



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

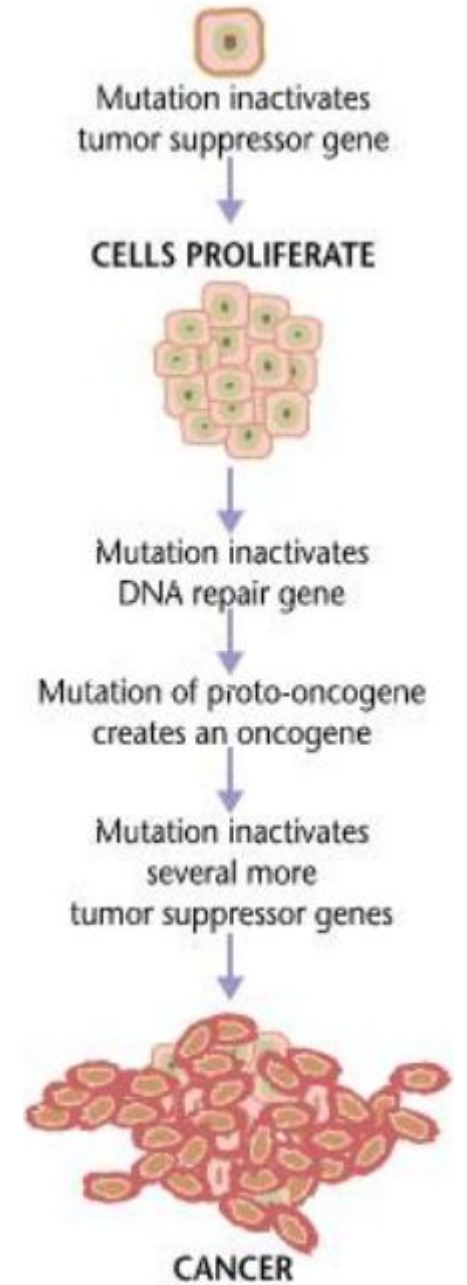
# Современная таргентная терапия острого промиелоцитарного лейкоза

Выполнила:  
студентка  
4 курса  
Пивоварова Вероника  
Ивановна

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ, ОПЛ) — это особый подвид острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), злокачественного опухолевого заболевания белых кровяных клеток, по Франко-Американо-Британской классификации (ФАБ) относящийся к подтипу М3. При ОПЛ наблюдается аномальное накопление в костном мозгу и в крови незрелых гранулоцитов, так называемых промиелоцитов. ВОЗ: Острый промиелоцитарный лейкоз с транслокациями между хромосомой 15 и хромосомой 17 — [t(15;17)(q22;q12);] ПМЛ — протеин/АРРК; ОМЛ с характерными генетическими изменениями.

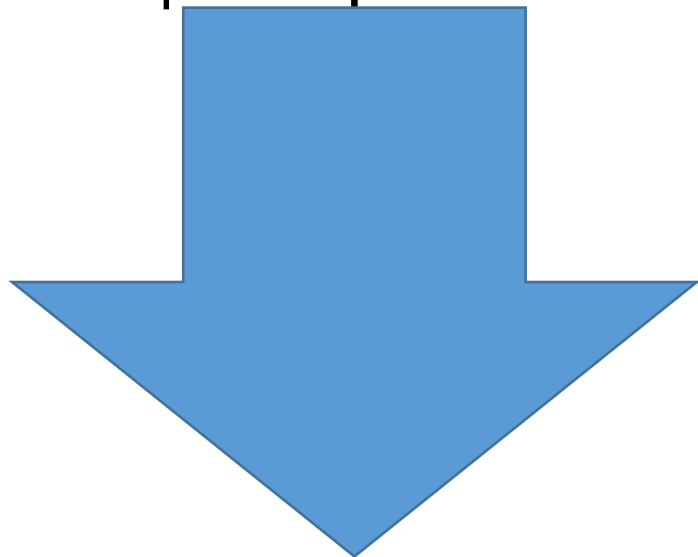
Название подвида	Описание
ОМЛ с характерными генетическими изменениями	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОМЛ с <a href="#">транслокациями</a> между <a href="#">хромосомой 8</a> и <a href="#">хромосомой 21</a> — [t(8;21)(q22;q22);] <a href="#">RUNX1/RUNX1T1</a></li> <li>ОМЛ с <a href="#">инверсиями</a> в <a href="#">хромосоме 16</a> — [inv(16)(p13.1;q22);] или с внутрихромосомной транслокацией в ней — [t(16;16)(p13.1;q22);] <a href="#">CBFB/MYH11</a></li> <li><a href="#">Острый промиелоцитарный лейкоз</a> с транслокациями между <a href="#">хромосомой 15</a> и <a href="#">хромосомой 17</a> — [t(15;17)(q22;q12);] ПМЛ — протеин/АРРК</li> <li>ОМЛ с транслокациями между <a href="#">хромосомой 9</a> и <a href="#">хромосомой 11</a> — [t(9;11)(p22;q23);] <a href="#">MLLT3/MLL</a></li> <li>Мегакариобластный ОМЛ с транслокациями между <a href="#">хромосомой 1</a> и <a href="#">хромосомой 22</a> — [t(1;22)(p13;q13);] <a href="#">RBM15/MKL1</a> и другие</li> </ul>
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	Этот подвид включает больных с предшествующим <a href="#">миелодиспластическим синдромом</a> (МДС) или <a href="#">миелопролиферативной болезнью</a> (МПБ) или с характерными для него цитогенетическими изменениями. Этот подвид ОМЛ чаще встречается у пожилых людей и отличается неблагоприятным прогнозом.
ОМЛ и МДС, связанные с предыдущим лечением	Этот подвид ОМЛ включает больных, получавших химиотерапию и/или лучевое лечение, после которых возник ОМЛ или МДС. При этих лейкозах могут быть характерные изменения в хромосомах, прогноз при них часто бывает хуже.
Миелоидная саркома	Этот подвид включает больных с миелоидной саркомой
Миелопролиферативные заболевания, связанные с <a href="#">Синдромом Дауна</a>	Этот подвид включает больных как с кратковременными (преходящими) миелопролиферативными состояниями на фоне синдрома Дауна, так и с ОМЛ на фоне синдрома Дауна
Бластная плазмацитоидная дендритноклеточная опухоль	Этот подвид включает больных с бластными дендритноклеточными опухолями
ОМЛ, не подпадающие под признаки перечисленных подвидов	Включает подвиды ОМЛ, не входящие в перечисленные выше, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> <li><a href="#">Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференциацией</a></li> <li><a href="#">Острый миелобластный лейкоз без созревания</a></li> <li><a href="#">Острый миелобластный лейкоз с созреванием</a></li> <li><a href="#">Острый миеломоноцитарный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый монобластный лейкоз</a> и <a href="#">острый моноцитарный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый эритроидный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый мегакариобластный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый базофильный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый эозинофильный лейкоз</a></li> <li><a href="#">Острый панмиелоз с миелофиброзом</a></li> </ul>

# Мутационно-клоновая теория происхождения лейкозов.



# Патологическая «функция» химерного белка

- Нарушение функционирования ядерных рецепторов (17 хр (RARA))
- Подавление транскрипции (21 и 16 хр (RUNX1, CBFB))
- Репрессия генов гомеобокса ( 11 хр (MLL))
- Аутокринная активация тирозинкиназ (BCR-ABL, FLT3)



### Translocations in Acute Promyelocytic Leukemia

Cytogenetics	Fusion Proteins	Frequency	Response to All-trans Retinoic Acid	Prognosis	Unique Features
t(15;17)(q22;q21)	PML/RARA	98%	Responsive	Favorable	None
t(11;17)(q23;q21)	ZBTB16/RARA	0.8%	Resistant	Worse prognosis	Regular nucleus, fine or absent granules, increased CD56 expression
t(5;17)(q35;q21)	NPM/RARA	Rare	Responsive, but higher risk of relapse	Favorable, but higher risk of relapse	Pediatric patients
t(11;17)(q13;q21)	NUMA/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
der(17)	STAT5B/RARA	Rare	Resistant	Worse prognosis	None
der(17)	PRKAR1a/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
t(X;17)(p11;q12)	BCOR/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
t(4;17)(q12;q21)	FIP1L1/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None

