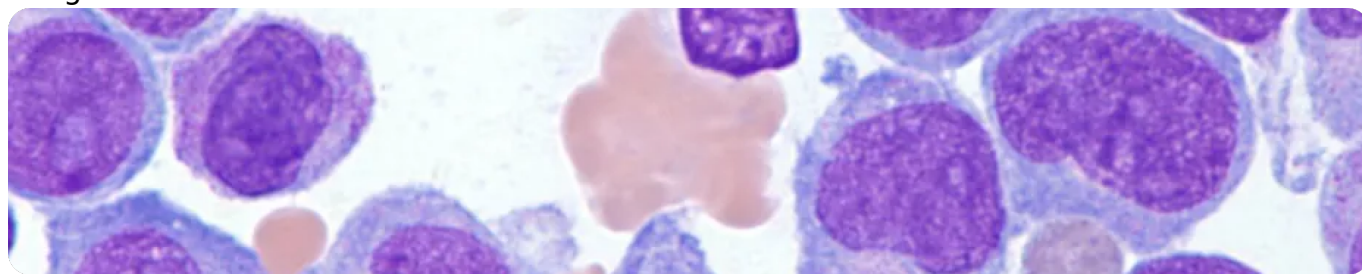


Острый миелоидный лейкоз

Image



Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — клональное опухолевое заболевание, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток¹.

Точные причины возникновения ОМЛ неизвестны, считается, что заболевание развивается при сочетании определенных факторов. К немодифицируемым факторам риска развития заболевания относятся генетические особенности, возраст старше 65 лет, мужской пол. Среди модифицируемых факторов риска строгая взаимосвязь с развитием ОМЛ показана для курения, контакта с рядом химических веществ, действия ионизирующего излучения, в том числе при лечении онкологических заболеваний²⁻⁴.

Классификация заболевания

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года выделяют следующие категории ОМЛ⁵:

Image

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями:

- ОМЛ с t(8;21)(q22;q22);
- RUNX1-RUNX1T1;
- ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22);
- CBFB-MYH11;
- острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12);
- PML-RARA;
- ОМЛ с t(9;11)(p22;q23);
- MLLT3-KMT2A;
- ОМЛ с t(6;9)(p23;q34);
- DEK-NUP214; ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2);
- RPN1-EVI1; ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13);
- RBM15-MKL1;
- ОМЛ с BCR-ABL1.

Image

ОМЛ с генными мутациями:

- ОМЛ с мутированным геном NPM1;
- ОМЛ с биаллельной мутацией гена СЕВРА;
- ОМЛ с мутированным геном RUNX1.

Image

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией.

Image

Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ.

Image

ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS):

- острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой;
- острый миелобластный лейкоз без созревания;
- острый миелобластный лейкоз с созреванием;
- острый миеломонобластный лейкоз;
- острый монобластный/моноцитарный лейкоз;
- острый эритромиелоз;
- острый мегакариобластный лейкоз;
- острый лейкоз из базофилов;
- острый панмиелоз с миелофиброзом (синонимы: острый миелофиброз, острый миелосклероз).

Image

Миелоидная саркома (синонимы: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома).

Image

Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна:

транзиторный аномальный миелопоз (синоним: транзиторное миелопролиферативное заболевание (МПЗ));

миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна.

Image

Опухоль из плазмоцитоидных дендритных клеток.

Image

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки:

- острый недифференцированный лейкоз;
- острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ) с t(9;22)(q34;q11.2);

- BCR-ABL1;
- ОЛСФ с t(v;11q23.3);
- реаранжировка гена KMT2A;
- ОЛСФ, В/миелоидный, NOS;
- ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS;
- ОЛСФ NOS;
- ОЛ неопределенной линии дифференцировки NOS.

Мутации в гене *fms*-связанной тирозинкиназы 3 (*fms*-related tyrosine kinase, *FLT3*) могут приводить к повышенной пролиферации опухолевых клеток и их устойчивости к апоптозу. Несмотря на то, что **ОМЛ с мутациями *FLT3* (*FLT3*+)** не рассматривается как отдельная категория, скрининг этих мутаций имеет прогностическую значимость. Мутации в гене *FLT3* присутствуют примерно у 30% пациентов с впервые выявленным ОМЛ. У большей части пациентов обнаруживается мутация внутреннего tandemного дублирования (ITD), ассоциированная с неблагоприятным прогнозом заболевания и высокой частотой рецидивов, особенно при высоком соотношении ($> 0,5$) мутантного аллеля и аллеля дикого типа. У части пациентов обнаруживается точечная мутация в домене тирозинкиназы (TKD)⁶.

