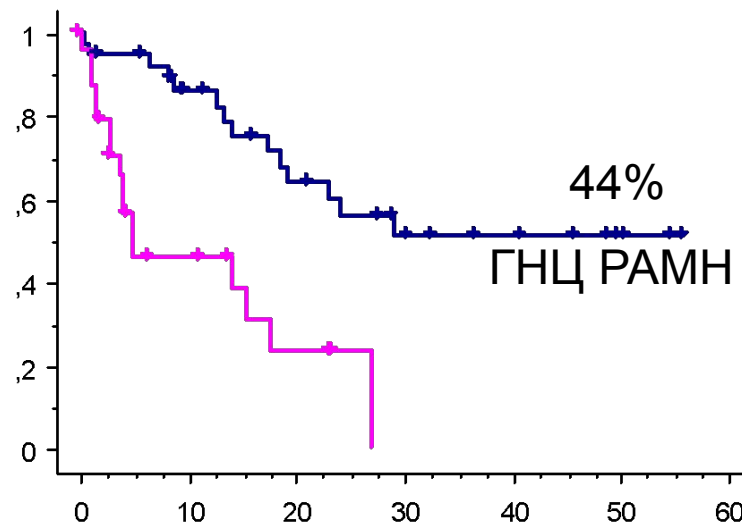
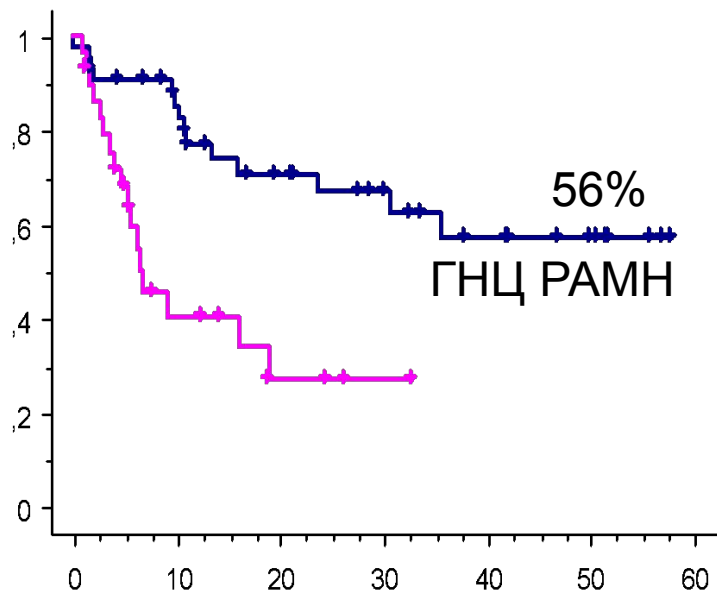
Общая выживаемость



Безрецидивная выживаемость



Общая и безрецидивная выживаемость больных ОЛЛ в ГНЦ и других гематологических центрах (ОЛЛ-2005)



Высокий процент смертей в полной ремиссии:

- 1/ старшая возрастная группа возраст (медианы 25 лет и 40 лет) ?
- 2/ сопроводительная терапия?

GMALL: результаты лечения у больных ОЛЛ в возрасте от 15 до 35 лет

	05/93				07/03			
	возраст	15-17	18-25	26-35	возраст	15-17	18-25	26-35
Больных	642	106	252	384	887	53	458	376
ПР	88%	91%	88%	86%	91%	94%	91%	90%
РС	3%	1%	3%	3%	4%	0%	3%	6%
Рез	9%	8%	8%	11%	5%	6%	5%	4%
ППР	49%	52%	50%	46%	61%	60%	62%	59%
ОВ	46%	57%	45%	42%	65%	73%	69%	60%

Программы терапии ОЛЛ у детей и молодых взрослых

страна	группа	возраст	больные, n	ПР,%	БсВ, %
С.Америка	CCG	16-21	196	96%	64%
Франция	FRALLE93	15-20	77	94%	67%
Голландия	DCOG	15-18	47	98%	69%
Великобритания	ALL 97	15-17	61	98%	65%
Италия	AIEOP	14-18	150	94%	80%
			95		

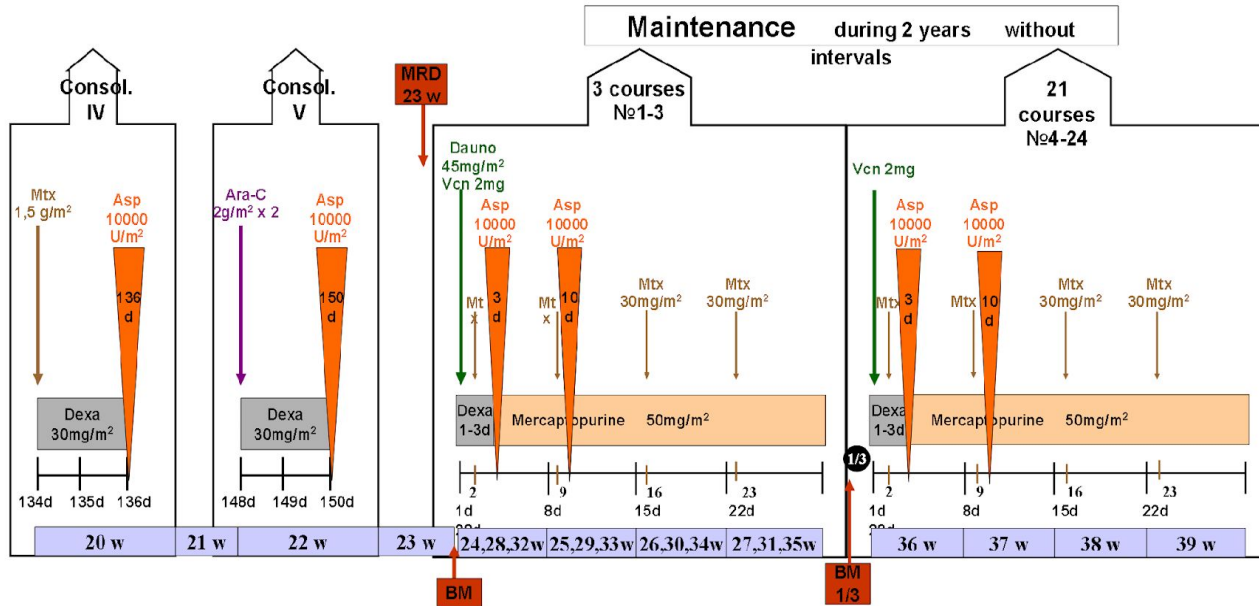
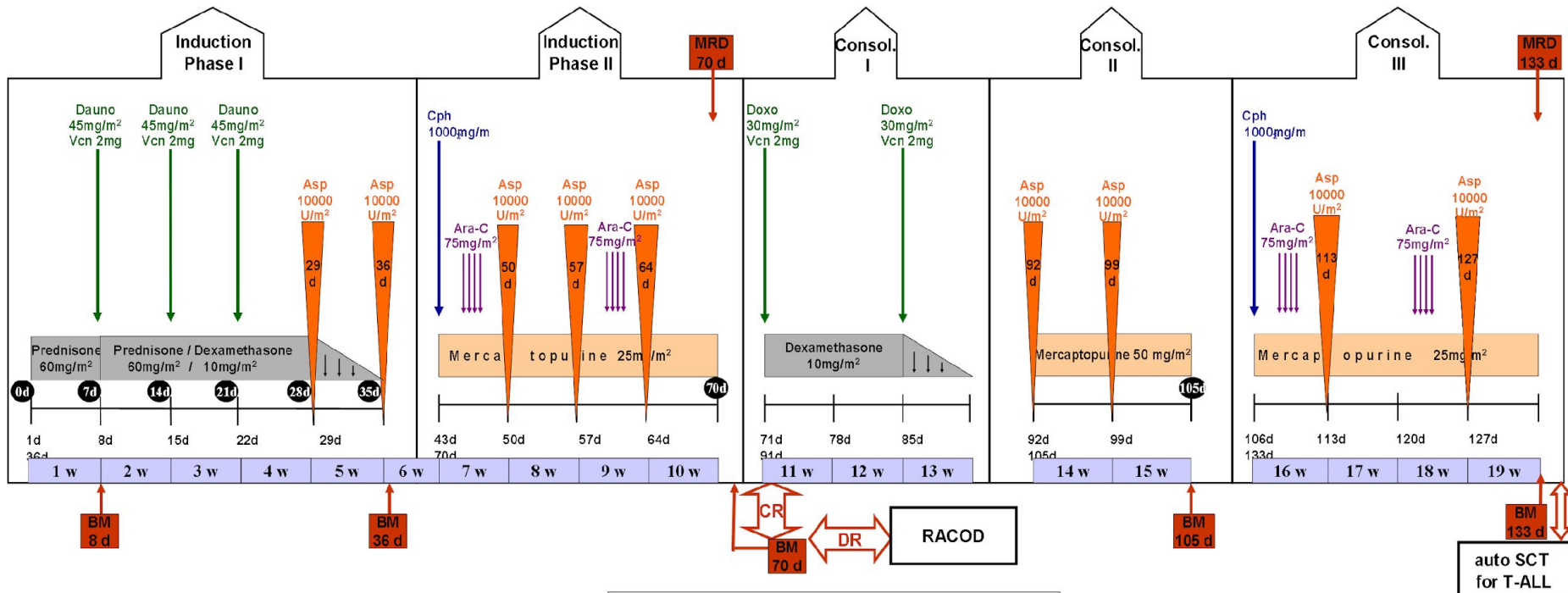
Программы терапии ОЛЛ у детей и молодых взрослых

страна	группа	возраст	больные, n	ПР,%	БсВ, %
С.Америка	CCG	16-21	196	96%	64%
	CALGB		103	93%	38%
Франция	FRALLE93	15-20	77	94%	67%
	LALA94		100	83%	41%
Голландия	DCOG	15-18	47	98%	69%
	HOVON		44	91%	34%
Великобритания	ALL 97	15-17	61	98%	65%
	UKALL XII		67	94%	49%
Италия	AIEOP	14-18	150	94%	80%
	GIMEMA		95	89%	71%

Основные принципы всех текущих протоколов у взрослых больных ОЛЛ

- интенсификация
 - высокодозный метотрексат
 - высокодозный цитарабин
 - ПЭГ-аспарагиназа
- широкие показания к аллогенной ТКМ

ALL-2009



3-4 mo after CR

1st day of next course is 29th day of previous one

Основные принципы ОЛЛ-2009

- оценка чувствительности к преднизолону и замена его на дексаметазон, если в костном мозге на 7 день терапии - 25% и более бластных клеток
- деинтенсификация индукционного этапа
- применение Л-аспарагиназы на всех этапах лечения
- *непрерывность* цитостатического воздействия с модификацией доз препаратов
- трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток у больных Т-ОЛЛ как этап поздней консолидации
- трансплантация аллогенного костного мозга у больных из группы высокого риска

Сравнительный анализ доз цитостатических препаратов

	pred mg/m ²	dexa mg/m ²	dauno mg/m ²	vcn mg	6-mp mg/m ²	mtx mg/m ²	Ara-C mg/m ²	L-asp U/m ²	Cph mg/m ²	
ALL-2005	7220	608	585	60	2640	175	13800	84000	22450	DFS 44%
GIMEMA	3770	300	280	34		6000	7800	54000	4000	DFS 34%
PETHEMA	5150	175	240	40		9000	4000	320000	2200	DFS 61%
ALL-MB200 2	1860	1048	240	54	24350	990	0	180000	0	EFS 80%
DF 01-91	1240	900	360	28	7000	4000	0	750000	0	EFS 83%
DF 05-95	7120	0	300	28	7500	4000	0	525000	0	EFS 82%
ALL-2009	480	1130	360	60	34000	2880	1200	560000	2000	ALL- 2009

Протокол ОЛЛ-2009:

263 больных

Rh-негативный ОЛЛ

30 отделений

Медиана возраста = 28 (15-56)

м/ж = 140/123

B-ALL=166; T-ALL=90; n/a=7

3%

63%

34%

Исходные клинико-лабораторные параметры

	В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ
Медиана возраста	28 (15-60)	28 (16-56)
М/Ж	82/84	57/33*
Спленомегалия	94/ 135 (77%)	44/82 (56,7%)*
Нейролейкемия	11/135 (8,2%)	11/82 (13,4%)
Увеличение средостения	2/135 (1,5%)	47/82 (57,3%)*
Ст / <i>высокий</i> риск	47/ 91 (66%)	16/ 64 (80%)*

Исходные клинико-лабораторные параметры

Показатели (медиана, разброс)	Все больные n=263	В-ОЛЛ, n=166	Т-ОЛЛ, n=90
Нв, г/л	88 (42-176)	85 (29-157)	112 (42-180)
Л, *10 ⁹ /л	14,9 (0,6-556)	8,5 (0,4-556)	24,4 (0,5-313)*
Тр, *10 ⁹ /л	72 (5-943)	47 (1-568)	90 (5-943)
Бласты к/м,%	82,4 (0,3-99,9)	87 (36,4-99,9)	75 (0,3-99)
Креатинин	84 (49-336)	80 (10-430)	85 (10-336)
Альбумин,г/л	37,8 (23-49)	39 (25-54)	40 (24-69)
ЛДГ, МЕ	790 (129-18223)	902 (72-13059)	1016 (131-18223)

Результаты индукции

Одна больная погибла до начала
терапии

Нет данных о результатах терапии - 16

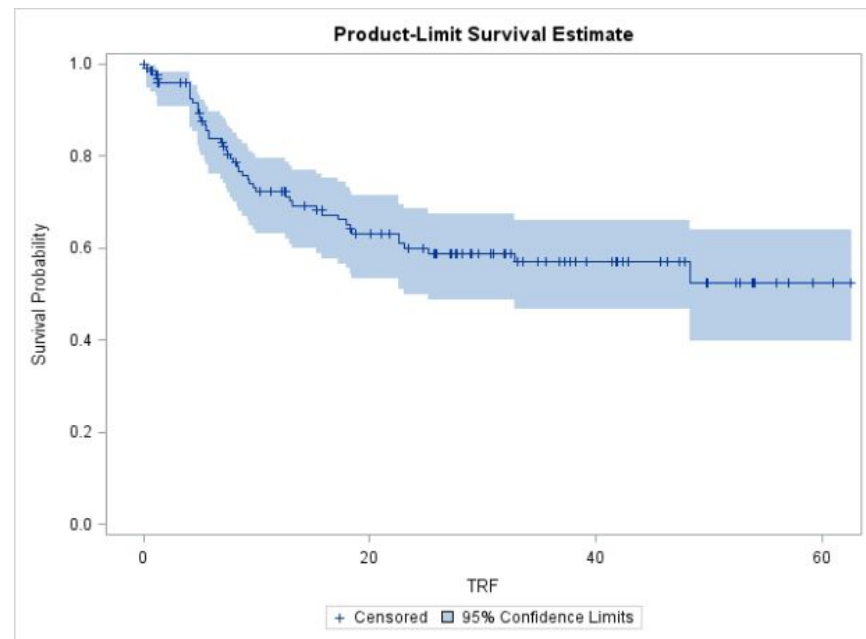
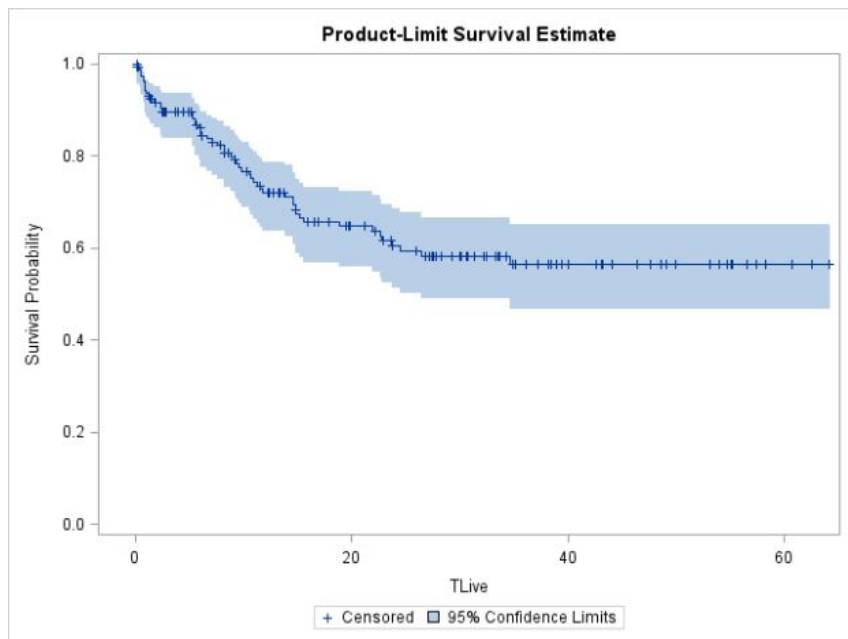
Показатели	Все (n=236) больные*	В-ОЛЛ (n=153)	Т-ОЛЛ (n=86)
ПР	90,2% (213)	86,9% (133)	89,5% (77)
п/предфазы	13,6% (29)	12,8% (17)	16% (12)
После 1 фазы	67,2% (143)	73,7% (98) *	56% (43) *
После 2 фазы	19,2% (41)	13,5% (18) *	28% (22) *
Смерть в индукции	5,5% (23)	10,4% (16)	5,8% (5)
Резистентная форма	3,3% (8)	2,7% (4)	4,7% (4)
Смерть в ПР	9,4% (20)	11,1% (17) *	3,8% (3) *

