



УНИВЕРЗИТЕТ "СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ  
Медицински факултет, Клиника за Хематологија

# “АКУТНИ ЛЕУКЕМИИ”


Нас. Доц. Д-р Светлана Крстевска Балканов

# Дефиниција:



Акутните леукемии се хетерогена група на малигни хематолошки неоплазми кои настануваат како резултат на генетска трансформација на матичните плурипотентни хематопоеетски клетки.

# Врз основа на линиска припадност на бластни клетки во леукемичен процес акутните леукемии се делат:

- Акутна миелобластна леукемија **AML**
  - Акутна лимфобластна леукемија **ALL**
- 

# Карактеристично за сите леукемии:

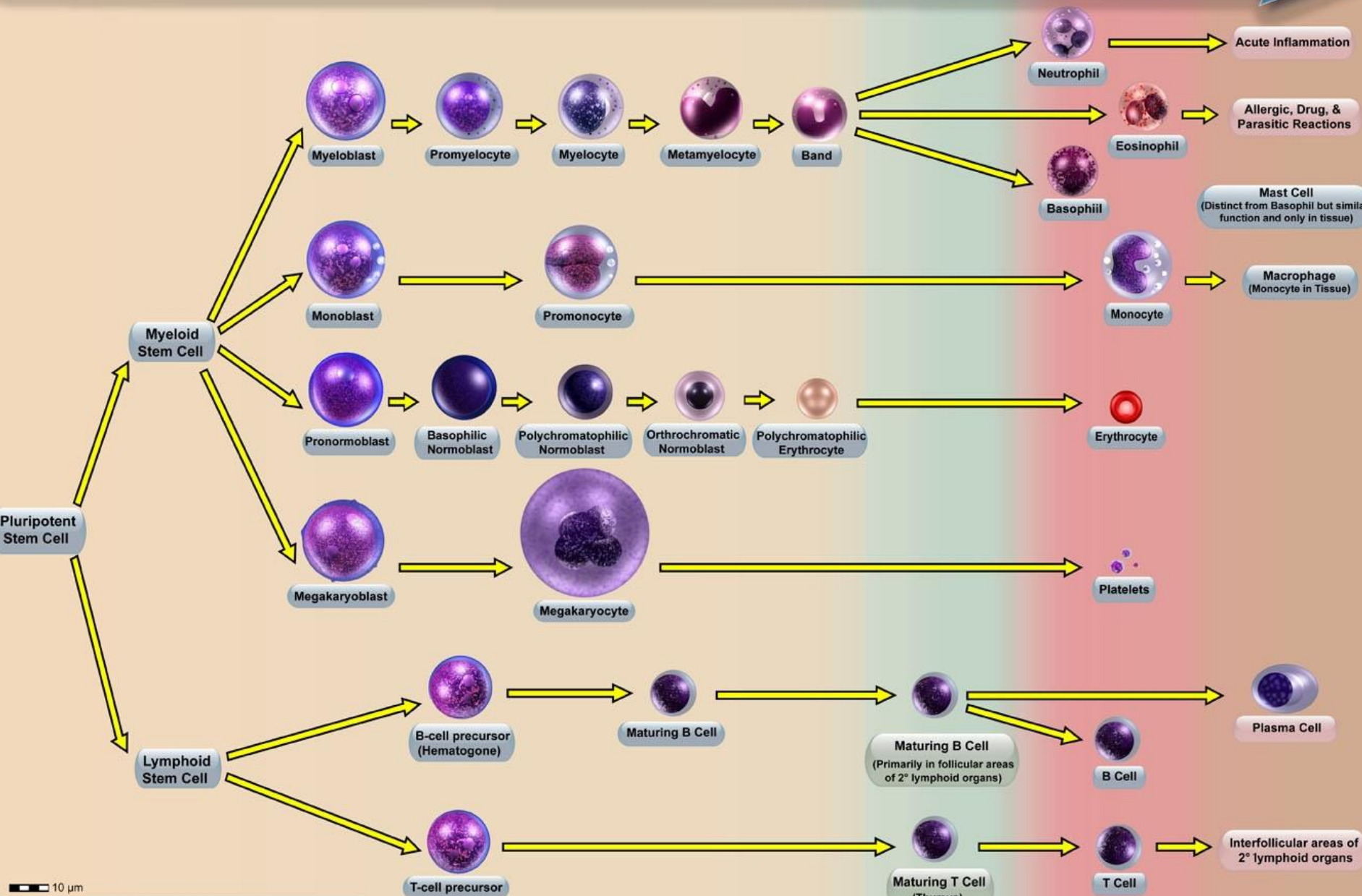
- Инфилтрација на коскена срцевина  $\geq$  20% бластни клетки
- Леукоцитоза или леукопенија
- Тромбоцитопенија
- Анемија
- Hiatus leukemicus
- нарушена клеточна пролиферација и диференцијација на белата лоза.

Bone Marrow

Lymphoid Tissue

Peripheral Blood

Tissue



10 μm

# Епидемиологија **AML**

- ▶ Инциденцата расте со возраста (1,9/100.000 <65 год., 18,6/100.000 >65год. средна возраст 68 год.) само 15% се помлади од 15 год. Почест е кај мажи во однос на жени (4,6 : 3,0).
- ▶ Инциденцата во САД 2009-2013 е 13,5/100.000 жители и инциденца на морталитет 6,8/100.000 жители
- ▶ Во РМ годишно се регистрираат околу 40 - 45 новодијагностицирани пациенти.



