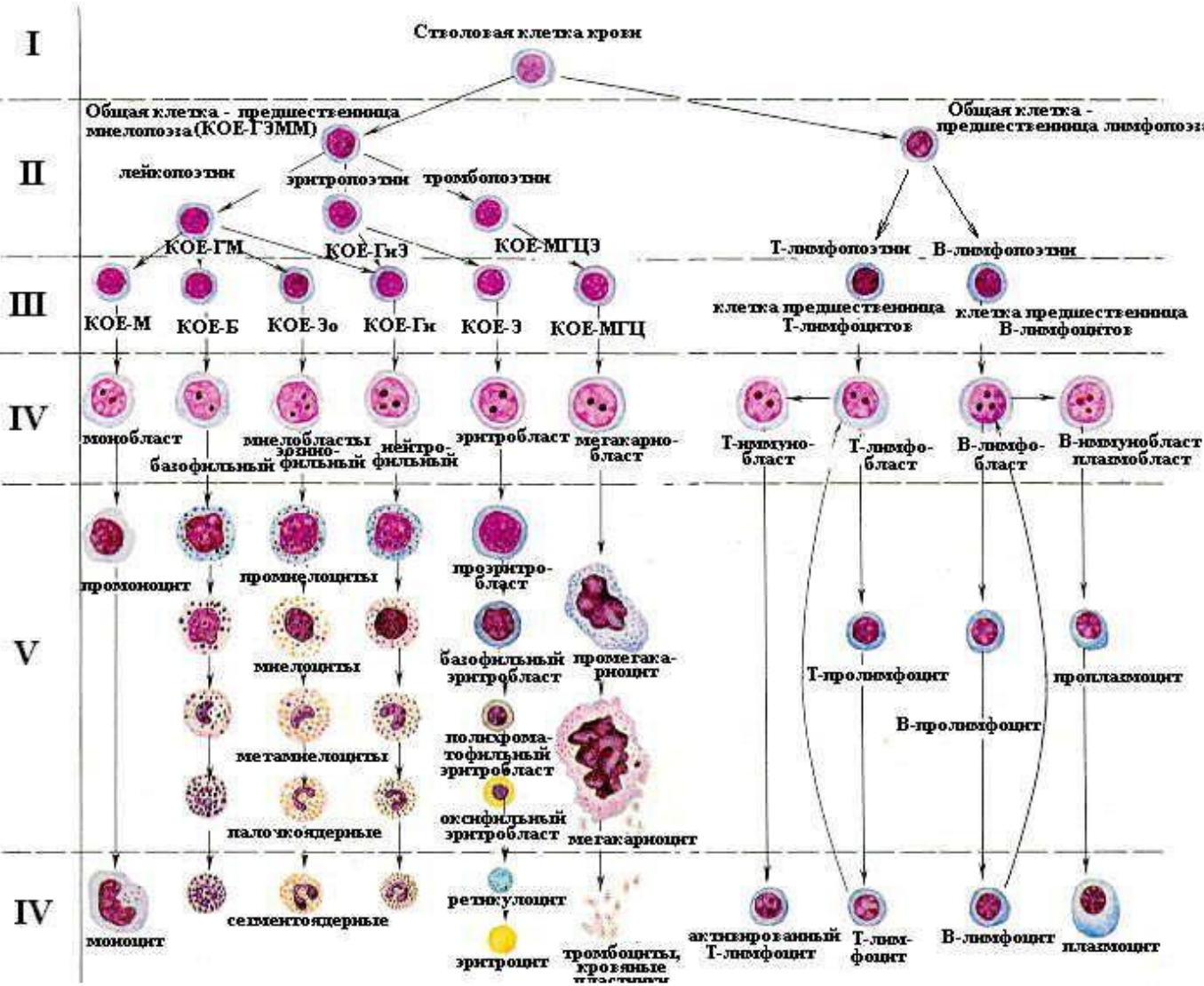


# Острый миелоидный лейкоз

# Развитие клеток крови в норме (гемопоэз)



Все клетки крови происходят из единого источника – стволовых клеток крови.

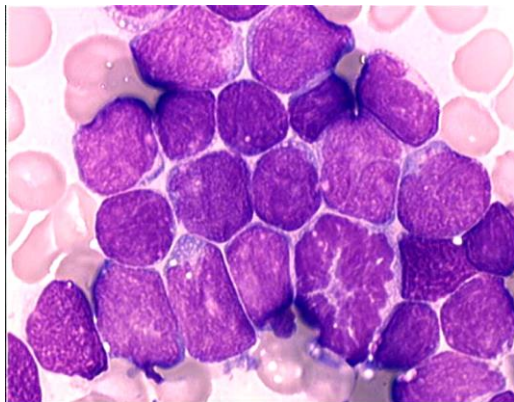
6 направлений миелопоэза  
2 направления лимфопоэза

В каждом из путей дифференцировки 6 классов клеток:

- I. стволовые клетки крови
- II. полустволовые клетки
- III. унипотентные клетки
- IV. бласты
- V. созревающие клетки
- VI. зрелые клетки

# Что такое лейкоз?

Острый

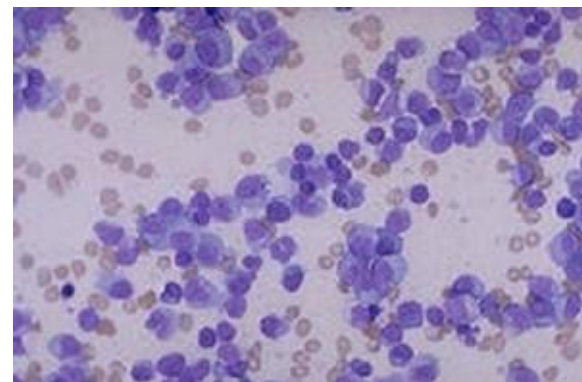


Клональное  
злокачественное  
заболевание  
крови с  
первичным  
поражением  
костного мозга

Молодые  
недифференцированные  
высокоагрессивные  
бластные клетки

Месяцы

Хронический



Зрелые и/или  
созревающие  
дифференцированные  
клетки

Годы

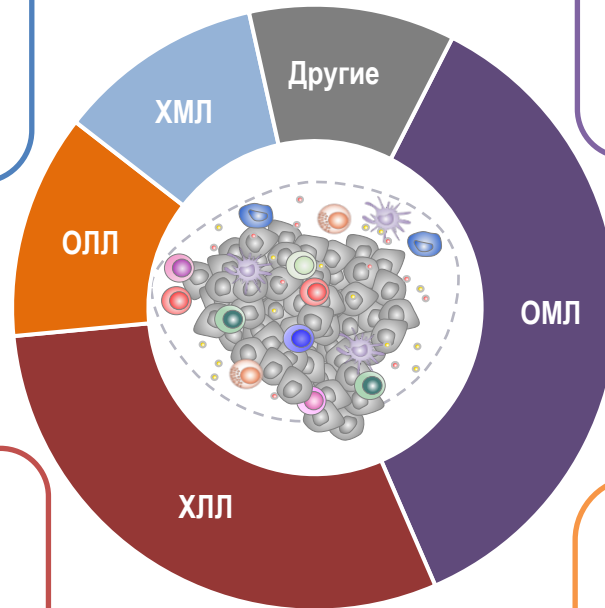


Острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический  
никогда не обостряется!

# Классификация лейкозов

Хронический миелоидный лейкоз – клональная пролиферация созревающих и зрелых миелоидных клеток (гранулоцитов)

Острый миелоидный лейкоз – клональная пролиферация клеток – предшественников миелопоэза - бластов



Хронический лимфолейкоз – клональная пролиферация созревающих и зрелых лимфоцитов

Острый лимфобластный лейкоз – клональная пролиферация клеток - предшественников лимфопоэза (Т и В лимфобластов)

# Классификация

## Морфологическая (FAB, 1976)

В зависимости от морфологии и цитохимических характеристик бластных клеток выделяют **миелоидный** и **лимфоидный** варианты острого лейкоза

## Классификация ВОЗ (пересмотр от 2016)

Помимо морфологии и результатов проточной цитометрии учитываются данные молекулярно-генетического исследования

Имеет прогностическое значение

## Имунофенотипическая (EGIL, 1995)

В зависимости от результатов иммунофенотипирования острые лейкозы делят на:

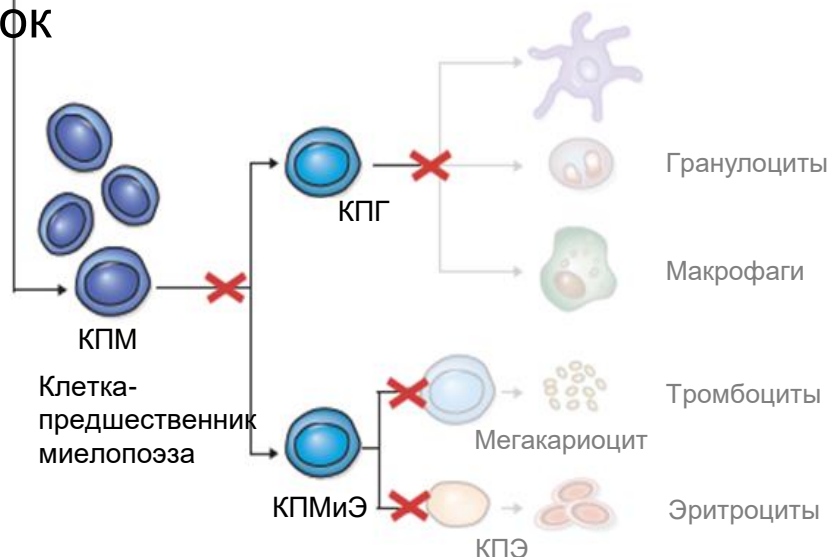
- миелоидные
- В-линейные
- Т-линейные
- лейкоз со смешанным фенотипом

# ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

- ❑ Гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний системы крови,
- ❑ являющаяся результатом приобретённых соматических мутаций в гемопоэтических клетках – предшественниках с последующим нарушением регуляции дифференцировки и пролиферации,
- ❑ характеризующаяся первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) клетками с вытеснением нормального гемопоэза и инфильтрацией различных органов и тканей

# Причины возникновения ОМЛ

Острые лейкозы – гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток



Со временем в гемопоэтической стволовой клетке возникают генные мутации и хромосомные аномалии, которые приводят к нарушению созревания и дифференцировки клеток

В зависимости от линии гемопоэза, в которой возникли генетические нарушения, возможно развитие различных злокачественных заболеваний крови (МДС, миелопролиферативные заболевания, лейкоз и лимфома)

При ОМЛ способность к дифференцировке утрачивает гемопоэтическая стволовая клетка миелоидного ряда

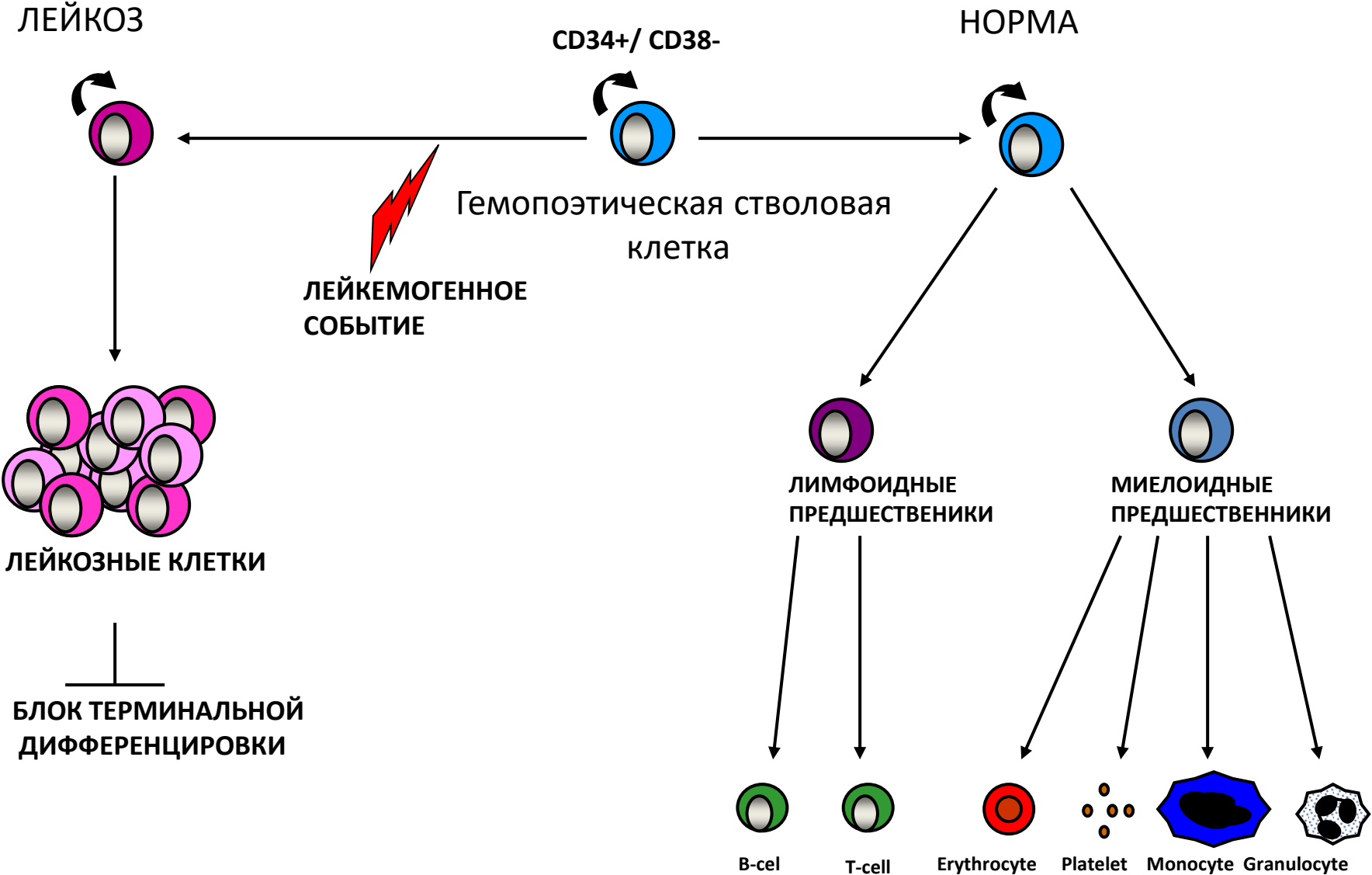
# ЭТИОЛОГИЯ

*К возникновению лейкоза приводит комплекс причин:*

- **Хромосомные изменения** - приблизительно у 60-70 % больных. Предполагается, что они возникают под влиянием неблагоприятных **факторов внешней среды**:
- ионизирующего излучения
- электромагнитного поля
- химических веществ (бензин, пестициды, гербициды)
- химио- и радиотерапии по поводу других опухолей
- **Генетические заболевания**: синдром Дауна, анемия Фанкони, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, нейрофиброматоз, синдром Кляйнфельтера, синдром Патау, синдром Швахмана, синдром Костмана.

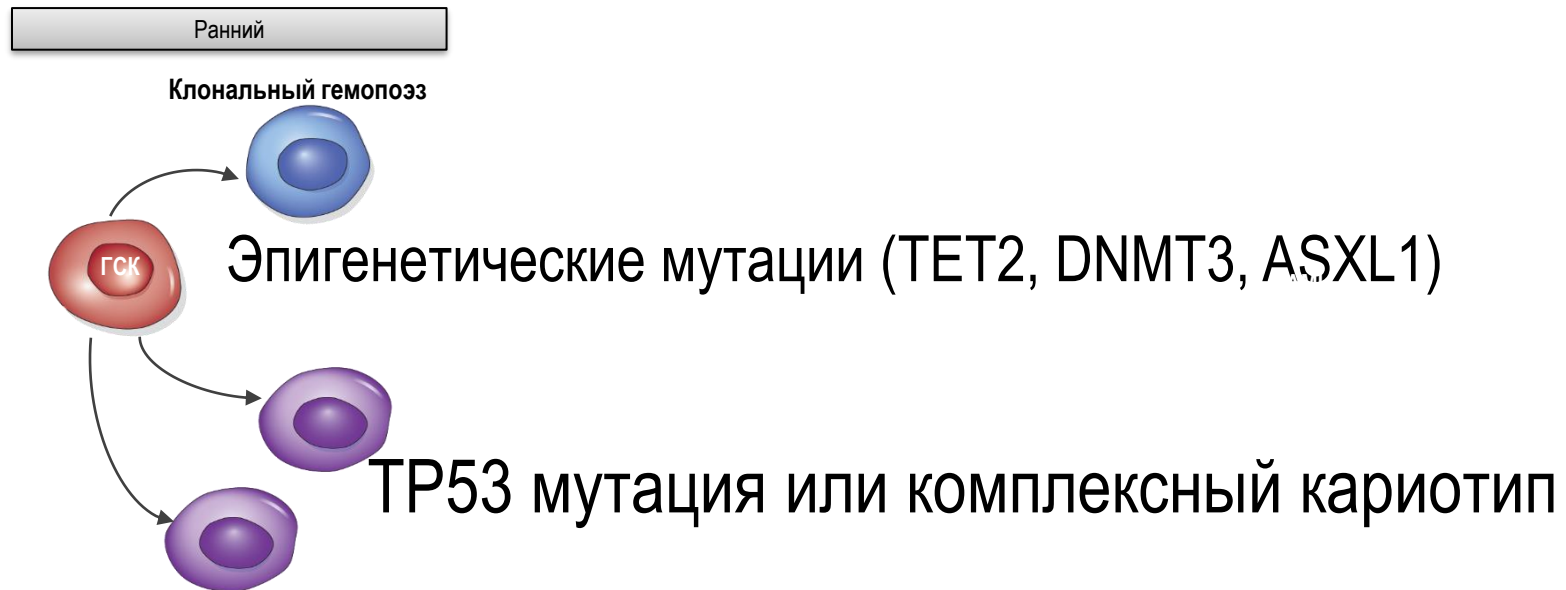


# Лейкогенез



# Развитие лейкоза может быть обеспечено разными путями

1. **Начальные этапы лейкогенеза** предполагают приобретение клеткой ведущих мутаций (driver mutations), таких как TET2, DNMT3, ASXL1, TP53 и возникновение комплексных цитогенетических аномалий, при этом каждая из ведущих мутаций определяет дальнейший путь лейкогенеза



Мутации или образование гибридных генов факторов транскрипции (RUNX1, t(8;21), inv(16), моноалель CEBPA,

# Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (CHIP)

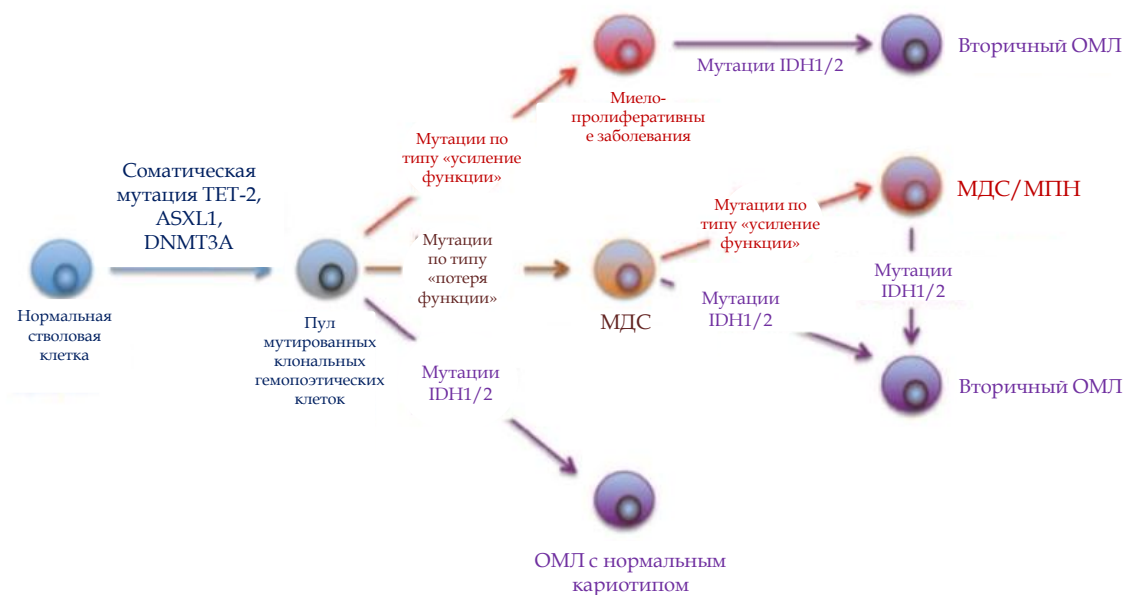
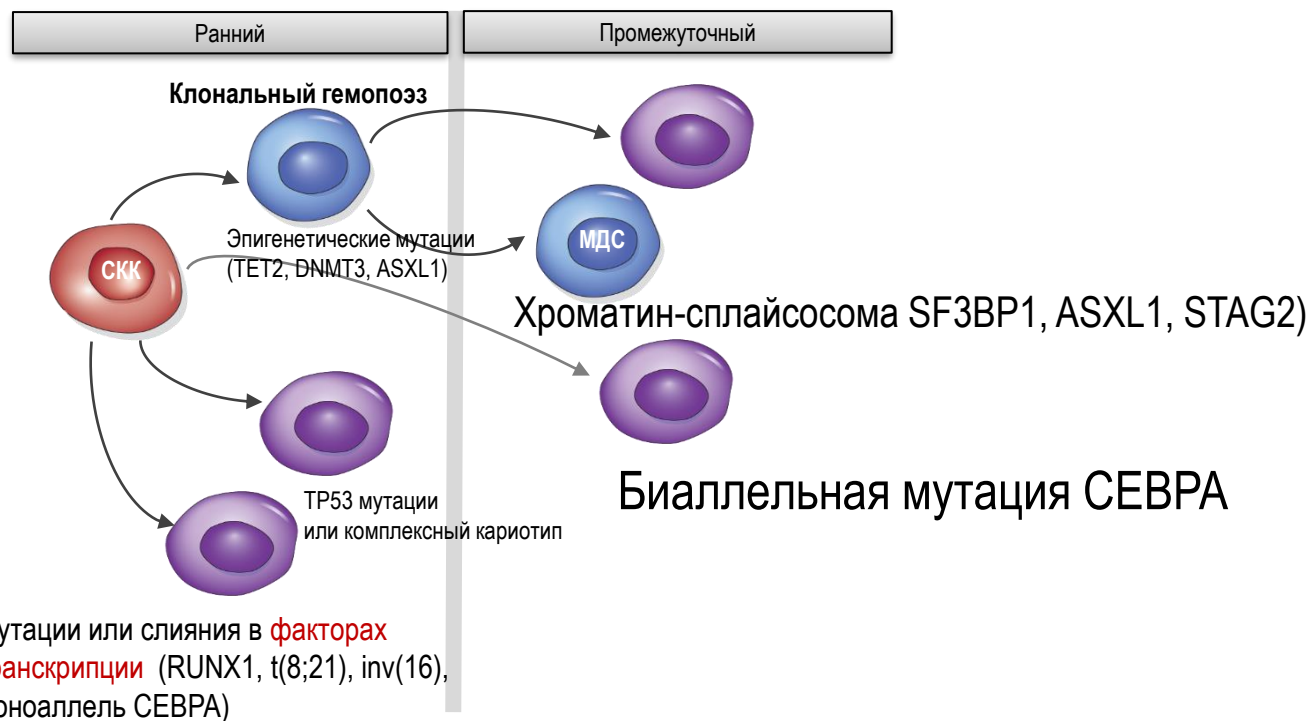


Рисунок 1. Схематическое представление молекулярных основ миелопролиферативных неоплазий и предполагаемая роль мутаций в генах эпигенетической регуляции\*

- Приобретенные деактивирующие мутации в TET-метилцитозиндиоксигеназе-2 выявляются у **5-10% пациентов старше 65 лет**;
- Риск развития других неоплазий у пациентов с CHIP ~ **0,5-1% в год**;
- Мутации IDH1/2, ASXL1, EZH2, SRSF2 включены в стратификацию риска пациентов с ПМФ и обуславливают худший прогноз и более высокий риск трансформации в ОМЛ.

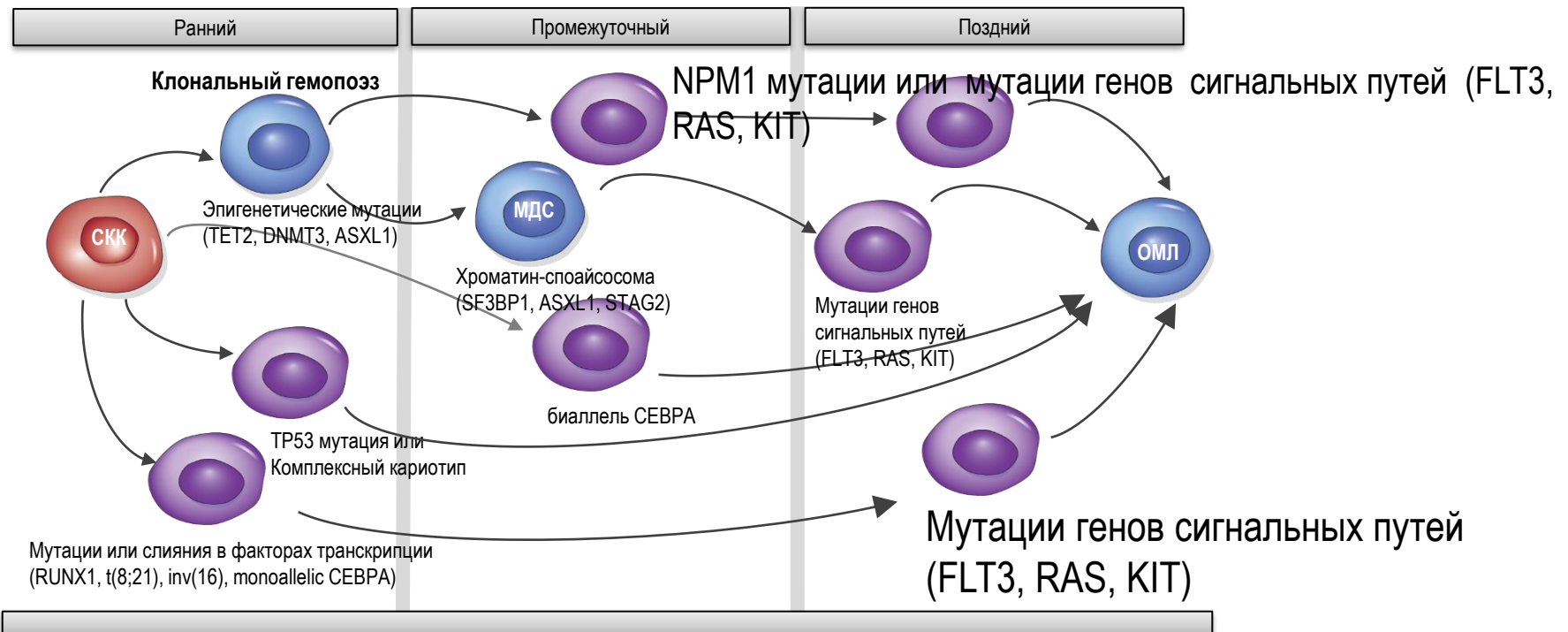
# Промежуточный этап лейкогенеза может способствовать развитию миелодиспластического синдрома

2. Другие мутации, включая SF3BP1, STAG2 и биаллельную СЕВРА, обеспечивают дополнительные преимущества выживания и пролиферации клеток и происходят на промежуточных стадиях лейкогенеза. Они могут приводить к миелодиспластическому синдрому.



# На позднем этапе лейкогенеза множество мутаций приводят к возникновению ОМЛ

3. На позднем этапе возникают мутации, такие как FLT3, RAS и KIT, которые вместе с предшествующими мутациями способствуют формированию ОМЛ.



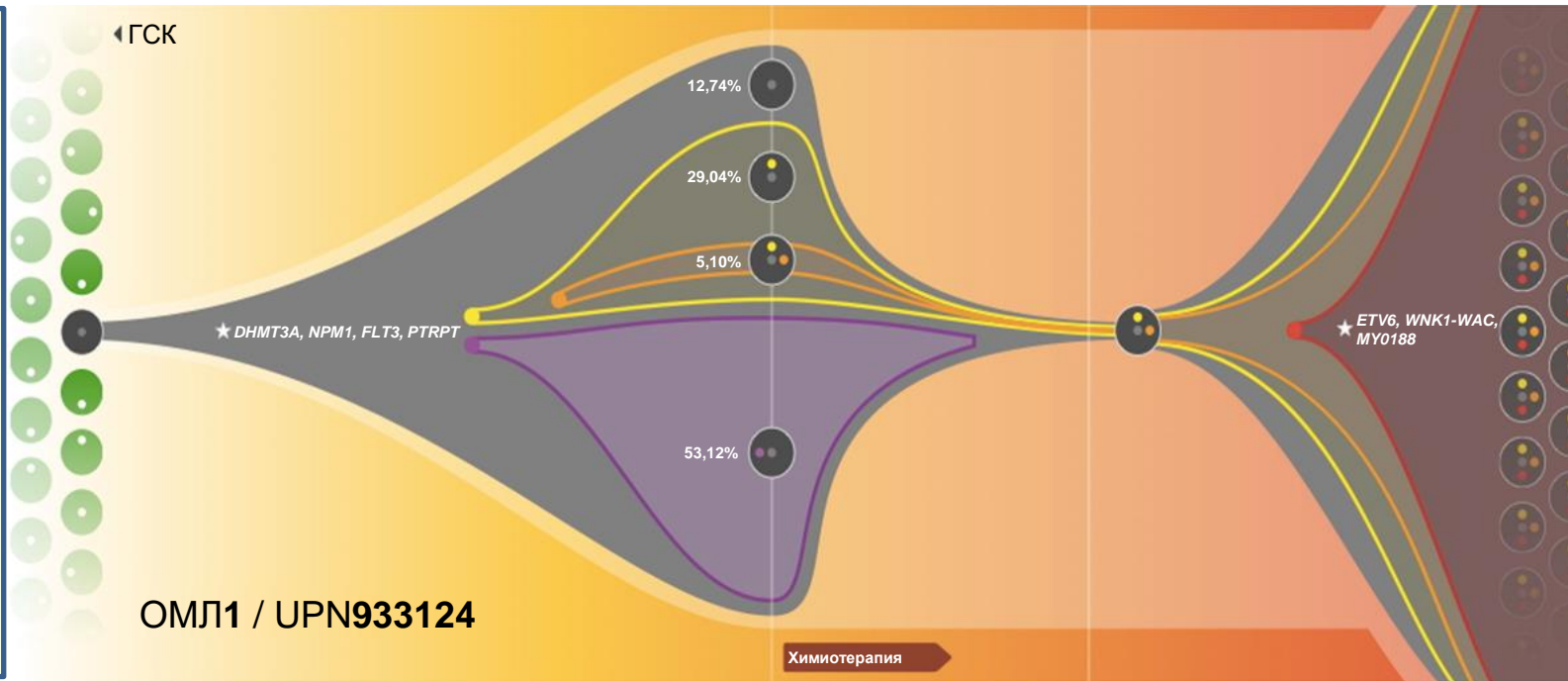
# У одного пациента с лейкозом присутствует множество патологических клонов с различными характеристиками

**Диагностика:** присутствие нескольких лейкоэмических клонов

**Клиническая ремиссия:** элиминация большинства лейкоэмических клонов

**Рецидив:** появление новых мутаций в ранее существующем клоне

Кроме того, что лейкоз возникает в результате мутаций, мутации продолжают происходить и накапливаться и тем самым обеспечивают эволюционное развитие клона.



тип клеток  
 ● Нормальная  
 ● ОМЛ

мутации  
 ● исходная (клон 1)  
 ● специфичная для первичного заболевания (клон 2)

● с высокой вероятностью рецидива (клон 3)  
 ● с высокой вероятностью рецидива (клон 4)

● рецидив-специфическая (клон 5) ★ патогенные мутации  
 ○ случайные мутации в ГСК

# Рецидив ОМЛ возможен по нескольким сценариям

## Клональная гетерогенность рецидивов ОМЛ

Установление диагноза



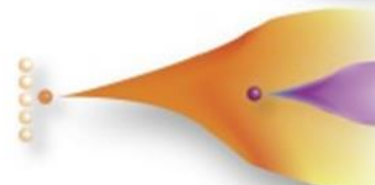
Рецидив

1.



Основной клон

2.



Минорный клон

3.



Эволюционировавший клон

4.



Связанный с лечением  
вторичный клон

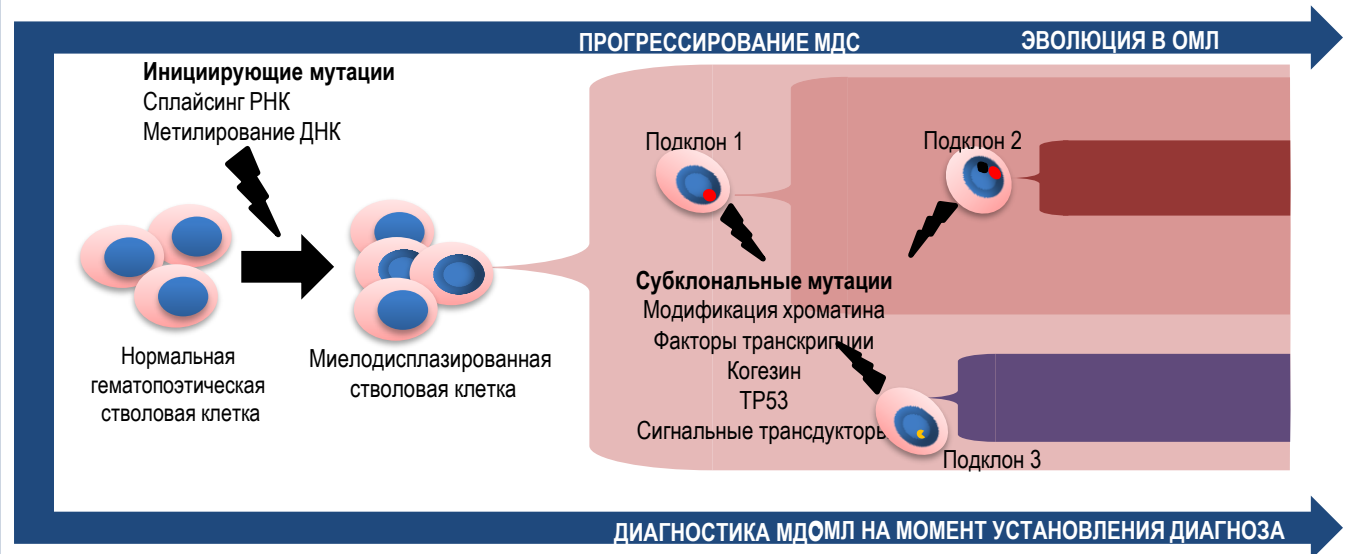
Рецидив ОМЛ возможен как следствие повторной экспансии основного или минорного клона. Кроме того, в процессе эволюционирования может появиться резистентный к терапии клон. И наконец, лечение может привести к формированию вторичного клона, из которого возможно развитие заболевания de novo.

# У пациентов с МДС повышен риск развития ОМЛ

Гетерогенная группа миелоидных расстройств, миелодиспластические синдромы (МДС):

- Источником является примитивная CD34+ стволовая клетка
- Характеризуются диспоэзом, периферическими цитопениями, неэффективным гемопоэзом и переменным риском трансформации в ОМЛ (развитием вторичного ОМЛ).

**Миелодиспластические клетки уже несут ряд мутаций, необходимых для развития ОМЛ.**





# МДС и ОМЛ несут одинаковые ключевые хромосомные аберрации

- Ключевые хромосомные аномалии часто наблюдаются, как у пациентов с миелодиспластическими синдромами, так и у пациентов с ОМЛ.
- Эти аномалии часто ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания.

Хромосомные аберрации	МДС (% случаев)
Del(5q)	10-15%
Моносомия 7, del 7q	10%
Трисомия 8	8%
t(3q), inv(3q)	<5%
i(17q)	редко
Del(20q), Del(12p)	<5%
Del Y, Del(11q)	<5%

Большая группа клональных злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани в т.ч. МДС имеет сложную генетическую основу, включающую в себя множество **соматических приобретенных мутаций**, которые встречаются в различных сочетаниях и нарушают функционирование генов, участвующих во многих клеточных процессах, в том числе в сплайсинге РНК, репарации ДНК, эпигенетических и других механизмах.

Хромосомные аномалии **часто встречаются и при впервые возникших и при вторичных МДС и ОМЛ**, особенно при МДС с неблагоприятным прогнозом.

# Риск трансформации МДС в ОМЛ зависит от подтипа МДС

Некоторые подтипы МДС, такие как рефрактерная анемия с избытком бластов-1 и -2, ассоциированы с более высоким риском трансформации в ОМЛ, в то время как другие подтипы, например рефрактерная анемия и рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами, - со значительно менее высоким риском.

Изменения в крови определяются количеством циркулирующих бластов и типом цитопении, присутствующей у пациента

Изменения в костном мозге определяются выраженностью диспоэза, продукцией патологических клеток крови

Подтип МДС	Клинические характеристики
<b>Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (РЦОД)</b>	
Рефрактерная анемия (РА)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота: 20-30%</li> <li>Медиана выживаемости: 2-5 лет</li> <li>Трансформация в ОМЛ: редко</li> </ul>
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота: 10-12%</li> <li>Медиана выживаемости: 2-5 лет</li> <li>Трансформация в ОМЛ: 1-2%</li> </ul>
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота: 24%</li> <li>Медиана выживаемости: 33 месяца</li> <li>Трансформация в ОМЛ: 11%</li> </ul>
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медиана выживаемости: 18 месяцев</li> <li>Трансформация в ОМЛ: 25%</li> </ul>
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (РАИБ-2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медиана выживаемости: 10 месяцев</li> <li>Трансформация в ОМЛ: 33%</li> </ul>
Рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медиана выживаемости: 5-12 месяцев</li> <li>Бластов: 20-30%</li> <li>Неблагоприятный прогноз</li> </ul>
Миелодиспластический синдром, неклассифицированный (МДС-НК)	-
МДС, ассоциированный с изолированной del(5q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длительная выживаемость</li> <li>Наличие дополнительных цитогенетических аномалий ассоциировано с более агрессивным течением МДС</li> </ul>

# Выводы

- Лейкоз возникает при накоплении определенного количества ключевых мутаций в популяции **гематopoэтических стволовых клеток**.
- Острый миелоидный лейкоз возникает при возникновении мутаций в клональной популяции **гематopoэтических стволовых клеток миелоидного ряда**.
- ОМЛ может иметь **разные механизмы развития** и возникать в результате **разных мутаций**, а в некоторых случаях, развиваться на фоне других заболеваний, например миелодиспластического синдрома (МДС).
- Тяжесть и химиорезистентность ОМЛ будет зависеть от **профиля мутаций**, вызвавших заболевание.
- У одного пациента возможно присутствие **нескольких злокачественных лейкоэмических клонов**, каждый из которых будет иметь свой профиль генетических мутаций.

