

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

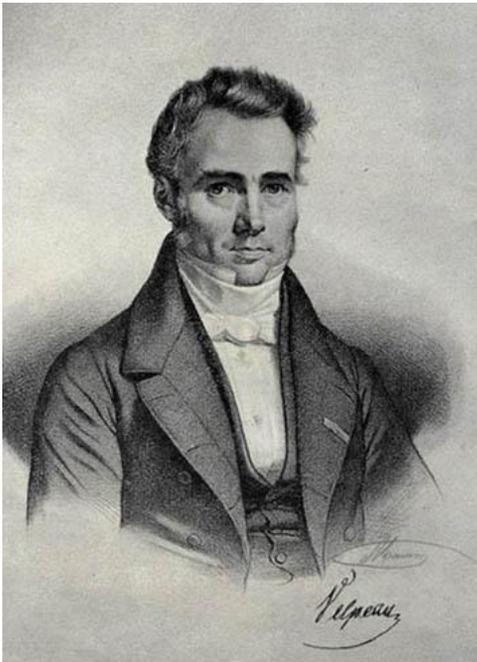
ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Троицкая В.В.

ОМЛ: общие сведения

- Гетерогенная группа гемобластозов, характеризующаяся клональной экспансией миелоидных бластных клеток в периферическую кровь, костный мозг и различные ткани
- Гетерогенные генетика, клиническая картина, течение и исходы заболевания
- Различная степень дифференцировки клеток
- Генетические нарушения, которые сопровождаются
 - Ускользанием клеток от программируемой гибели
 - Нарушением контроля критических точек жизненного цикла клетки
- Эпигенетическими изменениями (например, гиперметилированием)

ИСТОРИЯ



Альфред-Арман-Луи-Мари
Вельпо

Первое описание лейкоза – 1827 год, когда французский врач **Альфред-Арман-Луи-Мари Вельпо** описал болезнь 63-х летнего садовника, которая проявлялась лихорадкой, слабостью, камнями в почках и выраженным увеличением печени и селезёнки.

Вельпо заметил, что кровь больного напоминала по консистенции «жидкую овсянку», и предположил, что это произошло из-за белых клеток крови.

В 1845 году работавший в Эдинбурге патолог **Джон Хьюз Беннет** опубликовал сообщение о нескольких случаях смерти больных, у которых оказалась увеличенной селезёнка, а «кровь была изменена по цвету и консистенции».

Для описания изменений крови **Беннет** употребил **термин «лейкоцитемия»**.



Рудольф Вирхов

Термин «лейкемия» был введён знаменитым немецким патологом **Рудольфом Вирховом, в 1856 году.**

Будучи первым исследователем, применившим световой микроскоп в гистопатологии, Вирхов оказался первым учёным, **описавшим избыточное количество белых кровяных клеток.**

Поскольку Вирхову была неизвестна причина избытка лейкоцитов, для определения состояния он употребил исключительно описательный термин **«лейкемия»** (Греческ: «белая кровь»).

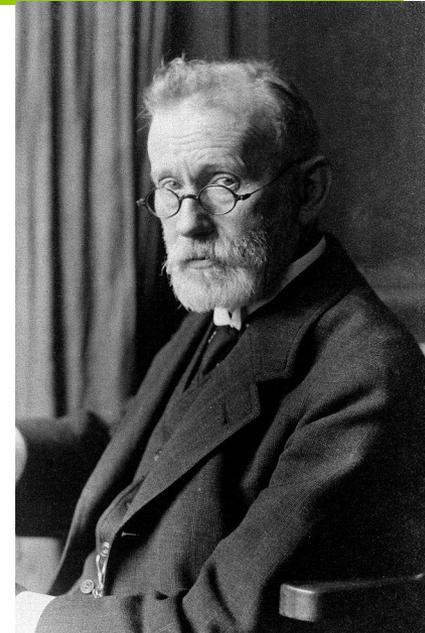
ИСТОРИЯ

В 1877 году **Пауль Эрлих** разработал способ **окраски мазков крови**, позволивший ему детально описать нормальные и изменённые лейкоциты.

В 1889 году, чтобы разделить быстро развивающиеся смертельные и относительно медленно текущие хронические лейкозы **Вильгельм Эбштайн** ввёл термин **«острый лейкоз»** [1].

Термин **«миелоидный»** был введён **Нойманом** в 1869 году, когда он открыл, что лейкоциты образуются в костном мозге (древнегреческий: μυελός, миелос = костный мозг), а не в селезёнке.

Способ диагностики лейкоза при исследовании **мазка костного мозга** впервые был описан **Мозлером** в 1879 году.[2]



Пауль Эрлих

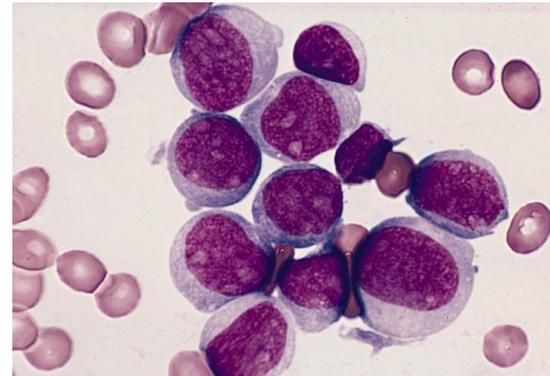
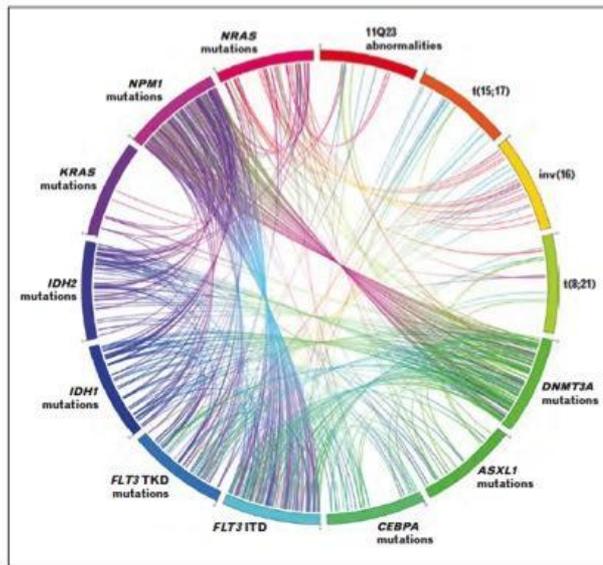
1 - Ebstein W (1889). «Über die acute Leukämie und Pseudoleukämie». Deutsch Arch Klin Med 44: 343.

2 - Mosler F (1876). «Klinische Symptome und Therapie der medullären Leukämie». Berl Klin Wochenschr 13: 702.

ИСТОРИЯ

В 1900 году Негели, разделивший лейкозы на миелоцитарные и лимфоцитарные, описал клетку острого миелоидного лейкоза — **миелобласт**.

Molecular heterogeneity of acute myeloid leukemia



2008 году была полностью определена последовательность генов в геноме больного **ОМЛ**.

Геном при ОМЛ стал первым расшифрованным геномом при злокачественных опухолях.

Заболеваемость ОМЛ

В России – 2500 человек в год (население 140 млн)

США

Заболеваемость в 2000-2010:²

- 3.89 на 100,000

В 2014:³

- 18,860 de novo ОМЛ
- 10,460 скончалось от ОМЛ

Европа

Заболеваемость в 2000–2002:¹

- 3.62 на 100,000 всего
- 2.07 на 100,000 в Восточной Европе

ОМЛ - это наиболее распространенная форма острого лейкоза у взрослых и часто упоминается как одна из самых распространенных причин смерти, связанных с раком.

1. Sant M, et al. Blood 2010;116:3724–34

2. SEER National Cancer Statistics. Available at: seer.cancer.gov/faststats

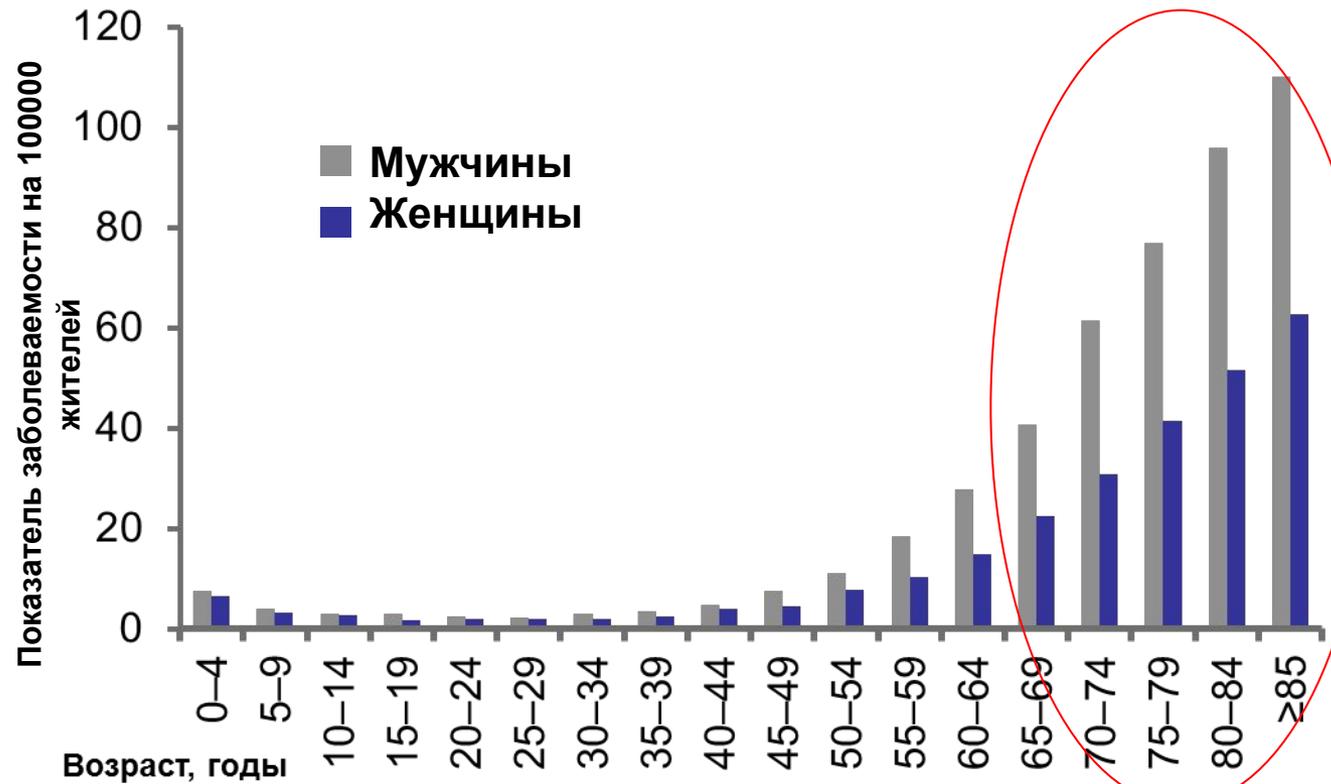
3. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-key-statistics>

4- Злокачественные новообразования в России в 2007, Под ред. Чиссова В.И, Старинского В.В., Петровой Г.В; Москва, 2009 стр120-125.

Эпидемиология ОМЛ

Более 50% ОМЛ диагностируются у больных старше 60 лет. (медиана - 67 лет)

Вероятность развития ОМЛ увеличивается с возрастом: моложе 65 лет - 1,8 на 100 тыс., старше 65 лет - 17,6 на 100 тыс. населения



Российское регистрационное исследование (2006-2009)

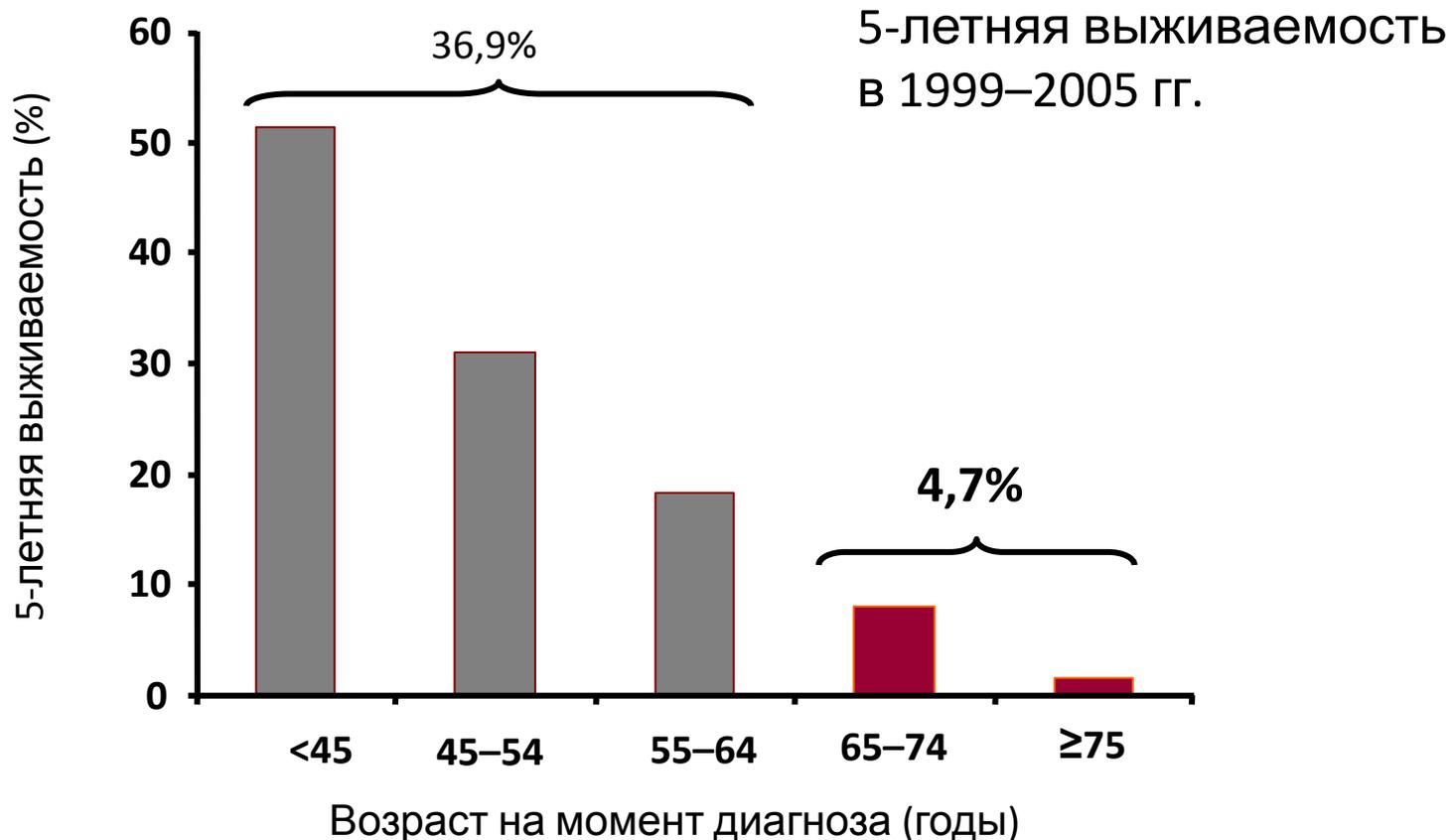
Диагноз		
	Frequency	Percent
ОМЛ	383	64.26
ОПЛ	50	8.39
ОЛЛ	134	22.48
Другое	29	4.87

= 596

(в 19 г/о РФ)

Медиана возраста=52

С возрастом заболеваемость ОМЛ растет, а выживаемость падает



SEER онкологическая статистика, Национальный Институт рака, США, 1999–2005.

Общие симптомы ОМЛ

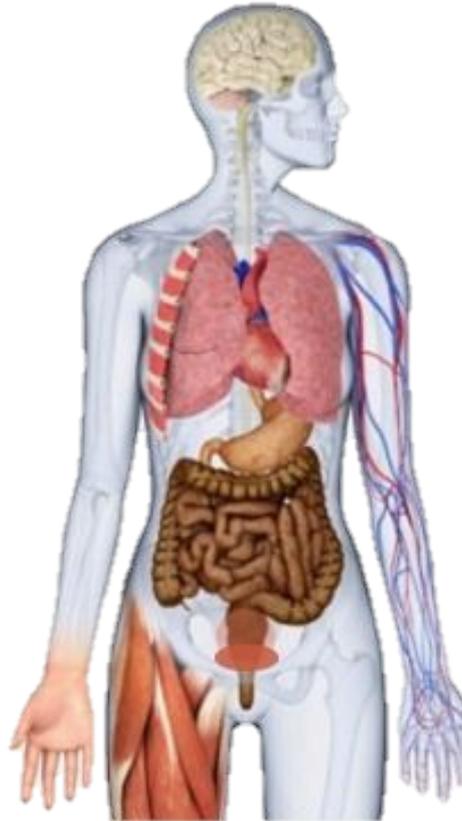
Гематологические СИМПТОМЫ

Анемия → усталость

Нейтропения → инфекции

Тромбоцитопения →
кровотечения

Лейкостазы (редко)



Негематологические СИМПТОМЫ

Головная боль

Потеря аппетита

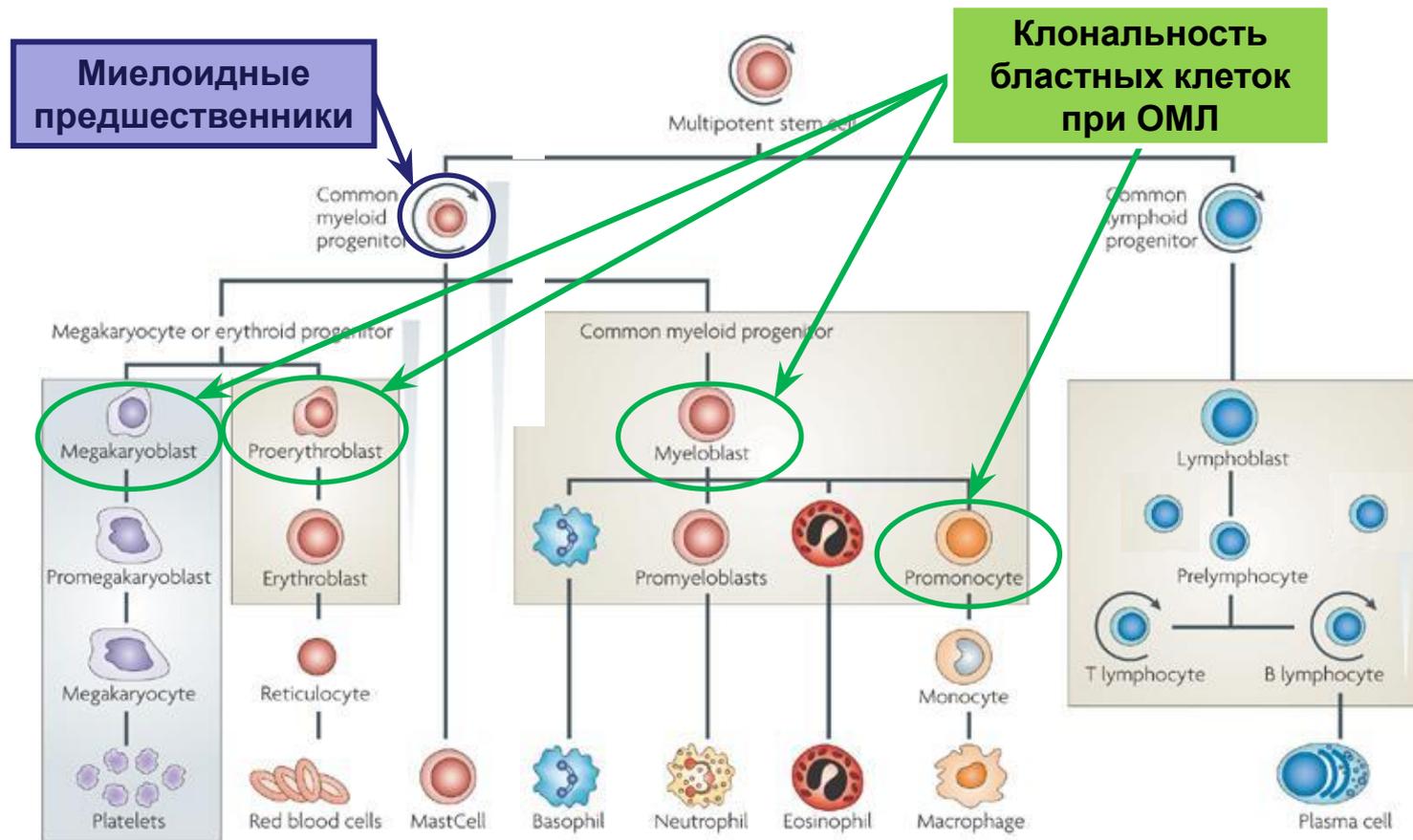
Лихорадка

Одышка

Гепатоспленомегалия

Кожные высыпания

Острые миелоидные лейкозы



1. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute myeloid leukaemia. Version 1.2014. Available at NCCN.org
2. Vardiman JW, et al. Blood 2009;114:937–51

Классификации ОМЛ: FAB в сравнении с ВОЗ

FAB 1982

ВОЗ 2008

Тип	Название
M0	Острый миелобластный лейкоз, минимально дифференцированный
M1	Острый миелобластный лейкоз, без созревания
M2	Острый миелобластный лейкоз, с созреванием
M3	Острый промиелоцитарный лейкоз
M4	Острый миеломонобластный лейкоз
M4eo	M4 с эозинофилией костного мозга
M5	Острый монобластный (5a) или моноцитарный (5b) лейкоз
M6	Острые эритробластный лейкоз (эритролейкоз 6a и чистый эритролейкоз
M7	Острый мегакариобластный лейкоз

Диагностический порог для ОМЛ:

**По FAB: $\geq 30\%$
бластов в костном
мозге**



**По ВОЗ: $\geq 20\%$
бластов в костном
мозге (больные
РАИБ-т относятся к
ОМЛ)**

ВОЗ-классификация ОМЛ (2008)

1-ОМЛ со стабильно выявляемыми генетическими аномалиями

ОМЛ с t(8;21) (q21;q22)

ОМЛ с inv16 (p13.1;q22) или t(16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11

ОПЛ (ОМЛ с t(15;17) (q22;q12); PML-RARA

ОМЛ с t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34), (DEK-NUP214)

ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2), (RPN1-EVI1)

ОМЛ с t(1;22)(p13;q13), (RBM15-MKL1)

ОМЛ с мутацией NPM1

ОМЛ с мутацией СЕВРА

2- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

3-ОМЛ, связанные с терапией

Лечение алкилирующими препаратами

Лечение ингибиторами ДНК-топоизомеразы II

4- Другие формы ОМЛ

ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки

ОМЛ без созревания

ОМЛ с созреванием

ОММЛ

Острый монобластный и острый моноцитарный лейкозы

Острый эритробластный лейкоз и «чистый» эритроидный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

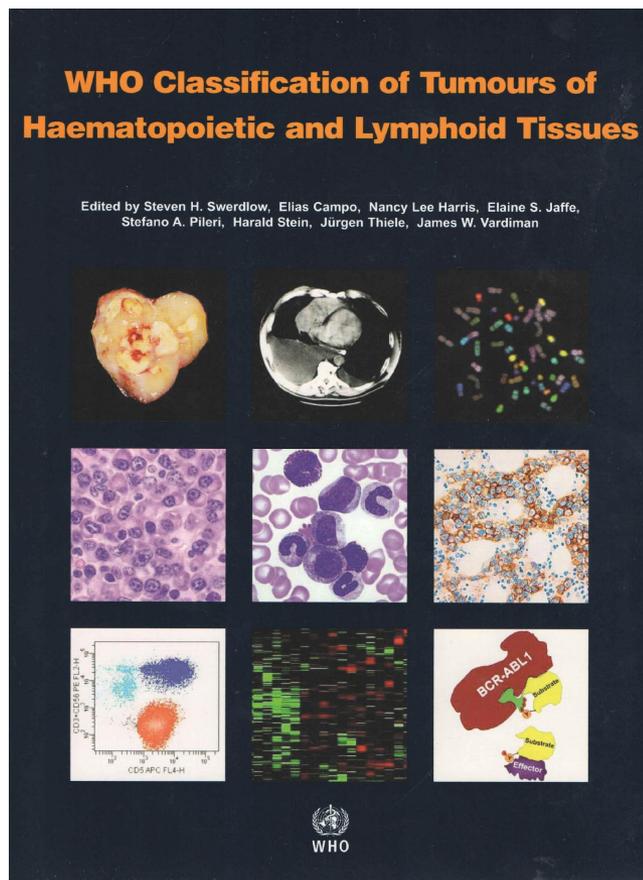
Острый базофильный лейкоз

5-Острый панмиелоз с миелофиброзом

6- Миелоидная саркома

7-ОМЛ при синдроме Дауна

8- Опухоль из бластных плазмоцитоподобных дендритных клеток



ВОЗ-классификация ОМЛ (1):

1 - ОМЛ со стабильно выявляемыми генетическими аномалиями

ОМЛ с t(8;21) (q21;q22)

ОМЛ с inv16 (p13.1;q22) или t(16;16) (p13.1;q22);

CBFB-MYH11

ОМЛ с t(15;17) (q22;q12); PML-RARA

Если в крови или КМ менее 20% бластов, но выявляются «стабильные» генетические аномалии, устанавливается диагноз ОМЛ

ОМЛ с t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34), (DEK-NUP214)

**ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2),
(RPN1-EVI1)**

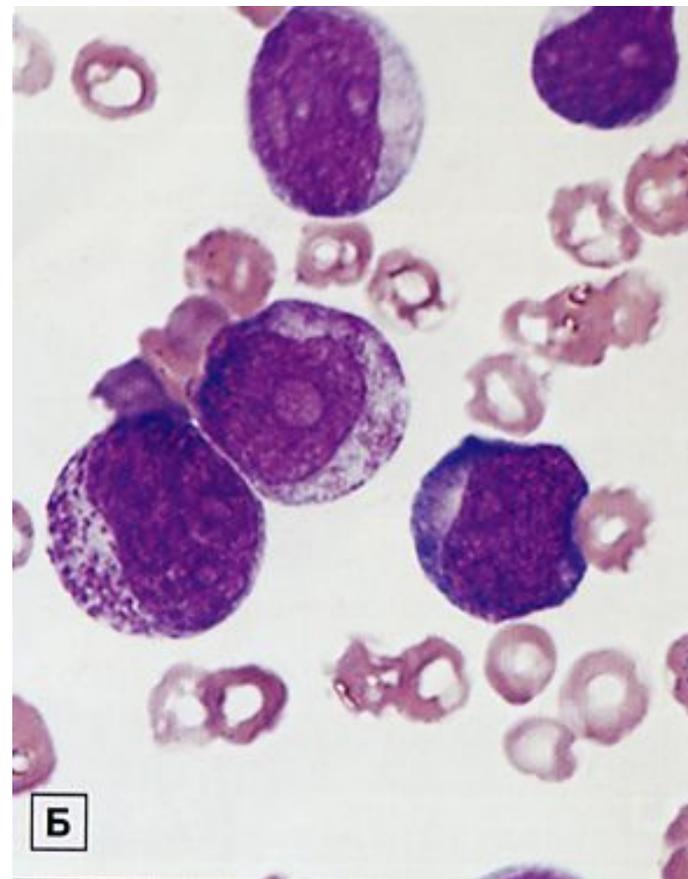
ОМЛ с t(1;22)(p13;q13), (RBM15-MKL1)

