

# Острые лейкозы

Злокачественные клональные  
заболевания

Гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) клетками с вытеснением нормального гемопоэза и инфильтрацией различных органов и тканей

ОЛ составляют 3% злокачественных опухолей человека  
5 случаев на 100 000 населения в год

## ОЛ-клональны

Лейкозные клетки часто несут на своей поверхности маркеры, характеризующие определенные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток

На нормальных гемопоэтических клетках никогда не встречается аберрантная экспрессия антигенов

Существуют ОЛ, клетки которых несут маркеры разных линий гемопоэза или уровня дифференцировки

# Возможное взаимодействие лейкемических и стромальных клеток

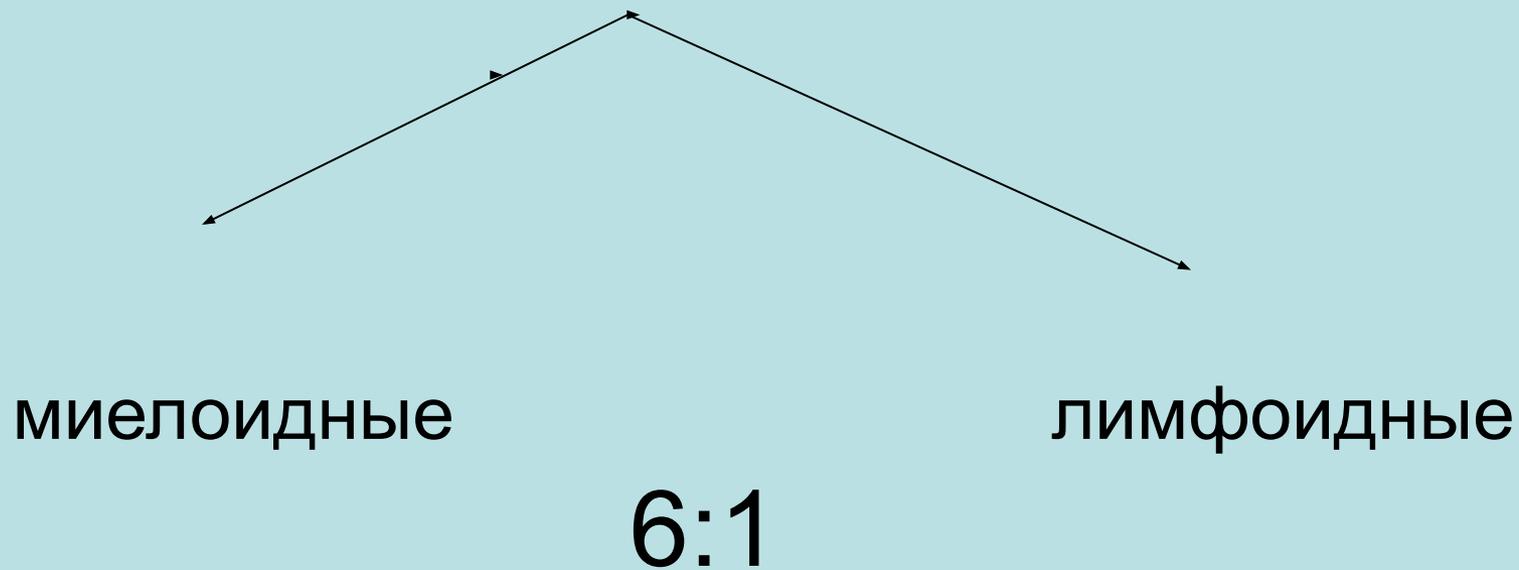
- ПРОМОЦИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК
- ИНГИБИЦИЯ АПОПТОЗА
- БЛОК ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
- СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ
- СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК ФАКТОРОМ РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ
  
- ИНГИБИЦИЯ РОСТА ЛЕЙКЕМОИДНЫХ КЛЕТОК
- ИНДУКЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
- ИНГИБИЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ
  