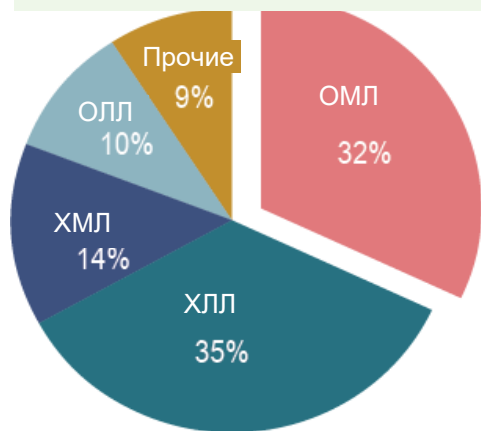
# Выводы

- В связи с потенциальным наличием **нескольких злокачественных клонов**, в результате лечения возможна полная **элиминация одного клона и сохранение других популяций** потенциально злокачественных клеток. Это является механизмом селекции и выживания наиболее резистентных к лечению злокачественных клеток, что делает крайне маловероятным успех от повторного применения тех же химиопрепаратов.
- Развитие рецидива возможно в результате **экспансии резистентного к лекарственной терапии клона**, в результате **новых мутаций в резидуальных клетках** или в результате **формирования ОМЛ de novo** в исходно нормальных клетках.
- Кроме самих злокачественных клеток, **клетки микроокружения**, в норме отвечающие за защиту и доставку питательных веществ к гемопоэтическим стволовым клеткам, начинают выполнять те же функции (защита, доставка питательных веществ) по отношению к злокачественным клеткам.
- В случаях, когда ОМЛ развивается на **фоне другого состояния**, чаще всего МДС, клетки ОМЛ как правило **несут те же мутации, что и клетки МДС**.

# Эпидемиология ОМЛ

- Заболеваемость ОМЛ в среднем составляет 3-5 человека на 100 тысяч населения в год
- Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 68 лет, с частотой излечения:
  - Возраст  $\leq 60$  лет: 35%-40%
  - Возраст  $> 60$  лет: 5%-15%
- **Общая 5-ти летняя выживаемость 26,6%**

Относительная частота вариантов лейкоза на момент постановки диагноза



Расчетная частота лейкозов в США в 2018 г

	<u>Новые случаи</u>	<u>Случаи смерти</u>
ОМЛ	10 380	10 670
ХЛЛ	12 990	2 790
ХМЛ	4 980	620
ОЛЛ	3 290	830
Прочие	3 390	3 850

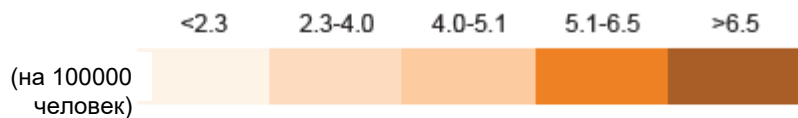
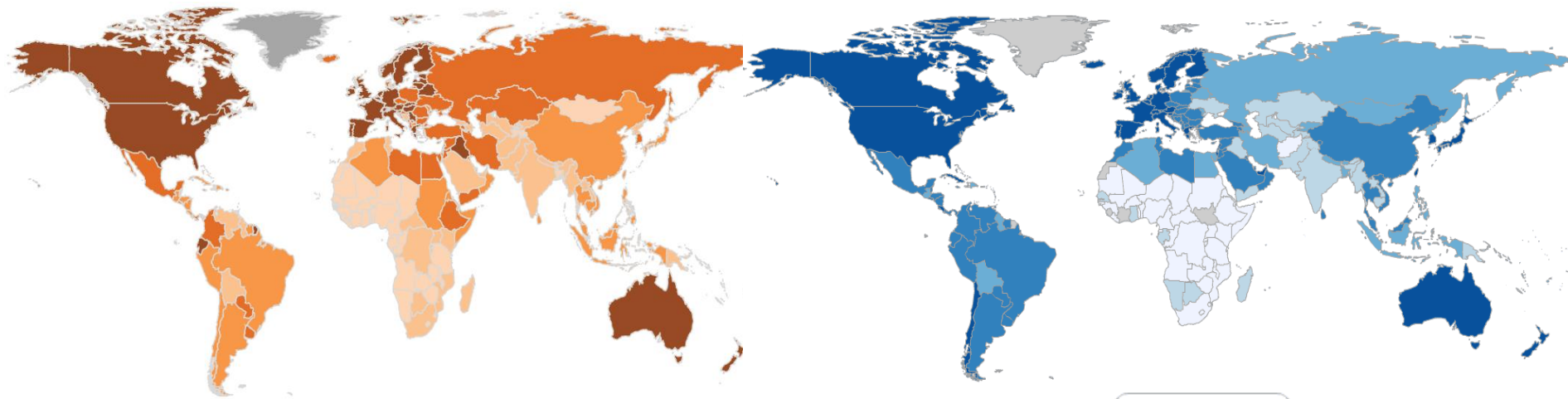


	<u>Новые случаи</u>	<u>Случаи смерти</u>
ОМЛ	9,140	4,490
ХЛЛ	7 950	1 720
ХМЛ	3 450	470
ОЛЛ	2 670	640
Прочие	2 060	2 780

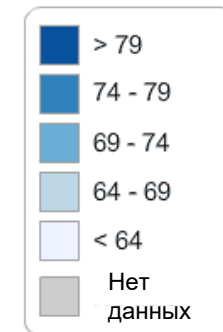
# Распространенность ОМЛ

Частота ОМЛ в зависимости от страны

Средняя ожидаемая продолжительность жизни в зависимости от страны



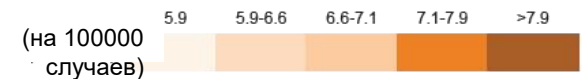
**Частота заболеваемости с поправкой на возраст—Лейкоз, 2012**



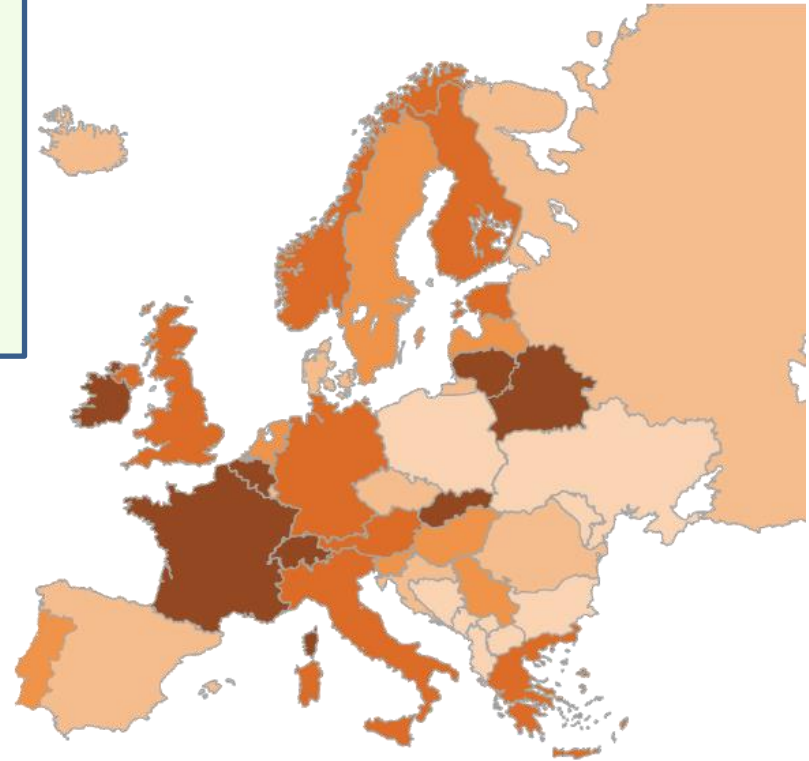
# Эпидемиология ОМЛ в странах Западной Европы

Европейские страны с большей продолжительностью жизни испытывают более высокие показатели заболеваемости ОМЛ.

- Ежегодно в Европейском Союзе ОМЛ диагностируется приблизительно у 18 000 новых пациентов
- Распространенность ОМЛ в Европейском Союзе, по оценкам в 2012 году, была близка к **55 000**
- Показатели заболеваемости и распространенности ОМЛ в Европе сходны с показателями заболеваемости в США, с незначительно более **частым возникновением у мужчин**, чем у женщин



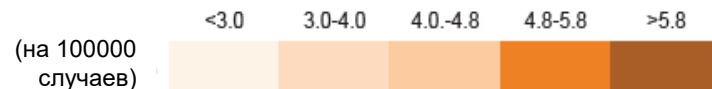
Частота заболеваемости с поправкой на возраст—Лейкоз, 2012



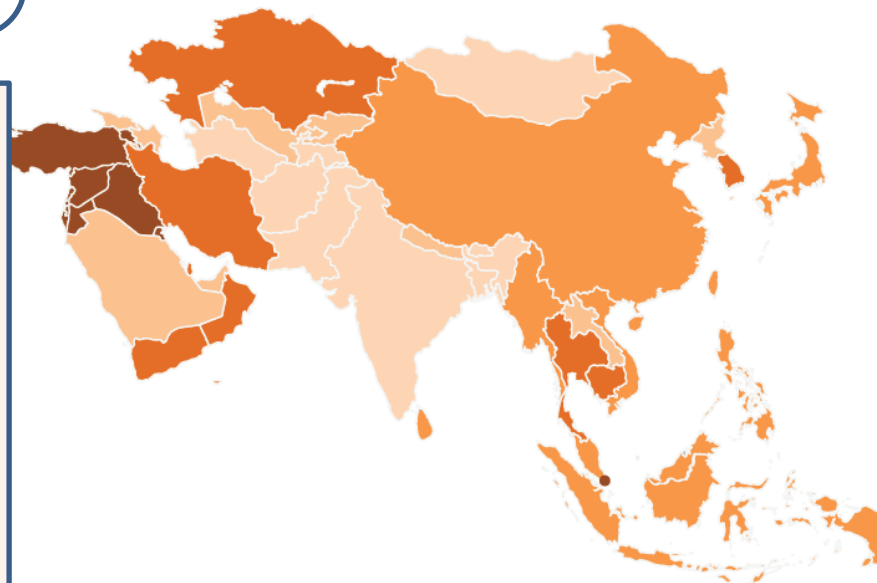
# Эпидемиология ОМЛ в странах Азии

- В азиатских странах наблюдается более низкая частота ОМЛ.
- Распространенности ОМЛ в Азии менее тесно связаны с продолжительностью жизни и более тесно связаны с расой, причем самые высокие показатели проявляются в странах Ближнего Востока.

- Национальное исследование в Китае с 2011 по 2012 год показало, что заболеваемость ОМЛ составляет 1,5 / 100 000
- В 2010 году заболеваемость в Японии составляла приблизительно 2,5/100 000
- Расчетная распространенность ОМЛ в Японии примерно в два раза выше, чем в США, согласно данным программы SEER
- Был отмечен пик заболеваемости миелоидным лейкозом среди выживших после взрыва атомной бомбы в Японии, который приходился на период времени через 5-7 лет после взрыва
- В 2015 году в Корее было зарегистрировано около 4 455 новых случаев ОМЛ



*Частота заболеваемости с поправкой на возраст—Лейкоз, 2012*



	Заболеваемость	Смертность
Китай	75 456	63 765
Япония	11 341	9 866
Южная Корея	3 448	2 178

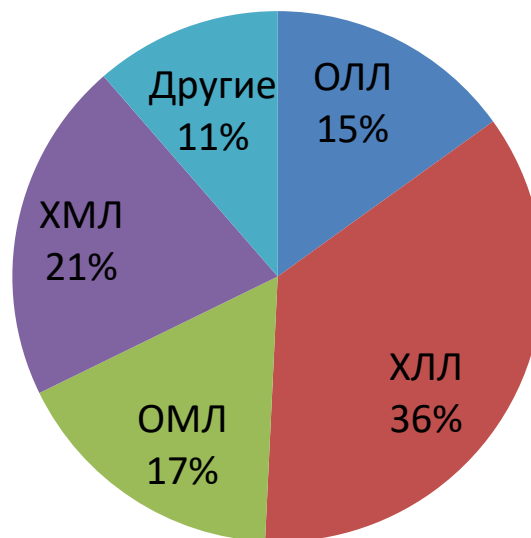


# Эпидемиология ОМЛ в России

- Заболеваемость ОМЛ в России в 2016г. – 1,02 на 100 000 нас.<sup>1</sup>
- Смертность (все варианты лейкозов) в 2016г. – 7837 чел.<sup>1</sup>

Годы	Новые случаи ОМЛ
2012 <sup>5</sup>	1562
2013 <sup>4</sup>	1572
2014 <sup>3</sup>	1739
2015 <sup>2</sup>	1902
2016 <sup>1</sup>	2058

Относительная частота вариантов лейкоза на момент постановки диагноза в России в 2016г.



Всего диагностировано в России в 2016г. лейкозов 12104 новых случаев

1 Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна

2 Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна

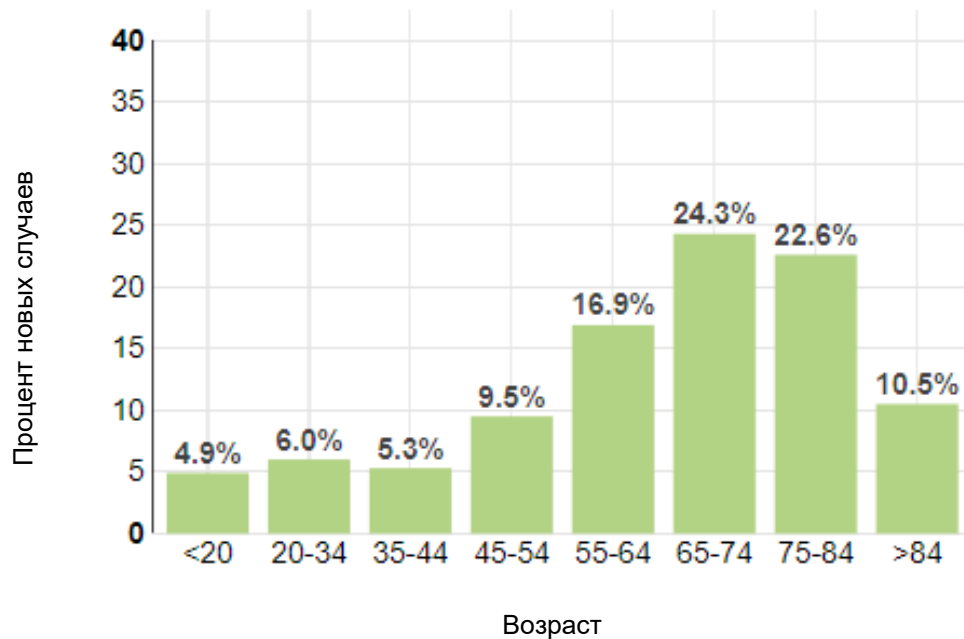
3 Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна

4 Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна

5 Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна

# ОМЛ - болезнь пожилых людей

## Процент новых случаев по возрастным группам: острый миелоидный лейкоз



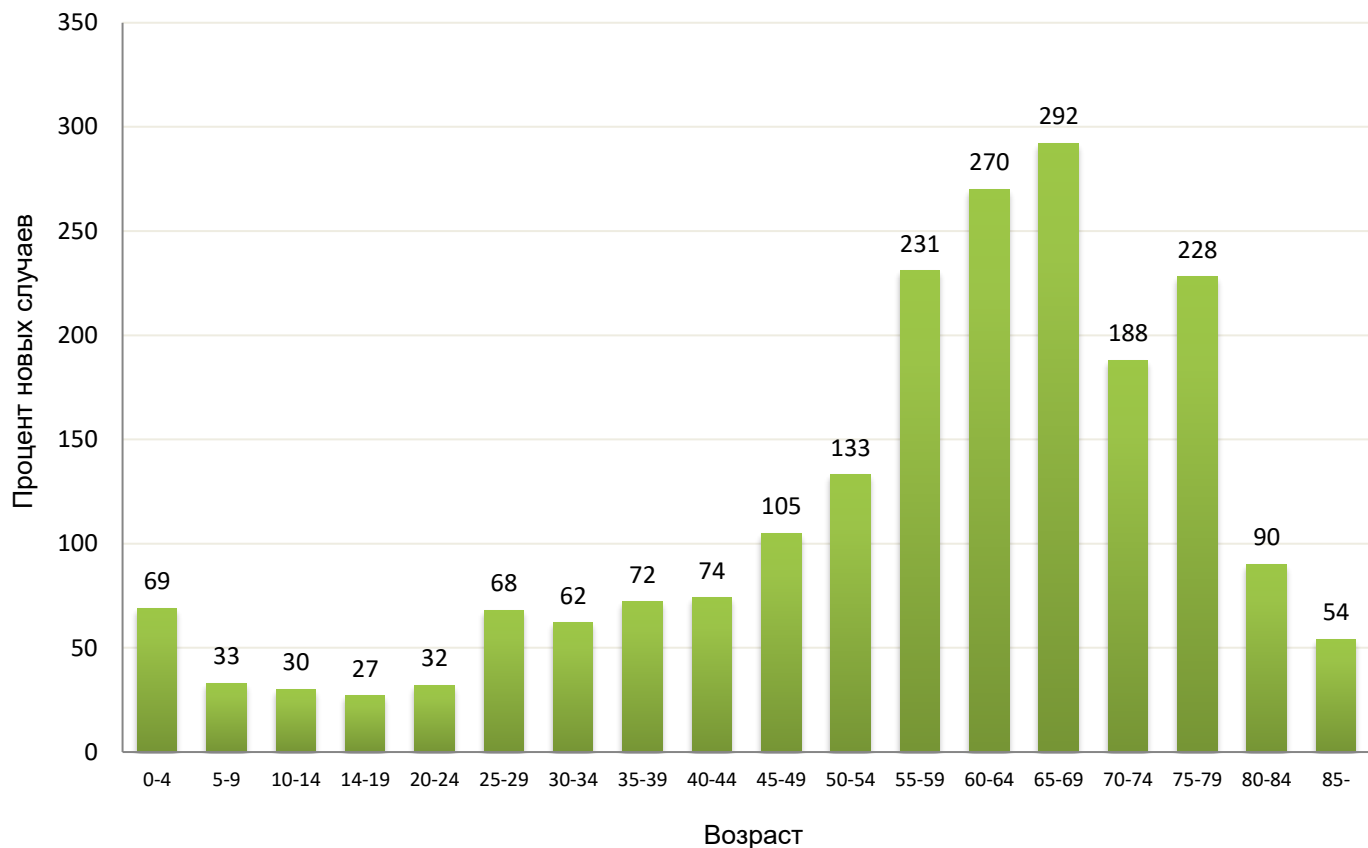
Острый миелоидный лейкоз чаще всего диагностируется среди людей в возрасте 65-74 лет.

Средний возраст  
на момент постановки  
диагноза

**68**

# Заболеваемость ОМЛ в России по возрасту, 2016г.

Процент новых случаев по возрастным группам: острый миелоидный лейкоз



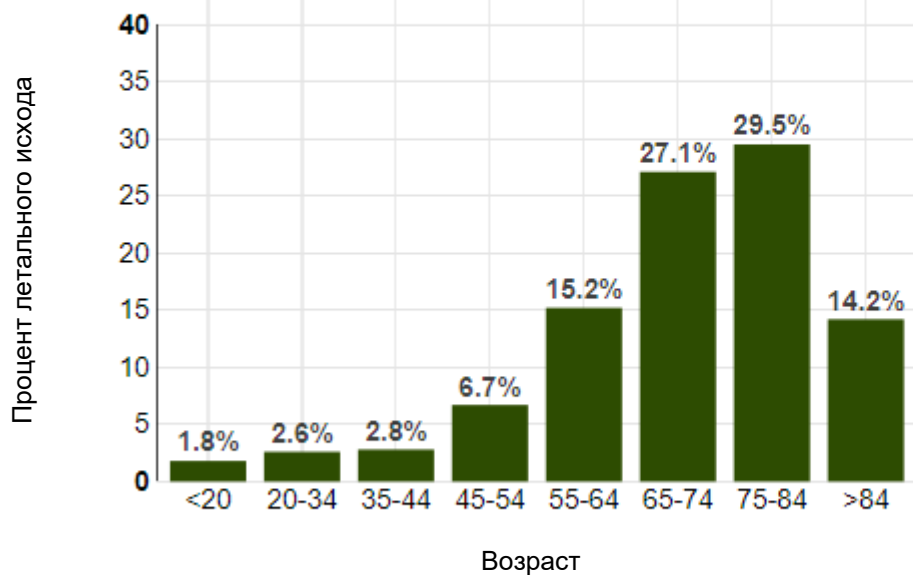
Средний возраст на момент постановки диагноза

**64**

# Летальный исход от ОМЛ наиболее вероятен у пожилых пациентов

Пациенты старше 65 лет имеют несоизмеримо более высокие показатели смертности от ОМЛ, чем молодые пациенты.

Процент летального исхода по возрастным группам: острый миелоидный лейкоз



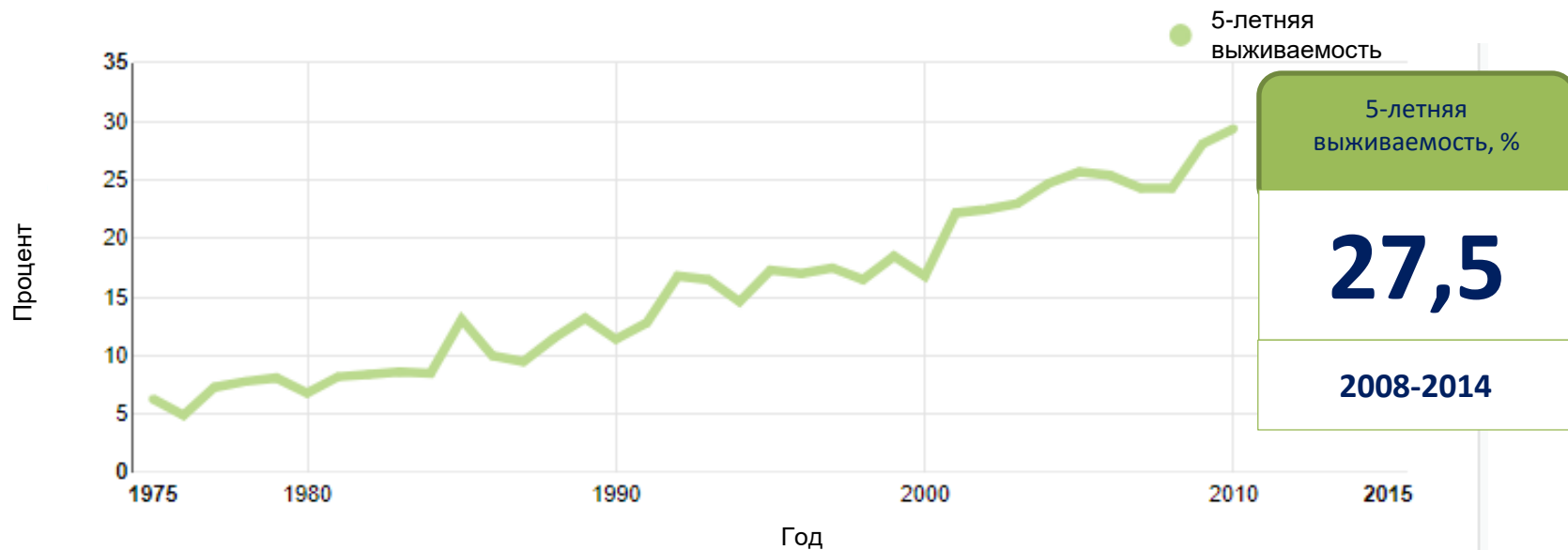
Процент летального исхода от острого миелоидного лейкоза наиболее высокий у людей в возрасте 75-84 лет.

Средний возраст на момент смерти

72

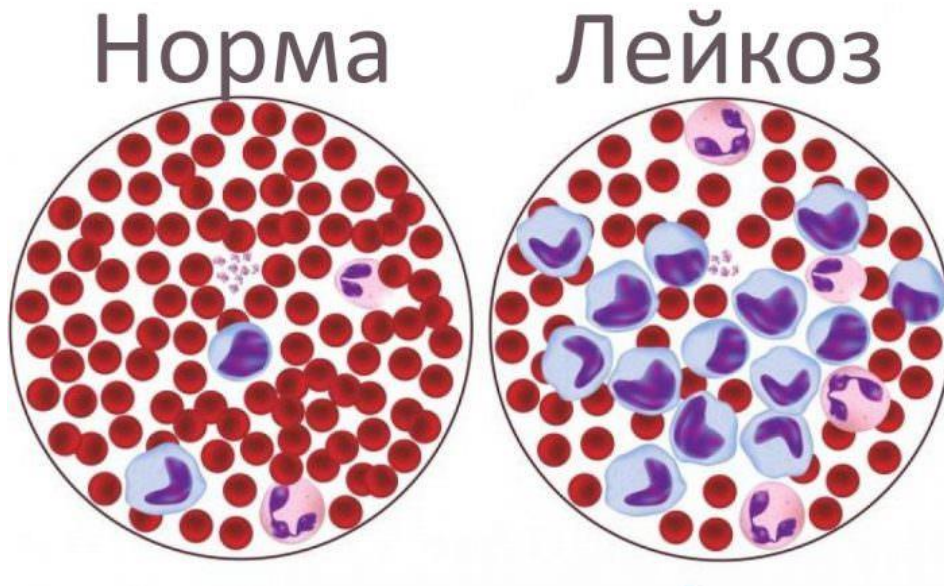
# Выживаемость при ОМЛ

Новые случаи полученные из базы данных по заболеваемости SEER 9. Летальные исходы по данным смертности в США 1975-2015, Все расы, Оба пола. Частота с поправкой на возраст



# Клинические проявления ОМЛ

- Жалобы больного при ОМЛ неспецифичны
- Анамнез заболевания короткий (от нескольких дней до 2-3 месяцев)



Характерные синдромы для ОМЛ:

- Анемический
- Геморрагический
- Инфекционный
- Синдром опухолевой интоксикации
- Гиперпластический
- Поражение ЦНС (нейролейкемия)

# Анемический синдром

Симптомы, возникающие из-за снижения содержания эритроцитов и Hb

Утомляемость

Слабость

Чувство зябкости

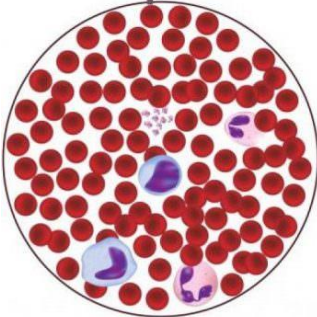
Ощущение головокружения

Головная боль

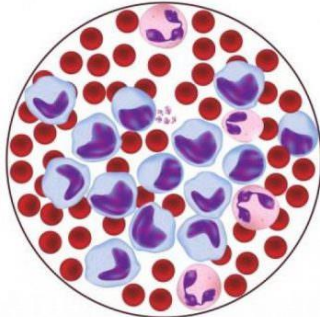
Одышка

Сердцебиение

Норма



Лейкоз



# Геморрагический синдром

Симптомы, возникающие из-за снижения содержания тромбоцитов

Образование кровоподтеков

Кровоизлияния

Частые или сильные носовые кровотечения

Кровоточащие десны

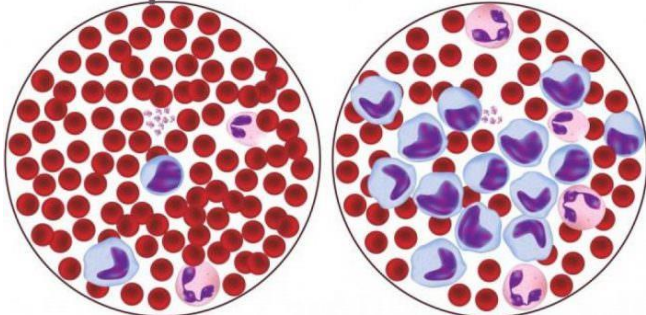
Маточные кровотечения

Кровотечения в жизненноважные органы (ЖКТ, головной мозг, легкие)



Норма

Лейкоз





# Синдром инфекционных осложнений

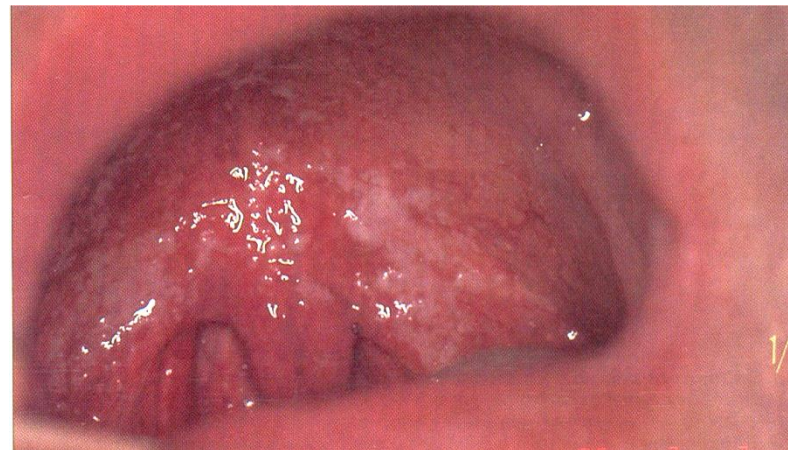
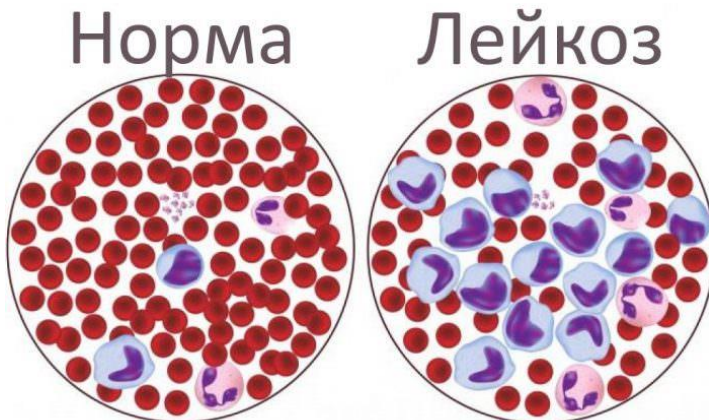
Симптомы, возникающие из-за снижения содержания лейкоцитов

Бактериальные инфекции

Вирусные инфекции

Грибковые инфекции

Лихорадка



# Гиперпластический синдром

Симптомы, вызванные высоким числом лейкозных клеток

Спленомегалия

Гепатомегалия

Лейкемиды

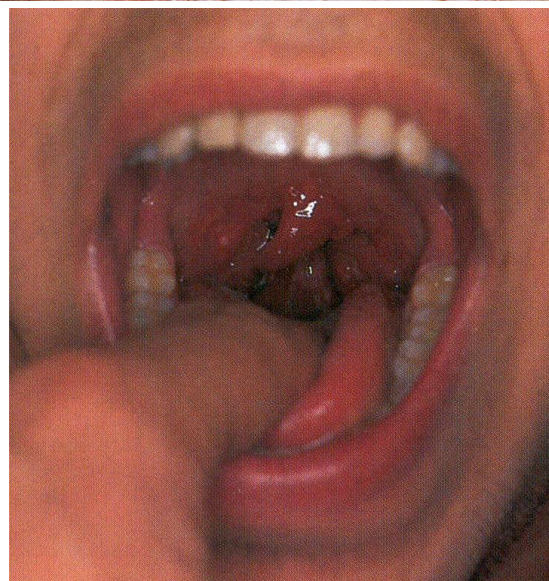
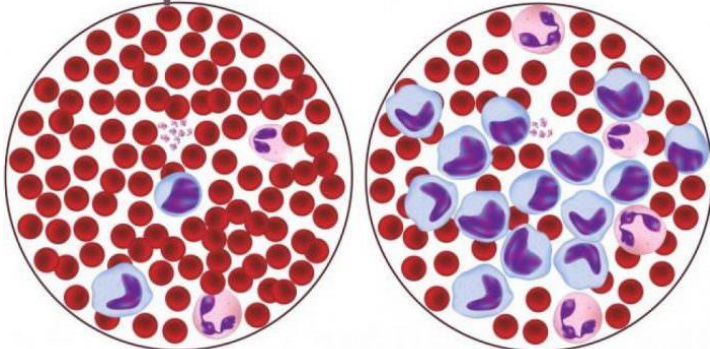
Гингивиты

Гиперплазия слизистой полости рта



Норма

Лейкоз



# Синдром опухолевой интоксикации

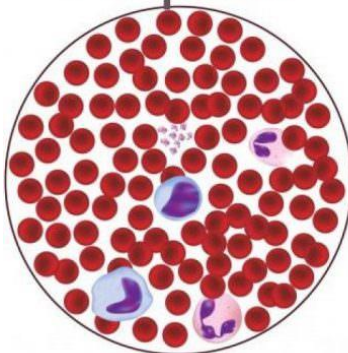
## Симптомы

Лихорадка, не связанная с очагом инфекции

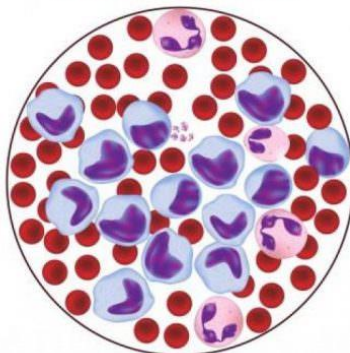
Снижение массы тела более чем на 10% от исходной

Потливость

Норма



Лейкоз



# Нейролейкемия

## Симптомы, вызванные распространением на центральную нервную систему

Головная боль

Слабость

Судороги

Рвота

Парез/паралич

Онемение лица

Нечеткость зрения

- Симптомы поражения ЦНС чаще встречаются при **моноцитарном и миеломоноцитарном ОМЛ** (от 3 до 22%)
- Пациенты с вовлечением ЦНС при ОМЛ имеют плохую выживаемость и нуждаются в **специфической терапии поражения ЦНС**

# Исследования при ОМЛ

- морфологическое
- цитохимическое
- иммунологическое (иммунофенотипирование)
- Цитогенетическое (стандартное кариотипирование, FISH)
- молекулярно-биологическое

# Лабораторные признаки

## Изменения в лейкоцитарной формуле:

При выходе бластных клеток в кровь:

- **Бластемия**
- **Лейкемический провал**

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой

HGB Гемоглобин	<b>110.0 &lt;</b>	g/L	(130.0 - 160.0)
RBC Эритроциты	<b>3.73 &lt;</b>	10 <sup>12</sup> /L	(4.00 - 5.00)
MCV Средний объем эритроцитов	90.7	fL	(80.0 - 100.0)
MCH Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроц.	29.5	pg	(27.0 - 34.0)
MCHC Средняя концентрация гемоглобина в эритроц.	32.5	g/dL	(30.0 - 38.0)
HCT Гематокрит	<b>33.8 &lt;</b>	%	(40.0 - 48.0)
RDW Ширина распределения эритроцитов по объему	12.7	%	(11.5 - 14.5)
PLT Тромбоциты	<b>43 &lt;</b>	10 <sup>9</sup> /L	(150 - 400)
MPV Средний объем тромбоцитов	7.2	fL	(5.0 - 13.0)
PDW Ширина распределения тромбоцитов по объему	<b>23.4 &gt;</b>	%	(10.0 - 18.0)
PCT Тромбокрит	<b>0.031 &lt;</b>	%	(0.100 - 0.500)
WBC Лейкоциты	<b>62.0 &gt;</b>	10 <sup>9</sup> /L	(4.0 - 9.0)

При отсутствии способности бластных клеток к выходу из костного мозга:

## Панцитопения

### Лейкоцитарная формула (микроскопия)

	относительное	абсолютное		относительное	абсолютное
Бласты	<b>96.0 &gt;</b>	%	(0.0 - 0.0)	59.52	10 <sup>9</sup> /L
Нейтрофилы палочкоядерные	<b>0.0 &lt;</b>	%	(1.0 - 6.0)	0.00	10 <sup>9</sup> /L
Нейтрофилы сегментоядерные	<b>0.0 &lt;</b>	%	(45.0 - 72.0)	<b>0.00 &lt;</b>	10 <sup>9</sup> /L
Эозинофилы	0.0	%	(0.0 - 5.0)	0.00	10 <sup>9</sup> /L
Базофилы	0.0	%	(0.0 - 1.0)	0.00	10 <sup>9</sup> /L
Моноциты	<b>0.0 &lt;</b>	%	(3.0 - 11.0)	<b>0.00 &lt;</b>	10 <sup>9</sup> /L
Лимфоциты	<b>4.0 &lt;</b>	%	(19.0 - 37.0)	2.48	10 <sup>9</sup> /L
				0.00	10 <sup>9</sup> /L

Комментарий

расширена популяция блстов. Клетки крупных размеров, с большим неправильной формы ядром с чашеобразными выемками и узкой беззернистой цитоплазмой. Палочек Ауэра не обнаружено.