* - включая больных без

Долгосрочные результаты терапии В-ОЛЛ

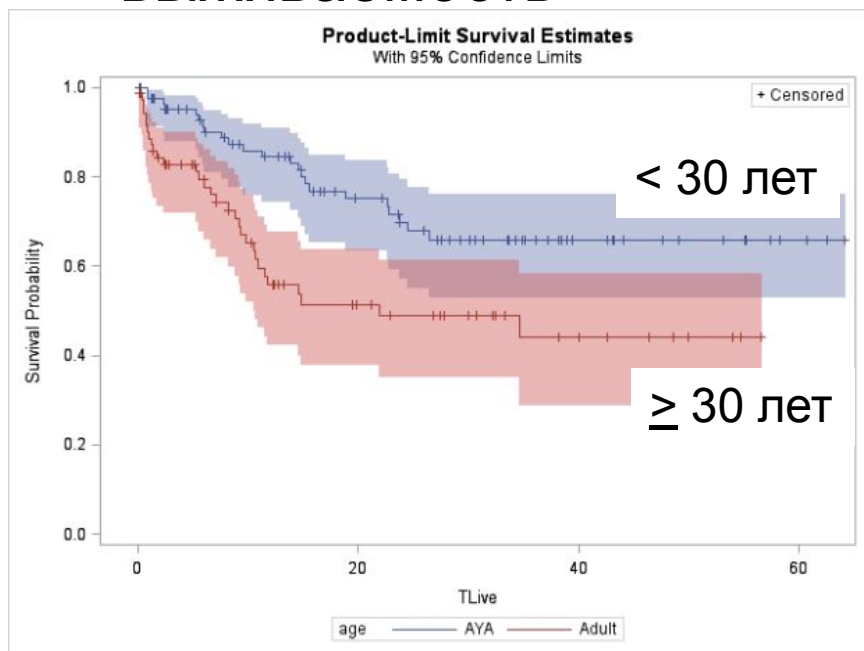
ОВ = 57%

БрВ = 53%

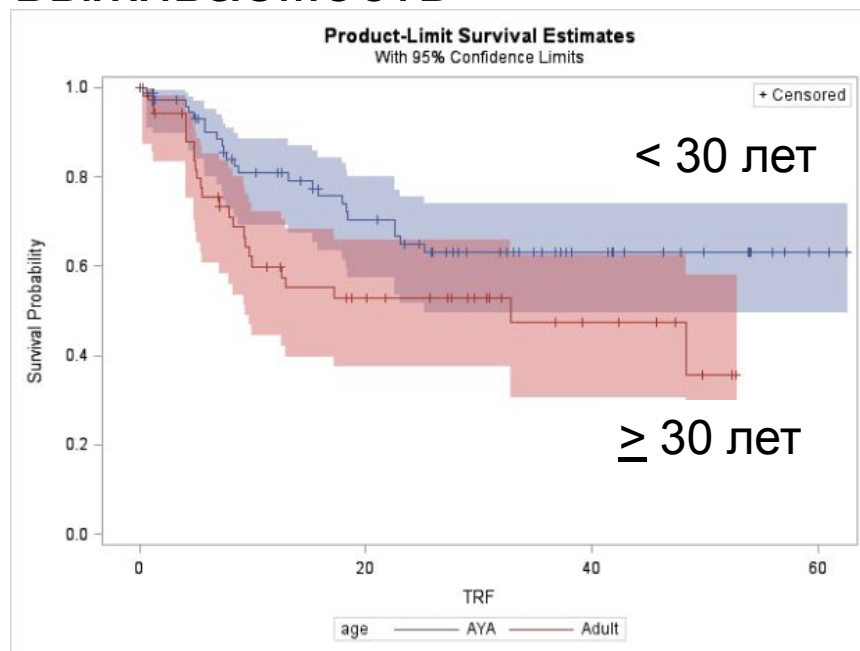


Общая и безрецидивная выживаемость больных В-ОЛЛ в зависимости от возраста

Общая выживаемость

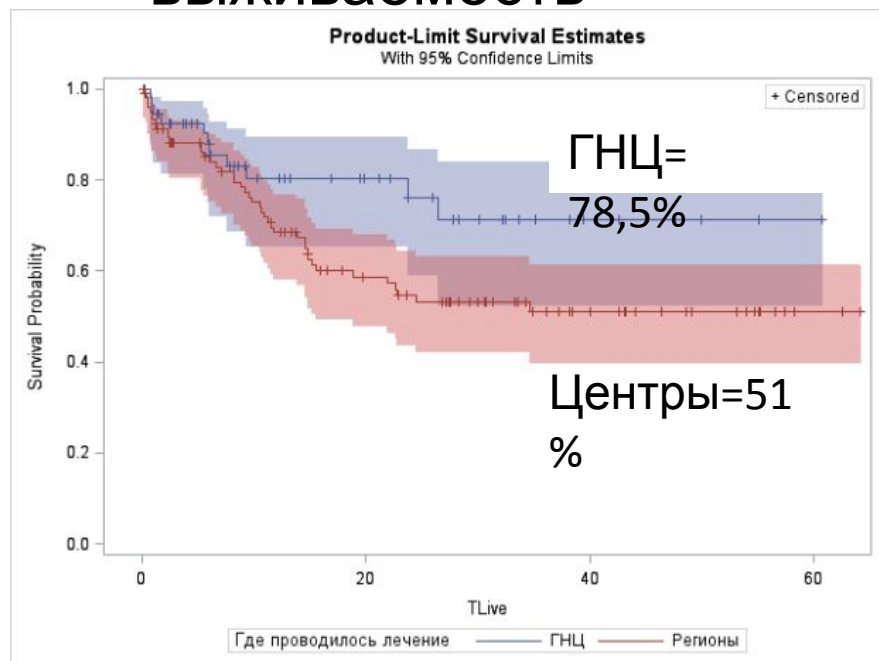


Безрецидивная выживаемость

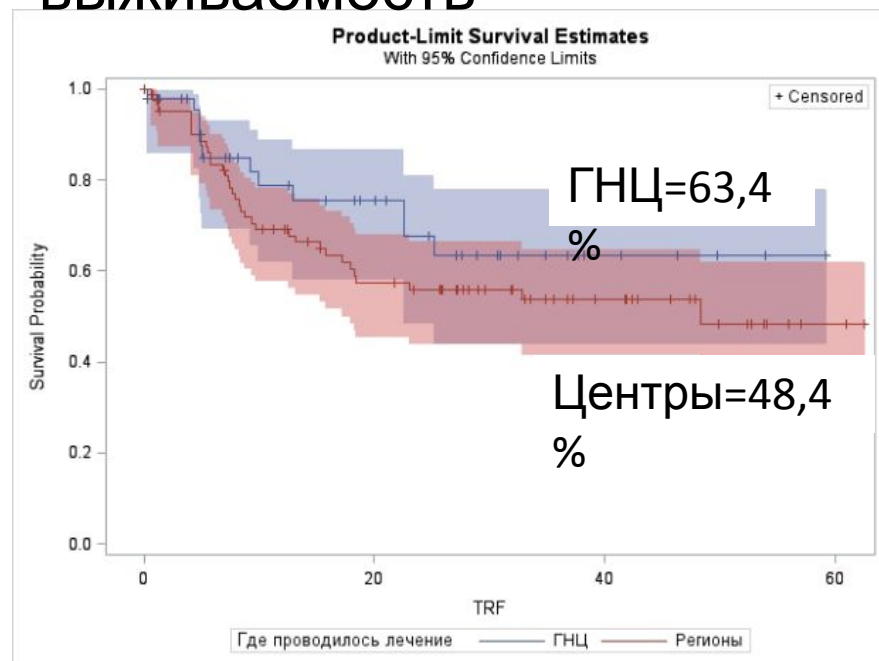


Общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от центра, где проводили лечение

Общая выживаемость



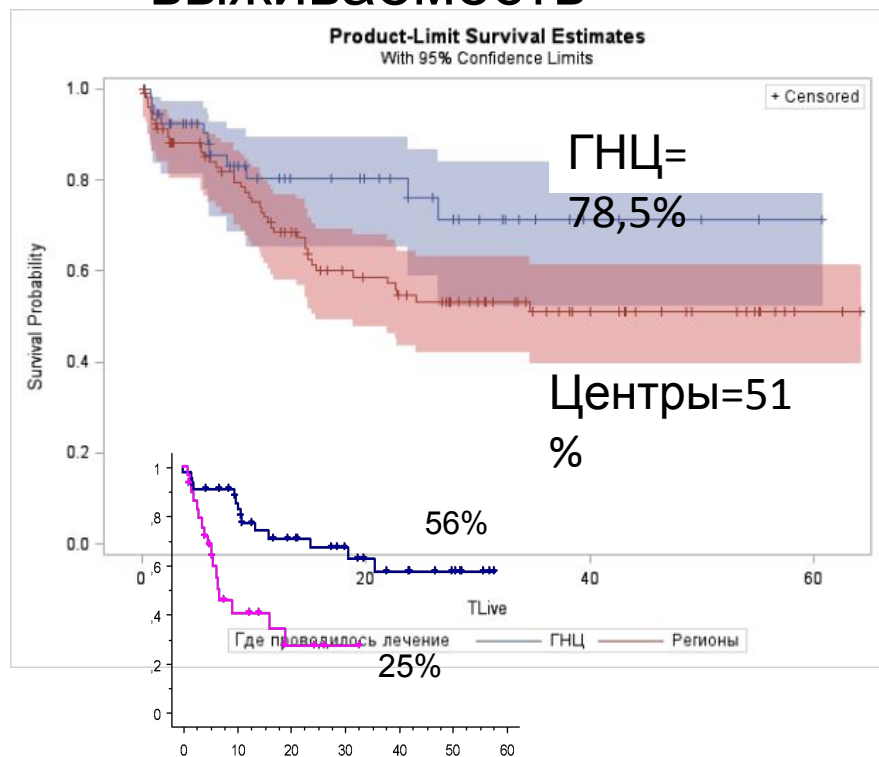
Безрецидивная выживаемость



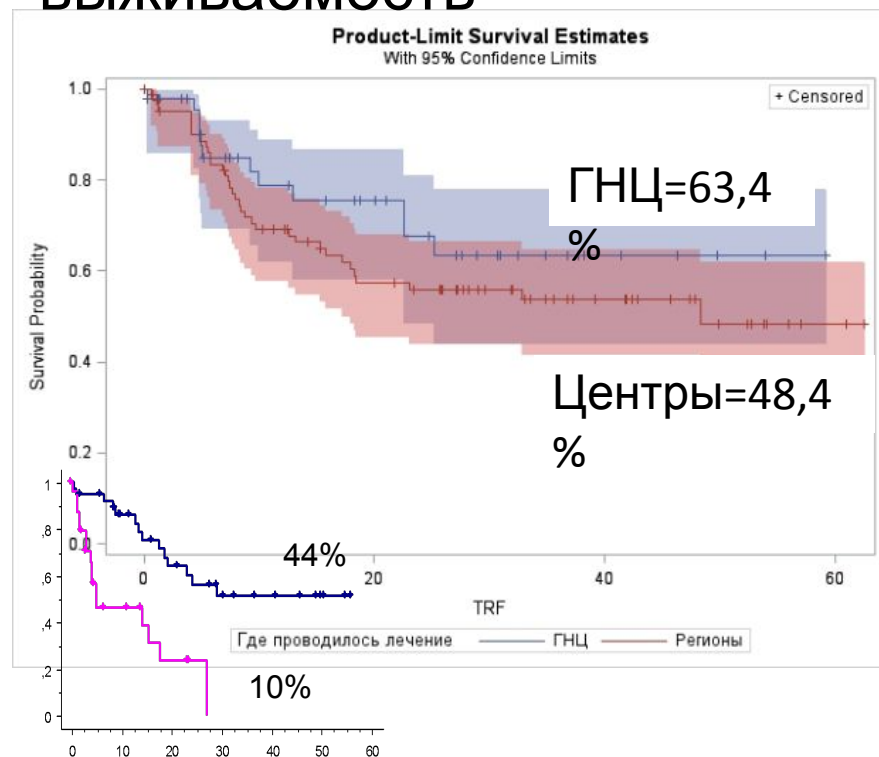
Медиана возраста в ГНЦ и Центрах одинаковая = 28 лет

Общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от центра, где проводили лечение

Общая выживаемость



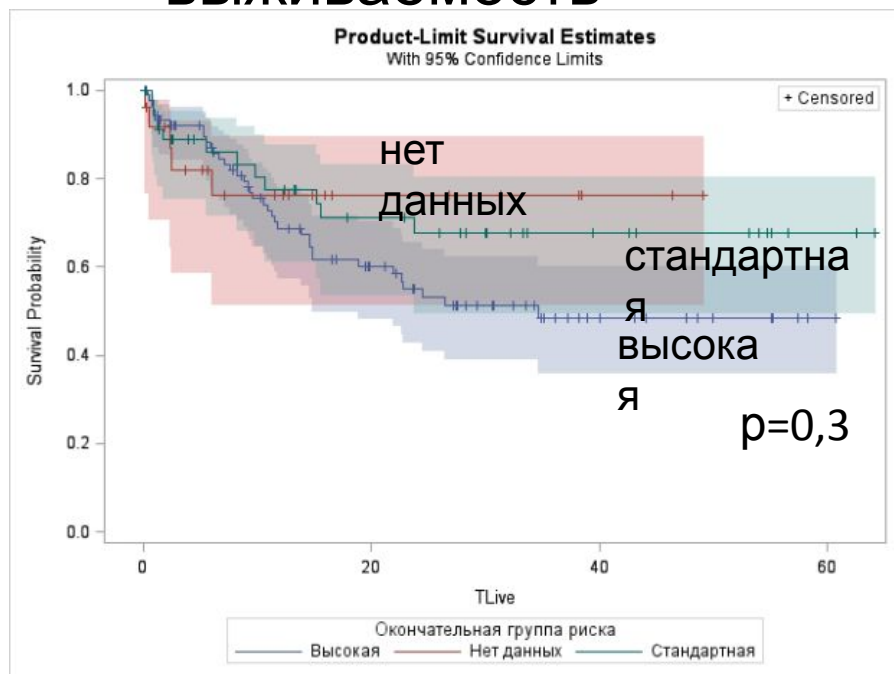
Безрецидивная выживаемость



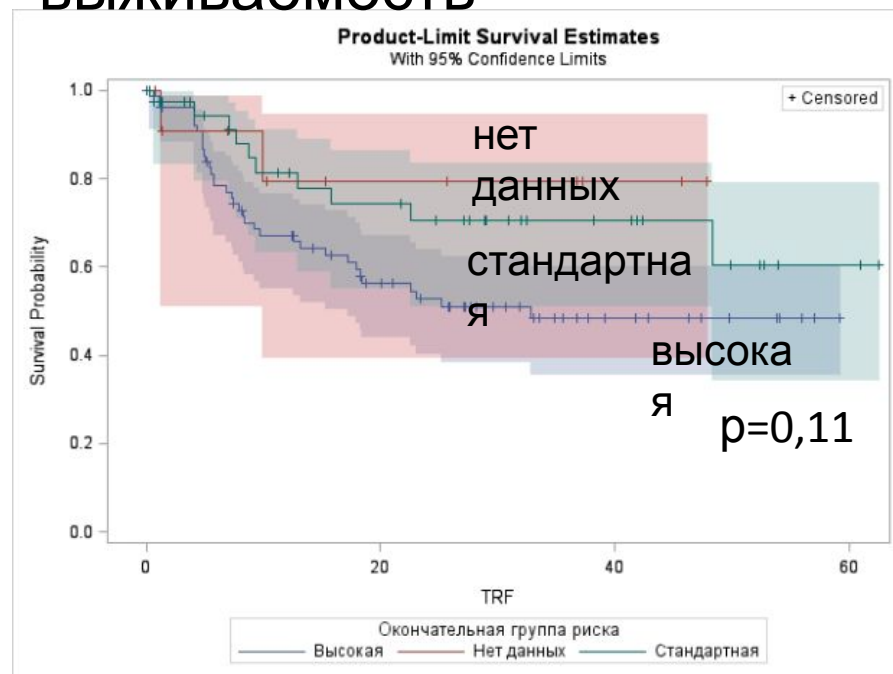
Медиана возраста в ГНЦ и Центрах одинаковая = 28 лет

Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска

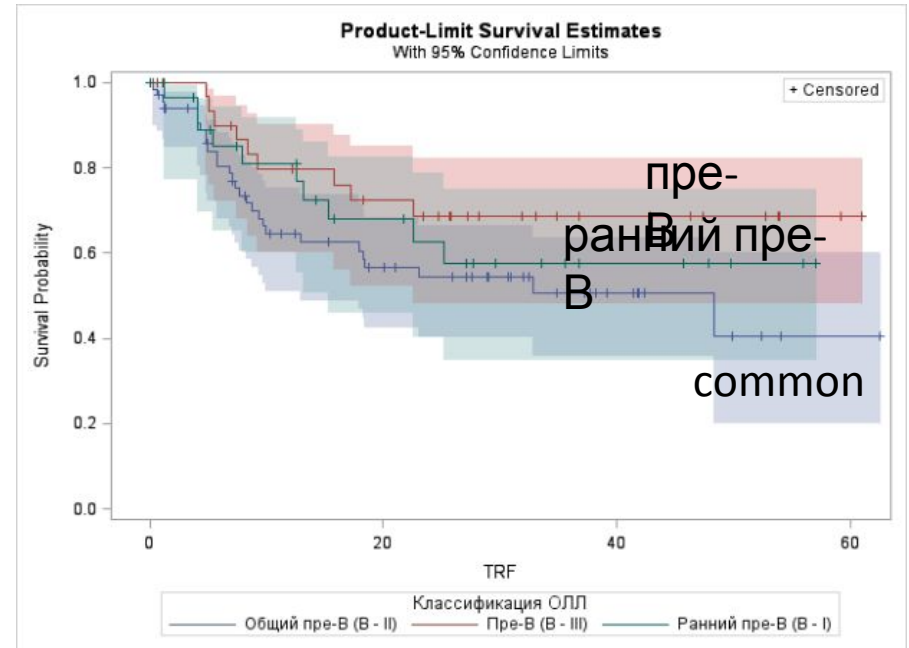
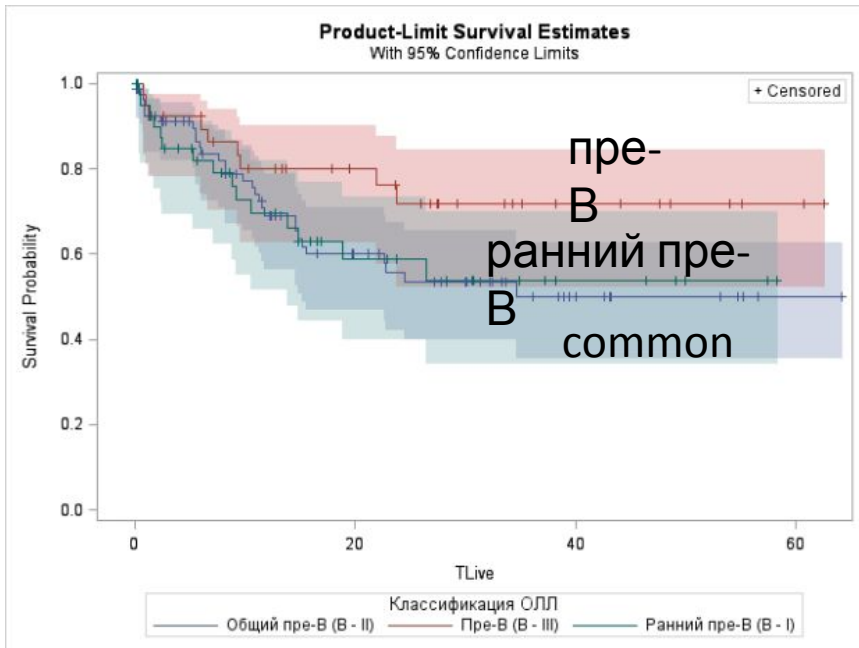
Общая выживаемость