- ИНГИБИЦИЯ РОСТА СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК
  
- From Duhrsen, Hossfeld/ 2002

## Table 2. Factors constitutively or inducibly expressed by marrow stromal cells.

- G-CSF IL1
- GM-CSF IL1 $\beta$
- M-CSF IL6
- Flt3-ligand IL7
- SCF IL8
- LIF IL12
- Thrombopoetin IL14
- TNF- IL15
- TNF  $\beta$  IL16
- GFB IL17
- HGF  $\beta$  IL-18
- NGF
- BDNF
- SDF-1

- Giles 2002(1) Hematology

# Острые лейкозы



# Принципы диагностики острых лейкозов

- 1. морфология периферической крови и костного мозга- наличие более 30% бластов в костном мозге (FAB) ( более 20% - ВОЗ)
- 2. цитохимические характеристики бластных клеток
- 3. иммунофенотипирование бластных клеток
- 4. цитогенетические исследования

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

# Классификация ОМЛ (FAB)

- M0- острый недифференцированный лейкоз
- M1- острый миелобластный лейкоз без признаков созревания
- M2-острый миелобластный лейкоз с признаками созревания
- M3- острый промиелоцитарный лейкоз
- M4- острый миеломонобластный лейкоз
- M5- острый монобластный лейкоз
- M6- острый эритробластный лейкоз
- M7- острый мегакариобластный лейкоз

# Классификация ВОЗ острых миелобластных лейкозов

- 1.острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с цитогенетическими транслокациями
- ОМЛ с t (8;21)(q22;q22),(AML1/ETO)
- ОМЛ с нарушениями эозинофилопоэза (inv(16)(p13q22)или t(16;16)(p12;q22;),(CRFβ/МҮН11)
- Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12),(PML/RARα) и варианты
- ОМЛ с 11q23(MLL)
- 2.острый миелоидный лейкоз с дисплазией во многих ростках
- С предшествующим МДС/Без предшествующего МДС/миелопролиферативного заболевания
- Без предшествующего МДС или МДС/НМП,но с дисплазией более 50% клеток в 2-х или более миелоидных линиях
- 3.ОМЛ, связанный с предшествующей терапией
- Алкилирующими препаратами
- Ингибиторы топоизомеразы II типа( также м.б.лимфоидный)
- Другие

# Классификация острых миелобластных лейкозов продолжение

- 4.ОМЛ,не подпадающий под перечисленные категории
- ОМЛ с минимальной дифференцировкой
- ОМЛ без созревания
- ОМЛ с созреванием
- О.миеломоноцитарный лейкоз
- О.моноцитарный лейкоз
- О.эритроцитарный лейкоз
- О.мегекариоцитарный лейкоз
- О.базофильный лейкоз
- О.панмиелоз с миелофиброзом
- О.бифеноотипический лейкоз

## Критерии диагностики острых миелобластных лейкозов

ФАБ

ВОЗ

> 30%

>20% бластов

ОМЛ с клональными цитогенетическими нарушениями могут верифицироваться как ОМЛ не зависимо от количества бластных клеток в костном мозге и периферической крови

# Дифференцировочные антигены, характеризующие различные варианты ОМЛ

| вариант | Антигены кластеров дифференцировки-CD |    |     |     |    |    |        |    |     |  |
|---------|---------------------------------------|----|-----|-----|----|----|--------|----|-----|--|
|         | 11                                    | 13 | 14  | 15  | 33 | 34 | HLA-DR | 41 | 42b |  |
| M0      | -                                     | +  | -   | -   | +  | +  | -      | -  | -   |  |
| M1      | -                                     | +  | -   | -   | +  | +  | +      | -  | -   |  |
| M2      | +                                     | +  | +/- | +   | +  | -  | +      | -  | -   |  |
| M3      | +                                     | +  | -   | +/_ | +  | -  | -      | -  | -   |  |
| M4      | +                                     | +  | +   | +   | +  | -  | +      | -  | -   |  |
| M5      | +/-                                   | +  | +   | +   | +  | -  | +      | -  | -   |  |
| M6      | -                                     | -  | -   | -   | -  | -  | -      | -  | -   |  |
| M7      | -                                     | -  | -   | -   | -  | -  | -      | +  | +   |  |

