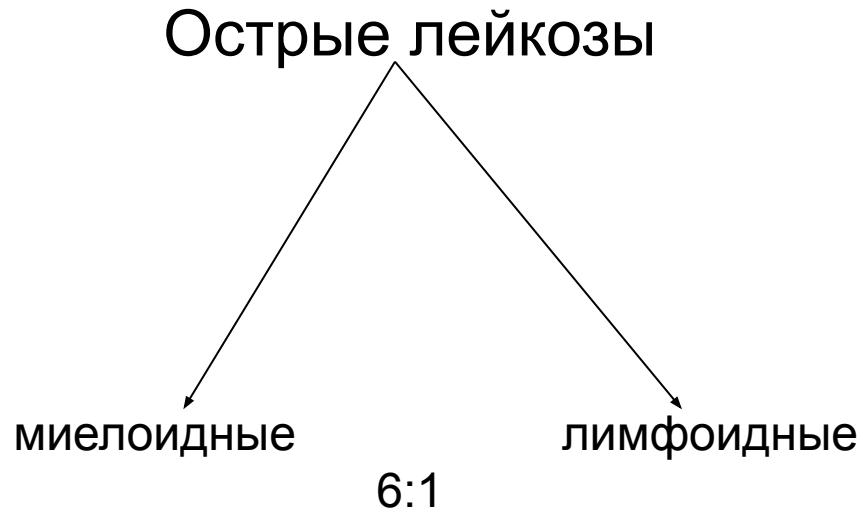


ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

- ❑ Гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризующаяся первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) клетками с вытеснением нормального гемопоэза и инфильтрацией различных органов и тканей
- ❑ Злокачественные клональные опухоли кроветворной ткани, субстратом которых являются клетки-предшественницы гемопоэза
- ❑ ОЛ составляют 3% злокачественных опухолей человека
5 случаев на 100 000 населения в год

Принципы диагностики острых лейкозов

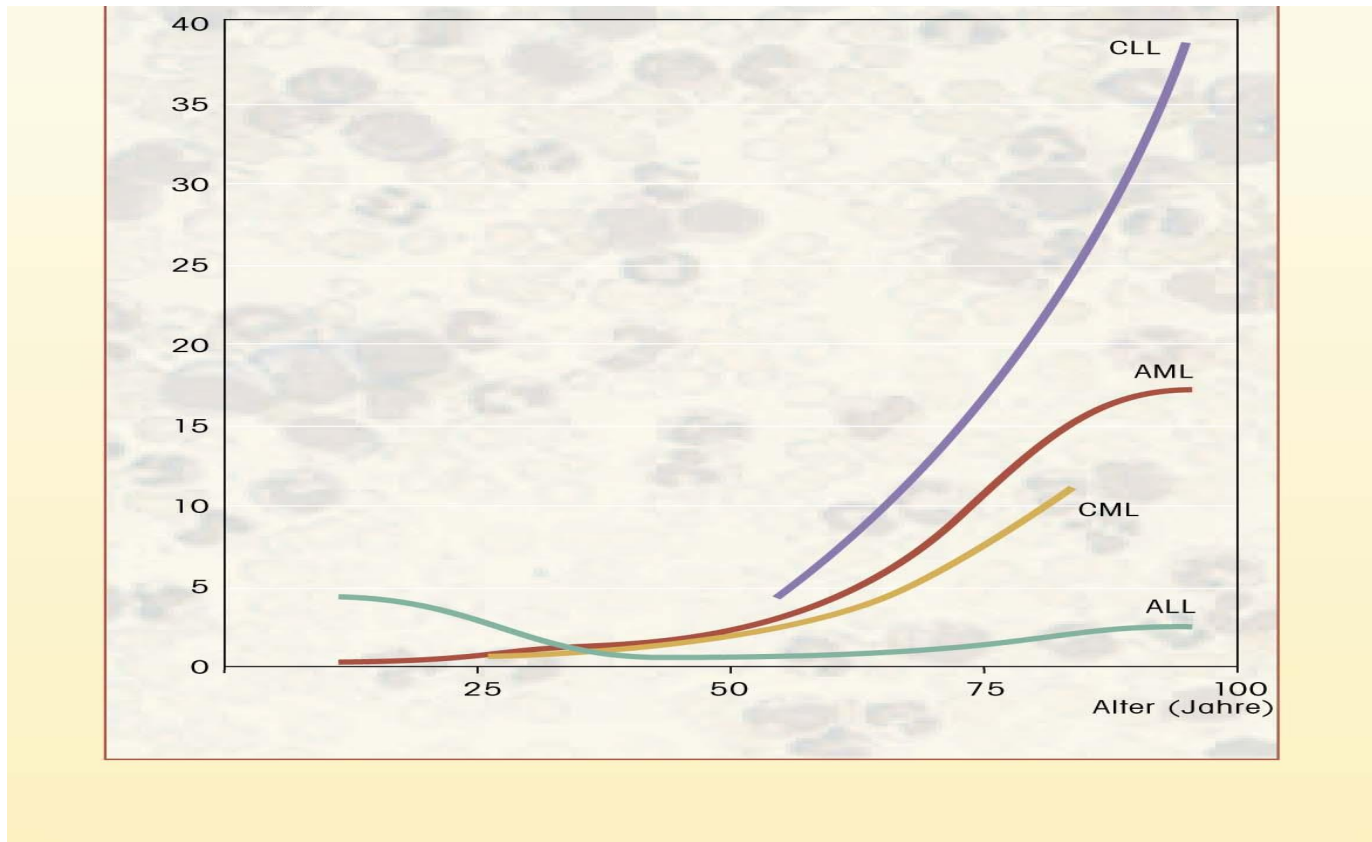
- морфология периферической крови и костного мозга – (наличие $\geq 30\%$ бластов в костном мозге – FAB-классификация; $\geq 20\%$ - ВОЗ-классификация)
- цитохимические характеристики бластных клеток
- иммунофенотипирование бластных клеток
- цитогенетическое исследование
- молекулярно-биологическое исследование



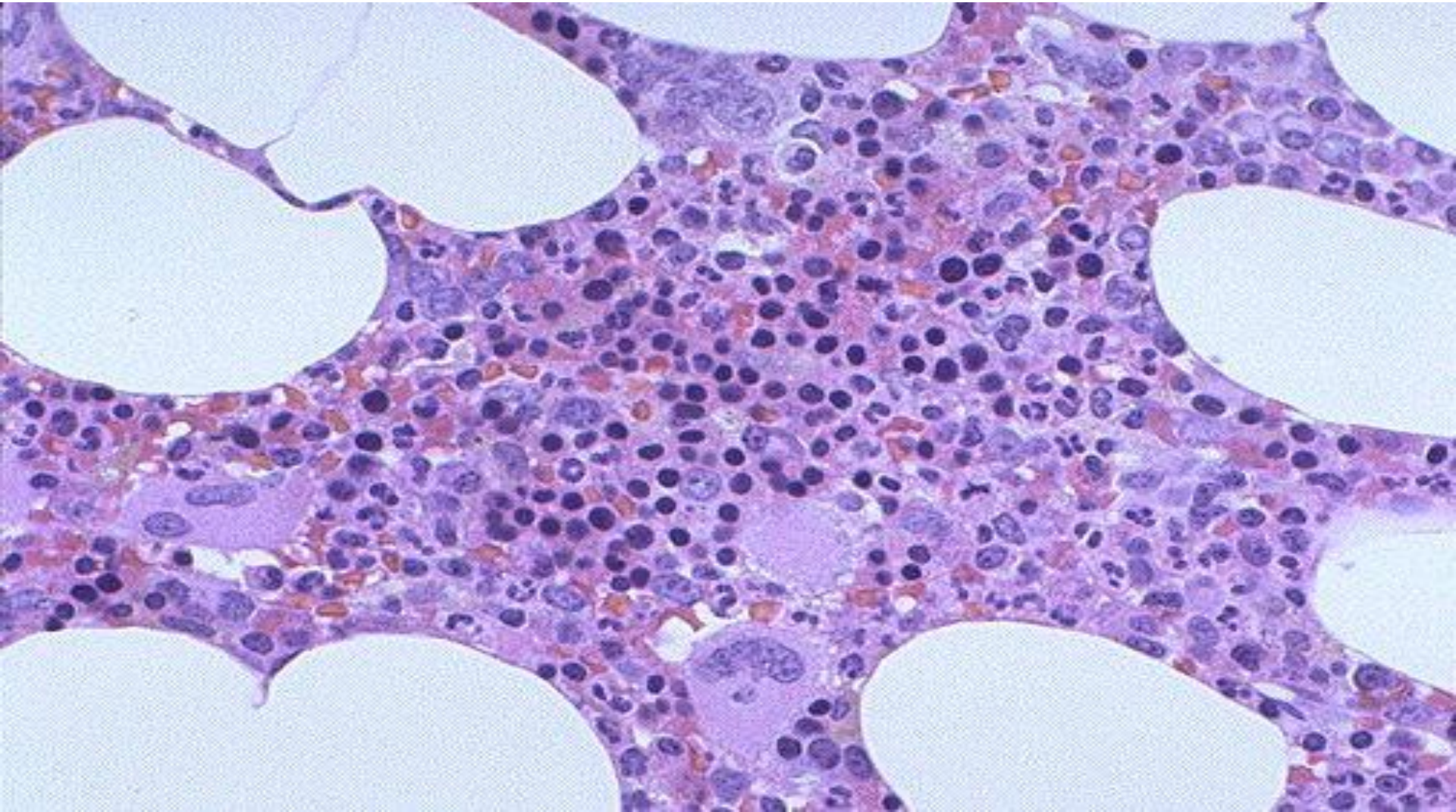
Термин острые миелоидные лейкозы объединяет группу острых лейкозов, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся между собой определенными морфологическими, цитохимическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими и молекулярно-биологическими характеристиками.