# Нарушение функционирования ядерных рецепторов

- Химерный ген PML/RAR $\alpha$

PML:

Туморсупрессирующий протеин

Стимуляция экспрессии HLA-1

Экспрессия в дифференцированных клетках

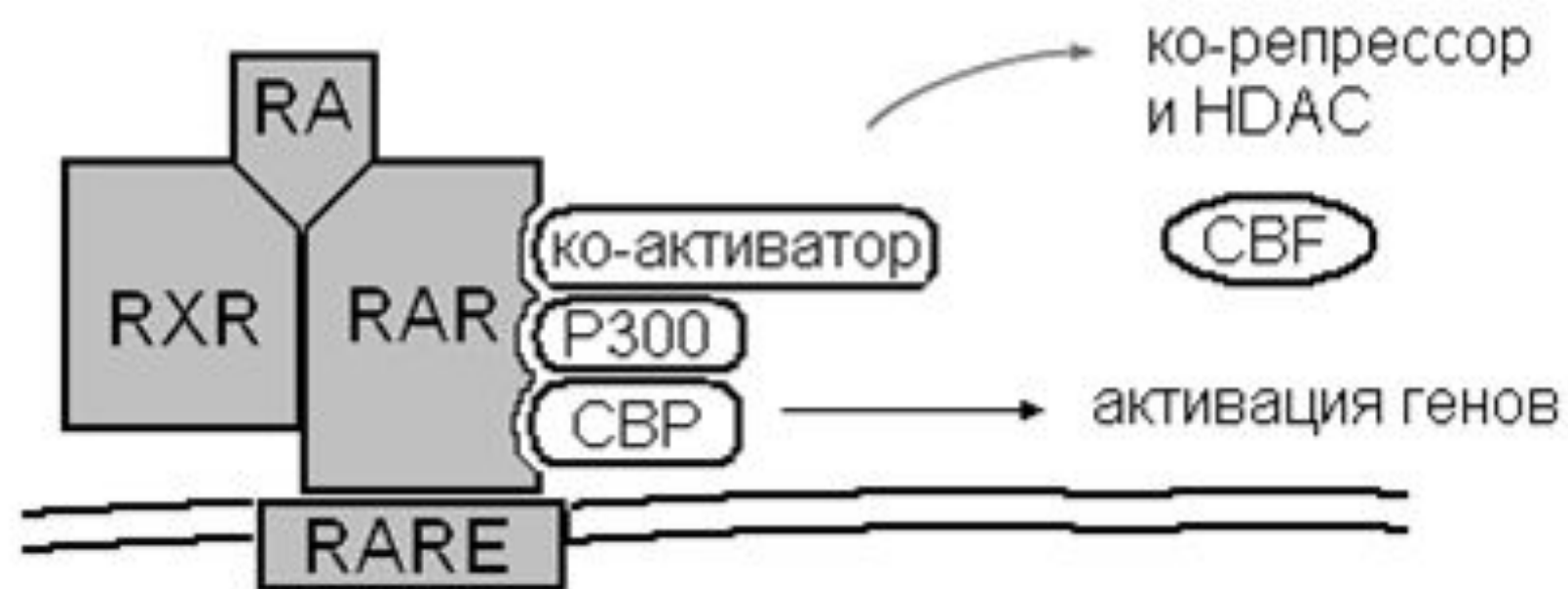
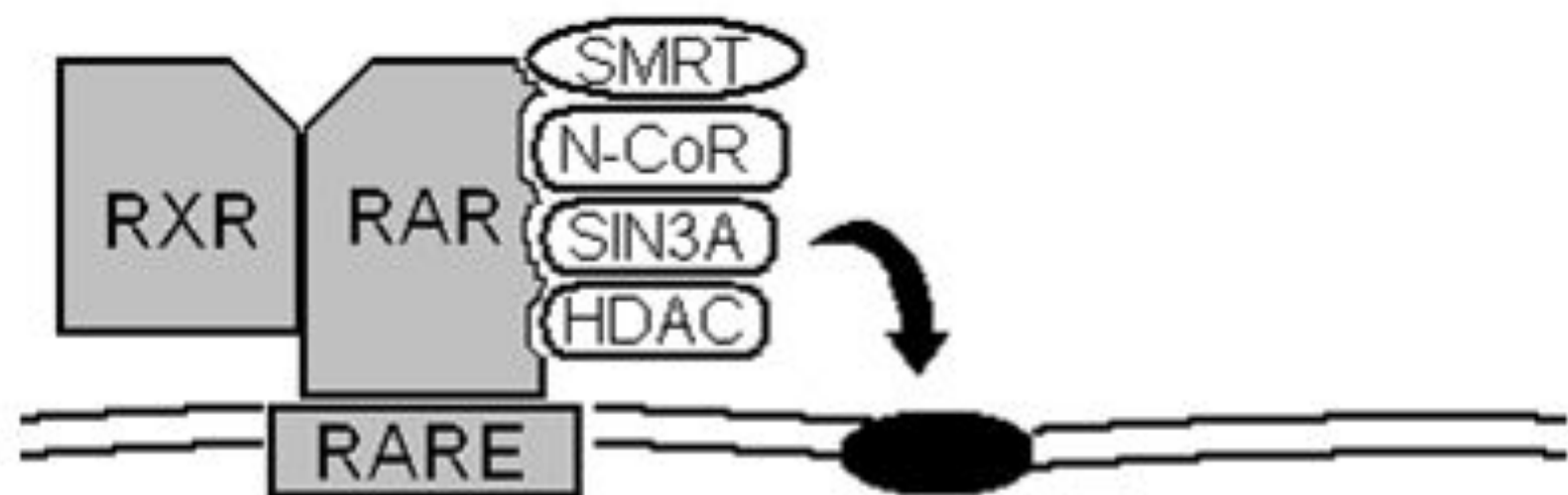
RAR $\alpha$ :

