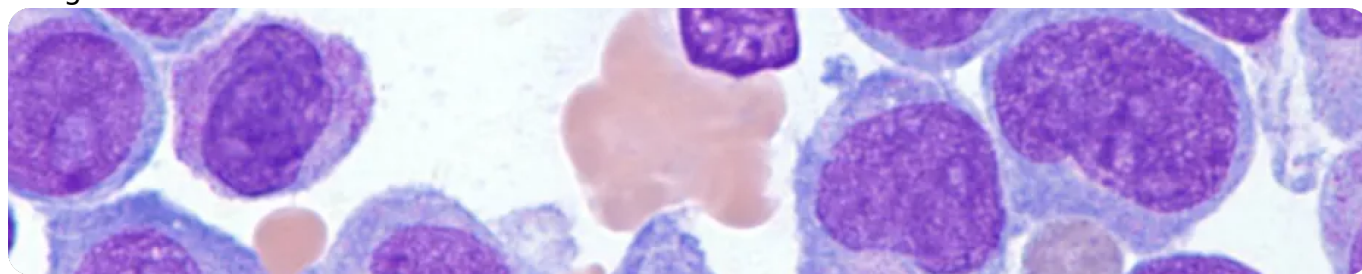


Острый миелоидный лейкоз

Image



Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — клональное опухолевое заболевание, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и неконтролируемая 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 миелопоэз (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

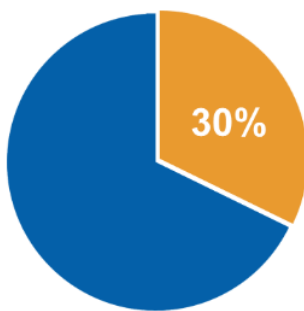


Рисунок 1. Вероятность выживания без признаков заболевания через 3 года при *FLT3*-TKD

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).

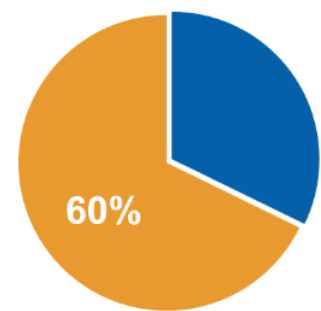


Рисунок 2. Вероятность выживания без признаков заболевания через 3 года при *FLT3*-WT

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}:

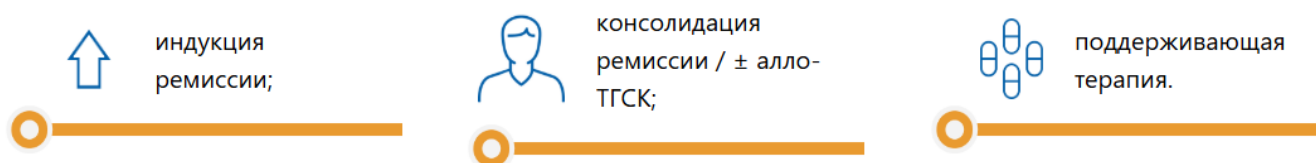
- общий (клинический) развернутый анализ крови;
- цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма);
- иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ-исследование);
- цитогенетическое исследование кариотипа аспирата костного мозга;
- скрининг мутаций в генах,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

