

Ostre białaczki

Ostre białaczki

- Nowotwory układu krwiotwórczego, których istotą jest proliferacja i kumulacja klonu transformowanych nowotworowo komórek wywodzących się z wczesnych stadiów rozwojowych hematopoezy
- Zapadalność roczna około 3,5 /100 000 mieszkańców
- Etiologia:
 - wirusy
 - związki chemiczne
 - leki
 - promieniowanie jonizujące
 - predyspozycja genetyczna
- Transformacja nowotworowa – proces wielostopniowy

Ostre białaczki

- **Podział**

- **Szpikowe (nieлимfoblastyczne) (ang. acute myeloid leukemia- AML)**

- dorośli 85%-90%
- dzieci < 10 roku życia 15%

- **Limfoblastyczne (ang. acute lymphoblastic leukemia- ALL)**

- dorośli 10%-15%
- dzieci 85-90%

Objawy ostrych białaczek – niespecyficzne

- zakażenia
- objawy skazy krwotocznej
- osłabienie
- bóle kostne
- powiększenie węzłów chłonnych, organomegalia
- objawy związane z naciekaniem innych narządów i tkanek
 - OUN, gonady, przewód pokarmowych, skóra

Diagnostyka ostrych białaczek

- **Badanie kliniczne, ocena stanu klinicznego chorego**
 - Badania obrazowe, EKG, echokardiografia, USG j brzusznej, RTG klatki piersiowej
 - Badania laboratoryjne:
 - morfologia, badania biochemiczne, CRP, posiewy, badania układu krzepnięcia
 - Grupa krwi chorego!
- **Określenie typu i podtypu ostrej białaczki**
 - Ocena cytomorfologiczna komórek szpiku i krwi, ocena histopatologiczna szpiku
 - Badanie cytochemiczne szpiku
 - Immunocytometria- badanie immunofenotypu blastów
 - Badanie cytogenetyczne / molekularne

Strategia leczenia ostrych białaczek

- **Indukcja remisji**
- **Leczenie poremisyjne**
 - Intensyfikacja/konsolidacja (synonimy) remisji
 - Transplantacja allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT)
 - Transplantacja autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT)
 - Leczenie podtrzymujące remisję
- **Profilaktyka zmian w OUN (obligatoryjnie w ALL)**
- **Leczenie wznowy i oporności**

Ostre białaczki szpikowe (AML)

- Mediana wieku chorych 60-65 lat
- Roczna zapadalność
 - 3,5/100 000 osób populacji w wieku 50 lat
 - 10/100 000 osób populacji w wieku > 60 lat
 - 25/100 000 osób populacji w wieku > 80 lat

Ostre białaczki szpikowe- podział etiopatogenetyczny

- **Pierwotne**
- **Wtórne**
 - Poprzedzone chorobą hematologiczną
 - MDS (zespoły mielodysplastyczne)
 - NNH (nocna napadowa hemoglobinuria)
 - Nowotwory mieloidalne (np. czerwienica prawdziwa, zwłóknienie szpiku)
- **Związane z wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią**
 - Leki alkilujące
 - delecje długiego ramienia chromosomu 5 lub 7;
 - 3-5 lat po leczeniu
 - Inhibitory topoizomerazy II DNA (np. antracykliny, etoposid, amsakryna)
 - rearanżacja genu MLL w obrębie 11q23;
 - 12-18 miesięcy po leczeniu

Określanie podtypu cytomorfologicznego AML

- Ocena cytomorfologiczna
- Badania cytochemiczne
 - aktywność mieloperoksydazy (MPO)
 - barwienie Sudanem Czarnym
 - aktywność niespecyficzných esteraz
- Badanie immunofenotypowe

Oznaczenie antygenów:

- Komórek prekursorowych:
 - CD34, HLA-DR
- Antygenów mieloidalnych:
 - CD117, CD13, CD33, CD11b, CD15, cMPO
- Antygenów linii monocytarnej:
 - CD14, CD64