# Изменения в ОАК

## Общий анализ крови

**Hb – 70 г/л**

Er –  $2,8 \times 10^{12}/л$

**Le –  $150 \times 10^9/л$**

п/я – 1

с/я – 5%

лимфоциты – 3%

моноциты – 1%

базофилы – 1%

эозинофилы – 0%

миелоциты - 0%

промиелоциты – 0%

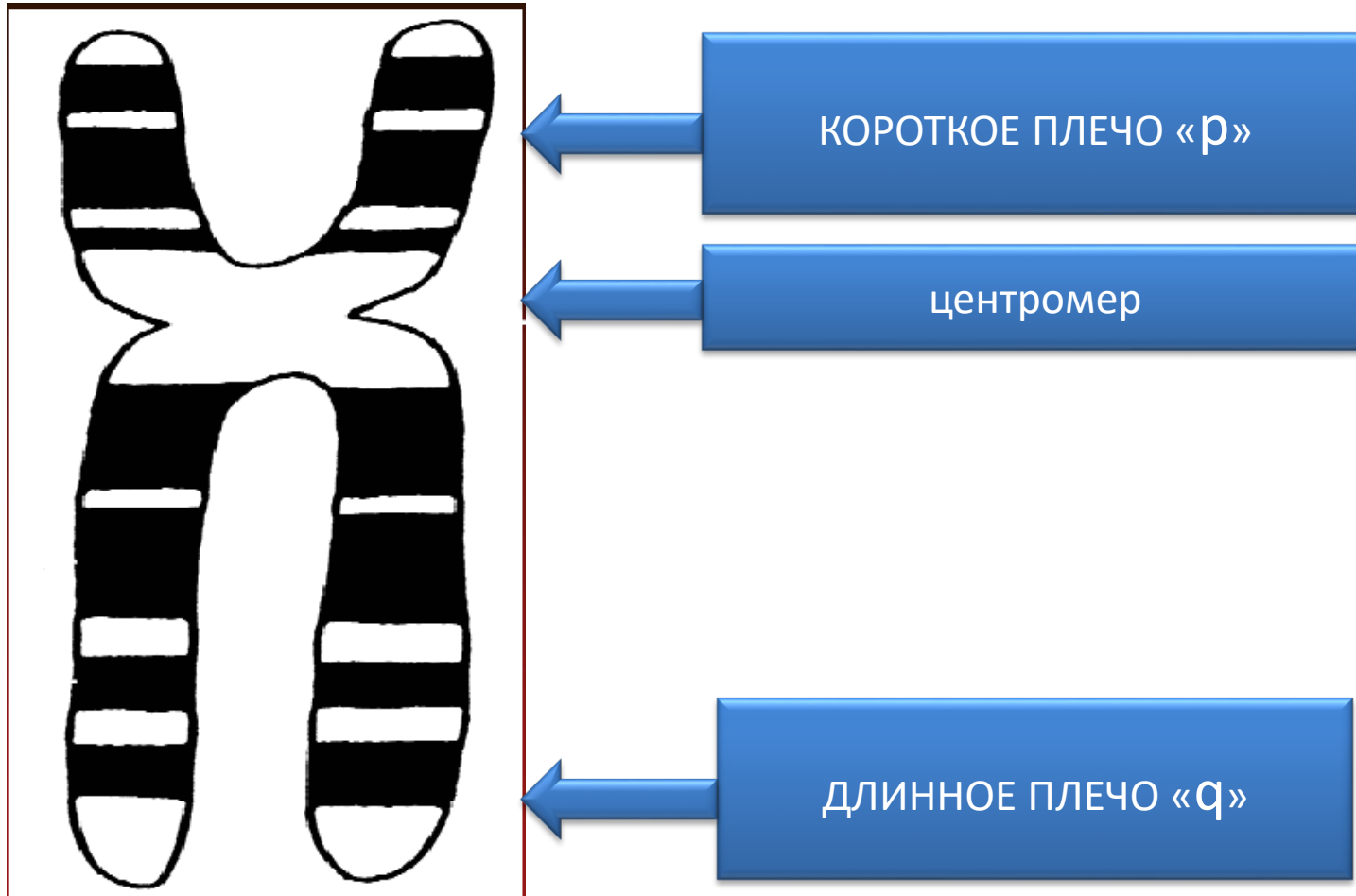
**бласты - 89%**

**Tr –  $20 \times 10^9/л$**

СОЭ 20 мм/ч



# Строение хромосомы





# Нормальный кариотип 46ху

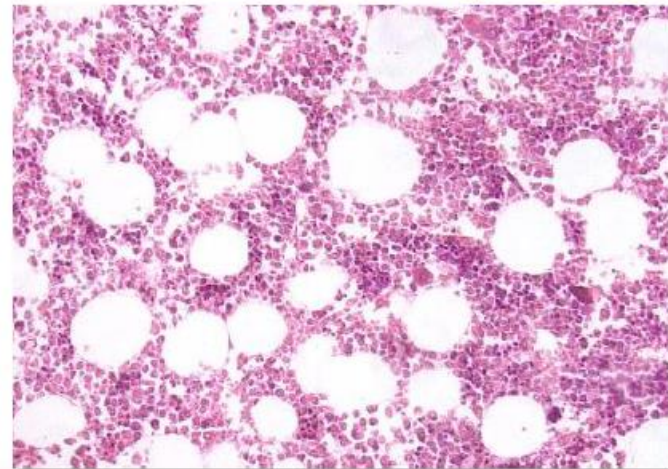
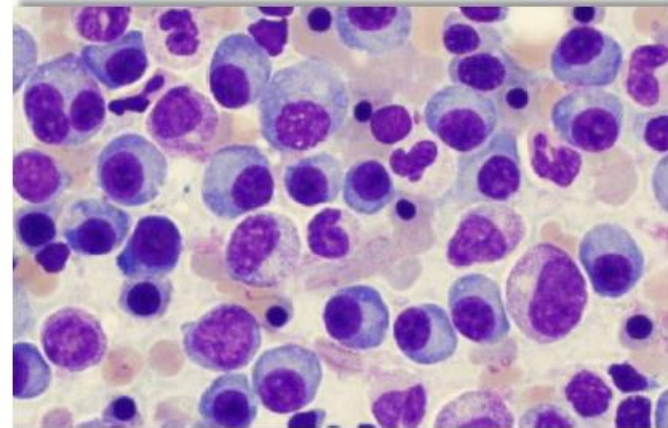
---



# Лабораторные методы диагностики ОЛ

## Цитологическое и гистологическое и иммуногистохимическое исследование (миелограмма и трепанобиопсия) материала

Показатель	Нормальные значения
Миелокарициты	50,0–250,0 x 10 <sup>9</sup> /л
Мегакарициты	0,023–0,103 x 10 <sup>9</sup> /л
Соотношение лейкоциты/эритроциты	4 : 1
Индекс созревания нейтрофилов	0,6–0,8
Индекс созревания эритробластов	0,8–0,9
Бласты	0,1–1,1%
Миелобласты	0,2–1,7%
Промиелоциты	0,5–8,0%
Нейтрофильные миелоциты	4,5–16,0%
Нейтрофильные метамиелоциты	9,0–21,6%
Нейтрофильные палочкоядерные	14,0–33,0%
Нейтрофильные сегментоядерные	13,0–27,0%
Эозинофильные миелоциты	0,5–4,0%
Эозинофильные метамиелоциты	0,3–0,4%
Эозинофильные палочкоядерные	0,5–3,2%
Эозинофильные сегментоядерные	1,0–3,8%
Базофильные миелоциты	0–1,5%
Базофильные сегментоядерные	0–0,25%
Лимфоциты	1,2–11,5%
Моноциты	0,25–2,0%
Плазматические клетки	0,1–1,0%
Ретикулярные клетки	0,1–1,0%
Эритробласты (базофильные, полихроматофильные, оксифильные)	16,0–26,5%

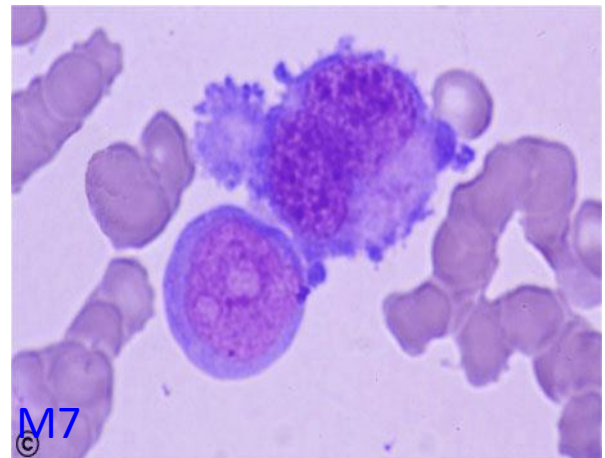
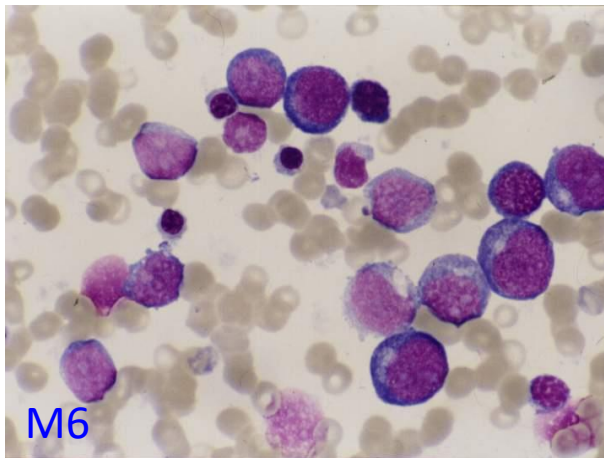
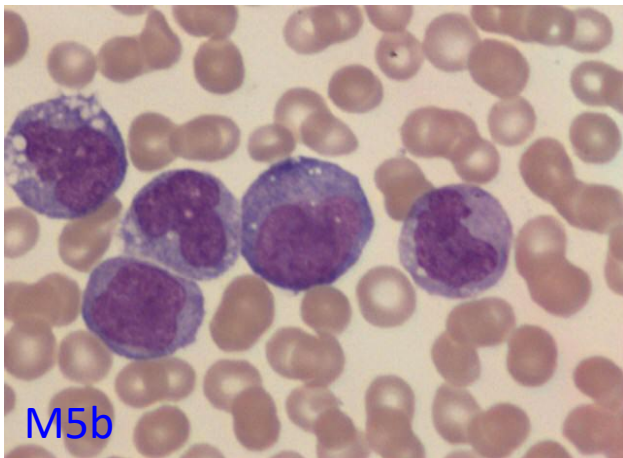
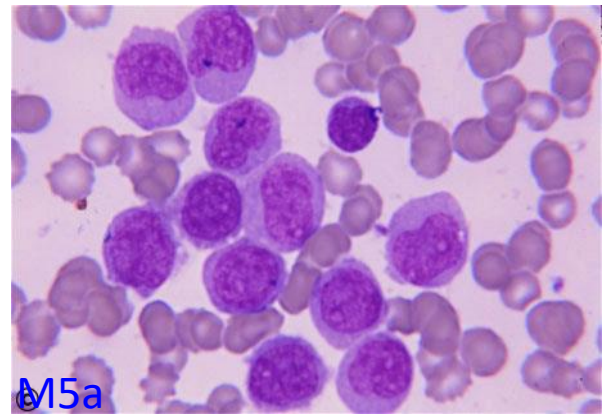
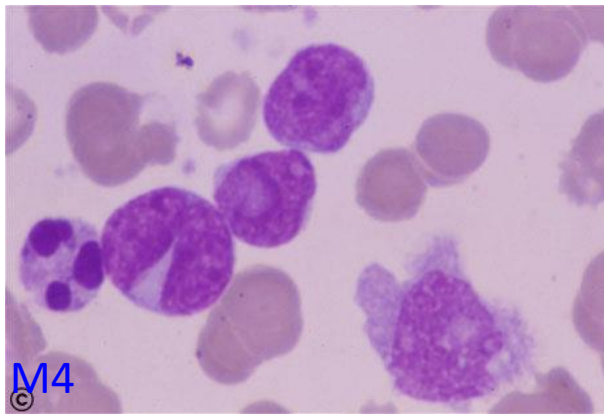
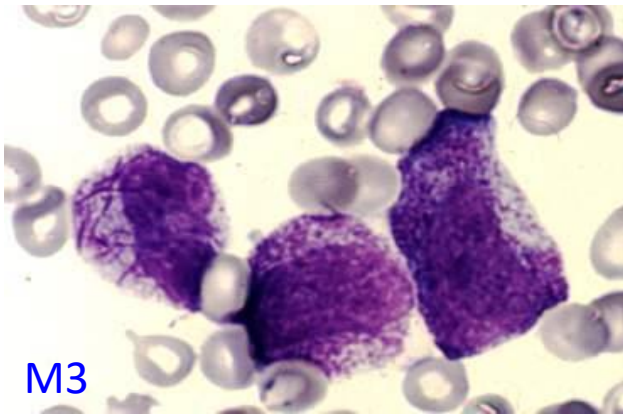
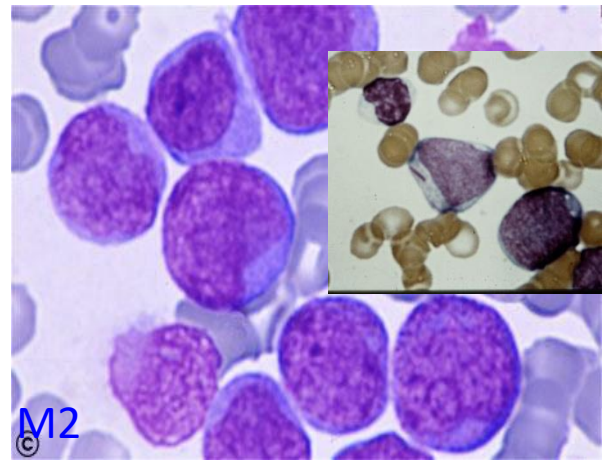
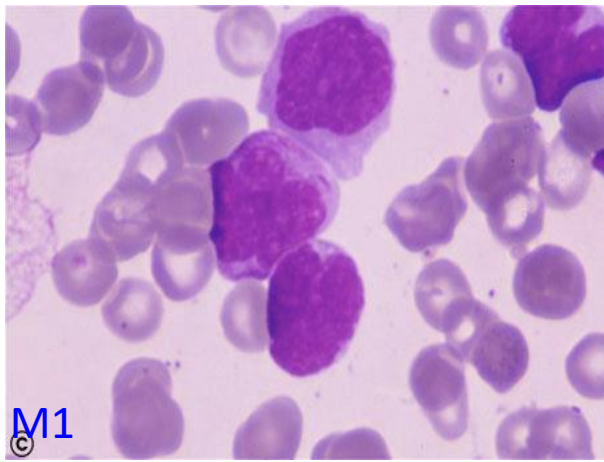
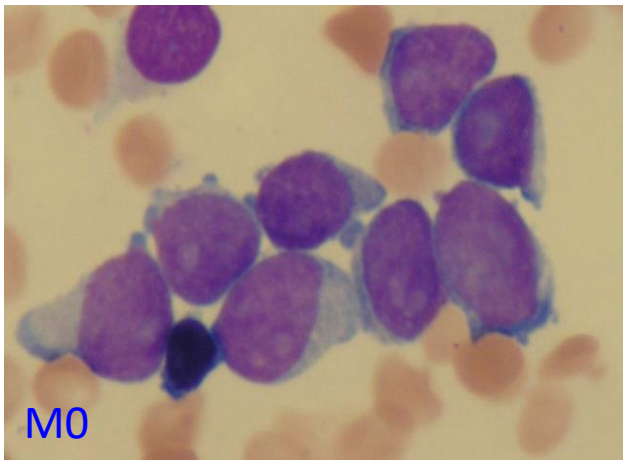


# Костно-мозговая пункция

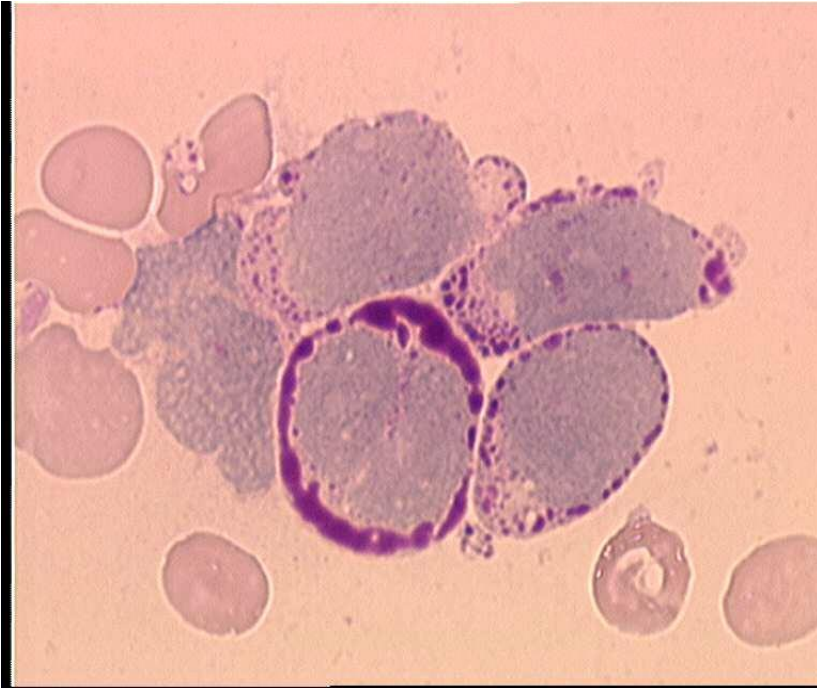


# Трепанобиопсия

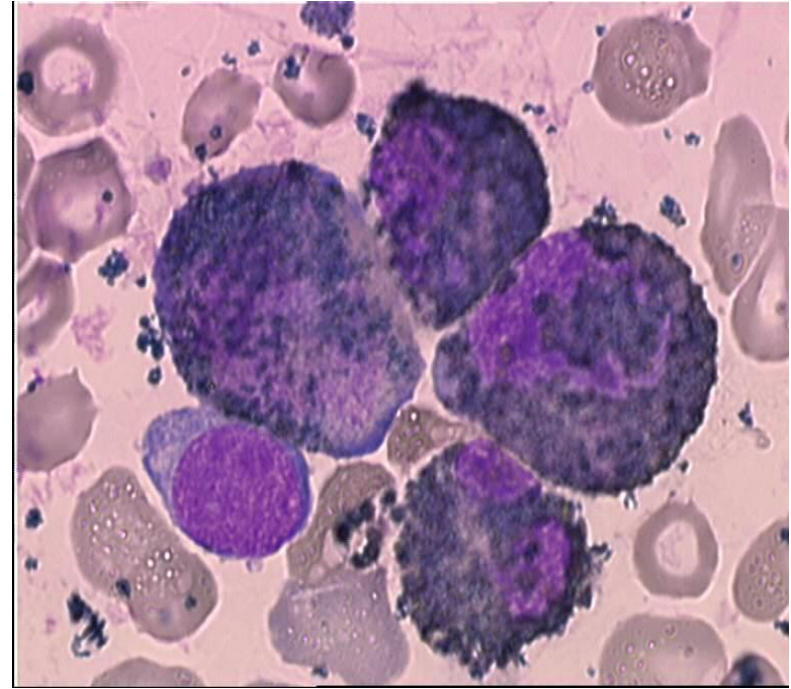




# Цитохимическое исследование

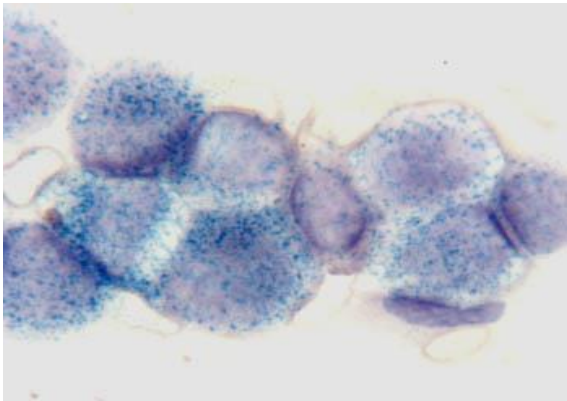


Гликоген (гранулярная  
PAS) - ОЛЛ

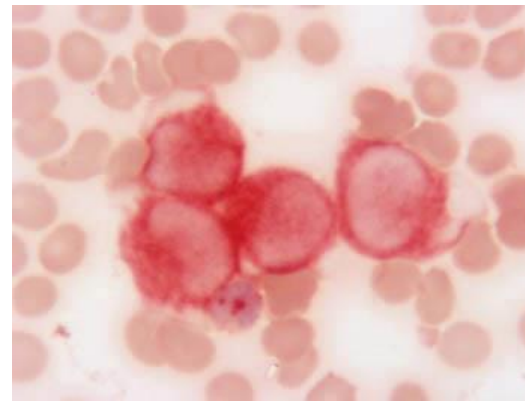


Миелопероксидаза - ОМЛ

Naphtol-As-D-acetate esterase

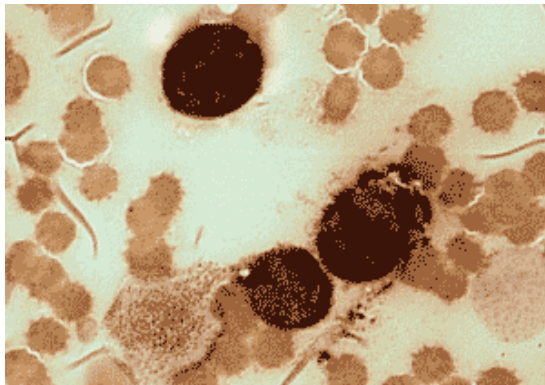


$\alpha$ -naphthyl acetate esterase

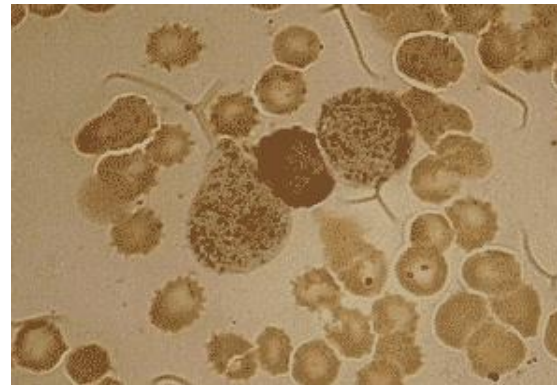


**Неспецифические эстеразы** – группа лизосомальных ферментов. Используется для идентификации лейкозных **моноцитарных предшественников**. Эти клетки проявляют высокую активность неспецифической эстеразы с субстратами бутират, ацетат и AS-D-ацетат, которая в значительной степени **ингибируется фторидом натрия**. Реакция на нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразу по своей надежности выявления **монобластов** сравнима с МПО.

Положительная реакция на неспецифическую эстеразу в бластах (костный мозг) – М4.



Подавление неспецифической эстеразы в бластах фторидом Na (костный мозг) – М4.



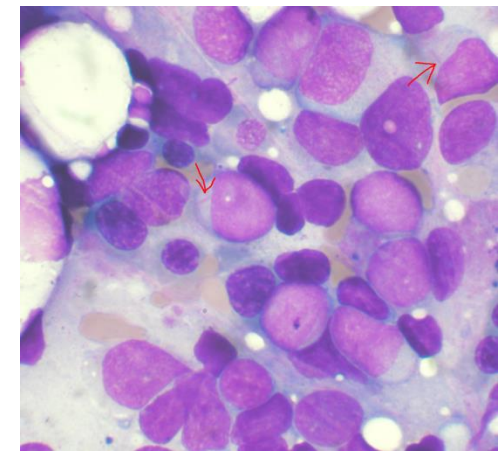
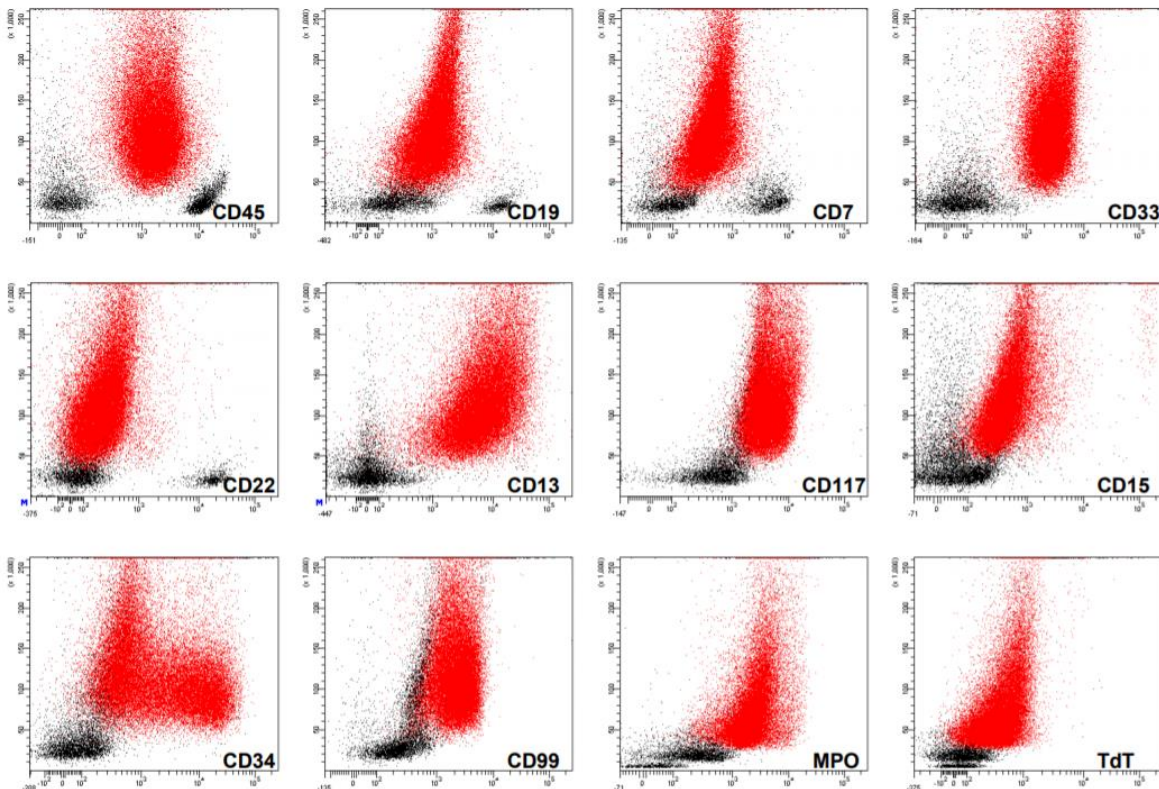
# Цитохимическое исследование

	<b>M0</b>	<b>M1-M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4-M5</b>	<b>M6-M7</b>
<b>MPO</b>	-	+ / +++	+++	+	-
<b>Судан черный</b>	-	+ / +++	+++	+	-
<b>Неспецифическая эстераза</b>	-	-	-	++	+
	Не подавляется NaF			Частично или полностью подавляется NaF	
<b>PAS-реакция</b>	-	-	+++	+ / +++	++



# Критерии диагноза ОМЛ

- Обнаружении в костном мозге 20% и более бластных клеток
- При обнаружении в костном мозге менее 20% бластных клеток, а в периферической крови более 20% также устанавливается диагноз ОЛ
- Если в пунктате костного мозга менее 20% бластных клеток и присутствуют цитогенетические аномалии  $t(15;17)$ ,  $inv\ 16$ ,  $t(8;21)$  устанавливается диагноз ОМЛ
- Доказанная клональная эволюция миелоидного происхождения



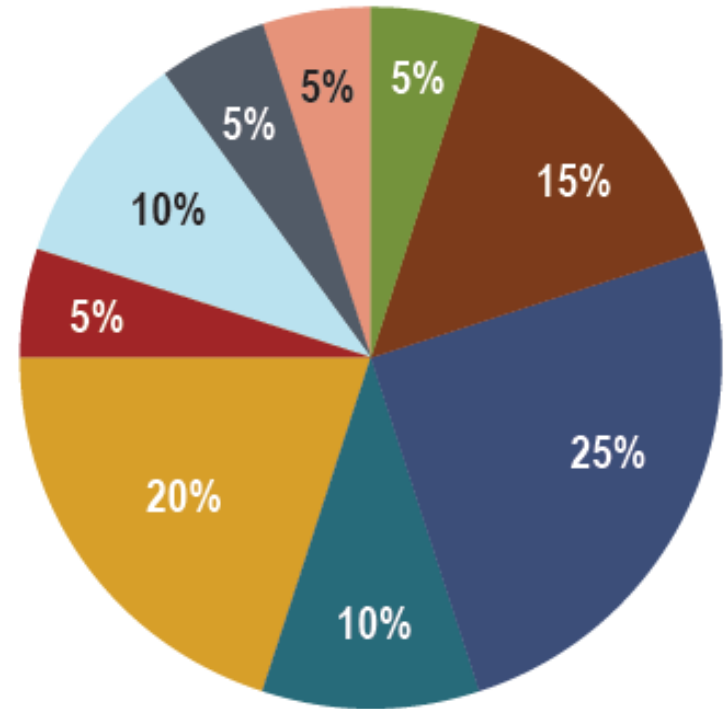
Костный мозг

# Выводы

- ОМЛ является, прежде всего, **болезнью пожилых людей** и чаще возникает у мужчин, чем у женщин.
- ОМЛ более распространен среди представителей **европеоидной расы**, по сравнению с другими расами.
- В большинстве регионов мира более высокая распространенность ОМЛ тесно **связана с увеличением продолжительности жизни**, но преобладание представителей европеоидной расы среди населения в регионе также оказывает сильное влияние.
- ОМЛ, как правило, имеет неблагоприятный прогноз, при этом типичная **5-летняя выживаемость составляет всего 26,6%** среди всего населения, в среднем более молодые пациенты живут дольше, чем пожилые пациенты.
- Поскольку ОМЛ приводит к значительному увеличению нефункциональных клеток и, как следствие, к уменьшению функциональных клеток, **большинство его симптомов связано с недостаточностью клеток крови**.

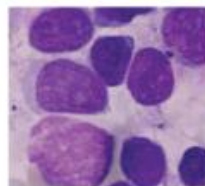
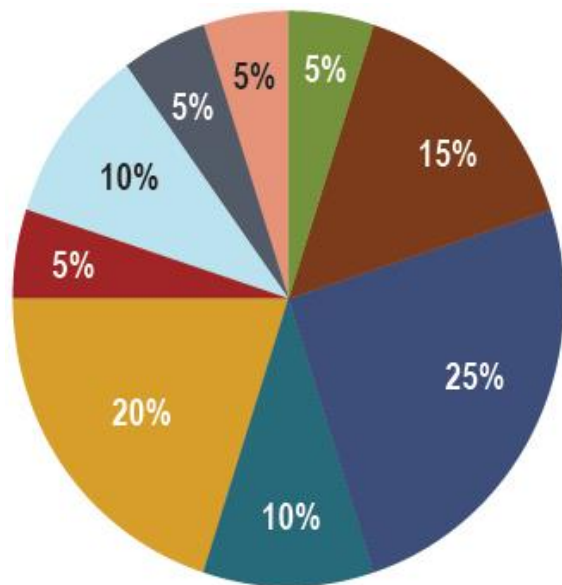
# FAВ-классификация ОМЛ, 1976

Вариант ОЛ	Описание
<b>M0</b>	Недифференцированный острый миелобластный лейкоз
<b>M1</b>	Острый миелобластный лейкоз с минимальным созревани <sup>ем</sup>
<b>M2</b>	Острый миелобластный лейкоз с созревани <sup>ем</sup>
<b>M3</b>	Острый промиелоцитарный лейкоз
<b>M4</b>	Острый миеломоноцитарный лейкоз
<b>M4 eos</b>	Острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией
<b>M5</b>	Острый моноцитарный лейкоз
<b>M6</b>	Острый эритроидный лейкоз
<b>M7</b>	Острый мегакариобластный лейкоз

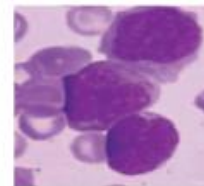


# FAB-классификация ОМЛ, 1976г.

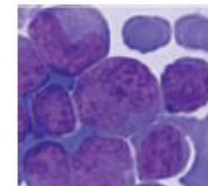
NB! Для установления варианта ОМЛ необходимо проведение цитохимического/иммунофенотипического исследования крови методом проточной цитофлуориметрии



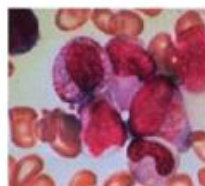
M0



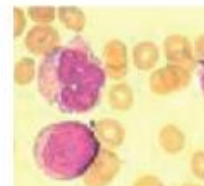
M1



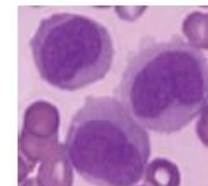
M2



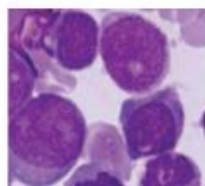
M3



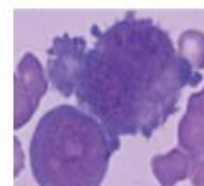
M4



M5



M6



M7

# ВОЗ классификации ОМЛ, 2016г.

## Варианты ОМЛ

ОМЛ с  $t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1$

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

ОПЛ с PML-RARA

ОМЛ с  $t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A$

ОМЛ с  $t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214$

ОМЛ с  $inv(3)(q21.3q26.2)$  или  $t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM$

ОМЛ (мегакариобластный) с  $t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1$

Временный подтип: ОМЛ с BCR-ABL1

ОМЛ с мутацией в гене NPM1

ОМЛ с биаллельной мутацией в гене CEBPA

Временный подтип: ОМЛ с мутацией в гене RUNX1

## ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией

## Связанные с лечением миелоидных опухолей

# ВОЗ классификации ОМЛ, 2016г.

## ОМЛ, неуточненные

ОМЛ с минимальной дифференциацией

ОМЛ без созревания

ОМЛ с созреванием

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластный/ моноцитарный лейкоз

Чистый эритроидный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом

## Миелоидная саркома

## Миелопролиферативные заболевания, связанные с Синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ)

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

# Факторы риска ОМЛ

- Возраст
- Шкала ECOG
- Гиперлейкоцитоз
- Цитогенетический и молекулярно-биологический статус

# Общая выживаемость ОМЛ у больных старше 60 лет

Годы	ОВ*1, %
1970-1974	0 (7-летняя)
1975-1979	3 (7-летняя)
1980-1984	5 (7-летняя)
1985-1989	8 (7-летняя)
1990-1994	10 (7-летняя)
1994-1999	14 (5-летняя)

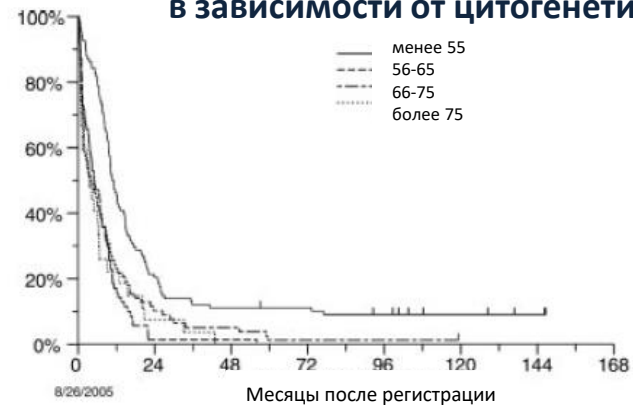
\* По данным исследований кооперативной группы MRC (Великобритания)

MRS – Совет по медицинским исследованиям в Великобритании  
SWOG – Юго-западная онкологическая группа

1- Burnett A, Educ. B. Sth Congr. Eur. Haematol. Assos. Birmingham, UK, 2000  
2 -Frederick R. Appelbaum, et al, Blood, 2006, V 107, N 9

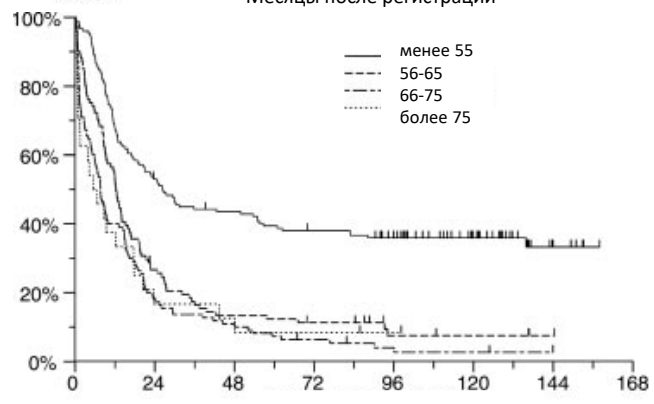
## Общая выживаемость ОМЛ

в зависимости от цитогенетического риска<sup>2</sup> (SWOG)

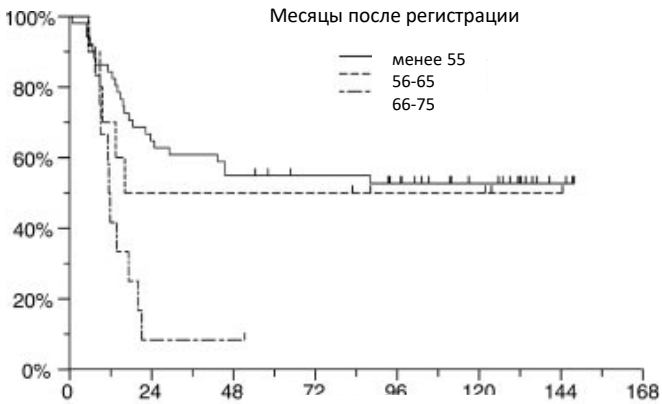


968  
пациентов

неблагоприятный  
цитогенетический  
риск



Промежуточный  
цитогенетический  
риск



Благоприятный  
цитогенетический  
риск

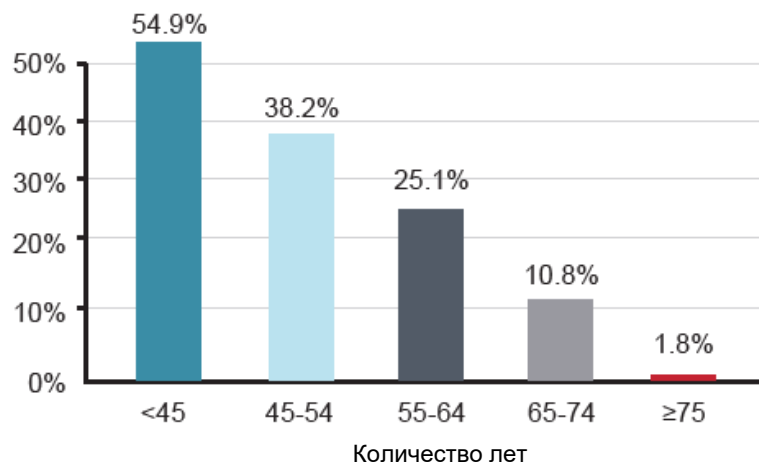
Месяцы после регистрации



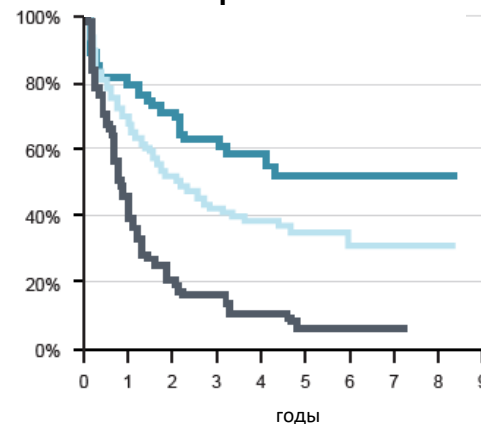
# Возраст – предиктор прогноза при ОМЛ

- Уровень выживаемости неуклонно снижается с возрастом
- Возраст один из самых сильных прогностических факторов, связанных с пациентом при постановке диагноза
- Большое количество сопутствующих заболеваний и более низкие показатели лейкоцитов приводят к плохим прогнозам у пожилых пациентов с ОМЛ
- Прогноз более неблагоприятен у пожилых пациентов, независимо от их цитогенетического риска

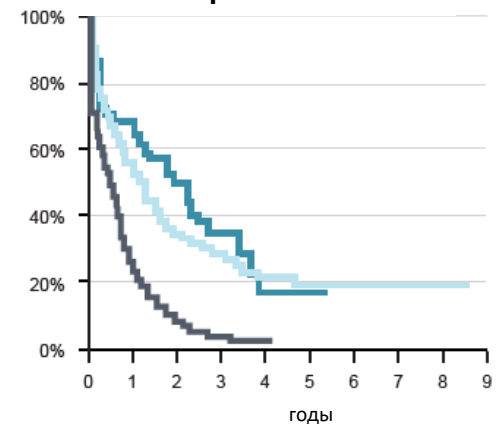
ОМЛ: Уровень 5-летней общей выживаемости (2003-2009)



ОВ: Возраст < 60 лет



ОВ: Возраст > 60 лет



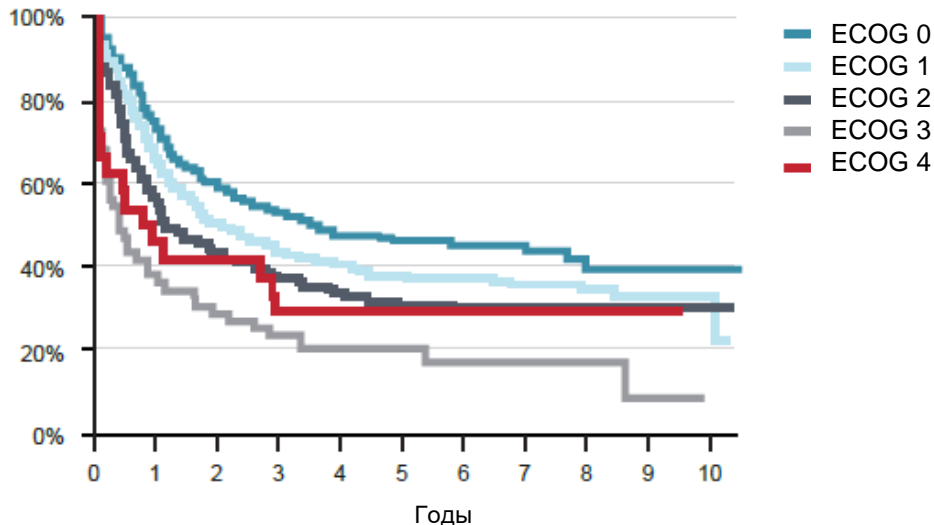
— Благоприятный кариотип — Промежуточный кариотип — Неблагоприятный кариотип

# Шкала ECOG и ОМЛ

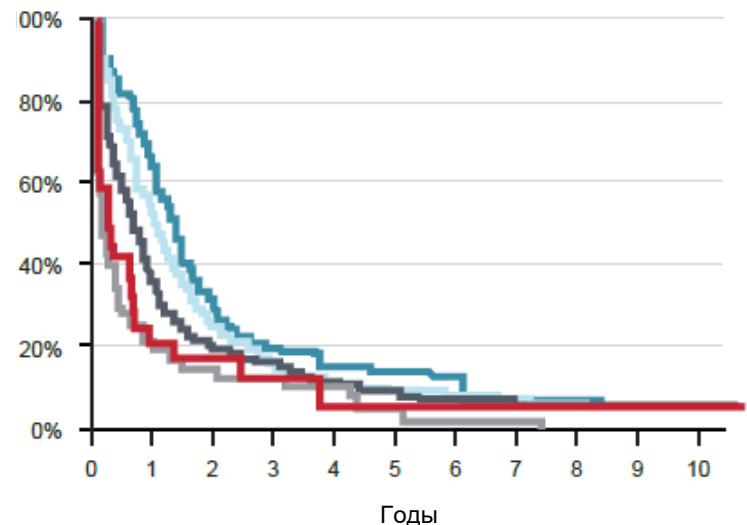
Способность пациента к самообслуживанию определялась по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) с верхними показателями, представляющими большую заболеваемость. Пациенты с высокими показателями по шкале ECOG демонстрируют худшую общую выживаемость.