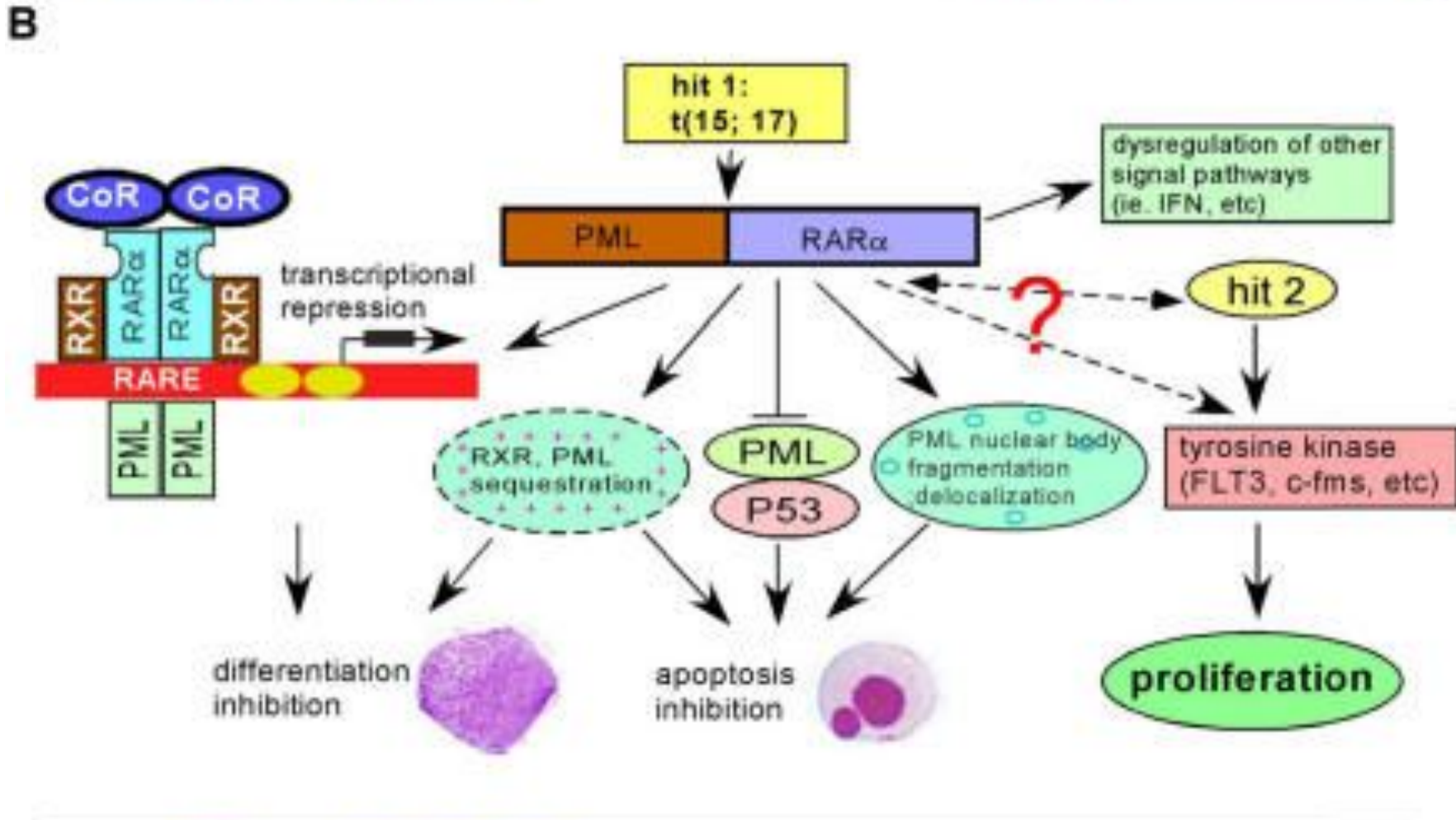
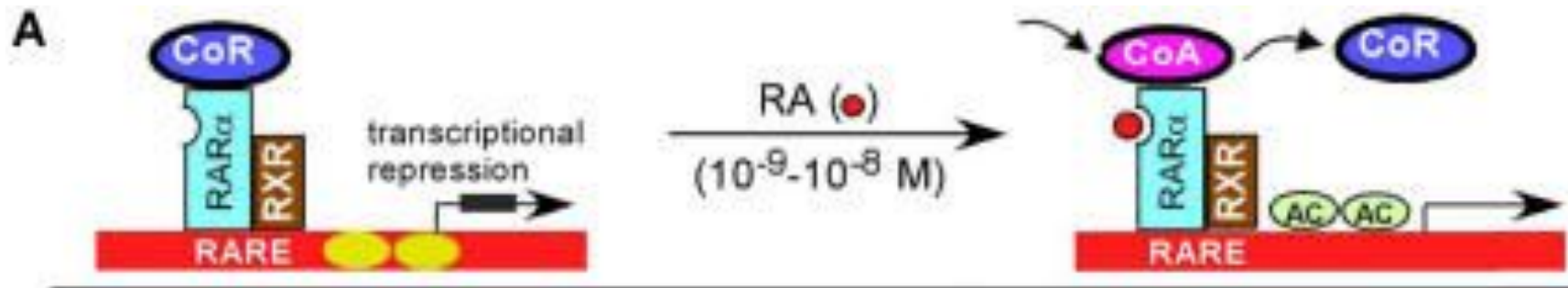
Ядерный рецептор ретиноевой кислоты

Лиганды: транс-ретиновая кислота, 13-цис-ретиновая кислота, 9-цис-ретиновая кислота

Транскрипционный фактор  
Регуляция дифференцировки миелоидных клеток







New Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia: Moving to an Entirely Oral, Chemotherapy-Free Upfront Management Approach  
[Amer M. Zeidan](#)<sup>1</sup> and [Steven D. Gore](#)<sup>2</sup>



# КЛИНИКА

- слабость;
- потливость;
- утомляемость;
- субфебрилитет;
- познабливание;
- боли в костях или суставах;
- снижение массы тела;
- **геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже;**
- эпистаксис;
- меноррагии;
- повышенная кровоточивость.

Основным критерием ОПЛ является наличие  $\geq 20\%$  атипичных промиелоцитов/бластов в костном мозге в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты (RAR $\alpha$ ), расположенного на 17 хромосоме

### **Общий анализ крови:**

- Панцитопения
- Анемия (нормохромная, нормоцитарная)
- Лейкоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$

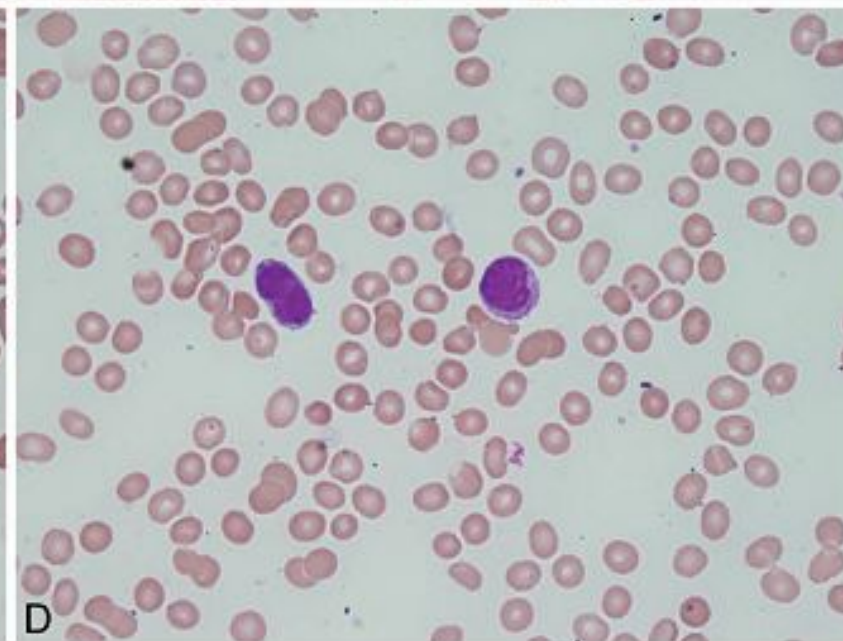
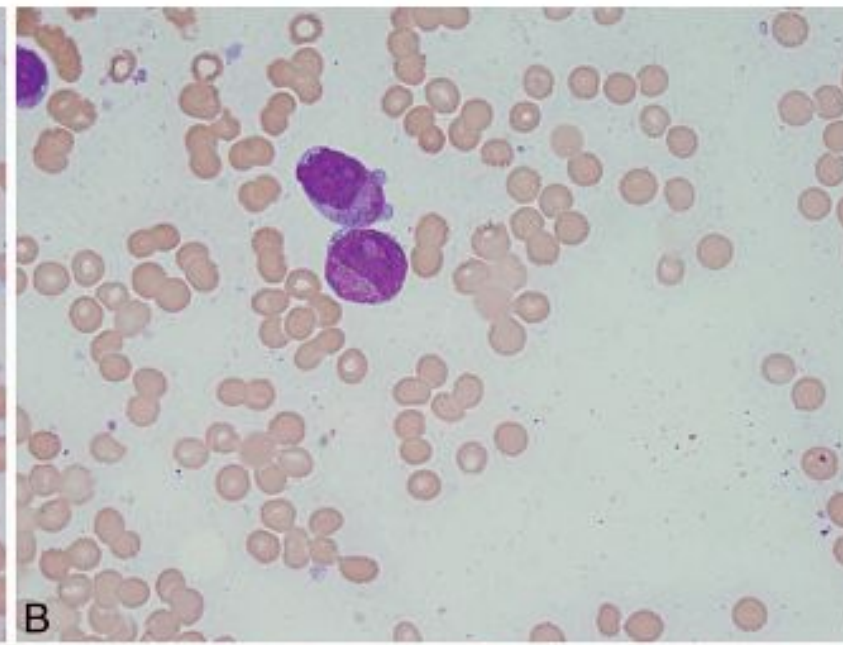
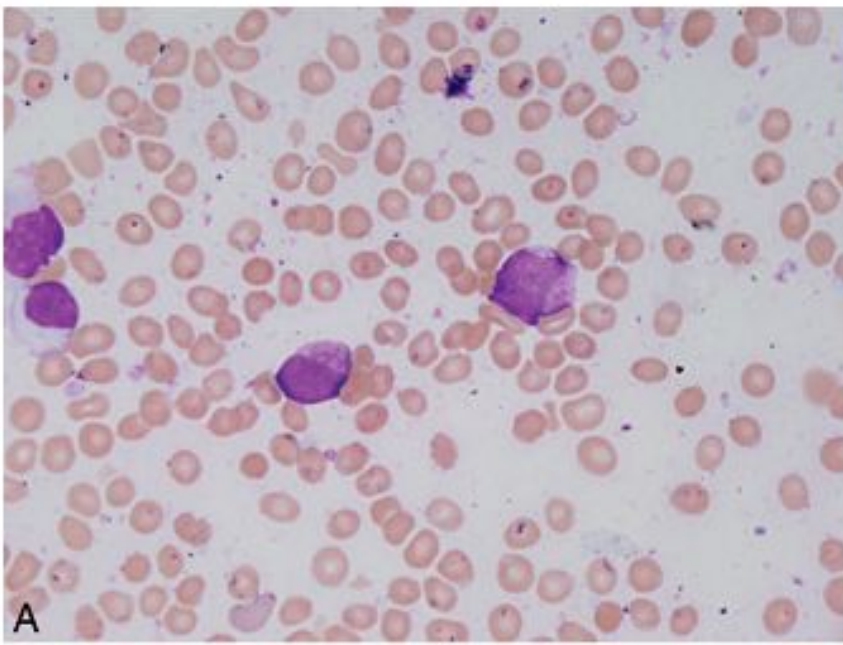
### **Иммунофенотипирование:**