## Диагностика бифенотипического лейкоза

- При сочетании маркеров, принадлежащих разным линиям 2 и более баллов

| Направленность дифференцировки | 0,5 балла                            | 1 балл                                 | 2 балла          |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|------------------|
| миелоидная                     | CD 11b, CD11, CD15                   | CD33, CD13, CD14                       | Миелопероксидаза |
| В-лимфоидная                   | ТДТ, реанжировка генов тяжелых цепей | CD10, CD19, CD24                       | сCD22, сμ-цепь   |
| Т-лимфоидная                   | ТДТ, CD7                             | CD2, CD5, реанжировка гена Т-рецептора | сCD3             |

## Хромосомные aberrации при различных вариантах ОМЛ

- T (1;3)(p36;21)-MDS,AML- менее 1%
- T ( 1;7)(p11;p11)- МДС, ОМЛ, вторичный ОМЛ (M4)
- T (1;12)(p36;p12)- M5a
- T (1;17)(p36;q-12--q21)-MDS, AML,вторичный AML
- T(2;3)(p13-p22;q26-q29)-MDS,AML
- T (3;3)(q21;q26)
- T(3;5)(q25.1;q34)
- Inv (3)(q21;q26) MDS,M1,M2,M4,M7
- **T(15;17)(q22;q12) -M3 молекулярный маркер-PML/RAR $\alpha$  (PHK)**
- 11q23-AML, часто после ПХТ
- Del 20q (q11)-M6,M7
- Del (5)/del 5q- MDS
- Del 7/del 7q-MDS
- **Inv16 MDS, M4,M2-CBF $\beta$**
- **T (9;11)(p21-22;q23)- M2,M4 - MLL-AF9**

# Прогностические факторы ОМЛ

- Giles 2002 (1) Hematology

| кариотип      | %      | %CR   | %EFS  |
|---------------|--------|-------|-------|
| благоприятный |        |       |       |
| T(8;21)       | 5-10   | 90    | 50-70 |
| инверсии      | 16     | 5-10  | 50-70 |
| T (15;17)     | 5-10   | 80-90 | 70    |
| Промежуточн.  |        |       |       |
| diploid,-Y    | 40-50  | 70-80 | 20-40 |
| неблагоприятн |        |       |       |
| -5/-7         | 20-30  | 40    | 5-10  |
| +8            | 10     | 60    | 10-20 |
| 11q23;20q-,др | 10-120 | 60    | 10    |

## Характеристика M0

- 3% ОНЛЛ
- Бласты не имеют специфических морфологических признаков дифференцировки
- Бласты содержат миелопероксидазу и миелопероксидазы в менее ,чем 3% клеток, малое количество неспецифической эстеразы, ШИК+ в диффузной форме
- Бласты экспрессируют миелоидные антигены CD 33,CD13
- При цитогенетическом исследовании м.б. утрата 5,7 хромосом,транслокации 9;22, дополнительные хромосомы 13,8,4

## Характеристики M1

- 16 % ОНЛЛ
- Бласты не имеют специфических морфологических признаков
- Более чем в 3% содержится миелопероксидаза и липиды или гранулоцитарная эстераза, ШИК-вещество в диффузной форме
- Экспрессия миелоидных антигенов CD33,CD13
- Цитогенетика- редко транслокация 8,21

## Характеристика M2

- 32%
- Бласты содержат зернистость в цитоплазме более чем в 10% клеток, а также палочки Ауэра
- Бласты содержат миелопероксидазу, липиды, эстеразу в большинстве клеток, малое количество неспецифической эстеразы
- Экспрессия CD33,CD11,CD13,CD15
- Транслокация 8;22 в 40%