Безрецидивная выживаемость

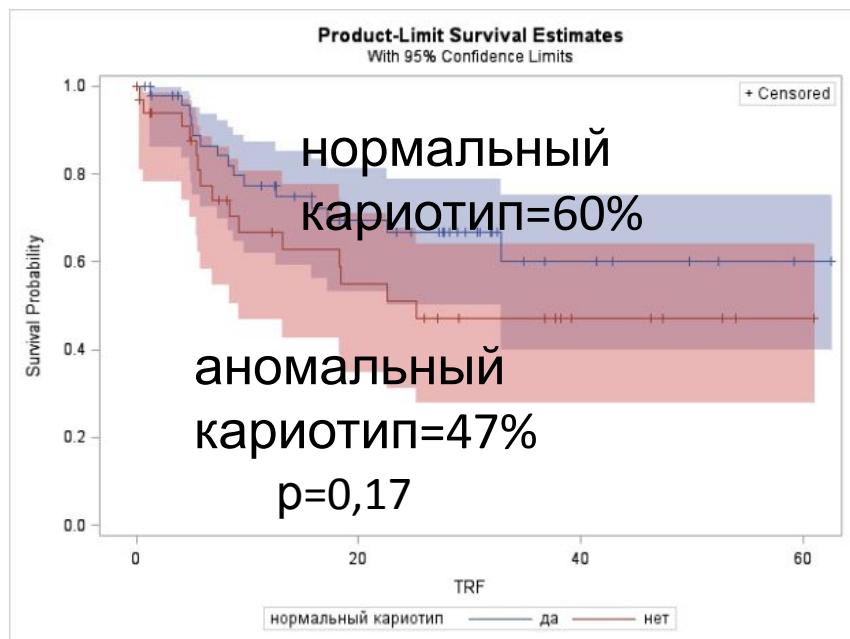


Общая и безрецидивная выживаемость у больных В-ОЛЛ в зависимости от фенотипа

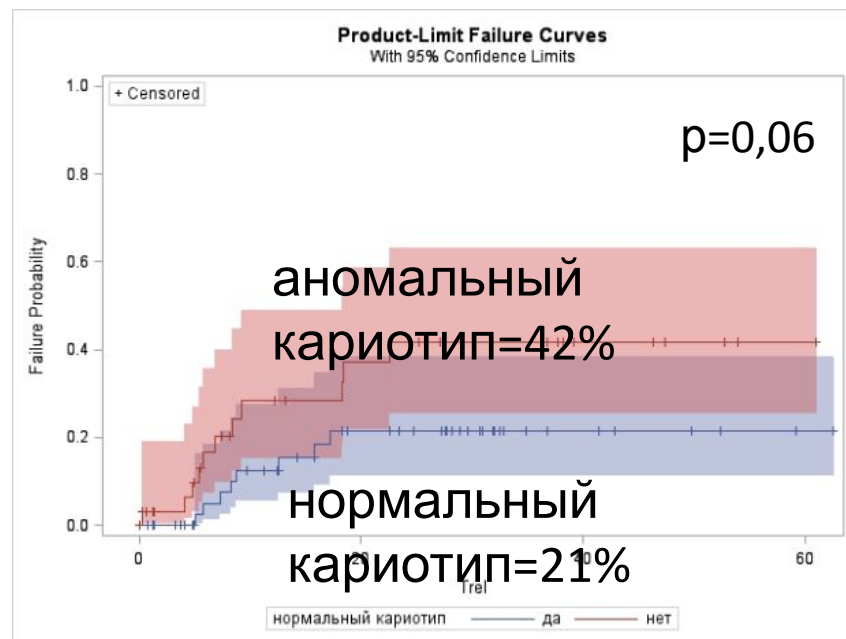


Безрецидивная выживаемость и вероятность развития рецидива у больных В-ОЛЛ в зависимости от кариотипа

Безрецидивная выживаемость



Вероятность развития рецидива



T-OLL

Ключевые маркеры бластных клеток при Т- ОЛЛ (EWALL)

- Про-Т (Т I)
– CD7+, cCD3+
- Пре-Т (Т II)
– CD7+, cCD3+, CD2+ and/or CD5+
- Common-Т (Т III)
– CD7+, cCD3+, CD5+, CD2+, CD1a+
- Т (Т IV)
– CD7+, CD5+, sCD3+, CD1a-

ETP-ОЛЛ:
CD117,
CD34,
Myeloid ag

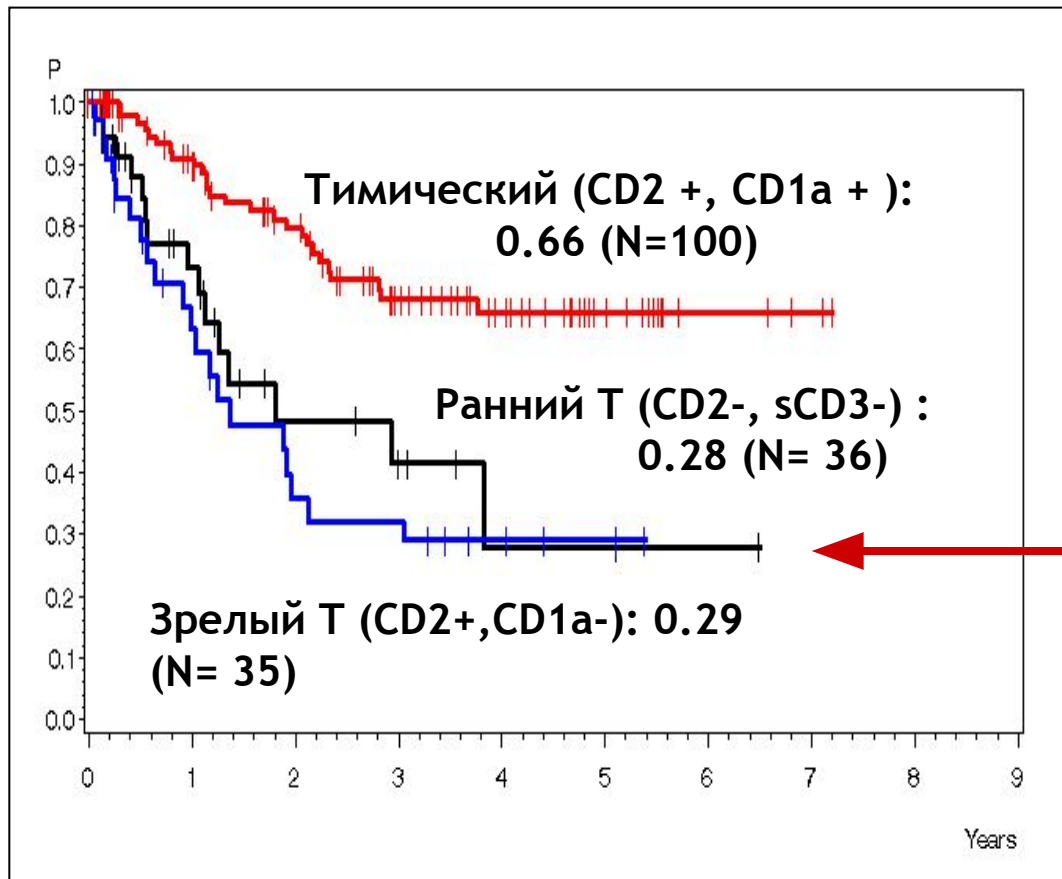
Ранний Т-ОЛЛ

(субкапсулярные тимоциты)

Тимический Т-ОЛЛ
(кортикальные тимоциты)

Зрелый Т-ОЛЛ
(медуллярные тимоциты)

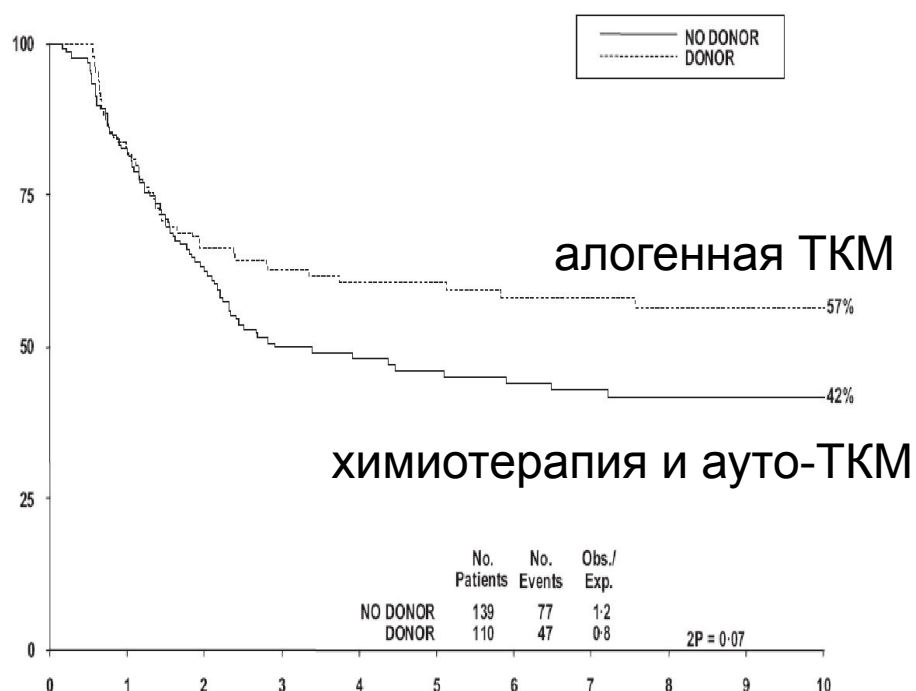
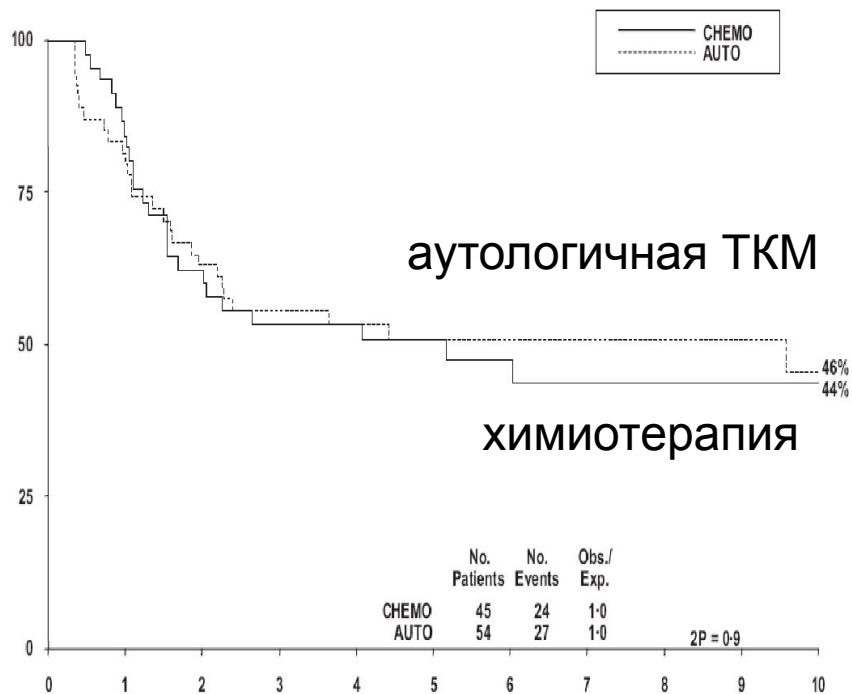
Общая выживаемость в зависимости от иммунофенотипа Т- ОЛЛ GMALL 06/99-07/03 (<55 лет)



Всем больным
показано
выполнение
алло-ТКМ в первой
полной ремиссии
(70% выполнено)

Общая выживаемость больных Т-ОЛЛ в исследовании MRC + ECOG (n=358)

общая выживаемость для CD1a+ Т-ОЛЛ = 64%, CD1a- Т-ОЛЛ = 39% ($P .01$)



В педиатрических исследованиях стратификации больных Т-ОЛЛ по группам риска в зависимости от варианта Т-ОЛЛ не существовало

Italian national study Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) + St-Jude Children's hospital = 239 детей Т-ОЛЛ

**ETP-ALL =
CD1a-, CD8-, CD5weak +
coexpression of myeloid or
stem cell markers = 12,6%**

Недостижение ремиссии или рецидивы отмечены у больных с ETP-ALL значительно чаще, чем у остальных больных Т-ОЛЛ:

1. в течение 10 лет 72% и 10% (St-Jude Children's hospital)
2. в течение 2 лет 57% и 14% (AIEOP)

Аллогенная ТКМ в первой полной ремиссии

Выбор терапевтической тактики в педиатрических исследованиях

Table 3. Selected characteristics with therapeutic implications

Characteristics	Associated features	Potential therapeutic intervention
Infants with rearranged <i>MLL</i>	Hyperleukocytosis, CD10 ⁻ B-cell precursor phenotype, increased CNS leukemia, poor prednisone response	FLT3 inhibitor (eg, lestaurtinib), tyrosine kinase inhibitor (eg, sorafenib), demethylating agents (eg, 5-azacytidine, decitabine), novel nucleoside analogs (eg, clofarabine)
Older adolescents	T-cell phenotype, male, increased <i>MLL-AF4</i>	Intensive glucocorticoids, vincristine and asparaginase treatment, high-dose methotrexate; close monitoring of treatment adherence
T-cell	Hyperleukocytosis, increased CNS leukemia, male	Intensive glucocorticoids, vincristine and asparaginase treatment, high-dose methotrexate, intensive intrathecal therapy
Early T-cell precursor	CD1a ⁻ , CD8 ⁻ , CD5 ^{weak} , stem cell or myeloid markers, older age, dismal prognosis	Myeloid-directed therapy (eg, high-dose cytarabine); epigenetic therapy
t(9;22)/ <i>BCR-ABL1</i>	Hyperleukocytosis, older age, precursor B-cell phenotype, poor prednisone response, <i>KZF1</i> alterations	Tyrosine kinase inhibitor (imatinib, dasatinib, nilotinib)
t(1;19)/ <i>TCF3-PBX1</i>	Pre-B phenotype, black race, increased CNS relapse	Intensive intrathecal therapy
t(17;19)/ <i>TCF3-HLF</i>	Precursor B-cell phenotype, hypercalcemia, coagulopathy, dismal prognosis	Allogeneic transplant
Hypodiploidy < 44 chromosomes	Precursor B-cell phenotype, increased risk of relapse	Intensive treatment with very high-risk protocol
<i>IAMP21</i>	Older age, low white blood cell count	Intensive glucocorticoids; vincristine and asparaginase treatment
Host TPMT activity	TPMT activity is inversely related to accumulation of active thioguanine nucleotides	Adjust thiopurine dose based on TPMT genotype or phenotype
High methotrexate clearance	Younger age, male	Adjust methotrexate dose based on estimated clearance
Presence of serum IgG anti-asparaginase antibodies during therapy	Allergy to asparaginase; silent inactivation	Consider use of alternative form of asparaginase

Выбор терапевтической тактики в педиатрических исследованиях

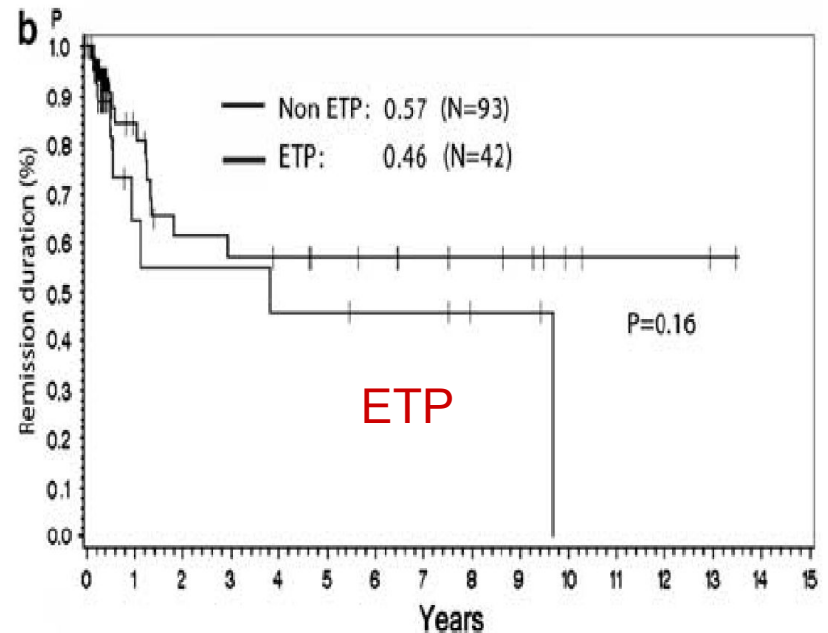
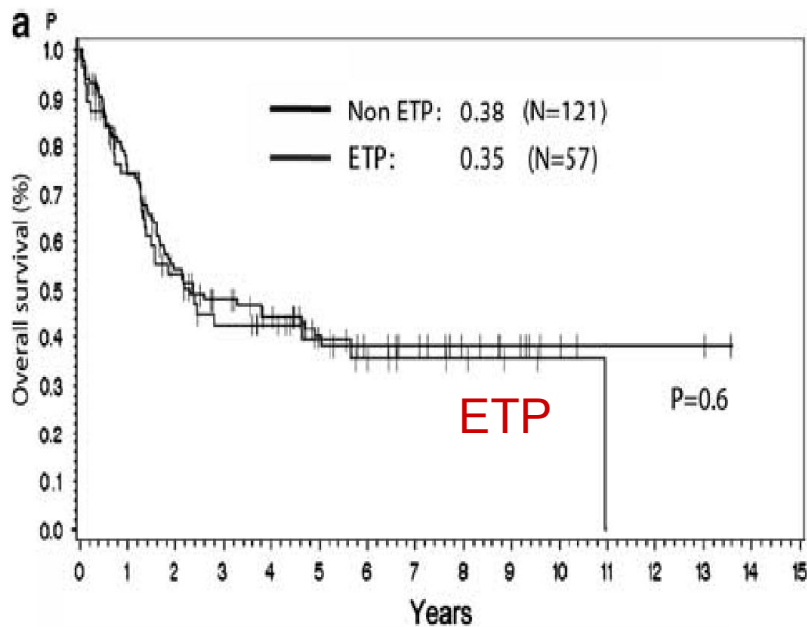
Table 3. Selected characteristics with therapeutic implications