- Оценка общего состояния является важным прогностическим фактором исхода у пациентов с ОМЛ в обеих группах ( $\leq 60$  лет и более 60 лет)
- У пациентов старше 60 лет часто встречаются сопутствующие заболевания и они имеют меньшую толерантность к интенсивной индукционной химиотерапии

Общая выживаемость  
пациенты с ОМЛ младше 65 лет



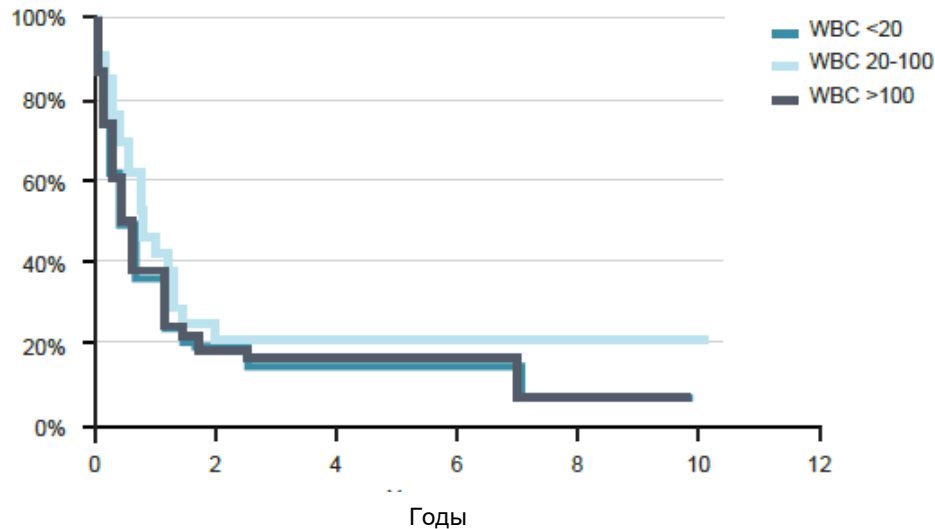
Общая выживаемость  
пациенты с ОМЛ 65 лет и более



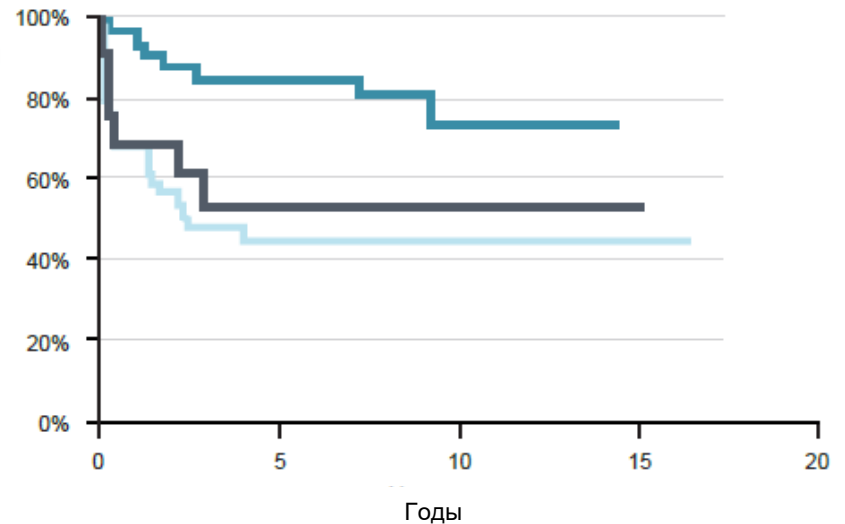
# Гиперлейкоцитоз

Высокое количество лейкоцитов на момент постановки диагноза как у детей, так и у взрослых считается прогностическим фактором неблагоприятного исхода при ОМЛ.

Общая выживаемость пациентов с неблагоприятной цитогенетической группой риска



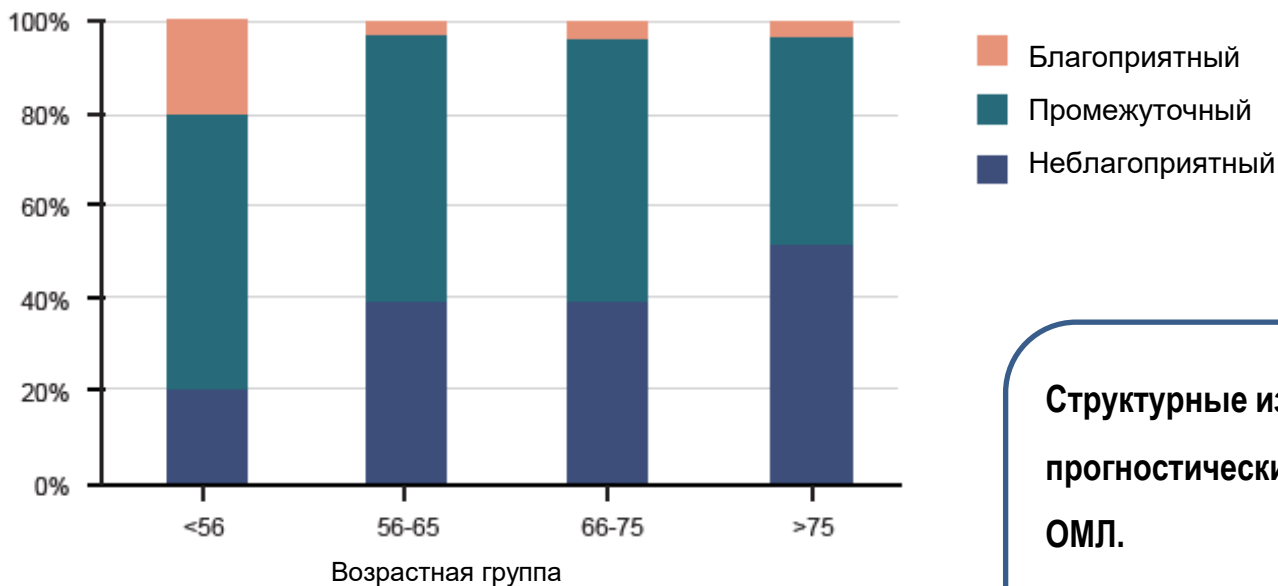
Общая выживаемость пациентов с благоприятной цитогенетической группой риска



Тем не менее не существует статистически значимого отличия для исхода у пациентов из неблагоприятной группы риска

# Цитогенетический статус

Группа риска у пациентов с ОМЛ



- **55%** пациентов с ОМЛ, диагностированным впервые, имеют цитогенетические аномалии

**Структурные изменения ДНК важный прогностическими фактор для ОВ пациентов с ОМЛ.**

**У пожилых пациентов чаще присутствуют заболевания с неблагоприятным риском**

# «Цитогенетический и молекулярно-биологический» прогноз при ОМЛ

Прогноз	Цитогенетические аномалии	Молекулярные аномалии
<b>Благоприятный</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Перестройка гена CBF: t(8;21); t(16;16); inv(16)</li> <li>ОПЛ: t(15;17)</li> </ul>	Нормальная цитогенетика *NPM1 мутация в отсутствии FLT3-ITD или присутствие FLT3-ITD <sup>Low</sup> **Биаллельная мутация СЕВРА
<b>Промежуточный</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нормальный кариотип</li> <li>t(9;11)</li> <li>Другие неопределенные аномалии</li> </ul>	Ядерный фактор связанный с KIT мутации Мутация NPM1 и FLT3-ITD <sup>High</sup> Дикий тип NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD <sup>Low</sup>
<b>Неблагоприятный</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Комплексный кариотип (&gt;3 клональных хромосомных аномалий)</li> <li>Моносомальный кариотип - 5, -5q, -7, -7q</li> <li>11q23 без t(9,11)</li> <li>inv(3)/t(3;3)</li> <li>t(6;9)</li> <li>t(9;22)</li> </ul>	Нормальная цитогенетика: С FLT3-ITD мутацией TP53 мутация Мутированный RANX1 Мутированный ASXL Дикий тип NPM1 и FLT3-ITD <sup>High</sup> ***FLT3

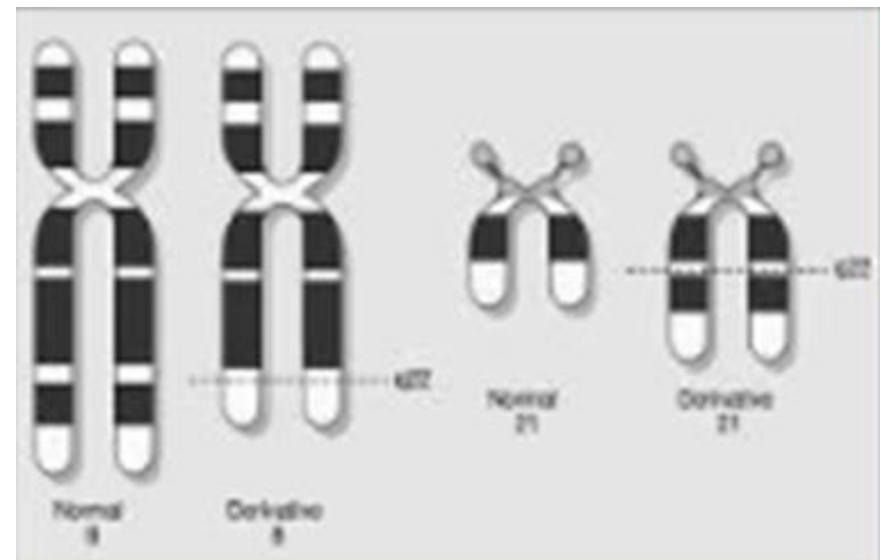
\* Мутации *NPM1* встречаются примерно в 50% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом, и не происходят вместе с перестройкой гена t(15;17) или CBF.

\*\*Мутации *СЕВРА* наиболее часто наблюдаются при ОМЛ с нормальным кариотипом и являются взаимоисключающими с мутациями *NPM1*.

\*\*\* Мутации *FLT3* встречаются во всех цитогенетических подтипах ОМЛ.

# t(8;21) (q22;q22)

- образование химерного гена при соединении фрагментов двух разных генов: **AML1**, расположенного на хромосоме 21, и **ETO**, расположенного на хромосоме 8.
- В 30% наблюдается сочетание транслокации t(8;21) с **утратой одной из половых хромосом**: X у женщин и Y у мужчин;
- часто эти изменения наблюдаются вместе с **делецией длинного плеча хромосомы 9**.
- Большинство исследователей считают, что появление дополнительных хромосомных аномалий у больных с транслокацией (8;21) не имеет прогностического значения.
- Эта точка зрения разделяется не всеми.



# t(8;21) (q22;q22)

Химерный транскрипт AML1-ETO удается *определить с помощью RT-PCR (полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией)*.

Транслокация может быть *скрытой – не видимой при стандартном цитогенетическом исследовании, но она обязательно выявляется с помощью молекулярно-генетических методов – флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР)*



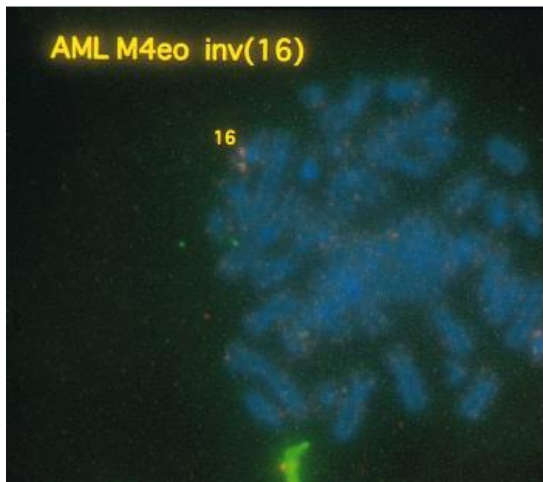
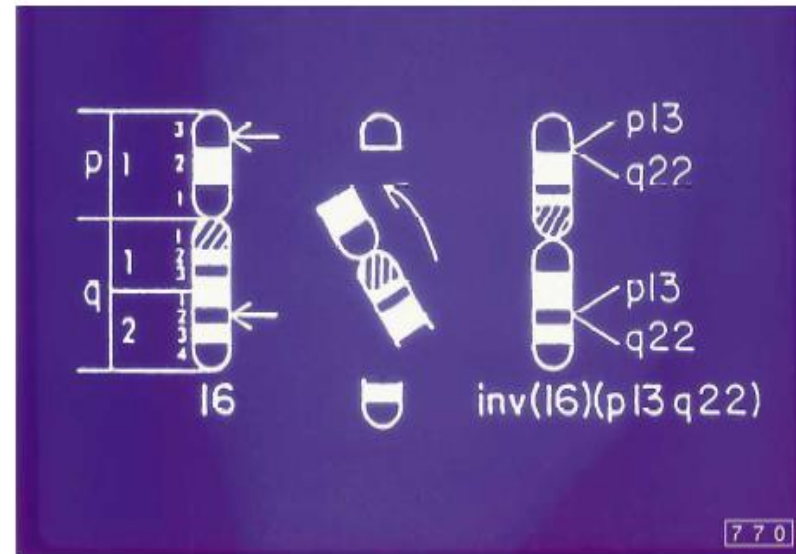
Клетки линии KASUMI-1 имеют транслокацию 8;21. Рисунок показывает диагноз и состояние ремиссии одного и того же случая. Продукты химерных генов при ремиссии не обнаруживаются (крайний справа вариант).



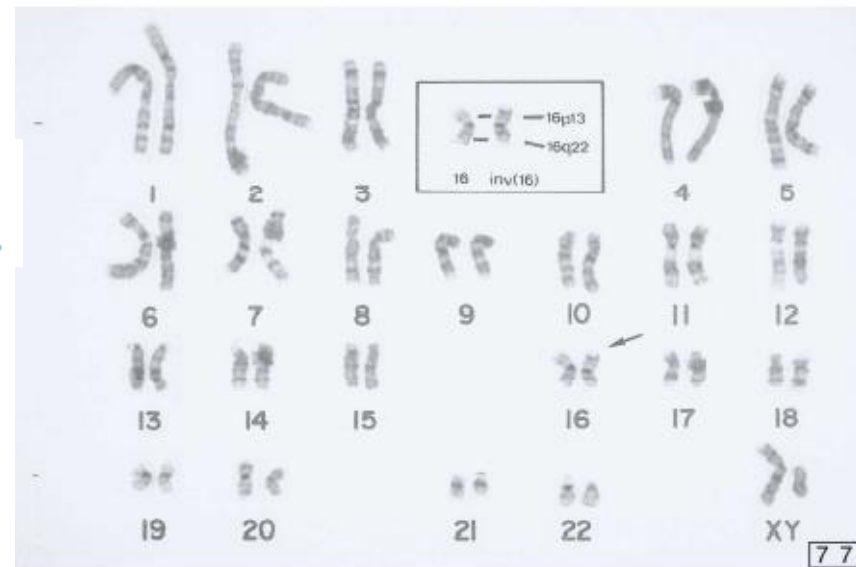
перекрывают точку разлома гена AML-1 (сY3 и сY8, см. рис. V-11), показано, что ген фрагментирован. Сильный сигнал в позиции 1 час и слабые сигналы в позициях 11 часов и 4 часа показывают нормальную хромосому 21 и фрагментированный ген AML-1 на этой хромосоме,

# inv(16)(p13q22)

- происходит слияние гена **CBF $\beta$** , локализованного в 16q22 с геном **MYH11**, локализованным в 16p13, что приводит к синтезу химерного белка. Образовавшийся ген **CBF $\beta$ -MYH11** действует как транскрипционный ген-репрессор.
- Цитогенетическая реаранжировка CBF $\beta$ -MYH11 может быть ассоциирована с **трисомией 8, 21, 22** и реже с **делецией длинного плеча 7 хромосомы**.

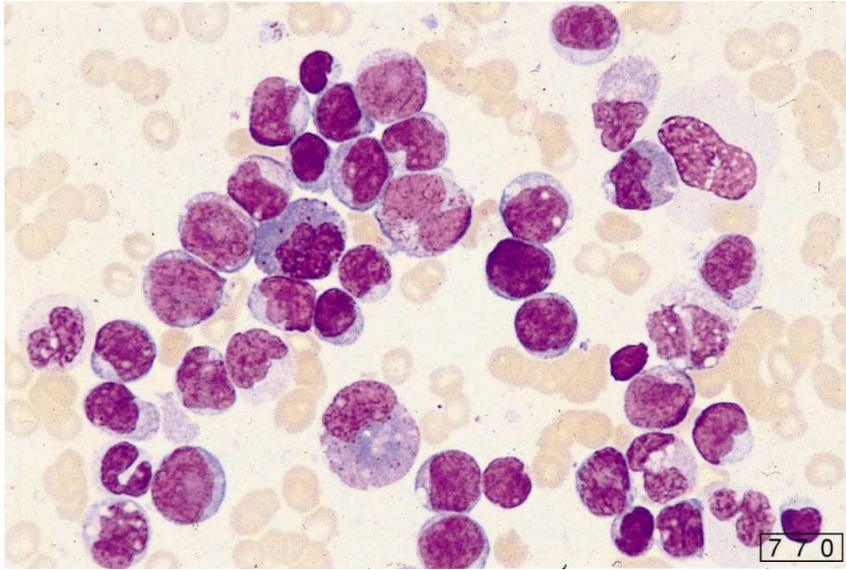


Вид метафазы с inv(16) при исследовании методом FISH.

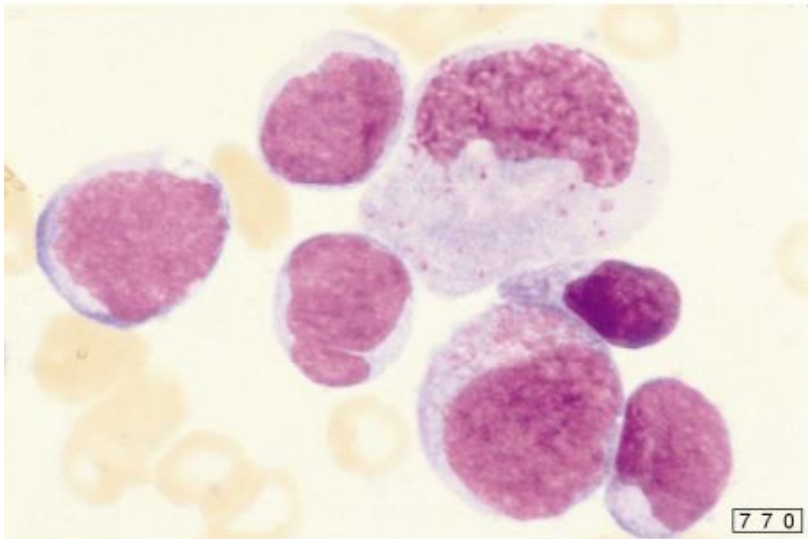




# inv(16)(p13q22)



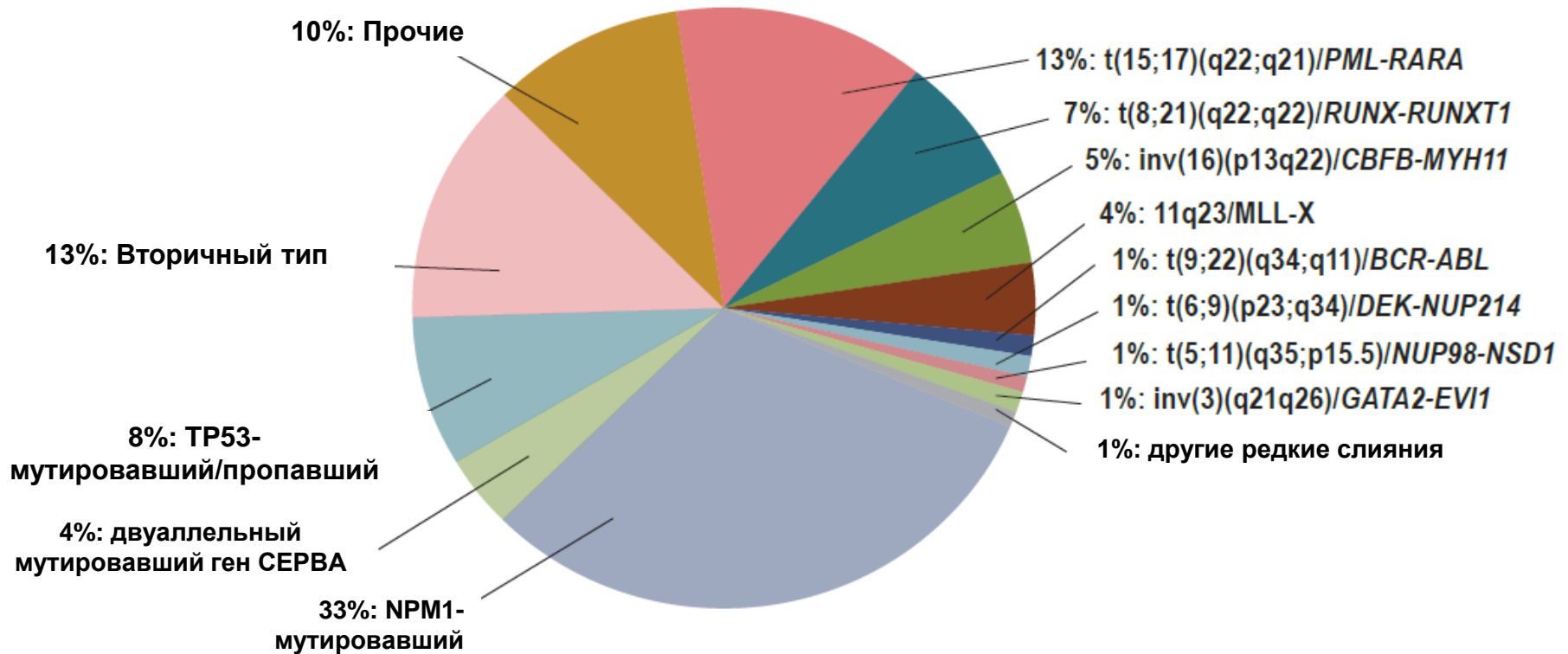
- Морфологически ассоциирована с М4-вариантом (FAB-классификация), подтипом М4ео с патологическим эозинофильным компонентом.
- Эозинофилы аномального вида





# ОМЛ является генетически сложным заболеванием, различающимся от пациента к пациенту, а также у отдельного пациента

ОМЛ может быть связан с большим разнообразием мутаций, каждая из которых имеет различное влияние на профиль риска. У отдельного пациента могут существовать несколько подтипов ОМЛ, каждый из которых имеет разные характеристики.

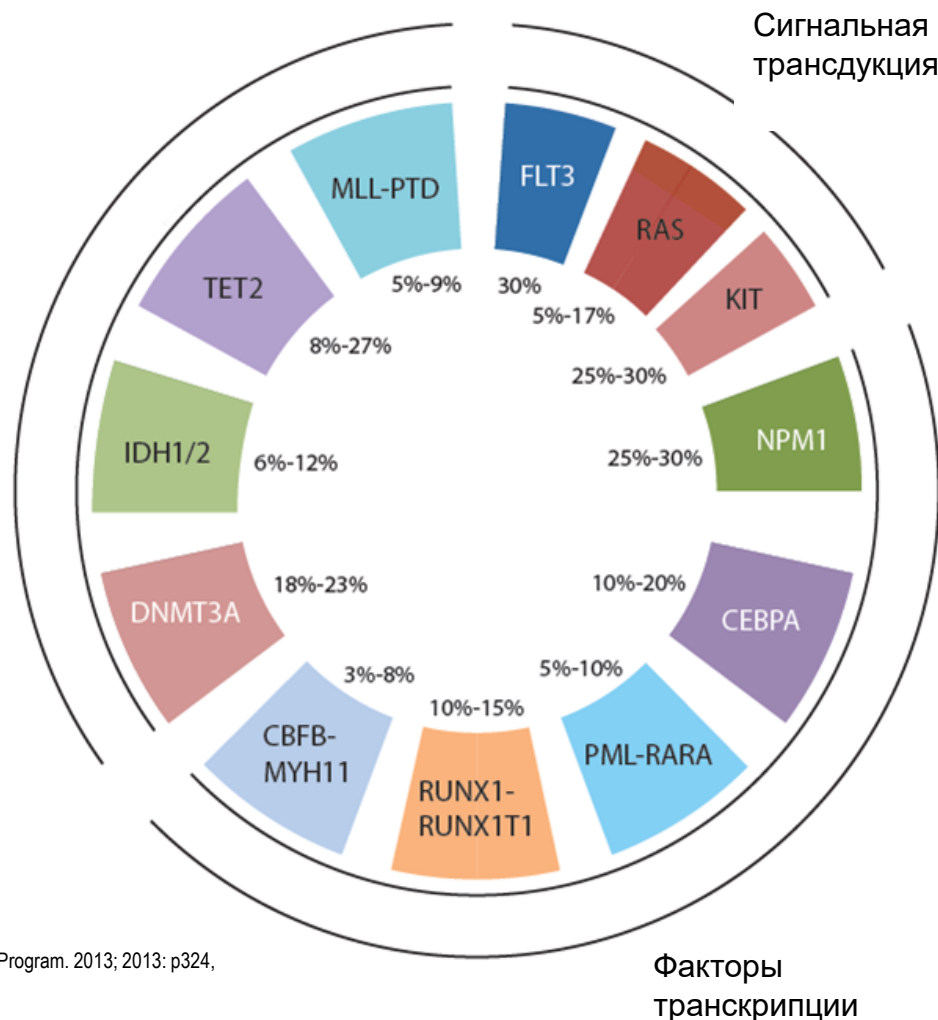


# Существуют три главных класса мутаций при ОМЛ

Существуют три главных класса мутаций при ОМЛ, каждый из которых имеет разные последствия для исхода заболевания.

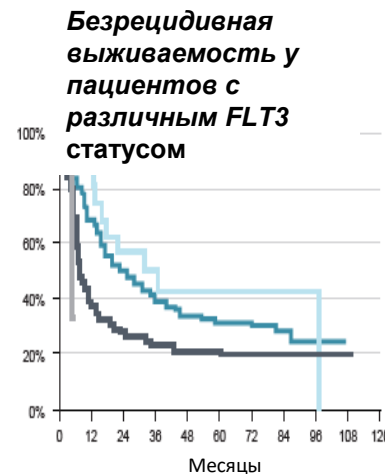
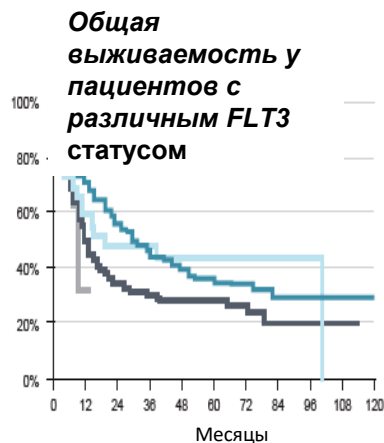
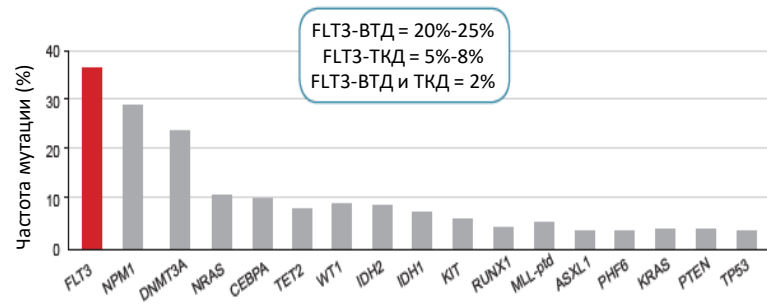
Три главных класса мутаций при ОМЛ включают

1. Мутации сигнальной трансдукции
2. Мутации факторов транскрипции
3. Эпигенетические модификаторы



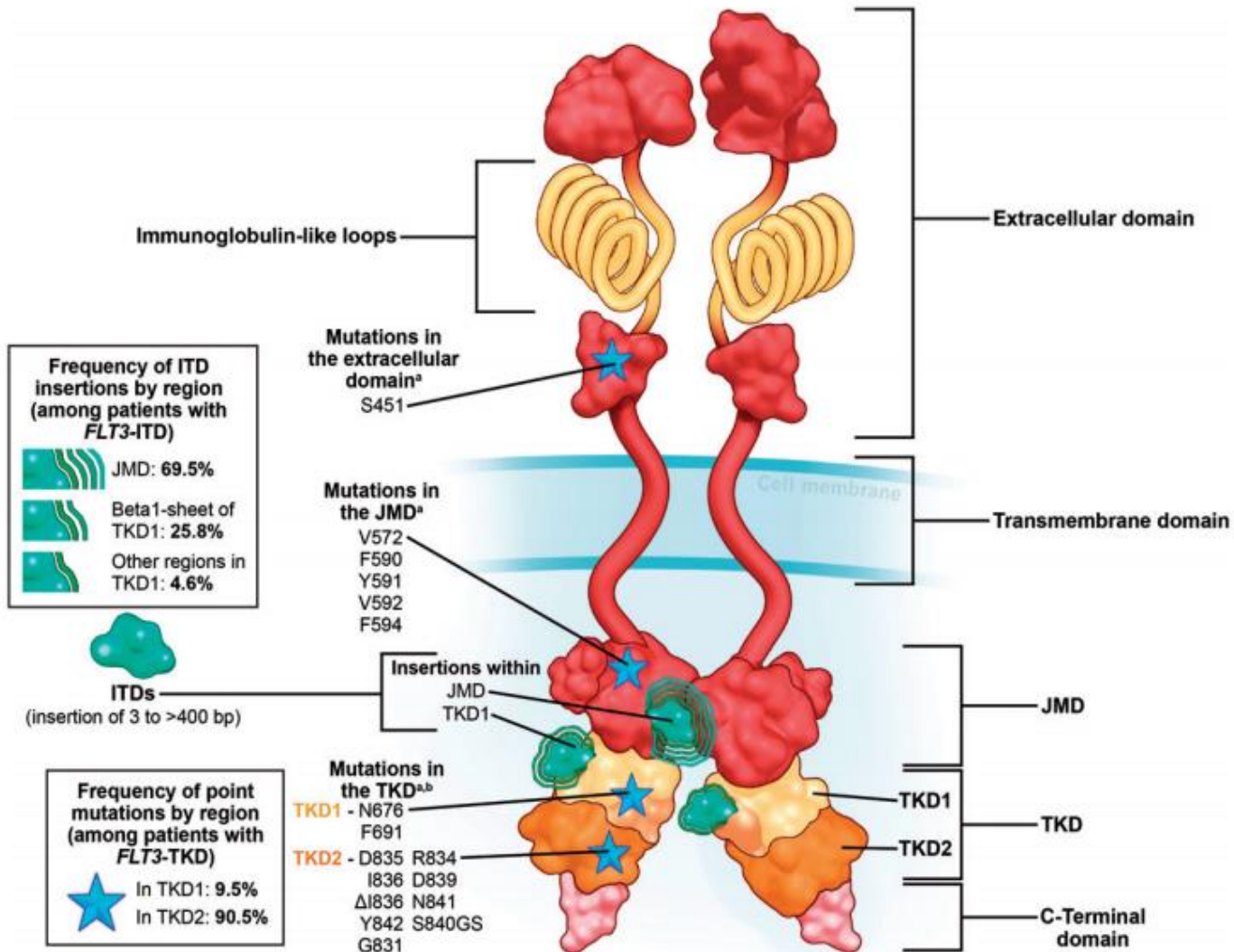
# Активация мутаций FLT3 связана с высоким риском ОМЛ

FLT3 является геном с часто возникающими мутациями, с абберациями, наблюдаемыми у более трети пациентов с ОМЛ. Пациенты с этими мутациями обычно демонстрируют более короткую выживаемость, чем пациенты без них.



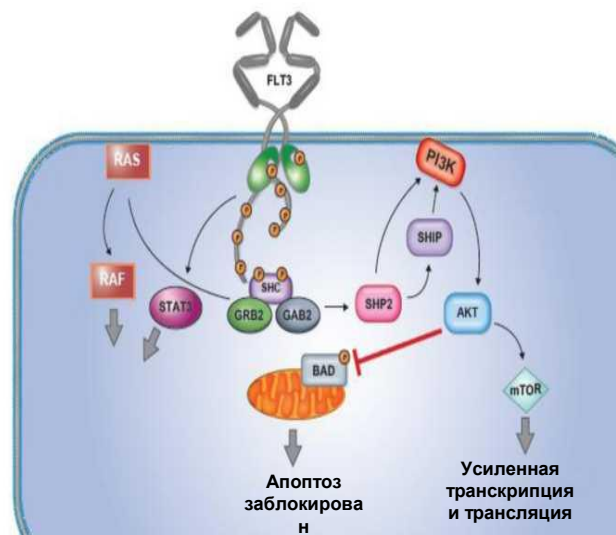
■ FLT3wt  
■ FLT3-ТКД  
■ FLT3-ВТД  
■ FLT3-ТКД и ВТД

# Строение FLT3



# FLT3 - это сигнальный белок, ответственный за пролиферацию клеток

FLT3 - это фактор нормального роста клеток. Избыточная активация может привести к высокому риску ОМЛ с неконтролируемой пролиферацией клеток.



