



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

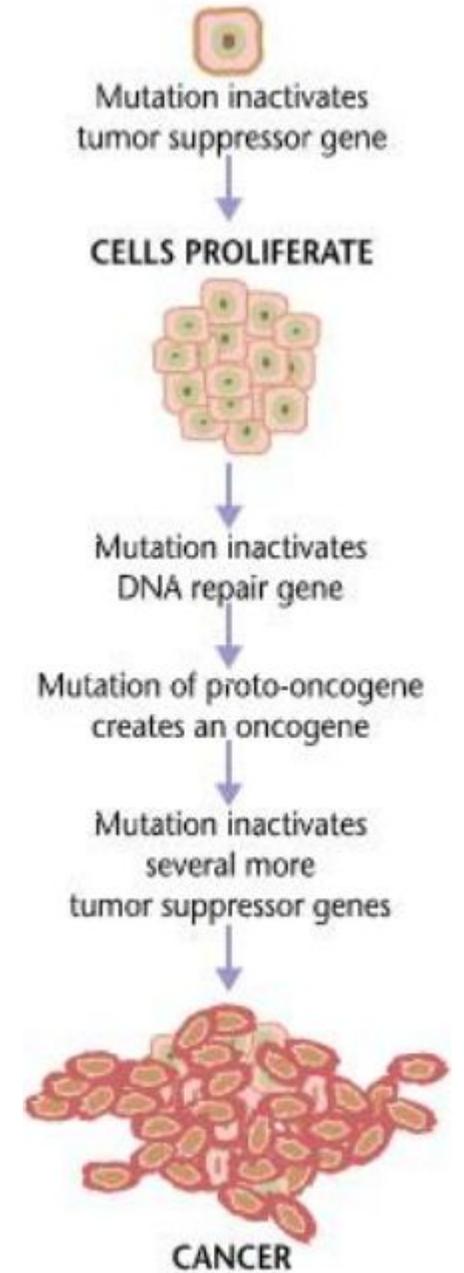
Современная таргентная терапия острого промиелоцитарного лейкоза

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.

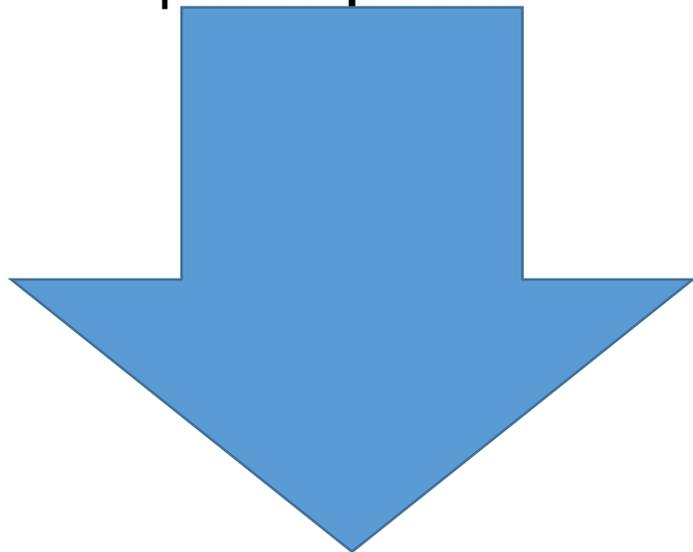
Название подвида	Описание
ОМЛ с характерными генетическими изменениями	<ul style="list-style-type: none"> ОМЛ с транслокациями между хромосомой 8 и хромосомой 21 — [t(8;21)(q22;q22);] RUNX1/RUNX1T1 ОМЛ с инверсиями в хромосоме 16 — [inv(16)(p13.1;q22);] или с внутрихромосомной транслокацией в ней — [t(16;16)(p13.1;q22);] CBFB/MYH11 Острый промиелоцитарный лейкоз с транслокациями между хромосомой 15 и хромосомой 17 — [t(15;17)(q22;q12);] ПМЛ — протеин/АРРК ОМЛ с транслокациями между хромосомой 9 и хромосомой 11 — [t(9;11)(p22;q23);] MLLT3/MLL Мегакариобластный ОМЛ с транслокациями между хромосомой 1 и хромосомой 22 — [t(1;22)(p13;q13);] RBM15/MKL1 и другие
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	Этот подвид включает больных с предшествующим миелодиспластическим синдромом (МДС) или миелопролиферативной болезнью (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 Синдромом Дауна	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"> Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференциацией Острый миелобластный лейкоз без созревания Острый миелобластный лейкоз с созреванием Острый миеломоноцитарный лейкоз Острый монобластный лейкоз и острый моноцитарный лейкоз Острый эритроидный лейкоз Острый мегакариобластный лейкоз Острый базофильный лейкоз Острый эозинофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом

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- <i>trans</i> 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 α

PML:

Туморсупрессирующий протеин

Стимуляция экспрессии HLA-1

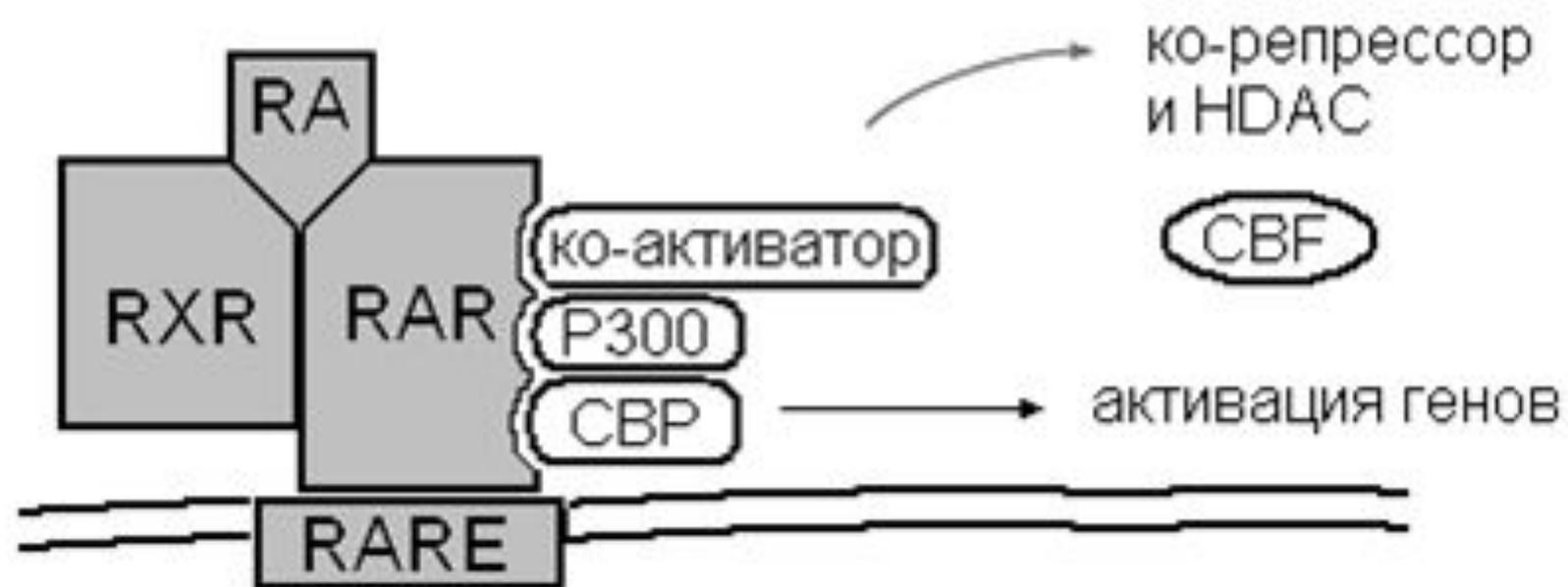
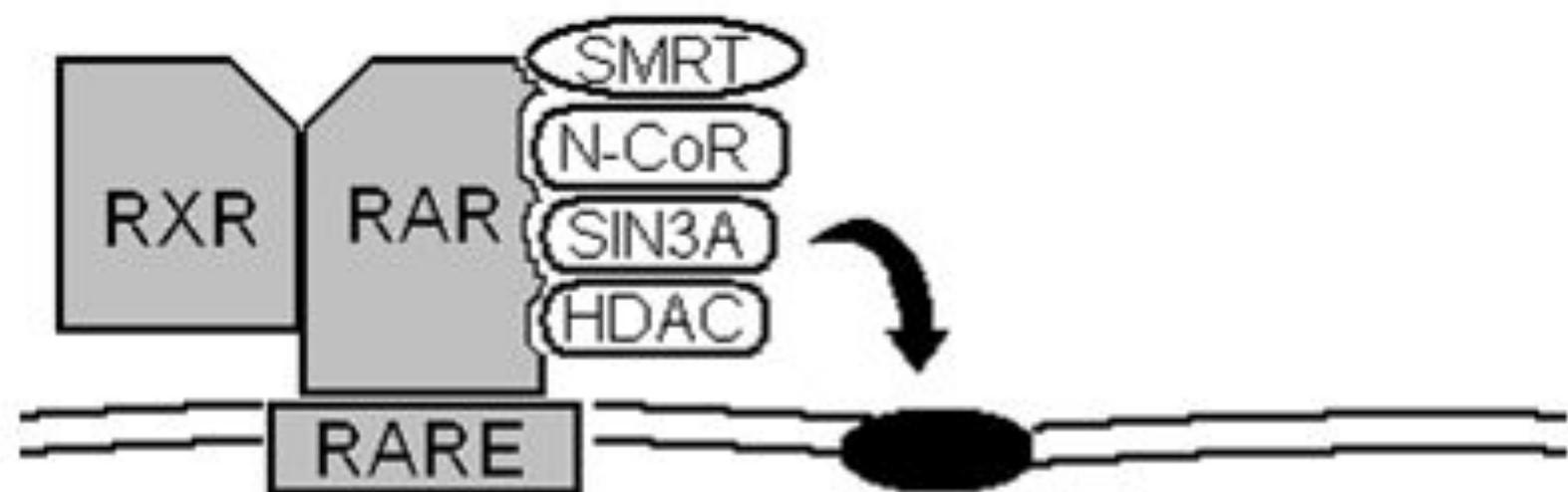
Экспрессия в дифференцированных клетках