Эпидемиология ОМЛ

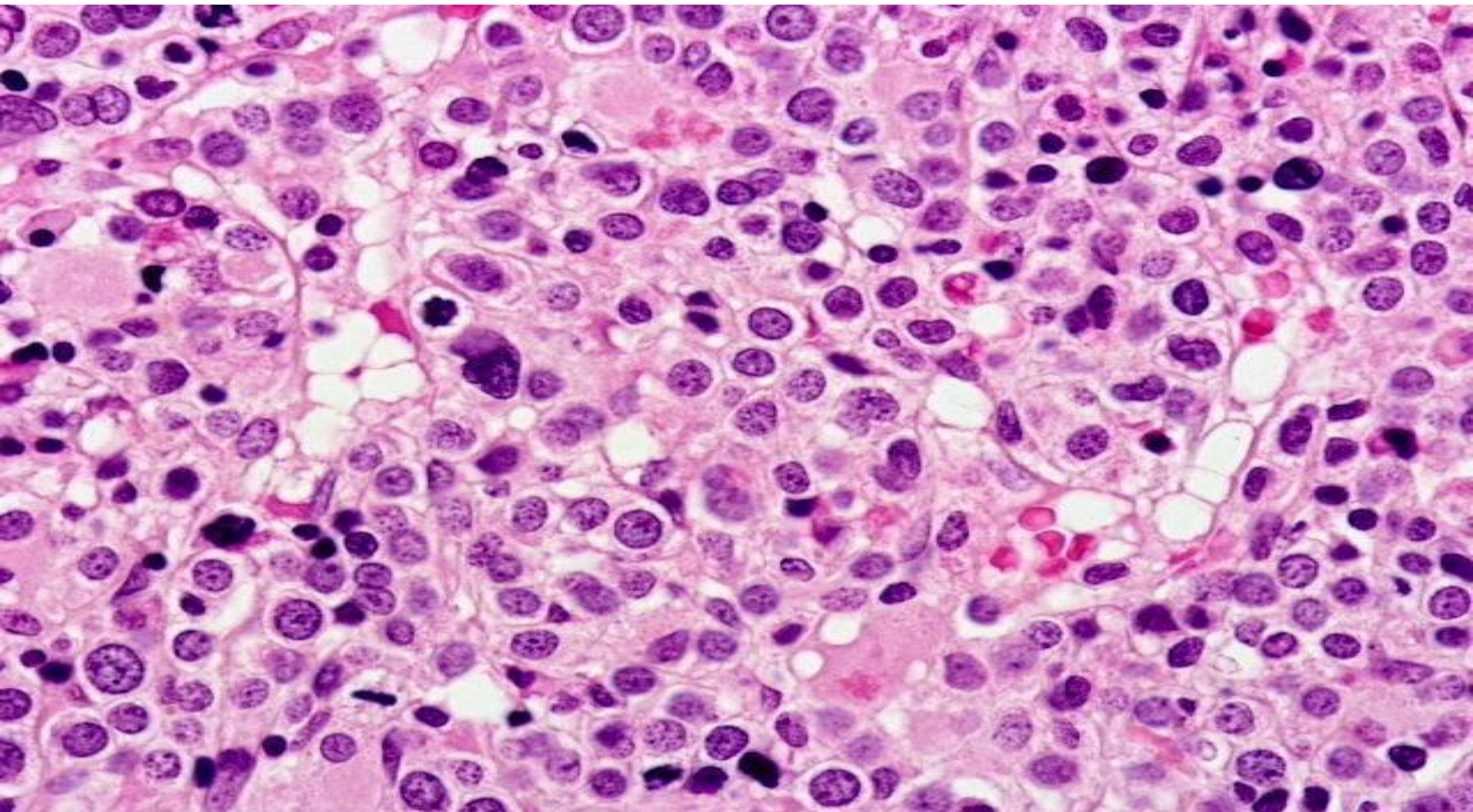
- ❑ дети 6-8 случаев на 1 000 000 населения в год
- ❑ взрослые 12-20 случаев на 1 000 000 населения в год
- ❑ пожилые 40-60 случаев на 1 000 000 населения в год



Нормальный костный мозг: клеточная гетерогенность



Костный мозг при ОМЛ: мономорфная картина



Клиническая картина

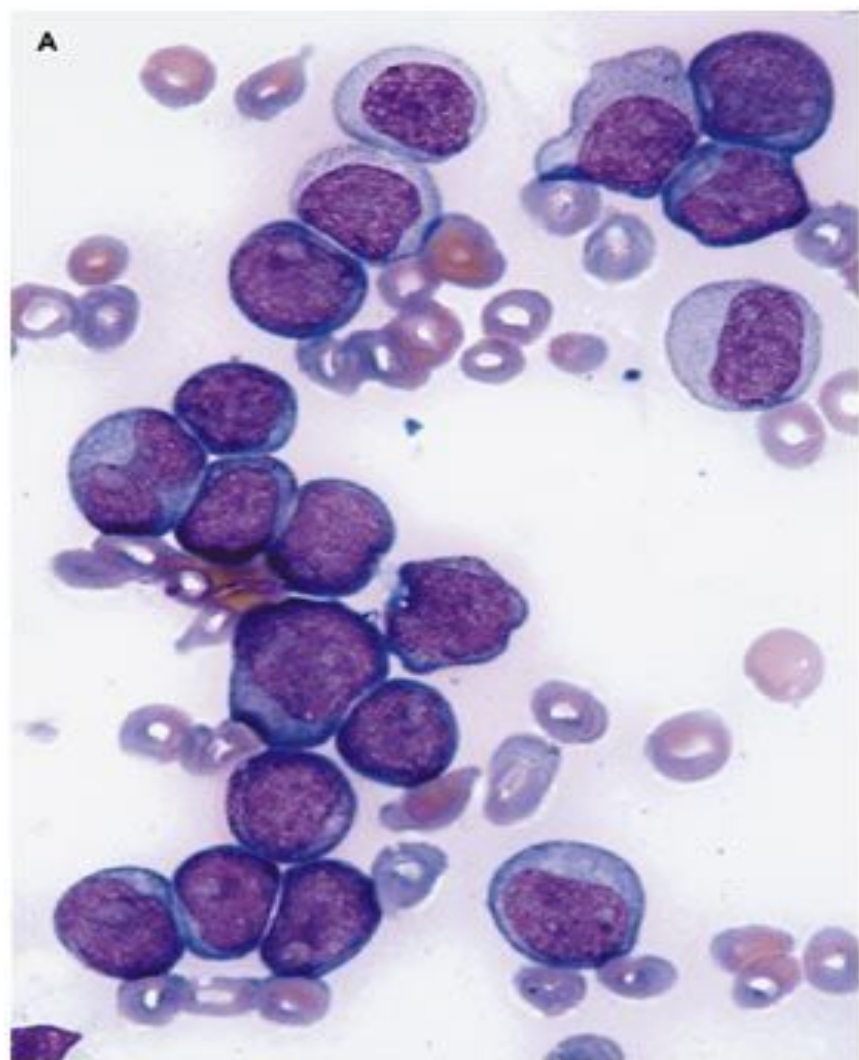
- ❑ Костно-мозговая недостаточность
 - анемия
 - нейтропения
 - тромбоцитопения
- ❑ Экстрamedулярные поражения
 - кожа
 - десны
 - ЦНС и другие органы и ткани
- ❑ Прролиферативный синдром
- ❑ Коагулопатия
- ❑ Лейкостаз
 - диспноэ
 - боли в грудной клетке
 - головные боли
 - нарушение сознания
 - парез черепно-мозговых нервов
 - приапизм
- ❑ Синдром острого лизиса опухоли
 - гиперурикемия
 - острая почечная недостаточность
 - ацидоз
 - гипокальциемия
 - гиперфосфатемия