Characteristics	Associated features	Potential therapeutic intervention
Infants with rearranged <i>MLL</i>	Hyperleukocytosis, CD10 ⁻ B-cell precursor phenotype, increased CNS leukemia, poor prednisone response	FLT3 inhibitor (eg, lestaurtinib), tyrosine kinase inhibitor (eg, sorafenib), demethylating agents (eg, 5-azacytidine, decitabine), novel nucleoside analogs (eg, cladribine)
T-ОЛЛ	Гиперлейкоцитозы, чаще ЦНС, мальчики	Интенсивная терапия г/к, винкристином и Л-аспарагиназой, ВД метотрексата, интенсивная интратекальная терапия
Ранний I T-ОЛЛ	CD1a ⁻ , CD8 ⁻ , CD5 слабый маркеры стволовых клеток, миелоидные маркеры старший возраст плохой прогноз	Высокодозный цитарабин (миелоидная направленность); эпигенетическая терапия
High methotrexate clearance	Younger age, male	Adjust methotrexate dose based on estimated clearance
Presence of serum IgG anti-asparaginase antibodies during therapy	Allergy to asparaginase; silent inactivation	Consider use of alternative form of asparaginase

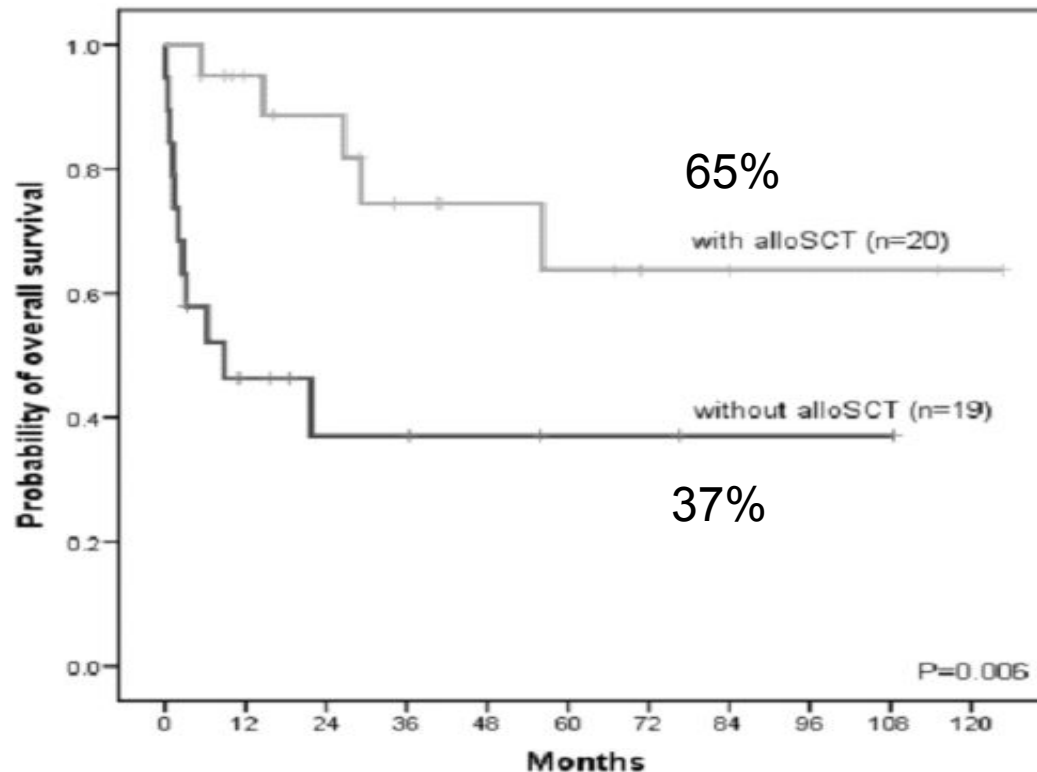
Ранний Т-ОЛЛ (GMALL)

- Исследования : 1993-2008 годы
- У всех больных определялся су CD3 □ Т-ОЛЛ
- Неблагоприятная группа ранних Т-ОЛЛ (sCD3-, CD1a-) и зрелых (sCD3+, CD1a-)
- К **ранним Т-ОЛЛ** отнесено 178 больных, что = **23% от всех Т-ОЛЛ**
- Среди ранних Т-ОЛЛ у 57 больных определен иммунофенотип (CD1a-, CD8-, CD5weak) с коэкспрессией миелоидных маркеров (CD13,CD33, CD65s) или маркеров стволовых клеток (CD34,CD117, HLA-DR) = **32% ETP-ALL □ 7,4% от всех Т-ОЛЛ**
- Ни один из этих случаев не подходил под критерии острого бифенотипического лейкоза

Долгосрочные результаты лечения раннего Т-ОЛЛ



GMALL: алло-ТКМ увеличивает показатели выживаемость больных с Т-ОЛЛ из ранних предшественников



Больные Т-ОЛЛ на протоколе ОЛЛ-2009

1 – смерть до лечения
3 – нет результатов по лечению

n=86

РС=5
5.8%

Рф=4
4.7%

ПР=77
89.5%

Алло-ТКМ = 6
T1/T2=4; T4=2

Ауто-ТКМ= 28

~ 6
мес

Смерть в ПР=1
Отказы/исчезли (1.8%)

Ган.
пеницил = 4 (5.3%)

В ПР менее 6 мес = 8

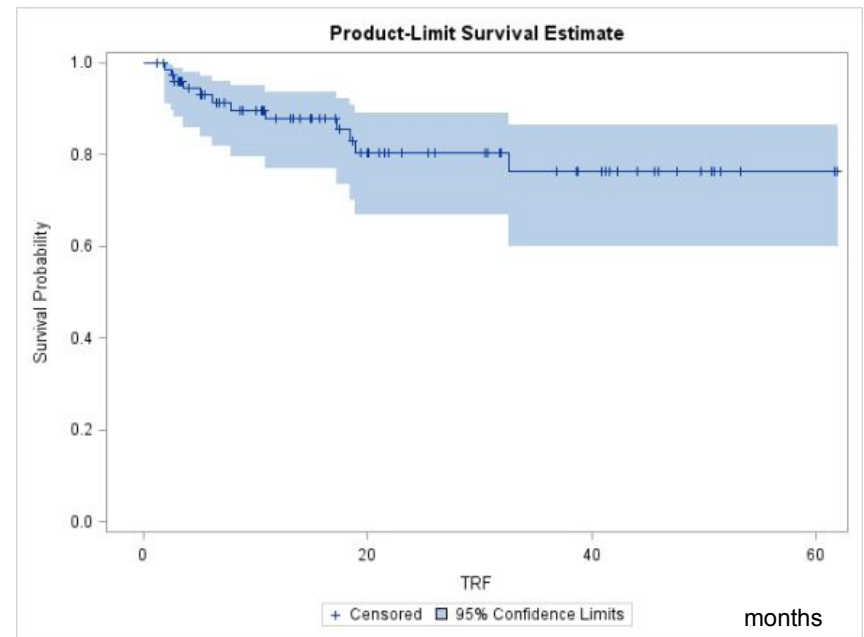
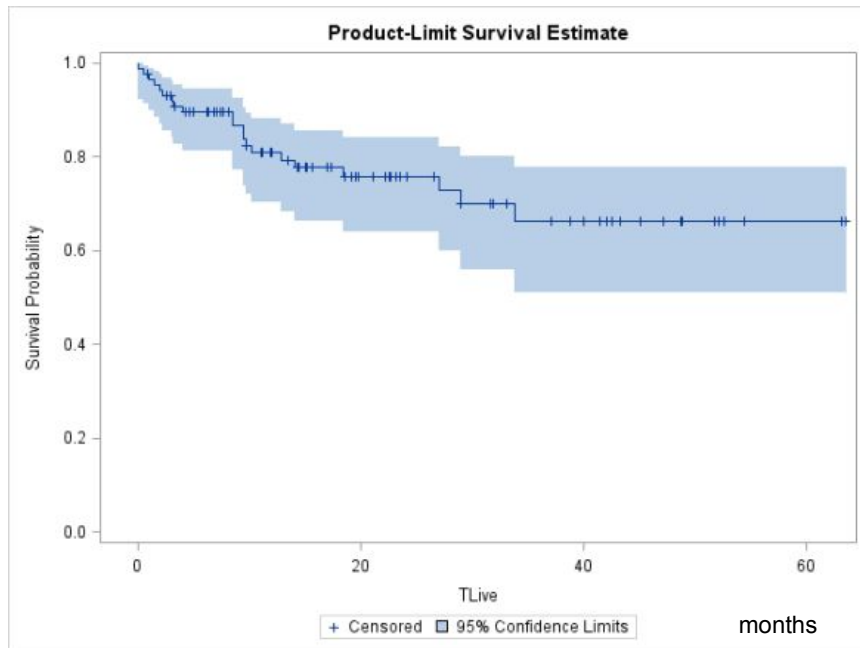
9%

Продолжают
химиотерапию= 27

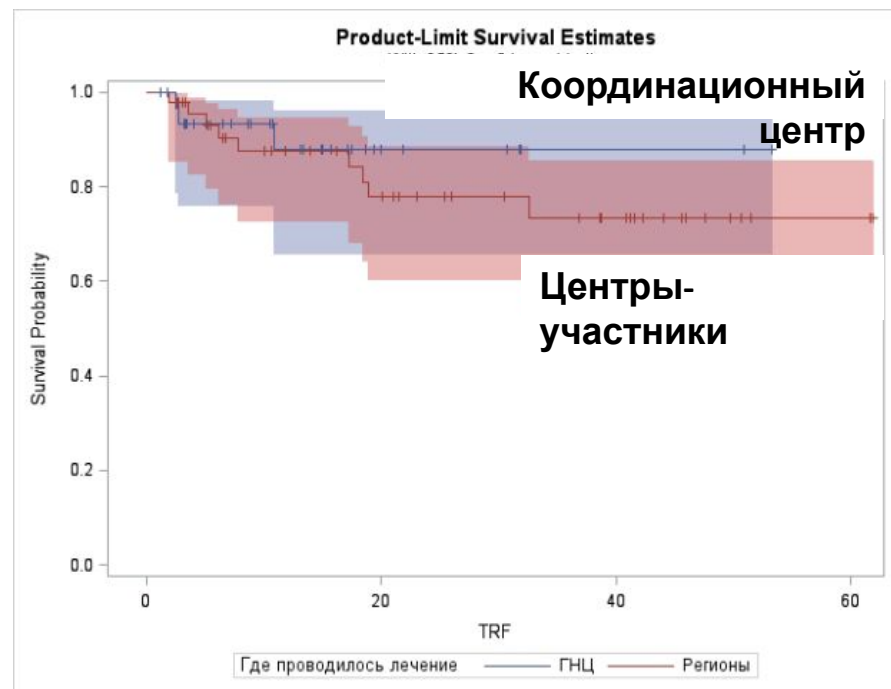
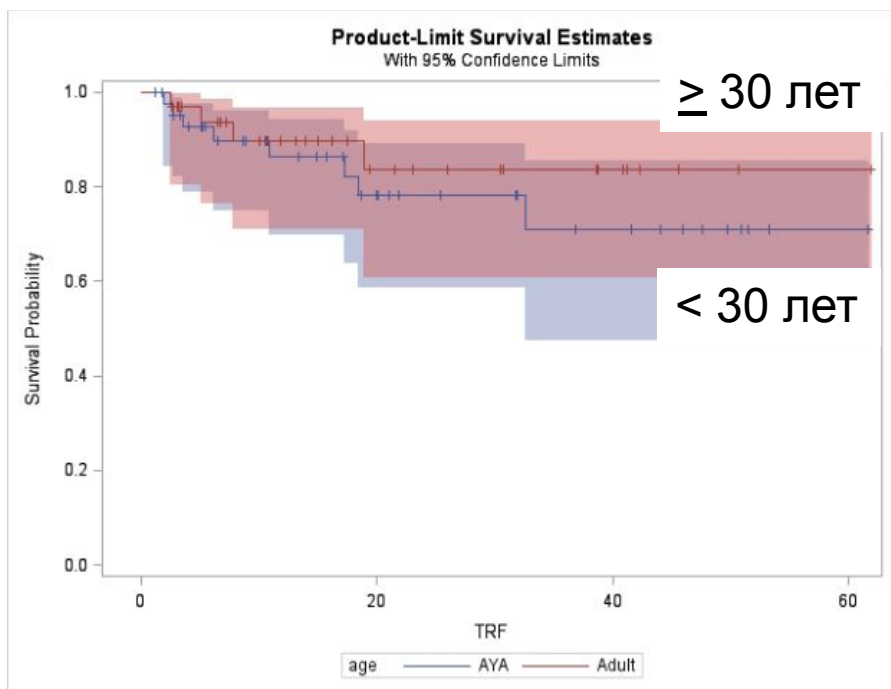
Долгосрочные результаты лечения Т-ОЛЛ

ОВ = 66%

БрВ = 76%



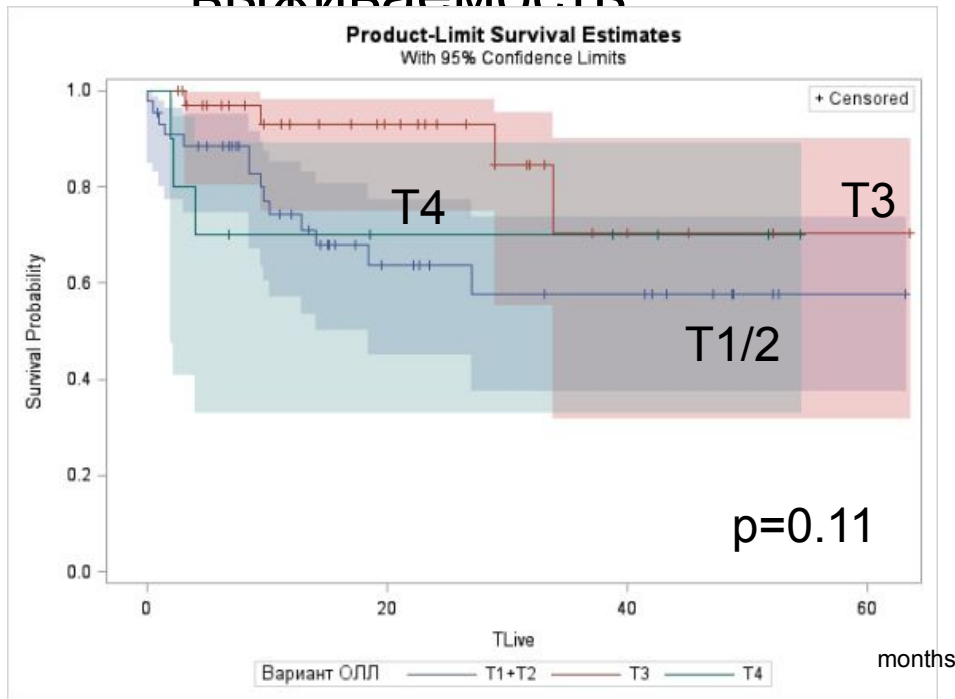
Безрецидивная выживаемость больных Т-ОЛЛ в зависимости от возраста и центра, где проводили лечение



Долгосрочные результаты лечения Т-ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа

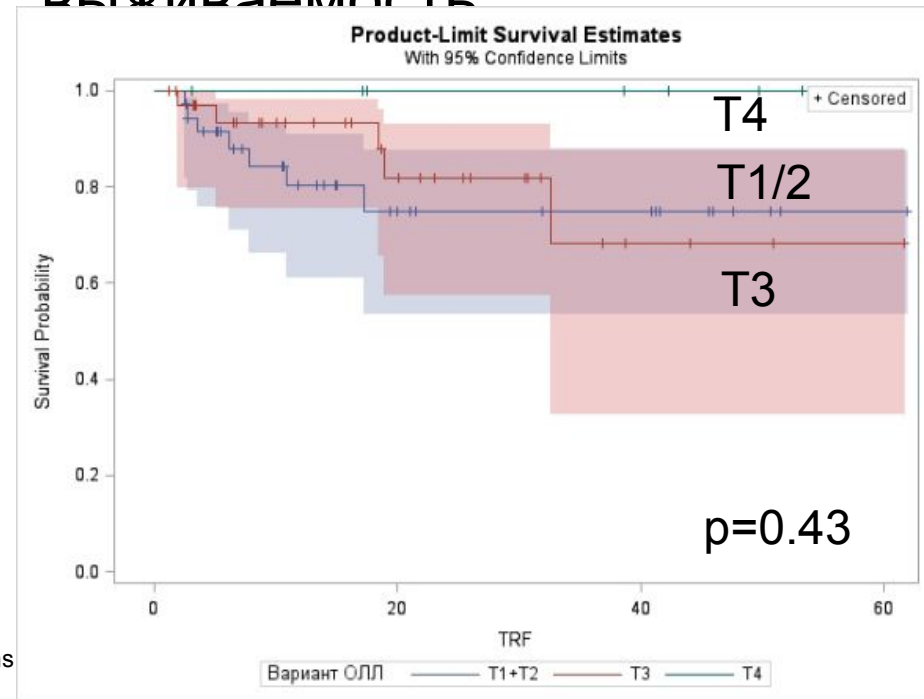
Общая

ВЫЖИВАЕМОСТЬ

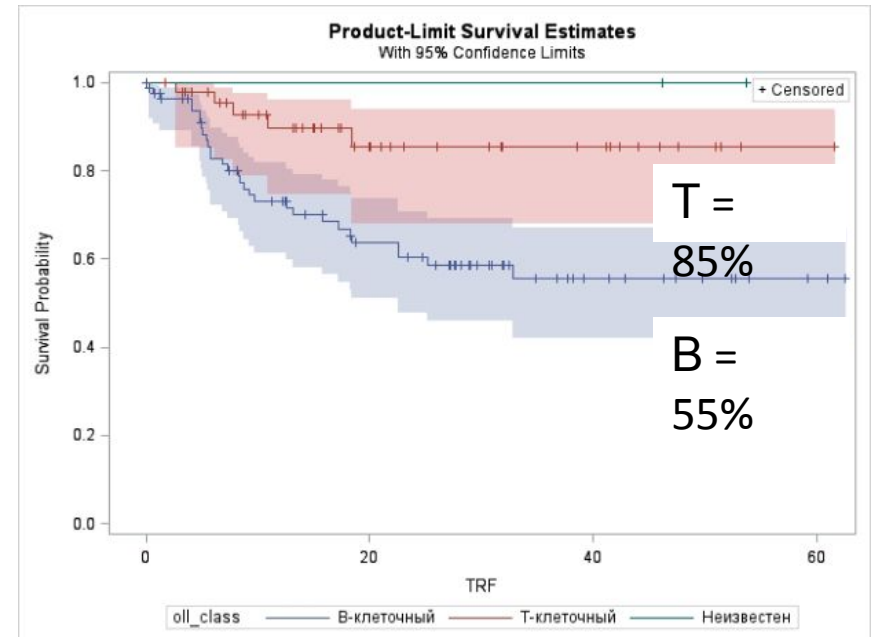
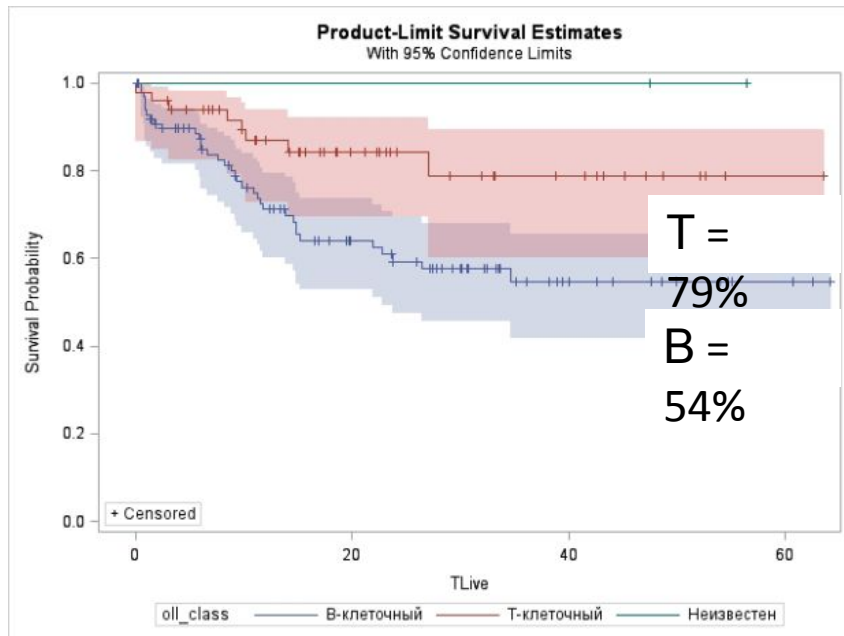