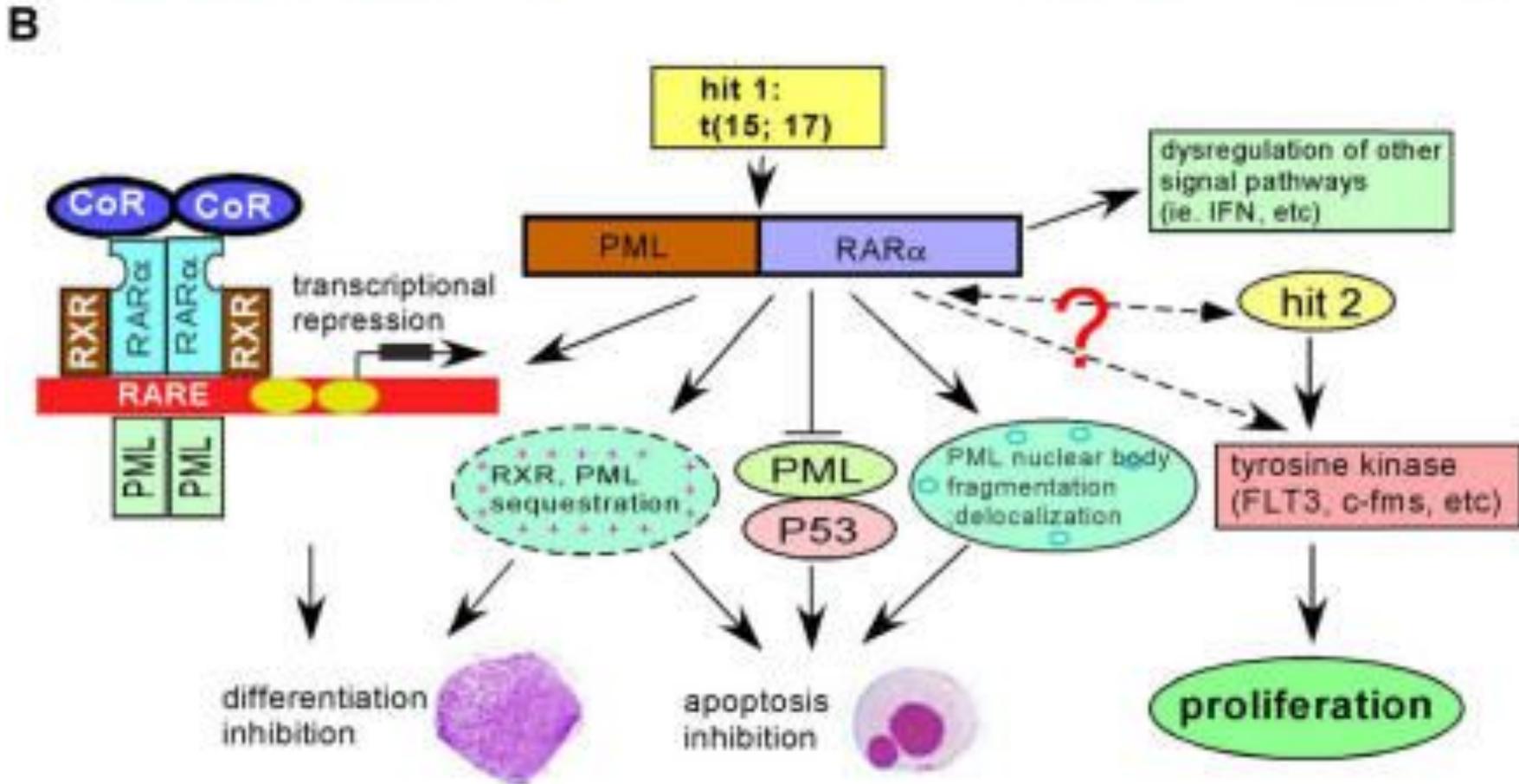
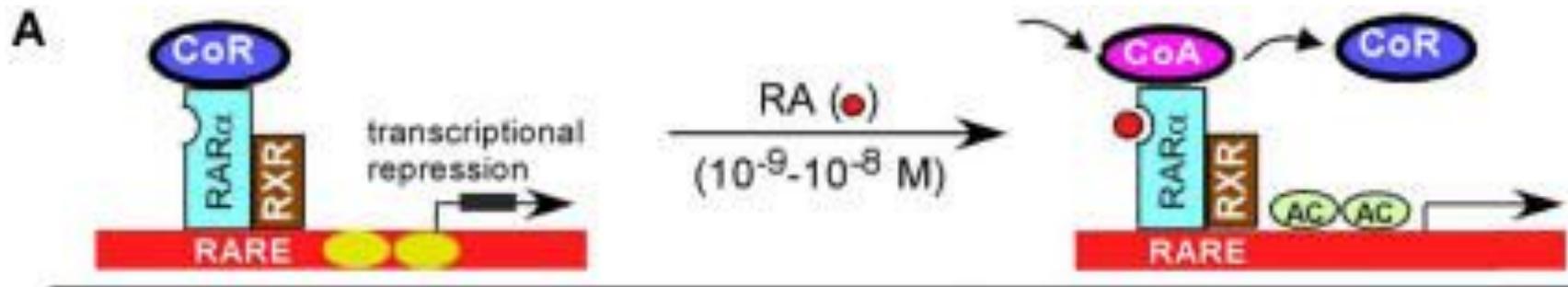
RAR α :

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](#)¹ and [Steven D. Gore](#)²

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 α), расположенного на 17 хромосоме

Общий анализ крови:

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

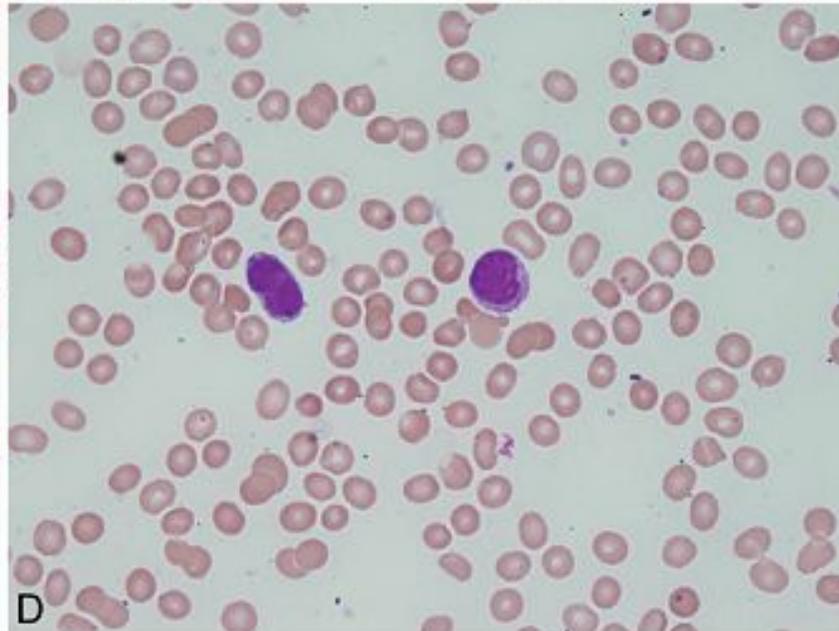
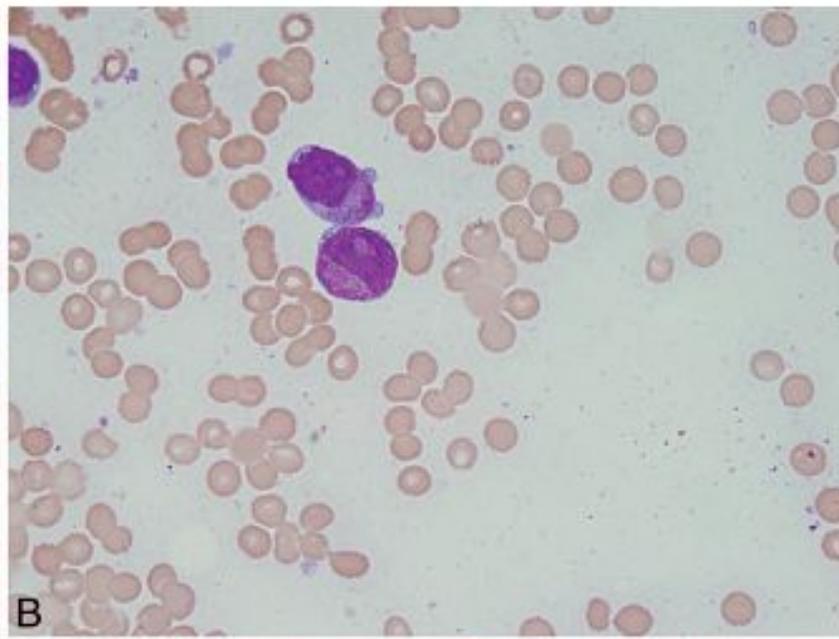
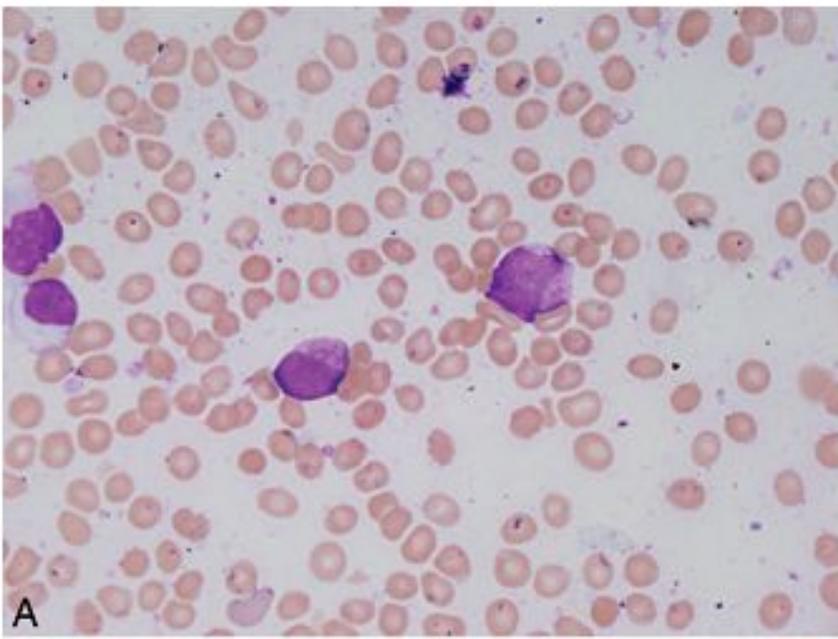
Иммунофенотипирование:

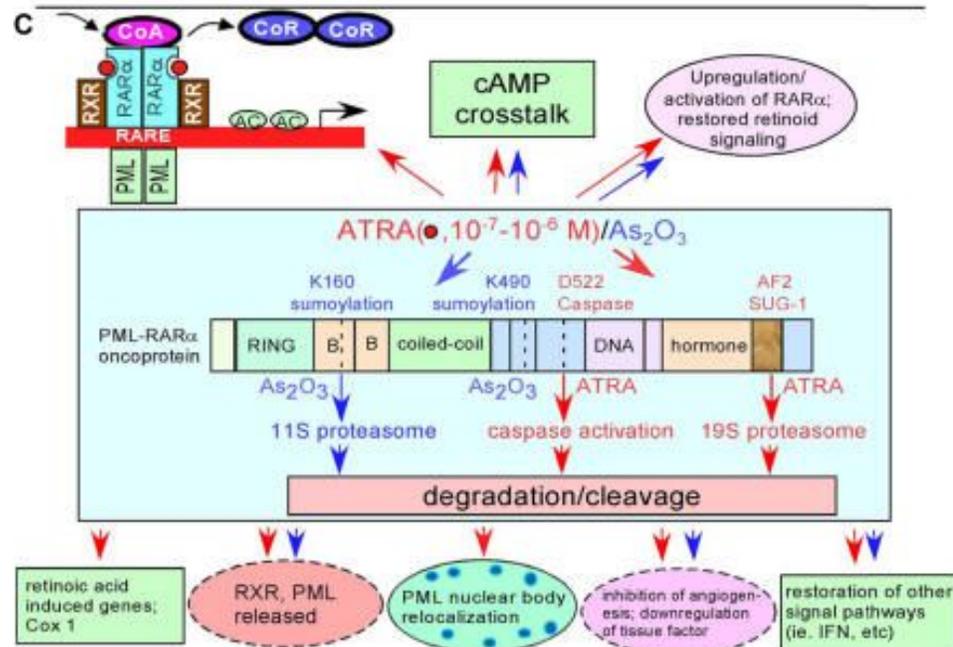
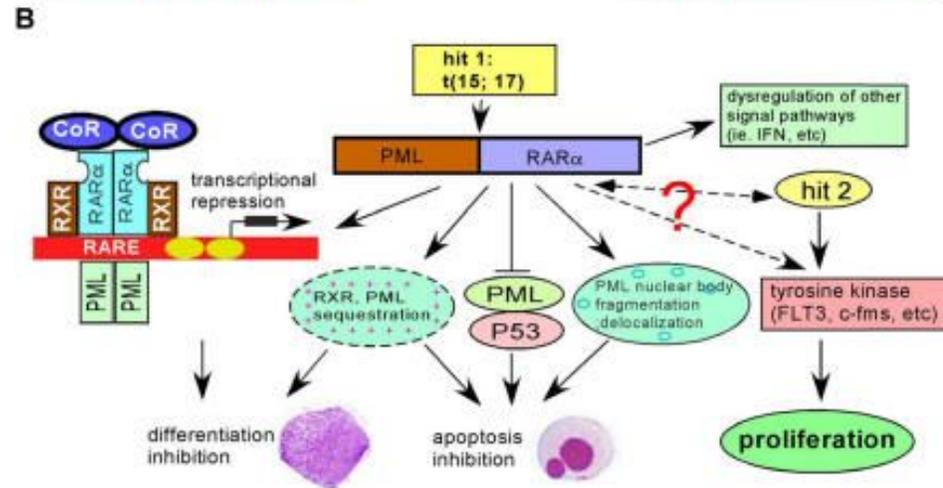
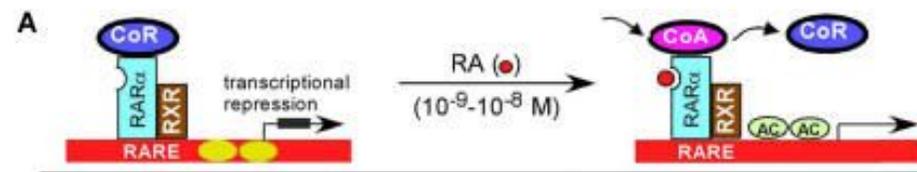
- экспрессия CD13, CD33;
- слабо экспрессируют/отсутствует экспрессия CD34, HLA-DR и CD11b.
- Отсутствует/слабо выражена экспрессия CD15 и CD117.
- Иногда отмечается невыраженная экспрессия CD2 CD56.