ОМЛ с мутацией NPM1

ОМЛ с мутацией СЕВРА

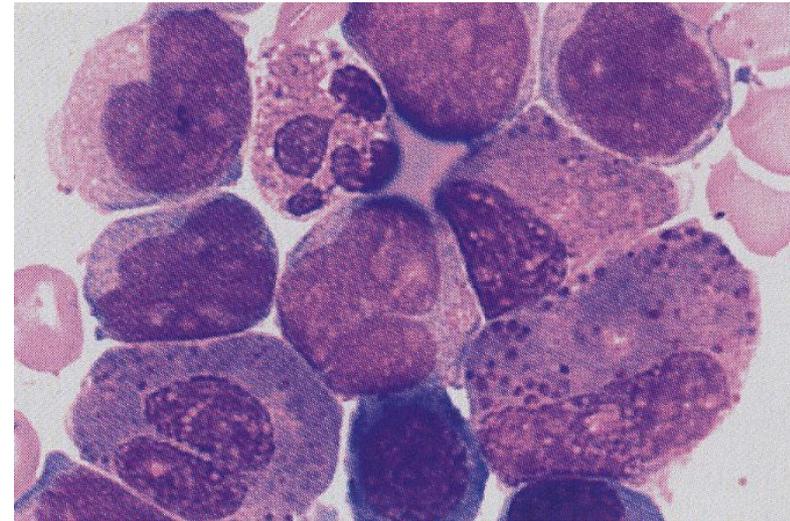
ВОЗ-классификация ОМЛ (1): ОМЛ с t(8;21) (q21;q22)

- 5% всех ОМЛ
- 10% всех M2 по FAB
- молодые больные
- возможен дебют или рецидив с миелоидной саркомы
- **CD34+/HLA-DR+/
MPO+/CD13+/CD15+/CD65+**
- Относительно слабая экспрессия CD33
- Экспрессия лимфоидных маркеров CD19, cCD79a и PAX5
- RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)
- Группа благоприятного прогноза (при высокодозной ПХТ)
- экспрессия CD56, KIT-мутации ухудшают прогноз



ВОЗ-классификация ОМЛ (1): ОМЛ с inv16 (p13.1;q22) или t(16;16) (p13.1;q22)

- 5-8% случаев ОМЛ
- М4 ео по FAB
- Чаще молодые больные
- Возможен дебют или рецидив с миелоидной саркомы
- Крупные эозинофильные гранулы, аномальные эозинофилы
- МПО+ в 3% клеток, альфа-нафтилэстераза подавляется NaF
- **CD34+/CD117+/CD13+/CD33+/CD15+/CD65+/MP O+/(гранулоциты)**
CD14+/CD4/CD11b+/CD11c+/CD64+/CD36+/лизоцим (моноциты)
- СВFB-МУН11
- Группа благоприятного прогноза (при высокодозной терапии)

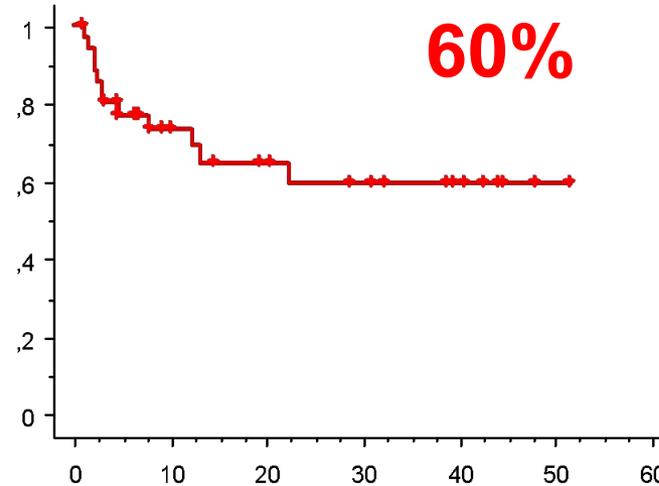


В Российском исследовании ОМЛ-01.01

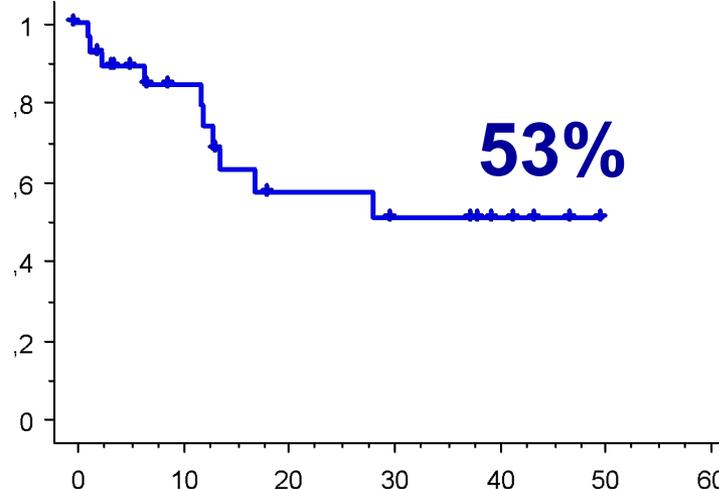
$t(8,21) = 21$

inv 16 = 14

Даже на фоне стандартной химиотерапии у больных с указанными изменениями кариотипа получены хорошие результаты



Общая
выживаемость

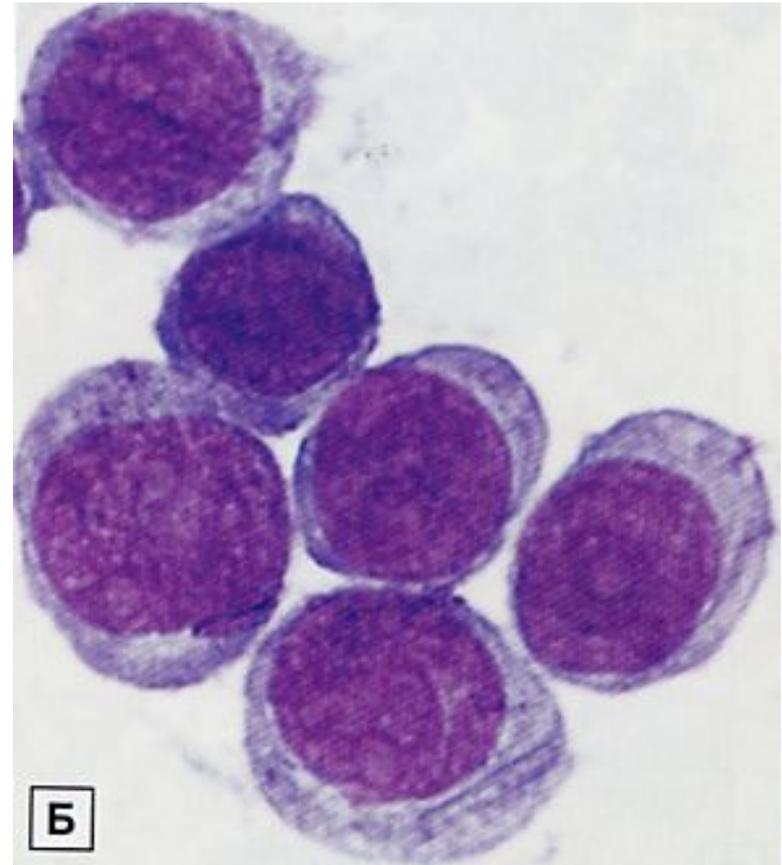


Безрецидивная
выживаемость

ВОЗ-классификация ОМЛ (1):

ОМЛ с t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL
или ОМЛ с 11q23

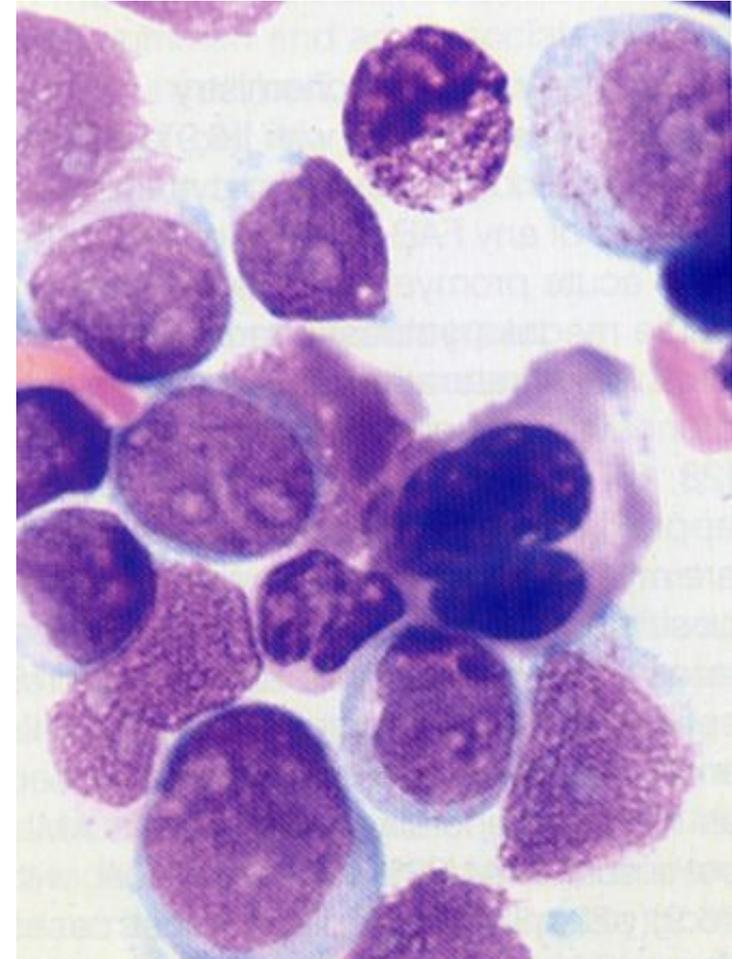
- 9-12% ОМЛ у детей и 2% ОМЛ у взрослых
- Часто – ДВС-синдром, экстрамедуллярные очаги (миелоидная саркома, десны, кожа)
- Чаще всего M4 или M5 по FAB
- **CD33/CD65/CD4/HLA-DR –высокая экспрессия**
CD13/CD34/CD14- невысокая экспрессия
CD14/CD4/CD11b/CD11c/CD64+/CD36+
лизоцим (моноциты)
- 11q23, MLL
- Группа промежуточного прогноза



ВОЗ-классификация ОМЛ (1):

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34), (DEK-NUP214)

- 0,7-1,8% ОМЛ (у детей и взрослых)
- Наиболее часто – M2 и M4 по FAB
- Часто сочетается с базофилией и мультилинейной дисплазией
- Миелопероксидаза +, неспецифическая эстераза +/-
- Часто панцитопения, признаки трехростковой дисплазии
- **MPO/CD13/CD33/CD38/HLA-DR – высокая экспрессия неспецифических миелодных маркеров**
иногда CD117/CD34/CD15 и CD64 (моноциты)
- FLT3-TKD – 69% у детей и 78% у взрослых
- Неблагоприятный прогноз



ВОЗ-классификация ОМЛ(1):

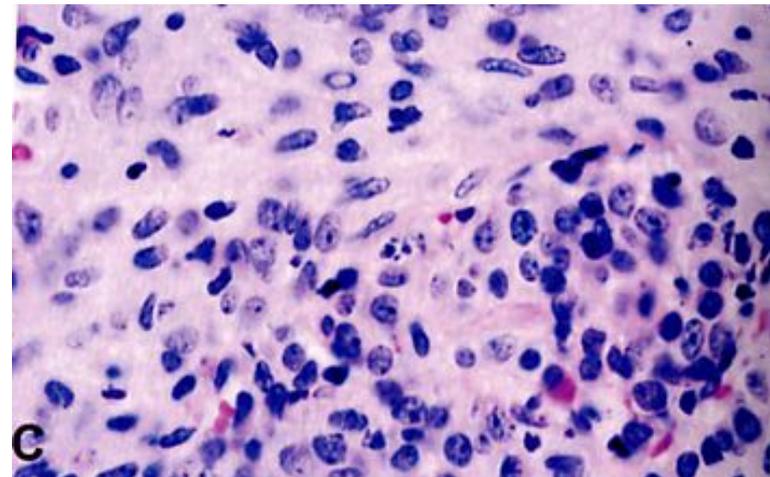
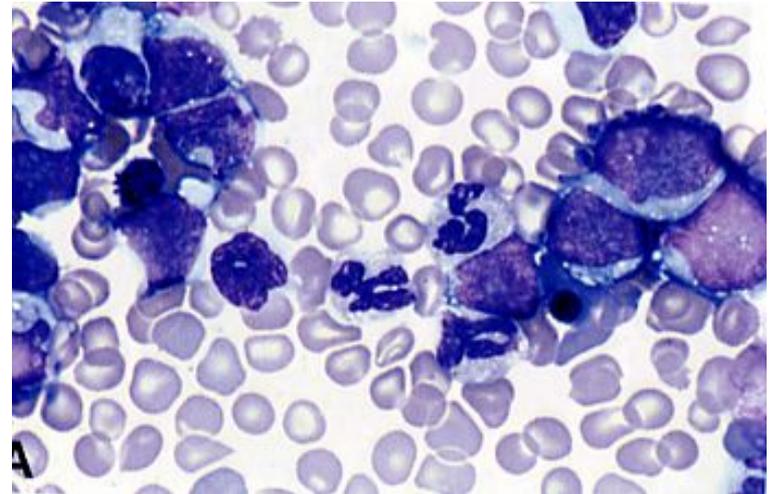
ОМЛ с $inv(3)(q21;q26.2)$ или $t(3;3)(q21;q26.2)$

- Возникает *de novo* или после предшествующего МДС
- 1-2% ОМЛ, чаще у взрослых
- Чаще – М1, М4, М7 варианты по FAB
- Часто нормальное число тромбоцитов, гепатоспленомегалия и ЛАП
- Часто сочетается с мультилинейной дисплазией (особенно мегакариоцитов)
- **CD13/CD33/HLA-DR/CD34/CD38+**
- иногда aberrantная экспрессия CD7 (лимфоидный) и мегакариоцитарные маркеры (CD 41 и CD61)
- Группа неблагоприятного прогноза, агрессивное течение
- Есть сообщения об эффективности у этих больных терапии триоксидом мышьяка в сочетании с талидомидом

ВОЗ-классификация ОМЛ (1):

ОМЛ с t(1;22)(p13;q13), (RBM15-MKL1)

- <1% ОМЛ
- Чаще у детей (до 3 лет) с синдромом Дауна, преимущественно у девочек
- Гепатоспленомегалия
- М7 по FAB (острый мегакариобластный лейкоз)
- **CD41+/CD61+**
CD42+ (реже)
CD13+/CD33+ (миелоидные маркеры), CD36+
Панмиелоидные маркеры CD45 и HLA-DR отрицательные
- Группа промежуточного, либо плохого прогноза



ВОЗ-классификация ОМЛ (1):

ОМЛ с генными мутациями

ОМЛ с мутацией *NPM1*

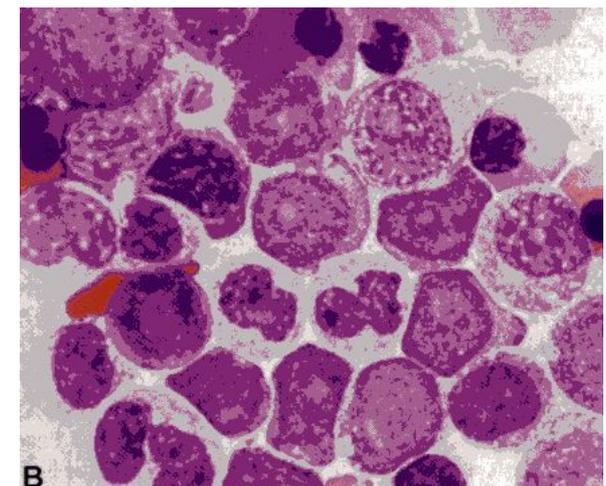
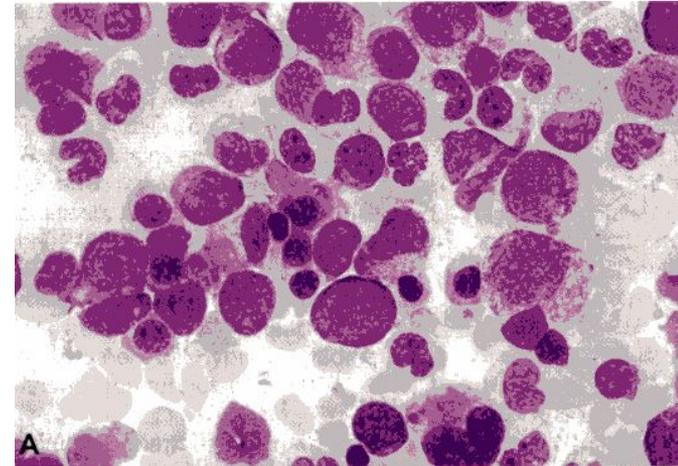
- 2-8% - у детей, 27-35% - у взрослых
- 45-64% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом
- Чаще у женщин
- Могут быть экстрамедуллярные очаги (кожа, десны, л/у)
- М4 и М5 по FAB
- Высокий % бластных клеток в костном мозге
- CD13+/CD33+/MPO (миелоидные маркеры)
- CD14+/CD11b+/CD68+ (моноцитоидные маркеры)
- Благоприятный прогноз (в отсутствии *FLT3-ITD*)

ОМЛ с мутацией *CEBPA*

- 6-15% *de novo* ОМЛ
- 15-18% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом
- могут быть экстрамедуллярные очаги (миелоидная саркома, л/у)
- М1 и М2 по FAB
- CD13+/CD33+/CD65+/CD11b+/CD15+ (миелоидные маркеры)
- Благоприятный прогноз (в отсутствии *FLT3-ITD*)

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (2)

- 24-35% ОМЛ
- Преимущественно у пожилых
- Панцитопения
- мультилинейная дисплазия:
- дизгранулоцитопоз (гипогрануляция, псевдопельгеровские формы)
- дизэритроцитопоз (мегалобластность, фрагментация ядер, кольцевые формы сидеробластов, вакуолизация цитоплазмы)
- дизмегакариоцитопоз (микроформы мегакариоцитов, гипо- или гиперсегментация ядер мегакариоцитов)



ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (2)

Диагностируется только если:

- в анамнезе – МДС или МДС/МПЗ
- цитогенетические аномалии, связанные с миелодисплазией,
- дисплазия, по крайней мере, в 50% клеток двух или более ростков кроветворения

Несбалансированные хромосомные аномалии

-7 or del(7q)
-5
i(17q) or t(17p)
-13 or del(13q)
del(11q)
del(12p) or t(12p)
del(9q)
idic(X)(q13)

Сбалансированные хромосомные аномалии

t(11;16)(q23;p13.3)[‡]
t(3;21)(q26.2;q22.1)[‡]
t(1;3)(p36.3;q21.1)
t(2;11)(p21;q23)[‡]
t(5;12)(q33;p12)
t(5;7)(q33;q11.2)
t(5;17)(q33;p13)
t(5;10)(q33;q21)
t(3;5)(q25;q34)

ОМЛ, ассоциированный с предшествующей терапией (вторичный ОМЛ) (3)

После предшествующей химиотерапии или лучевой терапии

- 10-20% ОМЛ
- Пожилые больные
- Морфология: мультилинейная дисплазия
- в 90% - хромосомные аномалии
 - **вторичный МДС** - через 5-10 лет после терапии (70-80% случаев)
ингибиторы ДНК-топоизомеразы II
—(-5,-7, -17,-18, -21, +8, del(13q), del(20q),del(11q), del(3p))
 - **вторичный ОМЛ** - через 1-5 лет после терапии (20-30% случаев)
алкилирующие препараты
(t(9;11), t(11;19), t(8;21), t(3;21), t(15;17), inv16))
- Группа неблагоприятного прогноза

ОМЛ, ассоциированный с предшествующей терапией

Предшествующие заболевания:

- Лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина
- Множественная миелома
- Рак яичников
- Рак молочной железы
- Рак предстательной железы

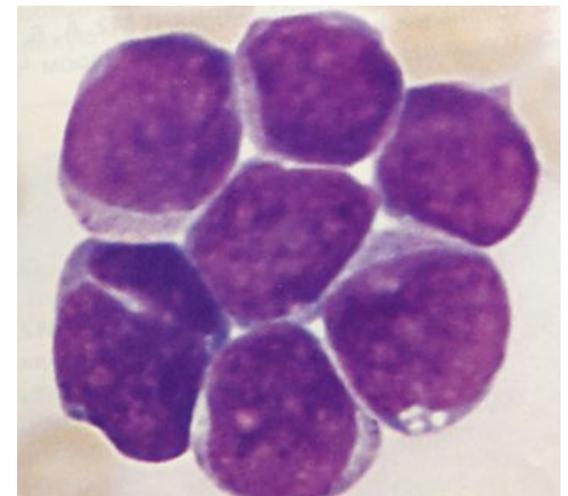
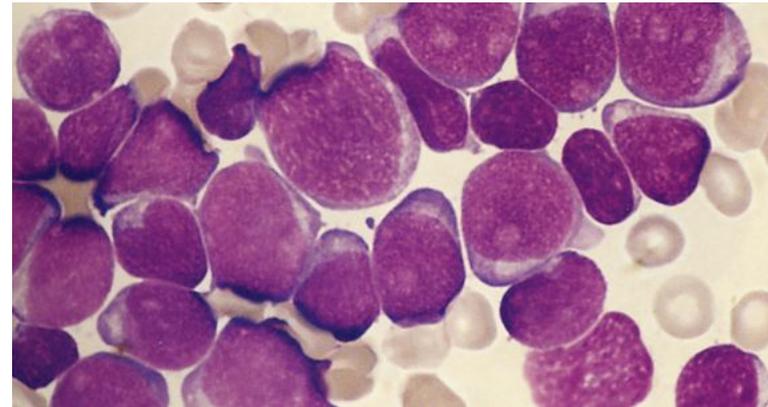
Химиопрепараты, способствующие развитию вторичных ОМЛ

- ингибиторы ДНК-топоизомеразы II
(вепезид, митоксантрон, даунорубицин, доксорубицин)
- алкилирующие средства
(циклофосфан, мелфалан, дакарбазин, цисплатин, кармустин),
- антиметаболиты (пури-нетол, флударабин)
- винкристин, винбластин

Лучевая терапия

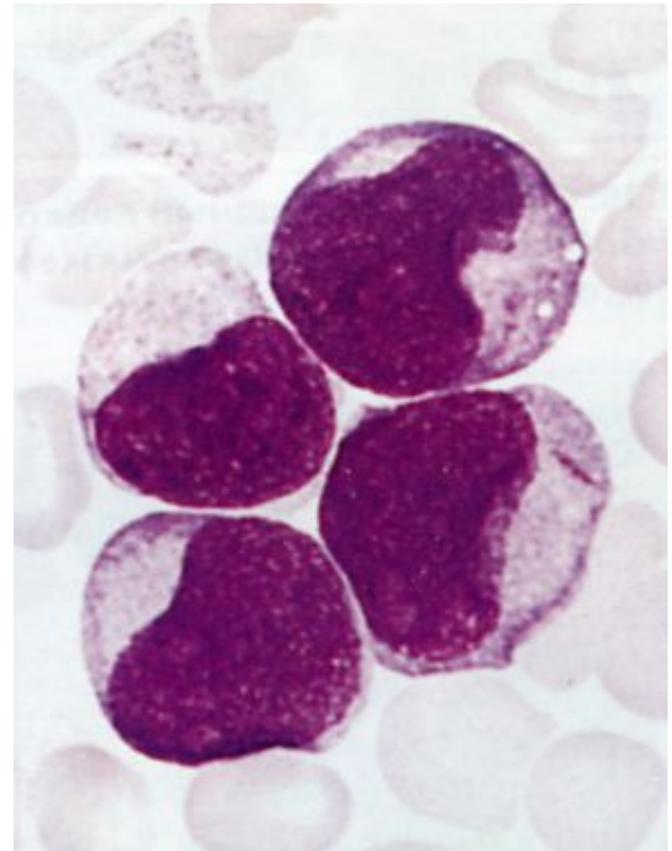
Другие формы ОМЛ(4): ОМЛ с минимальной дифференцировкой

- <5% ОМЛ
- Преимущественно у детей и пожилых
- M0 по FAB
- Морфология: отсутствие гранул, палочек Ауэра
- Цитохимия: МПО+ в <3%бластов
- Отсутствие лимфоидных маркеров
- CD13+/CD33+/CD117+/CD34/
HLA-DR+ (миелоидные маркеры)
- Специфические хромосомные аномалии отсутствуют



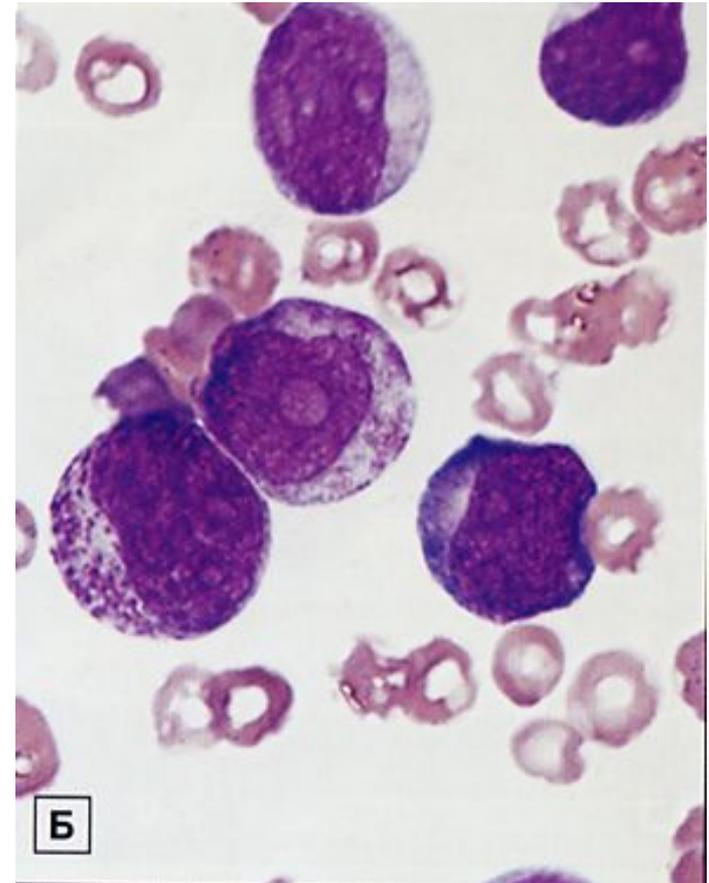
Другие формы ОМЛ (4): ОМЛ без созревания

- 5-10% ОМЛ
- Взрослые
- M1 вариант по FAB
- Высокий бластоз в КМ
- МПО+ $\geq 3\%$ бластов
- МПО+/CD13+/CD33+/CD117+/CD34+/HLA-DR+