- Характеристика М2 баз

0,5% ОНЛЛ

бласты содержат грубую базофильную зернистость

не содержат пероксидазы, липидов, гранулоцитарной эстеразы

окрашиваются альциановым синим

м.б. транслокация 6;9

### Характеристика М3 и атипичного М3v

10%

ядра своеобразной лопастной формы

обильная зернистость и палочки Ауэра, расположенные пучками

В атипичных случаях-зернистость невелика, выявляется только при электронной микроскопии

бласты содержат пероксидазу, липиды, гранулоцитарную эстеразу в максимальном количестве, умеренное количество неспецифической эстеразы, подавляемой

фторидом натрия, ШИК + в диффузной форме

CD33, CD11, CD13, Cd15

в 95%- транслокация 15,17

## Характеристика М4 биклонального

17% ОНЛЛ

бласты представлены 2-мя типами клеток- миелобластами и монобластами экспрессируют антилизосом, CD33, CD13, CD14, CD15  
м.б.аномалии 11q23 или t (8;21)

## Бифенотипического М4

1%

бласты представлены одним типом клеток  
бласты морфологически характеризуются как М2-миелобласты  
содержат одновременно пероксидазу, липиды, гр.эстеразу, неспецифическую эстеразу, подавляемую фторидом натрия

## М4Е0-миеломонобластного с эозинофилией

1%

бласты представлены миело и монобластами  
число эозинофилов в к/м более 6%  
инверсия 16 хромосомы

- Характеристика М5 варианта

11% ОНЛЛ

бласты крупного размера без специфических признаков

значительное количество неспецифической эстеразы, подавляемой фторидом натрия, небольшое количество пероксидазы и липидов в отдельных клетках

CD33, CD13, CD14, CD15

11q23

М5b (острый монобластный с созреванием)

3%

более 20% бластов имеют характерную моноцитоидную форму ядер

значительное количество неспецифической эстеразы, подавляемой фторидом натрия, небольшое количество пероксидазы и липидов

CD 33, CD13, CD14, CD15

11q23

Характеристика острого эритробластного лейкоза М6 (эритромиелоза)  
7%

бласты имеют морфологию миелобластов М1  
увеличено число эритроидных клеток с признаками морфологической и цитохимической дисплазии, мегалобластоидные изменения, диссоциация созревания ядер и цитоплазмы, тельца Жолли, усиление сидерофилии

М6-эритролейкоза

в костном мозге преобладает бластная популяция  
бласты не имеют специфических морфологических признаков  
экспрессия эритроидного антигена гликофорина А  
множественные хромосомные перестройки

Характеристика М7

0,5%

бласты имеют отросчатые очертания, базофильную окраску цитоплазмы, содержат большое количество альфа-нафтил-ацетатэстеразы, устойчивой к воздействию фторида натрия, ШИК+ вещество иногда располагается в виде скоплений