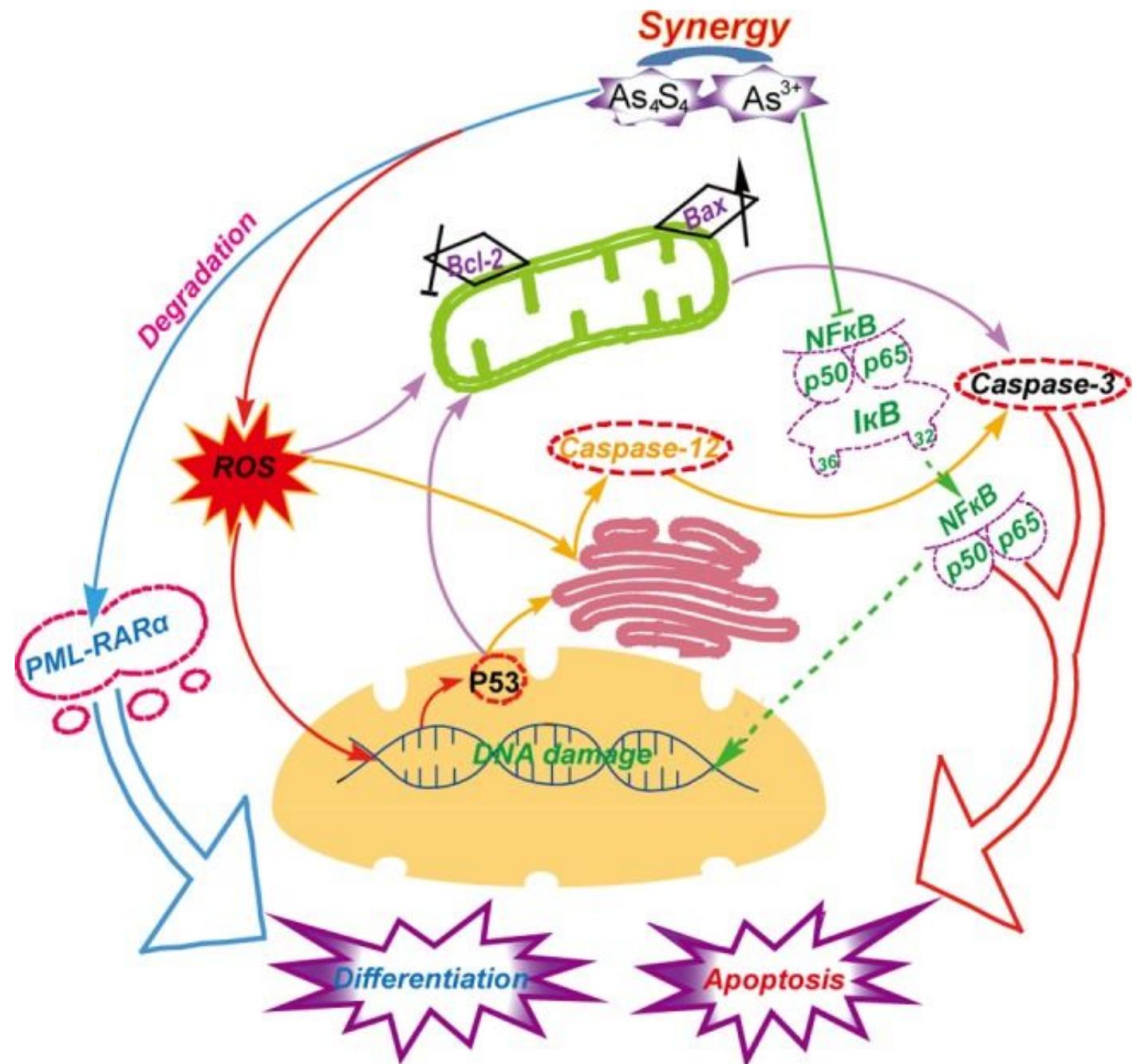
Морфологическое исследование: наличие атипичных форм промиелоцитов в костном мозге и периферической крови.