Image

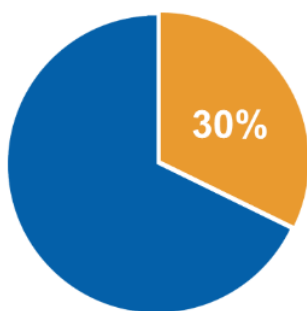


Рисунок 1. Вероятность выживания без признаков заболевания через 3 года при *FLT3*-TKD

Так, у пациентов с впервые выявленным *FLT3*-TKD ОМЛ с нормальным кариотипом, достигших полной ремиссии после химиотерапии, вероятность выживания без признаков заболевания спустя 3 года — около 30% (рис. 1). Тогда как у пациентов с *FLT3*-WT («дикого типа» — наиболее часто встречающийся вариант) ОМЛ этот показатель был равен примерно 60%⁷ (рис. 2).

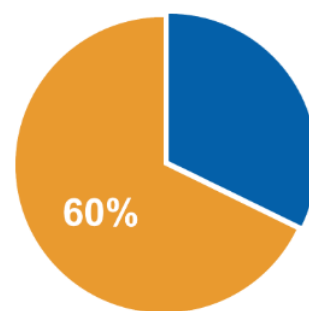


Рисунок 2. Вероятность выживания без признаков заболевания через 3 года при *FLT3*-WT

Однако прогностическое значение мутаций *FLT3*-TKD полностью не изучено, так как в ряде случаев у пациентов с такими мутациями наблюдается более низкая кумулятивная частота рецидивов, более высокие уровни безрецидивной выживаемости и общей выживаемости⁸, в связи с чем влияние данной мутации обсуждается.

Диагностика заболевания

Image

Диагноз ОМЛ устанавливают при **обнаружении $\geq 20\%$ бластных миелоидных клеток** в пунктате костного мозга или периферической крови, либо, вне зависимости от количества бластных клеток, при наличии **характерных для ОМЛ генетических аномалий**: t(8;21) (q22; q22) AML/ETO, t(15;17)(q12; q11-12) PML/RAR- α , inv(16) или t(16;16)(p12; q23) CBF/MYH11, t(1;22)^{1,5,9}.

Для подтверждения диагноза ОМЛ рекомендовано проведение **следующих лабораторных исследований**^{1,9}:

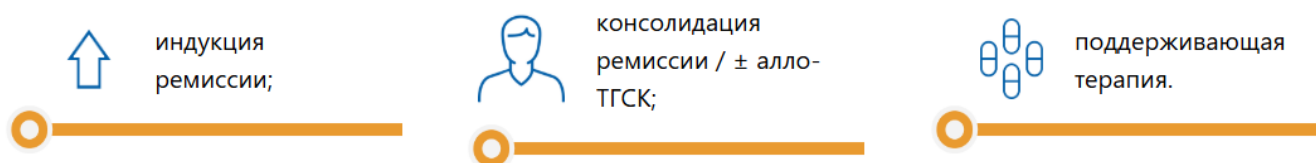
- общий (клинический) развернутый анализ крови;
- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
- иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ-исследование);
- цитогенетическое исследование кариотипа аспирата костного мозга;
- скрининг мутаций в генах, ассоциированных с ОМЛ.

Методы лечения ОМЛ

Выбор оптимальной тактики лечения ОМЛ зависит от индивидуальной клинической картины заболевания у пациента. На сегодняшний день главный **принцип терапии ОМЛ** — максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными последствиями для пациента. Эффективность и безопасность терапии ОМЛ зависят от специфичности цитостатического воздействия и достаточного сопроводительного лечения.

Терапия ОМЛ состоит из нескольких этапов^{1,5,9}:

Image



Индукция ремиссии — начальный период лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии.

Консолидация ремиссии — Вторым этапом терапии острого лейкоза (ОЛ) является закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (обычно 1–2 курса). В настоящее время в большинстве случаев консолидация – наиболее агрессивный и высокодозный этап при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток¹.

Поддерживающее лечение — продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции/консолидации ремиссии, или иного (таргетного) воздействия на возможно остающийся опухолевый клон¹.