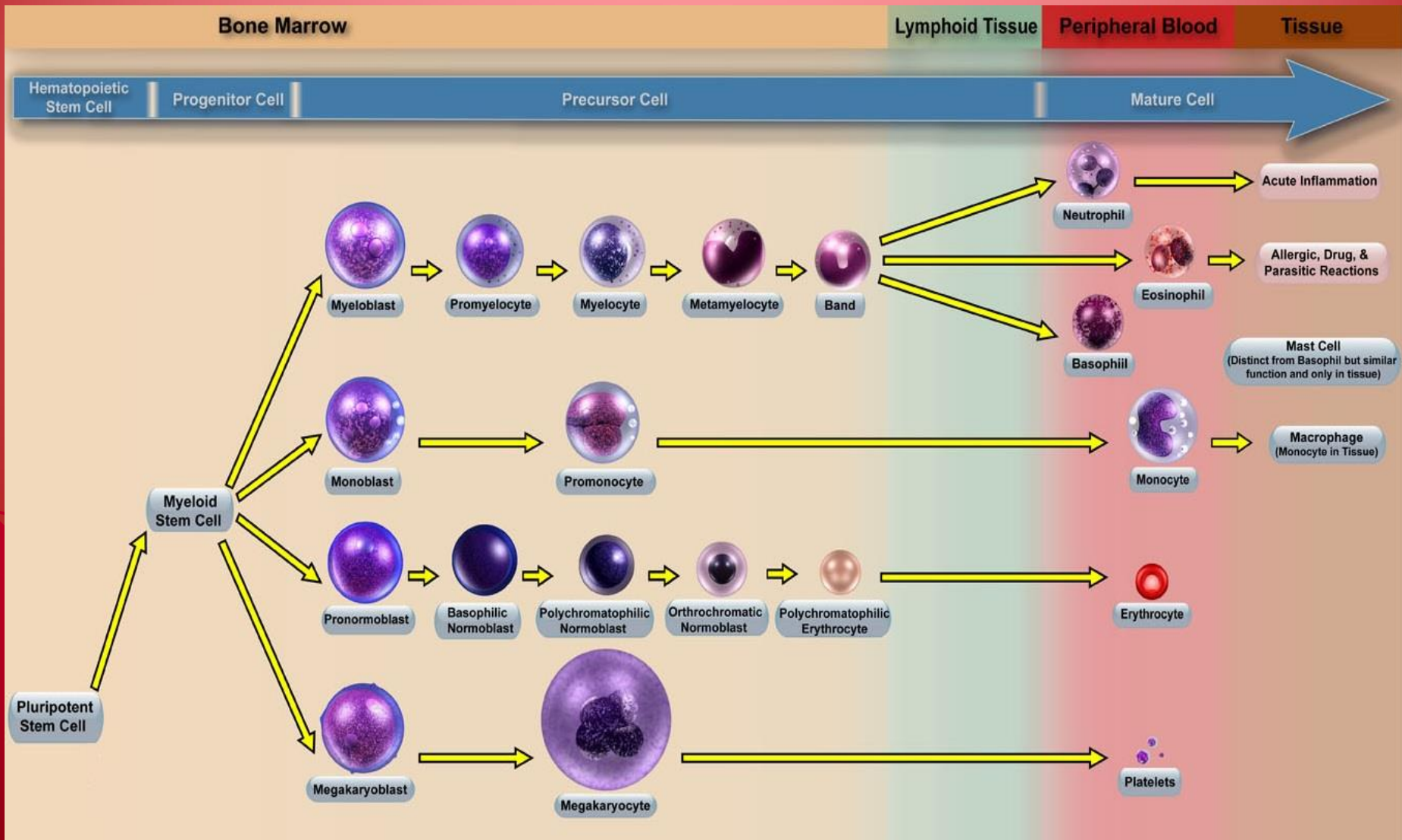
# Етиологија **AML**

- Јонизирачко зрачење
- Органски растворувачи
- Хербициди, пестициди
- Цитотоксични медикаменти (20% од **AL** )
- Инфекции со ретровируси
- Наследна предиспозиција (Down, Klinefelter, Patau sy, Fanconi an, Wiskot Aldrich)
- Бензени (цигари, издувни гасови)
- Алкохол во тек на бременост
- други клеточни заболувања (MDS, CML, PRV, PNH, prim thrombocytosis)

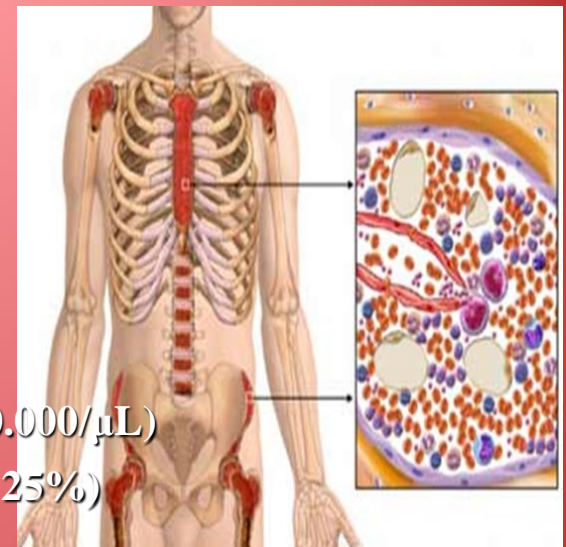
# ЛЕУКЕМОГЕНЕЗА **AML**

- Генетски абнормалности (55% присутни кај **AML**
  - Рекурентни транслокации
  - Активирачки мутации (BCR ABL 1 onkogen, FLT3- ITD, FLT3-TKD)
  - Мутација која го нарушува клеточниот циклус и апоптозата (NPM1, TP53del)
  - Епигенетски промени





# Дијагнозата на акутни леукемии



- **Анамнеза и статус**
  - Нормохромна и нормоцитна анемија
  - Леукоцитоза  $\sim 15000/\mu\text{L}$  ( $25-40\% < 5000/\mu\text{L}$ ,  $20\% > 100.000/\mu\text{L}$ )
  - Тромбоцитопенија ( $< 100.000/\mu\text{L} \sim 75\%$ ,  $< 25000/\mu\text{L} \sim 25\%$ )
- **KKS со Pf: BL ( $< 5\%$  нема бласти)**
- **Аспирација на коскена срцевина или биопсија,  $\geq 20\%$  бластни клетки, морфологија и цитохемија (MPO, SB, PAS, KF, esterasa)**
- **Имунофенотипизација**
- **Лабараториски анализи на крв и на урина**
  - Urea, creatinin, albumin, globulin, Ca, seFe, LDH acuricum, AST, ALT, AP
- **Цитогенетика (кариотипизација)**
- **Молекуларни анализи**
- **Функционални анализи (кардиоваскуларни, пулмонални, хепатални и ренални)**
- **Коагулационен статус**
- **Лумбална пункција**