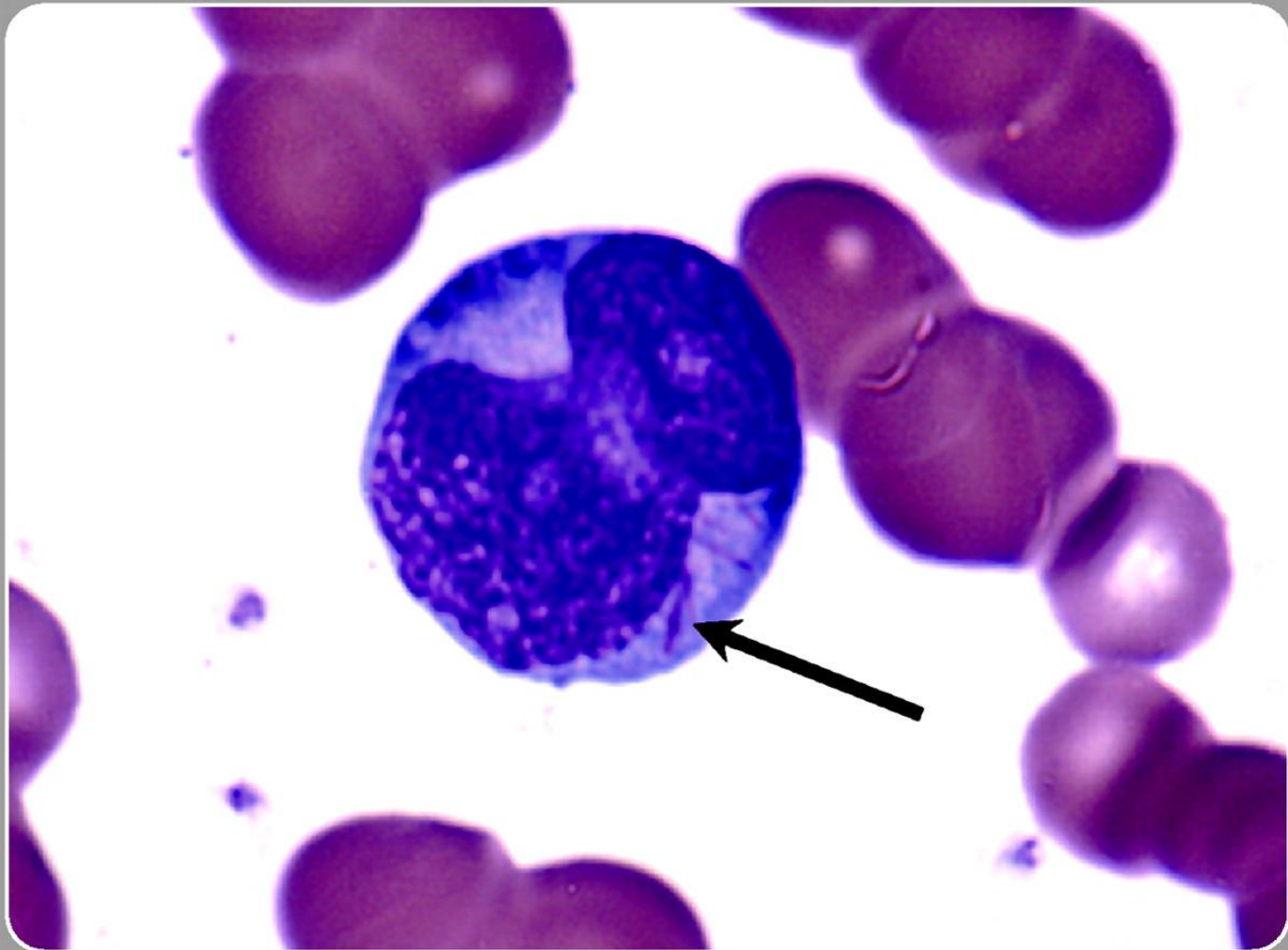




Диагностика

- ❑ Цитологическое исследование
 - периферическая кровь
 - костный мозг (аспират / биопсия)
- ❑ Цитохимическое исследование
 - миелопероксидаза и судан черный В (для ОМЛ (+) $\geq 3\%$)
 - неспецифическая α -эстераза, ингибируемая фторидом натрия (для Острого Монобластного Лейкоза)
 - диффузная ШИК-реакция (для Острого Миелобластного Лейкоза)
- ❑ Иммунофенотипическое исследование
 - гемопоэтические предшественники (CD34; HLA-DR; CD45)
 - миелоидные антигены (CD13; CD33; CD117(c-kit))
 - моноцитарные антигены (CD14; CD64)
 - эритроидные антигены (гликофорин А; CD71)
 - мегакариоцитарные антигены (CD41a; CD42b; CD61)
- ❑ Цитогенетическое исследование
- ❑ Молекулярно-биологическое исследование
 - сцепленные гены (fusion transcripts): PML-RAR α ; AML1/ETO; MLL...; CBF- β /MYH11; DEK/CAN
 - мутационные гены: FLT3; CEBPA; NPM





Цитохимические реакции, характерные для ОМЛ

	MPO > 3	SBB > 3	CAE	ANB	PAS	AP
M1	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
M2	+	+	+/-	-/+	+	+/-
M3	+	+	+	-/+	+	+/-
M4	+	+	+/-	+	+	+
M5	-/+	-/+	-/+	+	+	+