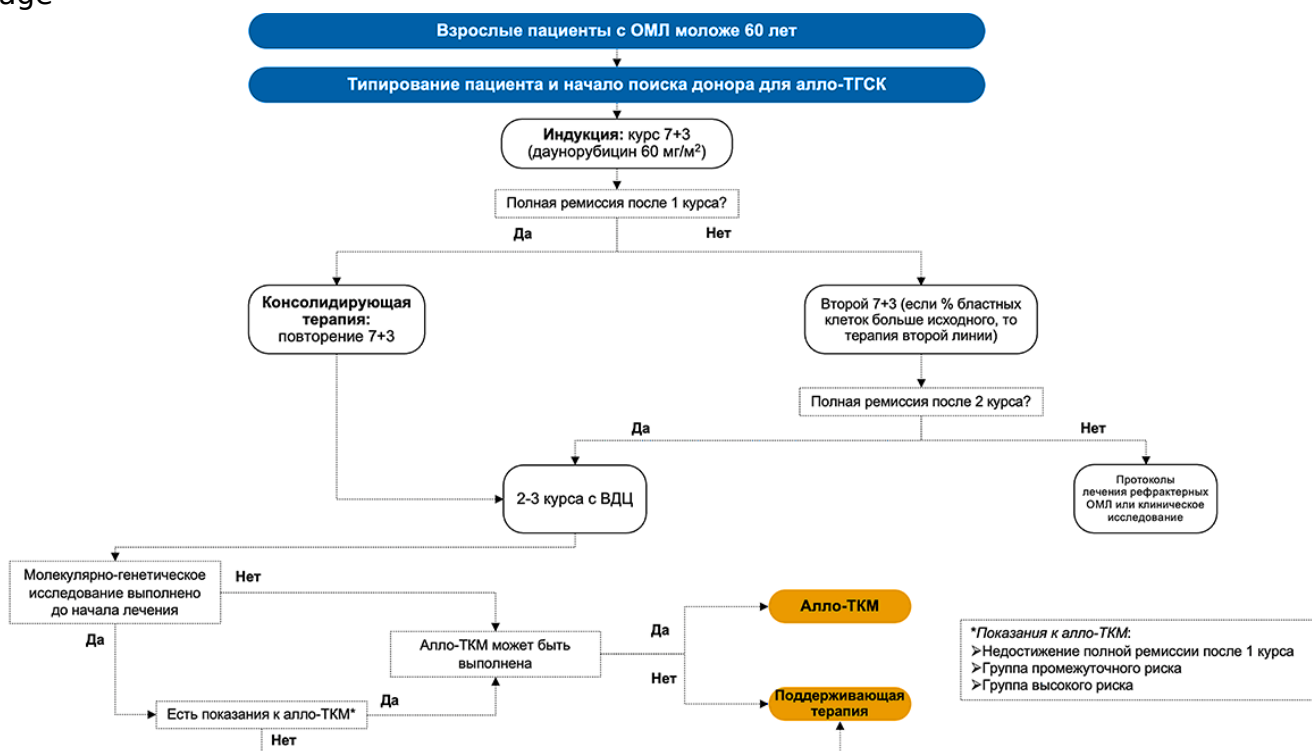


Рисунок 3. Схема лечения ОМЛ у пациентов возрастом до 60 лет

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

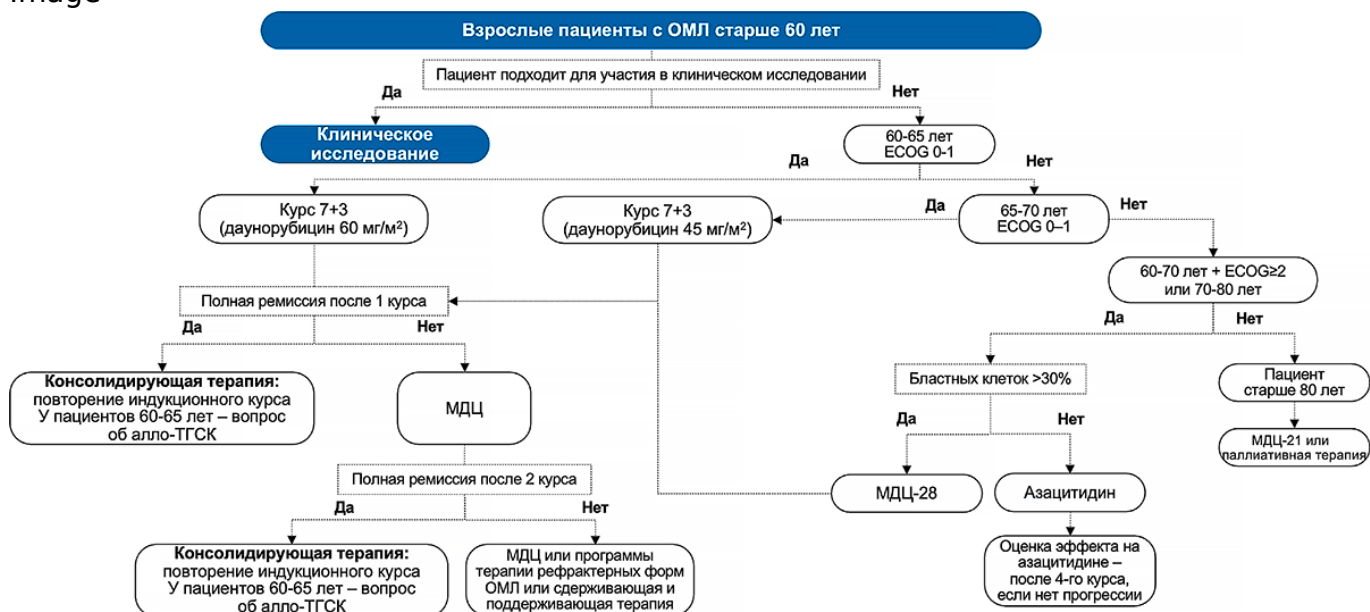


Рисунок 4. Схема лечения ОМЛ у пациентов старше 60 лет

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://www.pro.novartis.ru/ru-ru/терапевтические-области/гематология/острый-миелодный-лейкоз-0>