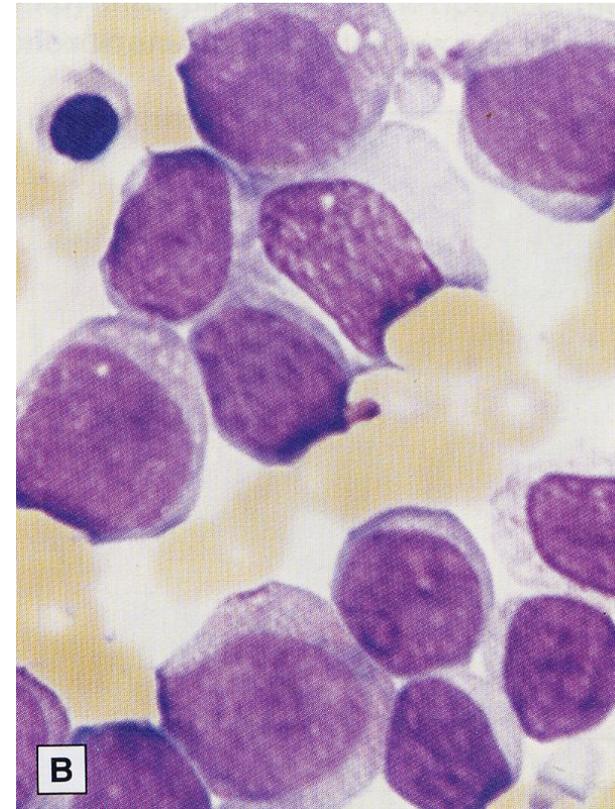
Другие формы ОМЛ (4): ОМЛ с созреванием

- 10% ОМЛ
- Все возрастные группы
- М2 вариант по FAB
- >10% -клетки гранулоцитарного ряда
- <20% - клетки моноцитарного ряда
- CD13+/CD33+/CD65+/CD11b+/CD15+/HLA-DR+/CD34+/CD117+



Другие формы ОМЛ (4): Острый миеломоноцитарный лейкоз

- 5-10% ОМЛ
- Все возрастные группы, медиана возраста – 50 лет
- М4 вариант по FAB
- Нейтрофилы, моноциты, их предшественники - $\geq 20\%$ клеток в КМ
- МПО+ $\geq 3\%$ бластов
- CD13+/CD33+/CD65+/CD15+/CD14+/CD4+/CD11b+/CD11c+/CD64+/CD36+/HLA-DR+

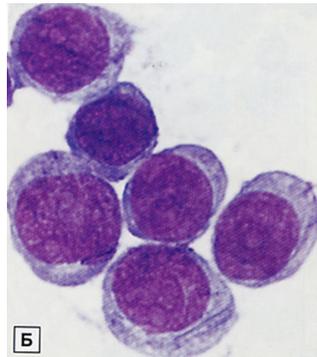


Другие формы ОМЛ (4):

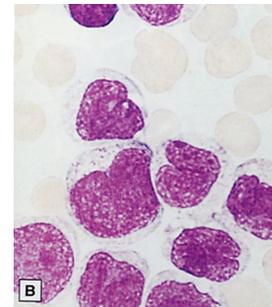
Острый монобластный лейкоз

Острый моноцитарный лейкоз

- **M5a** по FAB
- < 5% ОМЛ
- Все возрастные группы, чаще молодой возраст
- ≥80% бластов – **монобласты**
- Экстрamedуллярные очаги (кожа, десны, ЦНС)
- МПО-, НСЭ+
- CD13+/CD33+/CD15+/CD65+/CD14+/CD4+/CD11b+/CD11c+/CD64+/Cd68+/Cd36+/CD117+/HLA-DR+



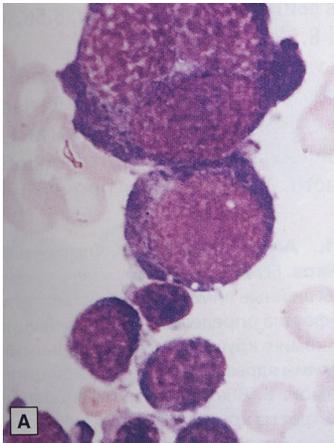
- **M5b** по FAB
- < 5% ОМЛ
- Чаще у взрослых (медиана возраста – 49л)
- Большая часть бластов – **промоноциты**
- Экстрamedуллярные очаги (кожа, десны, ЦНС)
- МПО+/-, НСЭ+
- CD13+/CD33+/CD15+/CD65+/CD14+/CD4+/CD11b+/CD11c+/CD64+/Cd68+/Cd36+/CD117+/HLA-DR+



Другие формы ОМЛ (4): Острый эритробластный лейкоз (М6)

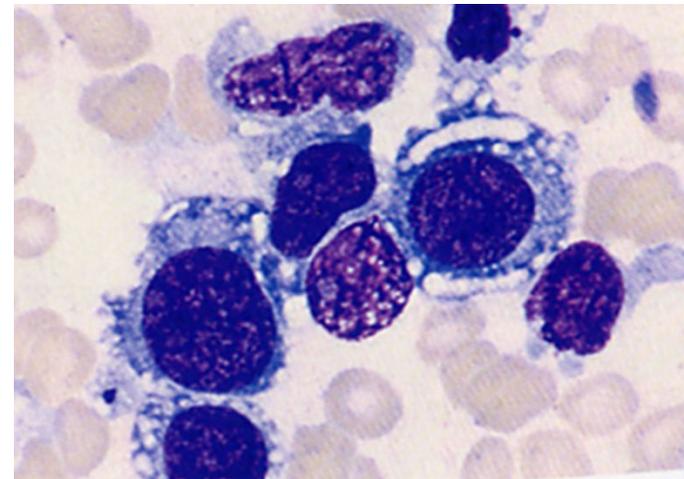
Острый эритромиелоз

- <5% ОМЛ
- ≥50% эритроидных предшественников в КМ;
- ≥20% бластов среди клеток неэритроидного ряда
- Преимущественно – взрослые
- Миелоидные маркеры и glycophorin+/haemoglobin A+



«Чистый» эритроидный лейкоз

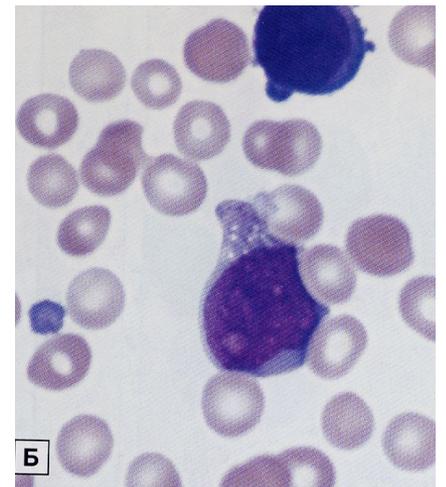
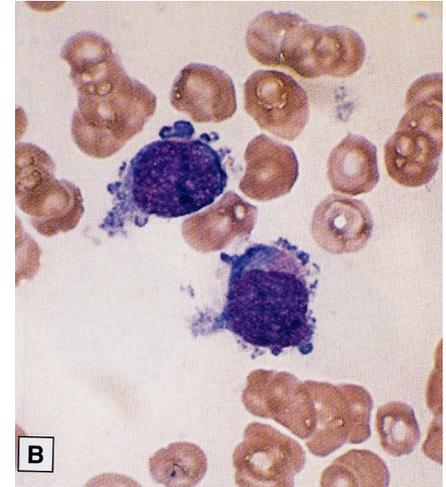
- Встречается крайне редко
- Все возрастные группы
- ≥80% эритроидных предшественников в КМ
- glycophorin+/haemoglobin A+/миелоидные маркеры и МПО-



Другие формы ОМЛ (4): Острый мегакариобластный лейкоз

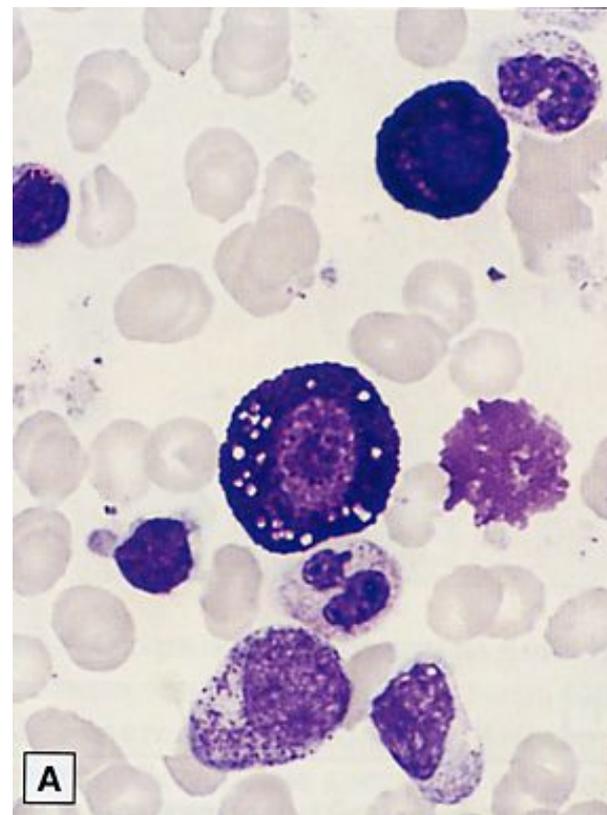
- $\geq 20\%$ бластов, из которых $\geq 50\%$ - предшественники мегакариоцитов
(кроме ОМЛ с t(1;22), ОМЛ с мультилинейной дисплазией)
- М7 вариант по FAB
- $< 5\%$ ОМЛ
- Все возрастные группы
- Тромбоцитопения, иногда - тромбоцитоз
- Часто – миелофиброз

- CD34-/CD45-/МПО- и маркеры гранулоцитарной дифференцировки отрицательные.
- **CD41+/CD61+/CD42+/** (мегакариобластные)
- CD13+/CD33+ (миелоидные)
- Неблагоприятный прогноз



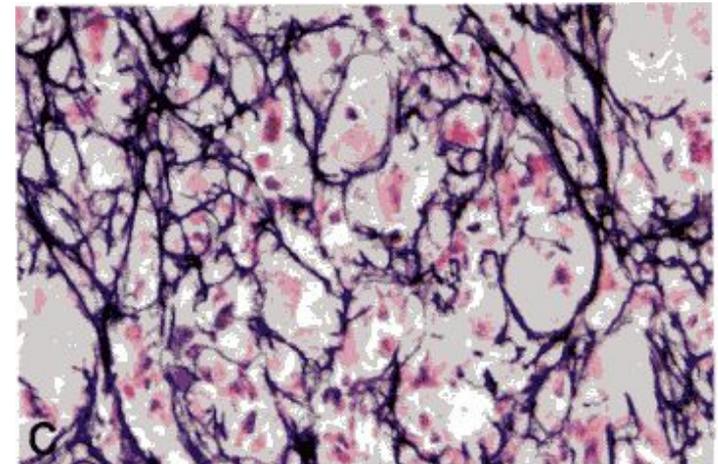
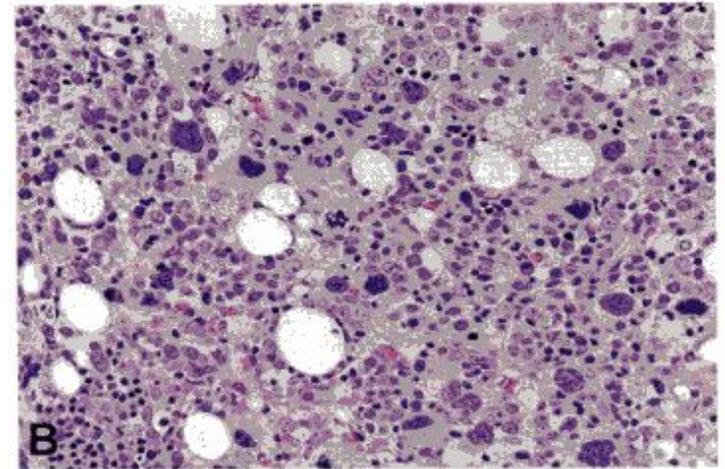
Другие формы ОМЛ (4): Острый базофильный лейкоз

- Встречается очень редко
- <1% ОМЛ
- Экстрamedуллярные очаги (кожа, органомегалия)
- Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, базофилия цитоплазмы и базофильные гранулы
- CD13+/CD33+ (миелоидные маркеры)
- CD123+/CD203c/CD11b+ (моноцитоподобные маркеры)
- CD117-/HLA-DR+ (в отличие от нормальных базофилов)
- Неблагоприятный прогноз



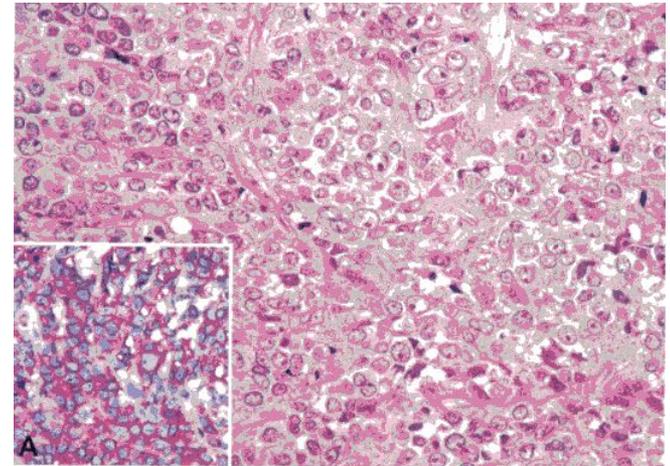
Острый панмиелоз с миелофиброзом (5)

- Очень редкая форма ОМЛ
- Чаще у взрослых
- Острое начало
- Панцитопения
- Нет органомегалии
- Выраженный миелофиброз в трепанобиоптате
- МПО-
- CD34+/CD13+/CD33+/CD117+
- Дифф. диагноз с бластной трансформацией МПЗ
- Группа неблагоприятного прогноза (выживаемость несколько месяцев), быстрое прогрессирование



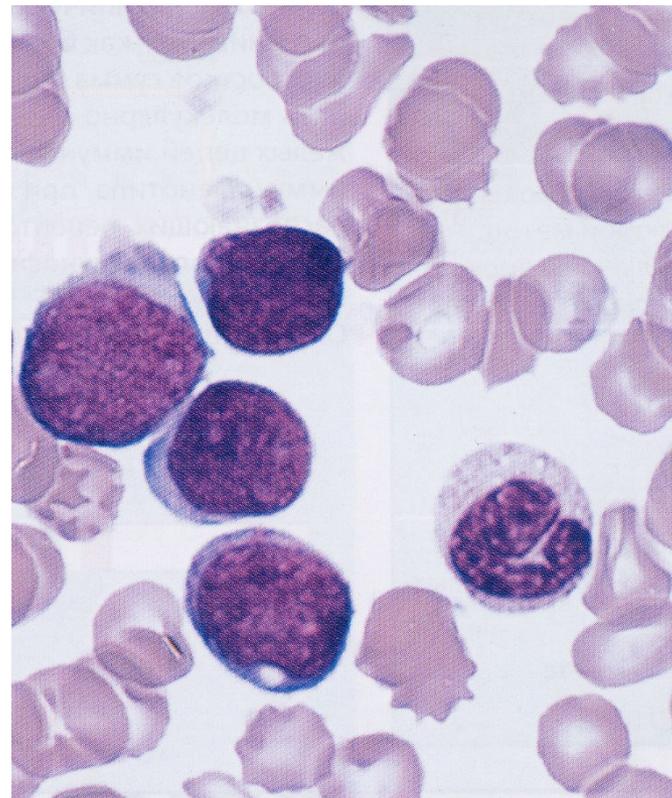
Миелоидная саркома (6)

- Хлорома, гранулоцитарная саркома
- Опухоль из бластов миелоидной направленности с или без созревания (экстрамедуллярное расположение)
- в пожилом возрасте
- у мужчин
- локализация - любая
- $\geq 10\%$ - множественные очаги
- Может встречаться *de novo*, в исходе МДС, в рецидиве ОМЛ
- МПО+, альфа-нафтилэстераза +
- - миелоидные маркеры:
МПО+/CD117+/CD99+/CD68+/CD34+/TdT+/
CD56+/CD30+
- - монобластные маркеры:
CD14+/CD163+/CD11c+
- Группа неблагоприятного прогноза



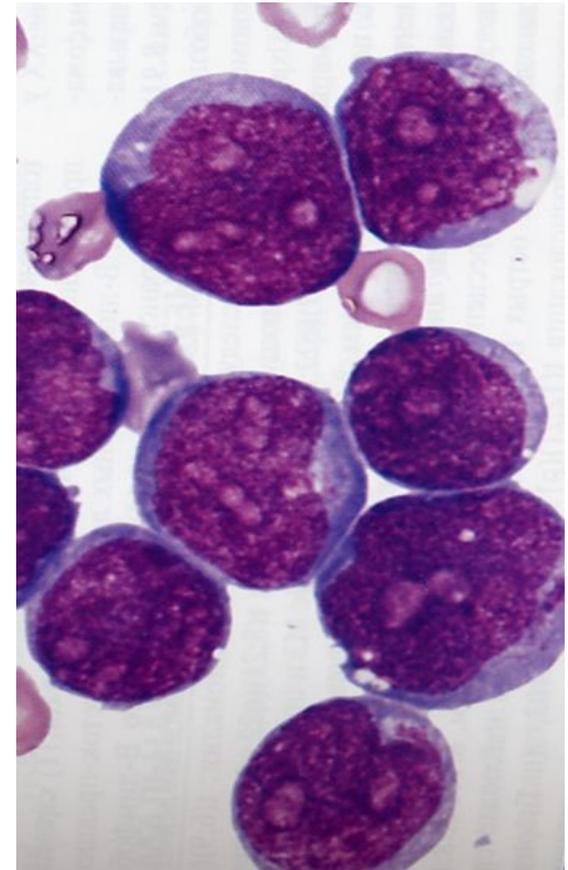
Транзиторные нарушения миелопоэза у больных синдромом Дауна

- 10% новорожденных с синдромом Дауна
- Морфология и иммунофенотип сходны с острым мегакариобластным лейкозом
- Тромбоцитопения, лейкоцитоз, гепатоспленомегалия
- Миелоидные маркеры и CD41+/CD61+
- У большинства больных – спонтанная ремиссия в первые 3 месяца жизни
- В 20-30% случаев трансформация в ОМЛ в течении 1-3 лет



ОМЛ при синдроме Дауна (7)

- Развивается у 1-2% детей с синдромом Дауна в первые 5 лет жизни
- 50% случаев – острый мегакариобластный лейкоз
- Медленное течение, гепатоспленомегалия, миелофиброз
- CD41+/CD61+/CD42+/CD34+/CD56+/CD117+/CD13+/CD33+
- MPO-
- часто трисомия 8
- Прогноз в младшей возрастной группе благоприятный



Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток (8)

- Бластоидная НК-клеточная лимфома
- Очень редкая форма
- Преимущественно мужчины
- Старшая возрастная группа
- Кожа (100%), лимфоузлы (40-50%), КМ (60-90%)
- В 10-20% - развиваются вторичные ОММЛ или ОМЛ
- CD4+/CD43+/CD45RA/CD56+/
плазмоцитоидные дендритные клетки - CD123+ /CD68+ (в 50% случаев)

- **BCDA-2+/TSA1+/CLA** (кожа-ассоциированный лимфоидный а/г)
- Крайне агрессивное течение

Классификация ВОЗ 2016

(International Symposium
«Acute Leukemias XV Biology and Treatment Strategies»)

ОМЛ с устойчивыми хромосомными аномалиями

- ОМЛ с *BCR-ABL1*
- ОМЛ с мутацией *NPM1*
- ОМЛ с биаллельной мутацией *CEBPA*
- ОМЛ с мутацией *RUNX1*

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

- **Исключены:** ОМЛ с мутацией *NPM1* и биаллельной мутацией *CEBPA*

Острый эритробластный лейкоз

- Более 20% миелобластов **от всей популяции ядродержащих клеток** (ранее более 20% миелобластов от неэритроидной клеточной популяции), если менее 20% бластов - отнесены к МДС

Новая глава - «ОМЛ, ассоциированный с Врожденными

Предрасполагающими мутациями» («Germline Predisposition Mutations»)

3 группы заболеваний:

- Семейный МДС/ОМЛ, ассоциированный с врожденными мутациями
- Семейные гемобластозы, ассоциированные с заболеваниями с поражением трофоцитарного ростка гемопоэза
- Семейный МДС/ОМЛ, ассоциированный с другими органными поражениями

Окончательная терминология пока уточняется

Прогностические факторы при ОМЛ:

Эволюция (Tallman 2010)

- **1970-80-е гг.:**

Возраст, число лейкоцитов, заболевание крови в анамнезе

- **1980-90-е гг.:**

Цитогенетика

- **1990-2000-е гг.:**

Молекулярные маркеры: FLT3, NPM1, c-KIT, TET2

- **2000-2010-е гг.:**

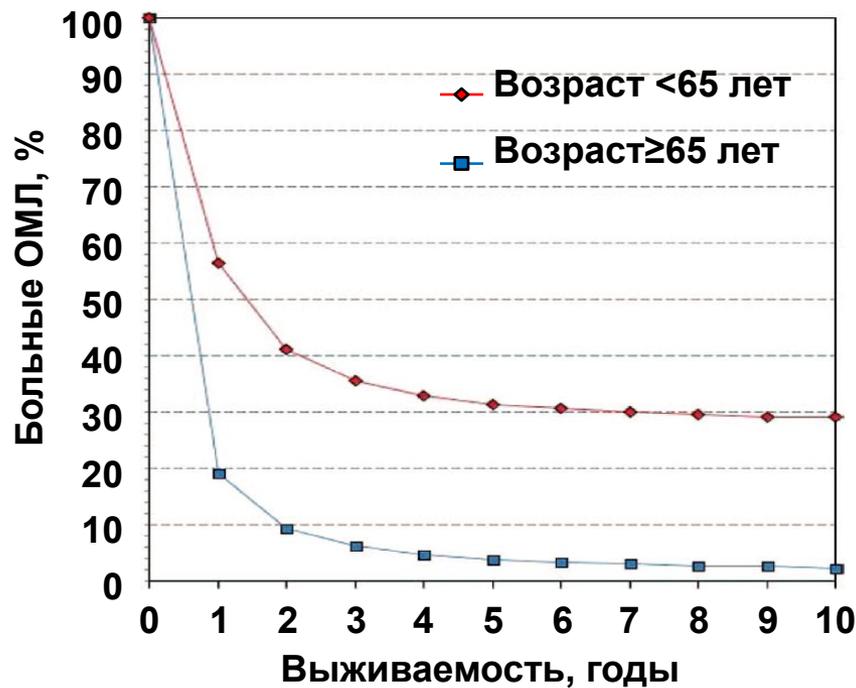
Генные взаимодействия:

FLT3-NPM1, количественное определение (FLT3),

биаллельные формы (CEBP), микроРНК

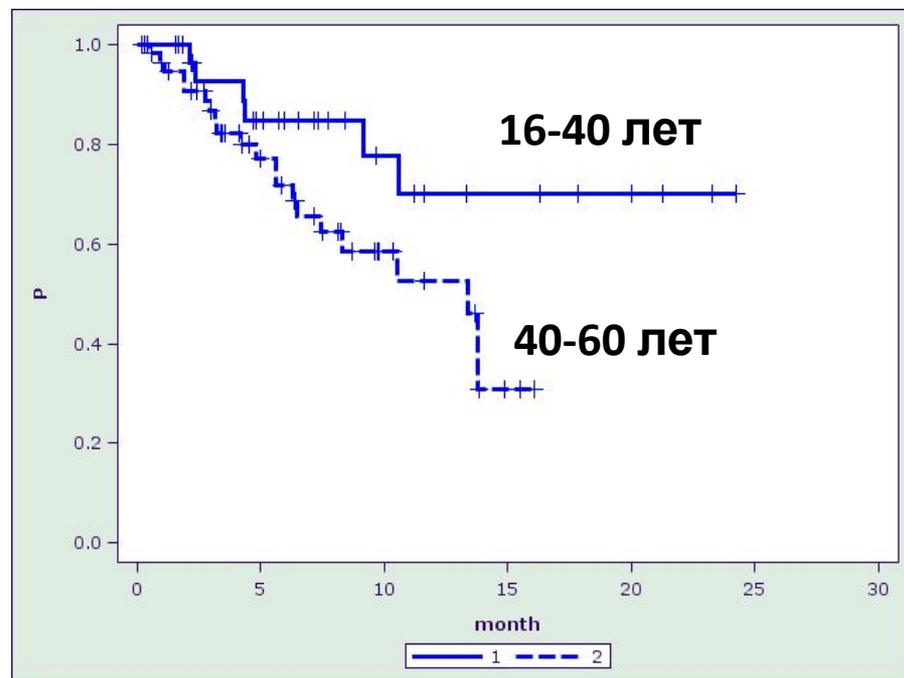
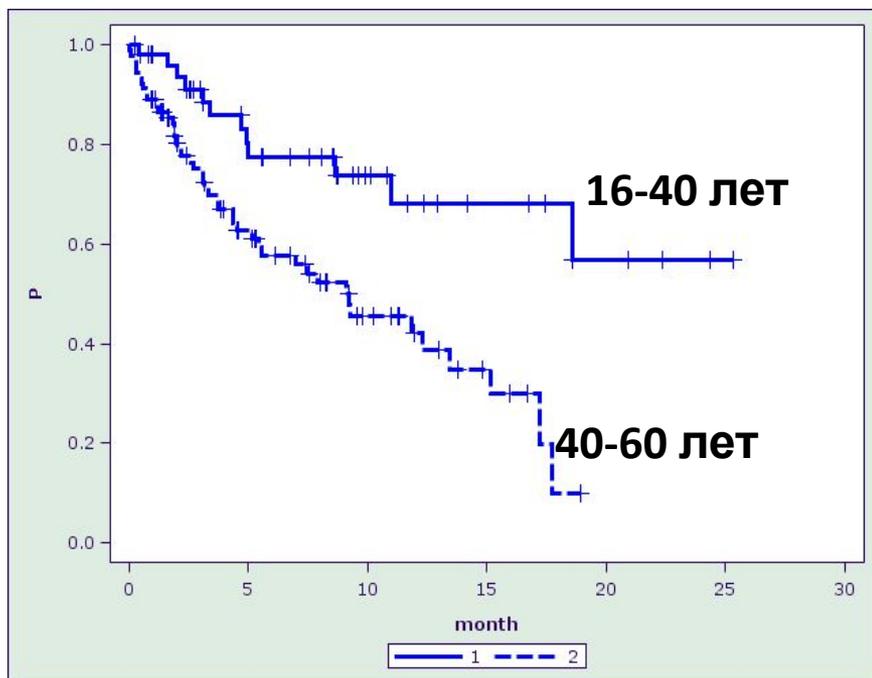
Возраст – фактор неблагоприятного прогноза при ОМЛ