MPO - миелопероксидаза

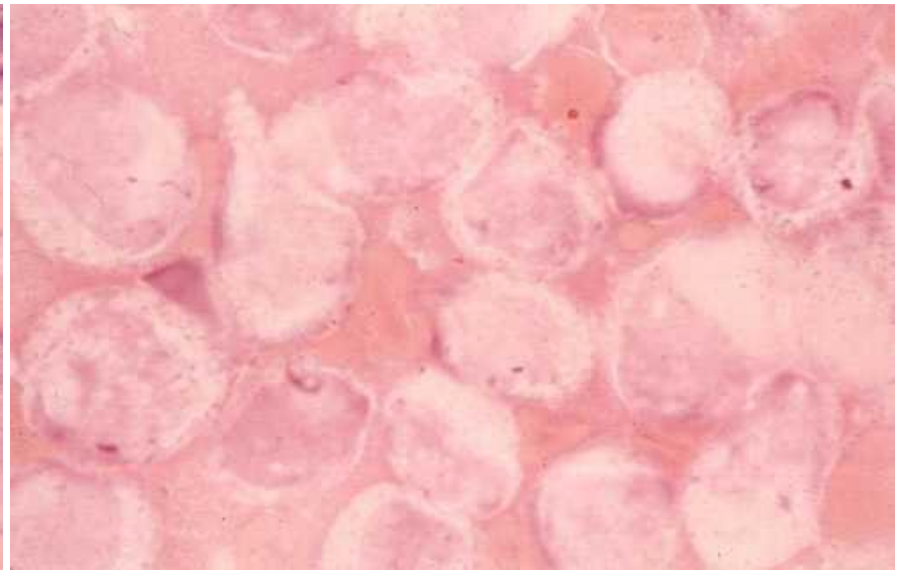
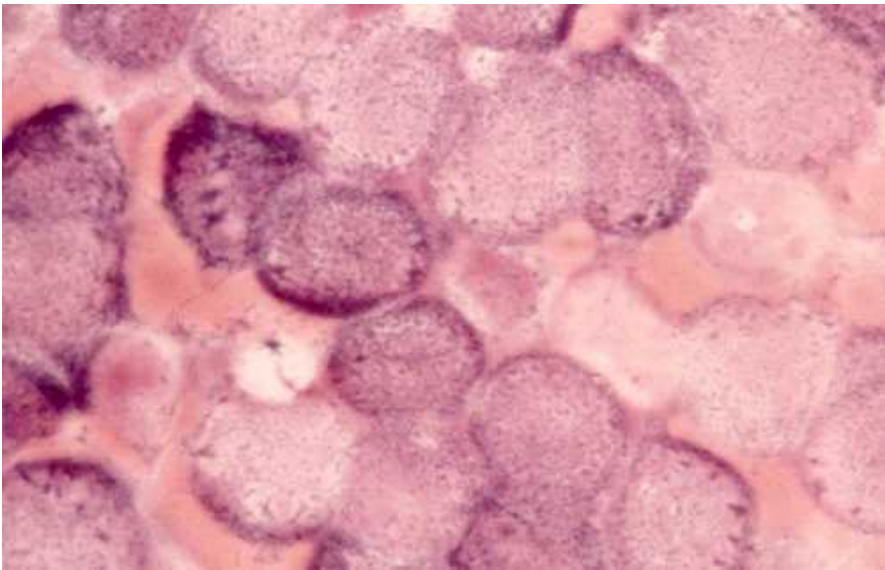
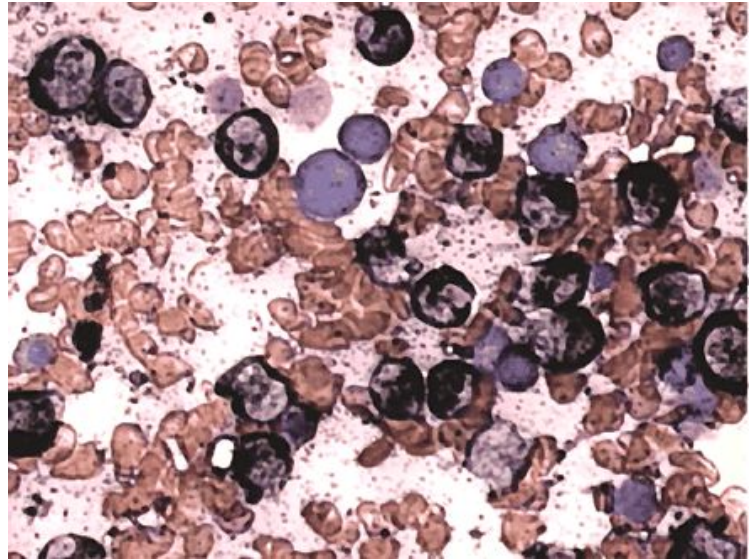
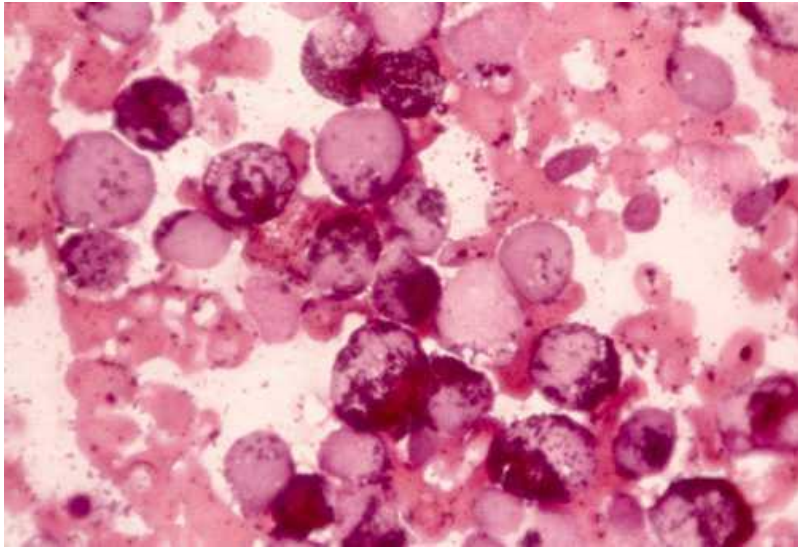
SBB - судан черный

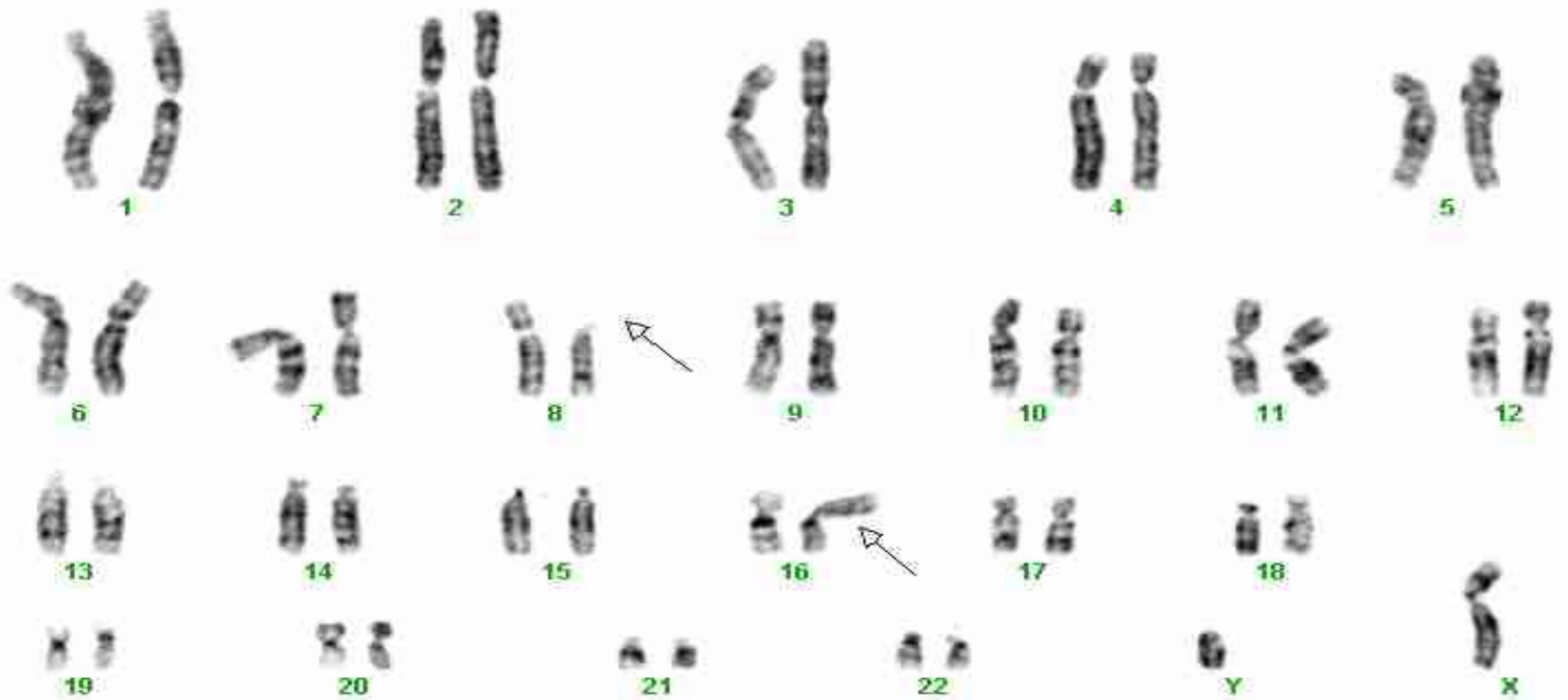
PAS - периодическая Шифф-кислота (окраска на гликоген)

CAE - хлорацетат эстераза

ANB - альфа нафтил бутиратэстераза

AP - кислая фосфатаза





46,XY,t(8;16)(p11;p13)

Классификация ОМЛ (FAB 1976-85 гг.)