FLT3	
Функция	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецепторная тирозинкиназа, с экспрессией в ранних миелоидных и лимфоидных клетках-предшественниках</li><li>• Важна для пролиферация клеток и нормального развития гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников</li></ul>
Мутации	<ul style="list-style-type: none"><li>• Внутренние тандемные дубликации (ВТД)</li><li>• Мутация в тирозинкиназном домене (ТКД)</li></ul>
Частота мутаций	~34% при ОМЛ

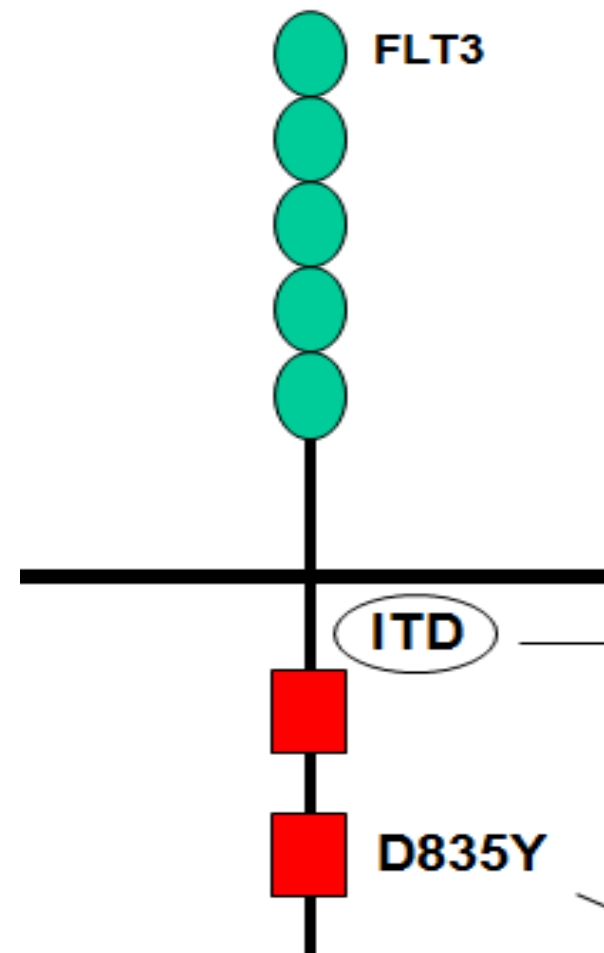
# FLT3 - мутация

## Ассоциирована с :

- Гиперлейкоцитозом
- Высоким blastsозом
- Нормальным кариотипом
- $t(15;17)$
- Низкой беспрогрессивной и общей выживаемостью

## Не ассоциирована с:

- %CR
- возрастом
- полом



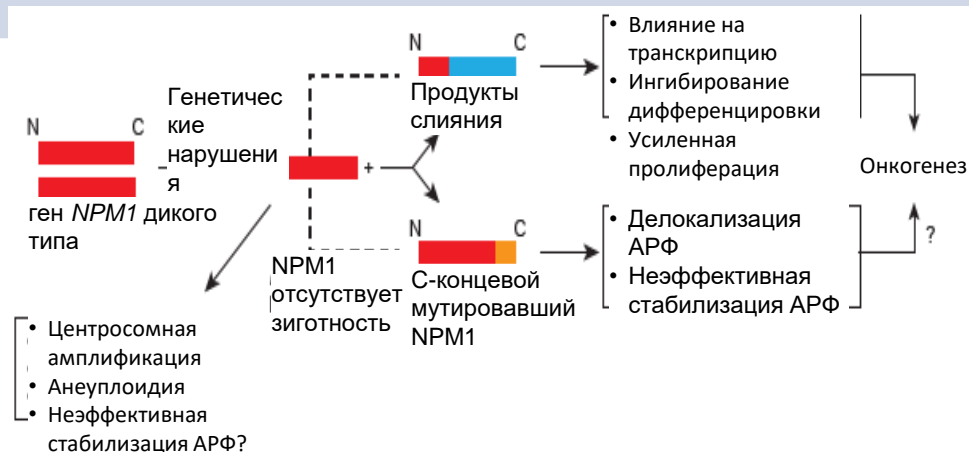


# Нуклеофозмин (NPM) - это фактор транскрипции, ответственный за репликацию и восстановление ДНК

**NPM1 регулирует путь p53, который предотвращает нежелательную пролиферацию клеток. Потеря ядерного NPM1 приводит к неконтролируемой репликации клеток.**

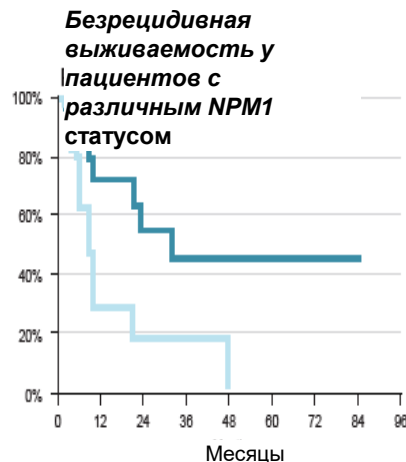
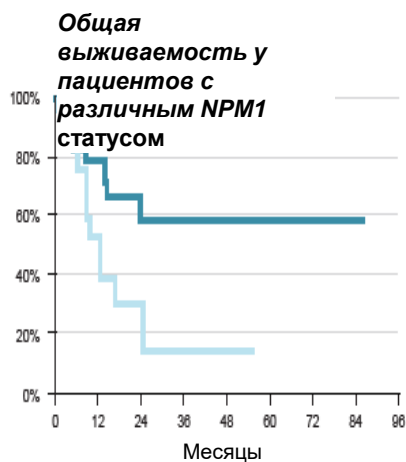
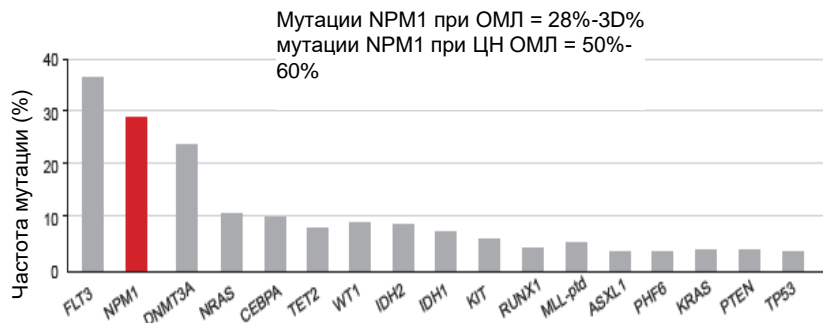
## NPM1

Функция	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гистон-связывающий белок, который перемещается между цитоплазмой и ядром; он влияет на репликацию и восстановление ДНК</li> <li>Участвует в биогенезе рибосом и дублировании centrosom</li> <li>Регулирует путь p53; потеря ядерного NPM1 при ОМЛ может нарушить путь p53</li> </ul>
Мутации	<ul style="list-style-type: none"> <li>Преимущественно на С-конце, изменяющем сигналы ядерной локализации и сигнал ядерного экспорта</li> </ul>
Частота мутаций	~33% при ОМЛ



# Мутации NPM1

Если возникают мутаций NPM1 без мутации FLT3-ВТД, то они являются показателями ОМЛ с благоприятным прогнозом и лучшей общей выживаемостью.

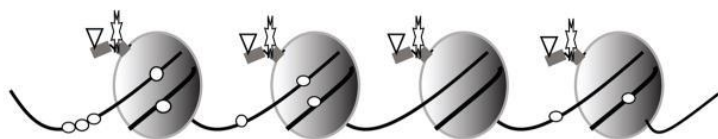


■ NPM1mut  
 ■ NPM1wt

# Эпигенетические мутации

- Эпигенетика – раздел генетики, изучающий изменения активности генов и синтеза белка за счет механизмов, не изменяющих последовательность ДНК (химическая модификация оснований ДНК и изменение структуры гистонов).
- Эпигенетические механизмы изменяют доступность ДНК и структуру хроматина и таким образом регулируют паттерны экспрессии генов.

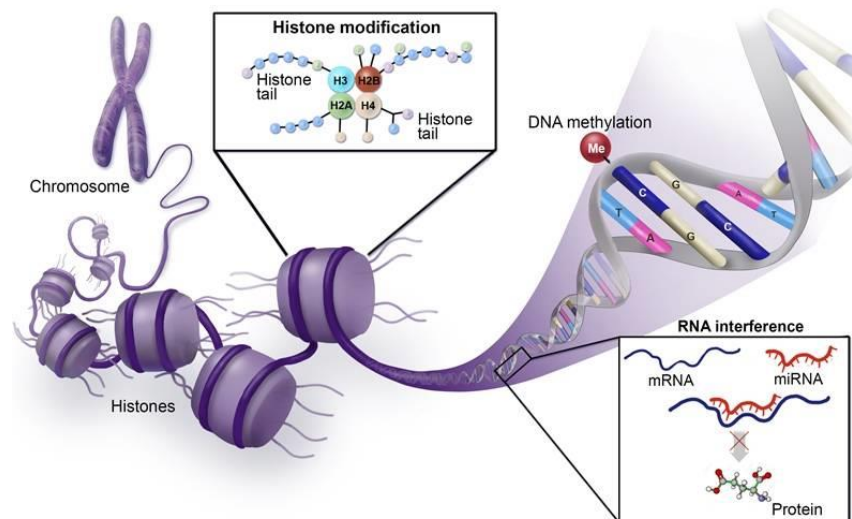
## Active Chromatin



## Inactive Chromatin



- nucleosome
- ▽ Acetyl-lysine
- ⚡ methyl-lysine--activating
- CpG
- Methyl CpG
- ⚡ methyl-lysine--inactivating



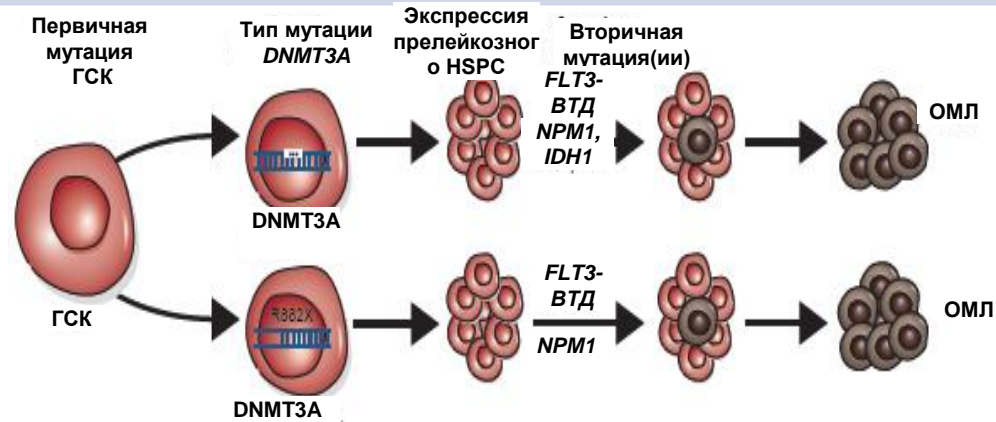
Эпигенетические метки и структура хроматина (Diane E. Handy et al, 2011)

# DNMT3A является эпигенетическим модификатором, ответственным за регулирование дифференциации стволовых клеток

DNMT3A метилирует CpG-островки, которые контролируют дифференцировку стволовых клеток. Мутации DNMT3A могут быть драйвер-мутациями при ОМЛ.

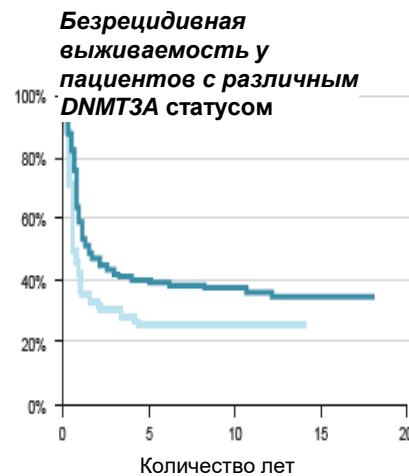
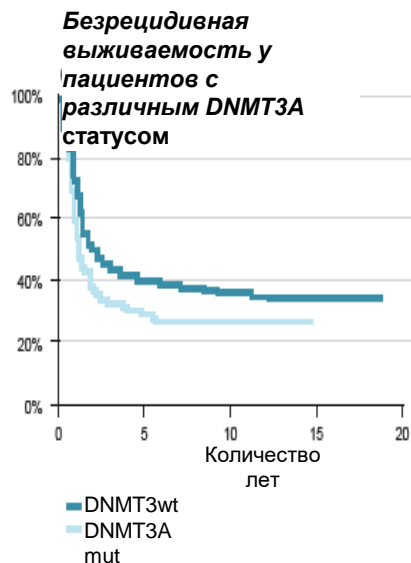
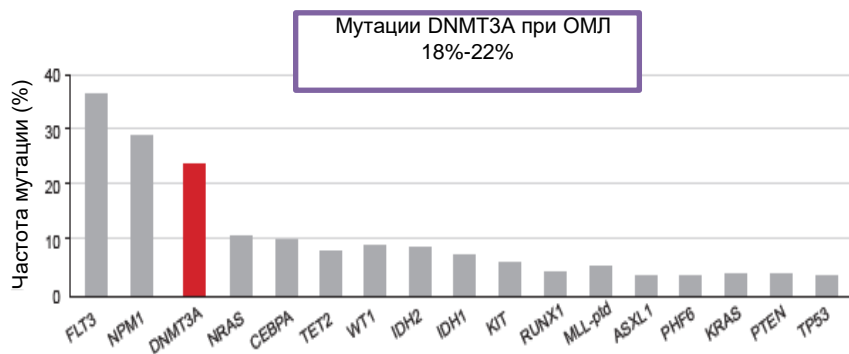
## DNMT3A

Функция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фермент, который катализирует добавление метильной группы к остатку цитозина динуклеотидов CpG (островков)</li> <li>• Усиление метилирования островков CpG часто связано со снижением экспрессии генов последующего процесса, необходимых для дифференциации гемопоэтических стволовых клеток</li> </ul>
Мутации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Точечная мутация R882 (~60%)</li> <li>• Другие мутации потери функции</li> </ul>
Частота мутаций	~20% при ОМЛ

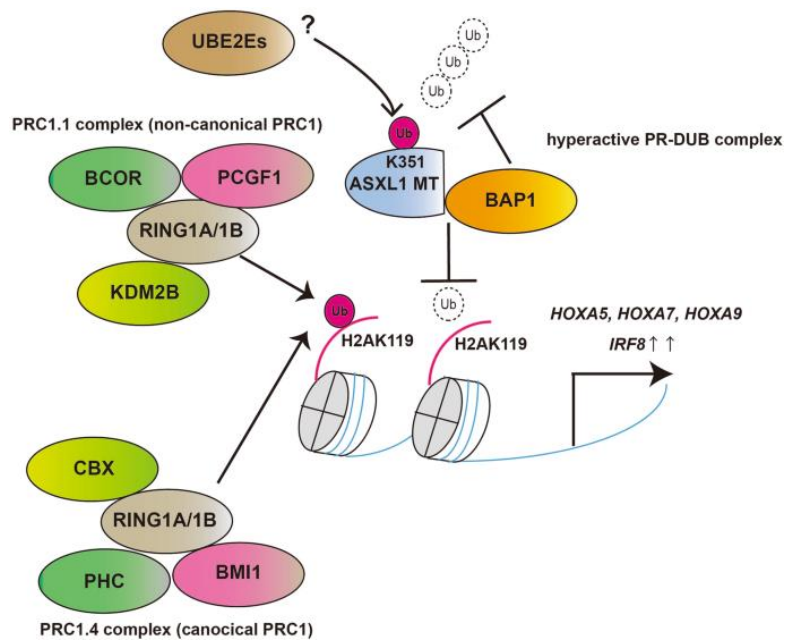


# DNMT3A является распространенной мутацией, приводящей к ухудшению исходов ОМЛ

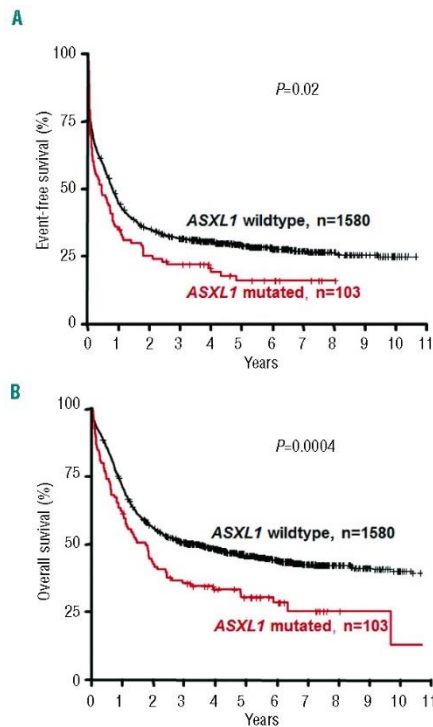
Мутации DNMT3A наблюдаются в более 20% случаев ОМЛ



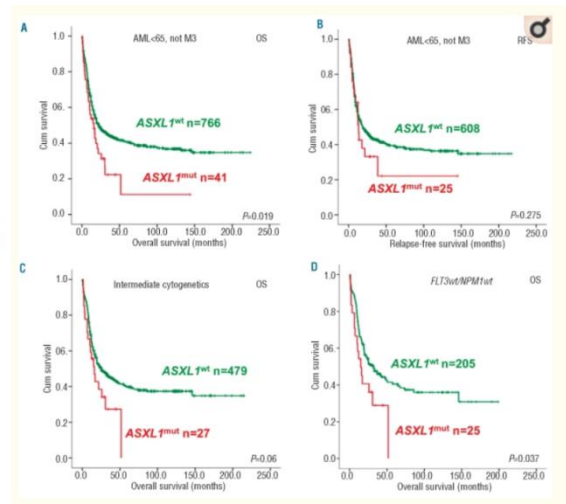
# Эпигенетические мутации: ASXL1



Механизм модификации гистона H2AK119(Ub)\*



БСВ и ОВ пациентов с ОМЛ с и без мутации ASXL1\*\*



ОВ (A) и БРВ (B) пациентов с ОМЛ моложе 65 лет, ОВ пациентов промежуточной группы риска (C), с диким типом NPM1, FLT3 (D) с и без мутации ASXL1\*

\*Asada, S., Kitamura, T. Aberrant histone modifications induced by mutant ASXL1 in myeloid neoplasms. Int J Hematol 110, 179–186 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2563-7>

\*\*Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VL, et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Haematologica. 2015;100(3):324-330. doi:10.3324/haematol.2014.114157

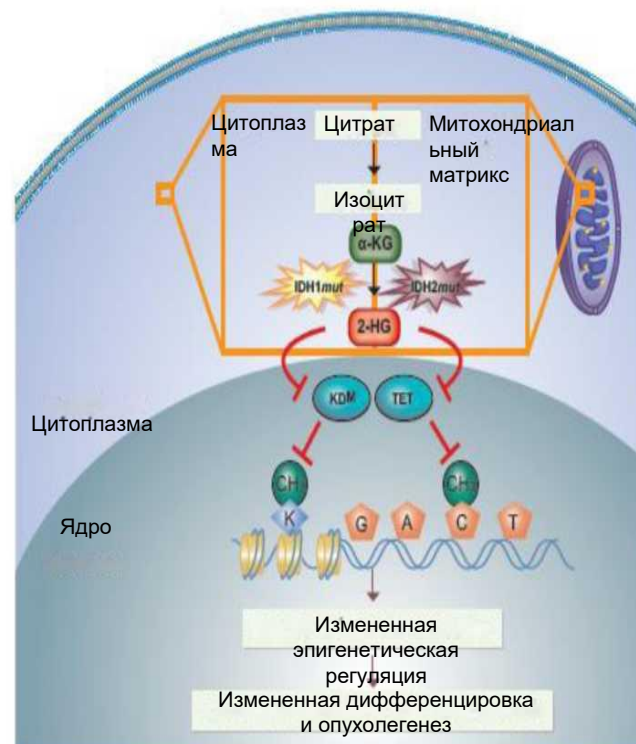
\*\*\*Pratcorona M, Abbas S, Sanders MA, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. Haematologica. 2012;97(3):388-392. doi:10.3324/haematol.2011.051532

# Мутированный IDH1 / 2 изменяет цикл лимонной кислоты и вызывает измененную эпигенетическую регуляцию

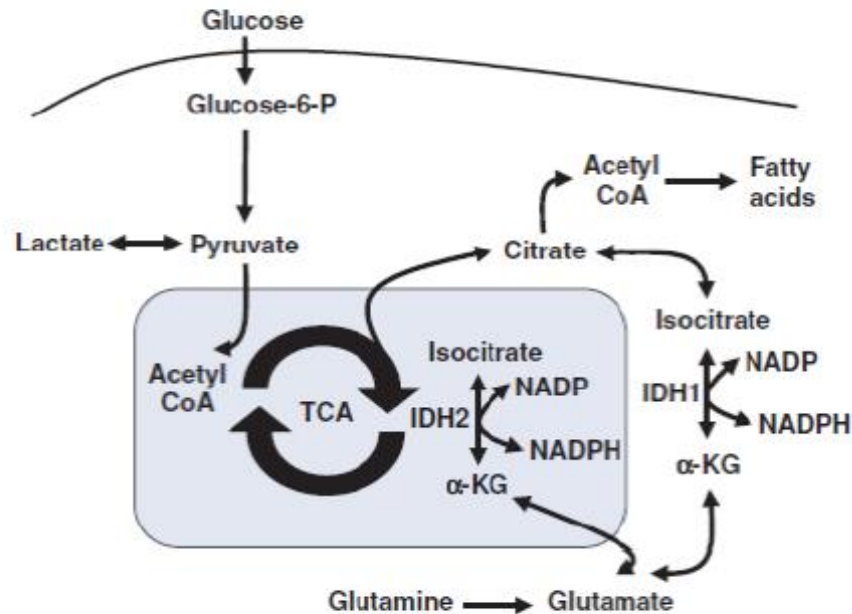
Мутации в IDH1/2 заставляют его катализировать другую реакцию, производя молекулу, которая может нарушить дифференцировку миелоидных клеток, что приводит к более выраженным подобным стволовым свойствам.

## IDH1/2

Функция	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фермент, который в цикле Кребса катализирует превращение изоцитрата в <math>\alpha</math>-кетоглутарат</li> <li>Мутация в IDH1 / 2 приводит к новой каталитической функции превращения <math>\alpha</math>-кетоглутарата в 2-гидроксиглутарат, что может блокировать миелоидную дифференцировку</li> </ul>
Мутации	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мутация R132 в IDH1</li> <li>Мутация R140 в IDH2</li> <li>Мутация R172 в IDH2</li> </ul>
Частота мутаций	~16% при ОМЛ



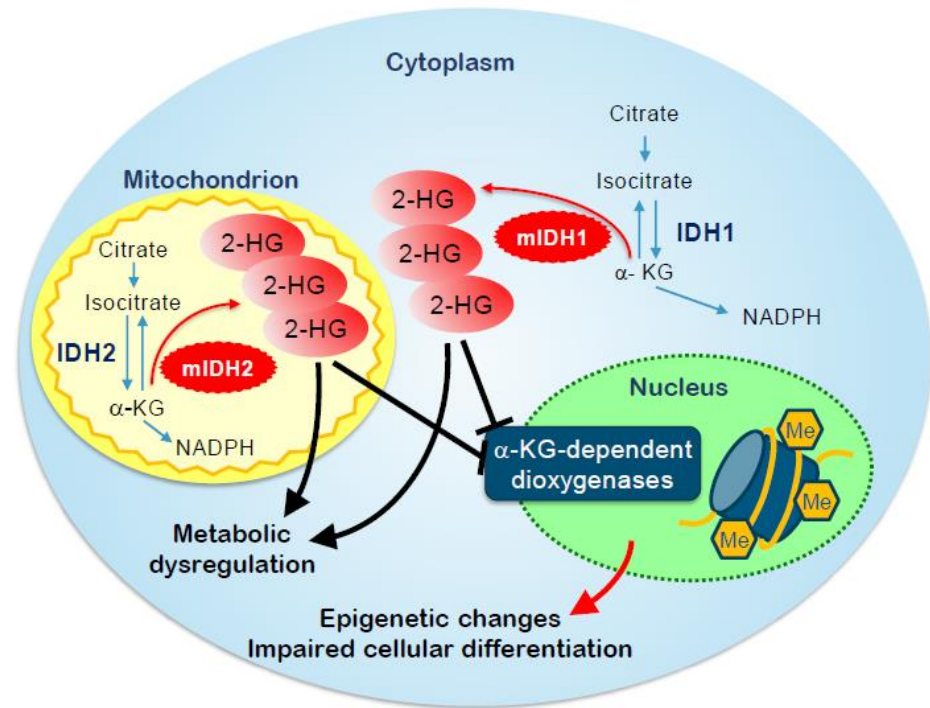
# Изоцетратдегидрогеназа в норме:



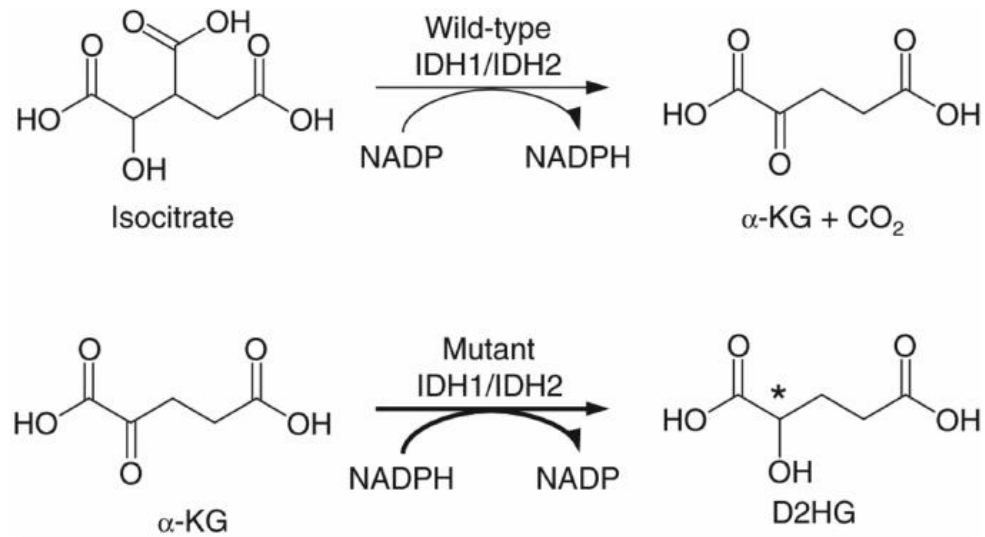


# Патофизиология мутации IDH

- Мутация IDH1/IDH2 → накопление онкометаболита 2HG → эпигенитическая дисрегуляция, гиперметилирование, блок нормальной клеточной дифференцировки



# Патофизиология мутации IDH



Идентичные молекулы!

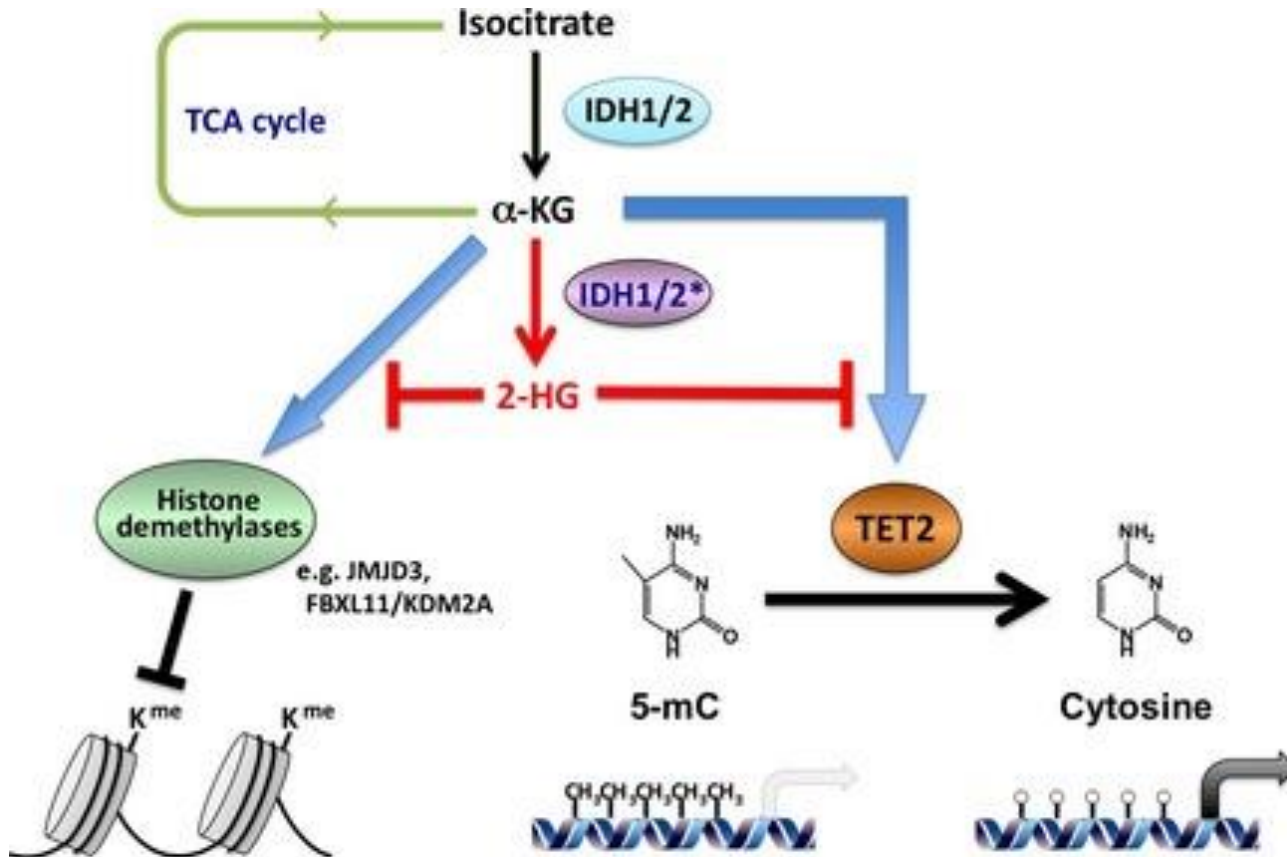
2-HG взаимодействует со схожими сайтами, как и альфа-КГ

ИНГИБИРОВАНИЕ альфа-КГ зависимых деоксигеназ, контролирующих деметилирование;

Изменение метилирования гистонов;

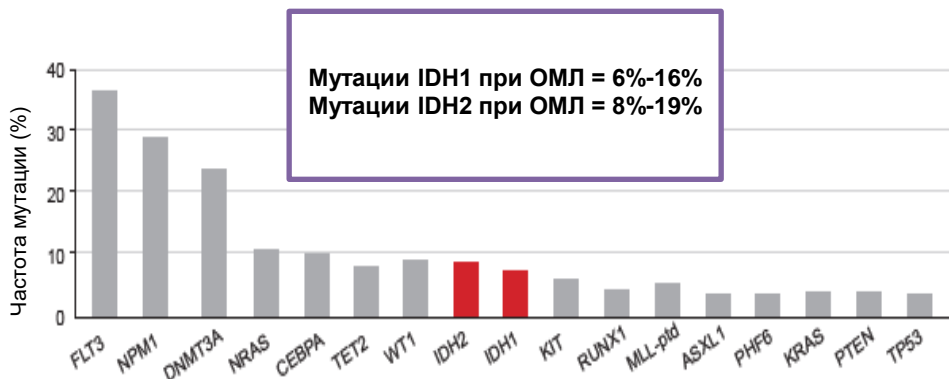
**Блок дифференцировки**

# Патофизиология мутации IDH



# Мутации IDH1/2, как правило, связаны с худшим прогнозом при ОМЛ

Обе мутации IDH1 и IDH2 возникают менее чем у 20% пациентов с ОМЛ. Пациенты с этими мутациями обычно демонстрируют неблагоприятный прогноз, но этот факт наблюдается не во всех исследованиях.



Клинические характеристики, которые обычно наблюдаются у пациентов с ОМЛ с мутациями IDH по сравнению с IDH дикого типа, включают: старший возраст, высокий уровень тромбоцитов, нормальную цитогенетику и наличие мутаций NPM1.

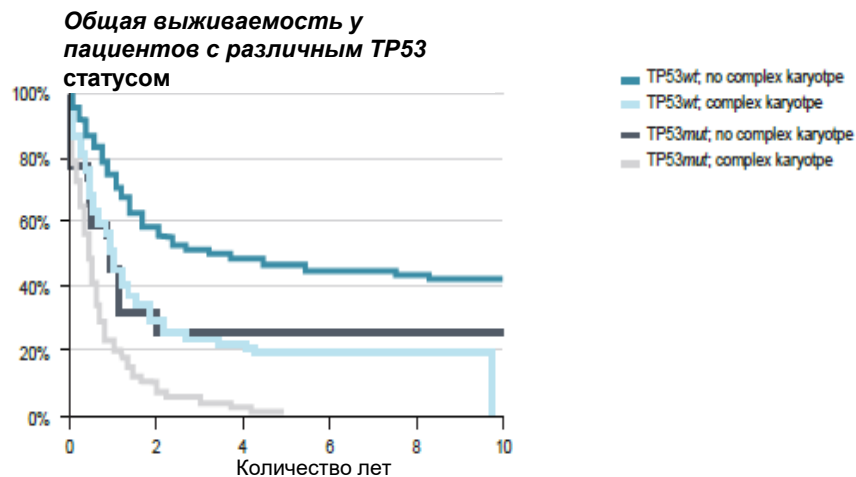
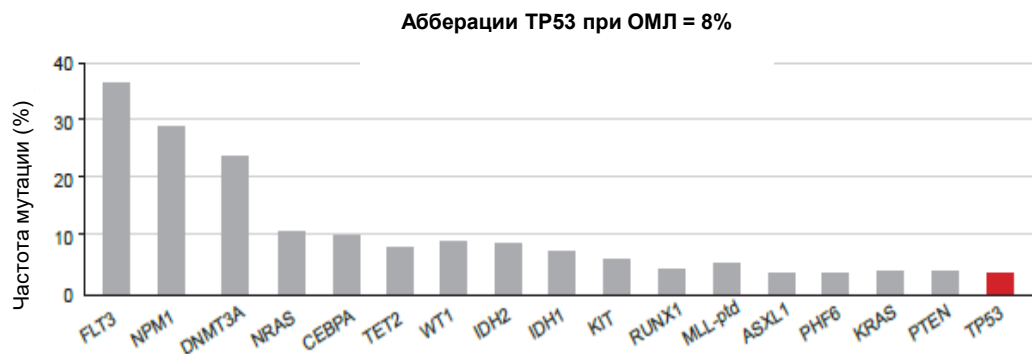
Исследование	N	IDH1	IDH2
Marcucci et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2010; 28: p2348	358	IDH1: более низкая ВБП	IDH2: более низкий уровень ПР
Paschka et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2010; 28: p3636	805	IDH1 / 2: более низкая БРВ и ОВ при нормальной цитогенетике с мутантным NPM1 / FLT3wt	
Abbas et al., <i>Blood.</i> 2010; 116: p2122	893	IDH1 / 2: более низкая ОВ при нормальной цитогенетике с NPM1wt/ FLT3wt	
Chou et al., <i>Leukemia.</i> 2011; 25: p246	446	IDH1: связь с прогнозом отсутствует	IDH2: более благоприятный прогноз, но ниже ОВ при мутировавшем FLT3mut
Tefferi et al., <i>Leukemia.</i> 2010; 24: p1128	142	IDH1/2: отсутствует влияние на выживаемость у 111 пациентов с первичным миелофиброзом	
Patel et al., <i>N Engl J Med.</i> 2012; 366: p1079	398		IDH2: улучшение показателя ОВ
Patnaik et al., <i>Leukemia.</i> 2012; 26: p101	277	IDH1: связан с нижней выживаемостью	

# Методы выявления мутаций IDH

- аллель-специфичная ПЦР
- ПЦР в реальном времени с плавлением ПЦР-продуктов высокого разрешения или HRM (High Resolution Melting)
- цифровая капельная ПЦР (высокая чувствительность (0,001%), возможность оценивать аллельную нагрузку)
  - Секвенирование.
- метод ПЦР с использованием пептидонуклеиновых кислот (Peptide Nucleic Acid – PNA), в силу высокой специфичности и чувствительности может стать альтернативой традиционным методам детекции мутаций *IDH1/2*

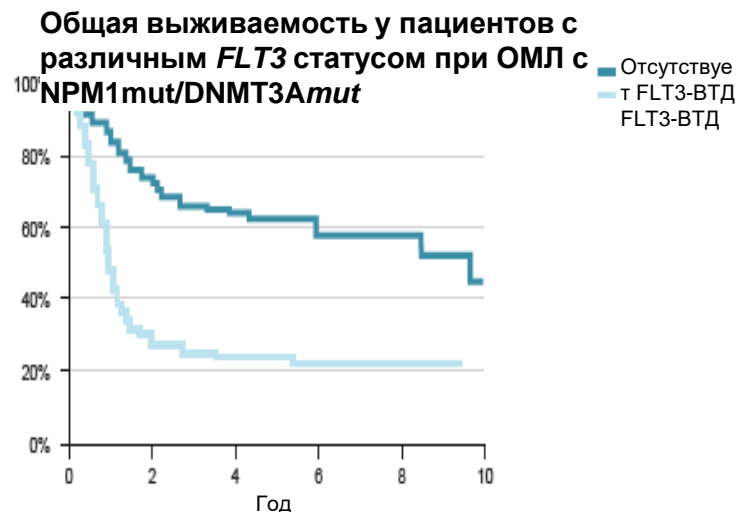
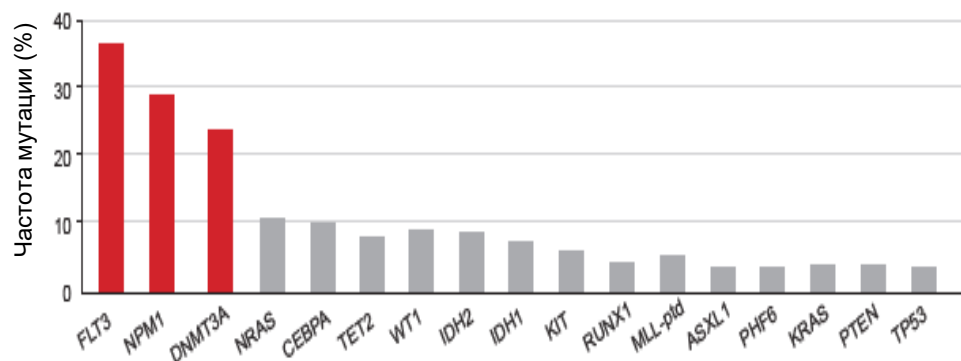
# Мутации в TP53 редко возникают при ОМЛ, но они указывают на значительно более неблагоприятный прогноз

Мутации TP53 возникают приблизительно в 8% случаев ОМЛ, но пациенты с мутациями TP53 имеют значительно более неблагоприятный прогноз, особенно если пациент имеет сложный кариотип.



# При возникновении множественных мутаций в одном клоне, они все могут оказывать влияние на прогноз

Помимо наличия независимых прогностических показателей, множественные мутации могут возникать в одном и том же клоне ОМЛ, что приводит к еще более агрессивному течению заболевания.



Статус мутаций 1	Медиана ОВ 1	Статус мутаций 2	Медиана ОВ 2	P-значение
FLT3-ВТД	1,3 мес.	FLT3wt	2,3 мес.	0,1
FLT3-ITD/NPM1mut	2,6 мес.	Только <i>NPM1mut</i>	6,5 мес.	0,2
FLT3-ITD/DNMT3Amut	1,5 мес.	Только <i>DNMT3Amut</i>	1,2 мес.	0,9
FLT3-ITD/NPM1mut/DNMT3Amut	1 мес.	Только <i>NPM1mut/DNMT3Amut</i>	>8 мес.	0,009

# Выводы

- ОМЛ- это разноплановое заболевание, проявляющееся как в мутационном профиле, так и в клинической картине.
- Подтипы ОМЛ могут быть классифицированы по морфологии и окрашиванию опухолевых клеток под микроскопом (ФАБ-классификация) или по их генетическим характеристикам (классификация ВОЗ 2016г.).
- При диагностике ОМЛ учитываются многие аспекты заболевания и самого пациента, включая возраст, сопутствующие заболевания и его этиологию заболевания.