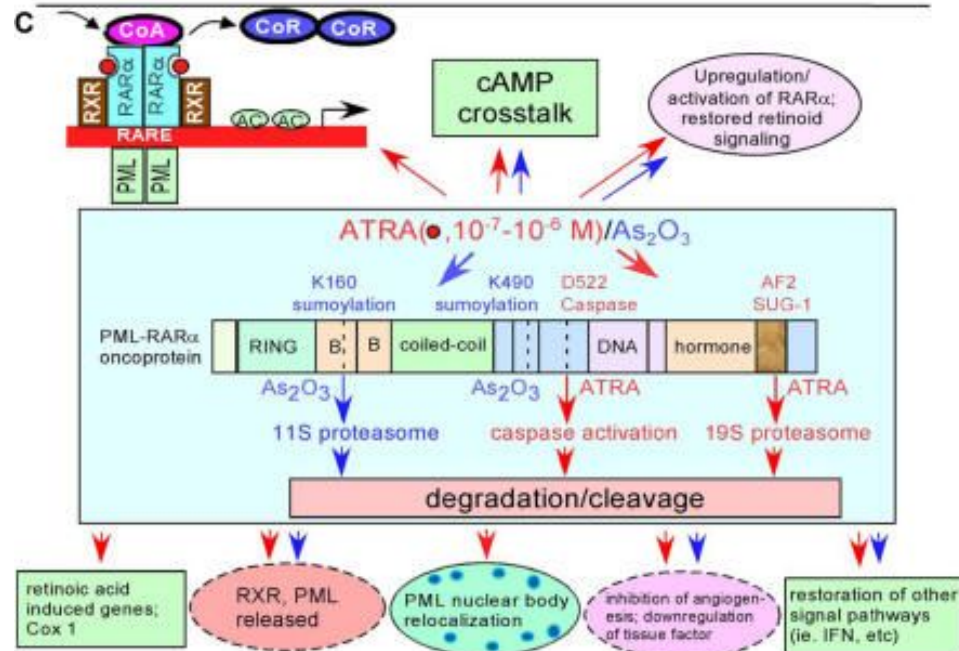
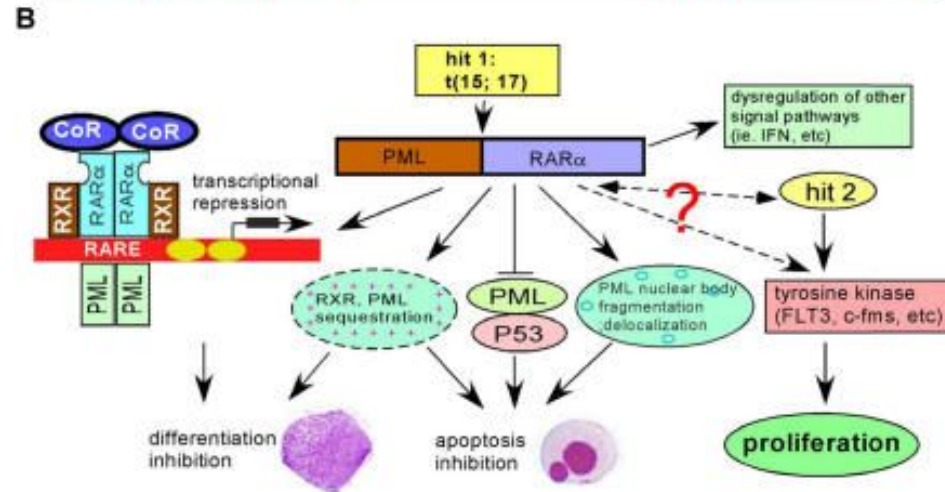
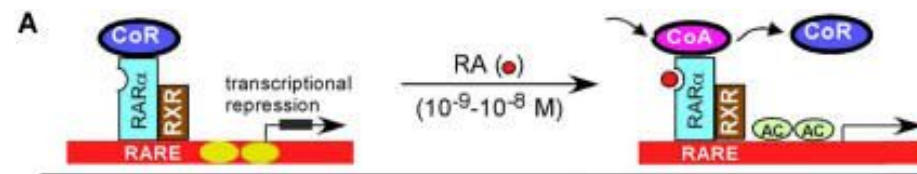
- экспрессия CD13, CD33;
- слабо экспрессируют/отсутствует экспрессия CD34, HLA-DR и CD11b.
- Отсутствует/слабо выражена экспрессия CD15 и CD117.
- Иногда отмечается невыраженная экспрессия CD2 CD56.

**Морфологическое исследование:** наличие атипичных форм промиелоцитов в костном мозге и периферической крови.

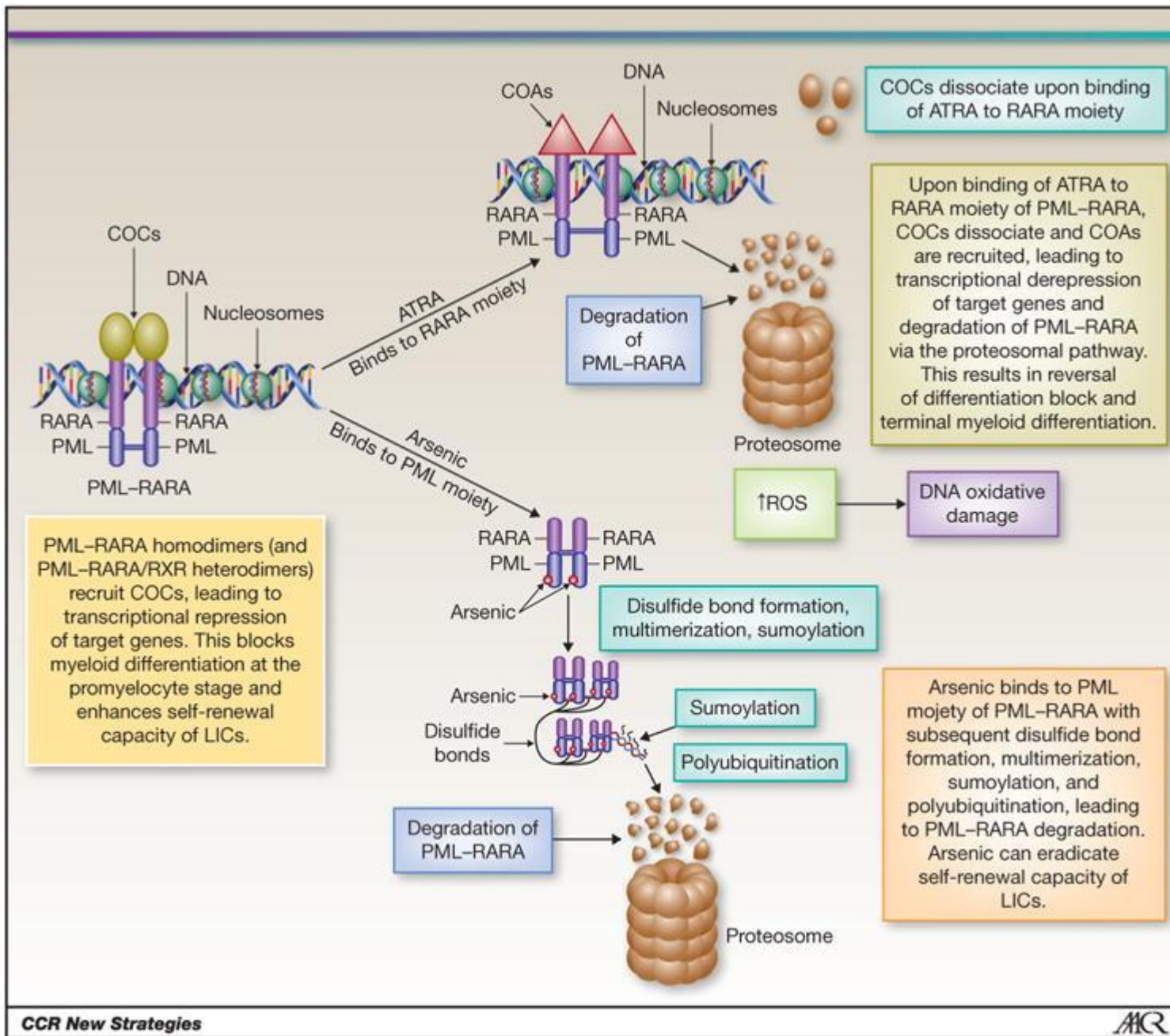
**Молекулярно-генетическое исследование:** наличие транслокации -  $t(15;17)(q22;q12)$ ;