- ❑ M0 - острый недифференцированный лейкоз
- ❑ M1 - острый миелобластный лейкоз без признаков созревания
- ❑ M2 - острый миелобластный лейкоз с признаками созревания
M2baso – базофильно-клеточный
- ❑ M3 - острый промиелоцитарный лейкоз
гранулярный вариант (M3)
гипогранулярный вариант (M3v)
- ❑ M4 - острый миеломонобластный лейкоз
M4eos – с эозинофилией
- ❑ M5 - острый монобластный лейкоз
M5a - монобластный без признаков созревания
M5b – монобластный с признаками созревания
- ❑ M6 - острый эритробластный лейкоз (эритробласты $\geq 50\%$ и миелобласты $\geq 30\%$ от незэритроидных клеток)
- ❑ M7 - острый мегакариобластный лейкоз

ОМЛ с минимальной дифференцировкой

Цитоморфология/Цитохимия:

- Нет признаков миелоидной дифференцировки
- МПО, судан черный <3%

Имунофенотипирование:

Антигены ассоциируемые с ранним гемопоэзом:

CD34+, CD38+, HLA-DR+

Обычно: CD13+, CD117+, CD33+ (~60%)

Нет антигенов миелоидной и моноцитарной дифференцировки:

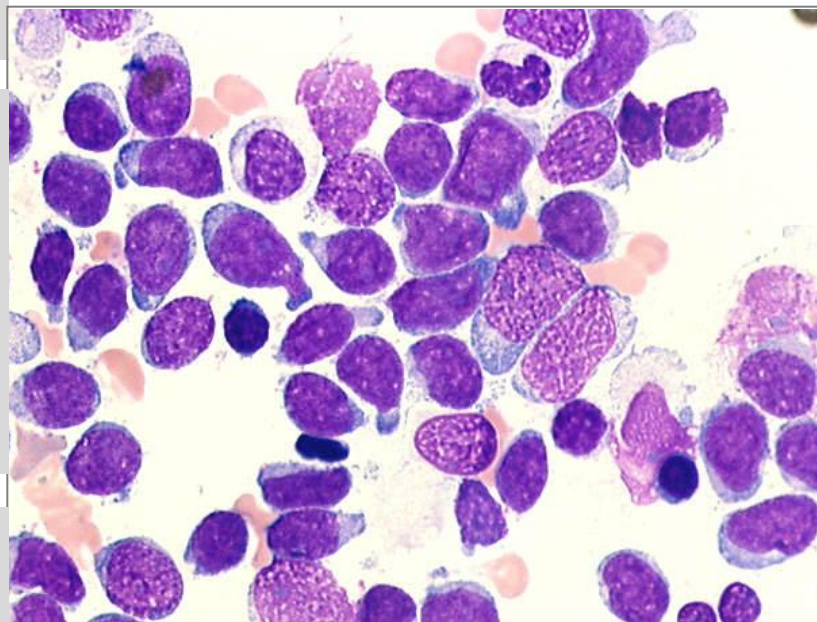
CD11b-, CD14-, CD15-, CD64-, CD65-

Цитогенетика:

Нет специфических поломок

RUNX1 (=AML1) мутации гена: ~25%

FLT3 мутации гена : ~20%.



ОМЛ без созревания

Цитоморфология/Цитохимия:

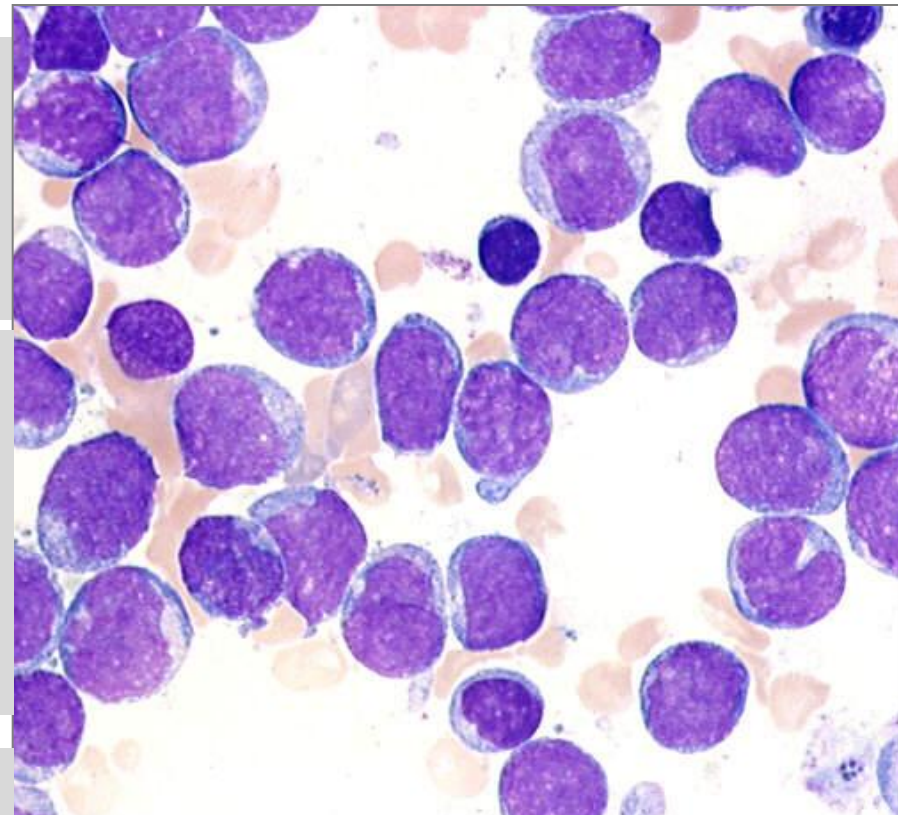
Бластов $\geq 90\%$ из клеток неэритроидного ряда
Созревающие формы нейтрофилов $< 10\%$
МПО и судан черный $\geq 3\%$
палочки Ауэра

Иммунофенотипирование:

Экспрессия МПО
Антигены миелоидной дифференцировки:
CD13+, CD33+, CD117+
CD34+, HLA-DR+: $\sim 70\%$
Отсутствуют: CD15-, CD65- (гранулоцитарные)
или CD14-, CD64- (моноцитарные)

Цитогенетика:

Нет специфических поломок



ОМЛ с созревания

Цитоморфология/Цитохимия:

≥10% созревающие формы нейтрофильного ряда
<20% клеток моноцитарного ряда

Имунофенотипирование:

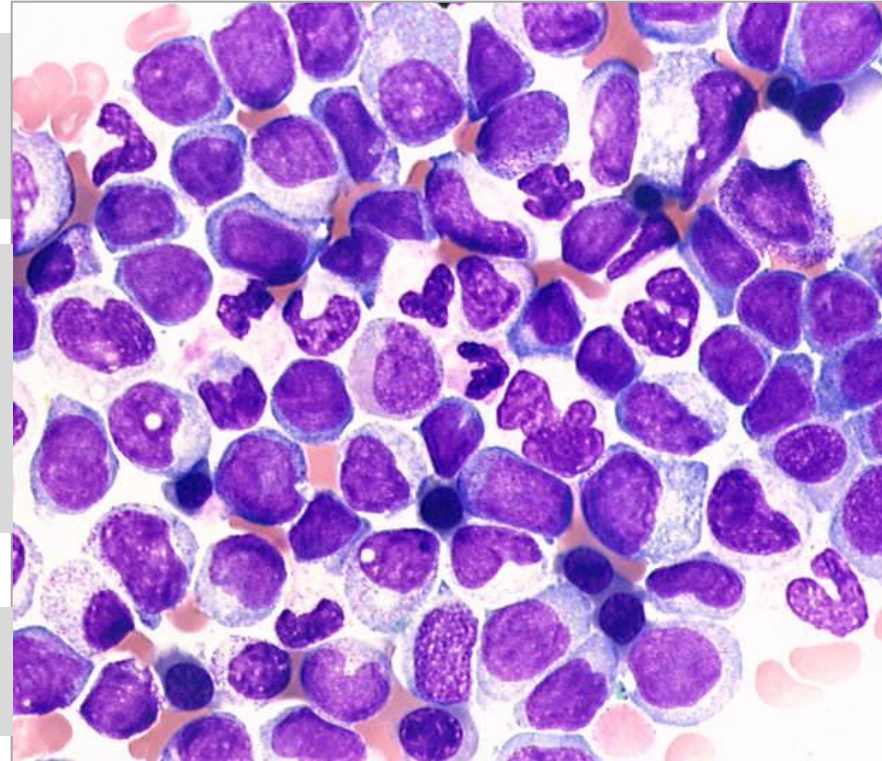
Экспрессия МПО

Антигены миелоидной дифференцировки: CD13+,
CD33+, CD65+, CD11b+, CD15+

Частая экспрессия: CD34+, HLA-DR+, CD117+

Цитогенетика:

Нет специфических поломок



Острый миеломоноцитарный лейкоз

Цитоморфология/Цитохимия:

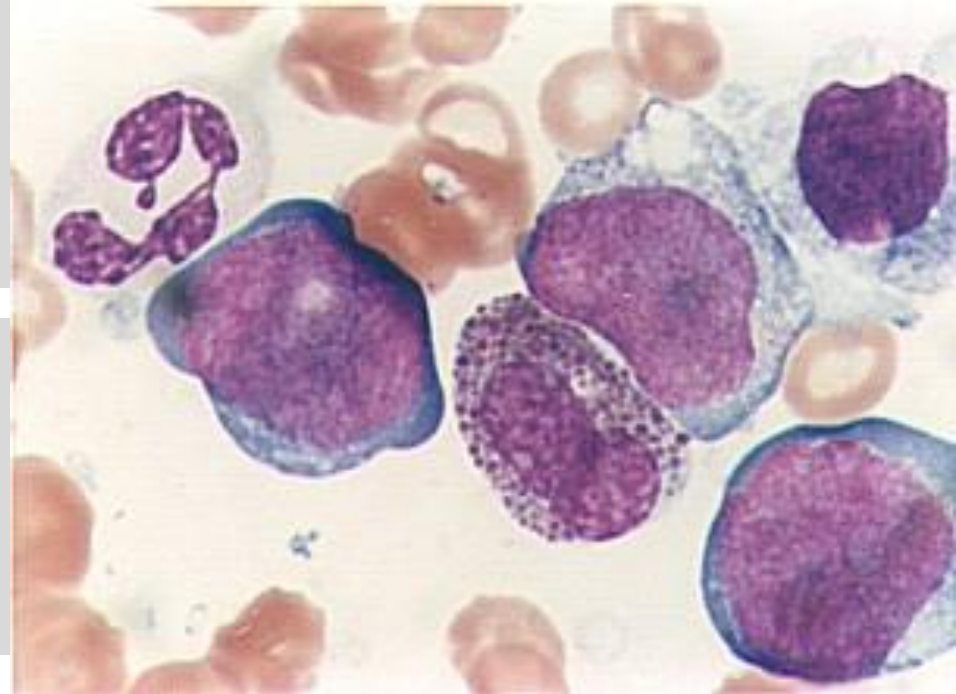
Нейтрофилов с предшественниками и моноцитов с предшественниками должно быть $\geq 20\%$ каждых в периф. крови или костном мозге
МПО, судан черный: $\geq 3\%$
Неспецифическая эстераза: $\geq 20\%$

Иммунофенотипирование:

Антигены миелоидной дифференцировки:
CD13+, CD33+, CD65+, CD15+
Антигены моноцитарной дифференцировки:
CD14+, CD4+, CD64+, CD36+, CD68+
Часто CD34+/CD117+

Цитогенетика:

Нет специфических поломок



Острый монобластный или моноцитарный лейкоз

Клиника:

Начало с экстрамедуллярных очагов (кожа, десны, ЦНС)!

Кровоточивость

Цитоморфология/Цитохимия:

≥80% клетки моноцитарного ряда включая монобласты, промоноциты и моноциты

Нейтрофильный ряд <20%

Острый монобластный лейкоз: монобласты >80%

Острый моноцитарный лейкоз: промоноциты

Имунофенотипирование:

Миелоидные антигены: CD13+, CD33+, CD15+, CD65+

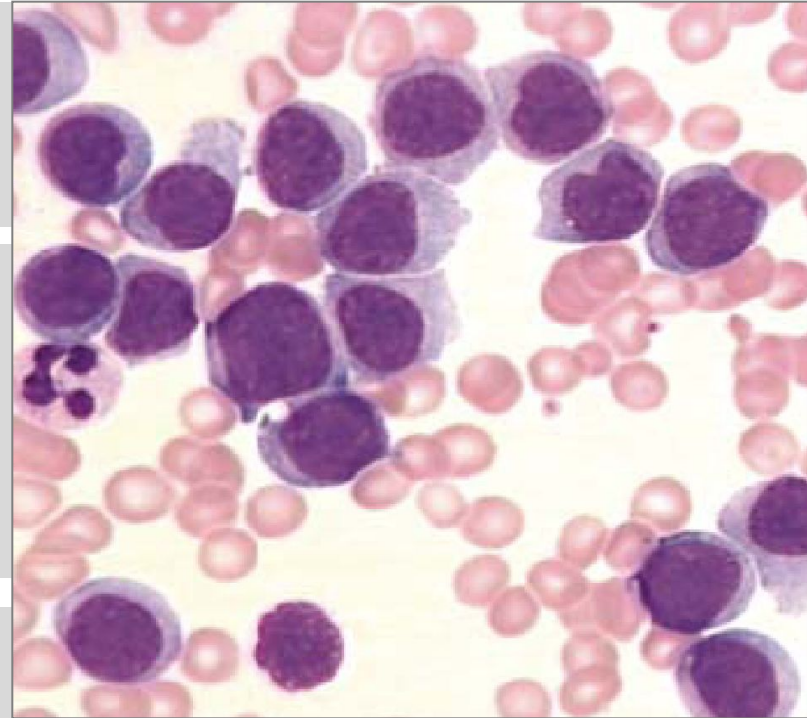
Экспрессия не менее 2-х моноцитарных антигенов:

CD14+, CD4+, CD11b+, CD11c+, CD64+, CD68+, CD36+

CD34+: 30%

CD117+: часто

CD7/CD56: ~25-40%



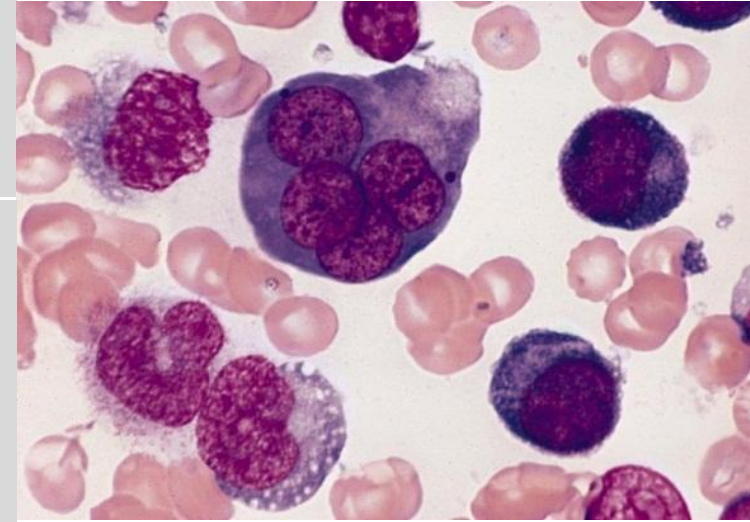
Острый эритроидный лейкоз

Цитоморфология/Цитохимия:

- ≥50% клеток эритроидного ряда в костном мозге
- <20% миелобластов от всех ядродержащих клеток костного мозга
- ≥20% миелобластов из неэритроидных клеток

Иммунофенотипирование:

- Миелоидные антигены: CD13+, CD33+, CD15+, CD65+
- Экспрессия не менее 2-х моноцитарных антигенов: CD14+, CD4+, CD11b+, CD11c+, CD64+, CD68+, CD36+
- CD34+: 30%
- CD117+: часто
- CD7/CD56: ~25-40%



Подтипы:

Эритроидно-миелодный лейкоз или эритролейкоз (“FAB M6a):

- ≥ 20% миелобластов от клеток неэритроидного ряда

Чисто эритроидный лейкоз (“FAB M6b”):

- ≥80% незрелых эритроидных клеток

Цитогенетика:

- трисомия 8
- Комплексные поломки

Острый мегакариобластный лейкоз

Клиника:

Редко у взрослых, чаще у детей

Цитоморфология/Цитохимия:

≥20% бластов, из которых ≥50% мегакариоцитарного ряда

Базофильная цитоплазма

Псевдоподии цитоплазмы – «ушки»