# Терапия ОМЛ

- Индукция
- Консолидация
- Терапия рецидивов
- Таргетная терапия

# Цель лечения ОМЛ

Максимально быстрая  
полная элиминация  
опухолевого клона и  
подготовка пациента к  
трансплантации костного  
мозга\*, которая является  
единственным  
радикальным способом  
лечения при ОМЛ



\* При наличии возможности выполнения таковой

# Основные принципы терапии ОМЛ

## 1. Принцип широкого спектра воздействия

- Используются химиопрепараты различного механизма действия в определенной комбинации - схеме/протоколе (полихимиотерапия)

### Циклоспецифические

действующие на клеточный цикл в одной или нескольких фазах митоза

### Нециклоспецифические

действующие независимо от митотического цикла

- Схемы химиотерапии часто называют сокращениями (акронимами или аббревиатурами), обычно происходящими от первых букв латинских (МНН) или английских наименований препаратов

**FCR** Fludarabin, Cuclophosphamid, Rituximab

NB! В терапии ОМЛ схема «7+3»

# Основные принципы терапии ОМЛ

## 1. Принцип широкого спектра воздействия

- Расчет доз химиотерапевтических препаратов производится в **мг/кг или мг/м<sup>2</sup>**
- В схеме указывается способ введения и день введения от начала терапии для каждого из препаратов

**7+3**

**Цитарабин      100 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в/в 1-7 день**

**Даунорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в/в 1-3 день**

# Основные принципы терапии ОМЛ

## 2. Принцип многофакторной оценки выбора схемы терапии



# Основные принципы терапии ОМЛ

## 4. Принцип применения адекватных дозировок

- снижение дозировок химиопрепаратов увеличивает риск развития рецидивов заболевания
- увеличение дозировок - увеличивает риск развития осложнений

## 5. Принцип непрерывности терапии

- стационарный этап (индукция и консолидация) - 6 – 8 мес.
- амбулаторное лечение (поддерживающая терапия) – до 1,5 лет или до прогрессирования заболевания

## 6. Принцип объективной оценки эффективности терапии

- полнота и степень ответа
- определение рецидива
- определение первичной и вторичной резистентности

# Критерии ответа на терапию ОМЛ

Критерий	Полная ремиссия	Полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга	Частичная ремиссия*
Бластов в костном мозге (%)	<5%, отсутствие палочек Ауэра	<5%, отсутствие палочек Ауэра	<25% или <5% с палочками Ауэра
Периферическая кровь	Нейтрофилов > 1000/мм <sup>3</sup> Тромбоцитов > 100 000/мм <sup>3</sup> Отсутствие лейкемических бластов	Отсутствие лейкемических бластов	Нейтрофилов > 1000/мм <sup>3</sup> Тромбоцитов > 100 000/мм <sup>3</sup> Отсутствие лейкемических бластов

\*Частичная ремиссия (частичный ответ) рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I-II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов

**МОБ-негативная полная ремиссия** – полная ремиссия с отсутствием ранее выявляемых до начала лечения маркеров на основании количественного ПЦР-анализа в реальном времени или многоцветной цитофлуорометрии.

**Цитогенетическая полная ремиссия** – нормальный кариотип костного мозга с ПКГР

**Молекулярная полная ремиссия** – негативный молекулярный статус с ПКГР

# Рецидив/Резистентность ОМЛ

- Резистентная форма ОЛ - отсутствие полной ремиссии после завершения двух курсов интенсивной индукционной терапии
- Рецидив ОЛ - обнаружение в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток

Ранний  
(до 1 года от момента  
достижения ПР)

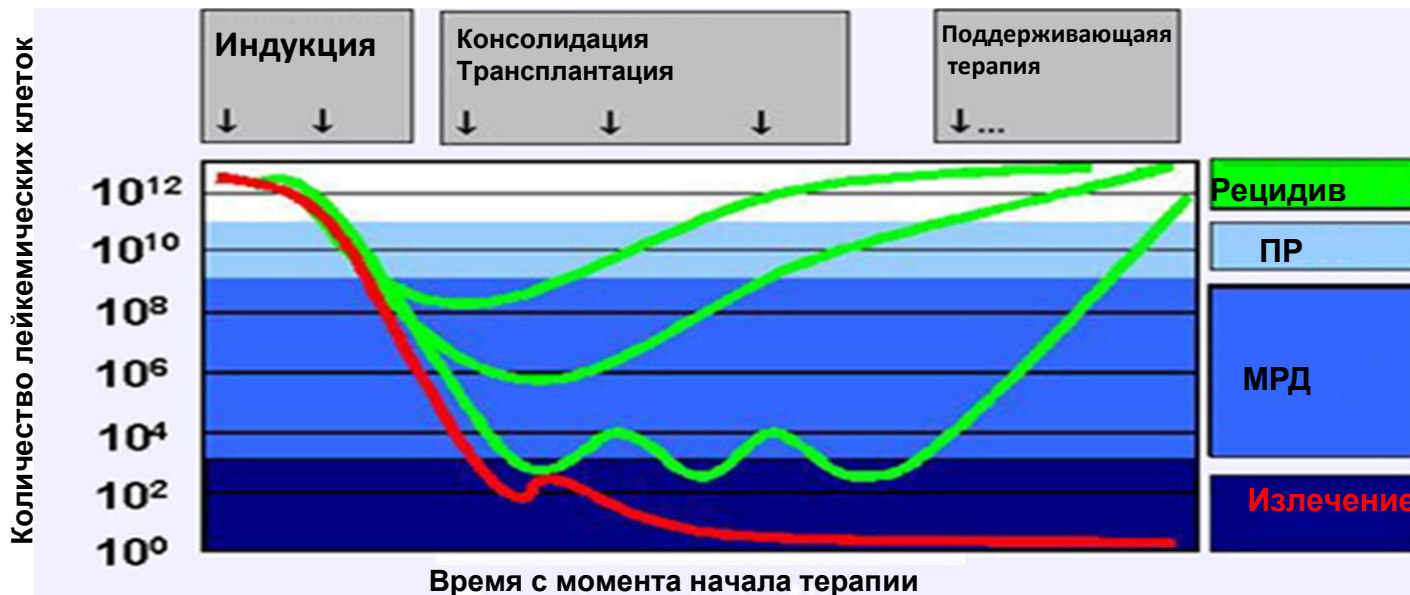
Поздний  
(через год и более от момента  
достижения ПР)

Цитогенетический

Молекулярный

Цитогенетический

Молекулярный



Рецидивом также является и внекостно-мозговое поражение:

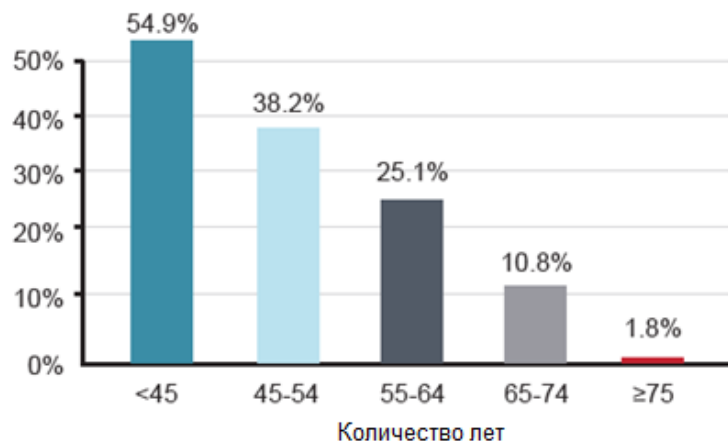
- нейролейкемия,
- поражение яичек,
- увеличение селезенки и т.д.

! При отсутствии изменений крови и костного мозга

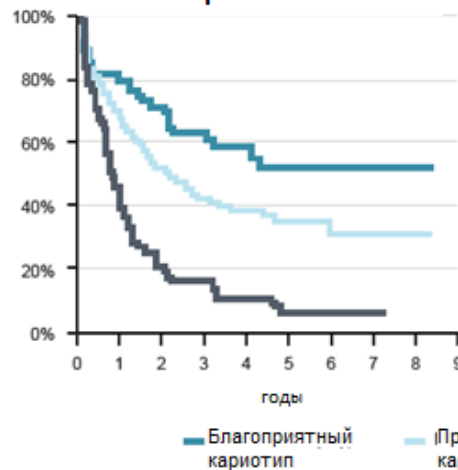


# Возраст – определяющий фактор в терапии ОМЛ

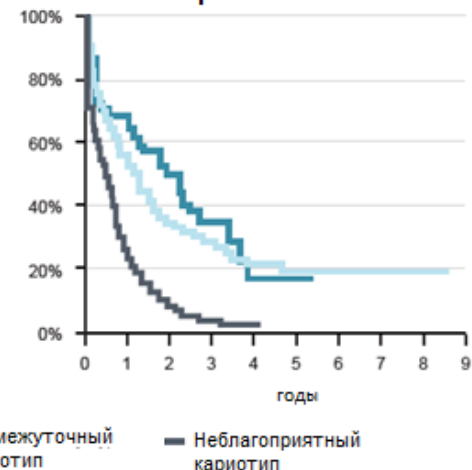
ОМЛ: Уровень 5-летней общей выживаемости (2003-2009)



ОВ: Возраст < 60 лет



ОВ: Возраст > 60 лет



Терапия по схеме «7+3» стала стандартным режимом химиотерапии для пациентов молодого возраста с 1980-х годов и продолжает использоваться у пациентов до настоящих дней.

# Эволюция терапии ОМЛ у пациентов молодого возраста

**40 лет**

1981г.  
7+3 Цитарабин+ Даунорубин

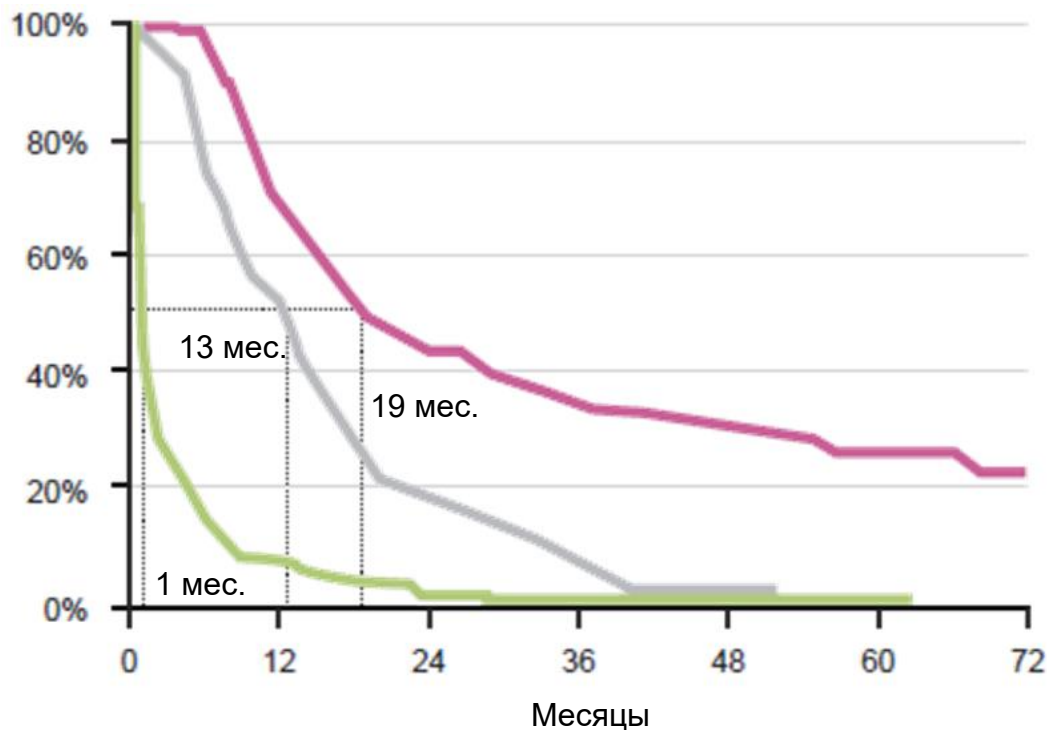
1990г.  
7+3 Цитарабин+Идарубин

1994г.  
HiDAC Консолидация высокими дозами Цитарабина

2017г.  
7+3 с гемтузумаб  
озогомицин

# Индукционная терапия

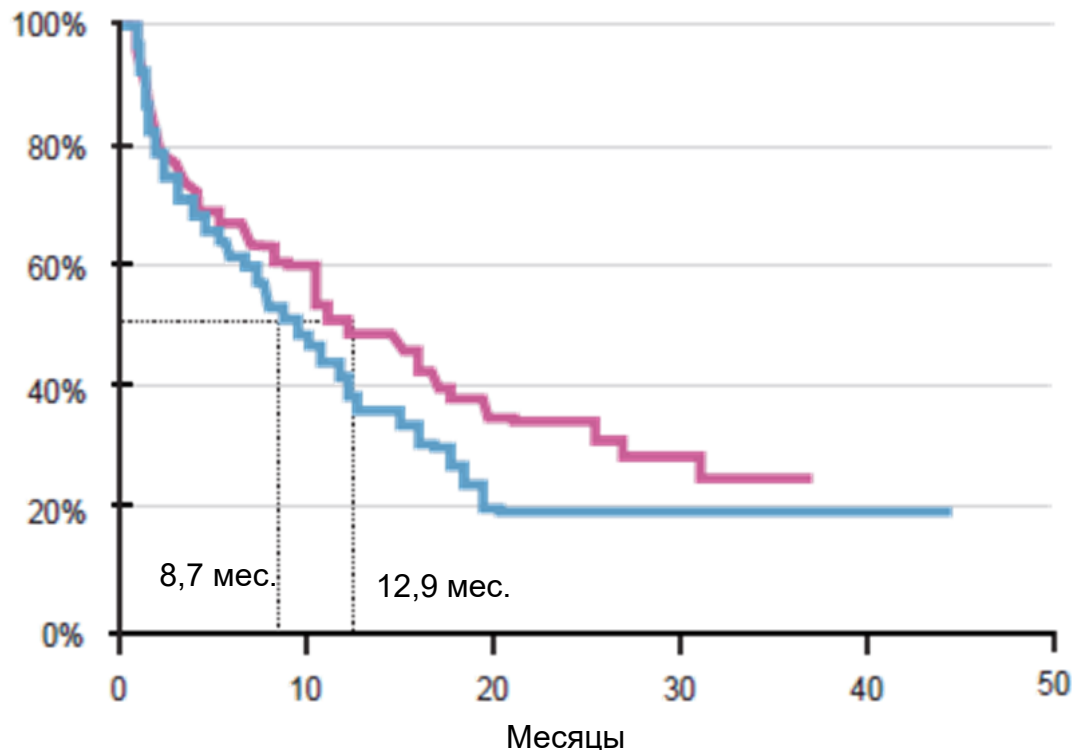
«Цитарабин + Даунорубин» признана стандартом лечения для пациентов с впервые диагностированным ОМЛ



		мОВ
—	Все пациенты в ПР	19 мес.
—	Все пациенты в ЧР	13 мес.
—	Все пациенты без ремиссии	1 мес.

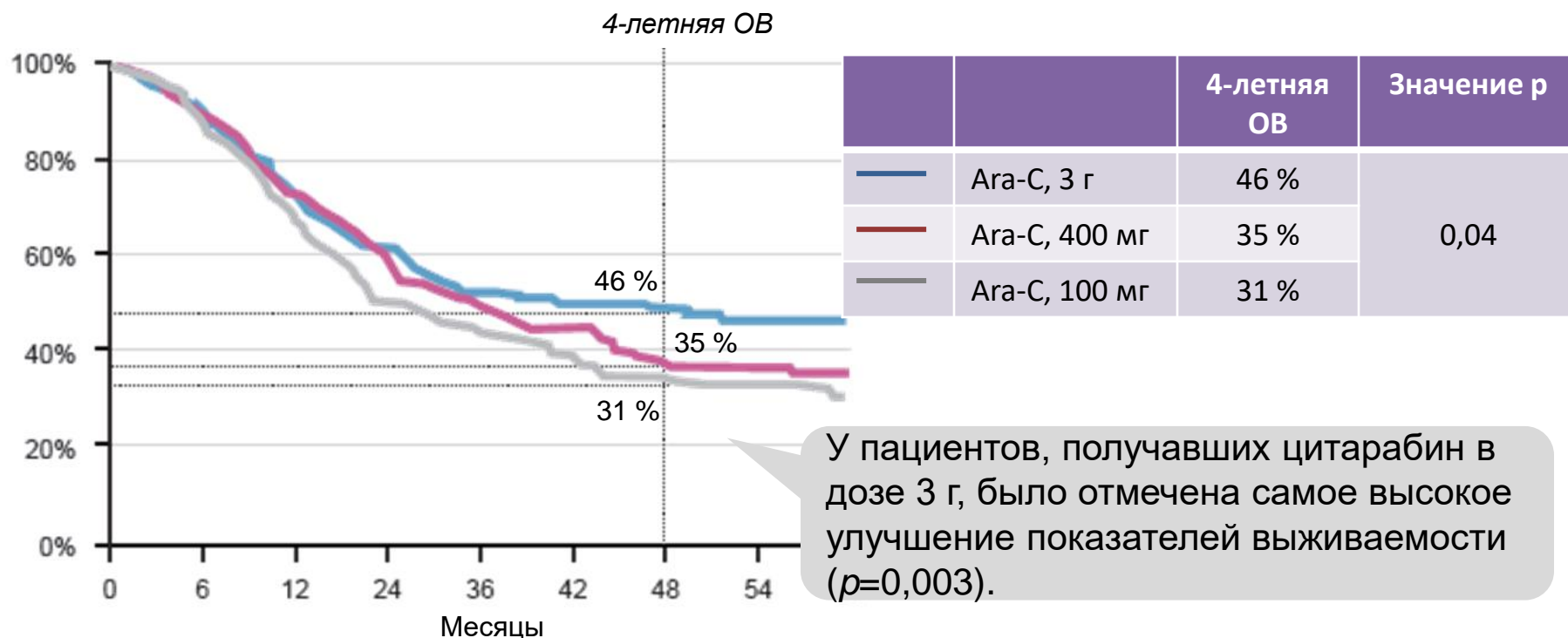
# Индукционная терапия «Цитарабин + Идарубицин» сопоставима по эффективности с индукционной терапией по схеме «Цитарабин + даунорубицин» у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ

У пациентов молодого возраста, замена даунорубицина идарубицином в схеме «7+3» не ассоциирована с изменением выживаемости



		мОВ	Значение p
—	Ara-C + ИДР	12,9 мес.	0,038
—	Ara-C + ДНР	8,7 мес.	

# Консолидирующая терапия с использованием высоких доз цитарабина обеспечивает лучшую выживаемость у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ



# Эволюция терапии ОМЛ у пациентов пожилого возраста

**37 лет**

1981г.  
7+3 Цитарабин+ Даунорубин

2007.  
Консолидация низкие дозы  
Цитарабина и Идарубин

2017г.  
7+3 с гемтузумаб  
озогомицин

21.11.2018г.  
Венетоклакс

# CD33+

- CD33 экспрессируется на 90% бластов
- Значительно меньше на нормальных гранулоцитарных, моноцитарных и эритроидных предшественниках

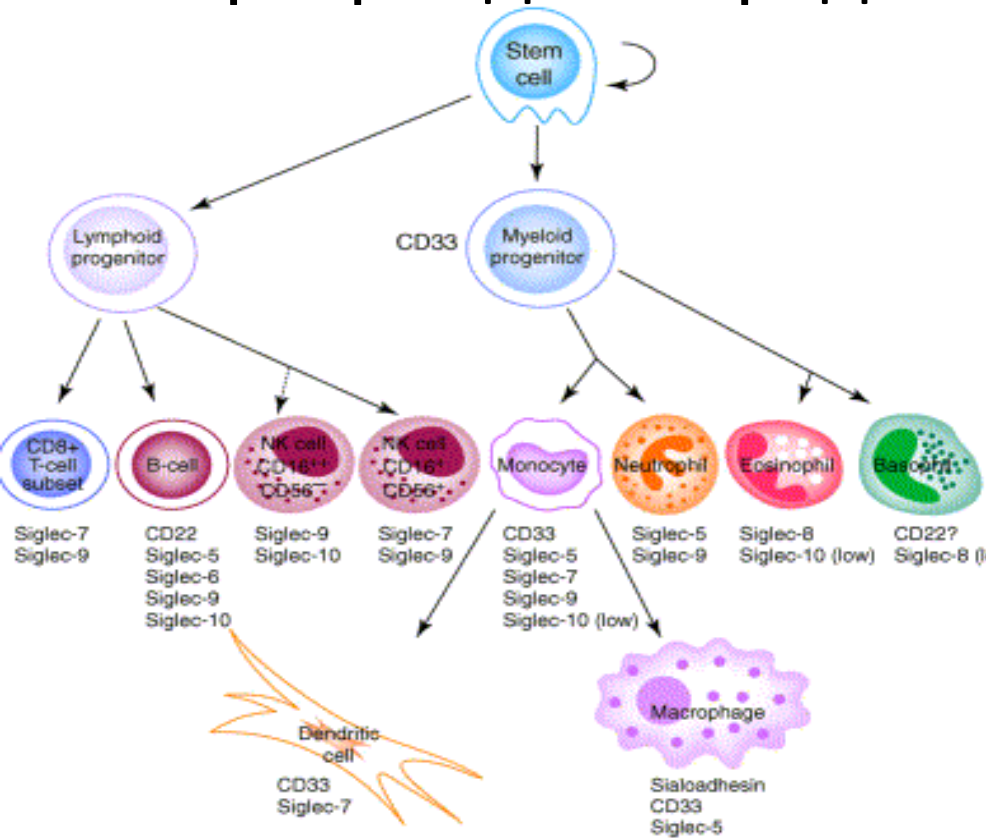
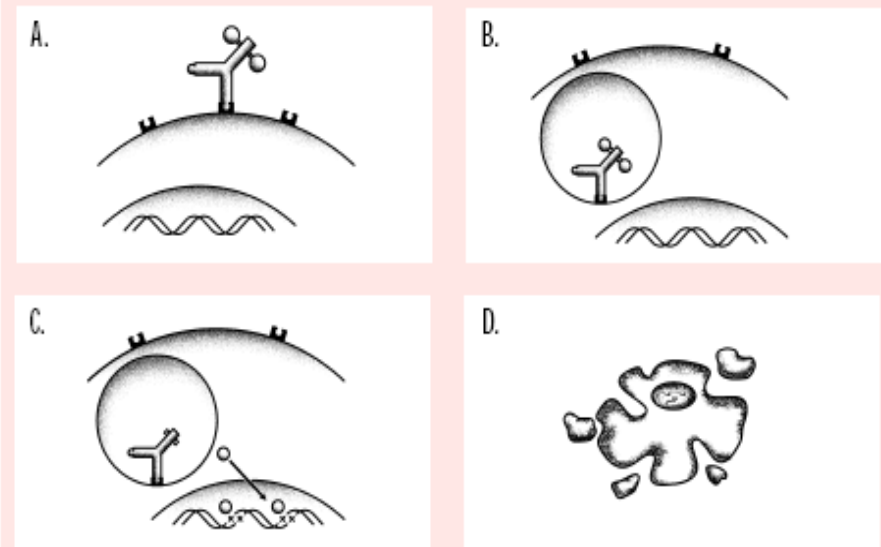


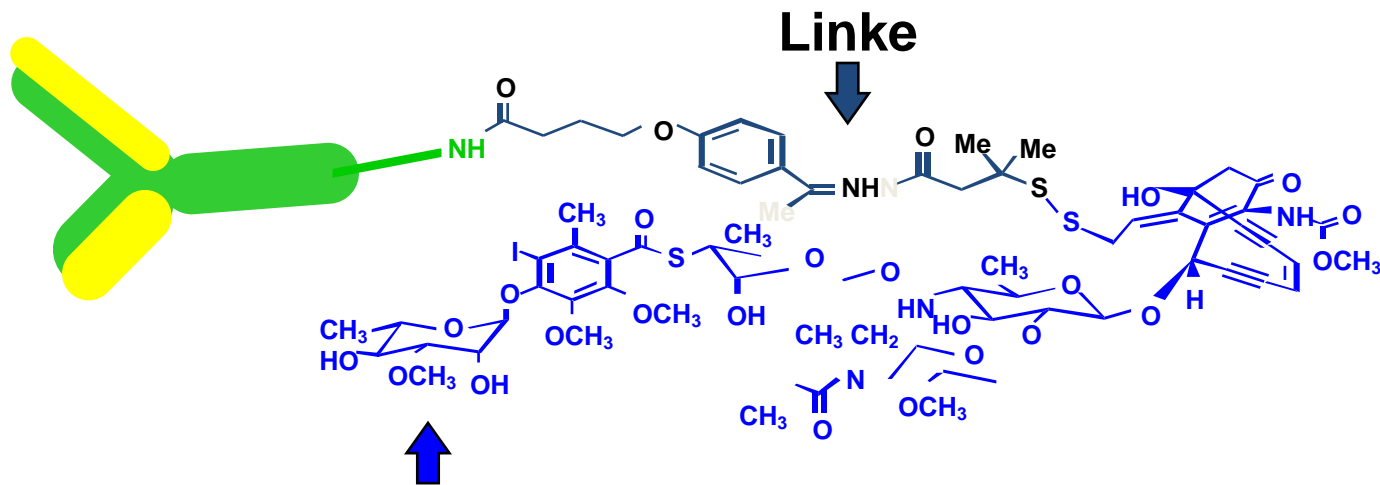
Figure 2

## Mechanism of Action of Gemtuzumab Ozogamicin



The anti-CD33 antibody portion of gemtuzumab ozogamicin binds with the CD33 antigen on the cell surface (A), forming a complex that is internalized (B). Upon internalization, the calicheamicin derivative is released by hydrolysis inside the lysosomes of the myeloid cells and migrates into the cell nucleus (C). Calicheamicin binds to DNA, causing double-stranded breaks in the DNA and ultimately inducing cell death (D).

# Gemtuzumab Ozogamicin (GO)

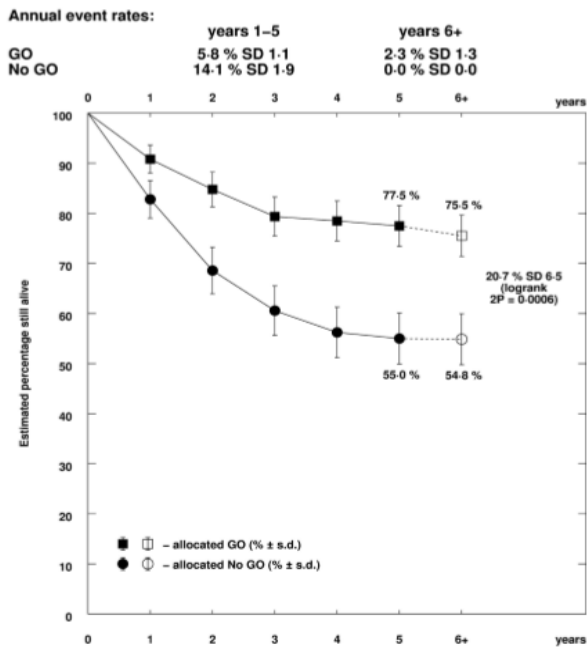


- рекомбинантное, моноклональное anti-CD33 антитело
- утвержден 17 мая 2000 года в рамках программы ускоренного одобрения FDA, для лечения больных 60 лет и старше с рецидивом ОМЛ, которые не рассматривались в качестве кандидатов для других вариантов ХТ.



# Gemtuzumab Ozogamicin (GO)

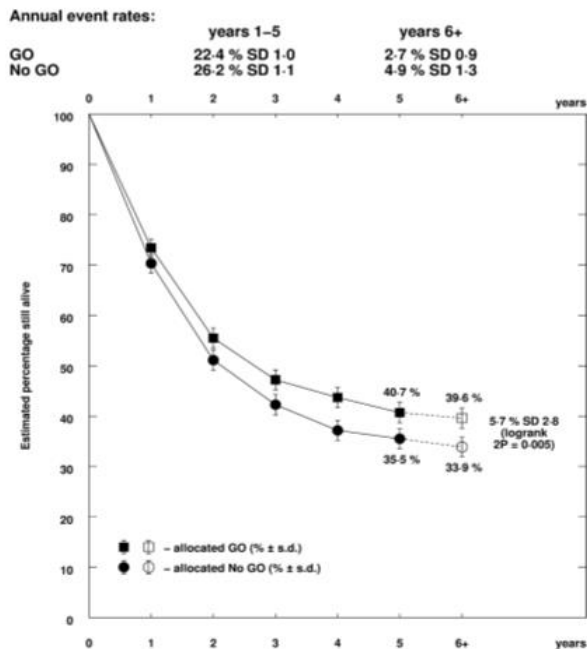
GO META-ANALYSIS  
Overall Survival (Favourable)



Deaths/person-years:

	12/117	7/104	6/92	1/81	1/70	3/129
GO						
No GO	20/109	18/92	10/76	5/61	1/45	0/84

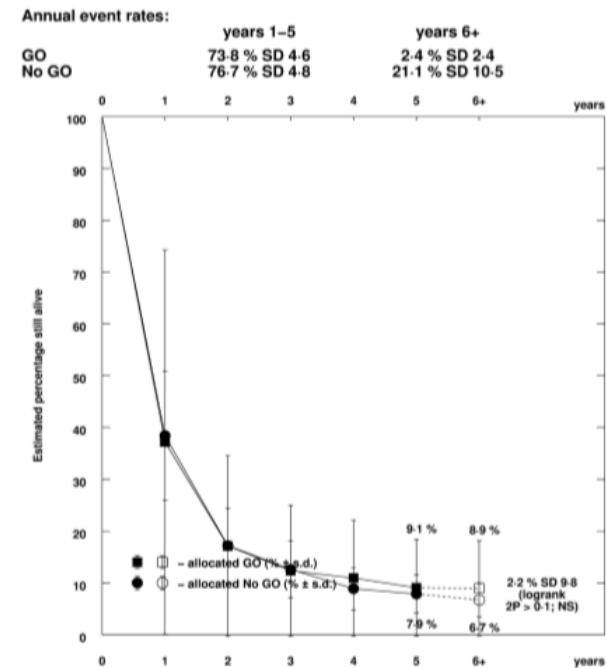
GO META-ANALYSIS  
Overall Survival (Intermediate)



Deaths/person-years:

	23/776	106/506	67/466	23/282	14/194	9/306
GO						
No GO	27/187	153/310	89/362	20/223	8/194	15/306

GO META-ANALYSIS  
Overall Survival (Adverse)



Deaths/person-years:

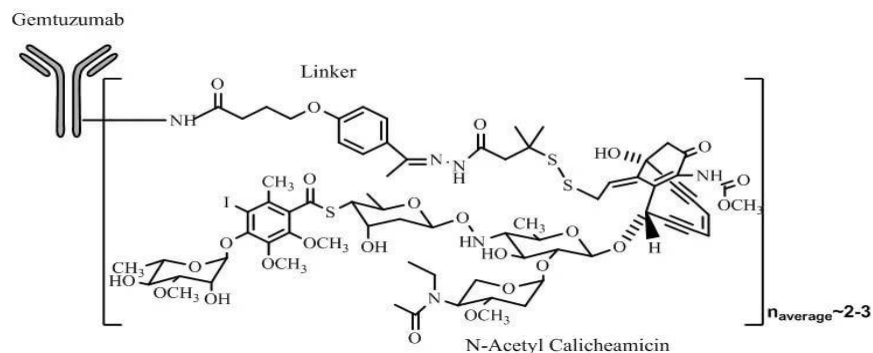
	182/183	55/74	14/45	3/27	4/22	1/41
GO						
No GO	174/183	57/69	12/37	9/25	2/17	4/19

Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15:986-996

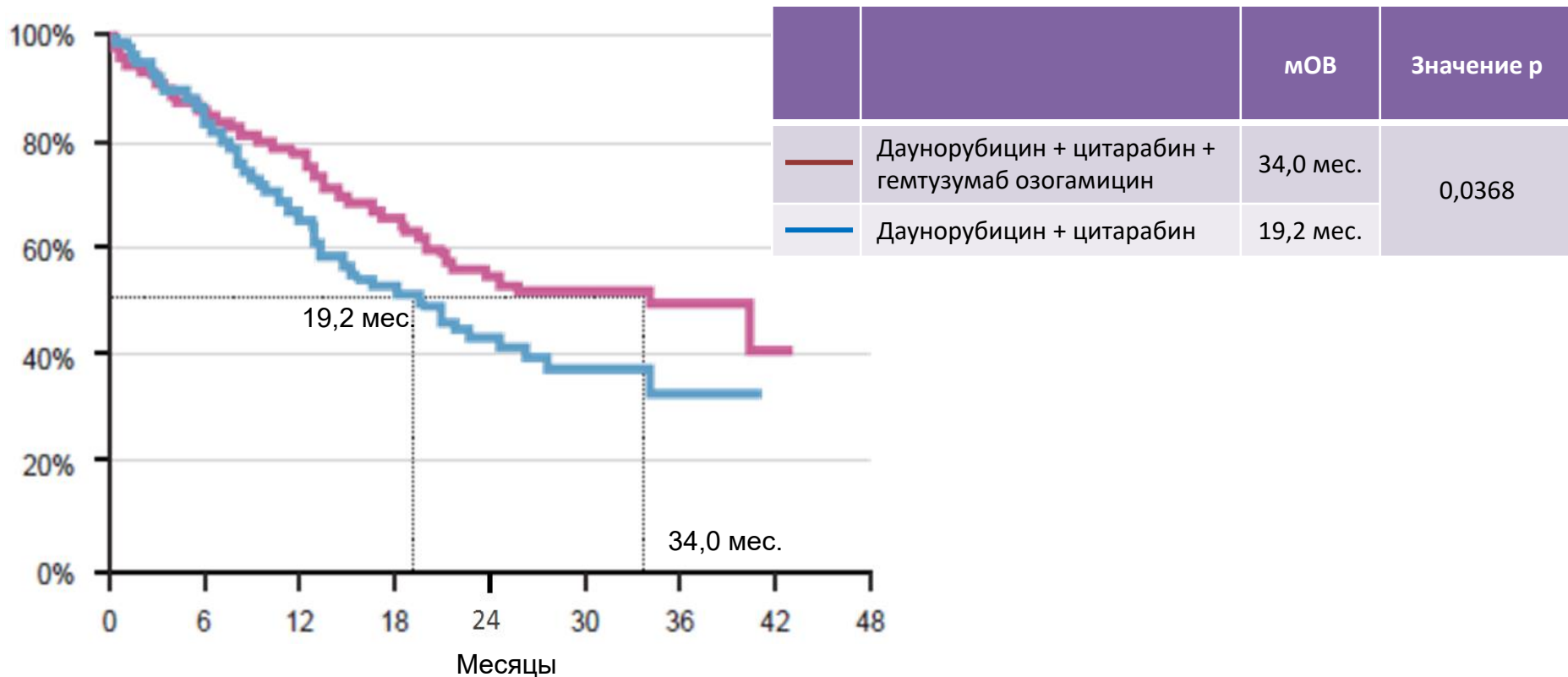
# Gemtuzumab Ozogamicin (GO)

Оптимальный режим - 3 гр/м<sup>2</sup> 1, 4, 7 дни.

Препарат одобрен FDA в 2017 году для лечения ОМЛ de novo, R/R ОМЛ в комбинации с «7+3», «FLAG».



# Схема терапии «7+3» + гемтузумаб озогамицин используется в лечении впервые диагностированного ОМЛ с экспрессией CD33+



# Побочные эффекты. ВОБ

## Факторы, ассоциированные с повышенным риском ВОБ

Высокие дозы GO в качестве монотерапии у взрослых

АллоТКМ до и/или во время лечения GO

Хронические заболевания печени средней и тяжелой степени («вовлечение печени»)

Strategies to manage hepatotoxicity, including VOD1

## Перед каждым введением GO

Контроль АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы

После лечения:

Monitor frequently for signs and symptoms of VOD, such as:

- Элевация АЛТ и АСТ
- Элевация билирубина
- Быстрое снижение массы тела
- Асцит
- Гепатомегалия

## Patients proceeding to HSCT

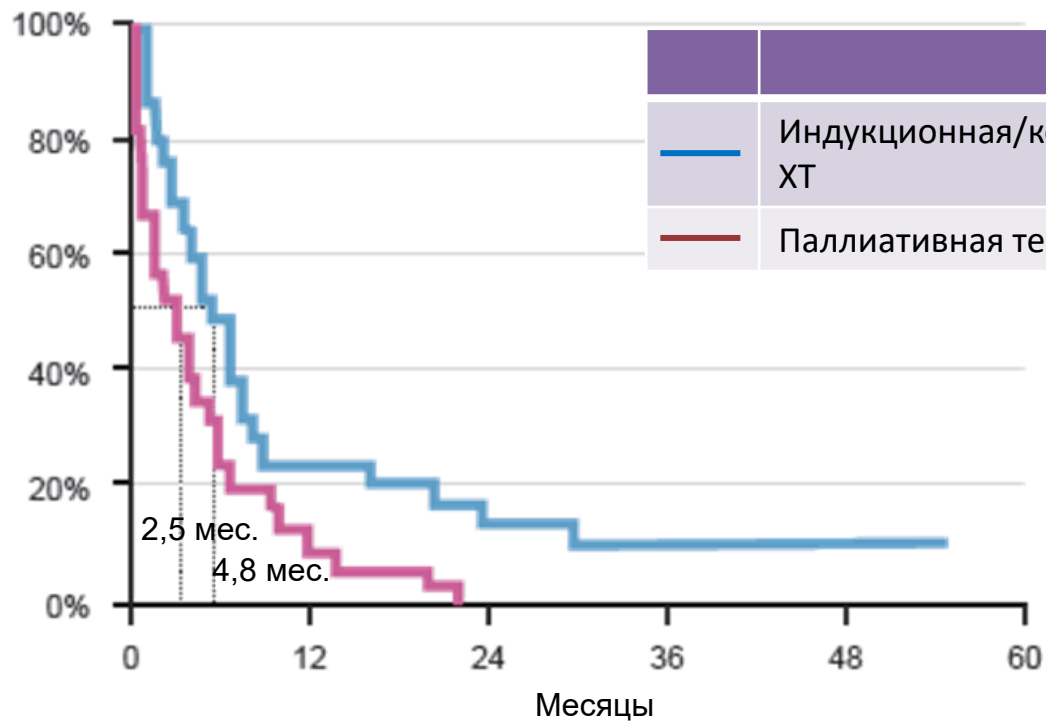
Although no relationship was found between VOD and time of HSCT relative to higher MYLOTARG monotherapy doses, in MyloFrance-1, no patients underwent HSCT within 3.5 months of MYLOTARG therapy

Monitor liver tests frequently during the post-HSCT period, as appropriate

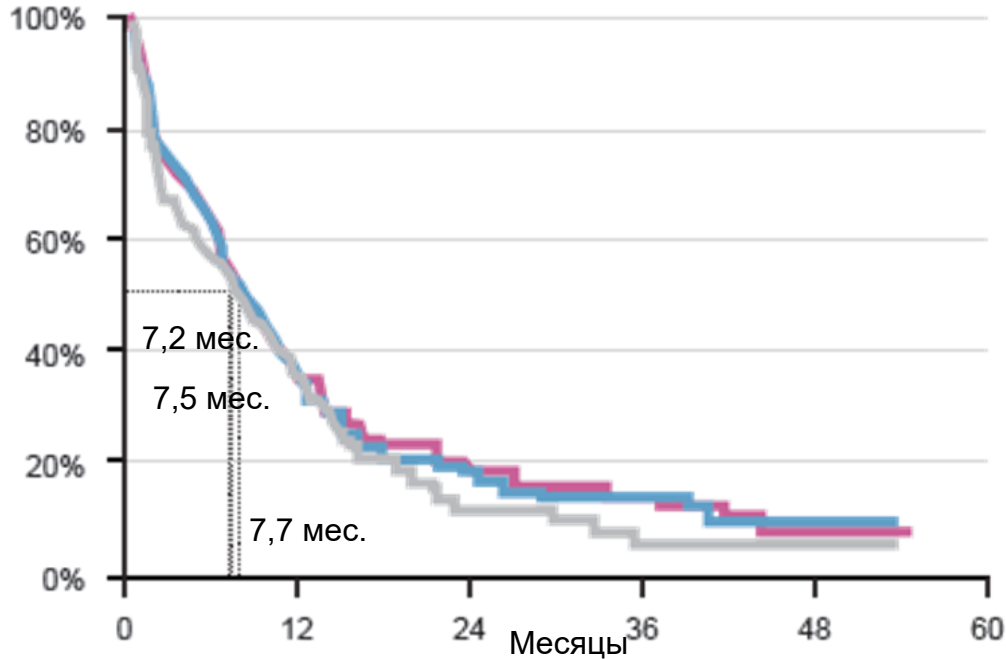
# Побочные эффекты (продолжение)

- Гематологическая токсичность
- Инфекции
- Нефротоксичность

# У пациентов пожилого возраста терапия цитарабином и даунорубицином по схеме «7+3» улучшает выживаемость



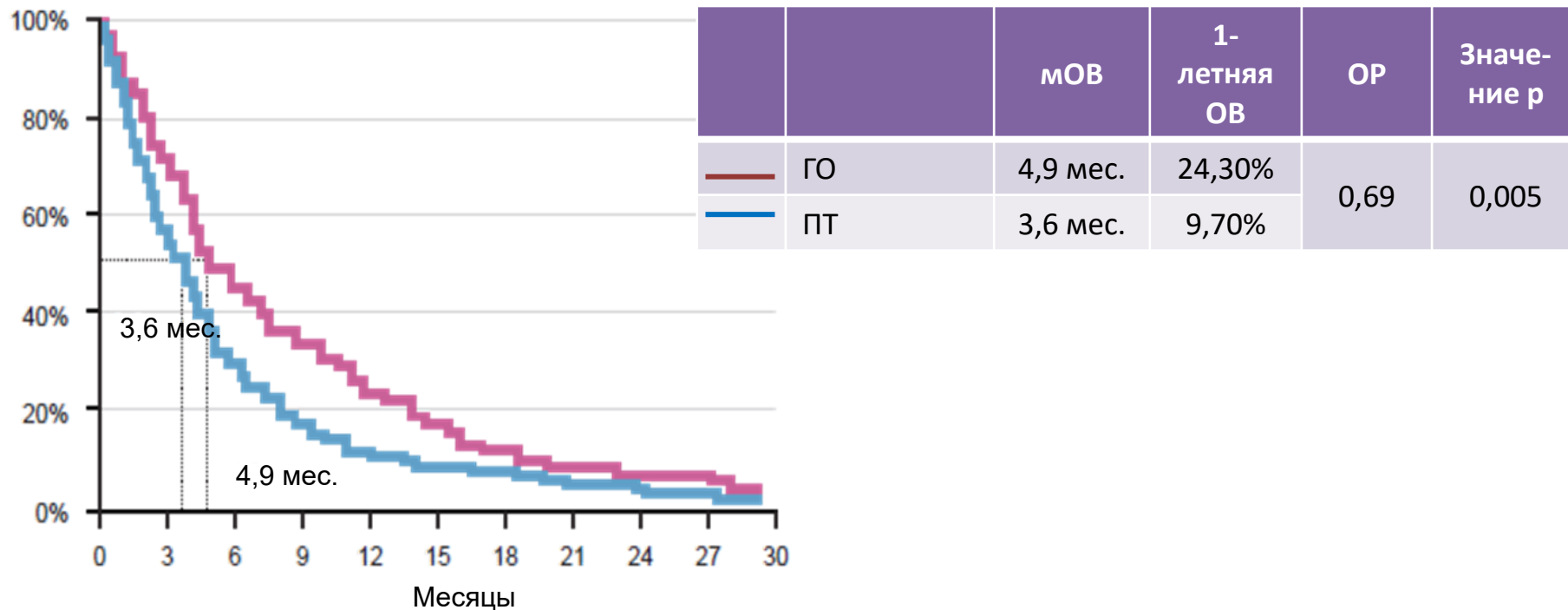
У пациентов пожилого возраста с ОМЛ терапия низкими дозами цитарабина и даунорубицином обладает лучшей переносимостью, чем терапия по схеме «7+3»



		мОВ
—	Ara-C + ДНР	7,7 мес.
—	Ara-C + ИДР	7,5 мес.
—	Ara-C + митоксантрон	7,2 мес.