Translocations in Acute Promyelocytic Leukemia					
Cytogenetics	Fusion Proteins	Frequency	Response to All-trans Retinoic Acid	Prognosis	Unique Features
t(15;17)(q22;q21)	PML/RARA	98%	Responsive	Favorable	None
t(11;17)(q23;q21)	ZBTB16/RARA	0.8%	Resistant	Worse prognosis	Regular nucleus, fine or absent granules, increased CD56 expression
t(5;17)(q35;q21)	NPM/RARA	Rare	Responsive, but higher risk of relapse	Favorable, but higher risk of relapse	Pediatric patients
t(11;17)(q13;q21)	NUMA/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
der(17)	STAT5B/RARA	Rare	Resistant	Worse prognosis	None
der(17)	PRKAR1a/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
t(X;17)(p11;q12)	BCOR/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None
t(4;17)(q12;q21)	FIP1L1/RARA	Rare	Responsive	Favorable	None









[Clin Cancer Res](#). Author manuscript; available in PMC 2016 May 27.

Published in final edited form as:

[Clin Cancer Res. 2014 Oct 1; 20\(19\): 4985-4993.](#)

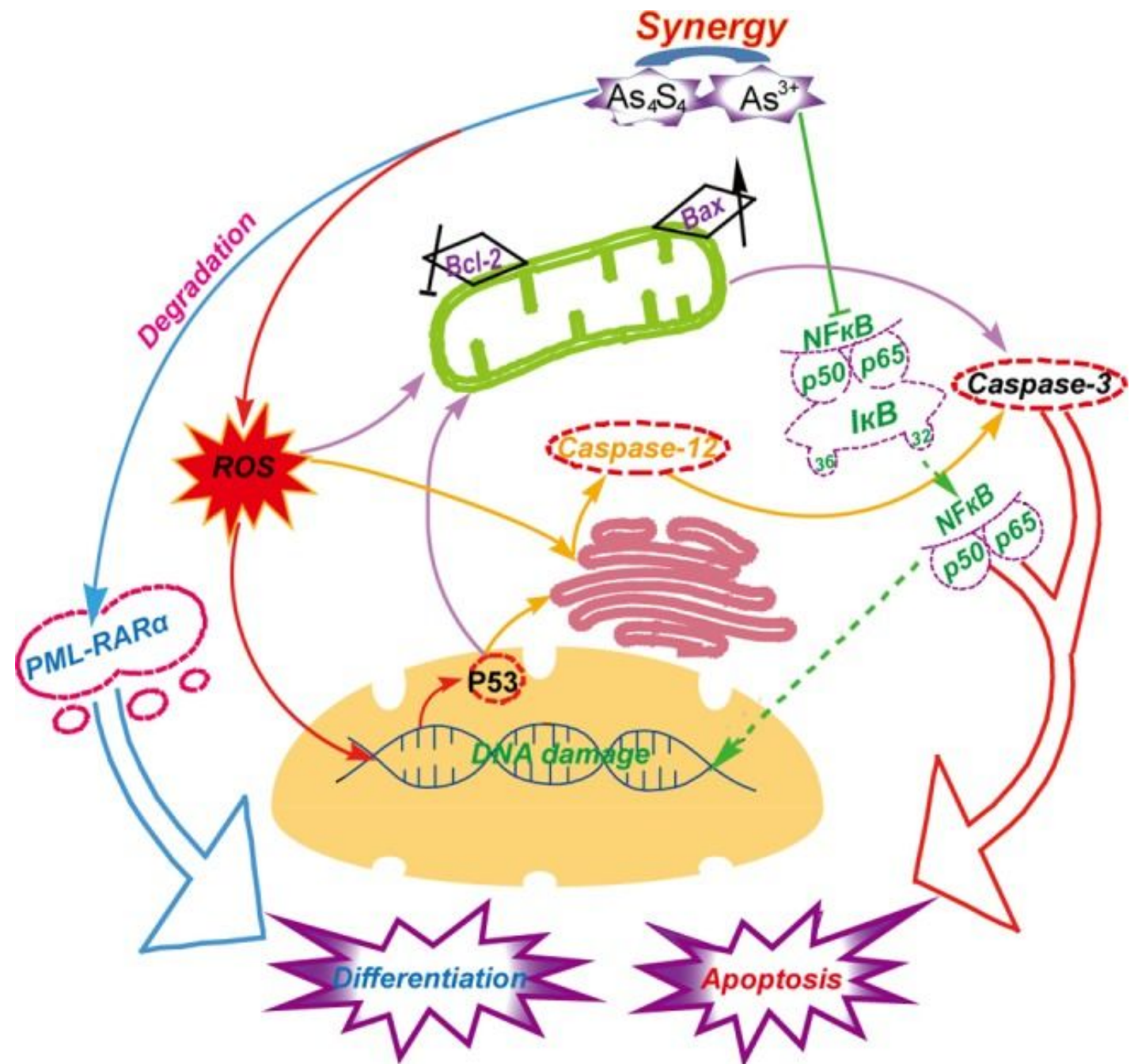
doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2725](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2725)

PMID: [25274377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274377/)

New Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia: Moving to an Entirely Oral, Chemotherapy-Free Upfront Management Approach

[Amer M. Zeidan](#)<sup>1</sup> and [Steven D. Gore](#)<sup>2</sup>





PLoS One. 2015; 10(6): e0130343.