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







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](#), ¹ [Min Zhou](#), ² [Jian Ouyang](#), ² [Zhirong Geng](#), ^{1,*} and [Zhilin Wang](#) ^{1,*}

Ying-Jan Wang, Academic Editor

PML/RAR⁺положительный ОПЛ

Индукция ремиссии (AIDA)

Ida* 12 мг/м² ИЛИ DNR 60 мг/м² в 2, 4, 6, 8 дни
(> 60 лет только во 2, 4, 6 дни)

АТРА* 45 мг/м²/сут с 1 дня до достижения ремиссии (уровень доказательности А)

Дексаметазон 2,5 мг/м² каждые 12 часов – 1-15 дни (при лейкоцитах более 5x10⁹/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
Консолидация I		
Ida* 5 мг/м ² ИЛИ DNR 25 мг/м ² в 1, 2, 3, 4 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 7 мг/м ² ИЛИ DNR 35 мг/м ² в 1, 2, 3, 4 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 5 мг/м ² ИЛИ DNR 25 мг/м ² в 1-4 дни Ара-С 1000 мг/м ² в 1-4 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни
Консолидация II		
Ida* 5 мг/м ² ИЛИ DNR 45 мг/м ² в 1, 2, 3 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 5 мг/м ² ИЛИ DNR 45 мг/м ² в 1, 2, 3 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 5 мг/м ² ИЛИ DNR 45 мг/м ² в 1-5 дни АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни
Консолидация III		
Ida* 12 мг/м ² ИЛИ DNR 60 мг/м ² в 1 день АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 12 мг/м ² ИЛИ DNR 60 мг/м ² в 1,2 день АТРА* 45 мг/м ² 1-15 дни	Ida* 12 мг/м ² ИЛИ DNR 60 мг/м ² в 1 день Ара-С 200 мг/м ² x 2 раза в сутки в 1-4 дни АТРА* 45 мг/м ² 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).

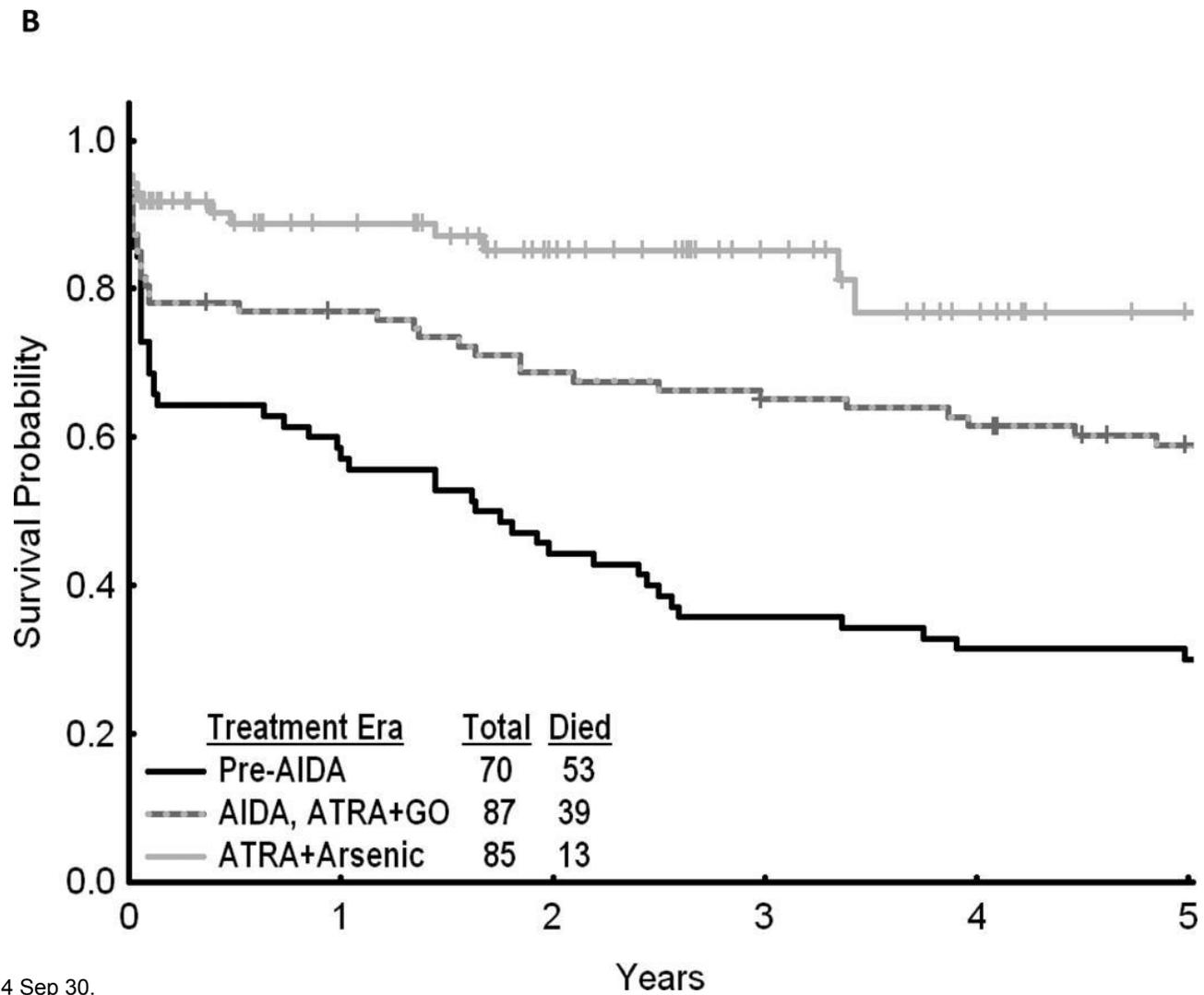
Поддерживающая терапия в течение 2,5 лет

АТРА* 45 мг/м²/сут 1-15 дни каждые 3 месяца

Метотрексат 15 мг/м²/сут еженедельно

6-Меркаптопурин 50 мг/м²/сут

♦ Для пациентов моложе 20 лет АТРА назначается в дозе 25 мг/м² 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)