## Клинички карактеристики на Акутни леукемии

### Системски:

- губиток на тежина
- треска, покачена телесна температура
- чести инфекции

### Бели дробови и срце

- диспнеа
- срцебиене

### Мускуларни

- слабост
- малаксалост

### Коски и зглобови

- болка
- осетливост

### Психолошки

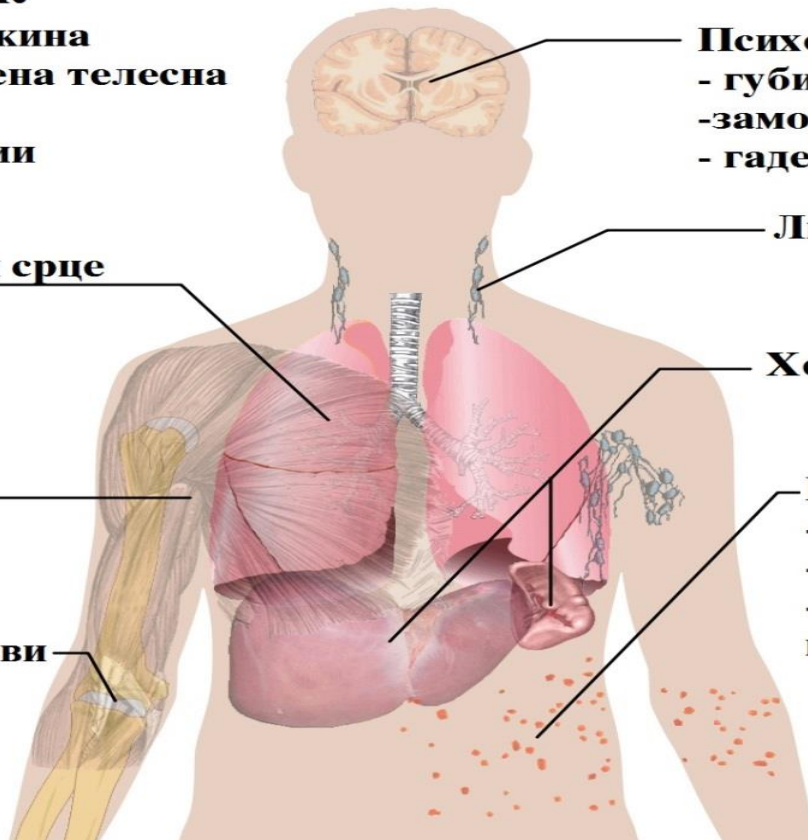
- губиток на апетит
- замор
- гадење

### Лимфаденопатија

### Хепатоспленомегалија

### Кожа

- бледило
- нојно потење
- крварење (пурпура, петехии, хематоми)



Неспецифични симптоми: кашлица, главоболка, гингивална хипертрофија, туморозни инфилтрати во кожа, лимни јазли, меки ткива и органи-хепар и слезинка, тестиси, ГИТ, ДИК.

# Цитохемија и морфологија на бласни клетки во периферија и коскена срцевина

MajGrunwald Giemsa

Myeloperoksidaza (MPO) / Sudan Black B (SBB)



positive

AML

+EST

+NSE

AML M1,  
M2, M3, M4

AML M4, M5

Negative

+ PAS

ALL, M6, M7

+ ORO

L3


AML M0  
Mix AL

# FAB vs WHO класификација:

- FAB критериуми

- Морфологија
- Цитохемија

- WHO критериуми

- Морфологија
  - Имунофенотипизација
  - Генетски одлики
  - Кариотипизација
  - Клинички одлики
- 

# FAB КЛАСИФИКАЦИЈА AML (1976)

FAB подтип	Име	Возрасни AML пациенти (%)
M0	Недефинирана акутна миелобласна леукемија	5%
M1	Акутна миелобласна леукемија со минимално зреење	15%
M2	Акутна миелобласна леукемија со зреење	25%
M3	Акутна промиелоцитна леукемија	10%
M4	Акутна миеломоноцитна леукемија	20%
M4eos	Акутна миеломоноцитна леукемија со еозинофилија	5%
M5	акутна моноцитна леукемија	10%
M6	Акутна еритроидна леукемија	5%
M7	Акутна мегакариобласна леукемија	5%

# WHO КЛАСИФИКАЦИЈА (2008)

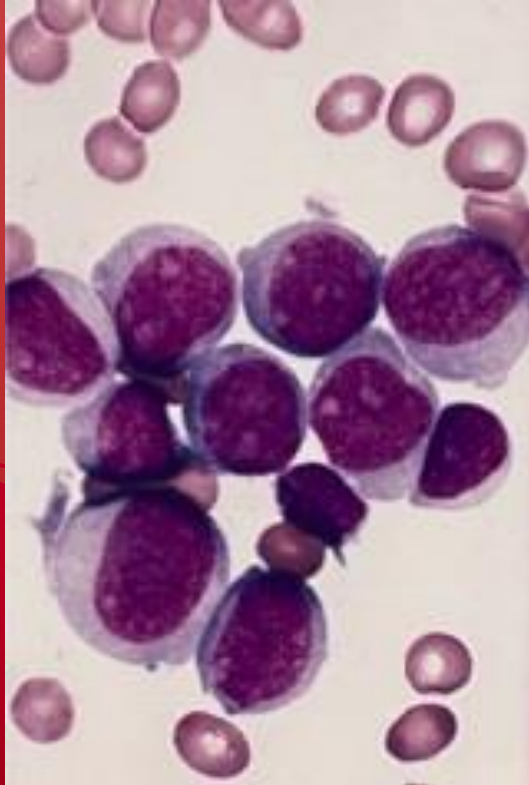
- Акутна миелоидна леукемија со рекурентни генетски абнормалности
  - AML t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
  - AML inv(16)(p13.1;q22) / t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MSX1
  - Акутна промиелоцитна леукемија (APL) t(15;17)(q22;q12); PML-RAR $\alpha$
  - AML t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL\*\*
  - AML t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
  - AML inv(3)(q21;q26.2) / t(3;3)(q21;q25.2); RPN1-EV11
  - AML (мегакариобластна) t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
  - Привремени ентитети: AML NPM1 мутација
  - Привремени ентитети: AML CEBVA мутација

- Акутна миелоидна леукемија поврзана со миелодиспластични промени
- Неоплазма поврзана со терапија
- Акутна миелоидна леукемија, не поинаку специфицирана
  - Акутна миелоидна леукемија со минимална диференцијација
  - Акутна миелоидна леукемија без зреење
  - Акутна миелоидна леукемија со зреење
  - Акутна миеломоноцитна леукемија
  - Акутна монобластна/моноцитна леукемија
  - Акутна еритроидна леукемија
    - чиста еритроидна леукемија
    - Еритролеукемија, еритроидна/миелоидна

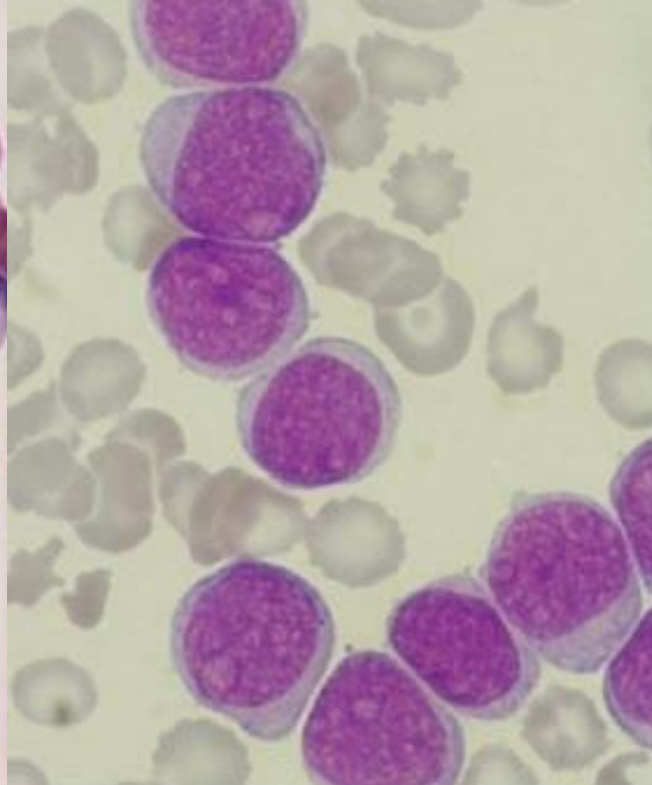


- Акутна мегакариобластна леукемија
- Акутна базофилна леукемија
- Акутна панмиелоза со миелофиброза акутна миелофиброза; акутна миелосклероза
- Миелоиден сарком (екстрамедуларен миелоиден тумор; гранулоцитен сарком, хлором)
- Миелоидна пролиферација асоцирана со Down синдром
  - Транзиторна абнормална миелопоеза (синоним Транзиторна миелопролиферативна болест)
  - Миелоидна леукемија поврзана со Down синдром
- Бластна плазмоцитοидна дендритична неоплазма