Безрецидивная

ВЫЖИВАЕМОСТЬ

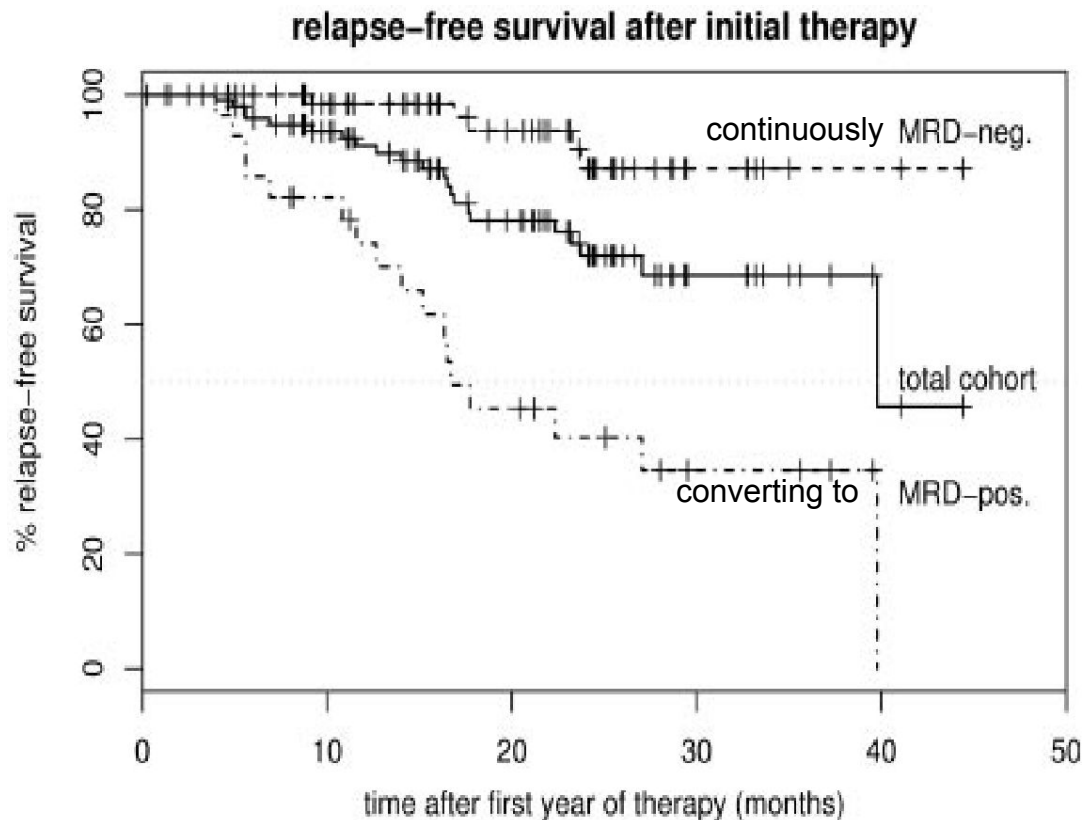


Долгосрочные результаты лечения тех больных ОЛЛ, кому было выполнено цитогенетическое исследование



Минимальная
резидуальная болезнь

Считается доказанным, что персистенция МРБ = высокий риск развития рецидива



Скорость достижения молекулярной ремиссии выше у больных из группы стандартного риска

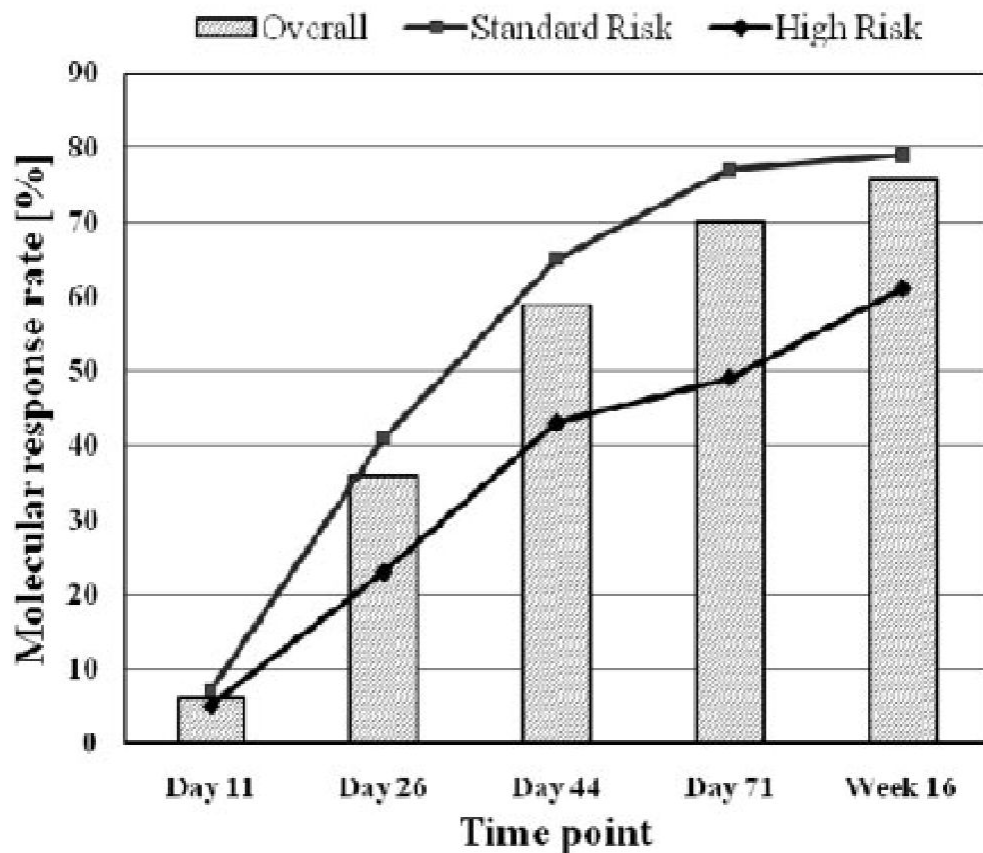
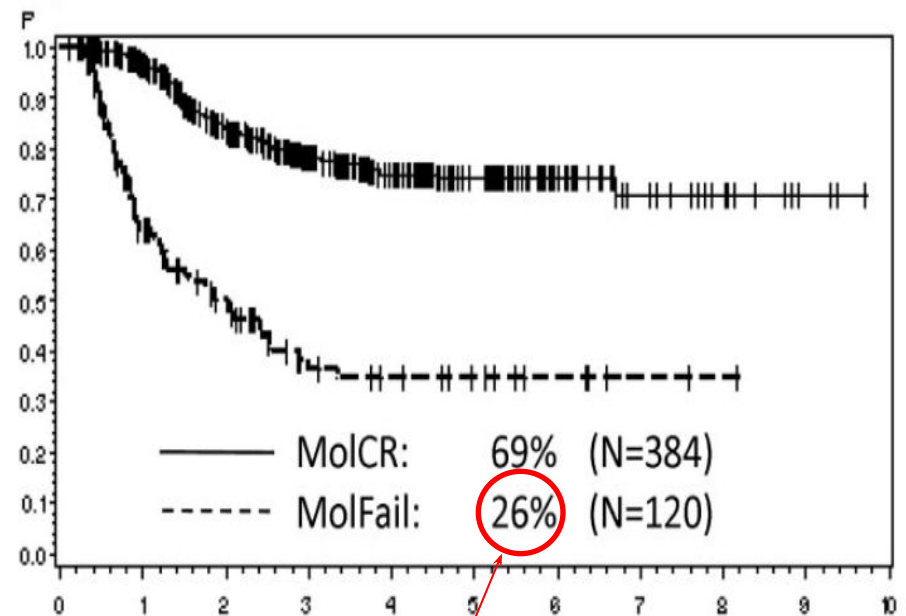
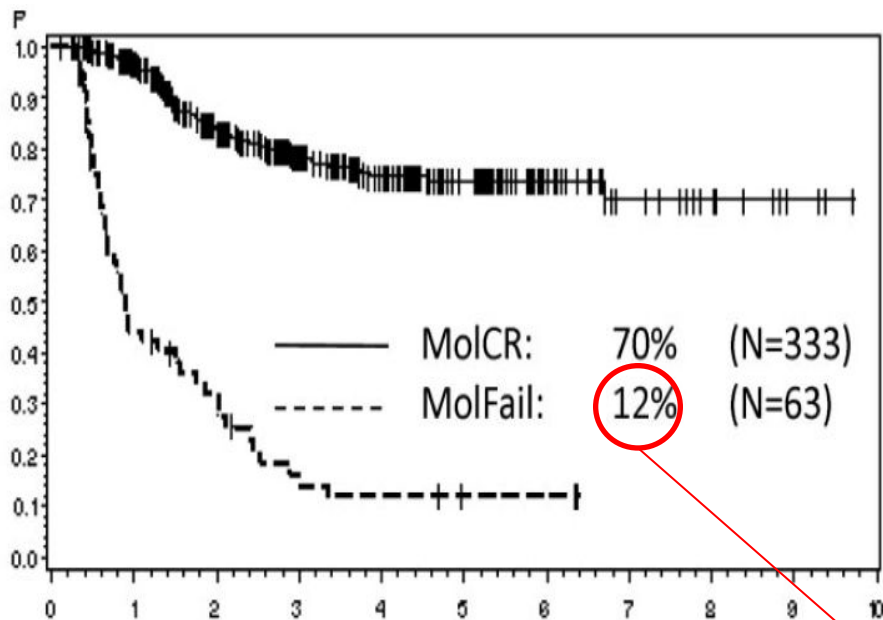


Figure 1. Molecular response rate in relation to chemotherapeutic treatment phases.

Значение детекции МРБ на 16 неделе лечения по протоколу GMALL 07/03



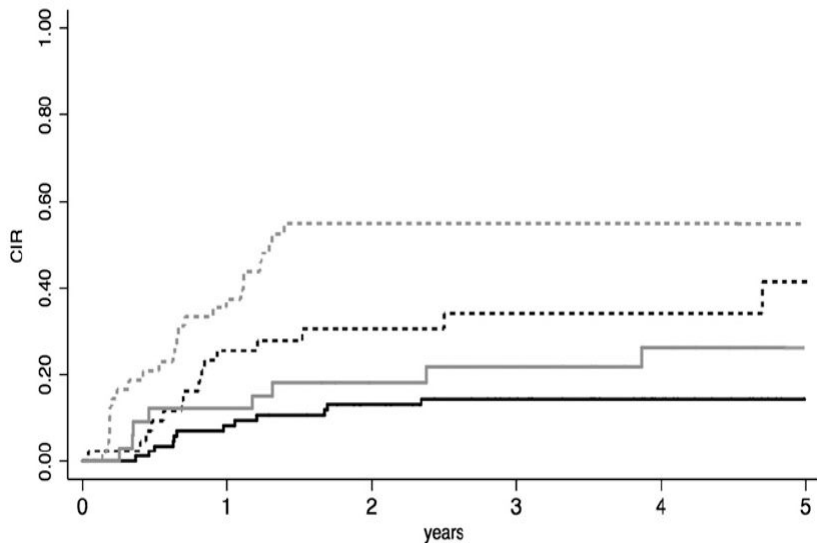
Алло-ТКМ в 1ПР

Достижение молекулярной ремиссии к +70 дню лечения у больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа

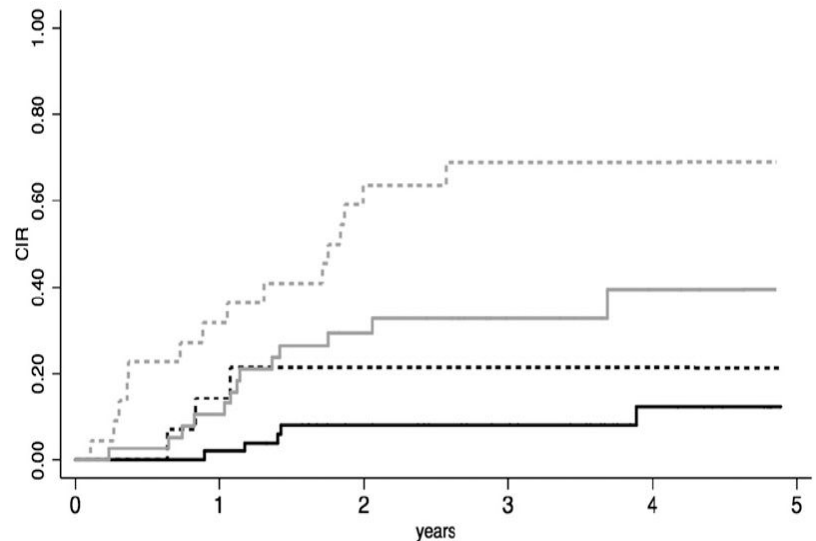
	Molecular CR rate		P†
	N (%)*	n (%)	
Total	580	407 (70)	
Risk groups			< .0001
Standard risk	434 (75)	335 (77)	
High risk	146 (25)	72 (51)	
Immunophenotype			
B lineage	383 (66)	252 (66)	.001
T lineage	197 (34)	155 (79)	.001
c-ALL	350 (61)	236 (67)	< .0001
Pro-B-ALL	33 (6)	16 (48)	< .0001
Early T-ALL	21 (4)	10 (45)	< .0001
Mature T-ALL	23 (4)	9 (39)	< .0001
Thymic T-ALL	151 (26)	134 (89)	< .0001

Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня МРБ и наличия молекулярных поломок

В-клеточные ОЛЛ



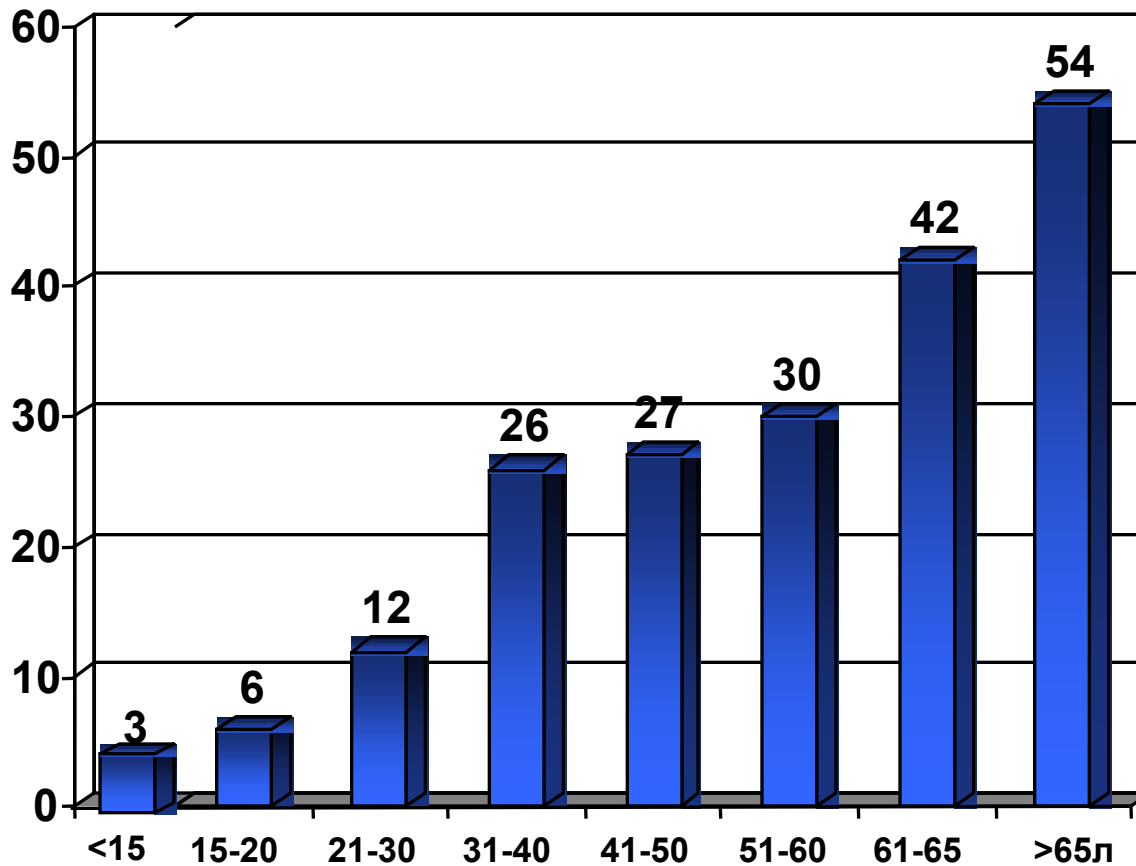
Т-клеточные ОЛЛ



— genetics- / MRD- - - - - - genetics- / MRD+ — genetics+ / MRD- - - - - - genetics+ / MRD+