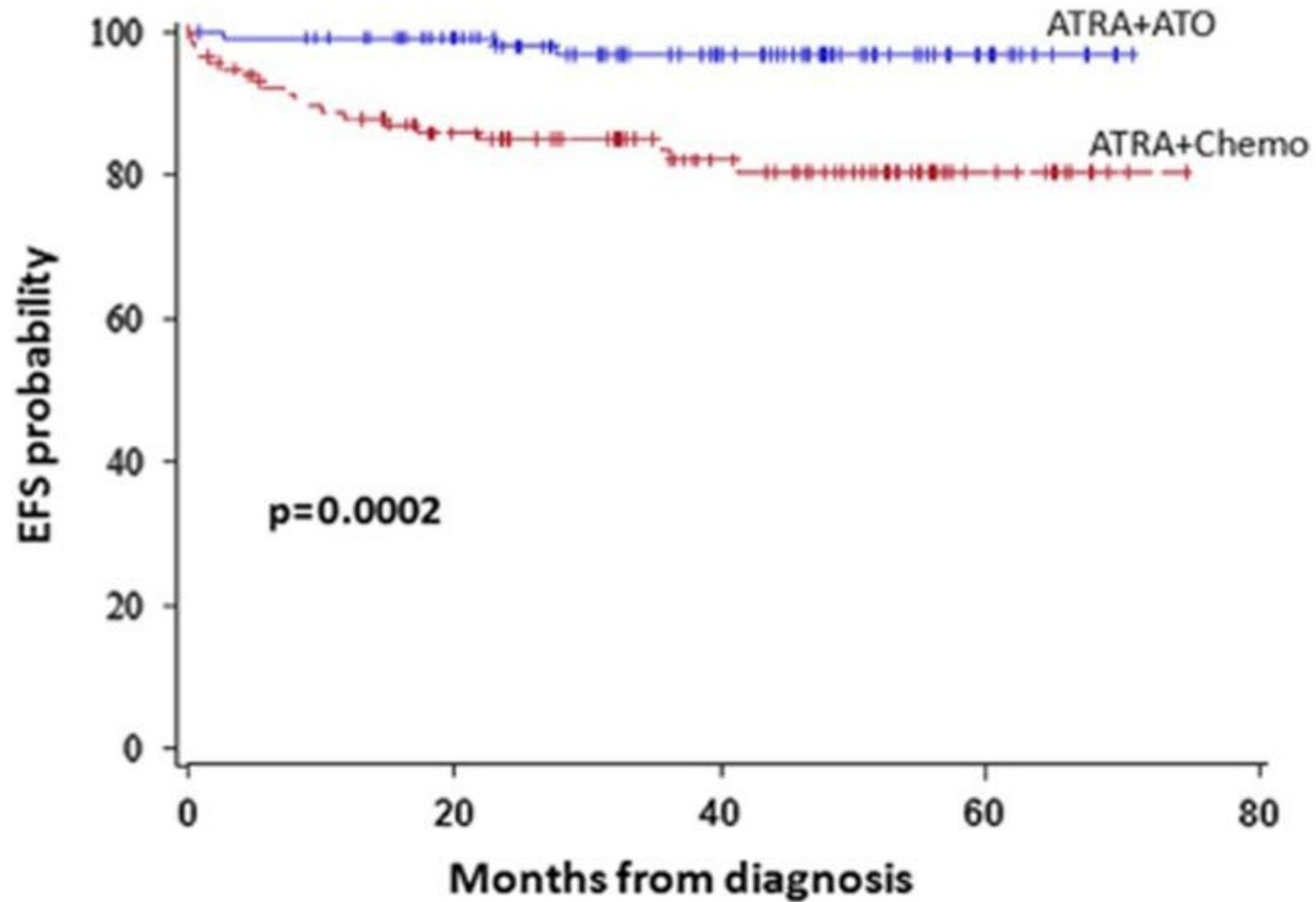
PMCID: PMC4180246

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](#),¹ [Haqop Kantarjian](#),¹ [Haijun Wang](#),² [Jorge Cortes](#),¹ and [Farhad Ravandi](#)¹



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

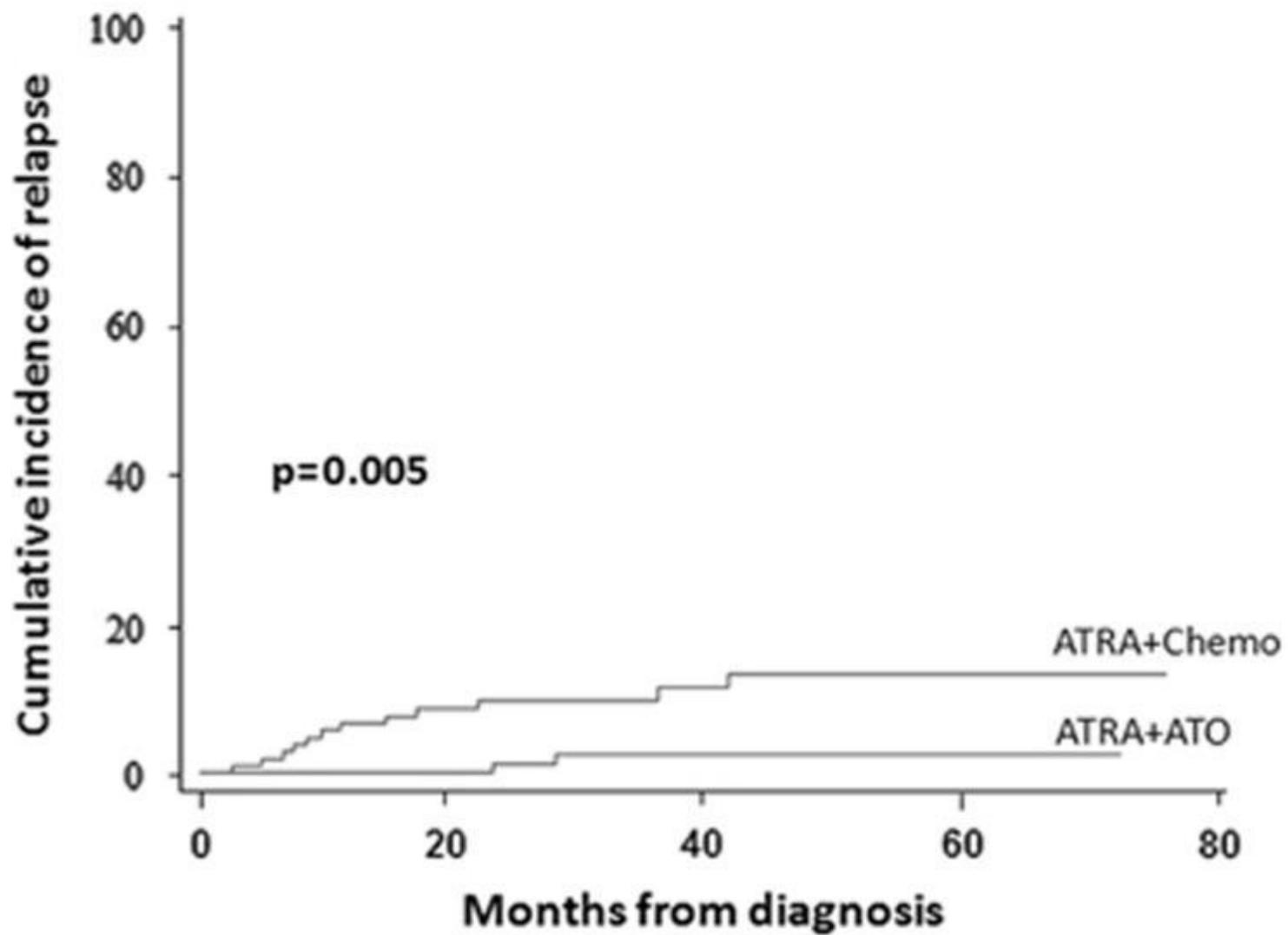
Published online 2015 Apr 17. doi: [10.1038/bcj.2015.25](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.25)