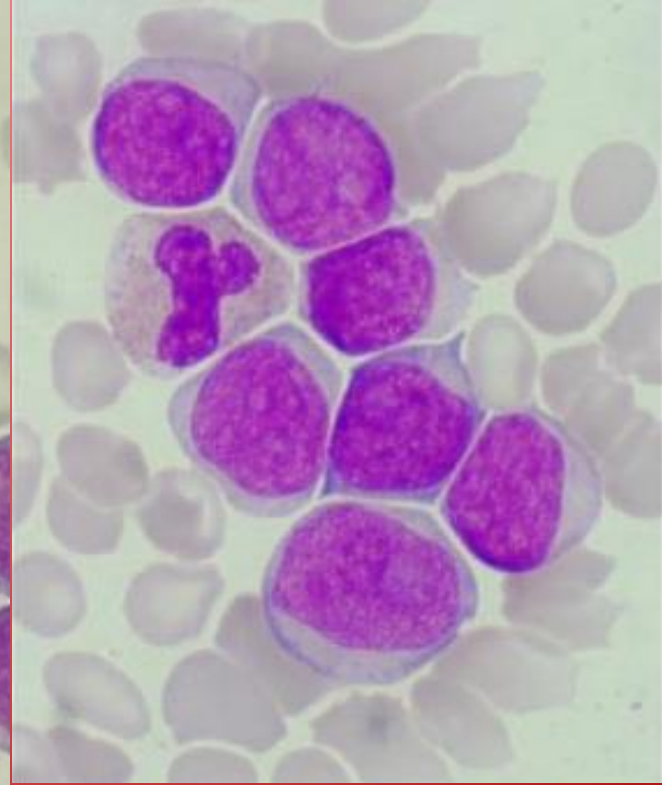
# Цитохемија и морфологија на бластните клетки