CD41, CD61

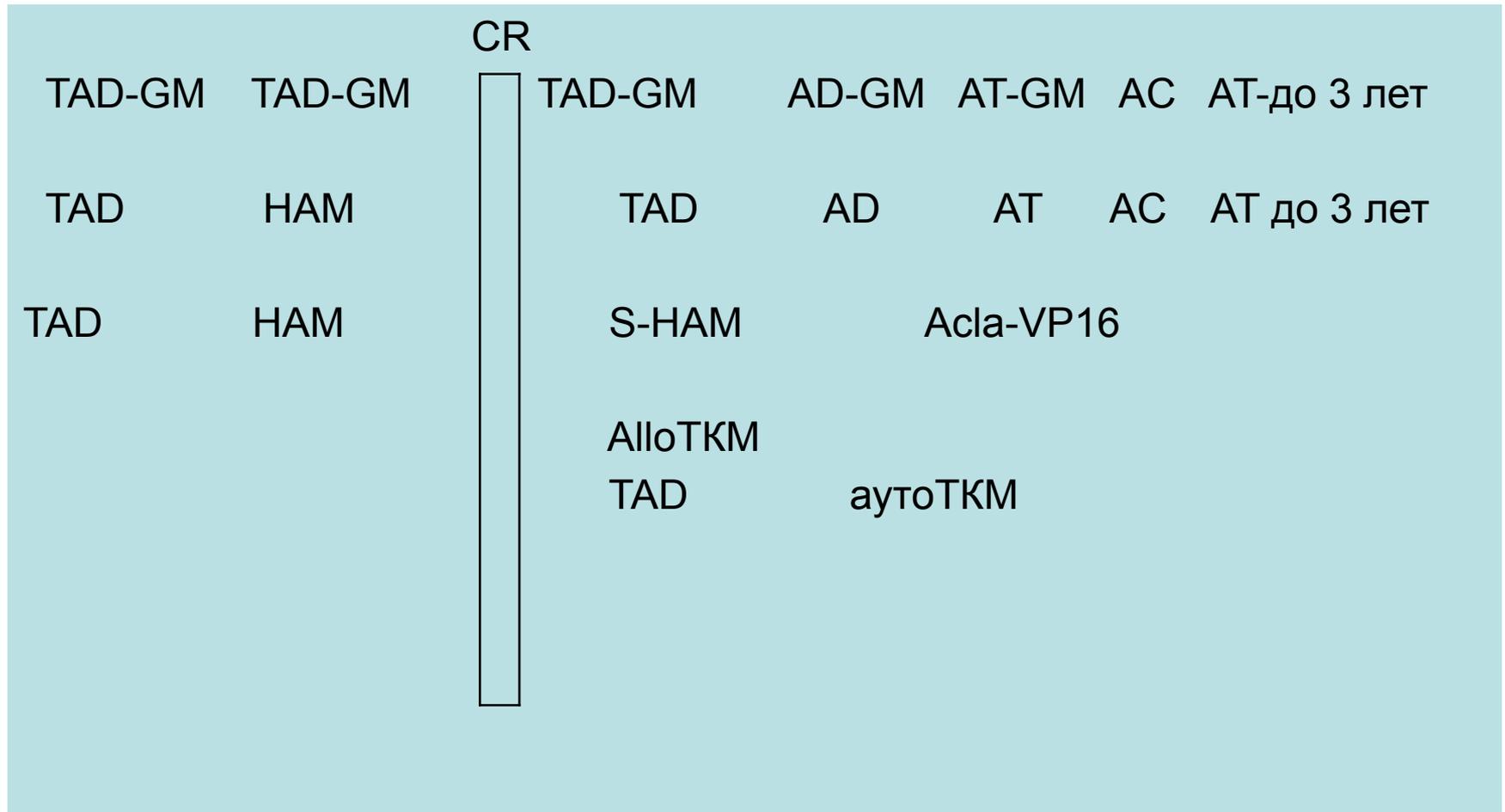
## Сравнительная характеристика различных индукционных схем

7+3 Полная ремиссия достигается в 58 -64% случаев ( Bishop J.,1997)

|   |          |
|---|----------|
| Цитарабин-<br>100 мг/м <sup>2</sup> x 2 раза в день | День 1-7 |
| Даунорубицин<br>45 мг/м <sup>2</sup> 1 раз/сутки    | День 1-3 |

TAD -65% ПР ( цитозар+даунорубицин+ 6-тигуанин)

# Протокол лечения омл (Buhner)



# Buhner

- **TAD**
- TG-100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов р.о. д 3-9
- Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> постоянная в/в инфузия д1,2
- Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов в/в 30мин инфузия д 3-8
- DNR 60 mg/m<sup>2</sup> в/в за1 час Д3,4,5
  
- **HAM**
- Ara-C 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов в/в 3-часовая инф. Д1-3
- Mitox 10 мг/м<sup>2</sup> 60 мин Д3,4,5
  
- **AD**
- Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов п/к Д1-5
- DNR 45 mg/m<sup>2</sup> в/в за1 час Д 3,4
  
- **AT**
- Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов п/к Д1-5
- TG 100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов р.о. Д 1-5
  