Возраст на момент диагностики ОМЛ



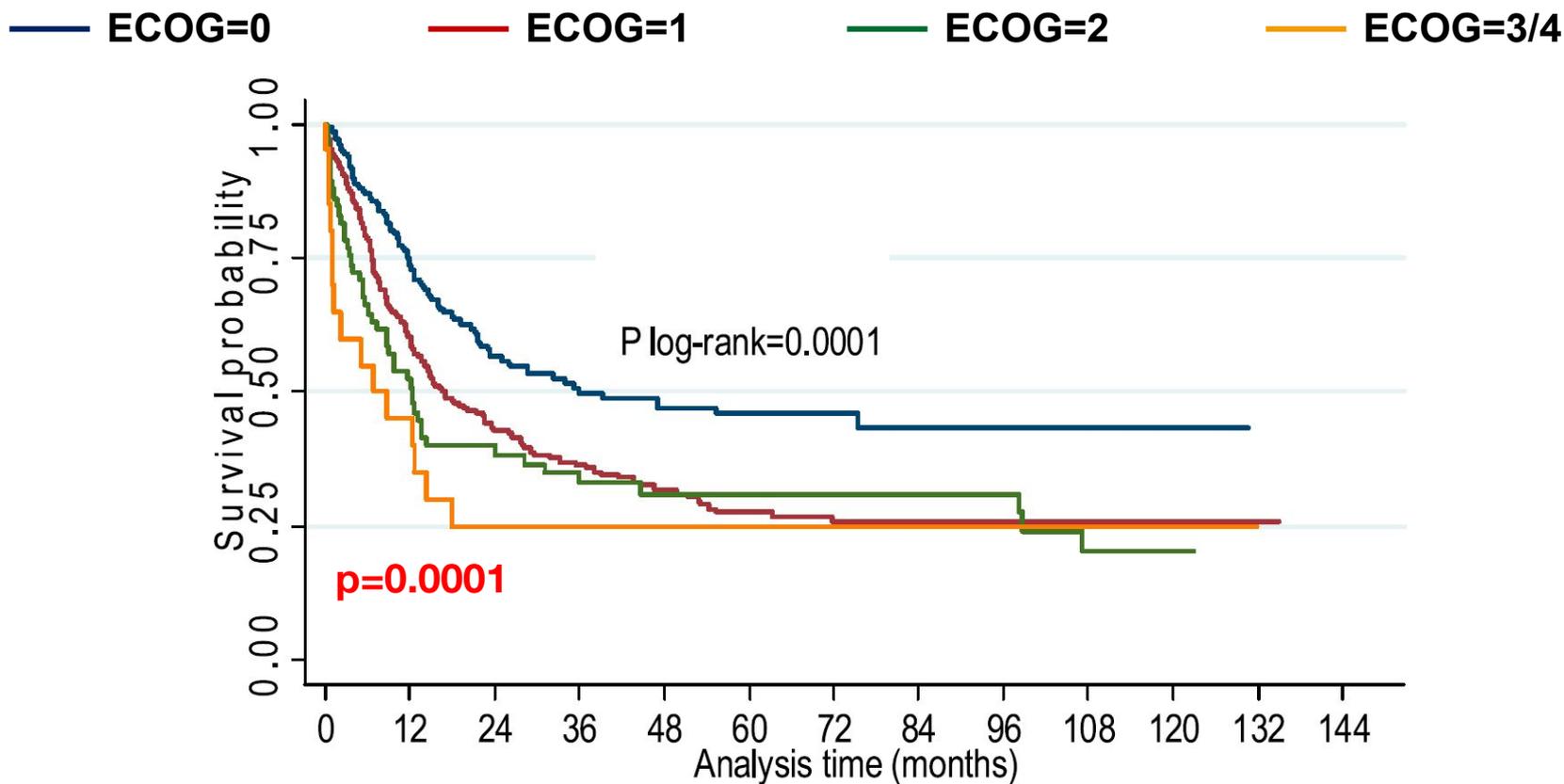
1. Klepin HD, et al. Oncologist 2009;14:222–32
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975–2005

Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста ($\lt; \geq 40$ лет) ОМЛ 01.10 Результаты Российского исследования

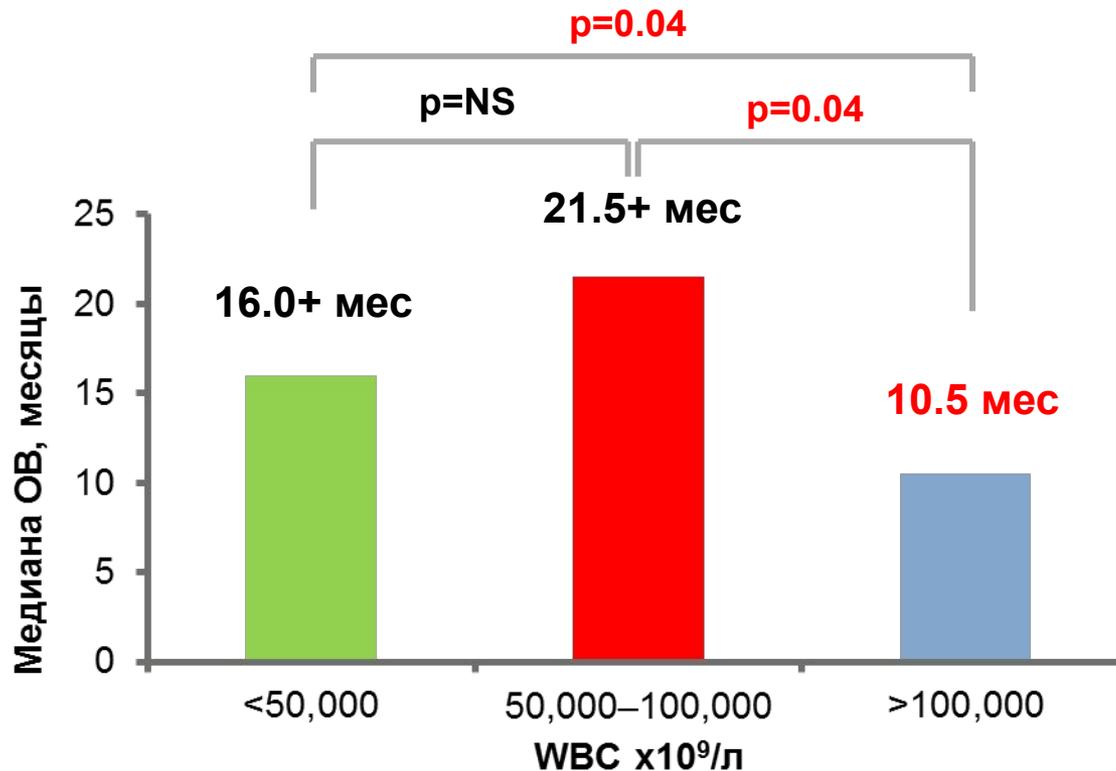


Высокий балл по шкале ECOG является фактором неблагоприятного прогноза при ОМЛ

Ретроспективный анализ 599 пациентов 45-68 лет с de novo ОМЛ получавших интенсивную химиотерапию (2000-2009гг)

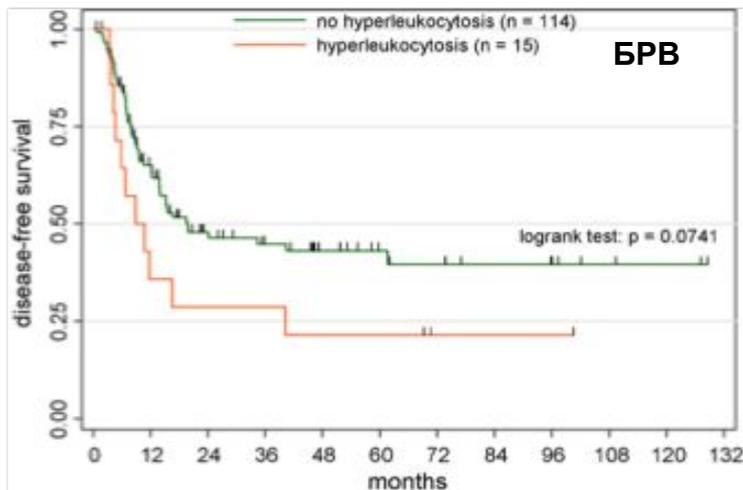
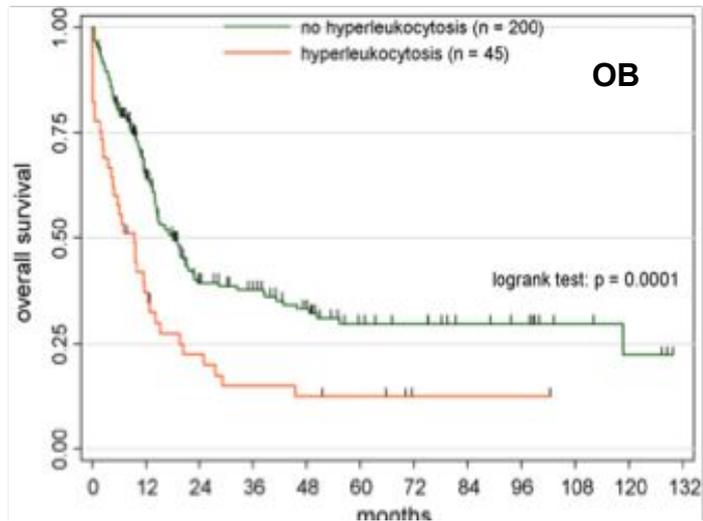


Гиперлейкоцитоз является фактором неблагоприятного прогноза при ОМЛ



Ретроспективный анализ влияния числа лейкоцитов на выживаемость 353 пациентов с ОМЛ больных на фоне интенсивной химиотерапии (1971-1982гг)
Baltimore Cancer Research Program

Гиперлейкоцитоз - фактор неблагоприятного прогноза при ОМЛ

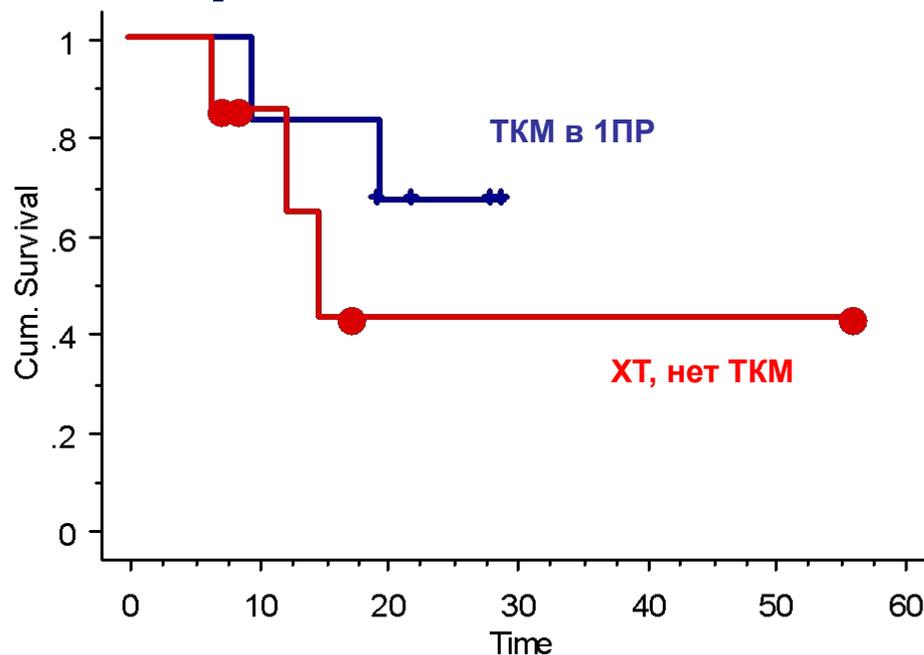


245 больных *de novo* ОМЛ моложе 60 лет

	$L \geq 100 \times 10^9 / \text{л}$	$L < 100 \times 10^9 / \text{л}$	p
<i>N</i>	45	200	
<i>CR(%)</i>	15 (33%)	114 (57%)	0,005
<i>Ранняя летальность</i>	8	0	
<i>БРВ(мес)</i>	9,5	21,2	0,0741
<i>ОВ (мес)</i>	10	19,5	0,0001

Безрецидивная выживаемость больных с гиперлейкоцитозом (ОМЛ 01.10)

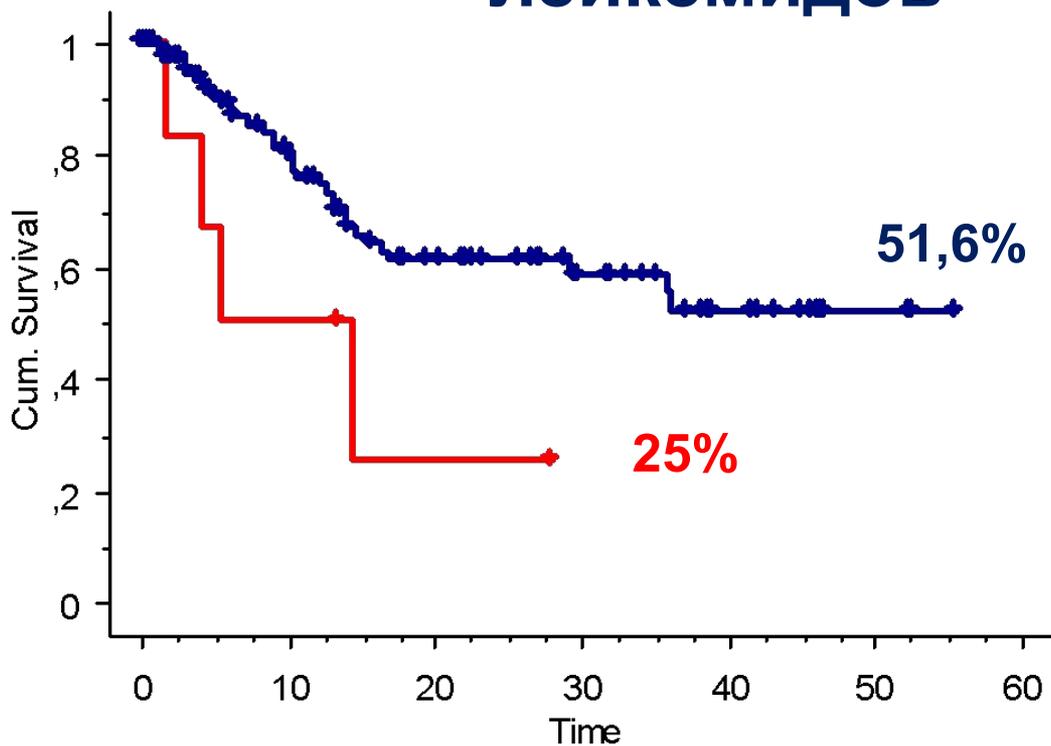
В зависимости от выполнения трансплантации в 1ПР



больные ОМЛ, включенные в протокол ОМЛ 01.10

Безрецидивная выживаемость больных (ОМЛ 01.10)

ОМЛ в зависимости от наличия кожных лейкемидов



$p=0,05$

больные ОМЛ, включенные в протокол ОМЛ 01.10

Основные болезнь-специфические факторы прогноза при ОМЛ

Цитогенетические нарушения



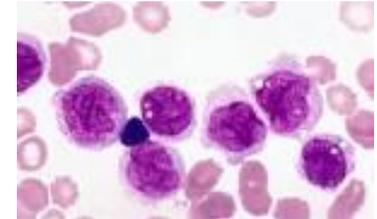
Аномалии кариотипа являются наиболее важным фактором прогноза при ОМЛ¹
- выявляются у ~ 60% больных ОМЛ²

Генетические мутации



- Геном клеток ОМЛ содержит, в среднем, 14 соматических мутаций³

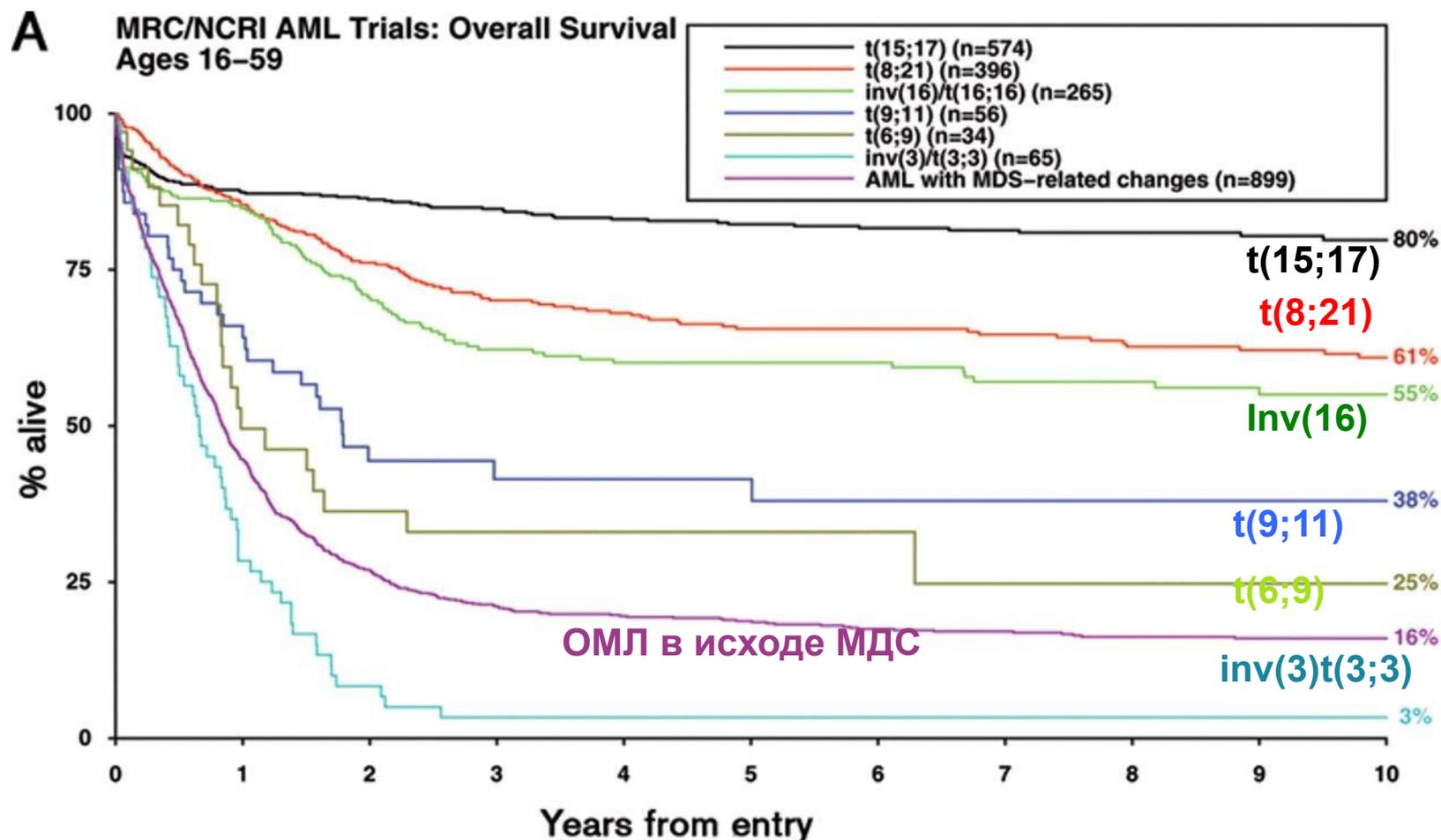
Тип ОМЛ



- de novo ОМЛ⁴
- ОМЛ в исходе миелодисплазии⁴
- вторичный ОМЛ⁵

1. Foran JM. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:47–55
2. Grimwade D & Hills RK. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;2009:385–95
3. Link DC. Best Pract Res Clin Haematol 2012;25:409–14
4. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2003;21:4642–9
5. Leone G, et al. Haematologica 1999;84:937–45

Общая выживаемость больных ОМЛ зависит от изменений кариотипа (MRC AML10, n=1612)

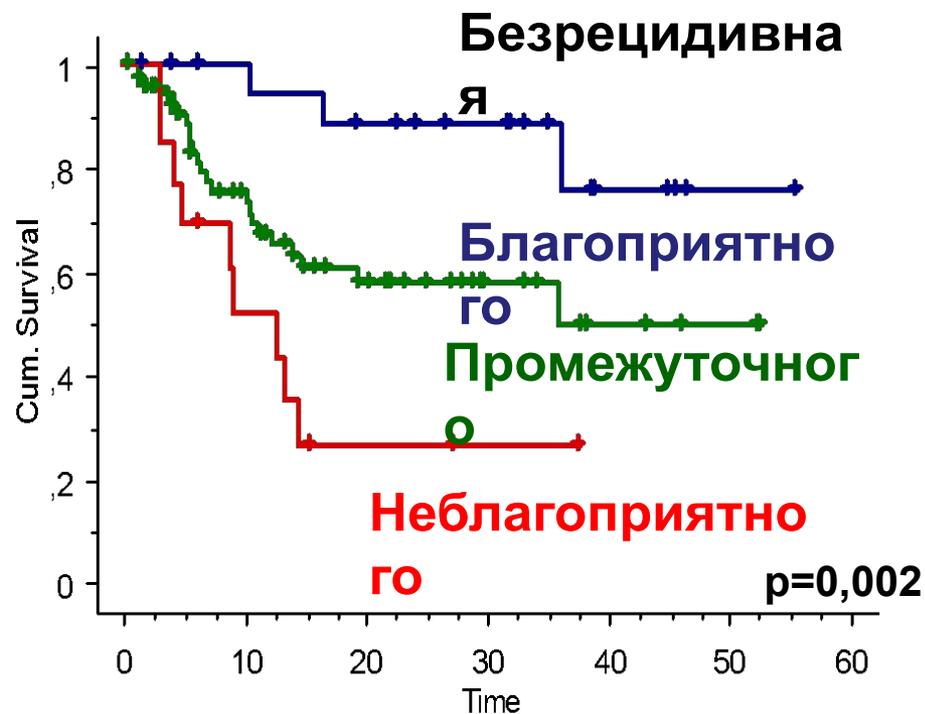
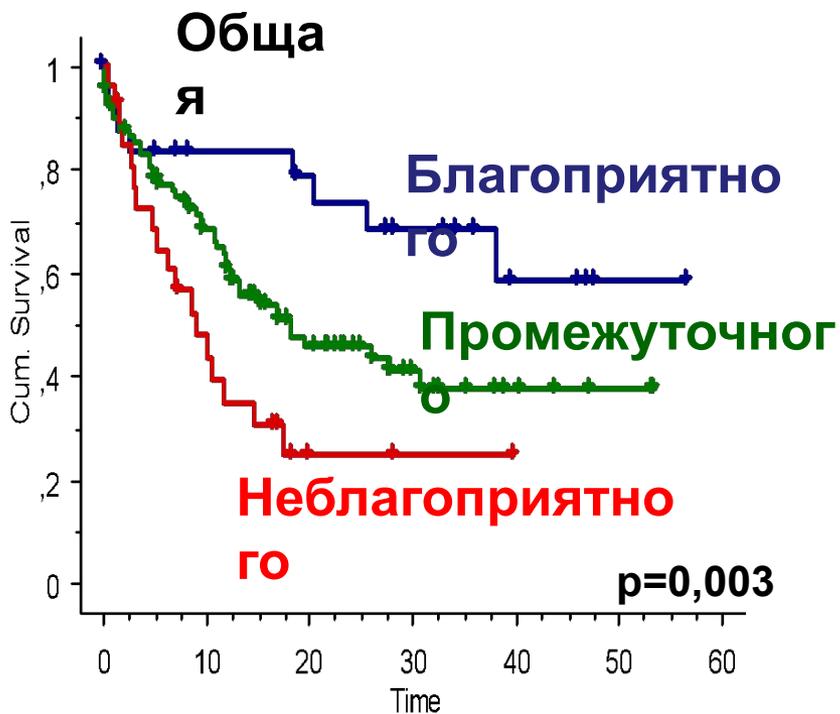


Факторы риска при ОМЛ

Группы риска	Цитогенетические аномалии	Молекулярные аномалии
Благоприятный	inv(16) или t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Нормальный кариотип с мутацией NPM1 или изолированной СЕВРА-мутацией в отсутствии <i>FLT3-ITD</i>
Промежуточный	Нормальный кариотип +8 t(9;11)	inv(16) или t(16;16), t(8;21) с мутацией <i>c-Kit</i>
Неблагоприятный	Комплексные аномалии кариотипа (более 3), -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 inv(3), t(3;3) t(6;9), t(9;22)	Нормальный кариотип с мутацией <i>FLT3-ITD</i>

ОВ и БРВ больных ОМЛ в зависимости от цитогенетической группы риска (ОМЛ 01.10)

250 больных, включенных в протокол ОМЛ 01.10



Наиболее значимые генетические мутации при ОМЛ

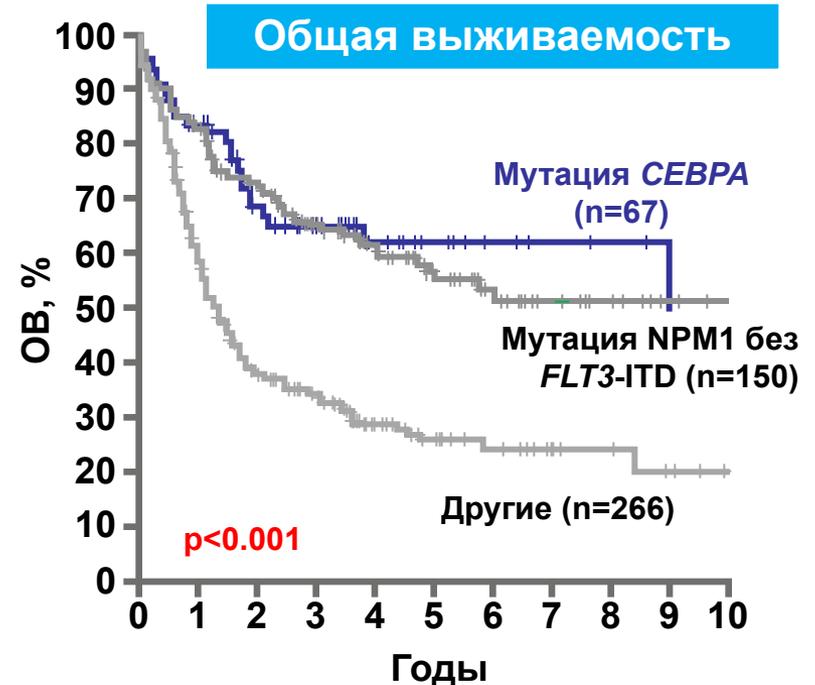
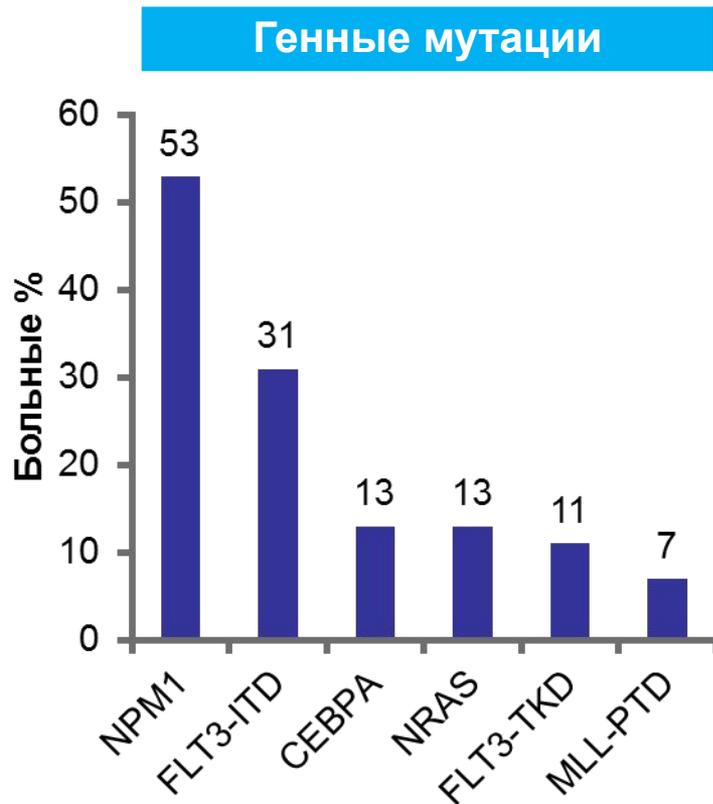
Генетические мутации	Частота	Клиническая значимость
<i>NPM1</i>	25–30% ОМЛ; 45–64% ОМЛ с норм. кариотипом ~ 40% с <i>FLT3</i> -ITD; 10–15% с <i>FLT3</i> -TKD; 35–40% с del(9q) ~15% с трисомией 8; чаще у женщин	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор благоприятного прогноза при отсутствие мутации <i>FLT3</i>-ITD
<i>CEBPA</i>	10–18% ОМЛ с нормальным кариотипом ~ 40% с del(9q)	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор благоприятного прогноза
<i>FLT3</i>-ITD	~ 20% ОМЛ; 28–34% ОМЛ с норм. кариотипом	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор неблагоприятного прогноза
<i>FLT3</i> -TKD	5–10% ОМЛ; 11–14% ОМЛ с норм. кариотипом	<ul style="list-style-type: none"> • Прогностическая значимость не определена (исследования продолжаются)
<i>MLL</i> -PTD	5–11% ОМЛ с нормальным кариотипом, and ≤90% of AML с трисомией11	<ul style="list-style-type: none"> • По первоначальным исследованиям: короче длительность ремиссии, ниже БРВ, но не влияет на ОВ
<i>NRAS</i>	9–14% ОМЛ с нормальным кариотипом	<ul style="list-style-type: none"> • Предиктор чувствительности к цитарабину
<i>WT1</i>	10–13% ОМЛ с нормальным кариотипом	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор неблагоприятного прогноза