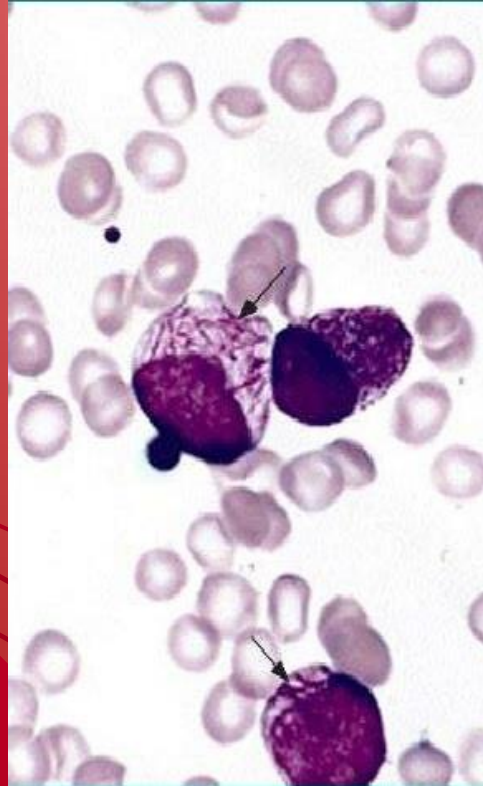
AML-M0



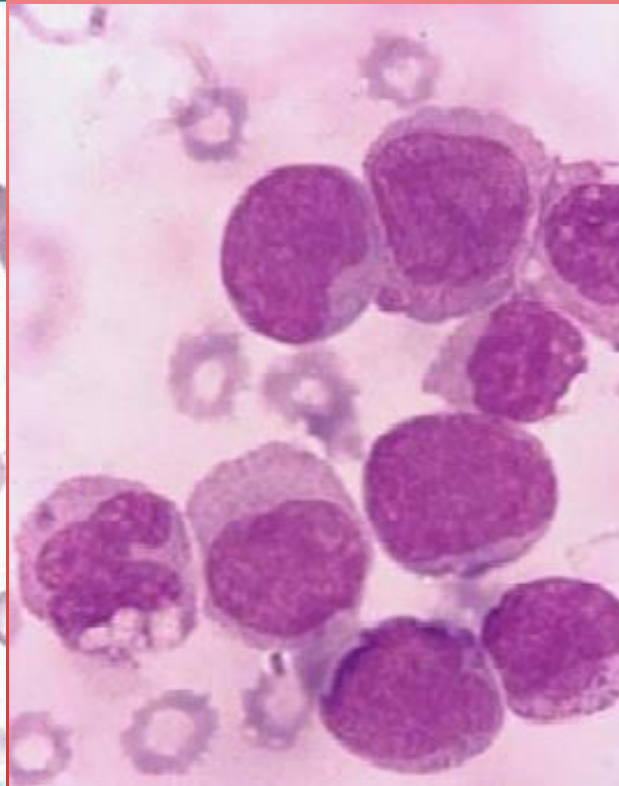
AML-M1



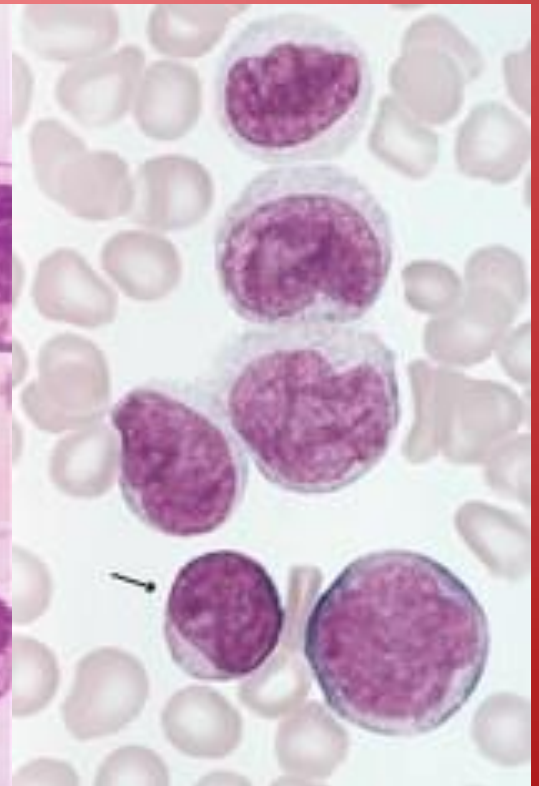
AML-M2



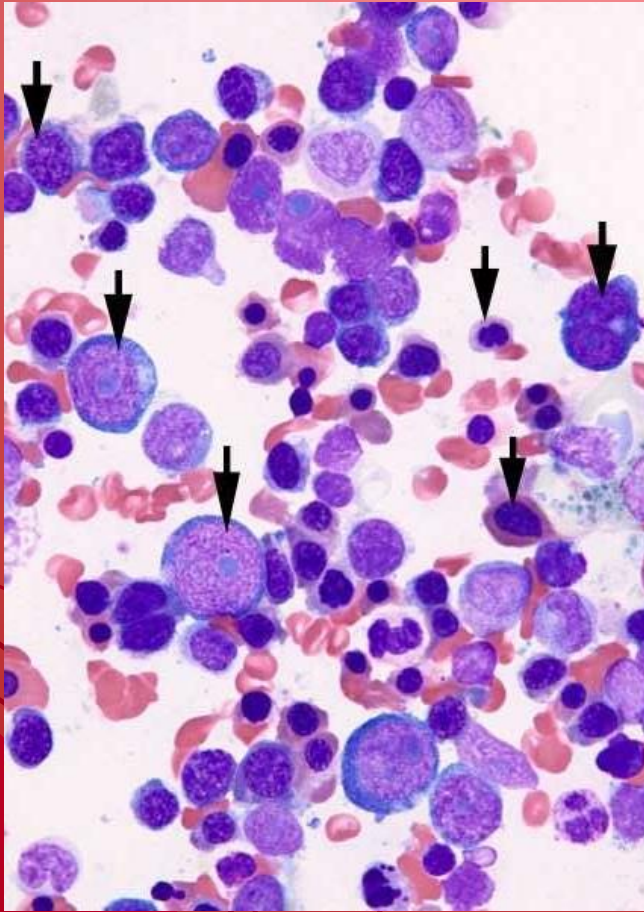
AML-M3



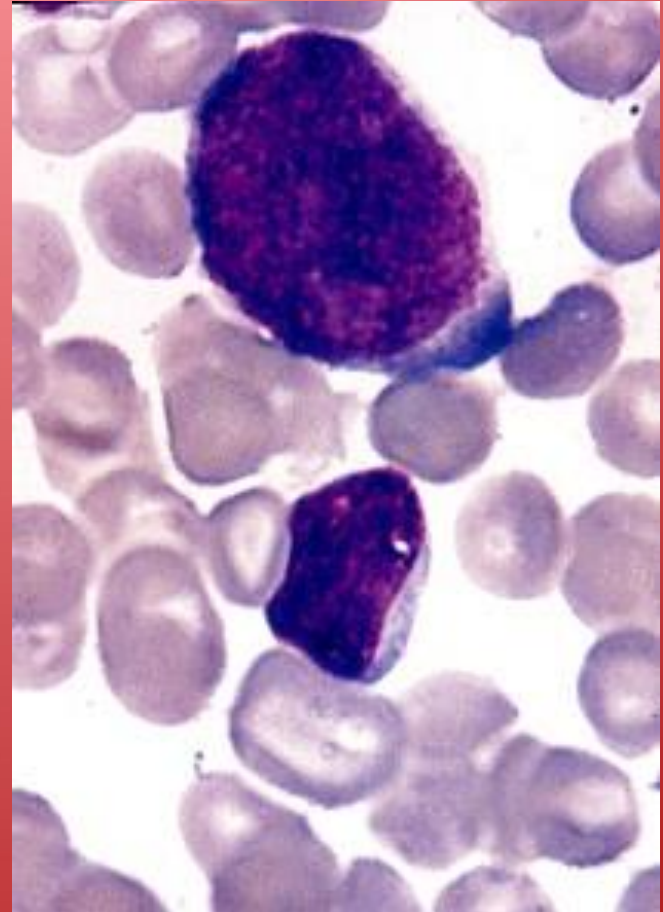
AML-M4



AML-M5



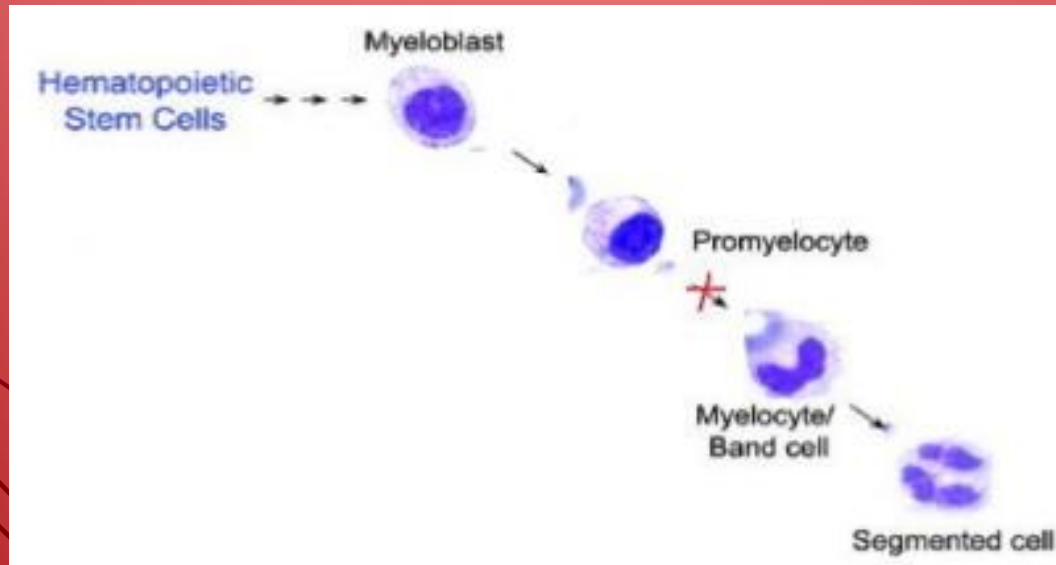
AML-M6



AML-M7

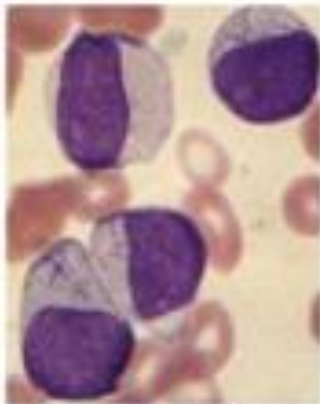
# AML M3

- APL е карактеризирана со акумулација на бласти блокирани во промиелоцитен стадиум на диференцијација.