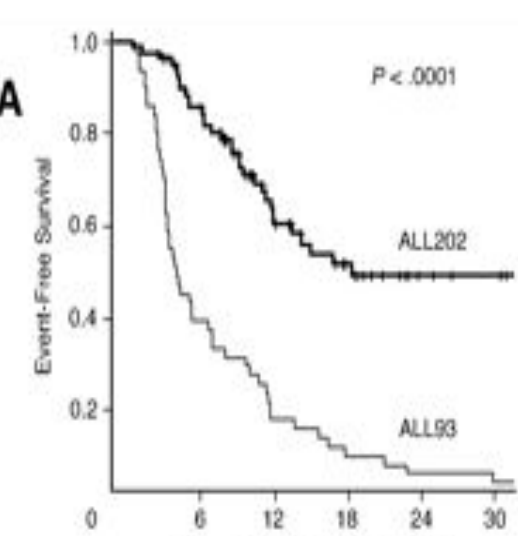
Значение МРБ как прогностического фактора уменьшается при анализе в сочетании с молекулярными маркерами (особенно у больных Т-ОЛЛ)

Rh+ ОЛЛ среди разных возрастных групп с common/pre-B ОЛЛ. GMALL

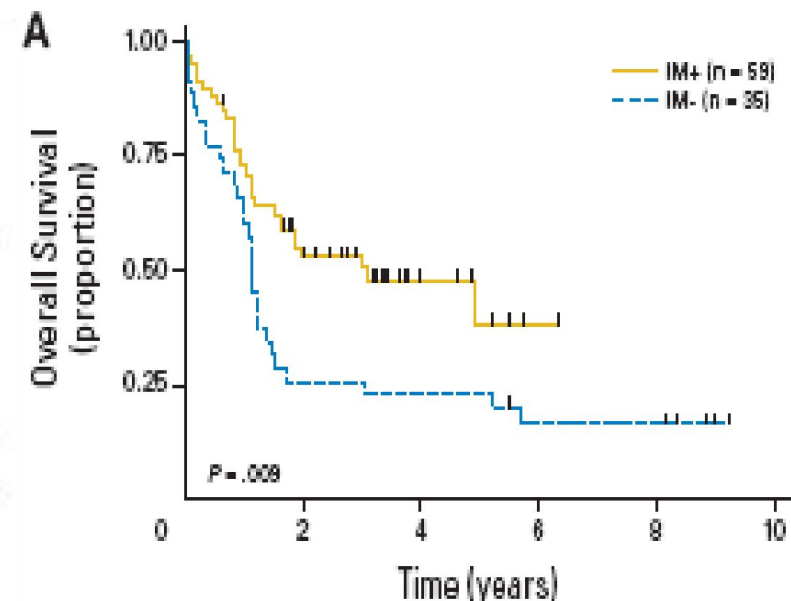
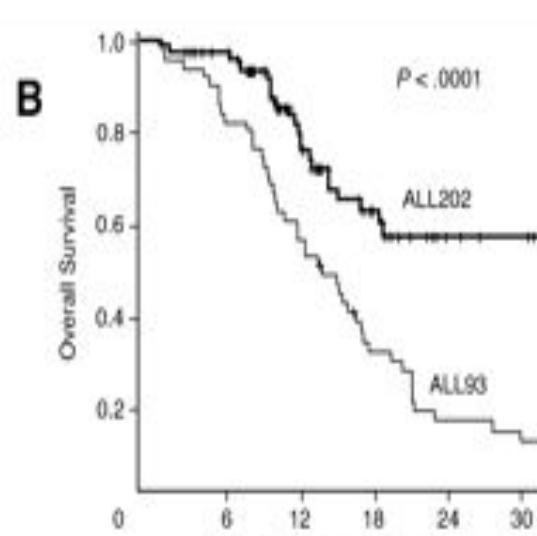


□ более чем у половины пожилых пациентов □
common/pre-B ОЛЛ с t(9;22)

Rh-положительный ОЛЛ = ~30% взрослых ОЛЛ: необходимость применения ТКИ в сочетании с ХТ и последующей ТКМ!!!



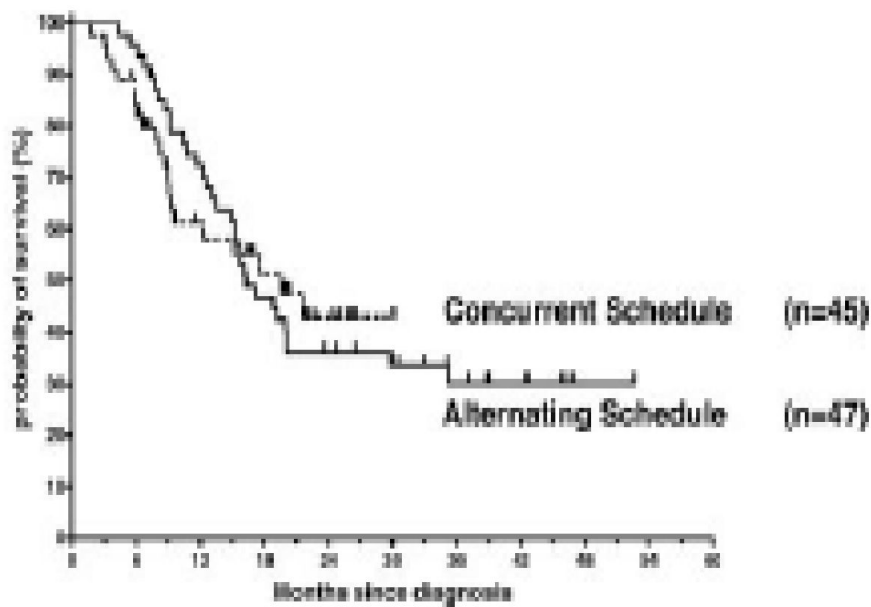
Japan Adult Leukemia Study Group



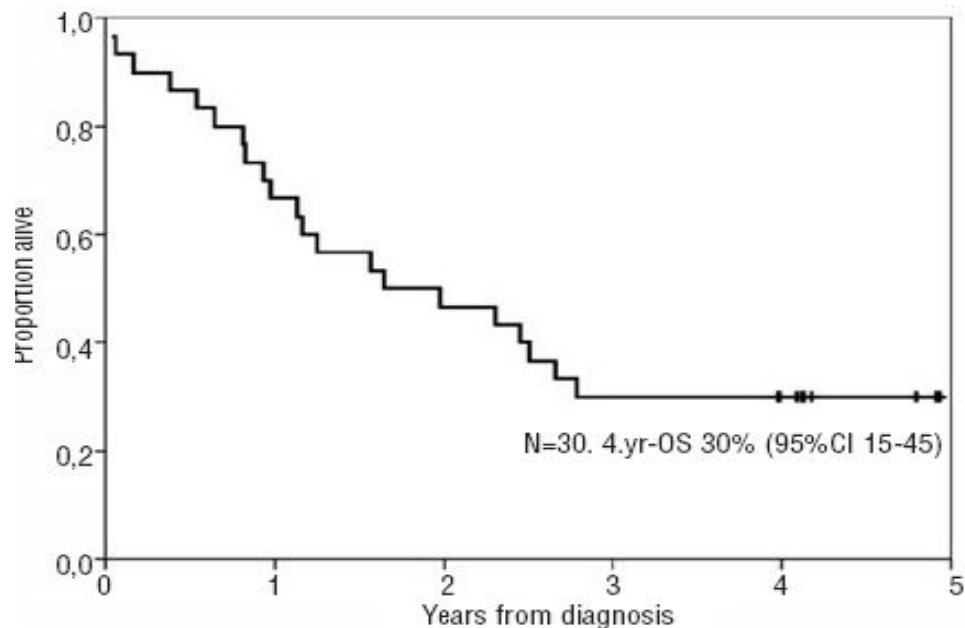
Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00

Даже в эру тирозинкиназных ингибиторов результаты терапии Рh-позитивных ОЛЛ малоудовлетворительны

GMALL

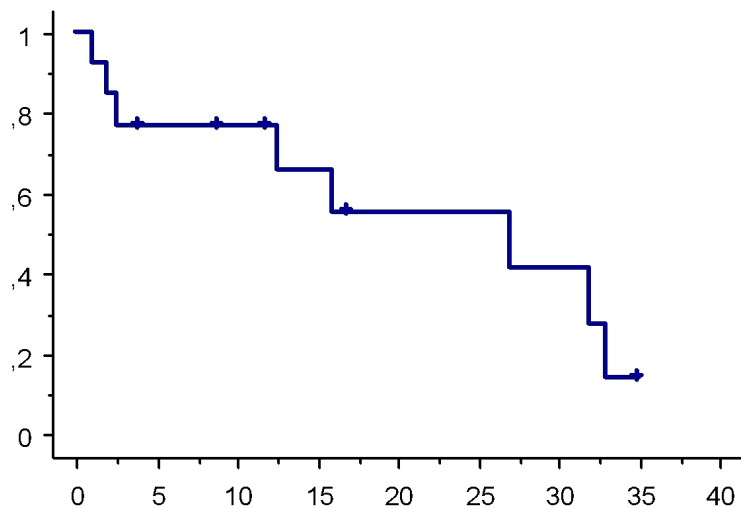


PETHEMA



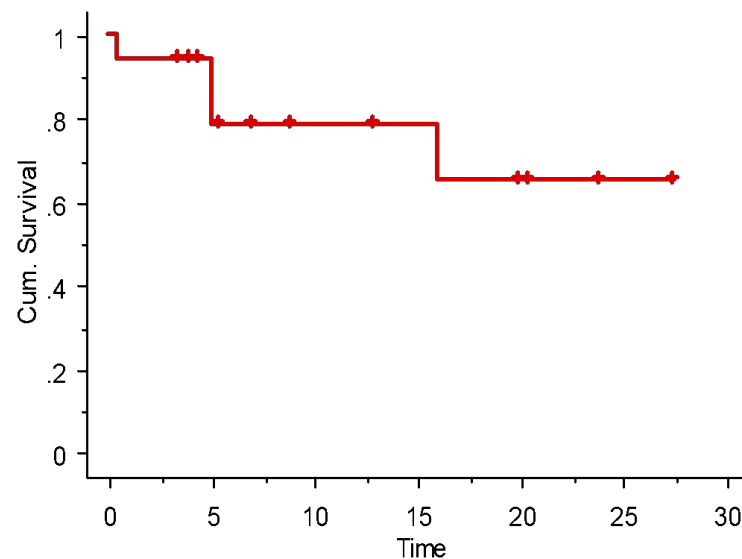
Результаты лечения Rh-положительных ОЛЛ в рамках Российской исследовательской группы

2004-2009



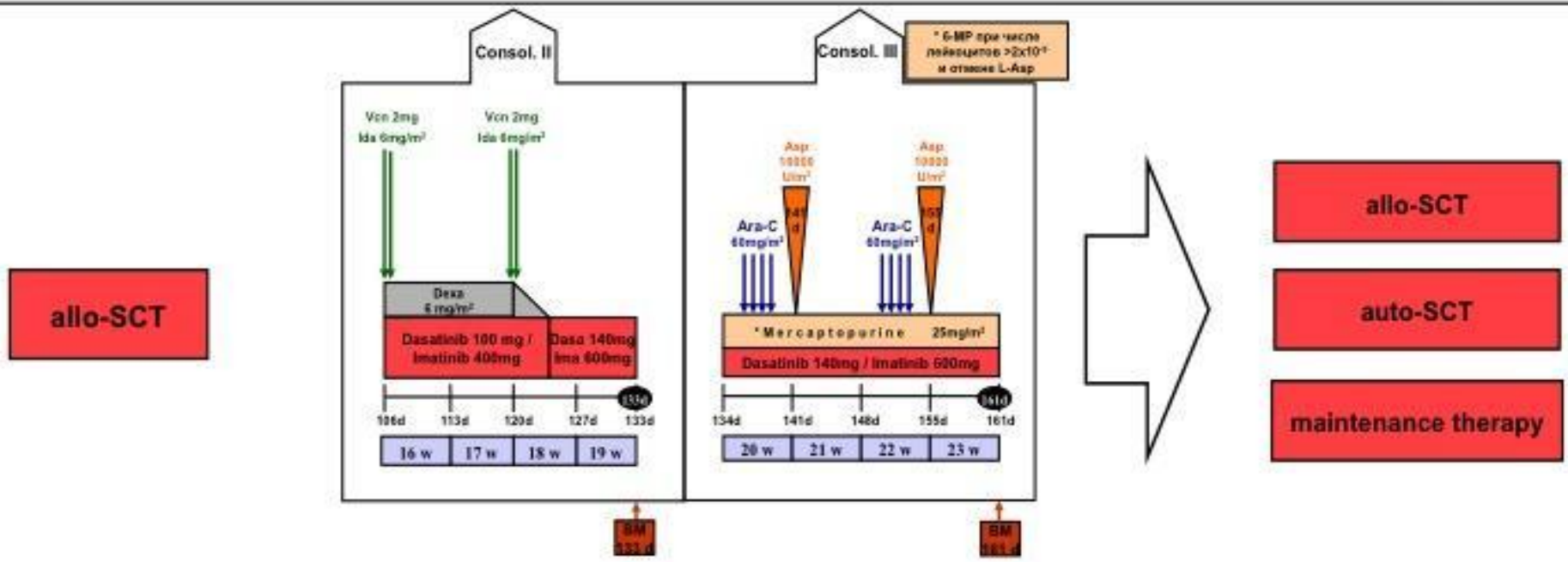
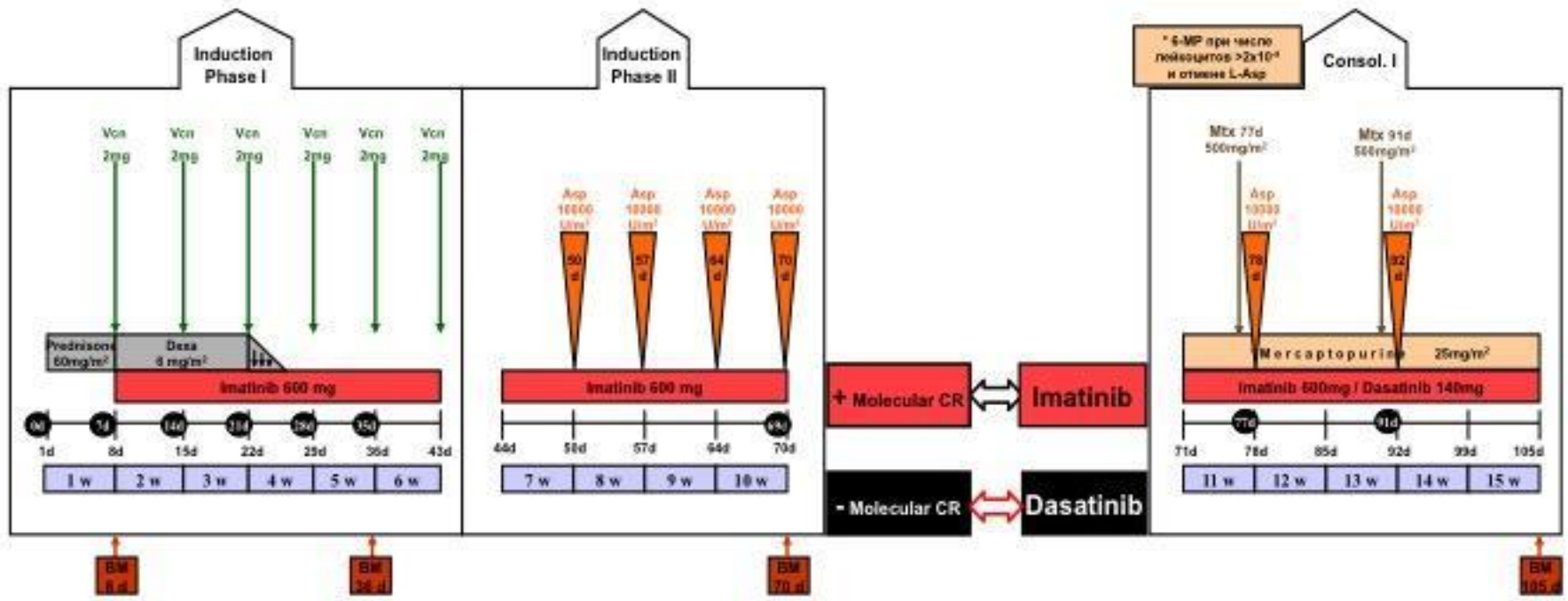
Х/Т+иматиниб 400, + ТКМ

2010 - 2012

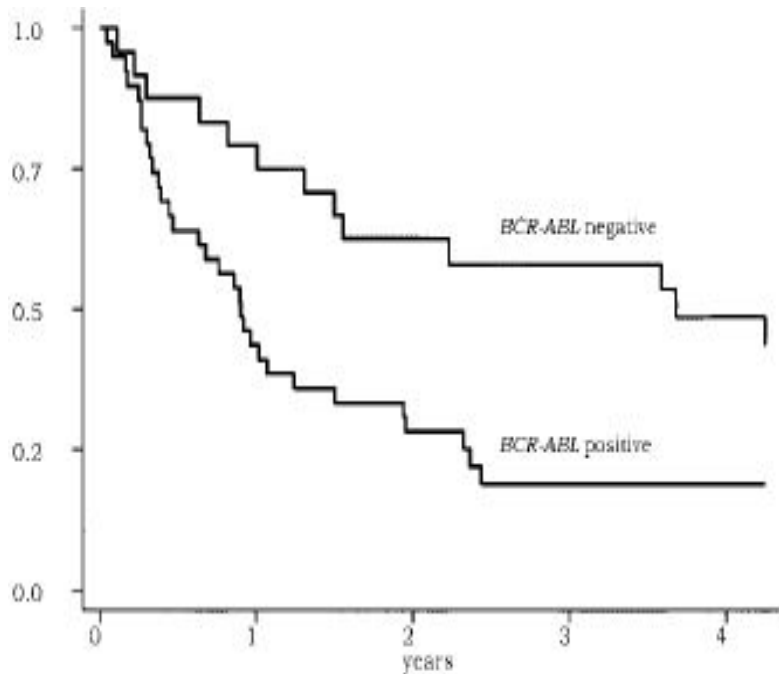


Х/Т+иматиниб 600, мониторинг МРБ, ТКИ2, + ТКМ, ТКИ после ТКМ

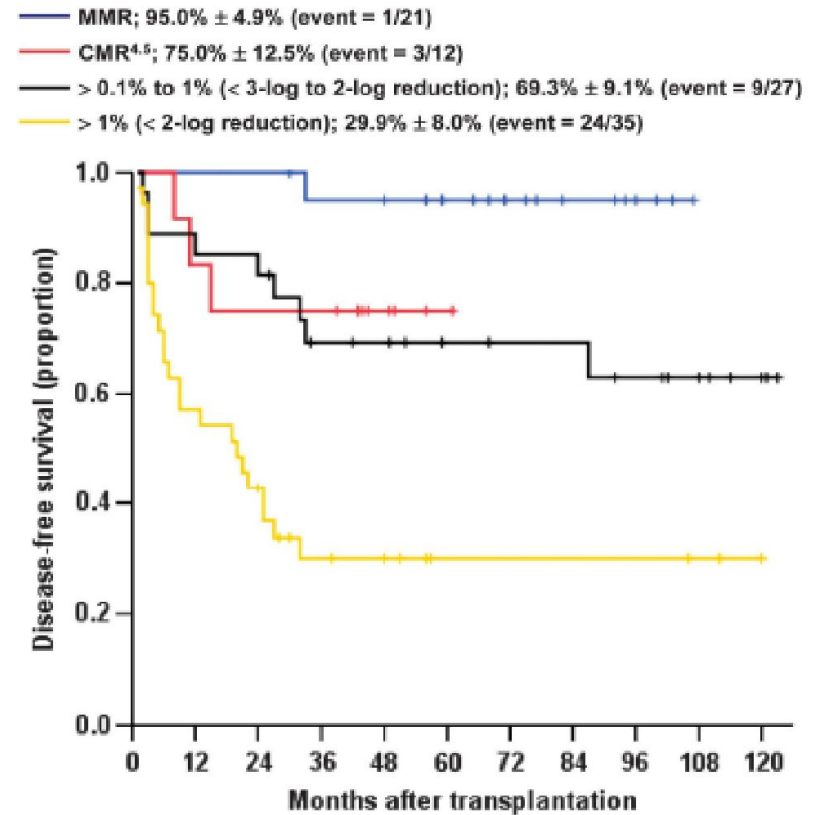
Ph+ALL-2012



Достижение молекулярной ремиссии является ключевым фактором долгосрочной выживаемости