Наиболее значимые генетические мутации при ОМЛ

Генетические мутации	Частота	Клиническая значимость
<i>IDH1/2</i>	<ul style="list-style-type: none">• 16% ОМЛ (IDH1 8%, IDH2 8%)	<ul style="list-style-type: none">• неблагоприятный прогноз
<i>KIT</i>	<ul style="list-style-type: none">• При CBF-ОМЛ (25–30%)	<ul style="list-style-type: none">• неблагоприятный прогноз при CBF-ОМЛ
<i>RUNX1</i>	<ul style="list-style-type: none">• 5–13% ОМЛ;• ассоциировано с трисомией 13, трисомией 21, нормальным кариотипом, <i>MLL</i>-PTD	<ul style="list-style-type: none">• неблагоприятный прогноз
<i>TP53</i>	<ul style="list-style-type: none">• 56–78%	<ul style="list-style-type: none">• неблагоприятный прогноз

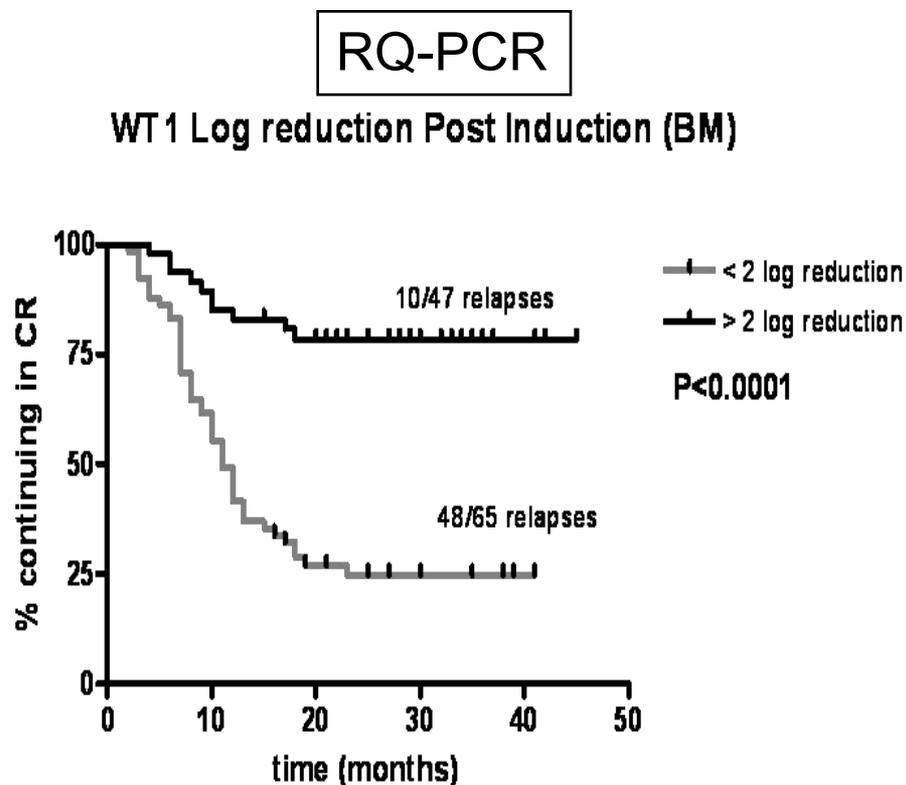
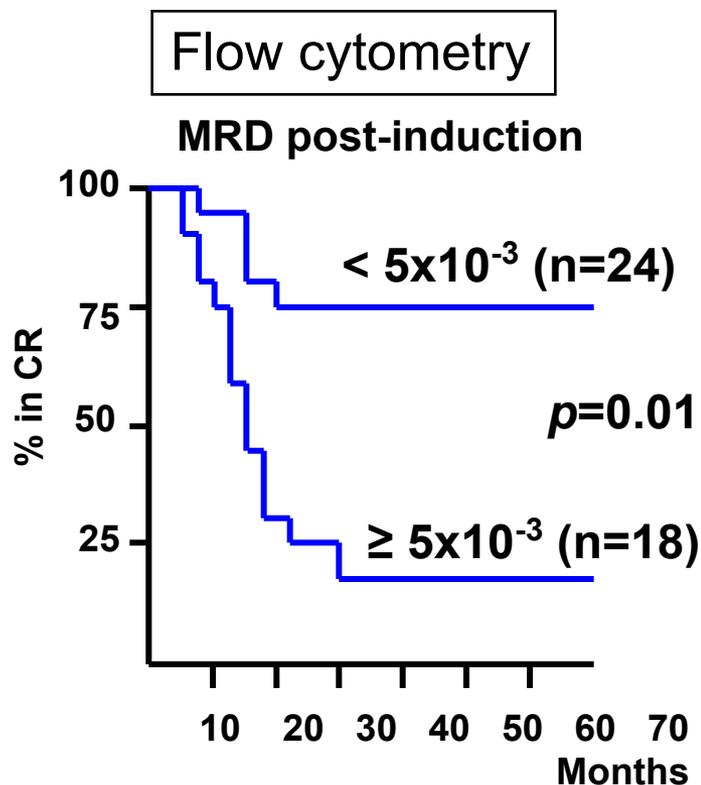
Влияние генетических мутаций на общую выживаемость при ОМЛ

Анализ результатов 4-х клинических исследований – оценка значимости для прогноза выявления *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MLL* и *NRAS* у больных ОМЛ с нормальным кариотипом



Обнаружение минимальной остаточной популяции опухолевых клеток после индукции

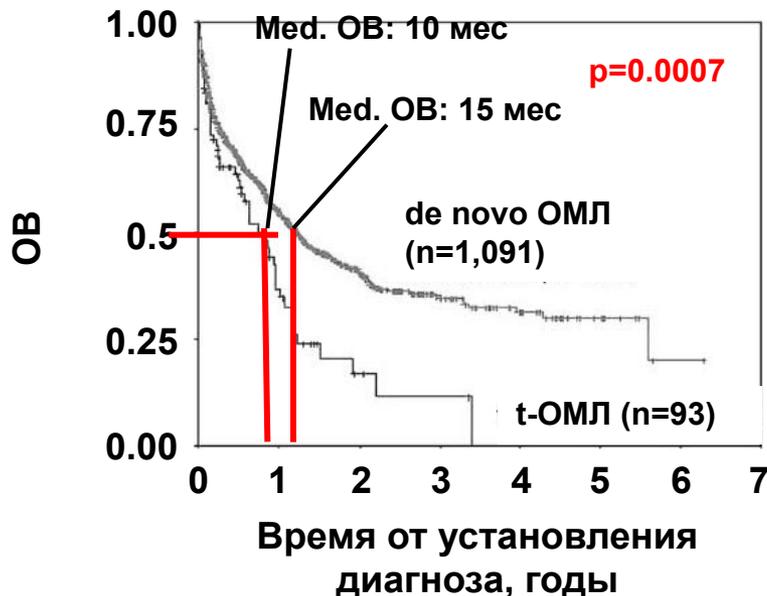
определяет долгосрочный прогноз



Вторичный ОМЛ – фактор неблагоприятного прогноза

В мультивариантном анализе – вторичный ОМЛ является фактором неблагоприятного прогноза в сравнении с *de novo* ОМЛ

Общая выживаемость (t-ОМЛ vs *de novo* ОМЛ)



Факторы, ухудшающие прогноз при t-AML

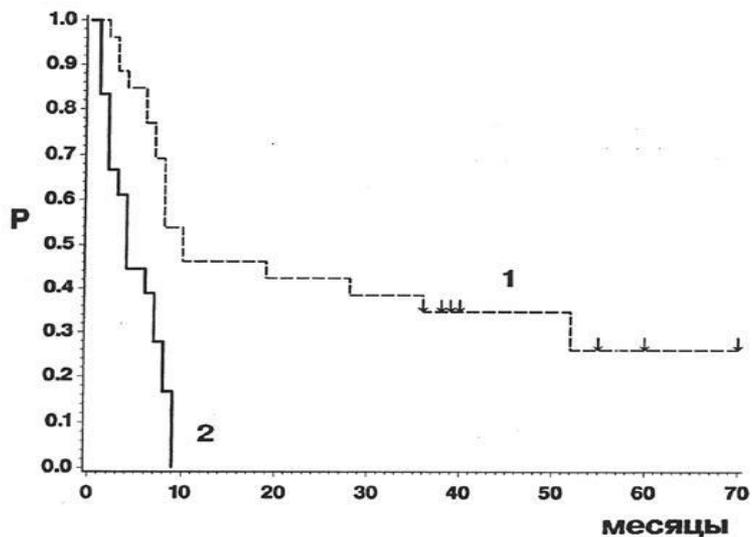
- Неблагоприятные цитогенетические аномалии
- Персистенция первого опухолевого заболевания
- Органные поражения до начала терапии
- Сниженная клеточность костного мозга до лечения
- Повреждение стромы костного мозга (после радиотерапии)
- Хроническая иммуносупрессия, колонизация резистентными штаммами микроорганизмов
- Рефрактерность к трансфузиям

Неадекватная предлеченность - неоспоримый и значимый фактор риска

меньше летальность на первых этапах = гибель **всех** пациентов на поздних

1988-1993

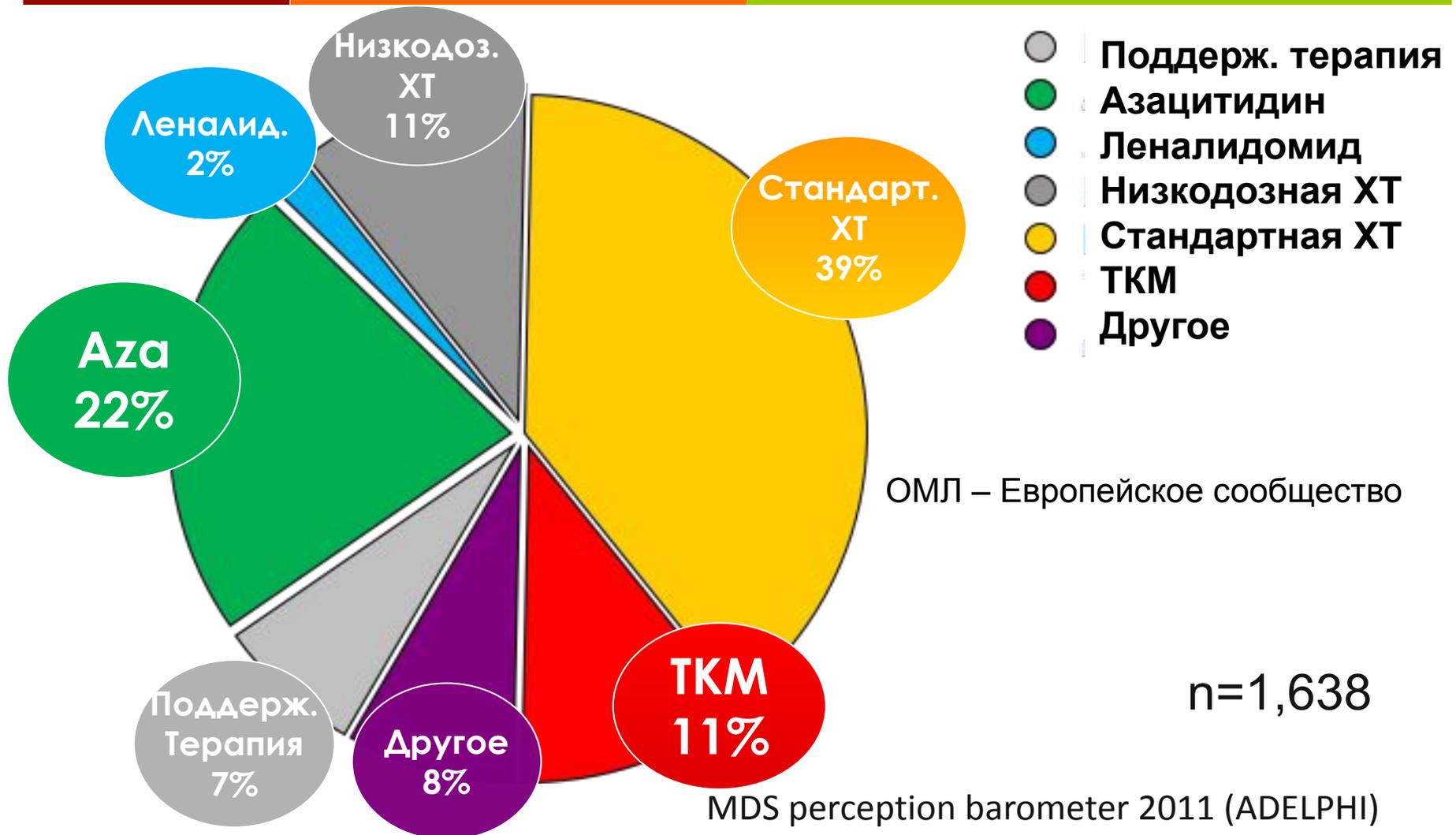
Безрецидивная выживаемость 44 больных ОМЛ



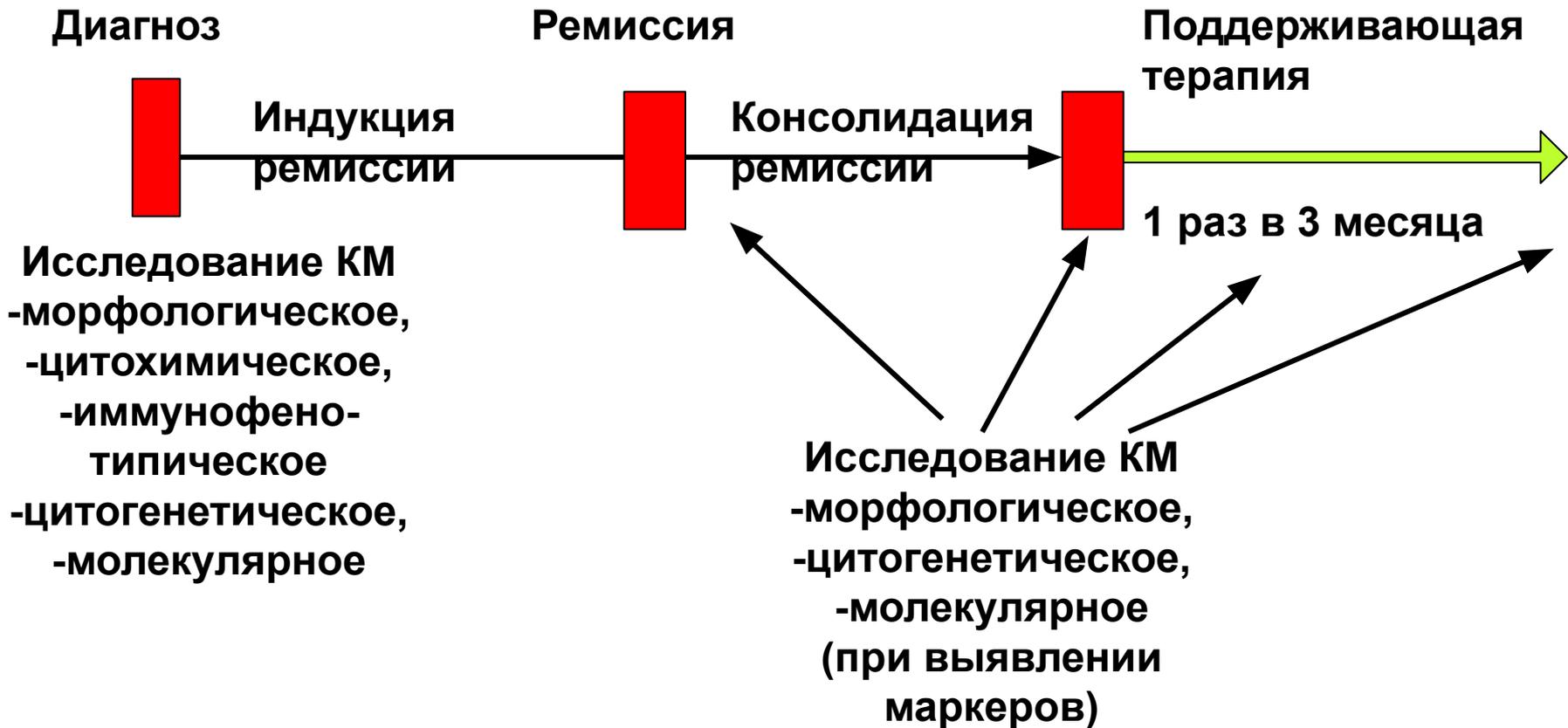
1 - Стандартная терапия (26 больных)

2 - Нестандартная терапия (18 больных)

Тактика терапии ОМЛ



Принципы диагностики ОМЛ и мониторинга МРБ в ходе терапии



Ключевые принципы лечения острых лейкозов

Базис

многокомпонентная интенсивная химиотерапия +
адекватное сопроводительное лечение
(прецизионная антибиотикотерапия, полное
трансфузионное обеспечение, работа «команды»
врачей и лабораторных служб)

Новые принципы

специфичность молекулярного и/или
иммунологического воздействия
мониторинг минимальной резидуальной болезни и
ее лечение

Критерии ответа на терапию ОЛ (1)

✓ Морфологическая ремиссия

- менее 5% бластных клеток в миелограмме, отсутствие бластов с палочками Ауэра, и экстрамедуллярных очагов

При спорном результате исследование - повторное исследование миелограммы через 1 неделю

✓ Полная ремиссия (CR)

- морфологическая полная ремиссия - независимость от трансфузий
 - абсолютное число нейтрофилов $> 1000/\text{МКБ}$
 - тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$
 - отсутствие экстрамедуллярных очагов
- цитогенетическая ремиссия - нормальный кариотип (при наличии цитогенетических поломок ранее)
- молекулярная ремиссия - отрицательные результаты молекулярного исследования

Критерии ответа на терапию ОЛ (2)

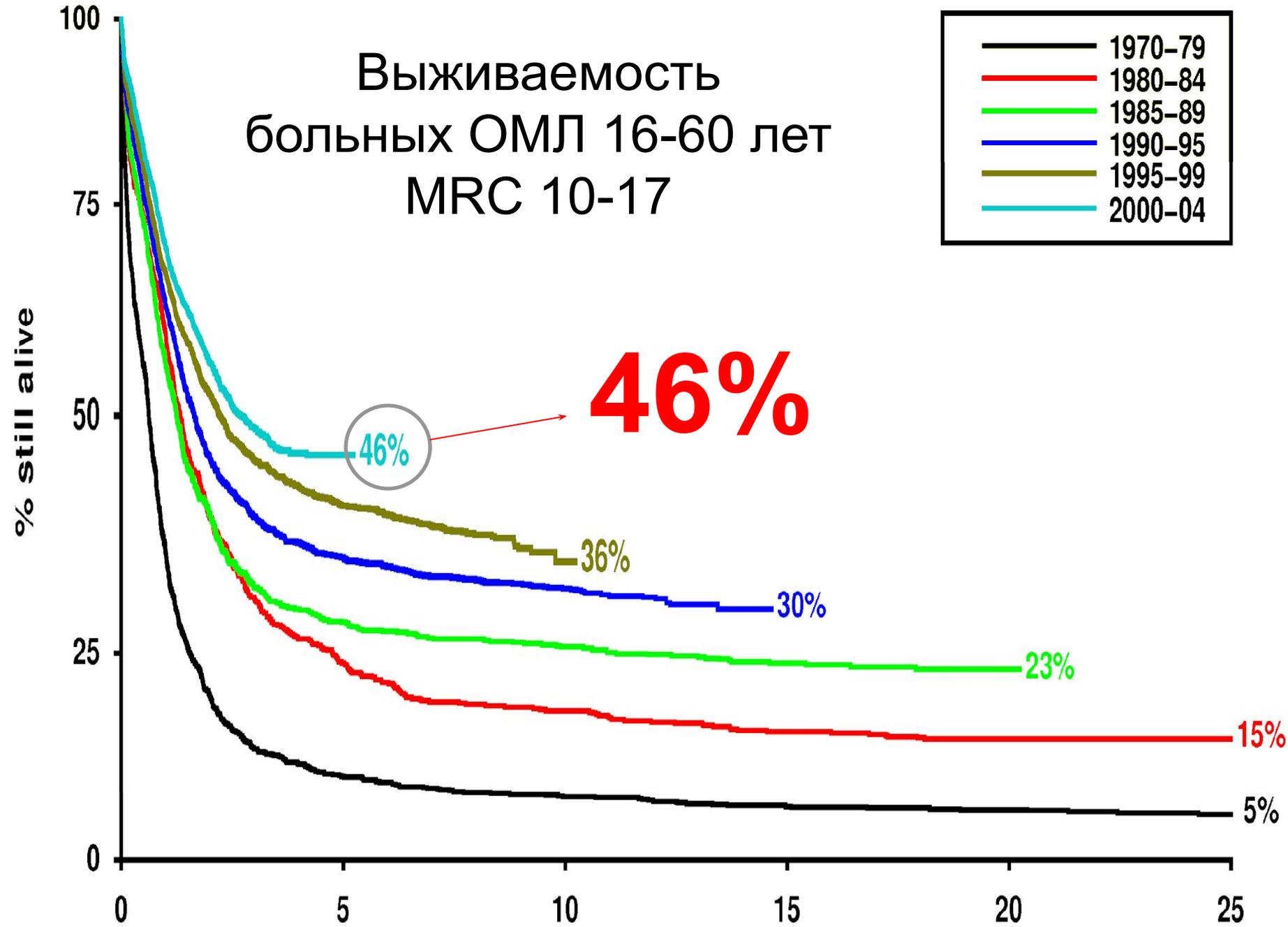
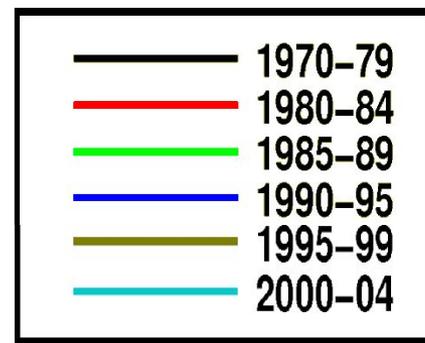
Полная ремиссия с неполным восстановлением показателей гемограммы (CRi)

- используется в ряде клинических исследований, преимущественно у пожилых больных с предшествующей миелодисплазией
 - менее 5% бластных клеток в миелограммы
 - независимость от трансфузий компонентов крови
 - сохранение цитопении (обычно тромбоцитопения)

Частичная ремиссия

- уменьшение числа бластных клеток в миелограмме минимум на 50% до 5-25%
- нормализация показателей гемограммы

Выживаемость больных ОМЛ 16-60 лет MRC 10-17



Российские многоцентровые рандомизированные исследования

1992 – 1995

7+3+VP-16, 3 года поддерживающей терапии

7+3, 3 года поддерживающей терапии

1995 – 1999

7+3 (45), 3 года поддерживающей терапии

7+3 (45), 1 года поддерживающей терапии

7+3 (60), 1 год поддерживающей терапии

2001 – 2006

7+3+VP-16 N4, 1 год поддерживающей терапии

7+3+VP-16 N2, 1 год поддерживающей терапии

7+3+VP-16 N2, HAD N2

2006 – 2009

7+3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC N2

7+3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC N2, поддерживающая терапия

Российские многоцентровые рандомизированные исследования

1992 – 1995

7+3+VP

7+3, 3

1995 – 1

7+3 (45)

7+3 (45)

7+3 (60)