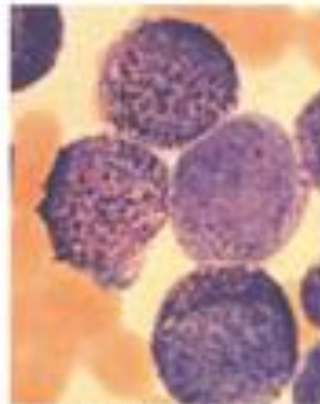


85% излекување, DIC, t(15;17), PML-RAR $\alpha$ ,

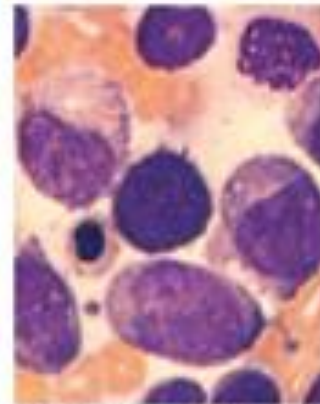
# AML



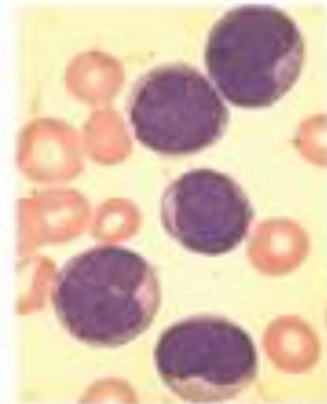
Myeloblastic



Promyelocytic



Myelomonocytic



Monocytic

t(8;21)	t(15;17)	t(8;21)	t(9;11)
AML1   ETO	PML   RAR $\alpha$	AML1   ETO	MLL   AF9
t(6;9)	t(11;17)	inv(16)/t(16;16)	inv (8)
DEK   CAN	PLZF   RAR $\alpha$	CBFb   MYH11	MOZ   TIF2
	t(5;17)	t(8;16)	t(8;16)
	NPM   RAR $\alpha$	MOZ   CBP	MOZ   CBP
	t(11;17)	t(6;9)	
	NuMA   RAR $\alpha$	DEK   CAN	
	t(17;17)		
	(Stat)b5   RAR $\alpha$		

APL t(15;17)

Granulirani i negranulirani varijanti  
na promielociti so RAR receptori

Myeloblast

AML M4 inv(16)/ t(16;16)

Monociti i granulociti so abnormalna  
eozinofilna komponenta

Prekin vo maturacijata

AML M5 t(9;11)/11q23

Monociti

AML M0, M1, M2

t(8;21)

C/EBP $\alpha$  mutacii

## Главни прогностички

- ▶ Поодмината возраст >60 год
- ▶ Слаб перформанс статус предтретман
- ▶ Високи вредности на леукоцитите >20000
- ▶ Сек. АЛ по претходна хематолошка болест или хемотерапија
- ▶ Постигање на CR по индукиционен третман

## фактори кај

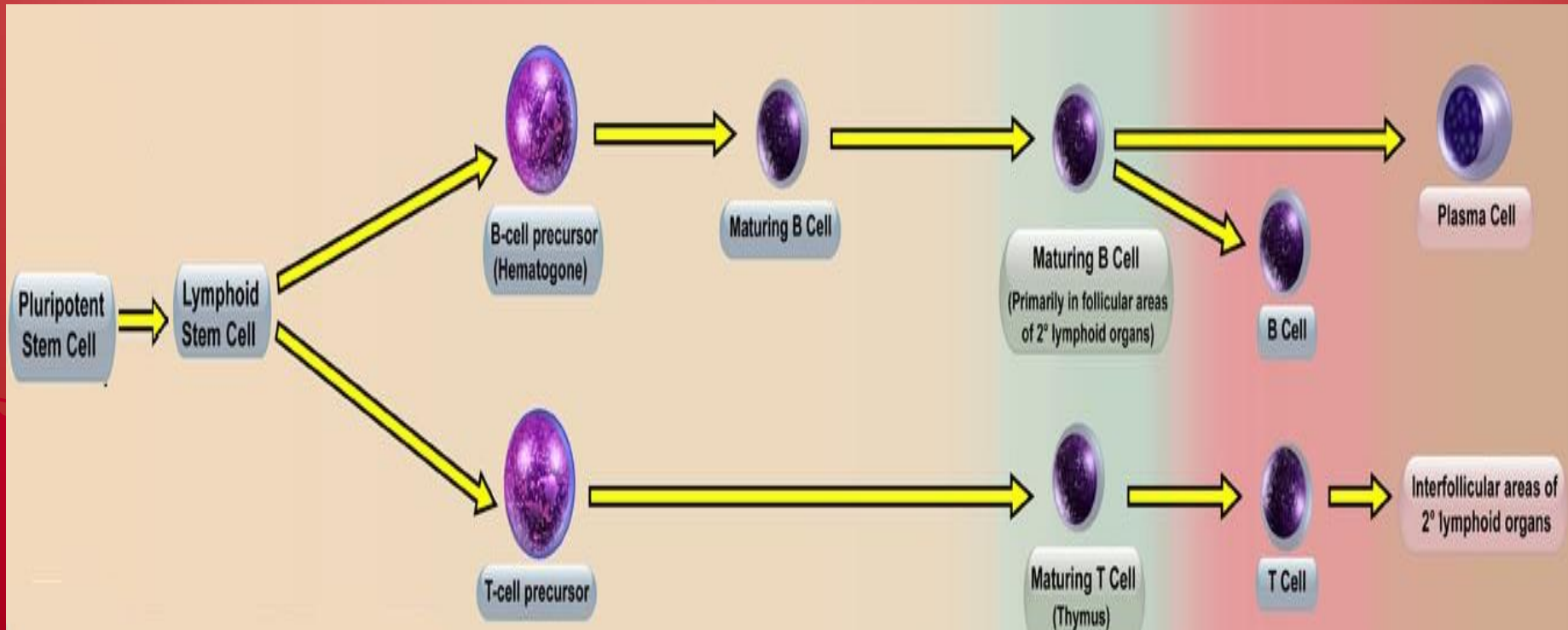
- ▶ Цитогенетски абнормалности
  - Добра прогноза: t(8;21), t(15;17), inv(16)
  - Интермедиерна: norm., +8, +21, +22, del(7q), del(9q), abn 11q23
  - Лоша прогноза: -5, -7, del(5q), abn 3q, complex cariotype
- ▶ Високи вредности на LDH
- ▶ Специфичен генотип : FLT3-ITD, NPM1, CEBRA, c-KIT

## AML

- ▶ Морфологија по FAB (+ M0, M6, M7)
- ▶ позитивна прогноза (M2, M4)
- ▶ неповолна прогноза кај (CD 34+, MDR1+, bifenotype)
- ▶ Екстра медуларно заболување