Профилактика нейрорлейкемии необходима при лечении некоторых вариантов ОМЛ — промиелоцитарного с лейкоцитозом $> 10 \times 10^9/\text{л}$, миеломоно- и монобластного, ОМЛ с экстрамедуллярными поражениями, ОМЛ с инициальным лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$ и более. Профилактика нейрорлейкемии проводится на всех этапах лечения ОМЛ, начиная с индукции ремиссии.

Image

Индукционную терапию ОМЛ цитостатическими препаратами рекомендовано

начинать сразу после подтверждения диагноза при отсутствии противопоказаний^{1,9,10}. В тех случаях, когда необходимо проведение дополнительных лабораторных исследований для детальной характеристики клинико-патологических особенностей заболевания и выбора оптимальной тактики лечения, допустима отсрочка начала терапии⁹. Отсрочка начала терапии на короткий период (5–7 дней) от начала диагностики заболевания не влияет на эффективность терапии, показатели ранней летальности, а также отдаленные результаты терапии ОМЛ.

Пациентам групп высокого и промежуточного риска, пациентам с нормальным кариотипом и неблагоприятными молекулярными маркерами рекомендовано проведение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) или трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на этапе постремиссионной терапии. Пациентам группы благоприятного прогноза также рекомендовано проведение алло-ТКМ/алло-ТГСК при недостижении постоянной ремиссии после 1-го курса индукции^{1,10}.

На рисунках 3 и 4 представлены обобщающие схемы рекомендуемого лечения ОМЛ у разных возрастных групп пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России и Национального гематологического общества 2020 года¹.

Image

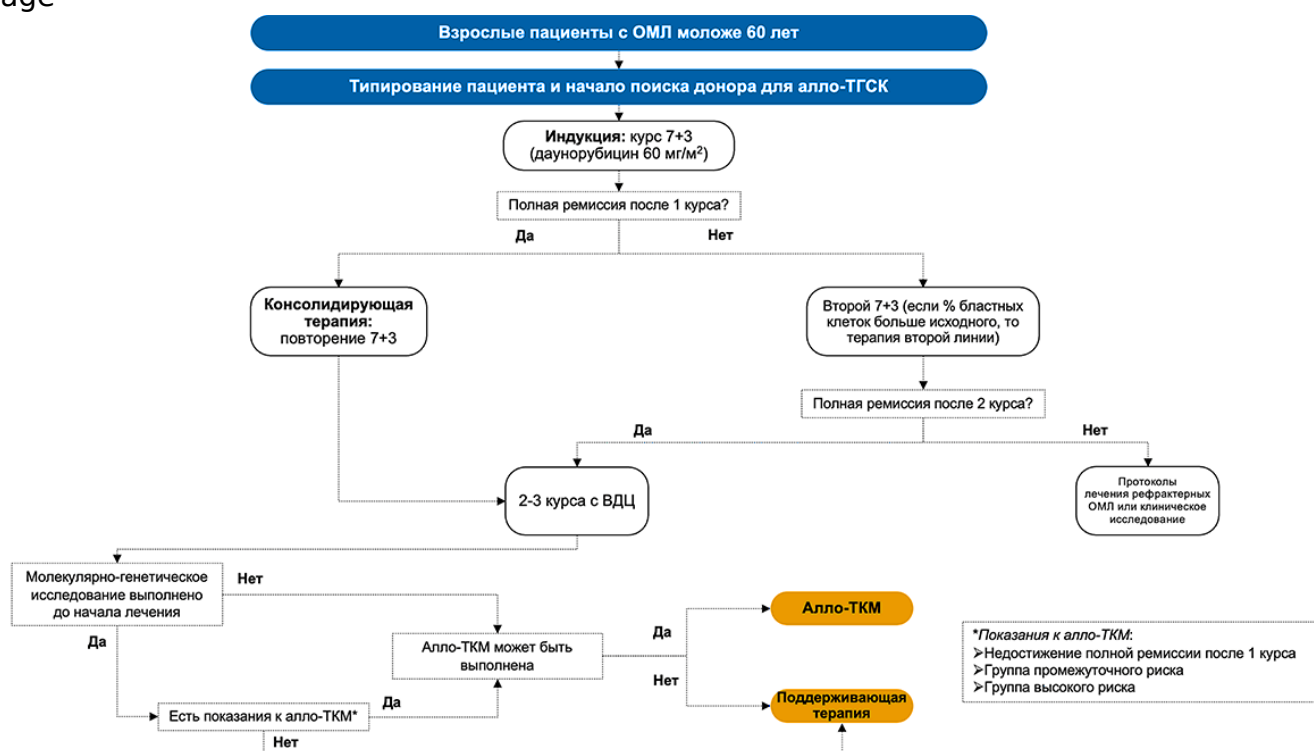


Рисунок 3. Схема лечения ОМЛ у пациентов возрастом до 60 лет

Примечание.