2001 – 2

7+3+VP

7+3+VP

7+3+VP

2006 – 2009

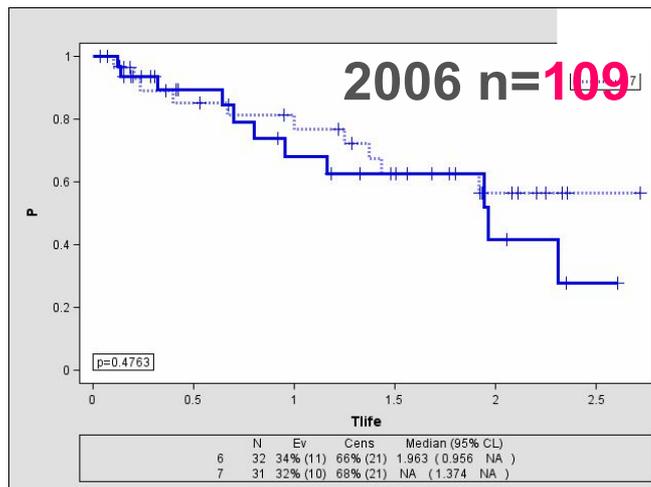
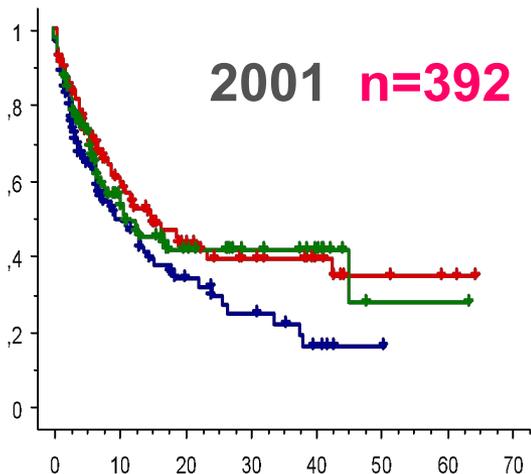
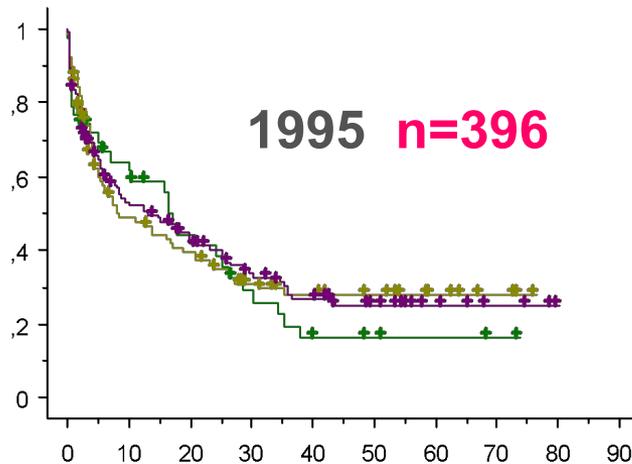
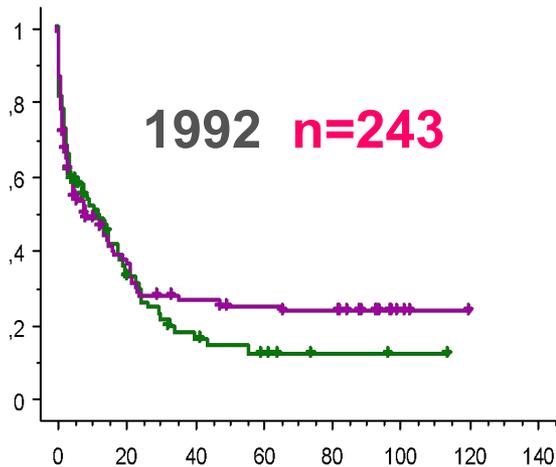
7+3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC N2

7+3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC N2, поддерживающая терапия

1166 больных /

32 центра

ОВ больных ОМЛ - результаты 4-х Российских многоцентровых исследований



7+3/7+3-V

P

HAM / HiDAC

Основные выводы трех Российских исследований

- Длительность поддерживающей терапии может составлять 1 год, а не 3 года
- Дозы даунорубицина в программе 7+3 45 мг/м² и 60 мг/м² могут считаться равноценными, если их суммарная доза в протоколе составляет более 560 мг/м² и менее 750 мг/м²
- Два курса консолидации HAD после двух 7+3 сопоставимы по эффективности с поддерживающей терапией в течение года
- Эффективность HAM в качестве второго курса индукции значительно выше 7+3 (Мито, VP), но не изменяет долгосрочные результаты

Общий дизайн исследования

ОМЛ 01.10
ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Поддерживающее лечение

Консолидация 1

5+6MP N6

1

7+3(Mito) - 7+3(Ids)

R

7+3(60) → 7+3(60) - длительная инфузия ARA-C

2

idARA-C(Mito) – idARA-C(Ids)

Консолидация 2

5+6MP N6

Поддерживающее лечение

Суммарная доза антрациклинов в пересчете на даунорубицин = 720 мг/м²

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОМЛ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

Индукционная терапия

- клинические исследования

- курс «7+3»

цитарабин 100-200 мг/м² постоянная инфузия - 7 дней,
идарубицин 12 мг/м² или даунорубицин 90 мг/м² - 3 дня

- высокие дозы цитарабина

2 г/м² x 2 раза в день – 6 дней или 3 г/м² x 2 раза в день – 4 дня,
идарубицин 12 мг/м² или даунорубицин 60-90 мг/м² - 3 дня

- трансплантация костного мозга от аллогенного донора

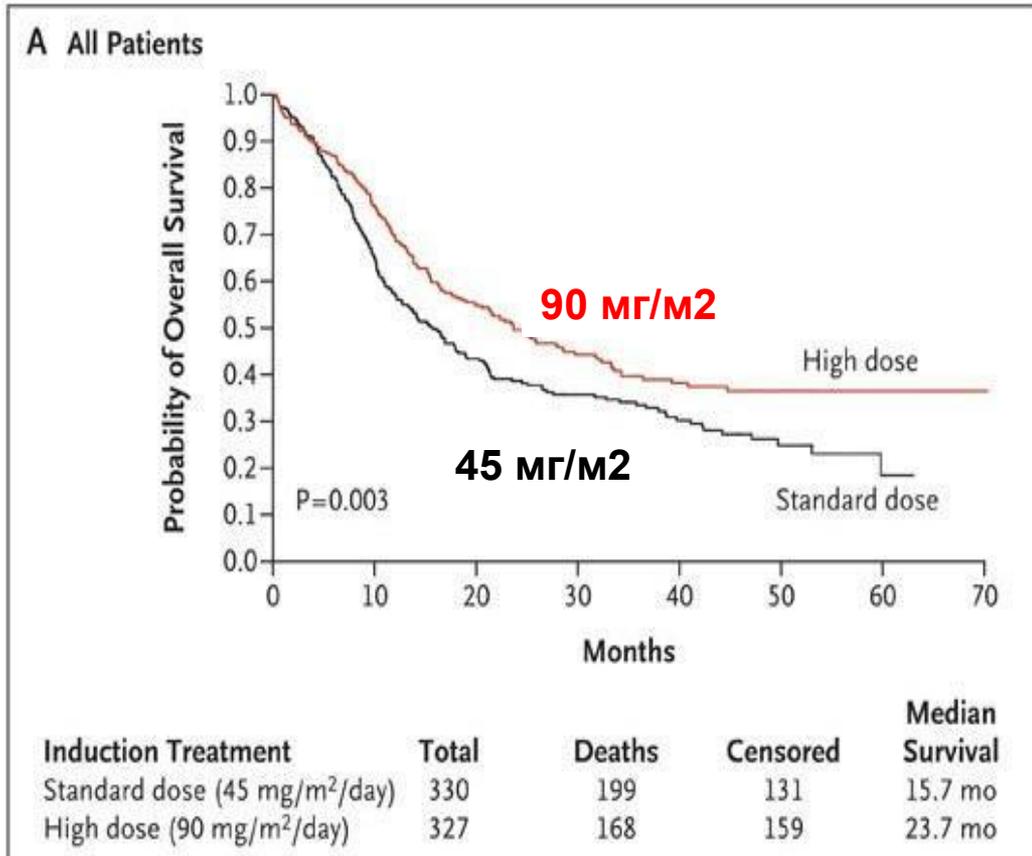
Программы индукции принципиально не изменились за 40 лет

7+3 создана в 1974 году
K.Rai et al Blood 1981 v 58 N 6 pp 1203-1212

Цитарабин + Митоксантрон (10 мг/м²),
Идарубицин (12 мг/м²) ± Тиогуанин
Даунорубицин (45-60 мг/м²) Этопозид

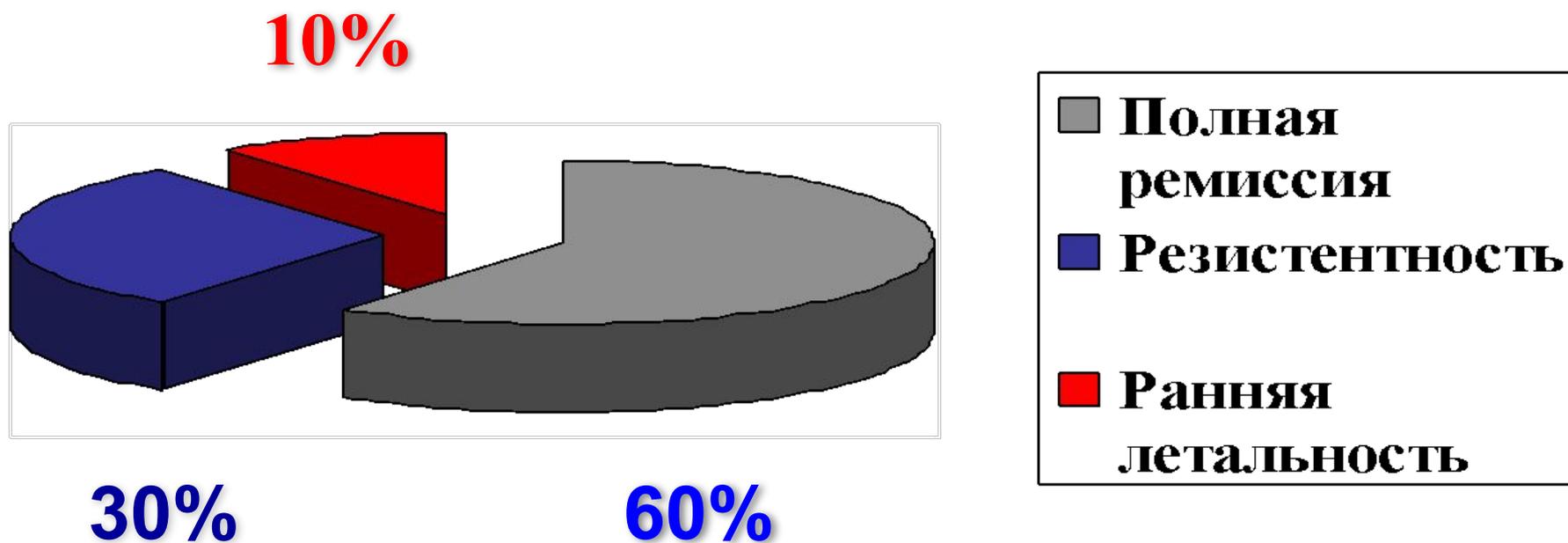
**обладают одинаковой эффективностью
в сопоставимых дозах**

Доза антрациклинов в индукции



ЕСОГ (США):
Доза
антрациклиновых
антибиотиков –
даунорубицина –
в индукции
определяет
долгосрочные
результаты

Общая эффективность первого курса индукции (ОМЛ-01.01)



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОМЛ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

Постремиссионная терапия в зависимости от факторов риска

Благоприятные цитогенетические
день
или молекулярные аномалии
ТКМ

- Высокие дозы цитарабина 3 г/м² x 2 раза в 1, 3, 5 дни (3-4 курса) или 1-2 курса + ауто-клинические исследования

Промежуточного риска
цитогенетические или
день
молекулярные аномалии
ТКМ

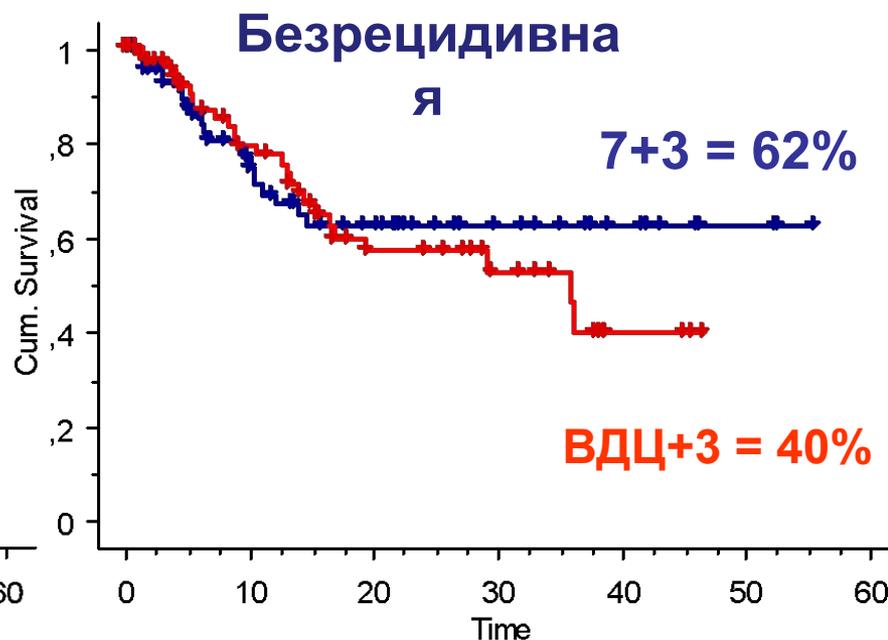
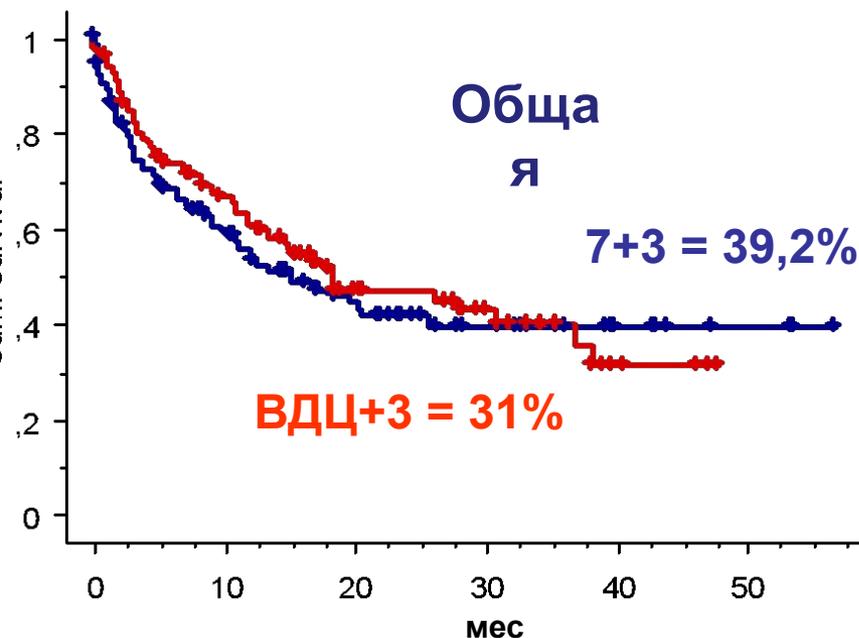
- алло-ТКМ
- Высокие дозы цитарабина 3 г/м² x 2 раза в 1, 3, 5 дни (3-4 курса) или 1-2 курса + ауто-клинические исследования

Вторичный ОМЛ или

- клинические исследования

Общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ в зависимости (ОМЛ 01.10)

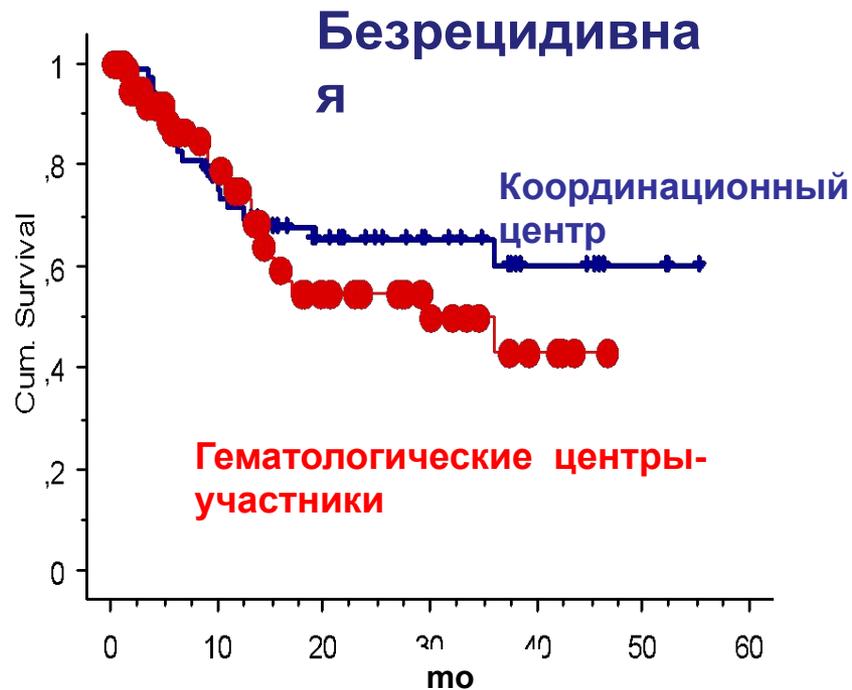
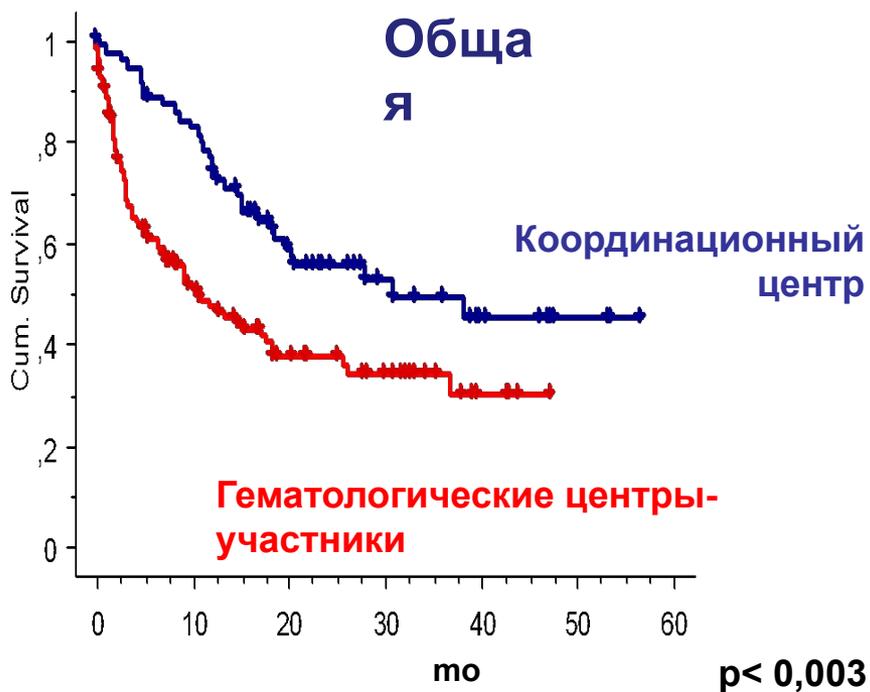
от рандомизации



Консолидация двумя курсами цитарабином в высоких дозах (1 г/м²х2 р. в.д. 1,2,3) не имеет преимуществ перед двумя стандартными 7+3 при использовании высоких доз трех антрациклинов и их чередовании

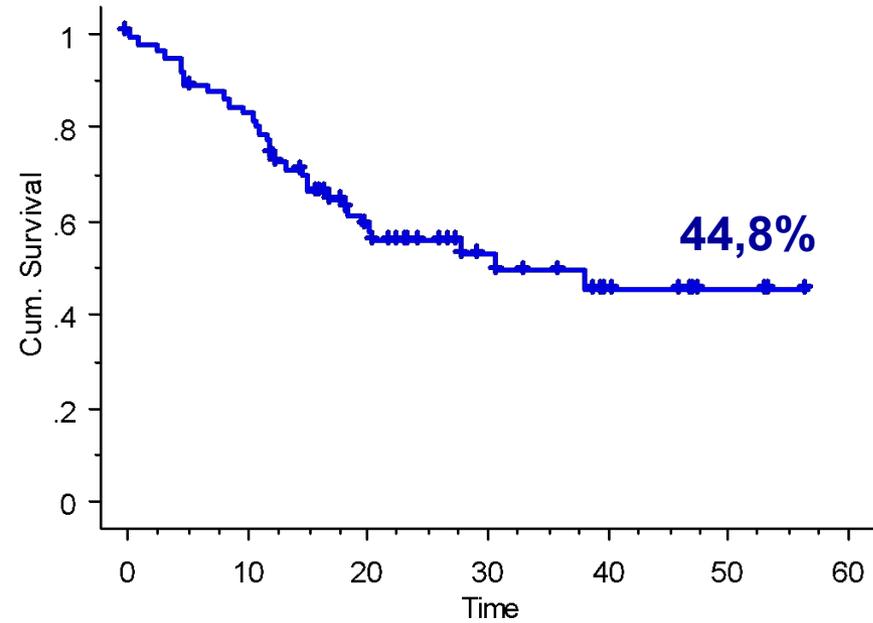
Общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ (ОМЛ 01.10)

В зависимости от центра

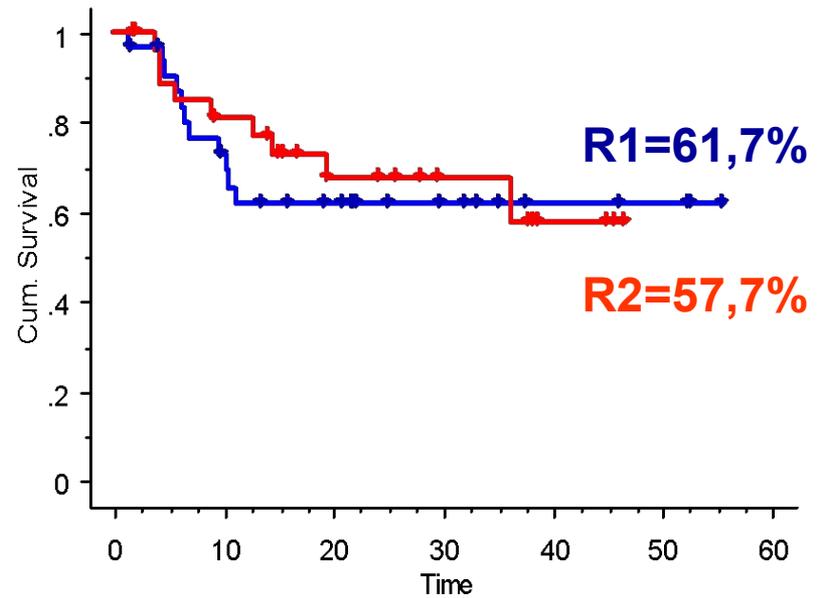


ОМЛ 01.10 в ГНЦ МЗ

Общая выживаемость

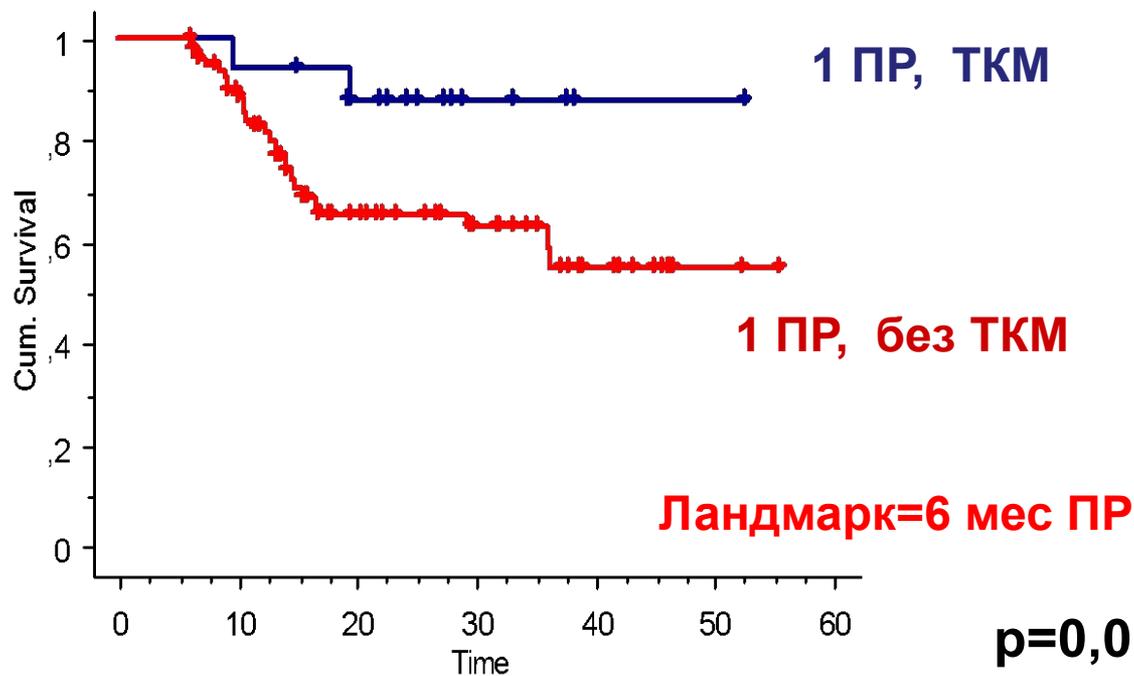


Безрецидивная выживаемость



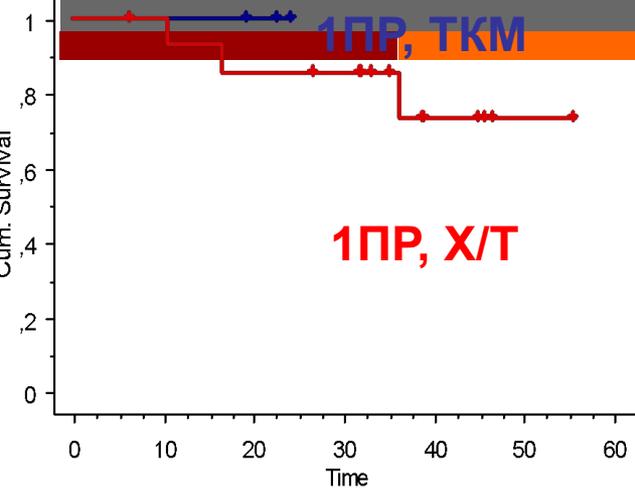
Безрецидивная выживаемость больных в 1-ой полной ремиссии (ОМЛ 01.10)

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫПОЛНЕНИЯ аллогенной ТКМ



p=0,05

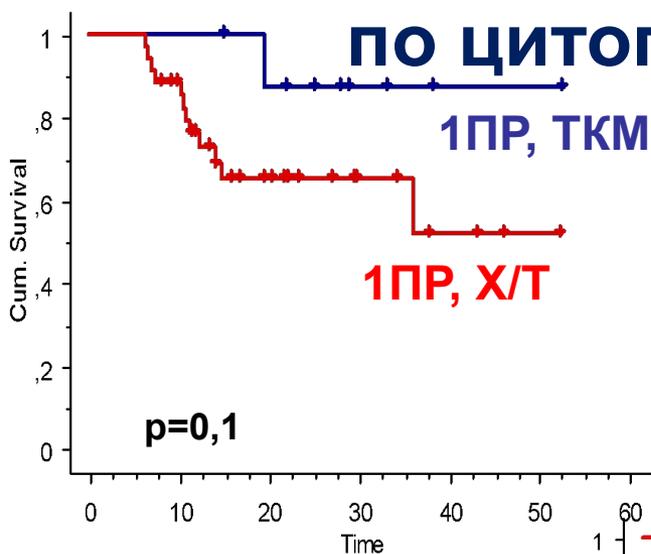
Безрецидивная выживаемость больных ОМЛ (ОМЛ01.10)