# Монотерапия гемтузумаб озогамицином применяется для лечения впервые диагностированного ОМЛ

Включение в терапию гемтузумаб озогамицина ассоциируется со значительным улучшением выживаемости в сравнении с поддерживающей терапией.



ГО – гемтузумаб озогамицин  
 ПТ – поддерживающая терапия  
 мОВ – медиана общей выживаемости  
 ОР – отношение рисков



# Терапия ОМЛ в эру таргетных препаратов

**2 года**

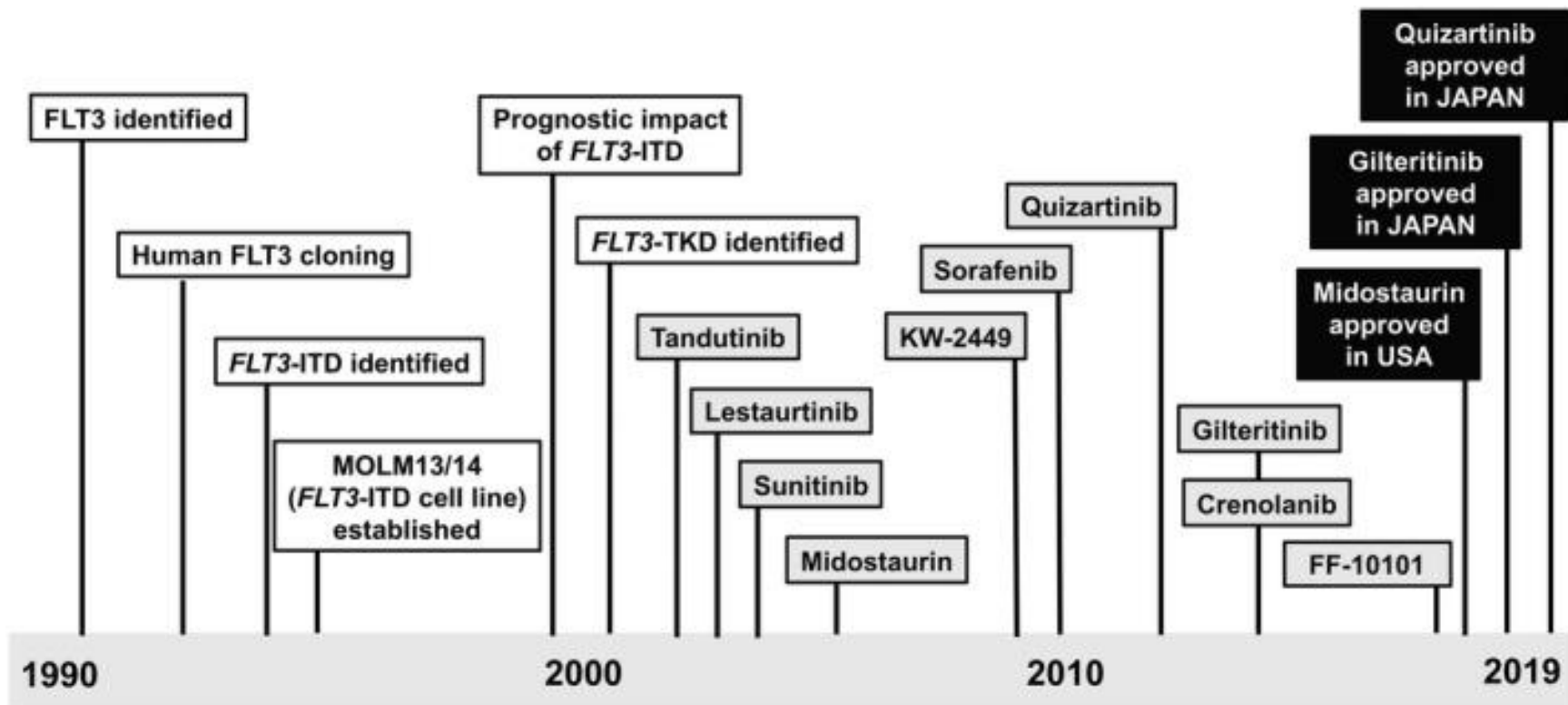
1981г.  
7+3 Цитарабин + Даунорубицин

2017г.  
7+3 с  
мидостаурином

2017г.  
Енаседениб  
(РР ОМЛ)

21.11.2018г.  
Венетоклакс

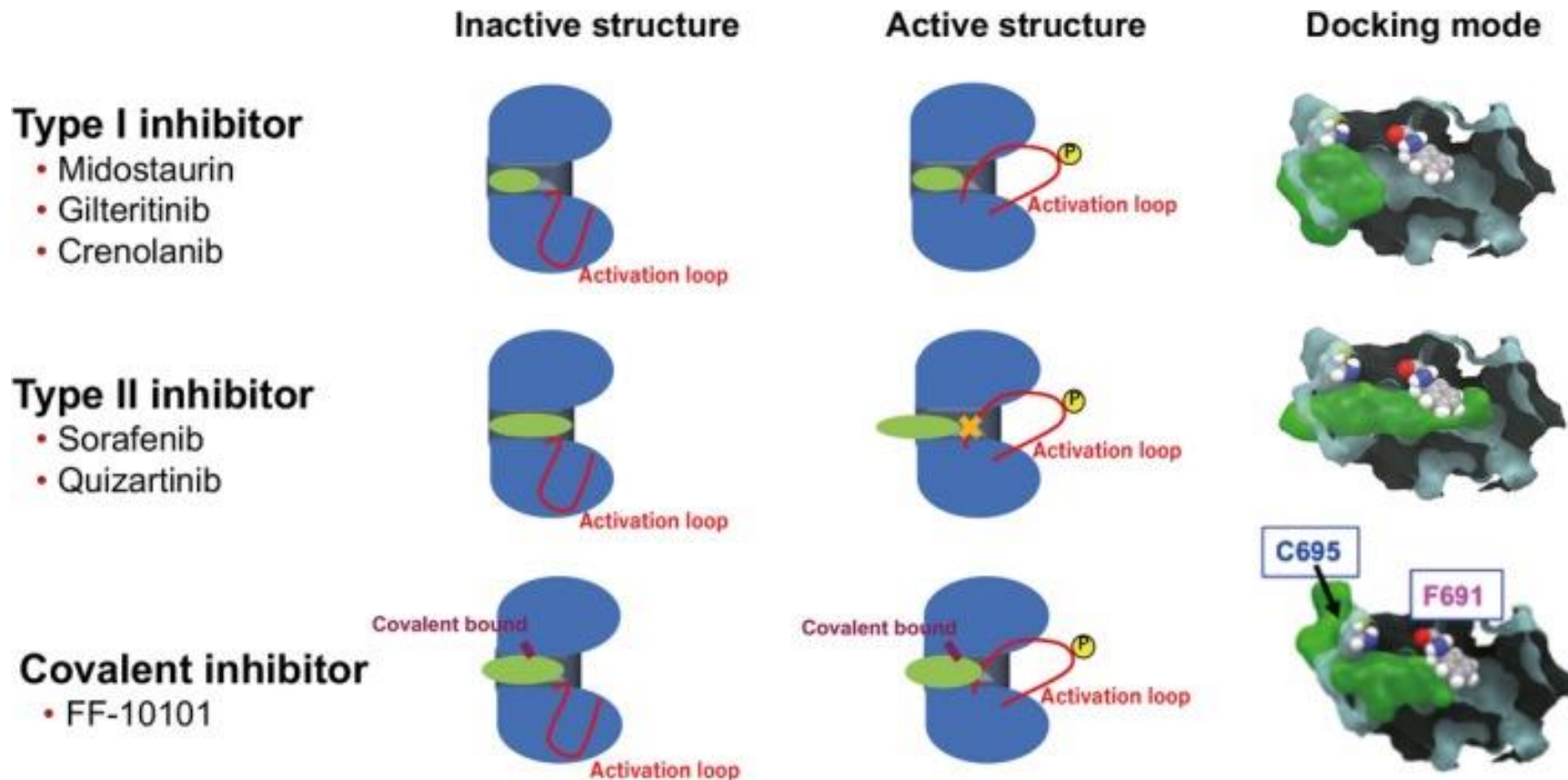
# История FLT3 и его ингибиторов



# Ингибиторы FLT3

	Тип I	Тип II
<b>1-е поколение</b>	Сунитиниб Мидостаурин Лестауртиниб	Сорафениб Тандутиниб Понатиниб
<b>2-е поколение</b>	Креноланиб Гилтеритиниб	Квизартиниб

# I и II тип FLT3-ингибиторов

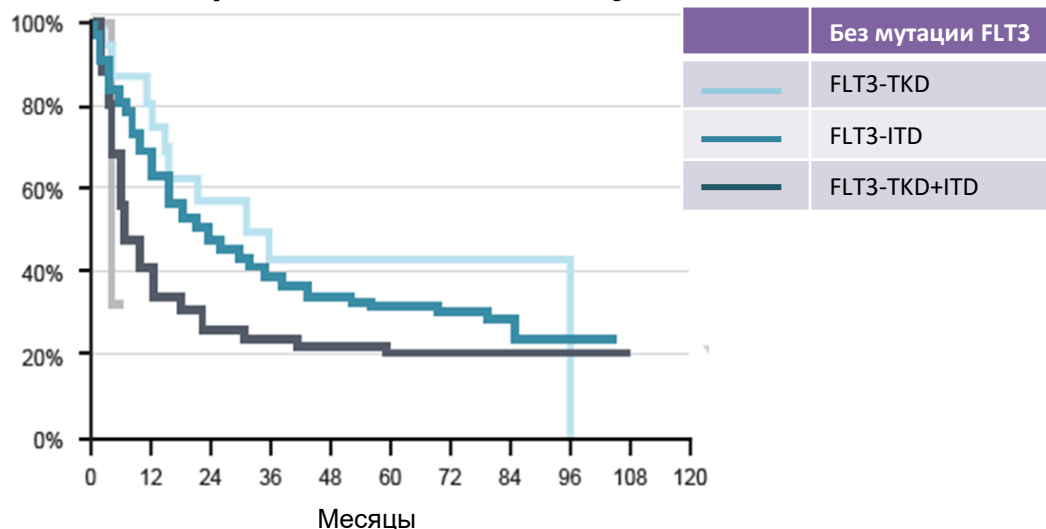
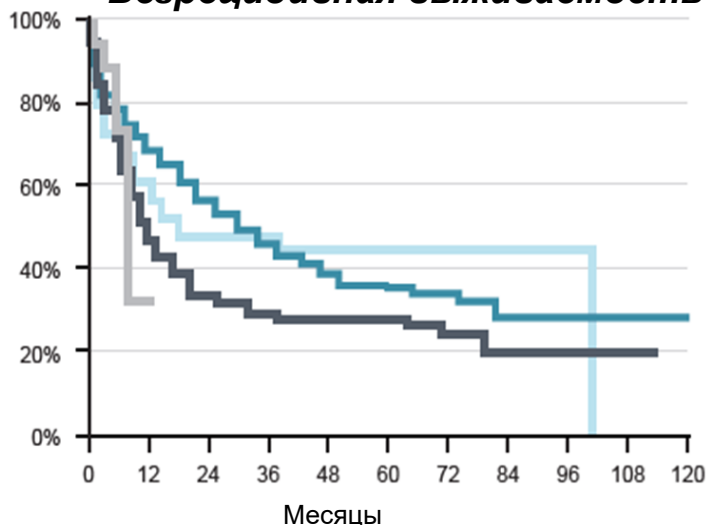


# У пациентов с ОМЛ и мутацией гена FLT3 показано сочетанное применение химиотерапии с мидостаурином

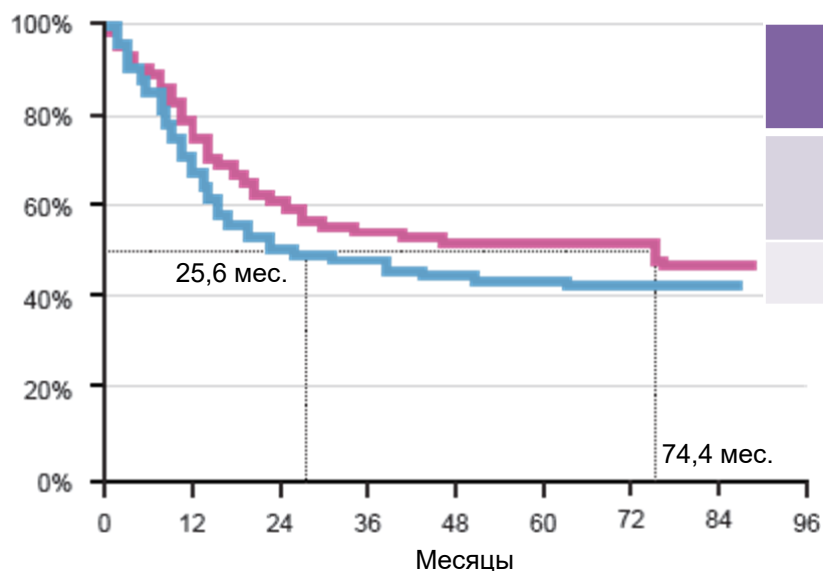
Мидостаурин позволяет инактивировать продукт мутации гена FLT3 и позволяет улучшить показатели выживаемости у пациентов с ОМЛ и мутацией гена FLT3.

- У пациентов с ОМЛ и мутацией гена FLT3 прогноз значительно хуже, чем у пациентов без мутации FLT3.
- Мидостаурин - мультикиназный ингибитор, обладающий способностью инактивировать результат мутации гена FLT3, одобрен к применению FDA в 2017 году и применяется в сочетании со стандартным режимом химиотерапии «7+3» у пациентов с ОМЛ и мутацией гена FLT3.

**Безрецидивная выживаемость у пациентов с различным FLT3 статусом**



# Мидостаурин увеличивает выживаемость у ранее нелеченых пациентов с ОМЛ и мутацией FLT3

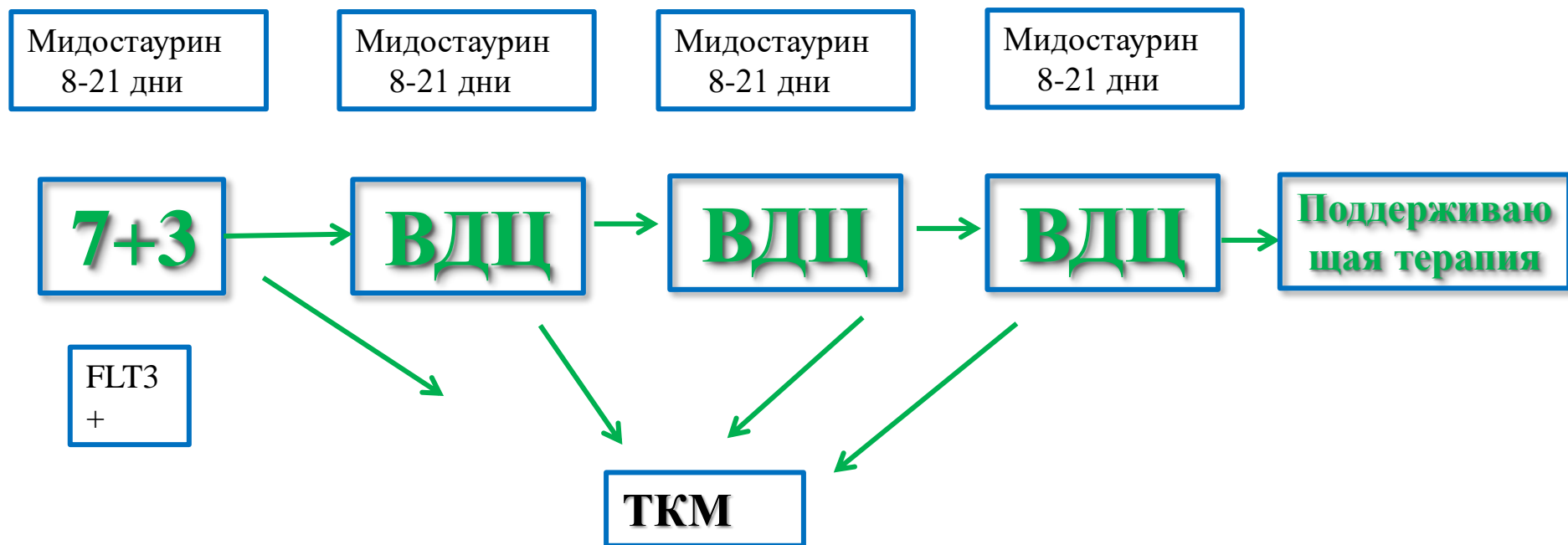


	мОВ	ОР	Значение p	4-летняя ОВ
ДНР + Ara-C + мидостаурин	74,7 мес.	0,78	0,009	51,40%
ДНР + Ara-C	25,6 мес.			44,30%

ДНР – даунорубицин  
 Ara-C – цитарабин  
 мОВ – медиана общей выживаемости  
 ОВ – общая выживаемость  
 ОР – отношение рисков



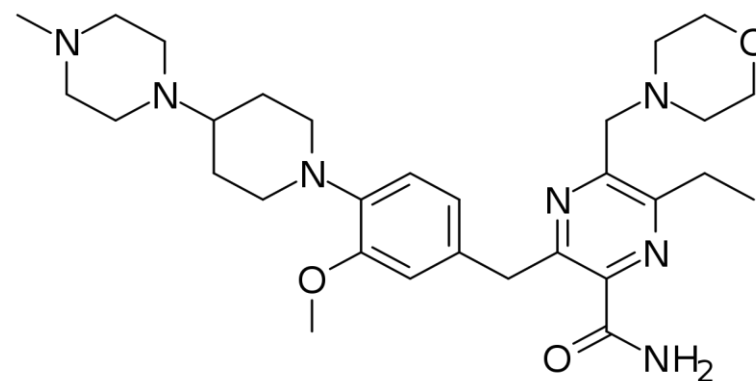
# Схема терапии с включением Мидостаурина



# Гилтеритиниб

[ASP2215, Xospata<sup>®</sup> (Astellas)]

- Ингибитор FLT3 2-го поколения, типа I.
- Другие таргеты: AXL.
- Одобрен FDA для лечения рецидивирующего / рефрактерного ОМЛ в ноябре 2018 года.





# Гилтеритиниб

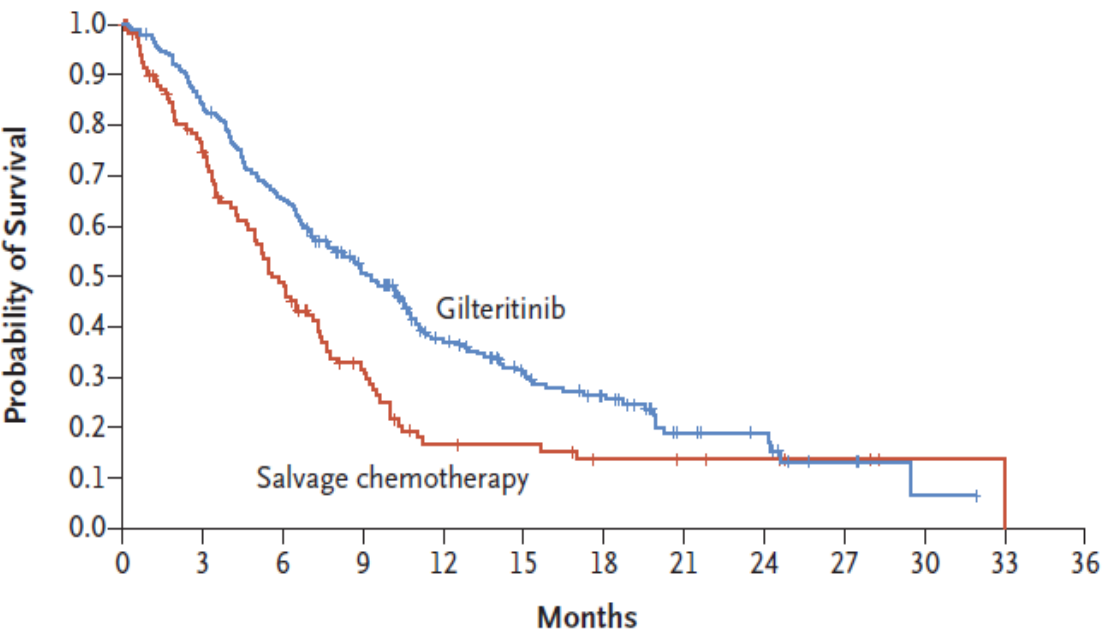
## [ASP2215, Xospata<sup>®</sup> (Astellas)]

- Первоначальная безопасность и эффективность были определены в исследовании 1/2 фазы с участием 252 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3<sup>1</sup>:
  - Рекомендуемая доза для фазы 2 составляла 120 мг в день перорально.
    - 30% пациентов (75/249) достигли CR, 10% пациентов (25/249) достигли PR.
- Исследование 3 фазы ADMIRAL<sup>2</sup>:
  - По предварительным результатам препарат был одобрен FDA для лечения рецидивирующего / рефрактерного ОМЛ в ноябре 2018 года.
  - Полные результаты исследования ADMIRAL были представлены в апреле 2019 года.

1. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1061–1075. doi:10.1016/S1470-2045(17)30416-3

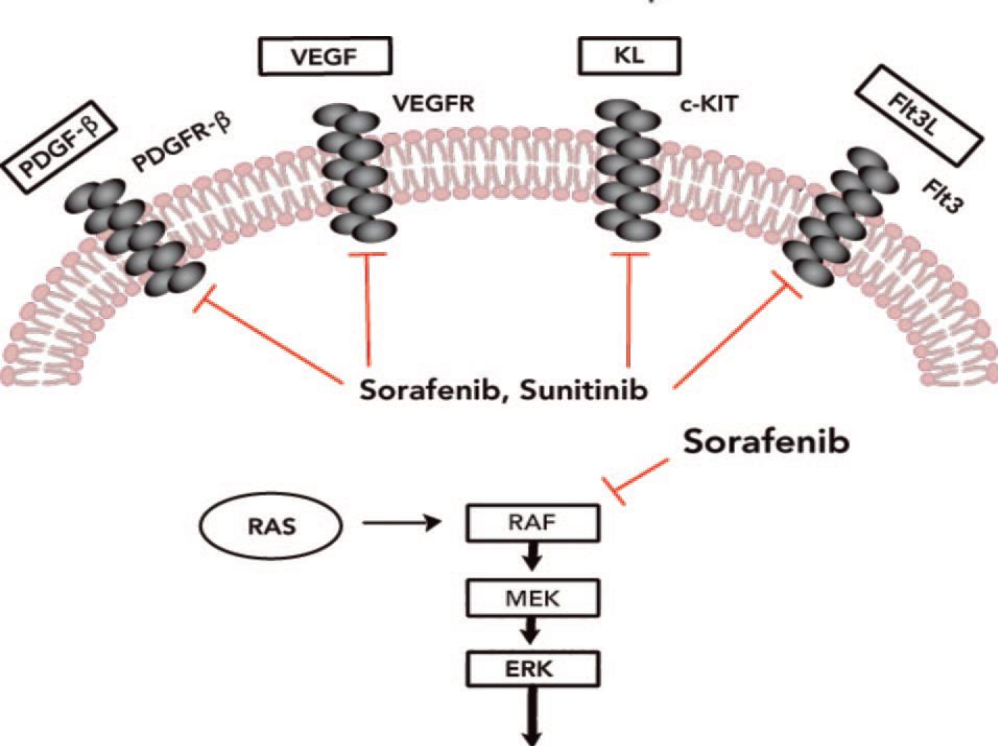
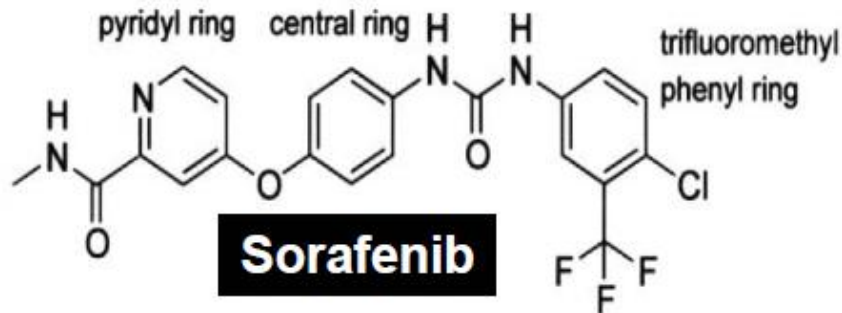
2. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Abstract CT184: gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated (FLT3mut+) relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML): results from the Phase III ADMIRAL trial. *AACR Annu Meet.* 2019;79(13):CT184–CT184.

# Исследование фазы 3 ADMIRAL



- Средняя общая выживаемость:
  - в группе гилтеритиниба 9,3мес
  - в группе химиотерапии 5,6 мес
- Медиана бессобытийной выживаемости:
  - в группе гилтеретинба 2,8 мес
  - в группе химиотерапии 0,7 мес
- Частота полных ремиссий:
  - в группе гилтеретинба 34%
  - в группе химиотерапии 15,3%

# Сорафениб - мультикиназный ингибитор



- Синоним BAY 43-9006
- Ингибитор FLT3 1-го поколения, типа II.
- Молекула – ингибитор RAF
- Мишени - FLT3, VEGFR, PDGFR и c-Kit
- Одобрен FDA для терапии рака почки и гепатоцеллюлярной карциномы
- Доза 400мг x 2 р/д ро

Angiogenesis, proliferation, survival, metastasis

# Терапия рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ

## Рецидив/Рефрактрность ОМЛ

Высокий общесоматический статус/отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (Высокоинтенсивная терапия)

Сальвадж-терапия (напр., FLAG-IDA)

Клинические исследования для пациентов с наличием показаний

аллоТГСК

С осторожностью (ИДЛ, таргетная терапия)

Низкий общесоматический статус/наличие тяжелой сопутствующей патологии (Низкоинтенсивная терапия/Отсутствие терапии)

Клинические исследования для пациентов с наличием показаний

- Низкие дозы цитарабина
- Аналоги нуклеозидов
- Гидроксимочевина
- ИТК (для пациентов с мутациями FLT3-ITD или IDH1mut)

- Низкие дозы цитарабина
- Аналоги нуклеозидов
- Гидроксимочевина
- ИТК (для пациентов с мутациями FLT3-ITD)

ИДЛ – инфузия донорскими лимфоцитами  
FLA-IDA – Флударабин, идарубин, цитарабин, Г-КСФ  
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

# "FLAG"

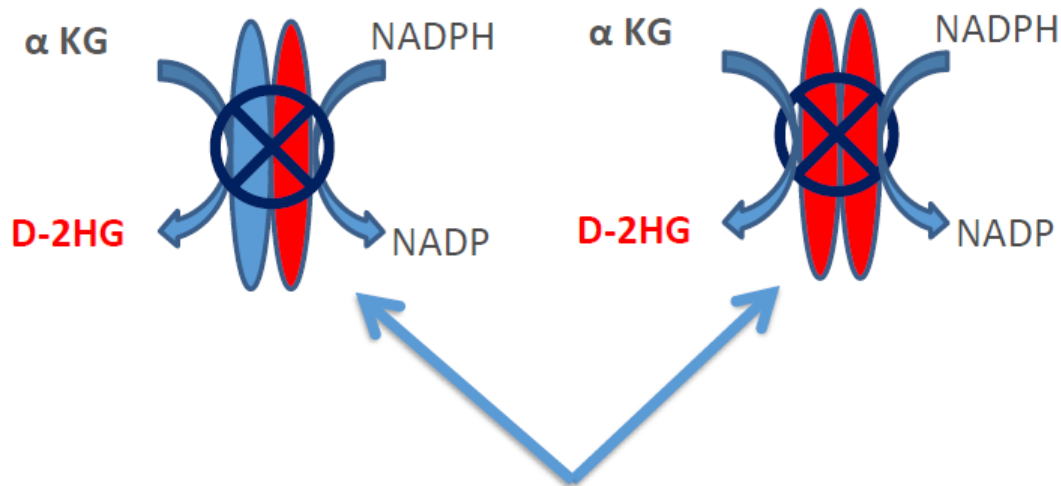
- **Флударабин** 30 мг/м<sup>2</sup> в день внутривенно короткая (30 мин) инфузия на 250 мл 5% раствора глюкозы, с 1 по 5 день курса
- **Цитарабин** 2000 мг/м<sup>2</sup> в день внутривенно капельно на 1000 мл физиологического раствора в течение 3-х часов  
через 4 часа после введения флударабина, с 1 по 5 день курса
- **КСФ(Филграстим)** 5 мкг/кг в день подкожно с 0-го дня курса до нейтрофилов

# Мутация IDH – подходящая цель?

- ✓ Играть роль в патофизиологии ОМЛ;
- ✓ Рассматриваются как раннее событие в лейкозогенезе;
- ✓ Частые события (около 20%).



# Ингибиторы IDH1/2

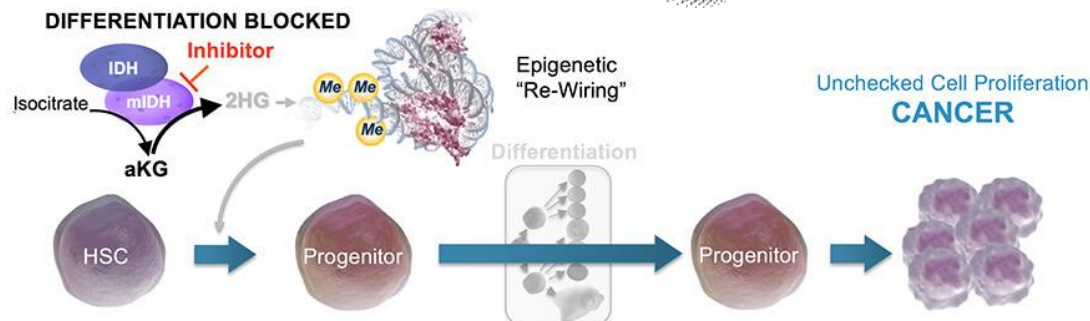
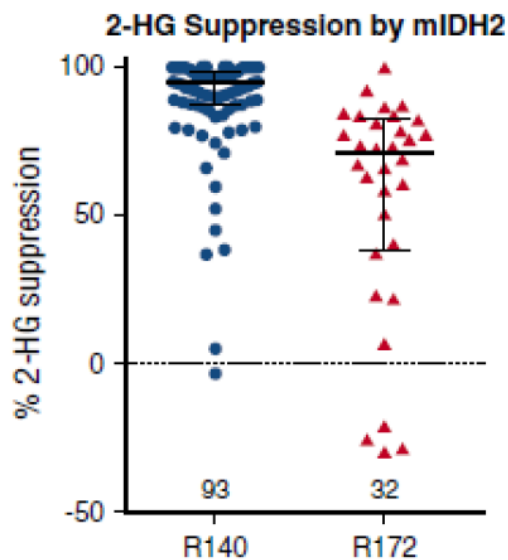


Mutant enzymes are the targets of  
ENASIDENIB and IVOSIDENIB

- **Енаседениб (AG-221)** – пероральный препарат, таргетный ингибитор мутированного фермента IDH2, Agios Pharmaceuticals, Inc.;
- **Ивосидениб (AG-120)** – пероральный препарат, таргетный ингибитор мутированного фермента IDH1, Celgene.



# Селективный ингибитор мутации IDH2 - Энасидениб



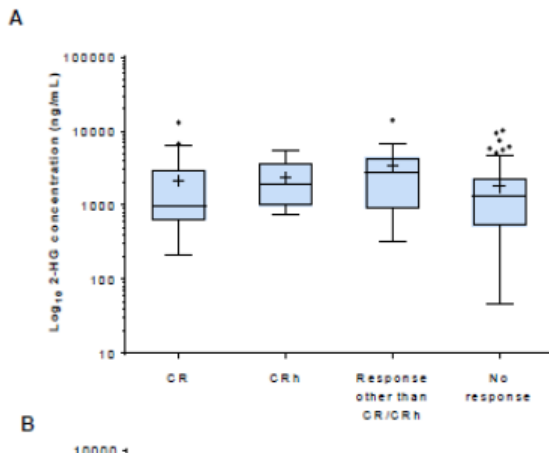
- 100 мг/сутки

Response	R/R AML, N = 159
Overall Response, n (%)	59 (37)
CR, n (%)	29 (18)
PR, n (%)	17 (11%)
Median response duration	6.9 months

Stein EM, et. al. *Blood*. 2015;126. Abstract 323.



# Селективный ингибитор мутации IDH1 - Ивосидениб



**TIBSOVO**®  
ivosidenib tablets 250mg

Снижение 2-HG, как у  
ответивших, так и у  
неответивших пациентов →  
рефрактерный клон не  
зависим от терапии  
ингибиторами IDH

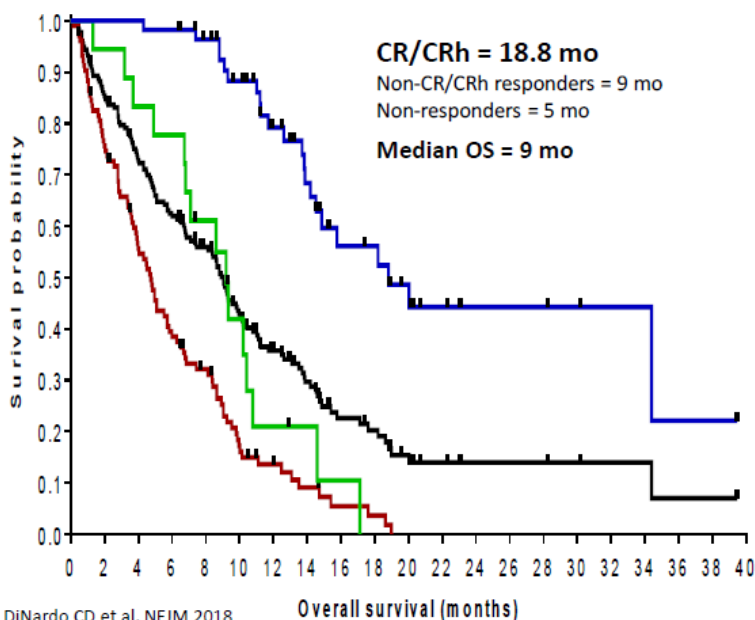
Ivosidenib

500mg once daily

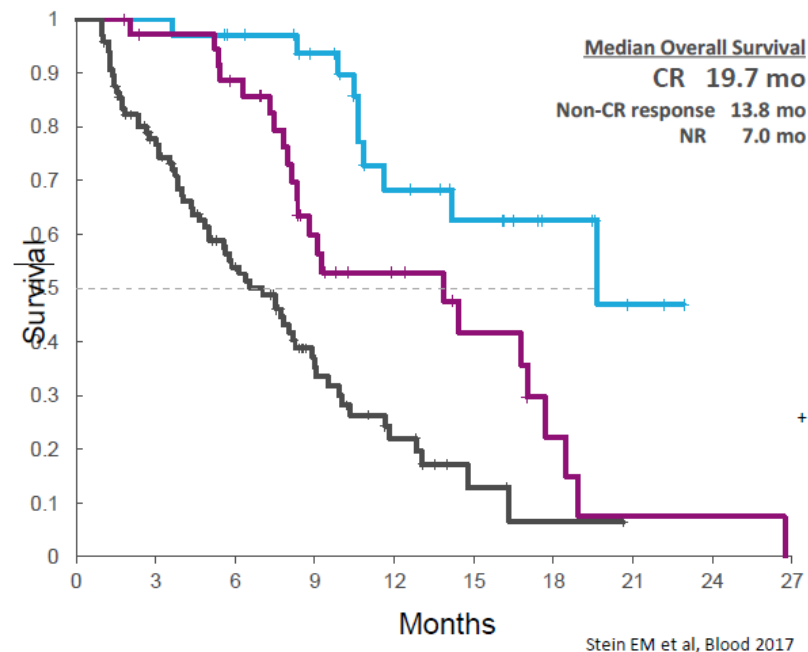
# Использование ингибиторов IDH1/2 в монотерапии рецидивных/рефрактерных ОМЛ

CR rate ~ 20%  
CR/CRh rate ~ 30%  
ORR ~ 40%

### Ivosidenib (IDH1 inhibitor)



### Enasidenib (IDH2 inhibitor)



# Безопасность применения ингибиторов IDH

Supplementary Table S3. Treatment-related adverse events (any grade) occurring in ≥5% of all patients.