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](#),^{1,*} [M Tavakkoli](#),¹ and [M S Tallman](#)^{1,2}



[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/)

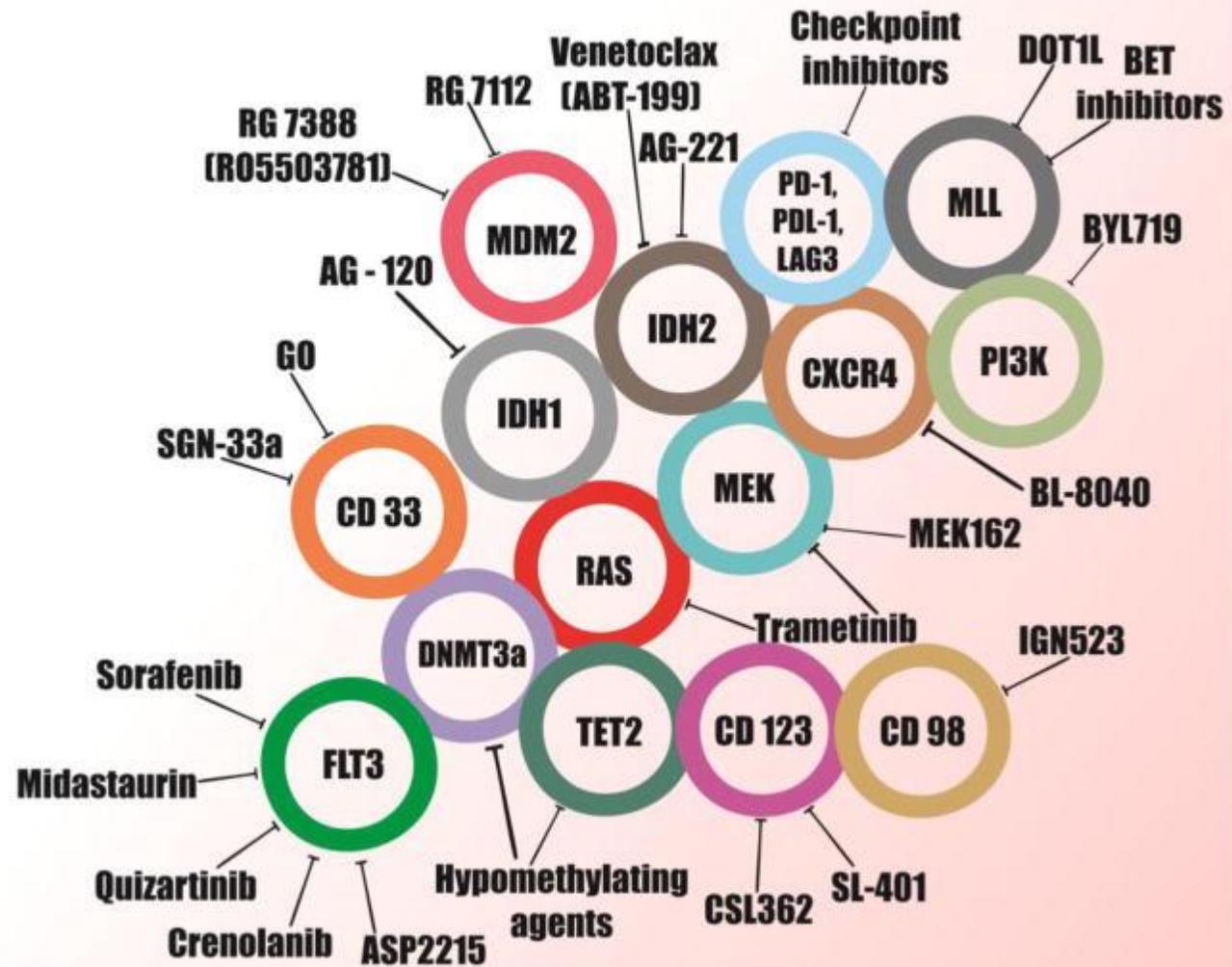
Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future

[C.C. Coombs](#),^{1,*} [M. Tavakkoli](#),¹ and [M.S. Tallman](#)^{1,2}

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](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.004)

PMCID: PMC5410376

NIHMSID: NIHMS859990

PMID: [28109402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109402/)

Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults

[Gevorg Tamamyan](#), MD, MSc, PhD,^{a,b} [Tapan Kadia](#), MD,^a [Farhad](#)

[Ravandi](#), MD,^a [Gautam Borthakur](#), MD,^a [Jorge Cortes](#), MD,^a [Elias](#)

[Jabbour](#), MD,^a [Naval Daver](#), MD,^a [Maro Ohanian](#), DO,^a [Hagop](#)

[Kantarjian](#), MD,^a and [Marina Konopleva](#), MD, PhD^a

Спасибо за внимание!

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](#),¹ [Min Zhou](#),² [Jian Ouyang](#),² [Zhirong Geng](#),^{1,*} and [Zhilin Wang](#)^{1,*}

Ying-Jan Wang, Academic Editor