Благоприятного риска

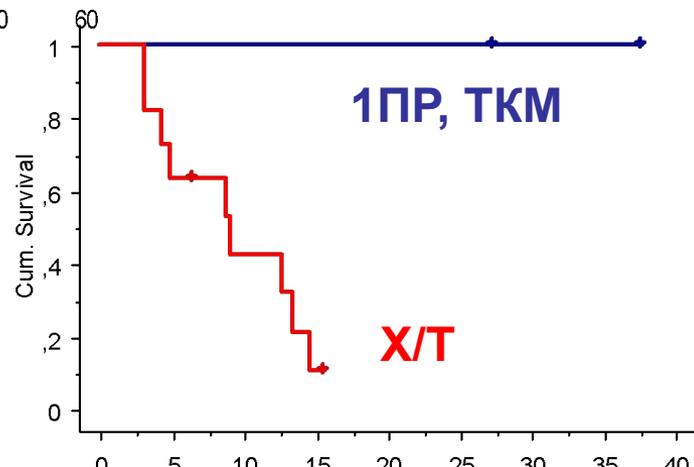
Ландмарк = 6 мес ПР

В зависимости от группы риска по цитогенетике и ТКМ



Промежуточного

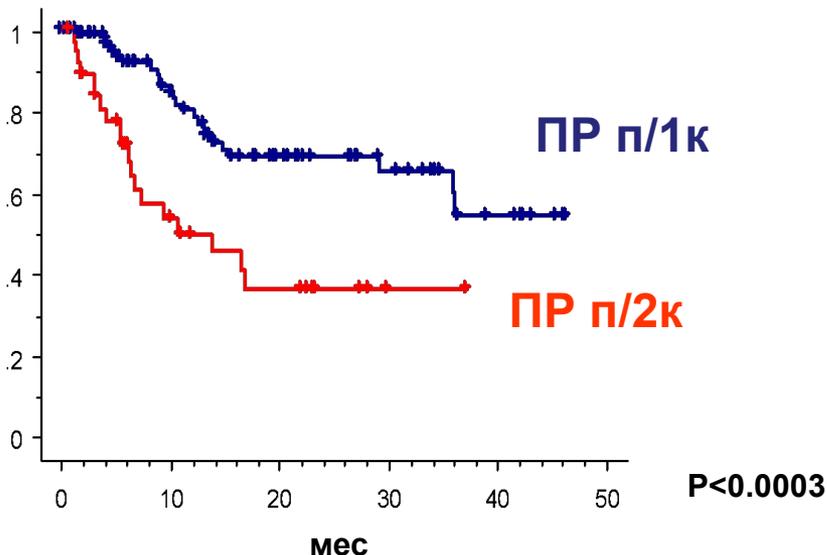
Плохого



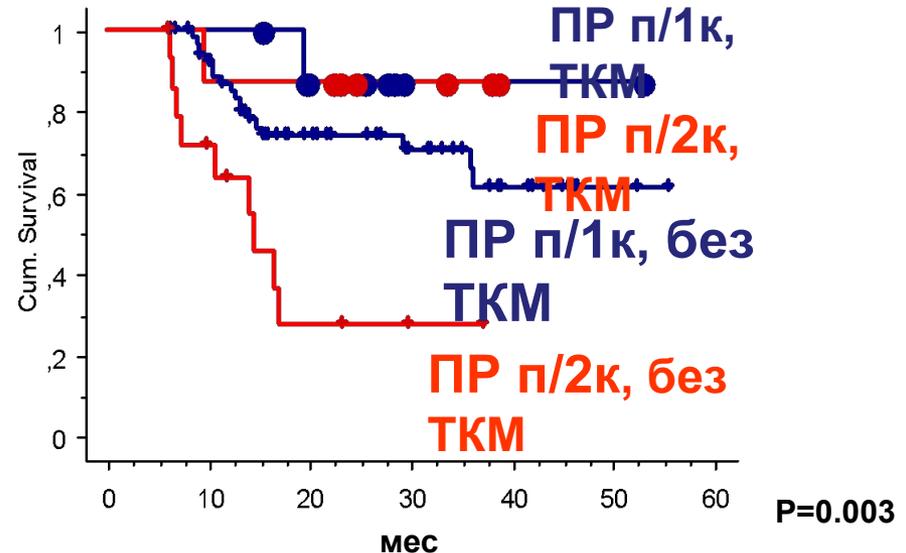
Достижение ПР после второго курса (ОМЛ 01.10) –

**негативный прогностический признак, который
можно нивелировать, выполнив алло-ТКМ**

Безрецидивная выживаемость

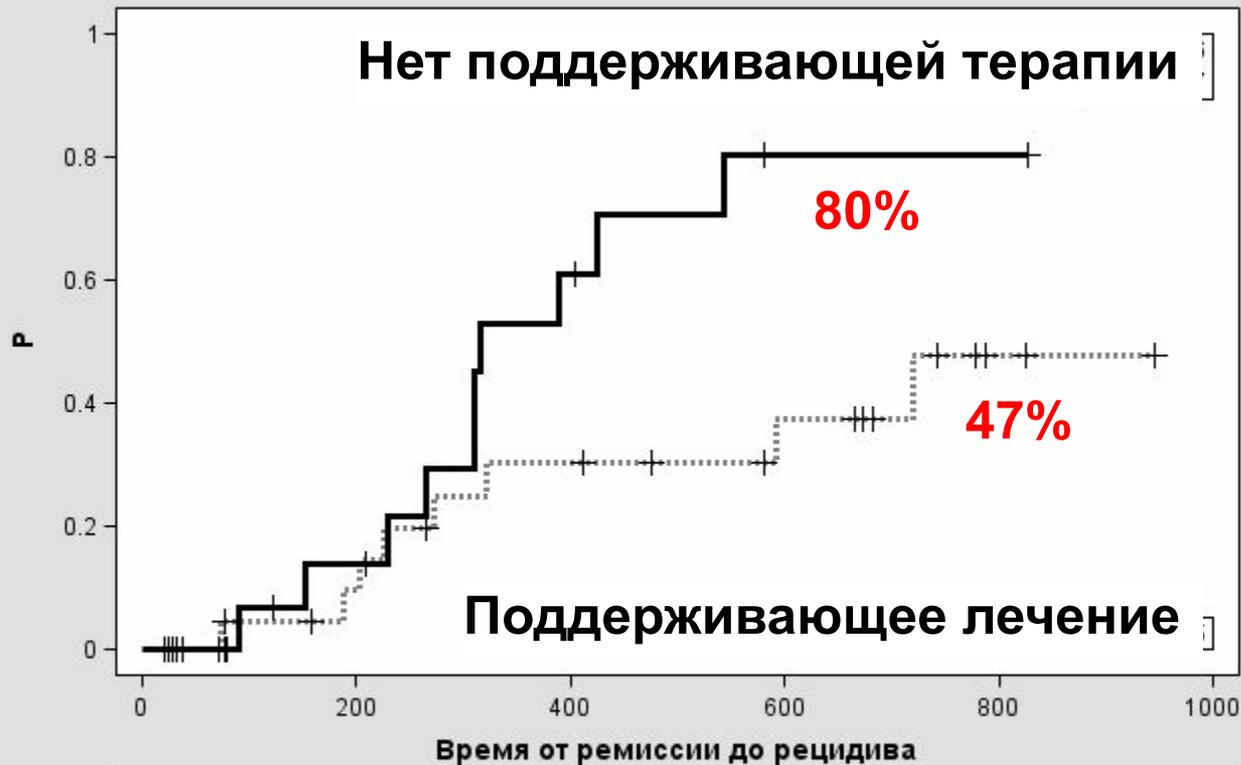


Land-mark анализ



Поддерживающая терапия ОМЛ

Результаты Российского исследования ОМЛ 06.0



	N	Ev	Cens	Median (95% CL)
6	24	42% (10)	58% (14)	316.0 (265.0 544.0)
7	23	35% (8)	65% (15)	NA (322.0 NA)

уменьшает
вероятность
развития
рецидива

Унифицированных алгоритм принятия решений у больных ОМЛ моложе 60 лет

Диагноз ОМЛ □ типирование больного и его родных братьев и сестер,
(начало поиска неродственного донора)

Индукционная терапия: курс 7+3 (дауно 60 мг/м²)

ПР ~~после 1-го курса~~

Да

Нет

Консолидирующая терапия:

повторение 7+3 (длит.инфузия) затем
ВДЦ (2-3 курса) или 2 курса 7+3 (Ida.Mito)

Индукционная терапия:

Второй 7+3 (или если % бластных
клеток тот же □ НАМ)

Да

!!!

ПР после 2-го курса

Нет

ВДЦ (2-3 курса) или 2 курса 7+3 (Ida.Mito)

* протоколы рефрактерных ОМЛ

!!!

* Клинические исследования

Молекулярно-генетическое исследование до начала лечения выполнено

Да

Нет

Показание к алло- ТКМ:

Недостижение ПР после 1 курса (!)

группа промежуточного риска

группа высокого риска

(в этой группе показана ранняя ТКМ

- после достижения ПР)

Показание к алло-ТКМ у всех,

кому она может быть

выполнена

ТКМ не может быть выполнена

Поддерживающее лечение в течение года (6 курсов п/т) или двух лет (12 курсов п/т)

Сопроводительная терапия

Определяющими **эффективность**
индукционной терапии,

помимо адекватного цитостатического
воздействия, являются

- **прецизионная терапия инфекционных осложнений**
- **и необходимая трансфузионная нагрузка**

Сопроводительная терапия ОЛ

- До начала ПХТ - аллопуринол 300 мг/м²
- С первого дня курса увеличивается объем вводимой жидкости до 3 литров в день под контролем диуреза (включая принимаемую внутрь).
- При большой опухолевой массе назначается с первого дня курса гидратирующая терапия в объеме 3 л/м² со стимуляцией диуреза мочегонными препаратами.

Нейропрофилактика

Осуществляется при:

миеломонобластном (M4)

монобластном (M5) лейкозе,

при всех формах ОМЛ при лейкоцитозе свыше $30 \cdot 10^9/\text{л}$,

при всех формах ОМЛ, при которых диагностируют кожные лейкемиды.

Схема:

Основной этап профилактики – 5 люмбальных пункций с введением трех препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон)

первая - до или во время первого курса индукции,

вторая - перед вторым курсом индукции,

третья/четвертая - перед первым курсом консолидации,

четвертая/ пятая – перед вторым курсом консолидации.

Далее - 1 раз в три месяца в период поддерживающего лечения - суммарно выполняется 8 пункций.

Лечение нейролейкемии

При обнаружении в ликворе

- при первой диагностической люмбальной пункции цитоза 15/3 (или более 5 клеток в мкл)
- при любом цитозе бластных клеток.

Лечение нейролейкемии

- введения в спинномозговой канал трех препаратов (цитарабин, метотрексат, дексаметазон).
- с интервалом в 2-3 дня, до развития глубокой цитопении (лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$). Последующие пункции выполняются после завершения периода агранулоцитоза.
- после нормализации показателей ликвора должно быть сделано минимум три пункции с таким же интервалом между введениями.
- если имеются признаки прогрессирования нейролейкемии, продолжают выполняться люмбальные пункции и на фоне цитопении. При рефрактерных нейролейкемиях - облучение головы в дозе 24 Гр.
- люмбальные пункции у больных с исходной нейролейкемией после завершения этапа лечения нейролейкемии выполняют в дальнейшем перед каждым курсом запланированного протокола.

Инфекционные осложнения

В период индукционной терапии
возникают у **95%** больных

Нет осложнений	9 / 185	= 5%
Стоматит	107 / 176	= 61%
Пневмония	78 / 176	= 44%
Сепсис	57 / 176	= 32%
ЛНГ	51 / 176	= 29%
Энтеропатия	50 / 176	= 28%
Ангина	25 / 176	= 14%
Эзофагит	25 / 176	= 14%
Катетерная инфекция	15 / 176	= 8,5%
Гепатит	14 / 176	= 8%
Флебит	10 / 176	= 6%
Парапроктит	9 / 176	= 5%
Периостит	3 / 176	= 1,5%

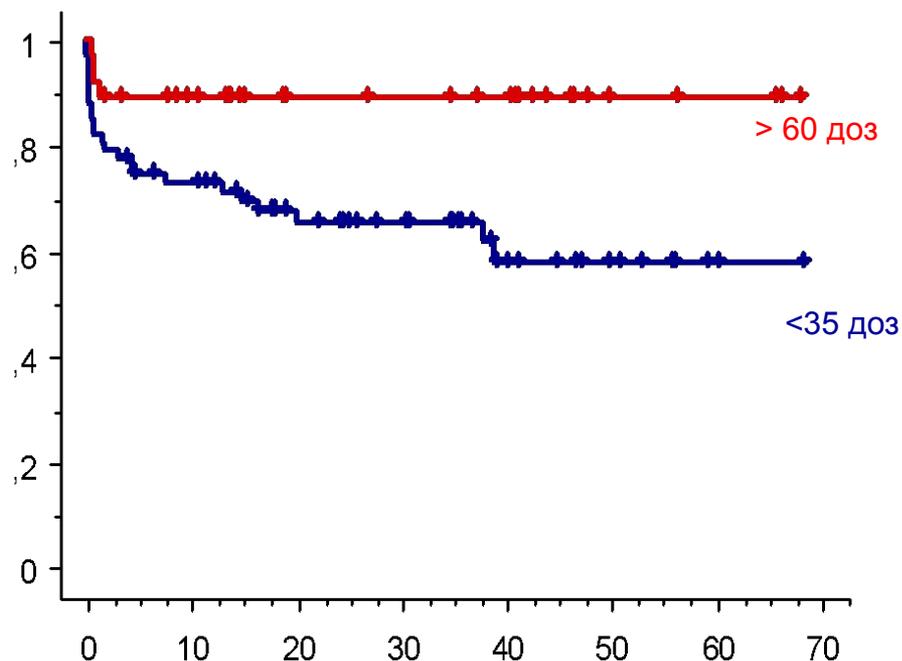
Грибковые
инфекции
(53 / 176)
=
30%

(185 больных,
включенных в
исследование
ОМЛ-01.01)

Количество трансфузий тромбоцитов в период индукционной терапии

определяют долгосрочный прогноз

Индукция ОМЛ = 45 (0 - 321) ед





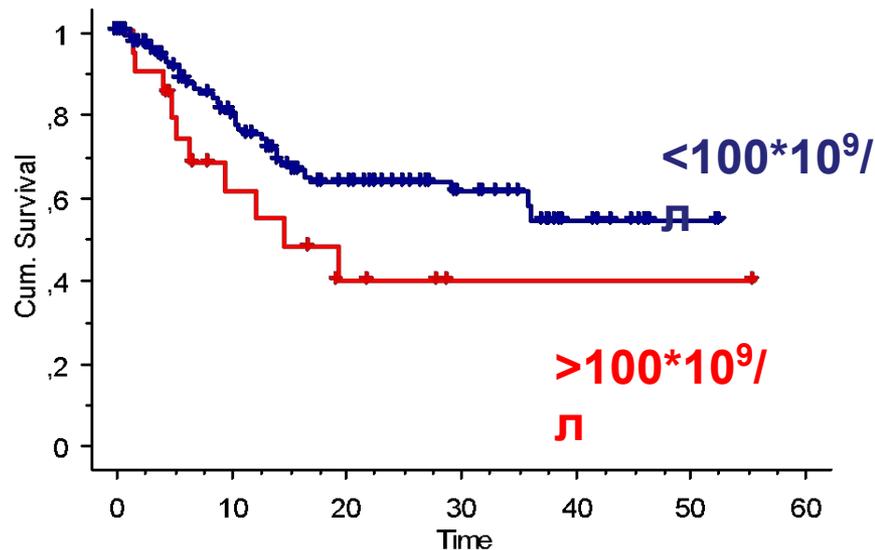
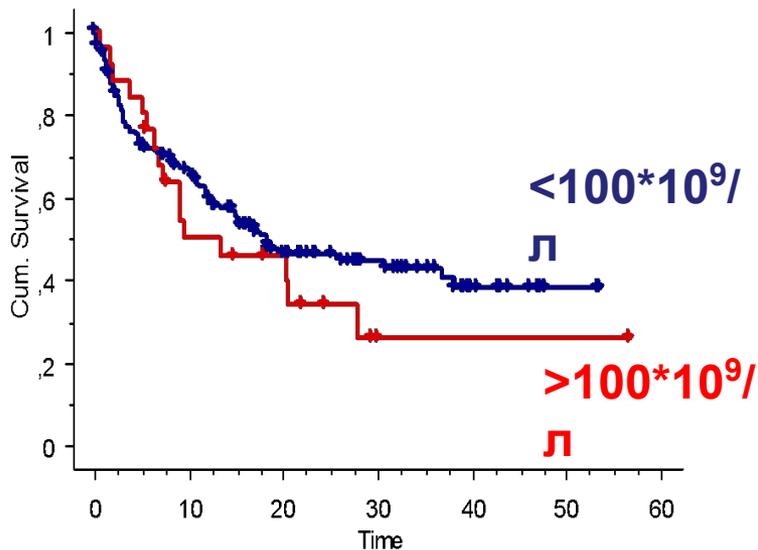
**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗЕ В
ДЕБЮТЕ ОМЛ**

Гиперлейкоцитоз

- **Критический лейкоцитоз для**
 - ОМЛ - $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$**
 - В-ОЛЛ - $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$,**
 - Т-ОЛЛ - $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$**
- **ОМЛ 5-13%, ОЛЛ 10-30%**
- **ранняя летальность 5-30%**
 - лейкостазы**
 - синдром массивного опухолевого распада**
 - ДВС-синдром**
- **фактор неблагоприятного прогноза**

Общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ при лейкоцитозе \leq $100 \cdot 10^9/\text{л}$

250 больных ОМЛ, включенных в протокол ОМЛ 01.10



$p=0,065$

Патогенез лейкостазов

Существует 2 теории

Реологическая



Вязкость крови зависит от 2-х факторов: деформируемости клеток и объема клеточной фракции в кровотоке:

- бластные клетки менее деформируемы, чем зрелые лейкоциты

при повышении лейкокрита лейкоэмические клетки образуют микроагрегаты и тромбы, сосудистые повреждения и замедление кровотока.

Цитокиновая



Взаимодействие лейкоэмических клеток и эндотелия:

бластные клетки способны активировать эндотелиальные клетки путем секреции цитокинов (в частности ФНО – альфа, ИЛ 1 В), в результате чего возникает бластно – эндотелиальное взаимодействие опосредованное через специфические рецепторы адгезии (селектины, VCAM1).

**Бластные
клетки**

Лейкостазы



**Неврологические симптомы
от легкой спутанности сознания и
сонливости до ступора и комы.**

**Легочные симптомы
от одышка при физической
нагрузке до тяжелой
дыхательной недостаточности.
Рентгенологическая картина
органов грудной клетки может
быть без изменений или
характеризуется диффузной
интерстициальной или
альвеолярной инфильтрацией**

**Сосудистые симптомы
ДВС-синдром, кровоизлияния в
сетчатку, инфаркт миокарда,
ишемии конечностей и тромбоз
почечных вен.**

Клинические проявления лейкостазов при ОМЛ и ОЛЛ

	ОМЛ	ОЛЛ
<i>Неврологические нарушения</i>	30 %	15,3 %
<i>Респираторный дистресс-синдром</i>	38,5 %	20 %
<i>Фебрильная лихорадка</i>	82 %	69 %
<i>Поражение почек</i>	16 %	-
<i>ДВС-синдром</i>	30-40%	15-25%

Синдром массивного опухолевого распада

- является результатом быстрого разрушения опухолевых клеток и высвобождение внутриклеточных ионов, нуклеиновых кислот, белков и их метаболитов в межклеточное пространство.
- чаще развивается при опухолях с высокой пролиферативной активностью, большой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитостатикам
- может возникать до начала циторедуктивной терапии, но более часто через 12-72 ч после введения химиопрепаратов.

Синдром массивного опухолевого распада

- тошнота, рвота,
- вялость, нарушения сознания
- олигурия, вплоть до анурии
- гипергидратация
- застойная сердечная недостаточность,
- нарушение сердечного ритма,
- судорожный синдром
- внезапная смерть

Профилактика синдрома массивного опухолевого распада

Лейкоредукция

- Гидроксимочевина 50-100 мг/кг/сут (за 3-4 приема)
снижает число лейкоцитов на 50-80% за 24-48 часов
- Краниальное облучение (при наличии неврологической симптоматики) – в настоящее время практически не используется

Cairo MS., British Journal of Haematology, 127, 3-11

Porcu P., Leukemia and lymphoma, 2000, Vol. 39(1-2), pp. 1-18

Porcu P., Therapeutic Apheresis, 2002, Vol. 6, № 1, 15-23

Профилактика синдрома массивного опухолевого распада

Лейкоцитаферезы

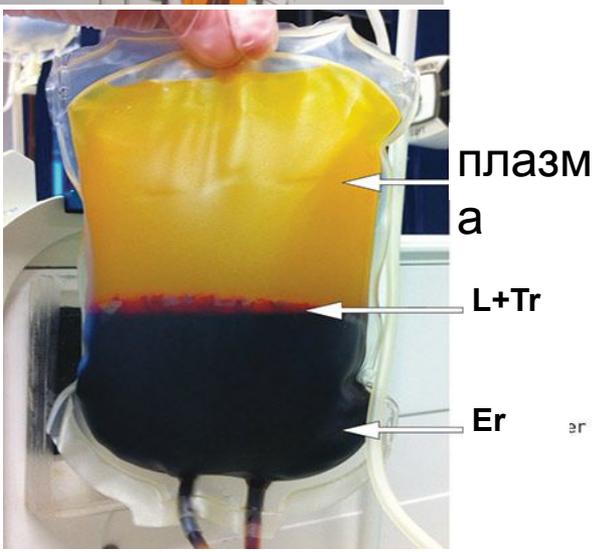
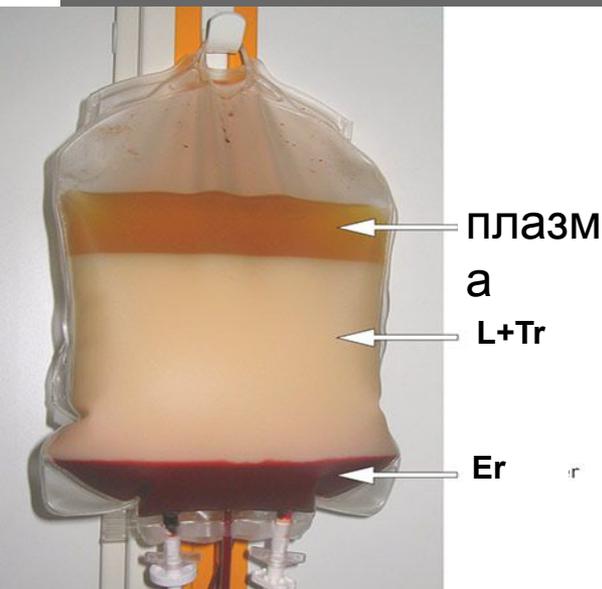
- снижает число лейкоцитов за 1 сеанс на 20-50%
- 1-2 процедуры
- до снижения $L \leq 50 \times 10^9/\text{л}$

Обменные трансфузии СЗП

Заместительная гемокомпонентная терапия (эритроцитная масса и тромбоконцентраты)

Porcu P., Leukemia and lymphoma, 2000, Vol. 39(1-2), pp. 1-18

Porcu P., Therapeutic Apheresis, 2002, Vol. 6, № 1, 15-23

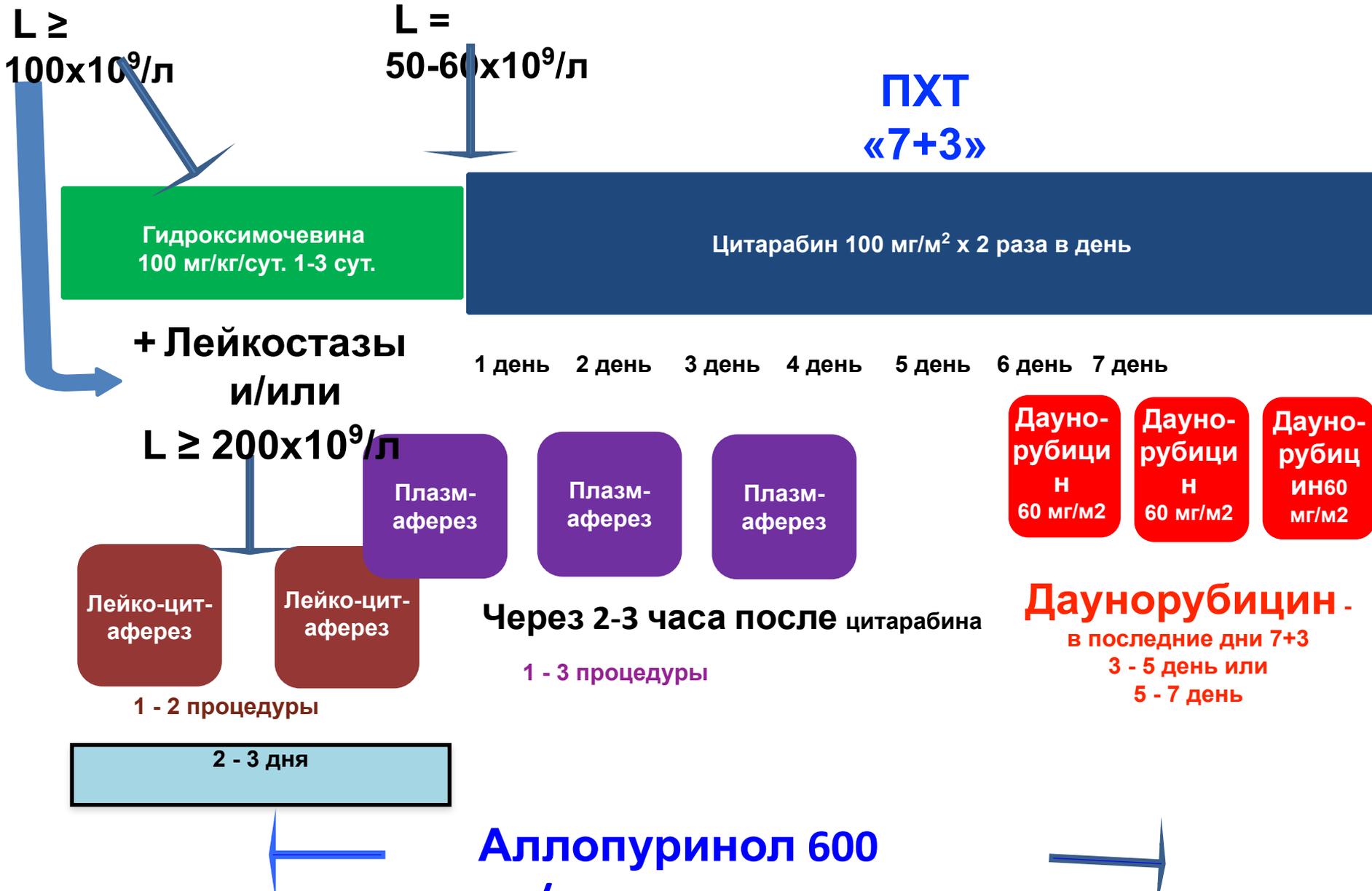


Профилактика и терапия синдрома массивного опухолевого распада

- Аллопуринол 100 мг/м² x 3 раз в день per os
- Гидратация 3 л/м²/сут (скорость диурез ≥ 100 мл/м²/час)
- Диуретики
 - Маннитол 0,5 мг/кг
 - Фуросемид от 0,5-1 до 2-4 мг/кг
- Терапия метаболических и электролитных нарушений
- Гемодиафильтрация, гемодиализ (при развитии ОПН)

Начало химиотерапии (как только возможно!!!)