Фиброз костного мозга – «сушой костный мозг»

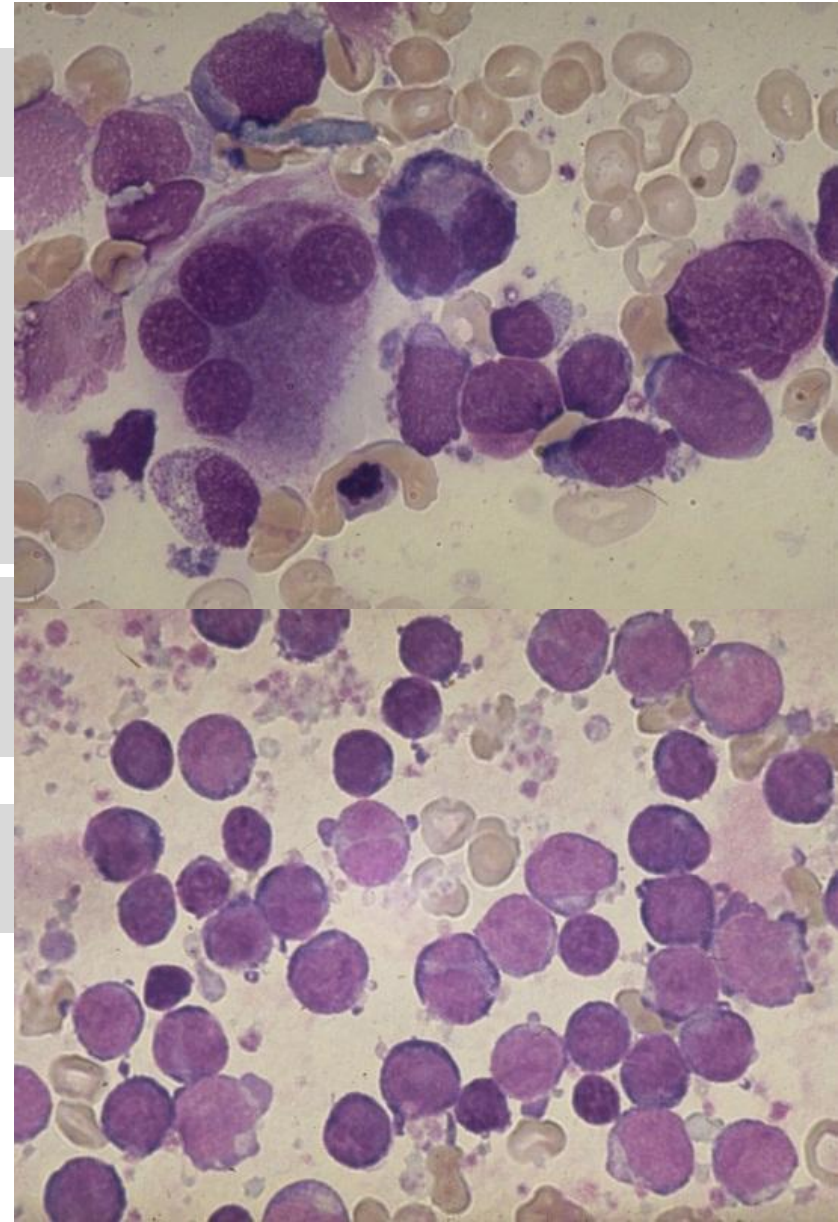
Иммунофенотипирование:

Экспрессия тромбоцитарных гликопротеинов:

CD41+ и/или CD61+

Цитогенетика:

Нет специфических поломок



Острый базофильный лейкоз

Клиника:

Кожные проявления, органомегалия, симптоматика гипергистаминемии

Цитоморфология/Цитохимия:

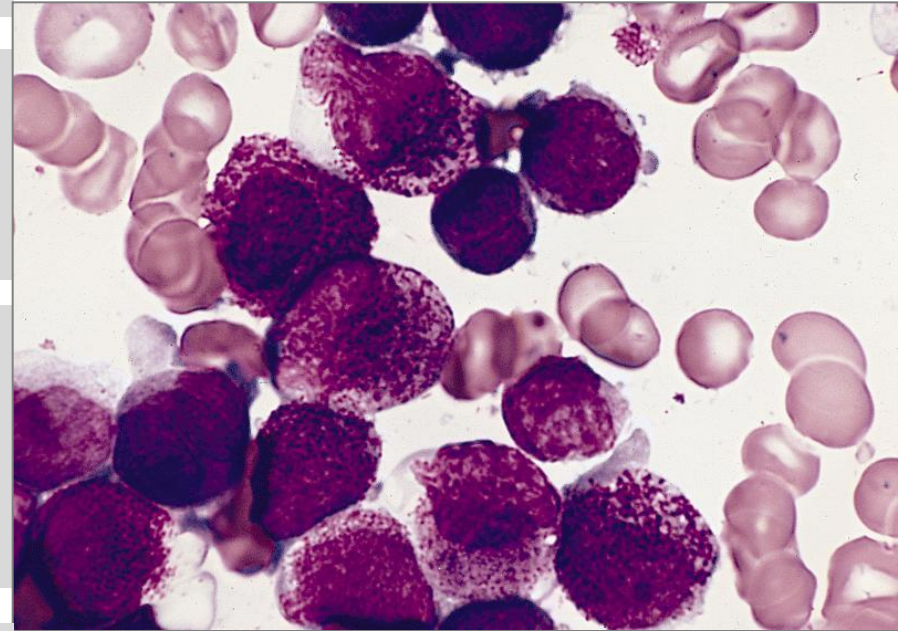
Бласты с базофильной грануляцией
Зрелые базофилы встречаются редко
Специфическая окраска – толуидин синий

Иммунофенотипирование:

Миелоидные антигены: CD13+, CD33+, CD123+,
CD203c+, CD11b+
Бласты могут экспрессировать CD34+, HLA-DR+
Но CD117-

Цитогенетика:

Нет специфических поломок

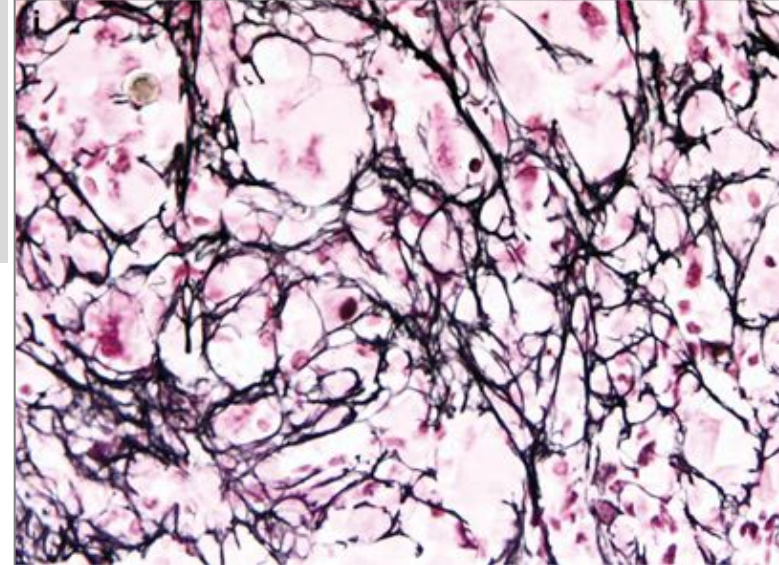
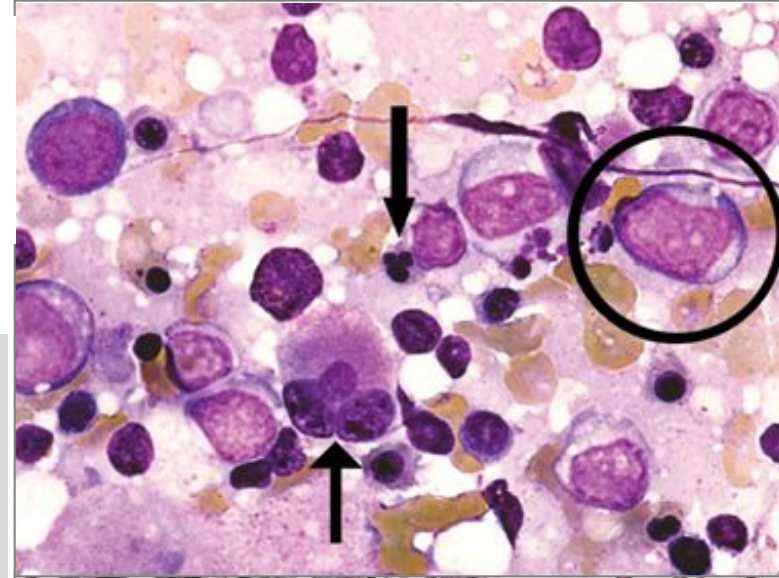