Published online 2015 Jun 25. doi: [10.1371/journal.pone.0130343](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130343)

PMCID: PMC4481354

PMID: [26110921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26110921/)

Tetraarsenictetrasulfide and Arsenic Trioxide Exert Synergistic Effects on Induction of Apoptosis and Differentiation in Acute Promyelocytic Leukemia Cells

[Shuping Wang](#), <sup>1</sup> [Min Zhou](#), <sup>2</sup> [Jian Ouyang](#), <sup>2</sup> [Zhirong Geng](#), <sup>1,\*</sup> and [Zhilin Wang](#) <sup>1,\*</sup>

Ying-Jan Wang, Academic Editor

PML/RAR $\alpha$ положительный ОПЛ

**Индукция ремиссии (AIDA)**

Ida\* 12 мг/м<sup>2</sup> ИЛИ DNR 60 мг/м<sup>2</sup> в 2, 4, 6, 8 дни  
(> 60 лет только во 2, 4, 6 дни)

АТРА\* 45 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1 дня до достижения ремиссии (уровень доказательности А)

Дексаметазон 2,5 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов – 1-15 дни (при лейкоцитах более 5x10<sup>9</sup>/л)

Контрольная миелограмма на 28-30 дни  
после последнего введения Ida\*/DNR

**Риск-адаптированная консолидация ремиссии**

Низкий риск	Промежуточный риск + Высокий риск >60 лет	Высокий риск <60 лет
<b>Консолидация I</b>		
Ida* 5 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 25 мг/м <sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 7 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 35 мг/м <sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 5 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-4 дни Ара-С 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1-4 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни
<b>Консолидация II</b>		
Ida* 5 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 45 мг/м <sup>2</sup> в 1, 2, 3 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 5 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 45 мг/м <sup>2</sup> в 1, 2, 3 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 5 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 45 мг/м <sup>2</sup> в 1-5 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни
<b>Консолидация III</b>		
Ida* 12 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 60 мг/м <sup>2</sup> в 1 день АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 12 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 60 мг/м <sup>2</sup> в 1,2 день АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни	Ida* 12 мг/м <sup>2</sup> ИЛИ DNR 60 мг/м <sup>2</sup> в 1 день Ара-С 200 мг/м <sup>2</sup> x 2 раза в сутки в 1-4 дни АТРА* 45 мг/м <sup>2</sup> 1-15 дни

Консолидация ремиссии начинается после её констатации. При наличии осложнений начало консолидации может быть отложено на более, чем на 7 дней. Интервал между курсами консолидации 30 дней (максимально до 45 дней).

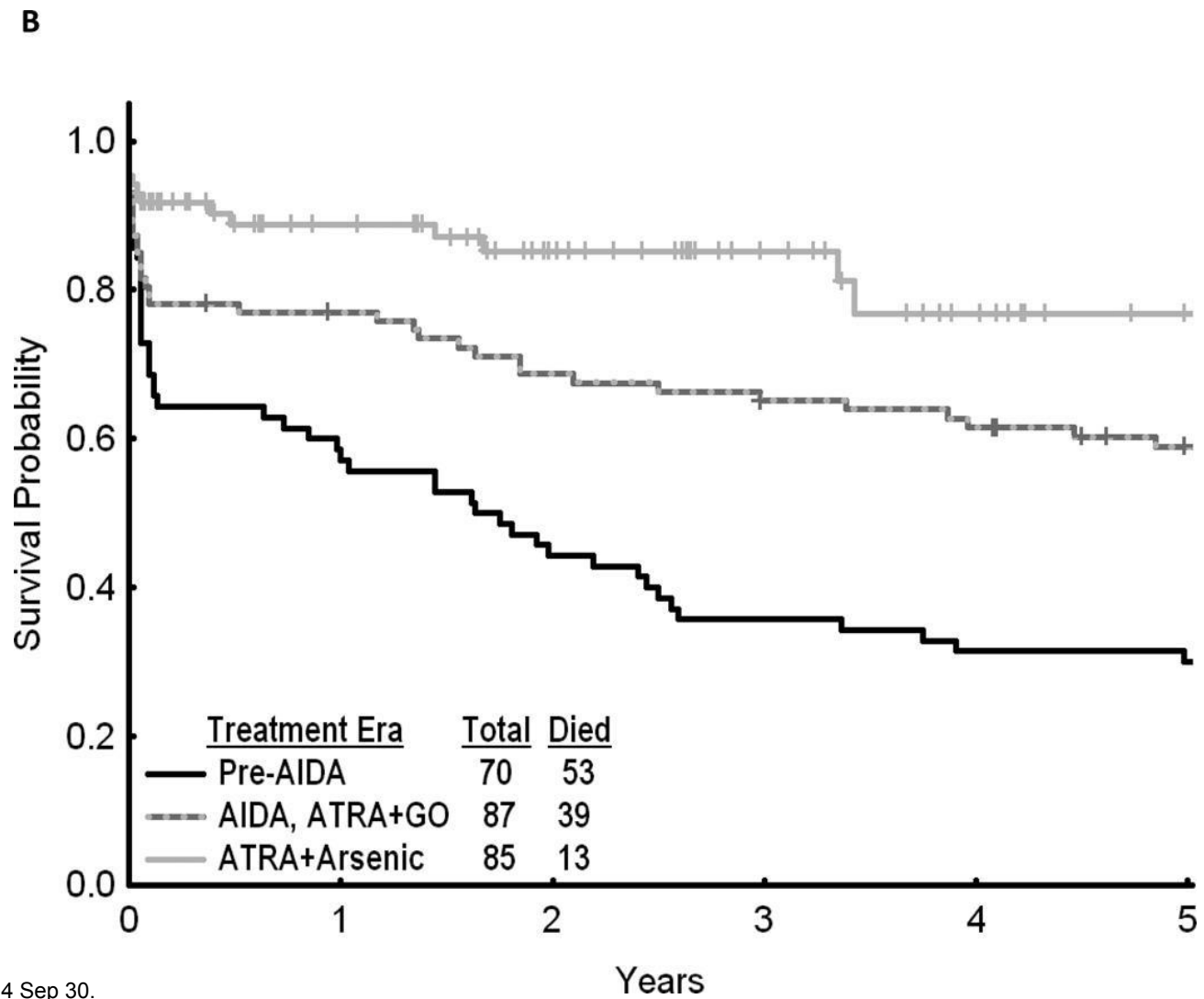
**Поддерживающая терапия в течение 2,5 лет**

АТРА\* 45 мг/м<sup>2</sup>/сут 1-15 дни каждые 3 месяца

Метотрексат 15 мг/м<sup>2</sup>/сут еженедельно

6-Меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup>/сут

\* Для пациентов моложе 20 лет АТРА назначается в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в два приема



[Cancer](#). Author manuscript; available in PMC 2014 Sep 30.

Published in final edited form as:

[Cancer. 2012 Dec 1; 118\(23\): 5811–5818.](#)

Published online 2012 Jun 15. doi: [10.1002/cncr.27623](https://doi.org/10.1002/cncr.27623)