Курс 7 + 3:

- 1) цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в 1–7-й дни в комбинации с даунорубицином 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или митоксантроном 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или идарубицином 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни;
- 2) цитарабин 200 мг/м² в/в круглосуточно в 1–7-й дни в комбинации с

даунорубицином 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 3-5-й дни или митоксантроном 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 3-5-й дни или идарубицином 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 3-5-й дни.

ВДЦ — высокие дозы цитарабина.

Image

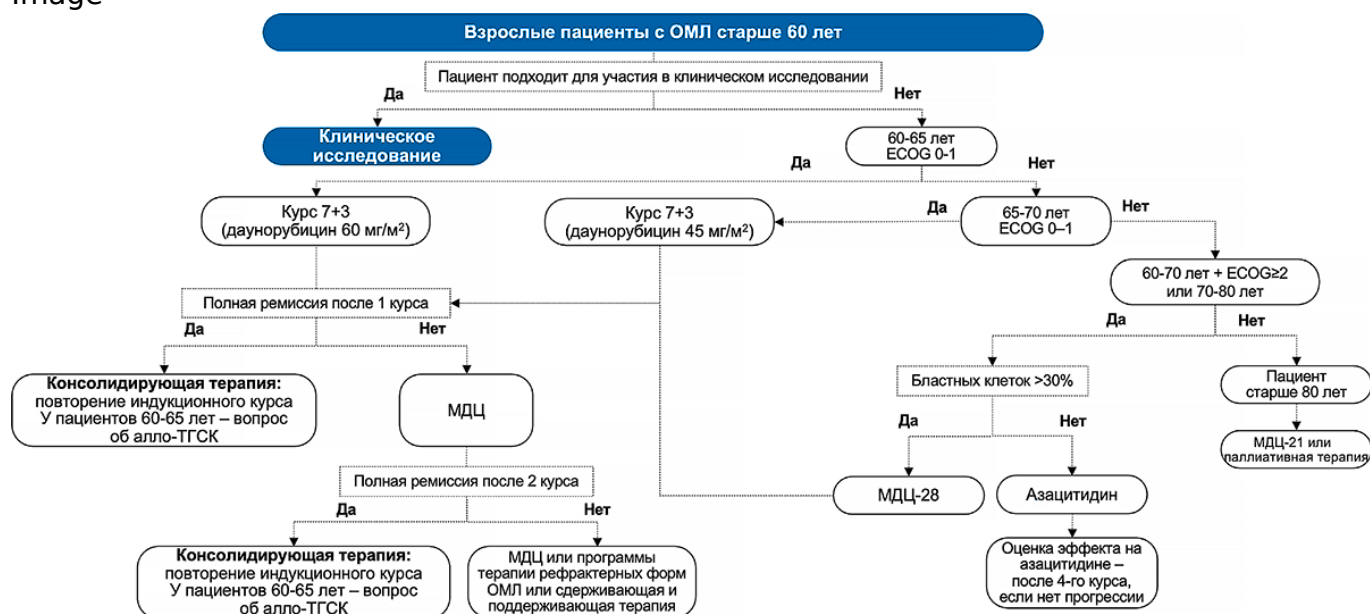


Рисунок 4. Схема лечения ОМЛ у пациентов старше 60 лет

Примечание.

ECOG — Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (The ECOG Scale of Performance Status); **МДЦ** — малые дозы цитарабина.

Список литературы

1. Острые миелоидные лейкозы. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России и Национального гематологического общества. (2020).
2. Juliusson G. et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia* 31, (2017).
3. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., Ma X. & Zeidan A.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews* 36, (2019).
4. Granfeldt Østgård L.S. et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 33, (2015).
5. Arber D.A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, (2016).
6. Stone R.M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine* 377, (2017).
7. Whitman S.P. et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo

cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. Blood 111, 1552–1559 (2008).

8. Mead A. et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than *FLT3* internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. Blood 110, 1262–1270 (2007).
9. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129, (2017).
10. Heuser M. et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 31, (2020).

11213597/RYD/WEB/062024/1

Теги

- Гематология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/терапевтические-области/гематология/острый-миелоидный-лейкоз-0>