Острый панмиелоз с миелофиброзом

Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia

Attilio Orazi¹, Dennis P O'Malley¹, Jiazhong Jiang¹, Gail H Vance², Janice Thomas¹, Magdalena Czader¹, Wei Fang¹, Caroline An¹ and Peter M Banks³

- 17 BM biopsies of acute panmyelosis with myelofibrosis and acute megakaryoblastic leukemia.
- Acute panmyelosis with myelofibrosis >> less numerous population of blasts than acute megakaryoblastic leukemia ($p < 0.01$).
- Expression of CD34 in blasts: panmyelosis with myelofibrosis: 100% of cases; acute megakaryoblastic leukemia: 60%.
- Megakaryocytic antigens are more frequently expressed in acute megakaryoblastic leukemia than in acute panmyelosis with myelofibrosis ($p < 0.01$).



Основные понятия и критерии

- ❑ полная клинико-гематологическая ремиссия - в пунктате костного мозга обнаруживают $\leq 5\%$ бластов при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, при количестве нейтрофилов в периферической крови больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ при количестве тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии экстрамедулярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течении более 1 месяца
- ❑ резистентная форма - отсутствие полной ремиссии после проведения 2-х курсов индукционной терапии или после 1-го курса консолидации ремиссии
- ❑ рецидив - $\geq 5\%$ бластов в пунктате костного мозга
 - ранний - в сроки менее 12 месяцев после достижения полной ремиссии
 - поздний - в сроки более 12 месяцев года после достижения полной ремиссии
- ❑ цитогенетическая ремиссия - полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа
- ❑ молекулярная ремиссия - полная ремиссия при отсутствии определявшихся ранее маркеров ОЛ (ПЦР)
- ❑ нейрорлейкемия - цитоз более 15/3

Цитогенетическая и молекулярно-биологическая стандартизация групп риска

Группа риска	Кариотип/мутация
Благоприятная	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 мутация NPM1 без FLT3-ITD (нормальный кариотип) мутация CEBPA (нормальный кариотип)
Промежуточный I	мутация NPM1 с FLT3-ITD (нормальный кариотип) мутация FLT3-ITD без NPM1 (нормальный кариотип) нормальный кариотип без NPM1 и FLT3-ITD
Промежуточный II	t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL другие неклассифицированные цитогенетические поломки
Неблагоприятный	inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23);MLL -5 или del5q;-7;abn17p комплексные поломки (3 и более)

Прогностические факторы

возраст

дети <10 лет - благоприятный
≥10 лет - неблагоприятный
взрослые <60 лет - благоприятный
≥60 лет - неблагоприятный

уровень ЛДГ

иммунофенотип (CD56+, CD34+, HLA-DR+)

преморбидный статус

количество бластов после 1-го курса индукции

более 15% - 5-OS 21%
от 5% до 15% - 5-OS 44%
менее 5% - 5-OS 53%

цитогенетика

благоприятный - t(8;21), inv16, t(15;17)
средний – нормальный кариотип, -Y, +6, +8; другие аномалии
неблагоприятный – t or inv3, monosomy 5 or 7, t(6;9), t(9;22), abn 11q23, комплексные аномалии

количество лейкоцитов в дебюте

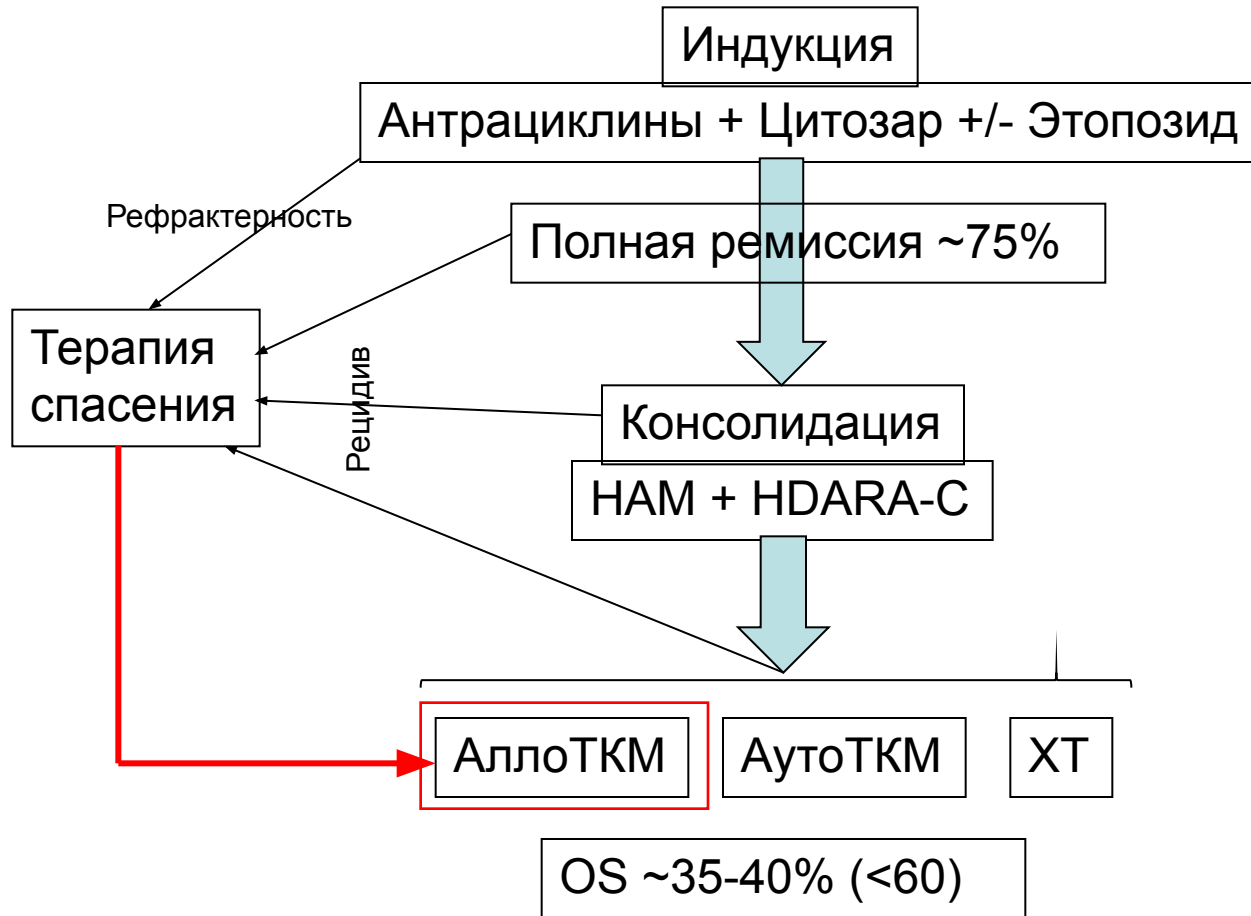
лейкоциты >100,0 - неблагоприятный

предшествующий МДС

другие неблагоприятные факторы

CD34+, FLT3, экспрессия Vcl-2

ОМЛ - тактика лечения



Терапия спасения

"FLAG+Ida"

- **Флюдарабин** 30 мг/м^2 в день внутривенно короткая (30 мин) инфузия на 250 мл 5% раствора глюкозы, с 1 по 5 день курса,
- **Цитарабин** 2000 мг/м^2 в день внутривенно капельно на 1000 мл физиологического раствора в течение 3-х часов через 4 часа после введения флюдарабина, с 1 по 5 день курса
- **Идарубицин** 12 мг/м^2 внутривенно короткая (30 мин) инфузия на 250 мл физиологического раствора через 2 часа после введения флюдарабина, со 2 по 4 день курса
- **КСФ(Нейпоген)** 5 мкг/кг в день подкожно с 0-го дня курса до нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$