Тактика ведения больных ОМЛ с гиперлейкоцитозом



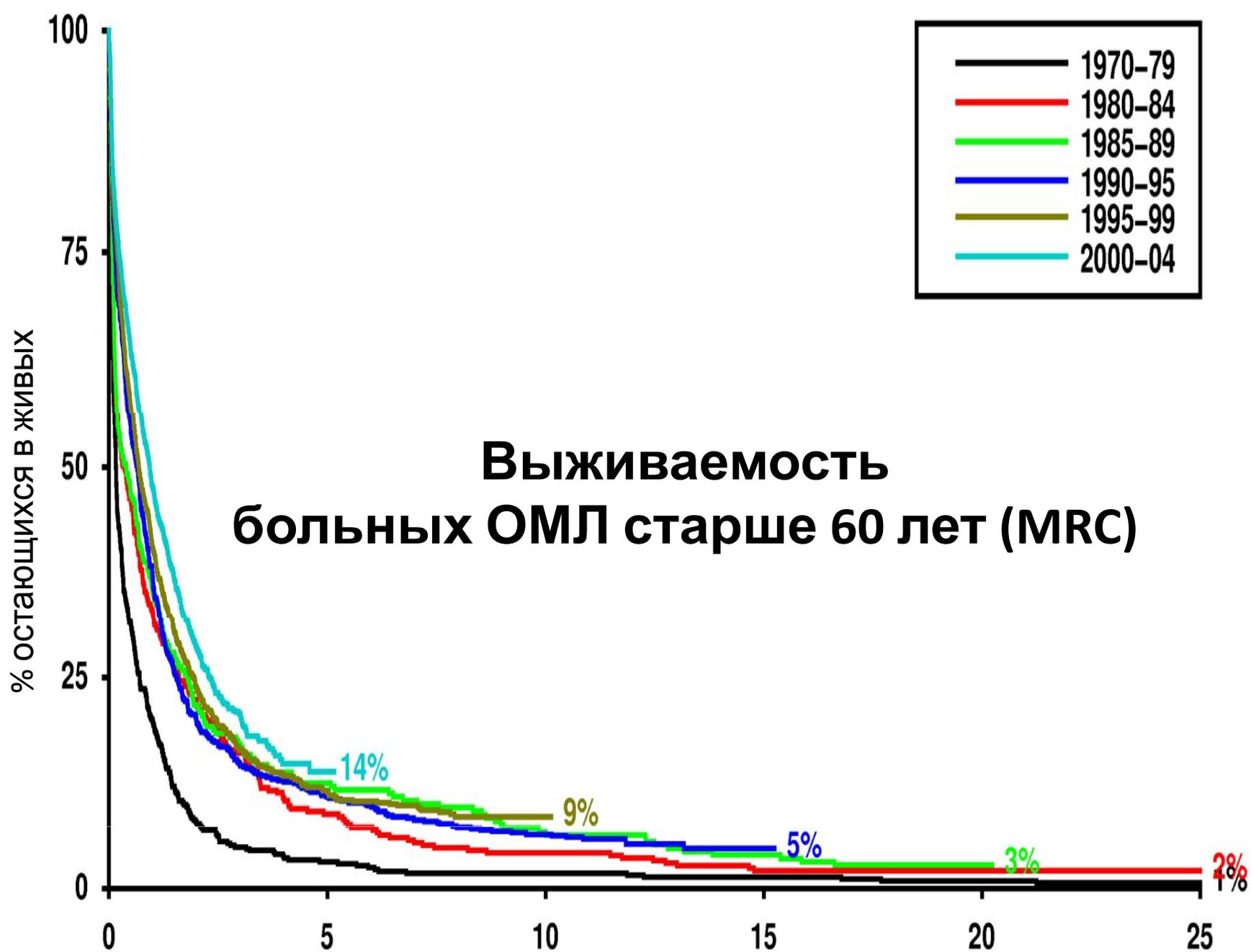


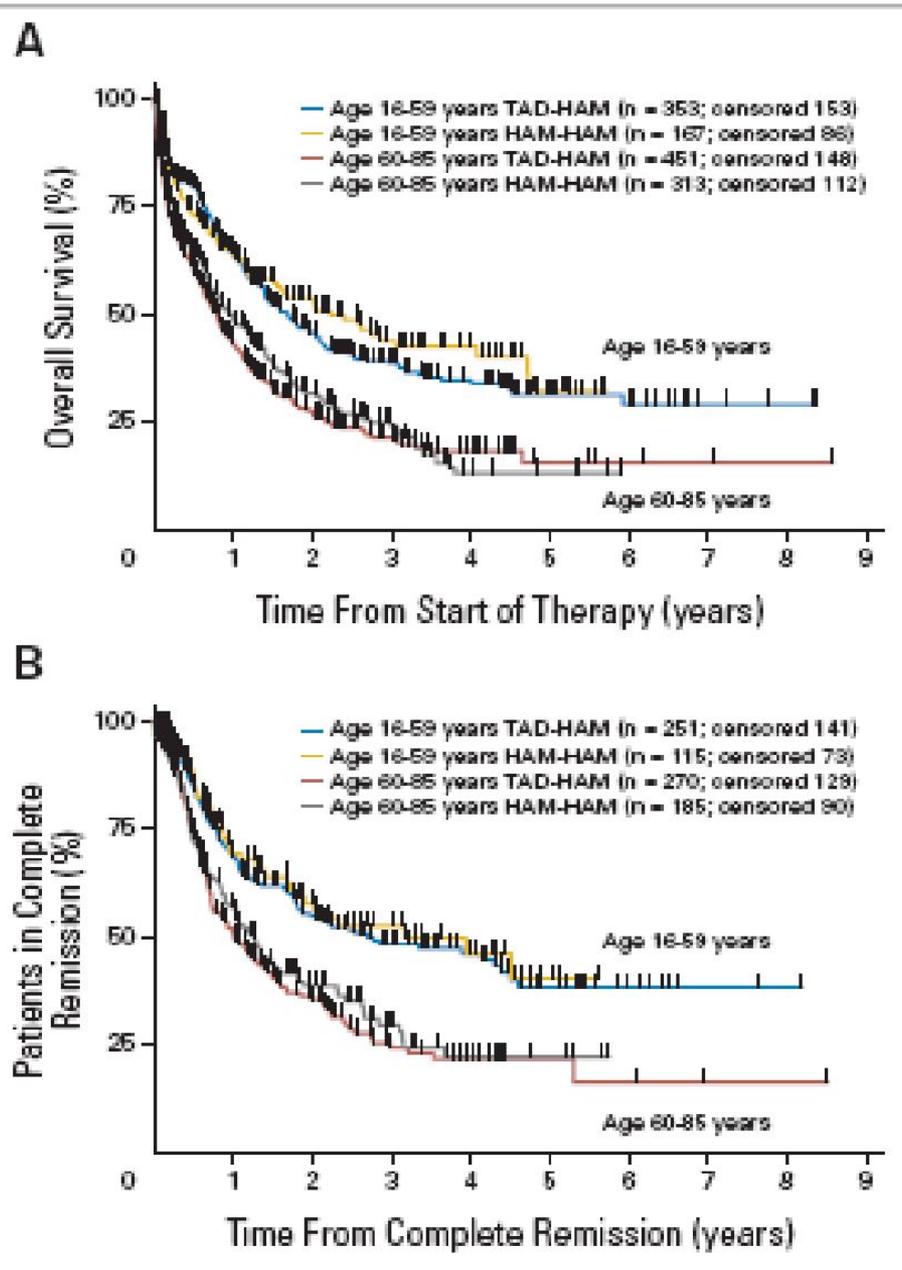
**Самый устойчивый прогностический фактор
при ОМЛ, превышающий по своей значимости
все остальные признаки, -**

возраст

Биологические особенности больных ОМЛ старшей возрастной группы

- ✓ Крайне гетерогенная популяция больных
- ✓ Большое количество сопутствующих соматических заболеваний
- ✓ ОМЛ в исходе МДС и вторичных ОМЛ – **24-56%** (< 60 лет – 8%)
- ✓ Неблагоприятный кариотип – **8-18%** (< 60 лет – 3-7%)
- ✓ Экспрессия *MRD1* – **71%** (< 60 лет – 35%)
- ✓ *FLT3* мутация – **34%** (< 60 лет – 20%)





Несмотря на интенсификацию программы лечения (высокие дозы цитарабина) - результаты малооптимистичны

Цитарабин в малых дозах

14-дневный курс МДЦ

- ПР – 15-32%
- продолжительность ПР ~ 10 мес.
- ОВ ~ 9 мес.

Cheson BD, *J Clin Oncol* 1986

Fenaux P, *J Clin Oncol* 2010

Выбор терапии ОМЛ у больных старше 60 лет

- ПХТ – 50% больных,
- МДЦ – 30% больных,
- Только сопроводительная терапия - 20% больных

Общая выживаемость

ПХТ – 30 недель

МДЦ – 12 недель

только сопроводительная терапия – 7,5 недель

Биологические характеристики ОМЛ у больных старшей возрастной группы

- Ниже вероятности достижения полной ремиссии (CR)
(до 65 лет- 46-64%, старше 65 лет – 33-39%)
(длит. CR до 65 лет – 9,0-18,8 мес, старше 65 лет – 3,5-6,9 мес)
- Ниже бессобытийная выживаемость больных
(БСВ до 65 лет – 7,4–21,6 мес, старше 65 лет – 8,3-8,9 мес)
(5-ти летняя ОВ до 65 лет – 34,4%, старше 65 лет – 4,3%)
- Высокая частота первичной резистентности ОМЛ и ранних рецидивов
- Выше смертность, связанная с лечением (25-30%) – инфекционные и токсические осложнения (**< 60 лет – 5-10%**)

ОМЛ у больных старше 60 лет

- Подавляющее большинство (60-70%) пожилых больных вообще не включается в клинические исследования, поэтому ни о каких объективных результатах лечения у них вообще говорить не приходится.
- По данным MRC лишь 540 из 2000 (27%) больных ОМЛ старше 60 лет в год включены в исследования
- **Большинству пожилых больных ОМЛ невозможно проведение интенсивной химиотерапии**
- Многие больные получают только поддерживающую терапию

Новые подходы к терапии ОМЛ

Группа	Препараты	Мишень
Антитела/ иммунокомплексы	Гемтузумаб озогамицин	CD33
Ингибиторы ЛПР	PSC833, зосуквидар	Гликопротеин Р
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	Типифарниб	Ламин А, HJJ-2 Rho B, CENP-E &F
Ингибиторы FLT3	PKC-412, CEP-701	FLT3 ITD
Ингибиторы гистондеацетилазы цитарабина (ГДАЦ)	Вальпроевая кислота, САГК, депсипептид	ГДАЦ
Блокаторы ангиогенеза	Бевацизумаб	VEGF
Ингибиторы апоптоза	Генасенс	BCL-2
Аналоги дезоксиаденозина	Клофарабин	ДНК
Иммуномодулирующий препарат	Леналидомид	Противоопухолевая Иммуномодулирующая активность
Гипометилирующие препараты	5-азацитидин, децитабин	ДНК/РНК ДНК

Аналог дезоксиаденозина (Клофарарбин)

ингибирование синтеза ДНК посредством ингибирования
рибонуклеотид-редуктазы и ДНК-полимеразы

	Клофарарбин 30 мг/м ² /сут. 1-5 дни ¹ (Phase II)	Клофарарбин 20 мг/м ² /сут. 1-5 дни ³ (Phase II)	Клофарарбин 40 мг/м ² /сут. + Ara-C 1 г/м ² /сут. 1-5 дни ⁴ (Phase II)	Клофарарбин 30 мг/м ² /сут. 1-5 дни +/- МДЦ 14 дн ⁵	Клофарарбин 20 мг/м ² /сут. 1-5 дни + МДЦ ² (Phase II)
n	112 (≥ 60 лет)	106 (≥60 лет)	(≥50 лет)	(≥60 лет)	40 (≥ 60 лет)
CR/CRi	46%	48%	60%	+МДЦ - 63% - МДЦ – 31%	59%
ОВ	41 нед (CR-72 нед)	19 нед (CR-47 нед)	10,3 нед (CR-23,5 нед)	одинаковая	

- 1- Kantarjia, *J Clin Oncol* 2010
- 2 - Parikh SA, *Blood* 2009
- 3 - Burnett AK, *J Clin Oncol* 2010
- 4 – Faderl S, *Blood*. 2006
- 5 - Faderl S, *Blood*. 2008

Gentuzumab ozogamicin (Гемтузумаб озогамицин)

(моноклональные антитела анти-CD33)
(запускает апоптоз лейкемических клеток)

	Гемтузумаб 5 мг, 4-ый день + FLAG-Ida ¹	Гемтузумаб 9 мг в/в 1-15 дни ²
n	51 (≥ 60 лет)	49 (≥ 70 лет)
Полная ремиссия	53%	14%

1- Paolini S., *Blood* 2009,

2 – McHayleh W, *Cancer* 2010

Леналидомид

иммуномодулирующее и противоопухолевое действие

	Леналидомид 50 мг/сут р.о., 28 дней ⁴ (Phase II)	Леналидомид 50 мг/сут р.о., 28 дней ¹ (Phase II)	Леналидомид 10 мг/сут р.о. 21 день + МДЦ (20 мг х 2 р.в.д. 15 дней) ² (Phase II)
n	37 (пожилые первичные ОМЛ с 5q-)	33 (первичные ОМЛ)	16 (первичные ОМЛ)
CR/CRi/P R	14%	53% (выше - при меньшем % бластов)	44%
ОВ	2 мес	10 мес	1- Vij R, <i>Blood</i> , 2009 2 – Visani G, <i>Hematologica</i> , 2011 3 – Blum W, <i>JCO</i> 2010 4-Sekeres MA, <i>Blood</i> , 2011

Децитабин у пожилых больных ОМЛ

- 55 больных, медиана возраста - 74 года (61-87 лет)
- Decitabine 20 мг/м²/день x 5 дней, перерыв – 4 недели
- неблагоприятная цитогенетика - 42%,
- пост-МДС - 35%
- общий ответ - 26%; ПР – 13 б-ных (24%)
- время до ответа – 3 мес;
- медиана продолжительности жизни - 9.6 мес;
- ранняя (4 недельная) летальность - 4%

5-Азацитидин

- Азацитидин является аналогом цитидинового нуклеозида
- Двойной механизм действия включает внедрение в ДНК и РНК
- Сложный противолейкозный механизм включает:

гипометилирование ДНК

повторная экспрессия **эпигенетически «молчащих» генов**,
контролирующих угнетение опухоли и клеточную дифференцировку

цитотоксический эффект

ингибирование синтеза белка путем внедрения в РНК

Азацитидин в лечении МДС и ОМЛ

ПОЖИЛЫХ

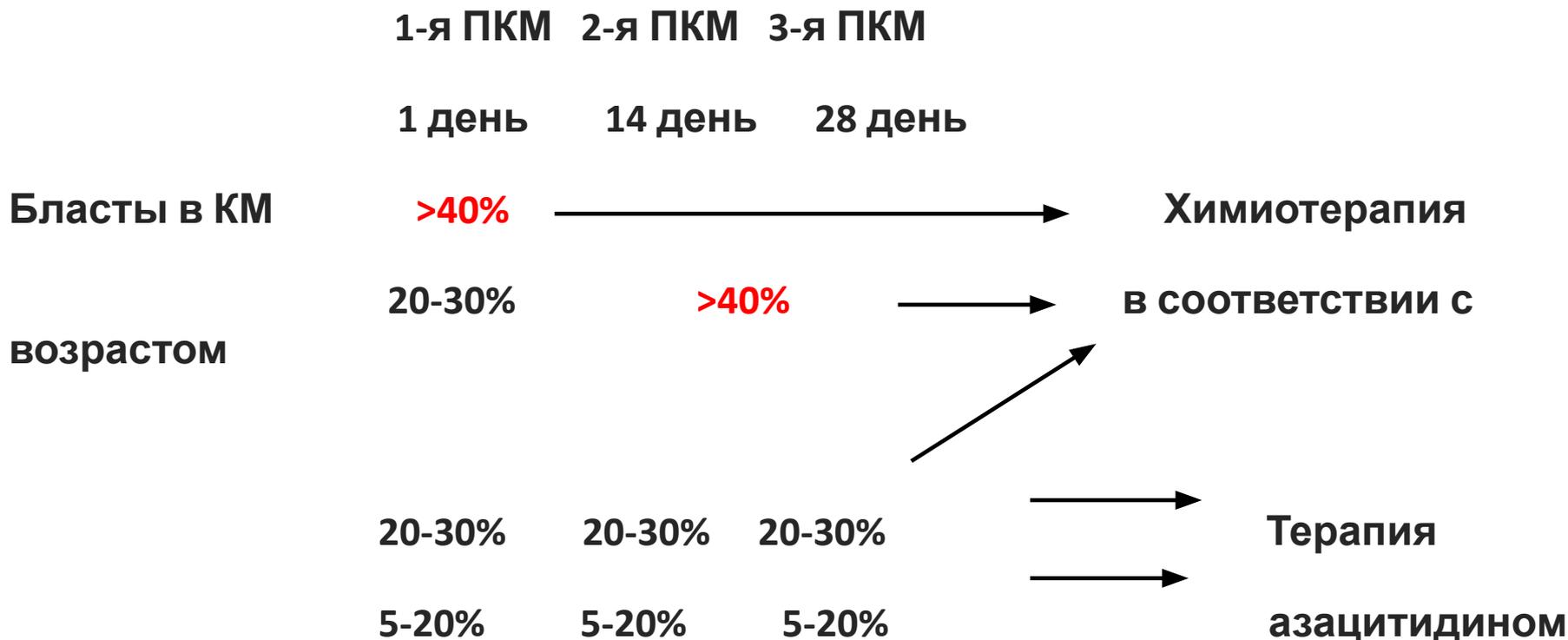
- азацитидин **улучшает ОВ** как при МДС высокого риска, так и при ОМЛ, причем улучшение ОВ не зависит **от полноты ответа на терапию, числа бластов и цитогенетических факторов** неблагоприятного прогноза ОМЛ
- увеличивает время до прогрессирования лейкоза
- низкая токсичность (органный и гематологическая) госпитализируется в процессе лечения лишь треть больных
улучшается качество жизни
- не увеличивает частоту инфекционных осложнений
- достоверно уменьшает зависимость от трансфузий
- У больных МДС и ОМЛ важно продолжать терапию
(примерно 90% пациентов отвечают в пределах 6 циклов терапии)
- **Важно то, что любая гематологическая ремиссия, а не только CR, улучшает выживаемость**

ОМЛ Рекомендации NCCN по индукционной терапии пациентов > 60 лет



PS – балл общего

Алгоритм диагностики ОМЛ/МДС (РАИБ) и определения тактики терапии



«Три точки»

Протокол проспективного нерандомизированного исследования «Дифференцированное лечения больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет»

1. 60 - 70 лет

2. старше 70 лет

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

"7+3"

(Ara-C 100 мг/м² x 2р/д 1-7 дни
Даунорубин 45 мг/м² 1-3 дни)

Цитарабин

в малых дозах
(10 мг/м² x 2 р/д п/к
21-28 дней)

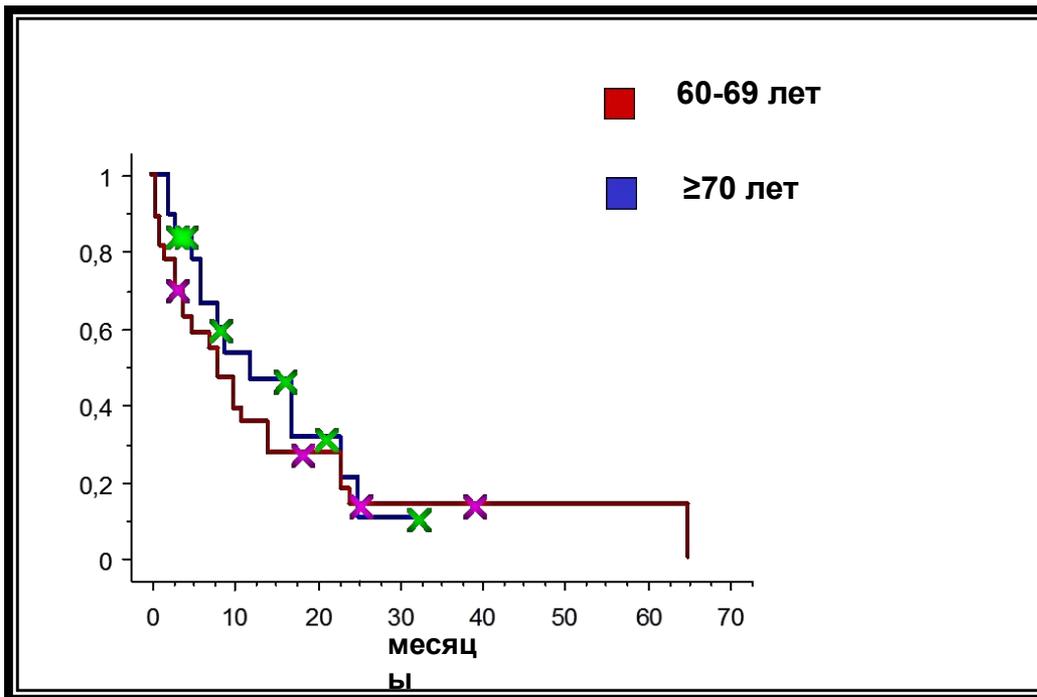
- после МДС – с идарубицином
- при выявлении t(9;22) – с Гливекком 400 мг/сут.
- при тяжелой кардиальной патологии – с 6-МП

• в ряде случаев больным в возрасте старше 70 лет проводили 7+3 (~30%),
и наоборот

Результаты лечения пожилых больных ОМЛ

	n=46			
	60-70л (n=28)		≥70л (n=18)	
	«7+3» (n=20)	МДЦ (n=8)	МДЦ (n=12)	«7+3» (n=6)
Ремиссия	n=10 (50%)	n=1 (12,5%)	n=9 (75%)	n=2 (33%)
		<div style="text-align: center;"> <p>60% (p=0,01)</p> </div>		
Ранняя летальность	n=5 (25%)	n=1 (12,5%)	--	--
Резистентность	n=5 (25%)	n=6 (75%)	n=3 (25%)	n=4 (66%)

Общая выживаемость пожилых больных ОМЛ



Медиана длительности ремиссии – 12 месяцев (2-96 мес.)

- в группе «7+3» (60-69 лет) - 8 месяцев

- в группе МДЦ (≥70 лет) – 14 месяцев

Терапия азацитидином больных МДС высокого риска и ОМЛ (опыт ГНЦ)

- Всего – 13 человек (ОМЛ - 5 больных)
- Число курсов - 1-25 (мед – 6 курсов)
- Ремиссия – 5 больных (38%)
 - после – мед. 2 курсов (1-4)
 - длительность ремиссии– мед. 12 мес (5-30)
- Снижение зависимости от трансфузий – 4 больных
- Прогрессия в ОМЛ – 7 больных
 - после – мед. 6 курса (1-11)



ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

- 1 случай на 75 000-100 000 беременных
- ОМЛ – 60%, ОЛЛ – 28%, ХМЛ – 7%
- 76% случаев ОЛ диагностируется во II и III триместрах беременности
- нет больших проспективных исследований в этой области
- в литературе - лишь небольшие ретроспективные исследования и описания клинических случаев
- начиная с 1845 года в литературе описано около 350 случаев ОЛ у беременных женщин

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ОПЫТ ГНЦ

Основные принципы лечения ОЛ на фоне беременности:

- «спасения двух жизней»
- выполнение программы терапии ОЛ, в соответствии с вариантом, без снижения интенсивности и в полном объеме
- необходимость достижения ремиссии ОЛ после первого курса ХТ

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Опыт и рекомендации ГНЦ

I триместр



прерывание беременности по медицинским показаниям

II триместр



проведение химиотерапии ОЛ с последующим родоразрешением

III триместр



родоразрешение с последующим проведением химиотерапии

Ведение такой больной является результатом ежедневной грамотной совместной работы **команды врачей** –

гематологов, акушеров-гинекологов и неонатологов!

ОЛ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Опыт и рекомендации ГНЦ

На фоне развернутой картины в дебюте ОЛ

- прерывание беременности в I триместре,
- родоразрешение в случае диагностики ОЛ на поздних сроках (после 34 нед) беременности (предпочтительно методом кесарева сечения)

Возможно лишь при условии проведения адекватной пред- и интраоперационной **сопроводительной** **терапии**, направленной на коррекцию цитопении и коагулологических нарушений.

ОЛ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Опыт и рекомендации ГНЦ

При проведении ХТ на фоне беременности:

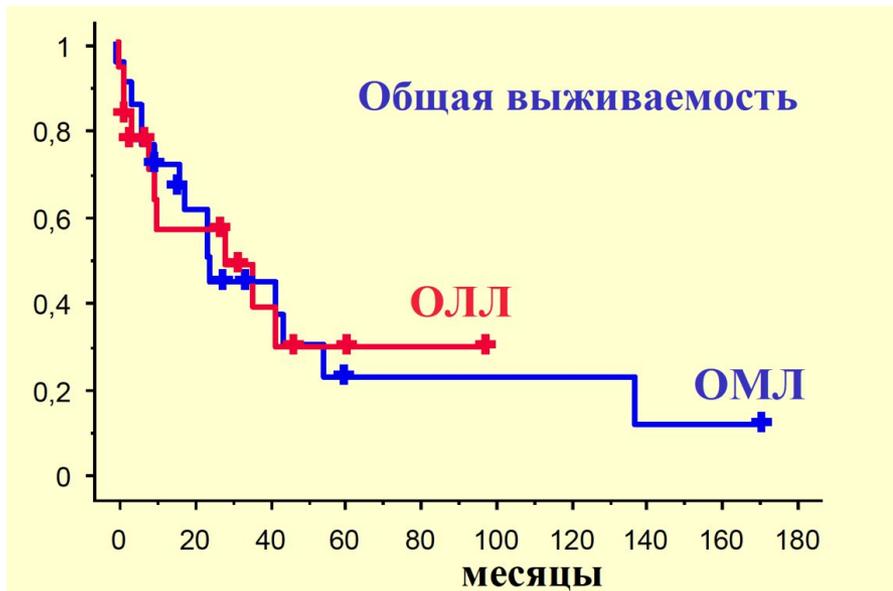
- плановое родоразрешение после ХТ должно быть выполнено желательно не ранее 5-7 дней от окончания курса
 - предотвращения возможных инфекционных и геморрагических осложнений на фоне цитопении в родах и послеродовом периоде,
 - риск рождения ребенка с цитопенией и, как следствие, инфекционные осложнения в перинатальном периоде.
- возобновление ХТ после родоразрешения при достигнутой ремиссии ОЛ желательно не ранее через 2-3 недели, если ремиссия до родов не была достигнута, то через 7-10 дней.

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Опыт ГНЦ

1990-2015гг - 60 больных острыми лейкозами на фоне беременности

ОМЛ – 26, ОПЛ -10, ОЛЛ – 24



Беременность и роды
не ухудшают прогноз ОЛ при
условии соблюдения
стандартов терапии, принятых
для конкретного варианта ОЛ.



Спасибо за внимание !