# Потекло и развој на лимфоидните клетки



# Субкласификација на ALL

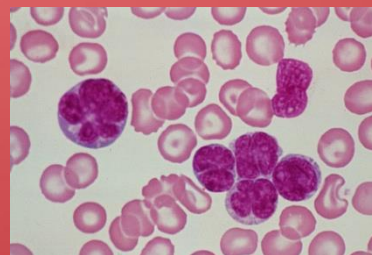
- Pre-B ALL



- B ALL



- T ALL



- Nediferencirana ALL



# FAB КЛАСИФИКАЦИЈА

## ALL

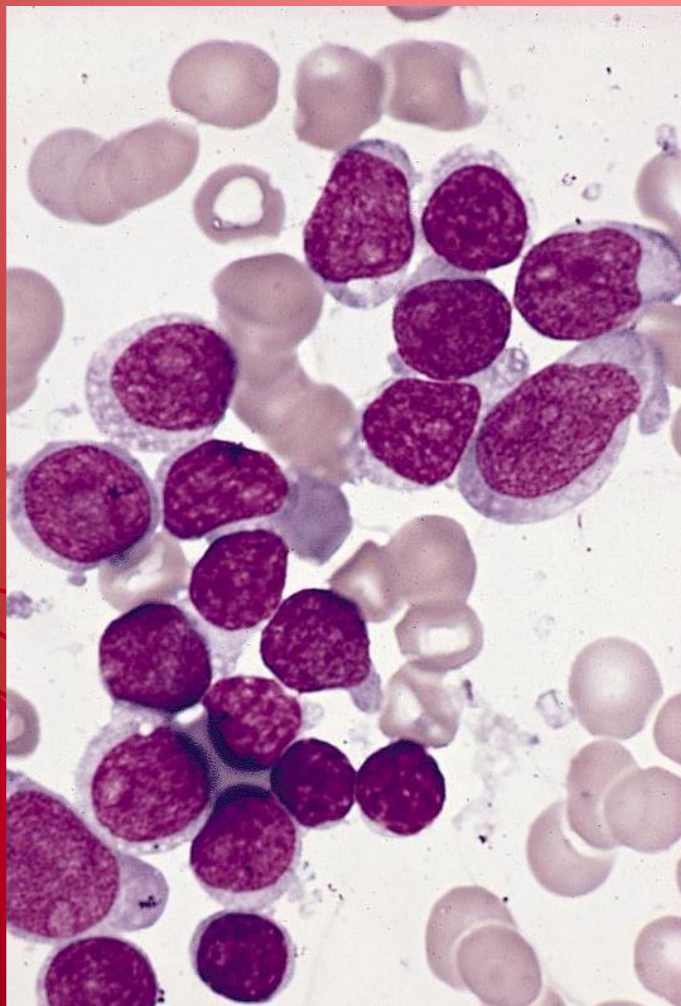
FAB подтип	Име	Возрасни AML пациенти (%)
L1	Мали хомогени бласти главно кај деца	%
L2	Големи хетерогени бласти главно кај возрасни	%
L3	Големи базофилни Б бласти со вакуоли “Burkitt”	%

# WHO КЛАСИФИКАЦИЈА

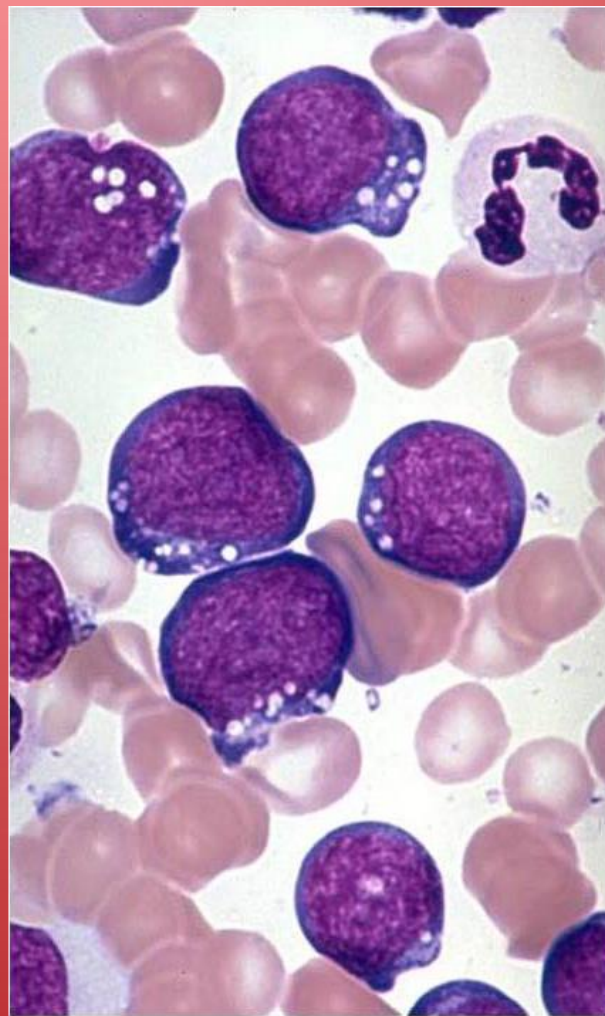
## ALL

- B – ALL/Lymphom t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1
- B – ALL/Lymphom t(v;11q23); MLL rearra.
- B – ALL/Lymphom t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- B – ALL/Lymphom hyperdiploidy
- B – ALL/Lymphom hypodiploidy
- B – ALL/Lymphom t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
- B – ALL/Lymphom t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
- T - ALL/Lymphom

# Морфологија на бластни клетки кај ALL во коскена срцевина



ALL L2



ALL L3

## ● Билиниски акутни леукемии

- Акутна недиференцирана леукемија
- Акутна леукемија со мешан фенотип со  $t(9;22)(q34;q11.2)$ ; BCP-ABL1
- Акутна леукемија со мешан фенотип со  $t(p11;q23)$ ; MLL преуредување
- Акутна леукемија со мешан фенотип, Б/миелоидна, НОС
- Акутна леукемија со мешан фенотип со Т/миелоидна НОС
- Привремен ентитет: Натурал килер (НК) клеточна лимфобластна леукемија/ лимфом

# Антигенски обележја кај ALL

•AG	•B-Loza	•T-Loza
<ul style="list-style-type: none"> <li>•HLA Dr</li> <li>•Tdt</li> <li>•CD34</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•+</li> <li>•+</li> <li>•+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•0 to +</li> <li>•+</li> <li>•0</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•CD19</li> <li>•C 22</li> <li>•CD10</li> <li>•CD20</li> <li>•Cyt-<math>\mu</math></li> <li>•SIg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•+</li> <li>•cALL kaj postari</li> <li>•cALL kaj postari</li> <li>•Pre-B kaj postari</li> <li>•Pre-B kaj postari</li> <li>•B-ALL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pre-T</li> <li>•Pre-T</li> <li>•Pre-T</li> <li>•0</li> <li>•0</li> <li>•0</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•CD7</li> <li>•CD3</li> <li>•CD5</li> <li>•CD2</li> <li>•CD1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•0</li> <li>•0</li> <li>•0</li> <li>•0</li> <li>•0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•+</li> <li>•+</li> <li>•+</li> <li>•T-ALL</li> <li>•T-ALL</li> </ul>

# Прогностички фактори кај ALL

	Povolna prognoza	Ne povolna prognoza
WBC	< 50,000/ $\mu$ L	$\geq$ 50,000/ $\mu$ L
Vozrast	1 - 10	< 1 or $\geq$ 10
Pol	Zeni	Mazi
Imunofenotip	B-cell	T-cell i mesani
Karyotype	Hyperploidy Trisomy 4, 10, 17 t(12;21) (TEL/AML1)	Hypoploidy Trisomy 5 t(1;19 (E2A/PBX1) Mixed lineage leukemia T(9;22) (Ph)
BM blasti vo indukcija	Namaluvane vo tek na 7 dena	Nema namaluvane vo tek na 7 dena
Reakcija na terapija	CR vo tek na 4 nedeli	Perzistentna rezidualna bolest
CNS zasegane	Nema	Ima