Ostre białaczki szpikowe- podział grupy francusko-amerykańsko-brytyjskiej (podział FAB z 1976)

Podział oparty na obrazie cytomorfologicznym i cytochemicznych

- Mo – ostra białaczka bez cech różnicowania
- M1 - ostra białaczka mieloblastyczna bez cech dojrzewania
- M2 - ostra białaczka mieloblastyczna z cechami dojrzewania
- M3 – ostra białaczka promielocytowa
- M4 – ostra białaczka mielomonocytowa
- M5 – ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa
- M6 – ostra białaczka erytroblastyczna
- M7 – ostra białaczka megakariocytowa

Ostre białaczki szpikowe- podział wg WHO 2008/2016

- Ostre białaczki szpikowe z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wybrane najważniejsze przykłady)

- t (8:21)
- t (15:17): AML M3
- inv (16)



Korzystne zaburzenia cytogenetyczne

- zmiany 11q23
- t (6;9): często bazofilia, wieloliniowa dysplazja



Niekorzystne zaburzenia
cytogenetyczne

- Ostre białaczki szpikowe związane ze zmianami mielodysplastycznymi
- Ostre białaczki szpikowe poprzedzone wcześniejszą chemio- lub radioterapią
- Ostre białaczki szpikowe o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej- klasyfikowane zgodnie z wcześniejszymi zmodyfikowanymi kryteriami FAB

Najważniejsze molekularne czynniki ryzyka (niekorzystne czynniki prognostyczne) w AML

- **FLT3**

- Receptorowa kinaza tyrozynowa
- Ekspresja na krwiotwórczych komórkach macierzystych
- Pośredniczy w przekazywaniu sygnału prowadzącego do różnicowania i proliferacji komórki

- **Mutacje genu FLT3- 30-35% AML**

- ITD (internal tandem duplication) – 20-25% AML
- **Niekorzystny czynnik rokowniczy!**

Najważniejsze korzystne molekularne czynniki prognostyczne w AML

- **Mutacje NPM1**
 - (nukleofosminy)
- **Mutacje CEBPA**
 - (CCAAT/enhancer-binding protein alfa)

Indukcja remisji

- **Chemioterapia standardowa „3+7”**
 - Antracyklina przez 3 dni
plus
 - Ara-C przez 7 dni
- CR (całkowita remisja)- 60-70% chorych
- Modyfikacje
 - Wysokie dawki Ara-C
 - Analog puryn (fludarabina, 2-CDA)
 - 6-TG
 - etoposid

Pierwotny cel leczenia indukującego- remisja całkowita

- Odsetek mieloblastów w szpiku < 5%, prawidłowy rozmaz krwi
- Liczba płytek >100 G/L
- Liczba granulocytów >1G/L
- Ustąpienie cech zajęcia narządów w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych

Leczenie poremisyjne

- Intensyfikacja/konsolidacja
 - Wysokie dawki Ara-C, antracykliny
- alloHSCT
- autoHSCT
- Leczenie podtrzymujące remisję
 - Niskie dawki Ara-C, 6-TG, antracykliny

Wskazania do alloHSCT

- Pierwsza remisja całkowita (CR1):
 - AML z grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego pośredniego i wysokiego
- Druga i kolejna remisja całkowita (> CR1):
 - Niezależnie od wyjściowego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego

Wyniki alloHSCT od dawcy rodzinnego w AML z prawidłowym kariotypem wg ryzyka molekularnego

Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia

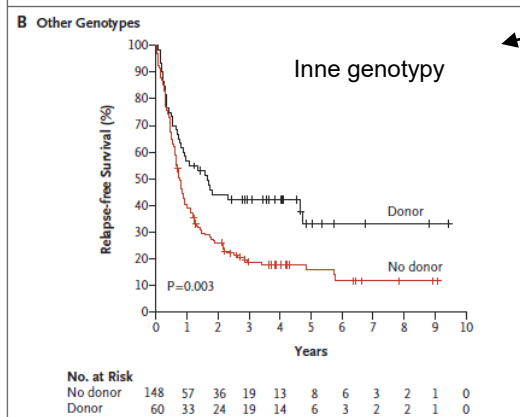
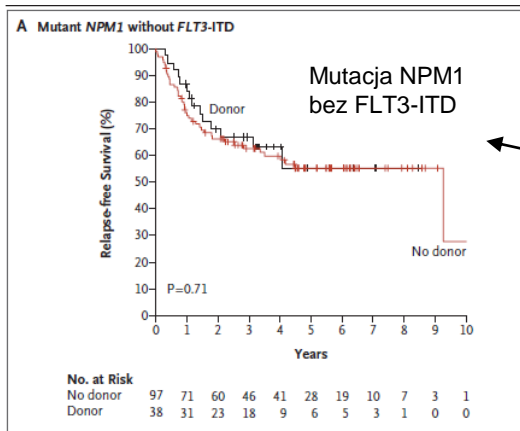


Figure 3. Relapse-free Survival among Patients in Whom a Complete Remission Was Achieved, According to the Availability of an HLA-Matched Related Donor. Data are shown for patients with mutant *NPM1* without *FLT3-ITD* (Panel A) and for patients with other genotypes, excluding the mutant *CEBPA* genotype (Panel B). Tick marks represent patients whose data were censored at the last time they were known to be alive and in complete remission.

Grupa ryzyka	Zaburzenia cytogenetyczne i molekularne
Korzystne	t(8;21); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) lub t(16;16); <i>CBFB-MYH11</i> Mutacja <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> (prawidłowy kariotyp) Mutacja <i>CEBPA</i> (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie I	Mutacja <i>NPM1</i> oraz <i>FLT3-ITD</i> (prawidłowy kariotyp) „wild-type” <i>NPM1</i> oraz <i>FLT3-ITD</i> (prawidłowy kariotyp) „wild-type” <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie II	t(9;11); <i>MLL3-MLL</i> Zaburzenia cytogenetyczne nie sklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne
Niekorzystne	Inv(3); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11); <i>MLL</i> rearanżacja -5 lub del(5q); -7; abnb(17p); złożony kariotyp

Dohner, European LeukemiaNet, Blood 2010

Wyniki leczenia poremisyjnego u chorych w CR1

- 3-5 letnie przeżycie wolne od choroby 30%-55%

chemioterapia	autoHSCT	alloHSCT
30%-40%	40%-50%	40%- 65%

Leczenie ostrej białaczki promielocytowej -

AML z t(15:17)/ gen *PML/RAR-alfa*

Odrębności AML z t(15;17)

- Obraz kliniczny: w 80% objawy skazy krwotocznej
 - ziarnistości promielocytów zawierają białka indukujące fibrylizę i wykrzepianie śródnaczyniowe
- Indukcja remisji, intensyfikacja i leczenie podtrzymujące oparte na kwasie all-trans retynowym (ATRA) podawanym w skojarzeniu z antracyklinami
 - możliwe również leczenie skojarzone z zastosowaniem ATRA i trójtlenku arsenu
- ATRA indukuje dojrzewanie promielocytów, co zmniejsza ryzyko DIC
- Wysoki odsetek CR: 85%
- Przeżycie 3-5 letnie chorych w CR1 ponad 75%
- Leczenie za pomocą SCT chorych z dodatnią chorobą resztkową w badaniu met. FISH lub badaniu molekularnym metodą PCR lub po nawrocie choroby

RAR-alfa: gen kodujący receptor dla retinoidów, zaburzenie funkcji receptora prowadzi do zaburzeń dojrzewania granulocytów (i gromadzenia się promielocytów), w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi na prawidłowe stężenia retinoidów

Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne- podział immunologiczny

- ALL pochodzące z linii B-komórkowej (80%)
 - Pre-pre-B (pro-B): CD19, CD22
 - Common: CD19, CD22, CD10
 - Pre-B: CD19, CD22, Ig cyt
 - Mature-B (typ dojrzały): CD19, CD22, Ig pow
- ALL pochodzące z linii T-komórkowej (20%)
 - Pre-T: CD7, cyt CD3 (CD2, CD5)
 - Intermediate-T (typ pośredni): CD7, CD1a, CD4 i CD8, cytCD3
 - Mature- T (typ dojrzały): CD7, CD2, CD3, CD4 lub CD8

cyt- antygeny cytoplazmatyczne

Podział chorych na grupy ryzyka

1. Grupa ryzyka standardowego

2. Grupa ryzyka wysokiego

Klasyczne czynniki ryzyka:

- wysoka leukocytoza > 30 G/L (T-ALL > 100G/L)
- starszy wiek > 35 lat
- brak remisji po 4 tygodniach indukcji
- t(4;11), hipodiploidia

Nowy czynnik ryzyka:

Najważniejszy, niezależny czynnik prognostyczny:

dotąd minimalna choroba resztkowa w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym (0,1-0,01% komórek białaczkowych w szpiku) w okresie remisji całkowitej

3. Grupa ryzyka bardzo wysokiego

t (9;22)- chromosom Philadelphia (Ph) i/lub gen fuzyjny *BCR/ABL*
25%-30% dorosłych chorych na ALL!

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

- **Indukcja remisji**

- 4-8 tygodniowy blok chemioterapii
- sterydy, antracykliny, winkrystyna, L-asparaginaza
- W ALL Ph dodatkowo- IMATYNIB równolegle z chemioterapią

- **Konsolidacja (intensyfikacja) remisji**

- 8 tygodniowy blok chemioterapii
- Cyklofosfamid, metotreksat (Mtx), arabinozyd cytozyny (AraC), 6-MP
- W ALL Ph dodatkowo- IMATYNIB

- **Leczenie poremisyjne**

- alloHSCT (+ imatynib w ALL Ph dodatkowo)
- autoHSCT i leczenie podtrzymujące remisję (imatynib w ALL Ph dodatkowo)
- chemioterapia podtrzymująca remisję (imatynib w ALL Ph dodatkowo)

- **Profilaktyka / leczenie zmian w OUN**

- Dokanalowe podawanie MTx/Ara-C/sterydów

Leczenie za pomocą transplantacji komórek krwiotwórczych- wskazania

- **Allo HSCT**

- Wszyscy chorzy posiadający dawcę z wyjątkiem chorych z grupy ryzyka standardowego, z ujemną chorobą resztkową w okresie remisji całkowitej

- **Auto HSCT**

- Chorzy z grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego nie posiadający dawcy rodzinnego, u których uzyskano głęboką odpowiedź (ujemna choroba resztkowa) w okresie leczenia poremisyjnego

Leczenie za pomocą transplantacji komórek krwiotwórczych

- **Standardowe mieloablacyjne przygotowanie („kondycjonowanie”) do HSCT**
 - Napromienianie całego ciała (TBI) 12 Gy
 - Cyclofosfamid 120 mg/kg
- Źródło komórek hematopoetycznych
 - Szpik
 - Krew obwodowa
 - Krew pępowinowa

Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

- **Dorośli**

- remisja całkowita (CR) 90-95%
- przeżycie wolne od choroby (LFS) 40-60%

- **Dzieci**

- remisja całkowita (CR) 95-99%
- przeżycie wolne od choroby (LFS) 70-80%

Nowe leki i metody

- **Nowe leki**
 - **Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji: oporność/nawrót choroby**
 - dazatynib
 - nilotynib
 - **Przeciwciała monoklonalne- postacie chemioporne/nawrót**
 - anty CD20
 - antyCD52
 - Blinatumomab (anty-CD19)
 - **Nowe cytostatyki- nawroty choroby, postacie chemioporne/nawrót**
 - Nelarabina- ALL z linii T-komórkowej
 - lofarabina