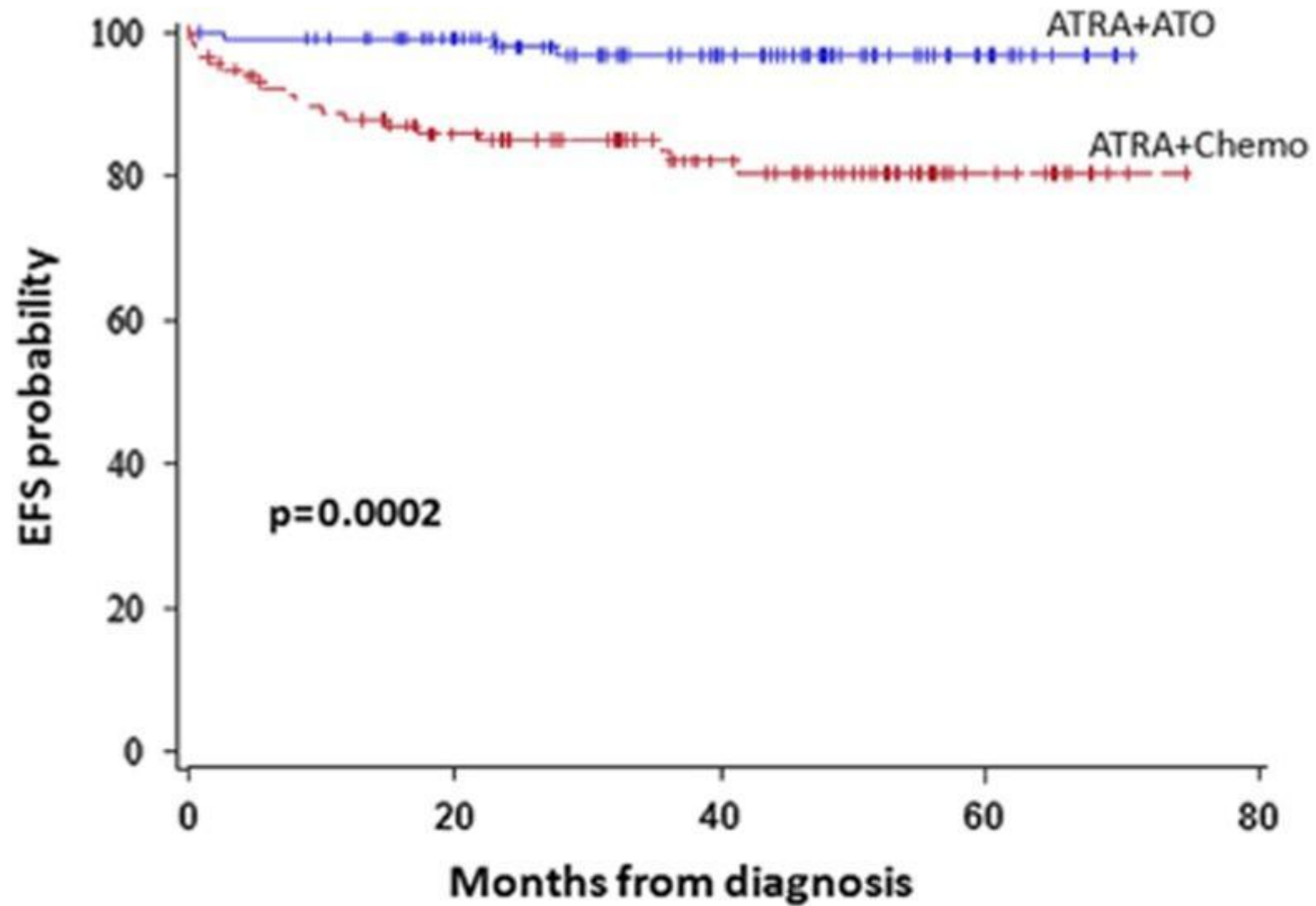
PMCID: PMC4180246

NIHMSID: NIHMS629134

PMID: [22707337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707337/)

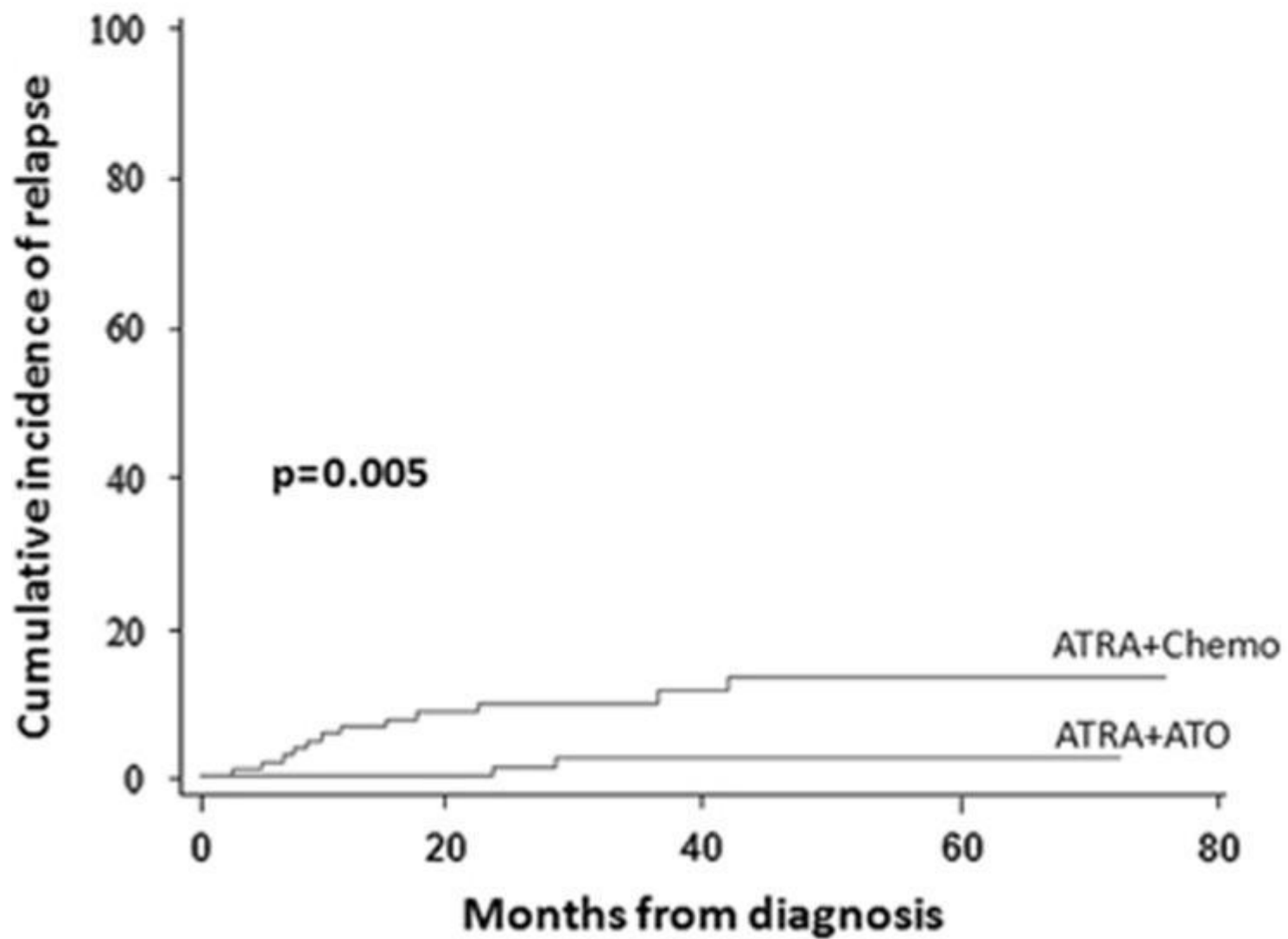
Acute Promyelocytic Leukemia: A Population-Based Study on Incidence and Survival in the United States, 1975 – 2008

[Yiming Chen](#),<sup>1</sup> [Haqop Kantarjian](#),<sup>1</sup> [Haijun Wang](#),<sup>2</sup> [Jorge Cortes](#),<sup>1</sup> and [Farhad Ravandi](#)<sup>1</sup>



[Blood Cancer J.](#) 2015 Apr; 5(4): e304.  
Published online 2015 Apr 17. doi: [10.1038/bcj.2015.25](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.25)  
PMCID: PMC4450325  
PMID: [25885425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885425/)

Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future  
[C C Coombs](#),<sup>1,\*</sup> [M Tavakkoli](#),<sup>1</sup> and [M S Tallman](#)<sup>1,2</sup>



[Blood Cancer J.](#) 2015 Apr; 5(4): e304.

Published online 2015 Apr 17. doi: [10.1038/bcj.2015.25](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.25)

PMCID: PMC4450325

PMID: [25885425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885425/)

Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future

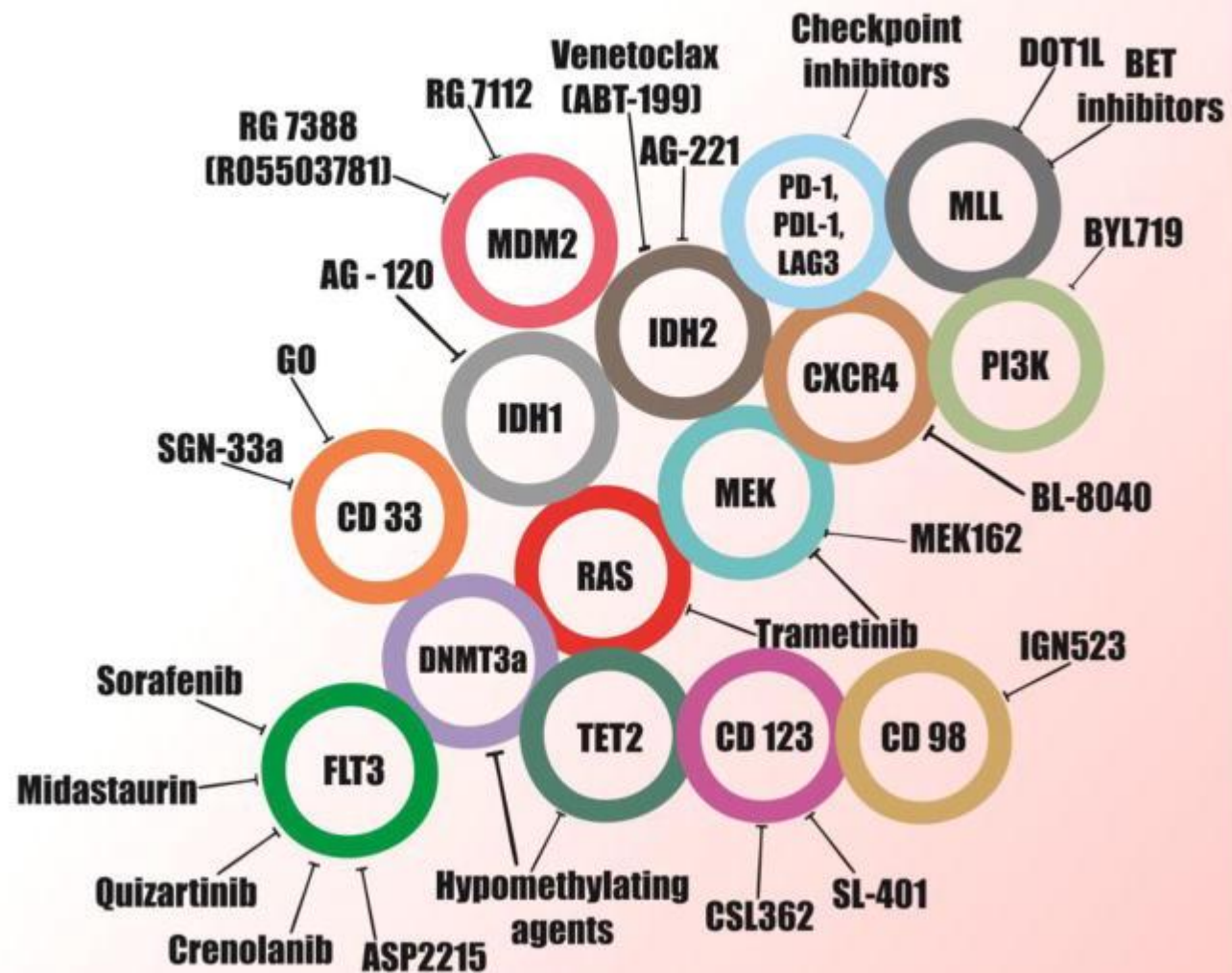
[C.C. Coombs](#),<sup>1,\*</sup> [M. Tavakkoli](#),<sup>1</sup> and [M.S. Tallman](#)<sup>1,2</sup>

# Осложнения

Дифференцировочный синдром:

1. Фебрильная лихорадка без признаков инфекции
2. Дыхательная недостаточность +/- кровохарканье
3. Прибавка в весе (отеки +5 кг)
4. Рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на легочный дистресс-синдром,
5. Плевральный или перикардальный выпот,
6. Гипотензия,
7. Острая почечная недостаточность





Published in final edited form as:

[Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Feb; 110: 20–34.](#)

Published online 2016 Dec 11. doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.004](#)

PMCID: PMC5410376

NIHMSID: NIHMS859990

PMID: [28109402](#)

Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults

[Gevorg Tamamyan](#), MD, MSc, PhD,<sup>a,b</sup> [Tapan Kadia](#), MD,<sup>a</sup> [Farhad](#)

[Ravandi](#), MD,<sup>a</sup> [Gautam Borthakur](#), MD,<sup>a</sup> [Jorge Cortes](#), MD,<sup>a</sup> [Elias](#)

[Jabbour](#), MD,<sup>a</sup> [Naval Daver](#), MD,<sup>a</sup> [Maro Ohanian](#), DO,<sup>a</sup> [Hagop](#)

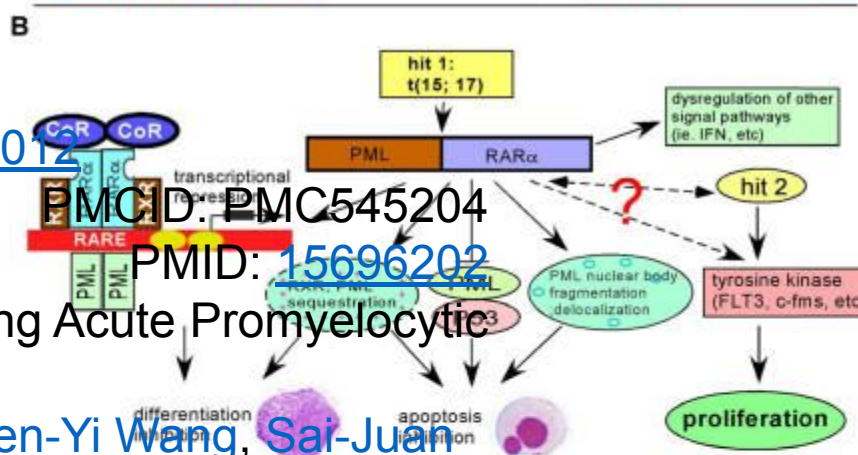
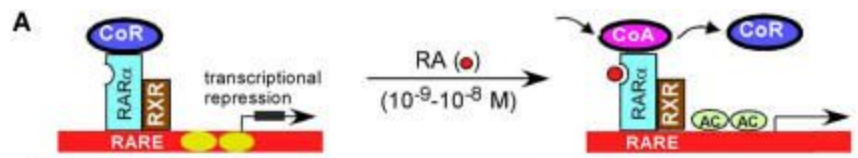
[Kantarjian](#), MD,<sup>a</sup> and [Marina Konopleva](#), MD, PhD<sup>a</sup>

Спасибо за внимание!

PLoS Med. 2005 Jan; 2(1): e12.

Published online 2005 Jan

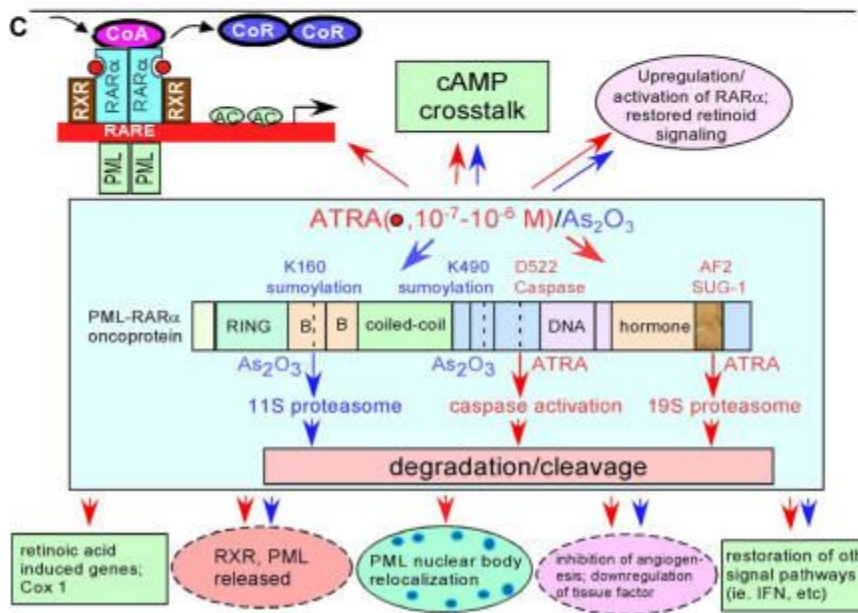
25. doi: [10.1371/journal.pmed.0020012](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020012)



MCID: PMC545204  
PMID: 15696202

### Retinoic Acid and Arsenic for Treating Acute Promyelocytic Leukemia

[Guang-Biao Zhou](#), [Wei-Li Zhao](#), [Zhen-Yi Wang](#), [Sai-Juan Chen](#), and [Zhu Chen](#)\*



PLoS One. 2015; 10(6): e0130343.

Published online 2015 Jun

25. doi: [10.1371/journal.pone.0130343](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130343)

PMCID: PMC4481354

PMID: [26110921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26110921/)

Tetraarsenictetrasulfide and Arsenic Trioxide Exert Synergistic Effects on Induction of Apoptosis and Differentiation in Acute Promyelocytic Leukemia Cells

[Shuping Wang](#),<sup>1</sup> [Min Zhou](#),<sup>2</sup> [Jian Ouyang](#),<sup>2</sup> [Zhirong Geng](#),<sup>1,\*</sup> and [Zhilin Wang](#)<sup>1,\*</sup>

Ying-Jan Wang, Academic Editor