# CD маркери кај хематолимфоидни неоплазми

Сите бели клетки	CD 45 (LCA)
Миелоидни клетки	Anti-MPO, CD13, CD33, CD14, CD117
Моноцитни маркери	CD14, CD64
Мегакариоцитни маркери	CD41, CD61
B клетки	cyCD22, CD22, CD19, CD20, FMC7, CD23, CD79A, CD79B, Smlg, Igm
T клетки	cyCD3, CD3, CD2, CD5, CD7, CD8, TCR- $\alpha/\beta$ , TCR- $\gamma/\delta$
NK клетки	CD16, CD56, CD57
Плазма клетки	CD38, CD138, Kappa & Lambda ланци
Бласти	CD34, TdT
Други маркери	HLA-DR, CD55, CD59, cyclin D1, glycophorin A

Автозна улцерација  
на слузница кај  
Акутна леукемија



Хипертрофија на  
гингиви кај  
Акутна леукемија



Хематоми по кожа



Егзулцерации и хематоми по кожа



Леукемични инфилтрати

# Терапија на AML

Индукциона хемотерапија: Cytarabine 100-200mg/m<sup>2</sup>/den + Daunorubicin 60-90mg/m<sup>2</sup>/den (7+3)

- Златен стандард на третман на AML



Супортивен третман со: антибиотици, антимиотици, антивирусни лекови, рекомбинантни хематопоетски фактори на раст, крв и крвни деривати (еритроцити, тромбоцитни концентрати, плазма),

Изолација на пациентот

Поставување на централен венски катетер

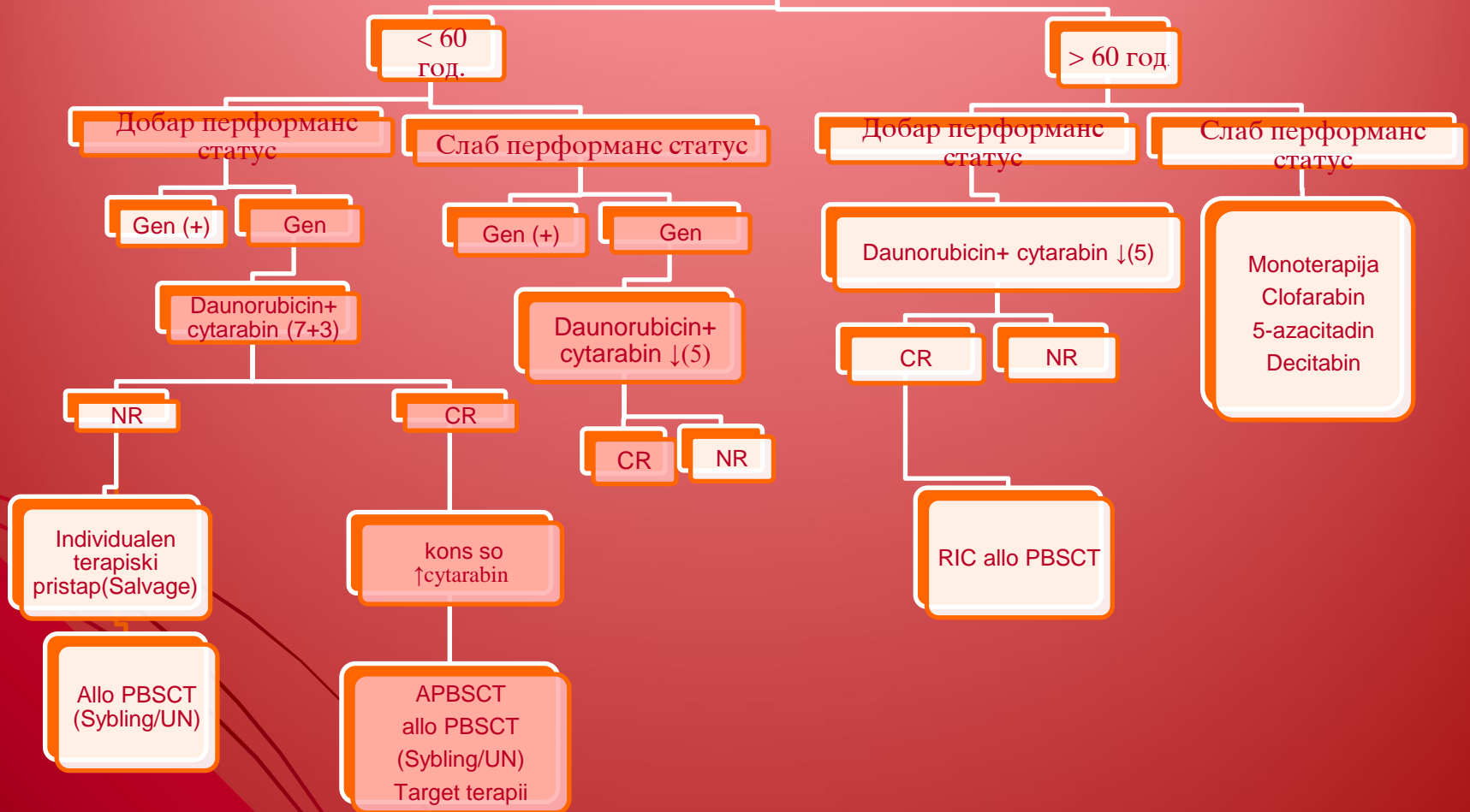
Метаболно менаџирање (баланс на електролити и течности, нутриција, хиперурикемија, мониторинг на хепатални и ренални функции)

Психолошка поддршка

# Терапија на АМЛ

- Индукциона терапија
- Консолидациона терапија
- Трансплантација со аутологни матични клетки.
- Трансплантација со алогени матични клетки (од сроден и несроден ХЛА идентичен дарител)
- Терапија на одржување - хемотерапија

# Алгоритам на третман на пациенти со АМЛ индукција



# Терапија на ALL

Индукциона терапија кај млади адулти и возрасни: HyperCVAD,




Супортивен третман со: антибиотици, антимиотици, антивирусни лекови, рекомбинантни хематопоетски фактори на раст, крв и крвни деривати (еритроцити, тромбоцитни концентрати, плазма)

# Терапија на ALL

- Индукциона терапија
- Консолидациона терапија
- Терапија на одржување - хемотерапија (18-24 месеци) кај млади и нискоризични пациенти
- Трансплатација со алогени матични клетки (од сроден и несроден ХЛА идентичен дарител)



**“ Hair loss is a side effect of chemotherapy, and cancer is a side effect of life”**





Ви Благодарам на Вашето  
внимание