- **AC**
- Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> каждые 12 часов п/к Д1-5
- CTX 1 g/m<sup>2</sup> D3

|  |  |                   |                   |
|--|--|-------------------|-------------------|
| <p><b>7+3+VP</b><br/> (Даунорубицин 50/м2 1-3+ Ara-C 100 мг/м2п/к 1-7+VP16 75 мг/м2 в/в 1-7)<br/> 5+2 №2 и 2 года поддержив.терапии</p>        | <p><b>CR-59%</b><br/> <b>OS 19% 5 летняя EFS 36%</b></p> |                   |                   |
| <p><b>7+3</b><br/> Даунорубицин 50 /м2 1-3+ Ara-C 100 мг/м2п/к 1-7<br/> 5+2 № 2 + 2 года поддержив.терапии</p>                                 | <p><b>CR- 56% OS-16% 5 EFS-15</b></p>                    |                   |                   |
| <p><b>TAD_Даунорубицин 50 /м2 1-3+ Ara-C по 100 мг/м2 в/в 2 /день 1-10 +6 ТГ 100/м2 2р/д р.о.-10 дн.</b><br/> <b>TAD 8, MACE, MiAC+TKM</b></p> | <p><b>CR-81% OS-40% EFS-42%</b></p>                      |                   |                   |
| <p><b>Даунорубицин 50 /м2x3 дня+ Ara-C 100/м2 2 рx10 дн+VP 16 100/м2x5 дн;</b><br/> <b>ADE8,MACE,MiAC+TKM</b></p>                              | <p><b>83%</b></p>  | <p><b>39%</b></p> | <p><b>43%</b></p> |
|  |  |                   |                   |

# Основные понятия и критерии

- 1. полная клинико-гематологическая ремиссия- в пунктате костного мозга обнаруживают 5 и меньше % бластов при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, при количестве нейтрофилов в периферической крови больше  $1,5 \times 10^9$ /л при количестве тромбоцитов более 100 000 при отсутствии экстрамедулярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течении более 1 месяца
- 2.резистентная форма ОЛ- отсутствие полной ремиссии после проведения 2-х курсов индукционной терапии или после 1-го курса консолидации ремиссии
- 3.рецидив- более 5% бластов в пунктате костного мозга
  - ранний рецидив - в сроки менее 1 года после достижения полной ремиссии
- 4. цитогенетическая ремиссия-полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа
- 5.молекулярная ремиссия-полная ремиссия при отсутствии определявшихся ранее маркеров ОЛ (ПЦР)
- 6.нейролейкемия- цитоз более  $15/3$

# Верификация ОЛЛ

- Иммунологический фенотип ОЛЛ

| вариант      | антигены  | частота   | прогноз           | Цитогенетические марк      |
|--------------|---|-----------|-------------------|----------------------------|
| Ранний пре-В | CD10-, CD19+<br>clg-,Slg-                                   | 5-10      | Плохой **         | t (4;11)                   |
| Common-олл   | CD10+CD19+<br>clg- Slg-                                     | 40-45     | средний           | t (9;22)                   |
| Пре-В        | CD10+CD19+<br><b>clg+</b> Slg-                              | 20        | средний           | t(9;22) t(4;11)<br>t(1;19) |
| В            | CD10+CD19+<br>clg- <b>Slg+</b>                              | 4-5       | Плохой***         | t (8;14) t (8;22) t (2;8)  |
| Пре-Т<br>Т   | CD7, <b>cCD3</b> ,<br><b>CD1</b> ,CD3,CD4<br><b>CD7 CD8</b> | 5-6<br>20 | Плохой<br>хороший | 14q11<br>7q34              |

# Table 1.

## Extracellular matrix constituents.

Proteoglycans and constituent glycosaminoglycans

Heparan sulfate

Chondroitin sulfate

Dermatan sulfate

Hyaluronic acid  
Collagen: types I, III, IV, V, VI

Fibronectin

Thrombospondin

Sialoadhesin

Laminin

Tenascin