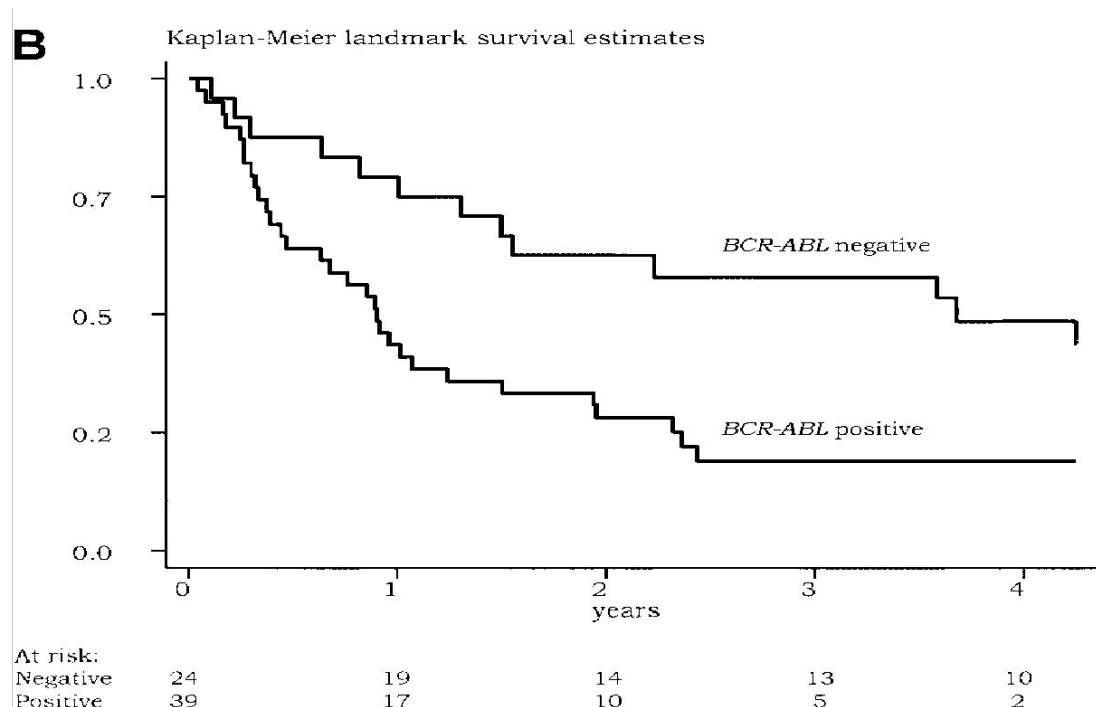


До Иматиниба



Химиотерапия с Иматинибом

Достижение молекулярной ремиссии : LALA-94



3-л выживаемость	
BCR-ABL+	BCR-ABL-
19%	54%

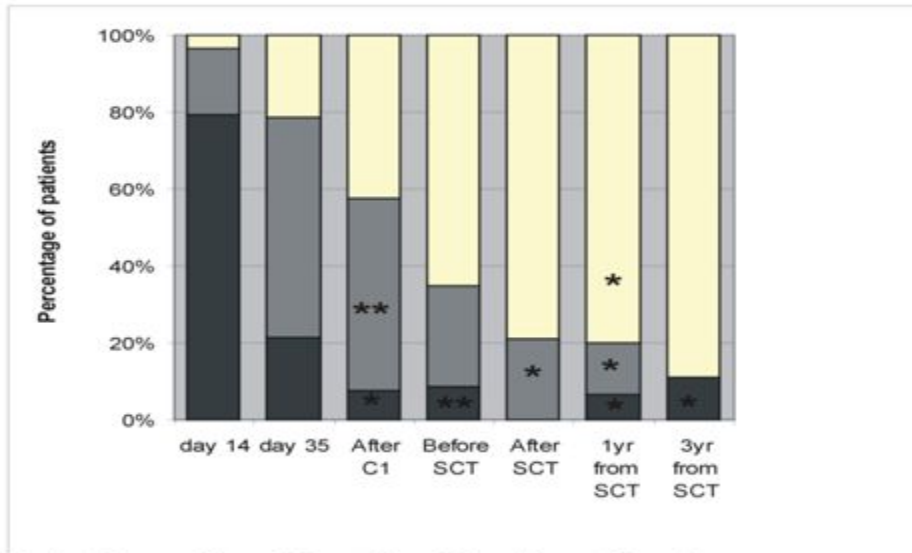
частота рецидивов	
BCR-ABL+	BCR-ABL-
75%	41%

В группе больных, которым проведена алло-ТСКК, 37 пациентам выполнена МРБ после курса НАМ.

- 3-л выживаемость у пациентов с **bcr/abl+** (n=22) составила **35%**
- 3-л выживаемость у пациентов с **bcr/abl-** (n=15) составила **59%**

Достижение молекулярной ремиссии при Ph+ОЛЛ. РЕТНЕМА

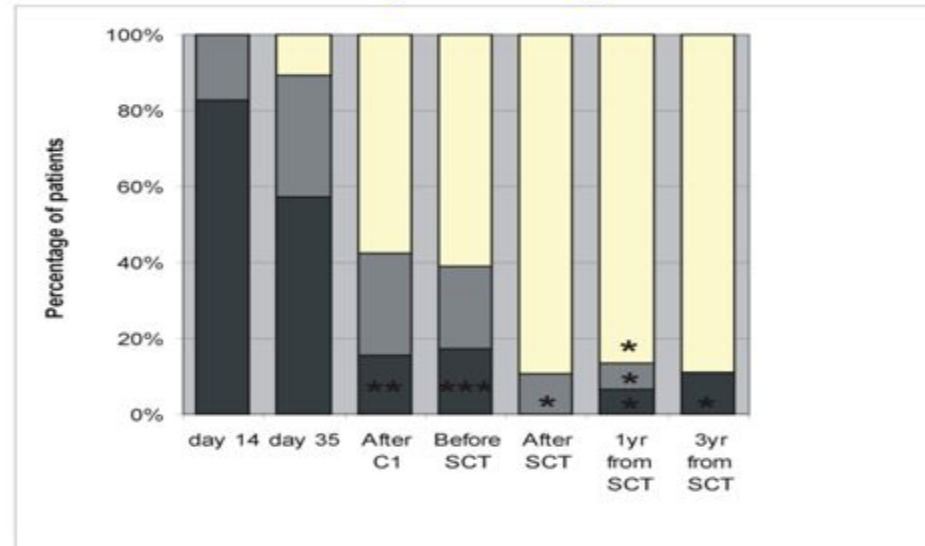
RQ-PCR



Evaluable Patients: 29, 28, 26, 23, 19, 15, 9

Negative	1	6	11	15	15	12	8
< 50 copies	5	16	13	6	4	2	0
≥ 50 copies	23	6	2	2	0	1	1

Flow cytometry

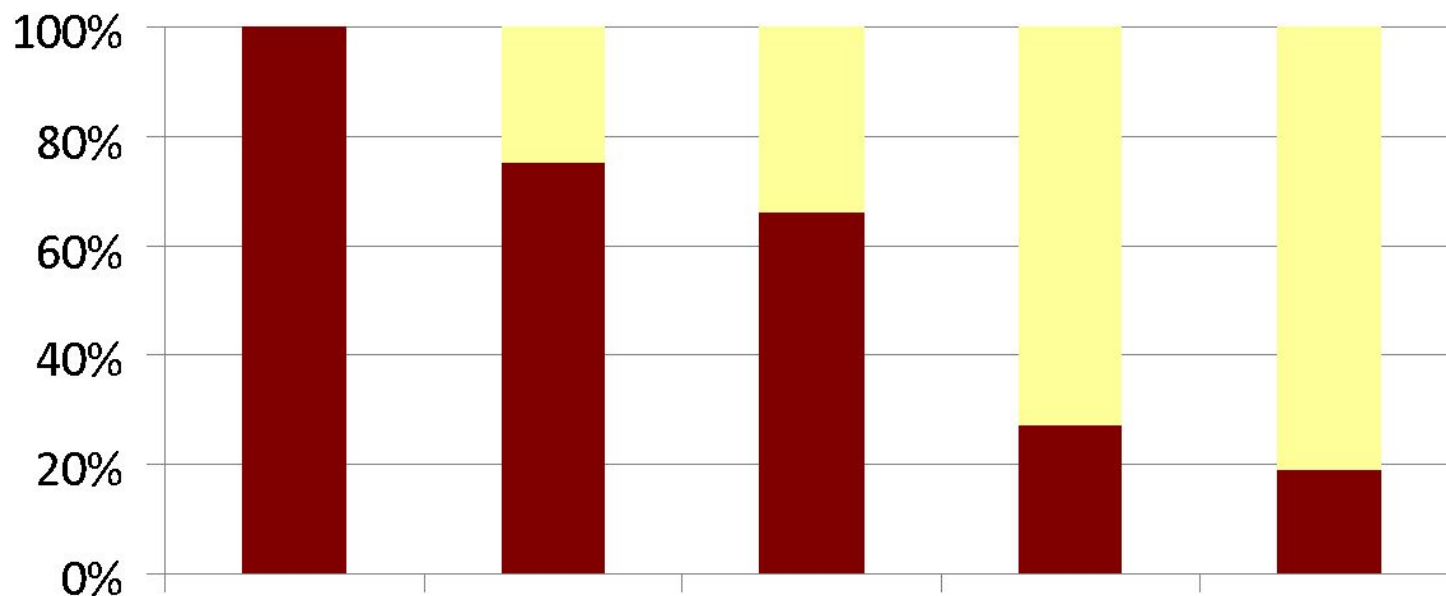


Evaluable Patients: 29, 28, 26, 23, 19, 15, 9

< 0.001 %	0	3	15	14	17	13	8
0.001 - 0.01 %	5	9	7	5	2	1	0
≥ 0.01 %	24	16	4	4	0	1	1

Достижение молекулярной ремиссии при Ph+ОЛЛ. ГНЦ

% больных



до
лечения

индукция

конс-1

конс-2

Реинд.

Время от
начала лечения

1 мес

2,5 мес

3,5 мес

5 мес

Мутации киназного домена BCR-ABL и ТКІ

Дазатиниб

Y253H

E255K/V

F359V/C

Нилотиниб

F317L/V

T315A

V299L

Понатиниб

T315I

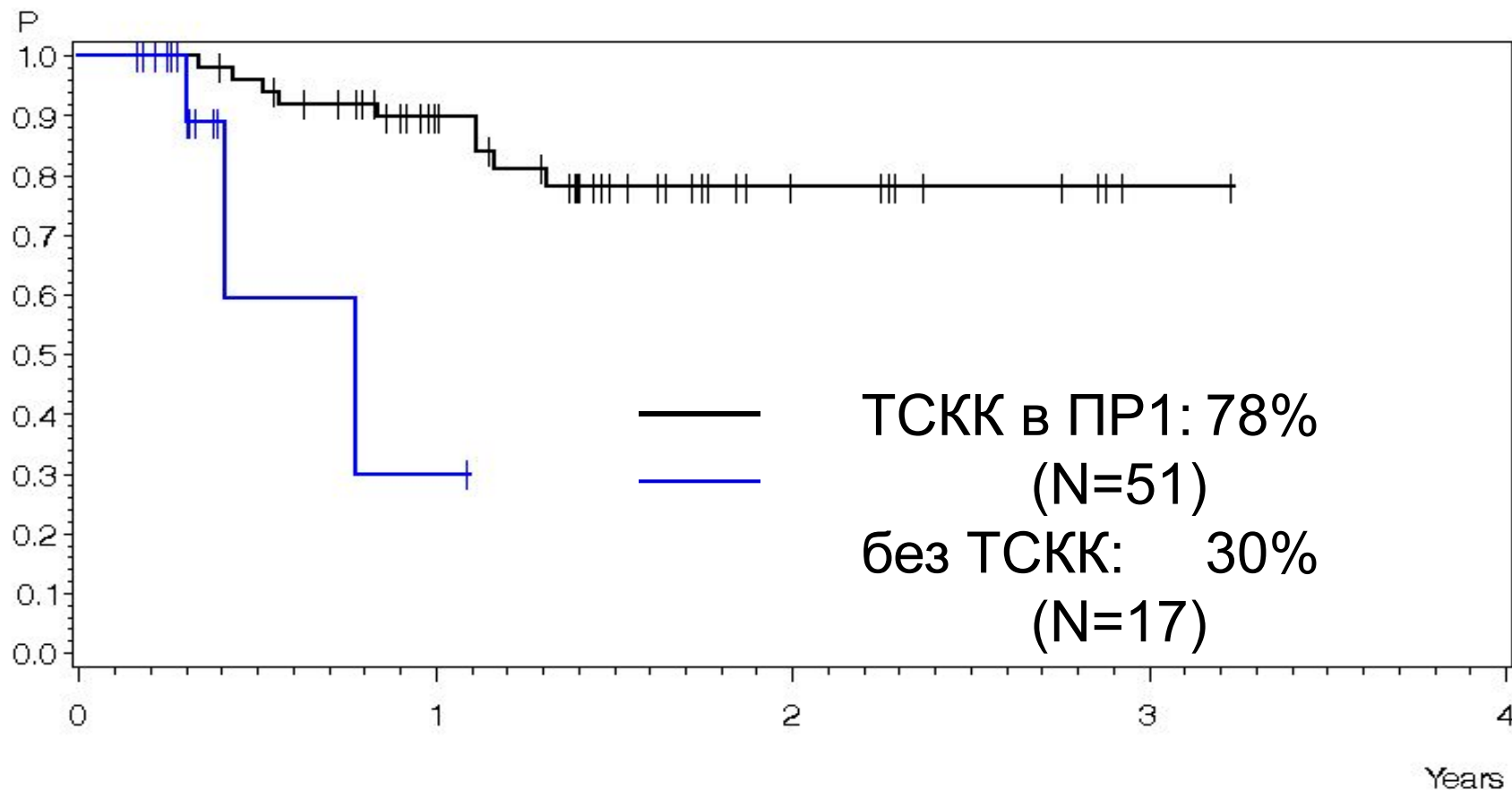
Ингибиторы тирозинкиназы являются самой эффективной составляющей терапии Rh+ ОЛЛ перед проведением трансплантации.

Терапия ингибиторами тирозинкиназы должна проводиться не менее 12 недель.

Ранняя трансплантация остается самым значимым звеном в терапии Rh+ ОЛЛ для достижения хороших долгосрочных результатов.

Типирование доноров необходимо проводить сразу на первых же этапах терапии после установленного диагноза Rh+ ОЛЛ

Выживаемость больных при применении Иматиниба в группах с и без ТСКК (15-55л.) GMALL 06/99 - 07/2003



- Улучшение результатов ТСКК с применением Иматиниба до и **после** трансплантации

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

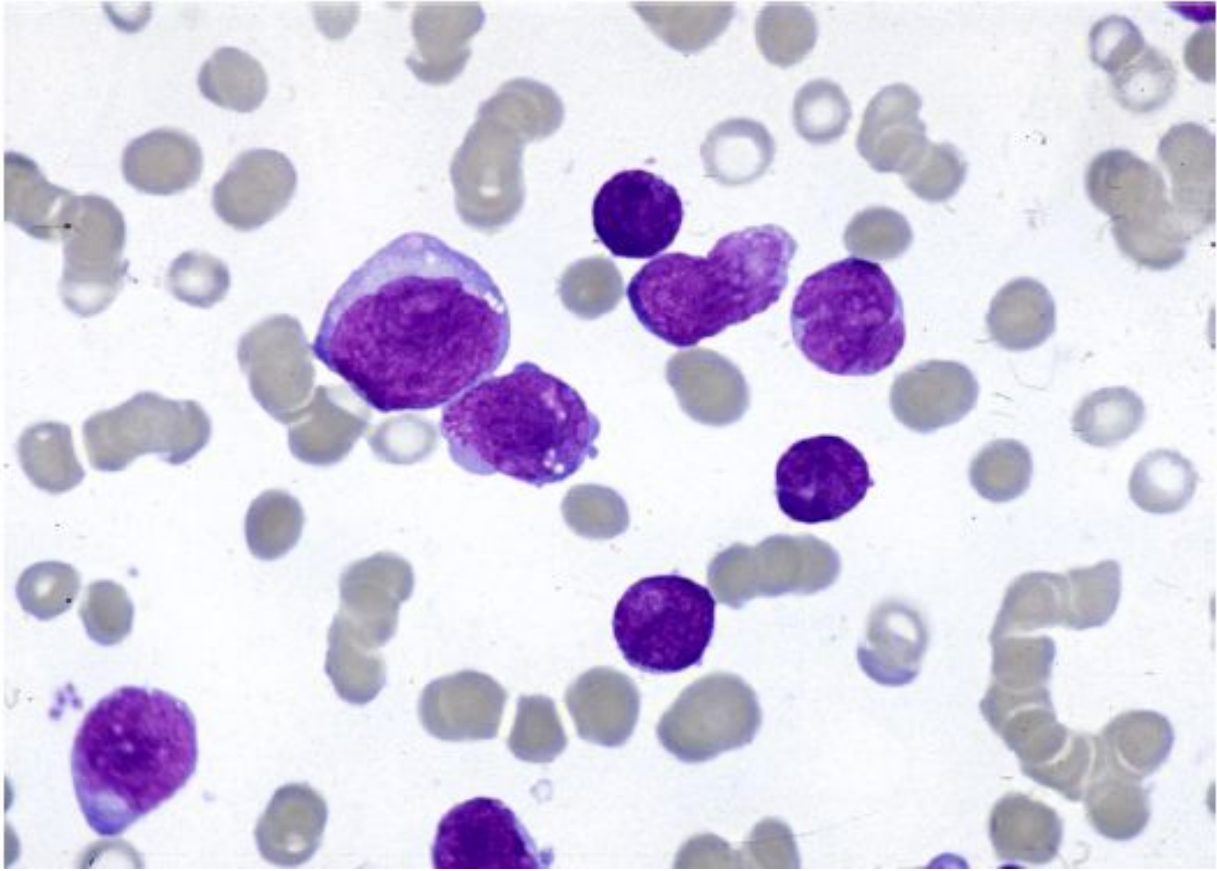
ОЛ смешанного фенотипа, редкие фенотипы

Другие острые лейкозы разнонаправленной дифференцировки

Лимфобластный лейкоз/лимфома из натуральных киллеров

Лейкозы смешанного фенотипа

- 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**.