Preferred term	Relapsed / refractory AML		
	Enasidenib 100 mg/day (n=214)	All doses (n=280) n (%)	All patients (N=345)
Hyperbilirubinemia*	71 (33)	97 (40)	139 (40)
Nausea	59 (28)	76 (27)	95 (28)
Decreased appetite	41 (19)	50 (18)	61 (18)
Vomiting	37 (17)	46 (16)	52 (15)
Diarrhea	33 (15)	45 (16)	52 (15)
Fatigue	31 (14)	41 (15)	51 (15)
IDH differentiation syndrome	27 (13)	33 (12)	38 (11)
Dysgeusia	22 (10)	26 (9)	34 (10)
AST increased	20 (9)	24 (9)	29 (8)
Dyspnea	20 (9)	21 (8)	27 (8)
Leukocytosis	16 (8)	22 (8)	25 (7)
Anemia	14 (7)	18 (6)	25 (7)
ALT increased	15 (7)	18 (6)	21 (6)
Rash	13 (6)	14 (5)	20 (6)
Hyperuricemia	12 (6)	14 (5)	18 (5)

\*Contains multiple preferred terms under the Standardized MedDRA Query (SMQ) "Biliary system related investigations, signs and symptoms"  
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; IDH, isocitrate dehydrogenase

Eytan M. Stein et al. Blood 2019;133:676-687

Table S4. Most common adverse events (≥5%) considered to be related to ivosidenib by the investigator.

Event, n (%)	Overall population, N=258	
	Any grade	Grade ≥3
Any treatment-related adverse event	163 (63.2)	66 (25.6)
Nausea	37 (14.3)	2 (0.8)
Diarrhea	32 (12.4)	3 (1.2)
<u>Electrocardiogram QT prolongation</u>	32 (12.4)	18 (7.0)
Fatigue	32 (12.4)	2 (0.8)
<u>IDH differentiation syndrome</u>	27 (10.5)	12 (4.7)
Decreased appetite	25 (9.7)	2 (0.8)
Leukocytosis	18 (7.0)	3 (1.2)
Vomiting	18 (7.0)	1 (0.4)

Courtney DiNARDO N Engl J Med 2018; 378:2386-2398

# Синдром дифференцировки

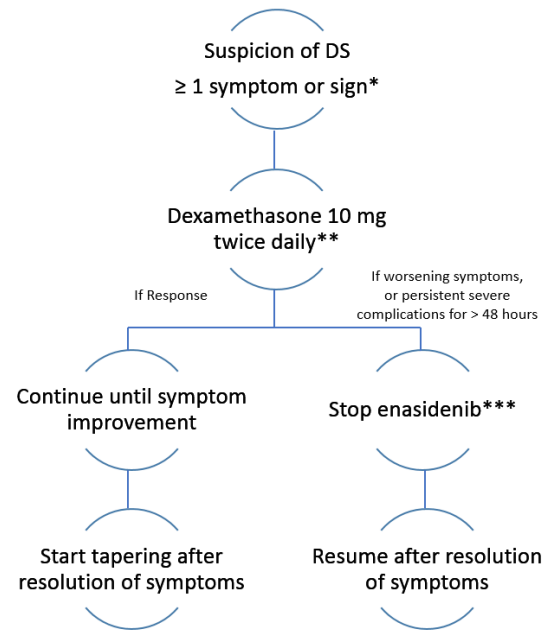
Table 1. Frequency of Signs and Symptoms Consistent With IDH-DS<sup>a</sup>

Sign or Symptom	Patients With IDH-DS, No. (%) <sup>b</sup> (n = 33) <sup>b</sup>
Dyspnea	28 (85)
Unexplained fever (body temperature of 38.0°C for 2 d)	26 (79)
Pulmonary infiltrates	24 (73)
Hypoxia	19 (58)
Acute kidney injury (CTCAE grade ≥2)	14 (42)
Pleural effusion	14 (42)
Bone pain or arthralgia	9 (27)
Lymphadenopathy	8 (24)
Rash	8 (24)
Disseminated intravascular coagulopathy	7 (21)
Edema or weight gain of >5 kg from screening	7 (21)
Pericardial effusion	5 (15)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events<sup>14</sup>; IDH-DS, Isocitrate dehydrogenase differentiation syndrome.

<sup>a</sup> Signs and symptoms included in this table are based on retrospective differentiation syndrome review committee review of clinical records.

<sup>b</sup> Patients may have had multiple symptoms.



DS: Differentiation syndrome

\*Наиболее частые симптомы:

Диспное, лихорадка, сыпь, инфильтраты в легких, плевральный выпот, почечная дисфункция.

\*\*В качестве **сопроводительной терапии** можно добавить:

- АБТ с использованием препаратов широкого спектра действия для терапии возможного сопутствующего инфекционного процесса;
- Циторедуктивная терапия при лейкоцитозе;
- Гипоурикемическая терапия при СЛО.

\*\*\*Симптомы могут продлиться **несколько дней из-за длительного периода полувыведения енаседениба.**

# FDA одобрило ингибиторы IDH в терапии рецидивного и рефрактерного ОМЛ

## THERAPY FOR RELAPSED/REFRACTORY DISEASE<sup>1</sup>

### Clinical trial<sup>1</sup>

#### Targeted therapy:

- Therapy for AML with *FLT3*-ITD mutation
  - ▶ Gilteritinib<sup>2</sup> (category 1)
  - ▶ Hypomethylating agents (azacitidine or decitabine) + sorafenib<sup>3,4</sup>
- Therapy for AML with *FLT3*-TKD mutation
  - ▶ Gilteritinib<sup>2</sup> (category 1)
- Therapy for AML with *IDH2* mutation
  - ▶ Enasidenib<sup>5</sup>
- Therapy for AML with *IDH1* mutation
  - ▶ Ivosidenib<sup>6</sup>
- Therapy for CD33-positive AML
  - ▶ Gemtuzumab ozogamicin<sup>7</sup>

#### Aggressive therapy for appropriate patients:

- Cladribine + cytarabine + G-CSF ± mitoxantrone or idarubicin<sup>8,9</sup>
- HiDAC (if not received previously in treatment) ± (idarubicin or daunorubicin or mitoxantrone)<sup>10</sup>
- Fludarabine + cytarabine + G-CSF ± idarubicin<sup>11,12</sup>
- Etoposide + cytarabine ± mitoxantrone<sup>13</sup>
- Clofarabine ± cytarabine ± idarubicin<sup>14,15</sup>

#### Less aggressive therapy:

- Hypomethylating agents (azacitidine or decitabine)
- LDAC (category 2B)
- Venetoclax<sup>16</sup> + HMA/LDAC<sup>17,18</sup>

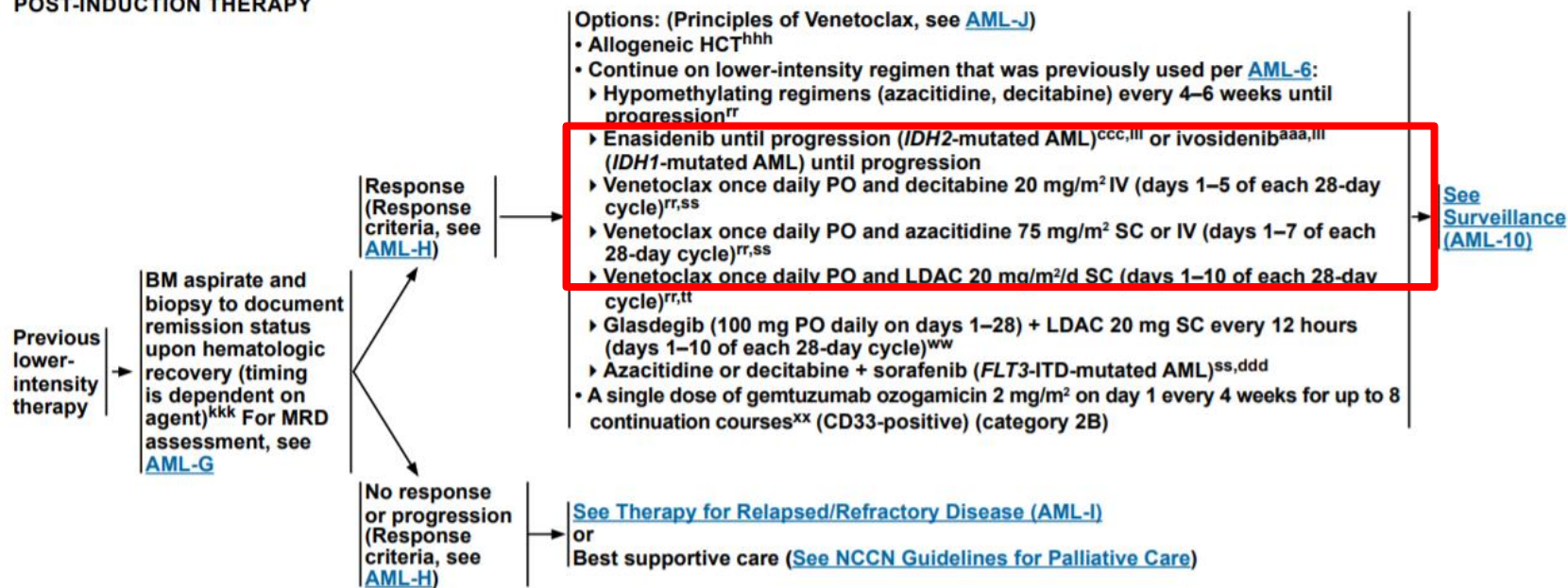
# Место ингибиторов IDH в терапии ОМЛ (NCCN Guidelines)

AML <sup>a,ii</sup> PHYSIOLOGIC AGE ≥60 y (See <a href="#">NCCN Guidelines for Older Adult Oncology</a> )	TREATMENT STRATEGIES	TREATMENT INDUCTION <sup>a,ii,9</sup> Principles of Venetoclax, see <a href="#">AML-J</a>
	AML without actionable mutations	<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3 and beyond) PO and azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> SC or IV (days 1–7 of each 28-day cycle)<sup>rr,ss</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3 and beyond) PO and decitabine 20 mg/m<sup>2</sup> IV (days 1–5 of each 28-day cycle)<sup>rr,ss</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3, and 600 mg day 4 and beyond) PO and LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/d SC (days 1–10 of each 28-day cycle)<sup>ss,tt</sup></li> <li>• Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine)<sup>ss,uu</sup></li> <li>• Glasdegib (100 mg PO daily on days 1–28) + LDAC 20 mg SC every 12 hours (days 1–10 of each 28-day cycle)<sup>ww</sup></li> <li>• Gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and 3 mg/m<sup>2</sup> on day 8<sup>xx,yy</sup> (CD33-positive)<sup>j</sup> (category 2B)</li> <li>• LDAC (category 3) 20 mg/m<sup>2</sup>/day SC for 10 consecutive days every 4 weeks<sup>zz</sup></li> <li>• Best supportive care (hydroxyurea, transfusion support)</li> </ul>
Not a candidate for intensive remission induction therapy or declines	IDH1 or IDH2 mutation	<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ivosidenib<sup>aaa,bbb</sup> (IDH1 only)</li> <li>• Enasidenib<sup>bbb,ccc</sup> (IDH2 only)</li> <li>• Venetoclax-based therapy (same as above in combination with azacitidine,<sup>rr,ss</sup> or decitabine<sup>rr,ss</sup>) (category 1 for combination with azacitidine)</li> </ul> <p><b>Other Recommended</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine)<sup>ss,uu</sup></li> <li>• Venetoclax-based therapy (same as above in combination with LDAC<sup>tt</sup>)</li> </ul>
	FLT3 mutation	<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax-based therapy (same as above in combination with azacitidine,<sup>rr,ss</sup> or decitabine<sup>rr,ss</sup>) (category 1 for combination with azacitidine)</li> </ul> <p><b>Other Recommended</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine) + sorafenib<sup>ss,ddd</sup> (FLT3-ITD-positive)</li> <li>• Venetoclax-based therapy (same as above in combination with LDAC<sup>tt</sup>)</li> </ul>

See [Post-Induction Therapy \(AML-9\)](#)

# Место ингибиторов IDH в терапии ОМЛ (NCCN Guidelines)

AML PHYSIOLOGIC AGE  $\geq 60$  y  
POST-INDUCTION THERAPY



- Контроль терапии каждые 3-5 месяцев

# Программа раннего доступа



В России есть  
возможность  
использования  
ингибитора IDH2  
Енаседениба у  
пациентов с мутацией  
в гене IDH2 в рамках  
программы раннего  
доступа

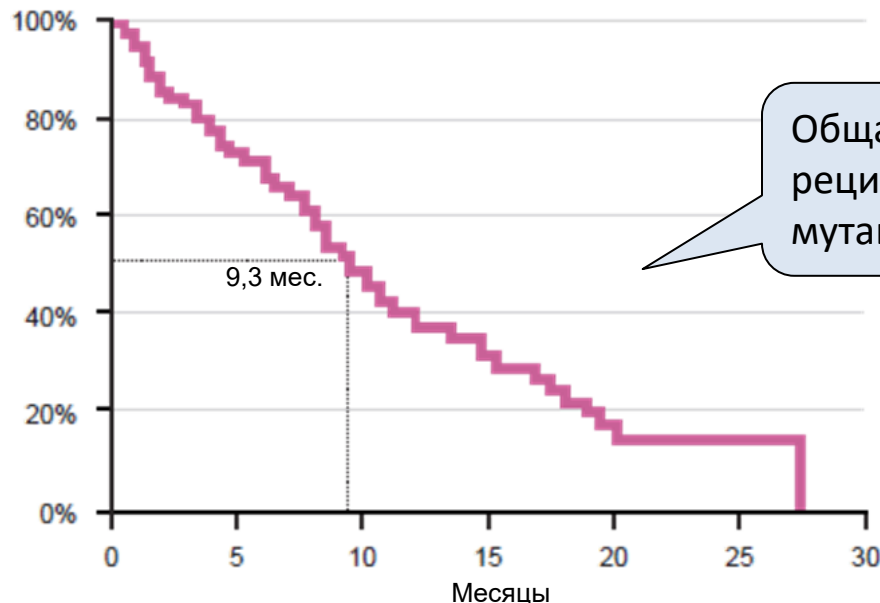


# Енаседениб блокирует IDH2 и увеличивает продолжительность жизни у пациентов с рецидивом/рефрактерным ОМЛ и мутацией IDH2

Енаседениб блокирует IDH2 и улучшает выживаемость у пациентов с ОМЛ и мутацией IDH2, с неэффективностью терапии первой линии.

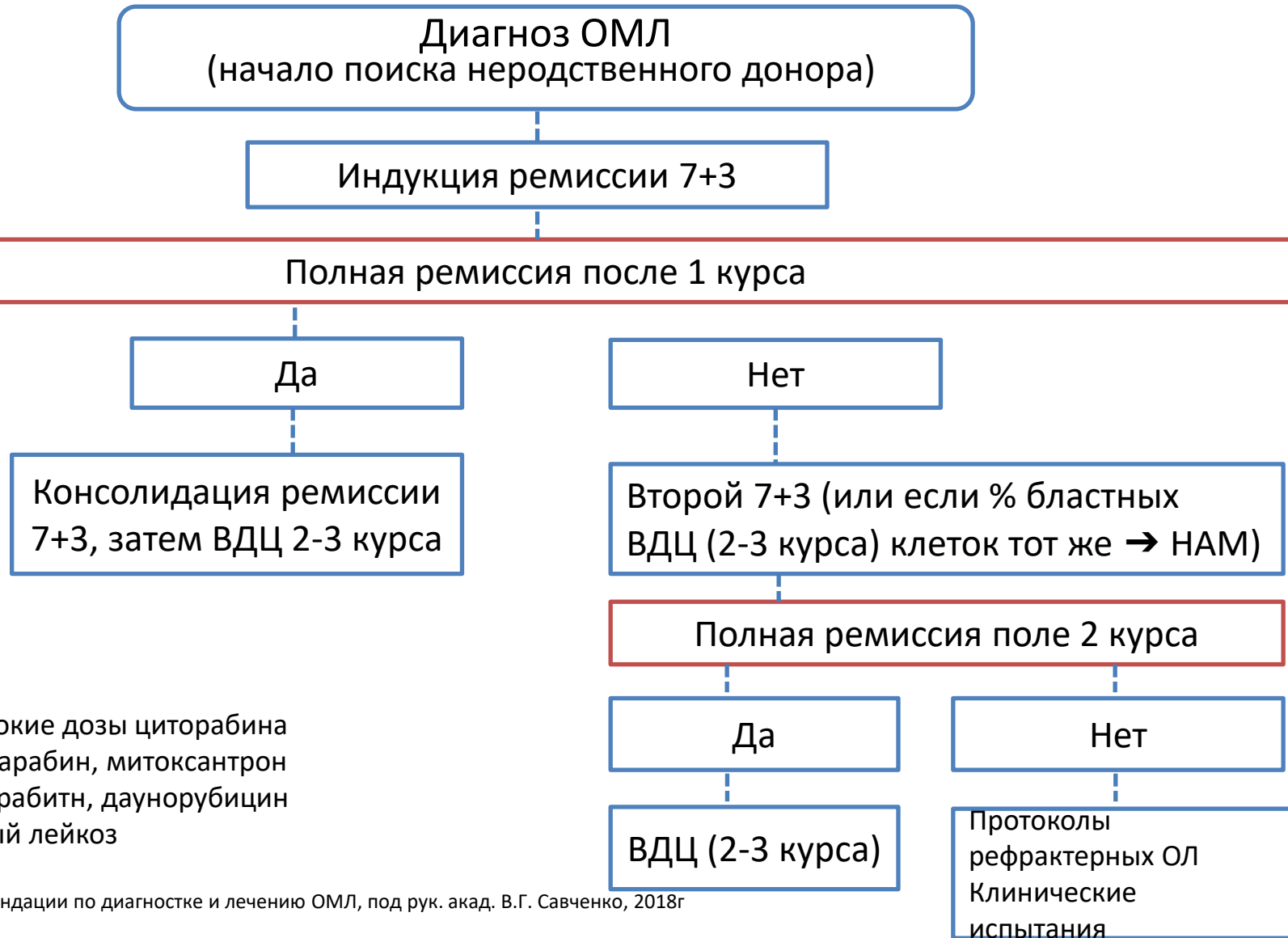
- Мутации гена IDH обнаруживаются у 10-20% пациентов с ОМЛ.
- Несмотря на то, что прогностическое значение мутаций IDH окончательно не определено, енаседениб в 2017 году был одобрен FDA для лечения пациентов с рецидивом/рефрактерным ОМЛ и мутацией IDH2.

ОВ у пациентов с P/P ОМЛ (n=176)



Общая выживаемость у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ОМЛ и мутацией IDH2 при терапии енаседенибом

# Алгоритм принятия решений у больных ОМЛ, моложе 60 лет



# Алгоритм принятия решений у больных ОМЛ, моложе 60 лет

Молекулярно-генетическое исследование до начала лечения выполнено

Да

Показание к алло-ТГСК:  
1. группа промежуточного риска  
2. группа высокого риска (в этой группе показана ранняя ТГСК - после достижения ПР)

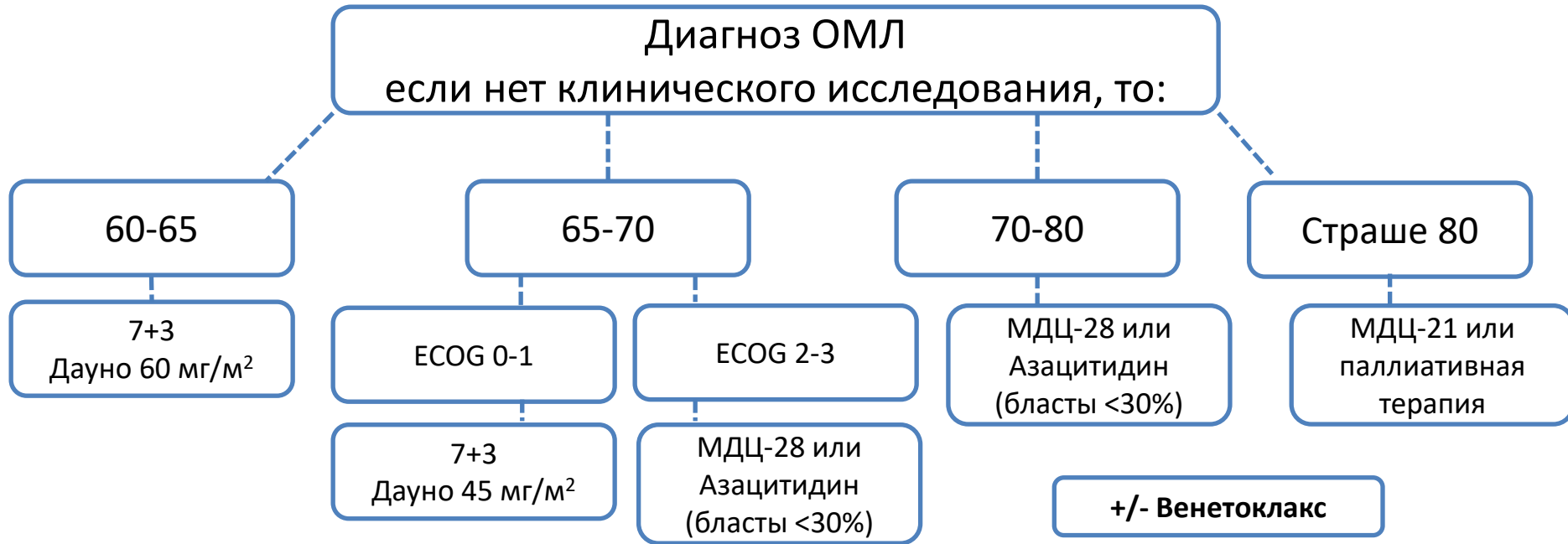
Нет

Показание к алло-ТГСК у всех, кому она может быть выполнена

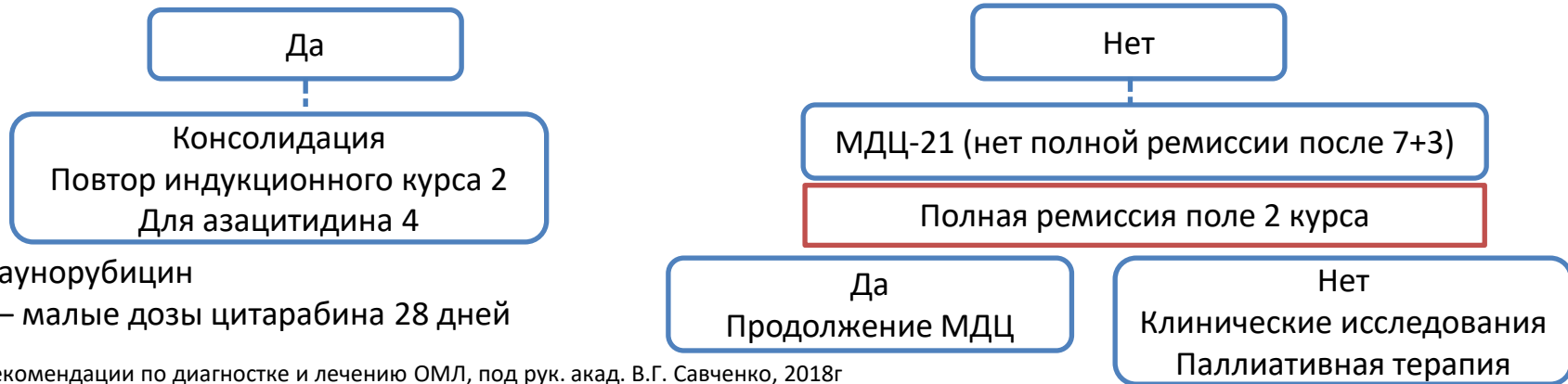
аллоТГСК не может быть выполнена

Поддерживающая терапия в течение как минимум одного года от начала терапии или в течение 2-х лет

# Алгоритм принятия решений у больных ОМЛ старше 60 лет



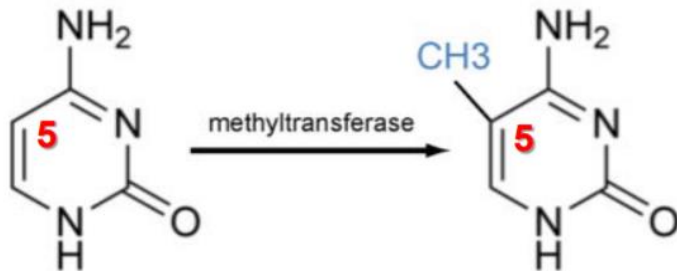
## Полная ремиссия после 1 курса



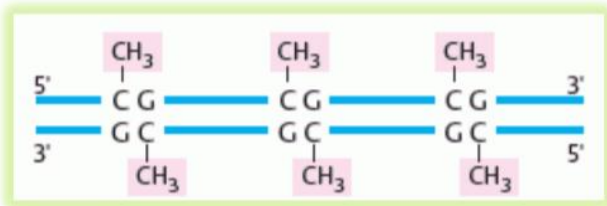
Дауно - даунорубицин  
МДЦ-28 – малые дозы цитарабина 28 дней

# Гипометилирующие агенты - азацитидин

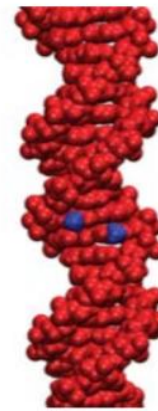
## Метилирование ДНК



<http://www.ks.uiuc.edu/Research/methylation/>



<http://my.science.ua/blog/epigenetika--mehanizm-dejstvija.html>



Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в позиции C<sup>5</sup> цитозинового кольца.

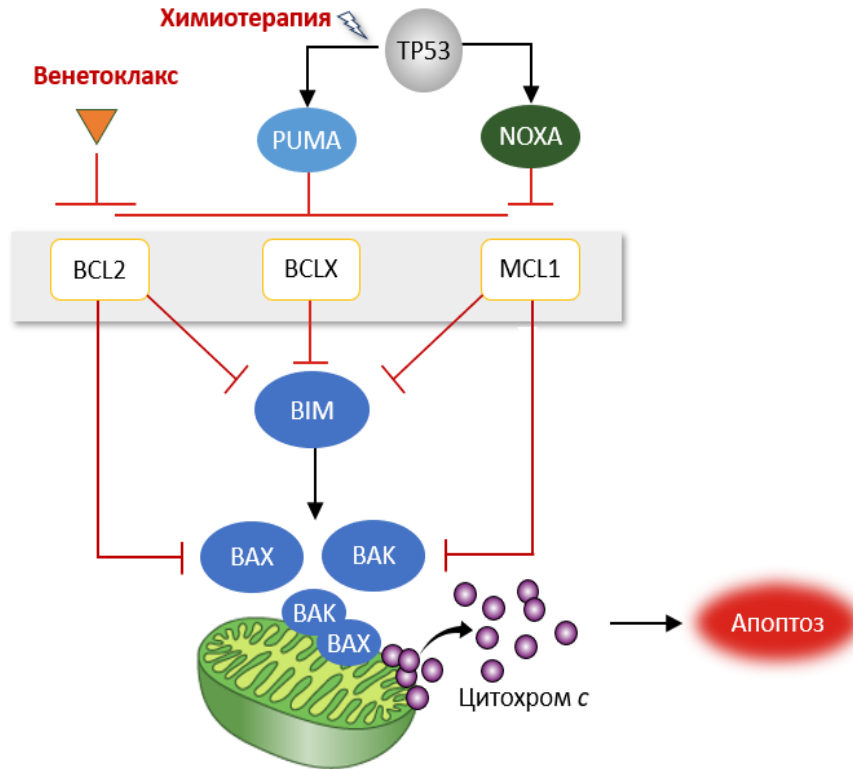
За процесс метилирования ДНК у млекопитающих отвечают четыре фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами (Dnmts).

# Азацитидин

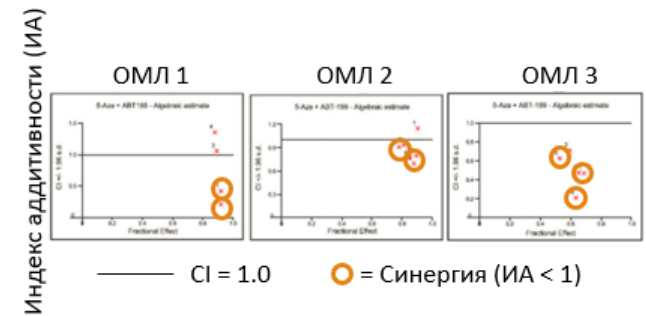
- Аналог пиримидинового нуклеозида цитидина, который способен инкорпорироваться в РНК и ДНК клеток-мишеней.
- Фосфорилирование азацитидина до его активной формы азацитидин трифосфата
- Внедрение азацитидина в структуру РНК
- цитотоксический потенциал препарата
- Воздействие на ДНК - гипометилирование ее ранее гиперметилированных участков
- Восстановление работы ряда «молчащих» генов опухолевой супрессии и индукция процессов дифференцировки клеток.



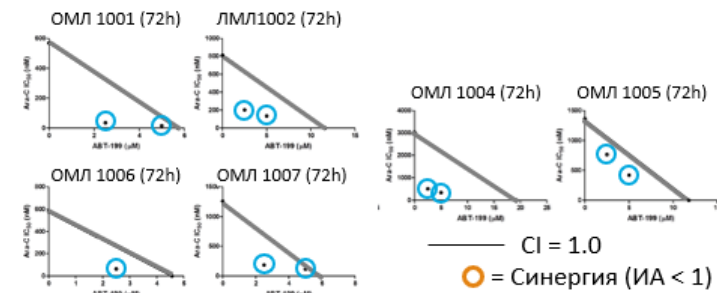
# Роль BCL-2 в терапии ОМЛ



Образцы от пациентов с первичным ОМЛ  
Венетоклакс + 5-азациитдин



Образцы от пациентов с первичным ОМЛ  
Венетоклакс + Цитарабин



- Сплошная линия показывает, что можно было бы ожидать, если бы действие двух препаратов было аддитивным
- Точки под линией указывают на синергический эффект

1. Scheffold A et al, Recent Results Cancer Res. 2018;212:215-242. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8\_11.
2. Bogenberger JM, et al. Leuk Lymphoma. 2015 January ; 56(1): 226–229.
3. Niu X, et al. Clin Cancer Res. 2016; 22(17): 4440–4451.

# Венетоклак в терапии ОМЛ: что необходимо знать?

## Синдром лизиса опухоли



- Оценка риска СЛО перед стартом терапии
- Выявление пациентов с высоким риском СЛО: лейкоциты более  $25 \times 10^9/\text{л}$ , мочевиная кислота более  $446 \text{ ммоль/л}$ , креатинин более  $124 \text{ ммоль/л}$



- Госпитализация пациентов в период ступенчатого повышения дозы Венетоклакса в 1 цикле
- Старт терапии венетоклаксом при уровне лейкоцитов менее  $25 \times 10^9/\text{л}$ , возможно применение гидроксимочевины



- Мониторинг синдрома СЛО
- Биохимическое исследование крови до, через 6/8 часов после каждой новой дозы и через 24 часа от приема последней повышающей дозы

## Лекарственное взаимодействие



- Редукция дозы венетоклакса на 50 % при совместном применении с умеренными ингибиторами СYP3A4



- Редукция дозы венетоклакса на 75 % при совместном применении с сильными ингибиторами СYP3A4



- Рассмотреть возможность перехода на альтернативные препараты при совместном применении с умеренными и сильными индукторами СYP3A4

## Венетоклак и Позаконазол

Фаза начала лечения и повышения дозы венетоклакса	Рекомендуемая доза
День 1	10 мг
День 2	20 мг
День 3	50 мг
День 4	70 мг
День 5-28	Доза венетоклакса 70 мг

## Управление цитопениями



- Оценка костного мозга на 21-28 день терапии
- При отсутствии ответа (бласты в КМ > 5%) продолжить терапию ВЕН без перерыва



- Если бласты в к.м. < 5% и АЧН <  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или Тромбоциты <  $25 \times 10^9/\text{л}$  прервать терапию Венетоклаксом и отложить следующий цикл до восстановления показателей крови



- Ежедневный мониторинг общего анализа крови
- Если восстановление показателей ОАК занимает более 1 недели или развивается серьезная цитопения возможна редукция дней приема венетоклакса 28-21-14



- Не рекомендуется редуцировать дозу Венетоклакса



- Медиана времени до ответа на терапии венетоклаксом 1-2 месяца, отсутствие ответа через 3-4 цикла терапии повод для рассмотрения вопроса о назначении альтернативной терапии

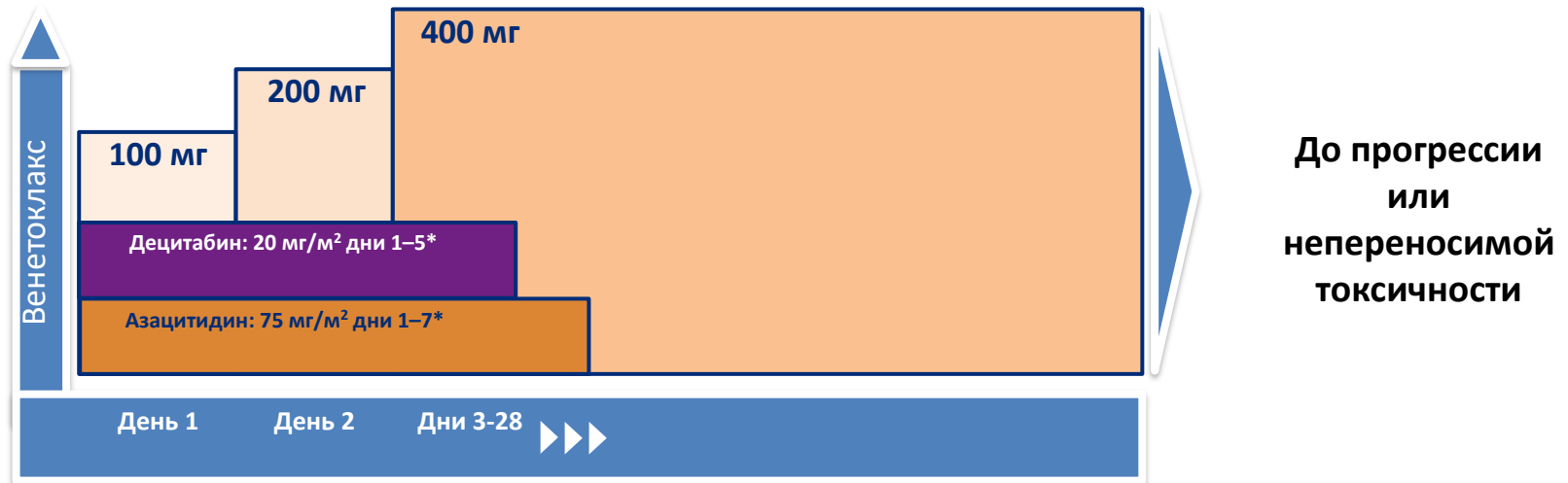


# Венетоклакс в терапии ОМЛ

11 апреля 2019 года:

Препарат Венеклекста в комбинации с азацитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина показан для лечения пациентов, у которых впервые диагностирован ОМЛ, и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом.

- **Количество лейкоцитов перед началом терапии венетоклаксом у всех пациентов должно быть  $< 25 \times 10^9/\text{л}$ , может потребоваться циторедукция перед началом терапии (гидроксимочевина).**



# Алгоритм принятия решений у больных ОМЛ старше 60 лет

- Вопрос об алло-ТКМ в возрасте 60--65 лет
- Поддерживающая терапия в течение 2 или 3 лет (предпочтительно) от момента достижения полной ремиссии:
  - ✓ 5+6-МП (2 дня) после индукции/консолидации 7+3
  - ✓ МДЦ-28 (длительность курсов может быть уменьшена до 14—21-го дня при развитии глубоких цитопений)
  - ✓ Азациитидин (возможно использование 5-дневных курсов).

6-МП – 6-меркаптопурин

МДЦ-28 – малые дозы цитарабина 28 дней

# Гематологическая токсичность

- **Нейтропения** – снижение общего количества лейкоцитов
- **Миелотоксический агранулоцитоз** - снижение числа нейтрофилов при уровне Ne менее 500 кл/мкл – высокий риск развития тяжелых инфекционных осложнений бактериальной, грибковой и вирусной этиологии
- **Анемия** – снижение уровня гемоглобина +/- количество Eг с развитием анемического синдрома
- **Тромбоцитопения** – снижение уровня тромбоцитов  
При снижении Tг до критического уровня  $20 \times 10^9$  /л наблюдается развитие геморрагического синдрома: кровотечения различной локализации
- **Панцитопения** – угнетение всех ростков кроветворения на фоне химиотерапии.

# Терапия сопровождения ОМЛ

## Последствия фебрильной нейтропении:

- Риск тяжелой инфекции и смерти
- Экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции
- Нарушение схем и режимов ХТ

## Анемия - снижение уровня Нв ниже 120 г/л

- Развивается у 90% пациентов, получающих химиотерапию.
- Анемия ухудшает качество жизни больных со злокачественными опухолями и оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость больных

## Последствия тромбоцитопении:

- Геморрагический синдром различной степени тяжести: от петехий до urgentных кровотечений (носовых, ЖКТ, маточных, легочных, геморрагических инсультов)

Антибиотики

Противогрибковые

Трансфузии ЭМОЛТ

Трансфузии тромбоцитов

Трансфузии СЗП

Терапия сопутствующих заболеваний

# Выводы

- Основой для всех режимов индукционной химиотерапии при ОМЛ является **схема терапии «7+3»** с применением даунорубицина или идарубицина.
- **Новые препараты дополняют** схему терапии «7+3», а не заменяют ее.
- У пациентов пожилого возраста, а также у пациентов молодого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологии, которым невозможно проведение химиотерапии по схеме «7+3», возможно **использование модифицированных режимов сниженной интенсивности** при этом с максимально возможным сохранением эффективности.
- У отдельных пациентов с **определенными мутациями**, для повышения эффективности химиотерапии применяется терапия **таргетными препаратами**.