Характеристика больных с ОЛ смешанного фенотипа

Table 1. Characteristics of 100 cases of MPAL

	B + My	T + My	B + T	B + T + My
Cases, n (%)	59 (58%)	35 (36%)	4 (4%)	2 (2%)
Age, c/a	18/38	6/27	3/1	0/2
Sex, M/F	35/24	22/12	3/1	1/1
ALL	25	8	4	2
AML	22	15	0	0
AUL	7	6	0	0
MPO	55*	35	0	2
CytCD3	0	35	4	2
CD19	54†	0	4	2
CD10	33/53	4/25	3	1
CytCD22	45/54	0	2	2
CD79a	34/38	4/15	2/2	1

Наиболее часто встречаемые цитогенетические аномалии при ОЛ со смешанным фенотипом

Table 2. Relationship between cytogenetics and age, morphology and immunophenotype in MPAL

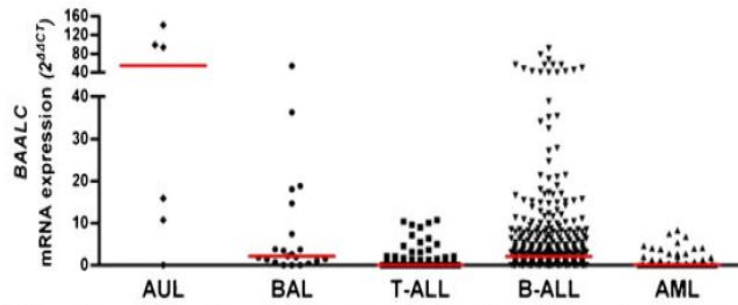
Cytogenetics	Cases, %	M/F	Ch/Ad	ALL/AML/AUL*	B + My	T + My	B + T	B + T + My
Ph ⁺ /BCR-ABL	15	8/7	3/12	6/6/3	11	2	1	1
11q23	6	3/3	3/3	2/3/0	5	1	0	0
Complex	24	16/8	7/17	9/10/3	11	12	1	0
Others†	21	7/14	11/10	10/7/4	12	8	1	0
Normal	10	7/3	4/6	6/4/0	4	4	1	1

Протоколы лечения

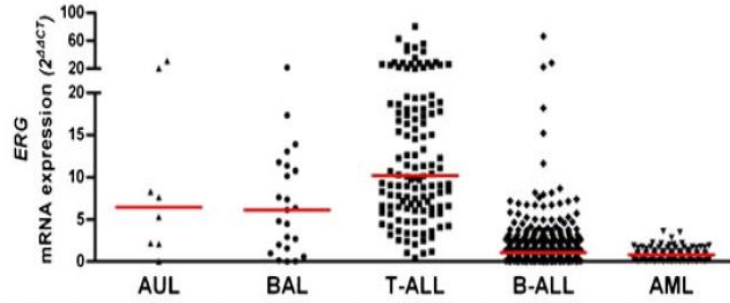
Медиана выживаемости

ALL, N = 27	10	139 (8-270)	ALL vs AML/other, P = .003
AML, N = 34	22	11 (8-14)	

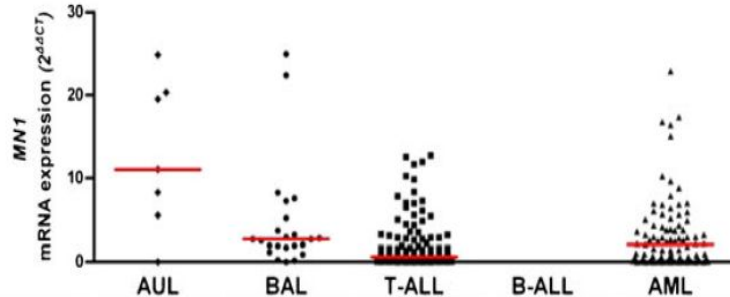
Сравнение уровня экспрессии некоторых генов у больных с разными вариантами ОЛ



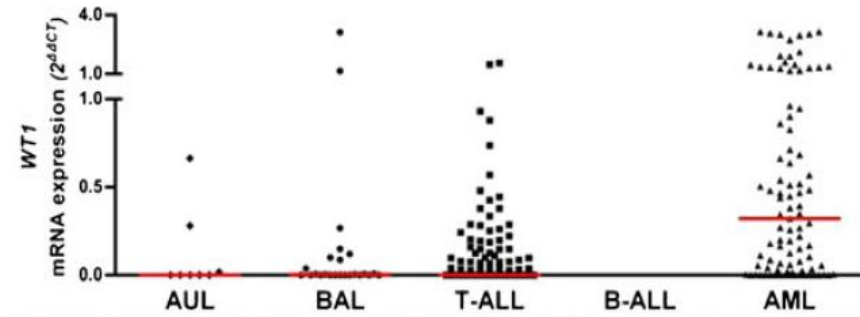
	AUL	BAL	T-ALL	B-ALL	AML
no of pts	6	21	127	368	72
median	54.82	2.17	0.06	2.05	0.11
<i>P</i> value (AUL)	*	0.05	< 0.01	0.01	< 0.01
<i>P</i> value (BAL)	0.05	*	< 0.01	0.55	< 0.01



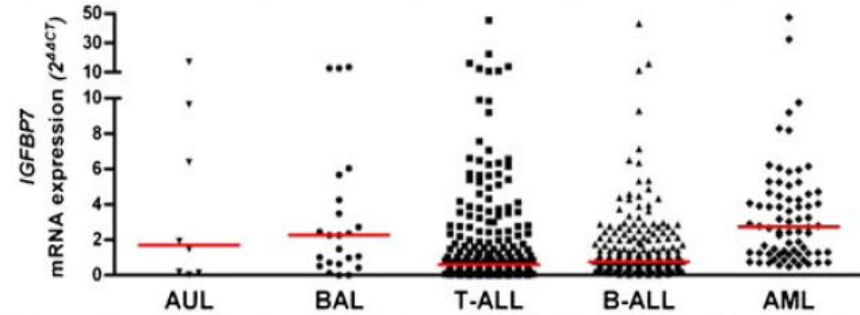
	AUL	BAL	T-ALL	B-ALL	AML
no of pts	8	23	126	368	91
median	6.47	6.13	10.22	1.08	0.80
<i>P</i> value (AUL)	*	0.74	0.13	< 0.01	< 0.01
<i>P</i> value (BAL)	0.74	*	< 0.01	< 0.01	< 0.01



	AUL	BAL	T-ALL	B-ALL	AML
no of pts	7	23	112	N.A.	91
median	11.00	2.70	0.62	N.A.	2.09
<i>P</i> value (AUL)	*	0.03	< 0.01	-	0.01
<i>P</i> value (BAL)	0.03	*	< 0.01	-	0.16

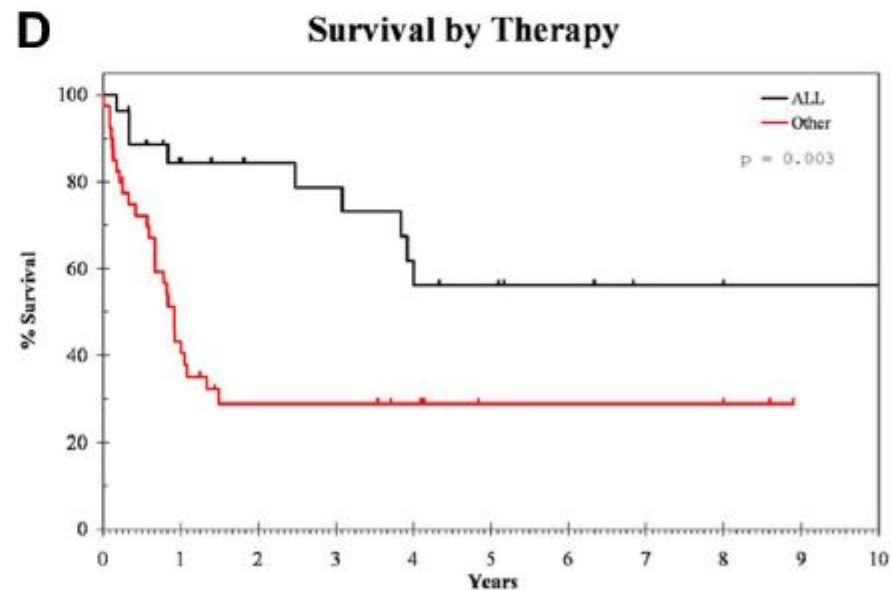
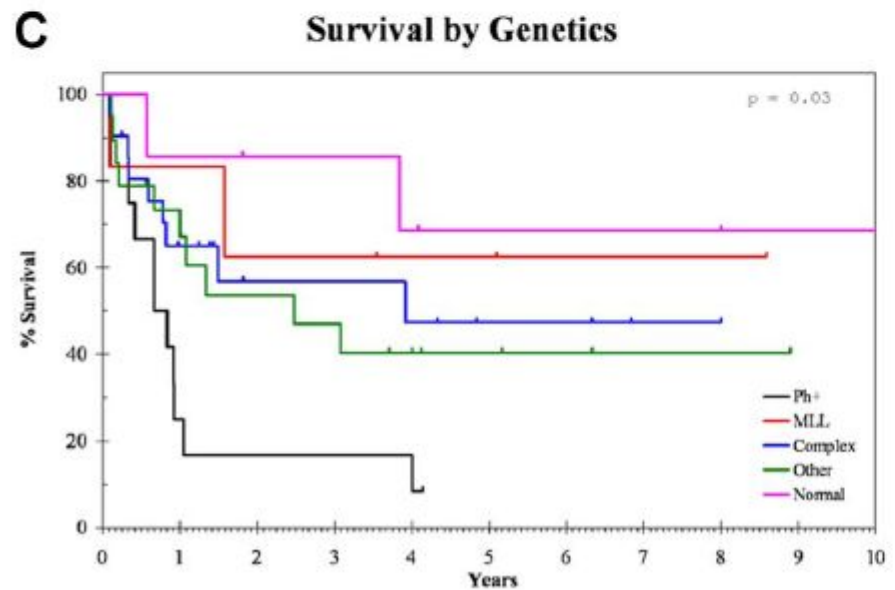
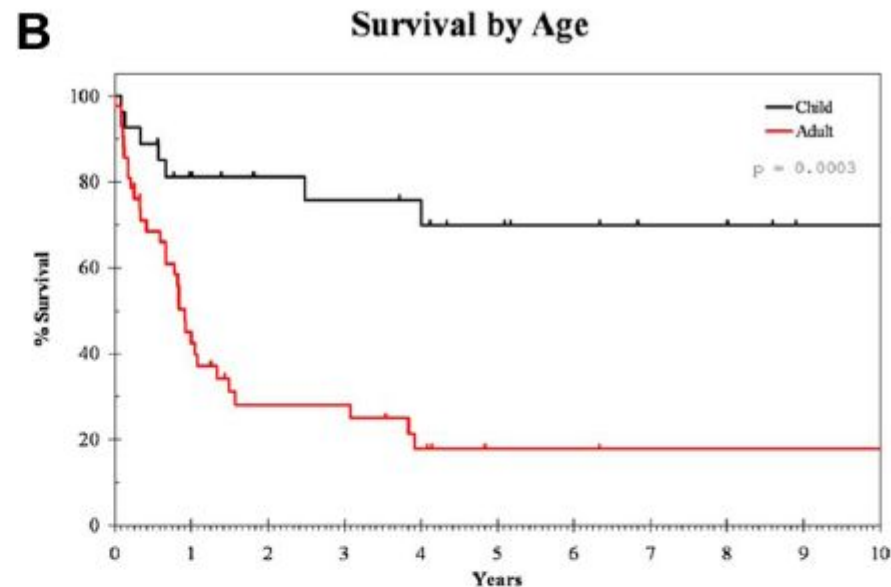
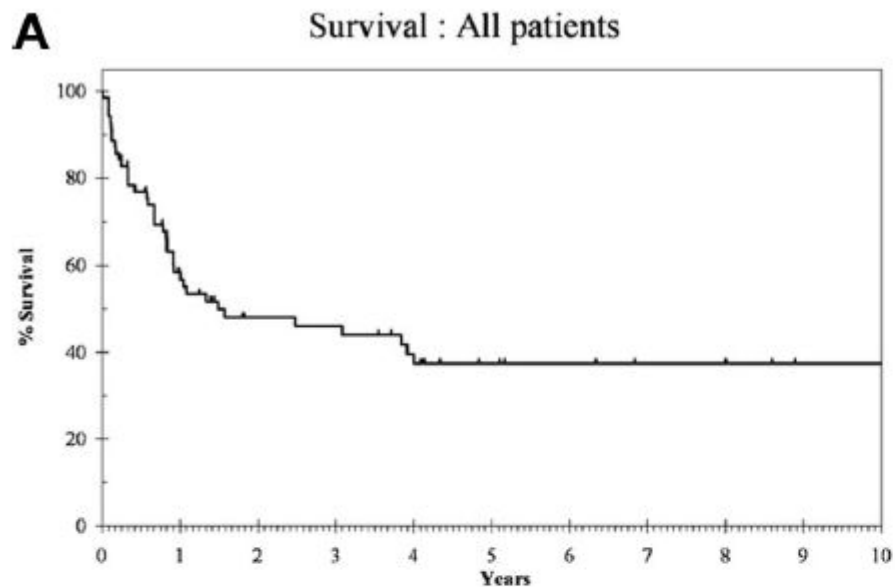


	AUL	BAL	T-ALL	B-ALL	AML
no of pts	8	24	128	N.A.	91
median	0.000	0.003	0.000	N.A.	0.32
<i>P</i> value (AUL)	*	0.72	0.87	-	< 0.01
<i>P</i> value (BAL)	0.69	*	0.53	-	< 0.01

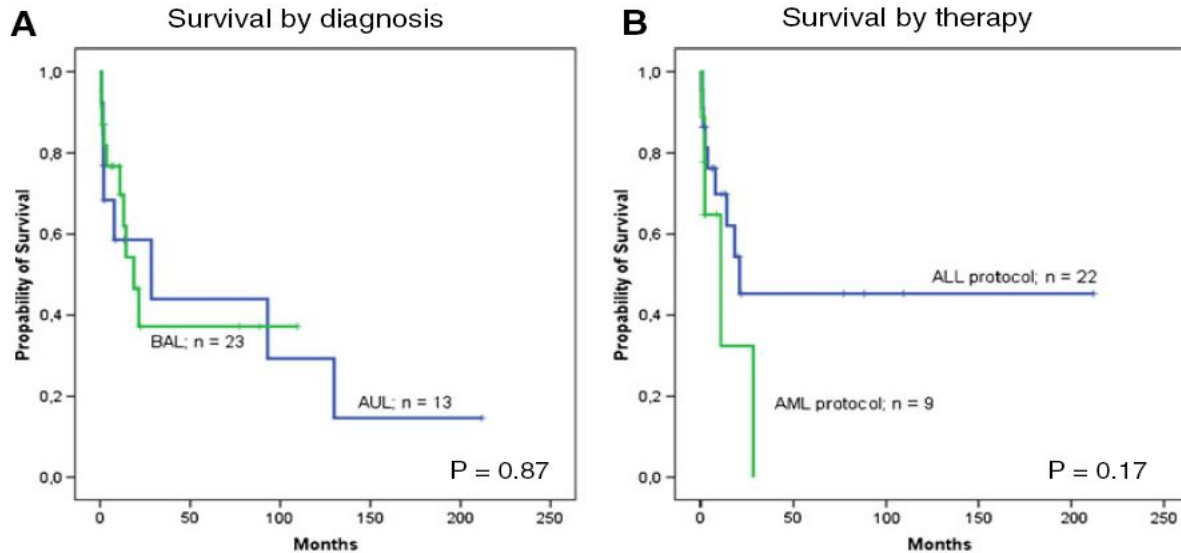


	AUL	BAL	T-ALL	B-ALL	AML
no of pts	8	23	127	230	72
median	1.70	2.25	0.55	0.76	2.74
<i>P</i> value (AUL)	*	0.96	0.38	0.48	0.64
<i>P</i> value (BAL)		*	0.01	0.02	0.14

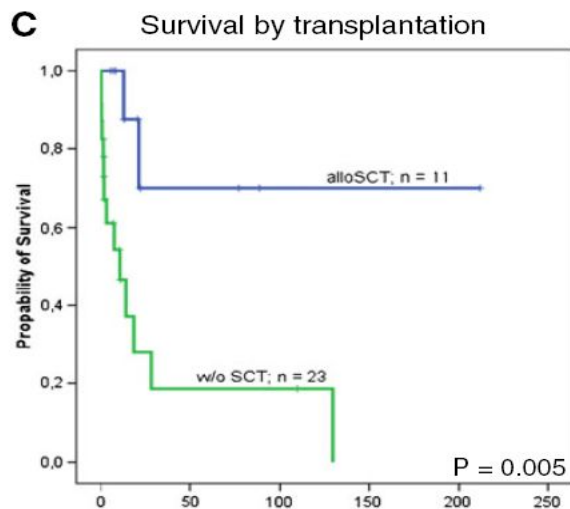
Сравнение выживаемости больных в зависимости от возраста, цитогенетических аномалий и лечения



Выживаемость больных недифференцируемым или билинейным ОЛ



Процент достижения
полной ремиссии при
использовании
протоколов лечения
ОМЛ составил 22%,
ОЛЛ - 40%



Только аллогенная ТКМ позволяет
изменить долгосрочные результаты
лечения

Острые лимфобластные лейкозы